

SWISS

PHARMA

Spitalapotheken
Plasmaproteinindustrie
Operational Excellence
Reinraumtechnik
Sterile Arzneimittel

Swiss Journal of
the Pharmaceutical
Industry

Schweizerische
Zeitschrift für die
pharmazeutische
Industrie

Revue suisse
pour l'industrie
pharmaceutique

Rivista svizzera
per l'industria
farmaceutica



Innovativ und engagiert für Patienten weltweit



CSL Behring AG

Die CSL Behring AG – ein Unternehmen der CSL Behring Gruppe mit Sitz in den USA – ist ein weltweit tätiges, auf die Herstellung von Plasmaprotein-Biotherapeutika spezialisiertes Unternehmen.

Mit über 1'200 Mitarbeitenden entwickeln und produzieren wir am Standort Bern Medikamente aus humanem Plasma für internationale Märkte.

Durch die Verbindung von Qualität, Innovation und neuester Technologie haben wir uns zu einem weltweit führenden Unternehmen im Bereich der Immuntherapien entwickelt und sind das «Center of Excellence» für Immunglobuline der CSL Behring Gruppe.

1-2/14

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Wankdorfstrasse 10, CH-3014 Bern, www.cslbehring.ch

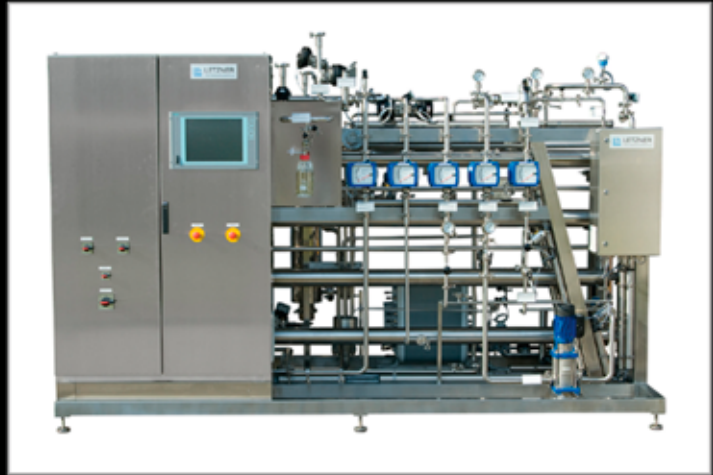


LETZNER

Pharmawasseraufbereitung

Pharmawasser und Reinstdampf Systeme

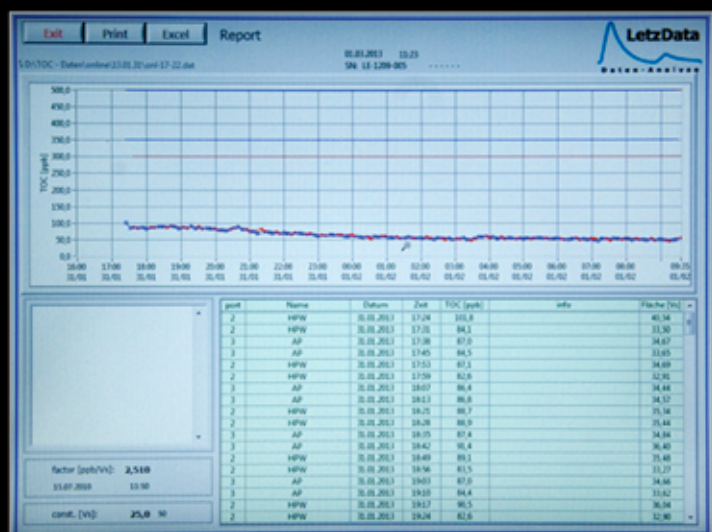
- 316 L
- DIN 11864
Aseptik-Verbindungen
- Anti Rouging Konzept
- Green Planet Konzept



Online Total Organic Carbon (TOC) Analyse für

Pharmawasser und
automatische
CIP Anwendungen

- Mehrkanal (7)
NDIR-Detektion
- CFR 21 Part 11
- JP 16 konform



Made in Germany
www.letzner.de

INHALT

IMPRESSUM 12

PHARMAPRODUKTION BIOTHERAPEUTIKA BLUTPLASMAPRODUKTE 3

Die therapeutischen Blutplasma-Proteine: Ihre Geschichte, ihre Bedeutung, ihr Patientennutzen und der Beitrag der Schweiz zur Entwicklung dieser wenig bekannten Industrie

– Dr. sc. nat. ETH Zürich Ruedi E. Wäger, Vandoeuvres/Genf, Schweiz

NEWS

Reinstgas-Armaturen für Reinräume 13

Wallhäuser Preis 2012 für Arzneimittelqualität und -sicherheit an Dr. Michael Rieth 32

OPERATIONAL EXCELLENCE BENCHMARK PROZESSINDUSTRIE ZUKUNFT DER PHARMAINDUSTRIE 15

Ein weiteres Buch „Leading Pharmaceutical Operational Excellence – Outstanding Practices and Cases“ erschien im Dezember 2013. Braucht es so viele Bücher zum gleichen Thema?

Round-Table-Diskussion zwischen Felix Wüst und den Herausgebern Thomas Friedli, Prabir Basu, Daniel Bellm und Jürgen Werani

Teilnehmer an der Round-Table-Diskussion:

– Prof. Dr. Thomas Friedli, Prof. of Production Management, Vice Director Institute of Technology Management, University of St.Gallen

– Prabir K. Basu, Ph.D., OPEX and cGMP Consultant, Mount Prospect, Illinois, USA

– Daniel Bellm, Research Associate and Group Coordinator «Operational Excellence – Pharma», University of St.Gallen

– Dr. Jürgen Werani, Member of the Board, Schuh & Company Complexity Management Ltd., St.Gallen

APOTHEKEN SPITALAPOTHEKEN PHARMAPRODUKTION 21

Die produzierende Apotheke – ein Partner der Patienten

Berichte vom Apotheken-Symposium der M+W Process Industries GmbH vom 12. November 2013 in Zürich

– Redaktion SWISS PHARMA – in Zusammenarbeit mit den Referentinnen und Referenten

HERSTELLUNG STERILE ARZNEIMITTEL BEHÖRDLICHE ANFORDERUNGEN REINRAUMTECHNIK 33

Behördliche Anforderungen an die Reinraumtechnik bei der Herstellung steriler Arzneimittel (Teil 1)

– Dr. Hans H. Schicht, Zumikon

TITELBILD



Innovativ und engagiert
für Patienten weltweit

CSL Behring AG



Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Wankdorfstrasse 10, CH-3014 Bern
www.cslobehring.ch

Für perfekte Produktions- Abläufe



Handlinggeräte

- Heben, wiegen, mischen, umpalettieren
- Mobil oder stationär
- Manuell oder vollautomatisch
- Tragkraft bis 2500 kg
- In Edelstahl
- GMP-Pharmastandard
- ATEX konform

Müller GmbH - 79618 Rheinfelden (Deutschland)
 Industrieweg 5 - Tel.: +49(0)7623/969-0 - Fax: +49(0)7623/969-69
 Ein Unternehmen der Müller Gruppe
info@mueller-gmbh.com - www.mueller-gmbh.com

Amalgam

Amalgam – der bestuntersuchte Werkstoff der restaurativen Zahnmedizin

– Prof. Dr. med. dent. K. H. Rateitschak,
 Zahnärztliches Institut der Universität Basel

Die unbegründete Angst vor Amalgam

– Prof. Dr. med. dent. J. Wirz,
 Zahnärztliches Institut der Universität Basel

Bestellung

Bitte senden Sie mir _____ Exemplar(e) SWISS DENT Sonderheft «Amalgam» (DE 12-S/92) à **CHF 50.–** (exkl. MwSt.) plus Versandkosten.

Name/Vorname: _____

Adresse: _____

Datum/Unterschrift: _____

Verlag Dr. Felix Wüst AG
 In der Hinterzelg 4, 8700 Küsnacht ZH
 Fax 044 918 29 70, felixwuest@bluewin.ch

Recently published:

Special issue "Isolator Technology"

SWISS PHARMA 6/2009
 1978–2008: 40 years SKAN AG –
 30 years Isolator Technology

Guest Editor: Dr. sc. nat. Paul Ruffieux, Vice President,
 SKAN AG, P.O. Box, CH-4009 Basel

EDITORIAL

40 years SKAN AG – 30 years Isolator Technology
 Production of sterile forms in the pharmaceutical industry:
 From the ancient times of the clean rooms to today's appropriate solutions for the production of the product and the operator at optimal conditions considering the investments and the running costs
 – Dr. Paul Ruffieux, Vice President, SKAN AG, Allschwil (CH)

CONTRIBUTIONS

- Setting the Scene – Thirty Years of Isolator Technology
 – Dr. Paul Ruffieux, Vice President, SKAN AG, Allschwil (CH)
- Isolator Quest – Perseverance necessary to find the right fit
 – Robert F. Guardino, Wilmington, NC (USA)
- Nested Syringe Filling in Isolators with E-Beam Tub Decontamination
 – James Spolyar, SKAN US, Inc. (USA), with major contribution from Volker Sigwarth, Andre Boesiger, and Frank Lehmann, SKAN AG, (CH)
- Convenient filter changing with the FIBO – the "safe change" filter box
 – Martin Glättli, SKAN AG, Allschwil (CH)
- Launch of Aukamm Pharma in Wiesbaden – APV is responsible for project planning, process development and the SOP system
 – Dr. Frank Stieneker, International Association for Pharmaceutical Technology (APV), Mainz (D)
- FK Petrovax Pharma, Moscow
 Isolator Seminar in Moscow, June 24th, 2009 (in English)
 – Elena Kondrasheva, Head of Microbiological Lab, FK Petrovax Pharma, Moscow (Russian Federation)
- FK Petrovax Pharma, Moscow
 Isolator Seminar in Moscow, June 24th, 2009 (in Russian)
 – Elena Kondrasheva, Head of Microbiological Lab, FK Petrovax Pharma, Moscow (Russian Federation)

Order

We order: _____ copy/copies of SWISS PHARMA 6/09 (32 pages)

Price per copy CHF 50.– + postage

Company: _____

Att.: _____

Address/POB: _____

City/Cip Code: _____

Phone: _____

Fax: _____

E-Mail: _____

Date/Signature: _____

Please mail to:
 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

Die therapeutischen Blutplasma-Proteine: Ihre Geschichte, ihre Bedeutung, ihr Patientennutzen und der Beitrag der Schweiz zur Entwicklung dieser wenig bekannten Industrie

Dr. sc. nat. ETH Zürich Ruedi E. Wäger, Vandoeuvres/Genf, Schweiz

Die menschliche Blutflüssigkeit, in der die Zellen (rote Blutkörperchen, Plättchen etc.) schwimmen, enthält Tausende von Eiweissen (Proteinen), die natürlich alle ihre Funktion und Bedeutung haben. Allerdings sind nur wenige von ihnen isoliert und therapeutisch dargestellt worden. Einige haben jedoch das Leben von Millionen von Menschen gerettet oder den Patienten eine weit bessere Lebensqualität geschenkt. Die Gewinnung von therapeutischen Proteinen aus Blutplasma ist eine relativ junge Wissenschaft und Industrie, die in den 1940er-Jahren, während des zweiten Weltkrieges, ihren Anfang nahm und seither kontinuierlich und weltweit an Bedeutung gewonnen hat. Die Industrie stand zu Beginn der 1980er-Jahre in den negativen Schlagzeilen, als Viruskontaminationen durch Blutplasma-Produkte weltweit zur Infektion von Patienten, die dringend auf diese Präparate angewiesen waren, führten. Dieses traurige Kapitel ist dank den energischen Bemühungen der Industrie und verfeinerten Blutdiagnostik- sowie Virusinaktivierungs-Technologien glücklicherweise überwunden. Seit Jahren sind weltweit keine Infektionen von Patienten durch sicherheits- und qualitätsmässig hochstehende Produkte bekannt geworden.

Die Plasmaproteinindustrie, d. h. deren Isolierung und Reinigung von therapeutischen Proteinen aus menschlichem Blutplasma, hat wesentlich zum Ursprung und Erfolg der Biotechnologie, d. h. zur Entdeckung, Entwicklung, Herstellung (in Zellkulturen) und der klinischen Verwendung von therapeutischen Proteinen, monoklonalen Antikörpern etc. sowie zur gezielten Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen, beigetragen.

Verschiedene Unternehmen in der Schweiz haben wesentliche Beiträge zum Fortschritt der Plasmaproteinindustrie geleistet, sei es zur Entwicklung neuer Produkte, Herstellungsverfahren oder zur Verbesserung von Qualität und Sicherheit dieser Produkte (vor allem im Hinblick auf die Vermeidung von bedrohlichen Virus- und Prioneninfektionen). Zudem war und ist die Schweiz ein international bedeutungsvoller Produktionsstandort für Plasmaprodukte.

Die vorliegende Arbeit möchte einen Überblick über die Geschichte dieser auch in der Schweiz wenig bekannten Industrie sowie ihre Bedeutung für das Leben von Millionen von Menschen vermitteln und versuchen, die Beiträge der Schweiz zu diesem Erfolg zu würdigen.

1. Einleitung

Blut galt in den meisten Kulturen und Weltreligionen als der Inbegriff des Lebens schlechthin, als mystisches Element und als Symbol des Göttlichen im menschlichen Leben. So verwundert es nicht, dass sich die Medizin seit den frühesten Zeiten dem Blut als therapeutisches Prinzip zuwandte. Von der Medizin der Antike, wo z. B. Blut zur Behandlung der Epilepsie im alten Griechenland eingesetzt wurde, bis zur relativen Neuzeit, versuchten Ärzte immer wieder, das menschliche Blut für therapeutische Zwecke einzusetzen – oft mit fatalen Folgen. Erst die Entdeckung der Blutgruppen durch Karl Landsteiner im Jahre 1901 ermöglichte schliesslich den Beginn der Transfusionsmedizin und damit den Einsatz von Blut, insbesondere der roten Blutkörperchen (Erythrozytenkonzentrate)

zur Rettung von Menschen mit akutem Blutverlust bei Unfällen, Operationen usw. Damit war ein Damm gebrochen und ein wahrer Durchbruch erzielt: Eine der wesentlichen Komponenten des menschlichen Blutes, die roten Blutkörperchen, hielten Einzug in die Therapie. Die anderen Komponenten des menschlichen Blutes, u. a. Plättchen (die eine grosse Rolle bei der Blutgerinnung spielen), Stammzellen etc. sowie Blutplasma, eine gelbliche Flüssigkeit, bestehend aus Wasser und einer grossen Anzahl von Eiweissen (Proteinen), mussten länger auf ihren Durchbruch in der Medizin sowie bei der Behandlung von lebensbedrohenden Erkrankungen warten – nämlich bis in die 1940er Jahre des vergangenen Jahrhunderts. Aber seither faszinieren sie Ärzte und Patienten mit ihrem Nutzen sowie mit ihrem Potential an möglichen therapeutischen Anwendungen.

Die Schweiz hat – neben den USA und Deutschland – in der Transfusionsmedizin sowie bei der Entwicklung von Herstellungsverfahren für die Darstellung/Isolation von Blutplasma­proteinen, von neuartigen/innovativen Blutplasma­produkten sowie der Verbesserung der Sicherheit und Qualität dieser Produkte (vor allem betreffend die Vermeidung von oft lebensbedrohenden Virusinfektionen durch Blut und Blutkomponenten) eine weltweit führende Rolle gespielt – bis zum heutigen Tag. Diese Errungenschaften gerieten angesichts des weltweiten Erfolges unserer einheimischen pharmazeutischen Industrie oft in Vergessenheit.

Die folgenden Kapitel wollen diese Durchbrüche, ihren Nutzen für die Ärzte und Patienten, die bereits realisierten oder künftigen Innovationen sowie den Beitrag der Schweizer Industrie etwas näher beleuchten.

2. Die erste Isolierung und Reindarstellung von Blutplasma­proteinen

Erst 40 Jahre nach dem Durchbruch der Transfusionsmedizin mit emp­fänger­ver­träglichen Erythrozytenkonzentraten und mitten im 2. Weltkrieg, der die ärztliche Versorgung der Zivilbevölkerung und der Soldaten vor grösste Probleme stellte, gelang es Prof. Edwin J. Cohn und seinen Mitarbeitern (Harvard Medical School) (1) 1940, erstmals Blutplasma­proteine (vor allem Albumin zur Stabilisierung des Kreislaufes nach Blutverlusten, Verbrennungen etc.) mittels Fraktionierung (Fällung der Proteine durch Aethanol in der Kälte) rein darzustellen. Dies war eine echte Pionierleistung, die in den Jahren des 2. Weltkrieges unzähligen Menschen das Leben rettete. Prof. Cohn, der nie ein Patent für seine grossartige Erfindung anmelden wollte, wurde zweimal für den Nobelpreis vorgeschlagen. Seine Erfindung und Technologie ist noch heute – mit vielen Verfeinerungen und Modifikationen – weltweit im Einsatz.

Die grossartige Leistung von Prof. Cohn und seinen Mitarbeitern wurde angesichts der dringenden medizinischen Versorgung der Kriegsopfer unmittelbar aufgegriffen. Cutter Laboratories (1978 durch Bayer AG, Leverkusen, erworben), ein Hersteller von Vak­zinen in Berkeley, Kalifornien, Miles Laboratories (1979 durch Bayer AG, Leverkusen, erworben) in Elkhart, Indiana, Armour Pharmaceutical Company (1979 durch Rhône-Poulenc erworben, später Teil von Centeon bzw. Aventis-Behring und heute CSL Behring) in Chicago, Illinois, und etwas später Baxter Inc. (heute Baxter Bioscience), Deerfield, Illinois, begannen rasch mit der industriellen Herstellung/Fraktionierung von Plasma­proteinen. Einzelne dieser Unternehmen (v. a. Armour Pharmaceutical Company) hatten bereits in den dreissiger Jahren mit Prof. Cohn zusammengearbeitet. In Deutschland begannen die Behringwerke 1942 mit der Fraktionierung von Plasma­proteinen. Behringwerke (später Centeon bzw. Aventis Behring und heute CSL Behring) gehörte in den folgenden Jahrzehnten zu den führenden und innovativsten Unternehmen der Industrie und erzielte viele Durchbrüche mit Produkteinnovationen und neuartigen Virusinaktivierungsprozessen (u. a. Pasteurisierung/Hitzebehandlung von Plasma­produkten). Ihr Begründer, Prof. Dr. med. Emil von Behring, wurde 1901 mit dem ersten Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet.

Obwohl es Prof. Cohn und seinen Mitarbeitern gelang, die wichtigsten Plasma­proteine zu isolieren und rein darzustellen, konnte vorerst nur Albumin therapeutisch genutzt werden – aber dies war in Anbetracht der Bedürfnisse in Zeiten des Weltkrieges bereits eine grosse Errungenschaft. Das Team um Prof. Cohn konnte auch Faktor VIII (für die Behandlung der Hämophilie A, eine seltene, ernsthafte und vererbte Krankheit, die sogenannte Bluterkrankheit, die es den Betroffenen unmöglich macht, ein wirklich normales Leben zu führen) sowie die Immunglobuline (ein Konzentrat aller im Blutplasma vorhandenen Antikörper, die für die Immunabwehr von Patienten mit einem geschwächten Immunsystem lebenswichtig sind) isolie-



Moderne Plasmapheresestation / Plasmaspendezentrum

ren: Diese waren aber für eine therapeutische Verwendung noch nicht geeignet.

Es bedurfte weiterer Anstrengungen, um zusätzliche Plasmaproducte der Therapie zuzuführen. Einen grossen Schritt machten J. G. Poole (nach Vorarbeiten von E. Romigny) (2, 3) mit der Anreicherung von Faktor VIII zur Behandlung der Hämophilie A aus tiefgefrorenem Plasma.

Dasselbe gilt für die Immunglobuline (Antikörperkonzentrate im menschlichen Blutplasma für die Immunabwehr): Die gewaltigen Anstrengungen der Industrie (Cutter, Miles, Stiftung Zentrallaboratorium Blutspendedienst SRK, Bern) ermöglichten schliesslich den Durchbruch dieser völlig neuartigen Therapie zum Wohle immungeschwächter Patienten und zur Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen.

3. Die Pionierrolle der Schweiz in den frühen Anfängen der Transfusionsmedizin und der Plasmaproteinthherapie

Es steht ausser Zweifel, dass der Blutspendedienst SRK (Schweizerisches Rotes Kreuz) mit der Gründung eines nationalen Blutspendedienstes eine Pionierleistung vollbracht hat, um die Patienten in unserem Land mit hochstehenden Blutprodukten in ausreichender Quantität zu versorgen. Dieser Blutspendedienst sammelte in lokalen (später regionalen) Blutspendezentren und mit mobilen Blutspendeequipen landesweit genügend Blut, um die Spitäler mit den notwendigen Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, Plättchen, frisch gefrorenes Plasma) zu versorgen. Dabei spielte die Motivation der potentiellen Blutspender zur freiwilligen und unbezahlten Blutspende eine sehr grosse Rolle.

Die Stiftung Zentrallaboratorium Blutspendedienst SRK (ZLB) in Bern hat dabei – neben den lokalen/regionalen Blutspendediensten – eine ganz besondere Rolle gespielt. Sie war nicht nur für die flächendeckende Organisation der Blutspenden durch mobile Blutentnahmeequipen (ländliche Gegenden, Armeeangehörige) verantwortlich, sondern die Stiftung entwickelte sich auch zu einem eigentlichen Kompetenzzentrum für Labordiagnostik (Blutscreening auf patho-

gene Keime bzw. Viren: Hepatitis A, B und C, HIV etc.). Darüber hinaus ergriff das ZLB die Initiative, das Knochenmarkspenderegister für die Schweiz zu organisieren und weltweit zu koordinieren.

Der Pionier der ersten Stunde war Prof. Dr. med. Alfred Hässig. Er baute das ZLB zu einem national und international anerkannten Referenzzentrum auf. Er bemühte sich für eine bessere Versorgung der Stadt New York, die unter chronischem Mangel an Erythrozytenkonzentraten litt, indem das ZLB das New York Blood Center mit in der Schweiz überschüssigen roten Blutkörperchen versorgte, während das Plasma in Bern zu lebensrettenden Plasmaproducten verarbeitet wurde. Dasselbe gilt für die Belieferung von südeuropäischen Ländern mit Erythrozytenkonzentraten für die Behandlung der Thalassämie (eine quantitative Störung der Synthese der Globinketten des Hämoglobins, die im mediterranen Raum verbreitet ist).

Schliesslich erkannte Prof. Hässig sehr früh, dass es schade ist und war, nur einen Teil der freiwilligen Blutspenden, nämlich die roten Blutkörperchen (Erythrozytenkonzentrate) sowie die Plättchen und das fresh-frozen plasma therapeutischen Zwecken zuzuführen und den Grossteil des Blutplasmas zu vernichten. Er forcierte den Ausbau der Forschung, die schliesslich mit der erfolgreichen Entwicklung eines der ersten therapeutisch verwendbaren und gut verträglichen Immunglobuline einen internationalen Durchbruch erzielte. Das Produkt, eines der ersten seiner Art, wurde weltweit von Sandoz (heute Novartis) unter dem Namen Sandoglobulin vermarktet und entwickelte sich zu einem weltweiten Erfolg. Wesentlich dazu beigetragen hat Prof. Dr. med. Silvio Barandun, Tumormunologe an der Universität Bern, der mit Prof. Alfred Hässig et al. das Antikörpermangelsyndrom erforscht und beschrieben hat.

Das ZLB kann weitere Pionierleistungen in mehreren Bereichen aufweisen. Unter anderem entwickelte es unter der Leitung von Dr. Peter Kistler (ZLB) mit Prof. Hans Nitschmann (Universität Bern) (4) einen neuen, einfacheren Fraktionierungsprozess (Kistler-Nitschmann-Verfahren), der zu höheren Ausbeuten an therapeutischen Proteinen führte. Dr. Hans Friedli (Leiter der Produktion ZLB) verbesserte dieses Verfahren später mit der Einführung der Filtration, die im grossen Massstab einfacher, kostengünstiger und leichter durchzuführen war. Dieses Produktionsverfahren wird heute immer noch bei



Modernste Zentrifugationstechnologie (Westfalia)

der Nachfolgefirma des ZLB, CSL Behring in Bern, sowie bei weiteren Firmen weltweit (z. B. LFB in Frankreich etc.) angewendet.

