

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

GMP-konforme Arzneimittelherstellung in Krankenhäusern

Von der Layoutfindung bis zur Behördenabnahme

Dr.-Ing. Berthold Förster, M+W Central Europe GmbH, Nürnberg (D)

Die Arzneimittelherstellung in Krankenhäusern, besonders auch an Universitätskliniken, wird heutzutage zunehmend so eingestuft wie die in Pharmaindustriebetrieben. Dies wird auch durch das erst kürzlich im Oktober 2015 in Kraft getretene Supplement 11.2 zur Schweizerischen Pharmakopöe untermauert. Die Pharmakopöe Helvetica 11 wird von der Swissmedic, dem Schweizerischen Heilmittelinstitut, in Anlehnung an EU PIC/S herausgegeben, welches die reguläre GMP-konforme Sterilproduktion in der Schweiz beaufsichtigt. Die Bewilligung der Herstellung von sterilen Produkten, somit beispielsweise auch von Zytostatika oder von autologen Augentropfen in Spitälern, wird aber je nach Produktionsvolumen von der Swissmedic (CH-Bewilligung) oder vom Kantonsapotheker (Kantonale Bewilligung) erteilt. Je nach Arzneimittel, sei es nicht-steril, terminal-sterilisiert oder aseptisch herzustellen, sind demnach unterschiedliche Behörden zuständig bzw. zum Teil differente Regularien einzuhalten.

Zu Beginn eines Neu- oder Umbau-Projektes ist zunächst im Detail zu definieren, welches Produkt mit welchem Verfahren in welchen Mengen hergestellt werden soll. Neben der Produktion von Ernährungslösungen (kurz TPE = totale parenterale Ernährung) oder Blutprodukten etc. ist sicherlich die aseptische Herstellung von patientenindividuellen Zytostatika oder Radiopharmaka die grösste Herausforderung, da hierbei neben dem Produktschutz auch der Personenschutz betrachtet werden muss. Bei der Zytostatikaherstellung kommen beispielsweise Sicherheitswerkbänke (GMP-Klasse A mit Raumumgebung B) oder Isolatoren (GMP-Klasse A mit Raumumgebung

D) zum Einsatz. Beide Varianten haben ihre *pros* und *contras*. Eine derartige Entscheidung ist in einem Projekt elementar wichtig und muss sehr frühzeitig getroffen werden, um mit der Layoutentwicklung beginnen zu können.

Layoutentwicklung

Um ein behördenkonformes Layout zu generieren, müssen zu Beginn alle GMP- und auch alle non-GMP-Faktoren betrachtet werden, wovon die Wichtigsten in den beiden nachfolgenden Abbildungen illustriert sind.

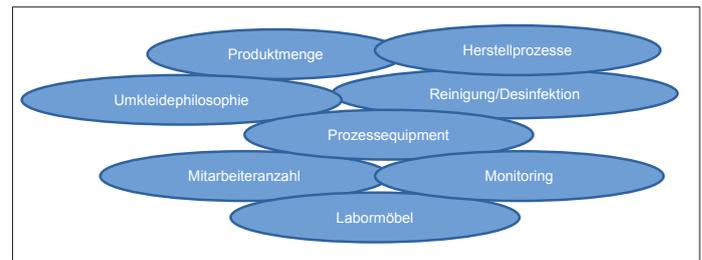


Abbildung 1: GMP-Faktoren für die Layoutentwicklung



Abbildung 2: non-GMP-Faktoren für die Layoutentwicklung

Ziel ist es nun, unter Berücksichtigung aller oben genannten Faktoren eine optimale Raumaufteilung zu finden für:

- Herstellungsräume
- Schleusen (Personal und Material)
- Lagerräume
- Laborräume
- Sozialräume
- Büros (Dokumentation)
- Technikräume
- Verkehrsflächen

Somit können unter anderem die folgenden GMP-Layoutpläne entwickelt werden:

- Hygienezonenplan
- Druckzonenplan
- Materialflussplan
- Personalflussplan

Des Weiteren ist dann zu definieren, zu welchen Prozessschritten z. B. desinfiziert wird, wie Abfall entsorgt wird und wie generell das Ein- und Ausschleusen von Personal sowie Material erfolgen soll. Die Umkleideprozeduren sind ebenso festzulegen, da diese einen Einfluss auf die Anordnung der Möblierung und auf die Grösse der Personalschleusen haben.

