



WHITEPAPER

Medizintechnik: Wirtschaftlicher Validierungsansatz für umfangreiche Produktionsbereiche

Die Validierung von Prozessen in Produktionsbereichen ist sehr zeit- und ressourcenintensiv. Jedes einzelne Equipment muss qualifiziert und jeder Prozess muss validiert werden. Diese Anforderung ergibt sich aus der relevanten Norm DIN EN ISO 13485:2021.

Darin heißt es: „Die Organisation muss sämtliche Prozesse der Produktion und Dienstleistungserbringung validieren, deren Ergebnis nicht durch nachfolgende Überwachung oder Messung verifiziert werden kann oder verifiziert wird, wodurch sich Unzulänglichkeiten erst zeigen, nachdem das Produkt in Gebrauch genommen oder die Dienstleistung erbracht worden ist.“

Ein Medizintechnikhersteller muss dabei insbesondere Folgendes gewährleisten:

- ▶ Festgelegte Kriterien für die Bewertung von Prozessen
- ▶ Qualifizierung der Ausrüstung
- ▶ Gebrauch spezifischer Methoden, Verfahren und Annahmekriterien

In einem Herstellungsprozess, bei dem viele ähnliche oder identische Produktionsmaschinen zum Einsatz kommen, kann dieser Aufwand schnell unüberschaubare Dimensionen annehmen. Wie kann ein praktikabler Lösungsansatz für die Validierung solcher Prozesse aussehen – wo gibt es mögliche Effizienzpotentiale? Und kann dadurch der enorme Aufwand auf ein verträgliches Maß reduziert werden?

Über den Tellerrand hinausschauen: Wie kann der Aufwand reduziert werden?

In der für Medizinprodukte relevanten Norm DIN EN ISO 13485:2021 findet man unter den Beschreibungen der Begrifflichkeiten in Kapitel 3.12 auch die Möglichkeit, Medizinprodukte in Gruppen zusammenzufassen.

Voraussetzung für die Zusammenfassung in Gruppen ist, dass die Medizinprodukte nachweislich die gleichen grundlegenden Design- und Leistungseigenschaften hinsichtlich Sicherheit, intended use und Wirkungsweise aufweisen.

Die Zusammenfassung dieser Produktgruppen entspricht dem klassischen Bracketing-Ansatz. Durch die Ergänzung des Bracketing-Ansatzes um das Matrixing kann eine effektive und konforme Reduzierung des Validierungsaufwands erreicht werden, wie nachfolgend erläutert.

Was ist der Vorteil des Verfahrens „Bracketing und Matrixing“?

Mit Hilfe von Bracketing und Matrixing kann für einen Prozess oder eine Produktfamilie eine Begründung für eine angemessene, wirtschaftliche Herangehensweise an eine Validierung definiert werden. Dieser risikobasierte Ansatz ermöglicht es, sich bei der Validierung auf die herausforderndsten Umstände – den Worst



WHITEPAPER

Medizintechnik: Wirtschaftlicher Validierungsansatz für umfangreiche Produktionsbereiche

Case – zu konzentrieren. Die Anwendung dieses Ansatzes kann den Gesamtaufwand für die Validierung erheblich verringern. Bracketing und Matrixing kann für die Validierung von Arzneimitteln sowie von pharmazeutischen Wirkstoffen und Verpackungsprozessen verwendet werden. Voraussetzung ist ein schlüssiges Rational, bezogen jeweils auf den betrachteten Prozess und/oder das Produkt. Dieser Ansatz ist also vergleichbar mit der in der Norm erlaubten Zusammenfassung in Produktgruppen.

Was bedeutet der Begriff „Matrixing“?

Matrixing ist die Bewertung eines einzelnen Parameters oder einer einzelnen Variablen in der Produktion, mittels der Identifikation der verknüpften Randbedingungen und deren Ranking im Validierungsvorgang. Auf diese Weise kann der komplette Auswirkungsumfang des einzelnen Parameters oder der einzelnen Variablen auf das Endprodukt umfänglich abgemessen werden. Matrixing kann z. B. auf Prozessparameter und mehrere identische Ausrüstungen angewendet werden.

