

SWISS

PHARMA

SSPhS / SAPHs
Collaboration with
SWISS PHARMA
Reinraumtechnik
Pharmaproduktion
Operational Excellence (OPEX)

Swiss Journal for
the Pharmaceutical
Industry

Schweizerische
Zeitschrift für die
pharmazeutische
Industrie

Revue suisse
pour l'industrie
pharmaceutique

Rivista svizzera
per l'industria
farmaceutica



SAFETY BY CONTAINMENT



9/08

SKAN AG - Postfach - CH-4009 Basel
Phone +41 (0)61 485 44 44 - info@skan.ch - www.skan.ch

Halten Sie rein.

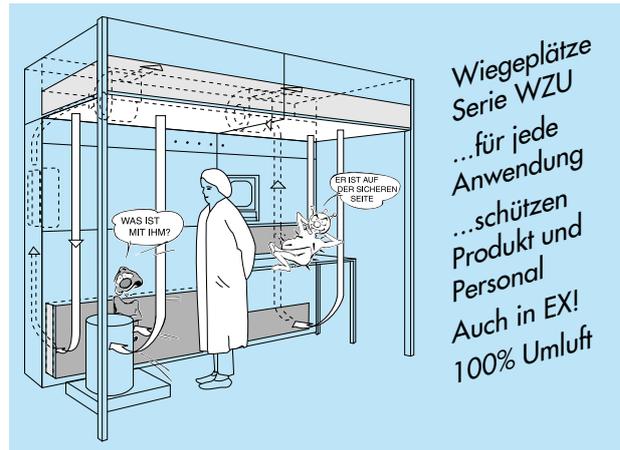


Bakterium Partikulum Stinkum

Benötigen Sie an Ihrem Arbeitsplatz reine Luftverhältnisse, haben diese jedoch nicht? Sind Sie in der Situation, dass an Ihrem Arbeitsplatz die Produkt- und Untersuchungsergebnisse nicht dem Stand entsprechen, den Sie erwarten?

Garantien:

- 5 Jahre auf das Gehäuse auch in Feuchträumen
- 10 Jahre für dichten HEPA-Filtereinbau mit gleichmäßigem Anpressdruck von 240 kPa



Wiegeplätze
Serie WZU
...für jede
Anwendung
...schützen
Produkt und
Personal
Auch in EX!
100% Umluft

Laminar-Flow ist Strömung hochrein gefilterter Luft mit gleichmässiger Geschwindigkeit von $0,45 \pm 0,1$ m/s über den zu schützenden Arbeitsplatz. Durch Laminar-Flow werden nahezu keim- und partikelfreie Bedingungen erreicht.

Die Laminar-Flow Anlagen entsprechen:

- ISO 14644-1 Kl. 5
- Sie bestehen jede FDA-Inspektion.

BLEYMEHL
Reinraumtechnik

Industriestrasse 7 • D-52459 Inden-Pier
TEL 0049 24 28 40 25 • FAX 0049 24 28 33 37
www.bleymehl.com • info@bleymehl.com



M. PRESCHA & SOHN AG
Novartis auditiert
Filterkonfektion

4132 Muttenz

www.prescha.ch

061 461 66 10



Lösungen für Ihre erfolgreichen Produktionsumgebungen

Erfolgreiche Life-Science Produktionsprozesse beruhen auf ausgezeichneten Umgebungsbedingungen. In Siemens finden Sie einen verlässlichen Partner, der jeden Schritt in Ihrer Wertschöpfungskette mit sicheren und konformen Umgebungsbedingungen ausstattet. Wir erhöhen die Konformität durch umfassende, GAMP-basierte Validierungsunterstützung für die gesamte Gebäudeinfrastruktur. Wir verstärken Ihre Sicherheit durch validierbare Sicherheitslösungen zur Kontrolle menschlicher Einflüsse. Und wir senken Ausfallzeiten durch patentierte Brandmeldesysteme mit speziellen Algorithmen für Reinraumanwendungen.

www.siemens.ch/buildingtechnologies

SIEMENS



UNSERE KERNKOMPETENZ LIEGT IN DER KONZEPTIONIERUNG, ENTWICKLUNG UND HERSTELLUNG VON KUNDENSPEZIFISCHEN ANLAGEN IM BEREICH REINRAUMTECHNIK



Isolatoren für Arbeits- und/ oder Produktschutz, ausgelegt nach DIN EN ISO 14644-7

- Inertisierbar
- WIP Installationen
- Bulk-Fass Transferstationen
- Sterilisierungseinheit (H₂O₂)
- Mit Doppelklappen- oder Doppeldeckelschleusen
- Mit integrierten Geräten für die Galenik
- Ex-geschützt (ATEX konform)
- Zytostatika + TPN-Isolatoren mit H₂O₂-Schnellschleuse



ACHEMA 2009
11. - 15.5.2009
Frankfurt am Main

Bitte besuchen
Sie uns.

Halle 4.1
Stand E9 - E10

Laminar-Flow Anlagen für Arbeits- oder Produktschutz

- RABS- / closed RABS-Anlagen
- Laminar-Flow Überbauungen Reinraumklasse A
- Laminar-Flow Wiege- bzw. Probenzugkabinen mit kontaminationsfreien Filterwechselsystemen
- Ex-geschützt (ATEX konform)

Sicherheitswerkbänke der Klasse II und III

Die Erstellung von Dokumentationsunterlagen sowie die Durchführung von Qualifizierungen nach aktuellen GMP-Richtlinien runden unser Lieferprogramm ab.

Für Fragen steht Ihnen unser kompetentes Team gerne zur Verfügung. Bitte fordern Sie uns!



ART GmbH
Anlagenbau Reinraum Technik
Siessweg 19
D-72531 Hohenstein-Eglingen

Tel.: +49 (0) 73 83 / 94 90-0 ■ Fax: +49 (0) 73 83 / 94 90-29 ■ www.art-reinraumtechnik.de ■ info@art-reinraumtechnik.de

SWISS PHARMA

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

Annual subscription (10 issues a year)

CHF 290.– + CHF 40.– Postage (Switzerland), exkl. Taxes

CHF 290.– + CHF 60.– Postage (Europe)

CHF 290.– + CHF 200.– Airmail postage (overseas)

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

Amalgam

Amalgam – der bestuntersuchte Werkstoff
der restaurativen Zahnmedizin

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

Die unbegründete Angst vor Amalgam

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

Bestellung

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

Name/Vorname: _____

Adresse: _____

Datum/Unterschrift: _____

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

Amalgam

Amalgam – the most researched material
in restorative dentistry

– Prof. Dr. med. dent. K. H. Rateitschak,
Dental Institute of the University of Basel

The unfounded fear of amalgam

– Prof. Dr. med. dent. J. Wirz,
Dental Institute of the University of Basel

Order

Please send _____ copy(ies) SWISS DENT special issue
"Amalgam" (DE 8-S/93) at **CHF 50.–**
(VAT not included) plus postage.

Name/First name: _____

Address: _____

Date/Signature: _____

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

INHALT

IMPRESSUM 4

EDITORIAL SSPHS / SAPHs SWISS PHARMA 5

The Swiss Society of Pharmaceutical Sciences (SSPhS) and the journal SWISS PHARMA agree upon a close collaboration. The objective is to promote cooperation between the Swiss universities and the pharmaceutical industry.

- Prof. Dr. Hans Leuenberger,
Pfeffingen BL
- Dr. Felix Wüst, Küsnacht ZH

SSPHS / SAPHs "PHARMA POINT" 6

Swiss Society of Pharmaceutical Sciences (SSPhS)
and
Swiss Academy of Pharmaceutical Sciences (SAPhS)
Promotion of the scientific interests of the
Swiss pharmacy sector.

- A portrait

REINRAUMTECHNIK NEUE REGULATORISCHE UND NORMATIVE ANFORDERUNGEN 9

Kontaminationsbeherrschung und Qualitätsmanagement im Spiegel neuer regulatorischer und normativer Anforderungen.

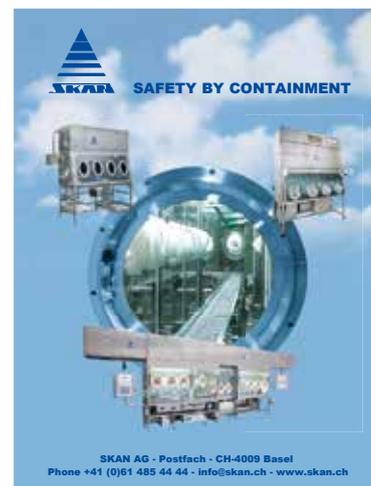
- Dr. Hans H. Schicht, Zumikon

PHARMAPRODUKTION OPERATIONAL EXCELLENCE (OPEX) 14

Implementierung von Programmen für Operational Excellence (OPEX) in der Pharmaindustrie.

- Prof. Dr. Thomas Friedli, St. Gallen

TITELBILD



Pharmaceutical
isolator systems
for aseptic processes
in laboratory and production

An isolator is a process
We take on responsibility
for the entire process.

