

Grundlegende Anforderungen

3.9 B 18

Validierung von Prozessen der Produktion und der Dienstleistungserbringung (einschließlich Software)

1 Einleitung

Die Validierung von Prozessen der Produktion und der Dienstleistungserbringung, einschließlich der Validierung der Software, die in diesen Prozessen eingesetzt wird, ist ein essentielles und kritisches Element für die Sicherheit und Funktionsfähigkeit der Medizinprodukte.

Die Erfahrung hat gezeigt, dass Hersteller bei der Validierung von Prozessen unterschiedlich vorgehen und Auditoren unterschiedlich mit dem generellen Thema Validierung, insbesondere der Validierung von Software, umgehen.

Dieses Dokument soll dazu dienen, ein gemeinsames Verständnis der Validierung zwischen Benannten Stellen, Herstellern und den zuständigen Behörden zu erreichen und einheitliche Anforderungen an die Validierung dieser Prozesse durch die Hersteller und die Auditierung derselben durch die Benannten Stellen bzw. Zertifizierungsstellen zu definieren.

Die einschlägigen Forderungen der harmonisierten Norm DIN EN ISO 13485 : 2003 zur Validierung der Prozesse zur Produktion und zur Dienstleistungserbringung:

7.5.2.1 Allgemeine Anforderungen

Die Organisation muss sämtliche Prozesse der Produktion und Dienstleistungserbringung validieren, deren Ergebnis nicht durch nachfolgende Erfassung oder Messung verifiziert werden kann. Dies betrifft auch alle Prozesse, bei denen sich Unzulänglichkeiten erst zeigen, nachdem das Produkt in Gebrauch gekommen oder die Dienstleistung erbracht worden ist.

Die Validierung muss die Fähigkeit dieser Prozesse zur Erreichung der geplanten Ergebnisse darlegen.

Die Organisation muss Regelungen für diese Prozesse festlegen, die, soweit zutreffend, folgendes enthalten

- a) festgelegte Kriterien für die Bewertung und Genehmigung der Prozesse,*
- b) Genehmigung der Ausrüstung und der Qualifikation des Personals,*
- c) Gebrauch spezifischer Methoden und Verfahren,*
- d) Anforderungen zu Aufzeichnungen (siehe 4.2.4), und*
- e) erneute Validierung.*

Die Organisation muss dokumentierte Verfahren für die Validierung der Anwendung der Computersoftware (und von Veränderungen an solcher Software und/oder ihrer Anwendung) festlegen, die bei Tätigkeiten in der Produktion und Dienstleistungserbringung eingesetzt wird und die

die Fähigkeit des Produkts, festgelegte Anforderungen zu erfüllen, beeinflussen kann. Solche Softwareanwendungen müssen vor dem ersten Einsatz validiert werden.

Es müssen Aufzeichnungen der Validierung geführt werden (siehe 4.2.4).

2 Begriffsdefinitionen¹

Prozessvalidierung

Ausarbeitung eines dokumentierten Nachweises, dass ein Prozess dauernd ein Ergebnis oder Produkt erzeugt, welches vorgegebene Anforderungen erfüllt

Verifizierung

Bestätigung durch Prüfung oder Untersuchung und Erstellung eines dokumentierten Nachweises, dass die vorgegebenen Anforderungen erfüllt sind

Installationsqualifizierung (installation qualification, IQ)

Erstellung eines dokumentierten Nachweises, dass alle Schlüsselaspekte der Geräte und Einrichtungen und die Versorgung und Installation des Systems den Vorgaben entsprechen und dass die Anforderungen der Gerätehersteller entsprechend beachtet sind

Funktionsqualifizierung (operational qualification, OQ)

Erstellung eines dokumentierten Nachweises, dass die Prozesskontrollgrenzen und Eingriffsgrenzen ein Produkt ergeben, das alle vorgegebenen Anforderungen erfüllt

Leistungsqualifizierung (performance qualification, PQ)

Erstellung eines dokumentierten Nachweises, dass der Prozess unter den erwarteten Bedingungen dauernd ein Produkt erzeugt, das alle vorbestimmten Anforderungen erfüllt

Prozesssoftware

Software, die bei den Tätigkeiten in der Produktion oder Dienstleistungserbringung eingesetzt wird und die die Fähigkeit des Produkts bzw. der Dienstleistung, festgelegte Anforderungen zu erfüllen, beeinflussen kann

3 Organisatorische Anforderungen an Hersteller

3.1 Festlegung im QM-System

Die für die Entscheidung über die Validierung und für die Durchführung der Validierung verantwortlichen Personen sind festzulegen. Diese Personen müssen die erforderliche Unabhängigkeit und Befugnis zur Durchführung eines solchen Projektes haben (DIN EN ISO 13485 : 2003 Abschnitt 5.5.1)².

