

# SWISS

# PHARMA

Pharmaverpackung  
Sterile Arzneimittel  
WHO/GMP-Kompendien  
Operational Excellence (OPEX)  
Lean Production/Lernfabrik

Swiss Journal of  
the Pharmaceutical  
Industry

Schweizerische  
Zeitschrift für die  
pharmazeutische  
Industrie

Revue suisse  
pour l'industrie  
pharmaceutique

Rivista svizzera  
per l'industria  
farmaceutica



## Training, Beratung, Coaching!

Lernen und vertiefen Sie die Grund-  
elemente des Operational Excellence  
in der Lernfabrik Basel



Lean Enterprise Institut

Ausführliches Veranstaltungsprogramm  
anzufordern unter: [www.lean-enterprise-institut.com](http://www.lean-enterprise-institut.com)

1-2/11



Sandoz, einer der weltweit führenden Generika-Anbieter, ist ein Traditionsunternehmen, dem Ärzte, Apotheker und Patienten seit mehr als einem Jahrhundert vertrauen. Mit unseren über 23.000 Beschäftigten in mehr als 130 Ländern entwickeln, fertigen und vertreiben wir hochqualitative und zugleich erschwingliche Arzneimittel. Die Salutas Pharma GmbH mit Sitz in Barleben bei Magdeburg ist innerhalb der Sandoz-Unternehmensgruppe der größte Produktionsstandort mit ca. 1300 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern und nimmt innerhalb der Sandoz eine strategisch sehr bedeutende Rolle ein. Unter dem Dach der Salutas Pharma werden derzeit mehr als 300 verschiedene Wirkstoffe zu Pharmazeutika verarbeitet.

Für unsere mikrobiologische Abteilung der Qualitätseinheit, die fünf Standorte innerhalb Deutschlands betreut und ca. 10.000 Tests pro Monat durchführt, suchen wir zum nächstmöglichen Termin eine/einen

## Laborleiter Mikrobiologie (m/w)

### Ihre Aufgaben

- Führung der Abteilung Mikrobiologie inklusive Personalverantwortung
- Verantwortung für die Kommunikation zu mikrobiologischen Fragestellungen sowohl zu anderen Abteilungen innerhalb des Standorts Barleben als auch standortübergreifend
- Organisation und Überwachung aller erforderlichen mikrobiologischen Prüfungen
- Organisation und Kontrolle der Qualifizierung und Wartung der Laborgeräte inklusive Dokumentation und Freigabe der Gerätequalifizierungen
- Organisation und Überwachung der Optimierung und Validierung von Prüfmethoden nach Stand von Wissenschaft und Technik
- Überwachung und Erstellung betrieblicher Vorschriften
- Verantwortung für Arbeits-, Gesundheits- und Umweltschutz im Mikrobiologielabor
- Unterstützung des Leiters der Qualitätskontrolle bei der Erfüllung übergeordneter Aufgaben

### Anforderungen

- Erfolgreicher Abschluss eines Hoch- oder Fachhochschulstudiums mit der Fachrichtung Biologie / Mikrobiologie oder erfolgreicher Abschluss eines vergleichbaren naturwissenschaftlichen Studiums mit mikrobiologischen Inhalten
- Mindestens jeweils 2 Jahre Berufserfahrung in medizinischer sowie pharmazeutischer Mikrobiologie
- Umgangserlaubnis mit Keimen der Risikogruppen 1 und 2
- Erfahrungen in DNA- und RNA-Amplifizierung
- Erfahrungen in der Sequenzierung von bakteriellen Genomen
- Zulassung als Biosafety Officer
- Ausgeprägte Fähigkeiten zur Führung von Mitarbeitern
- Gute Kenntnisse der englischen Sprache in Wort und Schrift
- Hohes Maß an Kommunikations- und Teamfähigkeit sowie Qualitätsorientierung
- Hohe Zuverlässigkeit, genaues und sorgfältiges Arbeiten

Bitte bewerben Sie sich **online** über den Link **Jetzt bewerben!** unter der AutoStellenID 71757BR auf der Internetseite [www.salutas.de](http://www.salutas.de) der Salutas Pharma GmbH.

# SWISS PHARMA 1-2/11

## INHALT

### IMPRESSUM 8

### OPERATIONAL EXCELLENCE (OPEX) LEAN PRODUCTION LERNFABRIK 2

Operational Excellence (OPEX) in der pharmazeutischen Industrie: Lernfabriken schaffen das ideale Trainingsumfeld

Partnerschaften zwischen Beratungsunternehmen und Hochschulen – eine Symbiose?

Gespräch mit:

- Prof. Dr.-Ing. Berndt Joost, Muttenz BL
- Dipl. Ing. Bernd Pröschel, Aachen (D)
- Dr. Jürgen Werani, St. Gallen

### STERILE ARZNEIMITTEL WHO GMP-KOMPENDIEN 9

Neue GMP-Kompendien der Weltgesundheitsorganisation WHO – auch für die Herstellung steriler Arzneimittel  
– Dr. Hans H. Schicht, Zumikon ZH

### NEWS

Reinraumtechnik bildet einen Schwerpunkt auf der TechnoPharm 2011 14

Professor Zeltner Gast am Pharma-Lunch der Schweizerischen Gesellschaft der Pharmazeutischen Wissenschaften (SGPhW) 15

### PHARMAVERPACKUNG SVI 17

Zukünftige Herausforderungen im Umgang mit hochaktiven Solida: Anforderungen der Behörden – Problemstellungen im Verpackungsprozess – Mögliche Lösungsansätze

Rückblick auf das 5. SVI/APV Pharma-Verpackungsforum vom 9./10. November 2010 in Basel

– Zusammenfassung der Vorträge

### SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT DER PHARMAZEUTISCHEN WISSENSCHAFTEN (SGPhW) US3

Zweck und Ziele der SGPhW  
Anmeldung für eine Mitgliedschaft

## TITELBILD



### Training, Beratung, Coaching!

Lernen und vertiefen Sie die Grundelemente des Operational Excellence in der Lernfabrik Basel



Lean Enterprise Institut

[www.lean-enterprise-institut.com](http://www.lean-enterprise-institut.com)

# Operational Excellence (OPEX) in der pharmazeutischen Industrie: Lernfabriken schaffen das ideale Trainingsumfeld

## Partnerschaften zwischen Beratungsunternehmen und Hochschulen – eine Symbiose?

Gespräch mit

- Prof. Dr.-Ing. Berndt Joost, Institut für Pharma Technology, Hochschule für Life Sciences, Fachhochschule Nordwestschweiz, Muttenz BL
- Dipl. Ing. Bernd Pröschel, Senior Trainer, Lean Enterprise Institut GmbH, Aachen (D)
- Dr. Jürgen Werani, Mitglied der Geschäftsleitung, Schuh & Co. Komplexitätsmanagement AG, St. Gallen

*Lean Thinking ist wesentlich mehr als nur die Anwendung von Werkzeugen und Methoden, wie Wertstromanalyse, Pull Produktion, Rüstzeiten Optimierung (SMED) oder 5A/5S. Lean bedeutet auch Mitarbeitende zu fördern und zu entwickeln, indem diese die Fähigkeiten und das Wissen erlernen, Verbesserungsmöglichkeiten an Prozessen und Abläufen systematisch zu erkennen, zu evaluieren und umzusetzen. Die Werkzeuge und Methoden von Lean unterstützen diesen Prozess der kontinuierlichen Verbesserung. Doch ist es notwendig, das Verständnis für Lean in einen grösseren Gesamtkontext zu stellen, damit Verbesserungen erfolgreich und nachhaltig in Unternehmen eingeführt und gelebt werden. Die Entwicklung einer Denkweise der ständigen Verbesserung ist für Unternehmen eine Herausforderung und es gibt gute Gründe, warum dies so ist. Zum einen entspricht Lean Thinking keinem natürlichen Verhalten, da Gewohnheiten geändert werden müssen, die – zunächst isoliert betrachtet – wenig Sinn ergeben, zum anderen sind Lean Thinking Konzepte nicht immer intuitiv.*

*Nur praktische Erfahrung und Experimentieren – wie dies in einer Lernfabrik möglich ist – können diese Herausforderung erfolgreich überwinden und so kann Lean Thinking ein Teil der gelebten Unternehmenskultur werden. Vor dem Hintergrund dieser hohen Anforderungen an einen dreidimensionalen Veränderungsprozess – Änderung der Denkweise, der Arbeitsweise und des Führungsverhaltens – wird klar, dass die reine Wissensvermittlung ohne Praxisbezug nicht mehr ausreicht. Die Mitarbeitenden lernen in Prozessen und Zusammenhängen zu denken, Werkzeuge und Methoden in der Praxis anzuwenden sowie deren Auswirkungen zu erleben. Lernfabriken ergänzen theoretische Lehrveranstaltungen mit praktischen und realitätsnahen Fallbeispielen. Die Mitarbeitenden haben in einer Lernfabrik die Möglichkeit, über das direkte, visuelle und handlungsbasierte Studium die Prinzipien von Lean Thinking in der Praxis zu erleben und zu erfahren, d. h. so intensiv zu durchdringen, dass sie in der Lage sind, ein kontinuierliches Verbesserungsdenken und -handeln zu entwickeln, zu leben und weiter zu geben. Sie sind somit ein erfolgskritischer Faktor im Transformationsprozess Training – Umsetzung – Coaching.*



◆ Interview Dr. Felix Wüst

Herr Dr. Werani, Herr Professor Joost, Herr Pröschel, ich danke Ihnen für Ihre Bereitschaft zu diesem Gespräch, das wir an der Hochschule für Life Sciences der Fachhochschule Nordwestschweiz, Muttenz, am Institut für Pharma Technology in der Abteilung Pharmazeutische Verfahrenstechnik durchführen dürfen. Allerdings treffen wir uns nicht in Muttenz, sondern hier im Kleinbasel an der Mattenstrasse 22, wo sich Labore in der Aussenstelle der Hochschule für Life Sciences befinden. Ganz besonders möchte ich Herrn Pröschel danken, der die weite Reise von Aachen (D) hierher nach Basel nicht gescheut hat. Ich habe Sie um dieses Gespräch gebeten, um an ein Interview anzuknüpfen, das wir in unserer Ausgabe SWISS PHARMA 6/2010 veröffentlicht haben. Das Thema war damals «Operational Excellence (OPEX) in der pharmazeutischen Industrie». Es kam in diesem Gespräch unter anderem zum Ausdruck, dass heute bei den meisten Unternehmen eine Strategie zur Erreichung von Operational Excellence zwar in den Unternehmenszielen verankert ist, aber massive Defizite in Bezug auf eine ganzheitliche operative Umsetzung vorliegen. Jetzt wollen wir uns fragen, welchen Beitrag sogenannte Lernfabriken zu dieser Umsetzung erbringen können. Herr Dr. Werani, Sie waren beim eben erwähnten Gespräch dabei. Sie könnten uns doch schon mal den Begriff «Lernfabrik» definieren?

J. WERANI: Sehr gern, Herr Dr. Wüst. Mit dem heutigen Interview knüpfen wir auch an das «historische» erste Gespräch zum Thema OPEX an, das Sie im Heft SWISS PHARMA 12a/2003 publiziert hatten. Das Thema an sich ist ja unerschöpflich. Also, eine Lernfabrik ist eine Spielwiese, auf der man das anwenden kann, was man in der Theorie gelernt hat. In der Lernfabrik darf man gefahrlos Fehler machen und Erlerntes testen. Sie haben mich gefragt, welchen Beitrag eine Lernfabrik bei der Umsetzung von Operational Excellence Programmen leisten kann, warum sie so wichtig sei und wie das Konzept in der Ausbildung eingesetzt werden kann. Um das zu verstehen, müssen wir zur Kenntnis nehmen, wie das menschliche Gehirn Geschehnisse aufnimmt: Von dem was ein Mensch liest, bleiben 10% «hängen». Wenn man etwas nur hört,

dann bleiben 20% zurück. Wenn wir etwas sehen, behalten wir es zu 30% in Erinnerung. Wenn Hören und Sehen miteinander kombiniert werden, bleiben 50% im Gedächtnis haften. Wird diese Kombination wiederholt, ist man schon bei 70%. Aber, und das ist jetzt das Ausschlag gebende, wenn man etwas selber tut, etwa in der Lernfabrik, dann kann man 90% erreichen, wie durch Forschungsarbeiten klar belegt wurde.

In der Lernfabrik intensivieren wir ein vorgängig vermitteltes Basiswissen, indem es von den Seminarteilnehmern selbst angewendet wird. Unsere Seminarteilnehmer, Praktiker aus der Industrie und Studenten, können ihr Metier in der Lernfabrik nachhaltig erlernen und damit den Lernerfolg signifikant steigern, eben aus der vorhin erwähnten Funktionsweise des menschlichen Gehirns. Das ist die Idee der Lernfabrik.

Das werden wir im Detail noch zu erörtern haben. Nun möchte ich aber vorschlagen, dass wir unserer Leserschaft kurz die heutigen Gesprächspartner vorstellen.

Herr Dr. Werani, von Ihnen wissen unsere Leserinnen und Leser eigentlich schon fast alles! Sie sind Mitglied der Geschäftsleitung der Schuh & Co. Komplexitätsmanagement AG in St. Gallen. Im Übrigen haben wir Sie mit Lebenslauf in der Ausgabe SWISS PHARMA 6/2010, S. 10, vorgestellt.

Herr Professor Joost, darf ich Sie bitten, sich kurz vorzustellen?

B. Joost: Unsere Fachhochschule, die Hochschule für Life Sciences der FHNW arbeitet an der Schnittstelle Biologie – Medizin – Natur- und Ingenieurwissenschaften. Genau dort bin ich seit 2008 am Institut für Pharma Technology tätig, wo ich die pharmazeutische Verfahrenstechnik verantworte. Ich habe meine Grundausbildung zum Maschinenbauingenieur in der Vertiefung Verfahrenstechnik an der TU Braunschweig erhalten und durfte danach in unterschiedlichen Industrien und Projekten Erfahrungen sammeln. Hier in der pharmazeutischen Verfahrenstechnik definiere ich es als einen Teil meiner Aufgaben, erfolgreiche Lösungen aus anderen Industriezweigen in eine pharmazeutische Produktion zu übersetzen. Das wollen wir auch mit der Lernfabrik für «lean pharmaceutical production» verwirklichen. Darüber hinaus soll die Lernfabrik mittelfristig ein «Bonbon» in unserem Masterprogramm im Modul «Drug Manufacturing» werden.



Das hier veröffentlichte Gespräch wurde am 19. Oktober 2010 an der Hochschule für Life Sciences der Fachhochschule Nordwestschweiz, Muttenz BL (CH), in der Aussenstelle Rosentalareal Basel aufgezeichnet. Im Bild von links nach rechts: Dr. Felix Wüst von der Redaktion SWISS PHARMA, Dipl.-Ing. Bernd Pröschel, Lean Enterprise Institut, Aachen (D), Dr. Jürgen Werani, Schuh & Co. Komplexitätsmanagement AG, St. Gallen, (CH), Prof. Dr.-Ing. Berndt Joost, Hochschule für Life Sciences der Fachhochschule Nordwestschweiz, Muttenz BL (CH).

Zu meinen Aufgaben als Dozent gehört natürlich auch die Ausbildung unserer Studenten im Bachelorprogramm. D. h. das Vermitteln der Grundoperationen, die notwendig sind, um pharmazeutische Produkte herzustellen, wie z. B. das Zerkleinern, Mischen, Agglomerieren, Granulieren oder Lagern und Fließen von Schüttgütern. Weiterhin gehören die Anlagenplanung sowie die Verpackung und Logistik dazu. Diese «Klassiker» sind bewusst in der Grundausbildung angesiedelt; in der Vertiefung wenden wir uns dann den Themen zu, die dichter bei den übergeordneten Fragestellungen der Industrie liegen.

---

*Herr Pröschel, jetzt wäre die Reihe an Ihnen.*

---

B. PRÖSCHEL: Ich bin Senior Trainer am Lean Enterprise Institut (LEI) das seinen Sitz in Aachen (D) hat. Das Lean Enterprise Institut bietet Coaching, Seminare und Workshops rund um das Thema «Lean Kompetenz für die Praxis» an. Wir betreiben Lernfabriken in Aachen und Basel. Mit dem Thema Lean beschäftige ich mich seit mehr als zwölf Jahren. Zunächst als Betriebsleiter in der Praxis, später in der Beratung und jetzt seit 2007 als Trainer und Coach am LEI in fast allen Industriebranchen.

Wir haben immer wieder die Erfahrung gemacht, dass Lean in allen Branchen funktioniert, dass es aber unbedingt notwendig ist, die Menschen dort abzuholen wo sie gerade sind. Das heisst: Es braucht eine Umgebung, in der sich der Seminarteilnehmer bereits auskennt und das heisst im Umkehrschluss: Ich kann in der Life Science Branche nicht mit einer Lernfabrik der Automobilindustrie aufwarten – Ich muss eine Umgebung bieten, die der Life Science Branche entgegenkommt. Jetzt verstehen Sie, weshalb es mich ganz besonders freut, dass ich heute an diesem Gespräch teilnehmen kann.

---

*Es ist unschwer zu erkennen, dass die drei Herren, meine Gesprächspartner, längst ein eingespieltes Team sind. Herr Dr. Werani, wie ist es dazu gekommen?*

---

J. WERANI: Ja, das war eine glückliche Fügung! Ich war bei Pfizer für die Umsetzung der «Right First Time» Strategie in Europa verantwortlich und in diesem Zusammenhang auch dafür verantwortlich,

ein Lernkonzept für Lean Management zu entwickeln. In diesem Zusammenhang habe ich dann Herrn Pröschel getroffen. Und wie es so ist, waren schnell gemeinsame Interessen zu erkennen. Damals gab es aber noch keine Lernfabrik für Life Sciences oder Pharma. Wir mussten mit anderen Lernfabriken, wie die Anlagenfertigung oder dem Maschinenbau Vorlieb nehmen. Das schmälerte den Erfolg, denn immer wieder wurde bemängelt, dass diese Lernfabriken eben nicht die Welt der Pharmazeuten widerspiegeln. Was lag dann näher als eine Lernfabrik für die Pharmabranche einzurichten.

Vor zwei Jahren führte mich dann mein Berufsweg zur Firmengruppe von Herrn Professor Dr. Günter Schuh in Aachen und in die Geschäftsleitung der Schuh & Co. Komplexitätsmanagement AG in St. Gallen. Professor Schuh hat dann sofort den Wert unserer Ideen erkannt und unsere Pläne unterstützt.

Ich kannte Herrn Professor Imanidis an der Fachhochschule der Nordwestschweiz in Muttenz von meiner früheren Tätigkeit bei Sandoz, heute Novartis. Durch ihn lernte ich dann bald meinen Kollegen zur Linken, den Herrn Professor Joost kennen. Beide waren von der Idee einer Lernfabrik Pharma spontan begeistert und haben auch den Wert für die Ausbildung der Studenten erkannt. Die Zusammenarbeit war von Anbeginn von der Idee getragen, eine Symbiose zwischen den Akteuren, der Fachhochschule, dem Lean Enterprise Institut und der Schuh & Co. herzustellen.

Und dann ging's los und wir begannen, die Lernfabrik Pharma gemeinsam mit Herrn Pröschel aufzubauen. Wie wir unsere Idee in die Tat umgesetzt haben, das konnte Ihnen, Herr Dr. Wüst, ja Herr Prof. Joost auf dem Rundgang durch die Lernfabrik «Lean pharmaceutical production» vorführen.

---

*Darf ich noch um eine Abgrenzung der Begriffe Operational Excellence (OPEX) und Lean bitten?*

---

B. PRÖSCHEL: OPEX heisst «produzieren auf sehr hohem Niveau». Da geht es um sehr viel mehr als nur um die Anwendung von Lean-Prinzipien. Die Lean-Prinzipien sind darauf ausgerichtet, eine Produktion mit möglichst wenig nicht-wertschöpfenden Schritten auszuführen. Mit anderen Worten, es sollen in der Produktion nur wertschöpfende Schritte ausgeführt werden. Z. B. sollte ein Produkt nicht unnötig oft umgelagert und transportiert werden bis es



Arbeitsstationen in der Lernfabrik: Wirkstoffherstellung, Grobzerkleinern (Bild links), Produktion Halbfertigprodukt, Mischen (Bild Mitte), Produktion Halbfertigprodukt, Tablettieren (Bild rechts).





Im Bild links erklärt ein Kursteilnehmer einer Kursteilnehmerin die Funktion eines Gerätes zur Ermittlung der Zerfallszeit und diskutiert mit ihr die Auswirkung auf die Produktqualität. Das Bild rechts zeigt zwei Kursteilnehmerinnen beim Protokollieren der Prozesszeiten einer Grundoperation in einem Wertstromdiagramm.

dem nächsten Arbeitsschritt zugeführt wird. Weiterhin geht es aber auch darum, keine grossen Einheiten im Bearbeitungsprozess zu binden. Kurz und gut, eine Produktion, die Lean-Prinzipien berücksichtigt, fliesst und ist absolut auf den Kunden ausgerichtet, der letztlich ja nur für das bezahlen möchte, was er bekommt, und nicht auch für all die nicht-wertschöpfenden Schritte, die in der Produktion u. U. ebenfalls durchgeführt werden. Die Lean Methodik bietet dafür die notwendigen Gestaltungsprinzipien, Umsetzungsmethoden und die erforderliche Werkzeugbox um eine Operational Excellence Strategy in ihrem ganzheitlichen Ansatz zu realisieren.

