



Goldene Regeln für Ihr GMP-Projekt

Was Sie beim Engineering Ihres Pharma-Projektes beachten sollten

Der Pharmamarkt ist attraktiv. Doch um Kunden aus dem Pharmaumfeld beliefern zu können, müssen Betreiber ihre Chemie-Produktion für die Herstellung unter GMP-Bedingungen sowie ihre Produkte selbst qualifizieren. GMP steht dabei für „Good Manufacturing Practice“, (dt. „Gute Herstellungspraxis“) und beinhaltet Richtlinien zur Qualitätssicherung in der Produktion von Arzneimitteln und Wirkstoffen. Wer seine Prozessanlagen für die Herstellung unter GMP-Bedingungen projektieren und qualifizieren muss, hat eine Vielzahl von Regeln zu beachten, muss ausreichend Zeit einplanen und entsprechende Ressourcen bereitstellen. Insbesondere die Analyse von GMP-Risiken bindet in der Regel Ressourcen.

Doch der anfängliche Aufwand lohnt sich. Denn mit einer systematischen und risikobasierten Vorgehensweise, die die Projektbeteiligten von Anfang an ins Boot holt, wird der Qualifizierungsumfang entsprechend dem identifizierten Bedarf festgelegt. Die Ergebnisse der GMP-Risikoanalyse begleiten sie darüber hinaus sicher durch das nächste

Audit/Inspektion, denn sie liefern Ihnen die rationale für die durchgeführten Qualifizierungsaktivitäten.

Vielen potentiellen Zulieferern der Pharmaindustrie, die bislang wenig Berührungspunkte mit dem Thema GMP hatten, stellen sich bei einem Planungsprojekt im neuen Umfeld deshalb viele Fragen. Welche GMP-Vorgaben müssen Sie beachten, um eine Inspektion oder ein Audit zum Erhalt eines GMP-Zertifikats zu bestehen? Wie wird ein GMP-Planungsprojekt im Vergleich zu einem Planungsprojekt in der Chemie umgesetzt? In diesem Whitepaper erhalten Sie einen Überblick über die wichtigsten Anforderungen von GMP und erfahren anhand praktischer Hinweise, wie Sie Ihr Planungsprojekt zum Erfolg führen.

Der Hintergrund

Der Pharmamarkt wächst seit Jahren kontinuierlich. Seit 1992 hat sich der Umsatz mit Arzneimitteln global mehr als vervierfacht.

Dabei lag die Wachstumsrate in Europa 2015 bei sieben Prozent.¹ Bei Kunststoffen für Single Use Technologien, wie Polyethylen und Polycarbonat, rechnen Trendforscher sogar mit jährlichen Wachstumsraten von 15 Prozent.² Die Pharmaindustrie profitiert dabei vor allem von der wachsenden Weltbevölkerung und einer gleichzeitig steigenden Lebenserwartung. Kein Wunder also, dass in den letzten Jahren immer mehr Hersteller von Chemieerzeugnissen die Pharmaindustrie als potentielle Kunden entdecken. Doch auch wer nicht in neue Märkte vorstoßen möchte, wird immer öfter mit GMP konfrontiert. Denn die Anforderungen von Behörden wachsen stetig und beziehen zunehmend auch Rohstoffe, Einsatzstoffe und Hilfsmittel sowie die Logistik mit ein. Daher verpflichten sich immer mehr Zulieferer der Pharmaindustrie, beispielsweise aus der Chemie, unter GMP-Bedingungen zu produzieren, um bestehende Kunden weiter bedienen zu können.

Die GMP-Regularien gelten für jedes Unternehmen, das an der Herstellung von Arzneimitteln oder Wirkstoffen beteiligt ist. Ziel ist es, Patienten sichere, wirksame und unbedenkliche Arzneimittel zur Verfügung zu stellen. Wer Kunden aus dem Pharmaumfeld beliefern möchte, muss daher seine Produktion für die Herstellung unter GMP-Bedingungen sowie ihre Produkte selbst qualifizieren lassen.

