

20 Jahre gempex GmbH (2002 – 2022) – 20 Jahre GMP-Expertise in der Life Sciences Industrie

Der Weg zum medizinischen Cannabis – viel mehr als nur ein Zertifikat

Sebastian Zeller, BSc., Präsident des Verwaltungsrates, Canexis Pharma AG, Schlattingen TG (CH)

Cannabis, ist eine der wohl umstrittensten Pflanzen der Welt, obwohl sie zeitgleich eine der ältesten Nutzpflanzen, sei es im Rahmen der Naturheilkunde, als Nahrungsmittel oder für die Herstellung von Textilien darstellt. Der Ursprung wird 4000 Jahre vor Christus im Raum des heutigen China vermutet, von wo aus die Pflanze über die Seidenstrasse nach Europa und mit der Schifffahrt schliesslich bis nach Amerika gelangte. Neben dem Eintrag in der aus China stammenden ältesten bekannten Pharmakopöe, dem «Shen Nung Pen Ts'ao Ching», war sie auch bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts weit verbreitet in Pharmakopöen der USA und Europa. Schliesslich führte jedoch der Missbrauch als Rauschdroge sowie starker Lobbyismus von Seiten der Nylonindustrie, geführt durch den US-Amerikaner Harry Anslinger, dazu, dass Cannabis fortan nicht mehr als Rohstoff und Arzneimittel sondern als Rauschdroge ohne jegliches Potenzial betrachtet wurde.

Als illegale Droge verschwand Cannabis jedoch nie von der Bildfläche und galt mitunter als Bestandteil mehrerer Jugendkulturen, aber auch als Einstiegsdroge und Beginn des Abhängigkeitsübels für härtere Drogen. Seit einigen Jahren gibt es jedoch einen anderen Trend. Es scheint, als würde Cannabis wieder salonfähig werden. Sei es durch legale Derivate aus Cannabis, wie Hanfsamenöl oder CBD-Produkte, welche stark an Popularität gewannen, durch spannende Studien aus dem medizinischen Bereich oder aber auch durch die medizinische Legalisierung in vielen US-Bundesstaaten und in Kanada.

Dies führte zur erneuten Entfaltung der Diskussionen einer Legalisierung von Cannabisarzneimitteln, auch in Europa. Schon geschehen ist dies in Deutschland, Cannabisarzneimittel sind dort seit dem Jahr 2017 legal und werden im deutschen Arzneibuch als Cannabis flos aber auch als Cannabisextrakte gewürdigt. Auch in der Schweiz sollen die Gesetze pünktlich zum Nationalfeiertag, dem 1. August 2022, angepasst werden und künftig Cannabisarzneimittel erlauben, die Grundlage dazu, den Eintrag von Cannabis flos. in der Pharmacopeia Helvetica geschah bereits im Jahr 2019. Neben der Schweiz und Deutschland ist die europäische Pharmakopöe-Kommission ebenfalls daran, die entsprechenden Texte für das europäische Arzneibuch zu verfassen, gleiches geschieht derzeit auch in den Vereinigten Staaten. Womit es Cannabis dann nach einem Jahrhundert der Abwesenheit endgültig wieder zurück in die Pharmakopöen geschafft hat und die Möglichkeit bekommt, sein Image als Rauschdroge abzulegen und sich das wohlverdiente Image als Arzneimittel wieder anzueignen.

Übrigens ein sehr gehyptes Thema, wird es doch auch von diversen Marktuntersuchungsagenturen in den Himmel gelobt und werden goldene Wachstumszahlen versprochen. So soll der globale medizinische Cannabismarkt 2022 ein Volumen von 16.5 Mrd. CHF haben und bereits bis im Jahr 2027 ein Volumen von über 45 Mrd. CHF erreichen. Kein Wunder, dass unter Investoren und Cannabis-Herstellern eine regelrechte Goldgräberstimmung ausgebrochen ist und jeder versucht, ein Stück des Kuchens zu bekommen. Doch die Herstellung von medizinischem Cannabis erfordert deutlich mehr als Startkapital, Reinräume und etwaige Zertifikate. Die Firma Canexis Pharma AG, gegründet im Jahre 2020, hat diesen Weg mit aller dafür notwendigen Sorgfalt, Geduld, Seriosität und allen notwendigen Aktionen beschritten.