*So ist denn die Lernfabrik eigentlich eine normale Fabrik, aber einfach im massiv verkleinerten Massstab. Eine wirklich neue Idee ist das aber nicht.*

B. Joost: Lernfabriken gibt es bereits, z. B. für die Automobil- oder die Stückgutindustrie, nicht aber für die Pharmaindustrie. In einer pharmazeutischen Produktion haben wir keine Dreh- oder Fräsmaschinen, wie sie in der Metallbearbeitung üblich sind, oder keine Industrieroboter, die Werkstücke bearbeiten. Hier werden Grundoperationen wie das Zerkleinern, Mischen, Einwiegen, Mischen, Tablettieren und Verpacken sinnvoll miteinander verknüpft. Bei Pharma können wir die Reihenfolge der Bearbeitung nicht verändern, wie dies in anderen Industrien möglich ist. Wir müssen uns strikt an die Vorschriften der Rezeptur halten – die zudem regulatorisch festgeschrieben sind –, können aber einiges ausrichten beim Fluss durch die einzelnen Bearbeitungsschritte. Das wollen wir unseren Seminarteilnehmern und Studenten vermitteln.

*Herr Joost, Sie haben Studenten von der Stufe Bachelor. Sie haben aber an der Hochschule für Life Science seit kurzem auch den Master im Angebot. Alle diese Leute schleusen Sie durch die Lernfabrik?*

B. Joost: Unsere Lernfabrik ist seit August 2010 «in operation». Sie wird noch im Dezember dieses Jahres mit den ersten Kursen für externe Teilnehmer, also für Mitarbeitende aus Unternehmen der Pharmaindustrie eröffnet. Unsere Absicht ist es, die Kompetenzen, die das Lean Enterprise Institut einbringt, in die Gestaltung des Kurses für unser Masterprogramm einfließen zu lassen. Damit würden wir die Studenten befähigen, das hier Erlernte am Tag 1 im Berufsleben anzuwenden und sind ganz auf der Linie der Zielsetzung unserer Fachhochschule, die praxisnah ausbildet. Unsere Absolventen sollen direkt nach Eintritt in die Praxis «loslegen» können.

*Wie waren die Reaktionen der Pharmaindustrie auf Ihre Lernfabrik?*

B. Joost: Positiv – sehr positiv sogar! Unsere Lernfabrik hilft, erfolgreiche Konzepte aus anderen Industrien in die Pharmawelt zu übersetzen. Entsprechend gross ist das Interesse der Meinungsbildner in der Pharmaindustrie.

Umgekehrt sind auch wir an den aktuellen Fragestellungen der Pharmazeutischen Industrie interessiert und wirken gern bei der Lösungsfindung mit. Da die Industrie derzeit einem schnellen Wandel unterworfen ist, ist es für uns umso wichtiger, die aktuellen Fragestellungen im Dialog anzugehen.

*Herr Pröschel, Sie werden in Zusammenarbeit mit Herrn Joost hier in der Lernfabrik Seminare und Kurse durchführen. Wie sehen diese konkret aus?*

B. PRÖSCHEL: Es handelt sich um ein zwei Tage dauerndes Einzelseminar in der Lernfabrik, welches dem Thema Wertstromdesign gewidmet ist. Weitere Kurse sind vorgesehen, um die Teilnehmer zu Lean-Experten auszubilden. Da geht es dann um mehr als nur Wertstromdesign, Konfiguration usw., wie das in der Lernfabrik der Fall ist. Lean-Experten müssen über ein deutlich grösseres Rüstzeug verfügen.

*Herr Pröschel, haben Sie in Aachen auch schon eine Lernfabrik für Pharma in Betrieb?*

B. PRÖSCHEL: Nein, das ist nicht der Fall. In Aachen haben wir lediglich eine Lernfabrik für eine diskontinuierliche Stückgutfertigung, mit Dreh- und Fräsmaschinen. Diese ist für Pharmazeuten hilfreich, die gut abstrahieren können und die schon einen sehr guten Überblick über Wertstromdesign, kontinuierliche oder fliessende Prozesse haben. Aber die Weiterbildungsexperten der Pharmaindustrie sehen diese herkömmliche Art Lernfabrik nicht als das Optimale an, um Mitarbeiter aus dem Pharmabereich für Wertstromdesign und für die Anwendung von Lean Prinzipien zu begeistern. Das war ja auch der Auslöser, eine Lernfabrik für die Life Science Branche aufzubauen.

*Könnte all das nicht auch durch Simulationsspiele oder Computersimulationen erreicht werden?*

B. PRÖSCHEL: Keinesfalls so wie wir es können. Denken Sie an Herrn Weranis Ausführungen über das Lernen eingangs: Lernen ist

**Dr. Jürgen Werani**



Dr. phil.  
Jürgen Werani  
Mitglied der Geschäftsleitung  
Schuh & Co. Komplexitäts-  
management  
Langgasse 13, 9008 St. Gallen  
Schweiz  
Tel. +41 (0)71 243 60 00  
Fax: +41 (0)71 243 60 01  
juergen.werani@schuh-group.com  
www.schuh-group.com

Dr. Jürgen Werani wurde 1951 in Wien, Österreich geboren. Er ist Schweizer Staatsbürger.

1971 bis 1976 studierte er Pharmazie an der Universität Graz, Österreich. Er promovierte 1978 zum Doktor der Philosophie. 1998 erwarb er an der Hochschule St.Gallen das Diplom Betriebsökonom und qualifizierte sich 2008 am Lean Management Institut Deutschland als Lean Expert.

Von 1979 bis 1995 war Dr. Werani in verschiedenen Führungspositionen der Pharmazeutischen Produktion bei Sandoz Pharma AG in Basel, Schweiz tätig. Zuletzt als Leiter des Feststoffbetriebes. 1995 wechselte er in den Warner Lambert Konzern und übernahm die Leitung des Werkes der Gödecke AG in Freiburg, Deutschland. 1998 wurde er in den Vorstand der Gödecke AG berufen. Ab 2000 war er Mitglied der Geschäftsleitung der Pfizer Deutschland GmbH. Von 2003 bis 2008 war Dr. Werani bei Pfizer für die Umsetzung des Operational Excellence Programms in Europa mit insgesamt 15 Werken verantwortlich. Seit 2008 ist er Mitglied der Geschäftsleitung der Schuh & Co. Komplexitätsmanagement AG in St. Gallen, Schweiz.

Dr. Jürgen Werani verfügt über einschlägige Erfahrung auf dem Gebiet von Operational Excellence und Lean Thinking in der Pharmazeutischen Industrie, sowie gängiger Managementmethoden zur Unternehmens- und Mitarbeiterführung. Er ist Autor und Co-Autor von Standardwerken zu diesen Themen, veröffentlichte zahlreiche Publikationen und ist gefragter Referent an Kongressen und Veranstaltungen zu Veränderungsprozessen in Unternehmen.

Während seiner Tätigkeit im Werk Freiburg führte er die Prinzipien von Lean Manufacturing flächendeckend ein und legte damit den Grundstein, dass dieses Werk als eines der führenden in Lean Manufacturing der Pharmazeutischen Industrie gilt.

**Prof. Dr.-Ing. Berndt Joost**



Prof. Dr.-Ing.  
Berndt Joost  
Professor für Pharmazeutische  
Verfahrenstechnik, Leiter der Fach-  
gruppe «Verfahrens- und Prozess-  
entwicklung»  
Hochschule für Life Sciences FHNW  
Gründenstrasse 40, 4132 Muttenz  
Schweiz  
Tel. +41 61 467 4512  
Fax +41 61 467 4501  
berndt.joost@fhnw.ch  
www.fhnw.ch/lifesciences/ipt

Berndt Joost wurde 1961 in Braunschweig geboren. Er studierte Maschinenbau mit der Fachrichtung «Wärme-, Energie- und Verfahrenstechnik» an der Technischen Universität Braunschweig (D), wo er 1987 sein Diplom erhielt.

Von 1987–1989 war er bei der BAYER AG in Uerdingen in der Abteilung «Anlagenplanung» tätig und mit Investitionsplanungen für die Polycarbonatherstellung betraut. 1989 kehrte er an die TU Braunschweig – an das Institut für Mechanische Verfahrenstechnik (Prof. Dr.-Ing. Jörg Schwedes) – zurück, wo er 1994 mit einer Arbeit zur «Feinzerkleinerung von keramischen Rohstoffen» promovierte.

Im Anschluss – bis 2000 – arbeitete er auf verschiedenen Positionen bei der Salzgitter Anlagenbau GmbH; letzte Position: Projektleitung bei «Planung, Beschaffung und Bau» einer LDPE-Anlage in Frankreich.

Von 2001 bis 2005 war er als selbständiger Berater für Projekt- und Claims Management im internationalen Anlagenbau tätig. Im Jahre 2005 trat Berndt Joost als stellvertretender Leiter in das Institut für Partikeltechnik an der TU Braunschweig ein. Dort war er bis 2008 für die Lehre im Bereich Anlagenplanung und Projektmanagement zuständig und baute eine Gruppe zur Feinstzerkleinerung mit Planetenkugelmöhlen auf.

2008 wurde er als Professor für Pharmazeutische Verfahrenstechnik an die Hochschule für Life Sciences FHNW in Muttenz gewählt. Bei seiner jetzigen Tätigkeit stehen zum einen das Nanomilling von pharmazeutischen Produkten mit Rührwerkskugelmöhlen, also die Nass-Feinstzerkleinerung, im Fokus und zum anderen die Optimierung von pharmazeutischen Produktionsprozessen. Dabei ist nicht nur die Optimierung pharmazeutischer Unit Operations ein Schwerpunkt seiner Arbeiten, sondern insbesondere die Optimierung von betrieblichen und logistischen Prozessen. So wurde im Sommer 2010 die Lernfabrik für Lean Pharma Production fertig gestellt.

Selbsttun. Das ist auch unser Motto. Im Volksmund sagt man «Begriffen durch Greifen». So lernen wir Menschen am Besten mit den Dingen umzugehen. Das ist etwas ganz anderes, als wenn sie eine Computersimulation durchführen – in der Lernfabrik gibt es eine Interaktion mit den Kolleginnen und Kollegen, mit den anderen Seminarteilnehmern.

Man teilt Erfahrungen, man macht Fehler, lernt aus den Fehlern und diskutiert die Ergebnisse in der Gruppe. Das ist etwas ganz anderes als ein Computerspiel, wo der Dialog mit dem Bildschirm stattfindet.

Anders verhält sich das mit Simulationsspielen, die ich zwischen der Computersimulation und der Lernfabrik einordnen würde. Bei Simulationsspielen ist ein hohes Abstraktionsvermögen gefordert und es fehlt das vertraute Handlungsumfeld; dennoch unterstützen Simulationsspiele das Handeln.

*Ist es nicht erstaunlich, dass Big Pharma nicht schon längst selber entdeckt haben, dass eine Lernfabrik Pharma für sie das Richtige wäre?*

B. JOOST: So weit mir bekannt ist, beschäftigen sich die grossen Player in der Region bereits seit längerem mit dem Thema. Lean Konzepte werden ansatzweise schon in den Produktionsstandorten in der Schweiz umgesetzt, allerdings hat keiner eine Lernfabrik, um die Mitarbeitenden effektiv und praxisnah zu schulen; der Versuch wird direkt im Produktionsmassstab gemacht.

J. WERANI: Dass die Lean-Prinzipien bei Pharma Unternehmen praktiziert werden und hilfreich sind, das ist erprobt und nachgewiesen. Aber bei unserer Lernfabrik verhält sich das anders. Wir haben mit unserem Schulungskonzept, mit unserer Lernfabrik die Zielsetzung aller Anstrengungen auf den Punkt gebracht und hier dürfen noch Fehler gemacht werden aus denen man lernen kann.



**Dipl.-Ing. Bernd Pröschel**



Diplom-Ingenieur (Univ)  
 Bernd Pröschel  
 Senior-Trainer am Lean Enterprise  
 Institut, Aachen  
 Lean Enterprise Institut GmbH,  
 Aachen  
 Steinbachstrasse 25, 52074 Aachen  
 Deutschland  
 Tel. +49 241 80 27574  
 Fax +49 241 80 627574  
 bernd.proeschel@  
 lean-enterprise-institut.com  
 www.lean-enterprise-institut.com

Bernd Pröschel wurde 1955 in Saarbrücken (D) geboren. Er studierte Elektrotechnik mit der Fachrichtung «Energietechnik» an der Hochschule der Bundeswehr in München (D), wo er 1980 sein Diplom erhielt. Von 1980–1987 war er als Zeitoffizier bei der Luftwaffe der deutschen Bundeswehr in verschiedenen Aufgaben eingesetzt. 1987 wechselte er in die freie Wirtschaft. Bis 1995 war in einem Werk mit ca. 1500 Mitarbeitern, das zur Eaton-Gruppe gehörte. Zuletzt war er dort als Leiter «Disposition und Logistik» verantwortlich für MRP, innerbetriebliche Logistik, einschliesslich Warenverkehr mit Schwesterwerken in Europa, und die Lagerwirtschaft. 1995 übernahm er die Aufgaben des Betriebsleiters in einem Werk der GEA, Bochum, das Wärmetauscher und Zubehör für die Prozessindustrie und Energiewirtschaft produzierte. Zu Beginn dieser Tätigkeit absolvierte er eine Ausbildung zum Schweissfachingenieur (EWE). Ab 1998 sammelte er im Rahmen einer konzernweiten Initiative erste Erfahrungen mit Lean-Methoden und Werkzeugen. Zur Vertiefung seiner Lean-Kenntnisse und Fähigkeiten trat er Anfang 2001 in die Dienste der proLean Consulting. Hier führte er zahlreiche Projekte zur Implementierung von Lean Methoden in der Produktion und produktionsnahen Bereichen durch. Die Umstellung kompletter Fertigungslinien auf das «Pull-Prinzip» und das koppeln von DV-gestützten Planungssystemen mit Kanban-Steuerungen waren dabei Schwerpunkte. Herr Pröschel in den unterschiedlichsten Branchen eingesetzt. Stahlverarbeitung gehörte ebenso dazu wie Chemie, Anlagenbau, Pharma oder klassische Montagebetriebe. Von 2007 bis Mitte 2010 war am Lean Management Institut in Aachen verantwortlich für die Entwicklung und Durchführung von Seminaren. Die Entwicklung und Begleitung von kundenspezifischen Ausbildungsprogrammen gehörte ebenso zu seinen Aufgaben wie das Coachen von Führungskräften aller Ebenen bei der Anwendung von Lean-Prinzipien. Als 2010 im Verbund des Werkzeugmaschinenlabors der RWTH-Aachen das Lean Enterprise Institut gegründet wurde wechselte Herr Pröschel dorthin. Auch hier gilt die Lean-Ausbildung voran zu treiben und für immer mehr Branchen «Lean-Thinking» nutzbar zu machen. So entwickelte er gemeinsam mit Prof Dr.-Ing. Joost das Seminar «Wertstromdesign für Prozessindustrie» das in der Kooperation mit der FHNW-Schweiz in deren Räumen durchgeführt wird aber auch als Grundlage für entsprechende Ausbildung bei Kunden vor Ort dient.

*Herr Joost, Sie ziehen eine kommerziell arbeitende Firma, das Lean Enterprise Institut, einen Anbieter von Kursen und Seminaren, zur Ausbildung Ihrer Studenten bei. Ist das nicht etwas kühn?*

B. Joost: Es ist ungewohnt, hat aber durchaus Vorteile für beide Seiten. Wir binden das LEI ja nicht in unsere Lehrpläne ein. Vielmehr verbinden wir die Kompetenzen von zwei unterschiedlichen Part-

nern: Aus unserem Labor bringen wir die «Unit Operations» ein, die für eine Pharmaproduktion notwendig sind. Und auf der anderen Seite profitieren wir von der langjährigen Kompetenz, die das LEI einbringt. Diese beiden Aspekte zusammengenommen, ja, das ist vielleicht ein Novum, allerdings zum Vorteil für unsere Studierenden als auch für die Teilnehmer aus der Industrie.

*Jetzt müssten wir eigentlich nur noch erfahren, was denn Herr Werani mit seiner Schuh & Co. Komplexitätsmanagement AG zum Gelingen des Projekts beiträgt.*

J. WERANI: Der Unternehmensansatz von Schuh ist so gestaltet, dass wir eine dreiteilige Vorgehensweise haben. Zum einen ist die reine Lehre mit realitätsnahen Forschungsprojekten verknüpft. Daraus ziehen wir das Wissen «on the leading edge». Denn die heutige Forschung wird hauptsächlich anwendungsorientiert und mit hohem Praxisbezug in Industrieunternehmen betrieben. Das zweite Gebiet ist die klassische Beratungstätigkeit und schliesslich ist da noch als drittes Gebiet Training und Coaching, das durch das Lean Enterprise Institut abgedeckt wird. Die Bausteine Forschung und Training fliessen in unsere Beratungskompetenz ein, so dass wir durch die erwähnte Dreiteilung mit Arbeiten am Puls der angewandten Forschung stets einen Wissensvorsprung haben.

Darüber hinaus coachen wir den Kunden, wie er die gemeinsam erarbeiteten Konzepte nachhaltig umsetzen kann. Das ist das mehrfach erwähnte Dreigespann Lehre – Beratung – Training, mit dem wir uns von anderen Anbietern differenzieren. Das haben wir bei Schuh & Co. längst auf- und ausgebaut. Neu ist, dass wir als Diversifikation die Life Sciences stärker einbinden. Wichtig ist auch, dass wir an einem Ort aktiv werden wollten, wo der Pulsschlag der Life Sciences besonders deutlich spürbar ist, und das ist nun einmal Basel. Basel ist für ein solches Unterfangen prädestiniert, wie eben Aachen prädestiniert ist für den Maschinen- und Werkzeugbau.

*Wie wird es jetzt konkret weitergehen? Wann findet der erste Kurs in der Lernfabrik hier in Basel statt?*

B. PRÖSCHEL: Wie bereits erwähnt, war die Lernfabrik im Sommer 2010 auf die Beine gestellt. Wir könnten eigentlich ab sofort Seminare durchführen, haben uns dann aber entschlossen, ein grösseres Seminarprogramm erst für das Jahr 2011 auszuschreiben. Unsere Seminarbroschüre ist im Internet einsehbar ([www.lean-enterprise-institut.com](http://www.lean-enterprise-institut.com)). Das Thema Lean-Produktion ist parallel in Aachen und in Basel im Angebot, wobei Basel schwerpunktmässig an der Hochschule für Life Sciences der FHNW, und hier ausgerichtet auf die Pharmaindustrie, stattfindet. Wir sind fest entschlossen, dieses Angebot massiv voranzutreiben. Neben dem Werkstromdesign sollen andere wichtige Themen, wie z. B. das Rüsten oder kombinierte Wertströme, in der Lernfabrik behandelt werden.

*Was bedeutet «Rüsten»?*

B. PRÖSCHEL: In der Pharmaindustrie gibt es einige Spezialitäten, die besonders zu beachten sind: Ich möchte nur die Stichworte Produktqualität und Dokumentation erwähnen. Das sind Schwerpunkte, die bei Rüstschulungen für die Pharmaindustrie besonders berücksichtigt werden müssen. Darüber hinaus wollen wir auch die zertifizierte Ausbildung in Richtung «Experten für den Pharmabereich» anbieten.

Ich denke, wir werden relativ rasch In-House-Seminare durchführen, also spezielle Weiterbildungsseminare für Pharmaunternehmen, die schon einiges im Bereich Lean gemacht haben. Ich kann mir vorstellen, dass wir dann komplette Klassen einzelner Pharmaunternehmen bei uns zur Ausbildung in der Lernfabrik empfangen werden.

*Gut, das Lean Enterprise Institut führt die Kurse durch. Wer sind die Lehrpersonen?*

B. PRÖSCHEL: Trainer sind wir und weitere Persönlichkeiten aus der Pharmaindustrie. Alle Angehörigen unseres Lehrkörpers sind Leute, die in der Industrie reiche Erfahrungen gesammelt haben. Sie werden unterstützt vom Werkzeug- und Maschinenlabor (WZL) der RWTH Aachen.

*Nimmt ein Teilnehmer einmal an einem Kurs teil und dann ist diese Ausbildung für ihn abgeschlossen? Oder muss er eine Reihe von Folgeseminaren absolvieren?*

B. PRÖSCHEL: Es gibt eine zertifizierte Ausbildung zum Lean Senior Expert. Für diese Ausbildung sind insgesamt acht Themenblöcke, also eine abgestufte Ausbildung vorgesehen. Unter insgesamt fünfzehn verschiedenen Seminarthemen gibt es Kernthemen zur Produktion, Administration und allgemeinen Managementthemen. Wer im Produktionsbereich oder nahe der Entwicklung tätig ist, sollte vorteilhafterweise auch Informationen aus dem Gebiet der Lean Innovation vermittelt bekommen. Wer mehr im Bereich Planung und Steuerung unterwegs ist, für den gibt es das Thema Lean Administration. Aus der Summe der Themenfelder ergibt sich dann das Lean Business System.

*Eine Frage an Herrn Joost: Wir sprachen bislang von Ihrer Fachhochschule Nordwestschweiz, bzw. deren Hochschule für Life Sciences. Sind OPEX und Lean Ihre Domäne oder ist das auch bei den pharmazeutischen Wissenschaften der Universitäten und der ETH anzutreffen?*

B. JOOST: Nach meinem Kenntnisstand ist eine solche Produktionsnähe an den angesprochenen Instituten mehrheitlich (noch) kein Thema. Mir scheint, dass an diesen Instituten häufig produktorientiert gearbeitet wird, wobei Fragen zur Qualität des pharmazeutischen Produkts, wie es in den Körper gelangt oder wie es wirkt im Vordergrund stehen. Bei uns in der pharmazeutischen Verfahrenstechnik hier an der Fachhochschule stehen Themen rund um die Produktion pharmazeutischer Produkte im Vordergrund.

