

Procesvalidatie en de rol van een gebouwbeheersysteem

Validatie, letterlijk vertaald geldig verklaren, is de manier om diverse processen onder controle te krijgen en te houden. Waarbij geen ruimte wordt gelaten voor onduidelijkheden over het functioneren van het proces en de borging daarvan.

Omdat validatie de naam heeft tijdrovend, kostbaar en papierverblindend te zijn is het zaak om het validatieproces tijdig op gang te brengen. Een gebouwbeheersysteem vervult hierin een belangrijke rol.

*- door R.T. van der Laan**

Het meest recente “Definitieve Richtlijndocument” van de Amerikaanse Inspectie van Voedings- en Geneesmiddelen (Food and Drug Administration, FDA) beschrijft de heersende opvatting van Hoofdstuk 21, CFR Deel 11 (elektronische gegevensopslag/elektronische handtekeningen). Het benadrukt het belang van duidelijke en gedocumenteerde beoordelingen van alle systemen die worden ingezet bij farmaceutische, biotechnische en medische faciliteiten. De uitgangspunten die worden gebruikt voor de beoordeling van dergelijke systemen en de documenten waarin deze uitgangspunten worden vastgelegd zijn van cruciaal belang bij het communiceren over en verantwoorden van uw eigen implementatie.

Een bijzondere uitdaging voor de sector vormt de vaststelling van de manier waarop de FDA-richtlijnen voor validatie moeten worden toegepast op automatiseringssystemen voor gebouwen (building automation systems, BAS) voor airconditioning, beveiliging en brandveiligheid.

Hoewel dit een onmogelijke opgave lijkt, is het opzetten van een validatieplan, waarin de processen die worden

gebruikt om vast te stellen voor welke onderdelen van het automatiseringssysteem naast een functionaliteitsonderzoek ook kwalificatietests vereist zijn, in feite niet echt gecompliceerd. Door de volgende drie factoren te evalueren kunt u bepalen of er kwalificatietests nodig zijn voor het systeem:

1. omgevingsgerelateerde impact (risico's) voor het product en de werknemers;
2. interpretatie van de FDA-richtlijnen (predikaatregel);
3. het interne beleid van uw onderneming over informatietechnologie (IT), beveiliging, veiligheid, kwaliteitsbewaking (quality assurance, QA) en andere functies die essentieel zijn voor uw missie.

STAP 1: UW INTERPRETATIE VAN DE FDA-RICHTLIJNEN VASTSTELLEN

De interpretatie van de FDA-richtlijnen moet uiteen worden gezet in een algemeen validatieplan voor uw onderneming. Een effectief plan behandelt de toepassing van de FDA-richtlijnen en biedt instructies en respons voor uw bedrijfsactiviteiten, inclusief onderzoek, proefproductie, fabricage, stabiliteit, opslag, distributie en administratie en



R.T. van der Laan

ondersteuning.

Voor gedetailleerde informatie over de interpretatie van de FDA-richtlijnen maken veel bedrijven gebruik van de “Gids met Uitgangspunten voor de Farmaceutische Ontwikkeling van Geneesmiddelen, Deel 5: Functionaliteits-tests en Kwalificatie” (Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 5 Commissioning and Qualification) van het Internationale Genootschap van Farmaceutische Ontwikkelaars (International Society of Pharmaceutical Engineer's, ISPE). Deze gids vormt een uitstekend uitgangspunt voor het evalueren van systemen en werkwijzen op basis van de FDA-richtlijnen.

STAP 2: OMGEVINGSGERELATEERDE GEVOLGEN VOOR PRODUCTEN EN WERKNEMERS IDENTIFICEREN

Omgevingsgerelateerde gevolgen kunnen worden onderverdeeld in twee aspecten, de productkwaliteit en de veiligheid van de werknemers. De eerste stap bij de evaluatie van een systeem in verband met de vraag of er naast een functionaliteitsonderzoek

