Inhaltsverzeichnis

Autorenverzeichnis *XV*

1 Einführung *1*
Gerd Kutz und Armin Wolff
1.1 Zielsetzungen *1*
1.2 Das Buch im Überblick *2*
1.3 Vom Arzneistoff zum Arzneimittel *2*
1.3.1 Arzneistoffeigenschaften, Arzneiformen, Arzneimittel *2*
1.3.2 Bedeutung der Grundoperationen während der Entwicklung und Herstellung *3*
1.3.3 Pharmazeutische Produkte und Verfahren im Umfeld *4*

2 Arzneiformen, Arzneimittel, Good Manufacturing Practices und Qualität *7*
2.1 Arzneimittelrecht *7*
Manfred Hunz
2.2 Arzneibuch *9*
2.3 Pharmazeutischer Unternehmer und Good Manufacturing Practices (GMP) *10*
2.3.1 GMP – Gute Herstellungspraxis *10*
2.3.2 MRA – Mutual Recognition Agreements *11*
2.3.3 Weiteres internationales pharmazeutisches Recht *11*
2.3.3.1 PIC – Pharmazeutische Inspections Convention *11*
2.3.3.2 PIC/S und Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme *12*
2.4 Arzneiformen im Überblick *12*
Guido Radtke
2.4.1 Aufbau und Funktion *12*
2.4.2 Einteilung der Arzneiformen *14*
2.4.2.1 Feste Arzneiformen *14*
2.4.2.2 Flüssige Arzneiformen *17*
2.4.2.3 Halbfeste Arzneiformen *18*
2.4.2.4 Aerosole, gasförmige Darreichungsformen *20*

Pharmazeutische Produkte und Verfahren. Herausgegeben von Gerd Kutz und Armin Wolff
Copyright © 2007 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
ISBN: 978-3-527-31222-1

2.4.2.5 Retard- und Depotarzneiformen *21*
2.4.2.6 Neue therapeutische Systeme *22*
2.5 Pharmazeutische Entwicklung *22*
2.5.1 Neuer Arzneistoff oder Generikum? *22*
2.5.2 Charakterisierung des Wirkstoffs *24*
2.5.3 Formulierungsentwicklung *25*
2.5.3.1 Entwicklung von Versuchsformulierungen *25*
2.5.3.2 Entwicklung der Marktformulierung *26*
2.5.3.3 Prozessentwicklung/Scale-up *26*
2.5.3.4 Transfer zur Routineproduktion/Prozessoptimierung *27*
2.6 Qualitätssicherung der industriellen Produktion *27*
2.6.1 Allgemeine Anforderungen und Regelungen *27*
2.6.2 Voraussetzungen zur Herstellung von Arzneimitteln im pharmazeutischen Produktionsbetrieb *29*
2.6.2.1 Erforderliche Sachkenntnis und Qualifikation des Personals *29*
2.6.2.2 Gebäude, technische Voraussetzungen und Einrichtungen *30*
2.6.2.3 In-Prozess-Kontrollen und andere qualitätssichernde Maßnahmen *31*
2.6.2.4 Qualifizierung von Maschinen und Geräten und Validierung von Verfahren *32*
2.6.3 Transfer neuer Produkte aus der Entwicklung in die pharmazeutische Produktion *33*
2.6.4 Pharmazeutische Qualitätssicherung *34*
Gerhard Maldener
2.6.4.1 Personal *39*
2.6.4.2 Räumlichkeiten und Geräte *40*
2.6.4.3 Dokumentation *42*
2.6.4.4 Produktion *43*
2.6.4.5 Qualitätskontrolle *47*
2.6.4.6 Auftragsfertigung und Auftragsanalytik *49*
2.6.4.7 Beanstandungen und Produktrückrufe *49*
2.6.4.8 Selbstinspektionen *50*
2.7 Literatur *50*

