

DRS - 9653

Pharmazeutische Produkte und Verfahren

*Herausgegeben von
Gerd Kutz und Armin Wolff*



WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Inhaltsverzeichnis

Autorenverzeichnis XV

1	Einführung	1
	<i>Gerd Kutz und Armin Wolff</i>	
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
	<i>Manfred Hunz</i>	
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
	<i>Guido Radtke</i>	
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

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
	<i>Gerhard Maldener</i>	
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
	<i>Michael Jahnke</i>	
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
	<i>Ingo Ebeling</i>	
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
	<i>Ingo Ebeling</i>	
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
	<i>Ingo Ebeling</i>	
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
	<i>Norbert Nierycholk</i>	
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
	<i>Holger Röpken</i>	
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	Validier 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
	<i>Wilhelm Lehr</i>	
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
	<i>Achim Böttcher</i>	
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 <i>Georg Reiber und Heinz Schenk</i>
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 ₂ O ₂ -Dekontamination 184 <i>Udo J. Werner</i>
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 <i>Stefan Schrankler und Michael Bönisch</i>
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
	<i>Rüdiger Gössl</i>	
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
	<i>Jochen Thies</i>	
4.2.1	Produktionsablauf	243
4.2.2	Herstellung von Tabletten	245
	<i>Guido Radtke</i>	
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 von Kapseln	249
4.2.4	Mischen, hier Freifallmischer	252
	<i>Jochen Thies</i>	
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
	<i>Reinhold Bucher und Ralph Diodone</i>	
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
	<i>Fritjof Evers</i>	
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
	<i>Heinrich Koch</i>	
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
	<i>Oliver Kayser</i>	
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
	<i>Andreas Greinacher</i>	
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
	<i>Peter Haseley</i>	
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
	<i>Sigrid Lieb</i>	
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