

FDA-Anforderungen an die cGMP-Compliance und deren Auswirkungen

Bericht vom „Pharma Kongreß Produktion und Technik 2006“, veranstaltet von CONCEPT HEIDELBERG am 31. Januar und 1. Februar 2006 in Berlin

Harald Martin

CONCEPT HEIDELBERG, Heidelberg

Der „Pharma Kongreß Produktion und Technik 2006“, der am 31. Jan. und 1. Febr. 2006 zum ersten Mal in Berlin stattfand, verzeichnete einen außergewöhnlichen Zuspruch. 240 Teilnehmer aus den Bereichen Pharmaherstellung, Qualitätssicherung und Zulieferindustrie besuchten den Kongreß, der aus drei Veranstaltungen bestand: der Pharmatechnik-Konferenz, der Konferenz Pharmaproduktion sowie dem QS-Forum „Good Inspection Practices“. Weiterer Bestandteil des Kongresses war eine Fachausstellung mit rd. 40 Firmen. Der Pharma Kongreß kombiniert somit Elemente Fortbildung, Branchentreffpunkt und Fachmesse zu einer neuen Veranstaltungsform.

Ausgangspunkt für den Pharma Kongreß Produktion und Technik war die Deutsche Pharmatechnik-Konferenz, die seit nunmehr acht Jahren durchgeführt wird. Der Kongreß stand unter dem Motto der *neuen FDA cGMP-Anforderungen und deren Auswirkungen* auf Produktion und Technik. James C. Lyda, ehem. Deputy Director bei der FDA und dort verantwortlich für den Bereich International Affairs, stellte die Sichtweise der FDA dar. Als Kenner der FDA interpretierte er die aktuellen FDA-Anforderungen und diskutierte mit den Teilnehmern deren Umsetzung. Folgende Fragestellungen standen dabei zur Diskussion:

- Wie können die neuen Forderungen der FDA in die Praxis umgesetzt werden?
- Wie kann man im Rahmen von F + E effizient und sinnvoll Tests

anwenden, um die kritischen Parameter zu verifizieren?

- Wie kann man bereits bei F + E Risiken identifizieren, die dann in der Validierung abgeprüft werden?
- Wie zeigt man die Validität des Prozesses über die eigentliche Validierung hinaus?
- Wie kann man mit diesen neuen FDA-Anforderungen im Hintergrund eine komplette Effizienzsteigerung im Unternehmen erreichen?

Nachfolgend eine Zusammenfassung der drei parallel durchgeführten Veranstaltungen:

8. Deutsche Pharmatechnik-Konferenz

Diese Veranstaltung beschäftigte sich mit der FDA-konformen und GMP-gerechten Realisierung und Kosten-

optimierung innerhalb von Pharma-Umbau- und Neubauprojekten.

Vorgelegt wurden insgesamt sieben Projekte, von denen am ersten Tag der Veranstaltung zwei besichtigt werden konnten. Die Firmen Altana in Oranienburg und Schering in Berlin gaben den Teilnehmern der Veranstaltung die Möglichkeit, die realisierten Projekte zu besichtigen und über die Umsetzung zu diskutieren.

ALTANA Pharma Oranienburg GmbH

Erweiterung der Pharmaproduktion – Schnelle Umsetzung neben laufender Marktversorgung

Dr. Schütze (Senior Director Pharmaceutical Production) stellte die Erweiterung der Pharmaproduktion, bei der im Oktober 2003 die Bauarbeiten für das neue Produktionsgebäude begannen, vor. Die Herstellungserlaubnis wurde im April 2005 erteilt und die Marktversorgung daraus erfolgt seit Juli 2005. ALTANA Pharma Oranienburg fertigt und verpackt für die ALTANA zentral Tabletten, Kapseln, Dragees für den Weltmarkt. Die Produktionserweiterung war nötig geworden, um die Kapazitäten für bestehende und zukünftige Produkte auszubauen. Das neu in Betrieb genommene Gebäude schließt an die bisherige moderne Pharmafertigung der ALTANA Pharma Oranienburg GmbH an.

Folgende Projektziele wurden definiert:

Erweiterung der Kapazität · Umsetzung: Vertikaler Produktfluß · Umsetzung: Druckstufenkonzept · Formale Weiterführung des Gebäudes Modul P1/M1 (kein site change) · Zusätzliche Schleusenkonzeption im Vergleich zu Modul P1 · Autarker Medienanschluß für innerbetrieblichen backup · Erweiterbarkeit sowie hohe Flexibilität für spätere Ausbauten · Budgeteinhaltung · Fertigstellung Anfang 2005 · Realisierung bei laufender Produktion.