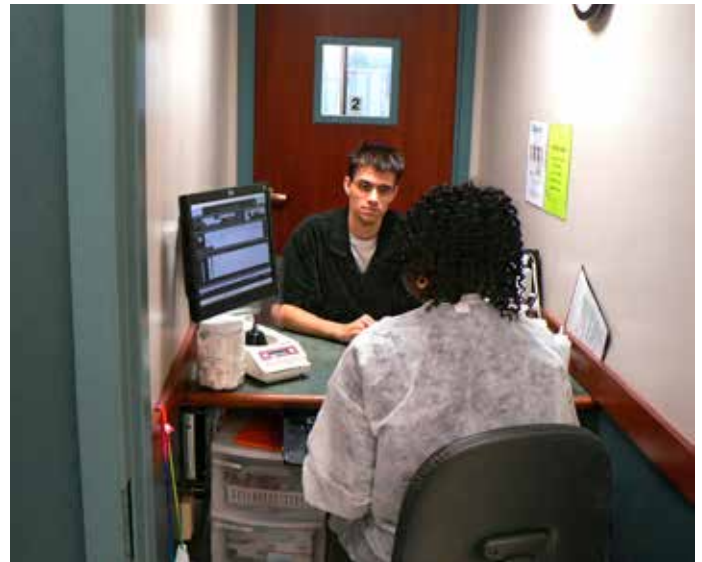
Von 1994 bis 1998 durchlief das ZLB eine tiefgreifende Umwandlung: Programme zur Steigerung der Effizienz (u. a. Einführung des 3-Schichten-Betriebes anstelle des 1-Schicht-Betriebes in der Produktion) und der industriellen Kapazität sowie die Verstärkung der F+E-Programme unter der Leitung von Dr. Jean-Jacques Morgenthaler (Markteinführung des ersten, mehrfach virus-inaktivierten Anti-D-Hyperimmunglobulins in ready-to-use-Fertigspritzen, Entwicklung eines neuen flüssigen, nicht lyophilisierten, Immunglobulins, Beginn der Entwicklung von rekonstituiertem HDL etc.) sollten das ZLB als modernes und leistungsfähiges Unternehmen in der globalen Blutplasmaindustrie positionieren. Dazu gehörten auch die Aufweichung der exklusiven Distributionsrechte von Novartis für Sandoglobulin und die Anerkennung der Steuerpflicht für die industriellen Aktivitäten des ZLB. Den letzten Schritt dieses Veränderungsprozesses stellte die Trennung von allen Blutspendeaktivitäten (mobile Equipen Blutspendedienst, Blutdiagnostik, Referenzlabor, Knochenmarkspenderegister) im Jahre 1997 dar: Diese wurden in den Blutspendedienst SRK integriert. Damit war die Stiftung Zentrallaboratorium Blutspendedienst SRK zu einem industriellen Unternehmen mutiert, das auch auf einen Börsengang in der Schweiz bestens vorbereitet war. Einen wesentlichen Beitrag zu dieser Entwicklung leisteten Frau lic. iur. Elisabeth Kopp, ehemalige Präsidentin des Stiftungsrates des ZLB, sowie PD Dr. Hans W. Schmid, ehemaliges Mitglied des Stiftungsrates des ZLB: Beide erkannten frühzeitig das unternehmerische Potential des ZLB und förderten dessen industrielle Entwicklung.

Die Stifterin, das Schweizerische Rote Kreuz, entschied im Jahre 2000 jedoch, das ZLB an CSL (Commonwealth Serum Laboratories), Melbourne/Australien, zu verkaufen. CSL war bereits sehr früh in der Blutplasmaindustrie tätig, jedoch mit lokalen und beschränkten regionalen Aktivitäten. Mit der Akquisition des ZLB erreichte CSL den Aufstieg zu einem führenden Unternehmen in der weltweiten Plasmaindustrie, der durch die spätere Akquisition von Aventis Behring im Jahre 2005 noch deutlich verstärkt wurde.

Es darf nicht unerwähnt bleiben, dass – neben dem ZLB bzw. CSL Behring – weitere Schweizer Unternehmen wichtige Beiträge zur Entwicklung der Plasmaindustrie beigetragen haben, so vor allem F. Hoffmann-La Roche (Roche Molecular Diagnostics) mit der Weiterentwicklung der PCR (polymerase chain reaction) für die verlässliche Testung der Blut/Plasmaspenden auf Virusinfektionen und Prionics, ein Spin-off der Universität Zürich, mit der Entdeckung und Entwicklung der Testung auf Prionen (Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, Rinder-Wahnsinn). Dazu hat ein weiteres Plasmaproduktunternehmen mit internationalen Aktivitäten seinen Hauptsitz in der Schweiz, nämlich Octapharma. Dieses Unternehmen, das für seine Immunglobulinprodukte und das virusinaktivierte frisch-gefrorene Plasma für chirurgische Zwecke bekannt ist, produziert seine Produkte in Österreich, Frankreich, Deutschland, Schweden und Mexiko und betreibt 54 Plasmaspendezentren in den USA und in Europa. Das Schweizerische Serum- und Impfinstitut («Berna») in Bern war lange Zeit ein innovativer und weltweit tätiger Hersteller von immunbiologischen Produkten (Vakzine, Hyperimmunglobuline etc.). Die Firma wurde 2006 von Crucell übernommen.

4. Innovationen der Blutplasmaindustrie und Übergang ins Zeitalter der rekombinanten Produkte und der Biotechnologie

Nach der Isolation und Reindarstellung der volumenmässig wichtigsten Plasmaproteine (Albumin, Immunglobuline, Fibrinogen und Faktor VIII) folgten viele weitere Innovationen und Entdeckungen von neuen Plasmaproteinen für die therapeutische Anwendung beim Menschen: Faktor IX zur Behandlung der Hämophilie B, Antithrombin III (vererbter Antithrombin III-Mangel, Hemmung der Blutgerinnung), spezifische Hyperimmunglobuline zur Behandlung



Vor der Plasmaspende findet ein Gespräch zwischen Arzt und Plasmaspender statt

von Virusinfektionen (Hepatitis B etc.) sowie zur Behandlung/Prophylaxe der Rhesusfaktorinkompatibilität werdender Mütter (Anti-D), Fibrinkleber zur Verschlussung von Wunden nach chirurgischen Interventionen, Alpha-1-Antitrypsin zur Behandlung von Alpha-1-AT-defizitären Patienten (mit einer genetisch bedingten Lungenerkrankung), C1-Esterase-Hemmer zur Prävention/Behandlung von Patienten mit erblich bedingten Angioödemattacken etc. Weitere Projekte sind in fortgeschrittenen Entwicklungsphasen mit vielversprechenden Resultaten, z. B. Plasmin zur Behandlung von Patienten mit peripheren arteriellen Verschlüssen oder zur Frühbehandlung nach Hirnschlägen.

Das ändert allerdings nichts daran, dass noch Hunderte von Plasmaproteinen, die meist in kleinsten Mengen im Plasma präsent sind und deren Funktionen weitgehend bekannt sind, auf eine mögliche therapeutische Verwendung warten.

In den 1970/80er-Jahren gelang Herbert W. Boyer mit der Herstellung von Insulin und Somatotropin in Zellkulturen der Durchbruch in der Biotechnologie. Er gründete später das weltweit führende Biotechnologieunternehmen Genentech, das heute der Firma F. Hoffmann-La Roche (Roche) gehört. Die beiden damals wichtigen Plasmaproteinfraktionierer, Baxter und Bayer, brachten 1992 bzw. 2000 das erste rekombinante Plasmaprotein, Faktor VIII zur Behandlung der Hämophilie A, auf den Markt. Dieses ersetzte innert kürzester Zeit die Faktor VIII-Produkte aus menschlichem Blutplasma, weil die rekombinanten Produkte als sicherer galten und keine Viruskontaminationen bei Hämophiliepatienten, die ganz besonders unter den Hepatitis- und HIV-Infektionen durch Plasmaprodukte in den frühen 1980er-Jahren gelitten hatten, zu befürchten waren. Wyeth/American Home Products folgten mit einem weiteren, modifizierten Faktor VIII-Produkt. Genetics Institute/Baxter entwickelten den ersten rekombinanten Faktor IX. Genetics Institute war bereits zuvor erfolgreich bei der Herstellung und Entwicklung von rekombinanten Interleukinen sowie von GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) in Zusammenarbeit mit mehreren führenden Pharmaunternehmen (Schering-Plough, Novartis etc.). Novo Nordisk gelang mit der Einführung eines rekombinanten Faktors VIIa zur Behandlung und Prophylaxe von ernsthaften Blutungen ein grosser Erfolg. GTC Biotherapeutics schliesslich entwickelte ein rekombinantes AT III-Produkt zur Hemmung der Blutgerinnung

Die meisten Plasmaproteine können wohl mittels Zellkulturen produziert werden. Eine Ausnahme bleibt vorerst: Das wichtigste Produkt der Industrie, die Immunglobuline, die aus allen Antikörpern, die im menschlichen Blutplasma vorhanden sind, bestehen, können

wohl in absehbarer Zeit nicht anders als durch die Plasmafraktionierung gewonnen werden.

Seither ist der Siegeszug der Biotechnologiefirmen, die Proteine und monoklonale Antikörper für therapeutische Zwecke herstellen, nicht mehr zu bremsen. Unzählige Start-up-Unternehmen ringen für ihre Ideen und Projekte um die Gunst der Investoren. Einige wenige haben den Durchbruch bereits geschafft und haben äusserst erfolgreiche Marktpositionen erobert, z.B. Genentech, Amgen, Genzyme, Alexion Pharmaceuticals, um nur einige Namen zu nennen. Weitere werden folgen.

Alle diese Biotechnologiefirmen basieren auf einer Technologie, nämlich der Isolation und Reinigung von Proteinen, die ursprünglich niemand besser beherrschte als die Plasmaproteinproduzenten. Es ist bedauerlich, dass die meisten der weltweit führenden Plasmaproteinhersteller – ausser Baxter und Bayer – den Wandel zu echten Biotechnologiemarktführern verpasst haben. Interessanterweise sind es nicht die führenden globalen Hersteller von Plasmaproteinen, sondern eher nationale oder regionale Anbieter, die diese grosse Chance künftig besser nutzen möchten.

5. Ohne menschliches Blutplasma keine Plasmaproducte

Wie der Blutspendedienst SRK (siehe Kapitel 3) haben viele nationale Rotkreuzgesellschaften (Deutschland, Belgien, Finnland, USA, Japan und andere mehr) sowie nationale Blutspendedienste (England, Frankreich, Niederlande u. a.) die Organisation der Blutspenden sowie die Versorgung der Spitäler mit Blutprodukten auf nationaler Ebene übernommen und über Jahrzehnte mehr oder weniger erfolgreich betrieben.

Viele dieser nationalen Organisationen haben früher oder später auch damit begonnen, das anfallende überschüssige Plasma zu fraktionieren, um daraus stabile Plasmaproteinprodukte herzustellen (Schweiz, Niederlande, Belgien, Finnland, Frankreich, Japan etc.). Die meisten dieser Industriebetriebe erreichten nie die notwendige kritische Grösse (zwischen 500 000 und 1 000 000 Liter verarbeitetes Plasma pro Jahr je nach Anzahl der hergestellten Produkte per Liter Plasma) und verschwanden wieder von der Bildfläche oder wurden von den grösseren Industrieunternehmen übernommen. Lediglich einige wenige kleinere Unternehmen, die von den jeweiligen Ländern «aus ethischen Gründen» privilegiert behandelt werden (Beschränkung der Einfuhr von Plasmaproducten hergestellt aus Plasma von entschädigten Plasmaspendern in Frankreich und staatlich verordnete Selbstversorgung des Landes mit Blutprodukten z. B. in Japan, staatliche Finanzierung der Verluste der nationalen Unternehmen z. B. in Frankreich und England), haben den Konzentrations- und Konsolidierungsprozess in der Plasmaproteinindustrie überlebt. Viele Rotkreuz- und nationale Blutspendedienste (Deutschland, USA, Japan u. a.) beliefern heute lokale Fraktionierer (Japan, Frankreich) oder die grossen kommerziellen Unternehmen (Baxter, CSL, Grifols, Octapharma, Biotest, Kedrion etc.) mit dem nicht benötigten Blutplasma, das nach der Abtrennung der roten Blutkörperchen und der Plättchen übrigbleibt. Der Anteil des aus freiwilligen, unbezahlten Blutspenden gewonnenen (Rotkreuz- und nationale Blutspendedienste) Plasmas für die Herstellung von Plasmaproteinen belief sich 2012 auf etwa 18 Mio. Liter Plasma. Etwa 50% davon wurden für frisch tief-gefrorenes Plasma für Transfusionen in den Spitälern verwendet. Die verbleibenden 8,9 Mio. Liter Plasmas wurden als «recovered plasma» der Fraktionierung durch not-for-profit und kommerzielle Unternehmen zugeführt (5). Diese Menge Plasma würde etwa 25% des jährlichen Bedarfs an lebenserhaltenden/-rettenden Plasma-Produkten decken.

75% oder 27.9 Mio. Liter Plasma werden von den grossen Fraktionierern/Industrieunternehmen oder ihren Zulieferern mittels der Plasmapherese bei freiwilligen, entschädigten Spendern (Gewinnung von Plasma mittels eines automatischen Gerätes, das das Plasma von den übrigen Blutkomponenten trennt und letztere wieder in den Körper des Spenders zurückführt) gesammelt. Dabei



**Dr. sc. nat. ETH Zürich
Ruedi E. Wäger**

Der Autor ist ehemaliges Mitglied der Konzernleitung Sandoz Pharma AG, Basel, mit weltweiter Verantwortung für Marketing und Project Management; ehemaliger Direktionspräsident und Delegierter des Stiftungsrates des ZLB, Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes SRK, Bern; ehemaliger Präsident und CEO von Centeon/Aventis Behring weltweit, King of Prussia, PA (USA) und Mitglied verschiedener Verwaltungsräte von weltweit führenden amerikanischen Unternehmen in den Bereichen Plasmaproteine (Aventis Behring, Talecris Biotherapeutics), Medizinaltechnik (Guidant Corporation) und Biotechnologie (Alexion Pharmaceuticals und andere).

werden die Plasmaspender für ihre Reisekosten und den Zeitaufwand (ca. 2 Stunden für die Plasmapherese) in einem Plasmazentrum entschädigt. Das meiste Plasma von entschädigten Spendern (sogenanntes source plasma) wird heute in den USA (ca. 85%), Deutschland und Österreich gewonnen.

Es besteht wohl kein Zweifel, dass es ethisch völlig inakzeptabel wäre, 75% der Patienten, die dringend auf lebenserhaltende oder lebensrettende Medikamente aus Blutplasma angewiesen sind, den Zugang zu diesen Therapien zu verweigern, weil einige Länder und Organisationen immer noch am Prinzip der wohl idealen, aber nicht weiterführenden freiwilligen und unbezahlten Blutspende festhalten. Aber es gibt zusätzliche Gründe, «alte Weisheiten» mindestens in Frage zu stellen.

Freiwillige und unbezahlte Spender von Vollblut erscheinen 2 bis 4 Mal pro Jahr bei den jeweiligen Blutspendediensten, um 400–500 ml Vollblut zu spenden. Freiwillige, entschädigte Plasmaspender erscheinen normalerweise etwa alle 7 bis 10 Tage in ihrem Plasmazentrum. In Europa sind durchschnittlich maximal etwa 35 Plasmaspenden pro Spender und pro Jahr zugelassen. Obwohl die Anforderungen für beide Spendentypen grundsätzlich die gleichen sind (gute Gesundheit, Ausfüllen eines Fragebogens, der sicherheitsrelevante Fragen betr. möglichen Virusinfektionen beantwortet), besteht kein Zweifel daran, dass die bezahlten Plasmaspender medizinisch viel intensiver überwacht werden (praktisch bei jedem Termin mit ihrem Plasmazentrum). Die Mehrzahl dieser Plasmaspender denkt dabei nicht nur an ihre Entschädigung, sondern auch an ihren Beitrag, den sie zum Wohl kranker Menschen, die auf Plasmaproducte angewiesen sind, leisten.

Die Plasmaindustrie hat gewaltige Anstrengungen unternommen, um ihre Plasmazentren auf dem höchsten Stand von Sicherheit und Qualität zu betreiben. Diese unterliegen strengen behördlichen Anforderungen für den Betrieb und Unterhalt und werden regelmässig inspiziert – nota bene von allen Ländern, in denen Plasmaproducte mit Plasma aus diesen Zentren auf dem Markt sind. Nachdem ich das Privileg hatte, in beiden «Welten oder Philosophien» in führenden Positionen tätig zu sein, wage ich die Aussage, dass der kommerzielle Sektor mit den eigenen Plasmaspendezentren weit besser auf die Fortschritte im Qualitätsmanagement eingestellt ist.

Die Vor- und Nachteile der beiden Spendeformen (freiwillige und unbezahlte Blutspende vs. freiwillige, entschädigte Plasmaspende) wurden jahrzehntelang in oft Glaubenskrieg-ähnlichen Debatten diskutiert. Es besteht kein Zweifel daran, dass die freiwillige und unbezahlte Vollblutspende nach wie vor ein Ideal darstellt. Nach-

dem alle Blutspendedienste damit kämpfen, ihre Blutspenden in etwa auf dem heutigen Niveau zu erhalten, könnten Millionen von Patienten, die dringend auf Plasmaprodukte (insbesondere Immunglobuline, Alpha-1-Antitrypsin etc.) angewiesen sind, nicht versorgt werden, falls nur Plasma von freiwilligen, unbezahlten Blutspenden für die Produktion von Plasmaprodukten zur Verfügung stünde. Da beide Spendeformen von den jeweiligen nationalen Zulassungsbehörden gutgeheissen sind und streng überwacht werden und nie eine eventuelle Beeinträchtigung des Wohlergehens der Plasmaspender nachgewiesen werden konnte, steht die Notwendigkeit des Zugangs der Patienten zu diesen lebenswichtigen Arzneien wohl über jeder Debatte – auch wenn sich einige Länder (wie z. B. Japan und Frankreich) dieser pragmatischen Lösung zum Wohle der Patienten nach wie vor verschliessen. Interessant sind bei dieser Diskussion oft die Details. So hat das staatliche Fraktionierungsunternehmen LFB in Frankreich eine Plasmaspendeorganisation in Österreich, die ihre Plasmaspender entgegen den französischen Gesetzen entschädigt, gekauft – aber wahrscheinlich werden die Plasmaprodukte, die damit in Frankreich hergestellt werden, nur im Ausland verkauft... Honi soit qui mal y pense! Bei noch nüchterner Betrachtung wird man den Eindruck nicht los, dass Länder wie Frankreich, Japan und die Niederlande nicht so sehr aus ethischen Überlegungen so handeln, sondern viel mehr, um ihre eigenen (nationalen) Unternehmen zu schützen. Japan stellt sicher einen Sonderfall dar: Die Patienten, die in Japan auf Plasmaprodukte angewiesen sind, wurden in den 1980er-Jahren ganz besonders von Virusinfektionen durch einheimische und importierte Plasmaprodukte betroffen. Die japanische Regierung verfügte deshalb eine nationale Selbstversorgung mit Blutprodukten, die aber in absehbarer Zeit wohl nicht zu erreichen ist.

Eine Frage sei dennoch gestattet: Wer möchte schon interessiert sein, mit Ländern, die sich aus sogenannten «ethischen Motiven» abschotten, Technologien, die für die bestmögliche Behandlung der Patienten und ihre Sicherheit möglicherweise ausschlaggebend sein könnten, auszutauschen. Es könnte ja durchaus auch sein, dass Staatsfunktionäre und Politiker eines Tages die bestmögliche Therapie beanspruchen und sich dann nicht mehr mit sogenannten ethischen Prinzipien verträsten möchten...

Centeon/Aventis Behring war 2002 das erste Fraktionierungsunternehmen, das seinen Plasmabedarf ausschliesslich über seine eigenen Plasmaspendezentren in den USA und in Deutschland deckte: Alle 3 Mio. Liter Plasma, die in den Werken Marburg und Kankakee verarbeitet wurden, stammten aus den eigenen Plasmazentren. Der Vorteil war offensichtlich: Das Unternehmen verfügte zu jeder Zeit über alle Plasmaspenderinformationen und Testresultate, um Kontaminationen von Produktionschargen zu vermeiden. Heute betreiben die grossen Industrieunternehmen (Baxter, CSL Behring, Grifols, Octapharma, Biotest etc.) 387 der 504 Plasmazentren in den USA sowie in Europa.

6. Diagnostik zur Feststellung von möglichen Virusinfektionen bei Blut- und Plasmaspendern

Heute werden alle Blut- und Plasmaspenden ohne Ausnahme auf Virusinfektionen (Hepatitis A, B, C, HIV etc.) getestet. Im Gegensatz zu den frühen 1980er-Jahren, als diese Tests zum Teil noch nicht verfügbar oder nicht zuverlässig genug waren, sind die heutigen Tests absolut verlässlich. Dazu hat vor allem eine moderne Technologie, die PCR (Polymerase Chain Reaction)-Methode, bei-



Sterilabfüllung von Plasmaprodukten



Moderne Reinigungsanlage für Immunglobuline

getragen. Diese wurde 1983 durch ein Team von Wissenschaftlern unter der Leitung von Dr. Kary Mullis, Cetus Corporation in Berkley, Kalifornien, USA, entwickelt. Dr. K. Mullis erhielt dafür 1993 den Nobelpreis für Chemie. Die erste Publikation über PCR erfolgte 1985 durch Dr. R. K. Saiki und seine Mitarbeiter (6). Die PCR-Technologie beruht auf der Vervielfältigung einer spezifischen Nukleotidsequenz eines DNS-Segmentes, so dass noch extrem geringe Konzentrationen einer Ziel-DNA (z. B. für ein Virus und damit für eine mögliche Virusinfektion) mit grösster Zuverlässigkeit nachgewiesen werden können. Die Firma F. Hoffmann–La Roche (Roche Molecular Diagnostics) hat diese Technologie 1991 erworben und kontinuierlich weiter entwickelt. Roche ist damit zum führenden Anbieter und Partner der Blut- und Plasmaspendezentren weltweit geworden. Die Roche Molecular Diagnostics-Systeme (z.B. Cobas-Amplicor) haben ohne Zweifel geholfen, die Sicherheit von Blut- und Plasmaprodukten auf ein zuvor nie gekanntes hohes Niveau zu heben. Damit hat ein Schweizer Unternehmen weltweit einen neuen Standard gesetzt und eine echte Pionierleistung bei der enormen Verbesserung der Sicherheit der Patienten, die mit Blut- und Plasmaprodukten behandelt werden, erzielt.

7. Herstellung und Qualitätsmanagement in der Plasmaindustrie

Obwohl die Zentrifugation des aufgetauten Plasmas (zur Gewinnung von Faktor VIII) und die anschliessende Fraktionierung des Blutplasmas mittels Aethanol bei unterschiedlichem pH in der Kälte (siehe Kapitel 2) rasch zu den verschiedenen Fraktionen (II,

III, IV und V), aus denen später mit speziellen Schritten die einzelnen Plasmaproducte isoliert werden können, führt, gehören diese Operationen zu den komplexesten ihrer Art. Das liegt vor allem an der Natur und Beschaffenheit des Rohstoffs Blutplasma. Jede Plasmaspende muss letztendlich bis zum fertigen Produkt, das ausgeliefert wird, zurückverfolgt werden können, um im Falle einer späteren Serokonversion (Virusinfektion eines Spenders) die geeigneten Massnahmen zu treffen (Produkterückruf etc.). Zudem wird das Plasma nach der Spende in Quarantäne gelegt, um die nächste Spende des jeweiligen Spenders abzuwarten, um sicherzustellen, dass keine Virusinfektion erfolgt ist. Jede Spende, die in einem Produktionspool (bis zu 15000 Litern Plasma) verwendet wird, wird für die jeweilige Produktionscharge registriert und damit mit dem jeweiligen gebrauchsfertigen Plasmaproduct identifiziert. Die nächste grosse Anforderung besteht in der sterilen Herstellung der Produkte, die intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Seit der unbeabsichtigten Infektion von Plasmaproductempfängern (mit Hepatitis bzw. HIV), die zu grossem Leid bei vielen Patienten und ihren Familien geführt haben, haben die führenden Firmen alle Anstrengungen unternommen, um solche Infektionen zu vermeiden. Dabei sind Verfahren entwickelt worden, die alle pathogenen Viren in der Produktion mit grösster Zuverlässigkeit eliminieren. Die wichtigsten Verfahren, deren Wirksamkeit nachgewiesen wurde und die heute angewendet werden, sind: Hitzebehandlung/Pasteurisierung für Albumin und Faktor VIII, chromatographische Reinigung (Faktor VIII und IX, Hyperimmunglobuline), Solvent-Detergent-Verfahren (Immunglobuline und viele andere Plasmaproteine), pH 4-Behandlung (Immunglobuline),

Nanofiltration (fast alle Plasmaprodukte) etc. Neueste Verfahren (z. B. Caprylate) sind selbst in der Lage, Prionen (die die gefürchtete Creutzfeldt-Jakob-Krankheit auslösen können) in der Poduktheherstellung wirksam zu vernichten.

Der Erfolg der Plasmafraktionierer steht und fällt mit der Zuverlässigkeit der Systeme für das Qualitätsmanagement sowie der Sicherheit der Produkte. Diese ist heute so hoch, dass in den letzten fünf Jahren keine einzige Virusinfektion durch ein Produkt eines der führenden Hersteller bekannt geworden ist.

