

# Inhalt

Vorwort zur 2. Auflage	.....	11
<b>1 Regulatorische Anforderungen an Primärpackmittel</b>		
<i>M. Kresse</i>	.....	13
1.1 Einleitung	.....	13
1.1.1 Geschichte der Arzneimittelgesetzgebung	.....	15
1.1.2 Arzneimittelzulassung	.....	16
1.1.3 Voraussetzungen zur Zulassung	.....	16
1.2 Gesetzliche Anforderungen	.....	17
1.2.1 USA	.....	17
1.2.2 Europa	.....	22
1.2.3 Gesetzgebungsverfahren in Europa	.....	24
1.3 Kindergesicherte Verpackungen	.....	29
1.4 International Council for Harmonisation (ICH)	.....	31
1.4.1 Common Technical Document	.....	31
1.4.2 CTD-Anforderungen zur Verpackung des Arzneimittels	.....	31
1.5 Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben	.....	32
1.5.1 Arzneibücher	.....	33
1.5.2 Leitfäden	.....	37
1.6 Fazit	.....	45
<b>2 GMP- und reinraumgerechte Verpackungen – Verpackung als Kontaminationsrisiko</b>		
<i>C. Strubl</i>	.....	48
2.1 Verpackungen – eine oft vernachlässigte Qualitätskomponente	.....	48
2.2 Verpackungsfunktionen in der GMP- und Reinraumprozesskette	.....	49
2.3 Risikoanalyse Verpackung	.....	50
2.3.1 Rohstoff-Risiken	.....	51
2.3.2 Prozess-Risiken	.....	51
2.3.3 Logistik-Risiken	.....	52
2.3.4 Produkt-Risiken	.....	52
2.4 GMP-gerechte Reinraumverpackung als Lösung für Kontaminationsrisiken	.....	52
2.5 GMP-Kultur als Lernprozess	.....	56

2.6	Paradigmenwechsel Verpackung: Vom Kostenartikel zur Qualitätsdeterminante	.....	58
2.7	Fazit	.....	58
<b>3</b>	<b>Primärpackmittel</b>		
3.1	Behältnisse aus Hüttenglas, <i>L. Fosse, B. Schulda</i>	.....	62
3.1.1	Zusammenfassung	.....	62
3.1.2	Pharmazeutisches Hüttenglas	.....	62
3.1.3	Die Produkte	.....	66
3.1.4	Lyophilisation	.....	67
3.1.5	Silikonisierung	.....	67
3.1.6	Die Fertigungslinie	.....	68
3.1.7	Reinheitsaspekte	.....	73
3.1.8	Qualitätsmanagement	.....	74
3.1.9	GMP: The Good Manufacturing Practices	.....	82
3.1.10	Nachhaltigkeit	.....	82
3.1.11	Die Pharmakopöen	.....	82
3.1.12	Wichtige Regelwerke und Normen	.....	85
3.1.13	Fazit	.....	86
3.2	Behältnisse aus Röhrenglas, <i>A. Breunig</i>	.....	88
3.2.1	Zusammenfassung	.....	88
3.2.2	Röhrenglas versus Hüttenglas	.....	88
3.2.3	Röhrenglas – Herstellung des Ausgangsmaterials	.....	90
3.2.4	Herstellungstechniken für Behältnisse aus Röhrenglas	.....	93
3.2.5	Glas-Delaminierung	.....	102
3.2.6	Bulk-/Steril-Konzepte	.....	103
3.2.7	Arzneibuchanforderungen	.....	110
3.2.8	Normen	.....	112
3.2.9	Qualitätsmanagement (QM)/Gute Herstellungspraxis (GMP)	.....	114
3.2.10	Fazit	.....	117
3.3	Folien aus Kunststoff und Kunststoffverbunden, <i>K. Welzhofer</i>	.....	117
3.3.1	Einleitung	.....	117
3.3.2	Herstellung von Pharmafolien (Monofolien)	.....	119
3.3.3	Herstellung von Barrierefolien	.....	123
3.3.4	Konfektionieren	.....	127
3.3.5	Inline-Mess- und Regelsysteme zur Qualitätssicherung	.....	128
3.3.6	Folieneigenschaften und Prüfmethode	.....	131
3.3.7	Folientypen	.....	135
3.3.8	Aktuelle Folienentwicklungen	.....	138
3.4	Folien aus Aluminium und Aluminiumverbunden, <i>A. Nabers</i>	.....	140
3.4.1	Aluminium in der Verpackungsindustrie	.....	140
3.4.2	Herstellverfahren und Produkte (ohne Veredelung von Aluminiumfolien)	.....	140
3.4.3	Bauxit – Rohstoff zur Aluminiumgewinnung	.....	141