Was bedeutet der Begriff „Bracketing“?

Bracketing beinhaltet die Bewertung der Auswirkungen von mehr als einem Parameter oder einer Variablen durch die Zusammenfassung von Produkten, um die Worst-Case-Bedingungen für eine Kombination von Parametern/Variablen zu ermitteln. Anstatt alle möglichen Kombinationen zu validieren, wird später in der Prozessvalidierung nur dieses Produkt/diese Produkteigenschaft betrachtet. Das Bracketing wird in der Regel dann verwendet, wenn zwischen den Produkten einer Produktfamilie zahlreiche Ähnlichkeiten bestehen (z. B. hinsichtlich Geometrie, Material oder Größe). Bracketing ist damit die Worst-Case-Betrachtung eines Produktes mit verschiedenen Varianten, die in einer Produktfamilie zusammengefasst sind.

Was wird durch „Bracketing und Matrixing“ erreicht?

Anstatt mit großem Aufwand den Prozess auf jeder einzelnen Produktionsanlage für jedes einzelne Produkt und jede einzelne Produkteigenschaft zu validieren, kann der Validierungsprozess

mit Bracketing und Matrixing reduziert werden auf:

- ▶ eine typische Produktionsausrüstung aus einem definierten Pool
- ▶ ein repräsentatives Produkt aus einer Produktfamilie
- ▶ eine oder wenige Produkteigenschaften aus einer Vielzahl von Eigenschaften.

Dadurch verringert sich nicht nur der Dokumentationsaufwand (da statt vieler Validierungspläne ein einziger ausreichend ist), sondern in noch größerem Umfang reduzieren sich zudem die Produktions- und Analysekosten.

Hier stellt sich nun die Frage, ob bzw. wie dieses Vorgehen auf die Validierung von Produktionsprozessen in der Medizinprodukteindustrie übertragen werden kann.

Vorgehen bei der Validierung von Produktionsprozessen

Das Verfahren des Bracketing und Matrixing wurde in der Praxis zur Herstellung von Medizinprodukten bereits erfolgreich eingesetzt. Im Vorfeld sind eine detaillierte Beschreibung sowie eine risikobasierte Begründung notwendig.

Vor Beginn der Validierung müssen verschiedene Parameter beurteilt werden:

- ▶ Bauteile (Material)
- ▶ eingesetzte Maschinen im Maschinenpark
- ▶ eingesetzte Maschinentypen
- ▶ Worst-Case-Bauteil
- ▶ Worst-Case-Maß/Geometrie

Ergänzend sollten aus den einzelnen, zu fertigenden Bauteilen Produktfamilien gebildet werden. Dies wird in Kapitel 3 der DIN EN ISO 13485 explizit erlaubt, allerdings müssen diese zusammengefassten Produkte nachweislich die gleichen grundlegenden Design- und Leistungseigenschaften haben. Pro Produktfamilie können dann ein oder mehrere Worst-Case-Bauteil(e) begründet ausgewählt werden.

Des Weiteren sollten für jedes Worst-Case-Produkt ein oder mehrere Worst-Case-Parameter, die aufgrund der Maße oder der Geometrie ausgewählt wurden, bestimmt werden.



WHITEPAPER

Medizintechnik: Wirtschaftlicher Validierungsansatz für umfangreiche Produktionsbereiche

Bei diesem Vorgehen ist es wichtig, für jede eingesetzte Maschinenart einen Worst-Case-Test durchzuführen. Dieser Test belegt, dass alle Maschinen (gerade wenn sie baugleich sind) innerhalb der vorgegebenen Parameter solche Resultate erzeugen, die den Akzeptanzkriterien entsprechen. Aus diesem Maschinenpool wird dann eine repräsentative Maschine festgelegt, die im Rahmen der Leistungsqualifizierung (PQ) zum Einsatz kommt.