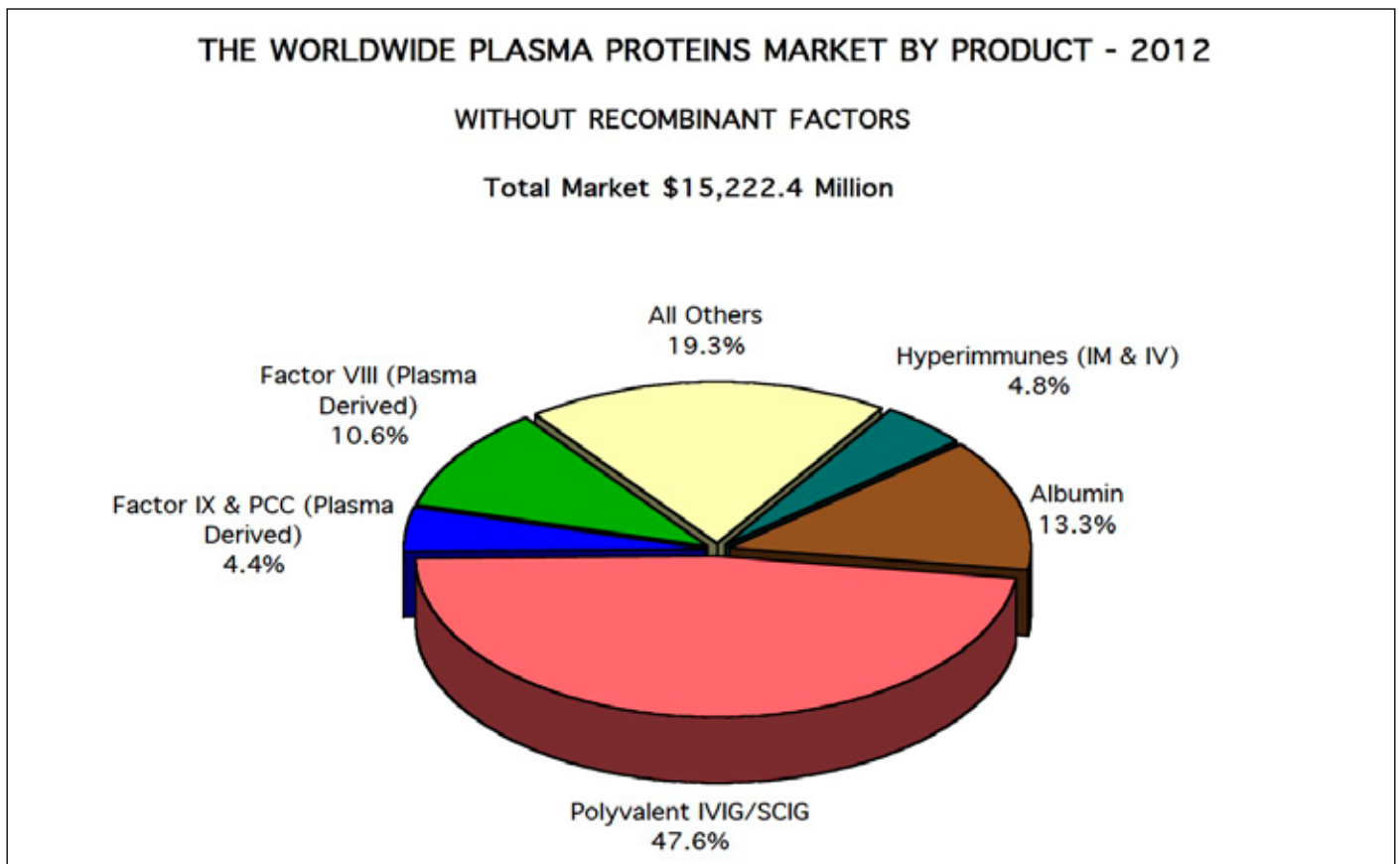
Ende der 1990er-Jahre, als die FDA in den USA ihre Anforderungen von der Qualitätskontrolle am Ende der Produktion zu kontinuierlichen Herstellungskontrollen (d.h. Überwachung jedes einzelnen Produktionsschrittes) änderte, waren einige Plasmaproduktehersteller in echte Bedrängnis geraten und konnten teilweise während Monaten nicht weiter produzieren. Diese Unternehmen sowie die Industrievereinigung PPTA (Plasma Protein Therapeutics Association) haben aus diesen Erfahrungen gelernt und vorbildliche Programme und Initiativen auf allen Stufen (Auswahl der Plasmaspender, Ablauf der Plasmaspende, Blut- bzw. Plasmadiagnostik, Produktion, Virusinaktivierung und Qualitätsmanagement) entwickelt und implementiert.

Bereits in den 1990er-Jahren setzte der Konsolidierungsprozess in der Plasmaindustrie ein: Viele Hersteller erreichten nie die kritische Grösse oder konnten nicht genügend verschiedene Produkte herstellen, um die hohen Plasma- und Infrastruktur-, bzw. Herstellungskosten zu decken oder um schlechthin überleben zu können. Zudem drückte in den 1990er-Jahren ein bedeutender Preiszerfall auf die ohnehin geringen Margen. Einzelne Pharmafirmen, die Jahrzehnte zuvor Plasmaproduktehersteller erworben hatten, entschieden sich, sich wieder ausschliesslich auf das eigentliche Pharmageschäft zu konzentrieren. Diese Entwicklung hatte auch Folgen für die Fraktionierungsstätten. Obwohl das Gesamtvolumen des fraktionierten Plasmas von 1999 (26,1 Mio. Liter) bis 2012 (36,8 Mio. Liter) um fast 50% anstieg, sank die Anzahl der Fraktionierbetriebe im not-for-profit-Sektor von 35 im

Jahre 2002 auf 25 im Jahre 2012. Im gleichen Zeitraum erhöhte sich die Anzahl der Produktionsstätten im kommerziellen Sektor von 45 auf 52 (7). Während die Fraktionierungskapazitäten in Nordamerika und Asien nahezu konstant blieben, stieg die Kapazität in Europa zwischen 2002 und 2012 um fast 40%. Bemerkenswert ist dabei, dass viele not-for-profit-Fraktionierer sich immer noch im subkritischen Kapazitätsbereich bewegen, während die kommerziellen Plasmaproduktehersteller in den USA und Europa ihre Produktionskapazitäten laufend erweitern. Das heisst wohl auch, dass die weitere Konsolidierung der Industrie nicht abgeschlossen ist, auch wenn der Spielraum für Akquisitionen durch die heute weltweit führenden Unternehmen (Baxter, CSL Behring und Grifols) wahrscheinlich eingeschränkt ist durch die anti-trust-Bestimmungen, vor allem in den USA. Aber es gibt ja auch andere attraktive Möglichkeiten für Wachstum und Innovation.

8. Die Marktpositionen der Unternehmen im Jahre 2012

Unternehmen in der Plasmaproteinindustrie sind grundsätzlich um so besser positioniert, je mehr Produkte sie aus einem einzigen Liter Plasma, der die Firmen auf 130–170 US\$ zu stehen kommt, herstellen können. Dank ihrer breiten Produktpalette waren Baxter-Immuno und Centeon/Aventis Behring deshalb bestens positioniert, die weltweite Marktführerschaft in der Industrie zu übernehmen. Baxter ist dies bis zum heutigen Tag gelungen, nicht zuletzt auch dank der Erfolge mit dem rekombinanten Faktor VIII. Bayer trennte sich von ihrer Biogical Products Division (das Plasmaproteingeschäft), um die Kräfte und Investitionen auf das klassische Pharmageschäft zu konzentrieren, nicht ohne ihren rekombinanten Faktor VIII (Kogenate) in das klassische Pharmaportfolio zu integrieren. Für das grosse Aventis-Pharmageschäft galt das Gleiche, weil die Synergien zwischen dem klassischen Pharmageschäft und dem Plasmaproteingeschäft marginal waren.

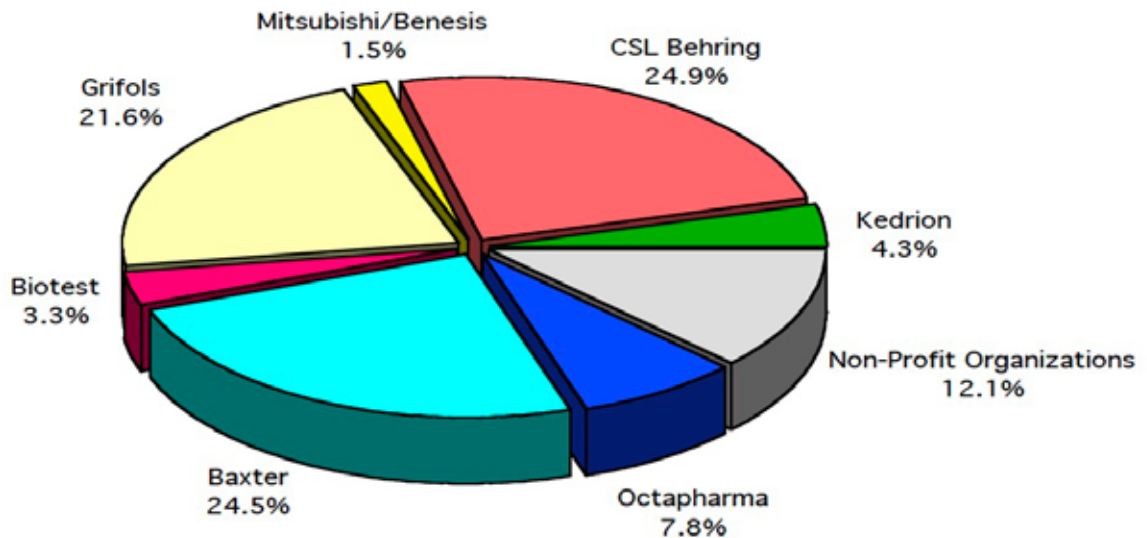


Der weltweite Plasmaproduktmarkt 2012 nach Produktkategorien (ohne rekombinante Faktoren)

THE WORLDWIDE PLASMA PROTEINS MARKET BY COMPANY - 2012

WITHOUT RECOMBINANT FACTORS

Total Market \$15,222.4 Million



Die weltweiten Marktanteile der führenden Hersteller von Plasmaprodukten 2012

Das war die Glücksstunde der «Newcomer»: CSL, ein kleiner lokaler oder regionaler Plasmafraktionierer und Impfstoffhersteller in Australien, erwarb vorerst das ZLB in der Schweiz und danach Aventis Behring in den USA/Deutschland. Grifols schliesslich, ein ursprünglich spanisches Familienunternehmen mit starker europäischer Präsenz, erwarb nach Alpha Therapeutics in Kalifornien, USA, auch Talecris Biotherapeutics Inc., das Nachfolgeunternehmen der Bayer Biological Division, das inzwischen durch Cerberus Capital Management und Ampersand auf Vordermann gebracht worden war und sich als erfolgreiches Unternehmen in der Plasmaindustrie etabliert hatte. Beide Unternehmen, CSL Behring und Grifols, haben eine hervorragende Arbeit geleistet, weit grössere Unternehmen in ihre Operationen zu integrieren. Es bleibt abzuwarten, wie sie den Innovationsprozess am Leben erhalten werden: Dieser Innovationsprozess wird schliesslich über Erfolg oder Misserfolg entscheiden. Eine erste Chance, nämlich den Erfolg der Biotechnologie mitzugestalten, wurde verpasst – vielleicht gibt es eine zweite oder weitere Chancen.

Der weltweite Markt für Plasmaprodukte (ohne rekombinante Faktoren VIII, IX etc.) belief sich 2012 auf 15,22 Mrd US\$. Die rekombinanten Faktoren VIII, IX etc., die in diesen Erlösen nicht eingeschlossen sind, erzielten 2012 einen Umsatz von 6,65 Mia. US\$. Im Vergleich zum weltweiten Markt der Plasmaproteine: Der weltweite Pharmamarkt belief sich 2012 auf 962 Mrd. US\$.

Bei den eigentlichen Plasmaprodukten (ohne rekombinante Faktoren) erzielten die Immunglobuline (intravenöse und subkutane Verabreichung) mit einem Umsatz von 7,25 Mia. US\$ 47,6% des weltweiten Gesamtumsatzes der Industrie. Dieses Segment wächst weiterhin dynamisch. Danach folgten Albumin mit 13,3% (2,02 Mia. US\$) und Faktor VIII, hergestellt aus Plasma, mit 10,6% (1,61 Mia. US\$) der weltweiten Umsätze. Albumin dürfte weiterhin wachsen – insbesondere nach den ungünstigen klinischen Ergebnissen mit dem Konkurrenzprodukt Hydroxyäthylstärke, während die Umsätze der Blutgerinnungsfaktoren eher stabil bleiben dürften. Weiterhin wachsen dürften die Spezialprodukte, die meistens

für die Behandlung seltener, oft genetisch bedingter, Erkrankungen eingesetzt werden: Diese Spezialprodukte erreichten 2012 einen Umsatz von 2,94 Mia. US\$ und stellen nach den Immunglobulinen den zweitgössten Umsatzträger (19,3% der weltweiten Erlöse) der Plasmaindustrie dar (8).

Die grössten Absatzmärkte für Plasmaprodukte waren 2012 Nordamerika (43,2%), Europa (30,8%) und Asien (14,2%) (8).

Die führenden Hersteller und Anbieter von Plasmaprodukten waren 2012 CSLBehring mit einem weltweiten Marktanteil von 24,9%, Baxter (24,5%), Grifols (21,6%) und Octapharma (7,8%). Die not-for-profit-Organisationen (Rotkreuz- und nationale Blutspendedienste in Japan, Frankreich, England, Niederlande etc.) erreichten 2012 noch einen weltweiten Marktanteil von 12,1% (8). Baxter bleibt dank der starken Position mit den rekombinanten Gerinnungsfaktoren das führende Unternehmen in der Plasmaindustrie.

9. Ausblick

Die Konsolidierung der Plasmaproduktehersteller und ihre Fokussierung auf dieses Kerngeschäft beginnen sich auszuzahlen. Die erfolgreiche Integration der Akquisitionen, die vertikale Integration der Plasmagewinnung, die enormen Anstrengungen im Bereich der (Virus-)Sicherheit der Produkte und des Qualitätsmanagements entlang aller Prozesse bei der Gewinnung des Plasmas und der Herstellung der Produkte haben nicht nur zu einer besseren Verfügbarkeit der lebenswichtigen Produkte für die betroffenen Patienten geführt, sondern auch zu einer Verbesserung der Herstellermargen und damit zu ihrer Kontinuität and Überlebensfähigkeit. Alle Firmen haben enorme Anstrengungen unternommen, die bestehenden Produkte zu verbessern. Zu hoffen bleibt, dass die Industrie und ihre Unternehmen mit der verbesserten ökonomischen Situation bereit sind, mehr Mittel in die Forschung und Entwicklung neuer Produkte (aus menschlichem Blutplasma oder mit biotechnologischen Verfahren) zu investieren und sich nicht nur auf den Erhalt der be-

stehenden Technologie- und Produkteportfolios zu konzentrieren. Die Fokussierung ist sicher richtig, solange ein wachsames Auge auf neue Opportunitäten die Wachstums- und Entwicklungschancen der Industrie und ihrer Unternehmen wahr.

10. Verdankungen

Ich danke Herrn Dr. J.-J. Morgenthaler für die kritische Durchsicht des Manuskripts und Herrn Patrick Robert, Marketing Research Bureau, Inc., Orange, Connecticut/USA, für den Zugang zu den neuesten Daten betreffend die weltweite Plasmaindustrie («The Worldwide Plasma Proteins Market 2012» und «The International Directory of Plasma Fractionators 2012») sowie für das Copyright für einzelne Graphiken.

- (3) Remigy E., Essais de traitement par plasma cryoconcentré. University of Nancy, Academic thesis
- (4) Kistler P. und Nitschmann H., Large scale production of human plasma fractions. Vox Sang. 1962; 7: 414-424
- (5) Robert P., The Marketing Research Bureau Inc., Orange, CT/USA, persönliche Mitteilung
- (6) Saiki R. K., Scharf S., Faloona F., Mullis K. B., Horn G., Ehrlich H. and Arnheim N., Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis of sickle cell anemia. Science 1985; 230: 1350-1354
- (7) Robert P., The International Directory of Plasma Manufacturers 2012, The Marketing Research Bureau, Inc., Orange, CT/USA
- (8) Robert P., The Worldwide Plasma Proteins Market 2012, The Marketing Research Bureau Inc., Orange/USA

LITERATUR

- (1) Cohn E.J., Strong L.E., Hughes W.L. et al., Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. J. Am. Chem. Soc. 1946; 68: 459-475
- (2) Poole J.G. and Shannon A.E., Production of antihemophilic globulin in a closed bag system. NEJM 1965; 273:1443

Kontakt:

Dr. sc. nat. ETH Zürich Ruedi E. Wäger
8, chemin Morin
CH-1253 Vandoeuvres/Genève
Schweiz
Telefon: +41 22 750 06 40
E-mail: ruedi.waeger@bluewin.ch

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,
Kreuzackerweg 12, CH-4148 Pfeffingen, hans.leuenberger@ifiip.ch, www.ifiip.ch

© 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 zuzügliche 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

SWISS PHARMA 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 Verlags im Vorfeld besonderer Veranstaltungen.

SWISS BIOTECH
ISSN 0253-9675

Schweizerische Zeitschrift für Biotechnologie
Revue suisse de biotechnologie
Rivista svizzera di biotecnologia

SWISS MED
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

SWISS DENT
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

SWISS VET
ISSN 0254-6337

Schweizerische Zeitschrift für Veterinärmedizin
Revue suisse de médecine vétérinaire
Rivista svizzera di medicina veterinaria

SWISS FOOD
ISSN 0251-1687

Schweizerische Zeitschrift für die Nahrungsmittelindustrie
Revue suisse pour l'industrie alimentaire
Rivista svizzera per l'industria alimentare

SWISS CHEM
ISSN 0251-1703

Schweizerische Zeitschrift für die chemische Industrie
Revue suisse pour l'industrie chimique
Rivista svizzera per l'industria chimica

SWISS MATERIALS
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



M. PRESCHA & SOHN AG
Novartis auditiert
Filterkonfektion

4132 Muttenz

www.prescha.ch

061 461 66 10

Reinstgas-Armaturen für Reinräume

Die Firma H. Lüdi+Co. AG in Regensdorf plant, konstruiert und produziert mit dem HL-X-LAB TM die erste vollständig integrierte Energie-, Ventilations- und Medienversorgungslösung für Labors.

Mit der Möglichkeit, alle Medien an nahezu beliebigen Punkten abzurufen, Energie und Belüftung zu skalieren, sowie Medientypen hinzuzufügen, stellt das Unternehmen den Kunden ein frei konfigurierbares System zur Verfügung. Es ermöglicht, benutzerunabhängige Standardausrüstungen zu implementieren und bei Bedarf das Laborlayout neuen Anforderungen anzupassen. Die integrierte, modulare Bauweise sowie neueste Technologien führen zu einem Laborversorgungssystem, welches maximale Sicherheit und höchste Performance garantiert.

Die HL-X-Produktfamilie umfasst Lösungen für jegliche Aspekte der Luft-, Energie- und Medienversorgung in Labors. Alle Produkte sind integral konstruiert.



Eine dieser Lösungen wurde mit der Firma Cofely AG im Rahmen eines Reinraumprojekts mit Reinstgasarmaturen und Reinraumentnahmestellen (Bild) in der Spitalapotheke des Kantonsspitals St.Gallen ausgeführt. Die 18 Entnahmestellen, welche für Druckluft- und Stickstoffanwendungen ausgelegt sind, wurden so konzipiert, dass die Reinraumanforderungen erfüllt wurden. Die spaltfreie Konstruktion ist in der geforderten Edelstahlqualität hergestellt. Vor der Montage beim Kunden wurden die Reinraumentnahmestellen bei der Firma H. Lüdi+Co. AG vorgefertigt, montiert und geprüft. Die gesamte Anlage wurde der Firma Cofely AG einbaufertig angeliefert, welche die Entnahmestellen im neuen Reinraum der Spitalapotheke St.Gallen installierte.

interpack



PROCESSES AND PACKAGING
LEADING TRADE FAIR

DÜSSELDORF, GERMANY
08 ^{TO} 14 MAY 2014
INTERPACK.COM

EVERY INNOVATION HAS ITS STARTING POINT

**CHECK-IN
NOW!**



SWISS PHARMA: «Mehr als 30 Jahre im Gespräch mit der Pharmazeutischen Industrie der Schweiz» – Live-Interviews der Jahre 1979 bis 2013

Felix Wüst

In unserem Verlag erschien im Gründungsjahr 1979 – neben vier weiteren Titeln – auch die erste Ausgabe der Zeitschrift SWISS PHARMA, Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie (ISSN 0251-1673). Der Titel erscheint nunmehr im 36. Jahrgang (2014) und darf trotz Internet weiterhin grossem Interesse begegnen.

Von Anbeginn an haben wir in SWISS PHARMA Live-Interviews mit Spitzenpersönlichkeiten aus der Pharmaindustrie veröffentlicht. Niemand «durfte sich melden». Wir haben ausnahmslos sämtliche Gesprächspartner immer selber ausgewählt. Niemand wurde dafür je honoriert. Alle haben sich ausnahmslos spontan zu den Gesprächen bereit erklärt. Nie hatte es eine Absage gegeben. «Bedingung» für die Interviews war allerdings immer, dass die Gespräche unvorbereitet, eben «full live» stattzufinden hatten. Und so war es, und das war immer ein grossartiges Erlebnis.

Immer wieder erreichten uns Anfragen nach früher erschienenen Interviews, die wir aber leider nicht befriedigend beantworten konnten, war es doch ein Ding der Unmöglichkeit, von allen Heften seit 1979 auch nur 10 oder 20 Exemplare zu lagern. Nun haben wir sämtliche in SWISS PHARMA je erschienenen Interviews mit genauen bibliographischen Angaben aufgelistet (mit Angabe der Seitenzahlen), so dass ein Interessent bei der Zentralbibliothek Zürich bequem und für wenig Geld Fotokopien anfordern kann. Der Verlag stellt ein Verzeichnis aller SWISS PHARMA-Interviews gerne kostenlos in elektronischer Form zur Verfügung. Mit dieser Dokumentation wird auch mitgeteilt, wie man bei der Zentralbibliothek Zürich per E-Mail Fotokopien eines oder mehrerer Interviews anfordern kann. Das ist möglich, weil die Auflistung wie erwähnt jeweils

die Seitenzahlen in den betreffenden Hefen aufführt, so dass der Interessent exakt jene Druckseiten als Fotokopien anfordern kann, die er benötigt. Die Zentralbibliothek Zürich berechnet sehr vernünftige Preise für diese Fotokopien: Bis zu 20 A4-Seiten pauschal CHF 10.-; jede weitere A4-Seite zu CHF –.50 (50 Rappen). Die Kopien werden per Briefpost und mit Rechnung an den Besteller zugestellt.

Verlag Dr. Felix Wüst AG
E-Mail: felixwuest@bluewin.ch

Ein weiteres Buch „Leading Pharmaceutical Operational Excellence – Outstanding Practices and Cases“ erschien im Dezember 2013. Braucht es so viele Bücher zum gleichen Thema?

Round-Table-Diskussion zwischen Felix Wüst und den Herausgebern Thomas Friedli, Prabir Basu, Daniel Bellm und Jürgen Werani

Teilnehmer an der Round-Table-Diskussion:

- Prof. Dr. Thomas Friedli, Prof. of Production Management, Vice Director Institute of Technology Management, University of St.Gallen
- Prabir K. Basu, Ph.D., OPEX and cGMP Consultant, Mount Prospect, Illinois, USA
- Daniel Bellm, Research Associate and Group Coordinator «Operational Excellence – Pharma», University of St.Gallen
- Dr. Jürgen Werani, Member of the Board, Schuh & Company Complexity Management Ltd., St.Gallen

Operative Exzellenz ist nicht nur ein Thema in der Automobil- oder Elektronikindustrie, sondern findet sich zunehmend auch auf der Agenda der pharmazeutischen und chemischen Industrie. In Abhängigkeit der übergeordneten Unternehmensstrategie haben gegenwärtig nahezu alle Pharmaunternehmen eine Strategie zur Erreichung von operativer Exzellenz, wenn auch mit unterschiedlichen Zielsetzungen definiert. Gemeinsam ist allen Strategien der Fokus auf die kontinuierliche Verbesserung aller betrieblicher Abläufe und Prozesse, mit dem Ziel, die Leistungsfähigkeit des Unternehmens nachhaltig zu verbessern. Die Umsetzung dieser Strategien in der täglichen Praxis stellt aber eine permanente Herausforderung an die Führungskräfte dar, wenn es darum geht, die Lücken zwischen Aktionsplänen und erwarteten Ergebnissen zu schliessen. Deshalb ist es das uneingeschränkte Ziel, den kontinuierlichen Verbesserungsprozess in der Unternehmenskultur und in den Strukturen der Organisation so zu verankern, dass neue Denkweisen, neue Handlungsweisen und ein neues Führungsverhalten zum Selbstzweck werden. Das Institut für Technologiemanagement an der Universität St.Gallen beschäftigt sich seit vielen Jahren mit dem Thema, indem es eine der breitest angelegten Benchmarking-Studien unterhält und Unternehmen auf ihrer Reise zur ope-

rativen Exzellenz in ihrer kulturellen Transformation und Denkweise der Optimierung begleitet. In ihrem jüngsten Buch haben die Herausgeber das Thema Führung und Führungsverhalten als wichtigste Voraussetzung für eine erfolgreiche Umsetzung vertieft. Das Buch präsentiert gängige Praktiken bei der Umsetzung von Programmen zur Erreichung operativer Exzellenz. Es verbindet Grundlagenwissen mit praktischer Erfahrung und vermittelt damit einen umfassenden Blick auf die Thematik. Während die Erreichung operativer Exzellenz für die pharmazeutische Industrie nach wie vor eine grosse Herausforderung darstellt, haben sich in einzelnen Unternehmen herausragende Vorgehensweisen etabliert, die nun als Erfolgsbeispiele dienen. Basierend auf dem OPEX Modell der Hochschule St.Gallen beschreibt das Buch den gegenwärtigen Stand des Denkens und zukünftige Herausforderungen, denen sich die pharmazeutische Industrie stellen müssen. Der umfassende theoretische Teil wird untermauert mit Zahlen und Fakten aus Benchmarks und von Fallstudien die von Autoren führender pharmazeutischer Unternehmen beschrieben werden. In einer moderierten Round-Table-Diskussion mit den Herausgebern des Buches werden die verschiedenen Inhalte des neuen Buches von Dr. Felix Wüst hinterfragt.

Dr. J. Werani

◆ Moderation: Dr. Felix Wüst

Meine Herren, Sie sind Herausgeber des Buches „Leading Pharmaceutical Operational Excellence – Outstanding Practices and Cases“. Nun gibt es zum Thema Operational Excellence schon sehr viele Bücher. Warum haben sie drei Jahre nach dem Erscheinen Ihres zweiten Buches zum Thema Operational Excellence ein drittes Buch verfasst? Braucht es zu diesem Thema so viele Bücher?

TH. FRIEDLI: Das Thema ist sehr vielfältig und bietet viele Aspekte einer Betrachtungsweise. Zudem haben wir aufgrund unserer umfassenden Benchmark-Studien mit inzwischen mehr als 250 teilnehmenden pharmazeutischen Produktionsstandorten neue Erkenntnisse gewonnen, die wir einer breiten Leserschaft zugänglich machen wollen. Wie der Titel schon sagt, geht es diesmal schwerpunktmässig um Führung und Führungseigenschaften.