SKAN AG - Postfach
CH-4009 Basel
Phone +41 (0)61 485 44 44
info@skan.ch - www.skan.ch



Pharmagerechte Systemkompetenz in der Etikettierung

Für die sichere Auszeichnung von pharmazeutischen Produkten bietet Pago die passende Etikettiertechnik:

- **PAGOpharma**, das mehrstufige Sicherheitskonzept je nach Anforderung
- **Informationsetiketten** für umfassende und unverlierbare Patienteninformation direkt am Produkt
- **Originalitätsverschlusssicherung** mit Etiketten oder Schrumpffolien
 - **lückenlose Prozesskontrolle** nach neuesten Pharmastandards
 - **Vignetten-Etikettierung und -Tracking** in der Produktionslinie
 - **produktindividuelle Kennzeichnung** in der Produktionslinie

Pago AG • Etiketten • Etikettiersysteme
 Werdenstrasse 85 • Postfach 145
 CH-9472 Grabs
 Tel. 081 772 35 11 • Fax 081 772 36 55
 info@pago.ch



www.pago.ch www.pago.com

IMPRESSUM

Verlag, Abonnemente, Anzeigen:

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

Redaktion:

a) **Allgemeiner Teil:** Dr. rer. publ. Felix Wüst

b) **Wissenschaftlicher Teil:**

Schweizerische Gesellschaft der Pharmazeutischen Wissenschaften (SGPhW)
 Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hans Leuenberger, Institut für industrielle Pharmazie,
 Ifiip GmbH, Birsigstrasse 79, Postfach, CH-4054 Basel

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

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, beim Verlag. Nachdruck, Vervielfältigung und Verbreitung, auch auszugsweise, in allen Formen wie Mikrofilm, Xerografie, Mikrofilm, 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 Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie
 ISSN 0251-1673
 Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
 Rivista svizzera per l'industria farmaceutica

Abonnemente für SWISS PHARMA

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

In unregelmässigen Abständen als Sonderhefte

(für Firmen, Verbände usw.) aufgelegte Titel (keine Abonnemente)

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

SWISS BIOTECH Schweizerische Zeitschrift für Biotechnologie
 ISSN 0253-9675
 Revue suisse de biotechnologie
 Rivista svizzera di biotecnologia

SWISS MED Schweizerische Zeitschrift für Medizin und medizinische Technik
 ISSN 0251-1665
 Revue suisse de médecine et de technique médicale
 Rivista svizzera di medicina e tecnica medica

SWISS DENT Schweizerische Zeitschrift für orale Präventiv- und Kurativmedizin
 ISSN 0251-1657
 Revue suisse d'odontostomatologie préventive et thérapeutique
 Rivista svizzera di odontologia e stomatologia preventiva terapeutica

SWISS VET Schweizerische Zeitschrift für Veterinärmedizin
 ISSN 0254-6337
 Revue suisse de médecine vétérinaire
 Rivista svizzera di medicina veterinaria

SWISS FOOD Schweizerische Zeitschrift für die Nahrungsmittelindustrie
 ISSN 0251-1687
 Revue suisse pour l'industrie alimentaire
 Rivista svizzera per l'industria alimentare

SWISS CHEM Schweizerische Zeitschrift für die chemische Industrie
 ISSN 0251-1703
 Revue suisse pour l'industrie chimique
 Rivista svizzera per l'industria chimica

SWISS CONTAMINATION CONTROL Schweizerische Zeitschrift für Reinraumtechnik
 ISSN 1011-6710
 Revue suisse pour la prévention de la contamination
 Rivista svizzera per il controllo della contaminazione ambientale

SWISS MATERIALS Schweizerische Zeitschrift für Materialtechnik
 ISSN 1013-4476
 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

The Swiss Society of Pharmaceutical Sciences (SSPhS) and the journal SWISS PHARMA agree upon a close collaboration

The objective is to promote cooperation between the Swiss academic institutions and the pharmaceutical industry

Dear Readers,

SWISS PHARMA, the journal published by Verlag Dr. Felix Wüst AG, and the Swiss Society of Pharmaceutical Sciences (SSPhS) have decided to work in close collaboration in order to promote cooperation between the Swiss academic institutions and the pharmaceutical industry.

In this connection, every year on the occasion of the most important annual event of the SSPhS, the so-called SWISS PHARMA SCIENCE DAY, SWISS PHARMA will publish a special issue of the journal, in which, besides an attractive programme of presentations, master students, doctoral candidates and post-docs will present the results of their research in the form of posters.

At this event the three best posters will each be awarded a prize. These posters show the extent and the diversity of the training in pharmaceutical sciences, which today is often described as one of the few "general studies". The special issue, SWISS PHARMA 10a/2008, appearing at the end of 2008, will be devoted to the first SWISS PHARMA SCIENCE DAY, which took place on 9 October 2008 in Berne.

In parallel with the diversity of scientific topics of the various posters, the master students, PhD candidates, postdocs have also a broad spectrum of job opportunities as pharmacists. The annual SWISS PHARMA SCIENCE DAY is in fact an ideal forum for getting to know young people who may later take up work as a pharmacist in industry, in academia, in the public health administration, in a hospital or in a public pharmacy.

Thanks to the collaboration between the SSPhS and the SWISS PHARMA journal, in future it should be possible for more representatives of the Swiss pharmaceutical industry, from small and medium-sized firms and from the large globally acting pharmaceutical companies, to be invited to take part in the SWISS PHARMA SCIENCE DAY.

The SSPhS has also agreed that its members can publish a limited number of high-quality scientific papers, each several pages long, in the regular issues of SWISS PHARMA, provided that these contributions are relevant and as innovative as possible, i.e. that the results have a potential to be applied within the pharmaceutical

industry. The President of the SSPhS decides on the acceptability of such articles for publication in the journal.

It has also been decided that the SSPhS can report on the latest news, results and innovations in the regular issues of SWISS PHARMA, under the heading "Pharma Point". In the current issue, SWISS PHARMA 9/08, the portrait of SSPhS is presented under this heading.

The undersigned wish the SSPhS and the SWISS PHARMA journal the greatest possible success in their collaboration and their mutual objectives.



Prof. Dr. Hans Leuenberger
President
Swiss Society of Pharmaceutical
Sciences
(SSPhS)



Dr. Felix Wüst
SWISS PHARMA
Verlag Dr. Felix Wüst AG

Swiss Society of Pharmaceutical Sciences (SSPhS) and Swiss Academy of Pharmaceutical Sciences (SAPhS)

Promotion of the scientific interests of the Swiss pharmacy sector

A portrait*

Organs of the Society

The Swiss Society of Pharmaceutical Sciences (SSPhS) was founded on 23 October 1993. It constitutes an association in accordance with the conditions of the Swiss Civil Code. The SSPhS includes individual members (natural persons) as well as collective members (juristic persons).

According to the revised Statutes, which were approved on 24.4.2007 by the General Assembly of Members in Berne, the SSPhS is today organised as follows:

The highest organ is still the **General Assembly of Members**. The management of the Society is incumbent upon the **Senate Committee**, which consists of the President (Prof. Dr. H. Leuenberger), the Vice-Presidents (Dr. Christine Moll and Prof. Dr. G. Imanidis) and the General Secretary (Philippe Tschopp). The **Senate** is made up of persons representing both the individual members and the collective members. Each collective member has the right to a seat in the Senate.

Honorary Members and Fellows of the SSPhS are persons who are concerned with the Society, its aims and its tasks, or with the pharmaceutical sciences, and who have received outstanding recognition of their work. As a permanent internal working group, the Fellows of the SSPhS form the **Scientific Advisory Committee** and, together with the Senate Committee, the **Swiss Academy of Pharmaceutical Sciences (SAPhS)**, which when necessary advises the member associations, the collective members and public institutions on pharmaceutical-scientific questions. **Honorary Members of the SAPhS** are, ex-officio, **holders of the Reichstein Medal**. The SAPhS is managed by the Senate Committee.

The **management of the Scientific Advisory Committee** of the SSPhS/SAPhS is at present incumbent upon Prof. Dr. Rudolf Brenneisen,

who very successfully organised the first SWISS PHARMA SCIENCE DAY, held on 9. 10. 2008 in Berne. The special issue of the journal, SWISS PHARMA No.10a/08, will be devoted to this very important event.

Under the patronage of the SAPhS, it is intended in future to hold such a **SWISS PHARMA SCIENCE DAY** once a year, at which the academic institutions, the industry and all those institutions which are interested in the pharmaceutical sciences can meet together for an exchange of views. SWISS PHARMA has agreed to produce, each year, a special issue of its journal devoted to this event (see Editorial in SWISS PHARMA 9/08).

Objectives of the SSPhS

The Society promotes all the scientific interests of the Swiss pharmacy sector. It fulfils its tasks primarily through:

- Support for the efforts of all national and regional societies and private and public institutions which are involved with, and which promote the pharmaceutical sciences.
- Fostering of national and international contacts and collaboration with other scientific societies.
- Presentation of the pharmaceutical sciences to the general public.
- Communication of pharmaceutically relevant knowledge and information from science, research and industry, taking into account the extremely large contribution of the pharmaceutical industry, i. e. the many small and medium-sized firms and the large globally acting pharmaceutical companies, to Switzerland's gross national product.
- Recognition of persons for their outstanding contribution and/or service with regard to the pharmaceutical sciences.

* Drawn up by the Editors of SWISS PHARMA, on the basis of documents and illustrations provided by the SSPhS/SAPhS.



The Reichstein Medal

Still during the lifetime of the Nobel prizewinner Tadeus Reichstein, the current President of the SSPHS was able to obtain the agreement of Prof. T. Reichstein, former Director of the Pharmaceutical Institute of the University of Basel, Totengässlein 3, Basel, for the SSPHS to award such a medal.

It is a declared objective of the SSPHS not only to promote the pharmaceutical sciences but also to ensure recognition of the work carried out in this field. For this reason the Swiss artist Willy Engel, of Thun, was commissioned by the SSPHS to create the Reichstein Medal. This valuable medal is intended to commemorate the achievements of the Swiss pharmacist, chemist and Nobel Laureate, Tadeus Reichstein.

