

Datenintegrität gemäß den ALCOA+ Prinzipien

Angewandt auf den Datenmanager Memograph M RSG45 in Kombination mit der Analyse- und Auswertesoftware Field Data Manager FDM.



Inhalt

2

Einführung

3

Was steht hinter den ALCOA/ALCOA+ Prinzipien?

4

Zielsetzung

5

Systemarchitektur und Datenfluss

6

Anwendung der ALCOA/ALCOA+ Prinzipien und Unterstützung durch das Erfassungssystem

8

Zusätzliche Systemfunktionalitäten zum Schutz und Gewährleistung der Datenintegrität

8

Zusammenfassung

9

Unsere Kompetenz

Einführung

Datenintegrität ist ein essenzieller Bestandteil der Qualitätssicherung in der Life Sciences Industrie. Besonders bei der Arzneimittelproduktion müssen die Prozesse strengen Anforderungen gerecht werden, um die Qualität der Endprodukte konstant und nachweislich zu gewährleisten. Nur dann kann die Wirksamkeit von Pharmazeutika sichergestellt und gleichermaßen das Risiko von Nebenwirkungen und Gesundheitsschäden aufgrund von Fehlern in Produktionsprozessen für Patienten verringert werden. Regulierungsbehörden legen fest, wie und in welchem Umfang Produzenten ihre Verfahren datentechnisch erfassen und langfristig dokumentieren müssen.

Mithilfe moderner Mess- und Regeltechnik werden entlang der gesamten Wertschöpfungskette große Datenmengen erfasst. Diese sind nicht nur zur exakten Steuerung der Anlagen erforderlich. Sie dienen insbesondere auch dem Zweck, die qualitätsrelevanten Parameter aller Produktionschargen lückenlos und nachvollziehbar zu dokumentieren, sowie zu jedem Zeitpunkt verfügbar zu machen.

Der Inhalt dieses Whitepaper erläutert das ALCOA/ALCOA+ Konzept, seine Anwendung in der Life Sciences Industrie und wie moderne Lösungen zur Datenerfassung, Datenarchivierung und Analyse den Anwendern helfen, die Anforderungen an Datenintegrität zu erfüllen.

Weltweite regulierende Behörden und Vereinigungen wie die International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), die U.S. Food and Drug Administration (FDA) sowie die European Medicines Agency (EMA) haben Leitfäden zur Gewährleistung von Datenintegrität veröffentlicht. Diese legen unter anderem das ALCOA/ALCOA+ Prinzip zur Dokumentationspraxis zugrunde. Das Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) sowie die Weltgesundheitsorganisation (WHO) befinden sich in der Entwurfsphase (Stand11/2020) entsprechender Leitfäden, auch dort wird auf das ALCOA/ALCOA+ Prinzip verwiesen. Mit den ALCOA/ALCOA+ Prinzipien ergibt sich hiermit eine weltweit einheitliche Herangehensweise zur Sicherstellung der Datenintegrität.

Was steht hinter den ALCOA /ALCOA+ Prinzipien?

Hierbei handelt es sich um ein Akronym und besteht aus den Aspekten:

- **Attributable (zuordenbar):** Information wird so gespeichert, dass sie einer Person oder einem Computer System eindeutig zugeordnet werden kann.
- **Legible (lesbar):** Die Daten müssen in einer Form erfasst sein, dass zu jeder Zeit eine verständliche Zurückverfolgung und Reproduzierbarkeit möglich ist.
- **Contemporaneous (zeitgenau):** Daten werden zum Zeitpunkt ihrer Entstehung aufgezeichnet und beobachtet.
- **Original (original):** Alle Daten müssen im Original erfasst werden, um Prozesse nachvollziehbar zu machen. Sie müssen in ihrer originären Form gespeichert und vorgehalten werden.
- **Accurate (korrekt):** Daten werden wahrheitsgetreu, vollständig, valide und verlässlich gespeichert. Hierbei sind angemessene Prozessstrukturen und Kontrollmechanismen notwendig.