Wir haben in vielen Unternehmen festgestellt, dass der Fokus von den Methoden und Werkzeugen weg genommen und verstärkt auf die Führungseigenschaften gerichtet wurde, die wirklich gebraucht werden. Es geht vor allem darum, die Mitarbeitenden auf der operativen Ebene abzuholen. Das heisst die Führungskraft muss dort agieren, wo das eigentliche Geschehen stattfindet. Und wenn wir positive Auswirkungen auf dem Shopfloor und Verbesserungen in der Produktion erleben wollen, müssen wir eben dorthin gehen; man kann nicht vom Büro aus führen. Ausserdem ist eine Veränderung in der Art und Weise festzustellen, wie die Mitarbeitenden ausgewählt werden, die Verantwortung für Operative Exzellenz tragen. Heute stehen verstärkt Führungseigenschaften und -Fähigkeiten im Vordergrund und nicht mehr Dinge wie Statistik und was auch immer man in Betracht ziehen kann. Damit wird Führung wirklich zu einem der wichtigsten Aspekte der Zukunft, wenn man weiterhin Fortschritte erleben will.

Herr Bellm, Sie sind Gruppenkoordinator für Operational Excellence am Institut für Technologie Management der Universität St.Gallen und haben sich während der vergangenen Jahre im Rahmen Ihrer Doktorarbeit ausgiebig mit dem Thema beschäftigt. Was kann der Leser erwarten, wenn er das dritte Buch der Reihe in Händen hält?

D. BELLM: Wie Herr Friedli bereits erwähnt hat, haben wir in dieser Ausgabe die Aspekte von Leadership in den Mittelpunkt unserer Ausführungen gerückt. Das Buch ist in vier eigenständige Teile gegliedert, die es dem Leser ermöglichen, sich schnell und zielgerichtet genau diesen Beitrag auszuwählen, der für seine aktuelle Herausforderung gerade relevant ist und eine Handlungsempfehlung oder Herangehensweise zur Lösungsfindung skizziert.

Besonders wichtig erschien uns, dem Leser bereits im ersten Teil des Buches unsere Definition von Operational Excellence zu vermitteln. In den ständigen Diskussionen mit Pharmaunternehmen stellen wir fest, dass es zahllose Definitionen und Auffassungen gibt, was Operational Excellence denn wirklich darstellt. Mit unserer Definition wollen wir einen Anhaltspunkt für Unternehmen liefern, um dieses Thema strukturiert und ergebnisorientiert diskutieren zu können. Zudem werden weitere Erkenntnisse aus unserer Forschungsaktivität, dem OPEX-Benchmarking, diskutiert.

Der zweite Teil des Buches beginnt mit sorgfältig ausgewählten Fallbeispielen aus der Industrie und schliesst mit wissenschaftlichen Forschungsergebnissen unsererseits ab. Mit Blickrichtung auf die ersten beiden Bücher, bei denen wir uns vornehmlich auf den Launch von OPEX-Programmen und die damit verbundenen Herausforderungen konzentriert haben, vermitteln wir dieses Mal Beiträge von Unternehmen, die ihre Programme schon zum Teil länger als eine Dekade am Leben erhalten und kontinuierlich weiterentwickelt haben. Hier erfährt der Leser, wie Unternehmen wie z.B. Pfizer, Novartis, Novo Nordisk, Abbott und einige andere, ihre OPEX-Initiativen kontinuierlich weiterentwickelt und an die sich



Daniel Bellm, Research Associate and Group Coordinator «Operational Excellence – Pharma», University of St.Gallen

ständig neu ergebenden Umwelteinflüsse angepasst haben. Dies ist für uns einer der zentralen Erfolgsfaktoren der beschriebenen OPEX-Programme: die ständige Erneuerung, die kontinuierliche Verbesserung über alle Funktionen hinweg und das Aufbrechen und kritische Hinterfragen eingeschliffener Strukturen und Abläufe. Das hat mit visionärer Führung zu tun.

Deshalb widmen wir uns im dritten Teil explizit den oft genannten Herausforderungen und Eigenschaften erfolgreicher Leader in der pharmazeutischen Umgebung. Für diesen Teil konnten wir neben interessanten Fallbeispielen auch langjährige Management-Trainer und Entrepreneur gewinnen, die ihren reichhaltigen Erfahrungsschatz mit uns teilen und wertvolle Denkanstösse liefern. In drei Fallstudien verschiedener Unternehmen haben wir mit den unterschiedlichen Perspektiven von globaler über regionale Verantwortung bis zum Leiten der Initiative auf Standortebene, die wesentlichen Ebenen eines OPEX-Programmes einer multinationalen Unternehmung abgedeckt. In weiteren Beiträgen wird unter anderem auch in einer externen Sichtweise beschrieben, wie OPEX über alle Hierarchien hinweg zu einer Priorität geformt werden kann und welches die Charaktereigenschaften charismatischer Leader sind.

Wir schliessen das Buch im vierten Kapitel mit einem Ausblick in die Zukunft pharmazeutischer Herstellung und einer unserer Ansicht nach logischen Fortsetzung der Weiterentwicklung von OPEX-Programmen in globalen Unternehmen ab. Dabei führen wir einen unserer weiteren Forschungsstränge – die Koordination globaler Produktionsnetzwerke – mit dem Gestalten von OPEX-Initiativen zusammen und erläutern anhand verschiedener Frameworks zentrale Fragestellungen wie die globale Verteilung der betrieblichen Wertschöpfung, den Austausch von Wissen, Zentralisierung und Standardisierung oder die Verteilung von Ressourcen innerhalb des Netzwerkes über die einzelnen Standorte hinweg.

Das klingt alles sehr interessant, aber mich würde zunächst interessieren wie Sie Operational Excellence definieren.

TH. FRIEDLI: Diese Definition ist in der Tat von entscheidender Bedeutung. Dies war auch einer der weiteren Gründe, weshalb wir ein neues Buch herausbrachten, weil wir ein klares Verständnis schaffen wollten. Die Motivationen für OPEX sind sehr unterschiedlich. Manche Unternehmen verstanden darunter eine Übung in Kosten-



Prof. Dr. Thomas Friedli, Prof. of Production Management, Vice Director Institute of Technology Management, University of St.Gallen

ersparnis. Dem mussten wir aus unserer Sicht etwas gegensteuern. Wenn wir Exzellenz erreichen wollen, geht es nicht nur um Kosten, sondern um Qualität, und um Zeit im Sinne von Reaktionszeit. Es geht darum, ein ausgewogenes System zu etablieren, um alle diese Faktoren gleichzeitig zu managen. So müssen zum Beispiel cGMP-Compliance, Business Ethics oder Nachhaltigkeitsanforderungen aus Sicherheit und Umweltschutz in die Betrachtung mit einbezogen werden. Auf dieser Basis haben wir auch unser Operational Excellence Konzept aufgebaut.

Herr Friedli, Sie erwähnten hier die Notwendigkeit eines ganzheitlichen Ansatzes, der auch Ihrem Modell des St.Galler Operational Excellence Modells zugrunde liegt. Dem gegenüber steht aber die Tatsache dass die Pharmaindustrie nach wie vor in Silos organisiert ist. Wie gelingt es diese organisatorischen Barrieren aufzubrechen?

TH. FRIEDLI: Ja, Sie haben Recht, was dieses Silodenken betrifft. Wir haben recht interessante Beispiele gesehen, wie es gelingen kann, dieses Silodenken zu überwinden. Wenn Sie Novartis betrachten, so ist Novartis das wahrscheinlich radikalste Unternehmen, wenn es darum geht, eine prozessorientierte Organisation in seine Produktionsbetriebe zu bringen. Novartis hat seine Hierarchie-Ebenen in der Produktion auf nur zwei reduziert und organisierte alle seine Mitarbeitenden entlang der Prozesse, die zur Herstellung der Arzneimittel notwendig sind. Diese Mitarbeitenden berichten somit nicht mehr an ihre Funktionen, sondern an die zuständige Prozess-Einheit. Damit ist sichergestellt, dass die Logik des Prozesses und die Tätigkeiten, die wirklich zur Herstellung der Arzneimittel notwendig sind, die Hauptlogik bleiben, und nicht mehr das Interesse der Qualitätssicherung oder das Interesse der Produktion oder das der Instandhaltung oder was auch immer. Die einzige Möglichkeit, diese Silos zu überwinden, besteht darin, zu zeigen, dass ein übergeordnetes Interesse besteht, und das ist der Gesamtprozess, und somit bringt man die Mitarbeitenden dazu, in Prozessen zu denken und zu arbeiten. Dazu haben wir in jüngster Zeit interessante Beispiele gesehen. Das ist aber auch eine Frage des Trainings, denn es geht vor allem darum, sich neue Arbeitsweisen, neue Denkweisen und ein neues Verständnis von Führung anzueignen.

Herr Werani, Sie sind unseren Lesern aus zahlreichen Interviews und Beiträgen ja bereits bekannt und sind langjähriger Wegbegleiter von Herrn Professor Friedli in vielen Belangen zum Thema Operational Excellence. Sie selbst blicken auf mehr als 30 Jahre Führungserfahrung in der Pharmaindustrie zurück. Sie waren unter anderem namhaft am Launch des Right First Time Programms bei Pfizer verantwortlich. Es ist eine bekannte Tatsache, dass nicht das Training selbst das Problem darstellt, sondern die Frage, wie man eine Nachhaltigkeit der Trainingsmassnahmen erzeugt.

J. WERANI: Das sehen Sie genau richtig. Mitarbeitende an einem Trainingsprogramm teilnehmen zu lassen, ist nur eine Seite der Medaille. Es geht vielmehr darum, wie wir nach den Trainings mit den Mitarbeitenden umgehen. Sie nur in einen Kurs zu schicken und dann zu glauben, dass wir Veränderungen sehen, wenn sie zurückkommen, reicht nicht aus. Die neuen Arbeitsweisen, die neuen Denkweisen und das neue Führungsverhalten wollen erst einmal in der Praxis angewendet werden. Fortschritte entstehen nur dann, wenn die Mitarbeitenden nach dem Training auch die Möglichkeit bekommen, das Gelernte anzuwenden. Darin selbst liegt eine der Schwierigkeiten. Denn die Leute, die hierfür notwendig sind, werden auch an anderen Stellen gebraucht, zum Beispiel an den Produktionslinien, und nicht nur für OPEX-Projekte. Es gibt auch einen Konkurrenzkampf um die besten Leute. Was ich dazu meine, ist Folgendes: Wenn man nicht überlegt, wie sich die frisch geschulten Mitarbeitenden im Projekt engagieren können, und dabei dennoch sicher ist, dass sie dazu in der Lage sind, dann braucht man auch nicht das Geld für Trainings auszugeben. Schulungen sollen befähigen, aber das Gelernte muss auch angewendet werden, darauf kommt es an. Im besten Fall geschieht das Training projektbezogen und den Trainees wird im Anschluss an das Training die Chance geboten, das Erlernete projektbezogen anzuwenden. Ich erinnere mich dabei an ein Interview welches Sie mit Herrn Dr. Schüpbach, dem CEO von Ivers-Lee, geführt haben. Dieses Interview ist, wenn ich mich richtig erinnere, Mitte 2012 in der SWISS PHARMA erschienen und es ging damals um das Thema «Operational Excellence oder der Weg zum prozessorientierten Unternehmen».

Es wurde nun schon mehrmals erwähnt dass es im hier besprochenen Buch um Führung und Führungsverhalten, um Beispiele oder, wie Sie sagen, um Fallstudien geht aus denen der Leser lernen kann, seine eigenen Schlüsse zu ziehen. Gibt es zum Thema Silodenken auch einige Fallbeispiele, die für jedermann nachvollziehbar sind, also authentisch sind?

D.BELLM: Das Silodenken in der pharmazeutischen Industrie – im Vergleich zu anderen Industrien – geht noch auf die Zeiten zurück, als nur wenige Funktionen innerhalb der Unternehmen sichtbar zum Erfolg des Ganzen beigetragen haben und sich die einzelnen Funktionen gemäss der Tayloristischen Arbeitsteilung lediglich für ihren eigenen Prozessschritt interessierten und folglich auch darum kümmerten. Das Messen anhand einseitiger, nicht adäquat ausbalancierter Kennzahlen fördert und verstärkt dieses Silodenken. Einige unserer Co-Autoren stellen sehr anschaulich dar, wie sie in ihren Unternehmen oder in der täglichen Projektarbeit mit der Silo-problematik konfrontiert wurden und dieser Mentalität entgegenwirken. So beschreibt beispielsweise die Unternehmungsberatung BCG ihren Ansatz, um unter anderem die von Ihnen angesprochene Herausforderung zu meistern. Eine weitere, interessante Herangehensweise ist in einer Fallstudie eines skandinavischen Standortes eines globalen Unternehmens beschrieben. Gemeinsam dabei ist, dass es Aufgabe der Führungskräfte ist, den Kontext in solcher Weise zu ändern, dass das «Miteinander» gefördert wird und das «Gegeneinander» in den Hintergrund rückt. Dies kann durch spezielle Trainings, Meetings aber auch das Vorleben, also das Führungsverhalten der Vorgesetzten, erreicht werden.



Dr. Jürgen Werani, Member of the Board, Schuh & Company Complexity Management Ltd., St.Gallen

Sie sprechen davon, dass ausbalancierte Kennzahlen das Silodenken eindämmen. Welches sind die wichtigsten Kennzahlen, die für alle Unternehmen in dieser Branche heute gelten? Ich nehme an das sind auch die, auf denen Ihr globales Benchmarking beruht?

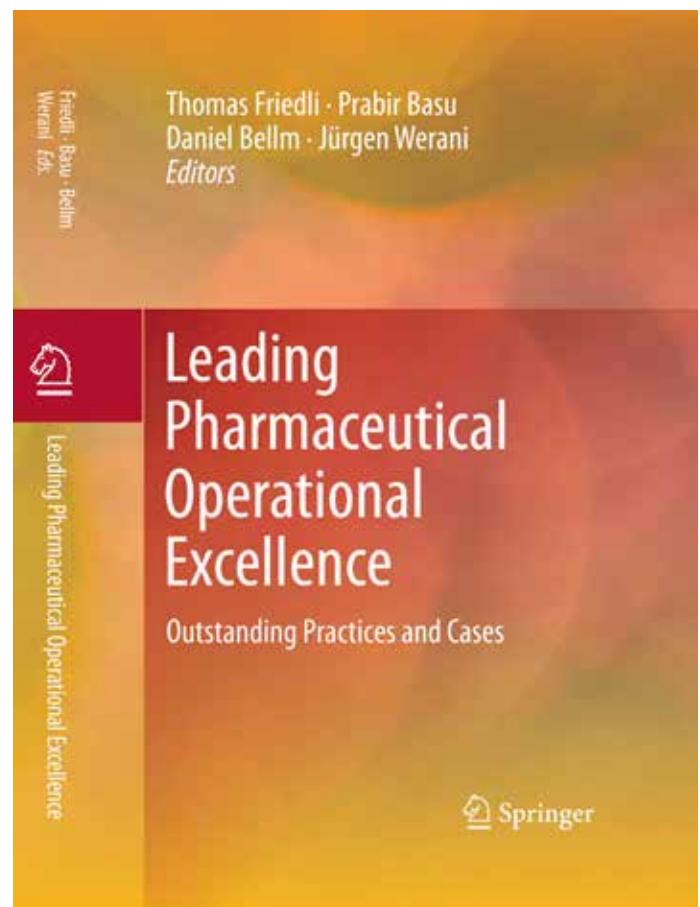
TH. FRIEDLI: Ja es ist richtig, dass unser globales Benchmarking auf diesem Verständnis aufgebaut ist. Unser Modell, das wir weltweit eingeführt haben, basiert auf einem ganzheitlichen Verständnis der Herstellung. Daraus haben wir als ersten Baustein alle die Elemente abgeleitet, die vorhanden sein sollten, um das Equipment zu stabilisieren. Um besser zu verstehen, ob dies gut bewerkstelligt wurde, untersuchen wir zum Beispiel die Gesamtanlagen-Effizienz, aber wir nehmen auch Faktoren wie Instandhaltungskosten unter die Lupe. Damit gewinnen wir wieder ein Verständnis dafür, wie man etwas erreicht. Ein hoher OEE, aber Instandhaltungskosten, die dreimal höher liegen als beim Zweitbesten, sind vermutlich nicht die Lösung. Zweitens schauen wir uns alle Elemente an, die die Prozesse stabilisieren und somit die Schwankungen aus den Prozessen eliminieren können, also den Right First Time Aspekt. Wir schauen uns Kundenreklamationen und zurückgewiesene Chargen an, aber wir müssen auch die Qualitätskosten im Auge behalten. Und dann betrachten wir drittens die Faktoren, die dazu beitragen, Verschwendung zu vermeiden, Lagerbestände zu reduzieren. Wir betrachten Zahlen wie Umschlagshäufigkeit, Lagerbestände und dergleichen, damit wir ein echtes Verständnis für das gesamte System gewinnen. Daraus sehen wir, wo das grösste Verbesserungspotenzial liegt. Ergebnisse darüber finden Sie in unserem aktuellen Buch.

Wir lesen immer wieder von Rationalisierungsprogrammen, betriebsbedingten Kündigungen bis hin zu Firmenschliessungen. Das alles schafft doch bei den Mitarbeitenden eine Unsicherheit ob ihr Arbeitsplatz auch morgen noch gefragt ist. Und ich frage mich, wie ein Manager damit umgehen und trotzdem noch inspirierend wirken kann um in die richtige Richtung zu weisen?

J. WERANI: Hier geht es in erster Linie um die richtige Kommunikation, darum, die Dinge, die hier zusammenkommen, offen anzusprechen. OPEX Programme tragen dazu bei, wettbewerbsfähig zu bleiben. Manchmal geht es in der Tat um das Überleben des

Standortes aber dann muss man es artikulieren. Wenn eine Führungskraft das Problem, die Aufgabe richtig anpackt, dann gelingt es auch die Mitarbeitenden zu gewinnen. Wenn es also gelingt, die OPEX-Aktivitäten an der Zukunft auszurichten, in den Kontext zur Unternehmensstrategie zu setzen, so ist es im Allgemeinen nicht allzu schwierig, den Mitarbeitenden zu zeigen, dass es sinnvoll ist, sich für diese Aktivitäten zu engagieren; auch wenn es Arbeitsplätze kostet. Probleme entstehen natürlich dann, wenn die Mitarbeitenden sehen, dass eine Diskrepanz zwischen dem besteht, was Führungskräfte sagen, und dem, was sie tun. Diese Erfahrung habe ich persönlich gemacht, beim Leiten von Standorten, bei der Führung globaler Programme sowie bei der Beratung von Unternehmen in der Umsetzung ihrer OPEX-Strategie: Mitarbeitende ändern sich nur dann, wenn sie sehen, dass ihre Vorgesetzten ebenfalls bereit sind, sich zu ändern und beginnen die Dinge anders zu sehen. Manager helfen ihren Mitarbeitenden und interessieren sich für sie und dafür, was sie tun; das ist von grundlegender Bedeutung. Wenn man nicht da ist, wo die Mitarbeitenden sind, und Herr Friedli betonte das bereits, bei ihren Problemen, den Fragen, die sie haben, wenn man ihnen nicht zeigt, dass man sich um sie und ihre Zukunft Gedanken macht und sich dafür interessiert, was sie tun, ist es schwer, eine wirkliche Veränderung zu bewirken. Sie werden vielleicht während sechs Monaten einige Verbesserungen erleben, und dann wird das aufhören. Der Veränderungsprozess beginnt also in der Führungsetage.

Ich habe dazu eine Anschlussfrage. Wie erhält man die Programme aufrecht, wie überführt man sie in eine Phase, in der sie sich selbst erhalten und eine Eigendynamik entwickeln?



„Leading Pharmaceutical Operational Excellence: Outstanding Practices and Cases“. Herausgeber: Thomas Friedli, Prabir Basu, Daniel Bellm und Jürgen Werani. Springer-Verlag, Berlin (Auflage vom 12. Dezember 2013, 541 Seiten, in englischer Sprache); ISBN-13:978-3642351600.



Prabir K. Basu, Ph.D., OPEX and cGMP Consultant, Mount Prospect, Illinois, USA

TH. FRIEDLI: Das ist eine gute Frage. Über eine lange Zeit, während wir unser erstes und zweites Buch verfassten, beschäftigten wir uns mit den Faktoren, die für die Einführung wichtig sind. In jüngerer Zeit gewinnen wir ein besseres Verständnis dafür, wie man solche Programme am Leben halten kann. Nachdem wir uns zehn bis zwölf Jahre mit diesen Fragen beschäftigt haben, erkennen wir, was wirklich notwendig ist. Dabei stellen wir fest, dass sich viele spezifische Faktoren des Programms mit der Zeit verändern. Anfänglich geht es um Vision, um Inspiration, um die Motivation der Mitarbeitenden. Nach einiger Zeit wird es wichtig, Ergebnisse zu zeigen, klarzustellen, dass daraus ein Nutzen entsteht. Es geht darum, das Engagement der Mitarbeitenden, die geschult wurden, zu gewinnen, nicht mehr darum, weiter zu schulen. Es geht immer darum, im Laufe der Jahre eine neue Priorität zu setzen. Deshalb braucht es auch immer einen neuen Input für diese Aktivitäten. Wir sind der Auffassung, dass immer einige zentrale Ressourcen notwendig sind, um sich mit der Zukunft des Programms im Unternehmen zu befassen. Aber wir glauben auch, dass dieses Kernteam im Laufe der Zeit kleiner werden kann. Bei der Einführung des Programms sind eine Menge zentraler Ressourcen erforderlich, aber wenn man auf der operativen Ebene angelangt ist und erlebt, dass die Menschen sich engagieren, also wirklich eigene Bottom-up-Ideen zur Verbesserung vorbringen, dann ist es nicht mehr nötig, dass Dutzende von Schlüsselpersonen in einer Einheit sich zentral damit auch noch beschäftigen. Vielmehr braucht man ein Kernteam, das die Strategie der nächsten Schritte festlegt. Jedoch muss die Operative Exzellenz selbst die grundlegende Kultur des gesamten Shopfloors werden. Und genau darin liegt die Kunst des Managements, den Zeitpunkt zu erkennen, wenn jeder einzelne Shopfloor-Mitarbeitende von der Begeisterung angesteckt wird, um dann die zentrale Führung, also den Top-down Ansatz in den Hintergrund zu stellen.

Herr Basu, Sie waren während mehr als zehn Jahren Executive Director des National Institute for Pharmaceutical Technology and Education an der Purdue University und sind heute ein freischaffender Berater. Im letzten, vierten Teil Ihres Buches sprechen Sie die Zukunft der pharmazeutischen Industrie an und stellen die Frage, warum die pharmazeutische Industrie den entscheidenden Durchbruch im Vergleich zu anderen Industriebranchen noch nicht erreicht hat. Sie führen Komplexität als einen der Gründe an. Zu-

erst würde mich interessieren warum Sie der Meinung sind, dass die Pharmaindustrie komplexer als andere Branchen ist?

P. BASU: Die Komplexität steht im Zusammenhang mit der Entwicklung von Arzneimitteln und den Restriktionen, die dem Hersteller durch die gesetzliche Regulierung auferlegt werden. Die Komplexität wird nicht in erster Linie durch eine komplexe Technologie verursacht.

Jeder neue Wirkstoff ist anders, und für jeden einzelnen dieser Wirkstoffe müssen unterschiedliche Herstellprozesse entwickelt werden. Die pharmazeutische Herstellung muss sich strikt an die geltenden cGMP-Richtlinien halten. Diese Richtlinien beinhalten unter anderem sehr eng ausgelegte Abläufe, die eine ausführliche Dokumentation selbst kleinster Schritte oder Tätigkeiten, die Begründung und Dokumentation aller Änderungen, die im Prozess oder am Equipment vorgenommen wurden vorschreiben. Ich denke dabei an die Untersuchung, Begründung und Dokumentation jeder Abweichung vom vorgeschriebenen Prozess sowie die Genehmigung der Aufsichtsbehörden, bevor viele dieser Änderungen durchgeführt werden können. Die meisten Prozesse sind Batch-Verfahren und nur in geringem Masse automatisiert, so dass eine intelligente Kontrolle des Prozesses nur begrenzt möglich ist. Das macht die pharmazeutische Herstellung zeit- und arbeitsintensiv. Aufgrund der zeitlichen und regulatorischen Zwänge kommen pharmazeutische Prozesse früh in ihrer Entwicklung ins Stocken, so dass die Entwicklung effizienterer Herstellungsprozesse im Produktionsmassstab oft unberücksichtigt bleibt. Deshalb sind die Prozesse bei ihrer Überführung auf den Produktionsmassstab nicht optimiert. Deren Änderung oder Anpassung ist aber infolge des regulatorischen Umfeldes aufwendig. Aufgrund der regulatorischen Anforderungen hat das Qualitätsmanagement einen grossen Einfluss auf die Agilität in der Produktion. Diese Mitarbeitenden sind dafür zuständig, die Qualität des Produkts zu prüfen und zu gewährleisten, aber sie fühlen sich in vielen Fällen nicht für die Performance in der Produktion verantwortlich.

Herr Basu, wie lässt sich die pharmazeutische Herstellung im Hinblick auf die technischen Aspekte der Operativen Exzellenz dennoch verbessern?

P. BASU: Es gibt enorme Chancen für die Anwendung der Prinzipien der Operativen Exzellenz auf die pharmazeutische Produktion. Einige Veränderungen können leicht vorgenommen werden, indem man nur die mangelnden Effizienzen im Betrieb der Produktionsanlagen analysiert, für deren Beseitigung vielleicht keine vorherige Genehmigung der Aufsichtsbehörden erforderlich ist. Wenn man jedoch die Vorteile von OPEX in vollem Umfang ausschöpfen will, ist die Zusammenarbeit mit den Qualitätsverantwortlichen und der Regulatory-Abteilung notwendig, die als Team mit der Produktion kooperieren müssen. Die FDA und andere Aufsichtsbehörden müssen ebenfalls an den Tisch kommen und mit der Industrie zusammenarbeiten. Nur so kann man die Veränderungen erzielen, durch die die Prozesse wirklich verbessert werden, ohne dass dies zu Lasten der Qualität geht. In der Tat wird es durch die Umsetzung von OPEX möglich sein, die Qualität des Produkts gleichzeitig zu verbessern. Offenbar haben die Aufsichtsbehörden sehr wohl verstanden, welchen Nutzen die Umsetzung von OPEX bringen kann. Allerdings sind diese Aufsichtsbehörden noch nicht von sich aus aktiv geworden, um die Implementierung von OPEX zu erleichtern und Unternehmen zu belohnen, die bereit sind, OPEX konsequent umzusetzen.