It is a source of great pride for the SSPHS that the Reichstein Medal could be awarded to two other Swiss Nobel prizewinners. It is also an important concern of the SSPHS that high-achieving non-academic persons from Switzerland and abroad may also receive this award. The winners of the Reichstein Medal up till now who are, ex-officio, also Honorary Members of the SSPHS, are presented as follows:

Honorary Members of the SSPHS and Reichstein Medal winners



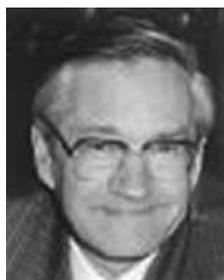
Prizewinner for 1994
Prof. Dr. William I. Higuchi

is today Professor em. of Pharmacy and Pharmaceutical Chemistry at the University of Utah. He has taught more than 100 doctoral candidates and is known worldwide as the author of more than 400 scientific articles and chapters of various books, as long-term publisher of the magazine "International Journal of Pharmaceutics" and for his leading role in the field of active-substance release. Dr. Higuchi is well known, worldwide, for his rigorous scientific development of mechanistic models with regard to processes that are biologically relevant.



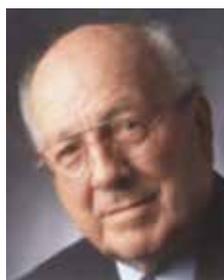
Prizewinner for 1997
Prof. Dr. Rolf Zinkernagel

is Professor of Experimental Immunology at the University of Zurich and Director of the Institute of the same name. In 1996, jointly with the Australian immunologist Peter Doherty, he was awarded the Nobel Prize for Medicine. Their discovery of how the immune system recognises virally infected cells is of major importance for clinical medicine. Their findings enable pharmaceutical science to develop completely new vaccines.



Prizewinner for 2000
Emeritus Prof. Dr. Richard R. Ernst

received the Nobel Prize for Chemistry in 1991 for his unique improvement of nuclear magnetic resonance (NMR), which thus became an important diagnostic tool in medicine. After receiving his doctorate at the Federal Institute of Technology (ETH) in Zurich in 1962 he worked in California for five years, returned to the ETH in Zurich in 1972 and was appointed Full Professor at the Polytechnic Institute in 1976.



Prizewinner for 2002
Werner Glatt

is founder and Honorary President of the Glatt Industrial Group and was awarded the Reichstein Medal for his many years' achievements as an entrepreneur and for his cooperation with universities for the promotion of the pharmaceutical sciences.



Prizewinner for 2005
Jean-Pierre Lorent

For the first time the Reichstein Medal was awarded for outstanding achievements in pharmaceutical services. J. P. Lorent has in the past totally committed himself to implement the ideas of the founders of the Swiss Toxicological Information Centre, which is nowadays internationally recognized for its free toxicological service to anyone enquiring, such having saved numerous lives. The excellent reputation of the Tox Centre today has also been achieved by the modest, but the systematic and persevering work of J. P. Laurent.



The Reichstein Medal is awarded in recognition of outstanding achievements in the field of the pharmaceutical sciences.

The Scientific Advisory Committee of the SSPHS

The Scientific Advisory Committee consists of the Fellows of the SSPHS who, together with the Senate Committee, form the SAPHS. The following persons are Fellows of the SSPHS and belong, ex-officio, to the Scientific Advisory Committee of the SSPHS:

Members of the SAPHS (Fellows of the SSPHS) are:

- **Prof. Dr. Michel Baron**
Grand Ecole des Mines, EMAC, Albi-Carmaux, France
- **Prof. Dr. Rudolf Brenneisen**
University of Berne, President of the Advisory Committee
- **Dr. Michel Buchmann**
PharmaSuisse
- **Prof. Dr. Isidoro Caraballo**
University of Seville, Spain
- **Prof. Dr. Eric Doelker**
University of Geneva
- **Prof. Dr. Gerd Folkers**
First President of the SSPHS
Collegium Helveticum, ETH and University of Zurich
- **Michael Flück**
Swiss Army Pharmacy, Ittigen
- **Dr. Bruno Galli**
Novartis AG, Basel
- **Prof. Dr. Theo Güntert**
F. Hoffmann-La Roche AG, Basel
- **Prof. Dr. Ajaz S. Hussain**
PMI Engineering S.A., Neuchâtel
- **Prof. Dr. Yoshiaki Kawashima**
Aichi Gakuin University Nagoya, Japan
- **PD Dr. Stephan Marrer**
F. Hoffmann-La Roche AG, Basel
- **Prof. Dr. Natalia V. Menshutina**
D. Medelejev University of Chemical Technology of Russia,
Moscow, Russia
- **Prof. Dr. Hans Peter Merkle**
Federal Institute of Technology (ETH), Zurich
- **Prof. Dr. Marcel Mesnil**
PharmaSuisse, Berne
- **Dr. Christine Moll-Kaufmann**
Novartis AG, Basel
- **Dr. Heinz Moll**
Swiss Army Pharmacy, Ittigen
- **Dr. Claudia Reinke**
MedSciences, Basel
- **Prof. Dr. Otto Sticher**
President of the SSPHS 1995-2001,
Federal Institute of Technology (ETH), Zurich
- **Dr. Erich Sturzenegger**
Novartis AG, Basel
- **Prof. Dr. Heidi Wunderli-Allenspach**
Rector of the Federal Institute of Technology (ETH), Zurich

Honorary Members of the SAPHS are:

- **Prof. Dr. William I. Higuchi**
University of Utah, U.S.A.
- **Prof. Dr. R. Zinkernagel**
University of Zurich
- **Emeritus Prof. Dr. Richard Ernst**
Federal Institute of Technology (ETH), Zurich
- **Werner Glatt**
Glatt Enterprises Binzen, Germany
- **Jean-Pierre Lorent**
Swiss Toxicological Information Center

Members of the Senate are:

- **Prof. Dr. Hans Leuenberger, President**
Ifiip GmbH, Pfeffingen, Switzerland



The SSPHS invites its members to take part in the so-called Pharma Lunch at the Safranunft Restaurant in the historic premises of the Saffron Guild in Basel. As a rule this event takes place on the last Friday of the month (exceptions are the holiday period, public holidays etc). Information on the programme may be found on the homepage (www.sgph.ch).

- **Philippe Tschopp, General Secretary**
Pharmatrans Sanaq AG, Basel
- **Dr. Christine Moll-Kaufmann, Vice-President**
Novartis AG, Basel
- **Prof. Dr. Georgios Imanidis, Vice-President**
School of Life Sciences, University of Applied Sciences of North-western Switzerland
- **Doris Ballinari**
PharmaSuisse, Berne
- **Dr. Bruno Galli**
Swiss Association of Industrial Pharmacists (GSIA)
- **Dr. Heinz Moll**
Swiss Society of Public Health Administration and Hospital Pharmacists (GSASA)
- **Vroni Jakob-Alther**
Pharmaceutical Society, Zurich
- **Prof. Dr. Robert Gurny**
University of Geneva
- **Klaus Eichler**
Glatt International, Binzen
- **Prof. Dr. Roger Schibli**
Swiss Society of Radiopharmacy/Radiochemistry
Paul Scherrer Institute

Important functions and events for 2008

Pharma Lunches in the city of pharmaceuticals in Basel

The SSPHS organises a so-called Pharma Lunch as a rule on the last Friday of each month: this event takes place in the Andreas Ryf Room of the Safranunft Restaurant, Gerbergasse 11, 4051 Basel, from 12.15 to about 13.45 hrs. The cost of the lunch, incl. coffee, is CHF 27.– per person. All other drinks are charged separately. The programme and application form are to be found on the homepage of the SSPHS (www.sgph.ch, news, events), where one may register for the lunch directly.

Inauguration of the Russian-Swiss Centre for Teaching, Research and Transfer of Biopharmaceutical Technologies in Moscow on 24/25. 6. 2008

A report on this important event, in English, was published in SWISS PHARMA 7–8/08.

SWISS PHARMA SCIENCE DAY OF 9. 10. 2008

The first **SWISS PHARMA SCIENCE DAY** of 9. 10. 2008, which was organised under the patronage of the Swiss Academy of Pharmaceutical Sciences (SAPHS) by Prof. Dr. R. Brenneisen, President of the Scientific Advisory Committee of the SSPHS/SAPHS, proved to be a complete success. A full report will be published in the special issue of SWISS PHARMA Vol. 10a/2008.

Kontaminationsbeherrschung und Qualitätsmanagement im Spiegel neuer regulatorischer und normativer Anforderungen*

Dr. Hans H. Schicht

Der rote Faden, der die Neuerscheinungen des Jahres 2008 prägt, ist risikogestütztes Qualitätsmanagement. Von den sieben nachstehend vorzustellenden Regularien, Normen und Richtlinien sind drei aus ganzheitlicher Perspektive – und reinraumtechnisch neutral – dieser Thematik gewidmet. Für drei weitere ist Kontaminationsbeherrschung ein zentraler Beitrag zur Qualitätssicherung pharmazeutischer Produkte; lediglich ein Normenentwurf ist einem Spezialaspekt der Reinraumtechnik gewidmet. Zwei der zu besprechenden Kompendien sind anwendungsneutral und fünf auf den Pharmabereich fokussiert, immerhin mit Ausstrahlung in die gesamte gesundheitsorientierte Life-Science-Welt – also auch in Richtung der pharmazeutischen Biotechnologie und des weiten Feldes der Medizinprodukte.

Die Neufassung 2008 der ISO 9001

Qualitätsmanagementsysteme sind heute zum Allgemeingut geschäftlichen Wirkens geworden. Wenn man von der Pharmaindustrie absieht – die diesbezüglich noch eigene Wege geht, was sich aber ändert – darf man die Normenreihe ISO 9000 uneingeschränkt als das Mass aller Dinge betrachten. Sie hat sich flächendeckend durchgesetzt, und per Ende 2006 waren weltweit 897 866 Betriebe nach ISO 9001 zertifiziert [1]. Der Gefahr, via ein auf ISO 9001 abgestütztes Qualitätshandbuch in einem Betrieb schlechte Qualität auf Ewigkeit fortzuschreiben, hat die Neuausgabe 2000 der Normenreihe ISO 9000 Gegensteuer zu geben versucht: dank systematischer Auswertung von Reklamationen betr. Mängeln von Produkten und Dienstleistungen soll seither ein ständiger Fortschritt sichergestellt werden.

