

## GMP-Trends in Pharma-Produktion und –Technik

### Dr. Robert Eicher und Dr. Andreas Mangel

Im Rahmen der 12. Pharmatechnik-Konferenz als Teil des diesjährigen Pharma-Kongresses in Düsseldorf wurden wieder aktuelle Entwicklungen diskutiert sowie Neu- und Umbauprojekte vorgestellt.

Über die Neuheiten bezüglich Rechtsvorschriften und Industriestandards berichtete Dr. Petra Remppe von der Bezirksregierung Münster, die feststellte, dass eine große Zahl von regulatorischen Dokumenten zurzeit in Überarbeitung sind. Bereits gültig geworden sind in Deutschland aber die 15. AMG-Novelle und auf EU-Ebene die Anhänge 1,7 und 20 des EU-GMP-Leitfadens, der seit den Lissaboner Verträgen nicht mehr EG-GMP-Leitfaden heißt.

Wichtigste Punkte der AMG-Novelle sind die neu eingeführte Überwachung für Ärzte, die Arzneimittel selbst herstellen und der Entfall der Anzeigepflicht für Leiter der Herstellung und Leiter der Qualitätskontrolle. Auch die Einhaltung der Good Distribution Practice durch Großhändler ist nun explizit genannt und somit gesetzliche Vorgabe.

Auf EU-Ebene gab es eine wichtige organisatorische Änderung: Die EMEA hat sich in EMA (European Medicines Agency) umbenannt, mit der Folge, dass sich alle Dokumenten-Nummern der EMEA diesbezüglich ändern. Im EU-GMP-Leitfaden gibt es durch die Änderungen bzw. Neuerstellung der Anhänge 20 und 21 ebenfalls eine wesentliche Neuerung, die sich auch in den kommenden Neuerungen der Kapitel 1 und 2 des Teil 1 des Leitfadens widerspiegeln: das Qualitätsmanagementsystem wie es aus der ISO-Welt bekannt ist, wird eine viel größere Rolle spielen. So werden die Verantwortlichkeiten des Managements benannt, die Forderung nach einem regelmäßigen Review durch das Management, die Schulung des Qualitätsmanagementsystems an sich sowie ein kontinuierlicher Verbesserungsprozess, der sich nach Ansicht von Dr. Remppe in der Pharma-Industrie aufgrund der Reglementierung durch die Zulassung sicher nicht so leicht verwirklichen lässt, wie in der ISO-Welt.

Eher traurig nannte sie die Entwicklungen bei den Kapiteln 3 und 5 des Leitfadens, die die Forderungen nach *dedicated Equipment* und *Facilities* genauer definieren sollen. Trotz zahlreicher Diskussionen konnte hier noch kein Durchbruch erzielt werden. Kapitel 3 habe aber weiterhin hohe Priorität gemäß dem Arbeitszeitplan der zuständigen Inspector Working Group.

Eher geringe Priorität in der Bearbeitung scheint Teil 3 des EU-GMP-Leitfadens zu haben, der neu zum Leitfaden hinzukommen soll und eine Art Sammlung zusätzlicher Dokumente werden wird. Gemäß Dr Remppe mit Inhalten, die bisher auch schon so in der Pharma-Welt, zumindest in Deutschland, umgesetzt sind. Interessant allerdings ist die genauere Forderung nach einem Site Master File, der nach Erfahrungen von Inspektionen in Fernost auch die GPS-Daten der Betriebsstätten enthalten soll.

Ebenfalls sehr interessant und nach wie vor im Fluss ist das Pharma-Paket der EU, das aus drei neuen Richtlinien besteht. Die Richtlinie zur Bekämpfung gefälschter Arzneimittel, die Sicherheitsmerkmale für verschreibungspflichtige Arzneimittel fordern wird, wird hierbei mit größter Priorität voran getrieben. Sollte diese Richtlinie im Sommer 2010 verabschiedet werden können, ist diese innerhalb einer Frist von 18 Monaten durch die einzelnen Länder in nationales Recht umzusetzen, also Anfang 2012. Als sehr wahrscheinlich wird hier die Einführung eines 2D-Codes auf Faltschachtel-Ebene entsprechend dem EFPIA-Vorschlag angesehen.