Arzneimittel – hochregulierte Produkte

Kaum eine andere Produktgruppe ist so umfassend reguliert und kontrolliert wie Arzneimittel. Hier geht es vorrangig um Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit, kurz gefasst um den Schutz der Anwender, der Patienten. Entsprechend wurde über Jahre hinweg ein Reglement geschaffen, welches die Zulassung (Inverkehrbringung) als auch die Herstellung inkludiert. Spielen bei der Zulassung auch Daten der Wirksamkeit und Sicherheit (Toxizität) eine Rolle, so fokussiert sich die Herstellung vornehmlich auf die Qualität. Die hierfür einzuhaltenden Richtlinien existieren auf regional übergeordneter Ebene, im Rahmen von EU-Richtlinien und Verordnungen, und werden im entsprechenden nationalen Recht umgesetzt und

abgebildet. In der Schweiz erfolgt dies im Heilmittelgesetz und mit der Heilmittelverordnung. Die Beachtung und die Einhaltung der gesetzlichen Anforderungen wird durch die entsprechenden nationalen Behörden sichergestellt, in der Schweiz durch die Swissmedic, beziehungsweise durch die untergeordneten regionalen Heilmittel-Inspektorate. Sie entscheiden nach Prüfung von Unterlagen und durchgeführten Inspektionen über die erforderliche Herstellungsbewilligung und attestieren die Einhaltung der Regeln einer Guten Herstellungspraxis, auch GMP (engl. für Good Manufacturing Practice) genannt.

Was hier kurz und überschaubar beschrieben ist, ist in Wirklichkeit ein langwieriger und steiniger Weg, der nur dann von Erfolg geprägt ist, wenn man die Anforderungen von Anfang an ernst nimmt und sie stringent umsetzt. Dies beginnt damit, dass man sich informiert und sich im Klaren darüber wird, welche gesetzlichen und regulatorischen Vorgaben genau zu beachten sind. Im Falle von medizinischem Cannabis mit Herstellung in der Schweiz sind dies neben den lokalen Gesetzen und Verordnungen die auf EU-Ebene geltenden GMP-Richtlinien, die abgebildet sind in der sogenannten EudraLex Sammlung, Vol. 4, Part I für die Fertigarzneimittel und Part II für die zugehörigen Wirkstoffe. Ferner sind die entsprechenden Annexe von Bedeutung, u.a. der Annex 7 für *Herbal Medicinal Products*, aber auch die Annexe 11 (*computerisierte Systeme*) und 15 (*Qualifizierung und Validierung*). Redet man über THC-haltige Extrakte, so ist darüber hinaus das Betäubungsmittelgesetz und im Falle des Anbaus der Pflanzen die GACP (engl. für Good Agricultural and Collection Practice) zu berücksichtigen. Weitergehende Regelungen und Gesetze, wie Bauvorschriften, Umweltvorschriften oder Arbeitssicherheit sind hier noch gar nicht erwähnt. Im ersten Schritt tut man also gut daran, sich einen Überblick und die notwendige Expertise zu all diesen Themen zu verschaffen, was bei Canexis Pharma AG in Bezug auf das nachfolgend beschriebene Projekt auch gemacht wurde.



Sebastian Zeller
(Bild: Canexis Pharma AG)

Das Projekt richtig aufsetzen

Im Jahre 2019 fiel die Entscheidung, sich auf das Feld der Herstellung von medizinischen Cannabis Produkten zu begeben. Von Anfang an stand fest, dies mit aller Seriosität und unter Einhaltung aller gesetzlicher Vorgaben mit Hauptfokus auf das Thema «Qualität» durchzuführen. Es war allen Beteiligten klar, dass nur der im Markt das Rennen macht, der die Spielregeln – die gesetzlichen und GMP-Vorgaben – kennt, einhält und lebt. Da die Anforderungen vielfältig und komplex sind, wurden gleich zu Beginn kompetente Partner im Bereich der GMP-Beratung, für die Bauplanung und Durchführung sowie die Prozesse und die dazugehörige Aus-