Es ist anzuraten, mit den oben genannten Layoutdokumenten die zuständigen GMP-Regierungsbehörden zu kontaktieren, um die Konzepte vorzustellen und das Projekt im Allgemeinen zu erläutern. In der Regel wird die Behörde hier kein generelles «writen Go» erteilen, jedoch bekommt man auch durch gezielte Fragestellungen einen guten Wegweiser für das Projekt und kann gelassener in die Planungsphase gehen.

Planungsphase

Nach dem «Layout Freeze» ist es nun möglich, alle erforderlichen Systeme konzeptionell zu planen, die Investitionskosten für die Baumannahme abzuschätzen und einen Grobterminplan zu erstellen.

Je nach Arzneimittel sind für dessen Herstellung neben dem Medium «klimatisierte Reinraumluft» auch noch weitere Medien wie etwa WFI (*water for injection*), Reinstampf oder medizinische Druckluft erforderlich, um an dieser Stelle nur Einige aufzuzählen. Diese Systeme sowie natürlich die technischen Gebäudesysteme und die Prozessanlagen wie etwa Abfülllinien, Autoklaven und Heissluftsterilisatoren sind sorgfältig zu planen. Die Anforderungen an ein System oder eine Anlage werden üblicherweise in einer URS (*user requirement specification*), auch Lastenheft genannt, fixiert.

Mit diesen Lastenheften sowie weiteren Planungsdokumenten und -zeichnungen können dann auch die ersten Anfragen an potentielle Systemlieferanten gestartet werden.

Je nach Projektansatz werden verschiedene Planungsstufen realisiert. Um ein Projekt schnell und sicher abzuwickeln, ist zu empfehlen, nach der erweiterten Entwurfs- und Genehmigungsphase einen Generalunternehmer zu beauftragen, welcher dann die Gesamtverantwortung übernimmt und für eine aus Sicht des Bauherrn schnittstellenarme Realisierung der Baumannahme sorgt (siehe auch Abb. 3).

Realisierungsphase

Nachdem die Investitionsentscheidung über die Baumannahme gefallen ist und alle behördlichen Genehmigungen eingeholt wurden, beginnt die Detailplanung bzw. Ausführungsplanung für alle Systeme/Gewerke. Nach der Sondierungsphase von Angeboten der Systemlieferanten werden die entsprechenden Anlagen und Equipments bestellt. Prioritär zu behandeln sind hierbei vor allem die Systeme, welche eine besonders lange Lieferzeit haben. Nun kann ein Detail-Terminplan für die gesamte Baumannahme erstellt werden, in welchem auch die Abhängigkeiten der einzelnen Gewerke untereinander berücksichtigt werden müssen. Für manche Anlagen wie z. B. Autoklaven oder Abfülllinien sind Werksabnahmen erforderlich. Erst nach erfolgreich durchgeführtem FAT (*factory acceptance test*) werden die Anlagen dann auf die Baustelle geliefert. Alle erforderlichen Versorgungsleitungen müssen unter Berücksichtigung der Montageanweisungen angeschlossen und die teilweise sehr komplexen Anlagen in Betrieb genommen werden.

Für die Realisierung einer herstellenden Spital-Apotheke mit einer Zytostatika- und Parenteraliaproduktion mittlerer Grösse kann beispielsweise eine Dauer von ca. 5 bis 6 Monaten bis zum Abschluss der OQ-Phase veranschlagt werden.

