

Erschienen im
IU-Magazin Nr. 22
2012

Das „Validierungsmonster“

Wie Sie es mit der zenon Pharma Edition zähmen



Unabhängig davon, ob man in der Pharma-Branche tätig ist oder nicht, jeder weiß die streng reglementierten Betriebsabläufe zu schätzen, die für die Herstellung von Medikamenten charakteristisch sind. Schließlich sind in der Produktion manchmal hochgiftige Stoffe involviert, weshalb jede einzelne Tablette genau nach Rezept hergestellt werden muss. Wie aber kann sichergestellt werden, dass die Produktion exakt nach strenger Vorschrift verläuft? Antworten dafür liefert die Validierung von Prozessen, Verfahren und Geräten.

zenon blickt bereits auf eine erfolgreiche Geschichte in der Pharma-Produktion zurück. Im Betrieb geht zenon noch über die eigentlichen Anforderungen der FDA hinaus und hilft dem Benutzer, Möglichkeiten zur Prozessverbesserung zu erkennen. In diesem Artikel nehmen wir den Validierungsprozess genauer unter die Lupe, also den Weg von der Konzeption bis zu jenem Wendepunkt, wo die eigentliche Produktion startet.

WARUM SOLL VALIDIERT WERDEN?

Nur weil jemand behauptet, dass er eine bestimmte Leistung erbringen kann, bedeutet das nicht, dass dies mit zufriedenstellender Qualität erfolgt. Der Validierungsprozess bringt die Anforderungen an Geräte oder Prozesse mit der erforderlichen Prüfung und Kontrolle in Einklang.

Im Mittelpunkt der Validierung steht die Notwendigkeit nachzuweisen, dass ein Prozess seinen geplanten Verwendungszweck erfüllt – und auch, dass das Produkt immer wieder zuverlässig innerhalb der gesetzten Abweichungsgrenzen hergestellt wird.

WAS UNTERSCHIEDET QUALIFIZIERUNG VON VALIDIERUNG?

Anlagen werden qualifiziert und Prozesse validiert. Das bedeutet, dass der Anlagenbetrieb mit den Anforderungen abgeglichen wird: Funktioniert alles so, wie es soll? Wird der geforderte Verwendungszweck erfüllt? Die Validierung betrachtet hingegen den gesamten Prozess: Standardbetriebsabläufe (SOPs, Standard Operating Procedures), Reinigung, Kalibrierung, Wartung und Schulungen. Die Qualifizierung ist also ein Teil der Validierung.

Nachdem HMI/SCADA-Anwendungen Maschinen steuern, sind sie Bestandteil der Maschinenqualifizierung. Benutzerschnittstellen hingegen stehen im Mittelpunkt der Validierung: SOPs laufen über den Bediener durch das

Visualisierungssystem, sodass die Validierung eines Prozesses auch das HMI/SCADA direkt einbezieht.

WAS KOSTET DIE VALIDIERUNG EIGENTLICH?

Die Bedeutung der Konzeptionierung eines Projekts für dessen Erfolg ist uns sehr vertraut. Die Entscheidungen und Details in dieser Projektphase haben direkte Auswirkungen auf die spätere Inbetriebnahme. Gleiches gilt für die Validierung: Wenn die Qualifizierung in jeder Projektphase klar im Mittelpunkt steht, werden erheblich bessere Validierungsergebnisse erzielt und die Kosten durch den geringeren Zeitaufwand deutlich gesenkt.

Für die Konzeption eines Projekts ist mindestens eine Person nötig. Für die Validierung sind es mindestens zwei Personen: eine Person, die die Qualifizierung durchführt und eine weitere, die dies überprüft. Damit wird deutlich, wodurch der Kostenanstieg verursacht wird: Die Validierungskosten sind mindestens doppelt so hoch wie die Konzeptionskosten.