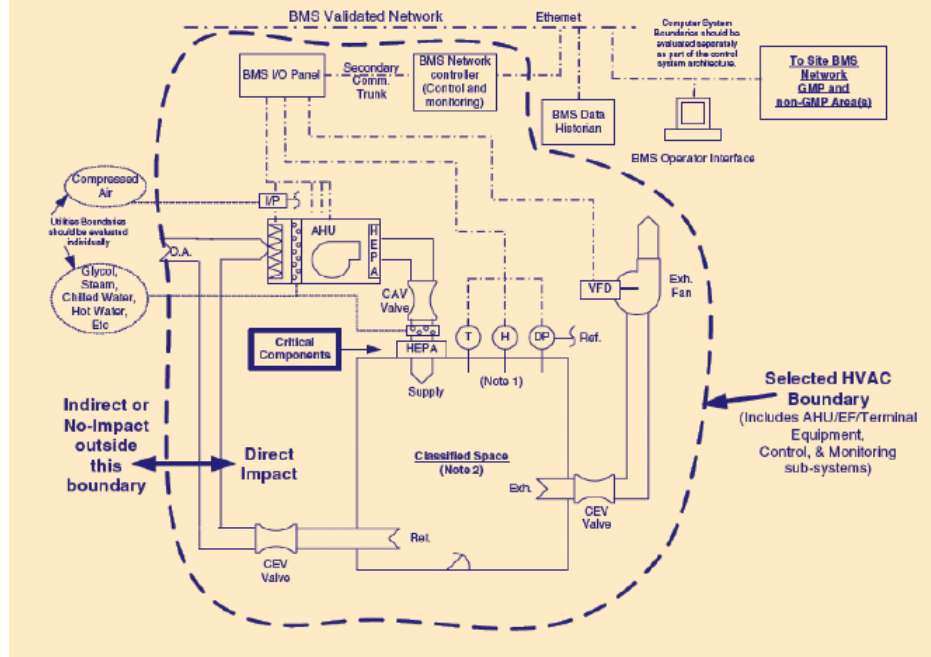
* Johnson Controls Automation Systems B.V., Account Manager Validatie Systemen Nederland

ook kwalificatie nodig is, is het vaststellen van de gevolgen die omgevingsfactoren hebben op de consistentie en de kwaliteit van de producten. De "Gids met Uitgangspunten voor Functionaliteitsonderzoek en Kwalificatie" schetst een proces voor het identificeren van omgevingsfactoren met "directe impact," "indirecte impact" en "geen impact" voor het product. Het proces evalueert de fundamentele ontwerpcondities voor een product of onderzoek, afgezet tegen de gebouw- en controlecomponenten en gecontroleerde eindresultaten of -producten. Voordat impactanalyses worden losgelaten op de systemen moet met behulp van systeemgrenzen worden bepaald welke elementen deel uitmaken van het systeem en hoe de grenzen worden gedefinieerd. De FDA heeft 483's* uitgegeven waarin de systeemgrenzen bijzonder gedetailleerd, tot op componentniveau, zijn vastgelegd. De grenzen moeten het logische systeem definiëren als functie van het eindresultaat of -product.

Het schema (zie figuur 1) geeft een voorbeeld van de toepassing van systeemgrenzen op een omgevingscontrolestelsel in een kritische ruimte.

In het voorbeeld worden temperatuur, vochtigheidsgraad en differentiele druk beschouwd als "kritische componenten" omdat ze zijn gerelateerd aan de producten die uit deze ruimte komen. De systeemgrenzen bepalen de aanpak van het ontwerp en de kwalificaties gebaseerd op de aan- of afwezigheid van kritische componenten. In dit voorbeeld wordt het systeem gekwalificeerd als "directe impact" waarvoor dus kwalificatie vereist is.

