

SWISS

PHARMA

Virtual R&D Reality
Proof of Concept
75 ans d'Interpharma
Kühlkettenvertrieb/Produktstabilität

Swiss Journal for
the Pharmaceutical
Industry

Schweizerische
Zeitschrift für die
pharmazeutische
Industrie

Revue suisse
pour l'industrie
pharmaceutique

Rivista svizzera
per l'industria
farmaceutica

Stay protected.



7-8/09

WORLD COURIER®
A SERVICE NO ONE ELSE CAN DELIVER

Whether it is below freezing or blazing hot outside, the temperature inside a World Courier VIP container remains remarkably consistent. Despite extreme external temperatures en route, the internal temperature will barely waver even from the start of its journey. Furthermore, a VIP container will maintain that temperature over a far longer period than conventional packaging. Made in Germany to exacting

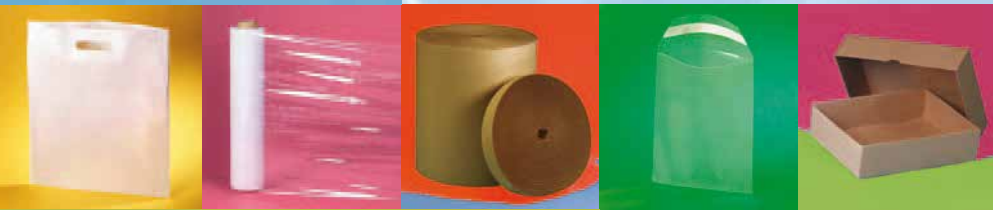
specifications, VIP containers come in a range of sizes from a compact 3 liters to a spacious 324 liters. It performs to specific temperature ranges between +25°C and -25°C. They are part of our qualified packaging solutions and are ideal for transporting vaccines, drugs, clinical supplies and a host of other temperature sensitive materials. Entrust your next consignment to World Courier. www.worldcourier.com

Zurich 044 307 10 50 Geneva 022 827 30 60



Moplast – das bunte Verpackungs Sortiment!

Besuchen Sie uns im Internet:
www.moplast.ch



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



Dokumentationen auf Anfrage erhältlich!



Günstige Preise
Schnelle und zuverlässige Lieferung
Grosses Standard-Lager



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

Moplast



INHALT

IMPRESSUM 10

4. APV/SVI PHARMAVERPACKUNGSFORUM

Am 11. und 12. November 2009 in Basel:

4. APV/SVI Pharmaverpackungsforum

«Pharma und Verpackung – Trends für die Zukunft: Verpackungskonzepte für die Pharmaindustrie»

– Kurzvorschauen auf die am 11./12. November 2009 in Basel vorgetragenen Referate

INTERPHARMA

INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

PRATIQUANT LA RECHERCHE EN SUISSE 11

75 ans d'Interpharma – 75 ans au service de la recherche de demain

Coopération avec tous les partenaires du système de santé et les représentants des intérêts de l'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche, tant en Suisse qu'à l'étranger

– Entretien avec Thomas B. Cueni, Interpharma, Bâle

NEWS 17

Integriertes, flexibles Transportsystem für die Containerwäsche

– Belimed Sauter AG, Sulgen

VIRTUAL R&D REALITY PROOF OF CONCEPT 18

Implementing virtual R&D reality in industry: *In-silico* design and testing of solid dosage forms

– Hans Leuenberger, Basel

– Michael N. Leuenberger, Oviedo (USA)

– Maxim Puchkov, Basel

KÜHLKETTENVERTRIEB PRODUKTSTABILITÄT TEMPERATURBELASTUNGEN 25

Die Entwicklung einer robusten Kühlkette – eine Gratwanderung zwischen den Anforderungen an die Produktstabilität und unvorhersehbaren Temperaturbelastungen auf dem Weg vom Hersteller zum Patienten.

– Dr. Jürgen Sigg, Novartis Pharma AG, Basel

TITELBILD

Stay protected.



WORLD COURIER
A MEMBER OF THE DACHSER GROUP

Whether it is below freezing or blazing hot outside, the temperature inside a World Courier VIP container remains remarkably consistent. Despite extreme external temperatures en route, the internal temperature will barely waver even from the start of its journey. Furthermore, a VIP container will maintain that temperature over a far longer period than conventional packaging. Made in Germany to exacting specifications, VIP containers come in a range of sizes from a compact 3 liters to a spacious 324 liters. It performs to specific temperature ranges between +25°C and -25°C. They are part of our qualified packaging solutions and are ideal for transporting vaccines, drugs, clinical supplies and a host of other temperature sensitive materials. Entrust your next consignment to World Courier. www.worldcourier.com

Zurich 044 307 10 50 Geneva 022 827 30 60

Pharmazeutische Mikrobiologie

Ein Querschnitt aus den letzten fünf Jahren

Beiträge in SWISS PHARMA
der Jahre 2000 bis 2005

SWISS PHARMA 4b/2006

Editorial: Dr. Michael Rieth, Merck KGaA, Darmstadt (D)
Dr. Gero Beckmann, Labor L&S AG, Bad Bocklet (D)

Umfang: 396 Seiten

Preis: CHF 198.– / EURO 130.– plus MwSt. (Schweiz) und Versandkosten

Abschnitte in der Ausgabe:

- Einführung in die Mikrobiologie (24 Seiten)
- Mikrobiologische Qualitätskontrolle und Methoden (19 Artikel)
- Mikrobiologisches Monitoring (8 Artikel)
- Diagnostik (7 Artikel)
- Pharma-Wasser (16 Artikel)
- Hygiene und Desinfektion (13 Artikel)
- Fachtreffen und Interviews (5 Artikel)
- Sonstiges (7 Artikel)

Bestellschein

Ich bestelle hiermit von der Ausgabe **SWISS PHARMA 4b/06 («Pharmazeutische Mikrobiologie 2000–2005»)**
_____ Exemplar(e) zum Preis von CHF 198.– / EURO 130.– pro Expl., exkl. MwSt. (Schweiz) und zuzüglich Versandkosten.

Name: _____ Telefon: _____

Strasse: _____ Telefax: _____

PLZ/Ort: _____ E-Mail: _____

Datum: _____

Unterschrift: _____

Bitte ausfüllen und einsenden an:

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

Am 11. und 12. November 2009 in Basel: 4. APV/SVI Pharmaverpackungsforum

«Pharma und Verpackung – Trends für die Zukunft: Verpackungskonzepte für die Pharmaindustrie»

Kurzvorschauen auf die am 11./12. November 2009 in Basel vorgetragenen Referate

Nach 2006, 2007 und 2008 führen die Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. (APV), Mainz (D), und das Schweizerische Verpackungsinstitut SVI, Bern, in Kooperation mit ofi, dem Österreichischen Forschungsinstitut für Chemie und Technik, am 11./12. November 2009 in Basel das 4. APV/SVI Pharmaverpackungsforum durch. Themenschwerpunkte werden sein: Compliance und Convenience, Verpackungslösungen für Klinische Studien, Wandel im pharmazeutischen Umfeld, Innovative Verpackungskonzepte für die Primär- und Sekundärverpackung. Wie schon die drei vorangehenden Veranstaltungen wird auch die Tagung vom November 2009 in Basel eine ideale Begegnungsplattform für die pharmazeutische Industrie und die Hersteller von Packmitteln und Verpackungsmaschinen bilden. Die Redaktion hat die Referenten dieses 4. APV/SVI Pharmaverpackungsforums eingeladen, für die Leserschaft von SWISS PHARMA eine kurze Vorschau auf ihr Referat einzusenden, was wir im folgenden gerne vermitteln.

Anmeldung zum 4. APV/SVI Pharmaverpackungsforum vom 11./12. November 2009 in Basel

Kurs-Nr. 6262

APV-Geschäftsstelle
Kurfürstenstrasse 59, 55118 Mainz
DEUTSCHLAND

Telefon ++49 6131 9769-0, Fax ++49 6131 9769-69, E-Mail apv@apv-mainz.de

Porträt APV

Die APV (Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.) ist ein gemeinnütziger, wissenschaftlicher Verein, der 1954 in Mainz gegründet wurde. Die APV hat weltweit ca. 2000 Mitglieder aus unterschiedlichen Berufsgruppen, die in der Pharmaindustrie und deren Zulieferern, an Universitäten und anderen Forschungsinstituten, Behörden und in kleinerem Umfang in Apotheken beschäftigt sind (www.apv-mainz.de).

Porträt ofi

Das Österreichische Forschungsinstitut für Chemie und Technik (**ofi**) ist eine akkreditierte Forschungs- und Dienstleistungseinrichtung mit den Schwerpunktbereichen Polymertechnik, Bauwesen, Umwelttechnik und Life Sciences (www.ofi.co.at).

Porträt SVI

Das Schweizerische Verpackungsinstitut SVI ist die Dachorganisation der schweizerischen Verpackungswirtschaft. Als packstoffneutrale Interessenvertretung für das gesamte Verpackungswesen ist das SVI Partner von Behörden, Organisationen, Medien, Konsumenten und der Industrie. Die Mitglieder sind eingebunden im Netzwerk Verpackung des SVI (www.svi-verpackung.ch).

Wandel im pharmazeutischen Verpackungsumfeld

Heutige Herausforderungen und Problemstellungen

Dr. Martin Wesch
WESCH & BUCHENROTH
Kernerstrasse 43
D-70182 Stuttgart
Telefon (0711) 22 00 94 0
Telefax (0711) 22 00 94 10
E-Mail STR-law@wesch-buchenroth.com
www.wesch-buchenroth.com

Was lässt sich bei der Verpackung noch enthüllen? Welche Probleme gibt es? Welche Herausforderungen? Was bringt die 15. AMG Novelle Neues für die Verpackung?

Nach wie vor gilt: Dem primären und bedruckten Verpackungsmaterial sollte ebenso viel Aufmerksamkeit gewidmet werden wie den pharmazeutischen Ausgangsstoffen, Ziff. 5.40 EG-GMP-Leitfaden. Deshalb muss nach dem neuen Anhang 20 zum EG-GMP-Leitfaden das Qualitäts-Risikomanagement sich auch auf die Bewertung und Beurteilung der Lieferanten und Hersteller beziehen. Was bedeutet das in der Praxis?

Verpackungen können gefälschte Arzneimittel oder gefälschte Wirkstoffe verhüllen. Sie können selbst gefälscht sein. Welche Massnahmen muss der pharmazeutische Unternehmer – nach seinem Qualitäts-Risikomanagement – dagegen ergreifen? Sind fälschungssichere Verpackungen erforderlich? Reichen sie aus, um die Produktsicherheit herzustellen?

Schliesslich: Wozu gibt es die Betriebshaftpflichtversicherung? Was bewirken gesetzliche Änderungen im Versicherungsvertragsrecht? Ergeben sich daraus Vorteile für die Unternehmen und für die versicherten Personen?

Neue Empfehlungen zu GMP-Inspektionen und Prozessvalidierungen im Verpackungsumfeld – Vorstellung der neuen Vorgaben und Sichtweisen der Überwachungsbehörden

Welche Auswirkungen hat der neue Entwurf des «Process Validation Guides» der FDA auf die Validierung von Verpackungsprozessen und welche neuen Aspekte zeigt der Aide Memoire (PI-028) der PIC/S zur Inspektion im Verpackungsumfeld auf?

Wolfgang Hähnel, Consultant und Leiter der Niederlassung Laufenburg (AG)
gempex GmbH
Im Bifang 2, CH-5080 Laufenburg
Telefon ++41 62 874 20 83
Fax ++41 62 874 20 84
Mobile ++41 79 357 87 70
E-Mail w-haehnel@gempex.com
www.gempex.ch

In Deutschland:
gempex GmbH
Besselstrasse 6
D-68219 Mannheim
www.gempex.com

In den letzten Monaten sind neue Leitfäden und Vorgaben von unterschiedlichen Behörden (PIC/S und FDA) veröffentlicht worden, die das Arbeiten im GMP-regulierten Umfeld, insbesondere auch in den Verpackungsbereichen, wesentlich beeinflussen können und werden. So wurde von der PIC/S, der Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, einer Institution welche sich um die Harmonisierung von Behördeninspektionen bemüht, mit dem Aide Memoire PI 028-1 «GMP inspection related to packaging» eine Vorgabe im Januar 2009 herausgegeben, die den Behördenvertretern als Leitfaden für Inspektionen im Verpackungsbereich dienen soll. Dieses Dokument liefert «entscheidungsrelevante» Fragestellungen im Zusammenhang mit der Auditierung und Bewertung eines Verpackungsprozesses, gestützt durch entsprechende Querverweise auf die Vorgaben im GMP-Leitfaden. Das Dokument selbst definiert die noch akzeptablen Mindestanforderungen für Inspektoren und ebenso die Anforderungen, welche die maximale Sicherheit für das Fertigprodukt bestimmen (Best Practices). Es werden alle wichtigen Aspekte eines Verpackungsprozesses angesprochen und mit kritischen Fragen hinterlegt – von den qualitativen Aspekten beim Einkauf von Verpackungsmaterialien über den Empfang der Ware bis hin zur Lagerung aller Komponenten, die Qualitätsprüfung solcher Produkte,

die verwendeten Gebäude und die Prozessausrüstung, der eigentliche Prozess, dessen Dokumentation sowie dass dafür benötigte Personal. Abgerundet wird dies mit Fragen zu dem im Unternehmen etablierten Qualitätssicherungssystem inkl. der Themen Abweichungen und Reklamationen – also eine Rundumbetrachtung innerhalb einer Inspektion.

Im ersten Teil des Vortrags wird daher auf die Frage eingegangen, ob der Aide Memoire PI 028-1 wirklich verschärfte Anforderungen für die Verpackungsindustrie bringt, oder ob es nur eine schriftliche Fixierung von bereits existenten Vorgaben ist. Es werden Vor- und Nachteile des neuen Guides angesprochen

Ein anderes wesentliches Dokument ist der Guidance for Industry «Process Validation: Generell Principles and Practices» der US-amerikanischen Inspektionsbehörde FDA, mit dem eine neue Philosophie im Umgang mit dem Thema «Prozessvalidierung» eingeläutet werden soll. Hier wird aus Sicht der Behörde statt einer sehr formalistischen und auf viel Dokumentation begründeten Validierung deutlich mehr individuelles Prozessverständnis unter Hinzunahme von Daten aus der Produktentwicklung eingefordert, um die kritischen und wesentlichen Qualitätsmerkmale eines Prozessschrittes zu identifizieren und zu kontrollieren. Nicht von ungefähr wird von der FDA innerhalb dieses Guidance ein Querverweis zu den ICH Dokumenten Q8, Q9 und Q10, die die Entwicklung und das Qualitätsmanagement eines pharmazeutischen Produktes beziehungsweise Prozesses behandeln, gezogen.

Wie sich die neue Philosophie der FDA auf die Herangehensweise innerhalb der Pro-



zessvalidierung auswirkt, soll im zweiten Abschnitt des Vortrags thematisiert werden. Wie wird zukünftig eine Validierung ablaufen, was ist wichtig und was eher nicht? Müssen immer noch die bekannten 3 Läufe einer Validierung durchgeführt werden? Was ist der Unterschied zwischen einer Performance Qualification und einer Process Validation nach dem neuen Verständnis und welche Auswirkungen ergeben sich für den Verpackungsprozess?

Compliance und Convenience in der Verpackung

Tassilo Korab MSc.
Executive Director
HCPC-Europe
Liechtensteinstrasse 46a/10
A-1090 Wien
Telefon ++43 1 890 34 45
Fax ++43 1 890 34 45 05
E-Mail hpcp-europe@tkm.co.at
www.hpcp-europe.org
www.hpcp-europe.org/basel

Medikamente, die nicht eingenommen werden, können nicht wirken. Nun werden in Europa durchschnittlich 10% der Gesund-

heitsausgaben für Medikamente aufgewendet, aber nur ein Drittel dieser Ausgaben werden richtig eingesetzt. Zwei Drittel der Patienten nehmen die für sie bestimmten Medikamente entweder überhaupt nicht oder nicht so ein, dass sie den vom Arzt beabsichtigten Erfolg erzielen könnten. Damit gehen den Gesundheitssystemen enorme Summen verloren, nicht nur die vergeblich aufgewendeten Beträge für die Medikamente selbst, sondern vielmehr die Aufwendungen, die jene Therapien verursachen, die bei richtiger Medikamenteneinnahme niemals notwendig geworden wären und die ein Vielfaches dessen ausmachen, was die schliesslich im Müll gelandeten Medikamente gekostet haben. 100%ige Therapietreue zu erwarten wäre unrealistisch. Es gibt und wird wohl immer Patienten geben, die der «Chemie» misstrauen, Angst vor den möglichen Nebenwirkungen haben oder aus anderen Gründen Medikamente grundsätzlich ablehnen. Die überwiegende Mehrzahl aber jener Patienten, die die ihnen verschriebene Therapie nicht oder nicht richtig einhalten, also Non-Compliant sind, tun dies unbeabsichtigt: sei es aus falschem Verständnis der Therapie, der Wirkung des Medikaments, aus Vergesslichkeit, aus Irrtum oder Verwechslung. Es gibt viele Überlegungen eine Ver-

besserung der Compliance zu erreichen, wie zum Beispiel die umfassendere Aufklärung der Patienten im Hinblick auf ihre Therapie und ihre Implikationen durch den behandelnden Arzt, verbesserte Beipackzettel etc. Ein Wesentlicher Faktor für die Einhaltung der Medikamententherapie ist die Verpackung selbst. Ihre Gestaltung trägt in hohem Masse zur patientengerechten Handhabung (Convenience), Wiedererkennung und zur (Un)verwechselbarkeit des verschriebenen Medikaments sowie zur Erinnerung an die rechtzeitige Einnahme bei. Die Gestaltungsmöglichkeiten reichen dabei von einfachen Kalenderpackungen bis zu Wallets mit integrierten elektronischen Bauteilen, die die Tablettenentnahme aufzeichnen und mit Hilfe von Near Field Communication via Handy an einen Remote Server übermitteln, den Patienten erinnern und den Arzt (so der Patient dies wünscht) über das Complianceverhalten informieren können. Die Präsentation von Tassilo Korab wird die Arbeit von HCPC-Europe vorstellen, einer Non Profit Organisation, die sich die Verbesserung der Patienten Compliance zum Ziel gesetzt hat und dabei eine Reihe innovativer Verpackungslösungen vorstellen, die im Rahmen des jährlichen «Pack Awards» von HCPC-Europe prämiert wurden.



„Mit **EASY FLOW®**
sind Sie bereit für die
zukünftige Produktionsweise.“

Armin Bohle,
Technischer Leiter L. B. Bohle



Die L. B. Bohle GmbH präsentiert das kontinuierliche Granulations- und Trocknungssystem **EASY FLOW®** als neueste Innovation für die pharmazeutische Industrie. **EASY FLOW®** wurde entwickelt, um die speziellen Anforderungen von kontinuierlichen Prozessen im GMP-Umfeld gemäß den

Empfehlungen der FDA zu erfüllen. Das nach GAMP 5 entwickelte Steuerungssystem von **EASY FLOW®** basiert auf PAT gestützter Messtechnik, um nachhaltig und fortlaufend einen stabilen kontinuierlichen Prozess in den Grenzen der relevanten Parameter zu gewährleisten.

LB BOHLE
WIR ENTWICKELN IHRE ZUKUNFT.

L. B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH
Postfach 1162 · 59303 Ennigerloh
Fon: +49 (0) 25 24 93 23-0
Fax: +49 (0) 25 24 93 23-29
info@lbbohle.de · www.lbbohle.de

Weitere Informationen unter www.easy-flow.de

Verpackungslösungen für Klinische Studien

Einsatz von Simulation zur Optimierung des Drug Supply für Klinische Studien

Dr. Michael Richter
Global Clinical Supply Coordinator
F. Hoffmann La-Roche
CH-4070 Basel
Clinical supply PTDS
Bldg. 204, room 1.009
Telefon ++41 61 688 30 24
Fax ++41 61 688 14 67
E-Mail michael.richter.mr1@roche.com

Bei der effektiven Durchführung von klinischen Studien ist die rechtzeitige und ausreichende Bereitstellung von Prüfmedikation eine kritische Grösse. Die notwendigen Mengen und Haltbarkeitsdaten richten sich dabei nicht nur einfach nach dem im Protokoll beschriebenen Einnahmemodus, sondern sehr stark nach dem Design der Studie, dem Verpackungsdesign der Medikamente und der Art und Weise, wie und wo für die Studie Patienten rekrutiert werden.

Um diese Auswirkungen zu untersuchen, wird ein Simulationswerkzeug eingesetzt, das die Medikamentenverteilung von der Verpackung bis zum Patienten untersucht. Damit werden die notwendigen Mengen an Medikament und damit die Verpackungs- und Herstellungskampagnen definiert. Ziel ist es, den gesamten Prozess von der Herstellung bis zur Distribution der Medikamente an die Patienten zu optimieren. Erfahrungsgemäss ist die Vorstellung, was unter Optimierung eigentlich zu verstehen ist, sehr von Verantwortungsbereich und Betrachtungsweise der Beteiligten abhängig. In der Diskussion der Simulationsergebnisse versuchen wir, diese Standpunkte zusammenzubringen und schliesslich zu einer Lösung zu gelangen, die wirklich für die gesamte Firma optimal ist und nicht nur Einzelinteressen unterstützt.

Der Referent stellt die Anwendung des Simulationswerkzeuges im Clinical Supply bei

Roche vor. Er gibt dann einen Überblick, über die Erfahrungen, die bisher bei der Anwendung des Werkzeuges im Geschäftsprozess gesammelt werden konnten. Schliesslich stellt er einige Anwendungsbeispiele vor, um den finanziellen Nutzen eines solchen Instrumentes zu demonstrieren.

Lösungen und Supply Chain Optimierung für die Etikettierung Klinischer Prüfmuster

Thilo Vogt
Faubel & Co. Nachfolger GmbH
Schwarzenberger Weg 45
D-34212 Melsungen
E-Mail: t.vogt@faubel.de

Erscheint der Labeling-Prozess auf den ersten Blick trivial, so stellt er sich vor allem im Bereich der Klinischen Studien als ein komplexer Bestandteil der Supply Chain heraus: Gerade hier zeigt sich ein grosses Fehlerpotenzial, das oft mit hohem Zeitverlust und immensen Kosten einhergeht. Dabei gibt es eine Vielzahl von ausgefeilten Möglichkeiten, die Supply Chain hinsichtlich Timelines und Kosten zu optimieren, bzw. potentielle Risiken zu minimieren.

