



Hüthig

CHEMIE TECHNIK

Von Anfang an dabei

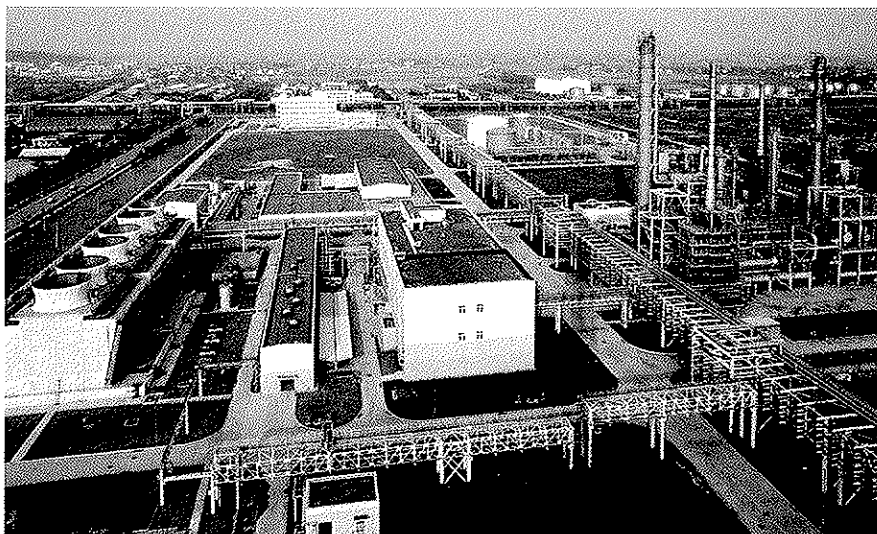
Qualifizierung einer Vitaminanlage
in Südkorea – just in time

gempex[®]

Besselstraße 6
68219 Mannheim

Telefon 0621-819119-0
Telefax 0621-819119-40

www.gempex.com



1: Vitaminanlage der BASF. Das direkte Einbinden der Validierer in das Engineering Team und ein auf die tatsächlichen Bedürfnisse zugeschnittenes Qualifizierungskonzept sind letztendlich die Garanten für eine erfolgreich qualifizierte Biotech-Anlage

Von Anfang an dabei

Qualifizierung einer Vitaminanlage in Südkorea – just in time

Frühzeitige Berücksichtigung von GMP-Anforderungen dient nicht nur der Produktqualität, sondern erspart dem Anlagenbetreiber auch viel Ärger und Kosten. „Integrierte Anlagenqualifizierung“ oder „Total facility solution“ stehen für den Versuch, alle an eine pharmazeutische Anlage gestellten Anforderungen frühzeitig und in den Projektlauf optimal eingebunden zu berücksichtigen. Jedoch mangelt es in den meisten Fällen an der Umsetzung.

Genau dies ist aber bei dem Neubau der Vitaminanlage, den die BASF im südkoreanischen Gunsan plant, in vorbildlicher Weise erfolgt. Nicht nur der frühzeitige Start, auch das direkte Einbinden der Validierer in das Engineering Team und ein auf die tatsächlichen Bedürfnisse zugeschnittenes und pragmatisches Qualifizierungskonzept sind letztendlich die Garanten für eine erfolgreich qualifizierte Biotech-Anlage, die ab der zweiten Hälfte 2003 Vitamin B₂ unter Einhaltung der gültigen cGMP-Regeln herstellen wird.

Auf die Vorbereitung kommt es an

Als BASF zur Mitte des Jahres 2000 die Entscheidung fällte, in Gunsan, einem Ort rund 200 km südlich von Seoul, eine neue Anlage zur biotechnologischen Herstellung von Vitamin B₂ mit erweiterter Kapazität zu errichten, waren als Randbedingungen unter anderem auch die GMP-Anforderungen von Bedeutung. Sehr schnell war geklärt, dass auch am Standort Gunsan die US-amerikanischen cGMP-Regeln, der für Wirkstoffe geltende ICH Q7a Guide und auch koreanische GMP-Regeln zu berücksichtigen sind. Nicht

endgültig geklärt war jedoch, mit welcher Expertise man bei den für die Ausführung vorgesehenen koreanischen Kontraktoren rechnen konnte, zumal es bis zu diesem Zeitpunkt in Korea noch keine einzige Wirkstoffanlage gab, die nach cGMP-Anforderungen produzierte. Die eigentliche Schwierigkeit lag also bei der Auswahl des geeigneten Kontraktors.