3 Anforderungen an Produktionsanlagen und deren Betrieb
3.1 Grundlegende Begriffe und Konzepte der Qualitätssicherung *53*
Michael Jahnke
3.1.1 Der Validierungs-Master-Plan *54*
3.1.1.1 Unterscheidung von Qualifizierung und Validierung *55*
3.1.1.2 Qualifizierungsphasen *55*
3.1.1.3 Lebenszyklusmodell *56*
3.1.2 Reinigungsvalidierung *57*
3.1.2.1 Reinigungsverfahren *58*
3.1.3 Prozessvalidierung *60*

3.1.3.1 Produktionsbegleitende Validierung *60*
3.1.3.2 Risikoanalyse *60*
3.1.3.3 Durchführung einer Risikoanalyse nach dem HACCP-Konzept *61*
3.1.3.4 Dokumentation einer HACCP-Analyse *66*
3.1.3.5 Produktspezifischer Validierungsplan (Corrective Action Plan) *66*
3.1.3.6 Retrospektive Validierung *67*
3.1.4 Grundlagen der Computervalidierung *68*
3.1.4.1 Elemente der Computervalidierung – Grafische Übersicht *70*
3.1.4.2 Validierung neuer und eingeführter Systeme *70*
3.1.5 Validierung von analytischen Prüfverfahren *72*
3.1.6 Definitionen *73*
3.1.7 Literatur *77*

3.2 Qualifizierung *79*
Ingo Ebeling
3.2.1 Grundlagen *79*
3.2.2 Rechtliche Vorgaben *79*
3.2.3 Voraussetzungen *80*
3.2.3.1 Qualifizierungsteam *80*
3.2.3.2 Qualifizierungsplanung *81*
3.2.3.3 Auswahl des Lieferanten *81*
3.2.4 Qualifizierungsablauf *82*
3.2.4.1 Design-Qualifizierung *83*
3.2.4.2 Installations-Qualifizierung (IQ) *85*
3.2.4.3 Funktions-Qualifizierung (OQ) *87*
3.2.4.4 Leistungs-Qualifizierung (PQ) *88*
3.2.5 Aufrechterhaltung des Qualifizierungsstatus *88*
3.2.6 Altanlagen-Qualifizierung *89*
3.2.7 Literatur *89*

3.3 Prozessvalidierung *90*
Ingo Ebeling
3.3.1 Grundlagen *90*
3.3.2 Rechtliche Vorgaben *90*
3.3.3 Voraussetzungen *91*
3.3.4 Lebenszyklus *91*
3.3.5 Arten der Prozessvalidierung *92*
3.3.6 Validierungsteam *93*
3.3.7 Validierungsumfang *93*
3.3.8 Durchführung der Validierung *94*
3.3.8.1 Prospektive Validierung *94*
3.3.8.2 Prozessvalidierungsplan *94*
3.3.8.3 Prozessvalidierungsbericht *96*
3.3.8.4 Begleitende Validierung *97*
3.3.8.5 Retrospektive Validierung *98*
3.3.9 Aufrechterhaltung des validierten Status *98*

3.3.9.1 Revalidierung *99*
3.3.9.2 Änderungskontrolle (Change Control) *99*
3.3.10 Literatur *101*

3.4 Risikoanalyse *102*
Ingo Ebeling
3.4.1 Grundlagen *102*
3.4.2 Arten der Risikoanalyse *102*
3.4.2.1 Formlose Vorgehensweise *102*
3.4.2.2 FMEA *103*
3.4.2.3 HACCP *104*
3.4.3 Literatur *104*

3.5 Reinigungsvalidierung *105*
Norbert Nierycholk
3.5.1 Einleitung *105*
3.5.2 Richtlinien *105*
3.5.3 Mikrobiologische Kontamination *105*
3.5.4 Reinigungsverfahren *106*
3.5.5 Validierungsaufwand *107*
3.5.5.1 Dedicated Equipment *107*
3.5.5.2 Produktgruppierung *108*
3.5.5.3 Equipmentgruppierung *108*
3.5.6 Grenzwerte *108*
3.5.6.1 Visual-Clean-Kriterium *109*
3.5.6.2 10-ppm-Kriterium *109*
3.5.6.3 0,1%-Dosis-Kriterium *109*
3.5.6.4 Problemprodukte *110*
3.5.7 Validierungsplan *110*
3.5.7.1 Stellen für die Probenahme *112*
3.5.7.2 Probenahmeverfahren *112*
3.5.7.3 Analysenmethode *113*
3.5.8 Validierungsbericht *114*
3.5.8.1 Revalidierung und Change Control *114*
3.5.8.2 Korrektive Maßnahmen *115*
3.5.9 Abschlusswort *115*
3.5.10 Literatur *116*

