

Risiko-orientiert

Reinräume zeit- und kosteneffizient qualifizieren und validieren

Anhand des Beispiels eines Reinraum-Monitoring-Systems skizziert dieser Beitrag ein Vorgehen zur Projektausführung auf der Basis von Risikobewertungen. Eine risiko-orientierte Qualifizierung ist seit den letzten Jahren nicht nur von den regulatorischen Behörden akzeptiert, sondern sogar empfohlen. Dazu müssen die Projektierungs- und die Qualifizierungs- bzw. die Validierungs-Tätigkeiten systematisch geplant, ausgeführt und überprüft werden.

Die immer wiederkehrende Frage bei der Qualifizierung von Anlagen und Systemen sowie bei der Validierung von Prozessen lautet: „Wie viel ist genug?“ Keine Zauberantwort steht parat, und auch in Zukunft wird es keine solche Antwort geben. Die Bedeutung dieser Frage und deren Antwort ist nicht nur von technischer, sondern auch von regulatorischer Natur. Der Grund, warum ein System oder eine Anlage qualifiziert bzw. ein Prozess validiert werden muss, ist der Schutz des Patienten. Schließlich ist das Ziel des Arztes und des Apothekers, die Gesundheit des Patienten zu verbessern und nicht durch fehlerhafte Produkte zu beeinträchtigen. Die Hinweise und Empfehlungen in diesem Artikel gelten ebenfalls sowohl für die Kosmetik- als auch für die Lebensmittel-Industrie

Diese elementare Betrachtungsweise ist auch die der Inspektoren, die Systeme, Anlage und Prozesse überprüfen, um sicherzustellen, dass diese gemäß GMP entwickelt, aufgebaut, installiert und betrieben werden. Da es die Wirtschaftlichkeit eines Prozesses verbietet, alles und endlos zu qualifizieren und validieren, müssen Methode und Vorgehen definiert werden, um ohne Minimalis-

mus das Richtige effizient zu tun. Ein mögliches und gleichzeitig akzeptiertes Vorgehen ist, die qualifizierungs- bzw. die validierungsrelevanten Entscheidungen basierend auf Risikobewertungen zu treffen. Der Beitrag beschreibt und erläutert dieses risiko-orientierte Vorgehen anhand eines einfachen Beispiels: ein Reinräume-Monitoring-System (RRMS). Dabei werden die Hinweise aus GAMP4 (Leitfaden zur Validierung automatisierter Systeme) und aus dem Leitfaden für die Validierung von Prozesssteuerungen (VPCS Guide: Validation of Process Control System) als Referenz berücksichtigt.

Grundlage der Risikobewertung

Damit Risikobewertungen effizient und durchgängig durchgeführt werden, sollten deren Ergebnisse nachvollziehbar dokumentiert werden: Das heißt, dass die Bewertungsgrundlagen, wie beispielsweise Prozessbeschreibung oder Anlagendokumenta-

1: Risiko-orientiertes Vorgehen ist eine Chance, Planung, Ausführung und Betreiben von Reinräumen effizient zu gestalten



Yves Samson, Geschäftsführer, Kereon



Bild: Merck

2: Kernfragen für ein SRA

- ✓ Ist das System von regulatorischen Auflagen betroffen?
- ✓ Ist das System sicherheitsrelevant?
- ✓ Ist das System umweltschutz-relevant?
- ✓ Ist das System kritisch für mein Geschäft?
- ✓ Was ist die Tragweite eines Versagens des Systems?

tion, sowie Bewertungsprozess und -ergebnisse systematisch definiert und dokumentiert werden sollten. Darüber hinaus sollten die Ergebnisse einer Risikobewertung regelmäßig überprüft werden, um ihre Richtigkeit sicherzustellen. Da der Risikobewertungsprozess iterativ ist, werden die Ergebnisse im Laufe der Planung verfeinert und vertieft. Gemäß GAMP4 und VPCS kann der Prozess zur Risikobewertung die folgenden Schritten enthalten:

Schritt 0: Erkennen der verschiedenen Risiko-Szenarien;

Schritt 1: Risiko-Klassifizierung; Ermitteln der Auftrittswahrscheinlichkeit des Risikos und dem Grad der geschäftlichen Auswirkungen;

Schritt 2: Bestimmen der Priorität; Bewerten der Entdeckungswahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit der eruierten Risiko-Klasse;


Schritt 3: Festlegen der vorbeugenden Maßnahmen aufgrund der Beziehung zwischen dem Gefahrenpotenzial einer Komponente und ihrem Einfluss auf das System.

