

Pharmazeutische Produkte und Verfahren

*Herausgegeben von
Gerd Kutz und Armin Wolff*



WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

**Pharmazeutische
Produkte und Verfahren**

*Herausgegeben von
Gerd Kutz und Armin Wolff*

200 Jahre Wiley – Wissen für Generationen

John Wiley & Sons feiert 2007 ein außergewöhnliches Jubiläum: Der Verlag wird 200 Jahre alt. Zugleich blicken wir auf das erste Jahrzehnt des erfolgreichen Zusammenschlusses von John Wiley & Sons mit der VCH Verlagsgesellschaft in Deutschland zurück. Seit Generationen vermitteln beide Verlage die Ergebnisse wissenschaftlicher Forschung und technischer Errungenschaften in der jeweils zeitgemäßen medialen Form.

Jede Generation hat besondere Bedürfnisse und Ziele. Als Charles Wiley 1807 eine kleine Druckerei in Manhattan gründete, hatte seine Generation Aufbruchsmöglichkeiten wie keine zuvor. Wiley half, die neue amerikanische Literatur zu etablieren. Etwa ein halbes Jahrhundert später, während der „zweiten industriellen Revolution“ in den Vereinigten Staaten, konzentrierte sich die nächste Generation auf den Aufbau dieser industriellen Zukunft. Wiley bot die notwendigen Fachinformationen für Techniker, Ingenieure und Wissenschaftler. Das ganze 20. Jahrhundert wurde durch die Internationalisierung vieler Beziehungen geprägt – auch Wiley verstärkte seine verlegerischen Aktivitäten und schuf ein internationales Netzwerk, um den Austausch von Ideen, Informationen und Wissen rund um den Globus zu unterstützen.

Wiley begleitete während der vergangenen 200 Jahre jede Generation auf ihrer Reise und fördert heute den weltweit vernetzten Informationsfluss, damit auch die Ansprüche unserer global wirkenden Generation erfüllt werden und sie ihr Ziel erreicht. Immer rascher verändert sich unsere Welt, und es entstehen neue Technologien, die unser Leben und Lernen zum Teil tiefgreifend verändern. Beständig nimmt Wiley diese Herausforderungen an und stellt für Sie das notwendige Wissen bereit, das Sie neue Welten, neue Möglichkeiten und neue Gelegenheiten erschließen lässt.

Generationen kommen und gehen: Aber Sie können sich darauf verlassen, dass Wiley Sie als beständiger und zuverlässiger Partner mit dem notwendigen Wissen versorgt.



William J. Pesce
President and Chief Executive Officer



Peter Booth Wiley
Chairman of the Board

Pharmazeutische Produkte und Verfahren

*Herausgegeben von
Gerd Kutz und Armin Wolff*



WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Kutz

FH Lippe und Höxter
Pharmatechnik
Georg-Weerth-Str. 20
32756 Detmold
Deutschland

Prof. Dr. Armin Wolff

Fachhochschule Albstadt-Sigmaringen
Pharmatechnik
Anton-Günther-Str. 51
72488 Sigmaringen
Deutschland

■ Alle Bücher von Wiley-VCH werden sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag in keinem Fall, einschließlich des vorliegenden Werkes, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler irgendeine Haftung

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2007 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

Printed in the Federal Republic of Germany
Gedruckt auf säurefreiem Papier

Satz K+V Fotosatz GmbH, Beerfelden

Druck Strauss GmbH, Mörlenbach

Bindung Litges & Dopf GmbH, Heppenheim

Wiley Bicentennial Logo Richard J. Pacifico

ISBN 978-3-527-31222-1

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 Systemerstellungphase 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 H₂O₂-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 Reinstampf 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 Dampfes	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
	<i>Hans Brogli</i>	
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 Bediener Ebenen 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
	<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 Verschleißmaschine zur Produktion flüssiger und steriler Arzneiformen – Beispiel für Zweikammerspritzenysteme	399
	<i>Sigrid Lieb</i>	
4.4.4.1	Bedeutung einer Füll- und Verschleißmaschine im Prozessablauf einer sterilen Herstellung	399
4.4.4.2	Prozessablauf Produktion Zweikammerspritzen	400
4.4.4.3	Beschreibung einer Spritzenfüll- und Verschleißmaschine	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

