

Qualifizierung beim Neubau eines Logistikzentrums

Aufwand senken durch praktisches Risikomanagement und integrierte Qualifizierung

Tim Ohlrich

gempex GmbH, Mannheim

Zusammenfassung

Mit der Veröffentlichung der überarbeiteten GDP-Leitlinie im März 2013 konnte das Thema Qualifizierung im Logistikumfeld endgültig nicht mehr ignoriert werden. In der Folge führten verschiedene Ansätze, die im GMP-Umfeld als „üblich“ angesehenen Vorgehensweisen auf die Logistikwelt zu übertragen, zu mitunter wenig zufriedenstellenden Ergebnissen. In der Praxis-Erfahrung des Autors hat sich gezeigt, dass der in der Pharmaindustrie schon länger bekannte Ansatz der „integrierten Qualifizierung“ gerade im Logistikbereich seine Stärken zum Tragen bringen kann.

Nachdem in den letzten Jahren vielfältige Erfahrungen mit Qualifizierung im GDP-Bereich gemacht werden konnten und das Thema integrierte Qualifizierung auch in der GMP-Welt wieder neu diskutiert wird, zeigt der Beitrag die spezifischen Chancen und Vorteile dieses Konzepts am Beispiel des Neubaus eines Logistikzentrums auf.

Ziel ist es, die Lieferanten in der Logistikwelt nicht mit Qualifizierung und damit völlig neuen Forderungen zu konfrontieren, sondern deren bewährte Technologie und Dokumentation von der Betreiberseite zielgerichtet mit Qualifizierungselementen zu ergänzen.

Erfahrungen der letzten Jahre

Die Fachwelt war sich in den Jahren 2012 und 2013 relativ einig, als zunächst der Entwurf zur öffentlichen Kommentierung und später die finale EU-GDP-Leitlinie veröffentlicht wur-

de, dass GMP und GDP (Good Distribution Practice) regulatorisch deutlich näher aneinanderrücken. Plötzlich standen – in der GMP-Welt wohlbekannte – Begriffe wie Änderungsmanagement, Corrective and Preventive Action (CAPA), Qualifizie-

Abstract

Qualification in the New Construction of a Logistics Centre – Reduce effort through reasonable risk management and integrated qualification

With the publication of the revised GDP guidelines in March of 2013, the topic of qualification in logistics finally could no longer be ignored.

Subsequently, various attempts to transfer the approaches considered “common practice” in the GMP environment to the world of logistics led to sometimes less than satisfactory results. In the author’s experience, it turns out that the strengths of the “integrated qualification” approach, which has been known in the pharmaceuticals industry for some time, can be brought to bear in logistics. A variety of experiences has been collected with qualification in the field of GDP over the last few years, and the topic of integrated qualification is once again being discussed in the GMP world as well. The article points out the specific opportunities and benefits of this concept, based on the example of the new construction of a logistics centre.

The objective is not to confront the suppliers in the logistics world with qualification and thus completely new requirements, but to purposefully supplement their proven technology and their documentation with qualification elements from the side of the operator.

rung und Validierung im Raum und sogar explizit in der Leitlinie. Während einige in der GDP-Welt gegen diese Art der Gleichstellung Bedenken anmeldeten, versuchten andere, von denen zu lernen, die es schon länger tun. Insbesondere im Umfeld von

Pharmaunternehmen wurden die bestehenden Konzepte aus dem Bereich der Arzneimittelherstellung, wenn nicht schon vorher der Fall, schlicht und ergreifend im Geltungsbereich auch auf Lager und Logistik erweitert. Dies führte dann häufig dazu, dass nicht nur die grundlegenden Konzepte, sondern auch Vorlagen und Vorgehensweisen mitübernommen wurden. Leider sehr oft auch mit all den Unarten und Missständen, die unter anderen Ralf Gengenbach in einer mehrteiligen Artikelserie „Grundprinzipien einer effektiven und effizienten Qualifizierung – Anregungen für die Praxis“ [1] beschreibt.

In der Praxis führte dies immer wieder dazu, dass an gut funktionierenden Logistikstandorten eine Maschinerie in Gang gesetzt wurde, die letztendlich deren Eignung und Fähigkeit zum sicheren Arzneimittelhandling in Frage stellte. Dass dies nicht beabsichtigt war, nicht beabsichtigt sein konnte, wurde den meisten Betroffenen schnell klar.

