

COMPUTERSYSTEMVALIDIERUNG IM GXP-BEREICH

# Von der Idee zur Anforderung

20.10.2023

[www.testotis.de](http://www.testotis.de)

# AGENDA



- ▶ **EINLEITUNG ZUR VALIDIERUNG**
- ▶ **DEFINITION DES PROZESSES**
- ▶ **ERMITTLUNG DER PROZESSRISIKEN**
- ▶ **SPEZIFIKATION DER ANFORDERUNGEN AN SOFTWARE**
- ▶ **ERSTELLUNG DES LASTENHEFTS**

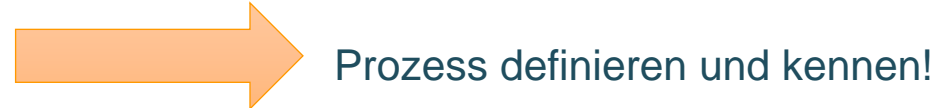


# Voraussetzung für die Validierung

- ▶ Nachweis, dass Software für den beabsichtigten Einsatzzweck geeignet ist



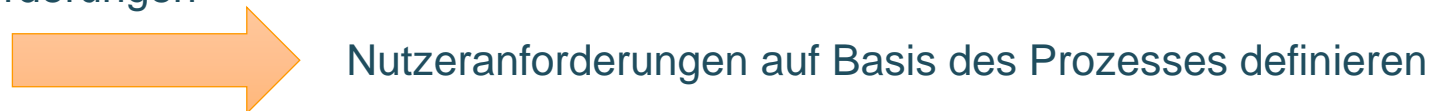
- ▶ Software muss alle automatisierten Prozessschritte unterstützen

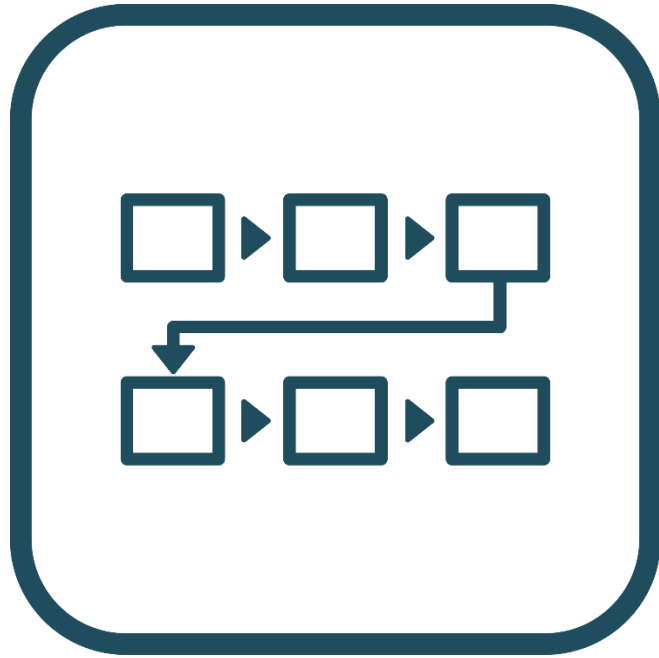


- ▶ Risikobasiertes Vorgehen



- ▶ Testen gegen die Nutzeranforderungen

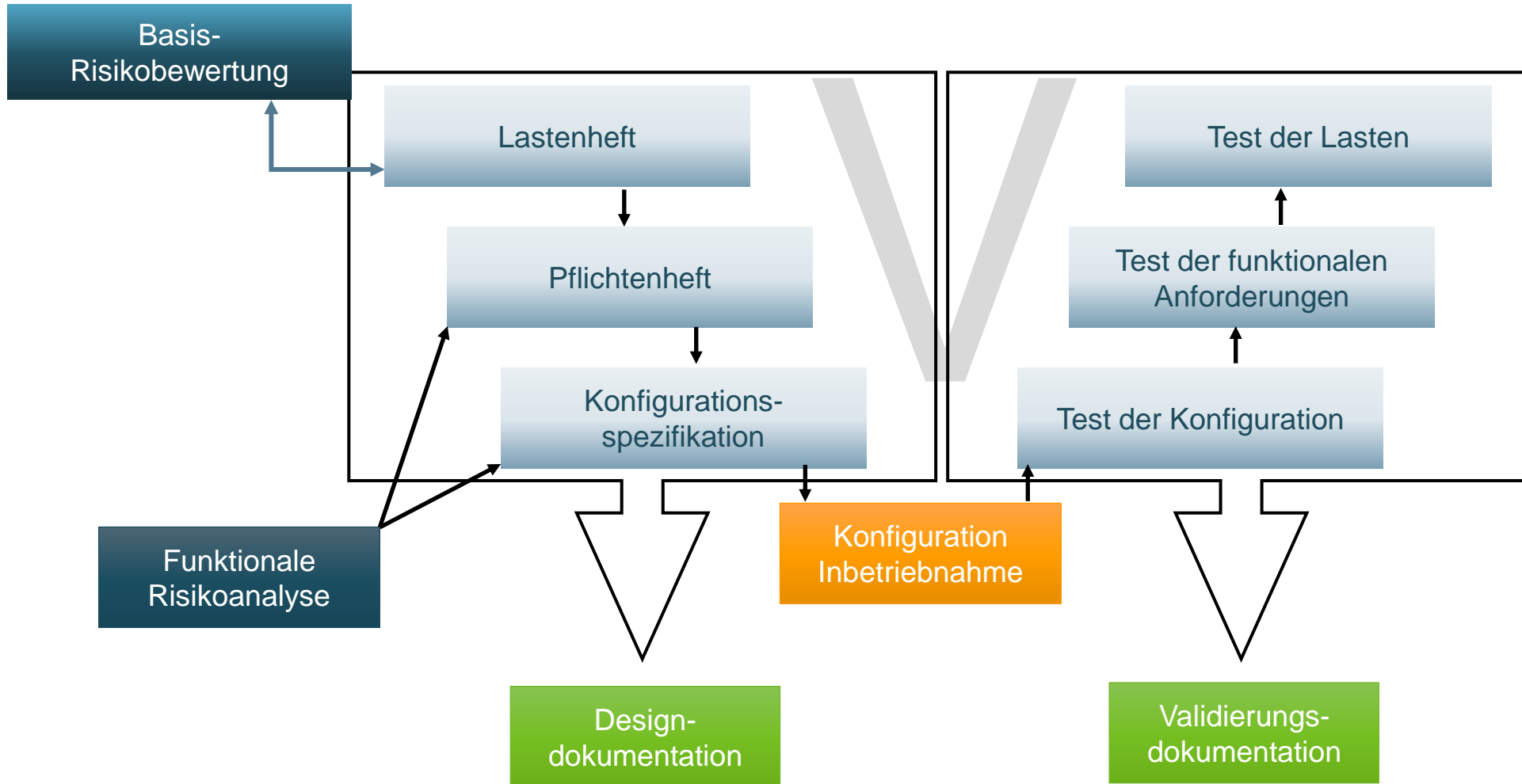




## WAS IST VALIDIERUNG NICHT?

- ▶ Reines Testen von Funktionen
  - Anhand von Anforderungen, die nicht aus dem Prozess stammen
  - Anhand Anforderungen, die vom Hersteller übernommen wurden
- ▶ Den Prozess passend zur gekauften Software verbiegen
- ▶ Den Prozess durch eingesetzte Software unsicherer machen

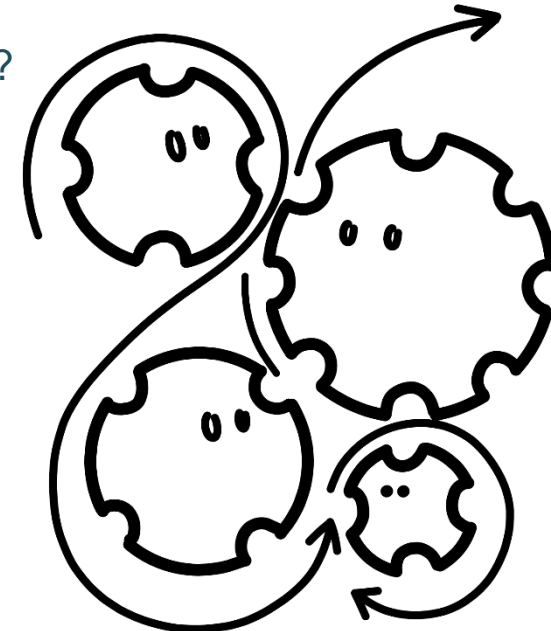
# V-Modell für GAMP-Kategorie 4



# SCHRITT 1

## Kenne den Prozess!

- ▶ Was ist das Ziel des Prozesses?
- ▶ Abgrenzung des Prozesses?
- ▶ Anforderungen an den Prozess?
- ▶ Welche Prozessschritte?