Wurden diese Punkte im Vorfeld der Validierung festgelegt, kann das Verfahren des Bracketing und Matrixing auch auf die Validierung von Prozessen in der Produktion von Medizinprodukten angewendet werden.

Best Practice: Validierung von CNC Prozessen

In dem folgenden Praxisbeispiel wird die Anwendung des Bracketing und Matrixing für einen Produktionsprozess von Drehteilen, die auf CNC (Computerized Numerical Control)-Maschinen hergestellt werden, beschrieben.

Der Maschinenpark in diesem Beispiel besteht aus 14 CNC-Maschinen von zwei verschiedenen Herstellern. Pro Hersteller kommen je 2 unterschiedliche Maschinentypen zum Einsatz. Gefertigt werden 4 unterschiedliche Implantat-Typen, die sich jeweils in 5 bis 7 Unterprodukte gliedern. In diesem Beispiel dreht es sich also um 14 Produktionsmaschinen und insgesamt 22 Implantatversionen. Durch die Vielzahl an Variablen in diesem Prozess würde sich eine enorme Anzahl an Validierungschargen ergeben. Diese kann durch die Anwendung des Bracketing- und Matrixing-Verfahrens deutlich reduziert werden.

Auswahl der zu betrachtenden Maschinen in der PQ gemäß des Matrixing-Verfahrens

Im Matrixing-Verfahren werden die Maschinen eines Pools in Gruppen geclustert. Die Cluster ergeben sich aus dem Hersteller der Produktionsmaschine sowie aus deren genauem Typ.

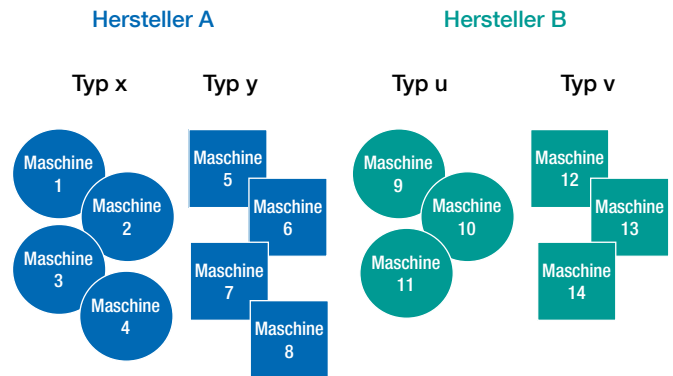


Abb. 1: Matrixing-Verfahren für einen Maschinenpool

Der Validierungsplan beschreibt später genau, welche Maschine aus welcher Gruppe im Rahmen der PQ zum Einsatz kommt. Die Auswahl der Maschine aus der Gruppe kann zufällig erfolgen, da nachgewiesen wurde, dass jede Maschine die gleichen Eigenschaften aufweist. Sinnvoll ist es aber auch, in diesem Fall eine Begründung für die Auswahl zu definieren. Dieses Kriterium könnte zum Beispiel das Alter der Maschine oder deren Aufstellungsort sein.

Die Fragestellung, ob Maschinen baugleich sind oder so anzusehen sind, bleibt schwierig. Daher ist ein Nachweis, der belegt, dass die Anlagen tatsächlich identisch sind, erforderlich. Anhaltspunkte dafür kann die OQ liefern, in der die Maschinenparameter getestet und deren Ergebnisse dokumentiert werden. Anschließend sollte eine Risikobewertung für diese Anlagen durchgeführt werden, um aufzuzeigen, dass durch die Auswahl einer der Anlagen alle anderen Anlagen mitbetrachtet werden können.

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

Tab 1: Auswahl der repräsentativen Maschinen für die PQ

WHITEPAPER

Medizintechnik: Wirtschaftlicher Validierungsansatz für umfangreiche Produktionsbereiche

Durch das Matrixing-Verfahren reduziert sich in diesem Beispiel demnach die Anzahl der Maschinen, für die eine PQ durchgeführt werden muss, von 14 auf 4 Anlagen.