*Herr Joost, das war ja geradezu ein schönes Schlusswort. Jetzt möchte ich Herrn Werani auch noch Gelegenheit geben zu einer abschliessenden Bemerkung.*

J. WERANI: Das fällt mir leicht, in dem ich meinen Kollegen bestens für ihre Mitwirkung an diesem Gespräch danke. Und Ihnen, Herr Wüst, danke ich für Ihre Bereitschaft, uns die bewährte Plattform von SWISS PHARMA zur Verfügung zu stellen, damit wir unser Thema Ihrer Leserschaft näher bringen können. ♦



**M. PRESCHA & SOHN AG**  
 Novartis auditiert Filterkonfektion  
 4132 Muttenz www.prescha.ch 061 461 66 10

**IMPRESSUM**

**Verlag, Abonnemente, Anzeigen:**  
 VERLAG DR. FELIX WÜST AG  
 In der Hinterzelg 4 • CH-8700 Küsnacht ZH  
 Telefon 0041 (0)44 918 27 27 • Telefax 0041 (0)44 918 29 70  
 E-Mail: felixwuest@bluewin.ch

**Redaktion:**  
**a) Allgemeiner Teil:** Dr. rer. publ. Felix Wüst  
**b) Wissenschaftlicher Teil:**  
 Schweizerische Gesellschaft der Pharmazeutischen Wissenschaften (SGPhW)  
 Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Hans Leuenberger, Institut für industrielle Pharmazie, Ifiip GmbH, Birsigstrasse 79, Postfach, CH-4054 Basel

© by VERLAG DR. FELIX WÜST AG • CH-8700 Küsnacht ZH  
 Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, beim Verlag.  
 Nachdruck, Vervielfältigung und Verbreitung, auch auszugsweise, in allen Formen wie Mikrofilm, Xerografie, Mikrofiche, Mikrocard, Offsetdruck usw. sowie durch Film, Funk und Fernsehen, fotomechanische Wiedergabe, Tonträger jeder Art, Einspeicherung und Rückgewinnung in Datenverarbeitungsanlagen aller Art sind verboten.  
 Nachdruck von Beiträgen, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages. Mit Autorennamen gekennzeichnete Beiträge stehen ausserhalb der Verantwortung der Redaktion. Sie geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder.

**Im VERLAG DR. FELIX WÜST AG erscheinende Zeitschriften**

**Bestellung von Einzelheften**  
 Preis pro Exemplar in der Regel CHF 50.– exkl. MwSt. und zuzügl. Versandkosten.  
 Bei grösseren Ausgaben gilt der Preis auf Anfrage bzw. gemäss Angebot.

**Als abonnierte Zeitschrift erscheinender Titel**  
**Auch als Sonderheft (für Firmen, Verbände, Institutionen usw.) möglich**

<b>SWISS PHARMA</b> ISSN 0251-1673	Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique Rivista svizzera per l'industria farmaceutica
---------------------------------------	---

**Abonnemente für SWISS PHARMA**

CHF 290.– + Versandkosten	Schweiz: CHF 40.– Europa: CHF 60.– Airmail: CHF 200.–
---------------------------	---

**In unregelmässigen Abständen als Sonderhefte (für Firmen, Verbände usw.) aufgelegte Titel (keine Abonnemente)**

Die hiernach aufgeführten Zeitschriften sind keine Periodika; sie können demnach nicht abonniert werden. Die einzelnen Ausgaben erscheinen in unregelmässigen Abständen im Auftrag von Firmen, Verbänden, Institutionen («Corporate Publishing») oder als Spezialausgaben des Verlages im Vorfeld besonderer Veranstaltungen.

<b>SWISS BIOTECH</b> ISSN 0253-9675	Schweizerische Zeitschrift für Biotechnologie Revue suisse de biotechnologie Rivista svizzera di biotecnologia
<b>SWISS MED</b> ISSN 0251-1665	Schweizerische Zeitschrift für Medizin und medizinische Technik Revue suisse de médecine et de technique médicale Rivista svizzera di medicina e tecnica medica
<b>SWISS DENT</b> ISSN 0251-1657	Schweizerische Zeitschrift für orale Präventiv- und Kurativmedizin Revue suisse d'odontostomatologie préventive et thérapeutique Rivista svizzera di odontologia e stomatologia preventiva terapeutica
<b>SWISS VET</b> ISSN 0254-6337	Schweizerische Zeitschrift für Veterinärmedizin Revue suisse de médecine vétérinaire Rivista svizzera di medicina veterinaria
<b>SWISS FOOD</b> ISSN 0251-1687	Schweizerische Zeitschrift für die Nahrungsmittelindustrie Revue suisse pour l'industrie alimentaire Rivista svizzera per l'industria alimentare
<b>SWISS CHEM</b> ISSN 0251-1703	Schweizerische Zeitschrift für die chemische Industrie Revue suisse pour l'industrie chimique Rivista svizzera per l'industria chimica
<b>SWISS CONTAMINATION CONTROL</b> ISSN 1011-6710	Schweizerische Zeitschrift für Reinraumtechnik Revue suisse pour la prévention de la contamination Rivista svizzera per il controllo della contaminazione ambientale
<b>SWISS MATERIALS</b> ISSN 1013-4476	Schweizerische Zeitschrift für Materialwissenschaft und Technologie Revue suisse pour la science et la technologie des matériaux Rivista svizzera per la scienza e la tecnologia dei materiali

**Prepress und Druck**

Bubenberg Druck- und Verlags-AG • Monbijoustrasse 61 • Postfach • CH-3001 Bern  
 E-Mail: wuest@bubenberg.ch

# Neue GMP-Kompendien der Weltgesundheitsorganisation WHO – auch für die Herstellung steriler Arzneimittel\*

Dr. Hans H. Schicht, Zumikon/Schweiz

**Ende Mai 2010 ist der Jahresbericht 2010 der WHO über Spezifikationen zur Qualitätssicherung pharmazeutischer Präparate erschienen. In ihm verdienen zwei Kompendien, hervorgehoben zu werden: die Neufassung der GMP-Leitlinie für die Herstellung steriler Arzneimittel und eine weitere – neu erarbeitete – über Produkte, die Gefahrstoffe enthalten. Nach einem Gesamtüberblick über die WHO-Aktivitäten in der pharmazeutischen Qualitätssicherung werden beide Leitlinien in ihren Grundzügen vorgestellt. Bei der Leitlinie zur Sterilherstellung verdienen die Festlegungen besondere Hervorhebung, die über diejenigen im Anhang 1 zum GMP-Leitfaden der Europäischen Union hinausgehen bzw. von diesen abweichen. Die Richtlinie über Gefahrstoffe hat auf der Ebene Europäische Union kein direktes Pendant.**

## Die WHO im Überblick

Die Weltgesundheitsorganisation WHO (*World Health Organization*) ist als spezialisierte Körperschaft der Vereinten Nationen UNO verantwortlich für das Gesundheitswesen in allen seinen Ausprägungen [1, 2]. Gegründet 1948 mit Sitz in Genf und mit 193 Staaten als Mitgliedern, übernahm sie das frühere Mandat der Gesundheitsorganisation des Völkerbunds der Zwischenkriegszeit. Die WHO definiert gesundheitspolitische Ziele, koordiniert die internationalen Bemühungen zur Überwindung von Infektionskrankheiten und fördert Programme zu ihrer Behandlung und Prävention. Es ist ihr gelungen, die Pockenplage auszumerzen, und sie hat sich zum Ziel gesetzt, in den nächsten Jahren dies auch bei der Kinderlähmung zu erreichen. Die WHO überwacht und beurteilt gesundheitliche Trends; ein Beispiel ist hier die hoffentlich überwundene Grippeinfektion mit dem H1N1-Virus, die im abgelaufenen Jahr viel – vielleicht zu viel – Aufregung verursachte. Auch publiziert sie umfassende Statistiken zu Fragen der Gesundheit und bietet ihren Mitgliedsstaaten technische Unterstützung in Angelegenheiten der Gesundheit an. In den letzten Jahren hat sie sich nicht zuletzt auch als treibende Kraft im Kampf gegen das Nikotin profiliert. Sie unterstützt des Weiteren die Entwicklung sicherer und wirksamer Impfstoffe, Diagnostika und Arzneimittel.

## GMP-Festlegungen für die Arzneimittelherstellung

Ein Kernanliegen der WHO ist auch die weltweite pharmazeutische Qualitätssicherung. Dazu gibt sie nicht nur GMP-Leitfäden heraus, sondern setzt auch Regeln für Inspektionstätigkeiten und für die Anforderungen an die dafür zuständigen Inspektionsbehörden. Mehr als 100 Schwellen- und Entwicklungsländer stützen ihr GMP-Wesen auf die Festlegungen der WHO ab. Die Ziele sind ehrgeizig: die Pharmaindustrien der Länder, die sich auf die WHO-Regularien abstützen, sollen befähigt werden, auf dem Weltmarkt als gleichberechtigte Partner mitzuspielen. Das erfordert in letzter Konsequenz, dass die WHO-Leitfäden auch den Ansprüchen der GMP-Kompendien der am höchsten entwickelten Industrienationen genügen müssen, dass sie also unter anderem sowohl die Kriterien der Inspektionsbehörden der Europäischen Union als auch der FDA zu erfüllen haben.

Die Erstveröffentlichung der GMP-Regularien der WHO erfolgt in der Reihe der *WHO Technical Reports* unter dem Titel *WHO Committee on specifications for pharmaceutical preparations*, die in Jahresrhythmus im Monat Mai erscheinen, unmittelbar anschließend an die Generalversammlung der WHO. So ist im Mai 2010 der 44. Bericht dieses Komitees erschienen [3]. In diesen *Technical Reports* sind die neu erschienenen WHO-Regularien jeweils als Anhänge zu finden, zum Beispiel im diesjährigen Bericht die Neufassung eines GMP-Leitfadens für die Produktion steriler Arzneimittel als Anhang 4 [4] und eine neu erarbeitete GMP-Leitlinie ohne Vorgänger für Gefahrstoffe in Arzneimitteln [5] als Anhang 3.

Etwa alle drei bis fünf Jahre werden diese Monographien zu einem Sammelband zusammengefasst; der letzte davon ist 2007 erschienen [6]. **Tabelle 1** vermittelt einen Überblick über seinen Inhalt, soweit es sich dabei um GMP-Kompendien handelt. Es fällt auf, dass auch Themen Gegenstand umfassender GMP-Regularien sind, die kein Pendant beispielsweise in der GMP-Literatur der Europäischen Union haben. So ist eine der Monographien – mit 43 Seiten Umfang – den raumlufttechnischen Anlagen für nichtsterile pharmazeutische Darreichungsformen gewidmet [7]. Der Grund dafür dürfte mit den spezifischen Gegebenheiten von Planung und Bau raumlufttechnischer Anlagen in Entwicklungs- und Schwellenländern zusammenhängen: der Anlagenbau dieser Länder ist mehr auf Büro- und Hotelbauten fokussiert und mit den spezifischen Anforderungen pharmazeutischer Produktionsgebäude weniger vertraut. So enthält die Monographie beispielsweise ein umfassendes Glossar mit Definitionen der relevanten Begriffe der pharmazeutischen Qualitätssicherung und der Reinraumtechnik, Begriffe also, die dem unspezialisierten Raumlufttechniker in der Regel nicht geläufig sind. Behandelt werden anschliessend die pharmazeutischen Schutzziele für Produkt und Personal, die reinraumtechnischen Betriebszu-

\* Erstveröffentlichung in «pharmind™ – Die pharmazeutische Industrie», Heft 1/2011. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der ECV – Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf (D).



**WHO-GMP-Leitfäden: Allgemeine Grundlagen für Pharmaprodukte**

- Qualitätsmanagement in der Arzneimittelindustrie: Philosophie und grundlegende Elemente
- Raumluftechnische Anlagen für nichtsterile pharmazeutische Darreichungsformen
- Validierung
- Wasser für pharmazeutische Nutzung

**WHO-GMP-Leitfäden: Ausgangsstoffe**

- Wirkstoffe (Arzneisubstanzen im Grossmasstab)
- Pharmazeutische Hilfsstoffe

**WHO-GMP-Leitfäden: Spezifische Pharmaprodukte**

- Sterile Pharmaprodukte
- Biologische Arzneimittel
- Pharmazeutische Untersuchungsprodukte für klinische Tests am Menschen
- Herstellung pflanzlicher Arzneimittel
- Radiopharmaka

Tabelle 1: Die GMP-Inhalte des WHO-Sammelbands 2007: Qualitätssicherung von Pharmaprodukten

stände (*as built, at rest, in operation*), die Erzeugung einer turbulenzarmen Verdrängungsströmung sowie die für pharmazeutische Anwendungen optimalen Luftdurchlässe zur Erzeugung einer turbulenten Luftströmung, Massnahmen zur Beherrschung der Kreuzkontamination und die Konzepte, wie Räume unterschiedlicher Reinheitsanforderungen voneinander getrennt werden können. Druckstufenoptionen, Schleusenkonzepte, das Containmentprinzip, aber auch Umweltschutzaspekte einschliesslich der Reinigung unzulässig kontaminierter Abluft werden behandelt, sowie die pharmakompatible Konzipierung raumluftechnischer Anlagen und deren Erst-Inbetriebnahme, Qualifizierung und Wartung. Ungewöhnlich für eine GMP-Monographie, aber zielpublikumsgerecht ist ihre grosszügige Illustration mit schematischen Darstellungen aller Art. Die Überarbeitung dieser Richtlinie ist eingeleitet worden [8]. Unter den im Sammelband [6] zusammengefassten Leitfäden figuriert auch einer, welcher der Herstellung steriler Arzneimittel gewidmet ist [9]. Diese Fassung war im *WHO Technical Report no. 902* [10] aus dem Jahre 2002 als Anhang 6 erstmals erschienen, zu einer Zeit also, als in den USA für die aseptische Herstellung noch die FDA-Richtlinie vom Juni 1987 [11] und in der Europäischen Union der Anhang 1 für die Herstellung steriler Arzneimittel in der Fassung von 1996 [12] in Kraft war. Seither ist auf Ebene FDA die *Guidance for Industry* für die aseptische Herstellung von Arzneimitteln von 2004 erschienen [13], und in Europa die Neufassung 2008 [14] des Anhangs 1. Der Ersatz der im Sammelband [6] abgedruckten Fassung des WHO-Leitfadens für die Sterilherstellung war also mehr als überfällig. Im Pflichtenheft zur Neufassung dieses Leitfadens war vorgegeben worden, ihn nicht nur auf den geltenden EU-GMP-Leitfaden abzustützen, sondern auch auf diejenigen von anderen Wirtschaftsräumen, wie z. B. von Japan und den USA, sowie auf die ISO-Normen der Reinraumtechnik und die Empfehlungen des *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme PICIS* der *Pharmaceutical Inspection Convention PIC*. Diesen Vorgaben genügend, lehnen sich die textlichen Grundformulierungen zwar oft wörtlich an den Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden an, jedoch wird der Text immer wieder durch Einschübe aus anderen Quellen sowie durch neuformulierte Abschnitte ergänzt. Anerkennung verdient auch, dass Fachbegriffe konsequent auf die ISO-Normenreihe Reinraumtechnik abgestützt sind. Diese Begriffe samt Definitionen sind in der ISO 14644-6 [15] zusammengefasst. So findet man für die turbulenzarme Verdrängungsströmung ausschliesslich

den physikalisch korrekten Begriff *unidirectional airflow*: nach dem unglücklichen, im Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden so konsequent missbrauchten *laminar airflow* sucht man vergebens.

Leider fehlt ein Kapitel *Begriffe und Definitionen*, so dass man diesbezüglich gezwungen ist, beispielsweise auf die erwähnte ISO 14644-6 zurückzugreifen.

**Sterilrichtlinie: Bemerkenswertes**

Wenn nachstehend vom Anhang 1 die Rede sein wird, so ist damit immer die geltende Fassung [14] des Anhangs 1 zum GMP-Leitfaden der Europäischen Union gemeint. Im Vergleich der WHO-Leitlinie zur Sterilherstellung mit diesem fällt die total unterschiedliche Gliederung auf: vom Grundlegenden im Sinne einer Präambel und den Festlegungen zur Qualitätskontrolle hin zu den Fachthemen (**Tabelle 2**). Diese Gliederung ist weitgehend deckungsgleich mit derjenigen der Vorgängerausgabe [9] der neu überarbeiteten WHO-Leitlinie. Letztendlich ist aber alles, was im Anhang 1 geregelt ist, auch in der WHO-Leitlinie geregelt; ergänzend kommt aber so manches hinzu, insbesondere aus der *Guidance for Industry* der FDA [13] über die aseptische Herstellung.

**Qualitätskontrolle**

Während im Anhang 1 die Festlegungen zur Qualitätskontrolle erst im Schlusskapitel zu finden sind (§ 125–127), stehen sie in der WHO-Richtlinie bereits im Kapitel 2 und sind ausführlicher gehalten. Über den Anhang 1 hinaus gehen die Festlegungen zur Sicherstellung der Produktequalität durch die Validierung des Sterilisationszyklus bei endsterilisierten Produkten oder der Prozess-Simulationen (*media fills*) bei der aseptischen Herstellung. Im Gegensatz zum Anhang 1 findet auch die parametrische Freigabe kurz Erwähnung, die im EU-GMP-Leitfaden Gegenstand des eigenständigen Anhangs 17 [16] ist. Neu im WHO-Leitfaden über die Sterilherstellung ist auch der Hinweis auf die mikrobiologischen Schnellverfahren und ihre Validierung.

**Betriebshygiene**

Über die Festlegungen im Anhang 1 hinaus fordert der WHO-Leitfaden (§ 3.3), dass das Desinfektionsprogramm auch ein Sporizid

1. Allgemeine Betrachtungen
2. Qualitätskontrolle
3. Sanitisierung
4. Herstellung steriler Präparate
5. Sterilisation
6. Endsterilisierung
7. Aseptische Verarbeitung und Sterilisation durch Filtrierung
8. Isolatortechnologie
9. Blow/fill/seal-Technologie
10. Personal
11. Räumlichkeiten
12. Ausrüstungen
13. Fertigstellung (Finishing) von Sterilprodukten
Literaturnachweis

Tabelle 2: Inhalte des GMP-Leitfadens der WHO für sterile Pharmaprodukte

einschliessen soll, womit berücksichtigt ist, dass die meisten Desinfektions-Substanzen wirkungslos gegen Sporen sind.

### Herstellung von Sterilpräparaten

In diesem 10-seitigen Hauptkapitel des Leitfadens wird einleitend die Raumklassifizierung ausführlich und eng an den Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden angelehnt behandelt. Dass sich der Text hier auf diesen abstützt, ist nachvollziehbar: mit seinen Festlegungen sowohl für Partikel  $\geq 0,5 \mu\text{m}$  als auch für solche  $\geq 5 \mu\text{m}$  sowie für die Betriebszustände *at rest* und *in operation* sind diese deutlich umfassender als beispielsweise im FDA-Pendant [13]. Sie genügen damit den Auflagen sowohl der EU als auch der FDA und somit auch dem WHO-Ziel, die Anwender des WHO-GMP-Leitfadens im internationalen Konkurrenzkampf als gleichberechtigte Partner zu qualifizieren.

Eine grundlegende Abweichung von den Festlegungen im Anhang 1 ist hinsichtlich des quantitativen Nachweises einer turbulenzarmen Verdrängungsströmung (*unidirectional airflow*) in A-Bereichen zu melden. Gemäss WHO-Leitfaden ist (§ 4.3) der Nachweis einer homogenen Luftgeschwindigkeit im Richtwertbereich 0.36–0.54 m/s auf einer Ebene 15–30 cm unterhalb des endständigen HEPA-Filters bzw. Laminarisors zu erbringen – in Übereinstimmung mit den Festlegungen in der ISO 14644-3 über Prüfverfahren [17]. Auf Arbeitshöhe sollte die Luftgeschwindigkeit 0.36 m/s nicht unterschreiten; die Gleichförmigkeit der Strömung und ihre Fähigkeit, freigesetzte Kontaminationen direkt abzuschwemmen, sollte durch Strömungsvisualisierung belegt werden.

Diese Festlegung lehnt sich sinngemäss an diejenige der FDA an: die Forderung in § 3 von Anhang 1, den Geschwindigkeitsnachweis auf Arbeitshöhe zu erbringen und dortselbst auch noch die «Laminarität» der Strömung nachzuweisen, steht im Widerspruch mit Gesetzen der Physik. Die Festlegungen der WHO hingegen tragen den physikalischen Gegebenheiten korrekt Rechnung.

Die WHO fordert des Weiteren (§ 4.5) in A-Bereichen einen Lecktest der installierten endständigen HEPA-Filter gemäss ISO 14644-3 [17]. Empfohlen wird – so wie es auch die FDA vorschreibt – diesen Test alle 6 Monate zu wiederholen, maximal aber darf das Zeitintervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Prüfungen den Zeitraum von 12 Monaten nicht überschreiten. Hinsichtlich des Prüfaerosols werden keine spezifischen Auflagen gemacht, mit Ausnahme der Forderung, dass es mikrobiologisches Wachstum nicht unterstützen soll. Reparaturen von HEPA-Filtern beim Produzenten oder vor Ort sind zulässig, vorausgesetzt, dass hinsichtlich der Ausdehnung der reparierten Fläche sowie der Reparaturprozeduren die Empfehlungen der ISO 1822-4 befolgt werden. (Hier hat sich in den WHO-Leitfaden ein Fehler eingeschlichen: eine ISO 1822-4 existiert nicht; stattdessen müsste es heissen: EN 1822-4 [18]. In dieser sind in der Tat die Kriterien für eine Reparatur von HEPA-Filtern (beim Hersteller oder auf der Baustelle) spezifiziert. Im Literaturverzeichnis der WHO-Leitlinie figuriert anstelle der oben aufgeführten nicht-existenten ISO-Norm die ISO 14644-4 [19] über Planung, Bau und Erstinbetriebnahme von Reinräumen, in welcher die Reparatur von HEPA-Filtern nicht angesprochen wird.)