3.6 Computervalidierung *116*
Holger Röpken
3.6.1 Grundlagen *116*
3.6.2 Rechtliche Vorgaben *117*
3.6.3 Was ist ein computergestütztes System? *118*
3.6.4 Computervalidierung als Projekt *119*
3.6.4.1 Planungs- und Bedarfsermittlungsphase *120*
3.6.4.2 Entwicklungsphase *122*

3.6.4.3 Systemerstellungsphase *123*
3.6.4.4 Installations- und Akzeptanzphase *123*
3.6.4.5 Implementierungsphase *124*
3.6.4.6 Phasenübergreifende Projektaktivitäten *125*
3.6.5 Valider Systembetrieb (Betriebs- und Wartungsphase) *126*
3.6.5.1 Vorgaben zur Bedienung des Systems und zur Schulung *126*
3.6.5.2 Periodische Überprüfung *126*
3.6.5.3 Zugriffssicherheit des Systems *127*
3.6.5.4 Änderungskontrolle (Change Control) *129*
3.6.5.5 Überwachung der Leistung des Systems *129*
3.6.5.6 Datensicherung und -wiederherstellung (Backup und Recovery) *129*
3.6.5.7 Planung der Geschäftskontinuität *130*
3.6.6 Risikoklassifizierung und Einteilung der Systeme *130*
3.6.7 Zusammenspiel CS-Validierung mit der Qualifizierung von Anlagen *132*
3.6.8 IT-Infrastruktur *132*
3.6.9 Definitionen *133*
3.6.10 Literatur *134*

3.7 Produktionsanlagen *134*
Wilhelm Lehr
3.7.1 Betrieb pharmazeutischer Anlagen *134*
3.7.2 Verantwortung und Organisation *135*
3.7.2.1 Produktion *136*
3.7.2.2 Technik *136*
3.7.2.3 Qualitätssicherung *136*
3.7.3 Wartungs- und Instandhaltungsmanagement *137*
3.7.4 Investitionsmanagement *142*
3.7.4.1 Make or buy – selbst machen oder kaufen? *143*
3.7.4.2 Time to market – Zeit, um auf den Markt zu gehen *143*
3.7.4.3 Neue Technik *143*
3.7.4.4 Rationalisierung *143*
3.7.4.5 Kostendruck *144*
3.7.4.6 Strategie *144*
3.7.4.7 Regulatorisches *144*
3.7.4.8 Finanzen und Steuerpolitik *144*
3.7.4.9 Verfügbarkeit von Arbeitskräften und Arbeitskosten *145*
3.7.4.10 Laufende Kosten und Folgekosten *145*
3.7.4.11 Arbeitsklima *145*

3.8 Anlagen- und Arbeitssicherheit *145*
Achim Böttcher
3.8.1 Die Störfallverordnung (12. BImSchV) *146*
3.8.2 Verordnung über genehmigungsbedürftige Anlagen *148*
3.8.3 Betriebssicherheitsverordnung *149*
3.8.4 Arbeitssicherheit *149*

3.8.5 Berufsgenossenschaftliche Regeln (BGR) *151*
3.8.6 Chemikalienrecht *152*
3.8.6.1 Sicherheitsdatenblatt *153*
3.8.7 Verantwortlichkeiten im Arbeitsschutz *154*