Die Präsentation verschafft einen Überblick über den Label-Entwicklungsprozess Klinischer Studien. Dabei setzt der Referent besonderes Augenmerk auf praktisch anwendbare Vorgehensweisen, die auf eine Timeline-reduzierende Projektrealisierung zielen. Entscheidende Fehler im Label-Entwicklungsprozess werden angeführt und Möglichkeiten der präventiven Fehlervermeidung erörtert, wobei auch auf technische und regulatorische Herausforderungen eingegangen wird. Darüber hinaus werden die Vor- und Nachteile multilingualer Booklet-Etiketten, sowie deren Bedruckung mit variablen Daten erörtert. Denn im Rahmen internationalisierter Studien erfreuen sich flexible Etikettenlösungen eines verstärkten Einsatzes.

Fallbeispiele aus der praktischen Umsetzung

Frieder Mayer
CEO
IL-CSM Clinical Supplies Management GmbH
c/o Ivers-Lee AG
Kirchbergstrasse 160
CH-3401 Burgdorf
Telefon ++49 7621 5500 123
E-Mail f.mayer@il-csm.de
www.il-csm.de

Prüfpräparate, die für Klinische Studien verpackt werden, sind ex Definition sogenannte «Fertigarzneimittel» genau wie jene Produkte auch, die der Endverbraucher aus der Apotheke kennt, wenn er von dort ein zugelassenes Medikament bezieht. An die Herstellung von Prüfpräparaten werden somit nicht weniger hohe gesetzlich regulierte Anforderungen gestellt, wie an andere Arzneimittel auch. Im Gegenteil: Zusätzliche Ansprüche, die nur für diese Produkte gelten, stellen für einen auf die Lohnherstellung spezialisierten Betrieb eine zusätzliche Herausforderung dar.

Die gewählte Verpackungslösung, d. h. die für ein klinisches Prüfmuster eingesetzten Packmittel und deren studienspezifische Kennzeichnung, ist für die Beantwortung vieler Fragen, die im Zusammenhang mit der Durchführung einer Studie beantwortet werden müssen oftmals die entscheidende Antwort. Die Umsetzung des formulierten Studiendesigns in ein optimales Verpackungsdesign folgt in der Regel einer komplexen Entscheidungsfindung, die ganz verschiedenen Aspekten Rechnung tragen muss. Einige der kritischen Punkte, die es zu beachten gilt, sollen im Folgenden kurz angesprochen werden.

Darreichungsform der Medikation (z. B. als Tablette, Creme, Spray)

Schon die galenische Form der Darreichung einer Medikation legt fest, welche Primärpackmittel (Gläser, Flaschen, Tuben, Dosiersysteme, etc.) grundsätzlich überhaupt nur in Frage kommen können und welche nicht.

Stabilität des Wirkstoffes

Unterschiedliche Stabilitäten des in einer Tablette enthaltenen Wirkstoffs, gegeben beispielsweise dadurch, dass diese zum einen in Blister verpackt, zum anderen aber auch in eine Flasche abgefüllt werden können, sind ein mitentscheidendes Kriterium für die Wahl des Primärpackmittels. Bessere Stabilitätsdaten des einen Packmittels ver-

glichen mit einem anderen geben oft den Ausschlag.

«Verblindung» der Produkte

Wie kann erreicht werden, dass unterschiedliche Produkte (z. B. die weisse Tablette eines Herstellers und die rot-blaue Kapsel eines anderen Herstellers) bei der Durchführung vergleichender Studien derart «verblindet» werden können, dass sowohl der Patient als auch Arzt nicht erfahren können, welches Produkt der Patient gerade verabreicht bekommt? Auch hier helfen verpackungstechnische Ansätze, diese Anforderungen zu erfüllen.

«Kindersicherheit» und «Seniorenfreundlichkeit» der Medikation

Wie ist die Verpackung einer Medikation zu gestalten, um Kinder angemessen lange daran «hindern» zu können, diese zu öffnen (= «Kindersicherheit»)? Wie sind auf der anderen Seite aber auch ältere Menschen mit eingeschränkter Feinmotorik darin zu unterstützen, Medikationspackungen möglichst einfach öffnen zu können (= «Seniorenfreundlichkeit»)? Lösungen zu diesen Fragen sind ebenfalls über ein geschicktes Verpackungsdesign realisierbar.



Lager- und Transportbedingungen der Produkte

Auch die Lager- und Transportbedingungen eines Produkts (ambient, cool, frozen) haben einen entscheidenden Einfluss auf die Wahl des den Anforderungen angemessenen Packmittels.

Logistikflexibilität bei der Verteilung

An den meisten Klinikstudien sind in der Regel mehrere, zum Teil viele Länder beteiligt, die dort teilnehmenden Patienten müssen über die Medikation in ihrer Muttersprache angesprochen werden können. Um bei Verteilung der Studienmedikation im Endeffekt logistisch flexibel zu sein, muss das Problem der multilingualen Verpackung bzw. der Kennzeichnung der Prüfmuster in allen erforderlichen Sprachen von Anfang an bedacht werden und gelöst werden können. Auch hier stehen spezialisierte Verpackungs- und Kennzeichnungssysteme zur Verfügung.

Optimale «Patient Compliance»

In der Summe gilt das oberste Prinzip: Die Verpackung und Kennzeichnung des Medikaments hat letztlich «patient compliant» zu sein, d.h. sie muss den Bedürfnissen der an der Studie beteiligten Patienten in allen Belangen möglichst optimal entsprechen und dabei gleichzeitig aber auch den produktspezifischen Anforderungen Rechnung tragen. Was bringt die Zukunft? Die hohen Anforderungen an die Verpackung und Kennzeichnung von klinischen Prüfmustern werden nicht sinken, sie werden steigen. So kommen aus dem wachsenden Bereich der biotechnologischen Produkte beispielsweise immer mehr Produkte, die im Kühl- bzw. im Tiefkühlbereich verpackt, gelagert und transportiert werden müssen; und bei den

Studiendesigns zeigt sich ein Trend hin zum sogenannten «adaptive design», d.h. die Studiendesigns werden im Zeitablauf den sich ggf. ändernden Rahmenbedingungen angepasst. Für das Verpackungsdesign der Studienmedikation und für den damit befassten Herstellbetrieb ergeben sich daraus erhöhte Anforderungen in punkto Technik, Qualitätsmanagement und organisatorische Flexibilität, um nur einige Beispiele zu nennen.

IL-CSM Clinical Supplies Management GmbH, ein Mitglied der in CH-Burgdorf ansässigen Ivers-Lee Gruppe ist auf dem Gebiet der klinischen Prüfmusterpackung und Logistik hochspezialisiert. IL-CSM bietet für fast alle Anforderungen optimierte Lösungen an, einige Fallbeispiele werden gezeigt.

NeoClinic – Innovative Verpackungslösungen für Klinische Studien

Dr. Manfred Zurkirch
MBA INSEAD, Geschäftsführer
Dividella AG
Werdenstrasse 76
CH-9472 Grabs
Telefon ++41 81 750 33 66
E-Mail m.zurkirch@dividella.ch
www.dividella.ch

Das Referat zeigt mit dem neuen NeoClinic Konzept erstmals neuartige Wege in der vollautomatisierten Verpackung von klinischen Studien auf – unter Berücksichtigung aller regulatorischer Vorgaben. Patienten Compliance durch einfache Handhabung steht dabei im Vordergrund. Bei der bisherigen Herstellung von Packungen für Klinische Studien müssen Basis-Formate im Vorfeld definiert werden. Das Resultat ist ein fest definierter, spezieller und einfacher Blister, der im Zuge der Sekundärverpackung entweder in eine Wallet-Verpackung oder eine Faltschachtel verpackt wird.

**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

4. APV/SVI PHARMAVERPACKUNGSFORUM

Das NeoClinic Konzept greift auf das grosse Know-how der Körper Medipak Unternehmen in den Bereichen Blisterherstellung (Mediseal) und Walletverpackung (Dividella) zurück.

Im ersten Teil des Herstellungsprozesses werden Tabletten auf MediSeal Blistermaschinen sortenrein in einzelne Endlos-Blisterstreifen verpackt. Die einzelnen, vorperforierten Tablettenblister werden während des Verpackungsprozesses mit einem individuellen 2D Matrix-Code gekennzeichnet, so dass jede Tablette jederzeit zu 100% identifiziert werden kann.

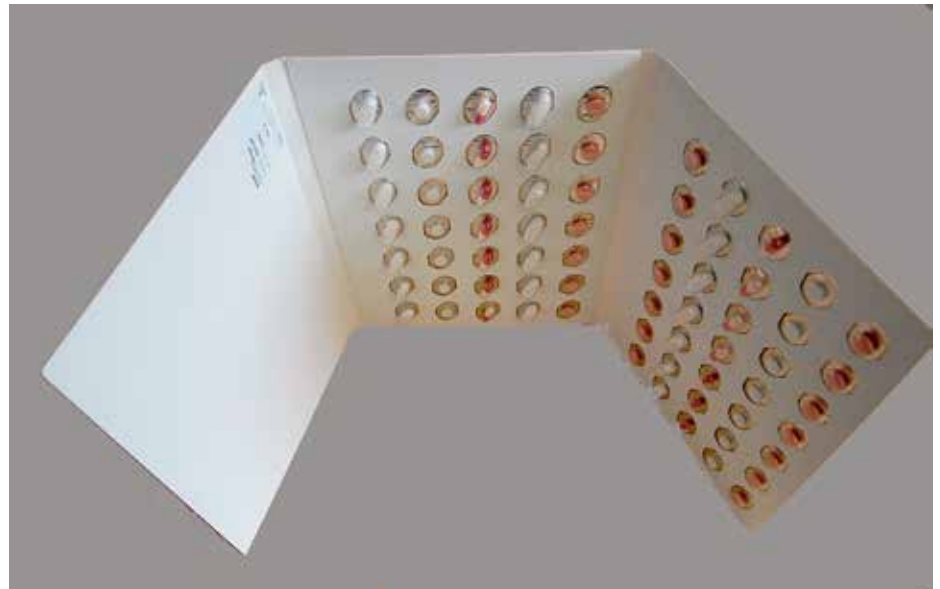
Im zweiten Schritt werden die Blisterstreifen auf einer Dividella Wallet Maschine auf vorgefertigte Zuschnitte aufgebracht. Diese Zuschnitte können individuell an die Studie und den jeweiligen Probanden angepasst werden. Entweder vorgedruckt mit den nötigsten Basis-Informationen, wie Name der Studie, Name und Adresse des ausführenden Institutes, oder anhand von In-Line-Bedruckung von variablen Daten, wie Name und Kontaktdaten des verantwortlichen Studienleiters, etc.

Nach dem Aufbringen der Blisterstreifen, wird ein Deckpanel beigefügt, so dass von aussen nur noch die Blisterhöfe sichtbar sind. Diese Deckpanele können ebenfalls mit studienspezifischen Angaben versehen werden. So zum Beispiel Wochentage, Einnahmezeitpunkte und Produktname – soweit erforderlich.

Die Tabletten selbst können durch spezielle Perforierungen auf der Packungsrückseite einfach entnommen werden. Zur einfacheren Handhabung und Erhöhung der Patienten Compliance können einzelne Produkte oder Tage mittels Perforation einfach abgetrennt und individuell mitgenommen werden, z. B. auf Reisen.

Die Vorteile dieses neuen Konzeptes liegen auf der Hand:

- Das Verpackungsdesign kann den Anforderungen der klinischen Studie angepasst werden;
- Klare und übersichtliche Struktur der Verpackung;
- Einfache Handhabung der Verpackung;
- Hohe Flexibilität – einfache Umstellung von einem Packungstyp zum anderen.



Eine NeoClinic Studienverpackung kann einfach auf die individuellen Anforderungen einer Studie angepasst werden – bei 100% Sicherheit und erhöhter Patienten Compliance.



M. PRESCHA & SOHN AG
Novartis auditiert Filterkonfektion

4132 Muttenz

www.prescha.ch

061 461 66 10

Innovative Verpackungslösungen für die Primär- und Sekundärverpackung

Late Stage Customization LSC™ – Effizientes Verpacken von Kleinchargen

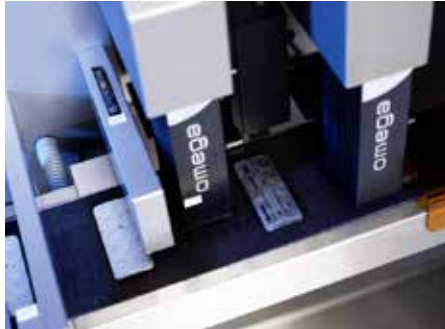
Dr. Ralph Blum
MediSeal GmbH
Flurstrasse 65
D-33758 Schloss Holte
Telefon ++49 5207 888 0
E-Mail info@mediseal.de

Sinkende Chargengrößen und eine zunehmende Aufmachungsvielfalt von Packungen stellen die Pharmaindustrie vor eine Herausforderung. Anteilige Rüstzeiten erhöhen sich z.T. dramatisch, sodass die Linienwirkungsgrade (OAE) heute von > 45% eher die Ausnahme sind. Die Straffung des Umstell- und Reinigungsprozesses wird zwar konsequent vorangetrieben, die erzielten Verbesserungen lösen aber das strukturelle Problem kleiner werdender Lose per se nicht.

Die Firma MediSeal GmbH entwickelte Systeme, um die Variantenvielfalt von Blisterpackungen erst zum spätest möglichen Zeitpunkt im Kartonierprozess zu erzeugen (Late Stage Customization). Unbedruckte Blister werden dabei als Bulkware dem klassischen Verpackungsprozess entnommen und in Magazinen abgestapelt. Je nach Bedarf, wird die Bulkware einem LSC-Center zugeführt und dort zu Kleinchargen endverpackt. Das LSC-Center besteht aus einem hochflexiblen Kartonierer mit einem DoD-Drucksystem, welches die unterschiedlichen Blistervarianten vor dem Endverpacken erzeugt. Darüber besteht die Möglichkeit auch die Packmaterialien in-line mit länderspezifischen Informationen zu bedrucken (White-Line-Concept), sodass



BIB-BOB: Kleinkartoniererkonzept, das Blisterbulkware automatisch entnimmt und in Magazine abstapelt bzw. entstapelt und ins LSC-Center rückführt.



DoD-System für Blisterbedruckung im Kartonierprozess.

die Lagerbewirtschaftung des Packmaterials erheblich reduziert werden kann. Die Entlastung bestehender Verpackungslinien von Kleinchargen ermöglicht je nach Produkt- und Chargenmix OAE-Steigerungen von bis zu 20% und somit erhebliche Kapazitätsgewinne. Ebenso lassen sich Solitärtaufträge schnell und flexibel abwickeln, ohne dabei geplante Produktionsabläufe zu stören.

Designprozess bei Medical Devices: Design im Dienste der Patienten

Peter Wallrabe
Geschäftsleitung item GmbH
medical device design
Hafenweg 14
D-48155 Münster
Telefon ++49 251 4909440
E-Mail info@designitem.com
www.designitem.com

Moderne, z.B. biotechnologisch gewonnene Arzneimittel haben einen stetig wachsenden Anteil an den neu zugelassenen Medikamenten und erfordern zunehmend neue Darreichungsformen. In Folge dessen steigt die Zahl der Medikamente, die mit Hilfe von Drug Delivery Devices wie Inhalatoren, Pens, Dispensern etc. gegeben werden, drastisch an.

Die Vorteile solcher innovativer Devices liegen klar auf der Hand: die erforderliche Stabilität, Bioverfügbarkeit und Dosierungsgenauigkeit sind nur durch alternative Administrationswege erreichbar. Features wie Zählwerke, Kindersicherung und Medication-Management-Systeme sind willkommenen Zusatznutzen.

Zu den unerwünschten «Nebenwirkungen» gehört jedoch das Risiko, dass der Patient mit seinem Device für die Selbstmedikation nicht so gut zurechtkommt wie mit dem altergebrachten Tablettenglas mit Schraubdeckel oder einem klassischen Blister. Komplexere und ungewohnte Handlungsschritte,

die Patienten abverlangt werden und ihn leicht verunsichern können, sind hierfür ebenso als Ursache zu nennen wie alters- oder krankheitsbedingte Handikaps. Die Auswirkung dieser Problematik auf die Compliance und Sicherheit bedarf keiner weiteren Erörterung.

Diese Aspekte der Gebrauchstauglichkeit von Anfang an entsprechend zu berücksichtigen, ist zu einer zentralen Aufgabe bei der Entwicklung von Medical Devices geworden und hat das Aufgabengebiet der Entwicklungsingenieure und Designer nachhaltig geprägt. Den Designprozess entsprechend HFEP (Human Factors Engineering Project Plan) zu gestalten oder das Führen des Usability-Nachweises ist verpflichtend. Hierzu gehört selbstverständlich auch das Testen der Usability von Device-Konzepten ebenso wie das Verifizieren des Entwicklungsergebnisses anhand geeigneter Methoden.



Nadelfreie Injektionssysteme

Dr. Dieter Gothier
Consultant
Friedrich-Maurer-Weg 19
D-31785 Hameln
Telefon ++49 (0)170 751 55 43
Fax ++49 (0)5151 405832
E-Mail d.gothier@googlemail.com

Der Referent gibt einen Überblick über nadelfreie Injektionssysteme.

Wie eine Marktstudie von Greystone Associates formuliert: «Für Patienten, medizinisches Personal und sogar die Arzneimittelhersteller scheint die Verheissung einer Injektion ohne Nadeln schon seit langem am Horizont heraufzudämmern. Wie jemand der am Pier wartet können wir schon Mast und Segel erkennen, aber das Schiff selbst kommt niemals in Sichtweite.»

Die Präsentation zeigt die Historie der Entwicklung nadelfreier Injektionsverfahren und erklärt die unterschiedlichen Funktionsprinzipien. Die Vorteile nadelfreier Injektionssysteme werden ebenso diskutiert wie die Nachteile und Risiken. Technische, medizinische und regulatorische Anforderungen werden erläutert und Lösungskonzepte

4. APV/SVI PHARMAVERPACKUNGSFORUM

vorgestellt. Anhand einer Marktübersicht der derzeit erhältlichen Systemen werden mögliche Anwendungsgebiete vorgestellt und die Frage beleuchtet, warum trotz prinzipiell vorhandener Technologie und der verbreiteten Angst der Patienten und des medizinischen Personals vor Injektionsnadeln nadelfreie Injektionssysteme bislang keinen nennenswerten Marktanteil erobern konnten. Schliesslich wird ein Ausblick auf aktuelle technische Entwicklungen und neue Anwendungsgebiete für nadelfreie Injektionssysteme gegeben. Denn «...nichts auf der Welt ist machtvoller als eine Idee deren Zeit gekommen ist.» (Victor Hugo).

Vorteile der Anwendung eines «tip seals» für Mehrfachdosiersysteme

Degenhard Marx, DVM
Business Development Manager
Pharma Division
ING. ERICH PFEIFFER GMBH
Öschlestrasse 54-56
D-78315 Radolfzell
Telefon ++49 7732 801 501
Fax ++49 7732 801 226
E-Mail degenhard.marx@pfeiffer-group.com
<http://www.pfeiffer-group.com>

Seit einigen Jahren werden mechanische Verschlüsse der Sprühöffnungen von Nasen-

sprays (sogenannte «tip seals») für Konservierungsmittelfreie Formulierungen verwendet, um das Eindringen von Mikroorganismen zu verhindern. Mit dieser Technologie können aber auch die Anwendungsbereiche von Sprays erweitert werden. Da ein besserer Produktschutz gewährleistet ist und auch höhervisköse Zubereitungen sicher versprüht werden können, bietet sich eine Verwendung für dermatologische Produkte an. Als neueste Entwicklung sind nun auch Tropfer für die Anwendung am Auge verfügbar, welche auf dieser Technologie basieren und als Mehrfachdosierer für unkonservierte Medikamente verwendet werden können.

Identification Solutions – Innovative Lösungen zur Identifizierung von Pharmaverpackungen

Gilles Ceytte
Sales Manager Pharmaceutical
Stralfors AG
Pfeffingerring 201
CH-4147 Aesch BL
Telefon ++41 79 484 08 87
Fax ++41 61 756 21 00
E-Mail gilles.ceyette@stralfors.ch
www.stralfors.ch

Im Referat wird auf aktuelle Praxisbeispiele für Sekundärverpackungen im Pharma-

bereich eingegangen. «Aus der Praxis für die Praxis» wird der Referent aufzeigen, wie Lösungen zur Identifizierung von Pharmaverpackungen aussehen können. Die Hintergrundinformationen aus der Zusammenarbeit mit den zehn grössten, weltweit tätigen Pharmakonzernen und auch langjährige Erfahrungen im komplexen Feld der «Total Solutions» dürften die Tagungsteilnehmer interessieren. Der Referent setzt sich zum Ziel, mit den von ihm präsentierten Informationen den Zuhörerinnen und Zuhörern einen top aktualisierten Wissensstand zu vermitteln.



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,
Ifijp GmbH, Birsigstrasse 79, Postfach, CH-4054 Basel

© by VERLAG DR. FELIX WÜST AG • CH-8700 Küsnacht ZH

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

Im VERLAG DR. FELIX WÜST AG erscheinende Zeitschriften

Bestellung von Einzelheften

Preis pro Exemplar in der Regel CHF 50.– exkl. MwSt. und 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 Verlages 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 CONTAMINATION CONTROL ISSN 1011-6710 Schweizerische Zeitschrift für Reinraumtechnik
Revue suisse pour la prévention de la contamination
Rivista svizzera per il controllo della contaminazione ambientale

SWISS MATERIALS ISSN 1013-4476 Schweizerische Zeitschrift für Materialtechnik
Revue suisse pour la technique des matériaux
Rivista svizzera per la tecnica dei materiali

Prepress und Druck

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

75 ans d'Interpharma – 75 ans au service de la recherche de demain

Coopération avec tous les partenaires du système de santé et les représentants des intérêts de l'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche, tant en Suisse qu'à l'étranger

Entretien avec Thomas B. Cueni, secrétaire général et directeur d'Interpharma – l'Association des entreprises pharmaceutiques de Suisse pratiquant la recherche, Bâle

Actelion, Merck Serono, Novartis, Roche et les deux membres associés Cilag Suisse et Vifor sont les membres actuels d'Interpharma, l'Association des entreprises pharmaceutiques de Suisse pratiquant la recherche. Créée en 1933, l'Association de branche n'a cessé d'évoluer – toujours en fonction du contexte – tout au long des années. Aujourd'hui, en cette 75^e année de son existence, Interpharma se préoccupe avant tout d'instaurer une collaboration constructive avec tous les acteurs du système de santé et de représenter les intérêts de l'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche, tant en Suisse qu'à l'étranger. A l'occasion de son anniversaire, Interpharma a édité l'ouvrage «Principe actif: la connaissance», une évocation approfondie du passé et du présent de l'industrie pharmaceutique suisse.¹ Thomas B. Cueni, qui préside depuis 1988 aux destinées d'Interpharma en tant que directeur, a été assez aimable pour nous accorder un entretien en conclusion de cette année anniversaire.