Mit einem kompetenten Berater an der Seite wurden – basierend auf einem für Wirkstoffanlagen optimierten und in FDA-Inspektionen bewährten Qualifizierungskonzept – die ersten parallel zum Basic Engineering durchzuführenden Aufgabenpakete abgearbeitet, konkret (Bild 2):

- Beschreibung des, auf das Produkt abgestimmten GMP-Anforderungsprofils (GMP Studie);
- Festlegen und Abgrenzen der Verantwortlichkeiten für GMP bzw. Engineering und klare Aufgabenstellung (Masterplan);
- Identifikation der Risiken mit Festlegung qualitätsrelevanter Prozessschritte und bei der Planung zu berücksichtigender Einflussgrößen (Risikoanalyse);
- Definition des Umfangs hinsichtlich Kalibrierung, Qualifizierung und Validierung (Projektpläne);
- Definition der GMP-Mindestanforderungen im betrieblichen Lastenheft (User Requirement Specification).

Wichtig war dabei, die Anforderungen schon so konkret und detailliert als möglich zu beschreiben und auch die Schnittstellen zum Engineering klar hervorzuheben, damit den potenziellen für die Ausführung vorgesehenen Kontraktoren aussagekräftige Anfrageunterlagen an die Hand gegeben werden konnten. Konkret wurden hierzu gegen Ende des Basic Engineerings die Ergebnisse der oben aufgeführten Aktivitäten in einem Masterordner zusammengestellt und in die ITB (Invitation To Bid)-Dokumentation integriert. Mit Fertigstellung des Masterorders wurde auch das nach GMP geforderte Change Control Procedere für die Planungsphase in Kraft gesetzt, wobei im wesentlichen das Lastenheft als Bewertungsgrundlage von Änderungen galt, da dieses die GMP Mindestanforderungen enthält und die Änderungskontrolle auf ein sinnvolles und praktikables Maß reduziert.

Mit dem richtigen Partner an der Seite

Anfang 2001 war es dann endlich so weit, sich auf die Suche nach dem geeigneten Kontraktor zu machen. Eine für und mit der BASF ausgearbeitete GMP-Frageliste und intensive Interviews sowohl in Deutschland als auch in Korea brachten schließlich die richti-



Qualifizierung als Dienstleistung

Werden beim Bau einer Anlage frühzeitig geltende GMP-Anforderungen – vor allem hinsichtlich der Anlagenqualifizierung – berücksichtigt, dient das nicht nur der Produktqualität, sondern erspart dem Betreiber auch Ärger und Kosten. So verfuhr die BASF beim Bau ihrer Vitaminanlage in Korea: Ein koreanischer Kontraktor, zuständig für die technische Ausführung, und ein deutsches Beratungsunternehmen, verantwortlich für GMP Compliance, arbeiteten Hand in Hand für ein erfolgreiches cGMP-Projekt. Die Testspezifikationen und Testdurchführungen zu den Einzelkomponenten wurde vom jeweiligen Zulieferer miteingekauft, das Einbinden in ein einheitliches Qualifizierungssystem erfolgte jedoch von zentraler und herstellerunabhängiger Seite. Nach Inbetriebnahme der Anlage begleitet der Berater auch alle notwendigen Validierungsschritte. Seine Leistung endet frühestens dann, wenn das GMP-System in funktionsfähiger Form etabliert ist.