Autorenverzeichnis

Michael Bönisch

SIMIDON GmbH
Sigmund-Riefler-Bogen 19
81829 München
Deutschland

Achim Böttcher

Freiligrathstraße 6
30171 Hannover
Deutschland

Hans Brogli

FrymaKoruma AG
Produktmanagement
Theodorhofsweg
4310 Rheinfelden
Schweiz

Reinhold Bucher

FrymaKoruma AG
Theodorhofsweg
4310 Rheinfelden
Schweiz

Ralph Diodone

Fryma Koruma GmbH
Fischerstraße 13
79395 Neuenburg
Deutschland

Ingo Ebeling

Solvay Pharmaceuticals GmbH
Justus-von-Liebig Straße 33
31535 Neustadt
Deutschland

Fritjof Evers

Hermal Kurt Herrmann
GmbH & Co. OHG
Scholtzstraße 3
21465 Reinbek
Deutschland

Rüdiger Gössl

Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG
A MDS – Nonclinical Biostatistics
Binger Straße 173
55216 Ingelheim
Deutschland

Andreas Greinacher

Universität Greifswald
Transfusionsmedizin
Sauerbruchstraße
17487 Greifswald
Deutschland

Peter Haseley

Bonhoeffer Weg 46
53340 Meckenheim
Deutschland

Manfred Hunz

Sozialministerium
Mecklenburg-Vorpommern
Werderstraße 124
19055 Schwerin
Deutschland

Michael Jahnke

Wülfling Pharma GmbH
Qualitätssicherung
Bethelner Landstraße 18
31028 Gronau/Leine
Deutschland

Oliver Kayser

Freie Universität Berlin
Pharmazeutische Technologie,
Biopharmazie & Biotechnologie
Kelchstraße 31
12169 Berlin
Deutschland

Heinrich Koch

Hermal Kurt Herrmann
GmbH & Co. OHG
Scholtzstraße 3
21465 Reinbek
Deutschland

Gerd Kutz

FH Lippe und Höxter
Pharmatechnik
Georg-Weerth-Straße 20
32756 Detmold
Deutschland

Wilhelm Lehr

Schwarz Pharma
Produktions-GmbH
Werk Zwickau
Galileistraße 6
08056 Zwickau
Deutschland

Sigrid Lieb

Vetter Pharma-Fertigung
GmbH & Co. KG
Projektmanagement
Schützenstraße 87
88212 Ravensburg
Deutschland

Gerhard Maldener

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Norbert Nierychlok

Hameln Pharmaceuticals GmbH
Langes Feld 13
31789 Hameln
Deutschland

Guido Radtke

Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG
A Spiriva Launch
Binger Straße 173
55218 Ingelheim
Deutschland

Georg Reiber

Firma ART GmbH
Anlagenbau Reinraum Technik
Siessweg 19
72531 Hohenstein-Eglingen
Deutschland

Holger Röpken

Solvay Pharmaceuticals GmbH
Justus-von-Liebig Straße 33
31535 Neustadt
Deutschland

Heinz Schenk

Firma ART GmbH
Anlagenbau Reinraum Technik
Siessweg 19
72531 Hohenstein-Eglingen
Deutschland

Stefan Schrankler

Getinge Life Science GmbH
Kehler Straße 31
76437 Rastatt
Deutschland

Jochen Thies

L.B. Bohle Maschinen und
Verfahren GmbH
Scientific Operations
Industriestraße 18
59320 Ennigerloh
Deutschland

Udo J. Werner

MBS-MaschinenBeratungsService
Untere Jasminstaffel 3
88069 Tettngang
Deutschland

Armin Wolff

Fachhochschule Albstadt-Sigmaringen
Pharmatechnik
Anton-Günther-Straße 51
72488 Sigmaringen
Deutschland

1

Einführung

Gerd Kutz und Armin Wolff

1.1

Zielsetzungen

Neue Arzneistoffe zu finden oder bekannte zu optimieren, ist die schwerste Aufgabe innerhalb der pharmazeutischen Forschung. Ebenso ist es eine Herausforderung, aus Arzneistoffen verkaufsfähige Arzneimittel zu entwickeln und deren chemische, physikalische, mikrobiologische und vor allem biopharmazeutische Eigenschaften so zu optimieren, dass sie die strengen Anforderungen an Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfüllen und darüber hinaus noch kostengünstig produziert werden können.