◆ Entretien: Dr Felix Wüst

Monsieur Cueni, tout d'abord un grand merci pour avoir accepté de m'accorder cet entretien ici, dans les locaux d'Interpharma, à Bâle. Vous avez célébré en 2008 le 75^e anniversaire d'Interpharma et édité à cette occasion un livre intitulé «Principe actif: la connaissance – Passé et présent de l'industrie pharmaceutique suisse». En ce qui concerne l'histoire d'Interpharma, nous pouvons renvoyer directement le lecteur à cet ouvrage et nous consacrer aux questions d'actualité. Donnez-nous, s'il vous plaît, un aperçu rapide de cette année anniversaire. Que vous a-t-elle apporté et en avez-vous été satisfait?

TH. B. CUENI: Cet anniversaire nous a fourni l'occasion de faire le point, de procéder à une rétrospective et d'envisager les perspectives. Quand je parle de rétrospective, le titre du livre évoqué – «Principe actif: la connaissance» – dit déjà tout sur l'industrie pharmaceutique et chimico-pharmaceutique en Suisse. Lorsque les fondements de la chimie ont été posés avec l'industrie des colorants, à Bâle, la Suisse était l'un des pays les plus pauvres d'Europe. De nombreux Suisses émigrèrent alors vers l'Amérique du Nord ou du Sud. Nous avons au Brésil, en Argentine, en Amérique du Nord, des localités portant des noms de lieux suisses, parce que de nombreux Suisses ne trouvaient plus de travail ici et ne mangeaient pas à leur faim. Aujourd'hui, la Suisse est l'un des pays les plus riches au monde, et ce alors même que nous sommes un pays pauvre en matières premières. Or, justement, notre matière première, c'est la connaissance. Je pense qu'aucune industrie de notre pays n'est aussi symbolique de l'utilisation de la connaissance que la recherche de l'in-

¹ Lüönd, Karl: «Principe actif: la connaissance» – Passé et présent de l'industrie pharmaceutique suisse, 222 p., ISBN 978-3-03823-483-8, Editions «Neue Zürcher Zeitung», Zurich 2008.



Le nouveau quartier général d'Actelion à Allschwil près de Bâle est construit selon les plans des architectes Herzog & de Meuron (achèvement des travaux 2010).

industrie pharmaceutique. Voilà pour la rétrospective. Je crois que ce que l'on a constaté, c'est que nous avons mené un combat permanent pour progresser toujours vers le meilleur. Autrement dit de la faible valeur ajoutée vers une valeur ajoutée supérieure, des colorants vers l'agrochimie, la chimie de spécialités, la pharmacie, de la pharmacie vers la biotechnologie et les produits diagnostiques. Une disposition, donc, à se développer toujours plus avant. Ce que nous voulions aussi montrer parmi les perspectives, c'est le pôle pharmaceutique. Le pôle de recherche et le pôle économique suisse recèlent également un énorme potentiel pour l'avenir. C'est pourquoi – dans le cadre de cet anniversaire – nous avons aussi présenté des «Perspectives 2020» et déclaré que, si les conditions générales restaient favorables dans notre pays, si nous réussissions à poursuivre l'exploitation de ce potentiel, l'industrie pharmaceutique jouerait dans douze ans un rôle encore nettement plus important en Suisse qu'elle ne le fait déjà aujourd'hui.

Avez-vous également voulu montrer le changement que vous avez opéré dans votre activité, chez Interpharma? Je me souviens que, voici une vingtaine d'années, l'une des principales préoccupations d'Interpharma était d'éditer de belles brochures, de promouvoir l'enseignement de la chimie et de la biologie dans les écoles, etc.

TH. B. CUENI: Notre activité est devenue beaucoup plus intensive, beaucoup plus rapide, parce que l'environnement est aussi devenu beaucoup plus rude et exigeant, pas seulement en Suisse, mais aussi à l'étranger. Interpharma est souvent perçue en Suisse comme le puissant lobby pharmaceutique. Or le lobbying fait partie de l'activité courante dans une société de démocratie directe. Nous ne sommes pas les seuls. Avec l'importance grandissante de la société civile, il existe aussi des groupements d'intérêts qui le pratiquent, depuis l'environnement jusqu'à la protection des animaux et à d'autres secteurs. En tant qu'Association des entreprises pharmaceutiques de Suisse pratiquant la recherche, nous défendons les intérêts du pôle de recherche et du pôle économique de l'industrie pharmaceutique en Suisse. Mais ce n'est là qu'une petite partie de notre activité. Une part importante réside de manière générale dans la transmission de l'information. Je crois pouvoir dire que la plupart des personnes qui travaillent dans le secteur de la santé, en Suisse, connaissent nos brochures sur le système de santé et sont informées de l'importance des médicaments pour la santé publique. Chacune et chacun utilise dans son travail la documentation que nous avons élaborée. En 1996, nous avons commencé à mener auprès de la population une grande enquête annuelle sur le système de santé. L'Institut gfs.berne de Claude Longchamp réalise cette enquête pour nous. Dès le début, nous avons mis les résultats de cette enquête à la disposition de tout le monde ; en d'autres

termes, nous avons garanti la transparence à tous les milieux du système de santé concernés. Beaucoup de celles et de ceux que je connais s'en servent dans leur travail. En ce sens, notre activité va bien au-delà du lobbying. Ce dans quoi nous avons aussi persisté, ce que nous avons même à nouveau développé très récemment, c'est la promotion de la formation, la promotion des sciences naturelles. En l'occurrence, nous travaillons en toute indépendance, sans la moindre préoccupation des activités habituelles de lobbying. Il y a un peu plus d'un an, nous avons engagé une enseignante qui se consacre uniquement aux questions pédagogiques et à la mise en réseau avec d'autres enseignants.

Le terme de lobbying a pourtant une image plutôt négative?

Malgré la difficulté du message que vous avez à transmettre, parvenez-vous à obtenir vraiment réceptivité, disposition à la communication et crédibilité?

TH. B. CUENI: Lorsque je considère notre lobbying dans le contexte politique, je constate que nous trouvons portes ouvertes auprès des parlementaires et de l'administration, et ce pour une raison très simple: parce que nous disposons d'informations factuelles, parce que nous pouvons nous poser en experts et parce que nous avons argumenté de manière toujours cohérente depuis de nombreuses années. Je suis partisan d'une grande transparence dans ce domaine. Ce que l'on porte à notre crédit – que ce soit à gauche ou à droite –, c'est que chacun sait qui nous sommes. Nous ne faisons pas de lobbying masqué. Lorsque je suis dans la salle des pas-perdus du Palais fédéral, je ne suis pas obligé de me mettre un grand écriteau autour du cou. On nous connaît, et tout est donc transparent. Il faut dire aussi qu'au cours des années nous avons démontré que nous recherchions des solutions. Nous avons par exemple coopéré pour que l'on procède à des comparaisons de prix avec les pays comparables en Europe. Il y a peu de temps encore, nous avons été confrontés avec la problématique dite «des exceptions». Au fil des années, certains médicaments avaient fini par présenter de grandes différences de prix, y compris par rapport aux pays de comparaison. Toutefois, ces médicaments étaient encore brevetés. Ces différences de prix ont désormais été éliminées. Dans le cas de la loi sur les brevets, par exemple, nous avons également travaillé en collaboration très étroite avec des représentants des Hautes écoles. Durant des mois, nous avons participé à une table ronde avec l'Académie suisse des sciences médicales. Nous voulions ainsi jeter un pont entre les intérêts de l'industrie et ceux des Hautes écoles. Le résultat de ces entretiens a été pris en compte dans la loi, en ce sens que, d'une part, l'on préserve aussi la protection des brevets pour les découvertes biotechnologiques tout en définissant étroitement cette protection, mais que, d'autre part, l'on a introduit le privilège de la recherche le plus large au monde. La recherche ne violera jamais des brevets. Cela est inscrit dans la loi. Cette réceptivité et cette recherche de solutions nous ont aussi apporté le respect.

Une chose est frappante: vous n'attendez pas qu'un problème surgisse et vous amène ensuite à la confrontation. Vous cherchez d'emblée à éviter le problème en pratiquant l'information.

TH. B. CUENI: Il convient de nuancer. D'une part, il faut analyser le problème. L'expérimentation animale, par exemple, demeure, aujourd'hui encore, un thème récurrent. La chose est parfaitement claire: l'industrie pratiquant la recherche doit être préoccupée de recourir aussi peu que possible aux expériences sur animaux et, chaque fois que cela est possible, de les réduire, de les améliorer et de les remplacer. Nous appelons cela: Reduce, Refine, Replace. Avant mon époque, déjà, Interpharma avait fait œuvre de précurseur en Europe – à savoir en créant la Fondation 3R – Reduce, Refine, Replace. Nous avons mené non pas une, mais plusieurs campagnes électorales, et nous les avons gagnées.

Nous pouvons continuer à recourir en Suisse à l'expérimentation animale. Nous nous sommes assis autour d'une table avec les responsables politiques – et même avec des défenseurs des animaux – pour encourager la recherche de solutions alternatives à l'expérimentation animale. En 2007, la Fondation a pu célébrer ses vingt années d'existence.

Vous avez créé encore une autre Fondation, Gen Suisse?

TH. B. CUENI: Gen Suisse a été créée très tôt dans le contexte du débat sur le génie génétique. J'ai en l'occurrence été directement impliqué dans sa création, alors que la Fondation 3R a été créée avant mon entrée en fonction. Dès avant 1990, autrement dit huit ans avant les grandes votations sur le thème du génie génétique, nous avons vu que nous devions engager le dialogue. Nous l'avions clairement dit à l'époque: interdire ne sert à rien! C'est pourquoi nous avons combattu l'Initiative pour la protection génétique, encore appelée «Initiative sur le génie génétique». Celle-ci a d'ailleurs été ensuite nettement rejetée par le peuple. Mais nous avons par ailleurs participé à l'élaboration de contrôles rigoureux dans le cadre de la motion Gen-Lex. Gen Suisse est aujourd'hui une institution largement reconnue, qui organise par exemple une fois par an des «Journées de la recherche en génétique», auxquelles collaborent le Fonds national, différentes académies, de nombreuses Hautes écoles et d'autres institutions encore.

Un mot, maintenant sur vos membres: Actelion, Merck Serono, Novartis, Roche et les deux membres associés, Cilag Suisse et Vifor. S'agit-il là réellement de toutes les entreprises qui pratiquent la recherche pharmaceutique en Suisse?

TH. B. CUENI: Chez nous, pour devenir membre, il faut assurer toutes les étapes de la chaîne de création de valeur en Suisse – depuis la recherche jusqu'à la production. On voit que la marge de manœuvre pour pouvoir adhérer est ainsi clairement délimitée. En Suisse, il existe par exemple la «Swiss Biotech Association», la SBA. Nous avons de très bons contacts avec cette organisation. Mais la plupart des membres de la «Swiss Biotech Association» n'ont encore aucun produit. Chez nous, la présence de toute la chaîne de création de valeur est une condition impérative pour pouvoir devenir membre associé. En cela, cette différenciation se justifie. Il est intéressant de noter qu'avec l'arrivée de la société Actelion, le 1er janvier 2008, une start-up est devenue pour la première fois membre à part entière chez nous. Actelion était membre associé depuis quelques années. L'adhésion d'Actelion a en effet enrichi l'Association, car ce que Jean-Paul Clozel et ses cofondateurs ont réalisé à Allschwil en l'espace de quelques années traduit une mentalité de fondateur et un esprit de pionnier qui montrent ce que le pôle pharmaceutique suisse recèle comme potentiel. C'est aussi le signe du cotoiement réussi entre les «Grands» de la pharmacie et des start-up. A l'origine, notre Association a en effet été créée par l'industrie pharmaceutique bâloise et par Wander. Trois des quatre sociétés fondatrices – Geigy est venue plus tard s'y ajouter – existent aujourd'hui en tant que Novartis. Nous sommes désormais une association nationale. Serono nous a rejoints en 1997. Serono est ensuite devenue Merck Serono, une entreprise dont le siège mondial est à Genève et qui est restée membre de notre Association. Cilag a été le premier cas où la filiale d'une entreprise étrangère exerçant son activité en Suisse nous a rejoints comme membre associé. Cela a été rendu possible par le fait que Johnson & Johnson ou sa filiale Cilag, en Suisse, ont non seulement une production biotechnologique d'une importance considérable à Schaffhouse, mais pratiquent aussi la recherche dans notre pays. La même remarque vaut pour Vifor, une entreprise très spécialisée dans le domaine des préparations à base de fer. Cette entreprise assure, elle aussi, toutes les étapes de la chaîne de création de valeur en Suisse.



Le 17 décembre 2008 à Bâle: Thomas B. Cueni (à gauche), secrétaire général et directeur d'Interpharma, l'association des entreprises pharmaceutiques suisse pratiquant la recherche, lors de son entretien avec Dr. Felix Wüst de la rédaction de SWISS PHARMA.

Qu'en est-il des entreprises pharmaceutiques au Tessin?

TH. B. CUENI: A l'heure actuelle, personne – à ma connaissance – ne remplit les conditions d'une adhésion à Interpharma. Nous n'avons encore fait aucun recrutement au Tessin. Si quelqu'un frappe à notre porte, nous examinerons s'il satisfait à nos critères.

Lorsque l'on analyse la composition du secrétariat d'Interpharma, on trouve mention du poste d'«Issue-Management». Que faut-il entendre par là?

TH. B. CUENI: C'est un concept jargonnant. Pour parler en langage clair, cela consiste en définitive à identifier précocement les sujets. Car l'éventail des thèmes relevant de l'«Issue Management» est chez nous considérable. Nous avons par exemple un cercle de réflexion Eglise – Industrie – Ethique, qui se réunit depuis plus dix ans. A l'origine, ce cercle s'était constitué dans le contexte du génie génétique, mais il a ensuite étendu ses activités aux questions Nord-Sud, à la recherche sur les cellules souches, etc. Ce groupe extrêmement intéressant réunit pour notre part des experts des milieux de la recherche, des milieux juridiques et des Affaires publiques. Ils y rencontrent des représentants d'organisations religieuses et des éthiciens des Hautes écoles. Les deux parties considèrent que c'est une bonne chose. On y débat de questions allant de l'éthique au droit des brevets, à des questions économiques, des questions relatives au financement du système de santé, au financement de la recherche pharmaceutique, et jusqu'au droit de la concurrence. Le champ des sujets qui s'ouvre ici est immense.

Eglise – Industrie – Ethique: à dire vrai, un cercle de réflexion plutôt surprenant?

TH. B. CUENI: Si l'industrie pharmaceutique est aussi passionnante, c'est peut-être parce qu'elle est à vrai dire une industrie extrêmement «familiale». Peu de gens la quittent une fois qu'ils y ont travaillé. C'est une industrie extraordinairement intéressante, avec un large éventail de possibilités. D'un autre côté, c'est une industrie dans laquelle la Suisse figure vraiment parmi les leaders mondiaux, et où les grandes entreprises pharmaceutiques suisses jouissent d'un énorme respect dans le monde. Par bonheur, ces entreprises obtiennent aussi aujourd'hui de très bons résultats dans un contexte économiquement difficile. Par ailleurs, nos membres s'occupent de

questions allant de la recherche à l'éthique, ainsi que de l'ensemble des questions de marketing, du financement du système de santé. Il existe d'ailleurs peu de sujets qui intéressent à ce point la population et qui soient aussi importants. Dans notre système de valeurs, la santé compte parmi ce qu'il y a de plus important. De nos jours, nous ne vivons pas seulement plus vieux, mais nous vivons en général aussi plus vieux en meilleure santé. Les années de vie en bonne santé ont progressé plus vite que l'espérance de vie globale. Avec ses nouveaux traitements, l'industrie pharmaceutique a apporté en l'occurrence une contribution essentielle.

Nous venons d'évoquer certains aspects du contexte national. Comment vous situez-vous dans le contexte international?

TH. B. CUENI: La Suisse fait partie des nations pharmaceutiques leaders dans le monde. La première, ce sont les Etats-Unis, puis viennent la Grande-Bretagne et la Suisse. L'Allemagne a certes une tradition en matière pharmaceutique, mais elle est certainement moins puissante aujourd'hui. Je dirais donc que les Etats-Unis, la Grande-Bretagne et la Suisse sont les grandes nations pharmaceutiques. Cela ressort également lorsque l'on considère les entreprises. Par voie de conséquence, une Association qui représente la recherche des entreprises de ces pays jouit aussi d'une audience internationale. Nous avons été parmi les membres fondateurs de la Fédération internationale de l'industrie du médicament – la FIM ou IFPMA en anglais. Nous avons été parmi les membres fondateurs de la Fédération européenne des industries et des associations pharmaceutiques – l'EFPIA. Les CEO des entreprises suisses ont toujours joué un rôle important dans ces associations. Il y a peu de temps, le Dr Daniel Vasella était président de la Fédération internationale de l'industrie du médicament, le Dr Franz B. Humer, de Roche, président de la Fédération européenne des industries et des associations pharmaceutiques, et je suis depuis de nombreuses années membre des comités des deux Associations évoquées. Autrement dit, nous entretenons de bons contacts. Ce qui joue aussi pour nous un rôle à ce niveau international, c'est qu'en Suisse nous pratiquons la démocratie directe. Cela confère de l'expérience dans la gestion des sujets de société difficiles, et une expertise qui est également internationalement reconnue. Le débat suisse sur le génie génétique – avec le rejet clair et net de l'initiative sur le génie génétique – a suscité un large intérêt international. Mais cela a aussi été le cas pour le rejet, lui aussi clair et net, de l'initiative Denner sur les prix des médicaments. Nous avons par ailleurs également une grande expérience dans les questions d'expérimentation animale. Il s'agit d'une situation unique en son genre à l'échelle internationale, et qui nous procure un certain avantage en matière de communication. C'est pourquoi utiliser cette expérience au niveau international revêt pour nous une très grande importance. Cette année, par exemple, j'ai eu l'occasion de diriger un groupe de travail de la Fédération européenne relative à une enquête menée par la Commission européenne de la concurrence. Je participe aussi régulièrement aux réunions de l'OCDE. Dans un groupe de travail du «High Level Pharmaceutical Forum» des commissaires Verheugen et Vassiliou, j'étais le représentant de l'industrie pharmaceutique européenne.

A entendre tout cela, on peut supposer que vous n'avez aucun problème dans le contexte international?

TH. B. CUENI: Pour le dire autrement, les problèmes sont les mêmes qu'en Suisse. Comment faire pour améliorer l'accès des patients au progrès thérapeutique, reconnaître l'innovation à sa juste valeur et respecter en même temps les contraintes budgétaires des systèmes de santé étatiques? Cela passe obligatoirement par le dialogue entre tous les acteurs, et l'opinion de la Suisse est ici très recherchée.

Jetons maintenant un coup d'œil sur l'avenir. Vous avez évoqué l'an 2020. Faites-vous référence à l'étude récemment publiée par PricewaterhouseCoopers?

TH. B. CUENI: Non. Chez nous, à Interpharma, nous avons très modestement rédigé notre propre document, dans lequel nous montrons ce que l'industrie pharmaceutique peut apporter à la Suisse: sur le plan économique, sur la question de la recherche en Suisse, sur de meilleures solutions pour le système de santé, etc. Nous avons présenté nos réflexions dans le cadre de la célébration de notre anniversaire. Nous continuerons à utiliser les résultats de cette présentation en 2009. Lorsque l'on aborde le sujet sous l'angle économique, on constate que l'industrie pharmaceutique est depuis plus de dix ans la branche qui connaît la plus forte croissance en Suisse. D'un point de vue historique, la chimie a été un jour constituée à plus de 90 pour cent de colorants. Aujourd'hui, les exportations chimiques consistent à 75 pour cent en produits pharmaceutiques. Lorsque l'on considère cette réalité, on comprend pourquoi quelque 120 000 emplois dépendent désormais – directement ou indirectement – de l'industrie pharmaceutique en Suisse. L'industrie pharmaceutique possède des emplois de haute valeur, autrement dit s'adressant à des gens ayant une très bonne formation et à forte valeur ajoutée. Si nous parvenons à exploiter notre potentiel, il n'est pas impossible que nous atteignons le chiffre de 200 000 emplois en 2020, dépendant – directement ou indirectement – de l'industrie pharmaceutique, dont environ 50 000 dans l'industrie pharmaceutique elle-même. Considérons par exemple les exportations en 1990. A l'époque, nos exportations pharmaceutiques représentaient 8 milliards de francs, et nombreux étaient ceux qui redoutaient de voir l'industrie pharmaceutique se délocaliser aux Etats-Unis. On en est aujourd'hui à nettement plus de 50 milliards. Et rien ne s'oppose à ce que la croissance se poursuive dans une mesure comparable, pour autant que les conditions générales restent attractives et que les entreprises puissent continuer à pratiquer la recherche avec succès. Ce sont ces deux facteurs qui jouent un rôle déterminant. Il faut aussi bien voir qu'en l'espace de dix ans une entreprise comme Actelion a créé plus de 800 emplois en Suisse. Mais Roche, Novartis et Merck Serono ont également créé plusieurs milliers d'emplois dans ce pays. Autrement dit, aujourd'hui – précisément – où les temps sont économiquement difficiles, nous devons nous féliciter de travailler dans une industrie qui peut afficher une croissance saine et durable.



Interpharma informe sur des aspects importants de la santé publique sous forme de brochures, de livres et d'autres publications. Une petite sélection de la littérature d'Interpharma

Cette étude sur le thème de l'«Industrie pharmaceutique 2020» a-t-elle été publiée?

TH. B. CUENI: Nous l'avons brièvement présentée lors de la conférence de presse, mais je peux bien volontiers vous la remettre pour une publication dans SWISS PHARMA.²

Un résumé de l'étude de PricewaterhouseCoopers «Industrie pharmaceutique 2020» que je viens d'évoquer a été publié dans SWISS PHARMA 10/08, pages 8 et 9.³ Il y est dit que le marché pharmaceutique doublera d'ici 2020. Estimez-vous cela possible?