De beste manier om de optimale systeemgrenzen te bepalen voor klimaat-systemen is te beginnen met een luchtstroomdiagram van de betreffende ruimte. In het diagram moeten de systemen voor de distributie van frisse lucht naar de te ventileren gecontroleerde ruimte zijn opgenomen. Beoordeel alle logische apparaten die zijn verbonden met dit geheel en stel de minimale grenzen vast gebaseerd op het proces, de onderlinge verbanden tussen de apparaten en de logische onderhoudsbenadering. Dit geeft u de mogelijkheid de luchtbehandelingssystemen, de eindstations, de ruimtes en de afzuigsystemen te definiëren op



- FIGUUR 1 -

grond van drie verschillende systeemgrenzen, maar het kan u ook wijzen op de mogelijkheid deze als één systeemgrens te benaderen. Vervolgens kijkt u naar de voorzieningen die deze systemen moeten bedienen en selecteert u de systeemgrenzen van de faciliteit op dit niveau. Besef dat kleinere systemen over het algemeen makkelijker te valideren en te onderhouden zijn. Componenten zijn echter geen systemen. Vergeet ook niet dat een systeem met slechts één "kritisch component" zal worden beschouwd als een systeem met "directe impact" waarvoor kwalificatie vereist is.

Het definiëren van de systeemgrenzen heeft gevolgen voor de manier waarop u uw faciliteit ontwerpt, valideert en toepast, dus door rekening te houden met de levensduur kunt u uw budget voor validatie en exploitatie en de efficiëntie optimaliseren. U mag pas beginnen met de systeemanalyse en uiteindelijk de componentanalyse nadat de systeemgrenzen zijn gedefinieerd. Volgens de Gids met Uitgangspunten vereisen systemen met "directe impact" een functionaliteitsonderzoek en aanvullende kwalificatie, terwijl de functionaliteit van systemen met "indirecte impact" en "geen impact" wordt onderzocht met behulp van de Good Engineering Practices (GEP). (Opmerking: systemen met directe impact moeten in staat zijn problemen met de productkwaliteit die ontstaan in een daarmee verbonden systeem met indirecte impact, te detecteren of te voorkomen.)

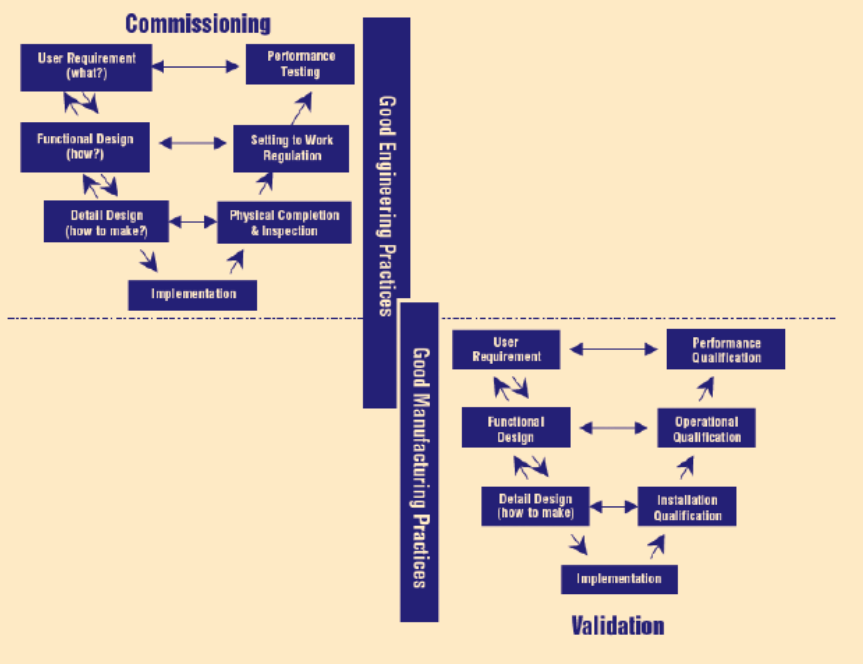
Nadat u de systeem- en component-onderzoeken heeft afgerond kunt u overwegen de systeemgrenzen te evalueren om er zeker van te zijn dat uw beslissingen correct waren. Het is van essentieel belang uw uitgangspunten voor het definiëren van de systeemgrenzen op papier te zetten. Maak gebruik van uw goede voorbereidingen door dit proces te documenteren zodat het beschikbaar is wanneer u de validatieplanning van uw faciliteit moet verantwoorden.

Naast de evaluatie van de impact van systemen op de productkwaliteit moet u ook de mogelijke impact van systemen op de veiligheid van de werknemers in ogenschouw nemen. Ieder onderdeel van het BAS-systeem dat een rol speelt bij de bescherming van werknemers tegen risico's als blootstelling aan gevaarlijke stoffen zal baat hebben bij het kwalificatieproces.

