

Auf die Planung kommt es an

GMP-Upgrade mithilfe des Risk Based Approach

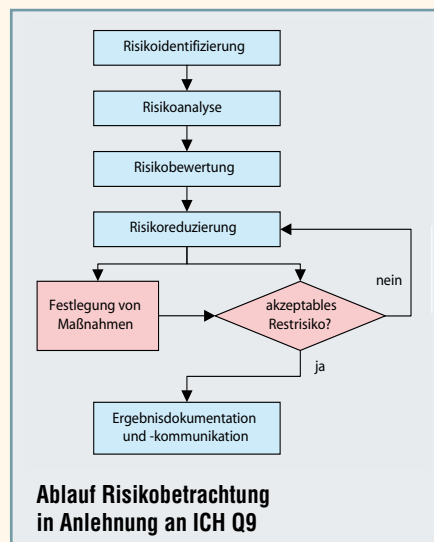
In einer vorhandenen Feinchemikalienanlage Wirkstoffzwischenprodukte GMP-gerecht herstellen, geht das? Wie groß ist der Aufwand, was muss man alles ändern oder optimieren? Vor diesen Fragen stand auch die Wacker-Chemie in Burghausen. Das Problem wurde gelöst. Nach dem GMP-upgrade verfügt man nun über eine qualifizierte Mehrproduktanlage, die allen organisatorischen und baulichen GMP-Anforderungen in vollem Umfang entspricht. Und das mit vernünftigen und nicht überzogenen Lösungen, abgeleitet aus der konsequenten Umsetzung des Risk Based Approach.

IVONNE LEUTERT UND PETER BAPPERT

Die Forderung, systematische Risikoanalysen im GMP-Umfeld durchzuführen, ist mittlerweile integraler Bestandteil der GMP-Anforderungen und in Regelwerken und Richtlinien fest verankert. Die FDA legt mit ihrer neuen Compliance-Strategie (FDA - Initiative of the 21st century) den Schwerpunkt u.a. auf ein formales Risikomanagement. Demnach muss jedes Qualitätssicherungssystem von einem konsequenten Risikomanagement geleitet sein. Im Herbst wird die ICH ihre Guideline Q9 verabschieden, die das „Quality Risk Management“ international standardisieren soll. Diese Richtlinie liefert Anleitungen zu den Prinzipien und Werkzeugen eines Quality Risk Managements, welches effektive und konsistente Risikoentscheidungen ermöglicht.

Das Quality Risk Management soll über den gesamten Lifecycle der Produkte angewandt werden und beschränkt sich nicht nur auf das Produkt selbst, sondern gilt auch für Einsatzstoffe, Hilfsstoffe, Packmaterialien und Etikettierung. Aufwand, Formalismus und Dokumentation sollen dabei in Einklang stehen mit der Höhe des Risikos und auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen.

Die ISPE hat im März 2005 ein White Paper zu „Risk based Qualification for the 21st century“ herausgegeben, das die Sichtweise der ISPE, die versucht, Industrie- und Behördensicht in Einklang zu bringen, zum Thema Risk Based Approach wiedergibt. Darin wird explizit gefordert, durch Vorstellen einer Risikoanalyse den Aufwand

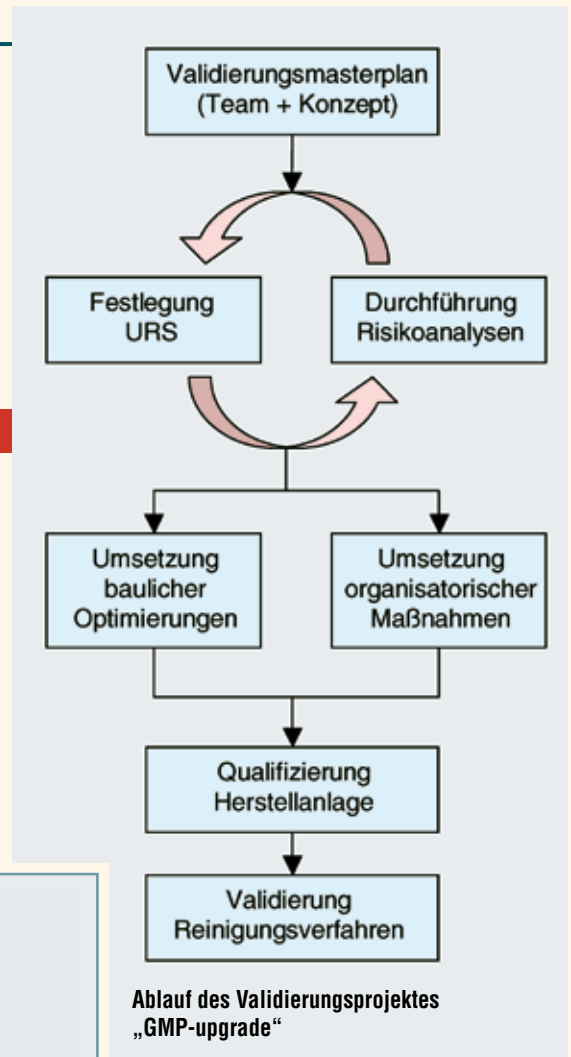


bei der Qualifizierung zu minimieren. Nur diejenigen Anlagenkomponenten und Parameter, die die Produktqualität (negativ) beeinflussen können, sollen nach der Risikoanalyse weiter betrachtet werden.