Gebäudeausstattung:

Fußböden: Sechseckfliesen mit Epoxidharzfugen, leitfähig · Wände: Pharmasystemtrennwände bzw. Pharmawände aus Gipskarton mit Anstrich wischfest, scheuerfest (Trockenbau) · Decken: Gipskartondecken zweilagig, aluminiumkaschiert, gasdicht, druckdicht.

FDA-Approval und Inspektion der regionalen Behörde:

Der FDA wurde ein sehr ausführlicher „site master file“ gesendet, aufgrund dessen das Approval ohne Rückfragen erteilt wurde. Die Inspektion durch die Landesbehörde wurde ebenfalls erfolgreich abgeschlossen.

Schering Supply Center

Lösung eines umfangreichen Anforderungskataloges

Dr. Vorreuther (Leiter des Supply Center) präsentierte eine moderne Fabrik zur Herstellung steriler, flüssiger Arzneiformen. Am Standort Berlin-Wedding wurde in den letzten Jahren folgende Produktion konzentriert:

- Herstellung, Abfüllung und Verpackung von flüssigen Kontrastmitteln in Vials, Flaschen, Kartuschen und Fertigspritzen
- Herstellung, Abfüllung und Verpackung von öligen, hormonhaltigen Lösungen in Ampullen
- Verpackung von festen Arzneiformen

Dazu wurde die vorhandene Produktionsstätte umgebaut und erweitert. Im Supply Center Berlin werden Produkte für den weltweiten Bedarf in hoher Qualität kostenoptimiert hergestellt. Die Pro-



Abb. 1: ALTANA Pharma Oranienburg. Erweiterung der Pharmaproduktion.

duktion ist im Sinne einer durchgängigen Supply Chain nach Arzneiformen organisiert.

Das Supply Center Berlin gehört zur Pipeline Supply Unit (PSU) Liquids und beherbergt darüber hinaus die Verpackung für den größten Teil der Produktionsmengen der PSU-Solids. Die PSU-Liquids verpackt den größten Teil der Produkte der PSU-Biotech. Etwa 80 % des Wertes der Schering-Produktion laufen durch das Supply Center in Berlin.

Die Ziele der Erweiterung waren u. a. die Zusammenführung der Berliner Arzneimittel-Produktion am Standort Wedding, die Modernisierung, Rationalisierung der Produktionsaktivitäten auf höchstem technologischem Niveau sowie die Konzentration auf Produktion und Verpackung Parenteralia und Verpackung der Festen Formen.

Beim Projekt mußten folgende

Herausforderungen gelöst werden:

Um- und Ausbau des bestehenden Gebäudes von einem reinen Ver-

packungsbetrieb zu einer Fabrik für Parenteralia mit Sekundärverpackung, und dies bei laufendem Betrieb · Inbetriebnahme neuer, teilweise hochautomatisierter Prozeßtechnik · Erfüllung von EU- und FDA-GMP-Anforderungen · Deutliche Kostensenkung durch optimierte Prozesse und Abläufe · Transfer der Parenteralia-Bulk-Produktion vom Werk Berlin-Charlottenburg in das Supply Center Berlin (Berlin-Wedding).

Fünf weitere Projekte wurden anhand von Vorträgen vorgestellt.

Roche Diagnostics, Mannheim

Neubau des Verpackungs- und Lagergebäudes für die Parenteralia Produktion

Die galenische Produktion ist im Roche-Konzern, so *Herr Lau* (Projektleiter im Engineering, Center of Excellence für High Tech Parenteralia) angesiedelt. Die Unterbringung der Parenteralia Verpackung Produktion in einem 30 Jahre altem Gebäude war aus GMP-Gesichts-



Abb. 2: Schering Supply Center Berlin. Moderne Fabrik zur Herstellung steriler, flüssiger Arzneiformen.



Abb. 3: Roche Diagnostics, Mannheim. Neubau des Verpackungs- und Lagergebäudes.

punkten mittelfristig nicht länger zu vertreten. Weiterhin war aufgrund von Mengenwachstum im Bereich Diagnostika die Bereitstellung zusätzlicher Produktionsflächen notwendig. Das Projekt umfaßte die Parenteralia-Verpackung, den Wareneingangs- und Ausgangsbereich, das Hochregallager, die Sozialräume sowie technische Nebenfunktionen.