STAP 3: HET INTERNE BEDRIJFSBELEID EVALUEREN

Voorbeeld systeemgrenzen BMS / airconditioning

- Dit is een algemeen voorbeeld van het toepassen van systeemgrenzen op kritische airconditioningsystemen en parameters voor de airconditioning. U bepaalt zelf hoe u dit naar uw eigen specifieke situatie vertaalt.
- Deze algemene systeemgrenzen geven de controlecomponenten van de airconditioning en het toezicht op de kritische parameters van de



- FIGUUR 2-

airconditioning op het gebied van GMP (Good Manufacturing Practices) weer. Het gehele airconditioningsysteem kan in subsystemen worden onderverdeeld om het onderhoud en de kwalificatie te optimaliseren. Zorg er echter voor dat u de systeemgrenzen ruim genoeg toepast zodat ze betrekking hebben op daadwerkelijke systemen. Wanneer u bijvoorbeeld een systeemgrens legt rond een HEPA-filter zou dat in de meeste gevallen niet juist zijn. Dit filter is een component en vormt geen logisch prestatiesysteem.

- Wanneer er binnen de gedefinieerde systeemgrenzen sprake is van een kritische parameter voor de airconditioning (kritisch component), dan wordt alles binnen de algemene systeemgrenzen van de airconditioning gekwalificeerd als "directe impact". Wanneer dat niet het geval is, dan wordt alles binnen de systeemgrenzen gekwalificeerd als "indirecte impact" of "geen impact". Alleen apparaten met kritische parameters zijn kritische componenten, alle andere componenten zijn niet-kritische componenten. Ook van andere systeemgrenzen die zijn gerelateerd aan deze ruimte wordt bepaald of ze directe, indirecte of geen impact hebben op het product (bv. voorzieningen, LIMS (laboratorium informatiebeheersystemen), processen, BMS-netwerkarchitectuur, etc.).

Opmerkingen:

1. In ons voorbeeld hebben we de tem-

peratuur, luchtvochtigheid en differentieële druk geïdentificeerd als kritische componenten voor het proces. Omdat deze componenten vallen binnen de systeemgrenzen wordt dit systeem beschouwd als een "direct" systeem waarvoor kwalificatie vereist is.

2. De classificatie van de systeemgrenzen vereist dat alle kritische subsystemen van de airconditioning en de parameters binnen de systeemgrenzen worden onderzocht op impact voor het product.

Ook het interne bedrijfsbeleid moet in overweging worden genomen om vast te stellen welke systemen kwalificatie of andere geavanceerde tests vereisen in aanvulling op het functionaliteitsonderzoek. Omdat het beleid betrekking kan hebben op vele aspecten van de toepassing van het systeem moet op een zorgvuldige manier inzicht worden verkregen in de vereisten. Over het algemeen hebben de beleidsrichtlijnen rond beveiliging, IT, onderhoudsprocedures en kwaliteitsrapportage de grootste impact op uw validatieplan voor het BAS-systeem. Wanneer uw IT-afdeling bijvoorbeeld als norm stelt dat alle computersystemen moeten worden gekwalificeerd, dan moet iedere computer, of deze nu valt onder GMP of niet, worden gekwalificeerd, tenzij een schriftelijk argument dat is goedgekeurd door IT en QA anders bepaalt.

DEFINITIEVE ANALYSE

Nadat u ieder systeem hebt geëvalueerd op basis van de hierboven genoemde

drie criteria, kunt u bepalen of er naast een functionaliteitsonderzoek ook een kwalificatieonderzoek nodig is. Het schema (zie figuur 2) helpt bij het identificeren van de verschillen tussen beide onderzoeken.