3.9 Reinraumtechnik, Barrieretechniken und Isolatortechnik *156*
Georg Reiber und Heinz Schenk
3.9.1 Einleitung und geschichtliche Entwicklung von 1964 bis heute *156*
3.9.2 Konventionelle Reinraumtechnik – Modultechnik *157*
3.9.3 Barrieretechniken für den Personen- und/oder Produktschutz *161*
3.9.4 Isolatortechnik – Konzepte, Ausführungsvarianten, Abnahme und Qualifizierung *167*
3.9.4.1 Definitionen, Anwendung, geschichtliche Entwicklung *167*
3.9.4.2 Isolatoren in der Mikrobiologie, Biotechnik und bei der SPF-Tierhaltung der Pharma-Forschung *168*
3.9.4.3 Isolatoren für das aseptische Arbeiten in der Pharmafertigung *170*
3.9.4.4 Isolatoren in der Produktion von Kleinmengen hochwirksamer Arzneistoffe und bei der Handhabung gefährlicher Substanzen *177*
3.9.5 Standardisierung Reinraumtechnik/Stand 2005 *183*
3.9.6 Literatur *184*

3.10 Produktion steriler Arzneiformen –
Aseptische Fertigung mittels H_2O_2-Dekontamination *184*
Udo J. Werner
3.10.1 Bedeutung der Anlage im Prozessablauf der Herstellung *184*
3.10.2 Definition *184*
3.10.3 Beschreibung des Geräts, der Maschine und der Anlage *185*
3.10.4 Spezifische pharmazeutische Anforderungen an die Anlage *188*
3.10.5 Technische Umsetzung anhand typischer Beispiele *189*
3.10.6 Zugehörige Produktionsanlage und deren einzelne Elemente, einschließlich peripherer Instrumentierung und Automation *190*
3.10.7 Bewertungskriterien für alternative Prozesse und Anlagen *192*
3.10.8 Literatur *194*

3.11 Herstellung und Verteilung von pharmazeutischem Reinstdampf *195*
Stefan Schrankler und Michael Bönisch
3.11.1 Verwendung *195*
3.11.2 Begriffsdefinition *195*
3.11.3 Herstellungsverfahren *196*
3.11.3.1 Bauarten von RD-Erzeugern *196*
3.11.3.2 Fallfilmverdampfer *197*
3.11.3.3 Naturumlaufverfahren *198*
3.11.4 Reinstdampfentnahme aus einer Mehrstufen-Druckkolonnen-Destillationsanlage *199*
3.11.5 Qualitätsanforderung an Reinstdampf *199*

3.11.6 Auswahl des geeigneten Dampfs *202*
3.11.7 Praxis der Reinstdampfherstellung – Industrie und ISPE-Baseline *203*
3.11.8 Verfahren zur Einhaltung und zum Nachweis der Qualität *204*
3.11.8.1 Grundlagen der Sterilisation *204*
3.11.8.2 Prüfung der Dampfqualität *208*
3.11.8.3 Entgasung *210*
3.11.8.4 Tröpfchenabscheidung *212*
3.11.8.5 Messung der Leitfähigkeit *212*
3.11.8.6 Endotoxin-Challenge-Test *213*
3.11.9 Reinstdampfsysteme *213*
3.11.9.1 Material- und Oberflächenanforderungen an Reinstdampferzeuger und Reinstdampfsysteme *213*
3.11.9.2 Design von Reinstdampfnetzen *214*
3.11.9.3 Passivierung von Reinstdampfsystemen *215*
3.11.9.4 Qualifizierung von Reinstdampferzeugern und Reinstdampfsystemen *219*
3.11.10 Abkürzungsverzeichnis *221*
3.11.11 Literatur *222*

3.12 Messdatenerfassung und statistische Datenanalyse *222*
Rüdiger Gössl
3.12.1 Datenerfassung und -management *223*
3.12.2 Statistische Datenanalysen *225*
3.12.3 FDA Process Analytical Technology – PAT *229*
3.12.4 Literatur *230*