Im Anhang 1 dagegen bleibt der Lecktest von installierten endständigen HEPA-Filtern unerwähnt. Empfohlen wird dieser Test jedoch in der PIC/S PI 032-2 [20], welche kommentiert, wie die Neuerungen in der Fassung 2008 des Anhangs 1 zum EG-GMP-Leitfaden zu interpretieren seien.

Hinsichtlich der Raumklassifizierung verweist die WHO – in Einklang mit § 4–5 des Anhangs 1 – auf die ISO 14644-1 [21]. Sie präzisiert aber (§ 4.6.2) darüber hinaus die Festlegungen zum minimalen Probenahmenvolumen, zur minimalen Probenahmedauer sowie mit einer Mindestanzahl von 3 auch zur Mindestanzahl der Probenahmeorte pro Raum bzw. Reinluftgerät.

Was das Monitoring luftgetragener Partikel in Reinräumen und Reinluftgeräten betrifft, so folgen die WHO-Festlegungen weitestgehend denjenigen im Anhang 1. Jedoch wurde auf spezifische Aussagen zum Monitoring von Partikeln  $\geq 5 \mu\text{m}$  verzichtet, deren Erfassung kurze Distanzen zwischen Probenahmeort und Streulicht-Partikelzähler erfor-

dert und somit den finanziellen Aufwand für das Partikelmonitoring nicht unerheblich erhöhen kann. Hier lehnen sich die WHO-Festlegungen in § 4.7 an diejenigen der FDA [11] an, weichen aber grundlegend von denjenigen in § 13 des Anhangs 1 ab: dieser legt bekanntlich grossen Wert gerade auch auf die Erfassung der Partikel  $\geq 5 \mu\text{m}$ .

Die Festlegungen für die Bestimmung der Erholzeit wurden gegenüber denjenigen in § 14 des Anhangs 1 im WHO-Leitfaden präzisiert mit der Aussage (§ 4.7.6), dass dieser Nachweis gestützt auf die ISO 14644-3 durchgeführt werden soll. Dabei sei als Erholzeit das Zeitintervall zu betrachten, in welchem die Partikelkonzentration ausgehend von einem erhöhten Anfangswert um den Faktor 100 abklingt.

Auch beim mikrobiologischen Monitoring geht die WHO über die Festlegungen im Anhang 1 hinaus, indem (§ 4.9) über das Setzen von Alarm- und Aktionsgrenzen hinaus auch die Trendüberwachung der mikrobiologischen Daten angesprochen wird. Dieser Begriff bleibt im analogen § 20 des Anhangs 1 unerwähnt, obwohl solche Analysen in den Pharmaindustrien der industrialisierten Länder ja eine Selbstverständlichkeit sein sollten. Aber kann man das in den Schwellen- und Entwicklungsländern so ohne weiteres voraussetzen?

### Sterilisierung und Endsterilisierung

Dem Text des Kapitels *Sterilisierung* ist eine Präambel vorangestellt (§ 5.1), welche klar festhält, dass wenn immer möglich eine Endsterilisierung des abgefüllten Produkts in seinem Primärbehältnis der Vortritt gegeben werden sollte. Solche Präambeln werden sich wie ein roter Faden durch den ganzen weiteren Text des WHO-Leitfadens ziehen. Sie verleihen diesem eine pädagogische Dimension, die durch die Ausrichtung des Leitfadens auf die Schwellen- und Entwicklungsländer gerechtfertigt ist, denen die Hintergründe der GMP-Festlegungen noch nicht so vertraut sein dürften wie den hochindustrialisierten Ländern.

Ansonsten lehnen sich die beiden Kapitel *Sterilisierung* und *Endsterilisierung* eng an die Festlegungen im Anhang 1 an.

Im Kapitel *Endsterilisierung* tritt anstelle des Abschnitts *Aethylenoxid-Sterilisation* (§ 104 ff. im Anhang 1) im WHO-Leitfaden ein breiter angelegter Abschnitt *Sterilisation durch Gase und Dämpfe* (§ 6.4 ff.), in welchem explizit auch dampfförmiges Wasserstoffperoxid angesprochen wird, dem ja in Zusammenhang mit Isolatoren, aber auch bei der Raumdekontamination heute ein hoher Stellenwert zukommt.

### Aseptische Herstellung und Sterilfiltrierung

Diesem Kapitel entspricht im Anhang 1 der Abschnitt *Filtration von Arzneimitteln, die nicht im Endbehältnis sterilisiert werden können*. Bevor jedoch der WHO-Leitfaden auf die Sterilfiltrierung im Einzelnen eingeht, wird wieder im Sinne einer Präambel das Ziel der aseptischen Herstellung definiert als (§ 7.1) *die Aufrechterhaltung der Sterilität eines Produkts, das aus Komponenten zusammengefügt wird, die mittels einer der im Leitfaden beschriebenen Methoden sterilisiert worden sind*. Ansonsten lehnen sich die Festlegungen eng an den Anhang 1 an.

### Isolator- und Blow/Fill/Seal-Technologie, Personal, Räumlichkeiten

Auch die Ausführungen zur Isolatortechnologie, zur Blow/Fill/Seal-Technologie, zum Personal und zu den Räumlichkeiten lehnen sich eng an den Anhang 1 an, wenn man von der jeweils vorangestellten WHO-spezifischen Präambel absieht. Diese hält beispielsweise im Falle der Räumlichkeiten fest (§ 11.1), dass *diese soweit möglich so zu gestalten seien, dass der unnötige Zutritt durch Überwachungs- und Kontrollpersonal vermieden wird*. Und dann folgt im Falle der Räumlichkeiten eine Empfehlung, der man nur zustimmen kann: *Bereiche der Raumklassen A und B sollten so gestaltet sein, dass alle Tätigkeiten von aussen beobachtet werden können*.

Deutlich detaillierter als im Anhang 1 (dort § 51–52) sind die Ausführungen zu den Umkleieräumen bzw. Personalschleusen. Der Klassensprung zwischen Ein- und Austritt sollte (§ 11.7) nicht mehr

als eine Raumklasse betragen (also D → C, C → B und nicht direkt D → B). Personalschleusen sollten genügend gross dimensioniert sein, um den Umkleidevorgang nicht zu beeinträchtigen, und mit Spiegeln ausgestattet, so dass der korrekte Sitz der Kleidung überprüft werden kann.

Solche Festlegungen mag man in hochentwickelten Ländern als überflüssig abtun – aber sind sie das auch dort, wo man mit pharmazeutischer Reinraumtechnik noch weniger vertraut ist? Unterdimensionierte Schleusen sind ja auch in Industrieländern traurige Realität...

Strengere Anforderungen als der Anhang 1 setzt die WHO (§ 11.8) hinsichtlich der Schleusentüren. Während dieser in § 52 Gegenverriegelung **oder** einen visuellen bzw. akustischen Alarm fordert, schreibt die WHO Gegenverriegelung **und** Alarm vor.

Neu ist die Festlegung (§ 11.12), den unnötigen Zugang zu den kritischen Abfüllbereichen der Raumklasse A durch physische Barrieren einzuschränken. Im Klartext sind hier die RABS-Konzepte angesprochen, also die *Restricted Access Barrier Systems* (siehe z. B. *Rauschnabel* [22]).

**Ausrüstung**

Auch hinsichtlich der Ausrüstung greifen die WHO-Festlegungen punktuell über diejenigen im Anhang 1 hinaus. So wird explizit gefordert (§ 12.2), dass Prozesseinrichtungen, die für Sterilprodukte Verwendung finden, sterilisierbar sein sollten, mit Dampf, trockener Hitze oder anderen im Leitfaden erwähnten Verfahren. Bei der Zirkulation von Wasser für Injektionszwecke wird (§ 12.6) nicht nur die Heisszirkulation, sondern auch eine solche bei Temperaturen von nicht mehr als 4°C zugelassen.

**Finishing steriler Produkte**

Die Festlegungen zu diesem Thema in § 12.1–12.6 des WHO-Leitfadens sind nahezu wörtlich identisch mit denjenigen im Anhang 1 (dort § 116–124). Die in dessen § 116 geregelte Spezialsituation von noch nicht vollständig verschlossenen Behältnissen, die später

1. Einführung
2. Allgemeines
3. Glossar
4. Risikobeurteilung
5. Produktschutz
6. Ausrüstungen zum Personenschutz sowie Atemluftsysteme
7. Umgebungsschutz
8. Baulicher Layout
9. Raumluftechnische Anlagen
10. Luftaufbereitungsgeräte
11. Gehäuse für sicheren Filterwechsel
12. Personal-Dekontaminationssysteme
13. Abwasserbehandlung
14. Wartung
15. Qualifizierung und Validierung

Tabelle 3: Inhalte des GMP-Leitfadens der WHO für Pharmaprodukte, die Gefahrstoffe enthalten

einer Gefriertrocknung unterzogen werden sollen, bleibt im Kapitel *Finishing* des WHO-Leitfadens ausgeklammert. Die WHO spricht diese Thematik lediglich in § 4.19 an, der identisch ist mit § 34 des Anhangs 1.

**Fazit**

Die Neufassung des WHO-Leitfadens für die Herstellung steriler pharmazeutischer Produkte bringt so manche FDA-Festlegung ergänzend in die Regulierungen ein. Generell aber übernimmt sie, weitgehend ganz oder fast wörtlich, die Festlegungen des Anhangs 1. In einem Punkt jedoch weicht sie grundlegend und in prinzipieller Hinsicht von den Festlegungen im Anhang 1 ab, nämlich beim Stellenwert der Partikel ≥ 5 µm im Rahmen des Monitorings luftgetragener Partikel. Der Anhang 1 legt auf die Erfassung auch dieser Makropartikel grösstes Gewicht, während der WHO-Leitfaden in Anlehnung an die Politik der FDA von deren Erfassung im Rahmen des Partikelmonitoring Abstand nimmt. WHO und FDA beschränken sich hier auf die Erfassung lediglich der Partikel ≥ 0,5 µm.

*Becker* [23] leitet in seinem Kommentar zu einer Entwurfsfassung der WHO-Leitlinie aus dieser faktischen Anlehnung an die FDA-Position die Hoffnung ab: der WHO-Leitfaden möge eine Diskussion auslösen mit dem Ziel, die Differenzen zwischen Europa und den USA im Partikelmonitoring ein für allemal auszuräumen. Er betont in diesem Zusammenhang, dass die europäischen Behörden bis zum heutigen Tag keine wissenschaftsgestützte Argumentation zu Gunsten der Makropartikel ≥ 5 µm auf den Tisch gelegt haben. Sein Wunsch: der WHO-Leitfaden möge als Brücke zur Konsensfindung zwischen beiden Seiten des Atlantiks dienen. Diesem Wunsch kann man nur zustimmen.

**GMP-Festlegungen für gefahrstoffhaltige Produkte**

Kernziel des WHO-GMP-Leitfadens für pharmazeutische Produkte, die Gefahrstoffe wie Hormone, Steroide oder Zytotoxine enthalten, ist es, umfassende Festlegungen zu treffen nicht nur für den Produktschutz, sondern insbesondere auch für den Personen- und Umgebungsschutz. Damit greift er über den üblichen Umfang von GMP-Leitfäden weit hinaus. Inhaltlich ist er damit weniger mit üblichen GMP-Leitfäden vergleichbar, sondern eher mit den Richtlinien der amerikanischen *National Institutes of Health NIH* über Sicherheits- und Hochsicherheitsgebäude für den Umgang mit hochansteckenden Mikroorganismen oder rekombinanten DNA-Molekülen [24]. **Tabelle 3** präsentiert eine Inhaltsübersicht.

Grundlage für die jeweils zu treffenden Vorkehrungen und Massnahmen aller Art soll eine Risikobeurteilung sein (Kapitel 4 des Leitfadens). Deren Ziel ist nicht zuletzt die Abgrenzung, welche Phasen der Produktherstellung auf Grundlage des hier vorgestellten WHO-GMP-Leitfadens zu regeln sind. Was die Risiken für die Umwelt betrifft (Kap. 7), so ist dabei nicht nur die luftgetragene Kontamination zu beurteilen, sondern auch die Einleitung von Abwässern in den Vorfluter.

**Zum Personenschutz**

Hinsichtlich des Personenschutzes ist (Kap. 6) insbesondere auch den maximal zulässigen Arbeitsplatzkonzentrationen der Gefahrenstoffe Rechnung zu tragen, wobei betreffend MAK-Werten und sonstigen Anforderungen des Arbeitsschutzes auf die nationale und übernationale Gesetzgebung abzustellen ist.

Im Folgenden widmet sich der Leitfaden in seinem Kapitel 6 ausführlich der persönlichen Schutzausrüstung und Schutzkleidung einschliesslich, wo erforderlich, der Bereitstellung von Atemluft. Letztere kann entweder aus einer zentralen Atemluftanlage bezogen oder durch eine autarke Atemluftversorgung bereitgestellt werden; in manchen Fällen kann auch eine dicht sitzende Gesichtsmaske mit HEPA-Filterpatrone genügen. Zentrale Atemluftsysteme müssen für den Fall eines vollständigen oder teilweisen Ausfalls über geeignete *Back-up*-Einrichtungen verfügen.



Weiter hinten im Leitfaden (Kap. 12) wird dann auf die Dekontamination verunreinigter Arbeitskleidung eingegangen, die beispielsweise mit Hilfe geeigneter Duschvorrichtungen erfolgen kann. Für die sichere Entsorgung bzw. Wiederaufbereitung kontaminierter Kleidung sind angemessene Vorkehrungen zu treffen, die ihrerseits keine Gefährdungen von Personen und Umwelt auslösen dürfen.

### Räumlichkeiten und Ausrüstung

Räumlichkeiten (Kap. 8) sind nach dem Containment-Prinzip zu gestalten. Dazu gehören Schleusen und Durchreichen, Gerätschaften zur Dekontamination, Druckkaskaden sowie eine reinigungsfreundliche Bauausführung. Gefordert wird des Weiteren eine dichte Gebäudehülle sowie überall dort, wo die Raumluft mit Schadstoffaerosolen kontaminiert sein kann, die kontinuierliche Aufrechterhaltung eines Unterdrucks gegenüber der Aussenatmosphäre.

### Raumlufttechnische Anlagen und Luftaufbereitung

Besonders umfassend werden in Kapitel 9 die Anforderungen an die raumlufttechnische Anlagen spezifiziert. Hinsichtlich der Grundlagen wird auf den WHO-GMP-Leitfaden für raumlufttechnische Anlagen für nichtsterile pharmazeutische Darreichungsformen [8] verwiesen. Darauf aufbauend werden Festlegungen getroffen beispielsweise hinsichtlich Redundanzen, Alarmierungen, die kontinuierliche Aufrechterhaltung der Unterdrücke auch beim Anfahren und Herunterfahren der Anlage sowie deren Betrieb mit 100% Aussenluft wo immer möglich. Der Austausch von HEPA-Filtern, die im Abluftsystem installiert sind, muss den Anforderungen des Personenschutzes Rechnung tragen, beispielsweise durch Installation derselben in *Bag-in-bag-out*-Gehäuse. Darüber hinaus ist auch, soweit erforderlich, der Schutz der Räumlichkeiten gegen das unkontrollierte Eindringen von aussenluftgetragenen Kontaminationen sicherzustellen. Zuluftseitige HEPA-Filter sollten endständig angeordnet sein, um eine Verschmutzung der Zuluftkanäle bei einem Ausfall des Zuluftsystems zu verhindern. Der Anschluss der raumlufttechnischen Anlage an eine Notstromversorgung ist zumindest zu prüfen.

Luftaufbereitungsgeräte (Kap. 10) haben auf jeden Fall die Anforderungen gemäss dem bereits erwähnten WHO-GMP-Leitfaden für raumlufttechnische Anlagen [8] zu genügen. Wo sie mit 100% Aussenluft betrieben werden, sollten Massnahmen zur Energierückgewinnung zumindest geprüft werden. Ein allfälliger Umluftbetrieb erfordert personenschutzgerechte HEPA-Filtrierung z. B. mittels des Einbaus der Filter in *Bag-in-bag-out*-Gehäuse. Filtersystemen dieser Art ist ein eigenes ausführliches Kapitel (Kap. 11) gewidmet, in welchem unter anderem auch ein Lecktest der installierten Abluft- bzw. Umluftfilter nach ISO 14644-3 [17] gefordert wird.

Generell sind die Spezifikationen zur Raumlufttechnik einschliesslich der Einrichtungen zur Dekontamination verunreinigter Arbeitskleidung (Kap. 12) sehr ausführlich gehalten, auch hier wohl aus der Überlegung heraus, dass für Architekten sowie für raumlufttechnische Planer und Anlagenbauer der Länder, an die sich die WHO-GMP-Leitfäden in erster Linie richten, der Bau von Spezialgebäuden für den Umgang mit Gefahrstoffen eine seltene Ausnahme darstellt.

Im ausführlichen Glossar (Kap. 3) des Leitfadens werden auch modernste Begriffe wie das *Restricted Access Barrier System* aufgeführt und erläutert. Auch die ISO 14644-1 figuriert unter diesen Begriffen (!), womit zumindest sichergestellt ist, dass die raumraumtechnischen Begriffe und Definitionen in Einklang mit der ISO 14644-6 [15] stehen.

## LITERATUR

- [1] Internet-Website der World Health Organization WHO: <http://www.who.int>.
- [2] World Health Organization. Aus <http://en.wikipedia.org/wiki>.
- [3] WHO Technical Report Series no. 957: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 44<sup>th</sup> report. World Health Organization WHO, Genf (Mai 2010).
- [4] Annex 4: WHO good manufacturing practices for sterile medicinal products. [3], S. 209–234.
- [5] Annex 3: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products containing hazardous substances. [3], S. 192–208.
- [6] Quality assurance of pharmaceuticals – A compendium of guidelines and related materials, vol. 2, 2<sup>nd</sup> updated edition: Good manufacturing practices and inspection. World Health Organization WHO, Genf (2007).
- [7] WHO good manufacturing practices: Main principles for pharmaceutical products – Heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms. [6], S. 58–100.
- [8] Supplementary guidelines on Good Manufacturing Practises for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms – Proposal for revision. Working document QAS/10.342/Rev. 1. World Health Organization WHO, Genf (Juni 2010).
- [9] WHO good manufacturing practices: Specific pharmaceutical products – Sterile pharmaceutical products. [6], S. 215–231.
- [10] WHO Technical Report Series no. 902: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 36<sup>th</sup> report. World Health Organization WHO, Genf (Mai 2002).
- [11] Guideline on sterile drug products produced by aseptic processing. Food and Drug Administration FDA, Rockville MD/USA (Juni 1987).
- [12] Revision of the Annex 1 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice: Manufacturing of sterile medicinal products. European Commission, Brüssel (9. September 1996, Inkraftsetzung 1. Januar 1997).
- [13] Guidance for industry: Sterile drug products produced by aseptic processing – current Good Manufacturing Practice. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (September 2004).
- [14] Annex 1 to the EU GMP guide: Manufacture of sterile medicinal products (14. Februar 2008, Inkraftsetzung 1. März 2009).
- [15] ISO 14644-6: Cleanrooms and associated controlled environments – Part 6: Vocabulary. International Organization for Standardization ISO, Genf (Juli 2007).
- [16] Annex 17 to the EU GMP guide: Parametric release (Inkraftsetzung Januar 2002).
- [17] ISO 14644-3: Cleanrooms and associated controlled environments – Part 3: Test methods. International Organization for Standardization ISO, Genf (Dezember 2005).
- [18] EN 1822-4: Schwebstofffilter (EPA, HEPA und ULPA) – Teil 4: Leckprüfung des Filterelementes (Scan-Verfahren). Europäisches Komitee für Normung CEN, Brüssel (November 2009).
- [19] ISO 14644-4: Cleanrooms and associated controlled environments – Part 4: Design, construction and start-up. International Organization for Standardization ISO, Genf (April 2001).
- [20] PIC/S PI 032-2: Recommendation – GMP Annex 1 revision 2008, interpretation of most important changes for the manufacture of sterile medicinal products. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme PIC/S der Pharmaceutical Inspection Convention PIC, Genf (8. Januar 2010).
- [21] ISO 14644-1: Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness. International Organization for Standardization ISO, Genf (Mai 1999).
- [22] Rauschnabel J.: Zwischen Isolator und Sterilraum – Restricted Access Barrier System (RABS). *Pharm. Ind.* **68** (2006) 6, 767–773.
- [23] Becker M.: WHO draft consultation update: GMP for sterile pharmaceutical products – A commentary on divergence between WHO's proposal and EU Annex 1. *PDA Letter* **45** (2009) 8, 26–28.
- [24] NIH Guidelines for research involving recombinant DNA molecules. National Institutes of Health NIH, Bethesda MD/USA (September 2009).

### Korrespondenz:

Dr. sc. techn. Hans H. Schicht

Langwisstrasse 5

CH-8126 Zumikon/Schweiz

E-Mail: [dr.hans.schicht@bluewin.ch](mailto:dr.hans.schicht@bluewin.ch)

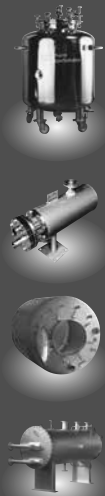
# Zum Beispiel pharma apacoPharm. Perfektion in reinster Form.