# Anforderung aus Annex 1



- ▶ Qualitätsrisikomanagement (QRM)
  
- ▶ Ganzheitliche Kontaminationskontrollstrategie (CCS):
  - Definiert alle kritischen Kontrollen
  - Bewertet Wirksamkeit der Kontrollen
  - Verbessert Kontrollen kontinuierlich
  
- ▶ **Klassifizierung von Reinräumen** (wieder) in Übereinstimmung mit DIN EN ISO 14644-1:2016
  
- ▶ Definition der geforderten Qualifizierungsmessungen/-intervalle

Prüfung	Initial Klasse A-D	Periodisch (alle 6 Monate) Klasse A/B	Periodisch (alle 12 Monate) Klasse C/D
Filterlecktest	X	X	X
Luftgeschwindigkeit (nur für TAV) <sup>1</sup>	X	X	X
Luftvolumenstrom (nur für turbulente Bereiche)	X	X	X
Raumdifferenzdruck	X	X	X
Strömungvisualisierung (TAV)	X	-	-
Visualisierung Überströmung	X	-	-
Temperatur/rel. Luftfeuchte	X	-	-
Erholzeit (nicht in unidirektionalen Bereichen)	X	X	X
Dichtheit des Containments	X	-	-
Klassifizierung (at rest & in operation)	X	X	X
Mikrobiol. Luft / Oberfläche	X	-	-

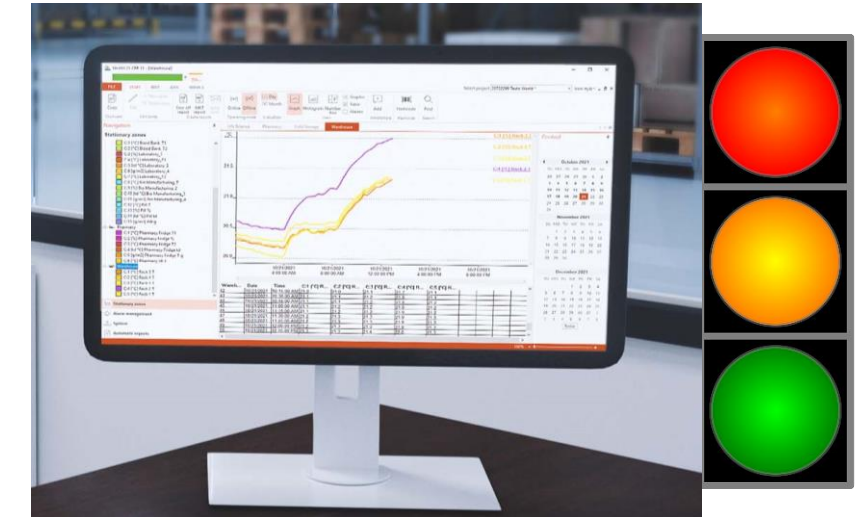
<sup>1</sup> in den Klassen B-D üblicherweise nur in Systemen (z. B. Sicherheitswerkbank der Klasse 2)



# Idee zur Umsetzung in Reinräumen

## Monitoringsystem

- Monitoring der Parameter
- Trending-Funktion
- Ampel
- Alarmierung



Softwaresystem muss validiert werden

# Einsatzzweck Monitoring

- ▶ Der Begriff „Monitoring“ bezeichnet:
  - die kontinuierliche oder periodische systematische Beobachtung, Überwachung und Datenerfassung von Vorgängen, Abläufen und Prozessen
  - mittels technischer Hilfsmittel oder auch „manuellen“ Beobachtungssystemen.
  
- ▶ Ziel:
  - festzustellen, ob Prozess den spezifizierten Verlauf nimmt
  - die für diesen Prozess in der URS definierten Toleranzgrenzen und Umgebungsbedingungen eingehalten werden,
  - steuernd eingreifen zu können, wenn dies nicht der Fall ist



# Prozess: Überwachung von Reinräumen

- ▶ Ziel:
  - der in der Qualifizierung festgestellte Zustand entspricht den **Anforderungen der Behörde** und den **ursprünglichen Designvorgaben**
  - Beleg, dass sich die Bedingungen im Reinraum gegenüber den **Bedingungen während der PQ** nicht verschlechtern und mit diesen vergleichbar sind.

Qualifizierung von Reinräumen (einschließlich Klassifizierung)  
**≠**  
betrieblichen Umgebungsüberwachung



➔ Nicht nur einzelne Parameter isoliert betrachten, sondern **Gesamtbild** bewerten, das sich aus den einzelnen Elementen ergibt (z. B. Gesamtpartikel, KBE, Raumdruckkaskade)

# Kontaminationskontrollstrategie



- ▶ Die Gesamtheit des Umgebungsmonitorings sollte das Ergebnis einer Risikobetrachtung sein, bei der die einzelnen Parameter definiert werden.
- ▶ Festgelegt werden dabei z. B.
  - **zu erfassende Parameter** (wenn sie für den Prozess/das Produkt als relevant eingestuft sind)
  - **Probenahmeorte** (die aus dem Ergebnis der Qualifizierung als kritisch angesehen werden können)
  - **Häufigkeit der Probenahme** (eine aussagefähige Trendbeobachtung sollte dabei berücksichtigt werden)
  - **Methode** (um kein Kontaminationsrisiko für den Prozess oder das Produkt durch die Messung zu erhalten)