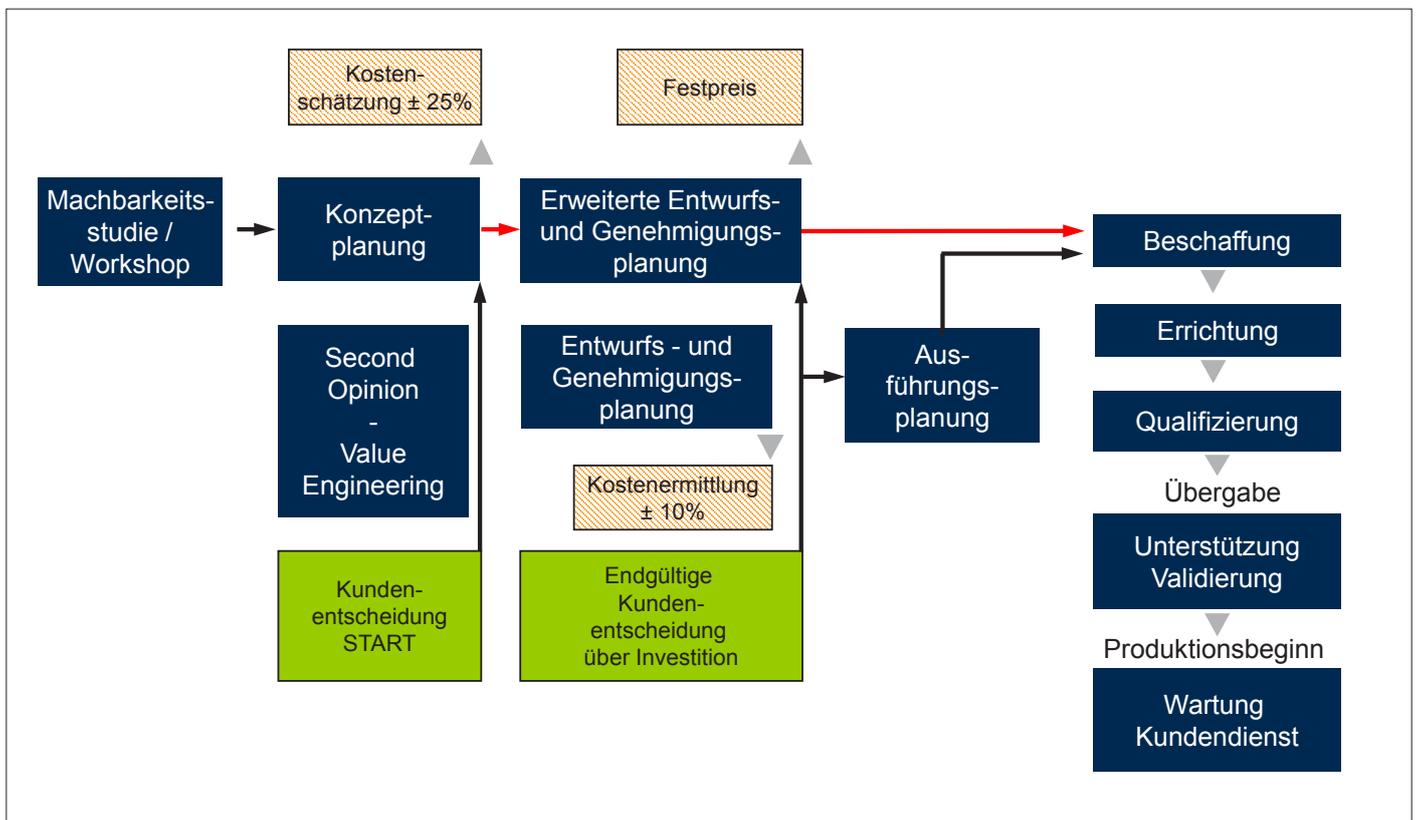


Abbildung 3: Projektszenario Fast Track (M+W Central Europe)

