

# Management von Stabilitätsprüfungen

## Ein LIMS unterstützt die komplexe und stark regulierte Stabilitätsprüfung von Medikamenten

Planung, Verwaltung und Durchführung von Stabilitätsprüfungen sind komplex und strengen nationalen und internationalen Gesetzen und Richtlinien unterworfen. Gerade bei pharmazeutischen Produkten müssen die chemische und physikalische Stabilität über die Dauer der Haltbarkeit nachgewiesen werden. Intelligente Stabilitätsprüfungssysteme unterstützen diesen komplexen Prozess. Doch auch der Einsatz eines computergestützten Systems in der pharmazeutischen Entwicklungs- und Routineanalytik unterliegt Gesetzen und Richtlinien. Deshalb kommt der Validierung bei der Einführung eines solchen Systems zur Stabilitätsprüfung eine besonders hohe Bedeutung zu.

### ► Firmeninfo: Maqsima GmbH

Die Maqsima GmbH ist ein nach ISO 9001:2000 zertifiziertes Unternehmen. Mit den internen Qualifizierungsmaßnahmen während des gesamten Entwicklungsprozesses und der hohen Fachkompetenz im Bereich Validierung bietet die Firma umfangreiche Serviceleistungen bei Einführung und Validierung von Maqsima LAB sowie des Stabilitätsprüfungssystems Maqsima LAB/ SP.

Eine der großen Herausforderungen bei der Stabilitätsprüfung besteht in der Schaffung effizienter Möglichkeiten, um den Gesamtüberblick über die aktuelle Prüfsituation zu wahren und zugleich eine schnelle Zugangsmöglichkeit zu den Detaildaten zu ermöglichen. Unterschiedliche Kategorien der Stabilitätsprüfungen haben ihre Besonderheiten. Entwicklungsstabilitäten sind geprägt von kurzen Laufzeiten und von wenig

starrten Prüfvorgaben, während Dossierstabilitäten durch lange Laufzeiten, starre Prüfpläne und ein hohes Datenaufkommen gekennzeichnet sind.

Laborinformations- und Managementsysteme (LIMS) sind in erster Linie probenorientiert und nicht auf eine studienorientierte Arbeitsweise ausgerichtet. Stabilitätsprüfungen sind meist über einen langen Zeitraum angelegte Studien mit einer festgelegten Abfolge von Prüfterminen. Diese Herausforderungen können nur speziell darauf ausgerichtete Stabilitätsprüfungssysteme bewältigen.

Ein solches Stabilitätsprüfungssystem ist Maqsima LAB/ SP, ein System der neuesten Generation. 2003 wurde es von der Maqsima GmbH, einem Unternehmen der TÜV Saarland Gruppe, in Zusammenarbeit mit einem führenden deutschen Pharma-Unternehmen entwickelt. Maqsima LAB/ SP basiert auf dem schon seit 1995 durch die i-punkt-software GmbH etablierten Stabilitätsprüfungssystem Labora Stabil, implementiert ist es auf modernster Java-Technologie.

### Maqsima LAB/ SP behält den Überblick

Abbildung 1 zeigt den Prozess der Stabilitätsprüfung und wie das Stabilitätsprüfungssystem Maqsima LAB/ SP mit seinen unterschiedlichsten Modulen diesen Prozess unterstützt. Die Basis dazu bildet die Stammdatenverwaltung zur Pflege von Daten wie z.B. Prüfplänen mit Spezifikationen, Packmitteln oder Lagerorten. Prüfrelevante Stammdaten wie beispielsweise Prüfplan oder Prüfverfahren unterliegen einer Revisionierung. Der Stabilitätsprüfauftrag (SPA) bietet die Möglichkeit, mehrere Einlagerungen einer Charge bei unterschiedlichen Lagerbedingungen zusammenzufassen. Dies gewährleistet einen besseren Überblick über die teilweise über mehrere Jahre laufenden Stabilitätsprüfungen. Einlagerungen unterschiedlicher Produkte bei unterschiedlichen Lagerbedingungen oder mit unterschiedlichen Packmitteln können innerhalb eines Stabilitätsprüfauftrages definiert werden.

Durch Auswahl eines Zeitschemas und eines Prüfplans wird das Prüf-



Abb. 1: Abwicklung des Stabilitätsprüfungsprozesses in Maqsima LAB/ SP: Prüfpläne mit Spezifikation, dem Packmittel oder den Lagerorten werden als Stammdaten gepflegt; mit dem Stabilitätsprüfauftrag (SPA) lassen sich die einzelnen Prüfungen, die mitunter mehrere Jahre laufen, verfolgen und dokumentieren.