Dabei ist es wichtig, den Fehlern mit einer niedrigen Entdeckungswahrscheinlichkeit insbesondere bei hoch klassifizierten Risiken besondere Beachtung zu schenken. Dieser Grundprozess kann natürlich mit weiteren Methoden wie FMEA (Failure Mode Effect Analysis), HAZOPS (Hazard Operability Study), HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points Study) oder CHAZOP (Computer Hazard and Operability Study) ergänzt und erweitert werden.

Planung ist entscheidend

Ziel einer effizienten Planung ist es unter anderem, den Verlust von Informationen, das Übersehen von Risiken, das Wiederholen von Entscheidungen (und deren Prozesse) aufgrund unzureichender Dokumentation und/oder Entscheidungsgrundlagen zu verhindern. Daher sollte der Planungsprozess

3: Funktionalitäten eines RRMS

-  Visualisieren
-  Bedienen
-  Überwachen
-  Alarmieren
-  Protokollieren

ermöglichen, eine lückenlose und rückverfolgbare Dokumentation zu erstellen.

Die Grundlage für jede Qualifizierung ist die Planung. Die Frühphase der Planung – zwischen der Bedarfserkennung und der Fertigstellung der Benutzeranforderungen – sollte nicht unterschätzt werden. Bei der Einleitung eines Projektes – zum Beispiel zur Anschaffung eines Systems oder einer Anlage, zur Auslegung eines Prozesses – müssen immer die geschäftlichen Bedürfnisse im Vordergrund stehen. Egal wie hoch entwickelt oder innovativ Systeme oder Anlagen sind – sie sind kein Selbstzweck.

Die Wahrnehmung der geschäftlichen Bedürfnisse ist grundlegend, weil alle weiteren Begründungen und Entscheidungen auf diese „Ur-Bedürfnisse“ basieren werden. Sehr oft stellen diese Bedürfnisse die klarsten und eindeutigsten Grundanforderungen zum System bzw. zur Anlage dar. Deswegen müssen sie klar genug formuliert und eindeutig identifiziert werden, um während der Projektierungs- und Ausführungsphasen auf dieser Basis die verschiedenen Risikobewertungen ausführen zu können.

Funktionale Anforderungen an ein RRMS

Während des Erstellungsprozesses der Benutzeranforderungen, sprich des Lastenheftes, sollte eine Risikobewertung stattfinden. Diese Bewertung betrifft das Gefahrenpotenzial des Systems. Dieses so genannte

„System Risk Assessment“ (SRA) beantwortet die Frage: „Wie kritisch ist das System für meinen (GMP)Prozess?“. Bild 2 beinhaltet wichtige Fragen, die bei der Durchführung des SRAs beantwortet werden sollten.

Nach dem Fertigstellen der Benutzeranforderungen werden so genannte Funktionale Spezifikationen, sprich das Pflichtenheft oder auch Applikations-Pflichtenheft genannt, erarbeitet.

Wenn Reinräume bei einem Produktionsprozess benötigt werden, geschieht dies, um definierte und kontrollierte Umgebungsbedingungen zu schaffen. Diese müssen gemäß regulatorischer Auflagen definiert, erfasst, visualisiert, überwacht, alarmiert sowie gegebenenfalls protokolliert werden. Um diese Reinräume möglichst alarmfrei betreiben zu können, sollten die Grenzwerte an die verschiedenen Betriebszustände, wie zum Beispiel Ruhezustand, Betrieb oder Reinigung, angepasst werden. Bild 3 zeigt eine Zusammenfassung dieser Basisfunktionalitäten eines RRMS.

Die in der Funktionalen Spezifikation beschriebenen Funktionalitäten sollten als Grundlagen für die Durchführung des so genannten „Functional Risk Assessment“ (FRA) dienen. Dabei müssen nicht alle Funktionalitäten einzeln, sondern können gruppenweise bewertet werden. Bild 3 liefert diesbezüglich eine konsistente und durchgängige Grundlage.