GDP vs. GMP – Gemeinsamkeiten und Unterschiede

Auch wenn die Stichworte Qualifizierung und Validierung inklusive der zugehörigen Definitionen im Glossar der Leitlinie eindeutig aus der GMP-Welt übernommen wurden, zeigt ein genauerer Blick in die entsprechenden Passagen der Leitlinie, dass es durchaus Unterschiede gibt. Besonders hervorzuheben ist die Aussage, dass durch den Betreiber zu entscheiden ist, welche Schlüsselqualifizierungen und Schlüsselverfahrenvalidierungen für den korrekten Betrieb erforderlich sind [2]. „Korrektur Betrieb“ umfasst in diesem Kontext vornehmlich die in der GDP-Leitlinie angeführte „Aufrechterhaltung der Qualität und Unversehrtheit von Arzneimitteln“ [3]. Der weitere Blick in das Kapitel „Ausrüstung“ der GDP-Leitlinie offenbart vor allem, dass es jenseits von Qualifizierung einen deutlichen Fokus auf geplante Wartung und Kalibrierung sowie doku-

mentierte Reparatur gibt [4]. Es wird also deutlich mehr auf die technische Zuverlässigkeit der Systeme im Routinebetrieb abgestellt als auf den Nachweis grundlegender Fähigkeiten. Hieraus lassen sich mehrere wichtige Schlussfolgerungen ziehen.

Am offensichtlichsten ist sicherlich, dass nicht jedes Verfahren oder jeder Ausrüstungsgegenstand, der im Logistikbereich Berührung zum Arzneimittel hat, validierungs- bzw. qualifizierungspflichtig ist. Entscheidungsgrundlage ist vor allem der Einfluss auf die Qualität und Unversehrtheit des konkreten Arzneimittels. Ist der nicht gegeben, liegt auch keine Pflicht zur Qualifizierung oder Validierung des Objekts vor. Weniger offensichtlich ist, dass ein zielorientiertes Wartungs- und Instandhaltungsprogramm ausreichend sein kann [5]. Ein typisches Beispiel ist hier die Klimatechnik. Bei der technischen Planung und Umsetzung sollten entsprechende Fachleute in der Lage sein, eine geeignete Anlage bereitzustellen. Wenn deren Leistungsfähigkeit und dauerhafte Verfügbarkeit über entsprechende Wartungsmaßnahmen sichergestellt werden, ist der Arzneimittelqualität vermutlich mehr gedient als durch die typischen Qualifizierungsprüfungen, die häufig in der Praxis begegnen. Das soll jedoch nicht heißen, dass man Klimatechnik nicht qualifizieren sollte. Aber ob man sie in jedem Fall qualifizieren muss, ist durchaus zu hinterfragen. Und selbst, wenn ein System im Zweifel als Schlüsselsystem und somit als qualifizierungspflichtig eingestuft wird, heißt das nicht automatisch, es bis zur letzten Schraube einer Qualifizierung zu unterwerfen. Vielmehr geht es darum, sich auf diejenigen Eigenschaften des Ausrüstungsgegenstandes zu konzentrieren, die für die Arzneimittelqualität tatsächlich bedeutsam sind. Das spart enorm viel an Aufwand!

Qualitätsrisikomanagement – das verkannte Werkzeug

Es sind also für den Betreiber gewisse Spielräume vorhanden. Das vor-

gegebene Instrument zur Gestaltung dieser Spielräume ist das Qualitätsrisikomanagement (QRM) mit dem zentralen Werkzeug der Risikoanalyse. In der Praxis lässt sich leider viel zu oft feststellen, dass Qualitätsrisikomanagement als lästiges Konzept für den Behördenvertreter angesehen wird, ohne die Chancen zu erkennen, die dieses Werkzeug bietet. Letztendlich eröffnet die Risikoanalyse dem Betreiber die Möglichkeit, dokumentiert zu begründen, warum er etwas *nicht* tut. Die oft gehörten Aussagen, man wisse doch, was man tue und man habe jahrelange Erfahrung damit, deuten darauf hin, dass das notwendige Wissen für eine zielorientierte Risikobetrachtung vorhanden ist. Ziel muss es also sein, dieses Wissen durch die Anwendung von QRM zu nutzen.