Durch den Anhang „+“ wird das ALCOA Akronym noch erweitert um folgende Aspekte:

- **Complete (vollständig):** Die Vollständigkeit der Daten ist gegeben. (z. B. auch von Wiederholungen von Tests)
- **Consistent (konsistent):** Alle Elemente, z. B. die zeitliche Abfolge von Ereignissen, sind in chronologischer Reihenfolge und mit entsprechendem Datums- und Zeitstempel versehen.
- **Enduring (langlebig, beständig):** Die Speicherung sollte auf geeigneten Speichermedien (als Papierversion oder elektronisch) erfolgen, sodass die Verfügbarkeit über den gesamten Aufbewahrungszeitraum sichergestellt ist.
- **Available (verfügbar):** Über die gesamte Lebensdauer sollen Daten, z. B. für eine Inspektion, abgerufen werden können.



Definition Datenintegrität

Datenintegrität wird als der Umfang definiert, in welchem erfasste Daten vollständig, konsistent, genau, vertrauenswürdig und zuverlässig sind. Zudem beinhaltet Datenintegrität auch, dass die aufgeführten Merkmale während des gesamten Datenlebenszyklus, also von der Generierung bis zum endgültigen Löschen, erhalten bleiben. Die Daten sollen auf sichere Weise gesammelt und aufbewahrt werden, sodass sie zuordenbar, lesbar, zeitgenau erfasst, original (oder in Form einer zertifizierten Kopie) und korrekt sind. Um dies zu gewährleisten, sind angemessene Qualitäts- und Risikomanagementsysteme, einschließlich der Einhaltung fundierter wissenschaftlicher Grundsätze und guter Dokumentationspraktiken notwendig.



Autoren

Philipp Zumoberhaus, Head of Global Program Management Execution, Endress+Hauser Group Services AG

Sylvia Del Sorbo, Validation Manager Life Sciences Industry Support, Endress+Hauser Group Services AG

Joachim Hajek, Global Product Manager, Endress+Hauser Temperature and System Products

Zielsetzung

Dieses Whitepaper stellt die ALCOA/ALCOA+ Prinzipien angewandt auf den Endress+Hauser Datenmanager Memograph M RSG45 in Verbindung mit der Auswerte- und Analysesoftware Field Data Manager FDM dar. Anhand der ALCOA/ALCOA+ Attribute und der Zuweisung auf die Systemfunktionalitäten sowie des internen Daten-handlings über den kompletten Daten-Lebenszyklus wird

die Konformität mit den ALCOA/ALCOA+ Prinzipien dargestellt und bietet den Anwendern aus den Industrien Life Sciences sowie Lebensmittel und Getränke* eine wichtige Hilfestellung zur Auswahl, Bewertung, aber auch Validierung und Verifizierung dieses Datenerfassungssystems und seiner Anwendung im Kundenprozess dar.

*Die Lebensmittel- und Getränkeindustrie wird in diesem Whitepaper nicht spezifisch behandelt. Die ALCOA/ALCOA+ Prinzipien werden hier jedoch in gleicher Weise vermehrt angewendet.



Systemarchitektur und Datenfluss

Datenintegrität muss betrachtet und gewährleistet werden von der Übergabe der Rohdaten von einem Prozesssensor, Erfassung im Zielsystem bis hin zur finalen Speicherung in einer geeigneten Datenbank oder wo gefordert in einer Dokumentation als Ausdruck in Papierform. Zu den Daten gehören jedoch nicht nur Messwerte sondern auch Diagnosedaten (Identifikation, Status, Fehler- und Ereignisdaten) sowie Eingriffe und Eingaben von Anwendern oder von anderen automatisierten Systemen. Diese Diagnosedaten, Eingriffe und Eingaben werden in einem sicheren Logbuch, dem sogenannten “Audit-Trail” erfasst. Zu letzterem Punkt ist auch auf das Endress+Hauser Whitepaper (WP01028L) zu verweisen, welches speziell die Konformität zu den

FDA 21 CFR Part 11 Anforderungen hinsichtlich elektronischer Aufzeichnungen und elektronischer Unterschriften behandelt. Untenstehende Systemarchitektur veranschaulicht die Systemgrenzen, Datenübergänge sowie den Datenfluss innerhalb der Datenerfassung mit Memograph M und der Field Data Manager Software. Das System erlaubt dem Kunden eine Backup- und Restore-Strategie zu implementieren. Die Daten können aus dem System exportiert werden (CSV, PDF, Papiausdruck). Die Rohdaten verbleiben im System und können bei Inspektionen zu einer Verifizierung digital herangezogen werden.