TH. B. CUENI: Faire des pronostics sur des taux de croissance est toujours risqué. On en prend conscience lorsque l'on voit à quel point d'autres branches sont maintenant frappées de plein fouet par la récession. Mais le fait est que l'industrie pharmaceutique est également bien armée pour affronter l'avenir, dans la mesure où elle réussit à mettre en permanence sur le marché de nouveaux traitements, encore meilleurs. Dans les périodes difficiles, précisément, la stabilité de l'industrie pharmaceutique repose sur la grande importance accordée à la santé, en particulier dans les sociétés vieillissantes. Sans doute le temps des taux de croissance à deux chiffres est-il vraisemblablement passé aussi chez nous, mais l'industrie pharmaceutique devrait demeurer une branche en expansion. Je considère que la recherche médicale revêt pour nous tous, Suisses et Suisses, une importance telle que nous continuerons – dans l'avenir également – à lui accorder toute notre attention. Certes, depuis quelques années, nous avons enregistré des changements en termes de croissance. Pendant de nombreuses années, les Etats-Unis ont assuré de loin la plus grande part de la croissance. C'est moins le cas aujourd'hui. Mais nous avons des pays émergents, comme le Brésil, la Chine, la Corée ou la Russie, qui connaissent une croissance considérable. En Europe, nous enregistrons une croissance relativement stable. Peut-être pas nécessairement de 8 ou 9 pour cent, comme nous l'avons déjà eue, mais de 4 à 5 pour cent. A vrai dire, je ne pense pas que cela changera, car tout indique qu'au cours des 10 à 15 prochaines années également nos entreprises apporteront aux patients des progrès thérapeutiques importants issus de la recherche. Pour ne citer qu'un exemple: au début des années 90, nous n'avions que des chimiothérapies d'un autre âge pour traiter la plupart des cancers. Depuis le milieu des années 90, nous disposons de nombreux types de traitement plus efficaces et ciblés, ce qui a permis aussi de réaliser des progrès significatifs. Or, les entreprises suisses figurent précisément au premier plan dans ce domaine. Je pense ici au Glivec ou au MabThera, à l'Herceptin, à l'Avastin, au Velcade ou à l'Erbix. Grâce à ces médicaments, des maladies comme la leucémie myéloïde chronique, certaines formes de lymphomes ou de cancers du sein ne sont plus nécessairement mortelles. Rien n'indique à vrai dire que nous n'enregistrerons pas encore plus de progrès de ce genre au cours des 10 à 15 prochaines années. Nous avons obtenu des progrès thérapeutiques énormes avec de nouveaux produits biotechnologiques dans le domaine de la polyarthrite rhumatoïde. S'agissant de la sclérose en plaques aussi, les progrès ont été sensibles. Désormais, ce ne sont plus nécessairement les pathologies classiques, comme l'hypertension, l'asthme, etc., qui figurent au premier plan. Mais quand je pense aux défis de santé, tels que l'obésité ou le diabète de type II, les attentes médicales de solutions meilleures sont presque sans limites.

² Industrie pharmaceutique 2020. Le moteur de la prospérité, de la croissance et de la compétitivité de la Suisse. Une contribution d'Interpharma, Association des sociétés pharmaceutiques suisses pratiquant la recherche, Bâle, dans: SWISS PHARMA 4/09.

³ Hotz, Dominik, Pharma 2020: "Virtual R&D – Which path will you take?", dans: SWISS PHARMA 10/08, p. 8 et suiv. (en allemand!)

Kontakt:

interpharmaph

Interpharma
Association des sociétés pharmaceutiques suisses
pratiquant la recherche
Petersgraben 35, Case postale
CH 4003 Bâle
Tél. ++41 61 264 34 00
Fax ++41 61 264 34 01
E-Mail info@interpharma.ch
www.interpharma.ch

Membres

Sociétés membres de l'association:

- Actelion
- Merck Serono
- Novartis
- Roche

Membres associés:

- Cilag Switzerland
- Vifor

Partenariats

Suisse

SSIC
La Société Suisse des Industries Chimiques (SSIC)

vips
L'association des entreprises pharmaceutiques en Suisse

Europe

EFPIA
Federation européenne des industries et associations pharmaceutiques

ABPI
Association de l'industrie pharmaceutique, Angleterre

BPI
Association fédérale des industries pharmaceutiques, Allemagne

Farmindustria
Association des entreprises pharmaceutiques, Italie

Pharmig
Association des entreprises pharmaceutiques, Autriche

LEEM
Les entreprises du médicament, France

VFA
Association des entreprises pharmaceutiques pratiquant la recherche, Allemagne

Monde

IFPMA
International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association

PhRMA
Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

Dernière question: Revenons à Interpharma. Comment se présente votre année 2009 en termes de manifestations? Et voyez-vous des problèmes se profiler à l'horizon?

TH. B. CUENI: Depuis de nombreuses années, nous avons une préoccupation: nous ne voulons pas nous limiter étroitement à représenter les intérêts de l'industrie pharmaceutique, mais nous entendons avoir une participation active au débat sur le financement durable du système de santé. Il s'agit d'une question importante, non seulement pour la Suisse, mais également à l'échelle mondiale. C'est dans ce contexte que nous avons copublié en 2008 avec Madame Elizabeth Olmsted Teisberg, Professeure aux Etats-Unis, un livre par lequel nous voudrions ouvrir quelque peu les yeux des lecteurs sur la manière dont on pourrait considérablement améliorer l'efficacité du système de santé en procédant à une mesure des performances axée sur la qualité et les résultats. Un second sujet de préoccupation pour nous est que l'industrie pharmaceutique reste dans la constance et la continuité. On ne peut utiliser la «connaissance comme matière première» que si cette connaissance est également

protégée. Autrement dit, que ce soit en Suisse ou au niveau international, l'importance de la protection conférée par le brevet est primordiale. En Suisse, nous avons dû subir à cet égard un certain affaiblissement en décembre 2008, dans la mesure où – s'agissant des importations parallèles – la protection du brevet n'est plus le critère général. Il a néanmoins été décidé que – concernant les médicaments pour lesquels c'est l'Etat qui fixe les prix – la protection du brevet continuerait à s'appliquer sans limites. Je crois que la défense de la protection conférée par le brevet est une chose qui restera tout aussi essentielle dans 10 ou 20 ans pour l'industrie pharmaceutique. Sans la protection conférée par les brevets, les investissements consentis sur 10 ou 12 ans jusqu'à ce qu'un médicament reçoive son autorisation de mise sur le marché ne peuvent plus se justifier.

Monsieur Cueni, cet entretien a été très éclairant, et je vous en remercie cordialement. ◆

SWISS PHARMA

*Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie
Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica*

Jahresabonnement (10 Ausgaben pro Jahr)

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

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

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

VERLAG DR. FELIX WÜST AG

In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH

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

Integriertes, flexibles Transportsystem für die Containerwäsche

Pharmagerechtes Design, Flexibilität in der Auslegung und Nutzung sowie einfache Integration schliessen sich nicht aus. Mit der neuen Automatisierungslösung für ihre GMP-konformen Containerreinigungsanlagen zeigt Belimed, dass es auch anders geht.

Mit der Pharma-Baureihe PH 8x0.2, die von Kleinteilen bis zu Containern einen weiten Bereich unterschiedlicher Reinigungsgüter abdeckt, setzt Belimed für den automatisierten Reinigungsprozess neue Massstäbe im Hinblick auf Modularität. Durch konsequente Umsetzung von Kundenanforderungen und neuesten GMP-Richtlinien sowie vieler innovativer technischer Lösungen repräsentieren die Anlagen den zukunftssicheren Standard in der Pharmaindustrie.

Containerreinigungsanlagen des Typs PH 880.2 stehen meistens in Produktionsräumen der Pharmaindustrie, wo hohe Anlagenverfügbarkeit und grosser Durchsatz sehr wichtig sind. Besonders in der Containerreinigung gilt es, höchstmögliche, kostengünstige Standardisierung von Bauteilen mit der notwendigen Flexibilität in der Auslegung für eine bestmögliche Anpassung der Anlage an die Erfordernisse des Produktionsprozesses zu erreichen. Die Kundenanforderungen sind hier sehr spezifisch, insbesondere im Hinblick auf die gewünschten Beladungsarten. Eine vollautomatisierte Beladung ist besonders beim Waschen von sehr unterschiedlichen Containern

oder Paletten schwierig, da die bei kleineren Maschinentypen bekannten Beladungsträger aufgrund der Grössenverhältnisse und des Platzbedarfes häufig nicht praktikabel sind und sehr oft unerwünschte manuelle Interaktionen durch das Bedienpersonal erfordern.

Auf dem Markt existiert eine Vielzahl von standardisierten Transportsystemen. Aufgrund mangelnder Flexibilität sind sie jedoch nur schwer in die üblicherweise kundenindividuell konstruierten Containerreinigungsanlagen integrierbar. Sie entsprechen oft nicht den hohen pharmazeutischen Anforderungen, vor allem dann, wenn das Transportsystem direkt in der Waschkammer eingesetzt werden muss. Belimed bietet nun ein vollautomatisches, skalierbares Transportsystem zum Be- und Entladen der Containerreinigungsanlagen PH 880.2 an. Es setzt sich aus mehreren Modulen zusammen, die zum Be- und Entladen sowie zum Transport durch die Maschine bestimmt sind. Jedes Transportmodul besteht aus einem stabilen Gestell, auf welchem alle Antriebs-, Positionierungs-, und Transportelemente sowie Sensoren zur Waschgütererkennung angebracht sind. Als Transportelemente werden ein oder mehrere speziell geformte, endlose Zugbänder eingesetzt. Die FDA-konformen, in verschiedenen Längen und Breiten verfügbaren Transportbänder ermöglichen den flexiblen

Transport von sehr unterschiedlich geformten Containern und Paletten bis hin zu beladenen Waschgutträgern oder Ähnlichem. Die Geschwindigkeit ist einstellbar, alle Antriebs- und Steuerungskomponenten sind ausserhalb des Waschbereiches angeordnet. Die erforderlichen Sensoren sind wasserdicht geschlossen. Die Beladungshöhe ist kundenspezifisch anpassbar. Das Transportsystem kann aus mehreren Be- und Entladenmodulen sowie einem Innentransportsystem (Waschkammer) zusammengesetzt werden. Die Module lassen sich beliebig nebeneinander platzieren. Ein spezielles Drehmodul ermöglicht eine einfache Änderung der Transportrichtung und somit eine flexible Anpassung an unterschiedlichste Räumlichkeiten. Bei einer isoliert aufgestellten Anlage kann das Transportsystem als Puffer vor und hinter der Maschine verwendet werden. Die Be- und Entladung der Pufferpositionen erfolgt mittels eines manuellen Staplers oder einem fahrerlosen Transportsystem (z. B. Swislog AGV). Die Waschkammer der Reinigungsanlage wird nach Beendigung eines Waschzyklus automatisch durch das Transportsystem ent- bzw. beladen, das jeweilige Waschprogramm der neuen Charge automatisch gewählt und gestartet. Die Reinigungsanlage bzw. das Transportsystem können auch vollkommen in die Produktionskette des Kunden integriert werden. Die Maschine läuft dann rund um die Uhr ohne Bedienpersonal und wird einzig mittels eines Prozessleitsystems überwacht. Dieses Gesamtsystem empfiehlt sich für Anwendungen im Pharmabereich, bei denen grossformatige Waschgüter mit Hochdurchsatz gereinigt werden müssen und eine manuelle Beladung nicht in Frage kommt.



GMP-konforme Containerreinigung: Belimed Reinigungsanlage PH 880.2 mit integriertem Transportsystem.

Kontakt:

Belimed Sauter AG
Zelgstrasse 8
8583 Sulgen
Tel. 0848 55 88 11
contact@belimed-sauter.ch
www.belimed.com

**KOMPETENTE
LÖSUNGEN
AUS
ALUMINIUM**



Paletten



Gitterboxen



Rollensicherungen



Fass-Sicherungs-paletten



Container

FachPack, Nürnberg
29.09. - 01.10.2009
Halle 4A - Stand 4A-644

ANTON HURTZ GMBH & CO. KG
Lobbericher Straße 90
DE-41334 Nettetal
Tel.: +49 (0)2153 9541-0
Fax: +49 (0)2153 71917
info@hurtz.de www.hurtz.de

Implementing virtual R&D reality in industry: *In-silico* design and testing of solid dosage forms

Hans Leuenberger^{1*}, Michael N. Leuenberger² and Maxim Puchkov³

Summary

Approximately 80% of all drug delivery systems are solid dosage forms such as tablets, film tablets, controlled release formulations, pellets, instant soluble preparations, powders for nasal, bronchial or pulmonary administration. The paper describes how to speed-up the development of solid dosage forms, to save money, and to improve quality. The idea is to replace expensive laboratory experiments by doing in-silico experiments. Thus, it is possible to design and test robust solid dosage forms for the market already in clinical phase I instead in the end of phase II, and, respectively in early phase III. The paper shows that in-silico experiments can really replace laboratory experiments and can efficiently improve process understanding and the functionality of excipients in a complex formulation. The in-silico experiments are performed by using software and hardware package F-CAD (Formulation – Computer-Aided Design) developed by CINCAP GmbH. Interestingly F-CAD uses the same concepts in case of immediate release and controlled release formulations. F-CAD utilizes a special core module based on cellular automata and cannot be compared to existing “Expert Systems”. Discrete element methods (DEM) complement the F-CAD core module and permit to visualize in-silico “1:1” laboratory experiments such as the coating of tablets in a drum. For this software a high performance computer hardware is necessary. Virtual research & development reality (e-R&D) should be complemented in industry by virtual manufacturing reality (e-manufacturing) to facilitate scale-up processes. Thanks to a VES, i. e. a “Virtual Equipment Simulator” laboratory personnel can be trained in-silico like aircraft pilots using a flight-simulator. Such training should reduce the number of rejected batches and should contribute efficiently to a faster time-to-market. The application of in-silico design and testing of solid dosage forms is an innovative tool for fulfilling the requirements of PAT (Process Analytical Technology) and the Quality by Design Initiative of FDA.

Keywords

Drug delivery systems, dosage form design, in-silico design and experiments, PAT and quality by design, faster time-to-market, e-research and e-development (e-R&D), proof of concept, e-manufacturing, process and formulation understanding

1. Introduction:

The need to reduce time-to-market and to realize cost savings in R&D

1.1 The complex task to introduce a new product into the market

The Fig. 1 shows a typical diagram, that only one out of 10000 molecules extensively tested in the discovery phase reaches successfully the market. Between the discovery of an interesting drug substance and the introduction of the final marketed dosage form of the successful drug substance a complexity of activities and tests are involved. The financial expenditures are estimated to be ca. 1 billion USD for a company to introduce a new medication into the market. This amount has to cover also the costs of the interesting drug substances, which failed during the development and did not reach the market. This fact limits companies to reduce the price of their medications on the market in order to be able to continue R&D activities. Thus if the costs of R&D can be reduced in the end all partners of the health service system can take an advantage. If the time-to-market can be reduced, then substantial savings can be achieved. Let us assume, that a new, successful medication may contribute to the sales volume of a company in the first year on the market 365 million USD. Thus, each day earlier on the market means 1 million more on sales. In case of a new approach using an e-Development (see the study of PricewaterhouseCoopers “Pharma 2020” [1, 2]) substantial savings are predicted without taking into

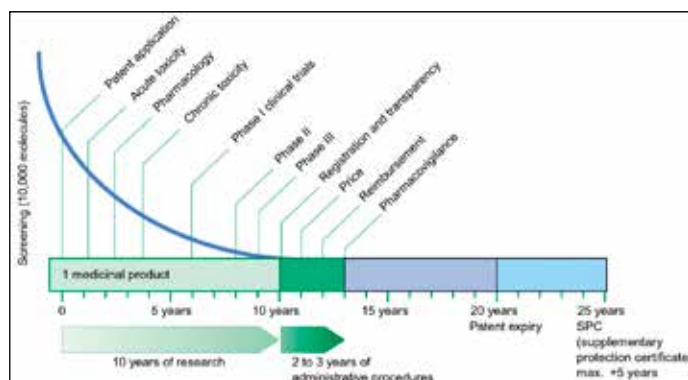


Figure 1: Time schedule and activities involved to introduce a new medical product on the market starting from 10,000 screened molecules (Courtesy: Dr. J. Werani, Pfizer Inc).

¹ Ifiip GmbH, Institute for innovation in industrial pharmacy, Birsigstr. 79, CH-4011 Basel, hans.leuenberger@ifiip.ch, www.ifiip.ch

² AMIFICAS Inc., American institute for innovative computer-aided solutions, 195 Stillwater Drive, Oviedo, FL 32765, U.S.A, mleuenbe@mail.ucf.edu, www.amificas.com

³ CINCAP GmbH, Center for innovation in computer-aided pharmaceuticals, c/o Ifiip GmbH, Birsigstrasse 79, CH-4011 Basel, maxim.puchkov@cincap.ch, www.cincap.ch

* Corresponding author, the corresponding author can be also addressed for copies of invited presentations, which are not published

account an earlier entry into the market. The paper has as a goal to describe such a new approach in the area of developing and manufacturing of solid dosage forms.

1.2 Classical approach in pharmaceutical R&D and its deficiencies

In case of a classical approach a substantial slow down concerning "time-to-market" is linked intrinsically to the workflow and sequential activities (see Fig. 1). Due to a lack of connectivity often some special problems occur at the interfaces between the different departments involved. These different groups in research, early development, pilot plant manufacturing & scale-up, or large scale manufacturing, have usually very different cultures. For this reason today a product manager needs to take care of a product from the very beginning, starting in R&D and until the large-scale manufacturing of the final marketed dosage form. In general, for early tests in the preclinical and first clinical phases a preliminary "service dosage form" is prepared, usually a hard gelatine capsule formulation. Such a "service dosage form" may be very different from the final marketed form, which is in general ready at the end of clinical phase 2 or in the beginning of clinical phase 3. Such an approach has many risks. The final marketed dosage form needs to be bioequivalent with its earlier "service dosage form". Unfortunately, it is not uncommon, that expensive "repair actions" in the development of the final marketed dosage form have to be done to achieve a bioequivalence (see Fig. 2). What happens if the early "service" dosage form was far from optimal? In such case, the final marketed dosage form needs to be corrected to the quality of the dosage form tested in clinical phase 2. Thus, the market dosage form may not have the optimal bioavailability. Such an effect creates today headaches for companies manufacturing generics. To show bioequivalence, the generic companies may need to reduce the bioavailability of their product to comply with the originator. Unfortunately only in rare and extreme situations a non-robustness of an early dosage form becomes evident already at an early clinical phase (see H. Leuenberger, M. Lanz in [3, 4] and PhD thesis Johannes von Orelli [5]). The fact, that early "service" dosage forms have often a poor quality is linked to the fact, that the company has maybe 12 or more interesting drug substance simultaneously in the development pipeline (see Fig. 2). Obviously, there are not enough resources and time slots for doing additional expensive laboratory work. Thus, it is not surprising, that the early dosage forms are far from having a six-sigma quality. This problem becomes accented due to the fact, that the formulation cannot be changed during the forthcoming clinical trials.

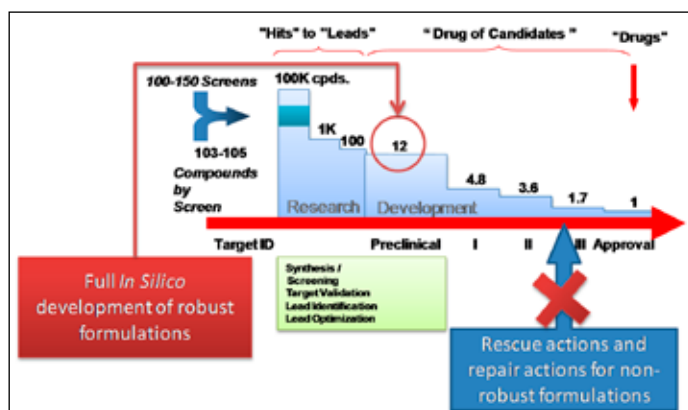


Figure 2: Typical number of drug substances in the pipeline as a function of the development phase (figure adapted, based on a presentation by Dr. A. Hussain, FDA) and CINCAP proposal for an early *in-silico* development.

1.3 Can a company afford in an early phase to develop a robust dosage form with a six-sigma quality ready for the market?

It has been generally accepted that the quality of pharmaceutical products has a quality of ca. 2-sigma. In case of a "snapshot-view",

i. e. looking at manufacturing a single batch a 2-sigma quality corresponds to ca. 4.5% defectives. Looking at a sequence of batch productions over a longer period of time the percentage of defectives of the sum of batches increases to ca. 20%. The higher value is due to drift of individual results as a consequence of measurements over an extensive time period. This poor quality boosted FDA's PAT (Process Analytical Technology) and "Quality by Design" initiative, which will have an important impact on the future concepts of R&D and manufacturing [6]. The PAT initiative has prompted the installation of additional in-process control units in the manufacturing departments for optimizing the quality. Several pharmaceutical companies in Switzerland and Germany have introduced at-line, on-line or in-line near infrared (NIR) spectroscopy control tools for nearly all process steps such as raw material identification, blending, drying and tableting [7]. Besides of NIR spectroscopy sophisticated tools such as terahertz pulsed imaging have been tested for suitability to monitor the coating process of pharmaceutical tablets [8]. Interestingly the PAT initiative did not affect with the same visibility the pharmaceutical R&D departments with their task to build-in and not to test-in the quality, but to implement quality by design (QbD) according to ICH Q8 [9]. The aim of pharmaceutical development is to design a quality product. The design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory issues [9].

In this context the following *key question* arises: Is it possible to increase the quality of a product and to reduce simultaneously the costs in pharmaceutical development?

It is well known, that the quality $Q(\mu, t)$ is a function of resources μ and time t . $Q(\mu, t)$ can be expressed as an exponential asymptotic function of the following nature:

$$Q(t) = Q_{opt} (1 - \exp[-\mu t]) \quad (1)$$

With Q_{opt} = optimal quality for $t \rightarrow \infty$, μ = amount of means, i. e. tools, resources etc.. Depending on μ and time t , the "learning", resp. "optimization" process shows in the beginning a fast increase and then levels off. For this reason, the so-called "20%/80%" rule became very popular in the pharmaceutical industry. The idea of the 20%/80%-rule consists in obtaining 80% of the optimal quality with only 20% of time and resources invested. In a simplified manner, this means in practice, that one person takes simultaneously care of five projects, dedicating 20% of time and resources per project. Fig. 3 shows, that the resulting quality of the product corresponds to a sigma value of 2.34, which is very close to the reported one [6]. Even if the factor $[\mu t]$ is increased by a factor of 5, i. e. that one person dedicates 100% of the time per project, a 6-sigma value cannot be obtained. Such an approach would mean to increase the work force by five times, which is impossible for obvious reasons. Therefore, the search for new tools and means is mandatory. The authors of this paper are convinced that this is possible in the framework of an e-development concept.