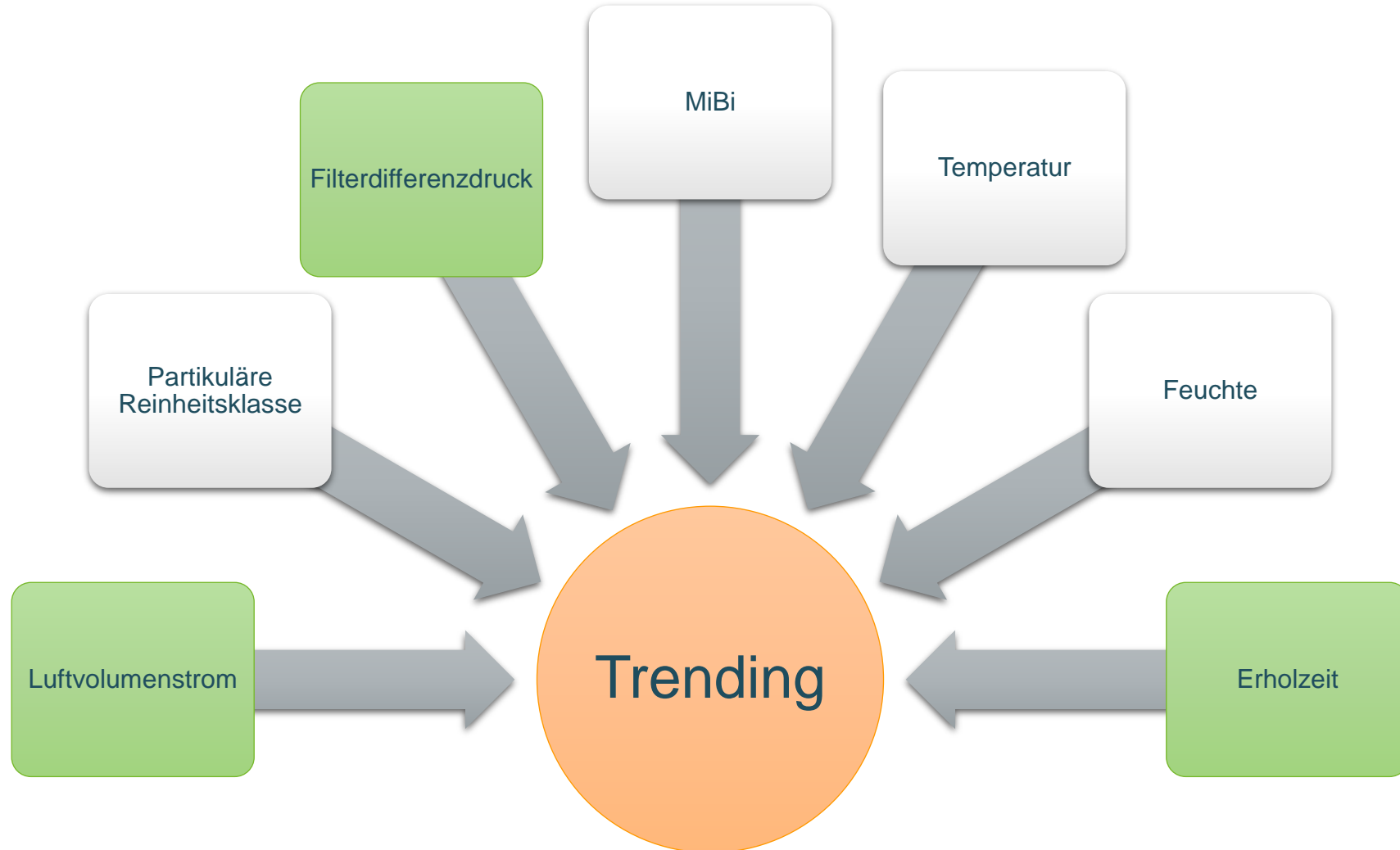
Parameter und Kenngrößen festlegen!  
Grenzwerte definieren!  
Kritikalitäten bestimmen!

# Überwachung aus der Risikobewertung zur Reinraumqualifizierung



Nr.	Möglicher Fehler	Mögliche Fehlerfolge	Mögliche Fehlerursache	Bewertung 1				Maßnahme	Bewertung 2			
				A	S	E	RPZ1		A	S	E	RPZ2
	Differenzdruck wird nicht aufrecht erhalten	Kontamination des Reinraums	Türen schließen nicht einwandfrei	3	4	3	36	OO/PQ: Prüfung der Differenzdruckkaskade	1	4	2	8
			Ausfall RLT	3	5	3	45	Drucküberwachung Raum mit Alarmsystem	1	5	2	10
	Temperatur oberhalb der Spezifikation	Produktbeschädigung	Leistung Kühlregister nicht ausreichend – steigende Außentemperatur					Temperaturüberwachung etablieren Trendanalyse Langzeitdaten				
			Ausfall Kühlregister					Jährliche Wartung Temperaturüberwachung				
	Partikelkonzentration oberhalb der Spezifikation	Kontamination des Reinraumes, Keimbildung	Falsche Bekleidung des Personals		5							
			RLT nicht im Sollbetrieb					Trendanalyse				

# Parameter für das Trending



## BEISPIEL

# Partikelmonitoring



Risikobetrachtung:

- ▶ Worst-Case-Bedingungen
- ▶ Zusätzliche Kontaminationsquelle durch Monitoring vermeiden



Automatischer Alarmierung durch Software



Einsatz von Partikelzählern



### Grenzwerte Partikel (permanentes Monitoring) Be sure. testo

EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Annex 1, 08/2022

Raum- klasse	Maximal zulässige Anzahl Partikel pro m <sup>3</sup> , gleich oder größer der tabellierten Größe			
	Ruhezustand		Fertigung	
	≥ 0,5 µm	≥ 5,0 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5,0 µm
A	3.520 <small>ISO 5</small>	29 <small>ISO M (29; ≥ 5 µm; LSAPC)</small>	3.520 <small>ISO 5</small>	29 <small>ISO M (29; ≥ 5 µm; LSAPC)</small>
B	3.520 <small>ISO 5</small>	29 <small>ISO M (29; ≥ 5 µm; LSAPC)</small>	352.000 <small>ISO 7</small>	2.930 <small>ISO 8</small>
C	352.000 <small>ISO 7</small>	2.930 <small>ISO 8</small>	3.520.000 <small>ISO 8</small>	29.300 <small>ISO 8</small>
D	3.520.000 <small>ISO 8</small>	29.300 <small>ISO 8</small>	Nicht definiert	

ISO=Klassifizierung gemäß DIN EN ISO 14644-1:2016

[www.testotis.de](http://www.testotis.de)

## SCHRITT 2

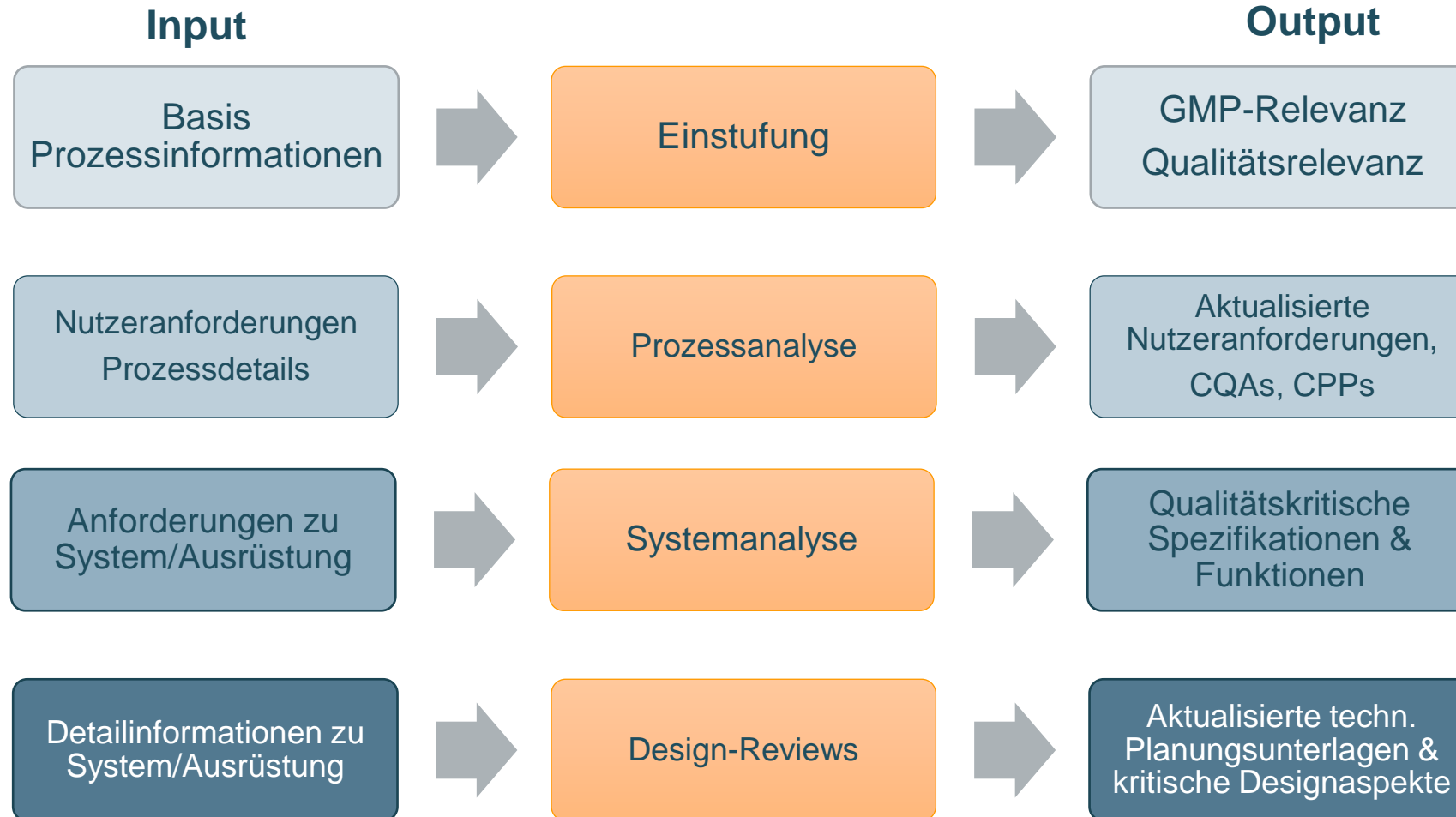
### Kenne die Risiken im Prozess und für den Prozess!