Wenn solche ständigen Verbesserungen von den Nutzern der ISO 9001 erwartet werden, ist es nur folgerichtig, der Ausgabe 2000 schon vergleichsweise rasch eine verbesserte Neuausgabe folgen zu lassen. Die Ziele, welche dieser Neubearbeitung zugrunde lagen, welche im Oktober 2008 erscheinen soll, sind [1]:

- lediglich eine Kleinrevision durchzuführen, das Grundkonzept also beizubehalten;
- Änderungen sollten durch deutliche Vorteile charakterisiert sein;

- Änderungen sollten bei ihrer Umsetzung nur geringen Mehraufwand auslösen;
- Änderungen sollten klar formuliert sein, so dass sich ein Interpretationsbedarf erübrigt.

Insgesamt sind 59 Änderungen beschlossen und umgesetzt worden, d.h. in der dreisprachigen EN ISO-Ausgabe ca. eine pro Seite (die Ausgabe 2000 umfasste total 64 Seiten). Ein kleiner Schritt in die Zukunft also, aber 2000 war ja ein sehr grosser geschehen.

Zur ICH Q10: Pharmaceutical quality system

Grössere Schritte, ja geradezu Durchbrüche, sind bezüglich der Qualitätssysteme für den Pharmabereich zu melden. Grundlage der Qualitätssysteme für die Pharmaproduktion sind heute nationale bzw. regionale GMP-Leitfäden, die für andere Aktivitäten dieser Branche durch ergänzende Leitfäden, z. B. *Good Laboratory Practices* GLP, ergänzt wurden, alles Leitfäden, die man zusammenfassend unter dem Begriff GxP-Leitfäden subsumieren kann. Warum national bzw. regional? Weil die rechtliche Grundlage dieser Leitfäden die nationale Gesundheits-Gesetzgebung bzw. analoge EU-Direktiven waren. Deshalb stimmen zwar im internationalen Vergleich solche Leitfäden im Grundlegenden weitgehend überein, aber die Knacknuss liegt im Detail. Ein Beispiel aus der Reinraumtechnik: So beschränkt sich die FDA bei der Klassifizierung von Arbeitsräumen für die aseptische Herstellung auf die luftgetragenen Partikel $\geq 0,5 \mu\text{m}$, die EMEA – also die *European Medicines Agency* – erwartet auch die Erfassung von Makropartikeln $\geq 5 \mu\text{m}$. Ein scheinbar kleiner Unterschied, der aber für die Praxis erhebliche Zusatzkosten nach sich zieht.

Dieses Beispiel belegt anschaulich ein generelles Charakteristikum der GxP-Leitfäden: die Liebe zum Detail, so dass man leicht den Wald vor lauter Bäumen aus dem Auge verlieren kann. Solche Detailfokussierung ist zwar nützlich, wenn ihr wenigstens ein wissenschaftlicher Hintergrund zugeschrieben werden kann, wird aber den immer komplexer werdenden Herstellungssystemen der Pharmaindustrie je länger je weniger gerecht. So entwickelte sich das Inspektionsgeschehen insbesondere bei der FDA immer mehr in Richtung Fortschrittshemmung. Ein Beispiel dafür war die extrem zögerliche Haltung dieser Behörde gegenüber der Isolorteknik, die deren Einführung auf dem amerikanischen Kontinent um Jahre verzögerte. Die FDA hat dann selbst Gegensteuer gegeben: mit ihren Initiativen in Richtung einer risikoorientierten Inspektionspraxis. Ein Paradigmenwechsel zeichnete sich ab: weg von einer «Du sollst»-Doktrin hin zu risikogestützten Qualitätsmanagementsystemen, wo es darum gehen musste, die Kernrisiken zu identifizieren und sich diesen konzentriert zu widmen, aber keine Zeit auf Nebenkriegsschauplätzen zu verschwenden.

* Überarbeitete Fassung eines Vortrags, gehalten am Reinraumtechniktag 2008, Wien, 9. Oktober 2008
Erstveröffentlichung in «pharmind® – die pharmazeutische Industrie», Heft 11/08. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

Erfreulicherweise haben die Aufsichtsbehörden der drei Wirtschaftsschwergewichte Europäische Union, Japan und USA beschlossen, sich diesem Thema auf übernationaler Ebene anzunehmen und die Erarbeitung der erforderlichen Leitfäden dem von ihnen getragenen übernationalen Gremium ICH zu übertragen – der **International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use**. Die Mitgliedschaft der ICH umfasst damit zwar nicht die ganze Welt, aber doch ein Nationenkollektiv, das den Fortschritt der Pharmaindustrie und deren Qualitätsdenken ganz wesentlich prägt.

So entstand in den letzten Jahren als Überbau pharmazeutischer Qualitätsmanagementsysteme eine Reihe von Leitfäden, die alle dem Gedankengut des risikogestützten Qualitätsmanagements gewidmet sind und sich ergänzen [2–3]:

- ICH Q8: Pharmaceutical development (pharmazeutische Entwicklung), demnächst ergänzt durch den Anhang Q8R: Quality by design (Qualität durch Planung);
- ICH Q9: Quality risk management (Risikomanagement der Qualität);
- ICH Q10: Pharmaceutical quality system (pharmazeutisches Qualitätssystem).

Ziel der ICH Q10 [4], die im Juni 2008 durch das Steuerungskomitee der ICH in definitiver Form als Konsensdokument abgesegnet worden war, ist die Bereitstellung einer umfassenden Vorlage für ein wirksames risikogestütztes pharmazeutisches Qualitätsmanagementsystem. Es stützt sich ab auf die Normenreihe ISO 9000 – die damit nun auch auf Pharmalebene Anerkennung findet – und soll alle Lebenszyklen pharmazeutischer Produkte abdecken. Als harmonisiertes pharmazeutisches Qualitätssystem postuliert die ICH Q10, zusammen mit der Q8 und Q9, einen integralen Ansatz für wissenschaftsbasiertes Qualitätsrisikomanagement [2] und überlagert sich so als umfassender Überbau den GxP-Leitfäden, die zu ersetzen sie nicht beabsichtigt. Innovation und kontinuierliche Verbesserung sollen auf allen Ebenen gefördert werden, insbesondere auch an der Schnittstelle zwischen Entwicklung und Herstellung. Kernthemen der ICH Q10 sind:

- Umschreibung des Anwendungsbereichs;
- Verantwortung des Managements;
- Laufende Verbesserungen der Prozessleistung und der Produktqualität;
- Laufende Verbesserungen des pharmazeutischen Qualitätssystems.

Wo steht die Q10 heute? Seit ihrer formellen Genehmigung als Konsensdokument steht nun der formellen Aufnahme in die Kompendiensammlungen der *European Medicines Agency EMEA*, der amerikanischen *Food and Drug Administration FDA* und der japanischen *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency PMDA* nichts mehr im Wege.

PIC/S-Richtlinie für eine gute Arzneimittelzubereitung in Apotheken

Auf der Ebene GMP ist die Veröffentlichung des PIC/S-Leitfadens für eine gute Arzneimittelzubereitung in Apotheken zu melden, von Arzneimittelzubereitungen also, die als patientenspezifische Rezepturen hergestellt und direkt an den Patienten ausgeliefert werden [5], oder als Defekturen in Kleinmengen für den alsbaldigen Verbrauch. Zwar stellen – zumindest in der Schweiz – Apotheken nur noch ganz ausnahmsweise Arzneimittel-Rezepturen und Defekturen selbst her, jedoch ist dies eine zentrale Aufgabe in den Apotheken grösserer Krankenanstalten. Der im April 2008 erschienene Leitfaden hat zum Ziel, das für die industrielle Herstellung von Arzneimitteln geltende GMP-Denken sinngemäss auf Apotheken zu übertragen. Dabei wird der spezifischen Situation solcher Betriebe durchaus Rechnung getragen: hinsichtlich des strengen Gedankenguts der Qualitätssicherung werden jedoch keine Abstriche gemacht.

Der Leitfaden ist ein in sich geschlossenes Dokument (*stand-alone document*), das in Qualitätsdingen keinen Rückgriff auf andere Kompendien erfordert; er soll auch als Grundlage für PIC/S-Inspektionen dienen. Positiv überrascht in diesem Leitfaden die Präzision des sprachlichen Ausdrucks: hieran könnte sich so manches andere Kompendium orientieren. Im Aufbau folgt der Leitfaden der Struktur des EU-PIC/S-GMP-Leitfadens für die Pharmaindustrie; ergänzt wird er durch lediglich zwei Anhänge, deren einer sehr ausführlich auf total 15 Seiten der Sterilherstellung gewidmet ist.

Von allgemeinem Interesse sind die Empfehlungen (**Bild 1**) für die Durchführung jährlicher Klassifizierungstests sowie zum Betriebsmonitoring physikalischer und mikrobiologischer Messgrössen (**Bild 2–3**), die im Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden keine direkte Entsprechung haben. So hat beispielsweise die Erfordernis eines jährlichen Integritätstests der endständigen HEPA-Filter im Annex 1 erstaunlicherweise kein Pendant. Die Raumklassen-Festlegungen sind mit denjenigen in der Neufassung zum Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden vom Februar 2008 harmonisiert.

