

# 1

## Einführung

*Gerd Kutz und Armin Wolff*

### 1.1 Zielsetzungen

Neue Arzneistoffe zu finden oder bekannte zu optimieren, ist die schwerste Aufgabe innerhalb der pharmazeutischen Forschung. Ebenso ist es eine Herausforderung, aus Arzneistoffen verkaufsfähige Arzneimittel zu entwickeln und deren chemische, physikalische, mikrobiologische und vor allem biopharmazeutische Eigenschaften so zu optimieren, dass sie die strengen Anforderungen an Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfüllen und darüber hinaus noch kostengünstig produziert werden können.

Das vorliegende Buch legt den Schwerpunkt auf die Produktion von Arzneimitteln und deren Rahmenbedingungen.

Die einzelnen Beiträge sollen einen Einblick geben in die rechtlichen Randbedingungen, Richtlinien und Leitlinien der Produktion, Anforderungen an Produktionsanlagen und deren Betrieb, einige wichtige Grundoperationen der pharmazeutischen Produktion und der dazu nötigen Geräte und Anlagen.

Eine umfassende systematische, physikalisch fundierte Einführung in die Grundoperationen der mechanischen und thermischen Verfahrenstechnik und eine vollständige Vorstellung der dazu gebräuchlichen Geräte und Anlagen ist im Rahmen dieses Buchs nicht angestrebt worden.

Stattdessen sollen ausgewählte Verfahren der pharmazeutischen Produktion im Kontext des gesamten Produktionsprozesses dargestellt werden, einschließlich der für die Pharmaherstellung geltenden strengen Rahmenbedingungen an Apparate, Prozesse und Betriebsstätten.

Vor diesem Hintergrund richtet sich das Buch an diejenigen, die einen kompetenten Einblick in die Zielsetzungen und Praxis der Produktion von Pharmaka, Kosmetika, biotechnologischen Arzneimitteln und vergleichbaren Produkten erwerben wollen, wie z. B. Studierende der Pharmazie, Pharmatechnik, Biotechnologie und anderer einschlägiger Studiengänge, sowie an Mitarbeiter in Pharmabetrieben und verwandten Branchen.

1.2

Das Buch im Überblick

Die folgende Grafik (Abb. 1.1) soll einen Überblick über den Inhalt des Buchs geben.

1.3

Vom Arzneistoff zum Arzneimittel

1.3.1

Arzneistoffeigenschaften, Arzneiformen, Arzneimittel

Der Ausgangspunkt für die Herstellung von Arzneimitteln sind die chemischen, physikalischen, physikochemischen, pharmakologischen, toxikologischen und biopharmazeutischen Eigenschaften der Arzneistoffe. Als relevante Parameter gelten Korngröße, Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit, Azidität oder Basizität, chemische Stabilität, Verteilungskoeffizient und die wirksame Einzeldosis. Sie bestimmen die Möglichkeiten der pharmazeutischen Entwicklung von Arzneimitteln und beeinflussen maßgeblich die Wahl der geeigneten Grundoperationen, deren Prozessführung bei der Durchführung und damit verbunden die Auswahl der notwendigen Geräte.