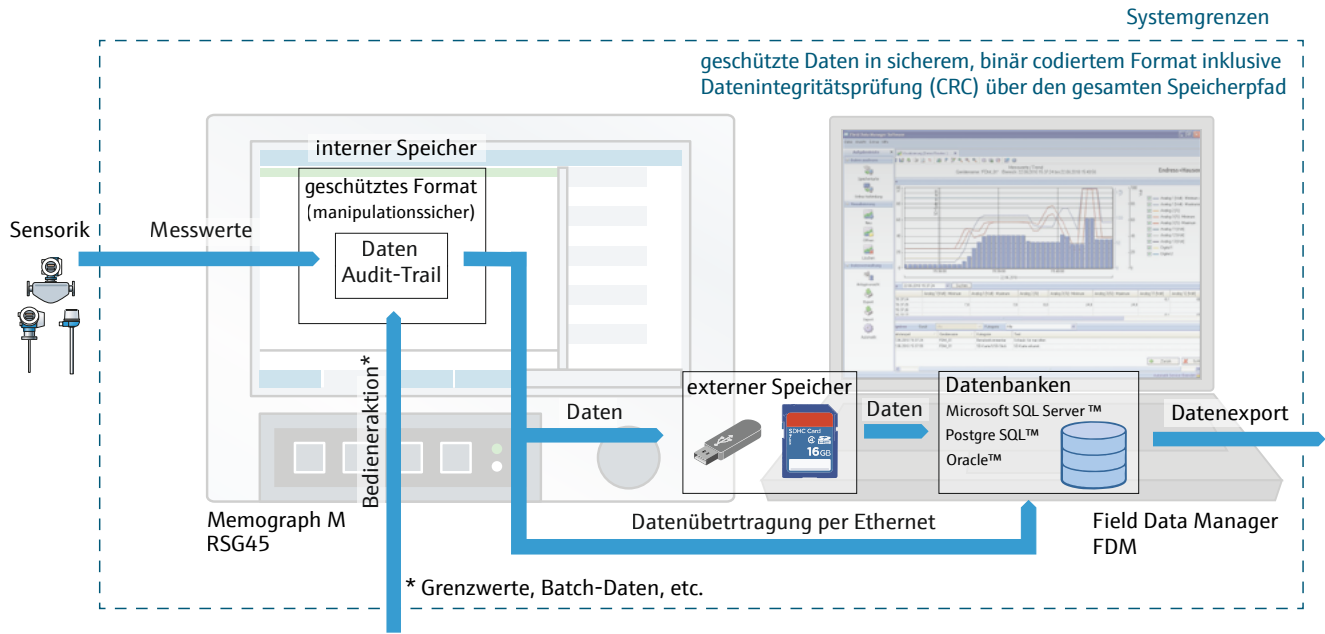


Abbildung (1) Systemarchitektur und Datenfluss

Anwendung der ALCOA/ALCOA+ Prinzipien und Unterstützung durch das Erfassungssystem

Anhand der folgenden Aufstellung ist ersichtlich mit welchen Produktmerkmalen und Systemfunktionen die ALCOA/ALCOA+ Anforderungen durch Memograph M und Field Data Manager umgesetzt werden.