Werkbänke mit turbulenzarmer Verdrängungsströmung/ Biosicherheits-Werkbänke	
Bestimmung luftgetragener Partikel	Jährlich
Luftwechselzahlen	Jährlich
Luftgeschwindigkeit im Arbeitsbereich	Jährlich
Integritätsprüfung der HEPA-Filter	Jährlich
Isolatoren	
Tests der Alarmfunktionen	Jährlich
Lecktests der Isolatorhülle	Jährlich
Integritätsprüfung der HEPA-Filter	Jährlich

Bild 1: Empfohlene Häufigkeit von Klassifizierungs-Tests im PIC/S-Leitfaden für gute Praktiken bei der Zubereitung von Arzneimitteln in Apotheken

Werkbänke mit turbulenzarmer Verdrängungsströmung/ Biosicherheits-Werkbänke	
Druckdifferenzen zwischen Räumen	vor Arbeitsbeginn
Druckdifferenzen der HEPA-Filter der Werkbank	vor Arbeitsbeginn
Partikelzählung	vierteljährlich (in operation)
Isolatoren	
Druckdifferenzen der HEPA-Filter des Isolators	vor Arbeitsbeginn
Handschuhintegrität	Sichtprüfung vor jeder Arbeitssitzung
Druckhaltetest des Isolators (mit montierten Handschuhen)	wöchentlich

Bild 2: Empfohlene Häufigkeit des Monitorings physikalischer Grössen im PIC/S-Leitfaden für gute Praktiken bei der Zubereitung von Arzneimitteln in Apotheken

Prüfgrösse	Arbeitsbereich (Klasse A)	Hintergrund
Sedimentation luftgetragener Keime	Jede Arbeitssitzung	Wöchentlich
Handschuhabklatsche	Am Ende jeder Arbeitssitzung	Am Ende jeder Arbeitssitzung
Oberflächenreinheit (Swabs oder Kontaktplatten)	Wöchentlich	Monatlich
Luftgetragene Mikroorganismen	Vierteljährlich	Vierteljährlich

Bild 3: Empfohlene Häufigkeit des Monitorings mikrobiologischer Grössen im PIC/S-Leitfaden für gute Praktiken bei der Zubereitung von Arzneimitteln in Apotheken

Zur Neufassung des Anhangs 1 zum EU-GMP-Leitfaden

Damit ist der Zeitpunkt gekommen, das Thema anzusprechen, das aus Sicht der Pharmaproduktion besonders intensives Interesse verdient: die Neufassung des Anhangs 1 zum EU-GMP-Leitfaden, die am 14. Februar 2008 endlich erschienen ist [6] – fast 30 Monate nach der wenig überzeugenden Entwurfsfassung vom September 2005, die massive Kritik ausgelöst hatte [7–8]. Kernstück der Überarbeitung sind die Festlegungen zur Klassifizierung der Arbeitsräume (Bild 4). Damit sind endlich die unrealistischen Festlegungen für Makropartikel $\geq 5 \mu\text{m}$ für Räume der Klasse A – und der Klasse B im Ruhezustand – durch praktikable, messtechnisch mit vertretbarem Aufwand erfassbare Grenzwerte ersetzt worden. Auch die Harmonisierung mit der EN ISO 14644-1 hat Fortschritte gemacht, also der Norm, die auf internationaler Ebene generell die Luftreinheitsklassifizierung regelt: für die Klassen B bis D lehnen sich nun die Klassengrenzen exakt an die ISO-Luftreinheitsklassen an. Was die Klasse A betrifft, so waren die Schatten der Vergangenheit wohl doch zu gross, um sie ganz zu überspringen – aber mit dem Erreichten kann man dennoch zufrieden sein. Erfreulich ist auch, dass der Leitfaden jetzt klar unterscheidet zwischen Partikelmessungen zu Klassifizierungszwecken und solchen im Zusammenhang mit dem Prozessmonitoring. Zu beiden Gegebenheiten gehen die neuen Festlegungen sehr ins Detail (Bild 5–6).

Raumklasse	Ruhezustand		Fertigung	
	Maximal zulässige Partikelzahl pro m3 gleich oder grösser als			
	0.5 μm	5.0 μm	0.5 μm	5.0 μm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	nicht festgelegt	nicht festgelegt

Bild 4: Klassifizierungssystem für die Luftreinheit bei der Herstellung steriler Arzneimittel gemäss der revidierten Fassung vom 14. Februar 2008 des Anhangs 1 zum GMP-Leitfaden der EU und PIC

- ◆ In A-Bereichen: Luftprobenahmevermögen pro Probenahmeort mindestens 1 m3
- ◆ In den übrigen Bereichen: Luftprobenahmevermögen gemäss EN ISO 14644-1
- ◆ Mindestanzahl der Probenahmeorte gemäss EN ISO 14644-1
- ◆ Einsatz tragbarer Partikelzähler mit kurzen Verbindungsleitungen zwischen Probenahmeort und Messzelle
- ◆ In Bereichen mit gerichteter Luftströmung: isokinetische Probenahme
- ◆ Klassifizierung im Betriebszustand Fertigung (in operation)
 - entweder während des normalen Betriebs
 - oder bei simulierten Arbeitsabläufen
 - oder während der Prozesssimulation mit Nährmedien (media fill)

Bild 5: Anforderungen für Klassifizierungszwecke im Anhang 1 vom 14. Februar 2008 zum EU-GMP-Leitfaden

- Generell:**
- ◆ Routinemässige Überwachung im Betriebszustand Fertigung, abgestützt auf eine formelle Risikoanalyse sowie die Ergebnisse der Klassifizierung
- A-Bereiche:**
- ◆ Überwachung während der ganzen Herstellungsdauer einschliesslich des Einrüstens, einschliesslich simulierter Abläufe
 - ◆ Überwachung der A-Bereiche mit ausreichender Häufigkeit, um Eingriffe, kurzzeitige Ereignisse und jede Verschlechterung des Systems zu erfassen, mit Alarmauslösung beim Überschreiten von Warngrenzen
 - ◆ Routinemässige Überwachung im Betriebszustand Fertigung, abgestützt auf eine formelle Risikoanalyse sowie die Ergebnisse der Klassifizierung
- B-Bereiche:**
- ◆ Wie Klasse A, evtl. mit herabgesetzter Probenfrequenz
- C- und D-Bereiche:**
- ◆ Überwachung in Übereinstimmung mit den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements
 - ◆ Anforderungen und Warn-/Aktionsgrenzen hängen von der Art der durchgeführten Tätigkeiten ab, aber die empfohlene „Clean-up“-Zeit (Richtwert 15-20 min) sollte auch hier erreicht werden
- Sonstiges:**
- ◆ Messung entweder mittels unabhängigen Partikelzählgeräten oder mittels Probenahmesonden, die über ein Umschalgerät mit dem Partikelzählgerät verbunden sind
 - ◆ Kurze Messleitungen
 - ◆ Probenahmevermögen für Partikelmessungen nicht notwendigerweise gleich wie bei der Klassifizierung

Bild 6: Anforderungen für das Monitoring im Anhang 1 vom 14. Februar 2008 zum EU-GMP-Leitfaden

Nachdem man sich mit der Überarbeitung der reinraumtechnischen Festlegungen solche Mühe gegeben hat, ist es schade, dass die unglücklichen, den physikalischen Gegebenheiten keineswegs Genüge leistenden Begriffe *laminare Strömung* und *Laminarität* nicht durch die Begriffe ersetzt worden sind, die sich in der internationalen Normung sowie bei der FDA durchgesetzt haben; *unidirectional airflow*, zu deutsch turbulenzarme Verdrängungsströmung. Wichtige Änderungen sind noch (siehe auch *Mangel* [9]):

- die Übernahme der FDA-Festlegungen zur Prozesssimulation mittels Nährmedienabfüllung, also dem *Media Fill* (Bild 7);
- sowie die umstrittenen Festlegungen zum Bördeln von Fläschchen.

Anzahl abgefüllter Behältnisse	Verunreinigte Behältnisse	Massnahmen
weniger als 5000	1	nicht bestanden, nochmals validieren
5 000 bis 10 000	1	Ursachenforschung und Erwägung, den Media Fill zu wiederholen
	2	nicht bestanden, Ursachenforschung, nochmals validieren
mehr als 10 000	1	Ursachenforschung
	2	Ursachenforschung, nochmals validieren

Bild 7: Anforderungen für Prozesssimulationen (media fills) in der FDA Guidance for Industry for aseptic processing (Sept. 2004) und im EU-GMP Leitfaden, Anhang 1 (Feb. 2008)

Neuausgabe der ISO 13408-1

Am Rande erwähnt sei auch, dass die ISO 13408-1 über die aseptische Verarbeitung von Produkten des Gesundheitswesens im Juni 2008 in Neufassung erschienen ist [10]; sie löst die Vorgängerfassung vom August 1998 ab. Diese Norm ist kaum wiederzuerkennen, da sie jetzt auf das neue Gedankengut des Qualitätsrisikomanagements abgestimmt ist und bezüglich Reinraumtechnik sich voll auf die ISO-Reihe 14644 abstützt. Leider konnte sich auch bei der Neufassung das CEN nicht überwinden, diese Norm in seine Normensammlung zu übernehmen – Widersprüche zu den Festlegungen insbesondere im Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden dürften hier der Harmonisierung im Wege gestanden haben.

GAMP 5 – der neue Leitfaden für Good Automated Manufacturing Practice

Im Kontext der GMP- oder besser GxP-Thematik ist auch die Neuerscheinung des GAMP 5-Leitfadens [11] zu erwähnen. Herausgegeben von der ISPE – der *International Society for Pharmaceutical*

Engineers – baut dieser Leitfaden auf das wissenschafts- und risikogestützte Qualitätsmanagement auf, wie es durch die ICH-Richtlinienreihe Q8-Q10 umrissen wird, und versucht von dieser Grundlage aus den Bogen zur regulatorischen Praxis hin zu schlagen, die in den verschiedenen GxP-Leitfäden ihren Niederschlag gefunden hat (siehe auch [12]). GAMP 5 ist mit 352 Seiten ein äusserst umfassendes Compendium, an welchem etwa 100 Fachexperten aus aller Welt mitgearbeitet haben – auch zahlreiche Europäer sind darunter.