Auswahl des Worst-Case-Bauteils im Bracketing-Verfahren

In diesem Beispiel werden im Maschinenpark mehrere Typen von Schrauben-Implantaten aus Titan hergestellt. Die Vielzahl der unterschiedlichen Produkte konnte in 4 Produktfamilien eingeteilt werden. Jede Schraubenfamilie hat ein spezielles Außen- und Innengewinde, das innerhalb der jeweiligen Familie identisch ist. Die Bauteile der einzelnen Gruppen unterscheiden sich nur durch die Länge der Schrauben.

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

Tab 2: Übersicht der Produktfamilien und Festlegung auf Worst-Case-Produkt

Es wurde festgestellt, dass innerhalb der jeweiligen Produktfamilien die wichtigsten Funktionsmaße (Außen- und Innengewinde) systembedingt identisch sind. Es ist demnach nicht erforderlich, einen bestimmten Typ aus der jeweiligen Gruppe als Worst-Case-Produkt auszuwählen. Die Auswahl kann in diesem Beispiel beliebig erfolgen, das jeweils ausgewählte Produkt ist in Tabelle 2 dunkel hinterlegt.

So minimiert sich die Anzahl der Produkte, für die eine PQ durchzuführen ist, von 22 auf 4 Produkte, die jeweils einer Produktfamilie angehören.

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

Auswahl des Worst-Case „Geometrie/Maß“

Um das Worst-Case-Maß zu bestimmen, wurde in einem ersten Schritt festgelegt, welche Funktionen für das Bauteil relevant sind. Maße, bei denen im Nachgang eine weitere Oberflächenbehandlung stattfindet und Maße, die im Routinebetrieb zu 100 % kontrolliert werden, sollen hierbei ausgeschlossen werden. Relevante Funktionen können die Länge oder die Ausgestaltung der Innen- bzw. der Außengeometrie sein. Für jedes Worst-Case-Bauteil aus jeder Familie werden nun ein einzelnes oder einige wenige Maße definiert, mit denen die Qualität des Produkts sicher nachgewiesen werden kann.

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

Tab. 3: Auswahl des Worst-Case „Geometrie/Maß“

Auf diesen Maschinen werden 4 unterschiedliche Schrauben-implantat-Typen aus Titan hergestellt. Für die Validierung ergibt sich durch das Ausschlussverfahren demnach nur eine einzige Geometrie, in Tabelle 3 orange markiert, anstatt 3 zu überprüfen-der Geometrien.



WHITEPAPER

Medizintechnik: Wirtschaftlicher Validierungsansatz für umfangreiche Produktionsbereiche

Zusammenfassung

- ▶ Aus 14 Produktionsmaschinen wurden 4 Gruppen gebildet. Für die abschließende PQ wurde aus jeder Maschinengruppe eine repräsentative Maschine festgelegt.
- ▶ Aus 22 verschiedenen Bauteilen wurden durch Gruppenbildung und Festlegung eines Worst-Case-Bauteils je Gruppe 4 zu betrachtende Bauteile definiert.
- ▶ Je Bauteil wurden 3 Hauptfunktionsmerkmale definiert. Durch das Ausschlussverfahren konnte auch hier die für die Validierung relevante Anzahl verringert werden. Es muss nur ein entscheidendes Funktionsmerkmal betrachtet werden.

	Maschinen	Bauteile	Bauteilmerkmale
Anzahl vor Bracketing/ Matrixing	14	22	3
Anzahl nach Bracketing/ Matrixing	4	4	1

Tab. 4: Aufwandsminimierung durch Bracketing und Matrixing in der PQ

Da jedes Bauteil nur auf einem bestimmten Maschinentyp hergestellt wird, sind demnach vier PQ durchzuführen, bei denen jeweils ein Hauptfunktionsmerkmal analysiert wird.