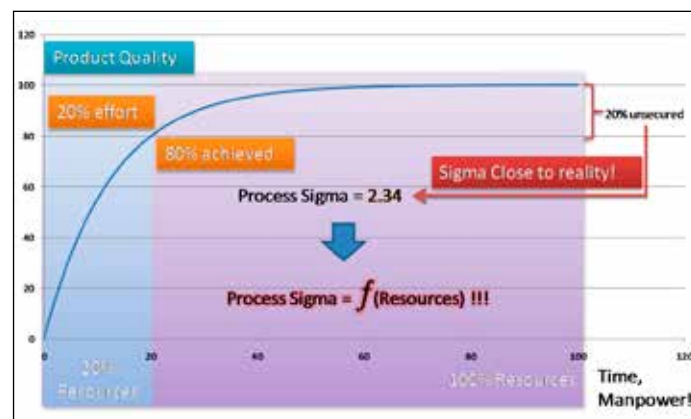


Figure 3: "Learning", resp. "Optimization" profile concerning the Quality of a product.

2. E-development concept for designing and testing of solid dosage forms

2.1 Concept of the formulation computer-aided design, F-CAD module

F-CAD [6,10], developed by CINCAP GmbH, consists of unique software modules (see Fig. 4) and has nothing to do with existing "expert systems", which can be purchased in the market. The core module is based among other on the concept of cellular automata. The core module allows to calculate dissolution profiles of the drug substance as a function of the composition and of the physico-chemical properties of the components in a formulation (solubility, swellability, effect of the particle size distribution of the drug substance and the excipients, etc.) With this concept it is also possible to calculate percolation thresholds, which play an important role in the design and the functionality of the formulation of solid dosage forms [10–13].

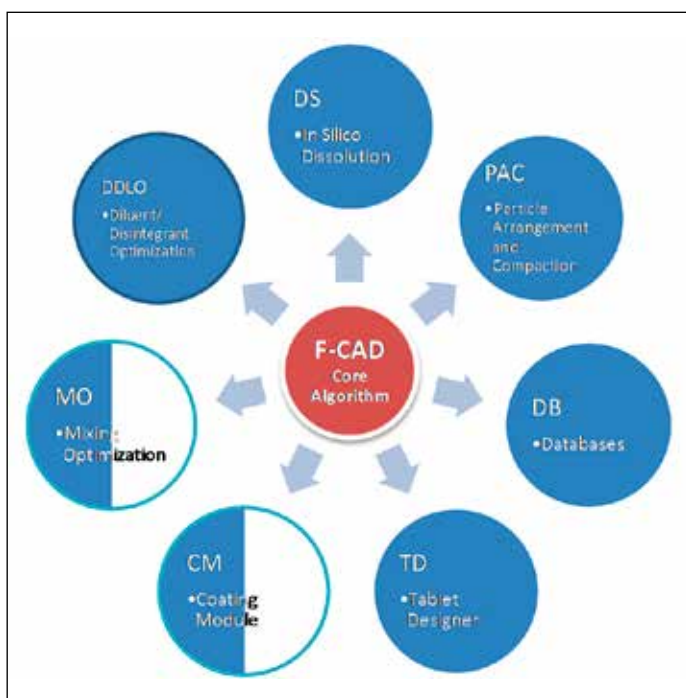


Figure 4: F-CAD software modules: the semi-filled circles indicate that this module has been complemented with discrete element methods.

It is important to keep in mind, that in this early phase of development only a minimum amount of drug substance is needed for the determination of its physico-chemical properties. The physico-chemical properties of the functional excipients are usually known.

The core module is also taking into account the shape of the dosage form. In this context, the special core module is capable of taking care of the different boundary conditions, which would be extremely difficult by solving classically sets of partial differential equations. In this respect F-CAD follows *first principles* (see Fig. 5). The software modules in Fig. 4, which are represented by semi filled circles indicate that the concept of the core module has been complemented by dedicated discrete element software modules, which allow to visualize and analyse important pharmaceutical processes such as pan coating (see Fig. 6). The capabilities of F-CAD can be summarized as follows:

- Search for an optimal and robust formulation for the market with a minimum amount of drug substance, i.e. already in an early phase of development;
- Explore the whole design space in a minimum of time;
- Define the necessary specifications of the drug substance and the excipients on a scientific base such as particle size distribution etc;

- Search for root cause in case of OoS (out of specification) problems;
- Check of equivalence in case of the exchange of an excipient by the same type having e.g. a different size distribution;
- Generate a feasibility study for the project including a sensitivity analysis to assure the robustness of the formulation;
- Establish intellectual property rights by providing results for systems before experimental confirmation;
- Effectuate only a minimum of laboratory experiments to confirm the results of the suggested formulations by F-CAD;
- Save time and money by improving quality and shortening time-to-market.

In this context F-CAD is an innovative tool being able to design and to test *in-silico* solid dosage forms.

It is interesting to compare the design of a drug delivery system with the design of a modern aircraft. Passenger airplanes and drug delivery systems have in common the following goals: a complete and safe delivery of goods at the right time to the right destination. Interestingly a modern aircraft, such as Boeing 777 or Airbus 380 is entirely designed *in-silico*. Therefore, during the development of such an aircraft savings up to 90% could be realized while improving quality [15].

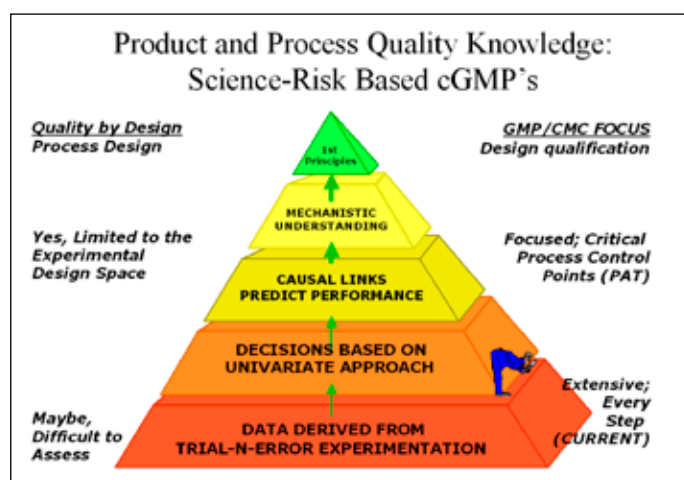


Figure 5: Knowledge Pyramid (Courtesy : Dr. A.Hussain, FDA).

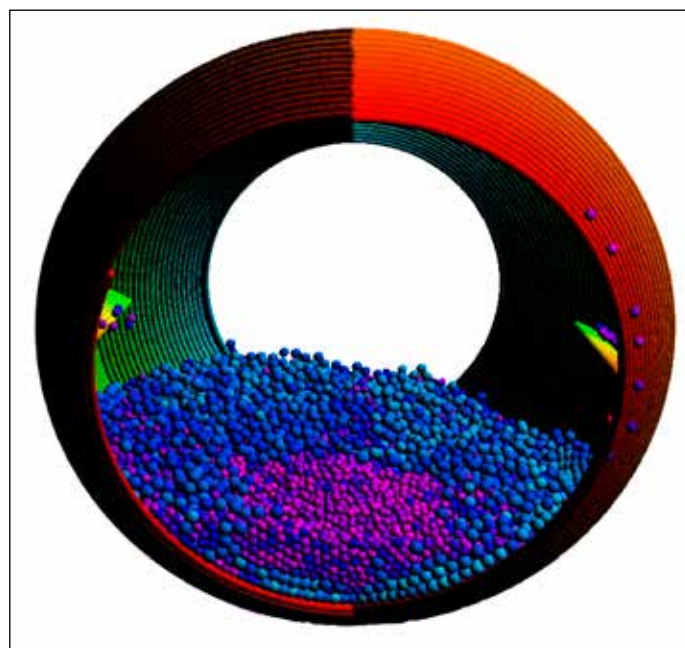


Figure 6: Snapshot view of the movement of tablets to be coated in a drum. Using discrete element methods, it is possible to visualize the effects of the geometry of the baffles inside the drum.

The most important point is that with the application of F-CAD real laboratory work concerning design and testing of solid dosage forms can be entirely done *in-silico* and performed in a very short time.

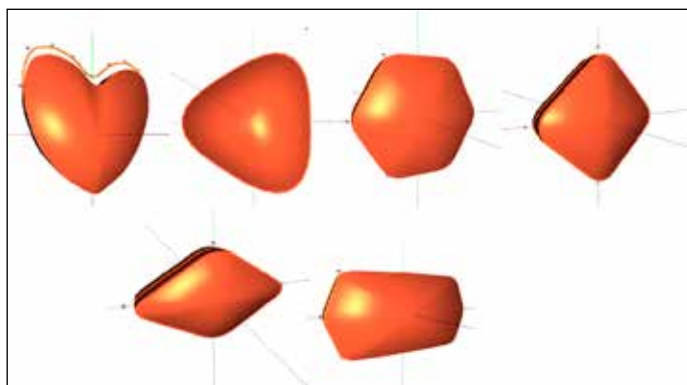


Figure 7: Different tablet shapes created by the "Tablet Designer" software module.

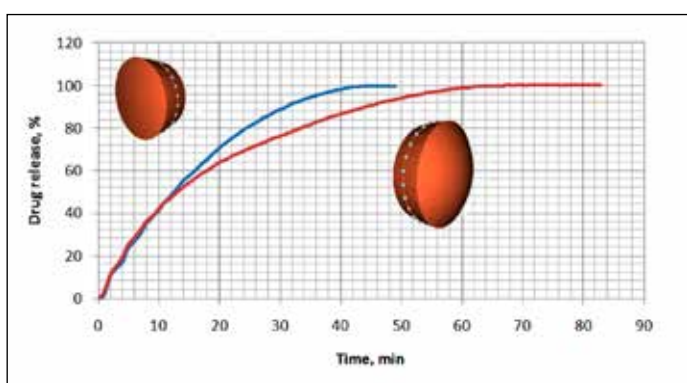


Figure 8: Calculated dissolution profiles as a function of the shape of a tablet having the same volume and the same composition.

2.2. Application of F-CAD, proof of concept of virtual R&D

2.2.1 Main application: Search for an optimal and robust solid dosage form

F-CAD can be applied already at an early phase of the development, as soon as the physico-chemical properties of the drug substance are known. On the other end, F-CAD can be used for the development of a generic. In order to use optimally the tools of F-CAD for e.g. a tablet formulation, the following procedure is recommended: 1) Definition of the desired dissolution profile of the tablet formulation (immediate release, controlled release); 2) Dose of the drug substance; 3) Desired shape of the tablet for the tablet designer, see Fig. 7; 4) List of excipients, which can be used for reasons of chemical/physical compatibility with the drug substance; 5) List of physico-chemical properties of the drug substance and excipients such as solubility, swellability, real density etc., if not already known. F-CAD can deliver a feasibility study of the desired formulation, which includes a sensitivity analysis concerning the dissolution rate profile as a function of changes in the concentrations of the components, changes in the particle size distribution of the components, the shape of the tablet etc. F-CAD can also take care of the development of a combination drug formulation and the dissolution rate of the individual drug substances, which is a challenging task [16]. Fig. 8 and 9 show dissolution rate profiles of typical applications. Depending on the properties of the drug substance the shape of the tablet can have an influence on the dissolution rate: Fig. 8 shows the influence of the shape of a tablet formulation, i.e. the volume and the composition of the formulation is completely identical. Thus if the dissolution profile is too close to a limit of an earlier specification window, already a minor change of the tablet shape may resolve such a problem. Fig. 9 shows the dissolution profile of a model formulation using caffeine as model drug substance. F-CAD has calculated the caffeine dissolution profile, which includes error bars. It has to be kept in mind that the calculated error bars contain only the contribution created by the different arrangements of the drug particles within the tablet. As in the laboratory experiment the particles are arranged at random and do not occupy in the tested

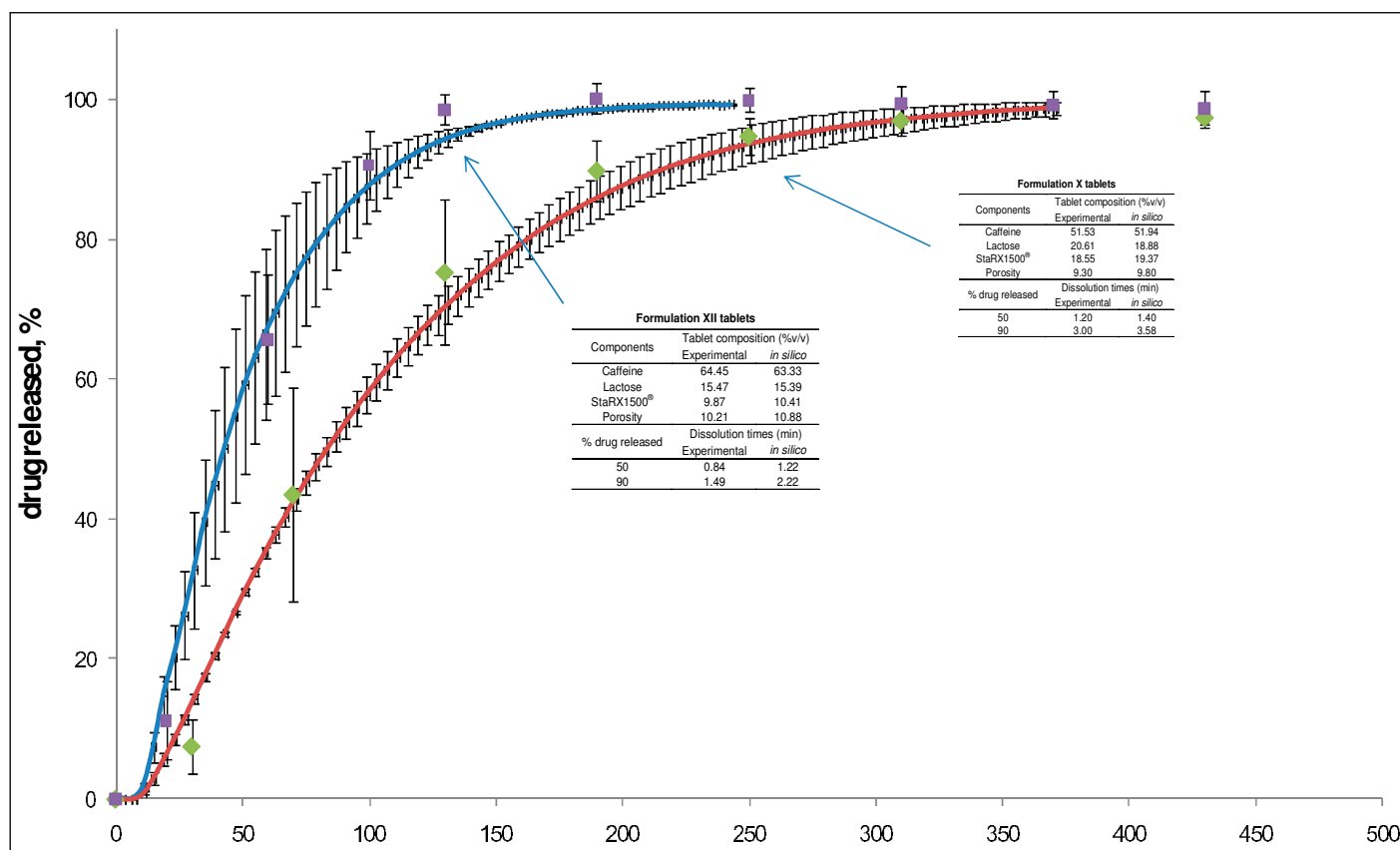


Figure 9: Calculated dissolution profile including error bars and the corresponding result of the laboratory experiment (PhD thesis Etienne Krausbauer [14]).

tablets exactly the same site. This finding supports the idea of Price-waterhouseCoopers, that such an *in-silico* approach is also helpful in research activities, i. e. the acronym virtual e-R&D is correct. The larger error bars included in Fig. 9 is the result of the real laboratory dissolution experiment. The calculated and in the laboratory experiment determined dissolution profiles show an excellent compliance. Such an excellent compliance is possible due to the fact, that F-CAD can copy 1:1 the laboratory experiment and delivers already a first estimate of the real laboratory experiment. Then a single laboratory formulation, called "calibration experiment", allows a fine-tuning of the first *in-silico* result. This "fine-tuning" can take into account laboratory-site-effects as well as the effect of the type of dissolution experiment such as USP Basket or USP paddle method.

2.2.2 Other applications and proof of virtual research reality

There are numerous other applications using F-CAD to study the behaviour of a solid dosage form, which would be out of the scope of this paper. F-CAD can e. g. be applied for dosage forms such as nanostructured micro-sized pellets [17, 18], e. g. as drug carriers for instant soluble or inhalable systems (see Fig. 10).

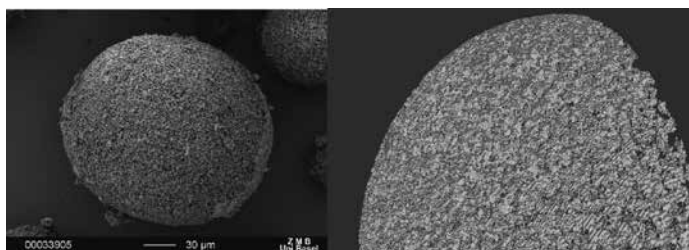


Figure 10: Real and computer generated nanostructured micropellet (laboratory data from the PhD thesis of Matthias Plitzko [17]).

Most of the other applications are linked to a specific root cause finding of a weak-point in a formulation. This task can be fulfilled by a "sensitivity analysis" of a formulation. Such studies allow to explore the design space of the formulation in a very fast time and very efficiently. The following example concerns a tablet formulation having problems with the disintegration time. The filler of this tablet formulation consisted of MCC (Microcrystalline Cellulose). The question arises if the currently used MCC can be replaced completely or partially by MCC_{rapid} of Pharmatrans Sanaq, a new microcrystalline cellulose, which facilitates the disintegration of a tablet. MCC_{rapid} is a direct compaction cellulose with filler and superdisintegrant properties, see Fig. 11. F-CAD can be used to determine, which amount of MCC_{rapid} would be

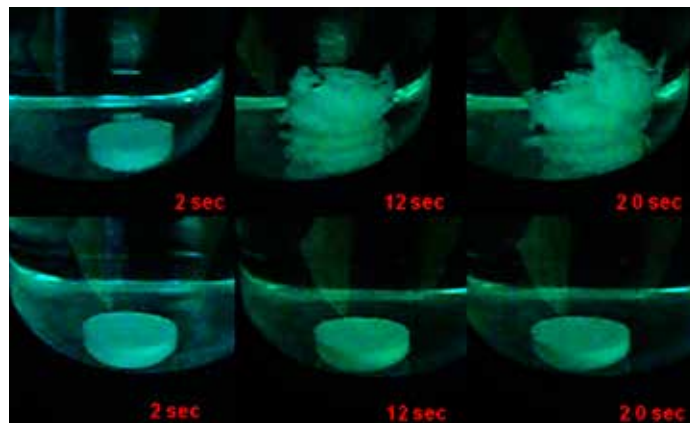


Figure 11: MCC_{rapid} tablet (PhD thesis Murad Rumman [4]) in contact with water showing a fast disintegration (above) compared to a classical MCC tablet (below).

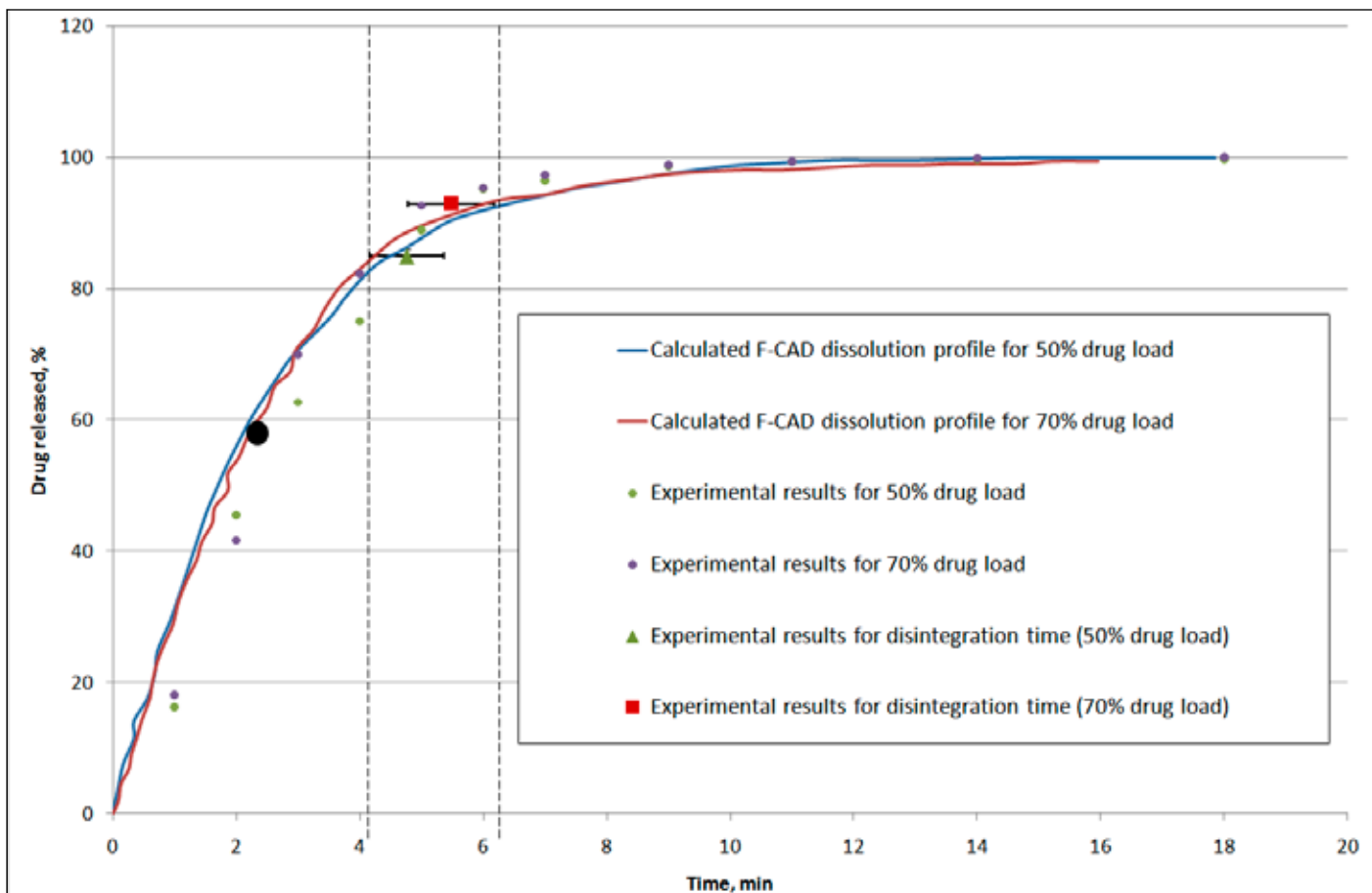


Figure 12: F-CAD calculated dissolution profiles of tablets with 50%(w/w) and 70%(w/w) drug load and laboratory data [5]. F-CAD marks in addition the specific time point (black filled circle), when the water molecules have reached the geometric center point of the tablet. Experimental disintegration of the tablets have been observed between 4 and 6 Minutes.