Der Ablauf der Prozessvalidierung sollte in einer Verfahrensanweisung im QM-System in allgemeiner Form festgelegt werden.

Wenn mehrere Prozesse zu validieren sind oder wenn die Produktentwicklung regelmäßig eine umfangreiche Prozessentwicklung einschließt, kann es sinnvoll sein, einen Master Plan für die Validierung zu erstellen. Ein solcher Masterplan kann enthalten:

¹ nach GHTF/SG3/N99-10 : 2004 *Quality Management Systems – Process Validation Guidance* oder DIN EN ISO 13485 : 2003

² Anmerkung: Die Forderung nach Unabhängigkeit schließt Personen, die direkt mit der Durchführung bzw. Überwachung der zu validierenden Prozesse betraut sind, nicht grundsätzlich von der Teilnahme an der Validierung aus.

- Verantwortlichkeiten
- Rahmen und Ziel der Validierung
- die zu validierenden Prozesse
- Risikoanalyse zur Aufstellung der Akzeptanzkriterien
- Projekt- und Zeitplanung
- gegenseitige Abhängigkeiten der Prozesse, die zu validieren sind
- Fristen für die Revalidierung
- Vorgabedokumente (z.B. Verfahrens- und Arbeitsanweisungen, Formblätter).

3.2 Identifizierung der zu validierenden Prozesse

Die Organisation muss die Prozesse und die Software identifizieren, die gemäß Ziffer 7.5.2.1 der Norm DIN EN ISO 13485 : 2003 validiert werden müssen.

Validiert werden müssen auch Prozesse, bei denen sich Unzulänglichkeiten erst zeigen, nachdem das Produkt in Gebrauch genommen wurde oder die Dienstleistung erbracht worden ist.

Beispiele für zu validierende Prozesse sind: Sterilisationsprozesse, Reinigungsprozesse, aseptische Abfüllung, Verpackungsprozesse für Sterilprodukte, Beschichtungsprozesse, Spritzguss, Löten, Kleben, Schweißen.

Auch bei Prozessen, die nicht gemäß Norm validierungspflichtig sind, kann eine Validierung sinnvoll sein, z.B. aus Qualitäts- oder Wirtschaftlichkeitsgründen.

Die Organisation kann das Ergebnis eines Prozesses, das zwar am einzelnen Produkt nicht verifiziert werden kann, dennoch durch geeignete Methoden verifizieren, wie zum Beispiel durch die Zusammenfassung von Produkten zu Loses und die Verifizierung mit Hilfe von Stichproben und nachfolgender Freigabe, wobei dabei dann auch zerstörende Prüfungen in der Stichprobe anwendbar werden.

Hierbei sind die Größe der Stichprobe und die Annahme- und Rückweiszahl derart zu wählen, dass eine genügende Sicherheit zur Annahme oder Rückweisung des Loses besteht. Für die Festlegung des Prüfumfanges sind daher mindestens die Anforderungen der DIN ISO 2859-1 : 2004 zu erfüllen. Die Festsetzung der Annahme- und Rückweiszahl ergibt sich in der Regel aus Risikoanalyse und -management.

3.3 Qualifikation der Personen, die Validierungen durchführen

Die Durchführung der Validierung selbst erfordert eine hohe Fachkenntnis auf verschiedenen Gebieten, zum Beispiel Produktkenntnis, Erfahrung aus der Entwicklung, Kenntnis der Anwendung des Produkts, Erfahrung auf dem Gebiet der Prozessentwicklung, Fertigungserfahrung, Erfahrung auf dem Gebiet der Prozesskontrolle, Kenntnis der Methoden der Qualitätssicherung, gegebenenfalls auch statistischer Methoden. Deshalb kann es erforderlich sein, für die Validierung gegebenenfalls ein Team zusammenstellen, das zusammen über die notwendige Qualifikation und Erfahrung verfügt.