**apaco**  
Fernwärme-Stationen  
Expansionstechnik  
Warmwasseraufbereitung  
Wärmetauscher  
Dampferzeuger  
Behälter- und Tanklagerbau  
Pharma-Apparate

**Apaco AG**  
CH-4203 Grellingen  
Telefon 0041 (0)61 745 91 11  
Telefax 0041 (0)61 745 91 29  
E-Mail info@apaco.ch  
www.apaco.ch

Gelebte Schweizer Qualität. +



## NEWS

### Reinraumtechnik bildet einen Schwerpunkt auf der TechnoPharm 2011

- CleanRoomCongress: APV und CONCEPT HEIDELBERG organisieren gemeinsames Weiterbildungsforum
- Cleanroom Village: Sonderfläche für Aussteller bündelt die Bereiche Reinraum- und Steriltechnik

**Die TechnoPharm setzt 2011 (11.–13. 10. 2011 in Nürnberg) einen Schwerpunkt auf die Reinraumtechnik, ohne die kein pharmazeutischer Prozess auskommt. Ergänzend zu dem bereits angekündigten Cleanroom Village werden der ideale Träger der TechnoPharm, die Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutischen Verfahrenstechnik, APV, und CONCEPT HEIDELBERG – Europas führender Weiterbildungs- und Informationsdienstleister auf dem Gebiet der pharmazeutischen Qualitätssicherung und Arzneimittelsicherheit – den offiziellen CleanRoomCongress organisieren.**

Reinraumtechnik ist eine Schlüsseltechnologie in der pharmazeutischen und biopharmazeutischen Industrie. Sie ist wegen der aussergewöhnlichen Anforderungen immer von hoher Innovationskraft und kurzen Innovationszyklen geprägt und damit eine stete Herausforderung für Planer, Anlagenbauer und Betreiber. Diese Technologie, die schon immer Bestandteil der TechnoPharm gewesen ist, rückt 2011 klar in den Fokus der Veranstaltung. Speziell zwei Punkte im vielfältigen Rahmenprogramm der TechnoPharm greifen künftig das Thema auf: das Cleanroom Village und der CleanRoomCongress. «Die Reinraumtechnik ist eine substantielle Anwendung in der Pharmabranche. Gemeinsam mit der APV und CONCEPT HEIDELBERG freuen wir uns,

dieses wichtige Thema in diesem Jahr mit neuen Konzepten aufgreifen zu können», so Claudia Hauser-Vollrath, Projektverantwortliche bei der NürnbergMesse.

#### CleanRoomCongress – Case Studies aus Betreibersicht

Das Motto des neu ins Leben gerufenen CleanRoomCongresses könnte man mit «Aus der Praxis für die Praxis» beschreiben, denn die Organisatoren – APV und CONCEPT HEIDELBERG – werden gezielt Vertreter der führenden Pharmaunternehmen einladen, ihre Umsetzungsbeispiele zu präsentieren. Oliver Schmidt, Geschäftsführer von CONCEPT HEIDELBERG freut sich: «Mit dem Schritt der TechnoPharm einen Schwerpunkt auf die Reinraumtechnik zu legen, wurde endlich eine Lücke geschlossen. Jetzt gibt es eine europäische Leitmesse für die Reinraumtechnik in der Pharmabranche». Dr. Frank Stieneker, Geschäftsführer der APV, ergänzt: «In Zusammenarbeit mit CONCEPT HEIDELBERG wollen wir den führenden Branchentreffpunkt organisieren. Unser Ziel ist es die Entscheidungsträger aus den Pharmaunternehmen in das Konzept mit einzubinden.» Damit wird gleichzeitig eine erfolgreiche Zusammenarbeit fortgesetzt, denn beide Orga-



Modulare Isolatoren der Firma SKAN AG, Allschwil BL/Basel, zur Herstellung von Zytostatikallösungen und klinischen Prüfmustern (Foto: Aukamm Pharma GmbH & Co. KG, Wiesbaden/D bzw. Dr. Frank Stieneker, Mainz/D).

## SWISS PHARMA

Swiss Journal of the Pharmaceutical Industry  
Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie  
Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique  
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica

**Jahresabonnement (10 Ausgaben pro Jahr)**  
CHF 290.– plus CHF 40.– Porto (Schweiz), exkl. MwSt.  
CHF 290.– plus CHF 60.– Porto (Ausland/Europa)  
CHF 290.– plus CHF 200.– Luftpostporto (Ausland/Übersee)

**VERLAG DR. FELIX WÜST AG**  
In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH  
Telefax 0041 (0)44 918 29 70  
E-Mail felixwuest@bluewin.ch

nisationen haben zusammen mit der ISPE\* die offizielle GAMP-Konferenz etabliert, die gleich im ersten Jahr über 400 Teilnehmer verzeichnete.

Das Anwendungsgebiet von Reinraumtechnik reicht von der sogenannten kontrollierten Umgebung bis hin zu geschlossenen Systemen wie Isolatoren und RABS (Restricted Access Barrier Systems). Die GMP (Good Manufacturing Practice)-Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) und auch der EU haben sich in den letzten Jahren umfangreich weiterentwickelt. Die praktische Umsetzung dieser Vorgaben bildet die Zielsetzung für den CleanRoomCongress. «Für die Aussteller hat die neue Ausrichtung der TechnoPharm im Bereich Reinraumtechnik gleich zwei Vorteile. Die TechnoPharm ist die führende Messe für Anbieter von Pharmaequipment in Europa. Damit kann man sich zukünftig die Ausstellung bei regionalen Kleinmessen zur Reinraumtechnik sparen. Ein echter Kostenvorteil, zumal die Entscheidungsträger aus der Pharma-

industrie durch den CleanRoomCongress mit eingebunden sind», so Schmidt weiter. Ab sofort können interessierte Unternehmen ihre Abstracts einreichen. Kontakt: info@concept-heidelberg.de

### **Cleanroom Village – hoch spezialisierte Sonderschau bildet gesamtes Spektrum der Reinraumtechnik ab**

Die TechnoPharm setzt damit innerhalb ihres Fachangebotes einen klaren Fokus auf den Bereich Reinraum- und Steriltechnik. Das Cleanroom Village umfasst neben Reinraumplanung, -ausstattung, -bau mit Wand- und Deckensystemen, Personen-, Materialfluss-, Schleusensystemen auch die Luftaufbereitung und Klimatisierung mit Reinstluftverteilern, Laminarflow- und Filtersystemen. Bei der Heizungs-, Kälte-, Medientechnik stehen energieeffiziente Systeme im Mittelpunkt. Einen ganz wesentlichen Anteil am Angebotsspektrum haben auch Partikelmessgeräte, Analysesysteme für luftgetragene molekulare Verunreinigungen und Messgeräte zur

Reinraumklassenbestimmung, Temperatur- und Feuchtigkeitsmessung sowie zur Turbulenzgradbestimmung und Kontaminationskontrolle. «Die Leistungsschau auf dem Cleanroom Village bezüglich der Planung, Realisierung und Zertifizierung von reinraumtechnischen Anlagen und Systemen, ergänzt optimal das klassische Ausstellerspektrum der TechnoPharm. Somit wird dem interessierten Messebesucher diesbezüglich ein informativer Mehrwert angeboten», so Walter Ritz, Senior Consultant Pharma, TÜV SÜD Cleancert. Mit dem Cleanroom Village haben Planungs- und Beratungsunternehmen, Komponentenhersteller und Anlagenbauer dieser Systeme erstmals die herausragende Chance, im direkten Umfeld der hoch effizienten Fachmesse vor allem Fachbesucher aus Pharma, Life Sciences, Chemie, Biowissenschaften, Lebensmittelindustrie, Healthfood, Medizintechnik, Labor, aber auch aus der Nanotechnologie zu erreichen.

Weitere Informationen zum Messeverbund TechnoPharm im Internet unter:

[www.technopharm.de](http://www.technopharm.de).

\* ISPE: The International Society for Pharmaceutical Engineering

## **Professor Zeltner Gast am PharmaLunch der Schweizerischen Gesellschaft der Pharmazeutischen Wissenschaften (SGPhW)**

Jeweils am letzten Freitag des Monats treffen sich Mitglieder der Schweizerischen Gesellschaft der pharmazeutischen Wissenschaften (SGPhW) zum sogenannten PharmaLunch im Restaurant Safranzunft in der Basler Innenstadt. Auf den 26. November 2010 war hoher Besuch angesagt. Prof. Dr. Thomas Zeltner, hier im Bild links. Er wurde am PharmaLunch von Prof. Dr. Hans Leuenberger (rechts), Präsident der SGPhW begrüßt. Prof. Zeltner hat als Direktor des Bundesamtes für Gesundheit (1991–2009) die schweizerische Pharmalandschaft in den letzten Jahren wesentlich mitgeprägt. Unter seiner Ägide ist das nationale Heilmittelgesetz entstanden und eine zeitgemäße Regelung für die Forschung am Menschen erarbeitet worden. Prof. Zeltner ist seit seinem Rücktritt an der renommierten Harvard Universität in Boston tätig und berät verschiedene Regierungen und internationale Organisationen in Gesundheitsfragen. Zum PharmaLunch sind jeweils auch Gäste geladen. Das Meeting findet von 1215 bis 1345 statt, wobei den Anwesenden immer ein Kurzreferat zu einem aktuellen Thema geboten wird. Am 26. November 2010 sprach Dr. Maxim Puchkov, CINCAP GmbH, Pflaffingen BL, über «F-CAD for challenging formulations such as solid oral formulations for combination therapies».

Über die Daten des PharmaLunchs, das Programm und sonstige Einzelheiten informiert

die Website der SGPhW ([www.sgphw.ch](http://www.sgphw.ch); «News/Veranstaltungen»).



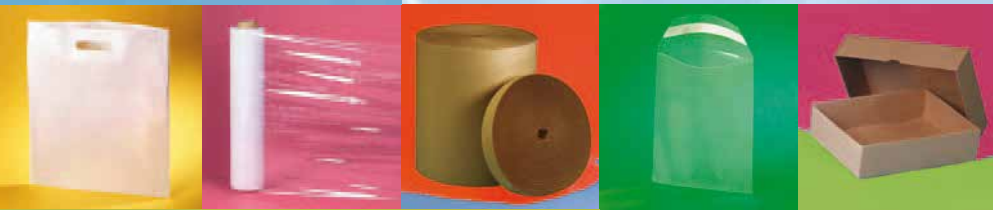
PharmaLunch der Schweizerischen Gesellschaft der Pharmazeutischen Wissenschaften (SGPhW) vom 26. November 2010 im Restaurant Safranzunft in Basel: Prof. Dr. Thomas Zeltner (links), mit Prof. Dr. Hans Leuenberger (rechts), Präsident der SGPhW.





# Moplast – das bunte Verpackungs Sortiment!

Besuchen Sie uns im Internet:  
[www.moplast.ch](http://www.moplast.ch)



- Verpackungsbeutel**
- PE-Folien**
- Wellkarton-Verpackungen**
- Selbstklebebänder**
- Polster-und Füllmaterial**
- Karton-Verschnürungen**
- Palettensicherungen**
- Versandtaschen, Planrohre, etc.**



**Dokumentationen auf Anfrage erhältlich!**



**Günstige Preise**  
**Schnelle und zuverlässige Lieferung**  
**Grosses Standard-Lager**



Moplast Kunststoff AG  
CH-4410 Liestal, Telefon 061 / 926 86 00, Fax 061 / 926 86 09, eMail: info@moplast.ch

**Moplast**



# Zukünftige Herausforderungen im Umgang mit hochaktiven Solida: Anforderungen der Behörden – Problemstellungen im Verpackungs- prozess – Mögliche Lösungsansätze

## Rückblick auf das 5. SVI/APV Pharma- Verpackungsforum vom 9./10. November 2010 in Basel

Von den Referenten auf Einladung der Redaktion SWISS PHARMA freundlicherweise  
eingesandte Zusammenfassungen ihrer Präsentation

*Seit 2006 führt das Schweizerische Verpackungsinstitut SVI, Bern, in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. (APV), Mainz (D), jährlich im Herbst in Basel ein Pharma-Verpackungsforum durch. Das Generalthema dieser traditionellen und von der Fachwelt immer mit Spannung erwarteten Fachtagung ist jeweils «Pharma und Verpackung – Trends für die Zukunft». Das diesjährige 5. SVI/APV Pharma-Verpackungsforum vom 9./10. November 2010 befasste sich mit den zukünftigen Herausforderungen im Umgang mit hochaktiven Solida. Die Veranstaltung stiess auf ein eminentes Interesse und bildete wiederum eine ideale Begegnungsplattform für Entscheidungsträger aus der Pharma- und Verpackungswirtschaft, Mitarbeitende der pharmazeutischen Industrie aus den Bereichen Verpackung, Marketing, Distribution und Packmitteleinkauf, Mitarbeitende von Herstellern und Lieferanten aus den Bereichen Packmittel, Anlagenbau und –entwicklung sowie Sicherheitsbeauftragte. Die Redaktion hat die Referenten der Tagung eingeladen, für die Leserschaft von SWISS PHARMA eine kurze Zusammenfassung Ihres Referats einzusenden, was wir im Folgenden vermitteln.*

### Vorankündigung:

#### 6. SVI Pharma-Verpackungsforum am 8./9. November 2011 in Basel

Das 6. SVI Pharma-Verpackungsforum, «Pharma und Verpackung – Trends für die Zukunft», findet am 8./9. November 2011 in Basel statt. Einzelheiten werden zu gegebener Zeit auf der Homepage des Schweizerischen Verpackungsinstituts SVI, Bern ([www.svi-verpackung.ch](http://www.svi-verpackung.ch)) mitgeteilt.

**Blick in die Zukunft – Innovation und Technologie**

Dr. Jürgen Werani  
Mitglied der Geschäftsleitung  
Schuh & Co. Komplexitätsmanagement AG, St. Gallen

juergen.werani@schuh-group.com  
www.schuh-group.com

Die pharmazeutische Industrie sieht sich vor eine Reihe von Herausforderungen gestellt, die zu einer nachhaltigen Veränderung der Rahmenbedingungen führen wird. Die Treiber für diese Veränderung sind die weiterhin fortschreitende Globalisierung mit Wachstum in den heutigen Schwellenländern zur Nutzung von Kostenvorteilen. Dies erfordert eine neue Netzwerkstrategie mit flexiblen Organisationsstrukturen und Organisationsmodellen in geographischer Betrachtung, entlang der Wertschöpfungskette sowie in Geschäftsprozessen. Die politischen Veränderungen im Gesundheitswesen, die mangelnde Innovationskraft der Branche, die neuen Erwartungen des Kunden und ein erodiertes Vertrauen in der Öffentlichkeit, machen neue Denkmodelle und Verhaltensweisen notwendig.

Lösungsansätze auf Seite der Unternehmen, um diesen Veränderungen wirksam zu begegnen, liegen in der technologischen Innovation, in einer radikalen Neugestaltung des Entwicklungsprozesses (Scaling-up) und in einer kompromisslosen Umsetzung einer Operational Excellence Strategie. Dabei geht es immer um die ganzheitliche, end-to-end Betrachtung der Prozesse, zum Beispiel die Verkürzung eines Herstellprozesses auch unter Einbezug der Zulieferer, Endverteiler und Kunden, eine nahtlose Anbindung der Produktentwicklung an die Supply Chain oder die Initialisierung eines Produktportfolio-Life-Cycle Management bereits kurz nach Markteinführung eines neuen Medikaments. Neue Organisationsstrukturen und -formen unterstützen diesen ganzheitlichen Lösungsansatz der sich stellenden Herausforderungen.

**Die Treiber im Einzelnen**

Im Folgenden geht es nun darum, die unterschiedlichen Herausforderungen vor dem Hintergrund ihrer Kosteneinsparungspotentiale gegenüberzustellen und abzuwägen.

- Outsourcing in Schwellenländer ist gängige Praxis zur Nutzung von Einsparungspotentialen sowohl in der Lohnentwicklung (Contract Research Organisation) als auch in der Lohnproduktion (Contract Manufacturing Organisation). Ausschlaggebend sind kurzfristige strategische Überlegungen im Hinblick auf langfristiges Kosten- oder Ressourcenmanagement. Nicht immer stehen



Abbildung 1: Triebkräfte für die Veränderung.

aber Kostenbetrachtungen im Vordergrund. Durch Outsourcing sind Unternehmen zum Beispiel in der Lage auf bestimmte Leistungen zuzugreifen, die sie selber nicht erbringen können. Im allgemeinen werden die langfristigen Kosteneinsparungen von hohen kurzfristigen Ausgaben während des Leistungstransfers überlagert, Durchlaufzeiten werden durch steigende Komplexität der Abläufe beeinflusst und der Zugang zu externen Ressourcen wird durch ein intensives Qualitätsmanagement erkauf.

- Während in der Vergangenheit Unternehmen meist funktional organisiert waren mit hierarchisch geprägter Führungskultur, können solche Strukturen dem Anspruch an eine hohe Flexibilität und Agilität nicht mehr gerecht werden. Heute basieren globale Unternehmensorganisationen auf Prozessen, denn gefragt sind neue Führungsansätze im Prozessmanagement. Dafür typische Organisationsformen in pharmazeutischen Unternehmen sind nach Technologie (API, Solida, Liquida, Biotech) strukturierte Bereiche, die von bereichsübergreifenden Teams geführt werden oder nach Geschäftseinheiten (patentierte Produkte, Generika) strukturierte Bereiche, die alle Funktionen der Wertschöpfungskette beinhalten (Produktion, Einkauf, Distribution, Marketing).
- Mit dem Übergang von patentgeschützten Produkten zu etablierten, generischen Produkten, vom geschützten Fertigungsprozess zum Standardprozess, ändern sich auch die Prioritäten zwischen den Gewichtungen Kosten, Qualität, Verfügbarkeit und Variantenvielfalt. Bei den patentgeschützten Arzneimitteln spielen die Liefertreue (Live Saving Aspekt) und die Qualität (Efficacy and Safety) die entscheidende Rolle im Wettbewerb, während bei den etablierten Produkten die Kosten und Variantenbeherrschung im Vordergrund stehen. Deshalb kommt dem Aspekt Life-Cycle Management (Indikation, Darreichungsform und Herstellungstechnologie), der Kostenbetrachtung und der Beherrschung der Variantenvielfalt eine so grosse Bedeutung im Verdrängungswettbewerb zu.
- In Zukunft werden eine Reihe von Herausforderungen auf die Supply-Chain Management (SCM) Strategie zukommen, die im einzelnen kurz angeschnitten sind: Der Fokus auf die interne Organisation (Beschaffen, Herstellen, Liefern) muss sich erweitern auf die Schlüssellieferanten und Schlüsselkunden. In der Vergangenheit stand der Schwerpunkt auf funktionaler Exzellenz mit Einhaltung funktionaler Messgrößen wie Herstellkosten pro Einheit oder Varianz der Beschaffungspreise. In Zukunft werden funktionale Strategien in übergreifende Supply Chain Strategien integriert, um auf Unternehmensebene Leistungsverbesserungen wie SCM-Kosten, Durchlaufzeiten in der Auftragsabwicklung, vollständige und pünktliche Lieferung bei geringen Vorräten, zu erzielen. War die SCM Strategie auf die Kernkompetenzen (Beschaffen, Herstellen, Liefern) und die damit ausgerichteten Leistungen ausgerichtet, werden neu die SCM Kompetenzen und Leistungsziele mit Marketing und Vertrieb, Technologienentwicklung sowie Service und Produktentwicklung abgestimmt. Das gängigste Modell der Vergangenheit sah einen SCM Ansatz vor, während alternative Ansätze als Ausnahmen gesehen wurden. Zukünftig werden multiple SCM Modelle entwickelt werden und entsprechend der Kunden- und Lieferantensegmentierung optimiert. Externe Beziehungen zu Kunden und Lieferanten wurden unter Beibehaltung bestehender Funktionen, Prozesse und Messgrößen gepflegt. Effektives Beziehungsmanagement zu externen Kunden und Lieferanten wird neu als Kernkompetenz gefördert und durch Schaffung neuer Funktionen, Prozesse und Kennzahlen ermöglicht.
- Die Produktentwicklung muss neu nach denselben Prinzipien erfolgen wie die spätere Produktion: prozessorientiert, kontinuierlich und mit Fokus auf interne und externe Kunden. Ziel der Entwicklung muss es sein, die Produkteinführungszeit (Time-to-Market) zu verkürzen und eine drastische Verbesserung hinsichtlich Kostenstruktur, Anlagemanagement und Durchlaufzeit zu erreichen. Es ist ein visionäres Ziel, Mehrzweckanlagen durch modulare Produktionsanlagen zu ersetzen und damit End-to-End





### K+D Pharmasecurity (Fälschungssicherheit)

#### Facts

- > 10% der Pharmaverpackungen weltweit sind gefälscht
- > jährlich wird für 60 Mia. CHF gefälscht
- > je höher die Marge, desto höher die Fälschungswahrscheinlichkeit
- > RX- und OTC-Produkte werden gefälscht
- > Gesundheitsrisiko der Bevölkerung
- > Volkswirtschaftlicher Schaden
- > Imageverlust
- > Verletzung des Patentrechtes

#### Lösungen

First-, Second- oder Third-Level Lösungen:  
sichtbar oder unsichtbar mit und ohne Hilfsmittel,  
weltweit kontrollierbar, speziell hinterlegte  
Datenelemente (Codes, RFID) mit:

- > Kaltfolierungen
- > Heissfoliendruck
- > Spezialfarben
- > wärmereaktive Farben
- > (UV-) Speziallacken über zwei Lackwerke
- > Hologramm
- > verschiedenste (Relief-)Prägungen und Stanzungen
- > vielseitigste Spezialklebungen
- > Erstöffnungsgarantie

#### Nutzen

- > stark reduzierte Fälschungsrisiken für Pharmaindustrie
- > je nach Lösung äusserst günstig umsetzbar
- > individuelle Verpackungslösungen mit Sicherheitselementen

Handeln Sie proaktiv.

Verhindern und vermeiden Sie Fälschungen Ihrer Produkte.