ISO/DIS 14644-9: Klassifizierung der Oberflächenreinheit bezüglich Partikeln

Zum Schluss soll noch kurz auf den neuen Normenentwurf ISO/DIS 14644-9 ([13], siehe auch [14]) über die Klassifizierung der Partikelreinheit von Oberflächen eingegangen werden – der einzigen in diesem Beitrag vorgestellten Neuerscheinung, die sich nicht unter dem Übertitel Qualitätsmanagementsysteme subsummieren lässt.

Aber auch hier wird Neues eingeläutet. Es handelt sich nämlich um den ersten Entwurf der Normenreihe ISO 14644, der nicht aus der luftreinheitszentrierten Optik des Planers, Erstellers und Betreibers von Reinraumsystemen erarbeitet wurde, sondern eine oberflächenzentrierte Sichtweise aus der Optik des Produktes in den Vordergrund schiebt. Ganz neu ist dieser thematische Ansatz freilich nicht: schon die Richtlinie VDI 2083 Blatt 4 vom Februar 1996 [15] hatte ja ein Klassifizierungssystem für die Oberflächenreinheit bezüglich Partikeln vorgeschlagen.

Wie schon das Klassifizierungssystem der EN ISO 14644-1 für luftgetragene Partikel, basiert dasjenige für die Oberflächenreinheit auf einer Formel (**Bild 8**); ausgewählte Oberflächenreinheitsklassen sind in **Bild 9** in Tabellenform, in **Bild 10** graphisch dargestellt. Wie man sieht, reicht die Bandbreite nach unten in den Nanobereich hinein, nach oben erstreckt sie sich bis zu Partikelgrössen, die für die Klassifizierung luftgetragener Partikel irrelevant sind, da solch massive Partikel raschest aus der Luft aussedimentieren würden.

Die Oberflächenreinheit ist nach ISO/DIS 14644-9 zu klassifizieren mittels der Formel

$$C_{SPC,D} = k \cdot 10^N / D$$

mit

$C_{SPC,D}$ = maximal zulässige Partikelkonzentration auf der Oberfläche (in Partikeln pro m²) grösser oder gleich dem betrachteten Partikeldurchmesser D. $C_{SPC,D}$ ist zur nächsten ganzen Zahl aufzurunden, mit maximal drei geltenden Ziffern

N = SPC-Klassifizierungszahl

D = betrachteter Partikeldurchmesser (in µm)

k = Konstante im Sinne eines Referenz-Partikeldurchmessers 1 (in µm)

Bild 8: Klassifizierung der Oberflächenreinheit

SPC-Klasse	Partikelgrösse								
	≥ 0,05 µm	≥ 0,1 µm	≥ 0,5 µm	≥ 1 µm	≥ 5 µm	≥ 10 µm	≥ 50 µm	≥ 100 µm	≥ 500 µm
SPC-Klasse 1	(200)	100	20	(10)					
SPC-Klasse 2	(2 000)	1 000	200	100	(20)	(10)			
SPC-Klasse 3	(20 000)	10 000	2 000	1 000	(200)	(100)			
SPC-Klasse 4	(200 000)	100 000	20 000	10 000	2 000	1 000	(200)	(100)	
SPC-Klasse 5		1 000 000	200 000	100 000	20 000	10 000	2 000	1 000	(200)
SPC-Klasse 6		(10 000 000)	2 000 000	1 000 000	200 000	100 000	20 000	10 000	2 000
SPC-Klasse 7				10 000 000	2 000 000	1 000 000	200 000	100 000	20 000
SPC-Klasse 8						10 000 000	2 000 000	1 000 000	200 000

Bild 9: Oberflächen-Reinheitsklassen bezüglich Partikeln gemäss ISO/DIS 14644-9 in Tabellenform

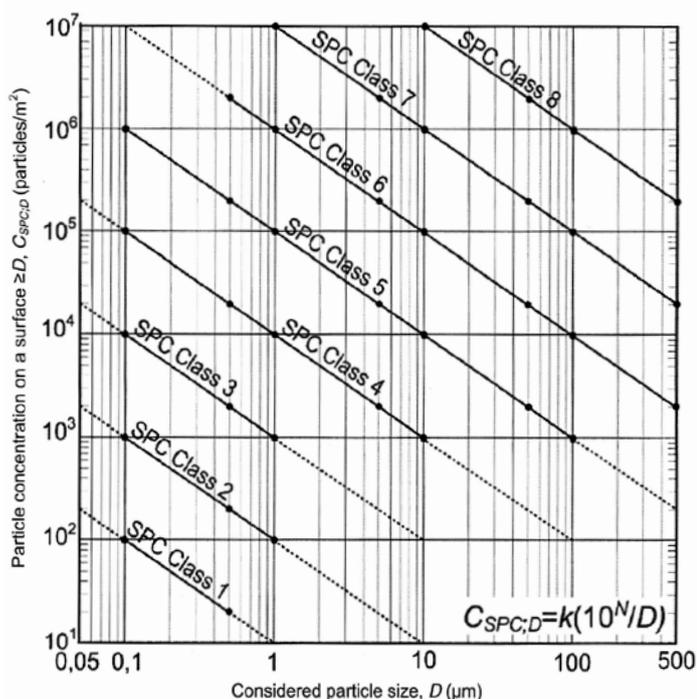


Bild 10: Oberflächen-Reinheitsklassen bezüglich Partikeln gemäss ISO/DIS 14644-9 in graphischer Darstellung

Fazit

Es ist sicher kein Zufall, dass die überwiegende Zahl der vorstehend besprochenen neuen Kompendien dem wissenschafts- und risikobasierten Qualitätsmanagement gewidmet ist. Die technische Wirklichkeit wird komplexer, parallel dazu werden es auch die detailfokussierten Regularien. Ein Beispiel dafür ist der neue Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden: er umfasst 127 Paragraphen gegenüber den 93 der Vorgängerversion von 2003. Aus dieser Ausgangslage führt nur ein Ansatz heraus: konsequent Spreu vom Weizen zu trennen – oder in der Sprache des Qualitätsrisikomanagements: die Hauptrisiken herauschälen und sich diesen konzentriert zu widmen, um sie zu beherrschen, aber wenig Zeit mit Risiken geringer Konsequenz zu verschwenden. Diesen Paradigmenwechsel zu verdeutlichen, war Kernziel dieses Beitrags.

LITERATUR

- [1] Campbell I.: Neuerungen ISO 9001:2008. Vortrag, gehalten am Seminar ISO 9001:2008. Schweizerische Normen-Vereinigung SNV, Zürich, 16. Juli 2008.
- [2] Ch. Potter: Review of status of ICH guidelines. GMP Review **7** (2008) 1, 4–9.
- [3] Brendelberger G.: Spezifikationen im neuen Paradigma. GMP Journal (Hrsg.: Concept Heidelberg) Nr. 7 (Mai 2008), S. 6–7.
- [4] ICH Harmonized Tripartite Guideline Q10: Pharmaceutical quality system. European Medicines Agency, London (Juni 2008).
- [5] PIC/S PE 010-1: PIC/S guide to good practices for preparation of medicinal products in pharmacies. Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme PIC/S, Pharmaceutical Inspection Convention PIC, Genf (1. April 2008).
- [6] European Commission. Eudralex: The rules governing medicinal products in the European Union, vol. 4: EU guidelines to Good Manufacturing Practice – Medicinal products for human and veterinary use: Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products. Brüssel, 14. Februar 2008.
- [7] Roessling G.: PDA comments on proposed changes to EU GMP Annex 1. PDA Letter **42** (2006) 6, 29–31.
- [8] Schicht H.H.: Trends in pharmaceutical cleanroom technology. European Pharmaceutical Review **13** (2008) 1, 53–60.
- [9] Mangel A.: Annex 1 – Reine Interpretationssache? GMP Journal (Hrsg.: Concept Heidelberg) Nr. 8 (Juli 2008), S. 12–13.
- [10] ISO 13408-1: Aseptic processing of health care products – Part 1: General requirements. International Organization for Standardization ISO, Genf (Juni 2008).
- [11] GAMP 5: A risk-based approach to compliant GxP computerized systems. Hrsg.: ISPE – The International Society for Pharmaceutical Engineers – in Zusammenarbeit mit der FDA und anderen Aufsichtsbehörden. Tampa FL/USA (2008).
- [12] Martin K.C., Perez A.: GAMP 5 quality risk approach. Pharmaceutical Engineering **28** (2008) 3, 24–34.
- [13] ISO/DIS 14644-9: Cleanrooms and associated controlled environments – Part 9: Classification of surface particle cleanliness. International Organization for Standardization ISO, Genf (Juli 2008)
- [14] Anon.: Defining surface cleanliness. Cleanroom Technology **15** (2008) 6, 26–27.
- [15] VDI 2083 Blatt 4: Oberflächenreinheit. Beuth Verlag, Berlin (Februar 1996).