Liefert das Buch eine abschliessende und allgemeingültige Antwort auf die Frage was Unternehmen richtig machen wenn sie die Umsetzung ihrer Operational Excellence Strategie verfolgen?

TH. FRIEDLI: Nach unseren Beobachtungen kann ich feststellen: Es gibt kein einziges Unternehmen, von dem man sagen könnte, es mache alles richtig. Unser Best-Practice-Unternehmen wäre wahrscheinlich ein virtuelles Unternehmen, in dem man verschiedene Komponenten vereinen würde. Deshalb haben wir auch nicht nur ein Unternehmen beschrieben. Wir betrachten Novartis, Pfizer, Novo Nordisk, Takeda Nycomed, Abbott und auch mittelständische Unternehmen. Was wir in unserem Buch versuchen aufzuzeigen, ist Folgendes: Schlussendlich spiegelt jedes OPEX-Programm in gewissem Masse die zugrunde liegende Kultur und die Geschichte des Unternehmens wider, in dem es zum Einsatz kommt. Daher ist es schwierig, etwas, das bei Pfizer funktioniert, zum Beispiel auf Novartis zu übertragen. Man muss zuerst die Gründe für das, was sie tun, verstehen, um dann die eigene Situation reflektieren zu können. Hierzu leistet das Buch einen Beitrag. Wenn man echtes Engagement erreichen will, müssen die beschriebenen Programme zu den eigenen Programmen werden. Es wäre falsch zu kommen und zu behaupten: «Wir machen es wie Pfizer oder Toyota, oder wir organisieren unsere Produktion wie ein Automobilbauer.» Das ist nicht die richtige Herangehensweise. Man muss die Identität unterschiedlicher Unternehmen im Auge behalten um daraus eigene Programme zu gestalten.

J. WERANI: Ich möchte zu dem was Herr Friedli sagte eines noch ergänzen. Viele dieser Programme sind nach zehn Jahren noch erfolgreich am Laufen. Pfizer hat wahrscheinlich das älteste Programm weltweit, und es bringt immer noch positive Ergebnisse. Was es auszeichnet ist, dass es von Anfang an von langfristigem Denken geprägt war. Es hiess nicht: «Wir machen das eine Weile und sehen dann, was dabei herauskommt.» Vielmehr war die Einstellung: «Wir machen es, und es bleibt in den kommenden Jahren Bestandteil unseres Unternehmens. Es wird zum Bestandteil von allem, woran wir glauben. Wir sind kommittiert kontinuierliche Verbesserung zu erzielen. Wir möchten unsere Kultur in Richtung neue Arbeitsweisen, neue Denkweisen unter Anwendung eines neues Führungsverhaltens verändern, und wir glauben, dass es hier um

Veränderung geht, nicht darum, einige Techniken und Methoden einzuführen». Das Qualitätsbewusstsein stand im Vordergrund des Programms, und bezeichnenderweise hiess es auch Right First Time. Es ist charakteristisch für erfolgreiche Programme, dass es wirklich engagierte Führungskräfte gibt, dass man am Beispiel Pfizer ganz oben an der Spitze des Unternehmens damit begann, dass der President von Pfizer Global Supply, damals von Pfizer Global Manufacturing, an der Spitze des Ganzen stand und alle glaubten, dass dies auch in Zukunft einen Wettbewerbsvorteil bringen werde. Wenn dieser Geist, dieses Denken, diese Botschaft vermittelt werden kann und jeder, der zuhört, weiss, was Ihre nächsten Worte sein werden, bevor Sie sie ausgesprochen haben, dann haben Sie Ihr Ziel erreicht.

Vielen Dank, meine Herren, für diese interessante Round-Table-Diskussion, die auch für mich ein Novum darstellte, indem wir sie dem Zeitgeist entsprechend über eine Telekonferenzschaltung durchgeführt haben. ◆

Kontakt:

Prof. Dr. Thomas Friedli
Chair of Production Management
Institute of Technology Management
University of St.Gallen
Dufourstrasse 40a
CH-St.Gallen

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

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

Orthopädie – Traumatologie – Chirurgie Arthroskopie – Sportmedizin

SWISS MED 1/11 (208 Seiten)

Gespräche/Beiträge in SWISS MED aus den Jahren 1979 bis 2010.

CHF 80.– pro Expl., exkl. MwSt. (Schweiz) und zuzüglich Versandkosten.

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

Die produzierende Apotheke – ein Partner der Patienten

Berichte vom Apotheken-Symposium der M+W Process Industries GmbH vom 12. November 2013 in Zürich

Redaktion SWISS PHARMA – in Zusammenarbeit mit den Referentinnen und Referenten

Die M+W Process Industries GmbH in Allschwil BL und Zürich – eines der zahlreichen Tochterunternehmen der M+W Group mit Hauptsitz in Stuttgart (D) – hatte sich für das ausklingende Jahr 2013 noch ein Grossereignis vorgenommen: Die Durchführung des ersten Apotheken-Symposiums für die Schweizer Kundschaft. Angesprochen und nach Zürich eingeladen wurden interessierte Personen und Führungskräfte aus den Bereichen Spitalapotheke, Spitalverwaltung und Qualitätssicherung sowie Behörden, Spitaldirektoren, Ärzte und Techniker. Thema war die Planung und Realisierung von pharmazeutischen Produktionsstätten für Spitalapotheken wie auch für alle anderen Apotheken mit eigener Herstellung vor allem von Zytostatika, aber auch von festen, halbfesten und flüssigen Arzneiformen sowie die Fertigung nach «GMP kleine Menge». Der auf 70 Teilnehmende angelegten und vollständig ausgebuchten Tagung war ein voller Erfolg beschieden. Den Referentinnen und Referenten danken wir für die hiernach veröffentlichten Zusammenfassungen ihrer Präsentationen. Die M+W Process Industries GmbH ihrerseits dankte den an ihrem ersten Apotheken-Symposium Anwesenden für deren Teilnahme und Beitrag zum guten Gelingen der Veranstaltung.

Planung und Realisierung von pharmazeutischen Produktionsstätten – einer der drei Geschäftsbereiche der M+W Process Industries GmbH

In der Ende Oktober 2013 erschienenen Ausgabe SWISS PHARMA 9/13 erschien eine von der M+W Process Industries GmbH eingereichte Einladung zum «Apotheken-Symposium 2013». Manch eine Leserin, manch einen Leser mag das auf Anhieb erstaunt haben. Bekannt ist, dass sich die M+W Group als Partner für die Planung und Realisierung von GMP-regulierten Produktionsanlagen ver-

steht, wobei M+W als global agierendes Ingenieurunternehmen und als Anlagenbauer Lösungen und einen Service anbietet, der sich von der Beratung über die Planung, den Bau und die Qualifizierung/Validierung von komplexen Prozess- und Gebäudeanlagen erstreckt. Zum Kundenkreis zählen vorwiegend mittelständische Unternehmen aber auch Grossunternehmen sowie Start-ups.

In der Referenzliste des Unternehmens findet man praktisch alle grossen Namen der Life Science Industrie. Weniger bekannt aber dürfte sein, dass M+W auch als erfahrener Partner für die Planung und den Bau von Steril-Apotheken tätig ist. So wurde auf Initiative des Schweizer Führungsteams – Othmar Singer und Hans-Jürgen Budde – das M+W Apotheken-Symposium ins Leben gerufen, das sich mit diesem Spezialbereich befasste und erstmals am 12. November 2013 in Zürich durchgeführt wurde.

Die M+W Process Industries GmbH mit Büros in Allschwil BL und Zürich ist eines der Tochterunternehmen der M+W Group mit Hauptsitz in Stuttgart (D). Durch unterschiedliche Kundenanforderungen in der GMP-regulierten Industrie hat sich die M+W Process Industries für diese speziellen Fragen fachlich breit aufgestellt. Alle Kundenanforderungen können aus den Bereichen Pharma, Biotech, Chemie- und Feinchemie aber auch für Fragestellungen in den Gebieten Medical Device, Consumer Care und Food über die spezielle Fachkompetenz abgedeckt werden. Durch interdisziplinäres Arbeiten bietet M+W die Antworten und Lösungen, die bei Kunden gerade entstehen.

M+W Process Industries GmbH Schweiz und Nürnberg (D): Projektebezogene Zusammenarbeit zum Vorteil des Kunden

Am Apotheken-Symposium in Zürich war auch Matthias Bazan, Leiter Vertrieb im Geschäftsbereich Technical Facilities Western Europe bei der Niederlassung Nürnberg (D) der M+W Process Industries GmbH zugegen. Von ihm war zu erfahren, dass M+W in den letzten fünf bis sechs Jahren in Deutschland mehr als 30 Apothekenprojekte erfolgreich durch die verschiedenen Projektszenarien begleitet hat: Von der Konzeptentwicklung über die Planung, Realisierung, Qualifizierung bis hin zur Übergabe an den Kunden und die Inbetriebnahme. «Durch unsere sehr gute länderübergreifende Vernetzung innerhalb des Unternehmens und Geschäftsbereichs können sowohl die Mitarbeitenden aus Deutschland als auch unsere Schweizer Kolleginnen und Kollegen gegenseitig hervorragend von Erfahrungen und dem laufend ausgebauten Know-how profitieren», meinte Matthias Bazan. Othmar Singer, der Nieder-



Pausengespräch am M+W Apotheken-Symposium 2013 in Zürich: Othmar Singer (links), Niederlassungsleiter der M+W Process Industries GmbH in Allschwil BL, beantwortet Fragen der Redaktion SWISS PHARMA.

lassungsleiter der M+W Process Industries GmbH in Allschwil BL und in Zürich konnte seine Begeisterung über das Interesse, das die Apotheker – hier vor allem die Spitalapotheker – dem ersten M+W Apotheken-Symposium entgegenbrachten, nur schwer verbergen. «Die Apotheker der Schweiz sind wie eine Familie. Sie tauschen sich beispielhaft aus und lassen Kolleginnen und Kollegen von ihren Erfahrungen profitieren. Sie sind überaus interessiert an allen Neuerungen und zu unserer grossen Freude auch an dem, was wir ihnen bieten können», wusste Othmar Singer zu rühmen. Der Umsatz der M+W Process Industries GmbH in der Schweiz werde zu etwa 10% bis 15% im Spitalbereich erzielt; Tendenz weiter steigend. So sind in der Schweiz in etwa 13, 14 Apotheken realisiert worden und z. Zt. steht M+W als Generalunternehmen vor der Übergabe der grössten Pharmaproduktion in öffentlicher Hand in der Schweiz an die Armasuisse Immobilien, der Armeeapotheke in Ittigen.

Auf die Zusammenarbeit mit den Kollegen von M+W Process Industries GmbH in Deutschland angesprochen, betonte Othmar Singer, dass alles daran gesetzt werde, um das Optimum zur Beantwortung der Kundenanforderungen zu erzielen. Kosten, Termin und Qualität stehen bei M+W im Vordergrund. Massgebend bei der Federführung bei einem Projekt sei die Frage, wo und bei wem das für den Kunden optimale Know-how vorhanden ist. Zielführend sei einzig und allein das Kriterium, wo die für ein betreffendes Projekt am besten geeigneten Mitarbeitenden zur Verfügung stehen, deren Qualifikation, Wissen, Erfahrung, aber auch Motivation, Identität, Kreativität und Engagement ausschlaggebend seien. Auf die Frage, wie selbständig die Niederlassungen in der Schweiz am Markt auftreten können, bekamen wir von Othmar Singer eine klare Antwort: «Grundsätzlich sind wir in der Schweiz eine vollständig unabhängige Geschäftseinheit, die komplette Lösungen für die Schweizer Kunden anbietet und umsetzt. Nun muss man aber sehen, dass wir bei einem in den letzten Jahren jeweils pro Jahr erzielten Wachstum von ca. 20 bis 30% sehr froh sind, wenn wir dank unserer grossen Einheiten in der M+W Group gut atmen können. Es ist überhaupt nicht zwingend, hier in der Schweiz alles selber machen zu wollen. Wir wollen den Austausch und die Zusammenarbeit mit den geeignetsten Kollegen in der M+W Group zum Vorteil unserer Kunden optimal nutzen. Es ist u. a. die Stärke der M+W Group, dank der internationalen Ausrichtung einen grossen und vielseitigen Mehrwert für unsere Kunden zu bieten.»



M + W GROUP

M+W Process Industries GmbH
M+W Process Automation GmbH

Companies of the M+W Group
Gewerbestraße 12
4123 Allschwil/Basel
Telefon +41 61 48698-10

M+W Process Industries GmbH

A Company of the M+W Group
Hohlstraße 610
8048 Zürich
Telefon +41 43 31185-85

ch.pi@mwgroup.net
www.pi.mwgroup.net

Politische Entscheidungen und ihr Einfluss auf die Apotheken; Grundsätze und Zuständigkeiten

Dr. pharm. Enea Martinelli
Spitalapotheker
Spitäler Frutigen Meiringen Interlaken AG
Weissenaustrasse 27
CH-3800 Interlaken
Telefon +41 33 826 27 40

enea.martinelli@spitalfmi.ch
www.spitalfmi.ch

Die Kantone sind zuständig für die Gesundheitsversorgung ihrer Bevölkerung. Gemäss Bundesverfassung hat der Bund nur eingeschränkte Kompetenzen im Bereich Gesundheit. Sie limitieren sich im Wesentlichen auf folgende Bereiche: Prävention, Transplantation, Komplementärmedizin, Forschung am Menschen, Gentechnologie, Krankenversicherung, Umgang mit Lebensmitteln, Heilmitteln, Betäubungsmitteln. ABER: Für die Versorgungssicherheit mit Medikamenten sind die Zuständigkeiten unklar! Ein Teil davon ist beim Bundesamt für wirtschaftliche Landesversorgung (BWL) angesiedelt; der Auftrag des BWL ist jedoch ebenfalls limitiert.

In der Konsequenz für die Spitalapotheken heisst das, dass der Bund die Zulassung und die Ausnahmen zur Zulassung von Arzneimitteln regelt und Betriebsbewilligungen erteilt für den Grosshandel und für Hersteller von zugelassenen Arzneimitteln. Die Kantone sind zuständig für die Organisation des Gesundheitswesens (z. B. der Spitäler) und regeln die Heilmittelabgabe dort, wo sie der Bund nicht regelt. Insbesondere erlassen die Kantone die Zulassungskriterien für die Heilmittelabgabestellen und die Inspektion von Herstellbetrieben, die Arzneimittel herstellen, die von der Zulassungspflicht ausgenommen sind. Aus diesen Grundsätzen ergibt sich die Ebene auf die Einfluss genommen werden muss, falls sich ein politisches Problem stellt.

Vorgezogene Heilmittelgesetzrevision (Etappe 1)

Mit dem Inkrafttreten der ersten Fassung des Heilmittelgesetzes im Jahr 2002 wurden 26 kantonale Heilmittelgesetze in ein nationales Gesetz überführt. Dieses beinhaltete einige sehr gute Neuerungen, für die Spitäler jedoch auch einige gravierende Mängel, insbesondere was die Versorgungssicherheit betrifft. Insbesondere wurden die Ausnahmen von der Zulassungspflicht durch Swissmedic einerseits aber auch durch die Gerichte sehr restriktiv ausgelegt, so dass die Versorgungssicherheit ernsthaft gefährdet war. Deshalb wurde auf politischer Ebene Einfluss genommen.

Ziel war es zu erreichen, dass klar wird, dass entweder der Staat die Verantwortung für die Versorgung übernehmen muss oder dass die Rahmenbedingungen geschaffen werden, die es erlauben eine optimale Versorgung zu organisieren. Zwischen den ersten Kontakten mit dem BAG im Jahr 2004 und der Parlamentsdebatte und der Verabschiedung vergingen insgesamt sechs für die Spitäler relativ ungemütliche Jahre, da sie sich fast ausnahmslos auf an sich illegale Art und Weise Arzneimittel beschaffen mussten, um die Versorgungssicherheit zu garantieren. Der Bund sah ein, dass Handlungsbedarf besteht und hatte deshalb im Jahr 2006 beschlossen, das Thema aktiv anzugehen und neue Regelungen zu diskutieren.

Dass die Revision wichtig und vorallem das Vorziehen der Neugestaltung der Rahmenbedingungen für die optimale Versorgung essentiell war, zeigte sich in den letzten Jahren als das Thema «drug shortage» weltweit einen absoluten Höhepunkt erreichte und in den Medien breit diskutiert wurde. Ohne diese Revision wären die Spitalapotheken heute erst recht handlungsunfähig oder müssten einige Produkte auf halblegalen Wegen herstellen oder beschaffen. Die heutige Regelung schafft die Rahmenbedingungen für die Überbrückung von Versorgungsengpässen und baut die Handlungsfähigkeit der Spitalapotheken so weit aus, dass trotzdem eine grösstmögliche Produkte- und Patientensicherheit gewährleistet wird.

Der Weg ist das Ziel Die Gesamterneuerung einer produzierenden Spitalapotheke

Dr. Richard Egger
Kantonsspital Aarau
Chefapotheker
CH-5001 Aarau

richard.egger@ksa.ch

Die Spitalapotheke des Kantonsspitals Aarau gehört zu den führenden Spitalapotheken der Schweiz mit einer grossen, traditionellen Produktion. Sie wurde vor über 30 Jahren gebaut mit dem kantonalen Auftrag, auch in Krisenzeiten das Spital bzw. den Kanton mit sterilen und nicht sterilen Spezial- aber auch Standardprodukten wie Infusionen aus eigener Produktion zu versorgen. Die GMP- und gesetzlichen Anforderungen haben sich seither verändert; die Spitalapotheken müssen heute denselben Standards genügen wie die pharmazeutische Industrie. Dementsprechend ergaben die Audits der Behörden substantielle Mängel, die nur mit einer grundlegenden Sanierung bzw. einem Neubau der Produktionseinrichtungen behoben werden können. Verändert hat sich auch der Leistungsauftrag: Was auf dem Markt erhältlich ist, soll eingekauft werden, die Serienproduktion von Standardprodukten in Krisenzeiten wird nicht mehr verlangt. Produziert werden ausschliesslich Spezial- und Nischenprodukte für hochspezialisierte und personalisierte Medizin, Zytostatika, Präparate für Orphan Indikationen und spezielle Anwendungen sowie Therapieformen zur Verbesserung der Medikamentensicherheit.

Die veränderten Rahmenbedingungen bedeuten:

- Die GMP Vorschriften verlangen neue Infrastrukturen mit höheren Kosten, einem höheren Platzbedarf, einem höheren Betriebsaufwand und erzeugen höhere Betriebskosten
- Kleinere Serien und Stückzahlen
- Veränderte Wirtschaftlichkeit
- Kritische Hinterfragung von Sinn und Notwendigkeit von Eigenproduktionen

Strategie der Spitalapotheke – Strategie der Geschäftsleitung

Die ersten Schritte in der Gesamterneuerungsplanung der Spitalapotheke KSA waren die Entwicklung der Vision einer zukünftigen Apotheke, die Definition ihres Entwicklungspotentials und ihres Leistungsauftrages. Darauf aufbauend entstand die Strategie, abgeglichen mit der Strategie des Spitals und der Masterplanung. Die Strategie legte die Ziele für die Zukunft schwergewichtig auf einen gesamtheitlichen Medikamentenprozess von der Apotheke bis zum Patienten, bzw. bis zum austretenden Patienten und setzt konsequent auf rationalisierte und automatisierte Abläufe. Dies hat zur Folge, dass die Sanierung der Produktionseinrichtungen in Aarau aus baulichen, betrieblichen und strategischen Gründen nicht isoliert, sondern im Rahmen eines kompletten Umbaus der Apotheke erfolgen müssen. Der Umbau soll bei laufendem Betrieb stattfinden. Von zentraler Wichtigkeit ist dabei die ununterbrochene Weiterführung der zentralen Zytostatikazubereitung, auf die sich die Onkologie im KSA seit 20 Jahren verlässt. Nach der Zustimmung der Geschäftsleitung zur Strategie und zur Gesamtsanierung konnte die Umbauplanung begonnen werden.

Wirtschaftlichkeitsprüfung und Portfolioanalyse

In Aarau hat sich wie bei anderen grossen Spitalpharmazie-Umbauprojekten gezeigt, dass der ursprünglich projektierte Kostenrahmen wegen der Kosten der Produktionseinrichtungen massiv überschritten wird. Unternehmerisch korrekt wird deshalb die Produktion einer Wirtschaftlichkeitsanalyse unterzogen und die Strategie bzw. der Leistungsauftrag der Apotheke überdacht. Kein Tabuthema

darf dabei die Abklärung betreffend eines Outsourcing sein, selbstverständlich unter gebührender Beachtung der resultierenden Opportunitätskosten. Wie Christian Baer von BEG in seiner Wirtschaftlichkeitsanalyse zur Sterilproduktion am KSA (13.08.2013) festhält, greift aber eine nur auf die Produktion fokussierte, ökonomische Wirtschaftlichkeitsanalyse zu kurz. Es müssen auch die klinischen Anforderungen an die Verfügbarkeit von Spezialprodukten berücksichtigt werden: *«Wenn das KSA eine Onkologie und Neonatologie auf <HSM-Niveau> anbieten will, dann braucht es weiterhin eine Sterilproduktion vor Ort. Unabhängig der Fläche bedingen diese Produktionseinheiten hohe fixe Investitionskosten, die sich nicht durch eine Flächenreduktion reduzieren lassen, die aber bei grösseren Räumen auch nicht proportional teurer werden.»* Wirtschaftlichkeitsanalyse, Redesign von Strategie und Leistungsauftrag für die herstellende Spitalapotheke wird so zum iterativen Prozess, mit dem am Schluss die zur Verfügung gestellten Finanzmittel die Kosten für die Erstellung der notwendigen Infrastruktur

zur Erfüllung der klinischen Bedürfnisse und des Leistungsauftrages abdecken müssen.

Die Schwierigkeit einander zu verstehen

Oft prallen in diesen Projektphasen die unterschiedlichen Wahrnehmungen einer Geschäftsleitung, die nicht verstehen kann *«wieso es zum Zusammenmischen von ein paar Substanzen so teure Anlagen braucht»* und der introvertierten Fachsicht der herstellenden Apotheker aufeinander. Die Geschäftsleitung und die Direktionen müssen sich dabei mit den Inhalten von GMP und den finanziellen Konsequenzen für eine Pharmaproduktion auseinandersetzen. Die Apotheke muss versuchen, die für Aussenstehende kaum nachvollziehbaren GMP-Bestimmungen mit ihren Konsequenzen in die Sprache der Geschäftsleitung zu transferieren und den (finanziellen) Nutzen und die Unverzichtbarkeit der Spezialprodukte aus der Spitalapotheke für die Therapien in der Klinik aufzuzeigen.

Fallbeispiel: Modernisierung einer produzierenden Apotheke für die Herstellformen Zytostatika und sterile Darreichungsformen

Dr. pharm. Peter Wiedemeier
Kantonsspital Baden
Chefapotheker
Spitalapotheker FPH
CH-5404 Baden

Telefon +41 56 486 39 41
peter.wiedemeier@ksb.ch

Beschreibung Kantonsspital Baden AG und Spitalapotheke

Das Kantonsspital Baden ist ein Schwerpunktspital mit 380 Betten. Für 2012 weist das Spital 107 000 Pflegetage aus. Mit 18 000 stationären Austritten und 76 300 ambulanten Konsilien ist das Kantonsspital Baden das zweitgrösste Spital im Kanton Aargau. In der Spitalapotheke des KSB arbeiten 18 Mitarbeiter mit total 12.7 Stellen. Die Spitalapotheke ist seit 2012 ISO- und RQS-zertifiziert. Sie ist sehr aktiv in die Fort- und Weiterbildung für Spitalapotheker involviert. Im Assistenzjahr (5. Jahr des Pharmaziestudiums) werden neben der obligatorischen Blockkurswoche auch Praktikumsplätze für die Mantelassistentenzeit (Dauer 10 Wochen) angeboten. Nach dem Studium gibt es die Möglichkeit, den FPH Spitalpharmazie oder den FPH für Klinische Pharmazie im Kantonsspital Baden zu erwerben.

Die Spitalapotheke KSB verfügt über eine Kantonale Herstellungsbewilligung für die Herstellung von aseptisch hergestellten Produkten sowie für die Herstellung von Zytostatika.

Historie

Nach dem Wechsel in der Leitung der Spitalapotheke im August 2007 bestand ein akuter Nachholbedarf in der Erneuerung der Infrastruktur. Die kantonale Bewilligung zur Führung einer Spitalapotheke war bereits 2004 abgelaufen und wurde nicht mehr erneuert. Die beiden kantonalen Inspektionen vom 5. Dezember 2008 und vom 20. August 2009 führten zu einer langen Mängelliste mit kritischen Abweichungen. Akute Mängel wiesen vor allem die beiden Produktionsräume für aseptische und endsterilisierte Produkte sowie für die Zytostatikaherstellung aus, die beide nicht mehr den GMP-Vorgaben entsprachen.

Nach internen strategischen Diskussionen wurde klar, dass der Wunsch der Kliniker besteht, weiterhin im Kantonsspital Baden aseptische und endsterilisierte Produkte herstellen zu können. Auch an der Zytostatikaherstellung durch die Mitarbeiter der Spitalapotheke soll festgehalten werden.