De horizontale stippellijnen vertegenwoordigen de overgang van niet-kritische systemen bovenaan tot kritische (of GMP-) systemen onderaan. Het kwadrant linksboven geeft een proces weer dat betrekking heeft op de GEP voor de ontwerp-, bouw- en opleveringsfase van faciliteitontwikkeling. Facilitaire systemen die in dit kwadrant vallen worden gebouwd in overeenstemming met specificaties en vereisten zoals gedefinieerd in de algemene bouwvoorschriften. Deze voorschriften hebben betrekking op BAS-systemen, bijvoorbeeld voor het beheer van administratieve ruimtes, kantines en sommige gecentraliseerde voorzieningen.

Het proces onder de stippelijlijn in het kwadrant rechtsonder vertegenwoordigt de planning, het ontwerp, de bouw en de kwalificatiestappen die vereist zijn voor GMP- of kritische systemen. Dit proces staat bekend als de "V" van validatie en vormt de basis voor de verwachtingen van de FDA over de manier waarop fabrikanten faciliteiten en systemen bouwen die van invloed zijn op de productkwaliteit. Activiteiten in het kwadrant rechtsonder moeten door uw kwaliteitsafdeling (QA) en technische experts voor iedere stap in het proces worden goedgekeurd. Alle acties in dit kwadrant moeten tijdens de hele levensduur van het systeem worden gedocumenteerd, georganiseerd en onderhouden, wat alleen mag worden uitgevoerd door werknemers met de juiste training. Dit document is bedoeld om uw bedrijfsvoering te beschermen bij een eventuele audit door de FDA.

Het primaire verschil tussen het functionaliteitsonderzoek en het kwalificatieproces is dat aan het laatste procedures en formele goedkeuring en tests zijn toegevoegd, uit te voeren door uw kwaliteitsafdeling. Deze zijn ook vereist voor de GMP-systemen.

Als laatste stap van de evaluatie wordt geadviseerd dat u een document opstelt met de uitgangspunten waarin:

1. uw toewijzing van systeemgrenzen wordt beargumenteerd;
2. uw definitie wordt weergegeven van

systemen met “directe impact”, “indirecte impact” en “geen impact”;
3. wordt gedocumenteerd welke stappen voor kwalificatie en functionaliteitsonderzoek van toepassing zijn op welke categorie. Gedetailleerde definities van de procedures voor kwalificatie en functionaliteitsonderzoek helpen u het gebruik, de oplevering en goedkeuringsvereisten voor beide operaties te standaardiseren en inzichtelijk te maken.

OVERWEGINGEN VOOR BAS-NETWERKEN

Er zijn diverse opties voor het creëren van een netwerkarchitectuur voor automatiseringssystemen waarin zowel gevalideerde als niet-gevalideerde systemen kunnen worden opgenomen. Veel bedrijven combineren gevalideerde en niet-gevalideerde systemen in hetzelfde automatiseringsnetwerk en creëren afzonderlijke toegang voor operatoren via logische beveiliging. Als alternatief plaatsen sommige bedrijven gevalideerde systemen binnen toepassingsgerichte netwerken die zijn verbonden met een algemeen BAS-netwerk. Er zijn echter ook bedrijven die de architectuur voor gevalideerde en niet-gevalideerde BAS-netwerken fysiek van elkaar scheiden. Welke optie voor u de beste is hangt af van de onderhoudsbehoeften van uw netwerken en de capaciteiten en GMP-training van uw operationele staf.

Voor algemene netwerken is één enkele operationele automatiseringsstaf voldoende voor het onderhouden van zowel de gevalideerde als de niet-gevalideerde systemen. Ook is het gebruik van het systeem eenvoudiger doordat alle gerelateerde bediening en informatie van de indirecte systemen aan dezelfde grafische gebruikersinterface worden gekoppeld als de directe systemen. Met een algemeen netwerk is het betrekkelijk eenvoudig om oorzaak en gevolg vast te stellen en in overeenstemming daarmee onderhouds- en operationele procedures te ontwikkelen. Bij het toepassen van een dergelijke netwerkbenadering moet echter bijzondere aandacht worden besteed aan de noodzakelijke aanpassingen aan zowel de gevalideerde als de niet-gevalideerde systemen binnen het netwerk.