Figure 13: Screenshot of virtual equipment simulator (VES) for miniGlatt table-top processor.

necessary to achieve the desired disintegration time. F-CAD cannot calculate the disintegration time, which depends very much on the method used in the laboratory (with disks, without disks). However, F-CAD can calculate the time elapsed until the water molecules have reached the geometric center of the tablet. This specific time point occurs before the tablet is completely disintegrated (see Fig. 12). The effective time difference between this specific time point and the time of complete disintegration is a function of the formulation. In case of Fig. 12, the specific F-CAD time point is located at ca. 2 Min. The laboratory disintegration times range between 4 and 6 minutes. Such studies can be helpful for a better understanding of the disintegration process and the formulation. Fig. 12 shows this specific time point as a part of the dissolution profile of a tablet formulation. This capability of F-CAD is the result of its science-based core, which allows a *true mapping of the events, which happen during the laboratory experiment*. This unique property of F-CAD represents a *breakthrough* in pharmaceutical technology, to complement its scientific base of physical pharmacy [19]. This proof of concept opens a complete new research field. The authors of this paper believe that these findings are a real *premiere* in pharmaceutical literature and in the area of formulation research. Due to the complexity of a formulation with one or more drug substances and maybe 7–10 excipients such a study has a lot in common

with systems research. F-CAD shows that virtual research in solid dosage form design has become a reality. F-CAD confirms also that formulation research in classical dosage forms [20] need not be an obsolete topic.

3. Scale-up and VES, Virtual Manufacturing Reality

The scale-up process is a critical step in the development. The authors of this paper suggest to combine F-CAD with the VES tool. VES means "Virtual Equipment Simulator" [21, 22] complementing the e-R&D with the e-manufacturing. VES is a science-based tool and goes beyond classical e-manufacturing tools to optimize the cycle time, assigning manufacturing equipment for efficient use etc. VES takes into account the underlying physics such as in case of drying the thermodynamic laws (Mollier diagram etc). VES takes also into account the site-to-site specific differences of the equipment, such as heat capacity, by "fine-tuning" the calculated processes involved. This can be done exploiting the results of former experiments, respectively the results of specific laboratory experiments carried out with this apparatus. VES is a tool to train the specialist operating an important manufacturing equipment. In fact, VES has the same task as "Flight Simulator" for training pilots. It is important to keep in mind that VES is exactly describing the

behaviour of the equipment, and thus it is possible to simulate potential "crash" situations to explore technological limits. VES can be used for training purposes in a university environment but also in industry leading to a better process understanding. For educational purposes in a university environment, it is suggested to use VES in parallel with a small scale equipment such as a "MiniGlatt Fluidized Bed Table-Top Processor" (see Fig. 13), that the student can be first trained *in-silico* and subsequently verify and confirm the results in a laboratory experiment using a minimum of material. In an industrial environment it is important to keep in mind, that the behaviour of large-scale equipment can be translated 1:1 to a corresponding VES, taking into an account the results of earlier batch records and settings. Thus, such a large scale VES has as a goal to be a helpful tool for facilitating scale-up exercises and to minimize risks.

4. Conclusions

Pharmaceutical solid dosage forms are complex systems consisting of the drug substance and functional auxiliary substances, which interact in a complex manner as a function of the environment. The confirmation of the *in-silico* results by laboratory experiments is very promising. The authors of this paper will be happy for comments and suggestions for further projects from the side of the pharmaceutical industry. The authors of this paper are convinced in addition, that the replacement of laboratory experiments by *in-silico* experiments is not limited to the design of solid dosage forms or airplanes. This approach should be also very helpful in designing new devices in the area of photovoltaics and quantum information technology. The proof of concept obtained in the area of dosage form design and testing lead to the conclusion, that the pharmaceutical virtual R&D approach pushed forward by PricewaterhouseCoopers has a bright future. It will be interesting to monitor, how much time is needed to apply these concepts also in systems biology to calculate the results of human clinical studies. A next goal of virtual R&D biology could be to copy *in-silico* the functions of a stem cell and its differentiation as a function of the environment. The application of e-R&D [1, 2] and e-manufacturing will revolutionize and change the landscape in pharmaceutical industry. Companies applying this new approach will have an important competitive advantage. To be successful in this approach it is not sufficient to buy such software. The important point is a close cooperation between the software provider, who needs to have an experience in the area of pharmaceutical technology and who needs to take into account the industrial in-house scientific expertise. The most efficient implementation can be realized with a strong in-house bottom-up and top-down support.

5. Acknowledgements

The authors want to thank the persons, companies and institutions, which allowed to develop, test and validate F-CAD as well as VES for solid dosage forms including *in-silico* processes such as the coating of tablets. Respecting confidentiality agreements only public available laboratory data are cited in this paper. In this context, the authors acknowledge the respective institutions and persons involved.

6. REFERENCES

1. PricewaterhouseCoopers PHARMA 2020 Virtual R&D, see: <http://www.pwc.com/extweb/industry.nsf/docid/705B658C95033AE8852575680022FC75>
2. Hotz, D., SWISS PHARMA SCIENCE DAY 2008, Keynote Lecture "Pharma 2020: Virtual R&D – Which path will you take?" SWISS PHARMA 10/08, 8–9, (2008).
3. Leuenberger, H., Lanz, M., Pharmaceutical Powder Technology – From Art to Science: The Challenge of FDA's PAT Initiative, *Advanced Powder Technol.* 16 p. 3–25 (2005).
4. Murad Rumman, Understanding of MCC_{rapid} as an excipient for DC – moving towards QbD, PhD Thesis 2009, University of Basel, Faculty of Science.
5. Orelli, Johannes Caspar von, Search for technological reasons to develop a capsule or a tablet formulation, 2005, PhD Thesis, University of Basel, Faculty of Science.
6. Leuenberger, H., and Puchkov, M., Invited Presentation, "How will the quality by design initiative affect formulation development and manufacturing?", R. P. Scherer Workshop, Frankfurt am Main, 19.6.2008
7. Maurer, L., Leuenberger, H., Application of Near Infrared Spectroscopy in the Full-Scale Manufacturing of Pharmaceutical Solid Dosage Forms, *Pharm. Ind.* 71, 672–678 (2009).
8. Maurer, L., Leuenberger, H., Terahertz pulsed imaging and near infrared imaging to monitor the coating process of pharmaceutical tablets, *International Journal of Pharmaceutics* 370, 8–16 (2009).
9. ICH Q8 Pharmaceutical Development, see e.g. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/16706804en.pdf>
10. Puchkov, M., SWISS PHARMA SCIENCE DAY 2008, Pharmaceutical Technology Lecture "Reasons and advantages of *in-silico* approach in design of robust formulations", SWISS PHARMA, 10/08, 10, (2008).
11. Leuenberger, H., Bonny, J.D., Kolb, M., Percolation effects in matrix-type controlled drug release systems, *Int. J. Pharm.*, 115, 217–224 (1995)
12. Leuenberger, H., The application of percolation theory in powder technology (Invited review), *Advanced Powder Technology* 10, 323–353 (1999)
13. Krausbauer, E., Puchkov, M., Betz, G., Leuenberger, H., Rational estimation of the optimum amount of non-fibrous disintegrant applying percolation theory for binary fast disintegrating formulation, *J. Pharm. Sci.* 97, 529–41 (2008).
14. Krausbauer, Etienne, Contributions to a science based expert system for solid dosage form design, 2007, PhD Thesis; University of Basel, Faculty of Science.
15. See: <http://www.cds.caltech.edu/conferences/1997/vecs/tutorial/Examples/Cases/777.htm>.
16. Frantz, S., The trouble with making combination drugs, *Nature Reviews Drug Discovery* 5, 881–882 (2006).
17. Leuenberger, H., Spray Freeze Drying – The Process of Choice for low water soluble Drugs? *J. Nanop. Res.*, 4, 111–119 (2002).
18. Pletzko, Matthias, Gefriertrocknung in der Wirbelschicht: Möglichkeiten und Grenzen für die Anwendung in der Pharmazie. 2006, PhD Thesis, University of Basel, Faculty of Science.
19. Martin, A.N., *Physikalische Pharmazie*, Editor: H. Leuenberger, 4. Auflage, 2002, mit Formelsammlung „Physpharm“ als CD-ROM.
20. Leuenberger, H., Pharmaceutical technology: Drug Delivery, formulation and process research, *Chimia*, 60, 40–45, 2006.
21. Leuenberger, H., Puchkov, M., Invited Presentation. "Virtual Equipment Simulators in pharmaceutical production – a novel tool for continuous education and personnel training", *Manupharma Summit 2007, Marcus Eavens Seminar*, 28.–30.3.2007, Monte Carlo, Monaco.
22. Leuenberger, H., Puchkov, M., Krausbauer, E. Betz, G. Manufacturing granules: Is the granulation end-point a myth? *Powder Technology*, 189, 141–148 (2009).

Die Entwicklung einer robusten Kühlkette – eine Gratwanderung zwischen den Anforderungen an die Produktstabilität und unvorhersehbaren Temperaturbelastungen auf dem Weg vom Hersteller zum Patienten*

Dr. Jürgen Sigg, Novartis Pharma AG, Pharmaceutical & Analytical Development (PHAD), PDU Parenteral Dosage Forms, Basel, Schweiz

Bei der Entwicklung eines leistungsfähigen, aber noch erschwinglichen Vertriebssystems für kühlkettenpflichtige Arzneimittel gilt es gleichzeitig den Anforderungen an die Produktstabilität und den tatsächlichen Belastungen der Logistikkette Rechnung zu tragen. Basierend auf den derzeitigen Erwartungen der Gesundheitsbehörden werden in diesem Artikel Stabilitätsprotokolle vorgestellt, aus denen sich ein so genanntes Transportkontrollstrategie-Dokument ableiten lässt. Anhand eines Beispiels wird gezeigt, wie man ein Umgebungstemperaturprofil der Vertriebskette erstellen kann. Im Weiteren werden einige spezifische Merkmale verschiedener Logistikkette skizziert. Beispiele häufiger Pannen illustrieren, dass neben der Qualifizierung des Vertriebssystems die Prozessumsetzung einschliesslich der angemessenen Schulung aller mit dem Transport befassten Mitarbeiter erfolgsentscheidend ist.

1 Einleitung

Mit dem wachsenden Marktanteil flüssiger Proteinformulierungen und Impfstoffe hat die Zahl zugelassener temperaturempfindlicher Arzneimittel in den letzten Jahren stark zugenommen. Diese müssen nicht nur kühl gelagert, sondern häufig auch in einer lückenlosen Kühlkette transportiert werden. Einige Insulinpräparate, Vakzine und biotechnologische Produkte müssen zusätzlich vor Frost geschützt werden, da selbst ein kurzzeitiges Einfrieren zu einer irreversiblen Denaturierung der Proteine und damit zum Wirkungsverlust führen kann.

Andererseits werden die Lieferketten infolge globalisierter Produktionsprozesse länger und komplexer. Erhöhte Sicherheitsanforderungen verursachen immer häufiger unvorhersehbare Verzögerungen bei der Abfertigung in Flughäfen und an Landesgrenzen. Aufgrund dieser wachsenden Komplexität befassen sich die behördlichen Inspektionen in zunehmendem Masse auch mit der pharmazeutischen Lieferkette [8]. 2004/2005 betrafen 43% aller kritischen und grösseren Mängel, die bei GDP-Inspektionen von der UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) beanstandet wurden, die Kontrolle und Überwachung der Lager- und Transporttemperaturen [23].

2 Vorschriften und Richtlinien

Obwohl der *PIC Guide on Good Manufacturing Practices (GMP)* bzw. der äquivalente EG-Leitfaden für die gute Herstellungspraxis in §1.3 die «zweckmässige Lagerung und Beförderung» [21] vorschreibt, enthält er keine weiteren Hinweise, wie diese Anforderung umgesetzt werden soll. Dies gilt auch für die Europäische Richtlinie 2001/83/EG Titel VII über den Grosshandelsvertrieb von Medikamenten [5]. Die Europäischen Leitlinien über gute Vertriebspraktiken (GDP) bei Humanarzneimitteln [6] fordern, dass «das von den Arzneimitteldistributoren (Grossisten) verwendete Qualitätssystem sicherstellen müsse, dass die Lagerbedingungen jederzeit, auch während der Transporte, eingehalten werden». Ausserdem empfehlen sie, dass «Arzneimittel, die kontrollierte Temperaturbedingungen bei der Lagerung erfordern, mit hierfür geeigneten, speziell eingerichteten Transportmitteln befördert werden sollen.» Der WHO-Entwurf revidierter GDPs [28] empfiehlt, dass «in Fällen, wo während des Transports spezielle Bedingungen erforderlich sind, die sich von den gegebenen Umgebungsbedingungen unterscheiden oder diese einengen (z. B. Temperatur, Feuchtigkeit), diese Bedingungen geschaffen, überwacht und protokolliert werden sollen.»

In ihrer revidierten Fassung von 2006 enthält die deutsche Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung [7] neu gesetzlich

* Vom Verfasser genehmigte Übersetzung aus dem Englischen von Ernst Grell, Basel. Für die Originalfassung des Artikels vgl. Sigg, J., Development of a cold distribution chain – the narrow path between product stability requirements and unpredictable temperature challenges on the journey to the patient, in: SWISS PHARMA 31 (2009) No. 5, p. 15–24.

bindende Anforderungen bezüglich des Transports von Medizinalprodukten.

Weitere einschlägige Informationen finden sich in *USP Kapitel <1079> 'Good Storage and Shipping Practices'* [26]. Dort werden Verfahren beschrieben, um geeignete Umgebungsbedingungen für die Lagerung einzelner Artikel aufrechtzuerhalten und die Unversehrtheit eines Präparats bis zu seiner Ankunft beim Kunden zu gewährleisten. Die in diesem Dokument angesprochenen Risiken umfassen neben Temperaturbelastungen auch Expositionen gegenüber Feuchtigkeit, Licht und Sauerstoff. Auf europäischer Seite liefert der *Guide to control and monitoring of storage and transportation temperature conditions for medicinal products and active substances* des Irish Medicines Board [10] hilfreiche Informationen.

Eine sehr wertvolle Richtlinie zu den Grundsätzen und Praktiken des Transports temperaturempfindlicher Arzneimittel und methodische Hinweise für die Entwicklung und Einführung spezieller Verpackungen und Systeme zum Schutz temperaturempfindlicher Produkte während des Transports stellt der *PDA Technical Report 39, 'Guidance for Temperature Controlled Medicinal Products'* [20] dar. Obwohl rechtlich nicht bindend, ist dieses Dokument von der US Pharmakopoekommission, der FDA, MHRA (UK) und Health

Canada als eine führende Leitlinie für die Praxis des Kühlkettenvertriebs anerkannt. Gesundheitsbehörden, die GMP- und GDP-Audits durchführen, verwenden es als Referenzdokument.

Wie in dieser Leitlinie ausgeführt, besteht ein Prozess zum Kühlkettenvertrieb aus folgenden Bausteinen:

- Umfassende Identifikation der Anforderungen, insbesondere Ermittlung der Produktstabilität, vertieftes Verständnis des Transportprozesses und der dabei vorherrschenden Bedingungen, sowie Definition einer geeigneten Verpackung zum Schutz vor Temperatureinflüssen.
- Entwicklung und insbesondere Qualifizierung des Kühlketten-Vertriebsystems.
- Umsetzung des Prozesses durch Erstellung der Qualitätssysteme und Ausbildung aller beteiligten Personen.

3 Produktstabilität

Selbst wenn strengste Vorsichtsmassnahmen während des Transports ergriffen werden, können Temperaturabweichungen von den für die Kühlung definierten Bedingungen nicht ganz vermieden werden. Dies gilt hauptsächlich für die Vorbereitung der Ware für den Versand, für Vorgänge beim Empfang der Produkte und ihrer Überführung in Kühlräume sowie bei der Handhabung der Produkte durch den Patienten oder das medizinische Personal. Es ist deshalb allgemein akzeptiert, dass der für den Transport tolerierbare Temperaturbereich ausserhalb der für die Langzeitlagerung vorgeschriebenen Bedingungen liegen kann.

Temperaturbelastungen müssen jedoch durch Stabilitätsdaten oder technische Daten abgedeckt sein, die beweisen, dass das Produkt nicht beeinträchtigt wird. Der Nachweis ist produktspezifisch zu erbringen, da kühl zu lagernde Artikel in ihrer Toleranz gegenüber kurzzeitiger Kälte- oder Wärmeexposition stark variieren können. Die Notwendigkeit, die Auswirkungen von Temperaturbelastungen zu evaluieren und zu prüfen, ob ein Kühlkettenversand für ein Kühlprodukt unbedingt erforderlich ist, wird in der *CPMP Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products* unter den *Product Particulars* [4] hervorgehoben. Diese empfiehlt, die Anweisung, das Produkt bei 2–8 °C zu versenden, nur in begründeten Ausnahmefällen zu verwenden.

Die Grundanforderungen für die Stabilitätsprüfung werden in der *ICH Guideline Q1A 'Stability Testing of New Drug Substances and Drug Products'* [9] dargelegt. In welchem Umfang Untersuchungen zur Definition der Transportbedingungen durchgeführt werden müssen, ist Gegenstand von Abschnitt 2.2.7 (*Storage Conditions*): «Ein Arzneimittel sollte unter Lagerbedingungen (mit angemessenen Toleranzen) evaluiert werden, die seine thermische Stabilität und, falls zutreffend, seine Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit sowie sein Potenzial für Lösungsmittelverluste prüfen. Lagerbedingungen und Untersuchungszeiträume sollten gross genug gewählt werden, um Aussagen über Lagerung, Versand und spätere Verwendung zu erlauben. (...) Daten von der beschleunigten Lagerbedingung und, falls erforderlich, von der intermediären Lagerbedingung können verwendet werden, um die Auswirkungen kurzzeitiger Abweichungen von den vorgeschriebenen Lagerbedingungen (wie sie auf dem Transportweg vorkommen können) zu untersuchen.»

Für kühl zu lagernde Arzneimittel werden weitere Wegleitungen zur Beurteilung potenzieller Belastungen während des Transports gegeben: «Kommt es innerhalb der ersten 3 Monate des Tests zu signifikanten Veränderungen, soll eine Diskussion über die Auswirkung kurzzeitiger Abweichungen von den vorgeschriebenen Lagerbedingungen – z. B. während des Versands oder des Handlings – geführt werden. Diese Diskussion kann gegebenenfalls durch eine weitere Prüfung einer einzelnen Charge des Produkts während weniger als 3 Monaten, aber mit häufigeren Prüfzeitpunkten als gewöhnlich, unterstützt werden. Es wird für unnötig erachtet, ein Produkt während bis zu 6 Monaten zu prüfen, wenn innerhalb der ersten 3 Monate eine signifikante Veränderung eingetreten ist.»

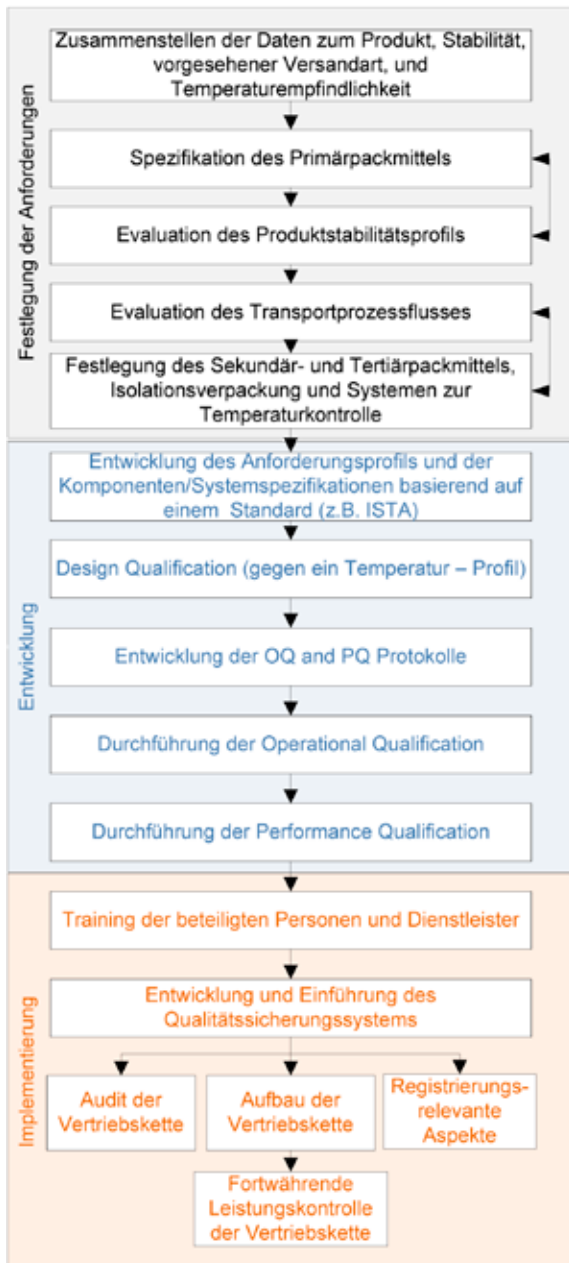


Fig. 2-1 Prozessfluss zur Entwicklung eines Kühlkettenvertriebsprozesses, modifiziert nach PDA Technical Report 39 [20]

Mit anderen Worten, wenn die Ergebnisse von Routineuntersuchungen zeigen, dass das Produkt sehr stabil ist, können weitergehende thermische Transportstudien entfallen.

Die – in der Zwischenzeit allerdings zurückgezogene – *FDA Draft Guidance for Industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products* [25] enthält wertvolle Informationen bezüglich Temperaturbelastungen und empfiehlt, «eine Untersuchung der Auswirkungen einer Temperaturabweichung, insbesondere für die Versand- und Lagerbedingungen in Betracht zu ziehen (...). Arzneimittel, die für Phasentrennung, Viskositätsverlust, Ausfällung und Aggregation anfällig sind, sollten unter solchen thermischen Bedingungen geprüft werden. Im Zuge der Stressprüfung sollte das verpackte Arzneimittel Temperaturzyklen ausgesetzt werden, wie sie mit hoher Wahrscheinlichkeit während des Vertriebs auftreten.