- ▶ Kritisches Denken
- ▶ Prozessanalysen
- ▶ Risikobewertungen





# Risikoanalysen in der Planung



# SIPOC Methode zur Prozessanalyse



Supplier

- ▶ Interne / externe Zulieferer oder Dienstleister (Abteilung, Maschine oder Person)

Input

- ▶ Eingabe in den Prozess → Eingangsgrößen wie Informationen oder Rohstoffe

Process

- ▶ Prozessschritte, um aus dem Input das Ergebnis zu generieren, zur Vereinfachung Beschränkung auf 5 -7 Teilschritte → Festlegung des Rahmens

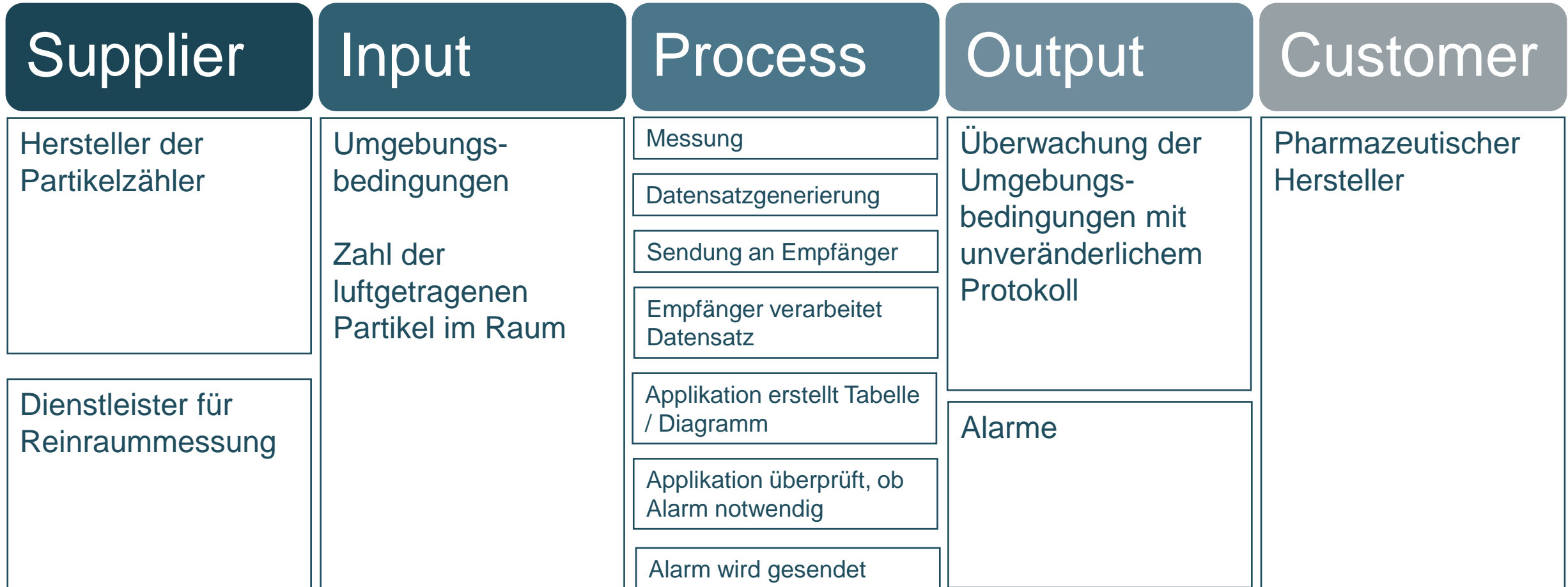
Output

- ▶ Ergebnisse wie z. B. Datensätze, Dokumente, Dienstleistungen

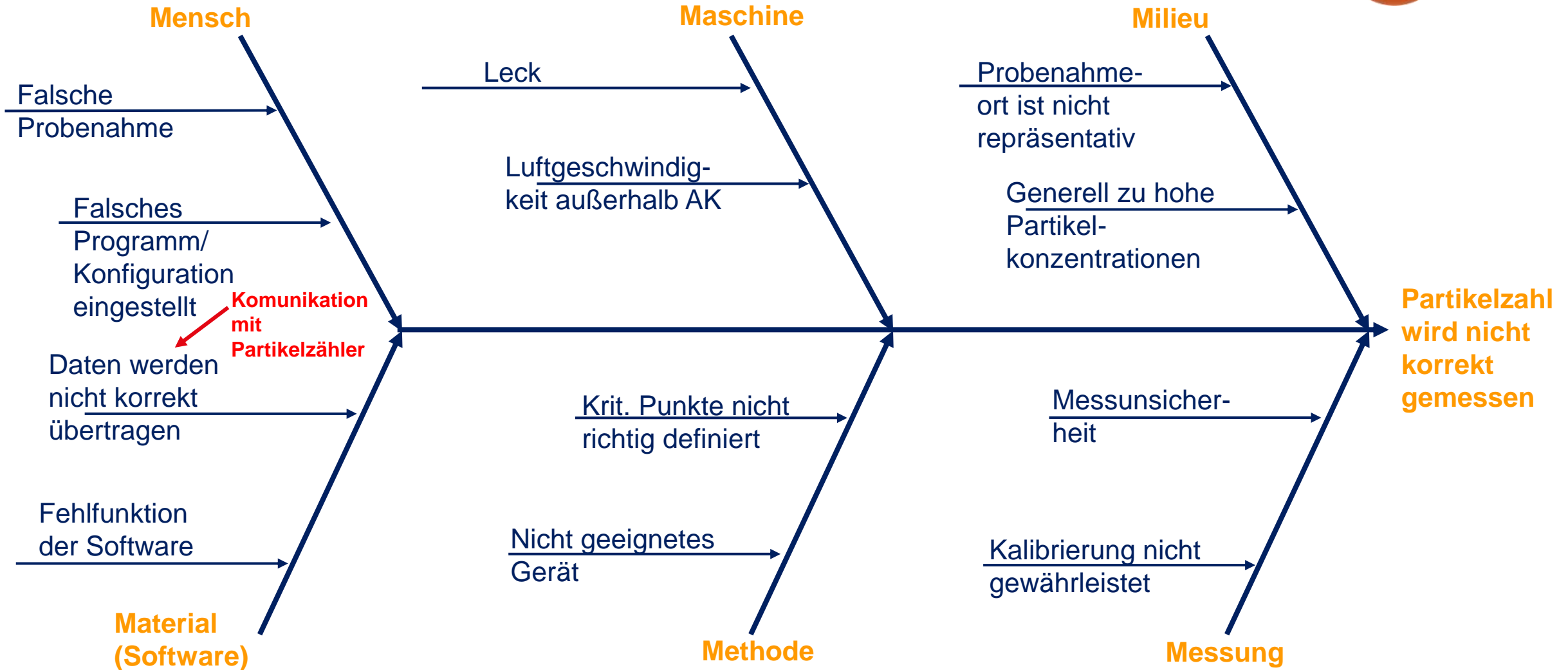
Customer

- ▶ Interne / externe Kunden, Abnehmer des Prozessschrittes (Abteilung, Maschine oder Person)