Der Validierungsaufwand ist also ein wesentlicher Faktor bei Entscheidungsprozessen in Bezug auf Veränderungen in der Pharma-

Produktion. Das Geschäftsrisiko wird für jede Veränderung eines Vorgangs genau abgewogen: Welche Kosten bringt sie mit sich? Worin bestehen ihre Vorteile? Welche Ursachen- und Wirkungsprognose kann erstellt werden? Das macht uns ganz schnell das Leben schwer!

So mühsam dies erscheinen mag, eine Validierung wird es auch weiterhin geben. Und das soll es auch, denn sie garantiert nicht nur die Verbrauchersicherheit, sondern trägt auch dazu bei, kontinuierlich verbesserte Philosophien, Mechanismen und Prozesse entwickeln zu können, die die Branche zum Teil maßgeblich geprägt haben. Jeder Prozess hat seine Lebensdauer. Der Beginn des gegenwärtigen Lernansatzes und die Einführung der Validierung in die automatisierte Produktionswelt datieren auf die frühen 1990er-Jahre. Damals wurde die Notwendigkeit immer dringender, automatisierte Anlagen zu qualifizieren, um den papierbasierten Prozessen der Produktionsvorschriften der FDA Rechnung zu tragen. Dadurch entwickelte sich eine Kultur, „alles zu validieren“, was Innovationen erschwert und den Fortschritt bremst. Aber die Welt dreht sich weiter und wir erleben gerade eine neue Phase in diesem Lebenszy

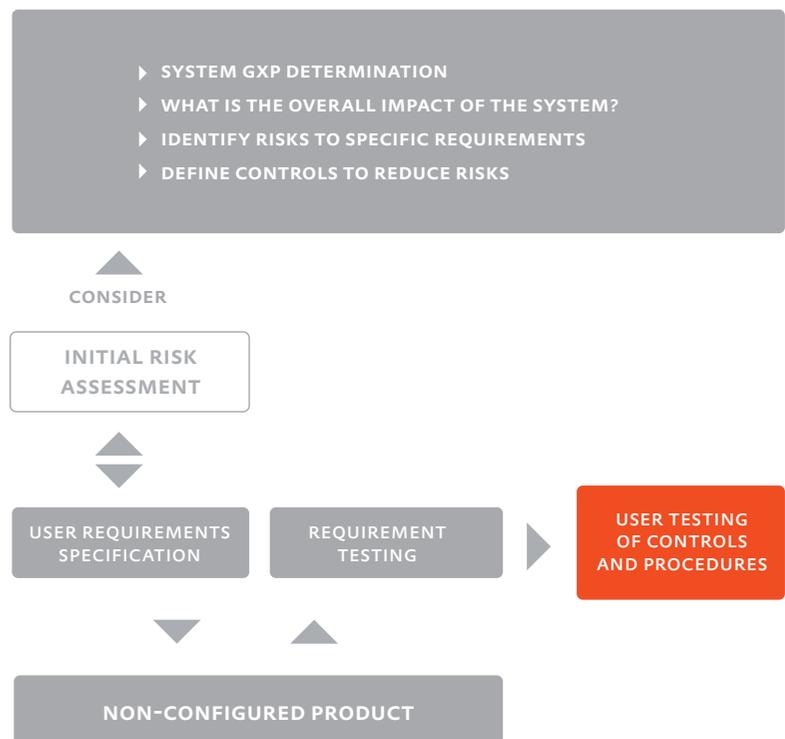


Abbildung 1

* Bildquelle: <http://www.isa.org/InTechTemplate.cfm?template=/ContentManagement/ContentDisplay.cfm&ContentID=81666>