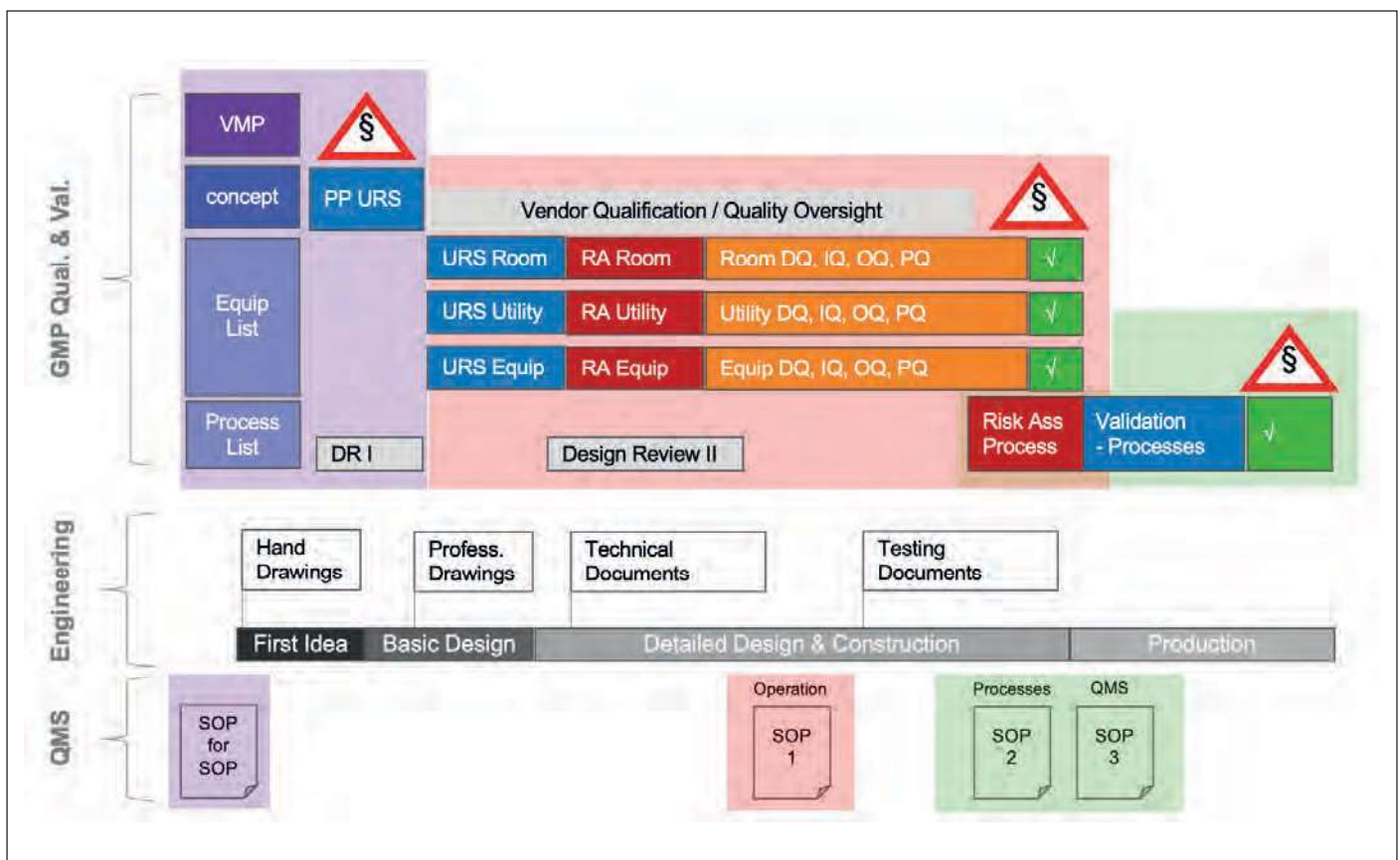


Abbildung 1: Aktivitäten eines integrierten Projektzeitplans

(Bild: Canexis Pharma AG)