4 Pharmazeutische Produktionsprozesse für ausgewählte Arzneiformen *233*
Hans Brogli
4.1 Zerkleinerungsmaschinen und Mühlen *233*
4.1.1 Bedeutung *233*
4.1.2 Definition *233*
4.1.3 Beschreibung *234*
4.1.3.1 Mühlen zur Trockenvermahlung *234*
4.1.3.2 Mühlen zur Nassvermahlung *235*
4.1.3.3 Rührwerkskugelmühlen (RWKM), Ringspaltkugelmühlen *237*
4.1.4 Spezifische pharmazeutische Anforderungen *239*
4.1.5 Technische Umsetzung *240*
4.1.5.1 O-Ring-Abdichtungen *240*
4.1.5.2 Wellenabdichtungen *240*
4.1.5.3 Rohrleitungen *241*
4.1.5.4 Metallische Werkstoffe *241*
4.1.6 Zugehörige Elemente, Armaturen und Instrumentierung *242*
4.1.7 Bewertungskriterien für alternative Mahlprozesse *242*

4.1.8 Literatur *243*

4.2 Produktion fester Arzneiformen *243*
Jochen Thies
4.2.1 Produktionsablauf *243*

4.2.2 Herstellung von Tabletten *245*
Guido Radtke
4.2.2.1 Direkttablettierung *245*
4.2.2.2 Granulierung *246*
4.2.2.3 Tablettierprozess *247*
4.2.2.4 Filmtabletten *248*
4.2.3 Herstellung vonKapseln *249*

4.2.4 Mischen, hier Freifallmischer *252*
Jochen Thies
4.2.4.1 Definitionen *253*
4.2.4.2 Beschreibung verschiedener Mischer *254*
4.2.4.3 Spezifische pharmazeutische Anforderungen *257*
4.2.4.4 Periphere Elemente, Instrumentierung, Automation *259*
4.2.4.5 Alternative Prozesse *260*
4.2.5 Sieb- und Mahlmaschinen *261*
4.2.5.1 Beschreibung *262*
4.2.5.2 Spezifische pharmazeutische Anforderungen *264*
4.2.6 Granulation und Trocknung *264*
4.2.6.1 High-Shear-Granulation *265*
4.2.6.2 Trocknung mit Luft *266*
4.2.6.3 Trocknung im Vakuum *266*
4.2.6.4 Aspekte der Fluidisation in Wirbelschichten *270*
4.2.6.5 Der High-Shear-Granulierer *270*
4.2.6.6 Wirbelschichttrockner *275*
4.2.6.7 Der Trockenschrank *280*
4.2.6.8 Der Ein-Topf-Granulierer *281*
4.2.6.9 Wirbelschichtgranulierer *285*
4.2.7 Coating und Dragieren *289*
4.2.7.1 Durchmischung *290*
4.2.7.2 Flüssigkeitszerstäubung *291*
4.2.7.3 Theorie der feuchten Luft *293*
4.2.7.4 Dragierkessel *295*
4.2.7.5 Teilperforierte Trommel *297*
4.2.7.6 Vollperforierte Trommel *297*
4.2.7.7 Spezifische pharmazeutische Anforderungen *301*
4.2.8 Periphere Elemente *303*
4.2.8.1 Zuluft- und Abluftaufbereitung *303*
4.2.8.2 Sicherheit und Explosionsschutz *304*
4.2.9 Spezielle pharmazeutische Anforderungen – Reinigung *305*

4.2.9.1 Manuelle Reinigung und Washing-in-Place *305*
4.2.9.2 Cleaning-in-Place-Systeme *306*
4.2.9.3 Trocknung von Coatern und Wirbelschicht *307*
4.2.9.4 CIP-Wasser-Aufbereitung *308*
4.2.10 Spezielle pharmazeutische Anforderungen – Steuerung *310*
4.2.10.1 Reproduzierbare Prozessführung *310*
4.2.10.2 Bedienerebenen *311*
4.2.10.3 Chargenprotokoll *313*
4.2.11 Literatur *313*