Validierungsablauf

Die Validierung erfolgt nach dem klassischen Schema. Nach Erstellung der Risikoanalyse wird darauf aufbauend für jede Maschine eine Installationsqualifizierung (IQ) durchgeführt. Nach Abschluss dieser IQ erfolgt die Funktionsqualifizierung (OQ). Um diesen Ansatz durchführen zu können, ist die korrekte Installation und Funktionsweise jeder einzelnen eingesetzten Produktionsmaschine nachzuweisen. Es muss also für jede Maschine sowohl eine IQ als auch eine OQ durchgeführt werden, um die Voraussetzung für die Aufwandsminimierung bei der PQ durch Matrixing nutzen zu können.

Die OQ umfasst pro Maschine 2 Phasen:

Phase 1

- ▶ Prüfung der generellen Funktionen der Maschine

Phase 2

- ▶ Untersuchungen an den Prozessgrenzen (Worst-Case-Tests) unter realen Herstellungsbedingungen

In Phase 2 der OQ werden die variablen Einstellungen der CNC-Maschinen (Drehzahl und Vorschub) variiert und der Einfluss auf die Produkteigenschaften bestimmt. Gegenstand dieser Worst-Case-Betrachtung sind die im Vorfeld aus den Produktfamilien ausgewählten Bauteile. Für jedes Bauteil lässt sich ein spezielles Worst-Case-Szenario ableiten, dass sich aus Kombinationen der minimalen und maximalen Vorschub- und Drehzahl-Werte ergibt.

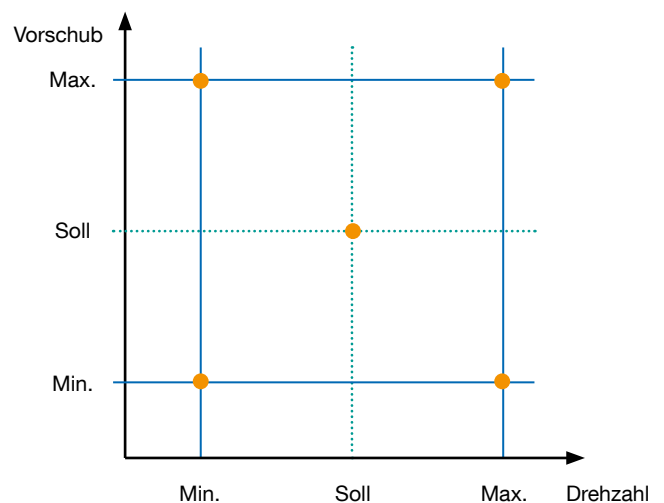


Abb. 2: Worst-Case-Szenario CNC-Fertigung



WHITEPAPER

Medizintechnik: Wirtschaftlicher Validierungsansatz für umfangreiche Produktionsbereiche

Umfang der PQ

Um die im Rahmen der Prozessvalidierung notwendigen Leistungsqualifizierungschargen effektiv und mit möglichst geringem Aufwand validieren zu können, müssen im Rahmen der IQ und der OQ zunächst alle Maschinen im üblichem Umfang qualifiziert werden. In diesem Beispiel würde es zu 308 PQ-Chargen kommen. Nicht nur die Zeit für die Produktion und damit für die Freigabe der Prozesse wäre immens lange, sondern auch die

Kosten für die jeweiligen Analysen wären sehr hoch. Durch das beschriebene Verfahren stehen dem gegenüber 4 zu betrachtende Prozesse mit jeweils 3 PQ-Läufen, also insgesamt 12 Chargen. Aufwand, Kosten und Zeit für die PQ reduzieren sich somit in diesem Fall um 96 %.

Um eine Prozesssicherheit des Maschinenparks für die hergestellten Produkte zu gewährleisten, sollte bereits im Validierungsplan beschrieben werden, für welche Maschinen wie viele PQ notwendig sind.