# Beispiel einer SIPOC Analyse



# Ursache-Wirkungsdiagramm



# SCHRITT 3

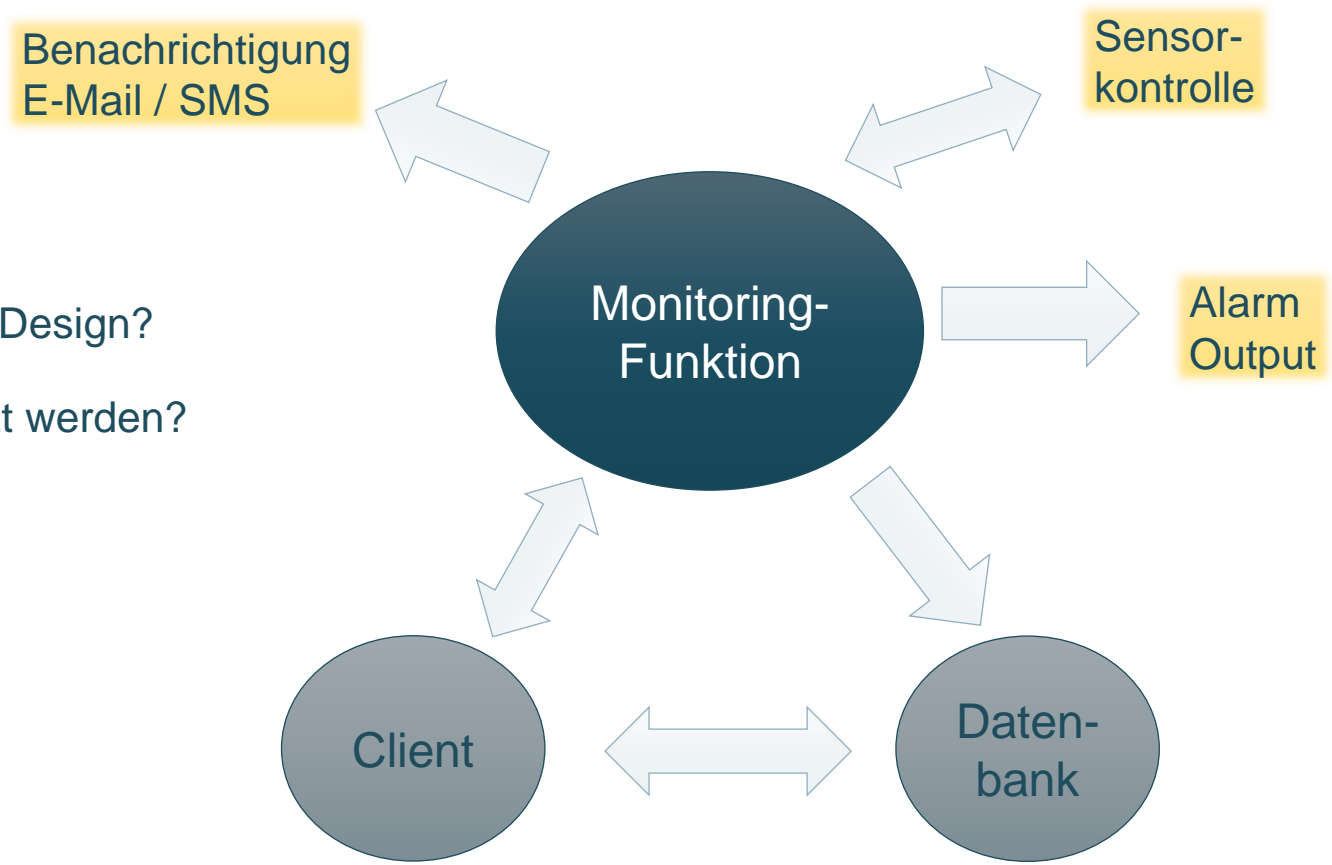
## Welche Anforderungen an die Software?



# User Requirement Specification (URS)



- ▶ Was will ich mit dem System machen?
- ▶ Welchen Bedienkomfort?
- ▶ Welchen Automatisierungsgrad?
- ▶ Welche Leistungsanforderungen?
- ▶ Welche besonderen Anforderungen ans System/Design?
- ▶ In welcher Umgebung soll das System eingesetzt werden?
- ▶ Schnittstellen zu anderen Systemen?
- ▶ Regulatorische Anforderungen?



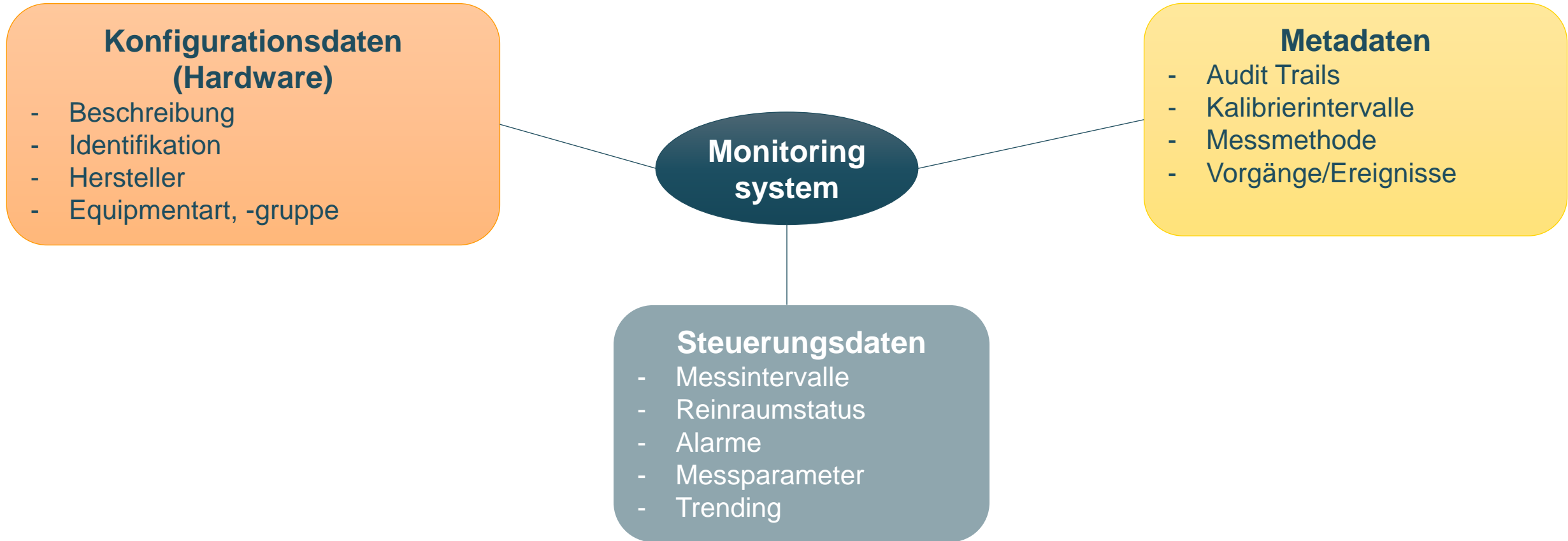
# Anforderungen an Daten



- ▶ Wer erzeugt und bearbeitet die Daten?  
➔ Benutzermanagement
- ▶ Wo sind die Daten?  
➔ Datenaufbewahrung
- ▶ Wie sind die Daten geschützt?  
➔ Datensicherheit
- ▶ Welche Kontrollmechanismen?  
➔ Audit Trail
- ▶ Wie wird kontrolliert?  
➔ Review-Prozesse