Realisierung des Reinraumes für die aseptische Herstellung

Intern unbestritten war die Realisierung der Räumlichkeiten für die Herstellung von sterilen Darreichungsformen. Die Räumlichkeiten mussten nur marginal umgebaut werden. Der Isolator wurde entfernt, ein Schleusensystem trennt nun den Vorraum vom Reinraum. Im Reinraum wurde ein Laminarflow der Reinraumklasse A installiert. Schürzen aus Polycarbonat sorgen dafür dass der Luftstrom mit einer Geschwindigkeit von 0.45m/s laminar fliesst. Der Reinraum wird an zwei bis drei Tagen pro Woche betrieben. Hergestellt werden dort u.a. PCA-Kassetten mit Morphin in diversen Konzentrationen, Augentropfen und sterile Fertigspritzen. Von der Planung bis zur Realisierung des Bauprojektes dauerte es nur gerade sechs Monate und mit einem Bauvolumen von Fr. 200 000.– war der Umbau vergleichsweise günstig.



Räumlichkeiten für die aseptische Herstellung

Realisierung des Reinraumes für die Zytostatikaherstellung

Schwieriger gestaltete sich die Umsetzung des Bauvorhabens für die Herstellung von Zytostatika. Einerseits war das Finden von geeigneten Räumlichkeiten eine Herausforderung, andererseits musste der Leitende Arzt Onkologie überzeugt werden, dass es aus qualitativen Gründen unumgänglich ist, dass die Onkologika weiterhin durch die Spitalapotheke hergestellt werden sollen. Ein Rückschritt in die alte Ära (onkologischer Pflegedienst übernimmt die Zubereitung von Zytostatika) war aus pharmazeutischer Sicht undenkbar.

Nachdem die Spitalleitung überzeugt werden konnte, wurden verschiedene Örtlichkeiten evaluiert. Schlussendlich entschied man sich für die «am wenigsten schlechte Lösung», nämlich für die Auskapselung eines Teils des Infusionenlagers. Das Resultat war ein schmaler Schlauch von etwa 37m², bestehend aus der Vorbereitung (23m²), Personenschleuse (3m²) und Herstellungsraum mit zwei Laminarblow-Benches (11m²). Für den Einbau der neuen Räumlichkeiten wurde von der Spitalleitung ein Budget von insgesamt Fr. 600 000.– bewilligt.



Räumlichkeiten für die Zentrale Zytostatikaherstellung

Herausforderungen

Mit einem pragmatischen Vorgehen ist es gelungen, die Räumlichkeiten in der Spitalapotheke des Kantonsspital Baden optimal umzubauen, die GMP-Bedingungen zu erfüllen und dadurch weiterhin die Möglichkeit zu haben, aseptische und endsterilisierte Produkte sowie Zytostatika herstellen zu können. Mit der Firma M+W Process Industries GmbH wurde ein Partner gefunden, der nicht nur Erfahrung im Umbau/Neubau von grossindustriellen Einrichtungen hat, sondern auch in vergleichsweise kleinen Institutionen gute und kostengünstige Lösungen anbieten kann.

Schwierig gestaltete sich der von den Behörden sehr eng angesetzte zeitliche Rahmen sowie die sehr engen Platzverhältnisse in der Spitalapotheke. Ohne die Bereitschaft der Mitarbeiter, die engen Platzverhältnisse klaglos zu akzeptieren, wäre der Umbau nicht möglich gewesen.

Ausblick

Im Laufe des nächsten Jahres beginnen die Bauarbeiten für einen dreistöckigen Kubus, der an die bestehenden Räumlichkeiten des Spitals angebaut werden soll. Neben der Strahlentherapie, die neu im KSB angeboten wird, sind auch Räumlichkeiten für die Onkologie und die Zentrale Zytostatikaherstellung geplant. Bezugstermin ist voraussichtlich im zweiten Quartal des Jahres 2016. Für die Zytostatikaherstellung sind rund 120m² Fläche vorgesehen. Die bestehenden Räumlichkeiten in der Spitalapotheke können ab diesem Zeitpunkt wieder für andere Zwecke eingesetzt werden und die Mitarbeiter profitieren von grosszügigeren Platzverhältnissen.

Fallbeispiel Armeepoche Ittigen: GMP-gerechte Planung und Ausführung einer Produktionsanlage zur Herstellung von festen, halbfesten und flüssigen Arzneiformen. «Erläuterung des Projektablauf von der Planung über die Realisierung bis zur Qualifizierung»

Dr.-Ing. Sebastian Rühle

Leitender Ingenieur Verfahrens- und Prozesstechnik
M+W Process Industries GmbH – A Company of the M+W Group
Gewerbstrasse 12, CH-4123 Allschwil, Switzerland
Telefon +41 61 486 98 17
sebastian.ruehle@mwgroup.net

Dipl. Ing. Thomas Rampp

Niederlassungsleiter
M+W Process Automation GmbH – A Company of the M+W Group
Gewerbstrasse 12, CH-4123 Allschwil, Switzerland
Telefon +41 61 486 98 19
thomas.rampp@mwgroup.net

Herstellende Apothekerbetriebe können sich durch ergebende Neuerungen aus der Verordnung über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (AMZV) oder durch festgestellte Mängel im Rahmen einer durchgeführten RHI-Inspektion mit dem Ablauf/Erneuerung der Betriebsbewilligung konfrontiert sehen.

Eine Entscheidung, ob die Weiterführung des Betriebes sinnvoll und rentabel ist gilt es dann im Rahmen einer Kosten-Nutzenbetrachtung innerhalb einer Konzeptphase festzulegen. Lassen sich die Investitionen in die Erneuerung des Betriebes anschliessend erwirtschaften? Gibt es Synergien durch Standortveränderung oder –zusammenlegung aufgrund von Kapazitätserweiterung?

M+W Group präsentierte am Fallbeispiel der Armeepoche Ittigen wie ein derartiges Projekt über GMP-gerechte Planung und Ausführung einer Produktionsanlage zur Herstellung von festen, halbfesten und flüssigen Arzneiformen, abläuft.

Die Unterstützung des Planers (M+W PI) in der Konzeptphase beinhaltet ein Brainstorming innerhalb eines Workshops beim Apotheker vor Ort, mit dem Ziel der Bedarfsermittlung an den zukünftigen Betrieb.

- Was soll produziert werden (Parenteralia oder halbfeste/feste Arzneiformen)?
- Wie soll produziert werden (Chargen/Produktionszeiten/Mengen)?
- Wo soll produziert werden (Standortbestimmung)?

Auf dieser Basis wird die grobe Zeitvorstellung in einem Meilensteinplan abgebildet. Eine Begehung/Sichtung des Bestands oder des Baufelds wird durchgeführt und in eine Darstellung des möglichen Projektablaufs übertragen.

Das Ergebnis mündet in ein Planungsangebot mit Schätzung der Investitionskosten mit einem Kostenrahmen von +/-20%. Auf Basis einer solchen Kostenschätzung erfolgt die Entscheidung des Apothekers ob sein Projekt realisiert werden kann.

Ist die Entscheidung für einen Projektstart gefallen, wird die Projektentwicklungsstrategie definiert.

Es gibt die Variante mit dem Generalplaner auf der einen Seite und mit dem ausführenden Unternehmen auf der anderen Seite. Dies hat den Vorteil, dass der Planer die Ausführung kontrolliert, die Planungskosten in der Regel höher sind, da der koordinative Aufwand in der Regel durch mehr Schnittstellen grösser ausfällt.

Bei der sogenannten TurnKey-Variante (schlüsselfertige Planung und Ausführung) liegen die Vorteile darin begründet, dass Alles aus einer Hand kommt, es eine Schnittstelle zum Kunden gibt, und im Rahmen des gemeinsam definierten Auftragsumfanges ein garantiertes Kostendach vorliegt.

Im Falle des Beispielprojektes waren die Gründe für den Projektstart die Erweiterung der Pharmaproduktion des ursprünglichen Stand-

ortes. Nach der Konzeptphase fiel die Entscheidung zur Umstrukturierung und Sanierung der Arzneimittelproduktion der Armeepothek mit dem neuen Standort Ittigen. Ein Gebäude der 80er Jahre, welches als Hochregallager für ein Pharmaunternehmen erstellt wurde, sollte umgenutzt werden. Die neuen Produktionsstrassen mussten in die bestehenden Bauvolumen integriert werden. Hierzu musste die Bausubstanz in den Rohbau zurückgesetzt und mussten mehrere Geschossdecken eingebaut werden. Der künstlerische Anspruch an den Architekten bestand in der Ausbildung einer neuen Fassade zur Aufwertung des Strassenbildes.

Die Planung erfolgte über ein Generalplanerteam, dem Atelier für Architektur und Planung AG (AAP) für die Architektur und Tragwerksplanung und Fassadengestaltung und dem der pixon engineering AG für die Pharmaplanung mit der Projektkoordination, der Definition der Qualifizierungsstrategie sowie Vorbereitung und Durchführung der Qualifizierung.

Die Ausführungsplanung und Ausführung der technischen Gebäudeausrüstung und des Reinrauminnenausbau wurde an den Generalunternehmer M+W Group Infrastruktur vergeben.

Die Vorteile dieser Kombination für den Auftraggeber armasuisse Immobilien bestanden darin, dass der Planer die Ausführung als einzige Schnittstelle zwischen Kunde und Generalunternehmer betreute und kontrollierte und somit der koordinative Aufwand für Ausschreibungen und Kontrolle der Ausführungsfirmen direkt beim Generalunternehmer M+W lagen.

M+W Process Automation (M+W PA) hatte in der Umsetzung des Projektes «Armeepothek Ittigen» eine beratende Rolle und konnte den Endkunden bzw. den Betreiber «Armeepothek» bei allen automationstechnischen Fragen und Planungen unterstützen. Für das Projekt wurde in der Konzeptphase der Kesselbereich bewertet und ein entsprechendes Prozessleitsystem mit überlagertem Datenerfassungssystem vorgesehen. Die Betreuung erfolgte bis zur Übergabe der Produktionsanlage an den Betreiber. Für eine heutige Produktionsanlage in der Pharmazie, im Speziellen auch in den Apothekenproduktionen, ist eine durchgängige Datenerfassung und Nachvollziehbarkeit der einzelnen Produktionsschritte unerlässlich und wird bei kleinen Produktionsmengen heutzutage teilweise noch auf Papier bzw. händisch dokumentiert. Bei grösseren Produktionsmengen und den damit verbundenen, in unterschiedli-

chem Grad automatisierten Produktionsanlagen, werden entsprechende elektronische Systeme diverser Hersteller eingesetzt, die diese Aufgabe über den Produktionskreislauf bis hin zum Lebenszyklus des Produkts sicher stellen.

Die eingesetzten Systeme sind über der klassischen Automations-ebene angesiedelt und werden in MES- (Manufacturing Execution System) und darüber ERP- (Enterprise Resource Planning) Systeme unterteilt.

Die ERP-Systeme dienen der Produktionsplanung, während die MES-Systeme in der Produktionsausführung zur Betriebsdatenerfassung, Produktionsanalyse sowie Datenintegration ihren Einsatz finden. Durch den Einsatz der verschiedenen Systeme können unter anderem auch die hiernach genannten Verbesserungen bzw. Vorteile für den Betreiber angeführt werden:

- Optimierung der Durchlaufzeiten;
- Reduzierung von Lagerbeständen (gebundenes Kapital);
- Prozessoptimierung;
- Qualitätsverbesserungen;
- Verbesserte Übersicht über Produktivität;
- Chargenrückverfolgung/Nachvollziehbarkeit;
- Produktbegleitende Herstdokumentation;
- Verkürzung der Chargen-Freigabezyklen;
- Erhöhung der Prozesssicherheit à Rückverfolgbarkeit;
- Einhaltung von Normen (21 CFR Part 11, GXP,...);
- Zentrale sowie langfristig geforderte Datenhaltung.

Dies wird nach den entsprechend bekannten und vorausgesetzten Richtlinien und Normen geplant und umgesetzt, so dass die Datennachverfolgbarkeit gewährleistet ist.

Die Entscheidung eines produzierenden Apothekenbetriebs, zukünftig mit M+W PI und M+W PA als Partner Projekte über alle Projektphasen abzuwickeln, von der Beratung, Planung über die Realisierung, Qualifizierung und Validierung bis hin zum technischen Facility Management, wird durch folgende Vorteile gestützt:

- Objektive Beratung aufgrund der Unabhängigkeit von Produktherstellern und deren Produkten;
- Planen + Realisieren + Qualifizieren aus einer Hand;
- Mit eigenen Ressourcen über alle Projektphasen kompetent und schnittstellenfrei betreuen.

Referenzbesuche bei unseren bisherigen Projekten sind möglich.

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

INTENSIVMEDIZIN 1976–1989 Gespräche und Beiträge in SWISS MED

Die Jahre der Etablierung der Intensivmedizin in der Schweiz

SWISS MED 2/11 (140 S.)

Die Schweizerische Gesellschaft für Intensivmedizin (SGI) wurde am 4. Februar 1972 in Basel gegründet. Diese Gründung war das Werk der «Pioniere» der Intensivmedizin in der Schweiz.

Editorial von PD Dr. med. Peter Care Baumann (Winkel-Rüti), 1975–1979 Sekretär und 1979–1981 Präsident der SGI.

SWISS MED 2/11 (140 Seiten)

CHF 50.– pro Expl., exkl. MwSt. (Schweiz) und zuzüglich Versandkosten.

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

Qualitätssicherung – Der Erfolgsfaktor zur Produktsicherheit

Dr. Stefanie Deuster
Fachtechnische Leiterin
Spital-Pharmazie Universitätsspital Basel
Spitalstrasse 26
CH-4031 Basel

stefanie.deuster@usb.ch

Basis für Qualitätsanforderungen

Um die Qualitätsanforderungen für den eigenen Betrieb festzulegen, erfolgt eine Abgrenzung gemäss des Produkteportfolios und der Bewilligung. Für die Herstellung in Spitalapotheken gelten die Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel gemäss Kapitel 20 der Pharmacopoea Helvetica. Je nach Produktpalette kommt ausschliesslich das Grundwerk zur Anwendung; falls Zytostatika hergestellt werden, müssen ebenfalls die Anforderungen des «Zytostatika-Anhangs» der Ph. Helv. erfüllt werden. Ein Kapitel, das die allgemeinen Vorgaben für die Herstellung von sterilen Arzneimitteln enthält, befindet sich derzeit gerade in Erarbeitung (29. 11. 2013; Red.).

Qualitätssicherung gemäss Ph. Helv.

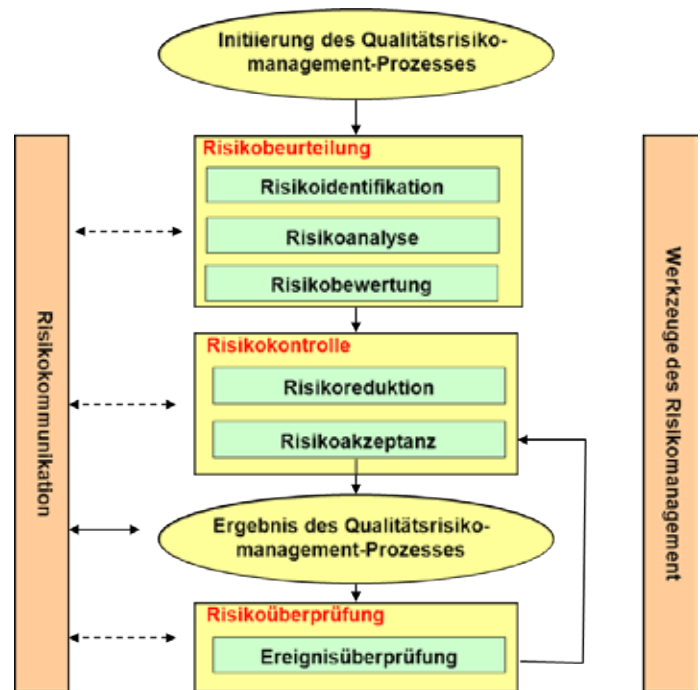
Die Qualitätssicherung gewährleistet, dass

- Arzneimittel entsprechend dem aktuellen Stand des Wissens hergestellt werden;
- Produktions- und Prüfverfahren klar spezifiziert sind und die Regeln der Guten Herstellungspraxis angewendet werden;
- Arzneimittel erst abgegeben werden, wenn sie nach festgelegten Verfahren produziert, geprüft, gelagert und freigegeben wurden;
- Ausreichende Vorkehrungen bestehen, um sicherzustellen, dass die Arzneimittel so gelagert, abgegeben und anschliessend gehandhabt werden, dass die geforderte Qualität erhalten bleibt;
- Dokumentationssysteme etabliert und gepflegt werden.

Ein Qualitätssicherungssystem, das diesen Anforderungen gerecht wird, kann auch schlank und pragmatisch aufgebaut sein. Wichtig ist die klare Regelung von Abläufen gemäss schriftlicher Arbeitsanweisungen, z.B. für die relevanten Prozesse hinsichtlich Hygiene, Schulungen, Eingangskontrolle von Waren und die Freigabe von Eigenprodukten. Für die Produktion und Analytik sollen genehmigte Herstell- und Prüfvorschriften vorliegen, auf deren Basis die Chargendokumentation erstellt wird. Das Dokumentenmanagementsystem gewährleistet die Nachvollziehbarkeit der Tätigkeiten, sowie die nachträgliche Beurteilung beim Auftreten von Problemen.

Qualifizierung oder Eignungsnachweis?

Die Anforderungen bezüglich des Eignungsnachweises (früher Eignungsprüfung) wurden in der neuen Version der «GMP kleine Mengen» von September 2013 (Supplement 1 der Ph. Helv. 11) neu festgelegt. Es soll der Nachweis geführt werden, dass sich mit einer Anlage, einem Raum, einem Ausrüstungsgegenstand oder einem Prozess ein Arzneimittel in der gewünschten Qualität herstellen lässt. Der Umfang des Eignungsnachweises richtet sich neu nach dem Risikopotential des damit hergestellten Arzneimittels. Dieses wird anhand der Risikoprüfung nach Anhang 1b AMBV abge-



schätzt. Bei einem Risikowert von > 100 sind die zur Herstellung verwendeten Anlagen, Räume, Ausrüstungsgegenstände in jedem Fall zu qualifizieren und die angewendeten Herstellungsverfahren zu validieren. Bei einem Risikowert < 100 wird risikobasiert festgelegt, ob und in welcher Tiefe die Eignung überprüft werden muss.

Stichwort Risikoreduktion

Die risikobasierte Herangehensweise setzt sich auch in den Qualitätssicherungssystemen von Spitalapotheken immer weiter durch. Dabei orientiert sich die Risikobewertung am Qualitätsrisikomanagement nach ICH Q9. Für die Risikoanalyse hat sich die FMEA (Failure mode and effect analysis) bewährt, die Risiken gemäss Auftretenswahrscheinlichkeit, Bedeutung/Auswirkung und der (Nicht-) Entdeckungswahrscheinlichkeit eines Risikos bewertet. Diese Risikoanalyse kann auch im Rahmen von Qualifizierungsprojekten sinnvoll eingesetzt werden.

Noch höherer Standard...

Die Überarbeitung des Kapitels 20 «Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel» erfolgte gemäss der EU Resolution vom Januar 2011 «Resolution on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients». Darin wird empfohlen, dass die Eigenherstellung von Arzneimitteln mit niedrigem Risiko in Apotheken und Drogerien gemäss dem «PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments» erfolgen soll. Entsprechend wurden die Inhalte des bestehenden Ph. Helv. Textes mit dem PIC/S Guide verglichen und Unterschiede diskutiert. In Erarbeitung befindet sich analog zum PIC/S Guide Annex 1 ein Kapitel mit Vorgaben zur Herstellung steriler Arzneimittel. Damit wird sichergestellt, dass wir in der Schweiz weiterhin qualitativ hochwertige und sichere Arzneimittel in Apotheken herstellen.

**Pharmaindustrie vs. Spitalpharmazie:
Zur Zusammenarbeit zwischen Pharmaindustrie und
Spitalpharmazie im Bereich der Herstellung in kleinen
Mengen für eine personalisierte Medizin**

Dr. sc. nat. ETH Paolo Crivelli
Laboratorium Dr. G. Bichsel AG
Weissenaustrasse 73
CH-3800 Unterseen

paolo.crivelli@bichsel.ch

Die Schweiz ist ein wichtiger Standort für die Pharmaindustrie und diese Industrie ist wirtschaftlich wichtig für die Schweiz. Ohne die Zulieferindustrie zu zählen, sind es 36000 direkte Arbeitsplätze in der Pharmaindustrie. Neben den ganz grossen Pharmakonzernen in Basel haben über 300 Firmen in der Schweiz eine Herstellbewilligung für Arzneimittel. 90% des Jahresumsatzes der schweizerischen Pharmaindustrie werden mit Export erzielt. Trotz dieses wichtigen und mächtigen Auftretens stellt die Pharmaindustrie das schwache Glied im schweizerischen Gesundheitswesen dar. Obwohl die Medikamente weniger als 10% der Gesundheitskosten und etwa 0,4% der durchschnittlichen, schweizerischen Haushaltsausgaben ausmachen, wird die pharmazeutische Industrie gern zum Sündenbock gemacht, wenn es darum geht, gegen den rasanten Anstieg der Gesundheitskosten kurzfristige Lösungen zu finden. Die pharmazeutische Industrie ist praktisch die einzige, die für jede Herstellfähigkeit, jedes neue oder angepasste Produkt zuerst kostenpflichtige, behördliche Bewilligungen abwarten muss; von Behörden, die dann auch noch den Verkaufspreis der zugelassenen, verschreibungspflichtigen Arzneimittel bestimmen.

Die Folgen dieser Entwicklung sind eine sinkende Anzahl von zugelassenen Arzneimitteln und eine Auslagerung der Tätigkeiten ins Ausland. Dies auch, weil die notwendigen Qualitätsanforderungen extrem kostenintensiv sind. Schon heute werden nur 30% der in der Schweiz verwendeten Arzneimittel auch hierzulande hergestellt. Auch die Spitäler verlangen immer günstigere Preise beim Einkauf von Arzneimitteln. 2012 haben selbstdispensierende Ärzte in der Schweiz für Arzneimittel sogar mehr als die Spitäler umgesetzt. Für die Versorgung von Medikamenten in der Schweiz ist diese Entwicklung kritisch. Der Bedarf an speziellen Arzneimitteln steigt; 5000 bis 7000 Krankheiten haben nur wenige Patienten. Patientengerechte Dosierungen (Säuglinge, Kleinkinder und die älteren Patienten), klinische Studien und Off Label Anwendungen aufgrund ärztlicher Erfahrungen, sowie die Orientierung an einer personalisierten Medizin und sogar an der Selbstmedikation verlangen die Herstellung, die Zubereitung und die Verpackung von Arzneimitteln in kleinen Mengen.

Die Qualität von in kleinen Mengen hergestellten Arzneimitteln darf nicht schlechter sein als die industriell produzierten Arzneimittel. Es braucht vollständig ausgerüstete Infrastrukturen und erfahrenes Personal, weil eine Automatisierung bei der Herstellung von kleinen Mengen zu aufwendig und zu wenig flexibel ist.

Die grosse Pharmaindustrie hat kaum Interesse kleine Mengen Arzneimittel herzustellen, die kleinen Firmen versuchen hingegen, ihre etablierten Prozesse mit Mischrechnungen aufrechtzuerhalten und

die Spitalapotheken ihrerseits sind für die notwendigen Investitionen auf die Unterstützung der Kantone angewiesen, um die Herstellfähigkeit weiterführen zu können. In der **Tabelle 1** sind einige Kriterien eines möglichen Vergleichs zwischen einer Spitalapotheke und einem pharmazeutischen Unternehmen aufgeführt. Einerseits orientiert sich die Pharmaindustrie an der Optimierung von Margen mit möglichst niedrigen Risiken durch Konformität und Fokussierung. Dem steht andererseits die Abhängigkeit der Spitalapotheke von der öffentlichen Unterstützung, ihr Kostenbewusstsein als Teil einer Spitalorganisation und die Notwendigkeit als Generalist zu wirken gegenüber. Alle diese Aspekte gelten als Risiken für die Gewährleistung einer vollständigen Versorgung von speziell hergestellten, qualitätskonformen Arzneimitteln.

Zwischen Spitalapotheken und der Pharmaindustrie bestehen nicht nur Differenzen, sondern sie können auch komplementär wirken und durch eine enge und effiziente Zusammenarbeit die Versorgung der Patienten mit spezifischen Therapien gewährleisten. Durch die Lohnherstellung wirkt die Spitalapotheke als Hersteller und Abgabestelle und die Pharmaindustrie als Dienstleister. Als Beispiel dafür wird im folgenden Abschnitt die langjährige Zusammenarbeit der Firma Bichsel mit vielen Spitalapotheken vorgestellt.

Die Erfahrung der Firma «Laboratorium und Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG» im Bereich (Lohn-)Herstellung und Versorgung von Medikamenten in kleinen Mengen.

Seit über 50 Jahren unterstützt die Firma Bichsel in Interlaken die Anfragen von Spitalapotheken, sowohl als Offizin-Apotheke als auch als Industrie. Zirka 800 verschiedene Rezepturen in mehreren Applikationsformen und Dosierungen mit über 300 Hilfs- und Wirkstoffen, verteilt auf über 2000 Artikel wurden bis heute entwickelt und werden durch über 20 verschiedene Herstellverfahren nach Bedarf hergestellt. Die meisten Produkte sind sterile Lösungen. Die angeforderten Mengen sind klein, sie werden unregelmässig verlangt und müssen in kleinsten Chargen hergestellt werden. Über 100 Lohnherstellungsverträge mit Spital- oder Öffentlichen Apotheken in der Schweiz regeln die Verantwortlichkeiten zwischen ihnen und der Firma Bichsel und erlauben eine gewisse Planung der Beschaffung von Ausgangsmaterialien und der defekturemässigen Produktion. Sobald der Bedarf aus mehreren Spitalapotheken eine ordentliche Menge erreicht, übernimmt die Firma Bichsel den Aufwand der Registrierung des Produktes bei Swissmedic und schafft damit die Verbindung zwischen industriellen Anforderungen und derjenigen der Herstellung von Produkten in kleinen Mengen. Auf diese Art sind über 30 zugelassene Arzneimittel und gleich viel Medizinprodukte mit CE Zertifizierung entstanden. Um die notwendige hohe Flexibilität in der Lieferkette zu gewährleisten, hält die Firma dazu eine eigene logistische Einheit mit Lagerhaltung und täglichem Transport in der ganzen Schweiz aufrecht. Ausserdem unterstützt die Firma Bichsel parallel dazu mehrere tausende Heimpatienten mit Beratung und Versorgung von spezifischen Produkten für die enterale und parenterale Ernährung sowie die Dialysetherapie.

