

Lohnt sich der Aufwand?

Beschaffung und Qualifizierung von Secondhand-Anlagen

Gerade mittelständische pharmazeutische Unternehmen mit klassischen Arzneiformen leiden heute darunter, dass die Gewinn-Margen sich in den vergangenen Jahren deutlich reduziert haben. So kann eine Steigerung der Kosteneffizienz unter anderem durch den Kauf gebrauchter Produktionsanlagen und Maschinen erreicht werden. Wichtig ist, dass solche Secondhand-Anlagen nicht im Nachhinein durch hohe Kosten bei Qualifizierungs-, Wartungs- oder Reinigungsmaßnahmen ihren Vorteil wieder einbüßen.

Die Zeiten, in denen der pharmazeutische Unternehmer alle seine Produktionsleistungen unter seinem eigenen Dach ausführen ließ, gehören der Vergangenheit an. Heutzutage beherrschen Lohnhersteller ganze Teilbereiche der pharmazeutischen Fertigung. Da in diesen Unternehmen die Wertschöpfung allein über die Auftragsproduktion erbracht wird, unterliegen die Lohnhersteller in vielen Fällen einem hohen Kostendruck. Eine Möglichkeit, diesen Kostendruck zu reduzieren, ist das Beschaffen von Geräten, Anlagen oder Anlagenteilen, die an anderer Stelle bereits in Betrieb waren. Damit sich kostenmäßig aber diese Maßnahme nicht ins Gegenteil verkehrt, müssen diese Anlagen sowohl auf der technischen als auch auf der dokumentarischen Seite bestimmte Anforderungen erfüllen, ohne die ein GMP-gerechter Betrieb im neuen Umfeld nicht gewährleistet werden kann. Es ist also notwendig, bei der Beschaffung von Gebrauchtanlagen auf bestimmte Kernelemente zu achten, die durch den Vorbesitzer nicht automatisch bereitgestellt werden.

Beschaffen von gebrauchten Maschinen und Anlagen

Beim Beschaffen von Gebrauchtanlagen ist es sehr wichtig, auf die technische Ausführung und das Vorhandensein von technischen Dokumenten des Vorbesitzers zu achten, um eine weitestgehend einwandfreie, funktionstüchtige und qualifizierungsfähige Anlage zu bekommen, zumal diese Anlagen häufig eine hohe Verfügbarkeit aufweisen und fast rund um die Uhr produzieren müssen.

Hierzu empfiehlt es sich, auch wenn es sich nicht um die Beschaffung einer neuen Anlage handelt, ein Lastenheft bzw. einen betrieblichen Anforderungskatalog zu erstellen. Im Rahmen dieses Dokuments kann und sollte man, gerade auch bei Gebrauchtanlagen, alle wichtigen Qualitätsprodukte und sicherheitsrelevanten Anforderungen definieren. In **Bild 1** sind generelle Anforderungen und wichtige Aspekte innerhalb eines solchen Lastenheftes für die Beschaffung von gebrauchten Anlagen genannt.

Wichtige Aspekte innerhalb eines Lastenheftes (URS) bei der Beschaffung von gebrauchten Anlagen

- Vollständigkeit der technischen Dokumentation vom Vorbesitzer; Vorhandensein von Materialzertifikaten und Bescheinigungen, sofern absolut notwendig;
- Anschlussart und Leistung von Medien neu und alt;
- sind benötigte Medien (Strom, Wasser, Druckluft, Dampf, ...) und der Platz zum Aufbau und Wartung vorhanden;
- sind noch Bedienungsanleitungen für alle Anlagenkomponenten vorhanden und aktuell;
- können vom Hersteller noch Unterlagen oder Service bezogen werden?
- pharmazeutische und behördliche Anforderungen (Regularien)
- sicherheitsrelevante Anforderungen (Personen-, Produkt- und Maschinensicherheit)
- materialspezifische Anforderungen (produkt- und nicht produktberührende Oberflächen, Dichtungen und Schmiermittel),
- Messtechnik (MSR allgemein; Messstellen)
- Automatisierung oder Steuerungstechnik (SPS, PC-System etc.)
- Dokumentation (Arten, Bezeichnungen, Anzahl)
- Durchführung des Abbaus und des Wiederaufbaus
- gegebenenfalls Inbetriebnahme und Schulung.

Generelle Anforderungen

- Anlagenanforderungen (Dimension, Leistung, Anschluss, usw.)