Das vorliegende Buch legt den Schwerpunkt auf die Produktion von Arzneimitteln und deren Rahmenbedingungen.

Die einzelnen Beiträge sollen einen Einblick geben in die rechtlichen Randbedingungen, Richtlinien und Leitlinien der Produktion, Anforderungen an Produktionsanlagen und deren Betrieb, einige wichtige Grundoperationen der pharmazeutischen Produktion und der dazu nötigen Geräte und Anlagen.

Eine umfassende systematische, physikalisch fundierte Einführung in die Grundoperationen der mechanischen und thermischen Verfahrenstechnik und eine vollständige Vorstellung der dazu gebräuchlichen Geräte und Anlagen ist im Rahmen dieses Buchs nicht angestrebt worden.

Stattdessen sollen ausgewählte Verfahren der pharmazeutischen Produktion im Kontext des gesamten Produktionsprozesses dargestellt werden, einschließlich der für die Pharmaherstellung geltenden strengen Rahmenbedingungen an Apparate, Prozesse und Betriebsstätten.

Vor diesem Hintergrund richtet sich das Buch an diejenigen, die einen kompetenten Einblick in die Zielsetzungen und Praxis der Produktion von Pharmaka, Kosmetika, biotechnologischen Arzneimitteln und vergleichbaren Produkten erwerben wollen, wie z. B. Studierende der Pharmazie, Pharmatechnik, Biotechnologie und anderer einschlägiger Studiengänge, sowie an Mitarbeiter in Pharmabetrieben und verwandten Branchen.

1.2
Das Buch im Überblick

Die folgende Grafik (Abb. 1.1) soll einen Überblick über den Inhalt des Buchs geben.

1.3
Vom Arzneistoff zum Arzneimittel

1.3.1
Arzneistoffeigenschaften, Arzneiformen, Arzneimittel

Der Ausgangspunkt für die Herstellung von Arzneimitteln sind die chemischen, physikalischen, physikochemischen, pharmakologischen, toxikologischen und biopharmazeutischen Eigenschaften der Arzneistoffe. Als relevante Parameter gelten Korngröße, Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit, Azidität oder Basizität, chemische Stabilität, Verteilungskoeffizient und die wirksame Einzeldosis. Sie bestimmen die Möglichkeiten der pharmazeutischen Entwicklung von Arzneimitteln und beeinflussen maßgeblich die Wahl der geeigneten Grundoperationen, deren Prozessführung bei der Durchführung und damit verbunden die Auswahl der notwendigen Geräte.

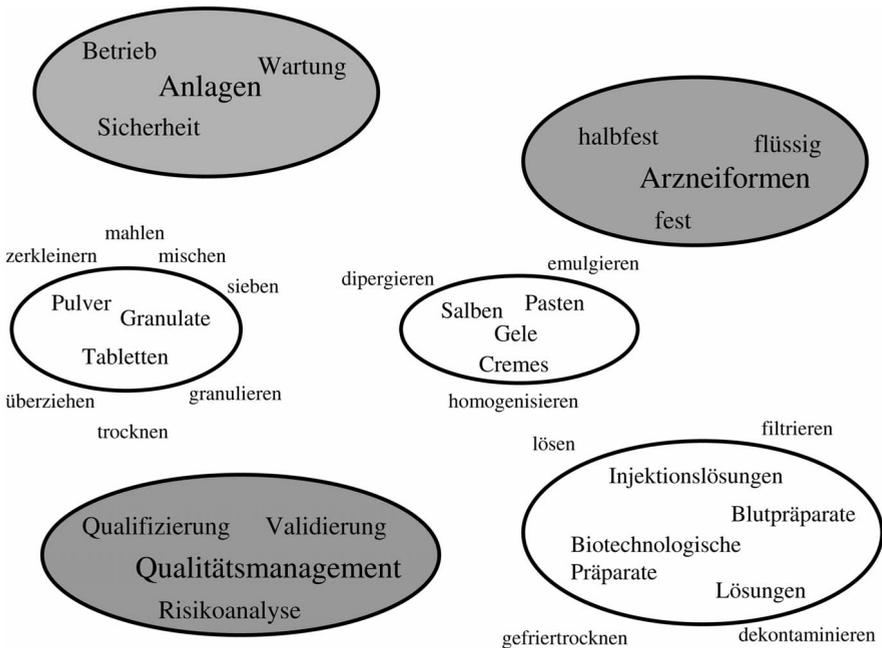


Abb. 1.1 Inhaltsübersicht.