Qualifizierungs-/Validierungsphase

Da es in vielen Diskussionen nach wie vor zu Fehlinterpretationen kommt, sei an dieser Stelle nochmals Grundsätzliches angemerkt: Systeme und Anlagen müssen erst qualifiziert und dann können die Herstellungsprozesse validiert werden. Zu Beginn eines Projektes wird in der Regel der Validierungsmasterplan (kurz VMP) erstellt, der als übergeordnetes Dokument alle wichtigen Vorgaben für die Anlagenqualifizierung und die Prozessvalidierung sowie auch die Definition der Verantwortlichkeiten beinhalten sollte. Um den Qualifizierungsumfang festzulegen, wird eine Grobrisikoanalyse (auch *system level impact assessment*, kurz SLIA genannt) gemeinsam mit dem Betreiber durchgeführt. Vermittels diverser Rationales wird ein System oder eine Anlage als kritisch und demnach als qualifizierungsrelevant eingestuft oder nicht. Unkritische Systeme unterliegen dann nicht dem Qualifizierungsprozess, jedoch sollte auch hier nach GEP (*good engineering practice*) gearbeitet werden. Nach erfolgter SLIA kann man dann relativ genau Kosten und Termine für die Qualifizierung benennen. Pro System oder Equipment wird in einem zweiten Schritt eine Risikoanalyse (kurz RA) durchgeführt, womit potentielle Fehler hinsichtlich ihrer Bedeutung und ihrer Auftretens- sowie Entdeckungswahrscheinlichkeit bewertet werden. Aus der RA können erforderliche Massnahmen abgeleitet werden, welche in den weiteren Qualifizierungsschritten Berücksichtigung finden und zur Minimierung des Fehlerrisikos beitragen.

An die DQ (*design qualification*), in der die Schlüsseldokumente der Planungsphase mit den aktuellen GMP-Anforderungen und Betriebsvorgaben abgeglichen werden, schliesst sich dann die IQ (*installation qualification*) an, in welcher die Installation eines Systems oder einer Anlage auf der Baustelle in Bezug auf verschiedenste Kriterien geprüft wird. Die OQ (*operational qualification*) stellt die zeitlich längste Qualifizierungsphase dar und wird dominiert von vielen Messungen, die belegen müssen, dass alle Anlagenfunktionen stets erfüllt sind. Man kann bestätigen, dass die Qualifizierung von vielen Dokumenten geprägt wird, welche einem in der GMP-Welt vorgegeben Ablauf in puncto Erstellung, Prüfung und Genehmigung nehmen müssen (siehe auch Abb. 4).

An dieser Stelle sei angemerkt, dass nach Abschluss der DQ-Phase ein Change Control (kurz CC) zu etablieren ist, welches die systemweise Dokumentation etwaiger Änderungen beinhaltet. Das Abweichungsmanagement wird üblicherweise innerhalb der einzelnen Qualifizierungsschritte abgebildet.

Der Autor



Dr.-Ing. Berthold Förster

Studium der Verfahrenstechnik an der Technischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Promotion im Bereich der Luftfiltration an der Gesamthochschule (GHS) Essen. Seit 1995 bei der Zander Klimatechnik, M+W Zander sowie LSMW in verschiedenen Funktionen und jetzt bei M+W Central Europe GmbH tätig als Abteilungsleiter für Qualifizierung/Validierung und Technisches Facility Management. Herr Dr. Förster hat seit 2008 mehr als 50 GMP-Projekte an Krankenhäusern in Deutschland, Österreich und der Schweiz (DACH) als GMP-Experte betreut.