Der eingangs beschriebene Risikobewertungsprozess ist bei der Durchführung dieses FRA besonders nützlich, da Risiko-Szenarien, Auftretis- und Entdeckungswahrscheinlichkeit sowie Tragweite im direkten Bezug mit den verschiedenen Funktionalitäten bewertet werden können.

Während der Phase der Detail-Planung sollten regelmäßig Risikobewertungen stattfinden, um einerseits die Durchgängigkeit der Spezifikationen zu überprüfen und andererseits sicherzustellen, dass die geplanten technischen Lösungen keine weite-

4: Grundsätze der Good Engineering Practice

- ✓ Formalisierter Planungsprozess (Lebenszyklus)
- ✓ Systematisches Erfassen und Identifizieren der einzelnen Anforderungen und Spezifikationen (Anforderungsmanagement)
- ✓ Klar strukturierte Dokumentation: Durchgängigkeit und Rückverfolgbarkeit der Spezifikationen und der Ergebnisse der Risikobewertung
- ✓ Genaue Dokumentation der Entscheidungen und Überprüfung der daraus resultierenden Maßnahmen
- ✓ Konsequente Änderungskontrolle
- ✓ Regelmäßiges Überprüfen von Planungs- bzw. Qualifizierungsergebnissen

Risiko-orientiertes Planen und Ausführen

Da die regulatorischen Behörden risiko-orientierte Planung, Ausführung, Qualifizierung und Validierung sowie Betreiben akzeptieren und unterstützen, sollte dieses Konzept zur Effizienzsteigerung jedes einzelnen Projektes angewendet werden. Besonders bei großen bzw. komplexen Systemen und Anlagen ist aufgrund ihrer steigenden technischen Komplexität ein risiko-orientiertes Vorgehen zu bevorzugen, um die Kosten und den zeitlichen Aufwand innerhalb eines angemessenen Rahmens zu halten. Diese Situation ist eine Chance, um Planung, Ausführung und Betreiben effizient zu gestalten. Jedoch erfordert ein solches Vorgehen klare Arbeitsanweisungen und eine genaue und durchgängige Dokumentation von Entscheidungen und Lösungen. Dies ist nur möglich, wenn der Betreiber seine Prozesse genau kennt und bewerten kann. Es stellt die Herausforderung der in 2002 bekannt gegebenen GMP-Initiative der FDA für das 21. Jahrhundert (cGMP21) dar.

ren Risiken im System hineinbringen. Darüber hinaus sollte regelmäßig geprüft werden, dass keine Abweichungen zwischen Anforderungen, Ergebnissen aus früheren Risikobewertungen sowie aktuellen Spezifikationen entstehen.

Während der verschiedenen Phasen der Qualifizierung und der Validierung sollten

sowohl Testergebnisse als auch Abweichungen bewertet werden; dabei sollte insbesondere die Implementierung der definierten vorbeugenden Maßnahmen überprüft werden. Um der angestrebten Planungseffizienz Rechnung zu tragen, sollte das risiko-orientierte Vorgehen als Leitfaden bei der Auslegung der Qualifizierungs- und der Validie-

rungs-Strategien und bei der Definition der Akzeptanzkriterien berücksichtigt werden.

Änderungskontrolle beachten

Vom Beginn der Projektierung, während des Betriebens und bis zum Ende der Außerbetriebsetzung sollten die Prozeduren zur Änderungskontrolle beachtet werden. Diese Prozeduren sollten das risiko-orientierte Vorgehen durch Risikobewertungen unterstützen. Eigentlich sollte bei der Bearbeitung jedes Änderungsantrags eine Risikobewertung stattfinden. Die Umsetzung eines risiko-orientierten Vorgehens während des Gesamt-Lebenszyklusses eines Systems bzw. einer Anlage beruht auf den Grundprinzipien der GEP (Bild 4). Diese Grundsätze werden zum Beispiel im GAMP4 erläutert und im VPCS angewendet.

Referenzen

GAMP4 Leitfaden, Anhang M3 (www.ispe.org)
Good Practice Guide for the Validation of Process Control Systems (VPCS), Kapitel 10 (www.ispe.org)

Weitere Infos

P+F 604