Grundlegende GMP-Anforderungen

Alle Pharmaproduzenten, die Ihre Produkte in der EU verkaufen möchten, müssen sich an den EU-GMP Leitfadern halten. Dieser Leitfaden enthält grundlegende Anforderungen an Arzneimittel und Wirkstoffe und listet relevante Dokumente auf. Darüber hinaus sind je nach Projekt auch eine Vielzahl weiterer Leit-

fäden relevant. Die wichtigsten haben wir für Sie im Anhang aufgelistet. Für alle gilt: Prinzipiell enthalten sie bereits alle Vorgaben für eine GMP-gerechte Produktion. Es fehlen jedoch Hinweise, wie diese Vorgaben in die Praxis real umzusetzen sind. Welche Regularien Sie in Ihrem konkreten Fall berücksichtigen müssen, ist daher individuell unterschiedlich. Falls Sie nicht über eigene Mitarbeiter mit GMP-Erfahrung verfügen, lohnt es sich häufig, frühzeitig den Rat eines GMP-Experten einzuholen, um Aufwand und Kosten Ihres Projektes besser einschätzen zu können. Bei der konkreten Umsetzung können GMP-Experten außerdem die Vielzahl an Regelungen richtig und mit Augenmaß interpretieren und in die Projekt-Praxis umsetzen.

Alle GMP-Leitfäden fordern für die Herstellung grundlegende Prinzipien. Dazu gehören:

- hohe Hygieneanforderungen,
- eine lückenlose und rückverfolgbare Dokumentation sowie
- die Überwachung des gesamten Herstellungsprozesses.

Der risikobasierte Ansatz

Die Behörden fordern darüber hinaus einen risikobasierten Ansatz bei der Umsetzung von GMP-Vorgaben. Das bedeutet, dass Sie in einem GMP-Planungsprojekt alle Aspekte, die ein Risiko für die Qualität Ihres Produktes darstellen könnten, vorab identifizieren müssen. Darauf aufbauend sieht es der Gesetzgeber als Ihre Aufgabe, gezielt qualitätsverbessernde Maßnahmen zu ergreifen, um diese Risiken auszuschließen. Diese Maßnahmen werden dann im Rahmen der Qualifizierung Ihrer Anlagen überprüft. Sie sollten also nicht viele, breit gestreute Maßnahmen treffen, in der Hoffnung, „Es wird schon

¹ Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Pharma-Daten 2016

² ACHEMA 2015 Trendbericht

die richtige dabei sein.“, sondern gezielt die richtige Maßnahme identifizieren, umsetzen und prüfen.

Ähnlich, aber mit zusätzlichen Anforderungen: Der Ablauf eines GMP-Planungsprojekts

Ein GMP-Planungsprojekt verläuft in vielen Bereichen analog zur Planung klassischer Chemieanlagen. Zusätzlich zu den Engineering-Phasen müssen Sie im Projekt jedoch GMP-Prozesse berücksichtigen und die dazugehörigen Dokumente in den jeweiligen Phasen erstellen:

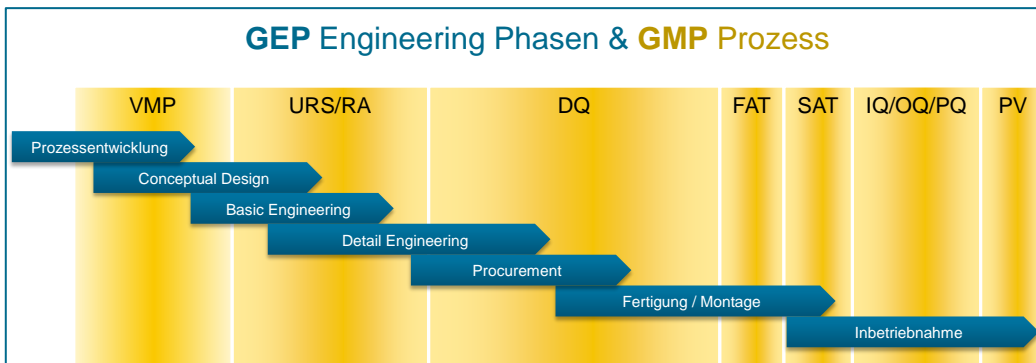


Abbildung 1: GEP Engineering Phasen & GMP-Prozess

Einige der wichtigsten GMP-Dokumente/-Prozesse sind:

