



Inhalt

Geleitwort	13
Vorwort	15
Kapitel 1.		
Regulatorische Anforderungen an Primärpackmittel	
Mayk Kresse	1.1 Einleitung
	1.1.1 Geschichte der Arzneimittelgesetzgebung
	1.1.2 Arzneimittelzulassung
	1.1.3 Voraussetzungen zur Zulassung
	1.2 Gesetzliche Anforderungen
	1.2.1 USA
	1.2.2 Europa
	1.2.3 Gesetzgebungsverfahren in Europa
	1.3 Kindergesicherte Verpackungen
	1.4 International Conference on Harmonisation (ICH)
	1.4.1 Common Technical Document
	1.4.2 CTD-Anforderungen zur Verpackung des Arzneimittels
	1.5 Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben
	1.5.1 Arzneibücher
	1.5.2 Leitfäden
	1.6 Zusammenfassung
	1.7 Literatur

Inhalt ____ 5

Kapitel 2				
Primärpackmittel			52
Lucien Fosse, Bernd Schulda	2.1	Behältnisse aus Hüttenglas	52
	2.1.1	Zusammenfassung	52
	2.1.2	Pharmazeutisches Hüttenglas	52
	2.1.3	Die Produkte	56
	2.1.4	Lyophilisation	57
	2.1.5	Silikonisierung	57
	2.1.6	Die Fertigungslinie	58
	2.1.7	Reinheitsaspekte	63
	2.1.8	Qualitätsmanagement	64
	2.1.9	GMP: The Good Manufacturing Practices	71
	2.1.10	Nachhaltigkeit	71
	2.1.11	Die Pharmakopöen	72
	2.1.12	Wichtige Regelwerke und Normen	74
	2.1.13	Ausblick und Schlussbetrachtung	76
Alfred Breunig	2.2	Behältnisse aus Röhrenglas	78
	2.2.1	Zusammenfassung	78
	2.2.2	Röhrenglas versus Hüttenglas	78
	2.2.3	Röhrenglas – Herstellung des Ausgangsmaterials	80
	2.2.4	Herstellungstechniken für Behältnisse aus Röhrenglas	82
	2.2.5	Bulk-/Steril-Konzepte	92
	2.2.6	Arzneibuchanforderungen	99
	2.2.7	Normen	101
	2.2.8	Qualitätsmanagement (QM)/Gute Herstellungspraxis (GMP)	103
	2.2.9	Ausblick/Schlussbetrachtung	106
Klaus Welzhofer	2.3	Folien aus Kunststoff und Kunststoffverbunden	108
	2.3.1	Einleitung	108
	2.3.2	Herstellung von Pharmafolien (Monofolien)	109
	2.3.3	Herstellung von Barrierefolien	113
	2.3.4.	Konfektionieren	118
	2.3.5	In-line-Mess- und Regelsysteme zur Qualitätssicherung	118

	2.3.6	Folieneigenschaften und Prüfmethoden	122
	2.3.7	Folientypen	126
	2.3.8.	Aktuelle Folienentwicklungen	128
	2.3.9	Literatur	130
Alfred Nabers	2.4	Folien aus Aluminium und Aluminiumverbunden	131
	2.4.1	Aluminium in der Verpackungsindustrie	131
	2.4.2	Herstellverfahren und Produkte (ohne Veredelung von Aluminiumfolien)	131
	2.4.3	Bauxit – Rohstoff zur Aluminiumgewinnung	132
	2.4.4	Tonerdegewinnung	133
	2.4.5	Erzeugung von Primäraluminium (Hüttenaluminium)	134
	2.4.6	Verfahren zur Herstellung von Aluminium-Bändern	136
	2.4.7	Anwendungsgebiete von dünnen Bändern und Folien aus Aluminium in der Verpackung von Arzneimitteln	148
	2.4.8	Prüfungen und Prüfverfahren an Aluminiumfolien	152
Heike Kofler, Mike Schäfers	2.5	Packmittel aus Elastomeren	157
	2.5.1	Elastomere für pharmazeutische Anwendungen	157
	2.5.2	Anforderungen der pharmazeutischen Industrie an Primärpackmittel aus Elastomeren	158
	2.5.3	Elastomerformulierungen und ihre möglichen Anwendungsgebiete	162
	2.5.4	Herstellung primärer Packmittel aus Elastomeren	166
	2.5.5	Silikonisierung zur Verbesserung der Gleitfähigkeit	173
	2.5.6	Fluorierte Copolymeren als chemische Barriere	175
	2.5.7	Vorbereitung von Packmittelkomponenten zur Sterilisierung („Ready to Sterilize“)	177