Umsetzung in der Praxis

Herangehensweise und Umsetzung des risikobasierten Ansatzes sollen nachfolgend am Beispiel der vorhandenen Mehrproduktanlage bei der Wacker-Chemie in Burghausen erläutert werden. Ausgangspunkt bildete eine fünf Jahre alte Feinchemikalienanlage in hochwertiger Ausführung, die in einem Validierungsprojekt so zu ertüchtigen und qualifizieren war, dass pharmazeutische Wirkstoffzwischenprodukte nach geltenden GMP-Regeln hergestellt werden können.

Der grundlegende Projektablauf ist dem Schema oben rechts zu entnehmen. Zu-



Ablauf des Validierungsprojektes „GMP-upgrade“

nächst wurde ein schlagkräftiges Validierungsteam gebildet, das Validierungskonzept festgelegt und in einem Validierungsmasterplan zusammengeführt. In den User Requirement Specifications (URS) in Form eines Betrieblichen Lastenheftes wurden anschließend die grundlegenden Betreiberanforderungen festgehalten. Hier mussten insbesondere Produkteigenschaften und spätere Anwendungsgebiete der Wirkstoffzwischenprodukte ermittelt und eingestuft werden. Ferner wurden Anlagenausführung, Reinigungs-grobkonzept, Automatisierungskonzept, Hygienezonenkonzept sowie Material- und Personalfluss beschrieben. Auf Basis des nun vorliegenden Anlagenkonzeptes wurden Risikoanalysen durchgeführt. Grundlage für die Durchführung effektiver Risikoanalysen ist die Kenntnis der Herstellungsanlage und der Prozesse (Herstellung, Reinigung) sowie die Einbindung der jeweiligen Fachspezialisten. Zur systematischen Erfassung aller Risiken und Bündelung der Fachkenntnisse wurden dabei vier separate Risikoanalysen zu den Themen Herstellungsanlage, Herstellungsverfahren, Reinigungsverfahren und Automatisierung durchgeführt.

Der Ablauf der Risikobetrachtung erfolgte in Anlehnung an die ICH-Q9-Richtlinie (Schema oben links). So wurden zunächst Risiken identifiziert, anschließend

Die Autoren sind Mitarbeiter der Gempex GmbH, Mannheim

analysiert und bewertet und abschließend Maßnahmen zur Risikobeherrschung und -minimierung (Risikoreduzierung) festgelegt. Denkbare, aber unkritische Risiken wurden plausibel ausgeschlossen und somit auch der Aufwand für Qualifizierung und Validierung auf ein notwendiges Maß beschränkt.

Die Ergebnisse wurden in kurzer prägnanter Form tabellarisch dokumentiert. Trotz Anwendung von einfachen und pragmatischen Ansätzen, wurden im Falle kritischer Aspekte konsequente Lösungen ermittelt; damit war der Einklang mit den behördlichen Vorgaben (FDA, ICH) oder der ISPE stets sichergestellt.

Alle Maßnahmen bei Risikoanalysen münden in eine der folgenden Kategorien:

- bauliche Maßnahmen/Design,
- Prüfkativitäten / Validierung,
- organisatorische Regelungen/SOPs.

Auch im vorliegenden Upgrade wurden verschiedenste Maßnahmen ermittelt. Im

Bereich baulicher Maßnahmen wurde z.B. die Beschaffung geeigneter Schutzfilter für die Versorgung mit flüssigen und gasförmigen Einsatz- und Hilfsstoffen sowie einer reinraumgerechten Belüftungsanlage für den Abfüllbereich festgelegt. Verschiedene zusätzliche Reinigungsanschlüsse wurden nötig, um den hohen Anforderungen des neu entwickelten Reinigungskonzeptes gerecht zu werden.

Die Anlage war retrospektiv zu qualifizieren, wobei die prospektive Qualifizierung aller neuen Bauteile mit einer Designqualifizierung konsequent zu integrieren war. Das Reinigungsverfahren war zu validieren.

Zahlreiche Abläufe mussten zudem organisatorisch über SOPs auf der Basis eines neu einzuführenden SOP-Systems umgesetzt werden. Die festgelegten Maßnahmen flossen in einem iterativen Prozess in die User Requirements ein und wurden im Laufe des gesamten Projektes durchgängig im Rahmen der Qualifizie-



rung auf korrekte Umsetzung geprüft. Des Weiteren ermöglichten die Ergebnisse der Risikoanalysen die anforderungsgerechte Festlegung des Umfangs für Qualifizierung und Validierung.

Die Umsetzung der festgelegten Anforderungen im Rahmen der Risikoanalyse zum Reinigungsverfahren führte zu einer erfolgreichen Reinigungsvalidierung.

Fazit: Durch konsequente Anwendung der risikobasierten Herangehensweise wurden anforderungsgerechte Optimierungsmaßnahmen ermittelt. So konnten nötige Investitionen auf ein bedarfsgerichtetes und damit vernünftiges Maß beschränkt werden, überzogene Lösungen wurden vermieden. ■

Weitere Informationen:

www.process.de



InfoClick

158553

• Die Dienstleistungen von Gempex

Fax : +49 (06 21) 81 91 19 40



TechnoPharm: Halle 12, Stand 217