#### K+D AG

Schuppisstrasse 8

CH-9016 St.Gallen | Fon +41 71 282 87 87 | Fax +41 71 282 87 88 | kud@kud.ch | www.kud.ch

GMP ISO 15378 | ISO 9001 | ISO 14001 | OHSAS 18001

#### K+D AG | Filiale Liebefeld

Könizstrasse 161

CH-3097 Liebefeld BE | Fon +41 31 978 19 19 | Fax +41 31 978 19 29 | kud@kud.ch | www.kud.ch

GMP ISO 15378 | ISO 9001 | ISO 14001 | OHSAS 18001

Durchlaufzeiten von 400 auf 20 Tage zu reduzieren. Nebst modularen Produktionsanlagen steht dazu auch der Einsatz kontinuierlicher oder quasi-kontinuierlicher Verfahren zur Verfügung. Alle diese Technologien haben den Vorteil, auf das Scaling-up zu verzichten, und den Masstab aus der Pilotphase beizubehalten. Die Vergrößerung der Produktion erfolgt lediglich durch Addition weiterer baugleicher Module oder als Funktion der Produktionszeit, welche an Stelle des Begriffs Chargengrösse tritt. Die Stärken des Konzeptes sind niedrige Investitionen in Anlagen, Infrastruktur und Produktionsfläche, die Herstellung einer hohen Anzahl von Chargen bereits vor der kommerziellen Fertigung (unter Erzielung einer steilen Lernkurve), die Vermeidung des Scaling-up und der damit verbundenen Qualitätsproblematik, sowie die Erzielung kurzer Entwicklungszeiten. In der kommerziellen Fertigung können die Erkenntnisse in einer kontinuierlichen Prozessverbesserung weiterentwickelt werden. Den Stärken stehen aber auch eine Reihe an Herausforderungen gegenüber. Die Spezifikationen für die Produktionsmodule und -geräte müssen früh entwickelt und standardisiert werden. Die zeitgleiche Entwicklung erfordert höchste Teamfähigkeit in allen involvierten Abteilungen (Engineering, Entwicklung, Produktion, Qualitätsmanagement, Klinik und Marketing). Die zugrunde liegende Philosophie eines modularen Fertigungskonzeptes verbunden mit visionärem Denken müssen allgemein verstanden werden, damit auch eine Kultur der Veränderungsbereitschaft geschaffen werden kann.

- Im Einklang mit den von der FDA geforderten cGMPs für das 20. Jahrhundert musste es zu einem Paradigmenwechsel im Verständnis der Entwicklung von Produkten kommen. Dieser Wechsel vollzieht sich von der empirischen Erkenntnis zum wissenschaftlichen Verständnis der Prozesse. Der Einsatz von PAT (Process Analytical Technology) wird zur Grundlage dieses wissenschaftlich fundierten Verständnisses und damit das Bindeglied aus variablen Inputgrössen konsistente Outputgrössen zu erzeugen. Die klassische Herstellung folgte der Logik: variabler Input – festgelegter Prozess – variabler Output. Der neue Prozess folgt der Logik: variabler Input – variabler aber kontrollierter Prozess mit feedback loop – konsistenter Output.
- Die Fabrik der Zukunft kann modular sein, sie kann aber auch nach einem Zellenkonzept mit klassischer Chargenfertigung aufgebaut sein. Sie wird komplett automatisiert sein, ohne manuelle Intervention. Die Bedienung erfolgt durch Fernsteuerung über eine zentrale Steuereinheit. Der Arbeitsplatz des Pharmawerker verlagert sich von der Tablettenpresse an ein Computerterminal, Prozessvisualisierung und MES (Manufacturing Execution Systems) unterstützen ihn dabei und die Herstdokumentation erfolgt automatisch mit IT Unterstützung (Production Intelligence). Der Vorteil nach dem Zellenkonzept ausgelegter Produktionsanlagen liegt darin, dass Arbeitsprozesse synchron verlaufen und damit auch in einem Chargenbetrieb zu einer semi-kontinuierlichen Herstellung führen. Sie stellen eine Übergangsgeneration dar, bis das Konzept einer modularen oder kontinuierlichen Fertigung etabliert ist.

## Zusammenfassung

Die hier skizzierten heutigen Modelle und Zukunftsszenarien zeigen zwar, dass durch Outsourcing Kostenvorteile erzielt werden können, dass aber eine kostengünstige Produktion auch mit anderen Massnahmen erreicht werden kann. Wenn die an ein Unternehmen gestellten Herausforderungen im Supply-Chain Management und die organisatorische Unternehmensintegration durch Bildung von Partnerschaften wie Lieferantenintegration wahrgenommen werden, können Synergiepotentiale zu Kostenvorteilen umgewandelt werden. Unterstützt werden die Modelle durch eine konsequente und nachhaltige Verfolgung einer Operational Excellence Strategie, die eine hohe Anlagennutzung bei optimierter Kapital-

bindung, eine geringe Prozessvariabilität bei hohen Ausbeuten und eine kontinuierliche, bedarfsorientierte Flussfertigung mit niedrigen Lagerbeständen aufweist. Als flankierende Massnahmen zur Unterstützung der zentralen Thematik von Operational Excellence stehen Produkt- und Prozessinnovation sowie Produkt-Life-Cycle Management im Vordergrund, um eine technische Überlegenheit gegenüber der Konkurrenz zu schaffen. Die Entwicklungsprozesse werden in eine ganzheitliche Produktionsstrategie eingebunden. Kontinuierliche Verfahren werden die Batchproduktion verdrängen ebenso wie kleine Losgrössen die Produktion in Tonnagen ablösen werden.

Der Gedanke einer permanenten und kontinuierlichen Verbesserung als soziokulturelle Komponente der Transformation hilft mit, die Komplexität zu verringern, funktionsbezogene Kosten zu reduzieren, die Variabilität der Prozess- und Produktqualität auf ein Minimum zu beschränken und die Wertschöpfung und Kundenorientierung als oberste Maxime in den Brennpunkt aller Überlegungen zu stellen. Dazu ist es notwendig, neue Denkweisen (visionär und zukunftsorientiert), neue Handlungsweisen (technische und soziale Kompetenz) und ein neues Führungsverhalten nachhaltig zu etablieren.

## Literatur

Friedli, T., Basu P.K., Gronauer T., Werani J. (2010): *The Pathway to Operational Excellence in the Pharmaceutical Industry*, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2010.

Ewers, Ch., et Mohr J. (2010): *Exzellente Pharma Supply Chain – Von der Vision zur Praxis*

Belt, B. (2009): *Five Basic Principles of Production and Supply Chain Management*, Xlibris Cooperation [www.Xlibris.com](http://www.Xlibris.com)

Estler M., Ewen J.: *Grenzen überwinden durch «Production Intelligence»* Pharmind Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2011 in print



Lagebesprechung kurz vor Beginn des 5. SVI/APV Pharma-Verpackungsforums (von links nach rechts): Dr. Jürgen Werani, Referent, Schuh & Co. Komplexitätsmanagement AG, St. Gallen; Eugen Sommer, Therwil, Programmkoordinator des Schweizerischen Verpackungsinstituts SVI für das Pharma-Verpackungsforum, Verpackungstechnik und -Entwicklung, Sedapharm AG, Pfäffikon SZ; Prof. Dr. Thomas Friedli, Referent, Universität St. Gallen, St. Gallen; und (sitzend) Wolfgang Durrer, Geschäftsführer des Schweizerischen Verpackungsinstituts SVI, Bern. Der Name «Institut» mag verwirren. Es handelt sich um den Dachverband der gesamten Schweizer Verpackungsindustrie ([www.svi-verpackung.ch](http://www.svi-verpackung.ch)). Seit Jahren besteht im SVI eine SVI Pharma-Gruppe, der Vertreter aus der pharmazeutischen Industrie und Hersteller von Packmitteln und Verpackungsmaschinen angehören.

## Die Entwicklung von «Operational Excellence» in der Pharmaindustrie

Prof. Dr. Thomas Friedli, Professor für Produktionsmanagement am Institut für Technologie-management (Universität St. Gallen)  
Matthias Goetzfried, Dipl.-Ing., M.Sc., Research Associate, wiss. Mitarbeiter und Doktorand am Institut für Technologie-management (Universität St. Gallen)

thomas.friedli@unisg.ch  
www.item.unisg.ch

Der Haupttreiber für die zunehmende Verbreitung von Operational Excellence (OPEX) Programmen in der Pharmaindustrie sind aktuell Kosten! Allerdings birgt die Interpretation von OPEX als reines Kostensenkungsmittel Risiken in sich und wird dem Inhalt des Themas auch nicht gerecht! Im Folgenden wird dementsprechend der Begriff geklärt und das Potential von OPEX beschrieben. Darauf aufbauend wird skizziert was in einer historischen Betrachtung dieser Programme die charakteristischen Eigenschaften waren und eine mögliche Weiterentwicklung skizziert.

Der Begriff «Operational Excellence», umfasst die ganzheitliche Auseinandersetzung mit dem Produktionssystem eines Unternehmens und dessen Umsetzung im Unternehmen! Exzellente ist das Unternehmen dann, wenn es entlang verschiedenster Kennzahlen herausragende Leistungen erreicht. Im Bezug auf die Pharmaindustrie heisst dies z. B., dass sowohl die Auslastung der Anlagen hoch ist, aber diese Auslastung mit niedrigen Wartungskosten realisiert wird, oder dass der Prozentanteil der «zurückgewiesenen Chargen» sehr klein ist und dies mit tiefen Qualitätskosten einher geht. Die Forschungsarbeiten und Industrieanalysen des Instituts für Technologiemanagement an der Universität St. Gallen zeigen, dass sich trotz aller unternehmensspezifischer Besonderheiten die Mehrheit der Produktivitätsverbesserungsprogramme nach einem bestimmten, gemeinsamen Muster hin zu «Operational Excellence» entwickelt haben und dass die ganzheitliche Betrachtung dieser Thematik nach wie vor grosse Potentiale für die Industrie birgt. Unsere Studien zeigen z. B., dass die durchschnittlichen Einsparungen bei einer ganzheitlichen Implementierung von OPEX sich schnell einmal auf 3500 Euro pro Mitarbeiter und Jahr bei den Wartungskosten und 2600 Euro pro Mitarbeiter und Jahr bei den Qualitätskosten belaufen können. Um allerdings einen nachhaltigen Effekt zu erzielen, müssen diese Programme als Veränderungsprogramme designed und durchgeführt werden!

### Von einzelnen Verbesserungsprojekten zu integrierten Systemen

In der Startphase bestanden die Initiativen zu «Operational Excellence» (OPEX) in der Regel aus verschiedenen Einzelprojekten. Es ging Unternehmen darum, Ansätze und Werkzeuge auszuprobieren, die bereits in anderen Industrien etabliert waren. Allerdings

konzentrierte man sich v.a. auf die Instrumente und führte diese ein, ohne sich vertieft mit den Mitarbeitern, die diese Werkzeuge anwenden sollten, auseinanderzusetzen. Die Aufgabe wurde eher als technisch betrachtet. Das Resultat waren «Kopierversuche» der «Lean Production»-Instrumente anderer Industrien ohne explizite Anpassung an die Spezifika einer pharmazeutischen Produktion oder an das jeweilige Unternehmen und dessen Produktionsumfeld.

Bei einer näheren Betrachtung der heutigen Programme der führenden Pharmaunternehmen zeigt sich, dass sich der Charakter unterdessen stark gewandelt hat. Wir sprechen von der Transformationsphase! Nachdem Unternehmen ihre internen Produktionsprozesse analysiert und neu aufgestellt haben, beginnen sie nun eher strategische Einflussfaktoren auf OPEX zu betrachten und OPEX auch in den Köpfen der Mitarbeitern, der Strategie der Standorte und der Organisation der Produktion zu «verankern». Neben Qualität und Kosten rücken zwei weitere Merkmale der operativen Leistung in den Vordergrund: Flexibilität und Reaktionsgeschwindigkeit. Diese beiden Kriterien geben an, in welcher Zeit ein Unternehmen auf Auftragschwankungen reagieren kann mit dem Ziel einer minimalen Zeitspanne von Auftragseingang bis zur Auslieferung an den Kunden.

In der Vergangenheit wurde eine kurze Reaktionszeit durch enorme Lager für finale Produkte und entsprechende Überkapazitäten in der Produktion gewährleistet. Die Auswirkungen dieser Strategie, wie starke Bindung des Kapitals in Produkten und Kapazitäten, Überproduktion und hohe Lagerhaltungskosten wird sich in Zukunft kein Unternehmen mehr leisten können. Die Komplexität, welche sich durch das Ende der Blockbuster-Periode und die steigende Anzahl an unterschiedlichen Produkten und Produktvarianten multipliziert hat, zwingt die pharmazeutische Produktion zusätzlich zum Umdenken. Die heutigen Programme sind dementsprechend stark darauf ausgerichtet eine kontinuierliche Verbesserungskultur im Unternehmen zu verankern. Die Führung wird flacher und ist auf das Coaching und die Unterstützung von Teams ausgelegt. Ein breiter Werkzeugbaukasten steht zur Verfügung, der jeweils situativ angepasst in den verschiedenen Teams zur Anwendung kommt! Operational Excellence wird zunehmend auch durch Quality by Design Ansätze unterstützt, um bereits mit stabileren Prozessen in der Produktion starten zu können! Insgesamt wird ein wissenschaftlicheres Prozessverständnis gefördert, dass über reines Erfahrungswissen hinausgeht! Damit werden die Prozesse auch beherrschbar, d. h. Qualität kann über den Prozess erzeugt werden und muss nicht mehr über extensive Endproduktkontrollen erzwungen werden!

In Zukunft wird die «Transformationsphase» sich so weiterentwickeln, dass tatsächlich alle Verbesserungsaktivitäten auf Ebene einer pharmazeutischen Fabrik integriert, d. h. untereinander abgestimmt, ablaufen! Damit wird es für jeden einzelnen auch einfacher werden, den jeweiligen Stellenwert und die Priorität der verschiedenen Aktivitäten verstehen und dementsprechend handeln zu können!

### Abschliessender Hinweis zum Artikel

Vertiefende Darstellungen finden sich im Buch «Roadmap to Operational Excellence – Overcoming the Internal Inertia», welches im Oktober 2010 als Ergänzung zum 2006 erschienenen Buch «Operational Excellence in the Pharmaceutical Industry» publiziert wurde.

### Literatur

Friedli, T., et al. (2006): *Operational Excellence in the Pharmaceutical Industry*, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2006.  
Friedli, T., et al. (2010): *Pathway to Operational Excellence in the Pharmaceutical Industry*, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2010.

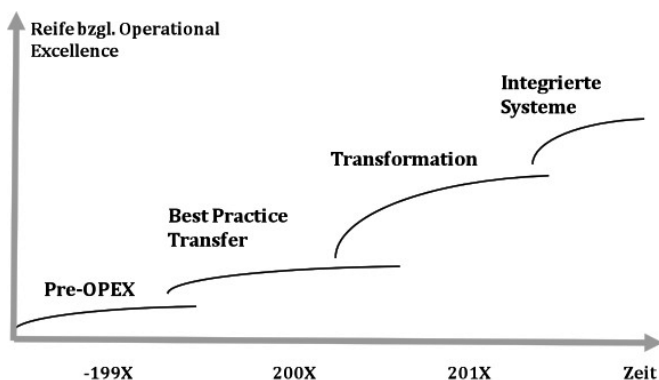


Abbildung 1: Die vier Entwicklungsphasen zu OPEX

## Hochschule für Life Sciences der FHNW, Muttenz BL

### Präsentation von zwölf ausgewählten Posters im Rahmen des 5. SVI/APV Pharma-Verpackungsforums

**Im September 2010 durfte die Hochschule für Life Sciences FHNW (HLS) 90 Abschlüsse in Life Sciences vergeben. Aus dieser Gruppe wurden die Arbeiten von zwölf Diplomandinnen und Diplomanden ausgewählt und während des 5. SVI/APV Pharma-Verpackungsforums im Rahmen einer kleinen Posterausstellung präsentiert. Damit sollte gezeigt werden, welches Spektrum die vier Institute der HLS abdecken und in welcher Tiefe eine Bearbeitung der ausgeschriebenen Themen möglich ist. Einige der ehemaligen Studierenden, die ihre Arbeitgeber in der Region gefunden haben, schauten kurz vorbei, um in den Pausen kompetent über die Ziele der Arbeiten und die Ergebnisse zu berichten.**

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer des 5. SVI/APV Pharma-Verpackungsforums waren aufgerufen, jenes Poster zu wählen, auf dem die Inhalte am informativsten, interessantesten und auch gestalterisch am besten transportiert wurden. Keine leichte Wahl, dennoch hob sich Simon Bläsi mit seiner Darstellung über die «Steuerung eines Roboters mittels EEG basierendem BCI» klar ab. Seine Arbeit war am Institut für Medizinal- und Analysetechnologie von Frau Dr. Simone Hemm-Ode betreut worden. Wir freuen uns mit Simon Bläsi.

Aus dem Institut für Pharma Technology stellte Daniel Faulstich seine Abschlussarbeit zur Ist-Wertstrom-Analyse einer pharmazeutischen

Produktion im Rahmen eines Kurzreferates vor. Die im Anschluss an seine Ausführungen aus dem Auditorium gestellten Fragen belegten das Interesse der Teilnehmer; nicht zuletzt weil die Arbeit von Daniel Faulstich rund um das Thema Verpackung angesiedelt war. Das 5. SVI/APV Pharma-Verpackungsforum an der Hochschule für Life Sciences FHNW war wieder ein Beleg dafür, wie gerne Partner aus der Industrie und Lehre miteinander im Gespräch sind und wie sehr gerade kurze Posterpräsentationen geeignet sind, Impulse für die eigene Arbeit zu geben; Impulse in beide Richtungen, so auch für das Institut für Pharma Technology, das gemeinsam mit Industrie- und Hochschulpartnern an Forschungsprojekten und neuen Technologien auf den Gebieten der Entwicklung von Formulierungen, Herstellprozessen und -verfahren sowie «Lean Production» arbeitet. So steht beispielsweise seit dem Sommer 2010 in den Laboratorien des Instituts für Pharma Technology eine Lernfabrik für «Lean Pharmaceutical Production» zur Verfügung.

*Hochschule für Life Sciences FHNW  
Prof. Dr.-Ing. Berndt Joost  
Pharmazeutische Verfahrenstechnik  
4132 Muttenz  
[www.fhnw.ch/lifesciences](http://www.fhnw.ch/lifesciences)*



Prof. Dr.-Ing. Berndt Joost, Professor für Pharmazeutische Verfahrenstechnik, Leiter der Fachgruppe «Verfahrens- und Prozessentwicklung» an der Hochschule für Life Sciences (HLS) der FHNW, Muttenz BL, bei seinem engagiert vorgetragenen Referat.



## Umgang mit hochaktiven Wirkstoffen – eine Herausforderung für Arbeitgeber und Arbeitnehmer

Sonja Tanner  
Geschäftsführerin  
Praevana AG  
Rheinfelden (CH)  
sonja.tanner@praevana.ch  
www.praevana.ch

Wie in Europa ist auch in der Schweiz der Arbeitgeber verpflichtet alle Massnahmen zu treffen, die nötig sind, um den Gesundheitsschutz zu wahren und zu verbessern und die physische und psychische Gesundheit der Arbeitnehmer zu gewährleisten<sup>1</sup>. Hierbei sind der Stand der Technik sowie wissenschaftliche Erkenntnisse zu berücksichtigen<sup>2</sup>. Um diese Grundsatzbestimmungen zu erfüllen, müssen die Gefährdungen sowie die Expositionen am Arbeitsplatz bekannt sein und die Risiken (Gefährdung x Exposition) mit adäquaten Massnahmen beherrscht werden. Bei der Massnahmenplanung ist ein systematisches Vorgehen gemäss der STOP-Methode angezeigt.

1. **Substitution** (Ersatz, Beseitigung)
2. **Technisch** (Verschalung, Absaugung, geschlossene Systeme)
3. **Organisatorisch** (Anweisung, Instruktion, Warnschilder)
4. **Persönlich** (persönliche Schutzausrüstung)

Ein wichtiges Instrument zur Beurteilung der Risiken stellen die Arbeitsplatzgrenzwerte dar. Dieser Wert ist die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes (Gas, Dampf oder Schwebstoff) in der Luft, die nach derzeitiger Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger Exposition im Allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht gefährdet<sup>3</sup>. Da es in der Regel für Wirkstoffe keine behördlichen Grenzwerte gibt, werden in der pharmazeutischen Industrie teilweise eigene Richt- und Grenzwerte definiert. Meist werden diese Werte, auch OEL (Occupational Exposure Limit) genannt, durch eine Fachexpertengruppe aus Toxikologen, Arbeitsmedizinern und Arbeitshygienikern festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht dem gesetzlichen Grundsatz «Ermittlung und Beherrschung der Gesundheitsgefahren am Arbeitsplatz».

Für den Umgang mit hochaktiven Stoffen hat sich in der pharmazeutischen Industrie ein Kategorisierungssystem mit Schutzstrategien etabliert, welches sich an Grenzwertbereichen ausrichtet. Im Allgemeinen werden 4 bis 6 Kategorien mit entsprechenden Schutzstrategien verwendet.

Ein Blick in die Praxis verdeutlicht, dass nicht nur bei der Herstellung von hochaktiven Stoffen entsprechende Schutzstrategien umgesetzt werden müssen, sondern auch bei der Verpackung der jeweiligen Medikamente. So wurden zum Beispiel während der Verblisterung einer Filmtablette mit einem Wirkstoffanteil von 60%, ausserhalb der Anlage Expositionen in der Luft in einem Bereich von 3.4 bis 7 µg/m<sup>3</sup> festgestellt. Die Oberflächenbelastungen<sup>4</sup> bewegten sich hier zwischen 1 und 45 µg/dm<sup>3</sup>. Ein weiteres Thema sind die Belastungen auf den Produkten selber. Bei der Sortierung von beispielsweise 1200 Hartgelatine kapseln<sup>5</sup> pro Stunde, wurde



Tablettenbruch und Freisetzung von Wirkstoff bei einer Verblisterung.