- **VMP:** Validierungsmasterplan
- **URS:** User Requirement Specification (GMP-Lastenheft)
- **RA:** GMP-Risikoanalysen
- **DQ:** Design-Qualifizierung
- **FAT:** Factory Acceptance Test (Werksabnahme beim Hersteller der Anlagen)
- **SAT:** Site Acceptance Test (Werksabnahme beim Kunden)
- **IQ** (Installations-Qualifizierung), **OQ** (Ausführungsqualifizierung) und **PQ** (Leistungsqualifizierung)
- **PV:** Prozessvalidierung

Denken Sie daran, für die Erstellung der Dokumente, wie Pläne und Protokolle, sowie das Ausführen der Arbeiten ausreichend Personal und Zeit im Terminplan einzuplanen. Die Erfahrung zeigt, dass ein höherer Koordinierungsaufwand notwendig ist, da die entsprechenden Dokumente zu den richtigen Zeitpunkten fertiggestellt und genehmigt sein müssen.

Risiken richtig einschätzen mit der GMP-Risikoanalyse

Um alle möglichen Risiken in einem chemischen Produktionsprozess zu untersuchen und die nötigen

sicherheits-technischen Maßnahmen festzulegen, haben sich seit den 70er Jahren Risikoanalysen z.B. nach dem

HAZOP-Verfahren etabliert. In der Pharmaindustrie werden GMP-Risikoanalysen seit langer Zeit als Werkzeug eingesetzt, um qualitätskritische Punkte zu identifizieren und geeignete Maßnahmen zur Risikokontrolle und -minimierung festzulegen und zu überprüfen. Dies ist unter anderem im EU-GMP-Leitfaden Teil III und in der ICH Q9 „Quality Risk Management“ dokumentiert. Für einen risikobasierten Ansatz sollten Sie daher immer mit einer GMP-Risikoanalyse starten. Folgende Regeln haben sich in der Praxis bewährt:

1. Bei der GMP-Risikoanalyse geht es um die Produktqualität: Identifizieren Sie daher alle Aspekte, die einen negativen Einfluss darauf haben könnten und stellen Sie sich dabei die Frage: „Wie hoch der Einfluss auf meine Produktqualität?“

2. Um eine durchgehende Systematik einzubehalten, sollten Sie Bezugs-Dokumente erstellen, wie zum Beispiel:

- Prozessbeschreibungen
- Verfahrensfleißbilder, Rohrleitungs- und Instrumentenfließschemata

3. Bilden Sie mit Fachexperten ein interdisziplinäres Team zum Thema Risikoanalyse. Mit dabei sollten Kollegen sein aus:

- der Technik (z.B. Betriebsingenieur)
- der Produktion (z.B. erfahrene Anlagenfahrer / Meister)
- der Qualitätssicherung
- Ihrem Anlagenplaner
- einem erfahrenen Moderator
- Vermeiden Sie außerdem Teamwechsel während der Risikoanalyse.

4. Gehen Sie systematisch und schrittweise vor:

- Analysieren Sie die Risiken.
- Bewerten Sie die Risiken.
- Legen Sie die nötigen Maßnahmen fest.
- Fragen Sie sich im Team immer wieder: „Habe ich alle Risiken berücksichtigt?“

5. Sehen Sie ausreichend Zeit im Terminplan vor. Eine Risikoanalyse braucht Zeit, um zu „reifen“, denn:

- Das Team muss sich in die Anlagen-Details einarbeiten.
- Es dauert, bis alle Risiken identifiziert sind.
- Sie müssen auch Änderungen während des Projektes berücksichtigen.
- Es kann sinnvoll sein, zuerst eine Basis- und anschließend eine Detail-Risikoanalyse vorzunehmen.