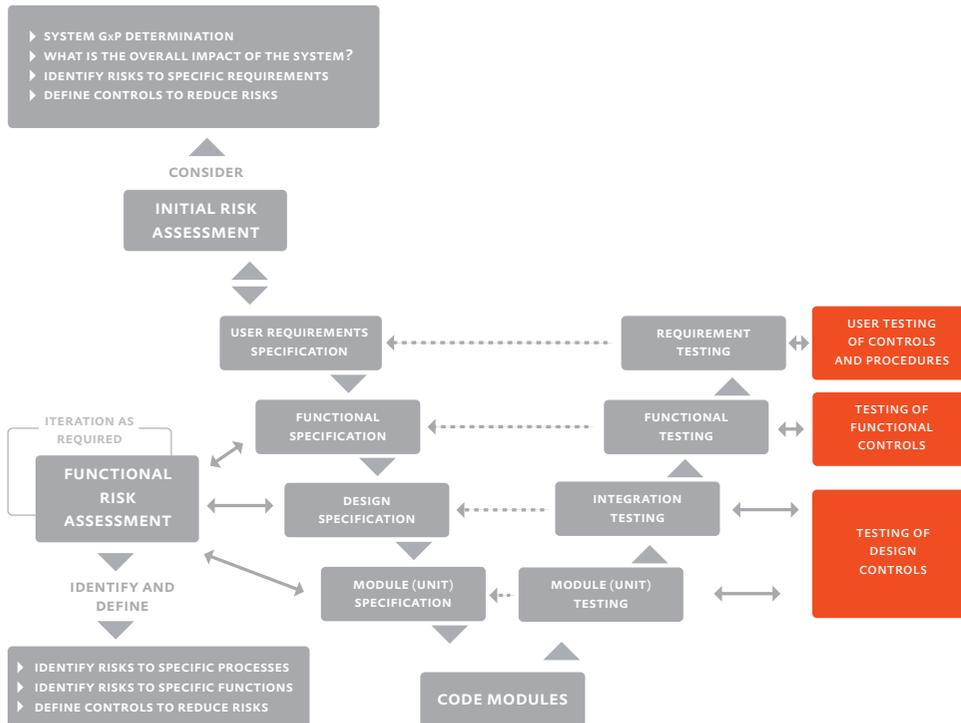


Abbildung 2

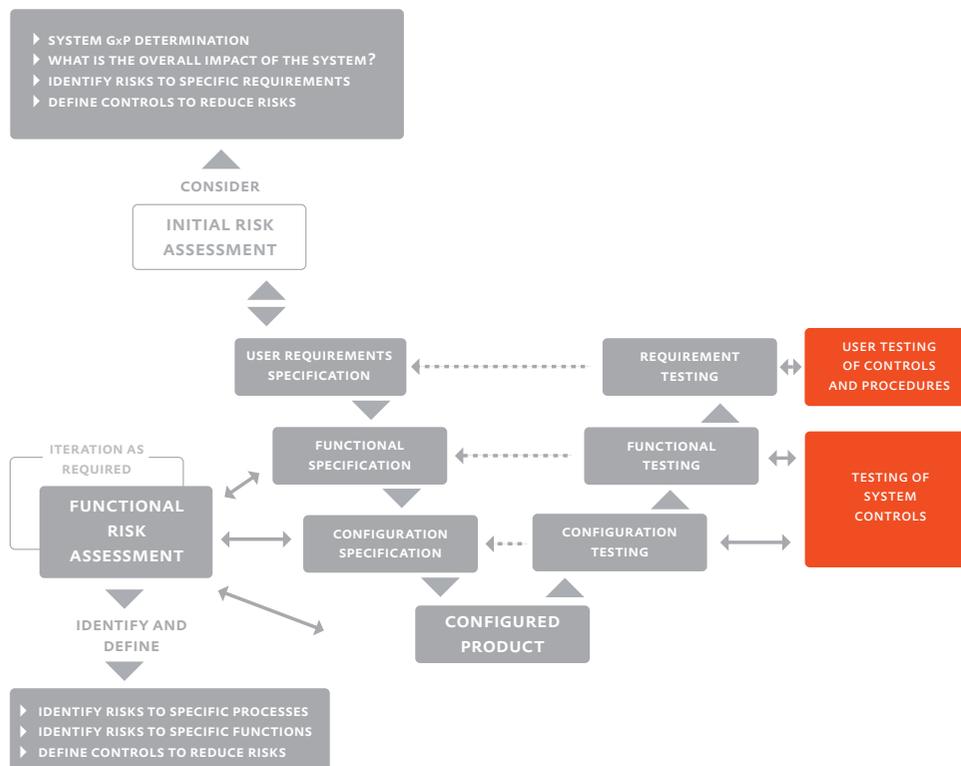


Abbildung 3



klus. Eine Validierung zum reinen Zweck der Compliance ist aber nicht der einzige Aspekt, der die Innovationen in der Pharmaproduktion bremst. Durch Medikamentenpatente werden beträchtliche Gewinne erzielt, die ein deutliches Wachstum der Branche fördern. Das Patent garantiert seinem Urheber die vollen Inhaberrechte an den Einnahmen aus jedem patentierten Medikament. Auf diese Weise wird versucht, die hohen Forschungs- und Entwicklungskosten mittels Gewinnsteigerungen aus Patentverkäufen zu kompensieren. Dieser Patentschutz bietet der Pharma-Industrie die Sicherheit, zu hohen Kosten produzieren zu können, und hat einen Vertriebsmarkt im Wert von 700 Milliarden US-Dollar finanziert.

„Am Anfang des neuen Jahrtausends wurden Automatisierungsprojekte mit nur 10% Entwicklungs- und Programmieraufwand, aber 90% Prüf- und Dokumentationsaufwand umgesetzt,“ berichtet Dave Adler, Verfahrenstechniker und zertifizierter Automatisierungsexperte bei Brillig Systems Inc.

Diese Aussage zeigt uns, dass das Geld in dieser Branche die FDA finanziert, die wiederum dabei hilft, Qualität und Sicherheit für die Patienten zu erhöhen, was gut ist. Der Weg der Validierung ist lang und hat viele Lektionen mit sich gebracht, die positive Auswirkungen innerhalb der Reglementierung bewirkt haben. Mit ablaufenden Patenten ist die po-

tenzielle Kostenrückgewinnung nicht mehr gewährleistet und die Produktionseffizienz gerät zunehmend in den Mittelpunkt dieser Gleichung. Die FMCG (Fast Moving Consumer Goods)-Branche zeichnet sich durch Innovationen mit beneidenswerten OEE-Kennzahlen aus; bei den Medikamenten hingegen sind die OEE-Kennzahlen aufgrund mangelnder Innovationen geschrumpft. Der Schwerpunkt der Pharmaproduktion verlagert sich nun von der Einführung neuer Medikamente mit Patentschutz hin zu Effizienzsteigerungen. Die Branche lernt, sich anzupassen, wobei der Validierungsprozess eine große Rolle spielen wird.