Die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneistoffs, der beabsichtigte Applikationsort, biopharmazeutische Gesichtspunkte und Aspekte der Patienten-Compliance beeinflussen die Auswahl der geeigneten Arzneiform(en).

Vor diesem Hintergrund wird innerhalb des vorliegenden Buchs die Aufgabenstellung einer pharmazeutischen Entwicklungsabteilung beschrieben, eine Übersicht der Arzneiformen gegeben und am Beispiel der Zweikammer-Fertigspritzen werden vorteilhafte Darreichungsformen erklärt.

Blutpräparationen nehmen eine Sonderstellung ein. Auch Wirkstoffe biotechnologischer Herkunft – oft physikochemisch labile Proteine – werden zunehmend in den Arzneischatz eingeführt. Deshalb wird sowohl der Fraktionierung von Blutpräparationen als auch der aseptischen Herstellung ein eigenes Kapitel gewidmet. Als Beispiel für ein besonders schonendes Herstellungsverfahren dient die Gefriertrocknung.

1.3.2

Bedeutung der Grundoperationen während der Entwicklung und Herstellung

Es ist vorteilhaft, das gesamte Herstellungsverfahren eines Arzneimittels in überschaubare Grundoperationen zu zerlegen. Dadurch können für einen begrenzten Fertigungs- bzw. Entwicklungsschritt klar nachvollziehbare Teilziele festgelegt und deren Erreichen mit reduziertem Aufwand geprüft werden. Die Teilziele lassen sich durch geeignete In-Prozesskontrollen (IPC) absichern und dokumentieren.

Über definierte Grundoperationen lassen sich die Ursachen für unerwartete Abweichungen von den spezifizierten Eigenschaften des Arzneimittels leichter lokalisieren.

Des Weiteren ist es leicht möglich, für jede einzelne Grundoperation bzw. Herstellungsschritt eine Risikoanalyse durchzuführen:

- Welche Störungen können auftreten?
- Wie wahrscheinlich sind Störfälle?
- Welche Bedeutung und Auswirkungen können sie auf das Fertigprodukt haben?
- Wie können Störfälle sicher entdeckt werden?
- Wie können sie minimiert werden?

„Worst-case“-Fälle können simuliert werden, um so die Sicherheit des Verfahrens zu erhöhen.

Gesicherte Prozesse sind die notwendige Voraussetzung um das definierte Ziel, d.h. die Spezifikation des Arzneimittels sicher und reproduzierbar zu erreichen.

Für jede Grundoperation stehen kommerziell erhältliche Geräte in verschiedenen Ausführungen zur Verfügung. Ist deren Qualifizierung erfolgreich dokumentiert, so ist bei Etablierung eines neuen Herstellablaufs eine erneute Qualifizierung der Maschinen entbehrlich.