ALCOA  
21 CFR Part 11  
Data Integrity

# Relevante Daten Monitoringsystem



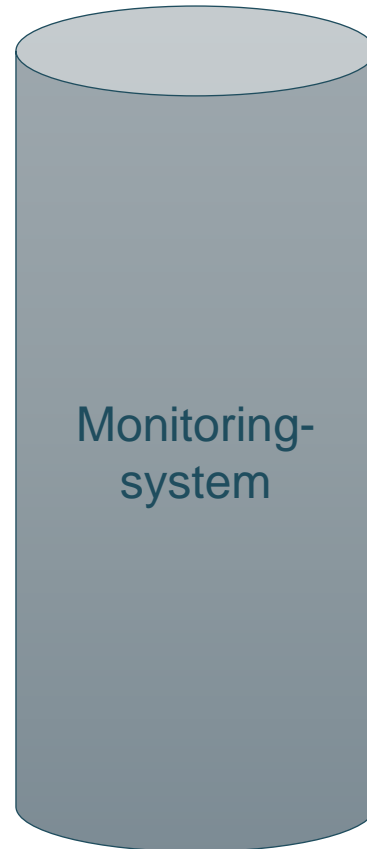


# Anforderungen ans Monitoringsystem



## Nutzeranforderungen

- Messintervalle festlegen
- Alarme festlegen
- Alarme quittieren
- Trending
- Übersicht über Status
- Berichte erzeugen



## Regulatorische Anforderungen

- Zugriffsschutz
- Benutzerdatenbank
- Benutzerberechtigungen
- Backup
- Audit Trails
- Abrufbarkeit
- Grenzwerte

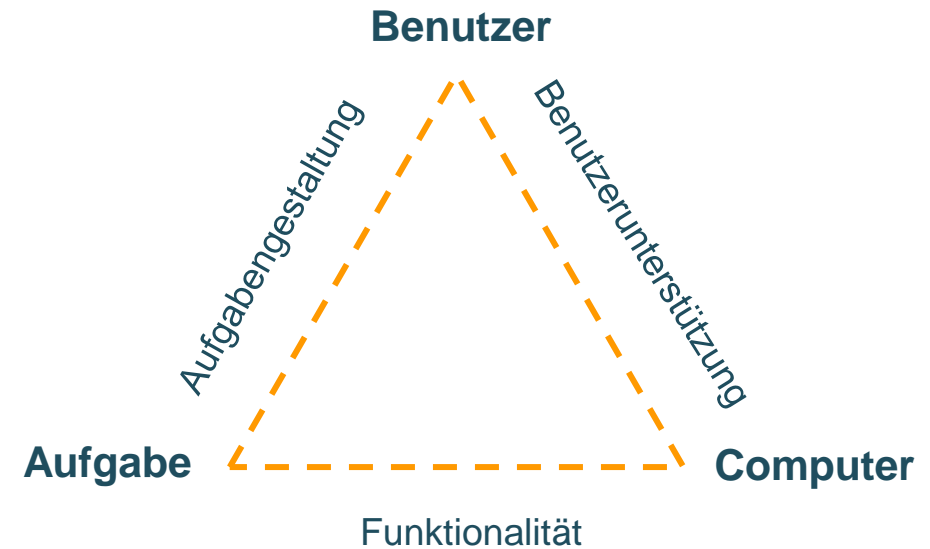
## Prozessanforderungen

- Unabhängige Administration
- Übergeordneter Zugriffsschutz
- Konfigurationsmanagement
- Änderungsmanagement
- Geschultes Personal
- Systemseitige Instandhaltung
- Anwenderseitige Kontrollen/  
Dokumentation

# Anforderungen an Funktionalität



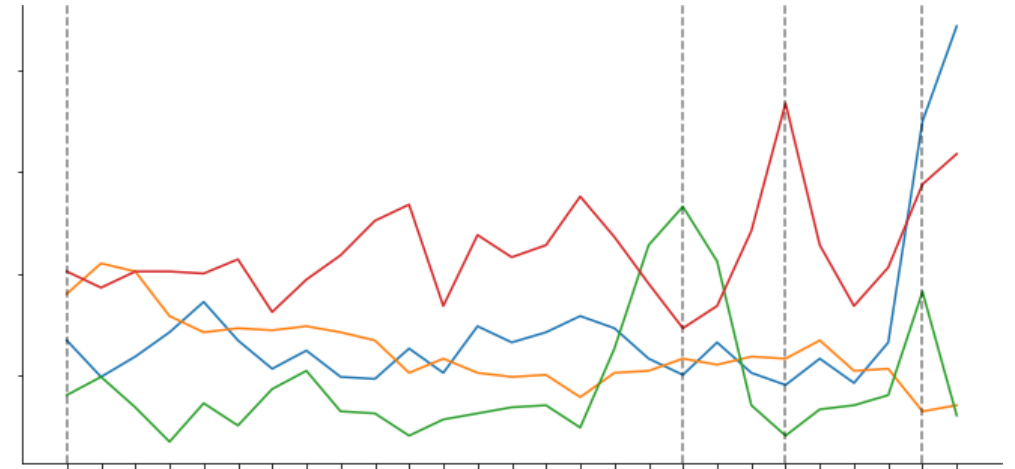
- ▶ Live-Daten-Visualisierung
- ▶ Monitoring verschiedener Parameter
- ▶ Remote-Alarmierung
- ▶ Alarmquittierung
- ▶ Statistische Datenauswertung
- ▶ Automatische Trend-Erkennung
- ▶ Papierlos – E-Signatur
- ▶ Automatische Reporterstellung
- ▶ LDAP/AD-Anbindung
- ▶ Kennzahlenberechnung
- ▶ Tabellarischer und filterbarer Audit Trail
- ▶ Daten können nicht gelöscht werden