	2.5.8	Gebrauchsfertige Packmittelkomponenten für die pharmazeutische Abfüllung („Ready to Use“)	179
	2.5.9	Literatur	181
Thilo Stern	2.6	Spritzgussteile aus Kunststoff	183
	2.6.1	Das Spritzgussverfahren	183
	2.6.2	Der Spritzgussprozess	187
	2.6.3	Werkzeuge und Maschinen	191
	2.6.4	Typische Fehler und deren Bewertung, Fehlerbewertungslisten	193
	2.6.5	Literatur	197
Andreas Schaller	2.7	Hohlblaskörper aus Kunststoff	198
	2.7.1	Herstellung im Extrusionsblasverfahren	198
	2.7.2	Begriffe	199
	2.7.3	Rohstoffe	200
	2.7.4	Das Extrusionsblasverfahren	204
	2.7.5	Coextrusionsblasverfahren	207
	2.7.6	Typische Fehler/Fehlererkennung	208
	2.7.7	Fehlerbewertung	210
	2.7.8	Sterilisation	210
	2.7.9	Literatur	211
Kapitel 3				
Sekundär- und Tertiärpackmittel			212
Bernd Bosch	3.1	Faltschachteln und Packungsbeilagen	212
	3.1.1	Einleitung	212
	3.1.2	Allgemeine Anforderungen an die Herstellung	218
	3.1.3	Herstellung von Faltschachteln	224
	3.1.4	Herstellung von Packungsbeilagen	245
	3.1.5	Herstellung von Kombiprodukten	258
	3.1.6	Qualitätsprüfung und Freigabe	260
Hildegard Mock, Peter Seidl	3.2	Etiketten	264
	3.2.1	Einführung	264
	3.2.2	Gesetzliche Regelungen	264
	3.2.3	GMP	265

	3.2.4	Der Produktionsprozess im Überblick	265
	3.2.5	Druckverfahren	266
	3.2.6	Materialien	268
	3.2.7	Farben und Lacke	271
	3.2.8	Weiterverarbeitung beim Pharmahersteller	272
	3.2.9	Produkt-/Anwendungsbeispiele und Besonderheiten	274
	3.2.10	Fazit	280
	3.2.11	Literatur	280
Klaus Rüger	3.3	Versandpackmittel aus Wellpappe	281
	3.3.1	Was ist Wellpappe?	281
	3.3.2	Wellpappenrohpapiere	288
	3.3.3	Wellpappenerzeugung	291
	3.3.4.	Wellpappenverarbeitung	295
	3.3.5	Druck	299
	3.3.6	Hersteller-Verschluss	301
	3.3.7	Prüfverfahren	302
	3.3.8	Zusammenhang der technologischen Eigenschaften	306
	3.3.9	Gütesicherung	307
	3.3.10	Organisationen	309
	Kapitel 4			
	Produktberührende Medical Devices und Applikationsmittel			311

Hans Haindl, Florian Tolkmitt	4.1	Abgrenzung Medizinprodukte – Primärpackmittel	311
	4.2	Regulatorische Behandlung von Medizinprodukten	312
	4.3	Nichtaktive Medizinprodukte	316
	4.3.1	Hilfsmittel zur lokalen Applikation	316
	4.3.2	Hilfsmittel zur systemischer Applikation	323
	4.4	Aktive Medizinprodukte	327
	4.4.1	Produkte zur intravenösen Infusion	327

