

Risikomanagement in der Wirkstoff-Herstellung

Frühzeitige Planung und risikobasierter Ansatz sparen Kosten bei der GMP-Umsetzung

Qualifizierung und Validierung sind integrale Bestandteile der Wirkstoffherstellung, wenn die behördlichen GMP-Anforderungen (Good Manufacturing Practice) eingehalten werden sollen. Dieses Ziel wird von zahllosen Pharmaunternehmen Jahr für Jahr erreicht – jedoch mit unterschiedlichsten Vorgehensweisen. Nahezu jedes Unternehmen verfügt über ein eigenes Qualifizierungs- und Validierungssystem; die wenigsten sind jedoch mit ihrem System zufrieden. Dabei stellen sich u.a. folgende Fragen: **Wie stelle ich die Einhaltung behördlicher Anforderungen sicher? Wann mache ich zuviel – wann zu wenig? Wie minimiere ich den finanziellen Aufwand? Gempex, ein Dienstleister im Bereich der GMP-Beratung, hat diese Anforderungen im Wirkstoffbereich effizient gemeistert.**

Die Herstellung von Wirkstoffen, unabhängig ob auf chemischem oder biotechnologischem Weg, unterscheidet sich wesentlich von der Herstellung von Fertigarzneimitteln. Es gibt erhebliche Unterschiede bei Einsatz- und Hilfsstoffen, Herstellverfahren, Anlagen- und Aparatetechnologien, Produktionsmengen und Chargengrößen, Qualitätskontrollen, um nur einige Aspekte zu nennen. Die Behörden haben diesem Gedanken seit Ende 2000 längst Rechnung getragen und mit dem weltweit anerkannten GMP-Regelwerk ICH Q7a (International Conference on Harmonization) eine vernünftige Grundlage ausschließlich für Wirkstoffe geschaffen. Die Anforderungen „Was muss ich tun“ sind hierüber nun weitestgehend geklärt. Aber die alten Probleme der Wirkstoffhersteller in Bezug auf das „Wie muss ich es tun“ blie-

ben ungelöst. Die Unsicherheit in der Umsetzung der Anforderungen existiert nach wie vor. Während die Fertigarzneimittelindustrie GMP-Anforderungen und damit auch die Themen Qualifizierung und Validierung eher übererfüllt, um auf der sicheren Seite zu sein, steht die Wirkstoffindustrie vor dem Problem, eine Übererfüllung aufgrund des vorhandenen Kostendrucks unbedingt zu vermeiden. Die Behörden haben dieses Problem aufgenommen und, statt wie bisher durch Forderungen zu reglementieren, einen Lösungsansatz entwickelt: den risikobasierten Ansatz. Dies manifestiert sich nicht zuletzt in der groß angelegten Compliance Initiative für das 21. Jahrhundert der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA). Ein sehr wesentliches Ergebnis hieraus stellt dabei der Ende letztes Jahres verabschiedete Q9a der ICH zum Thema Quality Risk Management dar.

Risikomanagement

Das Thema ist nicht neu. Die Forderung, systematische Risikoanalysen im GMP-Umfeld durchzuführen, wird bereits seit einigen Jahren vermehrt in GMP-Regelwerken gefordert. Die ICH Q9a konkretisiert dieses Thema und liefert Anleitungen zu den Prinzipien und Vorgehensweisen. In diesem Zusammenhang wird der Begriff Quality Risk Management eingeführt. Dieser beschränkt sich nicht nur auf das Produkt selbst, sondern umfasst den gesamten Lifecycle der Produkte: so gilt er auch z. B. für Einsatzstoffe, Hilfsstoffe, Packmaterialien und Etikettierung. Aufwand, Formalismus und Dokumentation sollen dabei in Einklang stehen mit der Schwere der Risiken für das Produkt und damit den Verbraucher und auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen. Dies gilt zunächst für das Risikomanagementsystem, im Folgenden aber auch für die GMP-Umsetzung. Speziell Wirkstoffher-