gen Partner an den Tisch. So arbeiten heute ein koreanischer Kontraktor, verantwortlich für die technische Ausführung, und ein deutsches Beratungsunternehmen, verantwortlich für die GMP Compliance, Hand in Hand für ein erfolgreiches cGMP-Projekt. Dabei war das beim Kontraktor bereits existierende und auf detailliert ausgearbeiteten Formblättern beruhende Projektmanagementsystem verbunden mit der Grundphilosophie des Beraters, die Qualifizierung weitestgehend auf bereits vorhandenen Strukturen aufzubauen – die ideale Grundvoraussetzung, die Qualifizierung in angemessenem, nicht übertriebenen Rahmen durchführen zu können. In einführenden Gesprächen mit den verschiedenen Ingenieursdisziplinen wurden die Schnittstellen sauber abgeklärt und der Work-flow, insbesondere die Dokumentenlenkung betreffend, festgelegt.

GMP klar spezifiziert und transferiert

Eine der schwierigsten Schnittstellen ist die zum Lieferanten. Wer kennt nicht das Problem, dass der Anforderer nicht genau weiß, was er in Bezug auf ein „GMP-gerechtes“ Ausrüstungsteil benötigt und der Lieferant nicht hundertprozentig weiß, was er liefern soll. Hier kommt letztendlich das Problem zum Vorschein, dass GMP-Regeln lediglich aussagen, was beachtet werden soll, nicht aber, wie die Lösung aussieht, zumal es immer mehrere Lösungen gibt. An genau dieser Stelle zeigte sich nun die Stärke des Beraters. Dieser ergänzte im Rahmen der Designqualifizierung alle relevanten Anfrageunterlagen um GMP-spezifische Datenblät-

ter (Technical Datasheet Special Requirements – TSR) die unter anderem folgende Zusätze, Hinweise und Abfragen enthielten:

- relevante, im Rahmen von GMP zu beachtende Regelwerke, Richtlinien und Normen,
- Qualitätsanforderungen an den Hersteller/Lieferanten,
- allgemeine Anforderungen GMP,
- spezifische, auf das Bauteil bezogene GMP-Anforderungen (Material, Oberflächen, Spezifikationen etc.),
- Anforderungen an Qualitätsaufzeichnungen und Dokumente,
- Anforderungen an durchzuführende Prüfungen im Rahmen der Werksabnahmen und deren Dokumentation sowie
- Anforderungen an Qualifizierungsaktivitäten, sofern mitgekauft.

Der Vorteil dieser mittlerweile standardisierten Datenblätter lag eindeutig darin, dass die Forderung „GMP-gerecht“ auf konkrete Spezifikationen zurückgeführt und insbesondere Prüf- und Testumfang eindeutig und auf einigen wenigen Blättern konzentriert definiert wurde. Entsprechend war die Kommunikation mit den Lieferanten zu Beginn sehr intensiv, die Nachbearbeitung aber umso geringer. Am Ende galt es dann noch, die einmal angeforderten und vereinbarten Spezifikationen durchgängig in allen danach entstehenden Ausführungsdokumenten wie Konstruktionszeichnungen, Detailzeichnungen, Aufstellungsplänen etc. wieder zu finden. Hierzu wurden an klar definierten Haltepunkten – beispielsweise Zeichnungen vor Freigabe zur Fertigung – ausgewählte relevante Zeichnungen, von dem Berater einem intensiven Design Review unterzogen und bei Fehlerfreiheit als solche freigegeben. Alle während dieser Phase durchgeführten Akti-

vitäten wurden parallel in den das Engineering begleitenden Qualifizierungsprotokollen (DQ) festgehalten.