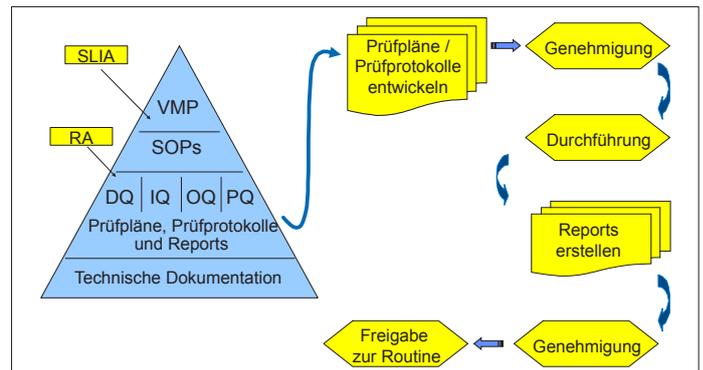


Abbildung 4: Validierungsphilosophie

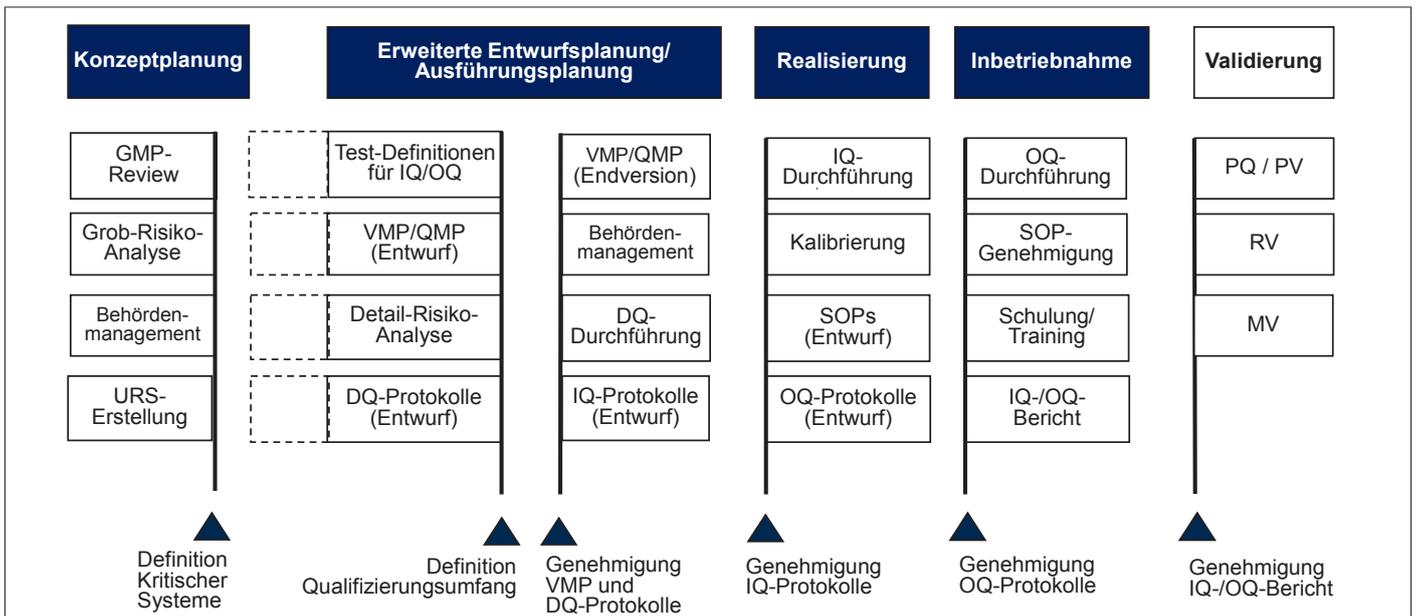


Abbildung 4: Qualifizierungs-/Validierungsmassnahmen im Projektverlauf

Durch die nachstehende Abbildung 5 wird illustriert, wie in einem typischen Projektablauf die einzelnen Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten den Engineering-Stufen (blau dargestellt) zugeordnet werden können.

Die PQ (*performance qualification*) bildet partiell gewissermaßen eine Schnittmenge mit der Prozessvalidierung (kurz PV). So ist es beispielsweise üblich, die PQ-Messungen für den Reinraum (*in operation*) parallel zu den *media fills* über einen Zeitraum von 3 aufeinanderfolgenden Tagen durchzuführen. Das spart Zeit und Kosten. Unter *media fills* werden Nährmedienabfüllungen verstanden, welche vom jeweiligen Herstellungspersonal unter Routinebedingungen durchgeführt werden müssen. Der Herstellungsprozess wird simuliert und das eigentliche Produkt durch eine Nährlösung ersetzt, in welcher ein etwaiger Keimeintrag labortechnisch eindeutig nachgewiesen werden kann.