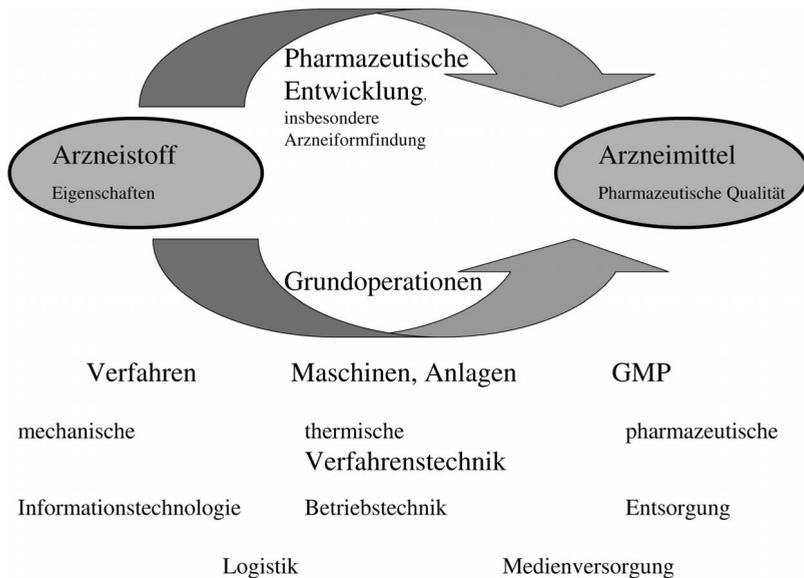


Abb. 1.2 Bedeutung der Grundoperationen.

Werden die Grundoperationen und die dafür benutzten Geräte beherrscht, so kann betriebliche Erfahrung aufgebaut werden und damit letztendlich der Validierungsaufwand des Gesamtverfahrens minimiert werden.

Sind die Teilprozesse validiert und GMP (Good Manufacturing Practice)-gerecht gestaltet, so ist in der Regel auch der gesamte Herstellungsablauf validiert und GMP-konform.

Deshalb werden in diesem Buch ausgewählte Grundoperationen im Zusammenhang mit der Arzneimittelentwicklung und -herstellung beschrieben, erläutert und bewertet. Alternativverfahren werden vorgestellt.

1.3.3

Pharmazeutische Produkte und Verfahren im Umfeld

Pharmazeutische Produkte müssen im Einklang mit rechtlichen Vorgaben gefertigt werden. Insbesondere werden spezifische Anforderungen an Räume, Personal, Ausrüstung und die Dokumentation gestellt.

Daher wird in diesem Buch auf die rechtlich verbindlichen Rahmengesetze, Verordnungen, Richtlinien und Leitfäden eingegangen, insbesondere GMP und deren Umsetzung im Produktionsbetrieb.

Wesentliche und unverzichtbare Elemente des pharmazeutischen Qualitätsmanagements stellen die „Qualifizierung“ und die „Validierung“ dar.

Ein Überblick über Begriffe und Konzepte mit den speziellen Aspekten

- Qualifizierung,
- Prozessvalidierung,
- Risikoanalyse und
- Computervalidierung

wird gegeben.

Ausgewählte Gesichtspunkte beim Betrieb pharmazeutischer Anlagen folgen.

Die dokumentierte Anlagensicherheit ist Grundlage für die Sicherheit des Personals sowie die Sicherung der Qualität der Produkte.

Die Reinraum-, Barriere- und Isolatorstechnik spielen eine entscheidende Rolle beim Handhaben toxikologisch wenig bekannter Substanzen, hochwirksamer oder allergieauslösender Stoffe und zur Vermeidung der „cross contamination“.

Die Dekontamination von Räumen, Isolatorsystemen und Equipment ist ein wesentlicher Beitrag zur Betriebshygiene. Die Wasserstoffperoxid-Dekontamination wird stellvertretend beschrieben.

Als Beispiel für die Medien- und Versorgungstechnik ist die Erzeugung von Reinstampf dargestellt.

Die IT-Technik durchdringt alle Funktionen eines Pharmabetriebs, sodass auch die Messdatenerfassung Eingang in das Buch gefunden hat.

2

Arzneiformen, Arzneimittel, Good Manufacturing Practices und Qualität

Dieser Beitrag wurde übernommen aus der 5. Auflage von Chemische Technik, herausgegeben von R. Dittmeyer, W. Klein, G. Krysa, A. Oberholz, Band 8, Arzneimittel

2.1

Arzneimittelrecht

Manfred Hunz

Die folgende Darstellung möchte einen kompakten Überblick über die Anfang 2004 bestehenden rechtlichen Regelungen zu Entwicklung, Herstellung und Vertrieb von Arzneimitteln in Deutschland geben. Die Rechtsetzung auf diesem Gebiet ist sehr dynamisch, sodass in Zweifelsfällen der jeweils aktuelle Stand an der Quelle gesucht werden sollte.

Mit dem interessanten Thema der historischen Entwicklung des pharmazeutischen Rechts im Besonderen und der Geschichte der Pharmazie im Allgemeinen befassen sich Veröffentlichungen der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie (DGGP). Zentrale Regelungen über den Verkehr mit Arzneimitteln in Deutschland finden sich im Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG). Der §1 des Arzneimittelgesetzes definiert den Zweck, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel (...) zu sorgen.

