

QUALITÄTSFORUM MEDIZINTECHNIK

Best practice - Wirtschaftlicher Validierungsansatz: Matrixing & Bracketing

21.06.2024

www.testotis.de

AGENDA



- ▶ **GESETZLICHE / NORMATIVE VORGABEN**
- ▶ **ÜBER DEN TELLERRAND HINAUSSCHAUEN**
- ▶ **WAS IST MATRIXING UND BRACKETING?**
- ▶ **BEST PRACTICE: VALIDIERUNG VON CNC-PROZESSEN**
- ▶ **WIRTSCHAFTLICHE BETRACHTUNG
BEIM UMFANG DER PQ**
- ▶ **QUINTESSENZ**



BEST PRACTICE:
WIRTSCHAFTLICHER VALIDIERUNGSANSATZ

GESETZLICHE / NORMATIVE VORGABEN

NORMEN

Gesetzliche / Normative Vorgaben

Was muss ich beachten, wenn ich meine Produktionsprozesse validiere?



Gesetzliche / Normative Vorgaben



Die Organisation muss sämtliche Prozesse der Produktion und Dienstleistungserbringung validieren, deren Ergebnis nicht durch nachfolgende Überwachung oder Messung verifiziert werden kann oder verifiziert wird.

Gesetzliche / Normative Vorgaben



FDA – 21 CFR part 820.75

“Where the results of a process cannot be fully verified by subsequent inspection and test, the process shall be validated with a high degree of assurance and approved according to established procedures.”

Gesetzliche / Normative Vorgaben

Wann muss ich
Prozesse
validieren?

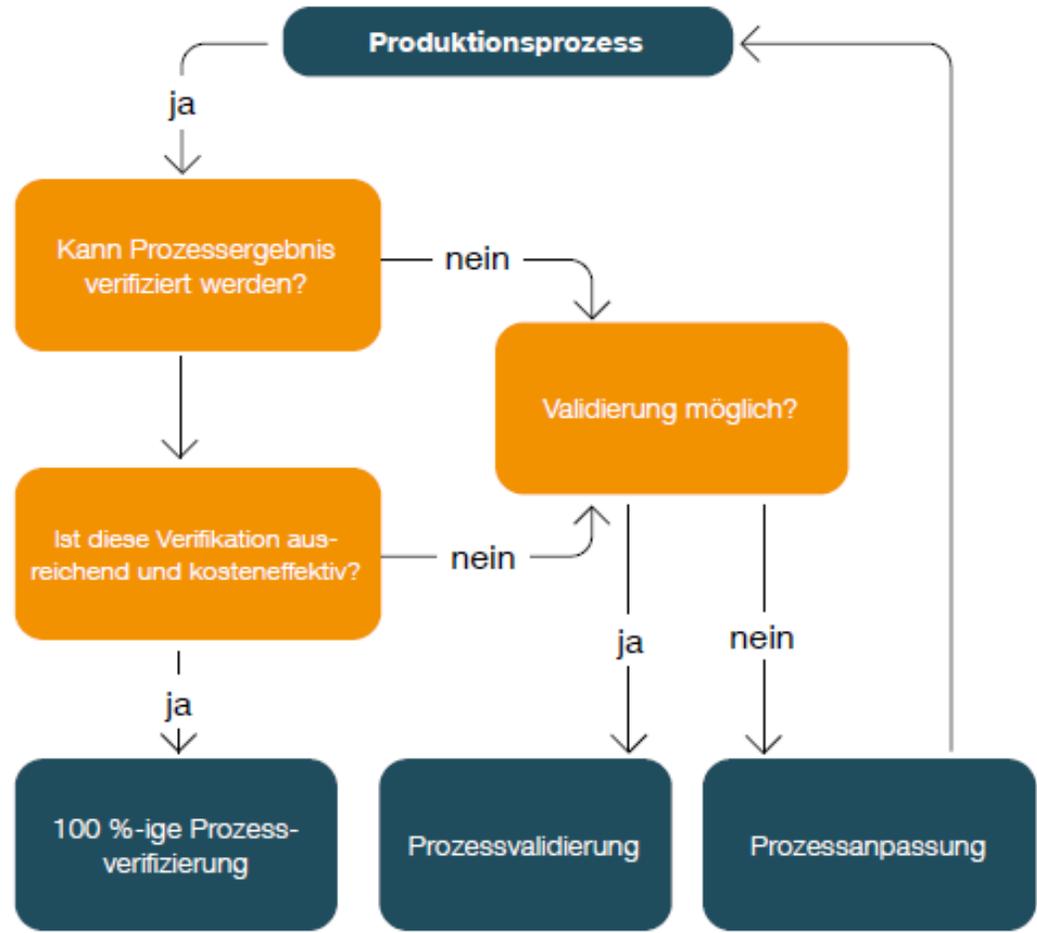


FDA 21 CFR Part 820 und DIN EN ISO 13485 fordern:

Prozesse, deren Ergebnisse man nicht (ausreichend) verifiziert oder nicht verifizieren kann, bedürfen der Validierung.