Folgende Projektziele wurden dabei definiert:

GMP gerechte Sekundärverpackung und Lagerung · Verbesserung der Kühlkettenproblematik durch ein integriertes +4 °C Kühllager, Kühlversand aus einer Kühlzelle an die Roche-Standorte und Kühlkettenunterbrechungsdokumentation · entscheidende Verbesserung von Materialfluß und Lagerhaltung durch



Abb. 4: Boehringer Ingelheim, Biberach. Isolator in der umgebauten Produktion für hochwirksame Substanzen.

ein angepaßtes Lagerkonzept, verringerte Pufferflächen und minimierte Handlingschritte · Nutzung von Synergieeffekten bei gleichzeitiger Umsetzung einer Manufacturing Execution System Strategie (MES).

Boehringer Ingelheim, Biberach

Umbau einer Technikumsanlage zur Produktion von hochwirksamen Substanzen (HWS-Anlage)

Der Umbau wurde von *Dr. Rösch* (Gesamtprojektleiter für Umbau und Neubauprojekte) vorgestellt. Das Projekt umfaßte die Demontage und teilweise Remontage von zwei Reaktionskaskaden sowie die Errichtung der HWS-Anlage mit einem Expositionslimit von 0,3 µg/m³. Während der Baumaßnahme wurde das Gebäude zum Teil entkernt und mit einer „Haus-in-Haus“-Lösung neu aufgebaut. Während des Vortrages wurden die Erfahrungen während der Planung und des Bauablaufes – bei Sicherstellung des teilweise laufenden Betriebes im restlichen Gebäude – sowie die täglichen Herausforderungen der komplexen Investition, dargestellt.

Die Projektziele lauteten:

Errichtung einer Multi-Purpose Anlage · Produktion von Stoffen bis BIEL 5 (maximale Produktfreisetzung < 0,3 µg/m³) · Flexibles Anlagendesign · Bereitstellung von NCEs für klinische Phasen 1 bis 3 · Deckung des Wirkstoffbedarfes für F + E weltweit · Schutz der Mitarbeiter und des Produktes vor Kontamination · Einhaltung aller Umwelt- und Sicherheitsauflagen.

Im Vortrag wurde das Anlagen- und Isolator-konzept sowie die Erfahrungen im Betrieb der Anlage vorgestellt. Der Vortrag zeigte weiter, wie wichtig ein funktionierendes Projektmanagement sein kann.

Folgende Aspekte wurden dabei herausgestellt:

Es ist notwendig, den Terminplan zu leben · Es muß ein Change Order Management existieren · Baubesprechungen zur Gesamtkoordination · Tägliche Montagebesprechungen · Strikte Einhaltung des Material- und Personalflusses · Strikte Handhabung und Kontrolle von Erlaubnisscheinen kontrollieren.

Besonders wichtig ist die ständige Absprache mit dem Betreiber, wann welche Gebäudeteile betrieben werden müssen, insbesondere GMP und Ex-Bereiche!

Ferring, Kiel

Neubau einer Fabrik für gefriergetrocknete Produkte

Die deutsche Niederlassung des Pharmaherstellers Ferring hat so *Dr. Kiepker* (Director Production) an seinem Standort in Kiel im Zuge von Kapazitätserweiterungen einen Produktionsneubau für eine Sterilproduktion zur Abfüllung und Gefriertrocknung von Pharmaprodukten erstellt. Herzstück des neuen Sterilbetriebes in dem viergeschossigen Neubau mit ca. 4600 m² Nutzfläche ist eine vollautomatische Beschickung und Entladung der Gefriertrockner durch ein Transfersystem. Darüber hinaus wurde für den Produktschutz konsequent das Restricted Access Barrier System (RABS-Technology) angewendet. Im Juli 2003 begannen die Bauarbeiten für das neue Produktionsgebäude; die Betriebserlaubnis wurde nach behördlicher Inspektion im Juni 2005 erteilt; die Markt versorgende Routineproduktion wurde unmittelbar darauf im Juni 2005 gestartet.

Folgende Projektziele

standen im Vordergrund:

Kapazitätserweiterung im Bereich aseptische Produktion/Lyophilisation · Erfüllung der EU und FDA cGMP-Regularien · Integration des neuen Gebäudes in die bestehende Infrastruktur der Produktionsstätte ·

Implementierung und Inbetriebnahme von teilweise hochautomatisierter Prozeßtechnologie zur Erhöhung des SAL · Kostensenkung durch Optimierung der Prozeßabläufe · Einhaltung der Vorgaben hinsichtlich Kosten, Termine und Qualität.

