

Inhalt

Vorwort zur 2. Auflage	11
1 Regulatorische Anforderungen an Primärpackmittel		
<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
2 GMP- und reinraumgerechte Verpackungen – Verpackung als Kontaminationsrisiko		
<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
3	Primärpackmittel	
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 Fertigungsline	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 Prüfmethoden	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 Copolymerne 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

4 Sekundär- und Tertiärpackmittel

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, K. Rüger, J. Pachniewski	288
4.3.1	Was ist Wellpappe?	288
4.3.2	Wellpappenrohpapiere	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
5	Produktberührende Medical Devices und Applikationsmittel		
<i>H. Haindl, 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
6	Fehlerbewertungslisten für pharmazeutische Packmittel		
<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
7	Einfluss der Packmittel auf die Arzneimittelqualität		
<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

8 Rechtliche Aspekte bei der Packmittelherstellung und -verarbeitung

<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