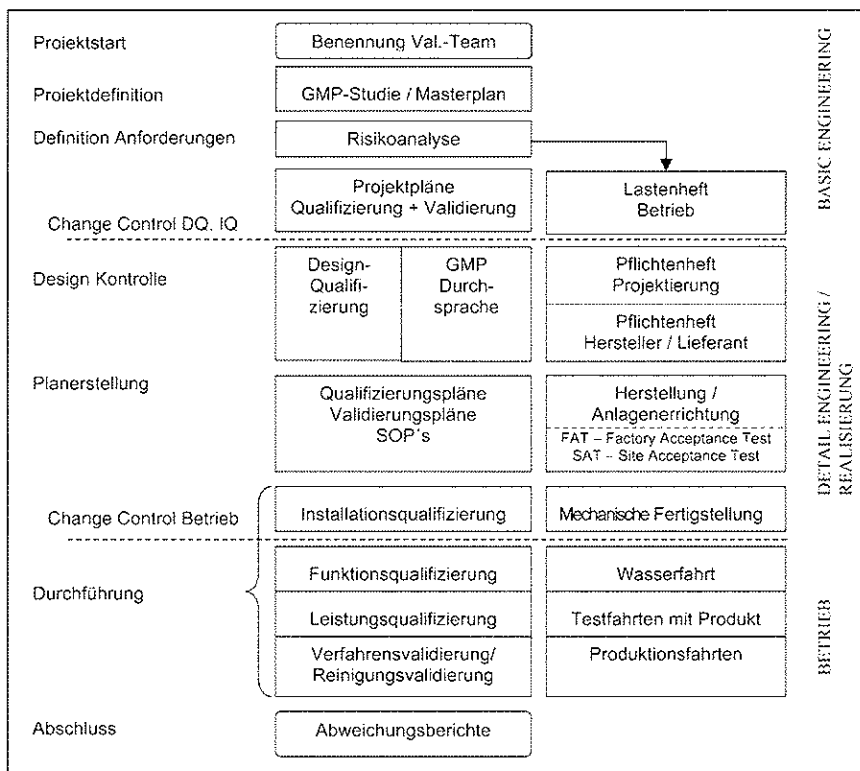
Qualifizierung zugekauft – aber richtig!

Gerade mit Blick auf eine solch umfangreiche und komplexe Anlage, bestehend aus Tausenden von Einzelkomponenten, stellt sich natürlich die Frage, inwieweit es Sinn macht, Qualifizierung als Dienstleistung beim jeweiligen Zulieferer mit einzukaufen. Ist der Zulieferer auch der Hersteller und handelt es sich um ein komplexes Bauteil oder gar eine funktionale Einheit, wie etwa die Wasseranlage als Teilsystem, so ist sicher der Hersteller derjenige mit dem besten Detailwissen und derjenige, der am ehesten in der Lage ist, qualitätskritische Spezifikationen oder Funktionen auszudeuten und das erforderliche Prüfprogramm hierfür aufzustellen. Dem steht natürlich die fehlende Unabhängigkeit, da Prüfer und Hersteller identisch, und auch die Tatsache gegenüber, dass bei zwanzig verschiedenen Zulieferern der Betreiber am Ende zwanzig im Erscheinungsbild unterschiedliche Qualifizierungsdokumente erhalten wird. Ebenso taucht immer wieder das Problem auf, dass die so erstellten Qualifizierungspläne selten zum rechten Zeitpunkt und von den richtigen Personen entsprechend den GMP-Forderungen (Produktverantwortlicher und Qualitätseinheit) frei gegeben werden.

Fazit: Es macht Sinn, mit dem jeweiligen Hersteller die relevanten Testpunkte abzuklären und die zugehörigen Testbeschreibungen, gegebenenfalls Testdurchführungen mit anzufordern. Das Einbinden in ein übergeordnetes und für den Betreiber einheitliches Qualifizierungssystem mit rechtzeitiger Freigabe der Qualifizierungspläne einschließlich anhängender Testbeschreibungen sollte jedoch von zentraler und vom Hersteller unabhängiger Seite aus erfolgen. Genau diese Dienstleistung wurde im Rahmen des laufenden Projektes mit dem Erfolg erbracht, dass bislang alle Qualifizierungspläne nach einheitlichem System zeitgerecht frei gegeben werden konnten.