Insgesamt sieht man eine viel stärker risikobasierte Ausrichtung kommender Guidelines, die immer stärker Element aus Qualitätssicherungssystemen der ISO Welt fordern. Auch ist eine zunehmende Verflechtung der regulativen Dokumente zu erkennen, was meist mit einer zu begrüßenden Harmonisierung einher geht. So wirken zum Beispiel auf einen sterilen Abfüllprozess inklusive der

Verbördelung inzwischen bis zu sechs verschiedene Dokumente ein, die teilweise auch sich quer referenzieren: der FDA Aspectic Guide, der Annex 1 des EU Leitfadens, ein Interpretationspapier zum Annex 1 der PIC/S, die ISO Standards 14644 und 13408-1 sowie die VDI Blätter der 2083er Reihe.

Eine Herausforderung für die pharmazeutische Industrie wie auch für die zuständigen Inspektoren sieht Dr. Remppe im sich immer schneller ändernden Stand von Wissenschaft und Technik, der ja einen Grundpfeiler von GMP darstellt. Konnte man früher damit rechnen, dass ein neuer Guide gute 10 Jahre gültig war, liegen die Revisionszeiten inzwischen bei 5 Jahren und weniger. Dies erzeugt zum einen natürlich Aufwand für die Änderung von untergeordneten oder eingeflochtenen Dokumenten kann aber zum anderen auch ganz wesentliche Auswirkungen auf Prozess und Technik haben, wie es beim geänderten Annex 1 schon der Fall gewesen ist.

### **Pharma-Maschinen aus Fernost**

Kann man Pharma-Maschinen in Fernost kaufen? Mit dieser Frage beschäftigte sich Dr. Gerolf Tittel, Geschäftsführer der LAT GmbH. Nicht übersehen darf man dabei, dass China neben einer enormen Inlandsnachfrage seit 2010 Export-Weltmeister ist. Gehen Exporte von Konstruktionstechnik noch meist in Nicht-EU Länder, holt der chinesische Maschinenbau im Vergleich zu EU und USA weiter auf. Zurzeit interessieren sich noch meist kleinere, mittelständige Pharmabetriebe in EU-Ländern sowie Hersteller der Lebensmittelindustrie für Maschinen made in China. Große Mittelständler und die Big Player der Pharma-Branche sind dagegen noch weniger interessiert, besteht das chinesische Angebot doch meist auf kleineren Maschineneinheiten und selten aus komplexen Maschinen, wie sie für die Pharma-Konzerne interessant sind.

Anders als bei uns, benötigen chinesische Hersteller für den direkten Verkauf eine offizielle Exportlizenz der chinesischen Regierung. Leider hat dies nicht immer etwas mit der Qualität dieser Hersteller zu tun, wie man erwarten würde, sagte Dr. Tittel. Dieser direkte Bezug sei zwar der billigere Weg, sicherer ist aber die Einbindung eines chinesischen Vermittlers mit Pharma-Erfahrung und den Weg über Exporteure und Importeure.

Zur Bestimmung der Sinnhaftigkeit des Kaufs einer chinesischen Kapselfüllmaschine oder Tablettenpresse, was ja stets wirtschaftlich geprägt sein dürfte, dürfen aber nicht nur die Einkaufspreise der Maschinen verglichen werden. Ein sinnvoller Vergleich von China-Maschinen mit Maschinen aus Europa oder USA ist nur über die Total Cost of Ownership (TCO) möglich, in die weitere Faktoren wie Transportkosten, Zölle, Ausbeutebetrachtungen über Menge und Zeit, Wartungs- und Reparaturkosten sowie Ausfallzeiten eingehen. Am Beispiel einer Kapselfüllmaschine zeigte Dr. Tittel, dass Deutschland bei dieser Betrachtungsweise am günstigsten abschneidet, ca. 40% günstiger als ein Einkauf in China kommen würde. Dass dies auch anders aussehen kann, führte Dr. Tittel am Beispiel von Tablettenpressen aus. Seiner Meinung nach stehen chinesische Neumodelle mit 10 Jahre alten, generalüberholten und technisch vergleichbaren deutschen Modellen in Wettbewerb. Dies kann aus Kostensicht für kleinere Unternehmen durchaus interessant sein.