6. Finden Sie den richtigen Startzeitpunkt:

- Nicht zu früh: die Basisdokumente sollten bereits über einen entsprechenden Reifegrad verfügen (R&I, Prozessbeschreibung, Layout).
- Nicht zu spät: Sonst bleibt Ihnen nicht genug Zeit, um die Risikoanalyse in ausreichender Qualität und Tiefe zu erstellen. Dann besteht die Gefahr, dass Sie nicht alle kritischen Risiken identifizieren.

Um es auf den Punkt zu bringen: Eine GMP-Risikoanalyse ist anstrengend, braucht Zeit und bindet viele Ihrer Ressourcen. Doch es lohnt sich. Spätestens in der Qualifizierung und im Betrieb der Anlagen zahlt sich der Aufwand – sowohl qualitativ als finanziell – für Sie aus.

Goldene Regeln für Ihr GMP-Projekt

Anforderungen an Planungsprojekte im GMP-Umfeld sind höchst individuell. Doch ganz gleich ob Sie pharmazeutische Hilfsstoffe, Arzneiträgerstoffen oder Vorprodukte, Lösungsmittel für die Wirkstoffherstellung herstellen möchten, folgende grundlegenden Hinweis aus der Praxis von GMP-Projekten sollten Sie auf jeden Fall nutzen:

1. Qualitätssicherung und Change Prozess: Nehmen Sie alle von Anfang an mit!

Bauen Sie strukturiertes Qualitätssicherungssystem mit klaren Verantwortlichkeiten auf. Denn mit der Qualität Ihres Produkts steht und fällt Ihr Projekt. Vermitteln Sie allen Mitarbeitern den GMP-Gedanken und sorgen Sie dafür, dass er auch täglich und nachhaltig gelebt wird. Schulen sie deshalb bereits zu Beginn Ihres Projekts alle Abteilungen und das Management. Binden Sie die Produktion und die Geschäftsleitung als aktives Teammitglied in den Pla-

nungsprozess ein. Dies gilt insbesondere, wenn Sie mit einem Engineering-Dienstleister zusammenarbeiten.

2. Qualitätskontrolle und Analytik: Dem Dreck auf der Spur

Kennen Sie Ihr Verunreinigungsprofil? Analysieren und spezifizieren Sie Ihr Produkt auf mögliche Verunreinigungen im Produktionsprozess. Denken Sie dabei früh daran, eine validierte Analytik für das Produkt und die möglichen Verunreinigungen zu entwickeln.

3. Externe Unterstützung: Der richtige Partner

Sollten Sie externe Unterstützung benötigen, bietet ein General- oder Anlagenplaner, der möglichst alle Gewerke abdeckt, viele Vorteile. Dadurch reduzieren Sie die Zahl der Schnittstellen und vereinfachen Abstimmungsprozesse. Das spart Zeit und Kosten. Der ideale Partner bringt sowohl in der GMP-Planung, also auch in der GMP-Beratung und im Bereich GMP-Compliance ausreichend Fachkompetenzen und Erfahrung mit.

4. GMP-Planungsprozess und Engineering: Auf den richtigen Start kommt es an

Legen sie bereits in der Konzeptphase grundlegende Design-Anforderungen fest.

Erstellen Sie frühzeitig eine detaillierte Prozessbeschreibung und machen Sie sich so mit dem Prozess und möglichen Knackpunkten vertraut.

Definieren Sie die genauen Anforderungen. Erstellen Sie dazu eine URS (GMP-Lastenheft) mit den wesentlichen Qualitätsanforderungen. Ermitteln Sie über eine Risikoanalyse Ihre individuellen GMP-Risiken.

Die besten Lösungen erzielen Sie dabei im Team mit Fachexperten.