3.4 Validierungspläne für einzelne Prozesse

Für die Validierung eines Prozesses ist ein Validierungsplan zu erstellen. Er legt fest, soweit anwendbar:

- Organisation, Verantwortlichkeiten und Zuständigkeiten für die Durchführung der Validierung und die Genehmigung der Ergebnisprotokolle
- Gegenstand der Validierung wie
 - Definition der herzustellenden Produkte
 - Prozessbeschreibung einschließlich Anforderungen an den Prozess
- Stufen der Validierung
- Kriterien für die Bewertung, Annahmebedingungen, grundsätzliche Festlegungen zu Methoden und Kennzahlen für die Prozesskontrolle
- Methoden und Werkzeuge für die Validierung, wie Toleranzanalysen, Prozessfähigkeitsanalysen, gegebenenfalls einschließlich statistischer Methoden, Methoden des „Robust Design“, usw.
- Anforderungen an das Ergebnis der Validierung, wie Entscheidungen bezüglich Prozesskontrolle, beispielsweise
 - zu überwachende Einflussgrößen und ihre Grenzen
 - zu überwachende Prozessparameter und ihre Grenzen
- gegebenenfalls Stichprobenprüfungen an Produkten und andere Methoden der Prozesskontrolle
- Anforderungen an das Personal
- zeitliche Gültigkeit (Frist für die Revalidierung)
- Anforderungen an die Aufzeichnungen.

4 Vom Hersteller zu erfüllende Anforderungen an Validierung der Prozesse

4.1 Stufen der Validierung

4.1.1 Vorgehen

Es hat sich bewährt, die Validierung in eine

- Installationsqualifizierung
- Funktionsqualifizierung (Maschinenfähigkeit, Kurzzeitfähigkeit)
- Leistungsqualifizierung (Langzeitfähigkeit)

zu strukturieren.

Für die einzelnen Stufen ist vorher ein entsprechendes Protokoll zu erstellen, in dem die Kriterien für die Annahme definiert sind und in das die Ergebnisse für die jeweilige Stufe eingetragen werden.

4.1.2 Installationsqualifizierung

Diese umfasst die Überprüfung der Installation und Einrichtungen, gegebenenfalls einschließlich der Software, der Umgebung, der Versorgung mit Energie, Stoffen usw., der Prüfung der korrekten Installation und der Vorgaben der Hersteller der Geräte und Einrichtungen, sowie der Erprobung, ob alle Funktionen vorhanden sind.

Dazu gehört:

- Vorhandensein aller Dokumente zum Betrieb
- Definition von Wartung, Kalibrierung
- Sicherheitsaspekte und Nachweise
- Ersatzteile, Hilfsstoffe
- Definition der Umgebungsbedingungen und Vorhandensein der notwendigen Räume, Einrichtungen und Pläne zur Überwachung.

4.1.3 Funktionsqualifizierung

In dieser Stufe wird festgestellt, ob mit dem Prozess die gewünschten Eigenschaften des Produkts erreicht werden. Dabei sind alle denkbaren Einflüsse sowie im normalen Betrieb zu überwachende Prozessparameter und Einflussgrößen auf den Prozess und die Eingreifgrenzen und etwaige Messungen am Produkt in die Untersuchung einzuschließen (ggf. „Triage“ von direkt und indirekt wirksamen Variablen, Design of Experiments). In Fällen, in denen ein Ergebnis mit einer vorgegebenen Sicherheit (statistischen Wahrscheinlichkeit) erreicht werden muss, die am Ergebnis des normal geführten Prozesses nicht gemessen werden kann, können in Versuchen Prozessparameter variiert werden, um messbare Ergebnisse zu bekommen. Bei solchen Versuchen sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Schlechtestfall-Bedingungen (Worst case, z.B. Wechsel von Bedienern, Lieferanten, Schichten, Räumen)
- Prozess-Kontrollgrenzen
- Software-Parameter
- Eigenschaften des Materials
- konstruktive Eigenschaften des Produkts oder der Produktvarianten
- Prozess-Betriebsvorschriften
- Bedingungen für den Umgang mit dem Material und den Produkten
- System der Überwachung von Änderungen am Prozess
- Schulung
- Fähigkeit des Prozesses, Kurzzeitstabilität, Abstand zu Grenzwerten
- Einflüsse auf den Prozess, Fehlermöglichkeiten.