Korrespondenzanschrift:

Hans H. Schicht, Dr. sc. techn.
 Dr. Hans Schicht AG
 Contamination Control Consulting
 Langwisstrasse 5
 CH-8126 Zumikon/Schweiz
 Telefon ++41-44-918 07 15
 Fax ++41-44-918 08 38
 E-Mail: dr.hans.schicht@bluewin.ch

Implementierung von Programmen für Operational Excellence (OPEX) in der Pharmaindustrie

Prof. Dr. Thomas Friedli, Universität St. Gallen, St. Gallen*

«Operational Excellence» ist in vielen Branchen ein strategisches Instrument zur Verbesserung und Leistungssteigerung, welches sich über Jahrzehnte entwickelt hat. Die Pharmaindustrie liegt bisher in dieser Entwicklung zurück. Dennoch gewinnt das Thema durch den zunehmenden Druck auf die Produktionskosten eine neue Dimension. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass moderne Optimierungstechniken zwar weitgehend bekannt sind, eine nachhaltige und erfolgswirksame Umsetzung jedoch bei vielen Programmen bisher ausgeblieben ist. Das Institut für Technologiemanagement der Universität St. Gallen hat erfolgreiche «Operational Excellence» Initiativen auf Basis zweier internationaler Benchmarkingstudien sowie verschiedene Interview- und Fallstudien untersucht. Die Analysen zeigen, dass erfolgreiche Initiativen sich durch drei Eigenschaften auszeichnen: Einem ganzheitlichen und integrativen Ansatz, der Hinterlegung eines langfristigen Entwicklungspfades und der systematischen Verfolgung des Anspruchs, Veränderungen über das ganze Unternehmen erreichen zu wollen. Um bei Entscheidungsproblemen des Managements von Produktionsstandorten und OPEX Initiativen eine strukturierte Vorgehensweise zu ermöglichen, wurden ein Referenzmodell sowie ein flankierendes Managementmodell zur nachhaltigen Implementierung von OPEX Programmen entwickelt. Während das Referenzmodell der inhaltlichen Beschreibung, Erklärung und Gestaltung von ganzheitlichen Produktionssystemen dient, umfasst das Managementmodell kritische Erfolgsfaktoren zu dessen Implementierung. Beide folgenden Modelle sollen helfen, nachhaltige und erfolgswirksame Programme in die eigene Organisation integrieren zu können.

«Operational Excellence» – Ein Erfolgsrezept?

Anfang der 90er Jahre wurde die Automobilindustrie von einer Studie des Massachusetts Institute of Technology (MIT) weltweit wachgerüttelt. Unter dem Schlagwort «Lean Production» fand ein Paradigmenwechsel statt, der zu einer Abkehr von der Massenproduktion nach tayloristischem Vorbild führte. Die Erkenntnisse dieser Studie haben in vielen Branchen zu massiven Verbesserungen der Ablauf- und Aufbauorganisation geführt. Nicht aber in der Pharmaindustrie wie die internationale Benchmarkstudie «Operational Excellence in the Pharmaceutical Industry» des Institutes für Technologiemanagement der Universität St. Gallen (ITEM-HSG) mit einer Analyse von über 100 Pharmaproduktionsstandorten sowie 25 API Standorten nachweisen konnte. Dabei zeigte die Analyse auf Basis von Implementierungstiefe und Key Performance Indikatoren wie Anlagenauslastung, Service Level, Ausbeute und Lagerumschlag: Wer die Prinzipien einmal implementiert hat, gehört meist zu den Top Performern.

Unbestritten ist, dass aufgrund des wachsenden Drucks auf die Produktionskosten von pharmazeutischen Unternehmen das Thema «Operational Excellence» (OPEX) zunehmend an Bedeutung gewinnt. Als Reaktion haben fast alle multinationalen Pharmakonzerne mit Transformationen innerhalb ihrer Wertschöpfungskette (insbesondere bei der Einbindung von Indien, China, Singapur, Malaysia und Costa Rica) und mit Optimierungs- und Effizienzinitiativen im bisherigen Netzwerk geantwortet. Häufig genug hängt die Zukunft westeuropäischer und nordamerikanischer Produktionsstandorte vom Erreichen entsprechender Optimierungs- und Effizienzziele ab. Die Erfahrungen hierbei fallen unterschiedlich aus und, wie die «Performance Optimization» Studie der Pharmazeitschrift «Pharmaceutical Manufacturing» in den USA zeigte, nicht immer positiv. Die Gründe hierfür liegen offensichtlich weniger im mangelnden Wissen um die Optimierungstechniken selber als in ihrer nachhaltigen und erfolgswirksamen Integration auf dem Weg zum Hochleistungsstandort.

Das «Know-what» scheint sich in der Pharmabranche durchgesetzt zu haben. Bremsender Faktor im Wandel zur neuen Produktionsrolle vieler Standorte scheint das «Know-how» bei der nachhaltigen und erfolgswirksamen Umsetzung zu sein.

Dieses Analyseergebnis der «Pharmaceutical Manufacturing» spiegeln auch die Erfahrungen des Institutes für Technologiemanagement der Universität St. Gallen (ITEM-HSG) aus verschiedenen Forschungsprojekten zum Thema pharmazeutische Produktionssysteme und Operational Excellence Initiativen wider.

* Vortrag gehalten am 3. APV/SVI Pharmaverpackungsforum, Basel, 30./31. Oktober 2008.

Die Analysen verschiedener Initiativen hierzu zeigten, dass erfolgreiche Programme sich in drei Aspekten von anderen unterscheiden: Einem ganzheitlichen und integrativen Ansatz, der Hinterlegung eines langfristigen Entwicklungspfades und der systematischen Verfolgung des Anspruchs, Veränderungen über das ganze Unternehmen erreichen zu wollen.

Das unternehmenseigene OPEX Programm sollte alle drei Aspekte beinhalten und langfristig absichern. Um bei Entscheidungsproblemen des Managements von Produktionsstandorten und OPEX Initiativen eine strukturierte Vorgehensweise zu ermöglichen, wurden ein Referenzmodell zur inhaltlichen Beschreibung, Erklärung und Gestaltung von Ganzheitlichen Produktionssystemen sowie ein flankierendes Managementmodell zur nachhaltigen Implementierung von OPEX Programmen entwickelt. Beide folgenden Modelle sollen helfen, nachhaltige und erfolgswirksame Programme in die eigene Organisation integrieren zu können.

Missverständnis Nr. 1: «Operational Excellence Initiativen betreffen nur den Produktionsbereich und sind primär Cost Cutting Programme.»

Viele OPEX Programme beschränken sich auf den Bereich der Produktion und beziehen andere Bereiche nur fallweise ein. Damit vernachlässigen sie zumeist den bereichsübergreifenden, prozessorientierten Charakter der Instrumente und adressieren Potentiale in Schnittstellenbereichen mit QA/QC, Logistik, Lieferantenmanagement und Vertrieb sowie in den Funktionsbereichen selber nicht. Die Möglichkeiten solcher Programme sind deutlich eingeschränkt. Zusammenfassend lässt sich im Sinne von Wheelwright und Hayes «Effektivität» und «Wirksamkeit» folgende Definition für operative Exzellenz, bzw. Ganzheitliche Produktionssysteme ableiten:

Operative Exzellenz wird erreicht, wenn die Produktion die Unternehmensstrategie direkt unterstützt bzw. kontinuierlich Fähigkeiten entwickelt, die dem Unternehmen Einzigartigkeiten gegenüber seinen Wettbewerbern verschaffen und sich in einem überdurchschnittlichen Unternehmenserfolg niederschlagen.

Ein **Ganzheitliches Produktionssystem** ist ein integriertes System von verschiedenen aufeinander abgestimmten Methoden, das darauf abzielt, Qualitätsverbesserungen und Kostenreduktion durch eine Minimierung jeglicher Art von Verschwendung in Form von Lagerbeständen, Wartezeiten, mangelnder Anlagenverfügbarkeiten oder Ausschussraten zu erzielen.

Zudem verdeutlicht die Entwicklung der Forschung zu erfolgskritischen Faktoren von Produktionssystemen, dass eine ganzheitliche, integrative Betrachtung notwendige Voraussetzung ist und sich erfolgreichen Ansätzen durchaus Grundprinzipien zuordnen lassen. Neben dem konzeptionellen Verständnis bedarf es einer ebenso konsistenten und belastbaren Operationalisierung, die die zentralen Ansätze des «Lean Manufacturing» beinhaltet und auf entsprechenden Grundprinzipien fusst. Als Modell für Ganzheitliche Produktionssysteme bietet sich der Ansatz nach Shah und Ward an. Die Struktur des Referenzmodells ist in Abbildung I dargestellt.

Dieser verwendet die Kernprinzipien «Total Quality Management» (TQM), «Total Productive Maintenance» (TPM) und «Just In Time» (JIT) als technische Systeme sowie «Effective Management System» (MS) als Infrastruktursystem.

Das Kernprinzip des TPMs zielt dabei auf effizientes Management der Anlagen und einen effektiven Einsatz neuer Technologien. TQM Prinzipien verlangen eine Verlagerung des Qualitätsmanagements von Produktqualität auf Prozessqualität, während JIT Prinzipien der Reduzierung des Umlaufvermögens sowie der gleichzeitigen Steigerung des Servicegrades dienen. Den jeweiligen Kernprinzipien werden spezifische Elemente eines Produktionssystems hinterlegt, welche jeweils ein Bündel bestimmter Methoden und Werkzeuge zur Umsetzung enthalten. Durch die Betrachtung des Modells können so verschiedene Prinzipien unterschieden, bis auf Methoden-/Werkzeugebene operationalisiert und in Ihren Zusammenhängen und Grenzen aufgezeigt werden.

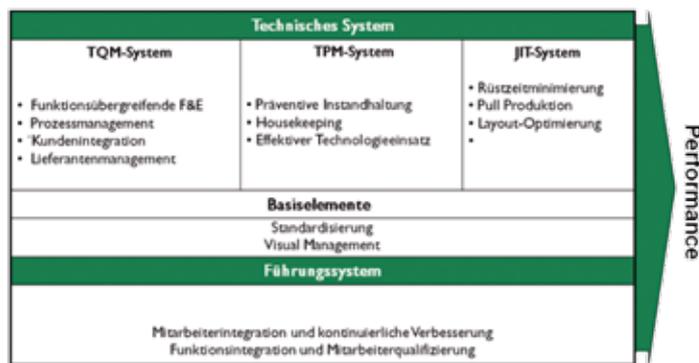


Abbildung I: Referenzmodell

Missverständnis Nr. 2: «Operational Excellence Initiativen bedeuten vor allem Einführung einzelner Methodiken und <one-time>-Trainings.»