Diese Komplexität an Produkten, Anforderungen und Dienstleistungen spiegelt den reellen Bedarf wieder. Dieser Bedarf ist in der kleinen Schweiz sogar regional unterschiedlich. In der Firma Bichsel ist man sich bewusst, dass aus dieser Vielfalt an Produkten, Verfahren, Anwendungen und logistischen Dienstleistungen sehr viel

Pharmaindustrie	Spitalapotheke
Privatwirtschaftliche Grundlage	Öffentliches Interesse
Marktwirtschaftliche Orientierung	Kostenstelle innerhalb der Spitalorganisation
Nationale und internationale behördliche Bewilligungen und Zertifizierungen	Hauptsächlich kantonale Bewilligungen
Global denkend – Spezialisierung	Eigene Kundschaft – Generalist
Konformität	Verfügbarkeit

Tabelle 1: Mögliche Kriterien für einen Vergleich zwischen einer Pharmaindustrie und einer Spitalapotheke

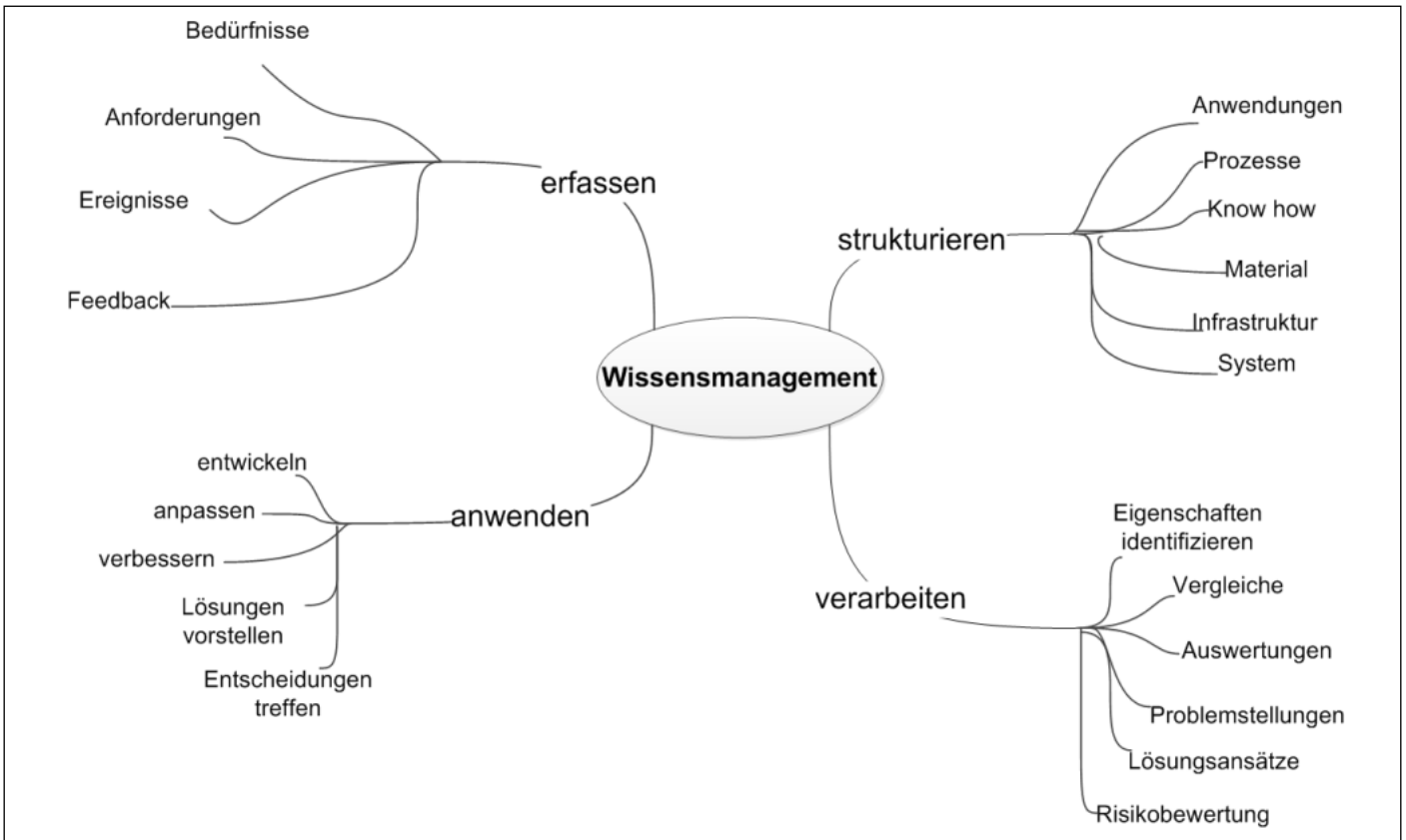


Abbildung 1: Wissensmanagement als zentraler Entscheidungsprozess

Wissen und Erfahrung entsteht, die den Prozess der Optimierung der Versorgung von speziellen Arzneimitteln wirksam unterstützen kann. Es wurde deshalb vor Kurzem ein aufwendiges Projekt initiiert, das mit Hilfe von moderner Software das Wissen dynamisch erfassen will und es so bereitstellt, dass es sofort einsetzbar wird, um neue und wiederkehrende Anforderungen besser und schneller verarbeiten zu können. Dieser Wissensmanagement-Prozess ist im obigen Bild graphisch vereinfacht dargestellt. Eine wichtige Applikation dieses Wissens ist die Risikobewertung. Die Risikobetrachtung ist heute wahrscheinlich das einzige Mittel, um gewisse formelle Qualitätsanforderungen relativieren zu können und somit den Aufwand bei der Herstellung von Arzneimitteln in kleinen Mengen ohne Qualitätseinbuße zu vereinfachen. Eine Risikobewertung ist aber nur möglich, wenn tiefgehendes Wissen objektiv vorhanden ist.

Für die Entwicklung und Herstellung von kleinen Mengen ist der Vergleich mit ähnlichen Produkten wesentlich. Kompatibilitätsstudien zwischen den einzelnen Rezepturkomponenten, zwischen Wirkstoff und produktberührendes Primärpackmittel, Stabilitätsverhalten, Prozessstauglichkeit und Verfügbarkeit von analytischen Kontrollmethoden sind dafür eine Voraussetzung.

Anwendungsspezifisches Zubehör, spezifische Farbcodierungen, konservierungsmittelfreie Formulierungen, Aussensterilität für OP, anwendungssichere Devices für Selbstmedikation, «ready to administrate» Zubereitungen sind einige der häufigeren Anfragen. Für die Prozessentwicklung ist oft ein «Scaling down» Denkweise notwendig. Etablierte industrielle Verfahren werden für die Konstruktion von kleinen Anlagen für die Herstellung von kleinen Mengen angepasst und weiterentwickelt. Es entstehen Anlagen, die reproduzierbare Prozesse liefern und die Herstellung von Chargengrößen von 500–5000 Einheiten ermöglichen. Eine solche Anlage für die Herstellung von sterilen Monodosen wurde vor kurzem bei der Firma Bichsel in Betrieb genommen. Die Firma Bichsel wird weiterhin in dieser Richtung investieren. Damit ist eine Voraussetzung für eine zeitlich und örtlich verfügbare, fehlerfreie, personalisierte medizinische Versorgung gegeben. Neben der heute so vielverspre-

chenden Pharmakogenomics brauchen viele Patienten immer noch spezifische Therapien, die auf die Erfahrung von Ärzten und Therapeuten basieren.

Häufige Anfragen beziehen sich zum Beispiel auf kinderspezifische Dosierungen, patientenspezifische Rezepturen für Dialysepatienten (über 600 verschiedenen Elektrolyten Konzentrationskombinationen wurden bis heute bereitgestellt), unterstützende Medikamente für die Dialysetherapie und individuelle Schmerzmittelkassetten. Dies um einige Beispiele von Produkten zu erwähnen, die kurzfristig in kleinsten Mengen bereitgestellt werden müssen. Diese Leistungen sind nur durch diejenigen komplexen, aufwendigen, administrativen und logistischen Unterstützungsprozesse möglich, die eine kurzfristige Versorgung verlangt.

Zusammenarbeit zwischen Spitalapotheken und lokal aktiven, pharmazeutischen Firmen

Die Bereitstellung von Arzneimitteln in kleinen Mengen unterstützt seltene oder spezielle medizinische Behandlungen. Die Organisation der Versorgung durch diese Produkte ist nicht nur eine Herstellertätigkeit, sondern eine komplexe Dienstleistung. Eine



Abbildung 2: Farbcodierung und Vielfalt an Grössen in der gleichen Anwendungsform

Zusammenarbeit zwischen Spitalapotheken und privaten Unternehmen ist wirtschaftlich sinnvoll und ermöglicht eine gezielte Verwendung von Wissen und Ressourcen. Industrielle Unternehmen haben ein Qualitätssystem und die nötigen Kontakte mit Behörden, die eine kontinuierliche Aktualisierung von Infrastruktur und Kompetenzen für eine bessere Beherrschung der Risiken gewährleisten. Davon profitiert auch die Qualität der in kleinen Mengen hergestellten Produkte. Eine Zusammenarbeit ist heute sinnvoll bei der immer schwierigeren Beschaffung von qualitätskonformen Ausgangsstoffen und primären Packmitteln in kleinen Mengen, sowie bei der Herstellung von Sammelprodukten, die eine Rationalisierung von gemeinsamen Bedürfnissen mehrerer

Spitäler ermöglichen. Der Spielraum dafür ist eng. Der immer grössere Druck auf Kostensenkung, in Widerspruch mit wachsenden Anforderungen an Sicherheit und einer möglichst kurzfristigen Lieferfrist von Produkten und Dienstleistungen erfordert eine Vernetzung von Wissen, das Fokussieren auf Wesentliches und das Vermeiden von im Doppel hergestellten Kleinprodukten. Die nachhaltige Verfügbarkeit von speziellen Produkten soll nicht immer nur in Preis pro Einheit jedes einzelnen Produkts gemessen werden. Die komplexen Relationen (Beratung, Know-how Transfer, Herstellung, Analytik, Logistik, Bereitschaft) zwischen den Partnern soll als wirtschaftliche Bewertungsgrundlage unbedingt gesamthaft geltend gemacht werden.

**Apotheken/Spital: Heute und Morgen?
Erfolgreich durch vernetzte Prozesse**

Dipl. oec. Phillipp John, M.Sc
Projektmanager
Hellmann Worldwide Logistics GmbH & Co. KG
Ludwig Erhard Str. 7
D-28197 Bremen

Phillipp.John@hellmann.de

Komplexität zu beherrschen ist die entscheidende Herausforderung, vor der heute Entscheider in allen Bereichen des Wirtschaftslebens stehen. Dies gilt im Besonderen für das Gesundheitswesen. Zum einen, weil dort eine Vielzahl von Beteiligten auf den unterschiedlichsten Ebenen in anspruchsvollsten Tätigkeiten für ein einziges Ziel arbeiten: Die Gesundheit der Patienten. Zum anderen, weil das Ziel Menschen präventiv oder kurativ bei Gesundheit zu halten von derart herausragender Bedeutung ist, dass es aus prozessualer Sicht zwangsläufig für die meisten Abläufe nur mit einer Null-Fehler Strategie zu erreichen ist.

Krankenhäuser sind dabei einem permanenten Spannungsfeld ausgesetzt. Die Gemengelage aus einer angespannten Kostensituation, Investitionsstau und der Umstellung des Abrechnungssystems auf Fallpauschalen führen zu einem Anpassungsdruck. Mit der Einführung der DRGs entfällt die Möglichkeit zum unlimited funding über die Erlösseite, der Zwang zu inneren Veränderungen erhöht sich – dies ist politisch gewollt und stellt die Spitäler vor grosse Herausforderungen.

Aus unserer täglichen Arbeit in Universitätskliniken und lokalen Krankenhäusern der Grund- und Schwerpunktversorgung in Deutschland wissen wir, dass oftmals der einzig verbleibende Hebel im Prozessdesign verbleibt. Die Komplexität bestehender Prozessnetzwerke weist an vielen Stellen Optimierungspotential auf. Dies besteht beispielsweise in unklar definierten Schnittstellen und damit einhergehend verschwimmenden Aufgabengebieten, einem unnötigen Abladen von Bürokratie bei den Leistungsträgern und – last but not least – einem strukturellen Effizienzdefizit in den logistikaffinen Supportprozessen.

Die strukturelle Herausforderung, vor der die Spitäler somit stehen, ist zugleich auch ein wirtschaftliches Problem. Hieraus folgt, dass

es struktureller Massnahmen sowohl auf aufbauorganisatorischer Ebene Bedarf als auch bezogen auf die Prozesse.

Doch welche Antworten kann die Logistik auf diese Herausforderung geben?

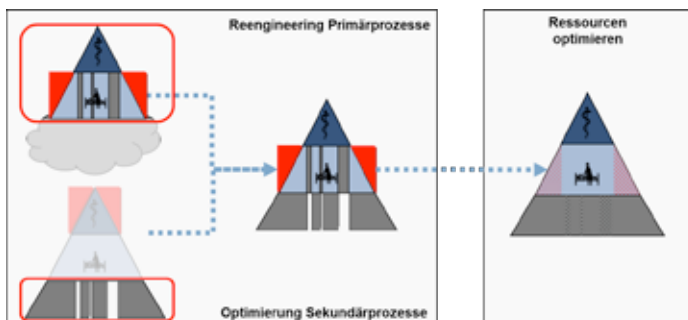
An dieser Stelle sollen drei Beispiele aufzeigen, welche Ansatzpunkte es sowohl auf organisatorischer Ebene (Beispiel 1) als auch auf der Prozessebene (Beispiel 2 und 3) gibt, um den strukturellen Veränderungsprozess aktiv zu gestalten.

Gründung einer Servicegesellschaft

Die Bündelung von unterstützenden Tätigkeiten in einer Servicegesellschaft bietet für Krankenhäuser zwei wesentliche Vorteile. Zum einen gelingt es durch die Bündelung von Tätigkeiten in erheblichem Umfang Skaleneffekte nutzbar zu machen. Dies gelingt ganz konkret beispielsweise dadurch, dass ehemals getrennt verwaltete Bereiche, nehmen wir als willkürliche Beispiele die Wirtschaftstransporte, die Lagerwirtschaft und die Abfallwirtschaft, im Rahmen eines Konsolidierungsprozesses zusammengelegt werden können. Das Effizienzpotential ist diesem Fall nicht nur auf die Ebene des mittleren Managements beschränkt, sondern strahlt in alle Bereiche aus. Es entsteht eine neue Transparenz über bestehende Prozesse, die die Grundlage für die Hebung umfangreicher Synergien ist.

Zum anderen resultiert ein weiterer Effekt aus dem deutschen Umsatzsteuerrecht. Durch die Bildung einer umsatzsteuerlichen Organschaft, bei der das Krankenhaus in jedem Fall Mehrheitsgesellschafter verbleibt, entstehen zwischen der Servicegesellschaft und dem Krankenhaus nichtsteuerbare Umsätze. Dies ist gerade für Krankenhäuser in Deutschland von erheblicher Relevanz, da Krankenhäuser nicht vorsteuerabzugsberechtigt sind. Damit ist eine eigene Servicegesellschaft – unter ansonsten gleichen Umständen – in der Lage, die entsprechenden Leistungen in Höhe des entsprechenden Steuersatzes – in Deutschland 19% – günstiger anzubieten, als ein frei am Markt agierendes Unternehmen.

Durch die Integration privater Partner als Know-how-Träger mit der entsprechenden Managementkompetenz als Minderheitsgesellschafter entsteht somit ein mächtiger Hebel zur Effizienzsteigerung.



Wegeoptimierung

Die Anzahl der in einem Klinikum täglich von allen Mitarbeitern zurückgelegten Wege lässt sich nur abschätzen. Sicher ist, dass ein Grossteil der Wegezeiten durch ein ausgeklügeltes Ablaufkonzept reduziert werden kann. In den Versorgungsbereichen besteht ein Grossteil der Arbeit aus dem Verteilen von Ware, Essen, Akten, Medikamenten, etc. zwischen verschiedenen Quellen und Senken innerhalb des Krankenhauses. Der Hebel, den eine Wegeoptimierung in diesem Bereich hat, ist sehr gross.

Das Vorgehen zur Reduzierung der weginduzierten Zeiten umfasst zunächst eine umfangreiche Analyse der gegenwärtigen Touren anhand folgender beispielhafter Fragestellungen:

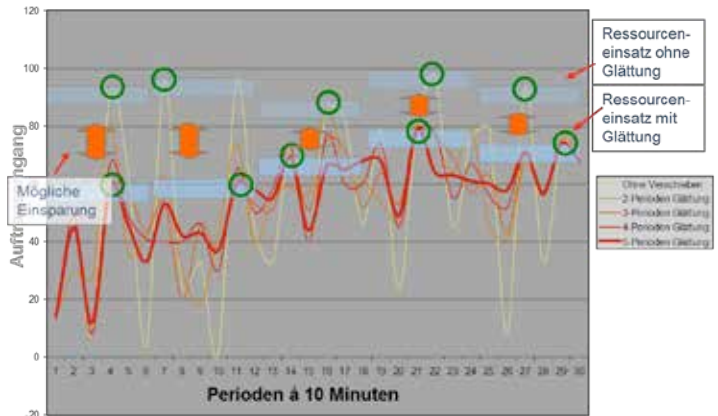
- Welche Wege existieren im Klinikum?
- Wie lang sind die jeweiligen Teilstrecken?
- Welche Restriktionen (Zeiten, Kapazitäten, etc.) müssen eingehalten werden?

Die entsprechenden Parameter werden dann in einen Solver gegeben, der mit einer Optimierungsfunktion die Erfordernisse eines Krankenhauses abbildet. Das Ergebnis ist ein alternativer Tourvorschlag, der in der Regel einen Effizienzgewinn von 10%–15%, allein bezogen auf die Wegezeiten, mit sich bringt. Der tatsächliche Optimierungsvorteil liegt jedoch weit darüber, da insgesamt die Möglichkeit besteht, die neu gewonnene Transparenz über Wege und Touren im Klinikum für eine Optimierung der Vor- und Nachgelagerten Aktivitäten zu nutzen. Die Fragen, die in diesem Zusammenhang gestellt werden, sind in der Regel wertvoller, als die Tourenoptimierung selbst.

Luft für die Logistik

Die Logistik hat im Klinikalltag die Rolle des Verbindungsglieds zwischen primären Leistungsstellen wie den Stations- und Funktionsbereichen, sowie den Produktionseinheiten, wie beispielsweise der Küche, der Apotheke oder der Lagerwirtschaft. Dies hat zur Folge, dass der Freiheitsgrad bei der Auftragsdisposition in der Regel sehr gering ist. Eine optimierte Ressourcenallokation scheitert im Klinikalltag der Logistik daran, dass die Logistik am Ende der Entscheidungskette steht.

Somit existiert für die Logistik viel zu häufig nur eine Strategie, um den Bedürfnissen der Anforderer gerecht zu werden: Die Ressourcen müssen auf Spitzenauslastung ausgelegt sein. Das ist jedoch sehr teuer, da zwangsläufig und regelmässig Überkapazitäten geschaffen werden. Auch dies ist ein sehr praktisches Beispiel für das bereits angesprochene unlimited funding.



Eine Alternative besteht in der Anwendung des Prinzips geglätteter Auftragsbearbeitung. Sie macht sich den Umstand zunutze, dass eine frühzeitige Information über anstehende Aufträge der Logistik die Möglichkeit gibt, den Zeitpunkt der Durchführung eines Auftrags in auslastungsschwache Zeiten zu verlegen. Dies geht natürlich nur, wenn zwei Prämissen gegeben sind:

1. Es muss eine ungefähre Vorstellung davon geben, wie die Auftragslage in naher Zukunft ist, um auslastungsschwache Zeiten früh identifizieren zu können.
2. Der Logistikplaner muss die Möglichkeit haben, die Durchführung eines Auftrags innerhalb eines definierten Korridors an die für ihn optimale Stelle zu rücken.

Der zweite Punkt lässt sich beschreiben mit der Forderung, der Logistik Luft zum Atmen zu geben. Hierfür ist es zwingend, dem Auftraggeber mitzuteilen, dass der tatsächliche Zeitpunkt der Auftragsdurchführung nicht fix ist, sondern innerhalb des jeweiligen Korridors schwanken kann. Die Breite des Korridors kann dabei im Idealfall durch den Anwender bestimmt werden, wobei ihm die Kosten eines engen Zeitkorridors in Form der beschriebenen Kapazitätsvorhaltungskosten idealerweise in Rechnung gestellt werden sollten – eine Herausforderung für die interne Leistungsverrechnung.

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

KARDIOLOGIE: HYPERTONIE • HERZ- INSUFFIZIENZ • HERZKREISLAUFFORSCHUNG

SWISS MED 1/12 (136 Seiten)

Gespräche mit Kardiologen, die seit der Gründung der Zeitschrift im Jahre 1979 bis und mit dem Jahr 2004 in SWISS MED erschienen sind.

CHF 50.– pro Expl., exkl. MwSt. (Schweiz) und zuzüglich Versandkosten.

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

Wallhäuser Preis 2012 für Arzneimittelqualität und -sicherheit an Dr. Michael Rieth

Am 16. Oktober 2013 wurde in Mannheim im Rahmen der «AseptiKon 2013» der von CONCEPT HEIDELBERG initiierte und mit € 5.000, dotierte «Wallhäuser Preis 2012 für Arzneimittelqualität und -sicherheit» verliehen. Ausgezeichnet werden Persönlichkeiten, die durch Publikationen oder ihr Lebenswerk einen wesentlichen Beitrag auf dem Gebiet der Arzneimittelqualität bzw. Arzneimittelsicherheit ge-

leistet haben. Die Juroren des Wallhäuser Preises, Dr. Wolfgang Schumacher, F. Hoffmann-La Roche AG, und Rudolf Völler, Pharmaziedirektor a.D., zeichneten Herrn Dr. Michael Rieth, Merck KGaA, Darmstadt, für sein Buch «Pharmazeutische Mikrobiologie – Qualitätssicherung, Monitoring, Betriebshygiene», erschienen im Wiley-VCH Verlag im Jahr 2012, aus. Mit dieser Verleihung wird insbesondere

auch sein gesamtes Wirken auf dem Gebiet der pharmazeutischen Mikrobiologie gewürdigt. Der 1987 erstmals ausgelobte Wallhäuser Preis wird für das Jahr 2013 erneut ausgeschrieben. Satzung und Teilnahmebedingungen sind auf Anfrage von CONCEPT HEIDELBERG, Rischerstrasse 8, 69123 Heidelberg, erhältlich. Weitere Informationen finden sich auch im Internet unter www.concept-heidelberg.de.



Wallhäuser Preis 2012 (von links nach rechts): Rudi Völler (Pharmaziedirektor a.D.); Preisträger Dr. Michael Rieth und seine Gattin; Oliver Schmidt (Geschäftsführer Concept Heidelberg); Dr. Wolfgang Schumacher (F. Hoffmann-La Roche AG). Dr. Michael Rieth ist unter anderem Mitglied im Ausschuss Mikrobiologie der Deutschen Arzneibuch-Kommission, VfA-Unterausschuss Mikrobiologisch-technische Qualitätssicherung. Er ist VAAM Mitglied und war von 2008 bis 2010 Fachgruppensprecher. Ferner ist er Gründungsmitglied des Curriculum Pharmaceutical Microbiology (CPM). Die Redaktion SWISS PHARMA gratuliert Dr. Michael Rieth zu der ihm zuteilgewordenen Ehrung und dankt ihm für seine seit 2004 Jahr für Jahr verfasste Berichterstattung über die Jahresmeetings des Curriculum für Pharmazeutische Mikrobiologie (CPM); zuletzt in SWISS PHARMA 9/13, S. 14 f.

Unsere Armaturen für Pharma- und Reinraumanwendungen

HLÜDI

GAS- UND ENERGIESYSTEME

Wir bringen Energie auf den Punkt ●

- für Gase und Vakuum
- Regelstrecken mit:
 - Absperrventilen
 - Druckminderer
 - Druckanzeigen
- verschiedene, indexierte Anschlusskupplungen
- spaltfreie Konstruktion
- gut zu reinigen
- reinraumgerecht
- aus hochwertigem, rostfreiem Stahl
- elektrochemisch poliert
- individuelle, kundenspezifische Ausführungen



innovativ, flexibel und gut

H. Lüdi + Co. AG | Moosackerstrasse 86 | Postfach | CH-8105 Regensdorf ZH
Tel. +41 44 843 30 50 | Fax +41 44 843 30 90 | E-Mail: sales@hlag.ch | www.hlag.ch

Behördliche Anforderungen an die Reinraumtechnik bei der Herstellung steriler Arzneimittel (Teil 1)

Dr. Hans H. Schicht*

Auf Grundlage der ICH Q10 befinden sich die Systeme des pharmazeutischen Qualitätsmanagements in einem tiefgreifenden Umbruch, der auch vor den behördlichen Festlegungen für die Herstellung steriler Arzneimittel kaum Halt machen dürfte. Ausgehend von den Kernrisiken, deren Beherrschung Sache der Reinraumtechnik ist, werden die diesbezüglichen Festlegungen in den GMP-Leitfäden der Europäischen Union, der FDA und der WHO diskutiert und Schwachpunkte aufgezeigt, insbesondere auch hinsichtlich des internationalen Harmonisierungsbedarfs. Dieser lässt sich besonders eindrücklich belegen am Beispiel der Anforderungen für die Luftreinheit und den ergänzenden Auflagen für Nachweis und Monitoring.