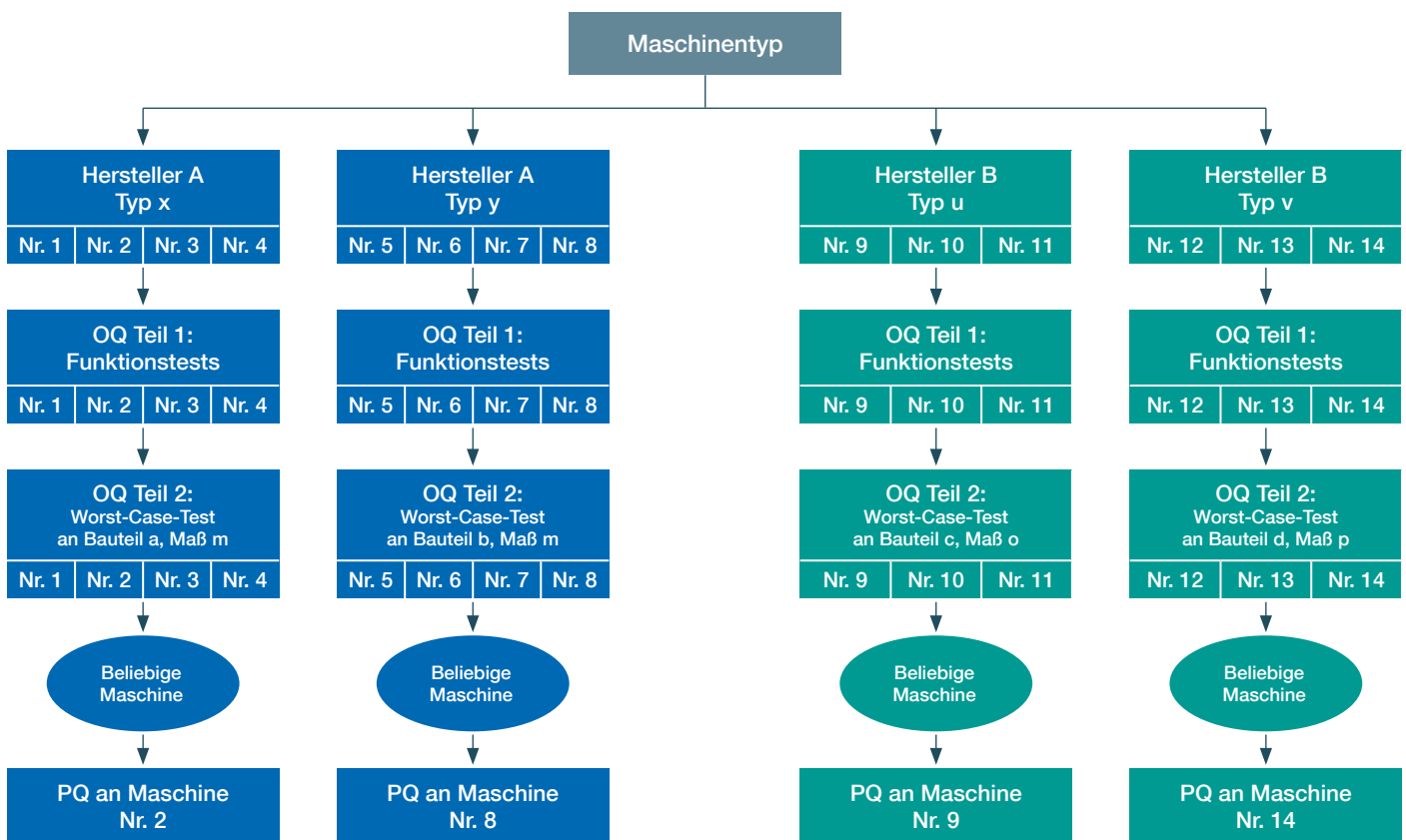


Abb. 3: Festlegung der PQ-Läufe



WHITEPAPER

Medizintechnik: Wirtschaftlicher Validierungsansatz für umfangreiche Produktionsbereiche

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.

Autor/Kontakt



Marc Mettenberger
Branchenmanager Medizintechnik
Testo Industrial Services GmbH
E-Mail: mmettenberger@testotis.de

Weitere Informationen zum Thema

[Dienstleistungen für die Compliance in der Medizintechnik](#)
[Prozessvalidierung – von der Planung bis zur Produktion](#)