- Arzneimittel, die möglicherweise Temperaturabweichungen oberhalb des Gefrierpunkts ausgesetzt sind, werden in drei zweitägigen Zyklen bei Kühltemperatur (2–8°C), gefolgt von je zwei Tagen unter beschleunigten Lagerbedingungen (40°C) getestet.
- Arzneimittel, die Temperaturen unterhalb des Gefrierpunkts ausgesetzt sein können, werden in drei zweitägigen Zyklen bei Tiefkühltemperaturen (–10°C bis –20°C), gefolgt von je zwei Tagen unter beschleunigten Lagerbedingungen (40°C) geprüft. (...)

Alternativen zu diesen Bedingungen können bei angemessener Begründung akzeptabel sein.»

Diese Empfehlungen lassen sich dahingehend interpretieren, dass für kühl zu lagernde Produkte die für 2–8°C gültige beschleunigte Lagertemperatur (25°C/60% r.F.) statt 40°C – die beschleunigte Bedingung für die Lagerung bei kontrollierter Raumtemperatur – gewählt werden kann.

Der *PDA Technical Report 39* [20] empfiehlt zusätzlich eine kurzzeitige Belastungsstudie unter extremen Expositionsbedingungen, um potenziell auftretende Temperaturspitzen während des Transports bewerten zu können.

Lagerbedingung	Testbedingung
Kontrollierte Raumtemperatur (20–25°C)	1) –20°C während 2 Tagen 2) 60°C/75% r.F. während 2 Tagen
Kühlbedingungen (2–8°C)	1) –20°C während 2 Tagen 2) 40°C/75% r.F. während 2 Tagen
Tiefkühlbedingungen (–20 bis –10°C)	25°C/60% r.F. während 2 Tagen

Tab. 3-1 Studien zur Bewertung von kurzzeitigen Temperaturabweichungen

Nach Beendigung der Belastungs- und Temperaturwechselstudien sollten die Muster auf Langzeitstabilität bei der vorgesehenen Lagertemperatur gelegt werden, um zu verifizieren, dass das exponierte Produkt bis zum Ende der vorgesehenen Lagerzeit die erforderliche Produktqualität aufweist.

Biopharmazeutika sind häufig nicht nur gegenüber Frier/Tau-Stress, sondern auch gegenüber Scherbeanspruchung empfindlich. Daher sollte man die Transportstudien für Flüssigprodukte mit einem Schütteltest ergänzen, der die Scherbeanspruchung simuliert, welcher das Produkt beim Transport erwartungsgemäss ausgesetzt ist.

Die Analysemethoden sollten so gewählt werden, dass jede Veränderung des Produkts bezüglich seiner chemischen (Gehalt, verwandte Substanzen und Abbauprodukte, Aggregate) und biologischen Wirksamkeit sowie seiner physikalischen Eigenschaften (Freisetzungsgeschwindigkeit, sichtbare und subvisuelle Partikel, Aussehen, Unversehrtheit des Primärpackmittels) beurteilt werden kann. Es sind die validierten stabilitätsindizierenden Verfahren anzuwenden. Die Ergebnisse sollten keine signifikanten Änderungen zeigen und sollten die im voraus festgelegten Spezifikationen am Ende der Haltbarkeitsfrist erfüllen. Obwohl einige Autoren dazu neigen, ICH-Definitionen für signifikante Veränderungen [9] zu verwenden, um das Limit für einen akzeptablen Abbau festzulegen [16], wird empfohlen, auf produktspezifischer Basis bedeutend strengere Kri-

terien festzulegen, die gewährleisten, dass das Produkt während seiner gesamten Haltbarkeitsdauer innerhalb seiner Spezifikationen bleibt. Bei Gefrier-/Tau-Zyklen flüssiger parenteraler Produkte sollte zusätzlich die Dichtigkeit des Behälters und Verschlusses überprüft werden, um sicherzustellen, dass das Packmittel nicht durch die Tiefkühlbedingungen beschädigt wurde.

Falls eine signifikante Veränderung eintritt, können die kurzzeitigen Temperaturexpositions- und/oder Temperaturwechseltests unter milderer Bedingungen wiederholt werden. Durch Untersuchung von zu verschiedenen Zeitpunkten gezogenen Mustern kann man die maximal vom Produkt tolerierte Temperaturbelastung und/oder Zeitspanne ermitteln. Je nach Ergebnis kann eine verbesserte Versandmethode (z. B. Expressversand, besser schützende Verpackung) erforderlich werden.

Wenn grössere Veränderungen selbst bei geringeren Temperaturexkursionen auftreten, kann man die Haltbarkeitsdauer verkürzen, um mehr potenzielle Temperaturexkursionen zu erlauben. Zur Vermeidung allzu restriktiver Einschränkungen für die Transportbedingungen sind detaillierte Informationen über die notwendigen Zeiten bei Umgebungstemperatur für die routinemässige Verarbeitung bzw. Versand und eine realistische Einschätzung der im Rahmen der aktuellen Lieferkette fast unvermeidlich zu erwartenden Belastungen unabdingbar. Der Zeitbedarf für die Verarbeitung ausserhalb 2–8°C sollte vom Punkt an berechnet werden, an dem die Muster für die Freigabeanalytik gezogen werden. Dieser kann abschliessende Prozessschritte wie die visuelle Kontrolle von Parenteralia (falls Freigabemuster gezogen und separat kontrolliert wurden) sowie die Etikettierung und Sekundärverpackung einschliessen. Um

Prozessschritt	Temperatur	Dauer (normale Produktion ohne Zwischenfälle)	Potenzieller Zeitaufwand für Massnahmen bei Abweichungen
Visuelle Inspektion inkl. 4 h Aufwärmzeit auf Raumtemperatur	25°C	8 h	8 h (erneute Inspektion bei qualitätsrelevanten Abweichungen)
Etikettierung, Verblisterung, Sekundärverpackung	25°C	12 h	12 h
Kommissionierung für Transport, gegebenenfalls Teilung einer Palette	25°C	4 h	4 h
Transport zu den ausländischen Niederlassungen: Lade- und Entladevorgang (je 2 h)	25°C	4 h	
Transport zum Grossisten: Lade- und Entladevorgang (je 2 h)	25°C	4 h	
Transport zur öffentlichen Apotheke: Lade- und Entladevorgang (je 2 h)	25°C	4 h	
Abholung durch den Kunden	30°C	6 h	
Anwendung des Produkts	25°C	1 Tag	
Temperaturbelastung während der Transportsegmente	15°C –5°C		3 Tage 3mal bis zu 1 Tag

Tab. 3-2 Beispiel: Erwartete Raumtemperaturexposition für ein parenterales Produkt XYZ

Abschreibungen infolge vorzeitigem Verbrauch der für das Produkt zugelassenen Umgebungszeit zu vermeiden, gilt es nicht nur die Durchlaufzeit bei einer routinemässigen Produktion, sondern auch mögliche Abweichungen, die zusätzliche Aktivitäten erfordern, vorhersehbare Verzögerungen sowie moderates menschliches Versagen in Rechnung zu stellen.

Die Erfahrung zeigt, dass sich die meisten Temperaturabweichungen während des Kühltransports nur wenig ausserhalb des Bereichs von 2–8°C bewegen. Deshalb ist ein Testsegment bei einer mittleren Temperatur (z. B. 15°C) in Betracht zu ziehen, um solche Belastungen abzudecken, ohne dass ein allzu grosser Teil der Haltbarkeitsfrist verbraucht wird.

In dem in Tab. 3-2 angegebenen Beispiel wäre die zu erwartende Temperaturbelastung 3 Tage bei 15°C, 3 Tage bei 25°C, und 6 Stunden bei 30°C, sowie dreimaliges versehentliches Einfrieren von bis zu 1 Tag Dauer.

Die Daten aus Lagerstabilität, Stabilität bei erhöhten Temperaturen, kurzfristigen Temperaturabweichungen und Temperaturwechseltests liefern die Informationen, die für die Vorhersage der Auswirkungen von Temperaturbelastungen auf die Qualität des Arzneimittels während des Vertriebs erforderlich sind.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich ein so genanntes Transportkontrollstrategie-Dokument erstellen. Dieses definiert die akzeptablen Temperaturabweichungen und deren maximale Dauer, innerhalb derer die Produktqualität am Ende der Haltbarkeitsfrist nachweislich nicht negativ beeinflusst wird. Somit liefert dieses Dokument auch Anhaltspunkte dafür, ab wann fallspezifische Untersuchungen zur Auswirkung etwaiger weiterer Temperaturbelastungen infolge von Pannen während des Vertriebs erforderlich wären. Es liegt auf der Hand, dass für jedes Produkt aufgrund seiner spezifischen Stabilitätsdaten ein eigenes Transportkontrollstrategie-Dokument erstellt werden muss. Die im Transportkontrollstrategie-Dokument enthaltenen Informationen werden in der Regel betriebsintern gehalten, um zu vermeiden, dass die für unvorhergesehene Ereignisse eingebauten Sicherheitsmargen als Freibrief für eine grosszügige Gestaltung von Routineoperationen verstanden und somit vorzeitig aufgebraucht werden.

Temperaturbereich	maximal zu tolerierende Verweilzeit
< -20°C	nicht anwenden
-20–2°C	2 Tage
2–8°C	bis Ablaufdatum
8–25°C	6 Tage
25–40°C	2 Tage
> 40°C	nicht anwenden

Tab. 3-3 Beispiel eines Transportkontrollstrategie-Dokuments [20]

Das obige Beispiel wurde für ein bei 2–8°C zu lagerndes Produkt erstellt, das sich in allen Studien zu Temperaturabweichung und -wechseln gemäss PDA Technical Report 39 (Temperaturbelastungen nach FDA, Temperaturwechselstudien nach PDA) als stabil erwies.

Beurteilung von Abweichungen über die mittlere kinetische Temperatur (MKT)

Die Beurteilung von kurzzeitigen Temperaturfluktuationen durch Berechnung der mittleren kinetischen Temperatur wird oft bei Produkten angewandt, die bei kontrollierter Raumtemperatur zu lagern sind. Dieses Verfahren wird jedoch für kühl zu lagernde Produkte nicht immer akzeptiert. Ein Leitfaden des Irish Medicines Board [10] erklärt ausdrücklich, dass für Produkte, die eine Kühlschrankschlagerung erfordern, die Anwendung des MKT-Konzepts nicht angebracht sei. Der Grund dafür mag in der Erfahrung liegen, dass die Stabilität insbesondere von Proteinen bei Temperaturerhöhungen oft bedeutend schlechter ist, als aufgrund der Arrhenius-Gleichung anzunehmen wäre.

4 Entwicklung und Wahl eines leistungsfähigen temperaturkontrollierten Transportsystems

Je nach Jahreszeit und dem gewählten Transportweg können sich die Umgebungsbedingungen, denen das Arzneimittel beim Transport ausgesetzt ist, stark unterscheiden. Selbst zu einer gegebenen Jahreszeit variieren oft die klimatischen Bedingungen von Land zu Land oder sogar innerhalb eines Landes erheblich.

Auf Grundlage der ermittelten Stabilitätsdaten und der zu erwartenden Umgebungsbedingungen kann eine Risikobeurteilung für den Kühlkettentransport vorgenommen werden. Aus dieser Risikobeurteilung lässt sich dann die bestgeeignete Versandart ableiten. Die Wahl beruht in erster Linie auf der erforderlichen Temperaturkontrolle, der Materialmenge pro Sendung und dem Transportweg (Land, See, Luft oder eine Kombination von diesen). Auch die Transitzeiten und –orte gilt es dabei zu berücksichtigen.

In jüngster Zeit haben sich isolierte Versandbehälter etabliert, die in verschiedenen Grössen – von sehr kleinen Boxen für den Versand von einzelnen Arzneimittelpackungen bis zu Grosscontainern, die in Flugzeugfrachträume passen – im Handel verfügbar sind. Es werden Systeme mit aktiver oder passiver Kühlung angeboten:

- Aktive Systeme mit aktiver Temperaturkontrolle, z. B. Luft-/Seefrachtcontainer oder Kühl-LKWs. Diese Systeme haben den Vorteil, dass sie auf Temperaturschwankungen reagieren, ein grosses Fassungsvermögen besitzen und fast ausnahmslos mit einer integrierten Datenaufzeichnung ausgestattet sind. Andererseits können infolge des grossen Fassungsvermögens Pannen hohe Kosten verursachen. Während des Transports können Spezialeinrichtungen erforderlich sein und die Lebensdauer der Batterien ist oft beschränkt. Häufig wird Trockeneis als Kühlmittel verwendet, was durch Freisetzung von Kohlendioxid eine Gefahrenquelle für das Personal darstellt, insbesondere wenn die Container unterwegs neu beschickt werden müssen.
- Passive Systeme, d. h. ohne aktive Temperaturkontrolle. Häufig werden mit Polystyrol oder Polyurethan isolierte Boxen mit oder ohne Kühlmittel eingesetzt. Als Kühlmittel werden Kühlelemente wie eutektische Platten oder Kühlakkus verwendet, um die erforderliche Innentemperatur aufrechtzuerhalten. Sie sind in einer Vielzahl von Grössen erhältlich und relativ kostengünstig. Die Kühlelemente erfordern jedoch ein hohes Mass an Kontrolle. Insbesondere ist die Temperatur, auf die sie vorgekühlt werden, sowie die anschliessende Konditionierungsprozedur genau einzuhalten.

4.1 Erstellen von Umgebungstemperaturprofilen zur Qualifizierung von Versandsystemen

Grundlage für die Qualifizierung von Systemen, die eine definierte Temperatur während des Transports aufrechterhalten müssen, ist ein Umgebungstemperaturprofil, das für die Transportbedingungen typisch ist. Es enthält folgende Elemente:

- Voraussichtliche Temperaturen während des Versands.
- Extremwerte am Ausgangsort, unterwegs und am Zielort, da diese die Wirksamkeit des temperaturkontrollierten Verpackungssystems oft am heftigsten auf die Probe stellen.
- Jahreszeitliche Abweichungen (Winter/Sommer).
- Gesamtdauer des Transports.
- Transportwege und –modi (Nachttransport, Luftfracht, LKW, internationaler Versand).
- Dauer, Temperatur und Handling an verschiedenen Zwischenstationen oder Abfertigungspunkten entlang des Transportwegs.

Am einfachsten gliedert man die vorgesehene Transportroute einschliesslich aller Zwischenhalte und potenziellen Routenänderungen in einzelne Grundsegmente auf, so dass sich jedem Segment die voraussichtliche Dauer und der zu erwartende Temperaturbereich zuordnen lässt. Die Temperaturdaten können aus verschiedenen Quellen gewonnen werden, z. B. von früheren oder aktuellen Transporten mit Überwachung der Aussentemperatur. Frachtfüh-

rer, Fluggesellschaften, LKW-Spediteure oder Logistikunternehmen können mitunter auch solche Rohdaten liefern. Historische Daten, insbesondere Informationen über Extremwerte sind von mete-

Transportschritt	Benötigte Zeit	Erwartete Temperatur (Extremwert der ersten drei Januarwochen)
Verpackung für Versand	6 h	25°C
LKW-Verlad	2 h	-11°C
Transport zum Frankfurter Flughafen (Kühl-LKW)	6 h	2-8°C
Zwischenlagerung bis zur Bereitstellung für den Flug	24 h	2-8°C
Bereitstellung der Ware auf dem Vorfeld des Frankfurter Flughafens. Ankommender Flug hat 6 h Verspätung.	10 h	-16°C
Flug nach Singapur	12 h	2-10°C (keine Tiere an Bord) 18°C (Tiere an Bord)
Entladung	1 h	33°C
Warten auf Anschlussflug (Ware nicht als kühlkettenpflichtig erkannt, deshalb keine Kühlung)	20 h	25°C
Bereitstellung auf dem Vorfeld des Flughafens von Singapur	4 h	33°C
Flug nach Sydney	7 h	2-10°C (keine Tiere an Bord) 18°C (Tiere an Bord)
Zollabfertigung (bis 1 Tag Verzögerung möglich, falls es Probleme mit der lokalen Zollabfertigung gibt)	6 h	45°C
Bereitstellung für Abholung mit LKW	24 h	2-8°C
Transport zum Grosshändler	5 h	2-8°C
Lade-/Entladevorgänge 2*2 h	4 h	45°C

Bereitstellung der Klimadaten: www.weatheronline.co.uk

Tab. 4-1 Beispiel: Temperaturprofil für einen Transport von Basel nach Sydney im Januar

Verpackungsrouten- oder Segment	Dauer des Segments	Temperaturbereich Winter	Temperaturbereich Sommer
Kommissionieren und Verpacken	1-6 h	15-25°C	22-30°C
Palletieren für Abholung / Rampenverlad	2-3 h	15-25°C	22-30°C
Laden/Transit zur Verteilstelle	1-6 h	15- -10°C	22-50°C
Entladen/Verteilen/Verweilzeit	1-4 h	15-25°C	22-30°C
Laden / Transit zum regionalen Logistik-Drehkreuz	4-12 h	15- -10°C	22-50°C
Entladen/Verteilen/Verweilzeit	1-4 h	15-25°C	22-30°C
Laden / Transit zur Bestimmungsort	1-12 h	15- -10°C	22-50°C
Entladen/Verteilen/Verweilzeit	1-4 h	15-25°C	22-30°C
Laden / Transit zur Lieferadresse	1-12 h	15- -10°C	22-50°C
Entladen am Bestimmungsort vor dem Auspacken	1-4 h	15-25°C	22-30°C

Tab. 4-2 Belastungsprofile nach ISTA Guide 5B [11, 14]

orologischen Websites wie z. B. www.weatheronline.co.uk oder www.noaa.gov abrufbar. Tabelle 4-1 zeigt das Beispiel eines Versands von der Schweiz nach Australien (künstliches Konstrukt, unter Annahme von mehreren Fällen menschlichen Versagens).

Bei Verwendung real gemessener Transporttemperaturen lassen sich Worst-case-Bedingungen ermitteln, indem man zum Mittel der gesammelten Sommertemperaturprofile drei Standardabweichungen addiert und vom Mittel der gesammelten Winterdaten drei Standardabweichungen subtrahiert.

Verschiedene Organisationen haben Temperatur-Prüfzyklen entwickelt, die ebenfalls als Grundlage dienen können. Beispiele für solche Zyklen sind die Prüfverfahren 5B und 7D der *International Safe Transit Association (ISTA)* [11, 12], *ASTM (American Society for Testing and Materials) Standard Test Method D3103-07* [2] oder *Cold Chain Committee (C3) Guidance Document 'Insulated Shipping Containers'* [3]. Keiner dieser Zyklen deckt alle potenziellen Probleme einer gegebenen Transportkette ab (vor allem nicht den Zeitbedarf sehr komplexer Lieferketten), aber alle sind als Grundlage für eigene Prüfzyklen geeignet. Die Tests sollten anhand des zu erwartenden realen Temperaturprofils überprüft und gegebenenfalls angepasst werden.

4.2 Elemente der Transportkette – spezifische Probleme

4.2.1 Lufttransport

Um die Verweilzeiten von Flugzeugen am Boden so kurz wie möglich zu halten, wird Frachtgut in der Regel bis zu drei Stunden vor dem geplanten Abflug auf dem Vorfeld bereitgestellt [15]. Während dieser Zeit ist es voll der Witterung ausgesetzt. Dasselbe gilt für Zwischenaufenthalte, wenn auf einen Anschlussflug umgeladen werden muss. Bei Flugverspätungen kann sich die Verweildauer in einer nicht kontrollierten Umgebung weiter verlängern. Nur in Schlechtwetterperioden werden die Container mit einer Plane abgedeckt. Sendungen werden mitunter aufgeteilt, um den Flugzeugfrachtraum optimal zu nutzen. Ausserdem können Teile der Güter umgeleitet werden, wenn die verfügbare Frachtkapazität im Falle von hohem Passagier- und Reisegepäckaufkommen geringer als erwartet ist.

Die Temperaturen im Frachtraum des Flugzeugs können je nach Anforderungen der Ladung (z. B. Transport von lebenden Tieren) vom Piloten auf Werte zwischen ca. 2°C und 18°C eingestellt werden. Je nach dem gewählten Frachtraum können sich die Temperaturen jedoch sogar zwischen -6°C und 30°C bewegen [13]. Wird das Flugzeug für längere Zeit in sehr kalten bzw. heissen Gegenden abgestellt, kann dies zu weiteren unerwarteten Kälte- oder Hitzeinflüssen auf die Fracht führen [1]. Wegen der Freisetzung von Kohlendioxid werden mit Trockeneis gekühlte Güter nicht akzeptiert, wenn gleichzeitig Tiere transportiert werden; dies kann Umbuchungen auf spätere Flüge zur Folge haben.

Nicht alle Flughäfen verfügen über Kühllager für verderbliche Güter oder über getrennte (abschliessbare) Räume für die sichere Lagerung hochwertiger Produkte.

IATA, die Dachorganisation der meisten kommerziellen Fluggesellschaften, hat begonnen, den spezifischen Anforderungen der Pharmabranche Rechnung zu tragen, obwohl kühlkettenpflichtige Medizinalprodukte weniger als 0,05% ihres Umsatzes ausmachen [18]. Anfang 2008 berief IATA zusammen mit Vertretern der Pharmaindustrie eine «Time and Temperature Task Force» ein, um ein Qualitätsmanagementsystem zu schaffen und gemeinsame Normen zwischen Luftfrachtgesellschaften und der pharmazeutischen Industrie zu vereinbaren [22]. Die Institution entwickelt und implementiert heute spezielle Richtlinien zur Sicherstellung der Qualität und Wirksamkeit von transportzeit- und temperaturempfindlichen Arzneimitteln auf dem Transportweg.

Neben den Temperaturbelastungen sollten bei der Beurteilung der Produktstabilität während des Lufttransports auch die Auswirkungen der Druck- und Strahlungsverhältnisse in der Umgebung berücksichtigt werden.