Kapitel 5		
Fehlerbewertungslisten für pharmazeutische Packmittel		
Fritz R. Rimkus	5.1 Die Fehlerbewertungslisten als ein Qualitätssicherungselement der Packmittelherstellung und der Packmittelverarbeitung 335
	5.2 Aktuelle Fehlerbewertungslisten in deutscher und englischer Sprache 338
	5.3 Literatur 339
Kapitel 6		
Einfluss der Packmittel auf die Arzneimittelqualität	 340
Heidemarie Höwer-Fritzen	6.1 Anforderungen an Primärpackmittel in Arzneibüchern und Richtlinien 340
	6.2 Stabilitätsprüfung von Primärpackmitteln: nützliche Begriffe 343
	6.3 Die Interaktion zwischen Arzneimittel und Primärpackmittel bei verschiedenen Arzneiformen 344
	6.4 Packmaterialien und ihre Besonderheiten in der Stabilitätsprüfung 345
	6.4.1 Glas 345
	6.4.2 Metalle 347
	6.4.3 Kunststoffe 348
	6.5 Die Stabilitätsprüfung der Verpackung im Lebenszyklus eines Arzneimittels 357
	6.5.1 In der Entwicklungsphase 357
	6.5.2 Vor der Zulassung und für die Zulassung 359
	Exkurs: Beispiele für den Einfluss von Packmitteln auf die Qualität 360
	6.5.3 Nach der Zulassung: die Stabilitätsprüfung bei Packmitteländerungen (Variations) 361

6.6	Zusammenfassung: Analytik von Primärpackmitteln – ein mögliches Konzept	362
6.6.1	Konzept für eigene Prüfungen	362
6.7	Glossar	364
6.8	Literatur	364

Kapitel 7

Rechtliche Aspekte bei der Packmittelherstellung und -verarbeitung

..... **366**

Martin Wesch	7.1	Technische Vereinbarungen	366
.	7.1.1.	Arzneimittelrechtliche Anforderungen	366
.	7.1.2	Praktische Umsetzung	368
.	7.1.3	Auditierung	369
.	7.1.4	Ergebnis	370
.	7.1.5	Literatur	371
.	7.2	Qualitätssicherungsvereinbarung	372
.	7.2.1	Ziele und Inhalte	372
.	7.2.2	Vertragsverhältnis	373
.	7.2.3	Möglichkeiten und Grenzen der Verlagerung des Haftungsrisikos	374
.	7.2.4	Ergebnis	380
.	7.3	Wareneingangskontrolle	381
.	7.3.1	Prüfpflichten des Arzneimittelherstellers	381
.	7.3.2	Lieferantenkontrolle	382
.	7.3.3	Umfang der Wareneingangskontrolle	382
.	7.3.4.	Ergebnis	385
.	7.4	Kennzeichnung	386
.	7.4.1	Äußere Umhüllung und Behältnisse	386
.	7.4.2	Packungsbeilage	386
.	7.4.3	Fachinformation	387
.	7.4.4	Packungsgröße	387
.	7.4.5	Readability Guideline	388

7.5	Blindenschrift	390
7.5.1	Braille-Schrift	390
7.5.2	Rechtliche Anforderungen	391
7.5.3	Technische Umsetzung	391
7.5.4	Mehraufwand	393
7.5.5	Elektronische Kennzeichnung	393
7.6	Arzneimittelfälschungen	396
7.6.1	Gefahrenlage	396
7.6.2	Definition gefälschter Arzneimittel und Wirkstoffe	398
7.6.3	Haftung	399
7.6.4	Europäische Richtline 2011/62/EU	404
 Kurzprofile der Herausgeber		406
.		..	.