In der Praxis der Risikobetrachtungen wird viel zu selten kritisch hinterfragt, was man evtl. unter Kontrolle hat und was nicht. Sondern analog zu den GMP-Kollegen wird immer wieder gefragt, was alles schiefgehen kann. Während in den streng abgegrenzten Reinräumen der GMP-Produktion dieser Ansatz durchaus berechtigt ist, ist er in der Logistikwelt aufgrund der Vielfalt möglicher Einflussfaktoren und begrenzter Möglichkeiten, alle davon zu kontrollieren, meist zum Scheitern verurteilt. Daher sollte eine Risikoanalyse im Qualifizierungskontext vor allem darauf fokussieren, herauszuarbeiten, welche Eigenschaften, Funktionen oder Fähigkeiten eines Ausrüstungsgegenstandes tatsächlich aktiv zur Aufrechterhaltung der Arzneimittelqualität beitragen. Dass diese Fähigkeiten auf eine solide technische Grundlage und eine fehlerarme technische Umsetzung angewiesen sind, ist dabei selbstverständlich, aber nicht primäres Ziel der Risikoanalyse. Genau hier können jedoch die Ideen der integrierten Qualifizierung greifen. Denn zentrales Element der integrierten Qualifizierung ist es, dass die ordnungsgemäße technische Umsetzung schon vor der Qualifizierung

sichergestellt wird, sodass dies in der Qualifizierung nicht erneut überprüft werden muss.

QRM in der Praxis

Zunächst jedoch 2 simple Beispiele, um die sinnvolle Anwendung des QRM-Ansatzes zu verdeutlichen.

Im ersten Beispiel soll die Lager-temperatur betrachtet werden. Es gibt wohl kein Lager oder Logistikzentrum, egal ob Kühllager oder sog. Ambient-Lager, in dem dieses Thema keine Rolle spielt. Für die Einhaltung dieser Lagertemperatur gibt es 2 elementare Aspekte:

- Die Fähigkeit, die Innentemperatur aktiv zu beeinflussen.
- Die Fähigkeit, Einflüsse von Außenhalb fernzuhalten.

Selbst wenn man nur einen der beiden Aspekte nutzt (z. B. bei einer Blechbaracke mit ausreichend groß dimensionierter Klimatechnik), ist man in der Lage, eine GDP-konforme Lagerumgebung darzustellen.

Da dies in der Praxis kein wünschenswerter Zustand ist (allein der Energieverbrauch, abgesehen von Lärm und Abnutzung), wird das GDP-Ziel zumeist über eine Kombination der Aspekte erreicht.

Angefangen bei aktiver Klimatisierung über Luftumwälzungssysteme, Isolationstechnik unterschiedlichster Ausprägung, Begrenzung von Türöffnungsdauern bis hin zu maximal zulässigen nicht vorkonditionierten Einlagerungsmengen gibt es hier eine Vielzahl von technischen Lösungen.

Insofern sollte man im Rahmen der Risikoanalyse hinterfragen, wie und wodurch erreicht wird, dass die Außenbedingungen den Innenraum nicht mehr als nötig beeinflussen. Auch sollte betrachtet werden, ob eine Möglichkeit zur Regulierung der Innenraumtemperatur vorhanden ist.

Wie dick eine Isolierung jedoch sein sollte und welches Isolationsmaterial jetzt zu bevorzugen ist, sind Detailfragen der technischen Umsetzung, die nicht in die Qualifizierung gehören. Für den Fall der

Klimatechnik gilt Ähnliches. Die Bereitstellung und Verteilung konditionierter Luft kann auf verschiedensten Wegen erreicht werden. Insofern ist z. B. die Vorgabe von Solltemperaturen direkt am Luftauslass oder von Luftgeschwindigkeiten nicht qualifizierungsrelevant, solange die Risikoanalyse keinen konkreten Hinweis gibt, dass hier ein schädlicher Einfluss auf gelagerte Arzneimittel zu erwarten ist.