Sollte nun die Entscheidung für einen Auftrag in China fallen, sind laut Dr. Tittel noch weitere Punkte zu beachten: der persönliche Kontakt zum Firmenchef und dem Cheftechniker sind essentiell, wie auch der Besuch der Fertigungsstätte Vor-Ort. Ein „friendly Audit“ beim Maschinenbauer hilft bei der späteren Umsetzung der GMP-Anforderungen oder ergibt die Entscheidung nicht zu bestellen. Vertragsverhandlungen finden vor allem beim Abendessen statt. Allerdings können Entschlüsse vom Vorabend am nächsten Morgen wieder komplett in Frage gestellt werden. Hier hilft es, ein flexibles Ticket für den Rückflug zu haben. Nicht unterschätzen darf man auch nicht die Sprachbarriere. Ein Deutsch-Chinesischer Übersetzer sei meist besser als ein Englisch-Chinesischer Dolmetscher, Verträge dagegen werden in Englisch gemacht, um im Streitfall einen internationalen Schiedsrichter anrufen zu können. Die Zahlungsbedingungen sind ein sehr sensibles Feld, so erwarten die Chinesen bei Neuabschlüssen eine Anzahlung von 50 %. Häufiges Abendessen und nachdrückliche Verhandlungen auf 50-X % steigern in jedem Fall Ihr Ansehen, so Dr. Tittel.

Dr. Tittel ging auch auf die technische Qualität der chinesischen Maschinen ein. Diese bleibe deutlich hinter den Erwartungen, die an europäische Lieferanten gestellt werden zurück. Erfahrungen von einem deutschen Lohnhersteller zeigen, dass es 25% zur Verweigerung der Abnahme der Maschine kam und ca. 40% der Bestellungen technische Korrekturen erforderlich waren. Auch ist die Güte der GMP-Dokumentation meist unzureichend, so dass Nachforderungen gestellt werden müssen. Wichtig ist es hierbei, auf rein englischsprachige Dokumente zu bestehen, oftmals wird eine Mischung aus englisch und chinesisch angeboten.

Der Service durch chinesische Hersteller ohne Niederlassung in Europa ist allerdings besser als man erwartet. Zwar wird meist keine Wartung angeboten, Reparaturen durch den chinesischen Hersteller sowie Ersatzteillieferungen genügen aber den Anforderungen. Es empfiehlt sich aber, ein eigenes Techniker-Team Vor-Ort in Wartung und Reparaturen schulen zu lassen.

Chinesische Maschinen sind üblicherweise mit weniger elektronischen Bauteilen ausgestattet als EU-Maschinen. Steuerungen stammen oftmals von deutschen (Siemens) oder japanischen Herstellern (Mitsubishi). Dies erleichtert und beschleunigt die Störungsbeseitigung, Umprogrammierung und Qualifizierung ohne die Hilfe chinesischer Techniker. Man sollte aber Steuerungen nur mit EU-Zulassung akzeptieren (CPU / Touchpanel).

Der Einsatz chinesischer Maschinen ist also in Einzelfällen möglich, insbesondere wenn es sich um „stand-alone“-Geräte handelt. Die Entwicklungen bei komplexen, technisch modernen Maschinen bleibt abzuwarten.