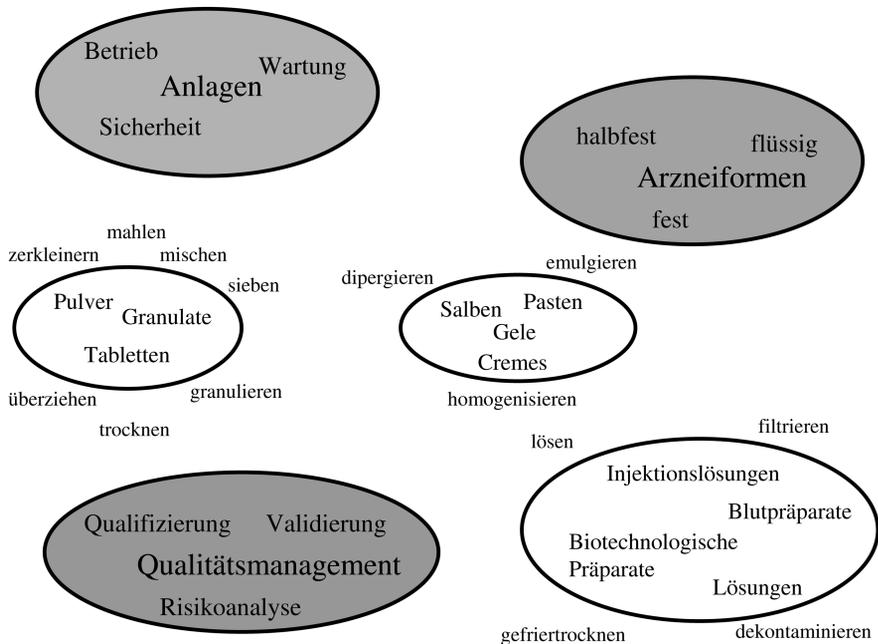


Abb. 1.1 Inhaltsübersicht.

Die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneistoffs, der beabsichtigte Applikationsort, biopharmazeutische Gesichtspunkte und Aspekte der Patienten-Compliance beeinflussen die Auswahl der geeigneten Arzneiform(en).

Vor diesem Hintergrund wird innerhalb des vorliegenden Buchs die Aufgabenstellung einer pharmazeutischen Entwicklungsabteilung beschrieben, eine Übersicht der Arzneiformen gegeben und am Beispiel der Zweikammer-Fertigspritzen werden vorteilhafte Darreichungsformen erklärt.

Blutpräparationen nehmen eine Sonderstellung ein. Auch Wirkstoffe biotechnologischer Herkunft – oft physikochemisch labile Proteine – werden zunehmend in den Arzneischatz eingeführt. Deshalb wird sowohl der Fraktionierung von Blutpräparationen als auch der aseptischen Herstellung ein eigenes Kapitel gewidmet. Als Beispiel für ein besonders schonendes Herstellungsverfahren dient die Gefriertrocknung.

### 1.3.2

#### **Bedeutung der Grundoperationen während der Entwicklung und Herstellung**

Es ist vorteilhaft, das gesamte Herstellungsverfahren eines Arzneimittels in überschaubare Grundoperationen zu zerlegen. Dadurch können für einen begrenzten Fertigungs- bzw. Entwicklungsschritt klar nachvollziehbare Teilziele festgelegt und deren Erreichen mit reduziertem Aufwand geprüft werden. Die Teilziele lassen sich durch geeignete In-Prozesskontrollen (IPC) absichern und dokumentieren.

Über definierte Grundoperationen lassen sich die Ursachen für unerwartete Abweichungen von den spezifizierten Eigenschaften des Arzneimittels leichter lokalisieren.

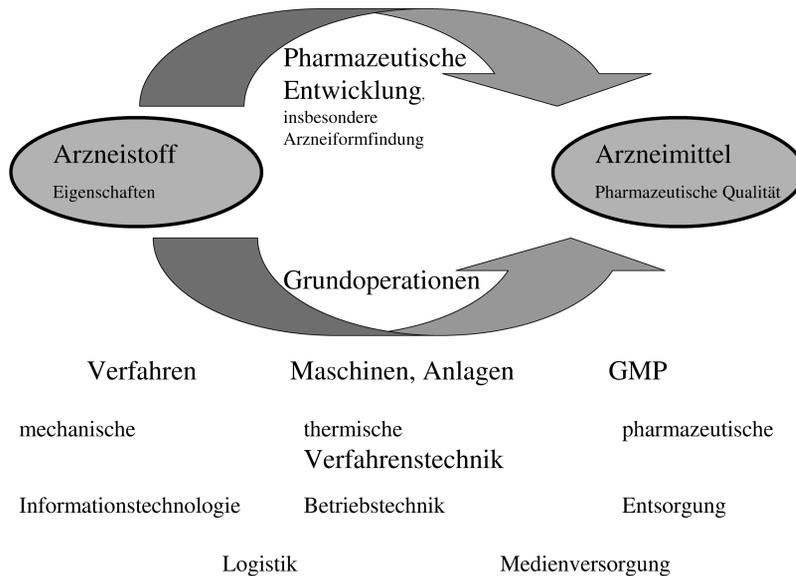
Des Weiteren ist es leicht möglich, für jede einzelne Grundoperation bzw. Herstellungsschritt eine Risikoanalyse durchzuführen:

- Welche Störungen können auftreten?
- Wie wahrscheinlich sind Störfälle?
- Welche Bedeutung und Auswirkungen können sie auf das Fertigprodukt haben?
- Wie können Störfälle sicher entdeckt werden?
- Wie können sie minimiert werden?

„Worst-case“-Fälle können simuliert werden, um so die Sicherheit des Verfahrens zu erhöhen.

Gesicherte Prozesse sind die notwendige Voraussetzung um das definierte Ziel, d.h. die Spezifikation des Arzneimittels sicher und reproduzierbar zu erreichen.

Für jede Grundoperation stehen kommerziell erhältliche Geräte in verschiedenen Ausführungen zur Verfügung. Ist deren Qualifizierung erfolgreich dokumentiert, so ist bei Etablierung eines neuen Herstellablaufs eine erneute Qualifizierung der Maschinen entbehrlich.



**Abb. 1.2** Bedeutung der Grundoperationen.

Werden die Grundoperationen und die dafür benutzten Geräte beherrscht, so kann betriebliche Erfahrung aufgebaut werden und damit letztendlich der Validierungsaufwand des Gesamtverfahrens minimiert werden.

Sind die Teilprozesse validiert und GMP (Good Manufacturing Practice)-gerecht gestaltet, so ist in der Regel auch der gesamte Herstellungsablauf validiert und GMP-konform.

Deshalb werden in diesem Buch ausgewählte Grundoperationen im Zusammenhang mit der Arzneimittelentwicklung und -herstellung beschrieben, erläutert und bewertet. Alternativverfahren werden vorgestellt.

### 1.3.3

#### **Pharmazeutische Produkte und Verfahren im Umfeld**

Pharmazeutische Produkte müssen im Einklang mit rechtlichen Vorgaben gefertigt werden. Insbesondere werden spezifische Anforderungen an Räume, Personal, Ausrüstung und die Dokumentation gestellt.

Daher wird in diesem Buch auf die rechtlich verbindlichen Rahmengesetze, Verordnungen, Richtlinien und Leitfäden eingegangen, insbesondere GMP und deren Umsetzung im Produktionsbetrieb.

Wesentliche und unverzichtbare Elemente des pharmazeutischen Qualitätsmanagements stellen die „Qualifizierung“ und die „Validierung“ dar.

Ein Überblick über Begriffe und Konzepte mit den speziellen Aspekten

- Qualifizierung,
- Prozessvalidierung,
- Risikoanalyse und
- Computervalidierung

wird gegeben.

Ausgewählte Gesichtspunkte beim Betrieb pharmazeutischer Anlagen folgen.

Die dokumentierte Anlagensicherheit ist Grundlage für die Sicherheit des Personals sowie die Sicherung der Qualität der Produkte.

Die Reinraum-, Barriere- und Isolortechnik spielen eine entscheidende Rolle beim Handhaben toxikologisch wenig bekannter Substanzen, hochwirksamer oder allergieauslösender Stoffe und zur Vermeidung der „cross contamination“.

Die Dekontamination von Räumen, Isolatorsystemen und Equipment ist ein wesentlicher Beitrag zur Betriebshygiene. Die Wasserstoffperoxid-Dekontamination wird stellvertretend beschrieben.

Als Beispiel für die Medien- und Versorgungstechnik ist die Erzeugung von Reinstampf dargestellt.

Die IT-Technik durchdringt alle Funktionen eines Pharmabetriebs, sodass auch die Messdatenerfassung Eingang in das Buch gefunden hat.