1 Arbeitsgesetz Art. 6

2 OR Art. 328 Abs. 2, UVG Art. 82 Abs. 1 und 2

3 SUVA «Grenzwert am Arbeitsplatz 2009»

4 Trockene Bemusterung, d. h. keine Verwendung von lösungsmittelfeuchten Swabs

5 200 mg mit einem von Wirkstoffanteil 5%, Oberflächenbelastung bis zu 0.45 µg/dm<sup>2</sup> pro Kapsel

Kategorie	Grenzwertbereich	Gefährdungspotential	Technologie
1	> 1000 µg/m <sup>3</sup>	geringes	Raumlüftung
2	100 – 1000 µg/m <sup>3</sup>	mässiges	Quellenabsaugung, Abzüge
3	10 – 100 µg/m <sup>3</sup>	hohes	Abzüge mit spez. Luftführung, Laminarflow, Raumlayment
4	1 – 10 µg/m <sup>3</sup>	sehr hohes	Abzüge mit eingeschränktem Zugriff
5	< 1 µg/m <sup>3</sup>	extrem hohes	Geschlossenes System z. B. Glovebox, Isolator

Tabelle 1:  
Beispiel eines Kategorisierungssystems mit möglichen Schutzstrategien

in der Luft eine Wirkstoffkonzentration von 0.5 µg/m<sup>3</sup> gemessen. Vergleicht man diese Werte mit einem OEL-Wert von 1 µg/m<sup>3</sup> oder 10 µg/m<sup>3</sup>, so sind aus Sicht des Gesundheitsschutzes Massnahmen zur Reduktion der Expositionen angezeigt.

Beispiele aus der Praxis zeigen, dass Expositionen durch technische Massnahmen, gepaart mit gut vorbereiteten und durchgeführten Arbeitsabläufen sowie guter Arbeitshygiene reduziert werden können.

Für die Realisierung von technischen Lösungen gilt es neben rein funktionalen Anforderungen auch andere Aspekte wie z. B. Positionierung im Raum, Layout, Lüftung, Material- und Personenfluss, Wartung oder Reinigung zu berücksichtigen und entsprechend einzubeziehen. Desweiteren müssen u. a. Richt- und Grenzwerte definiert, Arbeitsabläufe analysiert und angepasst, Schulungen und Instruktionen sowie Kontrollsysteme eingeführt werden. Die Arbeitnehmer müssen die anspruchsvollen Vorgaben u. a. bezüglich Bedienung von neuen Technologien, Reinigung nicht produkte-

berührender Bereiche oder Vermeidung von Verschleppungen konsequent umsetzen. Diese arbeitshygienischen Vorgaben führen in GMP Bereichen, in denen der Produktschutz sehr gut umgesetzt ist, häufig zu Diskussionen mit den Arbeitnehmern. In diesen Fällen müssen die Unterschiede sowie die Notwendigkeit von Produktschutz und Gesundheitsschutz aufgezeigt und die Fragen diesbezüglich geklärt werden.

Der Umgang mit hochaktiven Stoffen ist daher für alle Beteiligten eine Herausforderung!

---

### Überblick über eingesetzte Primärverpackungen

Georg Pfau  
Head of Business Development  
Uhlmann Pac Systeme  
Laupheim (D)  
Pfau.G@uhlmann.de  
www.uhlmann.de

---

In dem Vortrag über eingesetzte Primärverpackungen wurde in erster Linie auf die unterschiedlichen Folienarten für die Verpackung eingegangen. Die Folien wurden hinsichtlich ihrer Eigenschaften gegen Wasserdampf- und Sauerstoffdurchlässigkeit und ihrer Einsatzkosten betrachtet. Von der einfachen PVC Folie über PVDC, Aclar, Aluminium bis hin zu antimikrobiell beschichteten PVDC Folien.

Ein weiterer Teil des Vortrags befasste sich mit Primärverpackungen für Contraceptivas, Fast Dissolving Tablets, Lyophilisate, Wafer, Strips, Patches und Devices. Seniorenfreundliche und kindersichere- sowie patientenindividuelle Verpackungen wurden ebenfalls besprochen.



Die Hochschule für Life Sciences der FHNW, bzw. das Institut für Pharma-Technologie in der Aussenstation im Rosentalareal im Kleinbasel, war Gastgeber des 5. SVI/APV Pharma-Verpackungsforums. Das Bild vermittelt einen Blick ins Auditorium.

SWISS PACKAGING SOLUTIONS

# Mehr als Verpackung.



Mehr Verpackungs-  
inspiration gibts  
auf Ihrem Smart-  
phone

Code-Leser erhältlich unter  
[www.beetag.com](http://www.beetag.com) oder  
BeeTagg-App kostenlos im  
iTunes-Store herunterla-  
den. Anschliessend App  
starten und Kamera auf  
den Code richten.



ZetWALLET

Eine Packaging-Lösung von Limmatdruck/Zeiler.

**LIMMATDRUCK | ZEILER**

Limmatdruck AG  
Pfadackerstrasse 10  
CH-8957 Spreitenbach  
[www.limmatdruck.ch](http://www.limmatdruck.ch)

Zeiler AG  
Gartenstadtstrasse 5  
CH-3098 Köniz  
[www.zeiler.ch](http://www.zeiler.ch)





## Dosier- und Abfüllverfahren für hochaktive Pulverformulierungen im Milligrammbereich

Dr. Karlheinz Seyfang  
 Leiter Bereich Pharma Service  
 Harro Höfliger Verpackungsmaschinen GmbH  
 Allmersbach im Tal (D)  
 karlheinz.seyfang@hoefliger.de  
 www.hoefliger.de

Pulver sind als Vorstufe, Zwischenprodukt oder eigentliche Darreichungsform ein wesentlicher Bestandteil bei etwa 80% aller zugelassenen Arzneimittel. Die Handhabung von Pulvern, insbesondere das Zuführen und Dosieren, besitzt daher in der Pharmaproduktion einen hohen Stellenwert. Im Vergleich zu Flüssigkeiten zeigen aber Schüttgüter viel komplexere Flieseigenschaften, die von zahlreichen Parametern ihrer partikulären Bestandteile wie zum Beispiel Korngrößenverteilung, Partikelform, Oberflächenstruktur, Dichte bzw. Porosität, Feuchtegehalt, Hygroskopizität, Haftkräfte zwischen den Partikeln und zu anderen Oberflächen, elektrostatischer Aufladung und auch der «Vorgeschichte» der Pulver bestimmt werden.

Bei der Dosierung hochaktiver Substanzen oder Formulierungen kommen weitere Erschwernisse hinzu, wie sehr geringe Dosiermengen oder aber ein erhöhtes Entmischungsrisiko durch den niedrigen Wirkstoffgehalt in der Pulverzubereitung. Zur homogenen Verteilung von kleinen Mengen an Wirkstoffen wird die Teilchengröße der Bestandteile reduziert, was wiederum die Kohäsivität erhöht und das Fließverhalten verschlechtert.

Als aktuelle Beispiele für solche Dosieranwendungen aus der Praxis seien genannt:

- Minikassetten, befüllt mit 0,5 mg bis 1 mg Pulver zur intradermalen Applikation,
- Hartkapseln oder Blister, befüllt mit 1 mg bis 25 mg Pulver zur Inhalation,
- Nahrungsergänzungsprodukte mit separat dosierten Spurenelementen,
- die Dosierung von Wirkstoffen bei kontinuierlichen Produktionsprozessen und
- orale Hartkapseln, befüllt mit reinem Wirkstoff für frühe klinische Prüfungen.

Schliesslich kann zum Schutz der Mitarbeiter vor gesundheitsgefährdenden Stoffen die Verwendung geschlossener Systeme oder der Betrieb in einem geeigneten Containment notwendig sein. Damit steigen die Anforderungen an die Bedienbarkeit, die Montage/Demontage und die Reinigbarkeit der Systeme. Das Dosieren von Pulvern kann prinzipiell nach zwei Verfahren erfolgen:

- Gravimetrisch, durch Bestimmen der Masse oder des Massenstroms, oder
- volumetrisch, durch Abteilen eines bestimmten Volumens des Pulvers von einem Vorrat.

Gravimetrische Verfahren sind zwar genauer, benötigen jedoch in der Regel einen höheren maschinellen und finanziellen Aufwand und ergeben meist geringere Abfüllleistung. Volumetrische Verfahren beruhen auf der Annahme einer kalibrierten Relation zwischen Masse und abgeteiltem Volumen. Sie sind stärker fehlerbehaftet, können dafür aber mit wesentlich einfacherem maschinellen Aufwand realisiert werden und ermöglichen hohe Durchsätze. Beide Verfahren können kontinuierlich oder diskontinuierlich betrieben werden.

Im Vergleich zur sonstigen industriellen Verarbeitung von Schüttgütern nutzt man in der pharmazeutischen Technologie zur Do-

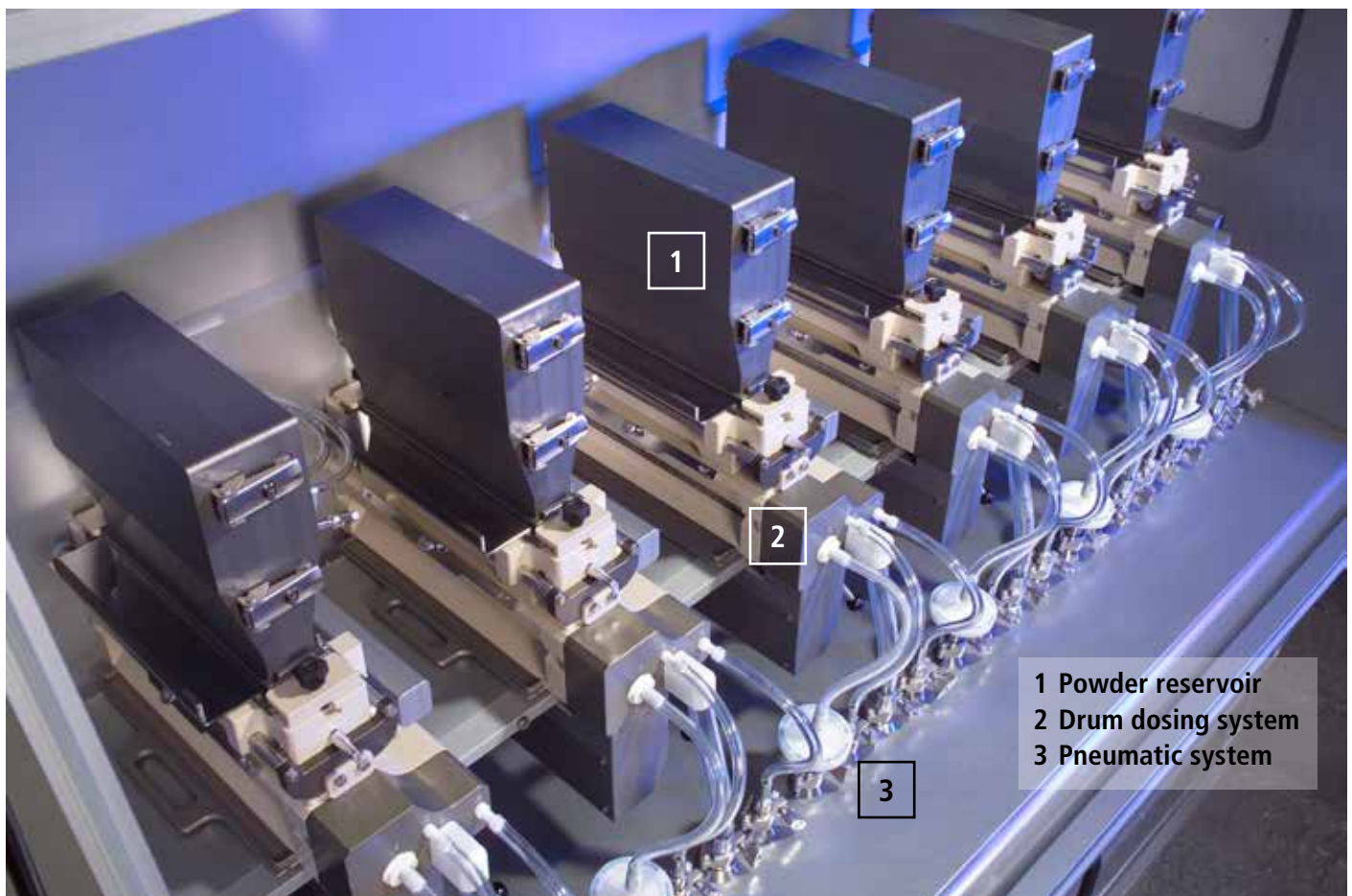


Abb. 1: 6-fach Vakuum-Walzendosierer, integriert in eine Blisterlinie.



sierung von Pulvern nur eine beschränkte Zahl von Verfahren, von denen wiederum nur wenige zur Mikrodosierung geeignet sind (s. Tabelle 1). Es handelt sich durchgängig um volumetrische Dosierverfahren, die allerdings im Einzelfall mit einem Wiegesystem oder mit massenspezifischen Sensoren kombiniert werden können.

Dosierprinzip	Dosiersystem	Dosierbereich
Volumenabgrenzung mit Förderquerschnitt	Elektrostatische Abscheidung	ab ca. 20 µg
	«Vibrating Pepperpot» oder Vibrokapillare MicroVibe®	0,5 mg bis > 50 mg
Abgrenzung mit Kammer	Dosierröhrchen	> (5 mg) 20 mg
	Vakuumdosierwalze Omnidose®	0,3 mg bis > 50 mg
	Membranfüller	ab ca. 3 mg

Tabelle 1: Pulverdosiervverfahren für die Mikrodosierung.

Das vom Photokopierer bekannte Prinzip der elektrostatischen Abscheidung wird bisher nicht in der Produktion eingesetzt und ist auch nur für sehr geringe Dosiermengen unter 1 mg geeignet. Dosiersysteme auf der Basis «Vibrating Pepperpot» werden bevorzugt im Labor und bei der Herstellung klinischer Prüfmuster verwendet. Sie besitzen den Nachteil, dass die Verfahren nicht auf Produktionsmassstab skalierbar sind. Das Membranfüllerprinzip wird derzeit vor allem zum randvollen Befüllen von Blisternapfen mit Pulver zur

Inhalation verwendet. Es vermeidet die Verunreinigung der Siegelfläche mit Pulver und funktioniert unabhängig von der Blistergeometrie. Während das von Kapselfüllmaschinen bekannte Dosierrohrchenverfahren nur bedingt für Dosiermengen unter 20 mg geeignet ist, können mit der Vakuum-Dosierwalze (Abb. 1) auch sehr kohäsive Pulver im Dosierbereich unter 5 mg abgefüllt werden. Somit ist dieses Verfahren zur Dosierung reiner Wirkstoffe und für einzeldosierte Pulver zur Inhalation sehr gut geeignet.

Die Überprüfung der Füllmengen im Rahmen der Inprozesskontrolle (IPC) stellt wegen der geringen Dosiermenge ebenfalls eine Herausforderung dar. So ist bei der Befüllung von Hartkapseln die Füllmenge unter Umständen kleiner als die Varianz der Masse der Kapselhülle, so dass eine Kontrollwägung der befüllten Kapseln keinen Sinn macht. Abhilfe bietet eine Maschine, die die Leerkapseln individuell erst wiegt, dann befüllt und anschliessend ihr Bruttogewicht bestimmt. Aus der Differenz wird die Füllmenge berechnet. Bei der Abfüllung von Pulvern in Blister gab es bisher nur die Möglichkeit der statistischen IPC mittels einer zerstörenden Prüfung. Dies birgt angesichts der geringen Dosis und des in der Regel schlechten Fließverhaltens der Pulver ein nicht unerhebliches Risiko, unterfüllte Blister zu übersehen. Seit kurzem ermöglicht ein innovativer massenspezifischer Sensor (VisioAMV®) die 100% Kontrolle der Pulvermenge, ganz im Sinne von PAT. Der Sensor wird zwischen Dosierorgan und Zielbehältnis montiert und misst die Masse des Pulvers oder Granulats «im freien Fall». Eine Kombination mit weiteren analytischen Techniken wie beispielsweise NIR ist denkbar, um Qualität und Sicherheit von hochaktiven Pulverformulierungen zu gewährleisten.



Dr. phil. Jürgen Werani ist den meisten Leserinnen und Lesern von SWISS PHARMA kein Unbekannter. Er war viele Jahre in leitender Stellung u. a. bei Pfizer tätig. Heute ist er Mitglied der Geschäftsleitung der Schuh & Co. Komplexitätsmanagement AG, St. Gallen. Seine Freunde wissen, dass er sich als Hobby sehr für fremde Länder und deren kulturelles Leben interessiert (vgl. seine private Website [www.terrain.focus.com](http://www.terrain.focus.com)).

## Maschinenbetrieb und -Reinigung in der Produktion hochpotenter Solida

Harald Römer  
Beratender Ingenieur  
Reinbek (D)  
roemerhr@aol.com  
für

Harro Höfliger Verpackungsmaschinen GmbH  
Allmersbach im Tal (D)  
www.hoeffliger.de

Trotz einer Zunahme der Darreichungsformen, bilden die Solida und hier insbesondere Kapseln, Sachets und Tabletten einen Schwerpunkt. Im Gesamtprozess erfordert das Füllen von Kapseln und Sachets bzw. das Verpressen von Tabletten, die mechanisch aufwändigsten Maschinen. Es werden sehr viele einzelne Bewegungen ausgeführt. Dazu sind viele Antriebe notwendig. Diese Komplexität macht eine Isolation der Prozesse schwierig.

Hochpotente Solida erfordern im Gegensatz zu aseptischen Flüssigkeiten, in der Regel Bedienschutz und nur sehr selten Produktschutz, somit kann man sich bei der Einhausung auf die Vermeidung von Emissionen aus dem Prozessraum beschränken. Dieser Bedienschutz wird heute noch oft mit PPE (Personnel Protective Equipment) sichergestellt, obwohl Isolatoren zur Handhabung der Solida bereits seit längerem verfügbar und im Einsatz sind. Die derzeitigen Anwendungen solcher Isolatoren beschränken sich allerdings auf einfache und vor allem in Einzelschritten abschliessbare Aktionen, wie z. B. die Einwaage oder auch die Analyse von Produkten. Zur Ein- und Ausschleusung der Produkte werden die Isolatoren mit Türen, Schleusen oder auch Doppelklappensystemen ausgestattet. Die Handhabung im Isolator erfolgt dann mittels Handschuheingriffen. Die Systeme müssen aber nicht nur während der Produktion Schutz bieten, sondern auch eine geschützte Reinigung ermöglichen. Hier kommen Waschsyste me zum Einsatz.

Nur bei mechanisch einfachen Anwendungen ist eine sogenannte CIP (Cleaning in Place) Reinigung möglich, denn es besteht die Anforderung, dass die Strömungsgeschwindigkeit des Wassers (als Reinigungsmedium) auf allen Oberflächen mindestens 3 m/s beträgt. Damit kann eine ausreichende Reinigung sichergestellt werden. Bei Maschinen mit komplexen Einbauten kann das nicht mehr realisiert werden, da es zu viele Teile gibt, die z. B. im Sprühschatten liegen. Die reflektierten Wasserstrahlen haben dann eine zu geringe Strömungsgeschwindigkeit. Ausserdem bedingen viele mechanische Bewegungen enge Spalten in den Führungen, die dann wiederum nicht automatisch reinigbar sind.

Da also CIP bei komplexen Maschinen nicht möglich ist, kommt ersatzweise das Konzept WIP (Washing in Place) zur Anwendung. Hierbei wird versucht eine möglichst gute automatische Reinigung mit wenigen Nachreinigungsschritten zu erzielen. Vor allen Dingen möchte man bei der WIP Reinigung eine vollständige Benetzung aller Stäube erreichen. Damit wird die Freisetzung der Stäube in die Luft erheblich reduziert und das Öffnen der Prozessräume für Nachreinigungsschritte wird ermöglicht. Im Solida Bereich ist, als Besonderheit im Vergleich zu Flüssiganwendungen, zu beachten, dass die Maschinen und Anlagen einfach mit Lappen gewischt werden können, also wischbar sind, damit eine Endreinigung und eventuelle Trocknung mit Lappen, sowie eine Desinfektion mit Iso-propanol durchgeführt werden kann. Für WIP Anlagen kommen folgende Designregeln zur Anwendung:

- Antriebe:
  - möglichst ausserhalb des Prozessraumes
  - Wellendurchführung möglichst ohne Hub
- Dichtungen in horizontaler Ebene vermeiden, damit kein Wasser auf Dichtungen stehen kann
- Keine Hohlräume und engen Spalten im Prozessraum
  - grosse Öffnungen

- komplette Füllung der Hohlräume
- Verbindung mit Umgebung und Abdichtung nach innen
- Ecken, Kanten und Flächen
  - rund/kugelförmig, damit wischbar
  - Ablaufschrägen und Ablauföffnungen
- Komplexe Teile
  - einfach, ohne Werkzeug, zu demontieren, zur Reinigung ausserhalb des Prozessraumes

Aufgrund der Komplexität der Maschinen ist insbesondere die Reinigung im Containment schwierig, aufwendig und damit teuer. Auch wenn ein grosser Aufwand betrieben wird bleiben trotzdem Schwachstellen. Hier sind insbesondere folgende zu nennen:

- Komplexe Einbauten generieren Sprühschatten
- Dichtungen an Türen und Klappen / Intermittierende Zu-/Abführungen
- Dichtungen an Wellen insbesondere mit Hubbewegung oder noch schlimmer mit kombinierter Dreh-/Hubbewegung
- Kompensatoren zur Entkopplung von mechanischen Bewegungen und Aufstelltoleranzen (meist weiche Silikon Schläuche)
- Offene Systeme (Ein- und Auslässe) mit kontinuierlicher Zu-/Abführung von Produkten und Packmitteln

Es gibt einige Beispiele von Containment Anlagen für komplexe Prozessaufgaben in aufwändiger WIP Ausführung z. B. Kapselfüller der Fa. Bosch oder Tablettieranlagen der Fa. Fette. Diese sind mit integrierten Wasch- und Reinigungseinrichtungen ausgestattet. Sie schliessen die gesamte Prozesskette, also auch die Peripheriegeräte ein und werden im Batchprozess betrieben. Die Bedienung erfolgt über Doppelklappensysteme und Handschuheingriffe. Hauptnachteil sind die hohen Investitionskosten. Sie betragen ungefähr das Dreifache einer «normalen» Anlage gleicher Kapazität. Aber auch die Bedienung wird kompliziert, wodurch umfangreiches Training notwendig wird und die Wascheinrichtungen sind während der gesamten Produktionsdauer im Weg. Das führt zu Einschränkungen im Betrieb und oftmals wird in der Praxis das Containment gebrochen, um eine einfachere Bedienung zu erreichen.