Bereits hier sind die drei zentralen Begriffe Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu finden. Die sich daraus ableitenden Forderungen, aktuell nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft und Technik, liegen jeder Zulassung neuer, aber auch der Zulassungsverlängerung bereits am Markt befindlicher Arzneimittel zu Grunde.

Die gesetzliche Definition des Arzneimittelbegriffs ist etwas umfangreich, da der Regelungsbereich des Arzneimittelgesetzes, historisch gewachsen, neben den eigentlichen Arzneimitteln auch sog. Geltungsarzneimittel umfasst. Aus dem Bereich dieser Geltungsarzneimittel wiederum wurden einige in speziellere gesetzliche Regelungen außerhalb des AMG überführt; insbesondere in das Medizinproduktegesetz. Daher lohnt hier der Blick in den Wortlaut des §2 Arzneimittelgesetz:

- (1) Arzneimittel sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper
 1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen,
 2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen zu lassen,
 3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen,
 4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
 5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.
- (2) Als Arzneimittel gelten
 1. Gegenstände, die ein Arzneimittel nach Absatz 1 enthalten oder auf die ein Arzneimittel nach Absatz 1 aufgebracht ist und die dazu bestimmt sind, dauernd oder vorübergehend mit dem menschlichen oder tierischen Körper in Berührung gebracht zu werden,
 - 1a. tierärztliche Instrumente, soweit sie zur einmaligen Anwendung bestimmt sind und aus der Kennzeichnung hervorgeht, dass sie einem Verfahren zur Verminderung der Keimzahl unterzogen worden sind,
 2. Gegenstände, die, ohne Gegenstände nach Nummer 1 oder 1a zu sein, dazu bestimmt sind, zu den in Absatz 1 Nr. 2 oder 5 bezeichneten Zwecken in den tierischen Körper dauernd oder vorübergehend eingebracht zu werden, ausgenommen tierärztliche Instrumente,
 3. Verbandstoffe und chirurgische Nahtmaterialien, soweit sie zur Anwendung am oder im tierischen Körper bestimmt und nicht Gegenstände der Nummer 1, 1a oder 2 sind,
 4. Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die, auch im Zusammenwirken mit anderen Stoffen oder Zubereitungen aus Stoffen, dazu bestimmt sind, ohne am oder im tierischen Körper angewendet zu werden, die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktion des tierischen Körpers erkennen zu lassen oder der Erkennung von Krankheitserregern bei Tieren zu dienen.
- (3) Arzneimittel sind nicht
 1. Lebensmittel im Sinne des § 1 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständengesetzes (siehe Anmerkung 1),
 2. Tabakerzeugnisse im Sinne des § 3 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständengesetzes (siehe Anmerkung 2),
 3. kosmetische Mittel im Sinne des § 4 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständengesetzes (siehe Anmerkung 3),
 4. Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die ausschließlich dazu bestimmt sind, äußerlich am Tier zur Reinigung oder Pflege oder zur Beeinflussung des Aussehens oder des Körpergeruchs angewendet zu werden, soweit ihnen keine Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen zugesetzt sind, die vom Verkehr außerhalb der Apotheke ausgeschlossen sind,
 5. (weggefallen)

6. Futtermittel, Zusatzstoffe und Vormischungen im Sinne der §§2 bis 2b Abs. 1 Nr. 1 des Futtermittelgesetzes (siehe Anmerkung 4),
7. Medizinprodukte und Zubehör für Medizinprodukte im Sinne des §3 des Medizinproduktegesetzes (siehe Anmerkung 5), es sei denn, es handelt sich um Arzneimittel im Sinne des §2 Abs. 1 Nr. 2,
8. die in §9 Satz 1 des Transplantationsgesetzes (siehe Anmerkung 6) genannten Organe und Augenhornhäute, wenn sie zur Übertragung auf andere Menschen bestimmt sind.