In vielen Fällen ist der Einsatz statistischer Methoden in den Experimenten erforderlich, um den Prozess zu sichern und zu optimieren.

4.1.4 Leistungsqualifizierung

In dieser Stufe geht es darum, festzustellen, ob der Prozess auch auf Dauer und unter den normalen Betriebsbedingungen die gewünschten Ergebnisse bringt.

Die Untersuchung baut auf den Ergebnissen der Funktionsqualifizierung auf. Die dort ermittelten Parameter und Vorgehensweisen werden praktisch eingesetzt. Alle Bedingungen, wie sie unter normalem Betrieb herrschen, werden hergestellt.

Ziel ist festzustellen, ob die Ergebnisse wiederholbar sind und dauerhaft positive Ergebnisse erreicht werden. Deshalb sind alle Einflussfaktoren wie Mensch, Maschine, Methode, Material und Umwelt einzubeziehen und die Versuche ausreichend oft und lange zu fahren.

Einflüsse von Eingriffen, wie Wartungsarbeiten, Anfahren des Prozesses, Pausen, Umstellungen auf verschiedene Produkte, usw., sind zu erproben.

Es wird überprüft, ob unter realen Produktionsbedingungen die angestrebten Anforderungen erreicht werden.

4.2 Überprüfen der Gültigkeit einer Validierung

Die Gültigkeit der Validierung ist kontinuierlich, spätestens aber nach einer zu bestimmenden Frist zu überprüfen. Die Frist muss nach einigen Kriterien abgeschätzt werden. Diese ergeben sich zum Beispiel aus

- Einschätzung der Einflüsse durch die Umgebung und durch die verwendeten Stoffe
- Alterung empfindlicher oder hoch beanspruchter Teile und Einrichtungen
- Einsatzbedingungen (Beanspruchungszeit, Schwere der Beanspruchungen, Stückzahlen, Mengen)
- Risiken durch unbemerkte Änderungen im Prozess.

Eine Revalidierung kann erforderlich sein nach

- Änderungen am Produkt oder Material oder der Ausrüstung
- Änderung der Anforderungen oder Spezifikationen
- Änderungen der Umgebung
- Ortsveränderung
- Reparaturen, Ersatz von einzelnen Geräten oder Komponenten im Prozess
- sonstigen Änderungen am Prozess (Ablauf).

Beobachtungen des Prozesses einschließlich der Ergebnisse der Prozesskontrolle und von Revalidierungen sind auszuwerten. Das Ergebnis dieser Auswertung kann den Revalidierungszyklus beeinflussen.

Eine Revalidierung muss nicht so umfangreich sein wie die ursprüngliche erste Validierung. Sie kann sich jeweils auf die Aspekte und Einflüsse beschränken, die sich geändert haben oder die sich nach einer Abschätzung durch Fachexperten geändert haben können.

Der Umfang sollte im Rahmen einer Risikoabschätzung festgelegt werden.

5 Spezifische Anforderungen an Validierung von Prozesssoftware

5.1 Voraussetzungen für die Validierung von Prozesssoftware

Voraussetzungen für die Validierung von Prozesssoftware sind

- dokumentiertes Verfahren zur Validierung von Prozesssoftware
- Prozessbeschreibung und Identifikation der Software im Gesamtprozess
- keine nachfolgende und dokumentierte Verifizierung der Prozessergebnisse
- Ergebnis der Prozessvalidierung.

Es finden zwei unterschiedliche Arten von Prozesssoftware bei den Herstellern von Medizinprodukten Verwendung:

Beschaffte Software, bei der es einen verantwortlichen Hersteller gibt (vertreibt die Software in seinem Namen und trägt die Produkthaftung).

Erstellte Software, bei der nach den Anforderungen des Medizinprodukteherstellers eine individuelle Programmierung vorgenommen wird und der Medizinproduktehersteller somit Zugriff auf den Sourcecode hat (kann im Hause der Medizinproduktehersteller erstellt oder als Auftrag vergeben sein).