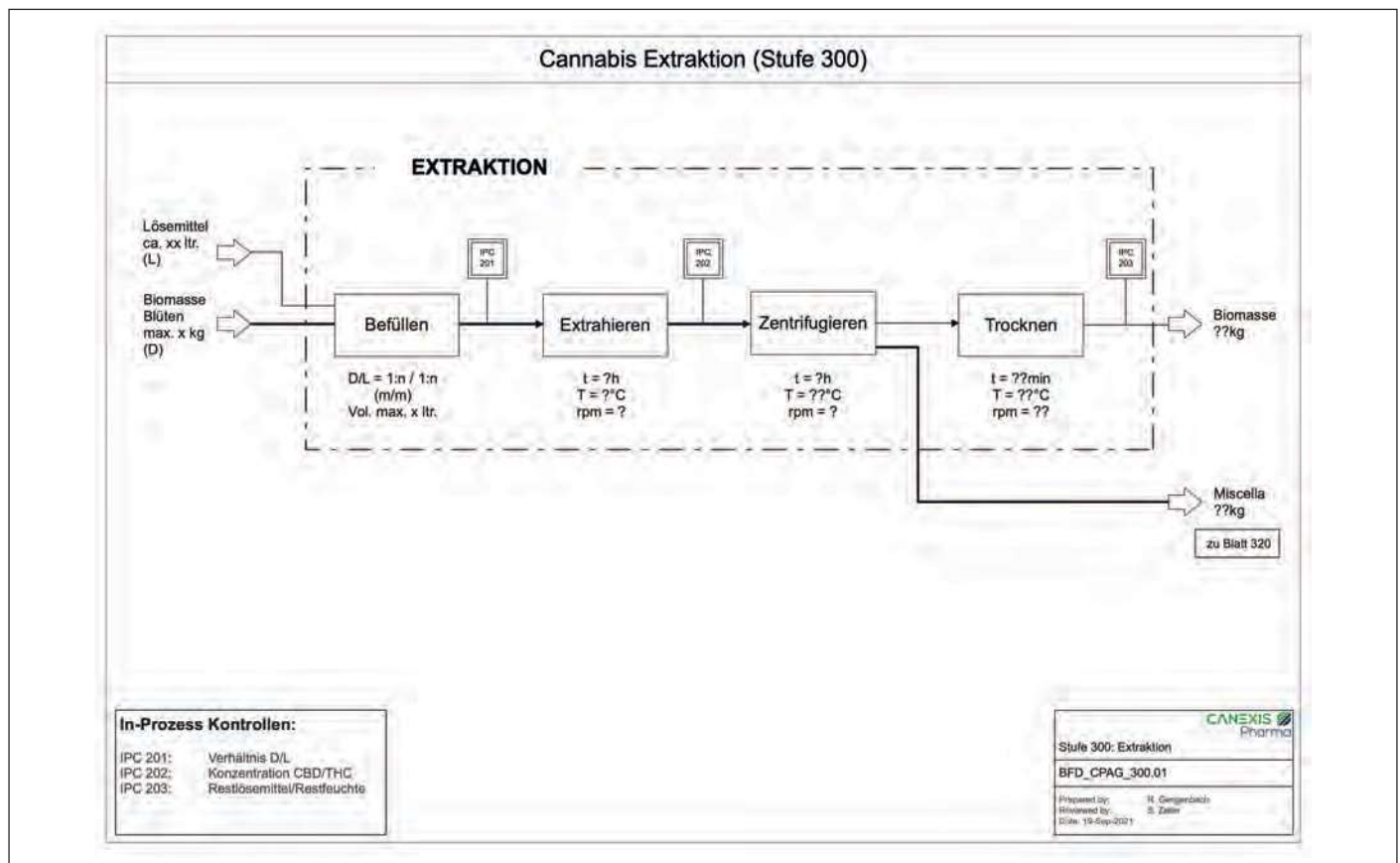


Abbildung 2: Beispiel eines Prozessflussbildes

(Bild: Canexis Pharma AG)

rüstung mit an Bord genommen. Mit diesen wurde die erste Hürde angegangen, die Erstellung eines «integrierten» Projektzeitplans.

Die Philosophie von GMP ist, die Qualität in einem Produkt zu erzeugen und nicht am Ende hineinzuprüfen. Daher wird gefordert, dass alle am Prozess beteiligten Komponenten die notwendige Qualität von Anfang an haben müssen. Das gilt auch für Gebäude, Räume und Prozessausrüstung. Entsprechend müssen hierfür in der frühen Planungsphase erste GMP-spezifische Dokumente wie «Nutzeranforderungen», «Risikoanalysen», «Traceability Matrizen» u.a. erstellt und formal freigegeben werden. Da die korrekte Reihenfolge – erkennbar an Datum und Unterschrift – für die spätere Inspektion essenziell ist, müssen diese Aktivitäten parallel zu den ingenieurtechnischen Aktivitäten – d.h. integriert – geplant werden. Ein solcher «integrierter» Projektzeitplan ist das A und O für den späteren Erfolg. Auch einzelne Dokumente des späteren Qualitätsmanagementsystems müssen bereits in früher Phase erstellt werden. Die Abbildung 1 zeigt in einem übersichtlichen Schema, in welcher Reihenfolge in Bezug auf das technische Projekt die einzelnen GMP-Elemente zu erstellen sind.

Die roten Warndreiecke in dem Schema symbolisieren wichtige Haltepunkte, zu denen man idealerweise Kontakt mit der Behörde aufnimmt, um in einem frühen Stadium die regelkonforme Vorgehensweise sicherzustellen. Dankenswerterweise ermöglicht die Behörde schon frühzeitig eine sogenannte Planbegutachtung, im Rahmen derer man erste Kommentierungen zum Grundkonzept erhält. Beratend darf die Behörde jedoch nicht tätig werden.

Planung von innen nach aussen – Prozess Know-how

Im Mittelpunkt aller Aktionen steht das Produkt und der Herstellungsprozess. Wer sich mit GMP beschäftigt, der weiss, dass sich alle technischen Anforderungen ausschliesslich nach den Produkt-

und Prozessanforderungen richten. Jede Planung muss also darauf abzielen, zunächst alle denkbaren Informationen zu Produkten und Prozessen zusammenzutragen und deren Anforderungen zu analysieren und ermitteln. Erst danach können die geeignete Prozessanlage und darauf aufbauend das Gebäude und die Räumlichkeiten geplant werden. Die Behörde erwartet, dass die Hersteller pharmazeutischer Produkte ihre Prozesse bestens kennen. So spricht man in diesem Umfeld von den CQAs (Critical Quality Attributes) und den CPPs (Critical Process Parameters), die ausschlaggebend dafür sind, wie das Umfeld (z.B. Reinräume) und die Ausrüstung gestaltet werden müssen. Es gibt streng genommen keine «GMP-gerechten Anlagen», sondern immer nur eine Anlage, die für die bestehenden Produkt und Prozessanforderungen geeignet ist. Entsprechend wurde bei der Canexis Pharma AG sehr früh mit einer Produkt- und Prozessbeschreibung begonnen, um die kritischen Eigenschaften einschliesslich kritischer Inprozesskontrollen in einem Prozessflussbild zu erfassen. Einen Ausschnitt des Prozessflussbildes zeigt die Abbildung 2.