Wolfgang Hähnel, Validierung Pharma und IT-Systeme, Gempex

Anhand des Lastenheftes lässt sich ein einfacher Soll-/Ist-Vergleich für eine zum Kauf anstehende Anlage erarbeiten. Dieser Soll-/Ist-Vergleich zeigt dann, inwieweit eine sorgenfreie und reibungslose Inbetriebnahme und insbesondere die Qualifizierungsfähigkeit der Anlage vorausgesetzt werden können. Bei größeren und komplexeren Anlagen empfiehlt es sich, eine solche Bewertung mit einer einfachen Traceability-Matrix zu kombinieren. Dies schafft Transparenz und Übersichtlichkeit. Eine solche Vorgehensweise ist insgesamt empfehlenswert, da sie schnell und ohne großen Aufwand die in Bild 1 genannten Aspekte hinterfragen lässt und eventuell vorhandene Schwachpunkte identifiziert. Die Bewertung lohnt sich auch deswegen, weil sie direkt der Gesamtqualifizierungsdokumentation in Form einer DQ zugeordnet werden kann.

Von großer Bedeutung für die Qualität der zu beschaffenden Gebrauchtanlage ist zu wissen, ob die Maschine bis zum Ende ihres Produktionszyklusses beim Vorbesitzer ausreichend gepflegt und gewartet worden ist. Die Demontage sollte so erfolgen, dass alle Anlagenkomponenten ohne Schaden an

Mehrkosten, die bei „Secondhand-Anlagen“ innerhalb der Inbetriebnahme oder einer notwendigen Requalifizierung entstehen können:

- Aktualisierung oder Erneuerung von technischen Unterlagen, wie Elektro-, Klemmen- oder Pneumatikschaltpläne, R-I-Schemata und sonstige technische Unterlagen, wie Bedienungsanleitungen und Gerätebeschreibungen, da sonst Austausch der Geräte notwendig werden könnte;
- durch das nicht Vorhandensein von technischen Unterlagen könnte die Dauer der Inbetriebnahme erheblich teurer und aufwendiger sein;
- Wartungs- und Kalibrierungskosten können aufgrund Nichtvorhandensein von technischen Dokumenten sowie einer fehlenden Justierbarkeit erheblich teurer sein, wie bei Neugeräten;
- bei kritischen Produkten könnte der Qualifizierungs- und Validierungsaufwand aus Produktsicherheitsgründen erhöht sein.

den neuen Standort gebracht werden können. Die Dokumentation sollte vollständig und die technische Infrastruktur (Räumlichkeiten, Medienanschlüsse, usw.) am neuen Aufstellort passend eingerichtet sein.

Die Punkte, bei denen bei der Beschaffung von gebrauchten Anlagen eine große Gefahr

besteht, das anfangs bei den Investitionskosten gesparte Geld wieder zu verlieren, sind Qualifizierung, regelmäßige Kalibrierung und Instandhaltung. In Bild 2 sind einige wichtige Anforderungen genannt. Sollten diese nicht oder nicht in ausreichendem Maße berücksichtigt sein, können erhebliche

Mehrkosten für den nachfolgenden Betreiber entstehen.

Qualifizierung von Secondhand-Anlagen

Je nach Status einer eventuell beim Vorbesitzer durchgeführten Erstqualifizierung erfolgt nach dem Wiederaufbau der Anlage entweder eine generelle „Erst-“ oder eine „Requalifizierung“. Hier kann es von unschätzbarem Wert sein, wenn man zumindest eine „offizielle“ und „genehmigte Kopie“ – Originale müssen bis zum Ablauf der gesetzlichen Aufbewahrungsfrist beim pharmazeutischen Vorbesitzer verbleiben – dieser Erstqualifizierung bekommen kann. Da aber der Zweitbesitzer keine Betriebs- oder Erfahrungswerte mit dieser Anlage hat, läuft es auch bei einer möglichen Requalifizierung darauf hinaus, dass diese im Aufwand einer Erstqualifizierung ähnelt. Es wäre bedenklich, wenn man sich wie bei herkömmlichen re- oder retrospektiven Qualifizierungen auf vorhandene Daten oder Erfahrungen stützt, die ein Vorbesitzer mit der Anlage gemacht hätte. Beim Erstellen und Abarbeiten der Qualifizierung schließt sich dann wieder der Kreis. Sollten im Vorhinein wichtige Aspekte nicht beachtet worden sein, so kann dies im Rahmen der durchzuführenden IQ- und OQ-Prüfungen Probleme bereiten und Mehrkosten verursachen.