Gesetzliche / Normative Vorgaben

Bei Ihren Prozessen gilt demnach diese Entscheidungsregel:



BEST PRACTICE:
WIRTSCHAFTLICHER VALIDIERUNGSANSATZ

ÜBER DEN TELLERRAND HINAUSSCHAUEN



Über den Tellerrand hinausschauen



Quelle: KI-generiertes Bild über Bing

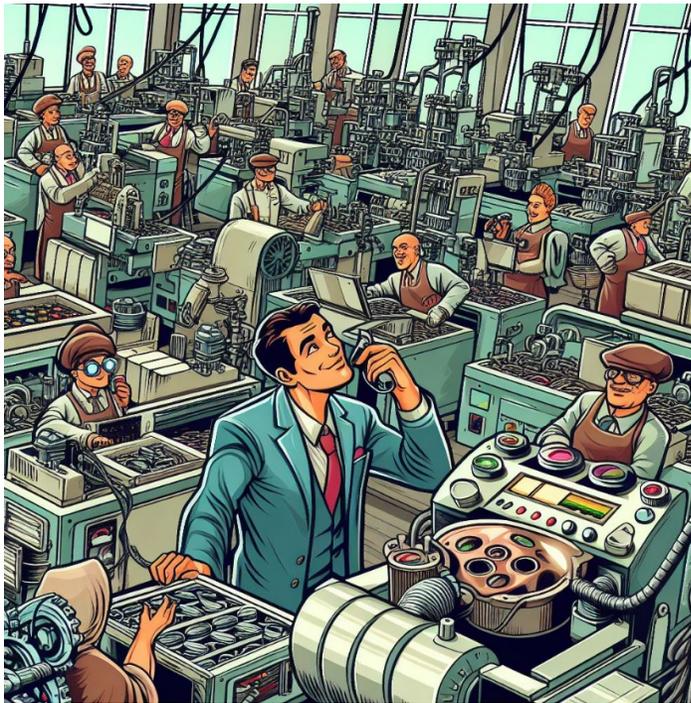
Was müssen wir alles beachten?

Wir benötigen festgelegte Kriterien für die Bewertung von Prozessen

Wir benötigen qualifizierte Produktionsausrüstung

Wir benötigen spezifische Methoden, Verfahren und Annahmekriterien

Über den Tellerrand hinausschauen



Quelle: KI-generiertes Bild über Bing

Problemstellung:

Wir haben einen Herstellprozess, bei dem

1. viele ähnliche oder identische Produktionsmaschinen zum Einsatz kommen
2. viele ähnliche Produkte hergestellt werden

=> Validierungsaufwand kann schnell unüberschaubare Dimensionen annehmen

Über den Tellerrand hinausschauen



Über den Tellerrand hinausschauen



DIN EN ISO 13485:2021 beschreibt in Kapitel 3.12 die Möglichkeit, Medizinprodukte in Gruppen zusammenzufassen

Voraussetzungen dafür sind, dass die Medizinprodukte nachweislich die gleichen grundlegenden Design- und Leistungseigenschaften aufweisen hinsichtlich:

1. Sicherheit
2. Intended use
3. Wirkungsweise

Über den Tellerrand hinausschauen



Bracketing

Dieser Ansatz der Gruppenbildung ähnlicher Produkte entspricht dem klassischen Bracketing Ansatz!

Matrixing

Durch eine Ergänzung des Bracketing um das Matrixing kann eine effektive und konforme Reduzierung des Validierungsaufwands erreicht werden.

BEST PRACTICE:
WIRTSCHAFTLICHER VALIDIERUNGSANSATZ

WAS IST MATRIXING UND BRACKETING?



Was ist Matrixing und Bracketing?