Sankyo Pharma GmbH, Pfaffenhofen

Umbau und Erweiterung der Pharmaproduktion (Projektname PAF 2009)

Das Projekt bei Sankyo Pharma wurde von *Dr. Egginger* (Director Pharmaceutical Production bei Sankyo) und *Herrn Ferstl* (Abteilungsleiter Planung TGA bei LSMW) vorgestellt.

Für eine geplante Produktionskapazitätssteigerung, eine Integration des Verpackungsbereiches nahe der Produktion, sowie für die logistisch optimierte Anbindung des Produktions- und Verpackungsbereiches an das bestehende Warenverteilzentrum/Hochregallager soll zum einen ein Teilbereich im bestehenden Produktionsgebäude umgebaut und zum anderen ein Erweiterungsneubau angebaut werden. Die Umbauarbeiten im bestehenden Gebäude sind im August 2005 in Angriff genommen worden und sollen im März 2006 fertig gestellt sein. Mit dem Erweiterungsneubau direkt an das bestehende Produktionsgebäude wird im Oktober 2005 begonnen und im Dezember 2006 abgeschlossen werden.

Hier wurden folgende Projektziele definiert:

Erfüllen der gültigen cGMP-, FDA-Richtlinien und Anforderungen der pharmazeutischen Aufsichtsbehörden Deutschland (RP Oberbayern) · Steigerung der Produktionskapazitäten · Absicherung der Gesamtkonzeption über alle Maßnahmen im Rahmen eines Bau- und Behördengenehmigungsverfahrens · Einhaltung der Vorgaben hinsichtlich Kosten, Termine und Qualität.

Das Kostenmanagement ist für das Projekt von zentraler Bedeutung. In dem Beitrag wurde deutlich, daß dazu folgende Maßnahmen einzuleiten sind:



Abb. 5: Ferring, Kiel. Neubau einer Fabrik für gefriergetrocknete Produkte.

Verwendung eines zentralen Projekt-Controlling-Programmes AR-RIBA für alle Gewerke und Systeme · Detailliertes Kostenkontrollverfahren zum Erhalt aussagekräftiger Kostenanalysen · Zusammenstellen der Projektkostenermittlung je Leistungsabschnitt mit zunehmender Detaillierung und Genauigkeitsgrad · Kostenschätzung · Kostenberechnung · Kostenanschlag, Leistungsverzeichnis · Kostenfeststellung · Permanenter Abgleich der laufenden Vorgaben mit dem Kontrollbudget · Berücksichtigung des klar und eindeutig definierten Leistungsumfanges · Konsequente Erfassung und Bewertung von Änderungsanträgen.

ALTANA, Indien

Chemisches Forschungszentrum

Prof. Maier (Leiter der Hauptabteilung Technik) präsentierte ein zweites Projekt von Altana. Es handelte sich um eine API-Vorstufenproduktion für das umsatzstärkste Medi-

kament Pantoprazol. Das Projekt wurde als Joint Venture mit Zydus Cadila umgesetzt. Seit 2003 ist Altana eigenständig mit dem Aufbau einer chemischen Laboreinheit und klinischen Forschung. Die Fertigstellung des Laborgebäudes erfolgte Ende 2005.

Die Planungsgrundlage /

Masterplan hatte folgende Inhalte:

Der bestehende Bungalow im Eingangsbereich des Grundstückes soll erhalten bleiben · Es wird eine parkähnliche Freiraumgestaltung mit hoher Umgebungsqualität unter Einbeziehung des bestehenden Baumbestandes angestrebt · Das Raumprogramm soll nicht als solitärer Baukörper umgesetzt werden, sondern als dezentrale Struktur verschiedener Baukörper, die in die Parkstruktur integriert sind · Die Baukörper werden maximal dreigeschossig, Laborgebäude mit UG · Es wird von einem Ausbau des Forschungszentrums in zwei Phasen ausgegangen:



Abb. 6: Sankyo Pharma, Pfaffenhofen. Umbau und Erweiterung der Pharmaproduktion.



Abb. 7: ALTANA, Indien. Chemisches Forschungszentrum.

1. Phase

Umsetzung des überarbeiteten Raumprogrammes

2. Phase

Erweiterung bis zum Maximalausbau des Grundstückes (FSI = 1 bzw. FSI = 2).