Wichtig im Hinblick auf den Cannabis Prozess ist die klare und eindeutige Festlegung des GMP Startpunktes. Hierüber gibt es einige Diskussionen, wobei dies in Bezug auf die geltenden EU GMP-Richtlinien Part II, der dortigen Tabelle eindeutig zu entnehmen ist und von Swissmedic auch so interpretiert wird. Bei Blüten als Endprodukt ist mit Beginn der physikalischen Bearbeitung, was je nach Prozessablauf das Trimmen oder Trocknen darstellt, nach GMP zu arbeiten, bei Extrakten spätestens nach der ersten Extraktion.

Zonenkonzept, Material- und Personalfluss

Sind Produkt, Prozess und Anlage definiert, gilt es im nächsten Schritt, die Umgebung, d.h. Gebäude und Räumlichkeiten, zu gestalten. Hierzu ist wichtig, anhand eines Zonenkonzeptes genau festzulegen, welche Schutzanforderung auf welcher Stufe des Pro-

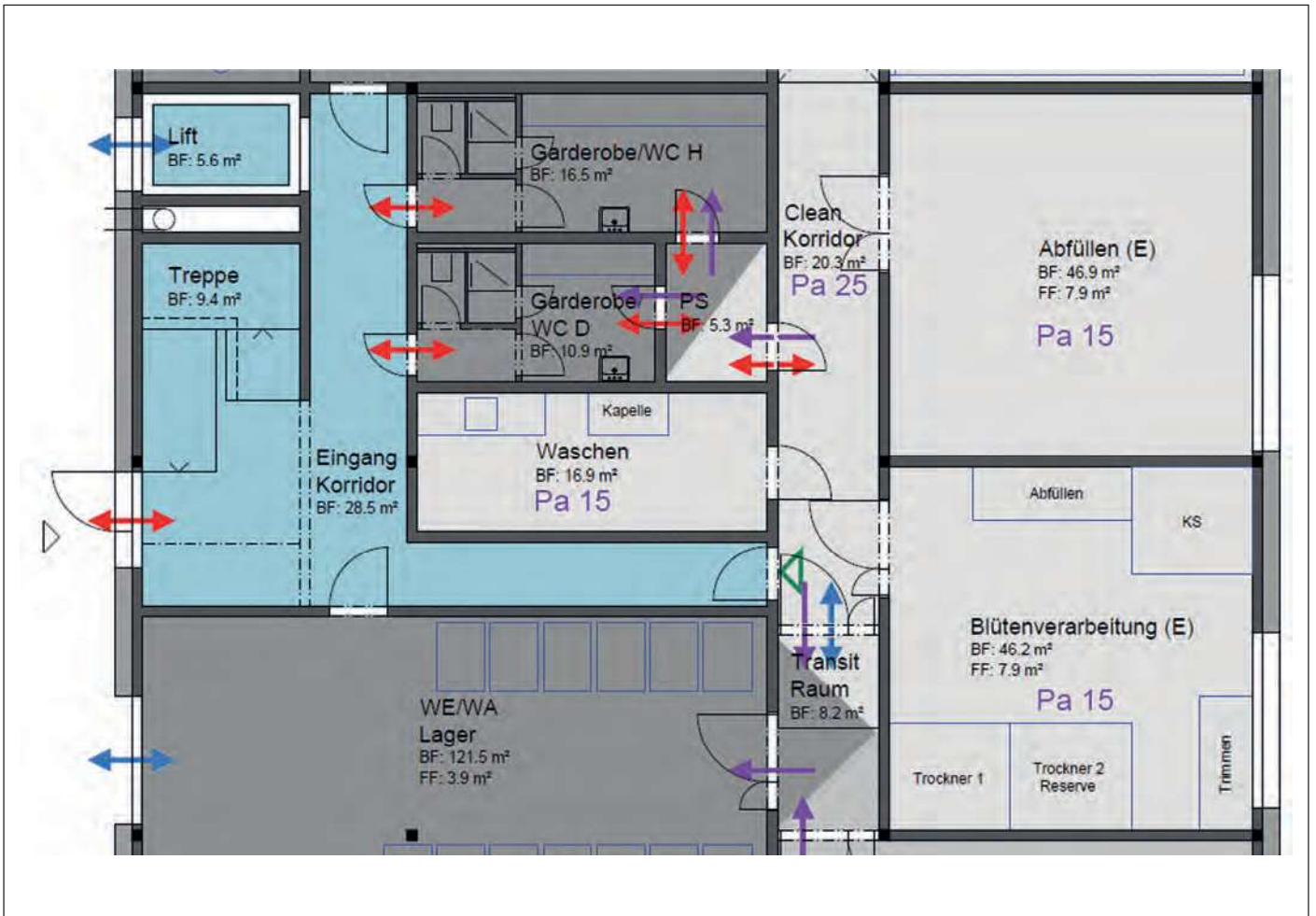


Abbildung 3: Ausschnitt GMP Zonenkonzept

(Bild: © IE Group)