Matrixing:

- ... ist die Bewertung einer einzelnen Variablen, mittels Identifikation der Randbedingungen
 - über diese einzelne Variable kann der Auswirkungsumfang auf das Endprodukt umfänglich bestimmt werden
 - Matrixing kann so z. B. auf einzelne Prozessparameter oder mehrere identische Prozessausrüstungen angewendet werden

Was ist Matrixing und Bracketing?

Matrixing:



Was ist Matrixing und Bracketing?

Matrixing:

Ebenso ist es bei der Validierung mehrerer identischer Ausrüstungsgegenstände zulässig, dass der Hersteller eine geeignete Prüfstrategie basierend auf einer Bewertung der Risiken festlegt.

- Dokumentierte Risikoanalyse um sicherzustellen, dass man Anlagen als identisch ansehen kann
 - Wann sind Anlagen identisch/ baugleich?
 - Wer bestätigt, dass Anlagen identisch sind?

Was ist Matrixing und Bracketing?

Was wird durch „Matrixing und Bracketing“ erreicht?

Anstatt:

Großer Aufwand, um den Prozess auf jeder Anlage für jedes Produkt und jede einzelne Produkteigenschaft zu validieren

Wird der Validierungsprozess reduziert auf:

- Eine typische Produktionsausrüstung aus einem definierten Pool
- Ein repräsentatives Produkt aus einer Produktfamilie
- Eine oder wenige Produkteigenschaften aus einer Vielzahl von Eigenschaften

BEST PRACTICE:
WIRTSCHAFTLICHER VALIDIERUNGSANSATZ

VALIDIERUNG VON CNC-PROZESSEN

Best Practice Beispiel: Validierung von CNC-Prozessen

Ausgangsparameter

Maschinenpark

- 14 CNC Maschinen
- 2 verschiedene Hersteller

Produkte

- 4 Implantat Typen
- Je Typ 5 bis 7 Unterprodukte

Haupteigenschaften

- 3 Haupteigenschaften (Länge, Außen- und Innengewinde)



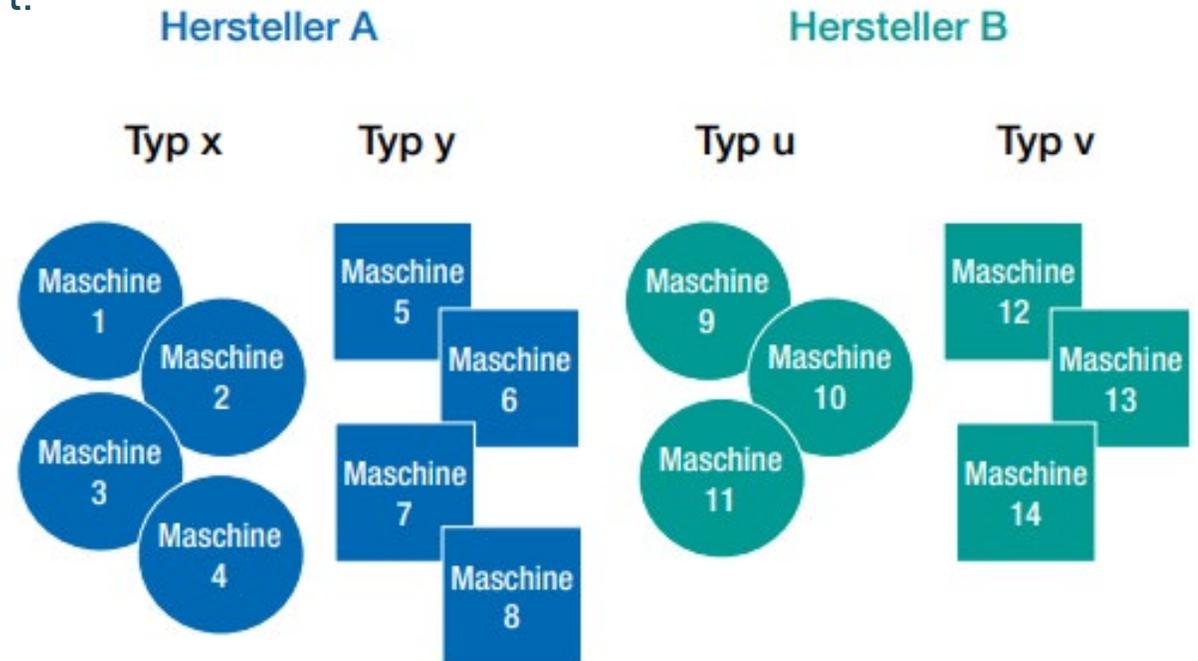
Best Practice Beispiel: Validierung von CNC-Prozessen