# Anforderungen an Trending

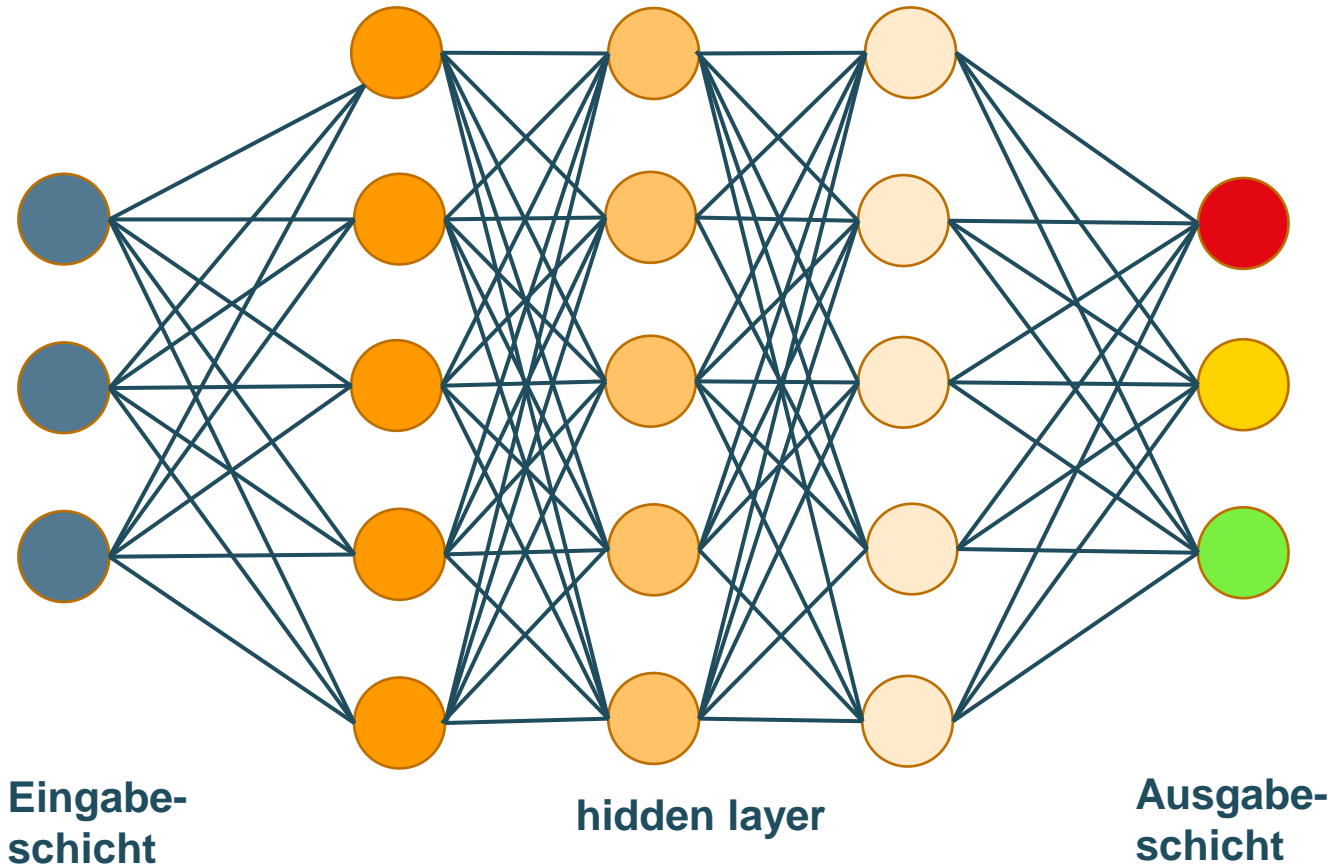


- ▶ Feste Formeln?
- ▶ Mustererkennung?
- ▶ Statistische Methoden?
- ▶ Wann ist es ein Trend? Problem von Schwankungen...
- ▶ Was sind Ereignisse?



**Datengestützte Entscheidungsfindung**

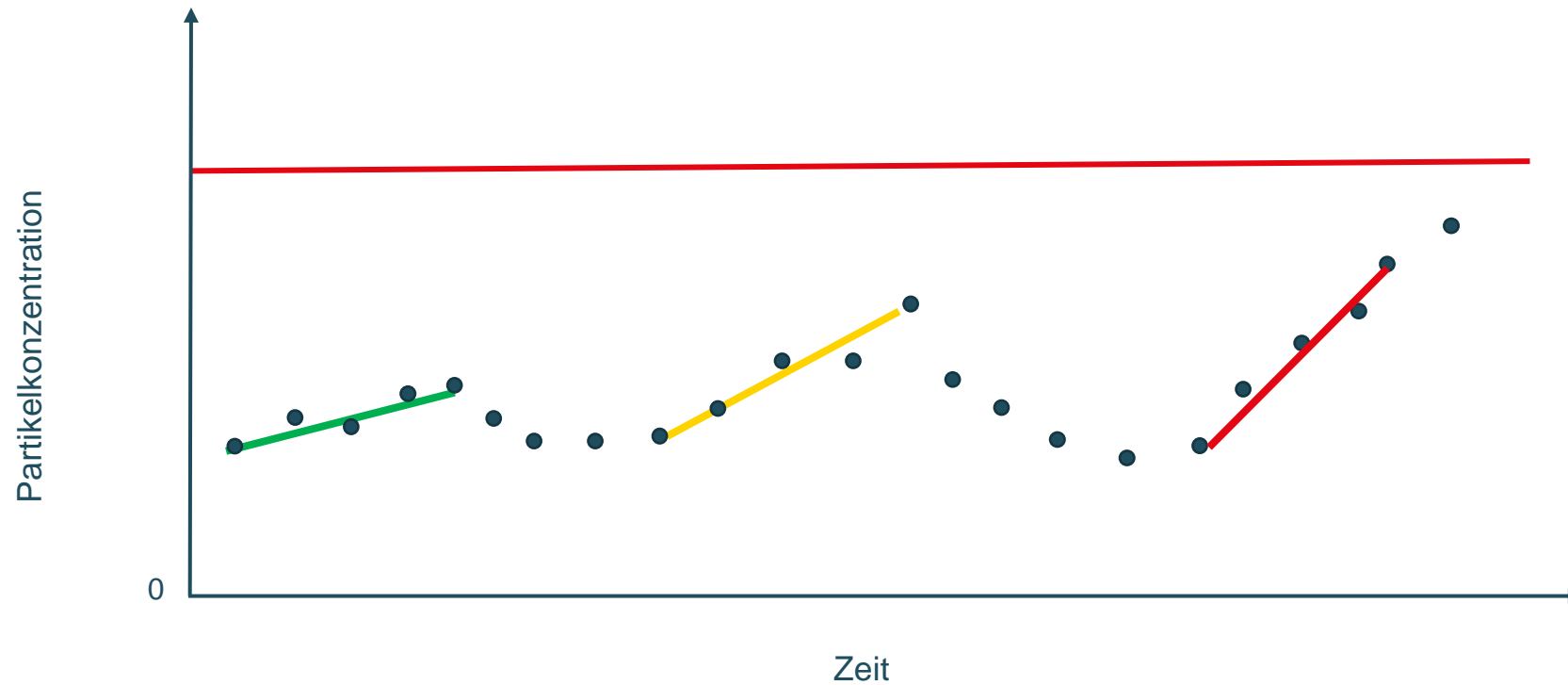
# Neuronales Netz



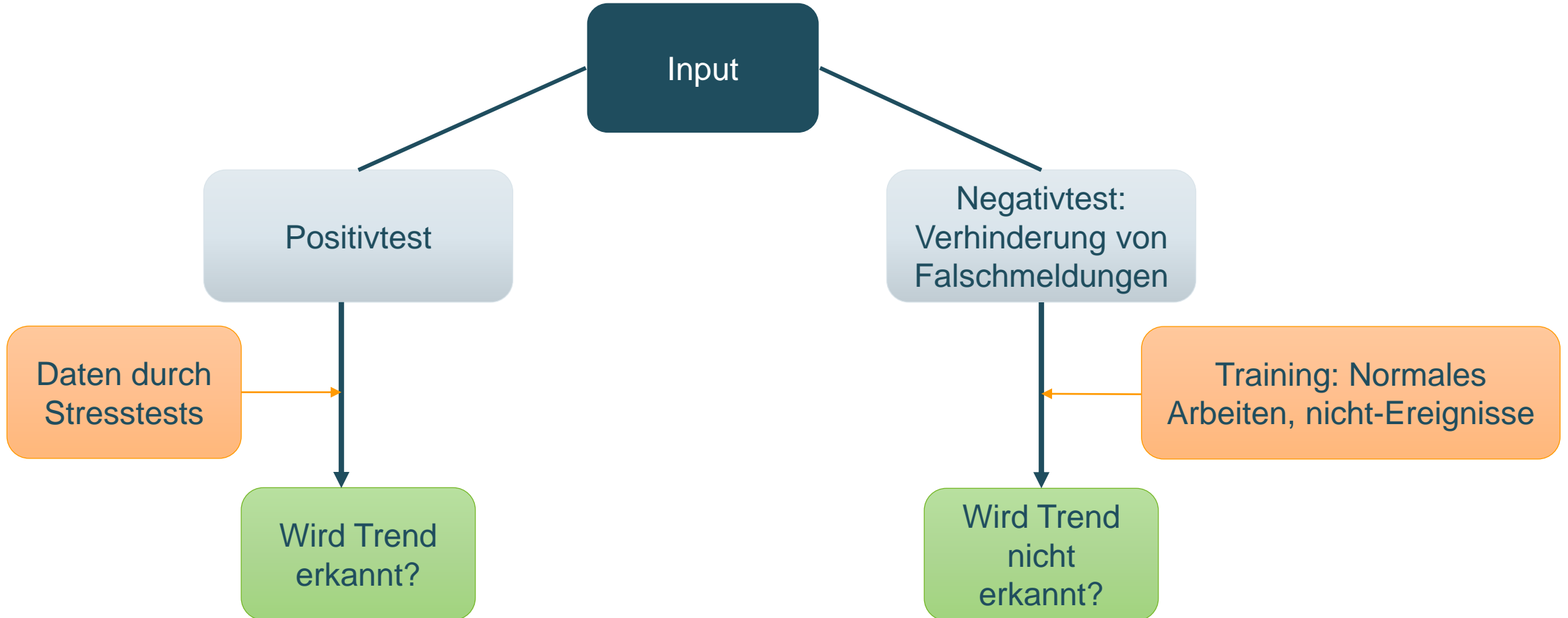
- ▶ Künstliche neuronale Netze bilden natürliche Neuronenstrukturen ab
- ▶ Data Mining: unbekannte Zusammenhänge aus sehr großen Datenbeständen (Big Data)
- ▶ verwendete Algorithmen analysieren die Datenbestände ohne Vorgabe expliziter Ergebniserwartungen