Erweiterbarkeit um 300 % (für Forschung, Administration, Infrastruktur).

Für die Bewertung des Standortes Indien sprachen dabei folgende Vor- und Nachteile:

Vorteile

Sehr niedrige Personalkosten (Forscher 200 T€ zu 40 T€ – Vergleich Europa/Indien CTC-Cost)

Sehr niedrige Investitionskosten (30 % Basis Europa)

Hohe Zahl qualifizierter & motivierter Mitarbeiter mit exzellenter Wissensbilanz (1,3 Mrd. Einwohner)

Zugang zu allen modernen Technologien (IT, Biotechnologie ...)

Indien ist: Produktionsstandort, Technologiestandort, Forschungsstandort

Gute Forschungsinfrastruktur (300 Universitäten)

Nachteile

Extrem lange Entscheidungswege (Genehmigungsverfahren – 56 Einzelgenehmigungen)

Lähmende Bürokratie

Hohe Importzölle (EOU-Status) (Derzeit für Industriegüter ca. 30 % wird abgebaut auf 8 %)

Probleme beim Markteintritt (Joint Venture)

Korruption (Einkommen).

1. Konferenz Pharmaproduktion

Die Veranstaltung beschäftigte sich mit den neuen FDA cGMP-Anforderungen und deren Auswirkungen sowie den Möglichkeiten zur Effizienzsteigerung in der Pharmaproduktion. Die einzelnen Vorträge der Konferenz gaben Hinweise auf die Umsetzung, zeigten praktische Ansätze auf und beantworteten häufig gestellte Fragen. Dabei stand die neue FDA Initiative im Mittelpunkt der Diskussionen.

Im Rahmen der neuen *FDA-Strategie Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century* wurde angekündigt, daß die „Guideline on General Principles of Process Validation“ deutlich überarbeitet werden wird. Dies ist bisher nicht erfolgt. Ende letzten Jahres hat die FDA mit einem neuen Policy Guide allerdings Anforderungen veröffentlicht, die Validierung in einem anderen, neuen Licht erscheinen lassen. Neu ist die sehr viel stärkere Einbindung der F&E-Daten in die Validierung, insbesondere hinsichtlich der kritischen Parameter. Die „magischen“ drei Läufe sind nicht mehr erwähnt, es wird allerdings von Conformance Batches gesprochen. Die FDA erwartet zukünftig auch, daß über die Validierung hinaus die Prozeßsicherheit und damit die Validität des Prozesses langfristig überprüft wird (continuous validation). Bewußt sind Verweise zu PAT erwähnt.

James C. Lyda berichtete über die Aktivitäten der letzten Jahre, gab ei-

nen Ausblick auf das was kommen wird und wie die Pharmaindustrie davon profitieren kann.

QS-Forum – Good Inspection Practice

Das QS-Forum beleuchtete das Audit-Wesen im Technikbereich von zwei Seiten: Aus der Sicht des Auditors und des auditierten Betriebes. Es zeigte praktikable Verfahren der Inspektionsplanung und -durchführung auf und stellte dar, wie Inspektionen nachvollziehbar dokumentiert werden können. Typische Fehler und „Fallen“, die in Inspektionen häufig auftreten, wurden vorgestellt und Lösungsmöglichkeiten aufgezeigt. Ein risikoorientierter Umgang mit Fehlern und Mängeln aus Inspektionen wurde vermittelt.

Fazit

Der Pharma Kongreß Produktion und Technik 2006 informierte über aktuelle Pharmatechnik-Projekte und deren konkrete Umsetzung. Darüber hinaus konnten aktuelle Themen der FDA Initiative zu cGMP for the 21st Century und zu Audits- und Inspektionen diskutiert werden. Die umfangreiche Ausstellung bot als Ergänzung zu den Pharmamessen einen Überblick über die Dienstleister, Software-Unternehmen und Anlagenbauer, die sich auf GMP/FDA-gerechte Leistungen und Produkte spezialisiert haben.

Der Kongreß wird auch in 2007 durchgeführt werden. Hier sind dann neue Projekte, Besichtigungen und Fachvorträge geplant. Die Informationen hierzu werden unter www.gmp-navigator.com publiziert werden.

Korrespondenz:

Harald Martin,
CONCEPT HEIDELBERG GmbH,
Rischerstr. 8,
69123 Heidelberg (Germany),
e-mail: martin@concept-heidelberg.de