### **Pharma-Standort Deutschland**

Einen Ausblick auf die Pharmaproduktion in Deutschland in den kommenden Jahren gab Dr. Hans-Ulrich Wandel von der Wandel Consultants GmbH. Seine klare Botschaft: Deutschland ist und bleibt einer wichtiger Pharma-Standort – die Exporte und die Menge an produzierten pharmazeutischen Erzeugnissen steigen und das Gütesiegel ‚made in Germany‘ ist nach wie vor ein akzeptierter Garant für ein sicheres Produkt. Allerdings wird das Umfeld trotz eines steigenden Gesamtmarktes durch den steigenden Preisdruck auch schwieriger, vor allem für Generika. Gute Chancen bescheinigte er Firmen, die sich in den letzten Jahren auch mit der Herstellung biopharmazeutischer Arzneimittel beschäftigt haben. Liegt der Anteil dieser Produkte bei 16% rechnet Dr. Wandel für 2020 mit einem Anteil von 50%, zumindest bei neuen Produkten. Wachstumsmärkte sind hier vor allem die Krebstherapie, Herz und Kreislaufmedikamente sowie die Bereiche Infektion und Zentrales Nervensystem. Aufgrund des hohen Investitionsbedarfs werden Kooperationen zwischen großen Arzneimittelherstellern, Biotech-Firmen und Forschungseinrichtungen für die deutsche Pharmabranche von entscheidender Bedeutung werden.

Schwieriger sieht es gemäß Dr. Wandel für die Wirkstoffproduktion und Lohnfertiger aus. Zum einen führt fast kein Weg mehr an billigeren, zumeist generischen Wirkstoffen aus Indien oder China vorbei, zum anderen steigt der Druck auf dem Lohnfertiger-Markt, da Firmen zunehmend eigene Kapazitätsüberschüsse auf dem Lohnfertiger-Markt anbieten.

Der Ansatz, in Zukunft alleine durch Produktions- und Kostenoptimierung konkurrenzfähig zu bleiben, wird dabei in Zukunft aber nicht mehr ausreichend sein, so Dr. Wandel. Seien durch klar definierte Umsetzungsmaßnahmen Erhöhungen der Produktionseffizienz um bis zu 15 % möglich, setzt er aber mehr auf Innovation als Zukunftsmotor. Hierzu seien nicht immer neue Wirkstoffe nötig. Auch Änderungen an bestehenden Produkten, die günstiger umsetzbar sind, können die Marktposition stärken. Dr. Wandel nannte die Wirkstoffmahlung zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit oder neue Verpackungen, die auch Funktionen haben können, als Beispiele. Wer seine Produkte interessanter macht, kann dadurch auch seine Produktion besser auslasten.

### **Multimillionen-Projekt bei Novartis Behring**

Detlef Behrens von Novartis Vaccines in Marburg stellte in seinem Beitrag das Mars-Projekt vor, dem Bau einer neuen Impfstofffabrik mit einem Gesamtvolumen von 167,6 Mio Euro, der größten Investition in Marburg seit Gründung der Behring-Werke. Der steigende Bedarf an Tollwut- und FSME-Impfstoffen war der Grund für die Entscheidung zum Neubau in Marburg. Auf dem 84 Hektar Grundstück entstehen neben der eigentlichen Impfstoffherstellung auch ein neues QK-Gebäude, das alle Labore von Novartis in Marburg vereint, ein Energiegebäude, ein Reinigungsbetrieb, ein Lager und ein Produktionsgebäude für Medien und Pufferlösungen. „In den Hochzeiten der Bauphase hatten wir neben mehr als 100 Ingenieuren im Projektteam auch täglich über 500 Mitarbeiter auf der Baustelle“, erläuterte Behrens. „Im Projektplan gibt es 13.000 einzelne Aktivitäten insgesamt.“

Schon in der Planungsphase gab es eine enge Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden, sagte Behrens. Außerdem in dieser Phase wichtig, waren die 3D-Planungen für alle Anlagen und Rohrleitungssysteme, um Kollisionen zu vermeiden. Risikoanalysen wurden in Qualifizierungs(Anlagen)- und Prozess-Risikoanalysen unterschieden. Herr Behrens erläuterte die Herstellprozesse der FSME- und Tollwutimpfstoffe in Marburg, die mit dem Impfstoffkonzentrat beendet ist, die Formulierung wird an anderen Standorten gemacht. Interessanterweise kommt im Aufreinigungsprozess eine Ultrazentrifuge aus Japan zum Einsatz. Hier hatte man sich ebenfalls, wie schon im Beitrag von Dr. Tittel ausgeführt worden war, für eine Maschine made in Far-East entschieden.