# Trenddefinition und Training

- ▶ Anforderung: Partikelkonzentration steigt über definierten Zeitraum mit einer definierten Steigung an.
- ▶ Training ist ein Konfigurationsschritt beim Hersteller für den Kunden



# Validierung des neuronalen Netzes



## Lastenheft und Spezifikationen

### SCHRITT 4



# User Requirement Specification (URS)



## ► Kriterien:

- URS sollten SMART sein  
→ spezifisch, messbar, ausführbar, realistisch, testbar
- Anforderungen müssen so spezifisch sein, dass die Anforderung objektiv verifiziert werden  
→ mit einer freigegeben Methode (Analyse, Test, Untersuchung)
- Priorisierung der Anforderungen kann hilfreich sein
  - erforderlich (hoch)
  - vorteilhaft (mittel)
  - hilfreich (niedrig)
- Keine Konflikte zwischen den Anforderungen
- Umfang und Detailtiefe abhängig von Risiko, Komplexität und Neuheit





# Übliche Beispiele analysiert

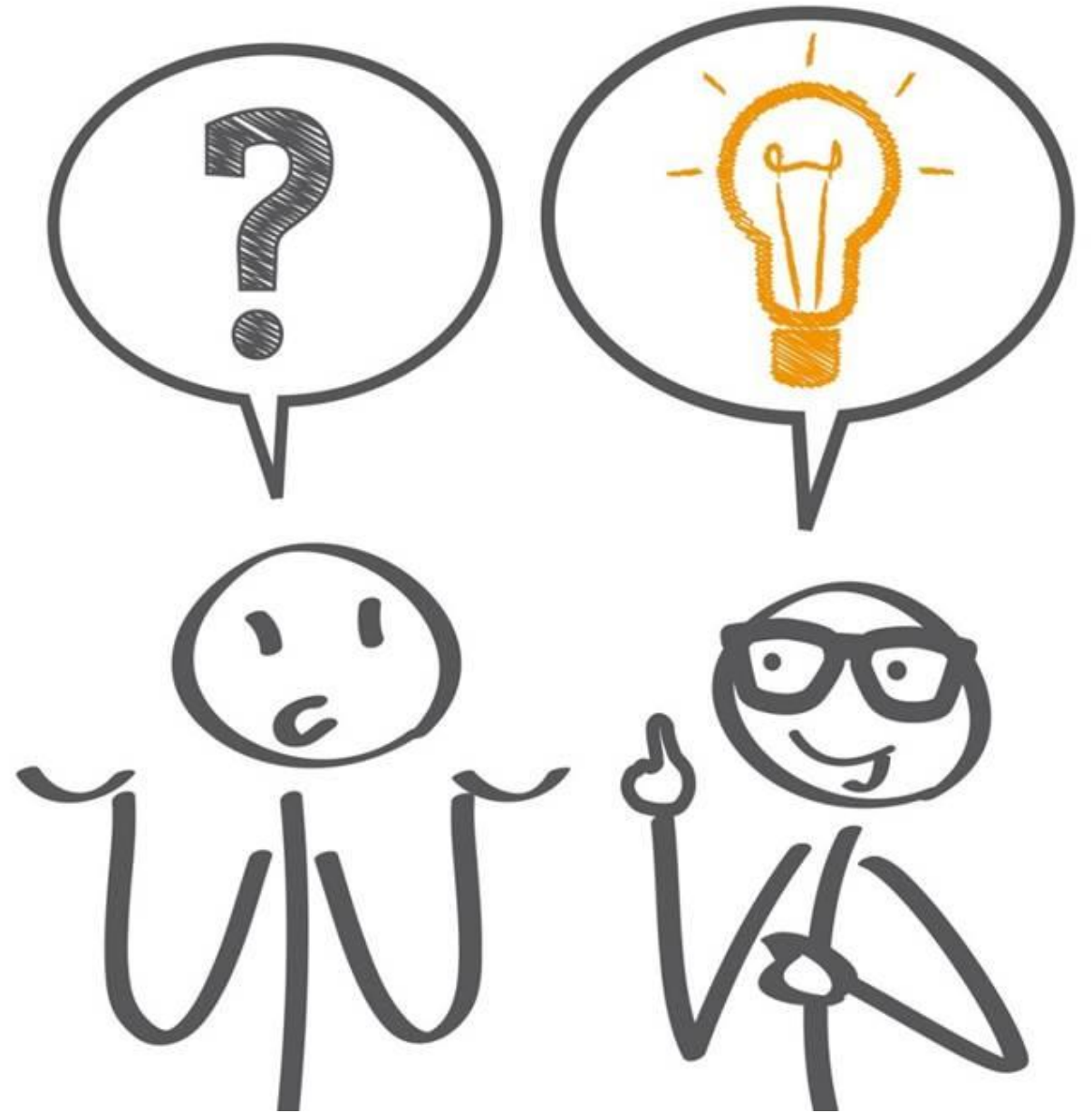
Anforderungen	Nicht spezifiziert
Die Software soll die Anforderungen aus 21 CFR Part 11 erfüllen.	Wie sollen die Anforderungen erfüllt sein? Welche Anforderungen sind konkret gemeint.
Die Bedieneroberfläche soll einfach sein.	Wie kann das getestet und gemessen werden?
Daten können nicht verändert werden.	Welche Daten, alle?
Die Software ist nach GAMP5 validiert.	Die Validierung erfolgt nicht beim Hersteller.
Eine regelmäßige Datensicherung muss gewährleistet sein.	Wie? Technische Voraussetzungen? Dienstleister?
Es muss eine Benutzerverwaltung vorhanden sein.	Wie soll die Benutzerverwaltung strukturiert sein? Welche Berechtigungsebenen?
Die Software muss eine Trendingfunktion mit Alarmfunktion haben.	?

# Und wie geht weiter?

**Keine Anschaffung ohne Pflichtenheft**  
**Anforderungen anpassen aus Kosten-/Zeitgründen**



# Q & A Runde



# Für weitere Fragen



**Dr. Susan Spiller**

Qualifizierungsingenieurin & CSV-Beauftragte

- **Testo Industrial Services GmbH**  
Gewerbestraße 3 · 79199 Kirchzarten  
Tel.: +49 15129236404  
E-Mail: [sspiller@testotis.de](mailto:sspiller@testotis.de)