DER VALIDIERUNGSPROZESS

COPA-DATA greift diese Branchenentwicklungen in zenon auf: „Parametrieren statt programmieren“ und einfache Integrationsfähigkeit machen jedes Projekt zu einem GMP-Projekt. Automatisierung durch einfaches Parametrieren geht über die bloße Anwendung der FDA Part 11-Vorgabe hinaus – zenon eliminiert den zusätzlichen Aufwand bei der Nutzung anderer Systeme.

Sehen wir uns die verschiedenen Steuerungsprozessarten und ihre Auswirkungen auf die Validierung genauer an. Die ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering – Internationale Gesellschaft für Pharma-Engineering) ist eine weltweite Organisation für

Experten, die sich auf Automatisierung und Innovationen in der Pharmaindustrie konzentrieren. Die ISPE dokumentiert die Best Practice der Branche und ist Herausgeber der GAMP (Good Automated Manufacturing Practice) Richtlinien zur Einhaltung von Vorschriften durch Automatisierung. Im Folgenden wird beschrieben, wie die verschiedenen Software-Ebenen validiert werden.

GAMP SOFTWARE-KATEGORIE 3

In unserem ersten Beispiel wird eine Anwendung der Software-Kategorie 3 betrachtet – ein nicht konfigurierbares System wie z. B. ein Standalone-PID-Regler. In diesem Szenario gibt es einen Temperaturregler, der die Temperatur von einem bestimmten Fühler abliest und dieses Ergebnis mit einem Heizelement oder -ventil verknüpft. Das Ergebnis wird auf eine bestimmte Temperatur geregelt. Der Regler hat nur eine Funktion und kann nicht für eine andere Aufgabe eingesetzt werden. Diese Funktion kann sehr klar definiert werden, einschließlich geprüfter Temperaturbereiche und -verhalten.