Anforderung	Umsetzung im System	Anmerkung
Attributable (zuordenbar)	Die Prozessdaten werden über angeschlossene Sensoren erzeugt, die Herkunft der Daten bzw. die Identität der Sensoren werden über Seriennummer, Messtellenbezeichnung, etc. automatisch vom System erfasst und den Messwerten zugeordnet. Das integrierte Benutzermanagement (nach FDA 21 CFR Part 11) erlaubt nur mit Name, ID und Passwort angemeldeten Benutzern Eingaben am System gemäß ihrer Zugriffsberechtigung und Funktion. Alle Eingaben von Benutzern, aber auch Diagnose- und Fehlermeldungen werden mit Datum und Zeitstempel versehen, Identifikationsdaten des Aktors (Nutzer, Sensor) sowie Zusatzinformation werden in Klartext im Audit-Trail erfasst und gespeichert.	Automatisierte, fälschungssichere Zuordnung und Speicherung aller Daten Benutzermanagement siehe Abb. (2)
Legible (lesbar)	Messwerte werden nach der Erfassung in elektronische Datensätze konvertiert und vom System inkl. Einheiten auf dem Display, per Webserver oder in FDM in Form von numerischen oder grafischen Anzeigen (Kurven-, Balken- oder Kreisdiagrammen) dargestellt. Informationen im Audit-Trail werden für den Anwender in Tabellenform mit Such- und Filterfunktionen dargestellt. Übersichtliche Ausdrücke in Papierform oder als PDF Dokument gewährleisten die Lesbarkeit für Inspektionen, Validierung und Auditierung.	Alle Informationen in verständlicher Klartextdarstellung in numerischer, tabellarischer oder grafischer Form, vgl. auch WP01028L09 FDA 11.10(b) Konformität
Contemporaneous (zeitgenau)	Alle Messdaten werden in Echtzeit erfasst und verarbeitet, die minimale Abtastrate des Memograph M beträgt 100ms. Über eine interne Echtzeituhr (Real Time Clock RTC) werden alle Datensätze und Ereignisse mit Datum und Zeitstempel versehen. Sind der RSG45 sowie die Software FDM in einem Kundennetzwerk eingebunden, können Funktionalitäten zur Synchronisierung der Systemzeit (z.B. NTC Verfahren) genutzt werden.	Synchronisierte Echtzeiterfassung aller Datensätze
Original (original)	Erfasste Datensätze werden innerhalb der Systemgrenzen in einem verschlüsselten binären Dateiformat gehandhabt. Bei allen Datenspeichervorgängen sowie Übergängen zwischen den Teilsystemen findet eine zyklische Redundanzprüfung (englisch cyclic redundancy check, CRC) statt. Durch diese Maßnahmen wird die Nicht-Manipulierbarkeit der Daten und damit deren Originalität gewährleistet	
Accurate (korrekt)	Alle Messwerte und Eingaben werden mit Beginn der Erfassung rein digital behandelt. Die Erfassung und Speicherung erfolgt in sehr hoher Auflösung (32-bit Floating Wert). Daten werden mit Referenz auf die Quelle (Sensor), Benutzer und Datum/Zeitstempel verschlüsselt abgespeichert. Das verwendete CRC Verfahren erlaubt zudem fehlerhafte Datensätze zu erkennen und als fehlerhaft zu kennzeichnen.	vgl. auch WP01028L09 FDA 11.10(a) Konformität
Complete (vollständig)	Alle Daten (Messdaten, Eingaben von Benutzern, elektronische Unterschrift) werden zusammen in einer Datei gespeichert. Änderungen und Eingaben von Benutzern werden mit „alter Wert, neuer Wert und Änderungsgrund“ abgespeichert. Jeder Datensatz erhält eine Datum und Zeitsignatur, die zeitlich exakte Reihenfolge und Vollständigkeit der Datensätze werden damit von der Erfassung bis zur Weiterverarbeitung gewährleistet.	