Schritt 1 - Auswahl des Produktionsequipments

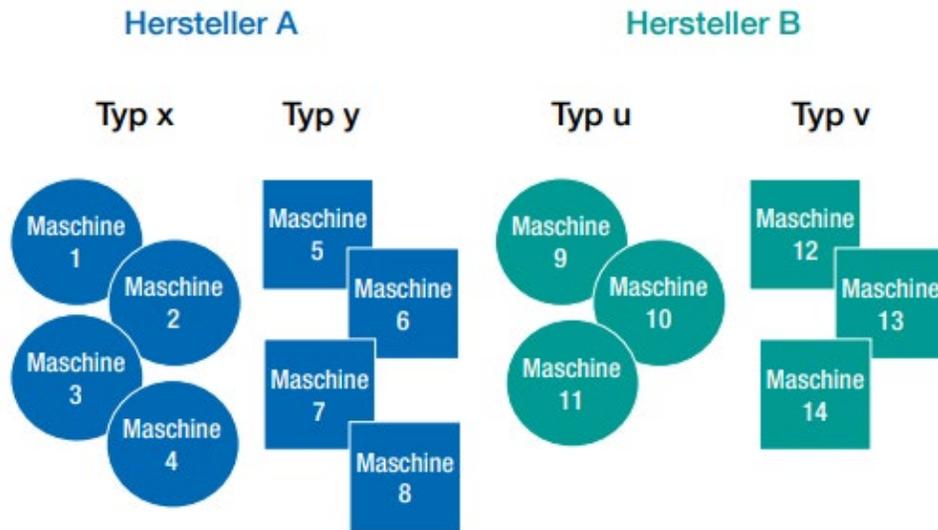
Auswahl der zu betrachtenden Maschinen in der PQ gemäß Matrixing-Verfahren

Die Maschinen eines Pools werden geclustert.
Die Cluster können sich z. B. ergeben aus:

- Hersteller
- Maschinentyp



Best Practice Beispiel: Validierung von CNC-Prozessen



Im Validierungsplan beschreiben, welche Maschine je Typ in der PQ betrachtet wird.

Im Validierungsplan ein Rational nennen, warum die jeweilige Maschine ausgewählt wurde, z. B.:

- Alter der Maschine
- Aufstellungsort der Maschine

Nachweis, dass Maschinen wirklich als identisch betrachtet werden können muss benannt werden. Hinweise können beispielsweise sein:

- Testung der Maschinenparameter in der OQ
- Risikobewertung für die Anlagentypen als Äquivalenznachweis

Best Practice Beispiel: Validierung von CNC-Prozessen

Was wurde durch das Matrixing erreicht?

Anstatt:

- 14 Maschinen für die PQ

Wird der Validierungsprozess reduziert auf:

- 4 Maschinen für die PQ

Maschinentyp	Repräsentative Maschine	
	Maschinen ID	Maschinen Nummer
Hersteller A Typ x	3030	2
Hersteller A Typ y	3120	8
Hersteller B Typ u	4010	9
Hersteller B Typ v	4140	14

Best Practice Beispiel: Validierung von CNC-Prozessen

Schritt 2 - Auswahl des Worst-Case-Bauteils (Bracketing)

Auswahl der zu betrachtenden Produkte in der PQ gemäß Bracketing-Verfahren

Die einzelnen Produkte werden in Produktfamilien zusammengefasst. Diese Gruppen richten sich nach dem je Gruppe spezifischen (und je Gruppe identischem) Außen- und Innengewinde

Die einzelnen Produkte je Produktfamilie unterscheiden sich ausschließlich durch die Länge der Schraubenimplantate

Schraubenlänge	Implantat alpha	Implantat beta	Implantat gamma	Implantat delta
Länge 4 mm	X	-	-	X
Länge 4,5 mm	X	-	X	X
Länge 5 mm	X	X	X	X
Länge 5,5 mm	X	X	X	X
Länge 6 mm	X	X	X	X
Länge 6,5 mm	-	X	X	X
Länge 7 mm	-	X	-	X

Best Practice Beispiel: Validierung von CNC-Prozessen

Systembedingt sind also die kritischen Maße (Gewinde) je Produktfamilie identisch

Das Maß „Gesamtlänge“ hat keinen relevanten Einfluss auf die Herstellung

Es reicht in diesem Fall demnach aus, für die Validierung ein Produkt als Repräsentant je Familie auszuwählen

Praxistipp:

Aber was ist, wenn das wichtigste Funktionsmaß nicht identisch ist?