Das Risiko in einem Prozess mit dieser Regelungsart ist gering, da es nur eine Regelstrecke gibt. Komplexität und Neuheit sind gering; der Prozess ist klar definiert und kann mittels Testen einfach nachweislich dokumentiert werden.



Abbildung 1: Dieses Validierungsmodell zeigt die Entwicklungsphasen und den für den Nachweis, dass der Betriebsablauf den geplanten Zweck erfüllt, benötigten Validierungsbeleg. In diesem Beispiel wird nur die Nutzeranforderungsebene innerhalb ihrer definierten Grenzen geprüft.

GAMP SOFTWARE-KATEGORIE 5

Am anderen Ende der Skala mit dem Beispiel des Standalone-PID-Reglers steht der Programmiercode. Es gibt unzählige Arten, eine bestimmte Funktion zu programmieren. Jeder Programmierer hat seinen eigenen Stil, und die Bandbreite des Ergebnisses kann ziemlich groß sein. Jede einzelne Programmierzeile hat Auswirkungen auf Betrieb und Abweichungen. Wenn man nun noch die Komplexität und Unberechenbarkeit einer spezifischen und neuen Programmierfunktionalität mit einbezieht, resultiert daraus ein hohes Prozessrisiko.

Abbildung 2: Dieses Validierungsmodell zeigt, wie viel höher der Validierungsaufwand bei Programmiercodes ist.

GAMP SOFTWARE-KATEGORIE 4

Moderne Anlagen können nicht einfach nur ein Zusammenschluss mehrerer PID-Regler sein. Unserer Meinung nach sind mehr Intelligenz und Kommunikation nötig, um bahnbrechende Lösungen für die Pharmaindustrie bereitzustellen. COPA-DATA setzt schon sehr lange auf Parametrisierung in der Automatisierungsfunktionalität von zenon. Parametrieren

verringert den Entwicklungsaufwand eines Projekts erheblich. Durch die Erstellung einer Funktionsbibliothek, die die meisten technischen Herausforderungen in der Automatisierung abdeckt, wird das komplizierte Protokoll dieser Funktionen auf einfaches Einstellen von Parametern reduziert. So können ganze Projekte ohne eine einzige Zeile Programmiercode verwaltet werden. Die Konfiguration hat einen herausragenden Vorteil in Bezug auf die Validierung: sie gibt einen klar definierten Pfad mit beschränktem Risiko vor. Der Entwickler setzt diese vordefinierten Blöcke zusammen, um das gewünschte Ergebnis zu erreichen, wovon jeder Block geprüft ist und die einzelnen Parameter deutlich sichtbar und einfach zu überprüfen sind.

Abbildung 3: Dieses Validierungsmodell zeigt, wie viele Ebenen weniger nötig sind, um dasselbe Steuerungsniveau wie mit dem Programmiercode zu erreichen. Komplexität und Neuheit sind geringer und es wird eine reduzierte Dokumentation benötigt, was den Validierungsaufwand erheblich verringert.

MIT GEPRÜFTER FUNKTIONALITÄT DAS RISIKO VORHERSAGEN

Abbildung 4 zeigt, wie das Risiko einer bestimmten Funktion ermittelt wird. Der Schweregrad wird gegen die Eintrittswahrscheinlichkeit abgewogen. Deshalb kann im Falle einer niedrigen Eintrittswahrscheinlichkeit die Auswirkung auf das System groß sein,



Abbildung 4

bevor Maßnahmen ergriffen werden müssen. Andererseits kann im Falle einer hohen Eintrittswahrscheinlichkeit auch eine geringe Auswirkung bereits erhebliche Konsequenzen nach sich ziehen. Diese Möglichkeit wird dann dagegen abgewogen, ob ein Ereignis erkannt und das betroffene Produkt entfernt oder unter Quarantäne gestellt werden kann.