Anforderung	Umsetzung im System	Anmerkung
Consistent (konsistent)	Die Daten werden mit dem digitalen Datenmanager Memograph M RSG45 möglichst nahe am Prozess erfasst und als Rohdaten gespeichert. Der Audit-Trail läuft immer als nicht anhaltbare Systemroutine, diese kann nicht rückgesetzt oder abgeschaltet werden. Über die synchronisierte und in den Datensätzen mitgeführte Systemzeit wird die Datenkonsistenz von der Erfassung, Übergabe an die Datenbank bis auf den Ausdruck auf dem Diagramm in Papierform gewährleistet.	
Enduring (langlebig, beständig)	Alle Daten werden im Memograph M auf Speichermedien (nichtflüchtige Speicher, SD-Karten) abgelegt welche nach industriellen Standards spezifiziert sind. Nichtflüchtiger Speicher (RAM) wird über eine Batterie gepuffert, im Falle, dass die Stromversorgung unterbrochen wird, sorgt eine interne Notroutine zur zusätzlichen Sicherung der Speicherinhalte. Nach dem Auslesen der Daten durch die Software FDM werden diese in zertifizierten Datenbanken abgespeichert und zur weiteren Verfügung (Analyse, Reporting, Ausdruck, etc.) bereitgestellt. Alle Datenbanken verfügen über sichere Backup- und Recovery-Mechanismen.	Von FDM unterstützte Datenbanken: PostgreSQL™ Microsoft SQL Server™ Oracle™
Available (verfügbar)	Die Daten werden am RSG45 auf einem Display visualisiert oder in der FDM Software dargestellt. Für die Dokumentation und Auditierung können die Daten jederzeit in digitalen Austauschformaten wie PDF, XLS, CSV zur Verfügung gestellt werden. Die Generierung dieser Dateien kann manuell oder in Form einer automatisierten, zeitgesteuerten Stapelarbeit erfolgen. Über sicheren Remote-Zugriff sind die Daten für autorisierte Personen mit entsprechenden Zugriffsrechten jederzeit z.B. für Verifizierungen verfügbar.	Manuelle und automatisierte Exportfunktion

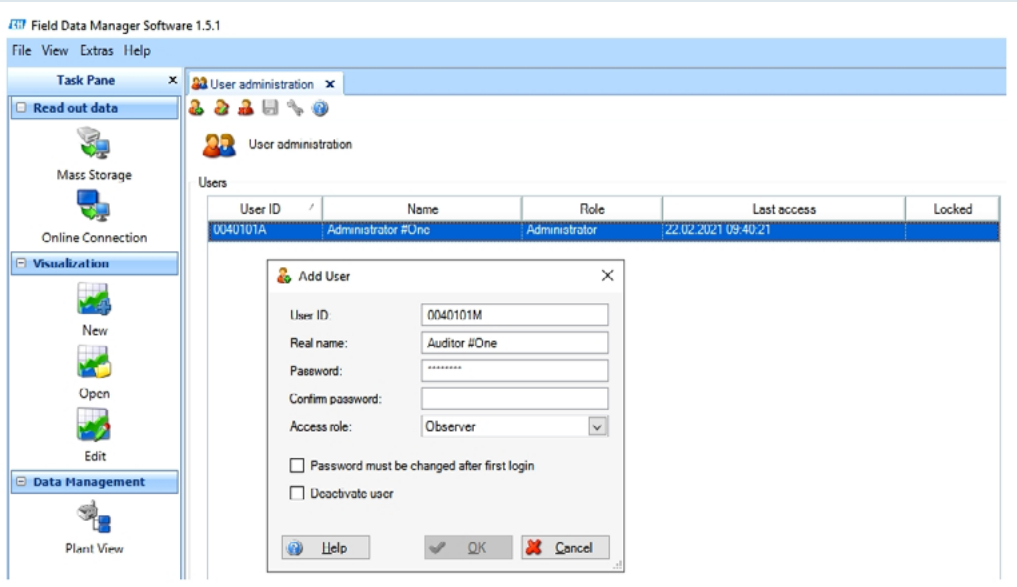


Abbildung (2) Benutzermanagement gemäß FDA 21 CFR Part 11 Anforderungen

Zusätzliche Systemfunktionalitäten zum Schutz und Gewährleistung der Datenintegrität

Neben den oben im Kontext zu den ALCOA/ALCOA+ Prinzipien beschriebenen Systemmerkmalen bieten der Datenmanager Memograph M sowie die Software FDM weitere nennenswerte Produktmerkmale welche die Datensicherheit und Datenintegrität erhöhen.