Die Zonierung umfasst die Reinheitsklassen E, D und C, wobei zwischen D und D zur Entsorgung unterschieden wird, um diese Flüsse nicht zu kreuzen. Ein zentraler Versorgungsgang in E verbindet die Impfstoffproduktion mit dem Reinigungsbetrieb und der Medien/Pufferherstellung. Die eigentliche Impfstoffproduktion erfolgt in Klasse C, gut zu erkennen im Layout ist das Zwiebschalenkonzept. In der Herstellung sind wir sehr flexibel sagte Behrens. Wir können Tollwut- oder FSME-Impfstoff herstellen oder beides gleichzeitig, was durch die 23 autarken Lüftungsanlagen möglich ist. Da hier biologisches Material mit BSL 1-3 gehandhabt wird, muss man im Gegensatz zur konventionellen Auslegung mit Drucksinken in den Schleusen arbeiten.

Bei der Gestaltung der Reinnräume war uns Glas und das damit verbundene Tageslicht sehr wichtig, erläuterte Behrens. So sind von 10.000 m<sup>2</sup> Reinnraumwänden 1000 m<sup>2</sup> aus Glas. Beim Boden hat man sich für Phramaterrazzo entschieden, insgesamt 6200 m<sup>2</sup>. Insgesamt hat sich ein Quadratmeterpreis inklusive Anlagentechnik von ca. 11.000 €/ m<sup>2</sup> ergeben.

Bau und Inbetriebnahme laufen in der Reihenfolge WFI, Reinigungsbetrieb, Medien/Pufferherstellung und Impfstoffproduktion. Die Inbetriebnahmedokumentation ist dabei als Baukastensystem konzipiert. So gibt es generische Inbetriebnahmechecklisten, die für mehrfach eingesetzte Komponenten wie z.B. Wärmetauscher eingesetzt werden und spezielle Checklisten. Zusammen mit einem Deckblatt entstehen damit GMP-taugliche Dokumente. Detlef Behrens nannte das Vorgehen *integrated Commissioning & Qualification*, um redundante Tätigkeiten zu vermeiden, so werden z.B. Drucktests und R&I Prüfungen (as built) aus der Bau- und Installationsphase in der IQ benutzt, Verkabelung- und Funktionstest aus der Inbetriebnahme in der OQ.

Für August 2010 ist die erste Validierungscharge für den Tollwutimpfstoff geplant. „Wir fokussieren uns deshalb auf Anlagen und Funktionseinheiten, die hierfür benötigt werden“, so Behrens, „also *First things first*. Die übrigen Einheiten werden anschließend nachgezogen.“

### **Kontrovers diskutiert: Anforderungen des Annex 1 zum Bördeln / Capping**

Seit der Veröffentlichung der Neufassung des Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens im Jahr 2008 sind die Vorgaben an das Bördeln / Capping von Vials immer noch Gegenstand intensiver Diskussionen. Die Anforderungen des Annex 1 sind teilweise sehr unpräzise formuliert und bedürfen der Interpretation und individuellen Auslegung durch die betroffenen Unternehmen. Eine erste Hilfestellung, wie die Vorgaben des Annex 1 interpretiert werden können, liefert seit Januar auch die PIC/S, ein Zusammenschluss von Inspektoren mehrerer Länder, in ihrem Dokument PI 032 „GMP annex 1

revision 2008, Interpretation of most important changes for the manufacture of sterile medicinal products“.

Im Rahmen des Pharma-Kongress 2010 wurde das Thema ebenfalls umfassend diskutiert. Zentraler Ausgangspunkt ist die Frage, ab wann mit Stopfen versehene Vials als geschlossen zu betrachten sind und wie die Anforderung „Klasse A Luftversorgung“ zu interpretieren ist.