GMP endet nicht bei OQ

Designqualifizierung (DQ), Installationsqualifizierung (IQ) und Funktionsqualifizierung (OQ) sind jene Disziplinen, die außer Diskussion im Bereich des Engineering liegen, insbesondere im Zusammenhang mit dem Neubau von Anlagen. Dies gilt auch für die Vitaminanlage in Gunsan. Nach Inbetriebnahme der Anlage und noch vor der Validierung (PQ/PV) wird der Kontraktor die Baustelle



2: Ablauf eines Validierungsprojektes

verlassen – der Berater nicht. So wird im weiteren Verlauf nicht nur die Verfahrensvalidierung mit begleitet. Auch bei der Reinigungsvalidierung, der Validierung von Analysemethoden und bei der Implementierung der gesamten nach GMP erforderlichen Betriebsdokumentation einschließlich der Eingangsschulung des Bedienpersonals ist er der Partner der BASF. Seine Leistung endet frühestens dann, wenn das GMP-System in funktionsfähiger Form etabliert ist. Speziell bei der Vitaminanlage in Südkorea wurde darüber hinaus die Zusage gegeben, bis zwei Jahre nach Fertigstellung der Anlage den Betreiber bei allen Audits zu begleiten. Für den Berater selbstverständlich – der Kunde kauft Leistung und nicht die Stunden.

gempex GmbH

Komplettlösungen Rund um das Thema GxP

Die gempex GmbH ist ein international agierendes Beratungsunternehmen. Sie unterstützt u. a. die chemische und pharmazeutische Industrie in allen Angelegenheiten, die im Zusammenhang mit dem Thema Good Manufacturing Practice (GMP) und vergleichbaren Qualitätssicherungssystemen stehen. Ausgerichtet auf die kundenspezifischen Anforderungen ist das Dienstleistungsportfolio in vier Bereiche untergliedert:

Consulting/Schulung: Beratung und Unterstützung bei der Erstellung von Konzepten für

- Gebäude, Räumlichkeiten und Anlagen
- Qualifizierung/Validierung (Masterpläne)
- Dokumentation (SOPs)

basieren auf bewährten und bereits mehrfach umgesetzte Grundkonzepten. Gemeinsam mit dem Kunden werden u.a. geeignete Validierungs- bzw. Qualifizierungskonzepte erarbeitet, die der Koordination und Lenkung der jeweiligen Projekte dienen und neben den Verantwortlichen auch alle Qualifizierungs- und Validierungsstrategien aufzeigen.

Bereich Wirkstoffe:

Die Wirkstoffhersteller müssen nach den Anforderungen produzieren, die sich heute schwerpunktmäßig aus dem GMP-Regelwerk ICH Q7A ableiten. Die gempex GmbH begleitet den Kunden von der Erstellung des Dokumentensystems, über den Validierungsprozess (Qualifizierung der Anlagen und Räumlichkeiten, Validierung der Verfahren) und die damit verbundene Durchführung der Prüfungen bis zur Erstellung der Abschlussberichte.

Bereich Pharma:

Projektbezogen unterstützt dieser Bereich die Pharmazeutische Industrie schwerpunktmäßig in der Qualifizierung der Anlagen und Räumlichkeiten. Dabei wird sowohl die Qualifizierung von kompletten Neu- und Umbauprojekten eigenverantwortlich abgewickelt, wie auch Personalbedarfspitzen in laufenden Projekten durch fachkompetente Ingenieure abgedeckt.

GMP-Office:

Häufig haben gerade junge Unternehmen noch keine eigene voll funktionsfähige Qualitätseinheit oder ist diese überlastet. Speziell für diese Bedürfnisse hat die gempex GmbH das GMP-Office entwickelt. Das GMP-Office übernimmt überwiegend Routineaufgaben die nach GMP der Qualitätseinheit zugeordnet sind. Schwerpunkte bilden das Dokumentenmanagement, die SOP-Pflege inklusive zugehörigem Erinnerungsdienst, die Aktualisierung von Dokumenten (Analyseverfahren, Herstellungsverfahren, etc.), Mitarbeiterschulungen, Aktualisierung der Dokumente bei Regelwerksänderungen und die Begleitung bei Audits oder Durchführung von Selbstinspektionen.