Die häufigsten Abweichungen im Bereich der Installationsqualifizierung bei gebrauchten Anlagen sind, wie auch schon bei der Beschaffung beschrieben, das Nichtvorhandensein von aktuellen und vollständigen technischen Dokumentationen, wie zum Beispiel R+I-Schemata, Zeichnungen des As-built- Zustandes, wie Elektroschaltpläne, Bedienungsanleitungen und Materialbescheinigungen. Sollte diese Dokumentation nicht mehr vorhanden oder nicht

Minimierung des Aufwands bei Reinigungsvalidierung

Bestandsaufnahme

- Erfassen der zu reinigenden Ausrüstung
- Erfassen der Produkte/Kontaminanten
- Erfassen der Reinigungsverfahren

Klassifizierung

- Bildung von Produktgruppen
- Bildung von Ausrüstungsgruppen

Reduzierung

- Risikobetrachtung I (Auswahl kritische Verfahren)
- Risikobetrachtung II (Auswahl

kritische Kontaminationsfälle“)

- Risikobetrachtung III (Auswahl kritische Prüfpunkte)

Spezifizierung

- Festlegung Prüfmethode, Umfang und Auswertung
- Festlegung Akzeptanzkriterien

Durchführung/Auswertung/ Dokumentation

- Erstellung Validierungspläne
- Vorbereitung und Durchführung
- Erstellung Validierungsberichte

einigermaßen aktuell sein, so lässt sich dies nur mit viel Mühe und teilweise hohen Kosten in Ordnung bringen, zumal von dem Anlagenhersteller nach einer bestimmten Laufzeit oft kein dafür ausreichender Service mehr zu erwarten und beziehen ist.

Ein weiterer Punkt, der bei älteren Anlagen zu Problemen führen kann, ist die Kalibrierung qualitätsrelevanter Messstellen. Die für die Produktion festgelegten Spezifikationen und Anforderungen müssen eingehalten werden, auch wenn Techniken und verbaute Messsysteme nicht dem neuesten Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen. Justierungen solcher Messstellen sind in der Regel zeitaufwändig, besonders dann, wenn nicht auf eine ausführliche Bedienungsanleitung oder entsprechende Dokumente zurückgegriffen werden kann.

Abschließend müssen bei den Qualifizierungen älterer Anlagen eventuell vorhandene speicherprogrammierbare Steuerungen oder andere Automatisierungssysteme betrachtet werden. Je nach Einsatz müssen diese Systeme dann nach den Anforderungen der vorhandenen Regularien, wie Gmp 4, 21 CFR Part 11, Annex 11 oder der von dem Behördenvertreter initiierte PIC/S PI-011, betrachtet werden.

Weniger Validierungsaufwand für Reinigungsverfahren

Hat man die Qualifizierung der Gebrauchtanlage erfolgreich abgeschlossen, muss man sich einem weiteren kritischen Punkt widmen, nämlich der Reinigung bzw. des Reinigungszustands der dann etablierten Anlage. Da durch eine oftmals hohe Anzahl von verschiedenen Produkten bei der Herstellung aus Sicht von GMP eine mögliche Kreuzkontamination nicht zu unterschätzen

ist, kann das Thema Reinigung mit den Anforderungen an die Reinigbarkeit bei Gebrauchtanlagen Probleme bereiten.

Wenn man im pharmazeutischen Umfeld von Reinigung bei Anlagen und produktberührenden Oberflächen spricht, kommt unweigerlich das Thema der dokumentierten Beweisführung einer durchgeführten und erfolgreichen Reinigung, d.h. auch die Validierung dieses Reinigungsverfahrens, mit ins Spiel. Dort kann es bei älteren Anlagen, von denen weder Materialbescheinigungen, Zertifikate noch Oberflächenberechnungen oder deren Beschaffenheitsaussagen (Oberflächenrauhigkeit) existieren, zu erheblichen Mehraufwendungen innerhalb Planung, Durchführung und Bewertung einer solchen Reinigungsvalidierung kommen. Aus diesem Grund lohnt es sich, die Anforderungen an die Reinigung aus apparatetechnischer Sicht von Anfang an zum Gegenstand des bereits in Bild 1 genannten Lastenheftes zu machen. In Bild 3 ist zusätzlich eine generelle Vorgehensweise zur Minimierung des Aufwandes bei Reinigungsvalidierungsmaßnahmen durch eine mehrstufige Risikobetrachtung und dem Erstellen einer Vergleichs- und Entscheidungsmatrix (Bracketing) dargestellt.

Berücksichtigt man alle genannten Aspekte beim Kauf gebrauchter Anlagen oder Geräte für die pharmazeutische Herstellung, so lassen sich nicht geplante Folgekosten sehr gut in engen Grenzen halten. Das Resultat sind neben niedrigeren Investitionskosten auch kurze und problemlose Inbetriebnahmephase, die ebenso zur Steigerung der Kosteneffizienz beitragen. Vermeidet man die angesprochenen Fehler, so stellen Secondhand-Maschinen auch im hochregulierten Umfeld der pharmazeutischen Produktion und Lohnherstellung eine echte und kostengünstige Alternative dar.



Bild: Azo

Perfekte Anlagen produzieren perfekte Produkte