Anhand einer Fallstudie eines pharmazeutischen Unternehmens wurde der gewählte Ansatz zur Interpretation und Umsetzung der **Annex 1-Anforderung** vorgestellt:

**(Abschnitt 120: Vial capping can be undertaken ... as a clean process outside the aseptic core. Where this later approach is adopted, ..., and thereafter stoppered vials should be protected with a Grade A air supply until the cap has been crimped).** Die Interpretation der „Klasse A Luftversorgung“ erfolgte dahin gehend, dass damit in keinem Fall die kompletten Anforderungen an die Reinraumklasse A des EU-GMP-Leitfadens gemeint sein können, z.B. Klasse B als Background für die Klasse A oder die mikrobiologischen Vorgaben. Die „Klasse A Luftversorgung“ wurde so interpretiert, dass am Luftaustrittspunkt die Luftqualität den partikulären Anforderungen an die Klasse A genügen muss.

**(Abschnitt 121: Vials with missing or displaced stoppers should be rejected prior to capping. Where human intervention is required at the capping station, appropriate technology should be used to prevent direct contact with the vials to minimise microbial contamination).** Zur Erfüllung dieser Anforderung wurde ein Kamerasystem in Betrieb genommen, welches fehlerhaft sitzende Stopfen vor dem Capping detektiert. Aufgrund der räumlichen Gegebenheiten und der bisherigen Robustheit des Prozesses erfolgt kein automatisches Ausschleusen dieser Vials vor dem Capping. Im Falle der Detektion eines fehlerhaft sitzenden Stopfens erfolgt ein Maschinenstopp und der Mitarbeiter interveniert am Vial mit einer Pinzette. Aufgrund der bislang erhobenen mikrobiologischen Monitoringdaten konnten keine Auffälligkeiten bei dieser Vorgehensweise festgestellt werden. Zusätzlich werden routinemäßig auch Sedimentationsplatten ausgelegt und ausgewertet.

**(Abschnitt 122: Restricted access barriers and isolators may be beneficial in assuring the required conditions and minimising direct human interventions into the capping operation).** Diese Anforderungen wurden dahingehend interpretiert, dass nicht zwingend ein RABS (restricted access barrier **system** mit Handschuhen) vorhanden sein muss. Die Anlage ist kabinettiert und der Zugriff damit eingeschränkt, die Eingriffe erfolgen aber nicht durch Handschuhe. Eingriffe von Mitarbeitern sind organisatorisch und technisch auf das minimale Maß reduziert und werden mikrobiologisch über die Sedimentationsplatten kontrolliert.

Insgesamt ein sehr praktikabler Ansatz, der aktuell noch mit den Interpretationen des PIC/S Dokuments abgeglichen wird.

#### **Der Pharma-Kongress Produktion & Technik**

Mit der Überarbeitung des Pharma-Kongress hat Concept Heidelberg ins Schwarze getroffen: zum ersten Mal vereinte der Branchentreff sieben Konferenzen und brachte fast 75 Aussteller auf der angegliederten Fachausstellung mit neuer Pharmawasser-Sonderschau zusammen. Dazu kam ein erweitertes Pharma-Technologie-Forum sowie ein neues Anmelde-Konzept mit kostengünstigen Tagestickets anstatt der gewohnten Anmeldung zu einer der Konferenzen. So konnten sich Teilnehmer frei zwischen den Konferenzen des jeweiligen Tages und interessanten Vorträgen im Forum bewegen und sich ein individuelles Programm zusammenstellen. „Die Änderungen haben Teilnehmer, Aussteller und Besucher überzeugt“, zeigte sich Concept Heidelberg Geschäftsführer Oliver Schmidt nach der Neuauflage zufrieden. „Das Angebot, sich einzelne Vorträge in verschiedenen Konferenzen anzuhören, kam bei den über 1.000 Teilnehmern an den beiden Tagen enorm gut an.“