

**PROJEKTVALIDIERUNG  
IN DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
QUALITÄTSSICHERUNG**

**ABHANDLUNG**

**zur Erlangung des Titels eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
der**

**EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZÜRICH**

**vorgelegt von**

**JÜRIG K. BÜHLMANN**

**eidg. dipl. Apotheker  
geb. am 20. Juli 1960  
von Hemberg (SG)**

**Angenommen auf Antrag von**

**Prof. Dr. P. Speiser, Referent  
Prof. Dr. X. Perlia, Korreferent  
PD. Dr. H.W. Schmid, Korreferent**

## ZUSAMMENFASSUNG und SUMMARY

### ZUSAMMENFASSUNG

- \* In der Folge der Ausweitung der Qualitätssicherung bei der Herstellung pharmazeutischer Darreichungsformen von der herstellungsbezogenen Qualitätskontrolle auf ein definiertes, normiertes Qualitätssicherungs-System ist neu der Begriff der Validierung geschaffen worden. Dieser umfasst die Bereiche der Qualifizierung, Kalibrierung, Belastung, Zertifizierung und Revalidierung.
- \* Die Validierung ist ein nicht mehr wegzudenkendes Element auf dem gesamten Weg der Arzneimittelherstellung:  
Sie beginnt bei der Auswahl des Lieferanten der Ausgangsstoffe und spielt eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung der Arzneiform auf Produkte- und Prozessebene im Hinblick auf Scaling-up, Registrierung und der globalen Herstellung.  
Mit der Rekonziliation im Bereiche der Verpackung stellt sie eines der wichtigsten Elemente zur Beurteilung der Endprüfung dar.
- \* Mit erster Priorität müssen Handlungen validiert werden, die kritische, qualitätsbeeinflussende Einwirkung auf das Produkt zur Folge haben.  
Dies setzt eine Systematik voraus, mit welcher Ursachen und Auswirkungen erkannt werden. In der vorliegenden Arbeit wird dazu eine Risikoanalyse aus dem analytischen Bereich angewandt. Diese Risikoanalyse basiert auf der Gross Hazard Analysis der "Zürich-Versicherung". Damit wird das Gefahrenpotential der qualitätsbeeinflussenden Handlungen durch eine Risikoabschätzung erfasst.
- \* Durch entsprechende Massnahmen - z.B. Validierung - wird anschliessend eine Verminderung des Risikos auf ein annehmbares Niveau vorgenommen. Validierung bedeutet somit eine Risikoverminderung von Fehlchargen.
- \* Im experimentellen Teil der Arbeit wurden **fünf Projekte** aus verschiedenen Bereichen der Arzneimittelherstellung einer Validierung unterzogen. Die Ziele der Validierung und die Resultate werden unter den einzelnen Projekten beschrieben.

## **Projekt 1: Lieferantvalidierung von Ausgangsstoffen**

Die Einhaltung der geforderten Qualität der Ausgangsstoffe zur Arzneimittelherstellung ist von grosser Bedeutung. Die Sicherstellung dieser Qualität wird durch die Validierung des Lieferanten angestrebt.

Dieses Ziel ist durch folgende Punkte erreicht worden:

- Durch Erstellung einer Datenbank pharmazeutischer Hilfsstoffe sind die Grundlagen zur Ermittlung der Lieferantengeschichte von Ausgangsstoffen geschaffen worden. Die Datenbank enthält die Resultate der analytischen Eingangskontrolle (die Erfüllung der Spezifikationen) sowie weitere betriebswirtschaftliche und logistische Kenndaten.
  
- Die Beurteilung eines Herstellers von Ausgangsstoffen ist mittels Qualitäts-Audits durchgeführt worden. Damit ist die Möglichkeit zur Berücksichtigung von Zertifikaten der vollständigen Analyse des Lieferanten für die Qualitätsbeurteilung gegeben.
  
- Mit der Validierung durch Fragebogen und Checklisten ist die Firma Gattefossé AG Schweiz in das Qualitätssicherungssystem der Cilag AG Schaffhausen integriert worden. Damit ist die Grundlage zur Lieferung von Hilfsstoffen Just-in-Time auf die Produktionslinie geschaffen worden. Dieses Vorgehen ist am Beispiel des Hartfettes Tefose 63 erfolgreich eingeführt worden.