Im zweiten Beispiel soll ein modernes vollautomatisiertes Lager näher betrachtet werden. Vollautomatische Regalbediengeräte oder Shuttles, automatisierte Lagerplatzzuordnung orientiert an der Verweildauer, die Möglichkeit zur Mehrfachbelegung eines Lagerortes bei Kleinmengen und vieles mehr sind technisch möglich und in einem modernen Logistikzentrum evtl. auch notwendig, um die verfügbare Lagerfläche optimal zu nutzen. Doch die Qualifizierungs- und Validierungsrisikoanalysen solcher Systeme fallen i. d. R. sehr umfangreich aus und schlagen meist auf den Arbeitsaufwand zur Qualifizierung oder Validierung durch, wenn diese als Schlüsselsysteme eingestuft wurden. So zielen typische Tests immer wieder auf Nachweise ab, ob z. B. die Regalbediengeräte tatsächlich in der Lage sind, alle Lagerplätze anzu-steuern oder ob die Ware am Ende tatsächlich auf dem zugewiesenen Lagerplatz steht. Das sind für den Logistiker durchaus wesentliche Fragestellungen zur Eignung des Systems. Wenn man diese aber konsequent unter GDP-Aspekten betrachtet, zeigt sich, dass auf Lagerplätzen, die Regalbediengeräte nicht erreichen können, auch nichts eingelagert wird. Insofern besteht keine Gefahr für die Qualität. Ähnlich verhält es sich bei der Frage, ob die Ware am korrekten Lagerort steht. Solange das gesamte Lager ein einheitlicher Temperaturbereich ist, ist keine Qualitätsminderung zu erwarten, wenn die Ware auf einem anderen Lagerplatz steht und ihr Status korrekt zugeordnet ist. Für den Lo-

gistiker ist es sicherlich ärgerlich, die Ware dann suchen zu müssen, aber es handelt sich um kein GDP-Problem.

Genau solche Aspekte sollten in einer Risikoanalyse betrachtet werden und aus ihr hervorgehen. Aber eine GDP-Kritikalität sollte nur dann zugeordnet werden, wenn diese auch tatsächlich gegeben ist. Es gilt, konsequent aus GDP-Sicht zu betrachten und mögliche Probleme im System durchaus auch als „qualitätsunkritisch“ zu bewerten. Leider ist dies in der Praxis häufig nicht der Fall.

Wenn solche Punkte für den Betreiber aus anderen Gründen wichtig sind, sollten sie etwa im Rahmen der technischen Abnahme gegenüber dem Lieferanten eingefordert werden.

Integrierte Qualifizierung in der Projektumsetzung

Wenn man sich mit diesen Einsichten den Ideen der integrierten Qualifizierung zuwendet, wird schnell klar, dass die Anforderungen, die ein Betreiber an ein modernes effizientes Logistikzentrum hat, vielfältig und anspruchsvoll sind. Jedoch bei weitem nicht jede dieser Anforderungen lässt sich auf sog. GDP-Anforderungen zurückführen und wäre somit einer Qualifizierung zu unterwerfen. Andererseits sollte aus diesen Beispielen nicht abgeleitet werden, dass die Technik den Technikern überlassen und in der Qualifizierung nur nachgewiesen werden sollte, dass das Ergebnis „irgendwie“ wie gewünscht funktioniert. Denn das widerspricht der Grundidee von Qualifizierung, gleichermaßen in der GMP- und der GDP-Welt.

Es gilt, sinnvolle Prioritäten zu setzen. Kern der Qualifizierungsprüfungen sollte nach wie vor sein, den Nachweis zu erbringen, dass Ausrüstungsgegenstände korrekt funktionieren und mit ihnen tatsächlich die erwarteten Ergebnisse erreicht werden können [6].

Bei einem temperaturgeführten Lager muss also durchaus der Nachweis erbracht werden, dass die Bausubstanz hinreichend „temperaturdicht“ und ggf. eine geeignete Klimatisierung vorhanden ist. Die Frage ist jedoch, in welchem Umfang der Qualifizierer hier aktiv selbst überprüft oder ggf. vorhandene Dokumente der technischen Abnahme verwenden kann.

Gerade bei Neubauprojekten sind umfangreiche technische Planungen umzusetzen. Das bedeutet, bei der Konstruktion, Installation und Inbetriebnahme können vielfältige Probleme entstehen. Insofern sollte auch hier kritisch hinterfragt werden, ob diese einen Einfluss auf die korrekte Funktion haben. Das heißt jedoch erneut nicht, dass der Qualifizierer alle Aspekte persönlich nachprüfen muss. Vielmehr ist zu belegen, dass die jeweiligen Fachexperten dies erfolgreich kontrolliert haben.