In diesem Fall hat sich die Auswahl des am schwierigsten in der Produktion einzuhaltenen Maßes als übliche Vorgehensweise etabliert. Dies können beispielsweise die Folgenden sein:

- ▶ kleinste oder größte Länge
- ▶ kleinster oder größter Innendurchmesser
- ▶ tiefstes Sackloch im Produkt

Best Practice Beispiel: Validierung von CNC-Prozessen

Schritt 3 - Auswahl des Worst Case „Geometrie/Maß“

Auswahl der zu betrachtenden Geometrien in der PQ gemäß Bracketing-Verfahren

Festlegung, welche Geometrien für das Produkt qualitätsrelevant sind.

Diese Maße werden hierbei ausgeschlossen:

- Maße, bei denen im Nachgang eine Oberflächenbehandlung stattfindet
- Maße, die im Routinebetrieb zu 100 % kontrolliert werden

Für jedes Worst-Case-Bauteil aus jeder Familie werden nun einzelne oder einige wenige Maße definiert, mit denen die Qualität des Produkts sicher nachgewiesen werden kann.

Best Practice Beispiel: Validierung von CNC-Prozessen

Was wurde durch die Auswahl des Worst Case „Geometrie/Maß“ erreicht?

Anstatt:

- Analysen für 3 Produkteigenschaften durchzuführen

Wird der Validierungsprozess reduziert auf:

- Die Analyse einer Produkteigenschaft

Best Practice Beispiel: Validierung von CNC-Prozessen

Dieses Auswahlprozedere kann wie folgt dargestellt werden:

Funktion	Funktions-relevant?	Weitere Oberflächen-Behandlung?	100 % Kontrolle im Betrieb?
Länge	Ja	Ja	Ja
Außengewinde	Ja	Ja	Nein
Innengewinde	Ja	Nein	Nein

Best Practice Beispiel: Validierung von CNC-Prozessen

Zusammenfassung dieses Prozederes

Produktionsmaschinen

- Aus 14 Produktionsmaschinen wurden 4 Gruppen gebildet.
- Für die PQ erfolgte Auswahl einer Maschine je Maschinengruppe

Produkte

- Aus 22 verschiedenen Produkten wurde durch Gruppenbildung 4 zu betrachtende Bauteile festgelegt

Hauptfunktionsmerkmal

- Aus 3 Merkmalen konnte die Auswahl durch Ausschlussverfahren auf 1 Merkmal reduziert werden

Best Practice Beispiel: Validierung von CNC-Prozessen

Zusammenfassung dieses Procederes

	Maschinen	Bauteile	Bauteil-merkmale
Anzahl vor Bracketing/ Matrixing	14	22	3
Anzahl nach Bracketing/ Matrixing	4	4	1

Best Practice Beispiel: Validierung von CNC-Prozessen

Rahmenbedingung zur Durchführung der Validierung nach diesem Schema

Validierungsablauf

- Die Validierung erfolgt nach dem klassischen Schema
- Erstellung einer Risikoanalyse
- Installationsqualifizierung für jede Maschine
- Funktionsqualifizierung für jede Maschine

Voraussetzung für die Aufwandsminimierung bei der PQ

- Qualifizierter Status jeder Maschine
- OQ je Maschine in 2 Phasen
 - Phase 1: Prüfung der generellen Funktionen der Maschine
 - Phase 2: Untersuchung an den Prozessgrenzen (Worst-Case-Tests unter realen Bedingungen)