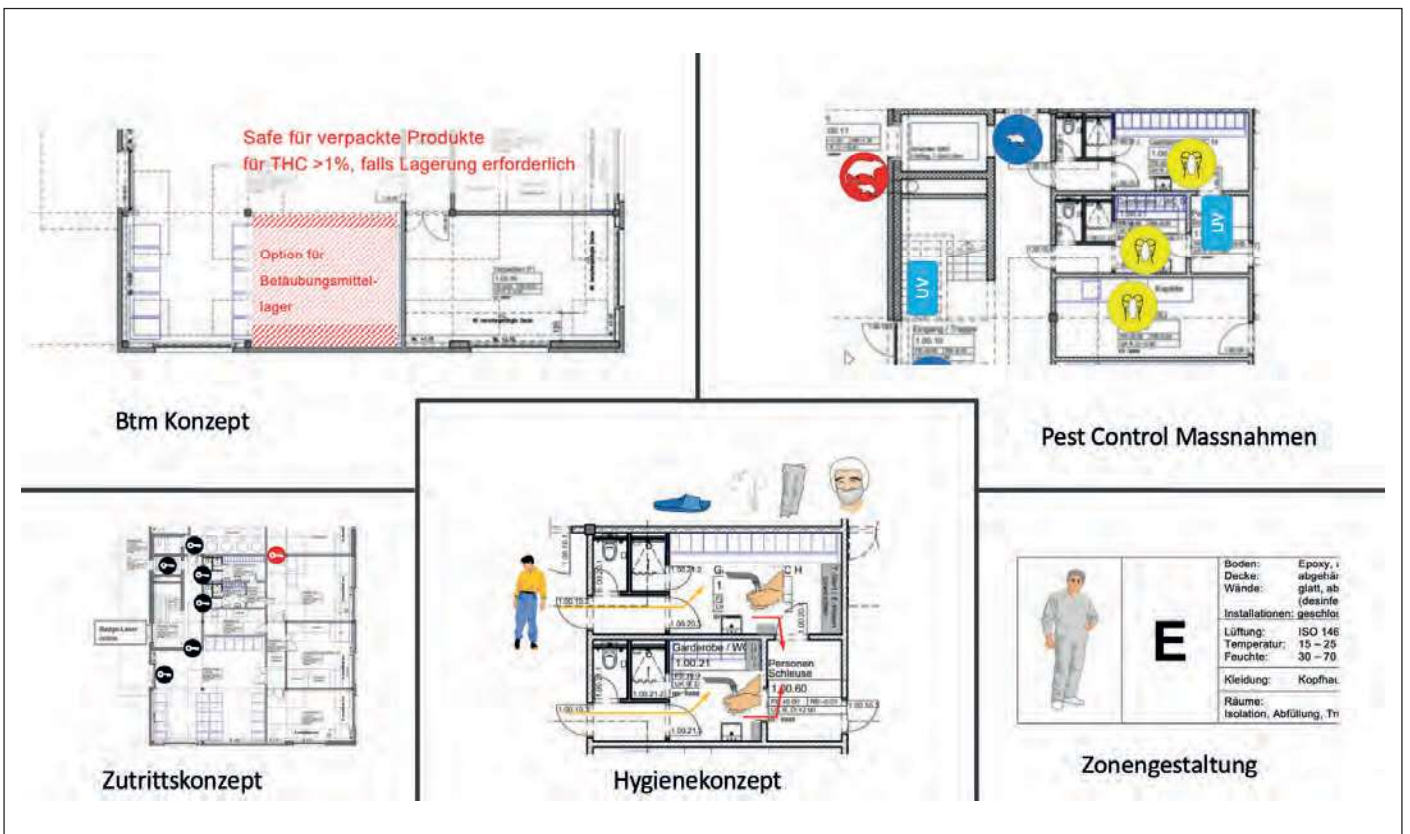


Abbildung 4: Beispiele aus der Detailplanung

(Bild: © IE Group)

zesses zu erfüllen sind. Entsprechend werden die Räume gestaltet. Abbildung 3 zeigt den Ausschnitt eines typischen Zonenkonzeptes.

GMP-Regularien erfordern nicht unmittelbar die Installation eines Reinraumes. Ob dies notwendig ist oder nicht, bestimmt der pharmazeutische Hersteller auf Basis der Produkte, der Herstellungsprozesse und einer durchzuführenden Risikoanalyse selbst. Im Falle der Cannabis Herstellung reicht oft ein «reiner Raum», gestaltet in Anlehnung an die offizielle Reinraumklasse D (nach EU GMP, Annex 1 bzw. ISO 14644, Klasse 8), aus.