Der umgangssprachlichen Begriff des „Tierarzneimittels“ ist dem AMG nicht zu entnehmen. Weit gefasst hat der Gesetzgeber den Stoffbegriff, der eng mit dem Arzneimittelbegriff verbunden ist (§3 AMG, Stoffbegriff):

Stoffe im Sinne dieses Gesetzes sind

1. chemische Elemente und chemische Verbindungen sowie deren natürlich vorkommende Gemische und Lösungen,
2. Pflanzen, Pflanzenteile und Pflanzenbestandteile in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand,
3. Tierkörper, auch lebender Tiere, sowie Körperteile, -bestandteile und Stoffwechselprodukte von Mensch oder Tier in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand,
4. Mikroorganismen einschließlich Viren sowie deren Bestandteile oder Stoffwechselprodukte.

Das Arzneimittelgesetz fixiert im §4 weitere Begriffe, die bei Herstellung, Entwicklung und Vertrieb von Arzneimitteln von Bedeutung sind, nicht nur mit Blick auf das Erzeugnis selbst. Insbesondere wird die Frage geklärt, was denn ein Fertigarzneimittel im Sinne des Gesetzes ist. Aber auch Begriffe wie Nebenwirkungen und Wirkstoffe werden gesetzlich festgelegt. Der zentrale Begriff des Pharmazeutischen Unternehmers wird hier ebenfalls definiert.

2.2

Arzneibuch

Das Arzneibuch ist in §55 des Arzneimittelgesetzes (AMG) begründet. Es besteht aus dem Deutschen (DAB), dem Europäischen (EuAB) und dem Homöopathischen Arzneibuch (HAB) und ist „eine vom Bundesministerium bekannt gemachte Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung und Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen“. Über die Regeln des Arzneibuchs entscheiden die zuständigen Arzneibuch-Kommissionen, jedoch kann das Bundesministerium für Gesundheit aus fachlichen oder rechtlichen Gründen die Bekanntmachung ablehnen oder rückgängig machen. Die zuständigen Arzneibuch-Kommissionen sind die Deutsche und die Homöopathische Arzneibuch-Kommission mit Sitz beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bonn sowie die Europäische Arzneibuch-Kommission, die ihren Sitz beim Europarat in Straßburg hat.

2.3

Pharmazeutischer Unternehmer und Good Manufacturing Practices (GMP)

Wer Arzneimittel unter seinem Namen in den Verkehr bringt ist Pharmazeutischer Unternehmer (§ 4 (18) AMG). Entscheidend für die Eigenschaft des Pharmazeutischen Unternehmers (PU) ist demnach der Aufdruck seines Namens auf dem Arzneimittel. Für diese Unternehmer gelten die Bestimmungen der Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV). Diese findet Anwendung auf Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel oder Wirkstoffe, die Blut oder Blutzubereitungen sind, gewerbsmäßig herstellen, lagern, prüfen, verpacken, in den Verkehr bringen oder in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbringen. Sie findet auch Anwendung auf Personen, die diese Tätigkeiten berufsmäßig ausüben.

Die PharmBetrV ist auch die nationale deutsche Umsetzung der europäischen Good Manufacturing Practices (GMP) Richtlinie.

2.3.1

GMP – Gute Herstellungspraxis

Die Richtlinie 2003/94/EG zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate ist das zentrale GMP-Dokument. Hierzu sind Anhänge herausgegeben worden, die verschiedene Produktgruppen oder auch allgemeine GMP-Themen behandeln.

Anhänge über die Herstellung von

- sterilen pharmazeutischer Produkten,
- biologischen pharmazeutischen Produkten zur Anwendung beim Menschen,
- Radiopharmazeutika,
- Tierarzneimitteln, außer immunologischen Tierarzneimitteln,
- immunologischen Tierarzneimitteln,
- medizinischen Gasen,
- pflanzlichen pharmazeutischen Produkten,
- Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterial,
- Liquida, Cremes und Salben,
- Aerosolpräparaten in Sprühflaschen mit vorgegebener Dosiervorrichtung zur Inhalation,
- pharmazeutischen Produkten unter Verwendung ionisierender Strahlen,
- klinischen Prüfpräparaten,
- Produkten aus menschlichem Blut oder Blutplasma,
- pharmazeutischen Wirkstoffen,

sowie allgemein zu den Themen

- Computergestützte Systeme,
- Qualifikation und Validierung,