5.2 Vorgehen bei der Validierung

5.2.1 Szenario: Beschaffte Software

- (1) Festlegung der Anforderungen an die Prozesssoftware
- (2) Prüfung, ob die Software unter die in Abschnitt 7.5.2 der Norm DIN EN ISO 13485 : 2003 beschriebene Definition fällt
- (3) Bewertung von Einfluss/Risiko/Gefährdung
- (4) Auswahl des Lieferanten bzw. einer Prozesssoftware
- (5) Abgleich der gestellten Anforderungen gegen die Spezifikation der Prozesssoftware (bzw. Herstellerangaben, Zertifikate, etc.)
- (6) Dokumentation notwendiger Tests auf Basis von (3) und (4)
- (7) Durchführung der Tests mit entsprechender Dokumentation
- (8) Bewertung der Ergebnisse

5.2.2 Szenario: Erstellte Software

- (1) Festlegung der Anforderungen an die Prozesssoftware
- (2) Prüfung, ob die Software unter die in Abschnitt 7.5.2 der Norm DIN EN ISO 13485 : 2003 beschriebene Definition fällt
- (3) Bewertung von Einfluss/Risiko/Gefährdung
- (4) Erstellen einer Systemspezifikation, ggf. Spezifikationsbeschreibung einzelner Module
- (5) Bereitstellung von Ressourcen (Personal, etc.)
- (6) Entwicklungsprozess für Prozesssoftware inkl. Codier-Richtlinien
- (7) Prüfung der Module mit Dokumentation

- (8) Sicherstellung des Zugriffs auf den Sourcecode und das Konfigurationsmanagement
- (9) Integrationstest mit Dokumentation
- (10) Bewertung der Ergebnisse
- (11) Ergebnisdarstellung

6 Vorgehen der Benannten Stelle bei bei Auditierung

Bei der Auditplanung sollten (potentiell) validierungspflichtige Prozesse identifiziert werden und besondere Beachtung finden.

Dabei sollte das Audit nicht nur die Frage beantworten, ob eine Validierung durchgeführt wurde, sondern auch, ob es sich insgesamt um einen Prozess handelt, der in einen Qualitätsregelkreis eingebaut ist.

Dies ist der Fall, wenn:

- ein Validierungsplan vorliegt
- danach die Validierung durchgeführt und dokumentiert wurde
- die unter 3.4 genannten Entscheidungen zur Prozesskontrolle getroffen wurden
- die Entscheidungen zur Prozesskontrolle sichtbar im Prozess umgesetzt sind, so dass Abweichungen korrekt behandelt und ausgeregelt werden und gegebenenfalls eine Prozessoptimierung stattfindet
- Revalidierungsfristen eingehalten werden oder bei Prozessänderungen neu validiert wird.

7 Anforderungen an Qualifikation der Auditoren und Fachexperten der Benannten Stelle/Zertifizierungsstelle

Auditoren, die eine Prozessvalidierung überprüfen, müssen Kenntnisse und Erfahrungen verfügen, die es ihnen erlauben, nicht nur formale Einhaltung von Regeln zu prüfen, sondern auch die Vollständigkeit von Validierungsplänen und -berichten sowie Entscheidungen zur Prozesskontrolle kritisch zu hinterfragen.

Bezug Richtlinie 90/385/EWG, insbes. Anhang I; Richtlinie 93/42/EWG, insbes. Anhang I und IV; Richtlinie 98/79/EG, insbes. Anhang I

Quellen [GHTF/SG3/N99-10](#) : 2004 Quality Management Systems – Process Validation Guidance

DIN EN ISO 13485 : 2003 Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke (ISO 13485:2003); insbesondere 7.5.2

DIN ISO 2859-1 : 2004 Annahmestichprobenprüfung anhand der Anzahl fehlerhafter Einheiten oder Fehler (Attributprüfung) – Teil 1: Nach der annehmbaren Qualitätsgrenzlage (AQL) geordnete Stichprobenpläne für die Prüfung einer Serie von Losen (ISO 2859-1 : 1999 einschließlich Technisches Korrigendum 1 : 2001)

Schlüsselwörter Prozesse, Produktion, Validierung, Prozesssoftware

Stand Juli 2007