Voor gescheiden netwerken is óf een dubbele operationele staf óf een enkele

staf die dubbele grafische gebruikersinterfaces voor meerdere netwerken kan beheren vereist. Een voordeel van gescheiden netwerken is dat ze onderscheid maken tussen wijzigingen aan de niet-kritische systemen en wijzigingen aan het gevalideerde netwerk, waardoor het onderhoud aan en het documenteren van de kwalificatie eenvoudiger wordt. Vaak worden klimaat-systemen en ondersteunende apparatuur niet beschouwd als systemen met directe impact en ze kunnen worden beheerd via afzonderlijke management-systemen, zowel GMP als niet-GMP. Gescheiden netwerken kunnen de werking van de faciliteit echter ernstig bemoeilijken, omdat gegevens die u nodig heeft om beslissingen te nemen aan de GMP-zijde mogelijk niet beschikbaar zijn aan de niet-GMP-zijde. Iedere benadering moet worden afgewogen tegen de capaciteiten van uw operationele staf, de aanwezigheid van eventuele verouderde systemen en de complexiteit van de kwalificatiewerkzaamheden voor uw locaties.

Net als bij de andere aspecten van de FDA-richtlijnen is de juiste projectplanning van essentieel belang voor het succes van validatie van een BAS-systeem. Gedetailleerde projectplanning, systeemontwerp en –ontwikkeling en systeemtests zijn cruciaal voor de juiste werking van de gevalideerde systemen. Al in een vroeg stadium van het projectontwerp moet u rekening houden met de impact van het systeem. Bij beslissingen betreffende de impact van het systeem kan het aantal systemen met directe impact worden gereduceerd en kwalificatiestadia geoptimaliseerd wanneer u al in de ontwerpfase rekening houdt met de levensduur van de faciliteit. De juiste bediening en controle van de systemen door getraind personeel en een permanent preventief onderhoudsprogramma met standaard operationele procedures garanderen blijvende consistentie en betrouwbaarheid van de systemen.


ANDERE VOORDELEN ADDITIONEEL TOT DE VALIDATIE

Hoewel Hoofdstuk 21, CFR deel 11 van de FDA heeft gezorgd voor een directe behoefte de processen voor gevalideerde systemen te herzien, heeft het ook voor de farmaceutische, biotechnische en medische apparatuurindustrie de mogelijkheid gecreëerd de

prestaties nog verder te verbeteren. Vooral de consequenties voor het installeren en bedienen van BAS-installaties zijn positief. Leveranciers van BAS-systemen reageren op de behoeften bij de klant door meer complete en bruikbare omgevingspakketten op de markt te brengen. Deze nieuwe BAS-pakketten met meer aandacht voor validatie, ondersteunen bedrijven in het realiseren van de algemene bedrijfsdoelstellingen. Een correct geplande en uitgevoerde validatie van een BAS-systeem kan resulteren in consistente toepassingen en procedures die een kwaliteitsproduct produceren, uitvaltijd van de processen verminderen en uiteindelijk de productiekosten verlagen.

Het omzetten van het manueel opslaan van rapporten en getekende documenten naar een geautomatiseerd Gebouw Beheer Systeem die de mogelijkheid in zich heeft om elektronisch gegevens op te slaan is niet zo eenvoudig als het lijkt. Voor bedrijven die met de FDA (U.S. Food and Drug Administration) te maken hebben is het zelfs nog lastiger. Als een bedrijf besluit om over te gaan naar elektronische opslag van gegevens, inclusief het gebruik van elektronische handtekeningen, dient men zich te schikken naar Title 21 Code of Federal Regulations (CFR) part 11, waarin het gebruik van elektronische opslag van gegevens en elektronische handtekeningen staat beschreven.

Tegenwoordig zijn er diverse producten en services beschikbaar die aan deze eisen tegemoet komen.

Eén van deze producten als voorbeeld is het Johnson Controls Metasys® voor Validated Environments (MVE), een gespecialiseerde applicatie die voldoet aan “Part 11” om zodoende gegevens op te slaan die niet manipuleerbaar zijn. 

REFERENTIES

1. ISPE Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 5, *Commissioning and Qualification*, First Edition/ March 2001
2. GAMP 4, *GAMP Guide for Validation of Automated Systems*, December 2001.

NOOT

* 483 = norm opgesteld door FDA