Eine weitere spannende Erkenntnis ist die Feststellung, dass erfolgreiche Standorte ein Muster beim Implementierungspfad ihrer OPEX Elemente aufzeigten. Bei einer hohen Implementierung von TPM und TQM Elementen war eine höhere Implementierung und Wirksamkeit von JIT Elementen möglich. Ebenso zeigte sich in einer tiefer gehenden Fallstudienanalyse des OPEX Programmes eines weltweit führenden Pharmaunternehmens, dass sich die SixSigma Implementierung vor Lean Management und Value Stream Mapping als ideale Reihenfolge erwiesen hat.

Als Handlungsempfehlung konnte, aufbauend auf dem Referenzmodell, ein Muster abgeleitet werden, welches erfolgreiche Ansätze zur Steigerung der operativen Exzellenz in drei Phasen einordnet. Die drei übergeordneten Prinzipien TPM, TQM und JIT stehen folglich in einem logischen Zusammenhang und sollten nicht als Insellösungen eingesetzt werden. Um eine nachhaltige und erfolgswirksame Integration in die Organisation zu erreichen, sollte der Aufbau des OPEX Programms entlang des Entwicklungspfades erfolgen.

Ziel der ersten Phase ist es, die Performance der Total Productive Maintenance (TPM) zu verbessern und damit die Anlagenstabilität zu erhöhen. In der zweiten Phase liegt der Schwerpunkt in der Verbesserung der Prozessstabilität, was zum Beispiel mittels Total Quality Management Ansätzen wie Six Sigma erreicht werden kann. In Phase drei richten sich die Optimierungsbemühungen schliesslich auf die Effizienz des Gesamtprozesses (JIT / Lean Management), wobei die Reduktion des Mitteleinsatzes, das heisst die Vermeidung aller Arten von Verschwendung, im Vordergrund steht. Neben der richtigen Vorgehensweise auf Methodenebene ist die Führung des Transformationsprozesses entscheidend.

Missverständnis Nr. 3: «Operational Excellence Initiativen beinhalten insbesondere die punktuelle Implementierung von Optimierungstools.»

Neben der richtigen Vorgehensweise auf Methodenebene ist die Gestaltung und Führung des Transformationsprozesses entscheidend. Über die letzten Jahre fokussierten OPEX Initiativen in der Pharmaindustrie insbesondere die projektbasierte Anwendung von Optimierungstechniken. Diese Vorgehensweise hat sich gewandelt. Die notwendigen Veränderungen betreffen die Standorte im Ganzen. Grund hierfür war, dass viele Programme anfängliche Projekterfolge nicht stabilisieren konnten, geschweige denn kontinuierlich verbessern. Punktuelle Massnahmen führten in beinahe keinem Programm zu zielgerichteten und langfristigen Veränderungen. Beispielsweise zeigten die Erfahrungen in einem global agierenden Pharmaunternehmen, dass viele Six Sigma Projekte nach Projektabschluss keine Weiterentwicklung erlebten, sondern sich teilweise die Veränderungen in die ursprüngliche Situation rückentwickelten. Zudem trat bei verschiedenen multinationalen Pharmakonzernen das Phänomen auf, dass die globale Einführung gleicher, standardisierter Optimierungstechniken innerhalb des Konzerns bei unter-

schiedlichen Standorten unterschiedliche Erfolge aufwiesen. Die direkten und indirekten Einflussfaktoren auf Standortebene wurden dabei häufig unterschätzt.

Gemeinsam mit dem Europaverantwortlichen des OPEX Programmes eines weltweit führenden Pharmakonzerns führt das ITEM-HSG ein Forschungsprojekt zur Untersuchung von Schlüsselfaktoren für die nachhaltige Integration bei neun europäischen Standorten des Unternehmens durch.

Auf Basis einer explorativen Interviewstudie bei vier europäischen Standorten des Pharmakonzerns vom Werksleiter- über das Mittelmanagement, Six Sigma Black, Green und Yellow Belts, bis zum Produktionsmitarbeiter wurde ein erstes Basismodell entwickelt. Dieses Modell wurde mit Hilfe von Interviews bei fünf weiteren Standorten präzisiert. Zur Validierung des Modells wurden die Ergebnisse im Anschluss in Beziehung zu Performancekennzahlen gesetzt und durch eine starke Korrelation in ihrer Rolle als Einflussfaktoren bestätigt. Zur Auswertung wurden individuelle Werkreports erstellt, die den jeweiligen Standortleitern Überblick über die relative Werkposition sowie Verbesserungspotenziale mit Hinblick auf die weitere Entwicklung der Initiative aufzeigen. Auf Zwischenwerkebene wurden die Reports als Ausgangsbasis für den jeweiligen Erfahrungsaustausch genutzt.

Die Komplexität des OPEX Programmes erwies sich als gewaltig, sowohl strukturelle, inhaltliche, projektspezifische, als auch politische, personelle und soziale Faktoren spielten eine Rolle, dennoch liessen sich acht Schlüsselfaktoren identifizieren, welche massgeblich Einfluss in allen neun Standorten zeigten. Diese sind in Abbildung II dargestellt. Dabei wird die Veränderung nicht nur über die Beeinflussung von Strukturen, Prozessen und Methoden erreicht, sondern muss sich nachhaltig in der Unternehmenskultur niederschlagen. Eine Mentalität der kontinuierlichen Verbesserung kann dabei nicht ausschliesslich über das Topmanagement erzwungen werden, sondern muss auf der Überzeugung aller Mitarbeiter beruhen. Zentrale Erfolgsfaktoren erwiesen sich hierbei: die deutliche Unterstützung und Signalwirkung seitens des Konzerns, die spür- und sichtbare Verantwortung des gesamten Managements am

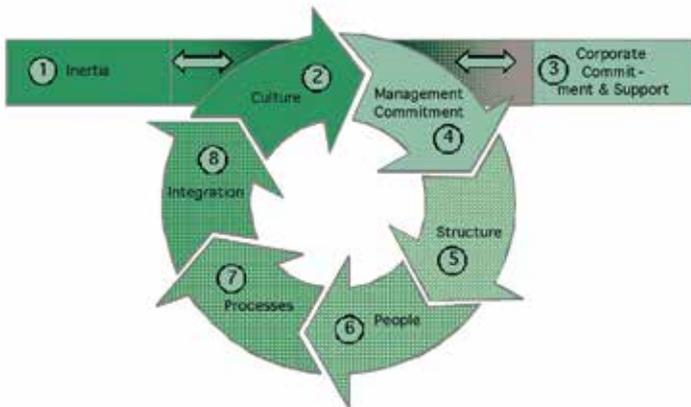


Abbildung II: Relevante Faktoren

Standort, die Integration in die Standortorganisation, Investitionen in Schulung und Training der Mitarbeiter, Projektdurchführung anhand von Kernprodukten- und Prozessen, Integration in Aktivitäten mit dem Arbeitsalltag, Kommunikation von Erfolgen, sowie eine offene Unternehmenskultur.

LITERATUR

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

Hall, R.W. (1987): *Attaining Manufacturing Excellence: Just-in-Time, Total Quality, Total People Involvement*, Irwin, Homewood, IL., 1987.

Hayes, R.H. und Wheelwright, S.C. (1984): *Restoring Our Competitive Edge: Competing Through Manufacturing*, Wiley, New York, 1984.

Karlsson, C. und Ahlstrom, P. (1996): Assessing changes towards lean production, in: *International Journal of Operations & Production Management*, Vol.16, No.2, 1996, S. 24–41.

Ohno, T. (1988): *Toyota Production System: Beyond large scale production*, Productivity Press, Cambridge, 1988.

Schonberger, R.J. (1982): Some Observations on the Advantages and Implementation Issues of Just-in-Time Production Systems, in: *Journal of Operations Management*, Vol.3, No.1, 1982, S.1–11.

Shah, R. und Ward, P.T. (2003): Lean manufacturing: context, practice bundles, and performance, in: *Journal of Operations Management*, Vol.21, No.2, 2003, S.129–149

Peters, T. und Waterman, R.H. (1982): *In Search of Excellence*, Warner Books, New York, 1982

Pharmaceutical Manufacturing (2006): *Performance Optimization Survey*, Omeda, 2006

Wheelwright, S.C. und Hayes, R.H. (1985): Competing through manufacturing, in: *Harvard Business Review*, Vol.63, No.1, 1985, S. 99–109.

Womack, J.P., Jones, D.T. und Roos, D. (1990): *The Machine That Changed the World*, Rawson, New York, 1990.

Kontakt:

Prof. Dr. Thomas Friedli
Universität St. Gallen
Transferzentrum für Technologiemanagement
Dufourstrasse 40a
CH-9000 St. Gallen
thomas.friedli@unisg.ch

VERLAG DR. FELIX WÜST AG

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

Verlagsprogramm

(Stand 1. Januar 2008)

A. Als abonnierte Zeitschrift erscheinender Titel

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

SWISS PHARMA

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

B. In unregelmässigen Abständen als Sonderhefte

(für Firmen, Verbände usw.) aufgelegte Titel (keine Abonnemente)

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

SWISS BIOTECH

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

SWISS MED

Schweizerische Zeitschrift für Medizin und medizinische Technik
Revue suisse de médecine et de technique médicale
Rivista svizzera di medicina e tecnica medica

SWISS DENT

Schweizerische Zeitschrift für orale Präventiv- und Kurativmedizin
Revue suisse d'Odontostomatologie préventive et thérapeutique
Rivista svizzera di Odontologia e Stomatologia preventiva e terapeutica

SWISS VET

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

SWISS FOOD

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

SWISS CHEM

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

SWISS CONTAMINATION CONTROL

Schweizerische Zeitschrift für Reinraumtechnik
Revue suisse pour la prévention de la contamination
Rivista svizzera per il controllo della contaminazione ambientale

SWISS MATERIALS

Schweizerische Zeitschrift für Materialtechnik
Revue suisse pour la technique des matériaux
Rivista svizzera per la tecnica dei materiali

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