3.4.4	Tonerdegewinnung	.....	142
3.4.5	Erzeugung von Primäraluminium (Hüttenaluminium)	.....	144
3.4.6	Verfahren zur Herstellung von Aluminium-Bändern	.....	146
3.4.7	Anwendungsgebiete von dünnen Bändern und Folien aus Aluminium in der Verpackung von Arzneimitteln	.....	156
3.4.8	Prüfungen und Prüfverfahren an Aluminiumfolien	.....	160
3.5	Packmittel aus Elastomeren, <i>H. Kofler, M. Schäfers</i>	.....	164
3.5.1	Elastomere für pharmazeutische Anwendungen	.....	164
3.5.2	Anforderungen der pharmazeutischen Industrie an Primärpackmittel aus Elastomeren	.....	165
3.5.3	Elastomerformulierungen und ihre möglichen Anwendungsgebiete	.....	170
3.5.4	Herstellung primärer Packmittel aus Elastomeren	.....	173
3.5.5	Silikonisierung zur Verbesserung der Gleitfähigkeit	.....	179
3.5.6	Fluorierte Copolymere als chemische Barriere	.....	180
3.5.7	Vorbereitung von Packmittelkomponenten zur Sterilisierung („Ready to Sterilize“)	.....	182
3.5.8	Gebrauchsfertige Packmittelkomponenten für die pharmazeutische Abfüllung („Ready to Use“)	.....	184
3.6	Spritzgussteile aus Kunststoff, <i>T. Stern</i>	.....	187
3.6.1	Das Spritzgussverfahren	.....	188
3.6.2	Der Spritzgussprozess	.....	192
3.6.3	Werkzeuge und Maschinen	.....	195
3.6.4	Typische Fehler und deren Bewertung, Fehlerbewertungslisten	.....	197
3.7	Hohlblaskörper aus Kunststoff, <i>A. Schaller</i>	.....	204
3.7.1	Herstellung im Extrusionsblasverfahren	.....	204
3.7.2	Begriffe	.....	205
3.7.3	Rohstoffe	.....	206
3.7.4	Das Extrusionsblasverfahren	.....	209
3.7.5	Coextrusionsblasverfahren	.....	213
3.7.6	Typische Fehler/Fehlererkennung	.....	214
3.7.7	Fehlerbewertung	.....	216
3.7.8	Sterilisation	.....	216
<b>4 Sekundär- und Tertiärpackmittel</b>			
4.1	Faltschachteln und Packungsbeilagen, <i>B. Bosch</i>	.....	218
4.1.1	Einleitung	.....	218
4.1.2	Allgemeine Anforderungen an die Herstellung	.....	223
4.1.3	Herstellung von Faltschachteln	.....	229
4.1.4	Herstellung von Packungsbeilagen	.....	250
4.1.5	Herstellung von Kombiprodukten	.....	263
4.1.6	Qualitätsprüfung und Freigabe	.....	265
4.2	Etiketten, <i>H. Mock, P. Seidl</i>	.....	270
4.2.1	Einführung	.....	270

4.2.2	Gesetzliche Regelungen	.....	270
4.2.3	GMP	.....	271
4.2.4	Der Produktionsprozess im Überblick	.....	271
4.2.5	Druckverfahren	.....	272
4.2.6	Materialien	.....	275
4.2.7	Farben und Lacke	.....	276
4.2.8	Weiterverarbeitung beim Pharmahersteller	.....	277
4.2.9	Produkt-/Anwendungsbeispiele und Besonderheiten	.....	279
4.2.10	Fazit	.....	286
4.3	Versandpackmittel aus Wellpappe, <i>K. Rüger, J. Pachniewski</i>	.....	288
4.3.1	Was ist Wellpappe?	.....	288
4.3.2	Wellpappenrohapiere	.....	294
4.3.3	Wellpappenerzeugung	.....	298
4.3.4	Wellpappenverarbeitung	.....	303
4.3.5	Druck	.....	306
4.3.6	Herstellerverschluss	.....	309
4.3.7	Prüfverfahren	.....	310
4.3.8	Zusammenhang der technologischen Eigenschaften	.....	314
4.3.9	Gütesicherung	.....	314
4.3.10	Organisationen	.....	316
<b>5 Produktberührende Medical Devices und Applikationsmittel</b>			
<i>H. Haendl, F. Tolkmitt</i>		.....	320
5.1	Abgrenzung Medizinprodukte – Primärpackmittel	.....	320
5.2	Regulatorische Behandlung von Medizinprodukten	.....	322
5.3	Nichtaktive Medizinprodukte	.....	327
5.3.1	Hilfsmittel zur lokalen Applikation	.....	327
5.3.2	Hilfsmittel zur systemischen Applikation	.....	333
5.4	Aktive Medizinprodukte	.....	336
5.4.1	Produkte zur intravenösen Infusion	.....	336
<b>6 Fehlerbewertungslisten für pharmazeutische Packmittel</b>			
<i>F. R. Rimkus</i>		.....	345
6.1	Die Fehlerbewertungslisten als ein Qualitätssicherungselement der Packmittelherstellung und der Packmittelverarbeitung	.....	345
6.2	Lieferbare Fehlerbewertungslisten in deutscher und englischer Sprache	.....	348
<b>7 Einfluss der Packmittel auf die Arzneimittelqualität</b>			
<i>H. Höwer-Fritzen</i>		.....	350
7.1	Anforderungen an Primärpackmittel in Arzneibüchern und Richtlinien	.....	350
7.2	Stabilitätsprüfung von Primärpackmitteln: nützliche Begriffe	.....	353
7.3	Die Interaktion zwischen Arzneimittel und Primärpackmittel bei verschiedenen Arzneiformen	.....	354