Zur Vermeidung der hohen Kosten einer solch aufwändigen WIP Lösung wurden verschiedene Ansätze bisher verfolgt:

- Benetzung mit Dampf oder Nebel, um das Equipment nicht voll waschbar ausführen zu müssen. Funktioniert leider nicht, da die Staubbildung zu kurz und zu gering ist.
- Einbau von Waschanlagen in den Fensterklappen und Wänden, vereinfacht den Aufbau, stört aber die Produktion und vermindert die Erreichbarkeit aller Flächen mit den Medien.
- Einbau von Waschdüsen im Prozessraum und Verzicht auf Handschuheingriffe und RTPs, verhindert die Möglichkeit zur manuellen Reinigung.
- Abschweissen der Zu- und Abführungen und Ausbau der gesamten gekapselten Prozesseinheit. Stellt einen guten Kompromiss dar, da der bestehende Waschaum der Produktionsstätte genutzt werden kann und die Prozessraumkontamination vermieden wird.

Ein neuer Lösungsansatz, der derzeit von Harro Höfliger entwickelt wird, zielt auf eine pragmatische, praxisorientierte und bezahlbare Einhausung und Reinigung ab. Die Idee ist, die Reinigungseinrichtungen und die Handhabungssysteme nicht in die Maschinen und Anlagen einzubauen, sondern in einem separaten Isolator, der für mehrere Maschinen oder auch an mehreren Stellen einer grossen Maschine eingesetzt werden kann. Das hat folgende Vorteile:

- Niedrige Investitionskosten
- Reinigungsequipment stört nicht während der Produktion!
- Beste Zugänglichkeit
- Begrenzter Aufwand innerhalb der Maschine
- Einfache praxisgerechte Bedienung
- Flexibel an mehreren Maschinen verwendbar
- Nachrüstbar

Basis der Idee ist es, eine einfache Andockvorrichtung zu schaffen, die es erlaubt die Reinigungs- und Handhabungseinrichtungen direkt an die Maschine zu bringen. Erst mit dem Andocken entsteht

der umschlossene Raum im Reinigungsisolator. Dazu wird auch die Maschinenzugangsklappe vom Andockrahmen umschlossen, so dass sich die Maschinenklappe in den Reinigungsisolator hinein öffnen lässt.

Es wurde eine kleine Lösung vorgestellt, die die Medienzuführung über ein Klappensystem ermöglicht.

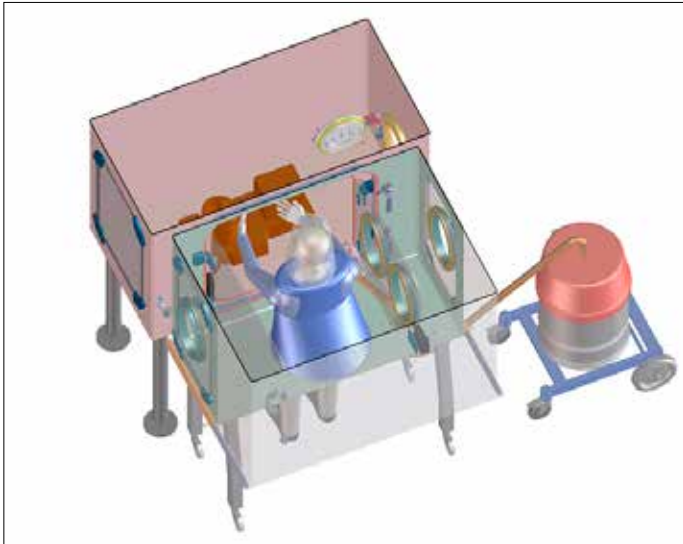


Abb. 1: Wasch- und Handhabungsisolator. Konzeptstudie der Firma Harro Höfliger Verpackungsmaschinen GmbH, Allmersbach im Tal (D).

Als grosse Variante wurde eine Ausführung gezeigt, die ein Öffnen der grossen Maschinentür in den Isolator erlaubt und eine Handhabung über einen sogenannten Half-Suit realisiert. Das Konzept ist in Abbildung 1 dargestellt. Der grösste Vorteil bei dieser Ausführung ist die Reichweite des Bediener. Durch den Half-Suit hat der Bediener uneingeschränkten Zugriff auf die Anlage, d. h. zwischen dem Bediener und der Anlage gibt es keine Abgrenzung durch Scheiben oder Türen. Dadurch erhält er eine gute Übersicht und die Bewegungsfreiheit durch den Half-Suit ist grösser, als über das Arbeiten nur mit Handschuheingriffen. Durch die gegebene Reichweite des Bediener eignet sich diese Variante auch für grössere Anlagen bei denen die Reichweite von Handschuheingriffen nicht ausreicht. Grössere Bauteile, die nicht mehr über ein RTP (Rapid Transfer Port) Doppelklappen System ausgeschleust werden können, können in den Isolator verbracht, eingepackt und so ausgeschleust werden. Nach der Verbringung in den Waschraum der Produktionsstätte können diese Einheiten dann geschützt gereinigt werden.



Die berühmte «erste Reihe» im Auditorium, mit den Referentinnen und Referenten des 5. SVI/APV Pharma-Verpackungsforums (von links nach rechts): Prof. Dr.-Ing. Berndt Joost, Dozent an der FHNW/HLS, Muttenz BL; Harald Römer, Dipl.-Ing. (TH), Beratender Ingenieur, Reinbek (D); Karlheinz Seyfang, Division Leader Pharma Services, Harro Höfliger GmbH, Allmersbach (D); Georg Pfau, Head of Business Development, Uhlmann Pac Systeme, Laupheim (D); Sonja Tanner, Geschäftsführerin, Praevna AG, Rheinfelden; Wolfgang Durrer (SVI), Bern; Prof. Dr. Thomas Friedli, Universität St. Gallen. Die blonde Dame in der zweiten Reihe – zwischen B. Joost und H. Römer – ist Dipl.-Ing. (FH) Pharmatechnik Mareike Lang, Chemingeering Technology AG, Pratteln.



## Verpackung von kritischen, hochaktiven Arzneiformen mit Hilfe der Isolationstechnologie unter Berücksichtigung der entsprechenden Vorschriften und Kosten

Dr. pharm. Paul Ruffieux  
Vice President  
SKAN AG  
Allschwil BL  
paul.ruffieux@skan.ch  
www.skan.ch

Pharmazeutische Unternehmen haben in den letzten Jahrzehnten zunehmend hochaktive Arzneimittel entwickelt und auf den Markt gebracht. Viele davon zuerst in Form von Injektionspräparaten, später immer mehr als orale Verabreichungen. Wegen ihrer speziellen Charakteristik, wie steril, hochaktiv, toxisch waren auch mehr und mehr neue Sicherheitsansprüche in den Vordergrund gerückt, die optimal nur mit verbesserter Technologie gelöst werden konnten. Verbesserung hiess hier ganz klar, mehr Schutz für das Produkt aber auch mehr Schutz der Mitarbeiter im Herstellungsprozess. Es war klar, dass gerade auch die entsprechenden gesetzlichen Richtlinien und Vorschriften diesem Trend angepasst werden, was seinen Niederschlag in den entsprechenden GMP-Richtlinien aber auch auf gesetzlicher Ebene fand, z. B. klare Forderungen den Schutz der Mitarbeiter betreffend.

Eine der wichtigsten Basiserkenntnisse zur Frage: «Was ist überhaupt giftig oder hochaktiv?» ist schon rund 500 Jahre alt, stellte doch schon Paracelsus (1493–1541) den heute noch gültigen Grundsatz auf: «Dosis sola venenum facit», was zu Deutsch so viel wie «Allein

die Dosis macht das Gift» heisst. Eigentlich genau unser heutiger Ausgangspunkt, nur brauchen wir um alles zu umschreiben viel mehr Richtlinien und Vorschriften aber auch Messgrößen. Ich möchte an dieser Stelle nur einige wenige davon erwähnen. In den EU-GMP Richtlinien steht z. B. schon seit über 20 Jahren, dass bei der Produktion von Arzneimitteln Kreuzkontaminationen vermieden werden müssen. Hier war klar, dass das zum Schutz der Qualität der Präparate zu geschehen hat, heute kann man da gleich den Mitarbeiter mit einbeziehen. Die Richtlinie schreibt dann vor, dass dies durch geeignete technische oder organisatorische Massnahmen zu erreichen sei, wie:

- Produktion in räumlich abgetrennten Bereichen;
- Geeignete Schleusen oder Abzüge;
- Minimierung des Risikos einer Kontamination durch Rezirkulation und Filtration der Luft;
- Tragen von entsprechenden Schutzkleidern.

Im letzten Jahrzehnt zeigte sich dann immer mehr, dass die oben erwähnten Massnahmen bei vielen Produkten nicht mehr genühten, um den entsprechenden Schutz des Präparates oder der Mitarbeiter zu erreichen. Bei Sterilpräparaten, die dazu noch hoch aktiv waren und nicht mehr terminal autoklaviert werden können, hat sich schon seit anfangs der 90-iger Jahre der Einsatz von Isolationstechnologie mehr und mehr durchgesetzt. Bei oralen Formen dauerte es etwas länger, bis erkannt wurde, dass das Tragen von persönlicher Schutzkleidung zusammen mit weiteren Massnahmen, wie z. B. Arbeitsrotation, keine Strategie zur effektiven Risikominimierung darstellt. Dieses Risiko wird so lange bestehen bleiben, bis verbesserte Prozesse und Installationen eingesetzt werden, die den Herstellprozess mit hochaktiven Substanzen komplett einschliessen. Womit auch hier die Isolationstechnologie die optimale Lösung darstellt. Was bringt nun die Isolationstechnologie?



«Nachrüstung einer Blisterlinie für die Verpackung von hochaktiven Inhalationsprodukten» war das Thema, das in einem Co-Referat von zwei Mitarbeitenden der Chemengineering Technology AG behandelt wurde: Dipl. Ing. (FH) Pharmatechnik Mareike Lang, und Dipl. Ing. (Univ.) Chemieingenieurwesen Bernhard Binnwerk.

Isolationstechnologie minimiert das Kontaminationsrisiko des Produktes aber auch der Umwelt zu optimalen Kosten. Damit eine höhere Prozess-Sicherheit produktbezogen auch definiert und gemessen werden kann, wird heute als Messgrösse der so genannte OEL-Wert (Operator Exposure Level) eingesetzt. Der OEL-Wert definiert eine durchschnittliche Konzentrationsbelastung in der Umgebung in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  Luft gemessen über 8 Stunden. Durch die Angabe dieses Wertes lassen sich die notwendigen Massnahmen zur Risikominderung bestimmen und definieren. Bei Isolatorsystemen findet das Niederschlag im Design, in der Wahl des Prozessdruckes im Isolator, die Auslegung der Filtersysteme, ebenso allfälliger Reinigungsprozesse, z. B. CIP inkl. automatischer Integritätsprüfung vor jeder Produktionsaufnahme.

Durch eine konsequente Umsetzung aller Anforderungen, normalerweise in einer URS definiert, ergeben sich dann die wirklichen Vorteile von Isolatorsystemen (siehe Abbildung) bezüglich

- Erfüllung der Sicherheitsvorschriften und der Kontaminationslimiten und ebenso der GMP Richtlinien.
- Es zeigen sich aber auch Vorteile bei der Produktivität, der Investitionen und im speziellen der gesamten Produktionskosten.

Viele Studien, die in den letzten Jahren aufgrund von effektiven Daten aus den Produktionsbetrieben erarbeitet wurden, zeigen ganz klar, dass der konsequente Einsatz von Isolatoren auch auf der kommerziellen Seite wesentliche Vorteile gegenüber von klassischen Lösungen bringt. Ich möchte hier nur einige der wichtigsten erwähnen: Durch die unmittelbare Erreichbarkeit des Isolators für das Bedienungs- oder das technische Personal vom Umgebungsraum her, ergibt sich ein grosser Einfluss auf die Produktivität. Produktionskosten zeigen Einsparungen zwischen 40 und 60%, davon nicht ausgenommen sind die Energie- und Gebäudekosten. Die meisten Autoren sprechen für allfällig höhere Investitionskosten für die Isolatorsysteme von einer Pay-back Zeit von einem Jahr oder sogar unter einem Jahr, einer Grösse, die oft nicht in die Basisüberlegungen miteinbezogen wird, weil nur Investitionskosten für die Installationen betrachtet werden!

Das Bild zeigt eine moderne Möglichkeit für einen mittleren Arbeitsisolator, der sowohl für Flüssigprodukte aber auch für das Arbeiten mit pulverförmigen Substanzen geeignet ist. Dieser Isolator ist ausgelegt mit zwei schnellen Schleusen, mit einer Dekontaminationszeit von < 15 Min. Zusätzlich befinden sich spezielle Sicherheits-Luftfilter am Isolator, die ohne jegliches Kontaminationsrisiko von

Mensch und Umgebung ausgewechselt werden können. Solche Isolationssysteme werden heute auch für Sterilitätstests von kritischen Produkten aber auch z. B. für die Herstellung von Zytostatika-Präparaten in Spitälern eingesetzt.

Für die Herstellung von hochaktiven Präparaten kann der heutige Stand der Technik wie folgt zusammengefasst werden:

- Der einzige Weg, um beim Arbeiten mit toxischen/hochaktiven Substanzen alle Anforderungen (wie Sicherheit, GMP, Kosten, Produktivität) zu erfüllen, ist in Isolatoren zu gehen.
- Das Sicherheitsrisiko in einem Isolator ist kontrollierbar, Arbeiten mit persönlichem Schutz resultiert in nicht kalkulierbaren Risiken.
- Validierung der Prozesse in einem Isolator ist möglich, Validierung menschlichen Verhaltens nicht.

**Daher:**

**Isolations-Technologie beim Arbeiten mit hochaktiven/toxischen Substanzen zahlt sich sofort aus!**



Modulare Isolatoren der Firma SKAN AG, Allschwil BL/Basel, zur Herstellung von Zytostatikallösungen und klinischen Prüfmustern (Foto: Aukamm Pharma GmbH & Co. KG, Wiesbaden/D bzw. Dr. Frank Stieneker, APV, Mainz/D).



Links Prof. Dr. oec. HSG Thomas Friedli, Institut für Technologiemanagement an der Universität St. Gallen und Dr. phil. Jürgen Werani, Mitglied der Geschäftsleitung, Schuh & Co. Komplexitätsmanagement AG, St. Gallen.



Frau Sonja Tanner, Geschäftsführerin der Praevena AG, Rheinfelden, erfreute das Auditorium mit einem beeindruckenden Referat.

## Verarbeitung von hoch feuchtempfindlichem Pulver auf einer Blistermaschine

Georg Pfau  
Head of Business Development  
Uhlmann Pac Systeme  
Laupheim (D)  
Pfau.G@uhlmann.de  
www.uhlmann.de

In dem Vortrag wurde über die Verpackung von hoch feuchtempfindlichem, mikronisiertem Pulver berichtet. Die Füllmenge betrug 1,7 mg bei einer Blistermaschinenleistung von 1800 Einheiten pro Minute. Zu diesem Zweck wurde die Tiefziehanlage UPS 1070 von Uhlmann für den Aufbau des Isolators modifiziert. Als Verpackungsmaterial wurde eine Verbundfolie aus Aluminium verformt und gegen eine Alu 20 my Deckfolie gesiegelt. Um das Produkt und die Bedienpersonen zu schützen, wurde ein Vollisolator mit Handschuheingriffen eingesetzt. Der Isolator wurde unter 20 Grad C +/- und einem Feuchtegrad von < 3% rel. Luftfeuchte betrieben. Eine besondere Herausforderung war der Schutz der Folienein- und -ausgänge zum Isolator. Dies wurde mittels Luftschleusen und komprimierter getrockneter Luft gelöst. Als Pulverzuführung wurde ein 6-fach Walzenfüller von Harro Höfliger eingesetzt. Für die Zufuhr des Pulvers zum Füller wurde eigens eine Pulver-Puls-Pumpe entwickelt, die das Material aus einem Miller Behälter aus der Isolator-Vorkammer über Kunststoffleitungen zum Verfüllbehälter transportierte. Zur Absicherung des Prozesses wurde 1% der verfüllten Einheiten in einem automatisierten Offline-Prozess verwogen und ein RSD von 3% sichergestellt. Die gesamte Entwicklungszeit bis zur Abnahme der Anlage betrug 24 Monate.



Josef Kothmeier (links), Leiter Anwendungstechnik bei der Perlen Converting AG, Perlen, und Dr. pharm. Paul Ruffieux, Vice President der Skan AG, Allschwil BL.

# SWISS PHARMA

### Jahresabonnement (10 Ausgaben pro Jahr)

CHF 290.– plus CHF 40.– Porto (Schweiz), exkl. MwSt.

CHF 290.– plus CHF 60.– Porto (Ausland/Europa)

CHF 290.– plus CHF 200.– Luftpostporto (Ausland/Übersee)

*Swiss Journal of the Pharmaceutical Industry  
Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie  
Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique  
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica*

### VERLAG DR. FELIX WÜST AG

In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH

Telefax 0041 (0)44 918 29 70, E-Mail felixwuest@bluewin.ch

**innovativ  
kreativ  
produktiv**

**LANZ-  
ANLIKER AG**  
Verarbeitung technischer Textilien

Lanz-Anliker AG  
4938 Rohrbach, Schweiz  
Tel. +41 (0)62 957 90 10

[www.lanz-anliker.com](http://www.lanz-anliker.com)





**Schweizerische Gesellschaft  
der pharmazeutischen  
Wissenschaften (SGPhW)**

Société Suisse des Sciences pharmaceutiques (SSSPh)  
Società Svizzera delle Scienze farmaceutiche (SSSF)  
Società Svizra da las Scienzas farmaceuticas (SSSF)  
Swiss Society of Pharmaceutical Sciences (SSPhS)

### **Zweck und Ziele der SGPhW / Mission of SSPhS**

Die Gesellschaft fördert alle wissenschaftlichen Interessen der schweizerischen Pharmazie.  
Zu diesem Zweck übernimmt sie Funktionen einer Akademie und erfüllt ihre Aufgaben in erster Linie durch

- Zusammenfassung und Unterstützung der Bestrebungen aller nationaler und regionaler Gesellschaften die sich mit den pharmazeutischen Wissenschaften befassen.
- Pflege nationaler und internationaler wissenschaftlicher Kontakte. Zusammenarbeit mit anderen wissenschaftlichen Gesellschaften.
- Vertretung der pharmazeutischen Wissenschaften in der Öffentlichkeit.
- Kommunikation pharmazierelevanter Erkenntnisse und Informationen aus Wissenschaft, Forschung und Industrie.
- Auszeichnung von Personen, die sich um die pharmazeutischen Wissenschaften verdient gemacht haben.

*The society promotes as a principal goal Pharmaceutical Sciences in Switzerland.*

*For this purpose the society has assumed the function of an academy pursuing the following mission:*

- *Unifying and coaching the national and regional societies linked to the discipline of Pharmaceutical Sciences*
- *Promotion of national and international*
- *scientific contacts and of cooperations with other*
- *scientific societies and academies*
- *Public promotion of Pharmaceutical Sciences*
- *Promotion of the communication of eminent pharmaceutical findings and realizations in science, research, development, industry, health care and public society*
- *To award distinguished persons for their merits in Pharmaceutical Science*

### **Anmeldung für eine Mitgliedschaft / Registration for an individual membership**

- Ja, ich möchte der SGPhW (Schweizerische Gesellschaft der pharmazeutischen Wissenschaften) als Einzelmitglied beitreten. Den Jahresbeitrag von CHF 50.- (Studenten: CHF 25.-) werde ich mit dem zugesandten Einzahlungsschein überweisen. Studenten: Bitte die Kopie der Studienbestätigung (Studentenausweis) beilegen.  
*Yes, I wish to join the SSPhS (Swiss Society of Pharmaceutical Sciences) as an individual member. I will transfer the annual membership fee of CHF 50.- (students: CHF 25.-) on receipt of the payment slip. We kindly ask students to enclose a copy of the student card.*

Vorname / *First Name*: ..... Name / *Last Name*: .....

Strasse / *Street*: .....

PLZ, Ort / *Postal Code, Place*: .....

Email: .....

Datum / *Date*: ..... Unterschrift / *Signature*:.....

**Einsenden an / *Send to*:** Schweizerische Gesellschaft der pharmazeutischen Wissenschaften  
c/o Pharmatrans Sanaq AG, Gewerbstrasse 12, CH-4123 Allschwil

**Per Fax an / *Via fax to*:** 061 225 9001 - **Per Email an / *Via email to*:** sgphw@sgphw.ch

**Online:** www.sgphw.ch



## COLD CHAIN CONTAINER

**ONE SEASON  
PACK-OUT**



ISO pallets

EURO pallets