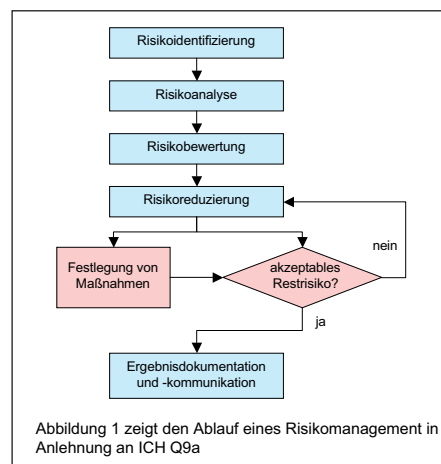


Abbildung 1 zeigt den Ablauf eines Risikomanagement in Anlehnung an ICH Q9a

steller sollten das geforderte Risikomanagement, auch im Sinne der Behörde, als Chance sehen: über geeignete Risikoanalysen sind diejenigen Einflussgrößen zu ermitteln, welche die Produktqualität (negativ) beeinflussen können. Konkrete aufwändige Maßnahmen diese Risiken zu beherrschen, sollten verstärkt auf deren Einflussgrößen konzentriert werden. Gempex setzt den risikobasierten Ansatz bereits seit einigen Jahren, noch bevor die Behörden dieses Thema an die Öffentlichkeit brachten, erfolgreich in die Praxis um.

Umsetzung in die Praxis

Aber wie setzt man einen risikobasierten Ansatz für die GMP-Herstellung in die Praxis um? Es reicht nicht aus, irgendwann und irgendwie Risikoanalysen durchzuführen. Häufig wird der Fehler gemacht, Risikobetrachtungen zu GMP-Anforderungen eindeutig zu spät anhand von fertigen Verfahrens- und Anlagenkonzepten durchzuführen. Für eine GMP-Compliance reicht dies meist aus, denn, im Falle von nicht beherrschten Risiken, kann noch nachgebessert werden. Will ein Wirkstoffhersteller aber nicht mehr als die notwendigen GMP-Maßnahmen berücksichtigen, so sollte er den risikobasierten Ansatz so früh wie möglich be-

Risikoanalyse Herstellungsanlage

Beispiel einer unabhängigen Risikoanalyse in tabellarischer Form

| Vorgang / Verfahrensschritt / Anlagenkomponente | Risiko / Abweichung | Diskussion / Beurteilung | Maßnahmen |
|---|------------------------------|---|---|
| Befüllung Einsatzstoffe/Hilfsstoffe | Kontamination durch Umgebung | Befüllung fester Einsatzstoffe und Hilfsstoffe erfolgt über Befüllstationen X 0815 und X 0816, kurzzeitig offen. Kontamination durch Umgebung und Bediener ist möglich. | <ul style="list-style-type: none"> ■ Befüllvorgänge in RZ E und F (definierte Luftqualitäten) ■ PQ der RZ durchzuführen |
| | Kontamination durch Bediener | Kontaminationen können in Endprodukt übergehen | <ul style="list-style-type: none"> ■ Zugang und Hygieneanforderungen sind organisatorisch zu regeln (SOP) |

rücksichtigen. Wäre beispielsweise eine neue Wirkstoffanlage zu bauen, muss noch vor dem Basic Engineering mit der Definition der GMP-Anforderungen angesetzt werden. Ausgehend von den herzustellenden Produkten, müssen alle wesentlichen Anforderungen aus der Betreiber-sicht definiert werden. Dies betrifft z. B. einzuhaltende Endproduktspezifikationen, daraus abgeleitet Anforderungen an die Herstellverfahren, die Notwendigkeit von speziellen Aufreinigungsschritten, Anforderungen an Einsatz- oder Hilfsstoffe, spezielle Anforderungen an die Anlagenausrüstung, die Umgebung oder an den Material- und Personalfluss. Im Sinne eines risikobasierten Ansatzes ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht wichtig, die Detailausführung von aus GMP-Sicht kritischen Bereichen zu definieren. Viel mehr ist wichtig die unkritischen Bereiche und die zugehörigen Randbedingungen oder Voraussetzungen zu ermitteln, wo keine GMP-Anforderungen umzusetzen sind: dies spart Kosten. Integriert in das Detail Engineering sind anschließend alle existierenden Anforderungen einschließlich GMP zusammenzuführen und in konkrete Ausführungsbeschreibungen (Lasten- heft/User Requirement Specifications) umzusetzen. Während dieser detaillierten Ausarbeitung werden, auf Basis der verschiedenen Konzepte für z. B. Anlagen, Reinigung, Automatisierung, Räume und Hygiene, ausführliche Risikobetrachtungen durchgeführt. Dabei werden alle Gefahren aus GMP-Sicht behandelt, entsprechend bewertet und geeignete Maßnahmen zu deren Beherrschung festgelegt. Die Methode der Risikoanalyse spielt aus GMP-Sicht keine entscheidende Rolle. Die ICH Q9a schreibt keine spezielle Methode vor, sondern stellt lediglich, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, verschiedene Varianten vor (z. B. FMEA, HACCP, HAZOP, FTA). Der Erfolg von Risikoanalysen hängt vielmehr von einer methodischen Vorgehensweise und der Einbindung aller Wissensbereiche ab, dies stellt sicher, dass alle Gefahren identifiziert, deren Auswirkung richtig eingeschätzt und geeignete Maßnahmen zu deren Beherrschung ermittelt werden. Im Rahmen von Risikoanalysen ermittelte GMP-Maßnah-

men unterteilen sich stets in die drei folgenden Kategorien:

- Design
- Organisatorische Maßnahmen
- Qualitätsüberprüfung

Die Erfolgsfaktoren im Überblick

Die Hersteller von Wirkstoffen müssen heute mehr denn je sichere GMP-Compliance und Minimierung der Kosten vereinen. Die Erfolgsfaktoren auf dem Weg dieses Ziel zu erreichen sind:

- Risikomanagement – frühzeitig und konsequent
- GMP-Umsetzung – risikobasiert statt 100 % Sicherheit
- Anlagenplanung – integriert statt separiert
- Good Engineering Practice – einbinden statt ausschließen

Designmaßnahmen müssen iterativ in das Detail Engineering eingebunden werden; organisatorische Maßnahmen fließen in der Regel in den späteren Routinebetrieb ein (z. B. Schulung des Personals oder Erstellen konkreter Arbeits- oder Verfahrensanweisungen); Qualitätsprüfungen werden durch konkrete Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten abgedeckt.

Qualifizierung und Validierung

Neben Design und Ausführung der eigentlichen Anlage wird auch der Qualifizierungs- und Validierungsaufwand bereits im Basic Design einer Anlage stark beeinflusst. Spätestens nachdem Rahmenbedingungen ermittelt wurden, sollte der Validierungsmasterplan erstellt werden. Hier gibt es zahlreiche Wege, in welcher Form oder Systematik ein solcher Masterplan ausgeführt wird. Es muss sich hierbei nicht zwingend um ein einziges, entsprechend ausführlich gestaltetes, Dokument handeln, um GMP-Compliance, z. B. zum PIC/S Dokument PI 006-2 sicherzustellen. Bei komplexen Wirkstoffanlagen stellt sich die Frage, ob die geforderten Inhalte eines Validierungsmasterplanes nicht besser in mehreren verschiedenen,

chronologisch aufeinander aufbauenden, abgeschlossenen Dokumenten aufgeführt werden. Dies reduziert in aller Regel zumindest den Änderungsaufwand. Das eigentliche Qualifizierungskonzept (Prüfpläne und Berichte) für Wirkstoffanlagen sollte sich ferner unabhängig von Layout und Umfang der Qualifizierungsdokumente am typischen Anlagenaufbau und dem Verfahrensablauf orientieren. Eine Unterteilung in funktionelle Teilsysteme (z. B. Verfahrensstufe oder R&I-Schema) sollte unbedingt einer apparate- oder maschinenbezogenen Unterteilung vorgezogen werden, denn nicht selten gibt es in Wirkstoffanlagen mehrere hundert Maschinen und Apparate und eine vierstellige Anzahl von Mess- und Regeleinrichtungen. Der Prüflanaufwand kann dann, unabhängig von den Detailprüfungen einer Qualifizierung, auf wenige funktionelle Teilsysteme begrenzt werden. Bei der Durchführung von Qualifizierungsprüfungen zahlt es sich nun aus, wenn alle GMP-Anforderungen und -Maßnahmen frühzeitig in die üblichen Abläufe eines klassischen Anlagenbaues (GEP – Good Engineering Practice) integriert wurden. Bei deren Planung, Montage und Inbetriebnahme werden zahlreiche Prüfungen vorgenommen, die aus GMP-Sicht ebenfalls erforderlich sind. Diese Prüfungen sind, Stand der Technik vorausgesetzt, lediglich formal in Bezug auf Zeitpunkt und Dokumentation in geeigneter Weise in die Qualifizierung einzubinden. Alle weiteren aus GMP-Sicht erforderlichen Prüfungen werden durch die Risikoanalysen vorgegeben, vorausgesetzt, der risikobasierte Ansatz wurde frühzeitig und konsequent angewandt



► Kontakt:

Dipl.-Ing (FH) Peter Bappert

Projekt Manager Wirkstoffe

gempex GmbH, Mannheim

Tel.: 0621/819119-0

Fax: 0621/819119-40

info@gempex.com

www.gempex.com