- Adaptierbare Passwortvorgaben: skalierbare Passwortstärke (Passwortlänge, Sonderzeichen, automatisierte Änderungsvorschrift)
- Sperrung von Benutzern bei mehrfacher Falscheingabe mit Dokumentation im Audit-Trail
- Auto-Logout von Benutzern wenn keine Bedieneraktionen in einem definierbaren Zeitrahmen erfolgen
- Integrierte Versionskontrollen und Originalitätserkennung der installierten Systemhardware und Firmware
- Ein zusätzlicher Änderungs- und Zugriffsschutz ist über Hardwaresperren (Schlüsselschalterabfrage, Klemmenabdeckhaube, Plombierbarkeit von Gehäusen, Schnittstellen und Speicherkartenslots) realisierbar.

Zusammenfassung

Das Endress+Hauser Datenerfassungssystem bestehend aus Datenmanager Memograph M RSG45 und Analyse- und Auswertesoftware Field Data Manager FDM wurde speziell für Anwender aus der Life Science Industrie unter dem Konzept „Quality by Design“ (QbD) entwickelt. Mit seinen systeminternen Funktionen und Produktmerkmalen können die Anforderungen, die sich aus den ALCOA/

ALCOA+ Prinzipien ergeben lückenlos erfüllt werden. Der Anwender erhält ein modernes, automatisiertes System zur Erfassung und Dokumentierung seiner qualitätsrelevanten Prozessdaten, welches ihm ermöglicht seinen Verpflichtungen aus den Vorgaben seitens der Gesetzgebung und regulierenden Gremien und Vereinigungen nachzukommen.

Unsere Kompetenz

Bei der Wahl eines geeigneten Systems zur Datenerfassung ist es wichtig, mehr als nur Produktmerkmale und technisch-funktionale Aspekte zu betrachten. Qualifizierte Anbieter von Mess- und Regeltechnik erfüllen bereits in ihren Entwicklungs- und Fertigungsprozessen die richtigen Voraussetzungen für ein hohes Maß an Produkt- und Datensicherheit. Relevante Zertifizierungen, Qualitätsrichtlinien und Standards spielen dabei eine zentrale Rolle. Sie garantieren, dass angebotene Lösungen an den speziellen Anforderungen und Prinzipien der Anwender in der Life Sciences Industrie ausgerichtet sind. Zu diesen Kriterien gehören:

- Zertifizierte Produkte und Services in Übereinstimmung mit den regulativen Vorgaben (z.B. 21 CFR Part 11, ISPE Records and Data Integrity Guide, ALCOA/ALCOA+)
- Zertifizierungen in Entwicklung und Produktion nach internationalen Standards wie z.B. ISO 9001, ISO 27001 oder IEC 62443 (Industrielle Cybersicherheit)
- Auf die Anforderungen speziell geschulte Mitarbeiter in Entwicklung, Vertrieb und Support
- Durchführung von Validierungsprojekten, externe Schulungen und Consulting bei Projekten
- Inbetriebnahmen, Service und Kalibriermanagement vor Ort beim Kunden

Mit weltweit mehr als 14.000 qualifizierten Mitarbeitern in über 120 Ländern, bietet Endress+Hauser als langjähriger Partner seinen Kunden ein umfangreiches Paket an Produkten und Dienstleistungen zur Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben und Anforderungen der regulierenden Gremien und Vereinigungen.

Weiterführende Informationen zum Thema Datenintegrität in der Life Sciences Industrie sind auf den Webseiten der regulierenden Gremien und Vereinigungen verfügbar:

<https://picscheme.org>

<https://www.who.int/>

<https://www.fda.gov/>

<https://ispe.org/>

<https://www.ema.europa.eu>

[WP01028L09EN_0116](#)



www.adresses.endress.com

WP01159R/09/DE/01.21