GMP-Regularien: anwendungsspezifische Regelwerke für die pharmazeutische Herstellung

In Industrie und Handel hat sich als Grundlage der Qualitätsmanagementsysteme generell die Normenreihe ISO 9000 [1-3] auf breiter Ebene weltweit durchgesetzt.

Einen anderen Weg ist die Pharmaindustrie gegangen: Ausgangspunkt für die pharmazeutischen Qualitätsmanagementsysteme nämlich war jeweils die Gesetzgebung für Arzneimittel der einzelnen Nationen. Auf dieser Grundlage haben die Gesundheitsbehörden der führenden Industrienationen Leitfäden der *Good Manufacturing Practices* erarbeitet (GMP-Leitfäden – auf Deutsch: Leitfäden einer Guten Herstellungspraxis), also Leitfäden, die spezifisch auf Herstellungsaspekte ausgerichtet sind.

Die Abstützung auf die nationalen Gesetzeswerke des Gesundheitswesens brachte es mit sich, dass sich diese Leitfäden von Nation zu Nation bzw. von Wirtschaftsraum zu Wirtschaftsraum in vieler Hinsicht unterscheiden – auch wenn weltweit im Grundlegenden weitgehend Übereinstimmung besteht. Von einer echten Harmonisierung, wie man sie beispielsweise von den ISO-Nor-

men der Reinraumtechnik [4] her gewohnt ist, kann jedoch keine Rede sein. Das war zum Zeitpunkt ihrer Erst-Herausgabe in den 1970er-Jahren auch kein wesentlicher Mangel: zum Durchbruch der Globalisierung kam es erst später.

Auch in der Europäischen Gemeinschaft entwickelte sich das GMP-Wesen zunächst auf nationaler Ebene. Ausgangspunkt für den späteren GMP-Leitfaden der Europäischen Union (fortan als EU-GMP-Leitfaden bezeichnet) war der *Orange Guide* der britischen *Medicines Control Agency MCA* (heute die *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency MHRA*). Der auf dieser Grundlage ausgearbeitete und auf Direktiven der Europäischen Kommission abgestützte EU-GMP-Leitfaden [5] ist im Jahre 1989 erstmals erschienen und seither immer wieder punktuell überarbeitet und ergänzt worden.

Weitere wichtige Herausgeber von GMP-Kompendien und ergänzenden Richtlinien, aber auch von GMP-relevanten ergänzenden Monographien sind in **Tab. 1** zusammengestellt.

Tab. 1:

Wichtige Herausgeber von GMP-Leitfäden der pharmazeutischen Sterilherstellung und von ergänzenden Monographien

Herausgeber von GMP-Leitfäden:

- ◆ European Medicines Agency EMA (Europäische Union)
- ◆ Food and Drug Administration FDA (USA)
- ◆ Pharmaceutical and Medical Devices Agency PMDA (Japan)
- ◆ World Health Organization WHO (Körperschaft der UNO)
- ◆ International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH (EMA, FDA, PMDA)
- ◆ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme PIC/S der Pharmaceutical Inspection Convention PIC (z. Zt. 44 mitwirkende Körperschaften, darunter seit 1. Januar 2011 auch die FDA)

Herausgeber ergänzender Monographien:

- ◆ International Society of Pharmaceutical Engineering ISPE (Tampa FL/USA)
- ◆ Parenteral Drug Association PDA (Bethesda MD/USA)
- ◆ Pharmaceutical and Healthcare Services Society PHSS (Swindon/UK)

In dieser und den nächsten drei Ausgaben von SWISS PHARMA sollen die behördlichen Anforderungen an die Reinraumtechnik bei der Herstellung steriler und nichtsteriler Arzneimittel beleuchtet werden. Der erste Beitrag – in zwei Folgen aufgeteilt – ist den sterilen Arzneimitteln gewidmet, der zweite – ebenfalls in zwei Teilen – behandelt die Auflagen für die nichtsterile Herstellung.

* Überarbeitete und aktualisierte Fassung eines Beitrags gleichen Titels aus *TechnoPharm* 1 (2011) 1, 10-21.

Einige Bemerkungen spezifisch zur WHO, der *World Health Organization*. Diese befasst sich nicht nur mit Fragen der Gesundheit: ein Kernanliegen sind ihr auch Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement im Pharmawesen auf weltweiter Basis. In diesem Zusammenhang gibt sie eigene GMP-Leitfäden heraus, auf welche mehr als 100 Schwellen- und Entwicklungsländer ihr GMP-Wesen abstützen [6]. Die Ziele sind ehrgeizig: die Pharmaindustrien dieser Länder 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. Sie werden laufend an den letzten Stand der Regelwerke dieser Aufsichtsbehörden angepasst.

Pharmazeutische Qualitätssysteme, neu aufgegleist

Vereinfacht ausgedrückt, sind GMP-Kompendien umfassende, strukturierte Sammlungen nummerierter Vorschriften, deren Nichtbeachtung Sanktionen der Inspektionsbehörden nach sich zieht. So umfasst die geltende Fassung des Anhangs 1 zum EU-GMP-Leitfaden, der die spezifischen Gegebenheiten der Herstellung steriler Arzneimittel-Darreichungsformen regelt [7], in der heute gültigen Fassung vom 14. Februar 2008 total 123 Einzel-Festlegungen, die sich den generellen Festlegungen in den 9 Kapiteln von Teil I des EU-GMP-Leitfadens, welche der Herstellung der pharmazeutischen Darreichungsformen gewidmet sind, überlagern.

Mit zunehmender Komplexität der pharmazeutischen Herstellungsprozesse stiess diese Art der Regulierung an ihre Grenzen. Denn die GMP-Leitfäden lieferten keine Antwort, welche dieser Abschnitte und Paragraphen besonders intensive Aufmerksamkeit verdienten. Es erwies sich als notwendig, diesen Einzel-Festlegungen generelle Regeln des Qualitätsmanagements voranzustellen – genau so, wie den Gesetzessammlungen der Nationen eine Verfassung übergeordnet ist. Ausgangspunkt eines solchen übergeordneten Regelwerks war die Erkenntnis der Behörden, dass eine solche Neuorientierung auf strikt risiko- und wissenschaftsgestützter Grundlage zu erfolgen hatte. Denn Begriffe wie Risikobewertung und Risikoanalyse hatten erst spät in die GMP-Kompendien Eingang gefunden. So war der Begriff *Risikoanalyse* erstmals in der Geschichte des EU-GMP-Leitfadens im Anhang 15: *Qualification and validation* (Qualifizierung und Validierung) zu finden, der im Oktober 2000 fertiggestellt worden und im September 2001 in Kraft getreten war (also mehr als ein Jahrzehnt nach der Erstpublikation des EU-GMP-Leitfadens), genauer: in dessen Abschnitt 15.44.

Neuaufrichtung pharmazeutischer Qualitätssysteme

In Hinblick auf die inzwischen globale Ausrichtung der Pharmaindustrie war es den Aufsichtsbehörden der führenden Pharnationen wichtig, bei der Schaffung dieses neuen pharmazeutischen Qualitätsmanagementsystems eine weitestmögliche internationale Harmonisierung sicherzustellen. Deshalb haben die Aufsichtsbehörden der Europäischen Union, Japans und der USA beschlossen, diese Aufgabe dem von ihnen gemeinsam getragenen Gremium *ICH* zu übertragen, der *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. So kam es zur Ausarbeitung von drei Richtlinien, die als Überbau der detaillierten GMP-Festlegungen konzipiert sind und sich ergänzen:

- ICH Q8: *Pharmaceutical development* (pharmazeutische Entwicklung);
- ICH Q9: *Quality risk management* (Qualitätsrisikomanagement);

- ICH Q10: *Pharmaceutical quality system* (pharmazeutisches Qualitätssystem).

Alle drei Dokumente sind inzwischen durch das Lenkungsgremium der ICH in definitiver Form als Konsensdokumente abgesegnet worden. Damit sind die Trägerkörperschaften der ICH, die *European Medicines Agency EMA*, die *Food and Drug Administration FDA* der USA sowie die japanische *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency PMDA* verpflichtet, die dort getroffenen Festlegungen umzusetzen und unter anderem auch ihre GMP-Leitfäden entsprechend anzupassen.

Diese Umsetzungsarbeiten sind in vollem Gange. Was die Europäische Union betrifft, so sind ICH Q9 und Q10 im Wortlaut im neuen Part III: *GMP related documents* (Dokumente mit GMP-Bezug) des EU-GMP-Leitfadens abgedruckt worden (ICH Q9 hatte davor vorübergehend als Anhang 20 zu diesem Kompendium figuriert).

Das in der ICH Q10 spezifizierte neu konzipierte pharmazeutische Qualitätsmanagementsystem ist konsequent risiko- und wissenschaftsgestützt und überlagert sich als umfassender Überbau den produktionsorientierten GMP-Leitfäden und den sie ergänzenden GxP-Regularien, die zu ersetzen es nicht beabsichtigt. Den ganzen Lebenszyklus von Produkten und Produktionsstätten überdeckend, stützt sich dieses Qualitätsmanagementsystem ab auf das Gedankengut der Normenreihe ISO 9000 [1-3], die damit endlich auch auf Pharmaebene Anerkennung findet. Innovation und kontinuierliche Verbesserung von Produkten sollen auf allen Ebenen gefördert werden, insbesondere auch an der Schnittstelle zwischen Entwicklung und Herstellung. Das gleiche gilt auch für Produktionssysteme sowie die dazugehörigen Baulichkeiten und Infrastrukturinstallationen: auch hier ist das Motto die kontinuierliche Umsetzung von Erfahrung in Verbesserung (siehe auch [8]).

Mit dieser Neuorientierung des Qualitätsmanagements wird ein Paradigmenwechsel umgesetzt: weg von einer «Du sollst»-Doktrin hin zu risiko- und wissenschaftsgestützten Qualitätsmanagementsystemen, wo es darum gehen musste, die Kernrisiken zu identifizieren und sich diesen konzentriert zu widmen, aber keine Zeit an Nebenkriegsschauplätze zu verschwenden.

Als Fundament des neuorientierten GMP-Denkens dient beispielsweise im Geltungsbereich des EU-GMP-Leitfadens die Neufassung von dessen Kap. 1. Dieser wurde konzeptuell sowie hinsichtlich der Terminologie konsequent auf die ICH Q10 abgestimmt: Dies bestätigt bereits der Titel, der neu lautet: *Pharmaceutical quality system* (Pharmazeutisches Qualitätssystem). Früher beschränkte sich dieses Kapitel auf das *Quality management* (Qualitätsmanagement), war also in seiner Thematik viel enger gefasst. Auch Kap. 7: *Outsourced activities* (Ausgelagerte Aktivitäten) wurde auf Grundlage der ICH Q10 bereits überarbeitet. Beide Dokumente sind auf den 31. Januar 2013 in Kraft getreten.

Spezifische Regularien für die Sterilherstellung

Die Abfüllung steriler Arzneimittel muss zweifellos unter die risikoreicheren Herstellungsaufgaben der Pharmaindustrie eingeordnet werden. Man darf somit hoffen, dass in absehbarer Zeit auch der Anhang 1: *Manufacture of sterile medicinal products* einer Überarbeitung auf konsequent risiko- und wissenschaftsgestützter Grundlage zugeführt werden wird – zumal, wie zu zeigen sein wird, wesentliche Festlegungen sich heute noch vor allem auf Tradition und Dogma abstützen.

Seit seiner Erstveröffentlichung hat der Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden schon mehrere Revisionen erlebt (**Tab. 2**). So folgte der kurzlebigen Fassung vom September 2003 schon am 21. September 2005 die Zirkulation eines Neuentwurfes, dem als Aufgabe lediglich die Überarbeitung einiger weniger Abschnitte gesetzt war [9]. Nach einer eher zäh verlaufenen Vernehmlassung wurde die heute gültige Fassung am 14. Februar 2008 publiziert und trat am 1. März 2009 in Kraft [7].

Tab. 2:
Historische Entwicklung des Anhangs 1 zum EU-GMP-Leitfaden

Vorläufer:

- ◆ Festlegungen für die Sterilherstellung im **Orange Guide** der britischen Medicines Control Agency MCA (ab 1971)

Erstveröffentlichung auf Ebene Europäische Union:

- ◆ 1. Januar 1989

Seitherige Revisionen (Inkraftsetzungsdatum):

- ◆ 1. Januar 1997
- ◆ 1. September 2003

Geltende Fassung:

- ◆ Entwurf: 21. September / 11. November 2005
- ◆ Inkraftsetzung: 1. März 2009 (Festlegungen zur Kapselung 1. März 2010)

Welche Auflagen setzen die GMP-Leitfäden zur Sicherstellung eines einwandfreien Prozess- und Produktschutzes vor solchen Risiken?

Anforderungen an die Luftreinheit

Der Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden definiert für die pharmazeutische Sterilproduktion vier Reinheitsklassen der Luft (Klassen A–D; siehe **Tab. 3**). Für jede von ihnen wurden maximale Konzentrationen luftgetragener Partikel festgelegt, und zwar für die Partikeldurchmesser-Schwellwerte 0,5 µm und 5,0 µm, und dies sowohl für den Betriebszustand Leerlauf (*at rest*) sowie den Betriebszustand Fertigung (*in operation*). Die Definitionen dieser Betriebszustände sind deckungsgleich mit denjenigen in der ISO 14644-1 [17]; bei den Luftreinheitsklassen ist dies nur für die Pharma-Klassen B bis D der Fall. Für die Raumklasse A hingegen weichen die Luftreinheits-Grenzwerte für Partikel ≥ 5 µm deutlich von den ISO-Festlegungen ab.

Tab. 3:
Klassifizierungssystem für die Luftreinheit bei der Herstellung steriler Arzneimittel gemäss Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden (Ausgabe vom 14. Februar 2008)

Raumklasse	Ruhezustand		Fertigung	
	Maximal zulässige Partikelzahl pro m ³ gleich oder grösser als			
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	nicht festgelegt	nicht festgelegt

Ergänzend zu diesen Luftreinheitsklassen für luftgetragene Partikel wurden im Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden auch raumklassenspezifische Grenzwerte für mikrobiologische Kontaminationen festgesetzt (**Tab. 4**). Ihre Einhaltung ist im Rahmen des Prozessmonitoring zu überwachen und zu dokumentieren, also im Betriebszustand Fertigung (*in operation*).

Tab. 4:
Empfohlene Grenzwerte für das mikrobiologische Monitoring während des Herstellungsbetriebes gemäss Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden (Ausgabe vom 14. Februar 2008)

Klasse	Empfohlene Grenzwerte für die mikrobiologische Kontamination (Durchschnittswerte)			
	Luftprobe	Sedimentationsplatten Ø 90 mm	Kontaktplatten Ø 55 mm	Handschuhabdruck (5 Finger)
	KBE ^a /m ³	KBE ^a /4 h ^b	KBE ^a /Platte	KBE ^a /Handschuh
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

^a KBE = koloniebildende Einheiten

^b Einzelne Sedimentationsplatten können weniger als 4 h exponiert sein

Die heute gültigen Festlegungen der FDA für die aseptische Herstellung steriler Arzneimittel sind in der *Guidance for Industry* vom September 2004 [10] zu finden. Diese sehr ausführlich gehaltene Anleitung – umfassend 59 eng bedruckte Seiten – legt fest, wie die generellen Festlegungen in den cGMP-Leitfäden 21 CFR 210 [11] und 21 CFR 211 [12] (cGMP = *current Good Manufacturing Practice*) gestützt auf den gegenwärtigen Stand der Technik zu interpretieren sind.

Die WHO hat in ihrem Sammelband [13] der Spezifikationen für Pharmaprodukte, die anlässlich der WHO-Generalversammlung vom Mai 2010 genehmigt worden sind, eine Neuausgabe ihrer Richtlinie für die Herstellung steriler Arzneimittel veröffentlicht [14]. Diese baut zwar auf dem geltenden Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden auf, es wurden aber auch Festlegungen aus der *Guidance for Industry* der FDA über die aseptische Herstellung [10] übernommen sowie aus der Normenreihe ISO 14644 [4]. Im Folgeband 2011 [15] der WHO-Spezifikationen für Pharmaprodukte ist diese Neuausgabe in punktuell neuredigierter, aber in technischer Hinsicht unveränderter Fassung [16] ein weiteres Mal in vollem Wortlaut publiziert worden.

Reinraumtechnik: Instrument zur Beherrschung von Risiken der Sterilherstellung

In der Sterilherstellung haben reinraumtechnische Massnahmen sicherzustellen:

- die erforderliche Luftreinheit zum Schutz kritischer Arbeitsprozesse vor Partikeln und Mikroorganismen, insbesondere dort, wo das Produkt und die Innenoberflächen von Primärpackmitteln, die mit dem Produkt in Kontakt kommen, der Prozessumgebung ausgesetzt sind;
- die sofortige und wirksame Abschwemmung von Partikeln, die während der Abfüll- bzw. Verpackungsprozesse freigesetzt werden;
- die Zufuhr einwandfrei schwebstofffiltrierter Zuluft ohne Leckagen im Filtersystem in die Arbeitsräume, insbesondere in die kritischen Prozessbereiche mit turbulenzarmer Verdrängungsströmung;
- die Unterbindung der Einschleppung von Partikeln und Mikroorganismen auf dem Luftwege in den reinraumtechnischen Kernbereich aus Prozessbereichen, in denen weniger strenge Anforderungen an die Luftreinheit hinreichend sind;
- den Schutz der Produkte vor Kontaminationen auf dem Kontaktwege als Folge von Eingriffen des Personals in den Abfüll- und Abpackbereich;
- einen sicheren Materialtransfer in die kritischen Prozessbereiche.

Die WHO hat diese Festlegungen für Partikel und Mikroorganismen unverändert in ihren Leitfaden für die Herstellung steriler Arzneimittel [16] übernommen.

Was die luftgetragenen Partikel betrifft, so hat die FDA, im Gegensatz zum EU-GMP-Leitfaden, in ihrer einschlägigen *Guidance for Industry* Grenzwerte nur für Partikel $\geq 0,5 \mu\text{m}$ sowie für den Betriebszustand Fertigung (*in operation*) gesetzt (Tab. 5), da ja nur dann Produkte einem Kontaminationsrisiko ausgesetzt sind. Die Grenzwerte für Partikel sind mit den Festlegungen in der ISO 14644-1 konsequent harmonisiert. In mikrobiologischer Hinsicht beschränkt sich die FDA auf Festlegungen betreffend luftgetragene Mikroorganismen sowie – optional – für die Keimsedimentation.

Tab. 5:

Luftreinheitsklassifizierung der FDA für die aseptische Herstellung^a

Klassenbezeichnung des reinen Bereichs	ISO-Luftreinheitsklasse	Partikel $\geq 0,5 \mu\text{m}$ pro m^3	Luftgetragene Mikroorganismen ^b KBE/ m^3	Sedimentationsplatte ^{b,c} $\varnothing 90 \text{ mm}$ KBE/4 h
100	5	3 520	1 ^d	1 ^d
1 000	6	35 200	7	3
10 000	7	352 000	10	5
100 000	8	3 520 000	100	50

^a Alle Luftreinheitsklassifizierungen stützen sich ab auf Daten, die im Betriebszustand Fertigung in der Nähe der exponierten Materialien/Gegenstände gemessen worden sind

^b Die Zahlenwerte sind Empfehlungen, alternative Festlegungen sind zulässig

^c Fakultative, nicht zwingend erforderliche Messung

^d Proben aus Arbeitsbereichen der ISO-Klasse 5 sollten im Normalfall keine Mikroorganismen enthalten

Was sind die Konsequenzen der europäischen Forderung, ihre Luftreinheits-Klassifizierung nicht nur auf die Partikel $\geq 0,5 \mu\text{m}$ abzustützen, sondern auch auf die Makropartikel $\geq 5,0 \mu\text{m}$? Insbesondere in den für die Sterilherstellung zentral wichtigen Arbeitsräumen der Raumklassen A und B sind die zulässigen Konzentrationen der Makropartikel $\geq 5,0 \mu\text{m}$ sehr gering, vor allem im reinraumtechnischen Betriebszustand *at rest* (Ruhezustand). Damit erfordern die Partikelmessungen in der Raumluft, die im Rahmen der *Operational Qualification OQ* (Funktionsqualifizierung) vorzunehmen sind, einen erheblichen Zeitaufwand von – je nach Luftdurchsatz des Partikelzählers – 30 min pro Probenahmeort und mehr. Und dies für Messdaten, deren Aussagekraft dank der Seltenheit der Zählereignisse und damit geringen statistischen Relevanz des Datenmaterials ohnehin fragwürdig ist.

Bei der Funktionsqualifizierung (*Operational Qualification OQ*) kommen für diese Messungen – so ist es im Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden gefordert – mobile Streulicht-Partikelzähler zum Einsatz. Bei der *Performance Qualification PQ* (Leistungs- oder Verfahrensqualifizierung) hingegen sind die Partikelkonzentrationen mit fest installierten Probenahmesonden zu erfassen. Im Gegensatz zu den Partikeln $\geq 0,5 \mu\text{m}$ neigen die Makropartikel $\geq 5,0 \mu\text{m}$ dazu, sich an der Innenwand von Verbindungsleitungen zwischen Probenahmekopf und Streulicht-Partikelzähler abzuscheiden [18-20]. Deshalb darf der Abstand zwischen Probenahmekopf und Zählleinrichtung nicht länger als ca. 2–3 m sein. Folge davon ist, dass für eine gegebene Fertigungseinrichtung eine viel höhere Anzahl Streulicht-Partikelzähler zu installieren ist als wenn nur die Partikel $\geq 0,5 \mu\text{m}$ zu erfassen wären, bei denen diese Leitungsverluste vernachlässigbar sind. Erschwerend kommt als weiterer Kostenfaktor noch hinzu, dass die Verbindung vom Probenahmekopf zum Partikelzähler zu qualifizieren ist – ein weiterer Zeit- und Kostenaufwand.

Sind die Mehrkosten an Qualifizierungs- und Monitoringaufwand, welche aus der Erfassungspflicht der Makropartikel $\geq 5,0 \mu\text{m}$ resultieren, objektiv zu rechtfertigen? Die FDA verneint das, und auch die WHO verzichtet auf spezifische Aussagen zum Monitoring dieser Partikel. Der Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden beurteilt das anders mit der Aussage – im Wortlaut wiedergegeben: *In Grade A and B zones, the monitoring of the $\geq 5 \mu\text{m}$ particle concentration count takes on a particular significance...*, auf deutsch: In Bereichen der Klassen A und B hat die Überwachung der Konzentrationen der Partikel $\geq 5,0 \mu\text{m}$ eine besondere Bedeutung...

Eine wissenschaftlich fundierte Begründung für dieses Insistieren auf dem Monitoring der Makropartikel hat die europäische Behörde bisher nicht geboten.

LITERATUR

Das ausführliche Literaturverzeichnis folgt am Schluss von Teil 2 dieses Beitrags.

(Fortsetzung folgt in *Swiss Pharma* 3/2014)

Kontakt:

Dr. Hans H. Schicht
Contamination Control Consulting
Langwisstrasse 5
CH-8126 Zumikon
Schweiz
E-mail: dr.hans.schicht@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

VERLAG DR. FELIX WÜST AG

In der Hinterzelg 4 • CH-8700 Küsnacht ZH
Telefax 0041 (0)44 918 29 70 • felixwuest@bluewin.ch

Verlagsprogramm

(Stand 1. Januar 2014)

A. Als abonnierte Zeitschrift erscheinender Titel

Auch als Sonderheft (für Firmen, Verbände, Institutionen usw.) möglich

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

B. 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 («Specials») oder als Spezialausgaben des Verlags im Vorfeld besonderer Veranstaltungen.

SWISS BIOTECH

Swiss Journal of Biotechnology
Schweizerische Zeitschrift für Biotechnologie
Revue suisse de biotechnologie
Rivista svizzera di biotecnologia

SWISS MED

Swiss Journal of Medicine and Medical Technology
Schweizerische Zeitschrift für Medizin und medizinische Technik
Revue suisse de médecine et de technique médicale
Rivista svizzera di medicina e tecnica medica

SWISS DENT

Swiss Journal of Oral Preventive and Curative Medicine
Schweizerische Zeitschrift für orale Präventiv- und Kurativmedizin
Revue suisse d'Odontostomatologie préventive et thérapeutique
Rivista svizzera di Odontologia e Stomatologia preventiva e terapeutica

SWISS VET

Swiss Journal of Veterinary Medicine
Schweizerische Zeitschrift für Veterinärmedizin
Revue suisse de médecine vétérinaire
Rivista svizzera di medicina veterinaria

SWISS FOOD

Swiss Journal of the Foodstuffs Industry
Schweizerische Zeitschrift für die Nahrungsmittelindustrie
Revue suisse pour l'industrie alimentaire
Rivista svizzera per l'industria alimentare

SWISS CHEM

Swiss Journal of the Chemical Industry
Schweizerische Zeitschrift für die chemische Industrie
Revue suisse pour l'industrie chimique
Rivista svizzera per l'industria chimica

SWISS MATERIALS

Swiss Journal of Materials Science and Technology
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



taracell

Cold Chain Container

- Controlled room temperature (CRT) 15–25° C and 2–8° C (with the same container)
- Made in Switzerland for high-quality applications and reliability
- Last Mile application (medication cooling kit for patients)
- Cooling elements only with water / ice (no toxic liquid)
- Multiple use / reusable
- One season pack-out
- Modular assembly



+41 56 485 92 00
www.taracell.com