Abbildung 4: All diese Prozesse müssen überprüft und dokumentiert werden. So trägt die geprüfte, nachweisliche Funktionalität zu einer erheblichen Senkung der Gesamtprojektkosten bei.

ZENON PHARMA EDITION

zenon ist perfekt auf die pharmazeutische Produktionsautomatisierung ausgerichtet. Die zenon Pharma Edition baut auf dieser Fachkompetenz auf und bildet einen Rahmen für die Reglementierung. Die Software geht besonders auf die Reglementierungsaspekte eines Projekts ein, schafft eine zentrale Positionierung von Vorschriftenparametern und erbringt Sicherheitsnachweise. Diese Entwicklungserkenntnisse werden in einer Konfigurationsdatei gespeichert, die nur ein einziges Mal validiert werden muss und dann auf alle anderen Projekte übertragen werden kann.

Das „Backend“ des Projektes wird auch mit einer automatisierten Projektdokumentation und Projektvergleichen angegangen. Diese beiden Funktionalitäten erstellen und speichern Informationen bezüglich Projektin-

halt und -entwicklung, die sich auf bestimmte Elemente in der Validierungsprüfung konzentrieren. Damit kann man den Inhalt eines Projektes nachweisen, Veränderungen und Ergänzungen eines Projekts präzise darstellen und alles mit einem Bezugswert vergleichen. Der Nutzer verwaltet so komfortabel die Reglementierungsaspekte eines Projekts von der Konzeption bis zur Umsetzung.

Jede Konfigurationsdatei enthält die Parameterinformationen für die Benutzerverwaltung, Alarm- und Audit-Trail-Aktivität, Netzwerk und Redundanz. Das Profil kombiniert diese Parameter mit überprüften Vorlagen für Bilder, Datentypen, Reaktionsmatrizen, Farbschemata, Symbolen und Berichten. Ein vollständiges Projektverhalten wird definiert, zu dem nur die spezielle Automatisierungssteuerung hinzugefügt werden muss. Dieses Profil kann bereits vor Beginn jedes Projekts oder auch während der Projektentwicklungsphase oder der Maschinennutzung installiert werden. Die zenon Pharma Edition ermöglicht damit dem Anwender das sichere Einhalten von Vorschriften in einer gesamten Produktionsstätte – auch, wenn Fremdmaschinenhersteller und Systemintegratoren an der Projektierung und Implementierung mitgewirkt haben. Reglementierte Kunden können dasselbe Prozessmodell nutzen, das im Labor erstellt und stabilisiert wurde, und es dann direkt im kommerziellen Betrieb mit denselben Regulierungs-, Sicherheits- und Validierungssteuerungsgrundlagen anwenden.

zenon Nutzer bewahren also die Reglementierungserkenntnisse und können diese immer wieder einsetzen, statt sie jedes Mal neu erarbeiten zu müssen.

FAZIT

In der Pharmaindustrie müssen Ansprüche bereits vor der Entwicklung definiert und festgelegt werden: Es ist erheblich schwieriger, Fehler während der Inbetriebnahme als in der Konzeptionsphase zu beheben. Vor dem Hintergrund des Validierungsprozesses muss jedes Projektelement erfolgreich fertiggestellt sein und ein überprüftes Profil nutzen, das Grundlage und Rückgrat jedes Projekts ist. Ein solches Profil sollte detaillierte Inhalte und das Verhalten des Projekts dokumentieren und damit dessen Entwicklung in allen Phasen seiner Lebensdauer voranbringen. Lassen Sie Ihrer Technologie die Arbeit und alle Details erledigen, sodass Sie Ihre Energie in die Effizienzsteigerung und Neuerungen in der Projektentwicklung investieren können. Mit der zenon Pharma Edition können Sie ganz leicht GMP-Projekte durchführen und Schritt für Schritt jene Hindernisse beseitigen, die Ihnen bei einer erfolgreichen Projektumsetzung in die Quere kommen könnten.

🔗 **Robert Harrison**