Hygiene ist essentiell. Identifizieren Sie daher die für die Reinheit Ihres Produkts relevanten Teile der Produktionsanlage. Überwachen und dokumentieren Sie Ihren Prozess. Auch im Bereich der Mess- und Regeltechnik sollten Sie alle die qualitätsrelevanten Stellen kennen. Konzentrieren Sie sich auf das Wesentliche. Legen Sie Ihr Augenmerk besonders auf kritische Prozessschritte, wie offenes Arbeiten, manuelle Schritte oder die Abfüllung des Produktes. Denken Sie schon bei der Planung an die laufenden Kosten. Ein Blick auf Reinigungs-, Wartungs- und Instandhaltungsaspekte lohnt sich auch in einer frühen Phase. Rechnen Sie mit Verzögerungen und stellen Sie daher einen realistischen Terminplan mit ausreichend Puffer auf.

Am Beispiel von zwei konkreten Ausgangssituationen finden Sie nun weitere Praxistipps. Der erste Fall bezieht sich auf die Herstellung von chemischen Vorprodukten für die Pharmabranche, der zweite auf die Produktion pharmazeutischer Hilfs- oder Arzneiträgerstoffe.

Ausgangslage 1: Sie planen die Herstellung eines Chemie-Vorprodukts für die Pharmaindustrie

Sind Sie Hersteller von Chemieprodukten, zum Beispiel von Vorprodukten, Lösungsmitteln oder Rohstoffe für die Wirkstoffherstellung, und möchten Ihre bestehende Produktion für die Herstellung unter GMP-Bedingungen qualifizieren und zertifizieren? Dann sind folgende Hinweise für Sie interessant: Beginnen Sie zunächst mit einer Risikoanalyse von Räumen und Anlagen. So behalten Sie Ihre Kosten unter Kontrolle und vermeiden Maßnahmen, die nicht zur Qualitätsverbesserung beitragen. Nachdem Sie mit Ihrem Team die kritischen Punkte der Anlagen identifiziert haben, können Sie geeignete Maßnahmen

auswählen, um diese Risiken zu minimieren und zu kontrollieren.

Hierzu sollten Sie Ihre Chemie-Anlage unter anderem nach folgenden Aspekten untersuchen:

Produktion:

- Haben Sie Ihr Augenmerk auf alle direkt oder indirekt produktberührenden Teile der Anlagen gelegt?
- Ist an allen kritischen Stellen ein Probenzug möglich?
- Ist eine hygienische Endabfüllung des Produktes sichergestellt?

Produktberührende Materialien:

- Sind die Edelstahlqualitäten/Materialqualitäten ausreichend?
- Sind die Dichtungen pharmatauglich?

Hygiene:

- Ist der Produktionsprozess geschlossen oder offen?
- Können Ihre Anlagen, Rohstoffe, Zwischenprodukte durch die Umgebung kontaminiert werden, beispielsweise durch Staub?
- Reicht eine manuelle Reinigung oder ist eine automatische Reinigung effizienter?
- Gibt es in der Anlage Toträume bzw. schlecht zu reinigende Bereiche?

Sensorik / Automatisierung:

- Ist Ihre Produktion lückenlos durch Sensorik überwacht?
- Speichern und archivieren Sie die Produktionsdaten lückenlos?

Qualifizierung der Produktionsanlagen:

- Entsprechen die Rohrleitungs- und Instrumentenfließschemata dem aktuellen Stand der Anlagen?
- Besitzen Sie alle notwendigen Materialzertifikate der Anlagen?

Dokumentation:

- Ist die lückenlose Chargendokumentation sichergestellt und zwar von der Rohstoffanlieferung über die Überwachung der Produktion bis zur Analytik und Freigabe des Produktes?

Als Minimal-Maßnahmen reichen in bestimmten Fällen bereits die Einführung zusätzlicher Sensoren und Analytik an kritischen Prozessstellen oder eine geschlossene Abfüllung Ihres Produktes aus. Es kann sich aber auch herausstellen, dass Sie Teile der Anlage erneuern oder umbauen müssen.