Neben den Reinheitszonen sind auch die Material- und Personalwege genau zu definieren und in den Plänen einzuzeichnen. Anhand dieser wird wiederum im Rahmen einer Risikoanalyse beleuchtet, wo es kritische Pfade mit Blick auf Kontaminations- oder Verwechslungsrisiken geben könnte. Die Wege müssten dann, im Falle bestehender Risiken, entsprechend abgeändert werden.

Auch Druckstufen müssen genauestens überlegt, diskutiert und in den Plänen fixiert werden. In diesem Zusammenhang sind auch die Messeinrichtungen festzulegen, die der späteren Zonenüberwachung – dem Umgebungsmonitoring – dienen.

Im Rahmen einer solchen Planung sind viele Details, die in Bezug auf GMP-Regularien wichtig sind, zu überlegen, zu hinterfragen und mit Blick auf den Produktschutz festzulegen, seien das Hygienemassnahmen, Schleusenkonzepte, Zutrittskonzepte, Pest-Control Massnahmen, Betäubungsmittelrelevante Massnahmen und vieles mehr. Idealerweise werden die Ergebnisse der Planung direkt in den Grundrissplänen und später in den Nutzeranforderungen eingetragen. Abbildung 4 zeigt einige Ausschnitte der Detailplanung.

Qualifizierung von Anfang an

Die GMP-Regularien erwarten, dass alle relevanten technischen Einrichtungen und Geräte qualifiziert werden. Darunter versteht man den Nachweis, dass die Einrichtungen und Geräte so sind wie gewünscht und das tun, was sie sollen. Den Nachweis muss man schriftlich erbringen und durch eine für die Qualität zuständige Per-

son absegnen lassen. Die Qualifizierung ist sehr formal und muss bestimmten Regeln folgen, die man zuvor festlegen muss. Dabei kommt es auch darauf an, dass die Dokumente in einer bestimmten vorgegebenen Reihenfolge erstellt, bearbeitet und unterschrieben werden. Da genau diese Dokumente auch Gegenstand von Inspektionen sind, ist es wichtig, dass gerade hier rechtzeitig mit den notwendigen Aktionen begonnen und alle Beteiligten eingewiesen werden. Es ist das Thema, bei dem heute die meisten Fehler gemacht werden. Aufgrund von Zeitdruck oder weil man denkt, man müsse schnell vorgehen, werden viele dieser formalen Aktivitäten nicht oder zu spät durchgeführt, was nicht selten zu grösseren Mängelpunkten bei Inspektionen führt, die nur noch schwer zu korrigieren sind. Folgende Arbeitspakete sind in der nachfolgend angegebenen Reihenfolge abzuarbeiten und die entsprechenden Dokumente zu erstellen:

- Anweisungen zur Beschreibung der Qualifizierung
- Validierungsmasterplan für das Gesamtprojekt
- Qualifizierungsmatrix zur Auflistung aller zu qualifizierenden Systeme
- Projekt URS (User Requirement Specification / Gesamtprojektbeschreibung)
- Projekt Risikoanalyse / Design Review der Basisplanung

Für jedes einzelne System ist zudem nachfolgendes erforderlich:

- Nutzeranforderung erstellen (System URS)
- Auswahl und Qualifizierung System Lieferant
- Risikoanalyse mit Unterstützung durch den Lieferanten (System RA)
- Erstellung der Traceability Matrix (ggf. in der RA enthalten)
- Plan und Durchführung DQ
- Plan und Durchführung FAT und SAT
- Plan und Durchführung IQ und OQ (ggf. durch den Lieferanten)
- Plan und Durchführung PQ mit Freigabe des Systems für den Betrieb

Wenn es um die verlässliche Qualität geht, kommt der Auswahl und Qualifizierung des Lieferanten eine besondere Bedeutung zu. Insbesondere auch deshalb, weil es heute möglich ist, Testdokumente des Lieferanten unterstützend bei der Qualifizierung ein-



Abbildung 5: Neubau der Canexis Pharma AG

(Bild: Canexis Pharma AG)

zusetzen. Manche Systemlieferanten sind mit dem Thema Qualifizierung vertraut, andere gar nicht. Entsprechend ist ein System einzurichten, mit dem man das aktuelle Qualitätsniveau prüft und ggf. Massnahmen festlegt, die man helfend einbringt. Bei Canexis Pharma AG wurden alle wesentlichen Lieferanten auf diese Weise qualifiziert. Es wurden zunächst die Basisinformationen mittels Fragebogen eingeholt, danach im Rahmen von Interviews, teilweise remote und vor Ort-Besuchen, die Situation im Detail analysiert. Es wurden Massnahmen festgelegt wie z.B. eine verstärkte Kontrolle während des Fertigungsprozesses, wenn dies erforderlich erschien.