In der Praxis bedeutet dies, dass der Betreiber mit seinen Lieferanten zunächst alle Anforderungen klären muss, unabhängig davon, ob sie der logistischen Effizienz dienen oder von der GDP-Leitlinie gefordert werden. Die praktische Erfahrung bei Neubauprojekten zeigt, dass diese Abstimmungsphase äußerst dynamisch ist und die parallele Abstimmung mit den verschiedensten Lieferanten für den Betreiber eine große Herausforderung darstellt. Umso wichtiger ist es, bereits im Vorfeld schon die wirklich qualitätskritischen Anforderungen zu kennen und zu kommunizieren. Es hat sich bewährt, entsprechende Qualifizierungsexpertise bereits in dieser Phase mit an den Tisch zu holen. So wird es frühzeitig möglich, mit den Lieferanten in Kontakt zu kommen und viele Details abzustimmen, die in der meist zeitkritischen Phase am Projektende das Leben leichter machen. Jede Qualifizierungsprüfung, die dann nicht mehr erneut durchgeführt werden muss, bedeutet eine z. T. enorme Zeitersparnis! Zudem hat sich gezeigt, dass die bei Logistikprojekten nach wie vor häufig

vergessene Designqualifizierung, bei einem integrierten Ansatz tatsächlich nur noch die formale Bestätigung ist, dass GDP-relevante Aspekte für einen korrekten Betrieb ausreichend berücksichtigt wurden.

Im Zuge einer ordentlichen technischen Inbetriebnahme und Abnahme sollten die Lieferanten hierzu auch eine entsprechende Dokumentation liefern. Mithilfe genau dieser Dokumentation sollten sich in der Qualifizierung die technischen Voraussetzungen für ein funktionierendes System bereits nachweisen lassen – ohne umfangreiche Wiederholungsprüfungen. So liegen z. B. Nachweise über Dichtigkeitsprüfungen der Kältemittelleitungen genauso vor wie Funktionstests der Klimatechnik oder von Automatiktoren.

Wenn der Qualifizierer und die Techniker der Lieferanten vor der Inbetriebnahme schon einmal die Möglichkeit zur Abstimmung hatten, ist dies sehr hilfreich. Wichtig ist hierbei für den Qualifizierer zu beachten, dass ein Lager üblicherweise keine elektropolierten Edelstahloberflächen und keine zertifizierten Feinstaubfilter aufweist und dass eine einfache Herstellerspezifikation des verwendeten Isolationsmaterials durchaus ausreichend sein kann. Auf Basis dieser Voraussetzungen können sich die ergänzenden Qualifizierungsprüfungen tatsächlich auf den Nachweis der Gesamtperformance fokussieren, etwa durch Temperaturverteilungsstudien und die Einbindung in GDP-kritische Systeme wie Monitoring, Wartung und Kalibrierung oder Pest Control.

Fazit

Die Anforderungen eines Arzneimittels an Logistik sind vergleichsweise simpel. Kritisch ist vor allem die Zuverlässigkeit der Systeme, die sich jedoch nicht im Rahmen einer initialen Qualifizierung verlässlich nachweisen lässt, sondern z. B. durch Monitoring fortlaufend kon-

trolliert werden muss. Insofern ist eine Qualifizierung, die sich auf das Wesentliche konzentriert, in der GDP-Welt deutlich leichter zu reichten als in der GMP-Welt. Auch, wenn die Definition von Qualifizierung dieselbe ist. Insbesondere bei Neubauprojekten, wo einerseits viele Aktivitäten parallel erfolgen müssen, andererseits die jeweiligen technischen Fachexperten direkt verfügbar sind, kann das Konzept der integrierten Qualifizierung seine Stärken zum Tragen bringen: das Einsparen von Aufwand und Zeit.

LITERATUR

- [1] Gengenbach R. Grundprinzipien einer effektiven und effizienten Qualifizierung. Anregungen für die Praxis. Teil 1: Grundprinzipien. Pharm. Ind. 2020 (1):62–71. Teil 2: Auf die Planung kommt es an. Pharm. Ind. 2020(1):452–60. Weitere Teile folgen.
- [2] Europäische Kommission. Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln. Punkt 3.3.2. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC1123\(01\)&from=DE](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC1123(01)&from=DE)
- [3] Europäische Kommission. Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln. Einleitung Abs. 6. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC1123\(01\)&from=DE](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC1123(01)&from=DE)
- [4] Europäische Kommission. Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln. Punkt 3.3. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC1123\(01\)&from=DE](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC1123(01)&from=DE)
- [5] Europäische Kommission. Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln. Punkt 3.3 Abs. 5. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC1123\(01\)&from=DE](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC1123(01)&from=DE)
- [6] Europäische Kommission. Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln. Anhang „Glossar“. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC1123\(01\)&from=DE](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC1123(01)&from=DE)

Der letzte Zugriff auf alle Links erfolgte am 12.05.2020.

Korrespondenz:

Tim Ohlrich
gempex GmbH
Besselstr. 6
68219 Mannheim (Germany)
e-mail: Tim.Ohlrich@gempex.com