7.4	Packmaterialien und ihre Besonderheiten in der Stabilitätsprüfung	.....	355
7.4.1	Glas	.....	355
7.4.2	Metalle	.....	357
7.4.3	Kunststoffe	.....	358
7.5	Die Stabilitätsprüfung der Verpackung im Lebenszyklus eines Arzneimittels	.....	366
7.5.1	In der Entwicklungsphase	.....	366
7.5.2	Vor der Zulassung und für die Zulassung	.....	368
7.5.3	Nach der Zulassung: die Stabilitätsprüfung bei Packmitteländerungen (Variations)	.....	370
7.6	Fazit: Analytik von Primärpackmitteln – ein mögliches Konzept	.....	371
7.6.1	Konzept für eigene Prüfungen	.....	372
7.7	Inspektion pharmazeutischer Primärpackmittel: Inspektionsverfahren mittels klassischer bildgebender und weiterer Verfahren, <i>H.-G. Schindler, O. Berger</i>	.....	376
7.7.1	Einleitung	.....	376
7.7.2	Klassische Bildverarbeitung im sichtbaren Spektralbereich zur Fehlererkennung	.....	377
7.7.3	Nicht bildgebende Inspektionsverfahren	.....	393
7.7.4	Spezielle bildgebende Verfahren	.....	397
7.7.5	Fazit	.....	402
<b>8</b>	<b>Rechtliche Aspekte bei der Packmittelherstellung und -verarbeitung</b>		
	<i>M. W. Wesch</i>	.....	404
8.1	Technische Vereinbarungen	.....	404
8.1.1	Arzneimittelrechtliche Anforderungen	.....	404
8.1.2	Praktische Umsetzung	.....	407
8.1.3	Auditierung	.....	408
8.1.4	Ergebnis	.....	409
8.2	Qualitätssicherungsvereinbarung (QSV)	.....	410
8.2.1	Ziele und Inhalte	.....	410
8.2.2	Vertragsverhältnis	.....	411
8.2.3	Möglichkeiten und Grenzen der Verlagerung des Haftungsrisikos	.....	412
8.2.4	Ergebnis	.....	418
8.3	Wareneingangskontrolle	.....	418
8.3.1	Prüfpflichten des Arzneimittelherstellers	.....	418
8.3.2	Lieferantenkontrolle	.....	419
8.3.3	Umfang der Wareneingangskontrolle	.....	420
8.3.4	Ergebnis	.....	423
8.4	Kennzeichnung	.....	424
8.4.1	Äußere Umhüllung und Behältnisse	.....	424
8.4.2	Packungsbeilage	.....	424

8.4.3	Fachinformation	.....	425
8.4.4	Packungsgröße	.....	425
8.4.5	Readability Guideline	.....	426
8.5	Blindenschrift	.....	427
8.5.1	Braille-Schrift	.....	427
8.5.2	Rechtliche Anforderungen	.....	428
8.5.3	Technische Umsetzung	.....	429
8.5.4	Mehraufwand	.....	430
8.5.5	Elektronische Kennzeichnung	.....	431
8.6	Arzneimittelfälschungen	.....	433
8.6.1	Gefahrenlage	.....	433
8.6.2	Definition gefälschter Arzneimittel und Wirkstoffe	.....	435
8.6.3	Haftung	.....	437
8.6.4	Europäische Richtlinie 2011/62/EU und Delegierte Verordnung (EU) 2016/161 der Kommission vom 2. Oktober 2015	.....	442
	Abbildungs- und Tabellennachweis	.....	447
	Die Herausgeber	.....	448
	Autorenverzeichnis	.....	449
	Sachverzeichnis	.....	451