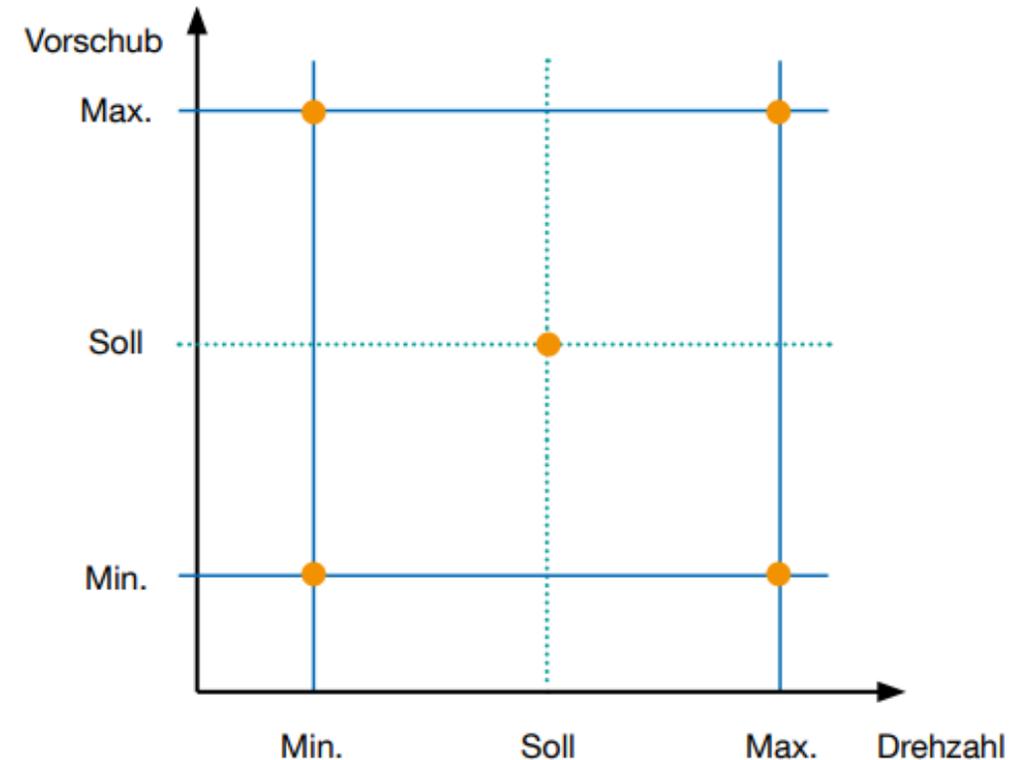
Best Practice Beispiel: Validierung von CNC-Prozessen

Rahmenbedingung zur Durchführung der Validierung nach diesem Schema

Phase 2 der OQ

- Variable Einstellungen der CNC-Maschine (Drehzahl, Vorschub) werden variiert und der Einfluss auf die Produktqualität wird bestimmt

Durch dieses Vorgehen kann eine Äquivalenz der Maschinen abgeleitet werden.