Transportszenario (Klima an Versand- und Zielort)	Konstante Temperatur Test		Zu testender Temperaturzyklus
	Aussen- temperatur	Dauer	
1 (gemässiger Sommer / gemässiger Sommer)	20 °C	48 h	12 h bei 20 °C, dann 6 h bei 40 °C, dann 12 h bei 20 °C, dann 6 h bei 40 °C, dann 12 h bei 20 °C.
2 (gemässiger Sommer / Sommer) oder (Sommer / gemässiger Sommer) oder (Sommer / Sommer)	20 °C	48 h	12 h bei 25 °C, dann 6 h bei 45 °C, dann 12 h bei 25 °C, dann 6 h bei 45 °C, dann 12 h bei 25 °C.
3 (gemässiger Winter / gemässiger Winter)	20 °C	48 h	12 h bei 20 °C, dann 4 h bei -5 °C, dann 12 h bei 20 °C, dann 4 h bei -5 °C, dann 16 h bei 20 °C.
4 (gemässiger Winter / Winter) oder (Winter / gemässiger Winter) oder (Winter / Winter)	20 °C	48 h	12 h bei 20 °C, dann 4 h bei -10 °C, dann 12 h bei 20 °C, dann 4 h bei -10 °C, dann 16 h bei 20 °C.
5 (gemässiger Winter / gemässiger Sommer) oder (gemässiger Sommer / gemässiger Winter)	20 °C	48 h	12 h bei 20 °C, dann 4 h bei -5 °C, dann 12 h bei 20 °C, dann 6 h bei 40 °C, dann 14 h bei 20 °C.
6 (Sommer / gemässiger Winter) oder (gemässiger Winter / Sommer)	25 °C	48 h	12 h bei 25 °C, dann 4 h bei -5 °C, dann 12 h bei 20 °C, dann 6 h bei 45 °C, dann 14 h bei 25 °C.
7 (Winter / gemässiger Sommer) oder (gemässiger Sommer / Winter)	20 °C	48 h	12 h bei 20 °C, dann 4 h bei -10 °C, dann 12 h bei 20 °C, dann 6 h bei 40 °C, dann 14 h bei 20 °C.
8 (Winter / Sommer) oder (Sommer / Winter)	25 °C	48 h	12 h bei 20 °C, dann 4 h bei -10 °C, dann 12 h bei 25 °C, dann 6 h bei 45 °C, dann 14 h bei 25 °C.

Tab. 4-3 Umwelt-Testprogramme gemäss Vorschlag der C3 [3, 27]

In grossen kommerziellen Flugzeugen wird der Druck in der Regel bei rund 750 mbar gehalten, was einer Höhe von 2500 m über dem Meeresspiegel entspricht. Der Frachtraum kleinerer Zubringerflugzeuge wird nicht druckbeaufschlagt, so dass der Druck bis auf 550 mbar absinken kann. Die Auswirkungen von Druckabfällen auf das Arzneimittel, insbesondere auf die Dichtigkeit von teilweise beweglichen Verschlüssen wie z.B. den Kolbenstopfen von vorgefüllten Injektionspritzen, sollten daher untersucht werden.

Bei Sicherheitskontrollen vor dem Start wird das Produkt geröntgt, und während des Fluges können, insbesondere in Zeiten mit erhöhter Sonneneruptionstätigkeit, weitere Strahlenbelastungen hinzukommen. Deshalb sollte die Strahlungsempfindlichkeit des Arzneimittels geprüft werden. Neben empfindlichen chemischen Verbindungen können insbesondere Proteine und Peptide, Gewebe, Zellen oder Tissue-Engineering-Produkte betroffen sein.

4.2.2 Transporte zwischen verschiedenen Klimazonen

Falls verschiedene Verpackungskonfigurationen für Sommer- und Wintertransporte definiert wurden, stellt sich bei weltweiten Transporten die Frage, welche Variante zu wählen sei. Die Erfahrung zeigt, dass abgehende Transporte in den meisten Fällen gut kontrolliert werden können, während durch Zollformalitäten oder Missverständnisse beim Empfang verursachte Verzögerungen am Zielort nicht immer vermeidbar sind. Es ist deshalb vorzuziehen, die auf den Zielort zugeschnittene Verpackung zu wählen und zusätzliche Vorsichtsmassnahmen zu ergreifen, um das Arzneimittel während des abgehenden Transports zu schützen.

4.2.3 Grossisten und öffentliche Apotheken

Während der Hersteller grundsätzlich für den Kühlkettenvertrieb bis zur Anwendung beim Patienten verantwortlich ist, sind die Vertriebschritte jenseits des Grosshandels dem Einfluss des Pharmaunternehmens entzogen.

Für den Transport kühlkettenpflichtiger Güter in kleinen Mengen werden meist Isolierbehälter mit (gefrorenen) Kühlakkus verwendet. Frostempfindliche Produkte dürfen nicht in direkte Berührung mit den Kühlakkus kommen, da diese Temperaturen unter dem Gefrierpunkt aufweisen können. Grossisten sollten deshalb darauf aufmerksam gemacht werden, ihre Versandbehälter mit Abteilungen oder Trennelementen auszurüsten, um den Kontakt des Produkts mit den temperaturstabilisierenden Materialien wie Kühlakkus oder eutektischen Platten zu verhindern. Gesundheitsbehörden erwarten, dass die Temperatur zumindest mit einem beigelegten Minimum/Maximum-Thermometer überwacht wird. Wichtig ist es auch, den Empfänger zu instruieren, Produkte, die in Isolierbehältern geliefert wurden, vor der Lagerung auszupacken. Werden Kühlelemente enthaltende Isolierboxen in den Kühlschrank gestellt, kann die Innentemperatur der Packung bis unter den Gefrierpunkt absinken [10] und so eventuell das Produkt schädigen.

Es darf davon ausgegangen werden, dass die Güter nach dem Empfang unverzüglich in die für die Lagerung erforderliche Umgebung verbracht werden. Dies sollte höchstens zwei Stunden beanspruchen, was der z.B. von den US-amerikanischen Vorschriften zur Guten Vertriebspraxis [26] definierten maximalen Zeit entspricht. Diese Empfehlung wird normalerweise von den Pharma-Grossisten berücksichtigt, indem sie kühlkettenpflichtige Produkte nur während der üblichen Geschäftszeiten ausliefern. Öffentliche Apotheken müssen einen Arzneimittelkühlschrank, z.B. nach Norm DIN 58345, besitzen. Diese Geräte stellen einen Temperaturbereich von 2–8 °C bei einer Umgebungstemperatur von 10–35 °C sicher und besitzen Alarmvorrichtungen, die Temperaturabweichungen oberhalb oder unterhalb des Betriebsbereichs anzeigen.

4.2.4 Die letzte Meile – die Lieferung an den Patienten

Was den Qualitätsaspekt betrifft, so stellt das Schicksal des Produkts vom Zeitpunkt des Abholens in der öffentlichen Apotheke an wohl die Phase mit den schwersten potenziellen Temperaturbelastungen in der gesamten Lieferkette dar. Diesem Umstand sollte man bei der Entwicklung geeigneter Stabilitätsprogramme Rechnung tragen.

Sehr empfindliche Arzneimittel werden dem Kunden am besten in Isolierbehältern z.B. unter Verwendung von Kühlakkus als Kühlmittel ausgehändigt. Solche Systeme sind im Handel erhältlich und werden oft vom Pharmaunternehmen bereitgestellt.

Eine eingehende Instruktion des Patienten in der richtigen Handhabung des Kühlprodukts lässt Abweichungen von der Kühlkette am ehesten vermeiden bzw. gering halten. Dazu gehört der Ratschlag, das Arzneimittel erst kurz vor dem Arzttermin in der Apotheke abzuholen, um sicherzustellen, dass das Produkt so lange wie möglich unter kontrollierten Bedingungen im Kühlschrank der Apotheke aufbewahrt wurde. Eine Lagerung in Haushaltskühlschränken sollte nur für Produkte empfohlen werden, die nicht empfindlich auf Temperaturen unter dem Gefrierpunkt reagieren. Infolge der fehlenden Luftzirkulation und der Veränderbarkeit der Temperaturein-

stellung kann hier die Innentemperatur mindestens zwischen 0 und 10°C schwanken. Falls das Produkt mit der Verdampferplatte oder der Kühlschlange in Berührung gelangt, kann es zum Einfrieren des Arzneimittels kommen [24].

5 DQ/OQ/PQ des temperaturkontrollierten Transports

Aus den oben beschriebenen Produktstabilitätsdaten und Profilen der zu erwartenden Umgebungstemperaturen leiten sich die Anforderungen an die Robustheit und Leistungsfähigkeit des Temperaturschutzes ab. Dies ist die Grundlage zur Wahl eines geeigneten Transportsystems und einer adäquaten Verpackung. Es ist nicht unüblich, je nach Versanddestinationen verschiedene Transportsysteme oder Verpackungskonfigurationen zu definieren und ausserdem eine Sommer- bzw. Winterkonfiguration auszuarbeiten.

Die Ausführung der gewählten Versandkonfiguration wird in der Design Qualification (DQ) qualifiziert, um sicherzustellen, dass die funktionellen Anforderungen mit diesem System erfüllt werden. Die Qualifizierung sollte die erwartete Dauer sowie das Umgebungstemperaturprofil umfassen. Ferner sollte sie die erforderliche Menge, Temperaturkonditionierung und Lokalisierung des Kühlmittels bzw. Klimatisierungssystems mit minimaler sowie maximaler Beschickung (d.h. minimaler und maximaler thermischer Masse) einschliessen. Auch sollte in diesem Schritt die Lokalisierung der routinemässigen Temperaturüberwachungsvorrichtungen festgelegt werden.

Die Operational Qualification (OQ) erfolgt in der Regel im Labor, indem die gewählte Transportkonfiguration dem Umgebungstemperaturprofil unterworfen wird, welches bezüglich Temperatur und Dauer den Worst-case-Bedingungen entsprechen soll. Die Prüfung soll die aktuellen Beladungsbedingungen und -konfigurationen einschliesslich der minimalen und maximalen Konfigurationen widerspiegeln. Die Qualifizierung kann entweder mit dem Produkt selbst oder mit einem Ersatzprodukt mit vergleichbarer thermischer Masse durchgeführt werden. Das Frachtgut sollte an ausreichend vielen Stellen mit Temperaturfühlern überwacht werden, damit jede Temperaturveränderung innerhalb der Sendung entdeckt wird.

Die Performance Qualification (PQ) besteht als letzter Qualifizierungsschritt in wiederholten Feldversuchen zum Transport und dient dem Nachweis, dass der Prozess effektiv und reproduzierbar ist. Da sich Transportbedingungen im Lauf der Zeit ändern können, sollte die PQ in bestimmten Intervallen verifiziert werden.

Weitere Hinweise und Punkte, die es bei den Qualifizierungsprotokollen zu beachten gilt, sind in [20] zu finden.

Transportprozesse lassen sich nur qualifizieren, nicht aber validieren, da es in der realen Welt nicht möglich ist, alle Parameter zu kontrollieren, die den Prozess beeinflussen können (z. B. Wetterbedingungen, Verzögerungen, mechanische Pannen). Ein qualifizierter Prozess kann sich im Lauf der Zeit ändern. Deshalb wird eine angemessene Überwachung des aktuellen Versandprozesses in regelmässigen Abständen empfohlen, um abzuklären, ob allfällige Korrekturmaassnahmen ergriffen werden müssen.

6 Prozessimplementierung

Die Qualitätsmanagementsysteme von Speditionen sind oft noch nicht so hoch entwickelt wie die von Pharmaunternehmen [15]. Gegenseitiges Verständnis für die Bedürfnisse des Partners und die Qualitätsanforderungen für pharmazeutische Produkte sind grundlegend wichtig, um einen hohen Qualitätsstandard bei gleichzeitig hoher betrieblicher Effizienz und geringen Kosten zu erreichen. Eine enge und langdauernde Zusammenarbeit zwischen Pharmaherstellern und Transportunternehmen kann zusätzlich dazu beitragen, die Qualitätsstandards zu verbessern.

Die beauftragten Transportunternehmen sollten in das Qualitätssystem der Pharmafirma integriert werden, und es sollten Qualitätssiche-

rungsabkommen abgeschlossen werden, wie sie im Falle der Rohstofflieferanten heute bereits üblich sind und der guten Praxis entsprechen. Spediteure arbeiten häufig mit Subunternehmern zusammen, um sich besser an die ständig wechselnden Frachtvolumina anpassen zu können. Dieser Umstand sollte in den Verträgen speziell berücksichtigt werden, da Subunternehmer bisher oft nicht optimal in das Qualitätsmanagementsystem des Frachtführers integriert wurden.

Um sicherzustellen, dass die beauftragten Transportunternehmen ihre Qualitätsmanagementsysteme aktiv umsetzen, empfiehlt es sich, regelmässige Audits durchzuführen.

Ein Schlüsselement bei der Umsetzung des Prozesses stellt neben der Ausarbeitung der Standardarbeitsanweisungen (SOP) die Schulung aller in der Transportkette involvierten Personen dar. Einige Beispiele, die zeigen, was schief laufen kann, werden nachfolgend beschrieben.

LKW-Transporte

Die für den Transport vorgeschriebene Temperatur wird in LKWs in der Regel durch aktive Luftkonditionierung im Laderaum erzeugt, während die Ladung nicht oder nur minimal isoliert ist. Deshalb kommt der korrekten Einstellung des LKW-Kühlraums erhöhte Bedeutung zu. Die Spezifikation 2–8°C wird oft dahingehend fehlerhaft interpretiert, dass der Temperatur-Sollwert zwischen diesen beiden Extremen wählbar sei. Die Hysterese der aktuellen Temperatur ist entweder nicht bekannt oder wird vernachlässigt. Ausserdem wird das Kühlaggregat manchmal in einem treibstoffsparenden «Eco-Mode», statt kontinuierlich, betrieben, was zur Folge hat, dass die Temperaturhysterese den erwünschten Bereich weit überschreitet.

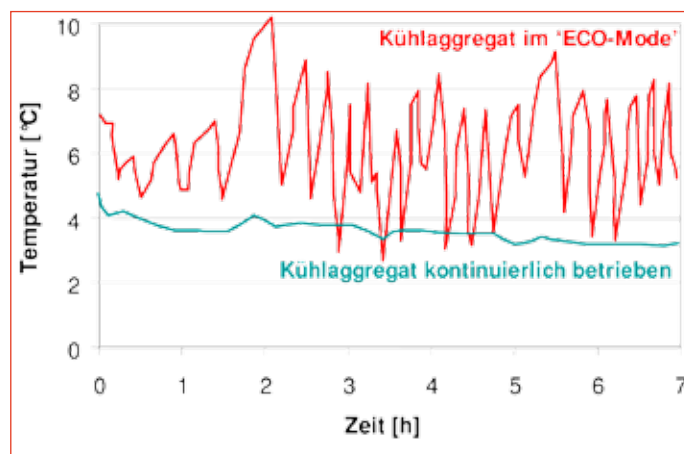


Fig. 6-1 Typisches Temperaturmuster in LKW-Kühlräumen bei zyklischer bzw. kontinuierlicher Betriebsart

Das korrekte Beladen des Frachtraums ist entscheidend wichtig, um die Temperatur des Produkts im definierten Bereich zu halten. Die wichtigste Aufgabe des Kühlsystems besteht darin, die durch die Isolationswände des Frachtraums eingedrungene Wärme abzuführen. Die Beladung entlang der Mittellinie unter Wahrung eines Abstands zwischen Wänden und Produkt verhindert die Wärmeleitung von den Wänden zum Produkt. Dadurch kann der Luftstrom die Wärme abführen, die durch die Wände eingedrungen ist. Ausserdem ist es notwendig, einen mindestens 30 cm hohen Luftraum oberhalb der Ladung freizulassen, um eine ausreichende Luftzirkulation bis zur Rückseite des LKWs zu ermöglichen. Es wurde nachgewiesen, dass bei einer Überladung des LKWs und Platzierung der Paletten mit direktem Kontakt zur Wand die Produkttemperatur infolge Wärmeleitung durch die Wände bis auf rund 15°C ansteigen kann [17].

Transport per Luftfracht

Falsches Handling erfolgt bei Lufttransporten häufig deshalb, weil das Abfertigungspersonal die kühlkettenpflichtigen Güter nicht als solche erkennt und es deshalb versäumt, sie den geeigneten Lagerbedingun-

gen zuzuführen. Da Diebstähle und Plünderungen von Sendungen im Luftverkehr immer noch ein erhebliches Problem darstellen [1], sind bisher noch keine entsprechenden einheitlichen Kennzeichnungen von verderblichen Gütern eingeführt worden. Die «Time and Temperature Task Force» der IATA hat diese Schwäche erkannt und hat sich deshalb vorgenommen, ein einheitliches Warnetikett für temperaturempfindliche Medizinalprodukte entwerfen zu lassen [19, 22]. Es ist zu hoffen, dass die Einführung einer solchen einheitlichen Kennzeichnung künftig die Zeit verringern wird, während der sich das Produkt in einer in hohem Masse unkontrollierten Temperaturumgebung befindet.



Fig. 6-2
Vorschläge für einheitliche Kennzeichnung für temperaturempfindliche Güter [19]

7 Referenzen

- [1] ACE Marine Insurance: Air Cargo. www.inamarmarine.com/pdf/LossControl/Air%20Cargo.pdf
- [2] ASTM D3103-07: Standard Test Method for Thermal Insulation Performance of Distribution Packages
- [3] Cold Chain Committee (C3): Guidance for the development of insulated shipping containers to ensure the quality of products, which have registered storage conditions between 2° and 8° Celsius. (2004)
- [4] CHMP Guideline on Declaration of Storage Conditions: A: In the Product Information of Medicinal Products; B: for Active Substances. Annex to Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Drug Products (CPMP/QWP/609/96/Rev.2) www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/060996en.pdf
- [5] EU Directive 2001/83/EC, Title VII www.emea.europa.eu/pdfs/human/pmf/2001-83-EC.pdf
- [6] EU Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (94/C 63/03) <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2001/may/gdpguidelines1.pdf>
- [7] Bundesrepublik Deutschland: Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV) vom 3.11.2006, BGBl I S. 2523
- [8] Holloway I: EU Regulatory Requirements, Concerns and recommendations for cold chain distribution. PDA Conference 'Transportation and Storage of Temperature-Sensitive Pharmaceuticals in a Risk-Based Regulatory Environment: A 21st Century Initiative', June 13-14, 2007, Bethesda, USA.
- [9] ICH Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products (Second Revision). EMEA Document CPMP/ICH/2736/99, August 2003
- [10] Irish Medicines Board, "Guide to control and monitoring of storage and transportation temperature conditions for medicinal products and active substances". Edition IND-003 Version 01 (March 2006) http://www.imb.ie/uploads/publications/194333_IND_003_01.pdf
- [11] ISTA Test Procedure 5B: Focused Simulation Guide for Thermal Performance Testing of Temperature Controlled Transport Packaging. International Safe Transit Association www.ista.org
- [12] ISTA Test Procedure 7D: Thermal controlled Transport Packaging for Parcel Delivery System Shipment. International Safe Transit Association www.ista.org
- [13] JAL Cargo: Cargo Compartment Environment FAQ. <http://www.jal.co.jp/en/jalcargo/inter/bulk.html>
- [14] Gordon L: Loose Ends: Supporting Distributors in the Cold Chain. PDA Conference 'Transportation and Storage of Temperature-Sensitive Pharmaceuticals in a Risk-Based Regulatory Environment: A 21st Century Initiative', June 13-14, 2007, Bethesda, MD, USA.
- [15] Langer U, Pfeiffer M: Qualifizierung von Speditionsunternehmen für Transporte in der Pharmaindustrie. Pharm.Ind. 70 (4), 476-480 (2008)
- [16] Lucas T I, Bishara R H, Seevers R H: A Stability Program for the Distribution of Drug Products. Pharmaceutical Technology, Jul 2004, p. 68-73
- [17] Maurice M: Best Practices for Trailer Thermal Mapping. PDA Conference 'Transportation and Storage of Temperature-Sensitive Pharmaceuticals in a Risk-Based Regulatory Environment: A 21st Century Initiative', June 13-14, 2007, Bethesda, MD, USA.
- [18] O'Donnell K: New airline regulations. www.coolerheadsblog.com
- [19] O'Donnell K: Air Transport Logistics for Temperature-Sensitive Healthcare Products. PDA Conference 'Transportation and Storage of Temperature-Sensitive Pharmaceuticals in a Risk-Based Regulatory Environment: A 21st Century Initiative', June 13-14, 2007, Bethesda, MD, USA.
- [20] PDA Technical Report No. 39 – 2007 Revision: Guidance for Temperature Controlled Medicinal Products: Maintaining the Quality of Temperature-Sensitive Medicinal Products through the Transportation Environment. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Vol. 61, Supplement No. S-2 (2007)
- [21] PIC/S Guide to Good Manufacturing Practices for Medicinal Products. Document PE009-5 dated August 1, 2006
- [22] Raemdonck E, Introducing IATA. Presentation at Cool Pharma Meeting 2008, Brussels, October 15-16, 2008
- [23] Taylor J, Cold chain management requirements and recommendations in UK. PDA 2006 Pharmaceutical Cold Chain Management Conference, March 27-28, 2006, Bethesda, MD, USA
- [24] Todd S: Refrigerated medicinal products: what pharmacists need to know. Pharmaceutical Journal 281, p. 449-452 (2008)
- [25] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER): DRAFT Guidance for Industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products. June 1998
- [26] USP <1079> Good Storage and Shipping Practices
- [27] Wegewijs H: C3 (Cold Chain Committee) – Status of Integration into the Temperature-Controlled Pharmaceuticals Group. PDA Conference 'Transportation and Storage of Temperature-Sensitive Pharmaceuticals in a Risk-Based Regulatory Environment: A 21st Century Initiative', June 13-14, 2007, Bethesda, MD, USA.
- [28] WHO, Good Distribution Practices (GDP) for Pharmaceutical Products. Working Document QAS/08.252

Kontakt:

Dr. Jürgen Sigg
Novartis Pharma AG
Pharmaceutical & Analytical Development (PHAD)
PDU Parenteral Dosage Forms
WSJ-340.8.11
Forum-1
CH-4056 Basel
Schweiz
Telefon ++41 61 324 35 08
Fax ++41 61 324 74 32
E-Mail juergen.sigg@novartis.com



The healthcare industry is characterized by growing research and development efforts. This along with the need to maintain product integrity and security have led to rising logistics and transport costs. Within this dynamic environment, we identify and develop customized solutions to meet your needs and provide dedicated just-in-time delivery to destination by following proven procedures within our global quality management system.

Your contact:
healthcare@panalpina.com

You can find the contact data
of the Panalpina offices at
www.panalpina.com



CONSTANT CLIMATE FOR YOUR CARGO – WORLDWIDE: SWISS °CELSIUS

If your cargo needs to be kept warm or cool, Swiss °Celsius is made for you – our quality product for freight shipments, which are sensitive to temperatures and critical in terms of time factors. With temperature-controlled transport between -20 °C and +20 °C in special containers, we deliver your cargo to over 70 destinations all around the world. **We care for your cargo.**



Swiss
WorldCargo

SWISSWORLDARGO.COM