Per definitionem ist die Prozessvalidierung der dokumentierte Nachweis, dass ein spezifischer Prozess mit hoher Sicherheit kontinuierlich ein Produkt produziert, das seinen vorherbestimmten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht.

Als unabdingbare Voraussetzungen für die Validierungsphase sind an dieser Stelle zu nennen:

- Alle Anlagen und Systeme sind qualifiziert und werden im Bestimmungszustand betrieben.
- Die erforderlichen SOPs (*standard operating procedures*) sind autorisiert vorhanden.
- Die Herstell- und Prüfanweisungen liegen autorisiert vor.
- Reinigungs- und Desinfektionsverfahren sind etabliert.
- Personalschulungen wurden durchgeführt.
- Etc.

Werden z. B. Behälter oder andere Gerätschaften für verschiedenartige Produkte benutzt, so ist ebenso eine Reinigungsvalidierung (kurz RV) erforderlich. Auf die RV und auch auf die MV (Methodenvalidierung), welche den Nachweis erbringt, dass die eingesetzten Analysemethoden für den Verwendungszweck geeignet sind, wird in diesem Artikel jedoch nicht näher eingegangen.

Auch die aus Sicht des Autors diffizile *computer software validation* (kurz CSV) steht seit einigen Jahren vermehrt im Fokus der GMP-Behörden und soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben.

Behördenabnahme

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, sind in der Schweiz je nach herzustellendem Arznei- oder Heilmittel verschiedene Überwachungsbehörden zuständig.

Sofern die Behörden während des Projektverlaufs bereits involviert waren, GMP-konforme Layouts vorliegen und diese auch realisiert wurden, sowie die weiter oben im Text beschriebenen Qualifizierungs- und Validierungsphasen erfolgreich durchgeführt wurden, kann man eigentlich relativ sorglos in die Abnahmeinspektion gehen. Die Durchführung der Inspektion findet in der Regel statt, wenn die Auswertungen (inkl. Berichte) der PQ-/PV-Ergebnisse vorliegen und demnach präsentiert werden können. Dies schliesst nicht aus, dass die Behörden eine Art Vor-Inspektion zu einem früheren Projektzeitpunkt vornehmen. Eine GMP-Inspektion beinhaltet üblicherweise eine Begehung der Herstellräume sowie der Labor-, Lager- und Kommissionierbereiche. Des Weiteren werden dann natürlich viele Dokumente eingesehen. Dadurch muss dem GMP-Inspektor unter anderem verdeutlicht werden, dass alle kritischen Prozessparameter aus Sicht des Produktes adressiert und geprüft wurden. Als Schlagworte sind an dieser Stelle zu nennen: Kreuzkontamination, Sterilität, Alarmierungskonzept, Routinemonitoring, Requalifizierung, Wartung und Vieles mehr. Es dürfen keine Abweichungen bzw. kritischen Mängel in Bezug auf die einschlägigen GMP-Richtlinien vorliegen. Wo keine spezielle GMP-Anforderung existiert, wird nach dem «Stand der Technik» inspiziert.

Mit der bestandenen Inspektion wird dann die offizielle Bewilligung zur Eigenherstellung in dem jeweiligen Krankenhaus erteilt.

Kontakt

M+W Central Europe GmbH
Geschäftsbereich Pharma, Labor & Reinraum
Rollnerstrasse 97
90408 Nürnberg, Deutschland

Tel. +49 911 3087 1600
contact.nuernberg@mwgroup.net
www.ce.mwgroup.net

Dr.-Ing. Berthold Förster
Tel. +49 911 3087 1272