BEST PRACTICE:
WIRTSCHAFTLICHER VALIDIERUNGSANSATZ

WIRTSCHAFTLICHE BETRACHTUNG BEIM UMFANG DER PQ



Wirtschaftliche Betrachtung beim Umfang der PQ



Anzahl der durchzuführenden Leistungsqualifizierungschargen

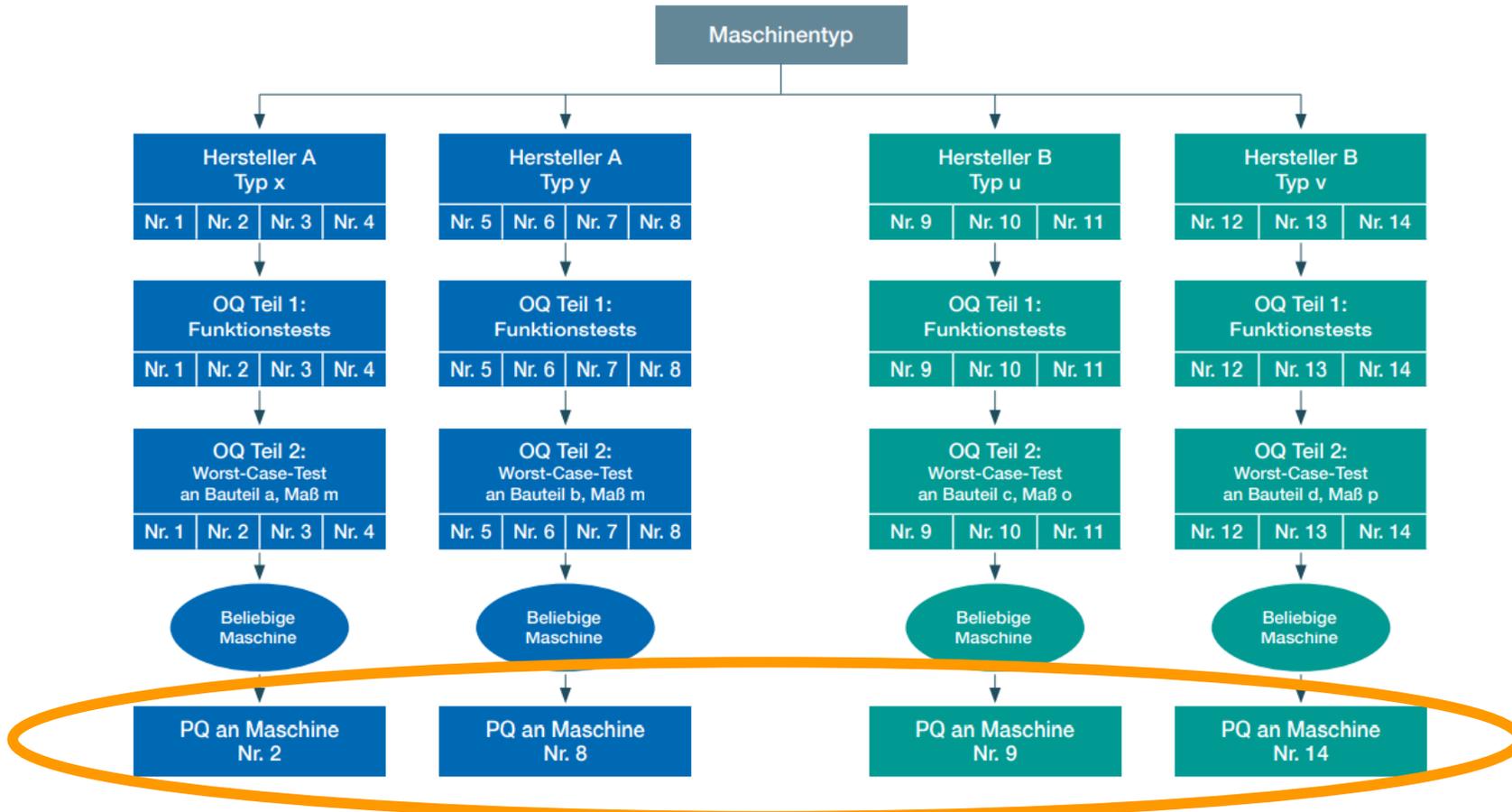
In diesem Beispiel gibt es 14 Maschinen auf denen 22 Produkte hergestellt werden.

Würden auf jeder Maschine pro Produkt eine PQ durchgeführt werden, so ergäben sich

 **308 Leistungsqualifizierungen**

Wirtschaftliche Betrachtung beim Umfang der PQ

Anzahl der durchzuführenden Leistungsqualifizierungschargen nach Matrixing und Bracketing



4 Maschinen, auf denen jeweils 4 Produkte validiert werden

➔ 16 Leistungsqualifizierungen

Wirtschaftliche Betrachtung beim Umfang der PQ



- ▶ Statt **308** Leistungsqualifizierungen werden **16** Leistungsqualifizierungen durchgeführt
- ▶ Aufwand, Kosten und Zeit für die PQ reduzieren sich in diesem Fall um **94 %**
- ▶ Nicht nur die Zeit für die Produktion und damit für die Freigabe der Prozesse wäre immens lang, sondern auch die Kosten für die jeweiligen Analysen wären sehr hoch.

Quintessenz



Das Wichtigste zum Bracketing und Matrixing bei Prozessvalidierungen

- ▶ Beim Matrixing-Verfahren werden mehrere identische Produktionsanlagen zu einer Gruppe zusammengefasst; Eine Anlage daraus wird als Repräsentant ausgewählt.
- ▶ Beim Bracketing-Verfahren werden Produkte mit ähnlichen Eigenschaften zu Produktfamilien zusammengefasst; Ein Produkt daraus wird als Repräsentant ausgewählt; aus den Produkteigenschaften werden diejenigen bestimmt, die für die Qualität des Produkts die größte Relevanz haben.
- ▶ Die Zusammenfassung von Produkten in Produktgruppen begründet sich aus DIN EN ISO 13485:2021, Kap. 3.12.
- ▶ Trotz dieser Verfahren ist es notwendig, jede einzelne Produktionsmaschine zu qualifizieren (DQ, IQ, OQ).
- ▶ Im Rahmen der PQ können erhebliche dokumentatorische, zeitliche und analysetechnische Einsparungen erzielt werden.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!