Ausgangslage 2: Sie möchten pharmazeutische Hilfsstoffe oder Arzneiträgerstoffe herstellen

Sind Sie Hersteller von pharmazeutischen Hilfsstoffen oder Arzneiträgerstoffen oder planen Sie, in diesen Markt zu expandieren? Dann sollten Sie folgendes beachten:

Die EU-Behörden fordern seit 2015 in der Richtlinie 2015/C 95/02 von Arzneimittelherstellern eine Risikobewertung für die eingesetzten pharmazeutischen Hilfsstoffe und Arzneiträgerstoffe.

Hierzu muss der Arzneimittelproduzent ein Risikoprofil über den Hersteller der Arzneiträgerstoffe oder Hilfsstoffe erstellen und dabei unter anderem folgende Aspekte berücksichtigen:

Mögliche Verunreinigungen in der Produktion der Rohstoffe:

- BSE/TSE-Kontamination
- Virale, mikrobielle oder endotoxische bzw. pyrogene Kontaminationen
- Allgemeine Verunreinigungen aus dem Ausgangsmaterial (zum Beispiel durch Lösungsmittel)
- Verunreinigungen durch Prozessequipment

Sicherstellung und Überwachung der Produktqualität

- Wirksames Qualitätssicherungssystem (Freigabe-, Change- und Abweichungsmanagement)
- Kompetentes, qualifiziertes und geschultes Personal
- Ausreichend gewartete Ausrüstung
- Lückenlose Rückverfolgbarkeit der Einsatzstoffe

Mit folgenden typischen Maßnahmen können Sie diese Anforderungen erfüllen:

- Sie haben die Reinigung der Anlagen sichergestellt und können potentielle Verunreinigungen ausschließen.
- Ihre Anlagen und Ausrüstungen befinden sich auf einem technisch aktuellen Stand.
- Es ist sichergestellt, dass keine Kontaminationen in das Produkt gelangen, zum Beispiel bei der Zugabe der Rohstoffe oder bei der Abfüllung des Produktes.
- Sie haben alle qualitätskritischen Stellen mithilfe der Risikoanalyse ermittelt.
- Sie überwachen den Prozess an den qualitätskritischen Stellen via Sensorik und dokumentieren dies auch.
- Sie dokumentieren Ihre Produktionschargen ausreichend und können sie lückenlos vom Produkt über den Herstellprozess bis zum Rohstofflieferanten zurückverfolgen.

Fazit

Wer seine Produktion für die Herstellung unter GMP-Bedingungen sowie seine Produkte selbst qualifizieren lassen möchte, muss eine Vielzahl von Regelungen beachten, ausreichend Zeit einplanen und entsprechende Kapazitäten bereitstellen oder einkaufen. Insbesondere die Analyse von GMP-Risiken bindet in der Regel viele Ressourcen.

Doch der Aufwand lohnt sich. Denn mit einer systematischen und risikobasierten Vorgehensweise, die alle Beteiligten von Anfang an ins Boot holt und ein besonderes Augenmerk auf Qualität legt, führen Sie Ihre Qualifizierung zum Erfolg. Sie begleitet sie darüber hinaus sicher durch das nächste Audit

Anhang:

Die wichtigsten GMP-Regularien im Überblick

EU GMP-Leitfäden:

- GMP Leitfäden: Teil 1: Arzneimittel / Teil 2: Wirkstoffe / Teil 3: GMP-Dokumente
- Anhänge zum EU-GMP-Leitfaden (zzt. 19 Stück)

USA FDA cGMP-Leitfäden (Auszug):

- 21 CFR Part 210 Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General
- 21 CFR Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals
- 21 CFR Part 11 Electronic Records, Electronic Signatures

Internationale GMP-Leitfäden (Auszug):

- WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles
- ICHQ7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients³
- PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products

Von Industrie-Organisationen herausgegebene GMP-Leitfäden/Interpretationen (Auszug):

- IPEC Guidelines, APIC Guidelines
- ISPE GAMP (Good Automated Manufacturing Practice)

³ Ist übernommen worden in den EU-GMP-Leitfäden Teil 2