Tab. 1: Auszug aus den Eigenschaften des Stabilitätsprüfungssystems Maqsima LAB/ SP: Alle Aktionen in Maqsima LAB/ SP werden im Hintergrund protokolliert und stehen in der Historie über den Audit Trail jederzeit zur Verfügung. Damit ist der valide Einsatz des Systems sichergestellt.

Zugriffsschutz	✓	Userverwaltung Umfangreiches Rechtemanagement Anmelde-System Automatisches Abmelden nach Zeitfrist
Audit Trail	✓	Protokollierung aller Aktionen und Objektzugriffe Nicht überschreibbar, nicht manipulierbar Zugänglich für Inspektoren
Datenverfügbarkeit und Migrationsfähigkeit	✓	Speicherung aller Daten in normalisiertem Datenmodell Verwendung von Standard ANSI SQL Datenbanken Zugriffsschutz Retrievalfähig für Auditoren Speicherung verwendeter Rechenmethoden mit den Resultaten
Sonstige Features	✓	Freitextbemerkungen in allen Erfassungssituationen Farbliche Markierung abnormer Daten und Ereignisse
Validierung	✓	Qualifizierung der Software als Basis für eine erfolgreiche und kosteneffiziente Validierung beim Kunden Auslieferung eines umfassenden Validierungspakets an Kunden Unterstützung des Kunden bei allen Validierungsschritten

schema für diese Einlagerung festgelegt („Was muss wann mit wie vielen Messungen geprüft werden?“ Und: „Wie viele Muster müssen dafür eingelagert werden?“). Durch das automatische Einbuchten der im Prüfschema definierten Musteranzahl und das automatische Abbuchten der Muster bei Eröffnung des Prüftermins werden in der Lagerverwaltung die Bestände in den Klimakammern geführt und können dort auch manuell bearbeitet werden. Die Ergebnisse der Prüfungen können in umfassender Art und Weise, unter anderem mit Formelverknüpfungen zwischen unterschiedlichen Prüfergebnissen, Mehrfachmessungen oder freien Wertebereichen, zurückgemeldet werden.

Die Überprüfung der Ergebnisse der einzelnen Prüftermine, Einlagerungen und Stabilitätsprüfungsaufträge erfolgt automatisch nach Abgleich der Messwerte mit den Sollvorgaben der Prüfpläne. Die automatische Beurteilung kann bei Bedarf manuell mit entsprechenden Berechtigungen unter Eingabe einer Begründung abgeändert werden. Alle Aktionen in Maqsima LAB/ SP werden im Hintergrund protokolliert und stehen in der Historie über den Audit Trail jederzeit zur Verfügung (Tab. 1).

### Alle Funktionalitäten in einem System

Im Laufe der Stabilitätsstudie entstehen sehr viele Daten, die in verschiedenen Berichten dargestellt werden müssen, wie z.B. Zertifikate, Stabilitätsberichte oder weitere komplexe Berichte. Beispielsweise der jährliche Product Quality Review, das europäische Pendant zum Annual Product Review in den USA, des-

sen Aufnahme in den GMP-Leitfaden geplant ist. Dieser Review muss Daten und deren kritische Bewertung unter anderem aus den Bereichen der Stabilitätsprüfungen enthalten. Ein Großteil dieser Daten wird in einem LIMS gepflegt und wird aus diesem System heraus oft in unterschiedlicher Form zusammengestellt. In Kombination mit dem LIMS Maqsima LAB/ SP wird das Auswertomodul Maqsima Reporter (BO) diesen Anforderungen in sehr einfacher Art und Weise gerecht.

Zukünftig werden die Funktionalitäten des Basis-LIMS Maqsima LAB und Maqsima LAB/ SP in einem einzigen System vereint sein. Die seit kurzem verfügbare Version dieses neuen Produktes enthält Weiterentwicklungen, die gerade für den Einsatz im pharmazeutischen Labor sehr wichtig sind. Hierzu zählen die detaillierte Abbildung regulatorisch geforderter Prüfungen, wie z.B. Dissolution, Content Uniformity oder Reinheit, und umfassende Freigabestrategien in Abhängigkeit von Auftragsarten unter Berücksichtigung des Vier-Augen-Prinzips.

**Maqsima auf der Ilmac Halle 1.1, Stand D61**

**Dr. Simone Houy**  
houy@maqsima.de

**Kontakt**  
Maqsima GmbH  
Andreas Kessler  
Am TÜV 1  
66280 Sulzbach  
kessler@maqsima.de  
www.maqsima.de