4.3 Produktion flüssiger und halbfester Arzneiformen *314*
Reinhold Bucher und Ralph Diodone
4.3.1 Homogenisatoren, Dispergiersysteme, Prozessanlagen *314*
4.3.1.1 Bedeutung der Produktionsanlage im Prozessablauf bei der Herstellung *314*
4.3.1.2 Homogenisieren *315*
4.3.1.3 Pulverdosierung *316*
4.3.1.4 Dispergieren, Deagglomerieren und Emulgieren *316*
4.3.1.5 Wärmeübergang *317*
4.3.1.6 Produktentlüftung/Entgasung *317*
4.3.1.7 Beschreibung des Geräts, der Maschine und der Anlage *318*
4.3.1.8 Spezifische pharmazeutische Anforderungen an die Anlage *321*
4.3.1.9 Technische Umsetzung *326*
4.3.1.10 Ausführungsbeispiele für Prozessanlagen *329*
4.3.1.11 Bewertungskriterien für alternative Prozesse und Anlagen *332*
4.3.1.12 Literatur *332*

4.3.2 Flüssige Arzneiformen *333*
Fritjof Evers
4.3.2.1 Lösungen *333*
4.3.2.2 Suspensionen (Schüttelmixturen) *337*
4.3.2.3 Lotionen (Emulsionen) *340*
4.3.2.4 Literatur *346*

4.3.3 Halbfeste Arzneiformen *346*
Heinrich Koch
4.3.3.1 Salben *346*
4.3.3.2 Gele *350*
4.3.3.3 Pasten *353*

4.4 Produkte steriler und aseptischer Arzneiformen *354*
Oliver Kayser
4.4.1 Biotechnologische Herstellung rekombinanter Arzneimittel *354*
4.4.1.1 Herstellung biotechnologischer Produkte *356*
4.4.1.2 Produktionslinien *356*
4.4.1.3 Vektorsysteme *357*

4.4.1.4 Produktion und Bioprozesstechnik *358*
4.4.1.5 Extraktion und Anreicherung *360*
4.4.1.6 Validierung des Herstellungsprozesses *360*
4.4.1.7 Literatur *363*

4.4.2 Blutpräparate *363*
Andreas Greinacher
4.4.2.1 Erythrocytenkonzentrate *365*
4.4.2.2 Thrombocytenkonzentrate *369*
4.4.2.3 Granulocytenkonzentrate *370*
4.4.2.4 Gefrorenes Frischplasma (GFP) *371*
4.4.2.5 Plasmafraktionierung *372*
4.4.2.6 Literatur *379*

4.4.3 Gefriertrocknung *380*
Peter Haseley
4.4.3.1 Bedeutung der Produktionsanlage im Prozessablauf der Herstellung *380*
4.4.3.2 Definition *380*
4.4.3.3 Beschreibung der Maschine und der Anlage *382*
4.4.3.4 Spezifische pharmazeutische Anforderungen an die Anlage *383*
4.4.3.5 Technische Umsetzung anhand typischer Beispiele *393*
4.4.3.6 Einzelne Elemente der Produktionsanlage und periphere Anlagen *395*
4.4.3.7 Bewertungskriterien für alternative Prozesse und Anlagen *397*
4.4.3.8 Abkürzungen *398*
4.4.3.9 Literatur *398*

4.4.4 Füll- und Verschließmaschine zur Produktion flüssiger und steriler Arzneiformen – Beispiel für Zweikammerspritzensysteme *399*
Sigrid Lieb
4.4.4.1 Bedeutung einer Füll- und Verschließmaschine im Prozessablauf einer sterilen Herstellung *399*
4.4.4.2 Prozessablauf Produktion Zweikammerspritzen *400*
4.4.4.3 Beschreibung einer Spritzenfüll- und Verschließmaschine *402*
4.4.4.4 Spezifische pharmazeutische Anforderungen *413*
4.4.4.5 Technische Umsetzung anhand typischer Beispiele *415*
4.4.4.6 Isolatortechnik *417*
4.4.4.7 Abkürzungen *421*
4.4.4.8 Literatur *421*

Glossar *423*

Sachregister *429*