Ein mitwachsendes QMS

Wenn alle Prozessanlagen einschliesslich der Räume und Hilfseinrichtungen installiert und qualifiziert sind, kann der Schritt zum Produktionsstart, zunächst für die Prozessvalidierung, erfolgen. Die Validierung ist vergleichbar mit der Qualifizierung und muss zeigen, dass alle Prozessschritte und am Ende der Gesamtprozess so wie gewünscht und ohne Probleme funktionieren. Dies erfordert jedoch, dass vor Aufnahme der Validierungsaktivitäten auch das gesamte Qualitätsmanagementsystem, inklusive der beschriebenen Arbeitsprozesse, existiert. Beginnt man damit nach der Anlagenerichtung und Qualifizierung, dann ist dies definitiv zu spät. Vielmehr muss man auch beim QMS frühzeitig damit beginnen, die Dokumente parallel zu dem ablaufenden Bauprojekt, zu erstellen. Die Abbildung 1 enthält hier bereits einen Verweis, welche Anweisungen (engl. Standard Operating Procedure, SOP) zu welchem Zeitpunkt benötigt werden. Speziell in der Phase OQ (Operational Qualification, dt. Funktionsqualifizierung) müssen alle bedienrelevanten SOPs bereits vorliegen, um mit Hilfe derer die Funktionen der Anlage zu überprüfen. In der Phase der OQ werden diese SOPs entsprechend angepasst und endgültig für den späteren Routinebetrieb freigegeben. Zum Ende des Bauprojektes sind insbesondere die Qualitätssicherung betreffenden SOPs zu erstellen, zu Themen wie: Änderungsmanagement, Abweichungsmanagement, Herstellungsdocumentation, Material- und Produktfreigabe und viele mehr. Insgesamt wurden bei Canexis Pharma AG mindestens 60 solcher SOPs identifiziert, die es zu erstellen gilt.

Wichtig bei diesem Thema ist ebenfalls, dass Schnelligkeit, die man dadurch erreichen möchte, dass man entweder solche SOPs von anderen Stellen kopiert oder einfach Templates (Mustervorlagen) 1:1 implementiert, für die Qualität schlecht und für den Erhalt einer Herstellungsbewilligung kontraproduktiv sind. Das Qualitätssystem muss am Ende vom Betrieb gelebt und umgesetzt werden. Genau das ist neben den Themen wie Qualifizierung und Validierung ein

Hauptaspekt bei der Inspektion. Ein nicht gelebtes und umgesetztes QMS hat keinerlei Chancen auf Erfolg.

Zusammenfassung und Ausblick

Wer sich auf das Thema «medizinisches Cannabis» einlässt, der lässt sich auf die Herstellung von Arzneimitteln ein und damit auf ein gesetzlich hoch reguliertes Themenfeld. Da spielt es auch keine Rolle, wieviel Erfahrung jemand im Bereich des Cannabis Anbaus und des Vertriebs von CBD Produkten für nicht medizinische Märkte mitbringt. Medizinisches Cannabis ist eine andere Liga, in der nur diejenigen zum Erfolg kommen werden, die sich mit den Regularien intensiv auseinandersetzen und diese ordnungsgemäss umsetzen.

Und genau diesen Weg hat die Canexis Pharma AG beschritten – nicht mit der Perspektive der Cannabis Produktherstellung, sondern mit der Perspektive der Arzneimittelherstellung. Und bei diesem Weg ist es selbsterklärend, dass schnelle Aktionen das Projekt hindern und nicht beschleunigen. Die Devise lautet daher, mit dem Hauptfokus auf die Qualität, mit viel Geduld, Bedacht und kritischem Denken die Prozesse und Regularien zu verstehen und diese Schritt für Schritt umzusetzen. Dies dürfte der sicherste Weg für eine bestandene Inspektion und für den nachhaltigen Erfolg sein. Abbildung 5 zeigt den Neubau der Canexis Pharma AG in Schlattingen, der am 30. Juni 2022 fertig gestellt wurde. Das neue Gebäude bietet die notwendige Infrastruktur für die künftige Herstellung, Logistik und Verwaltung. Die Grundlagen für nachhaltige Ausbau- und Wachstumsmöglichkeiten wurden bei der Planung ebenfalls berücksichtigt, um dem sich noch in den Kinderschuhen befindenden Markt gerecht zu werden und die notwendige Agilität mit sich zu bringen.

Kontakt

Sebastian Zeller, BSc.
Präsident des Verwaltungsrates
Canexis Pharma AG
Hauptstrasse 23
8255 Schlattingen TG (CH)
Telefon 076 746 64 80
E-Mail: s.zeller@canexis.ch
www.canexis.ch