## **Projekt 2: Validierung eines Trocknungsprozesses**

Das vorliegende Projekt behandelt die Tablettentrocknung einer hygroskopischen Formulierung mit einem feuchtigkeitsempfindlichen Prostaglandinderivat als Wirkstoff.

Diese extrem hygroskopischen Eigenschaften sind für die Stabilität der Tablette von Bedeutung. Der Feuchtigkeitsgehalt, der durch gezielte Massnahmen während der Produktion unter 1,5 % gehalten werden muss, stellte daher einen hochkritischen Parameter dar.

Projektziele waren die

- Validierung der Maschinenparameter einer eigens von der Firma Glatt entwickelten Trocknungsanlage in bezug auf Trocknungszeit und -vorgang an unterschiedlichen Stellen des Trocknungsbehälters
- Validierung des Analysenverfahrens zur Ermittlung des Feuchtigkeitsgehaltes in den Tabletten.

Mit den durchgeführten Versuchen wird gezeigt, dass die Trocknungsanlage den geforderten Feuchtigkeitsgehalt erreicht. Unterschiede im Trocknungsausmass an verschiedenen Stellen im Trocknungsbehälter sind nicht relevant. Die Proben zur Analyse können somit von der Oberfläche des Trocknungsgutes entnommen werden.

Kritische Einflussgrößen wie Probenahmebehältnis, Trocknungsmittel, Zeitspanne ab Probenahme bis zur Bestimmung des Feuchtigkeitsgehaltes mittels Karl Fischer und der Wägevorgang zur Analyse, sind validiert worden.

### **Projekt 3: Validierung eines Tablettierprozesses**

In diesem Projekt wird der Tablettierprozess asymmetrischer Tabletten validiert. Damit auf der Rundläuferpresse Ober- und Unterstempel deckungsgleich sind, dürfen die Stempel keine Eigendrehung mehr aufweisen.

Durch die verhinderte Eigendrehung treten grosse Torsionskräfte auf. Damit, sowie durch abnorm starke Reibung des Unterstempel in Niederzugsschiene und Matrize, entsteht Abrieb an Presswerkzeug und Tablettiermaterial.

Ein anderer, kritischer Faktor stellt die Dosierungsgenauigkeit des Granulates dar. Das verwendete Präparat weist eine geringe Schüttdichte auf.

Die Validierung der kritischsten Schwachstellen betraf somit:

- Ermittlung des Einflusses verschiedener Rührflügelgeschwindigkeiten auf die Dosierungsgenauigkeit
- Prüfung des Einflusses verschiedener Geräteparameter auf den Metallabrieb am Presswerkzeug sowie auf die schwarzen Streifen an den Tablettenstegen
- Ermittlung von Bandbreiten, innerhalb derer den Anforderungen entsprechend produziert werden kann.

Die Versuche haben gezeigt, dass die verwendete Tablettenpresse der Produktionsabteilung für die Herstellung der vorliegenden Tablettenform nicht geeignet ist.

Für weitere Abklärungen müssten umfangreiche Untersuchungen mit anderem Presswerkzeug vorgenommen werden.

#### **Projekt 4: Validierung eines Verblisterungsprozesses**

Eine optimal beschaffene Siegelnaht stellt eine wichtige Voraussetzung zur Einhaltung der Produktstabilität dar. Deren Qualität wird beeinflusst durch:

- Siegeleigenschaften
- Siegelparameter der Verpackungsanlage
- Siegelmaterialien (Verpackungsfolien)

Mittels Heissiegelung von Verpackungsfolien anhand des Wärmekontaktverfahrens auf einem Laborsiegelgerät werden folgende, für die Qualität der Siegelnaht massgebende Parameter validiert:

- Unterschiedlich lackierte Alufolien gegen Polyvinylchlorid-Folien gesiegelt sowie Polyvinylchlorid-Polyethylen-Folien gegeneinander gesiegelt
- Siegelzeit
- Siegeltemperatur
- Siegeldruck

Für die Auswertung wird das Verfahren der Varianzanalyse angewandt, das bei einer entsprechenden Versuchsplanung ermöglicht, den Einfluss verschiedener Parameter mit mehreren Einstellungen (=Stufen) gleichzeitig zu testen. Dies ermöglicht als Folge die Darstellung der Einflussgrößen in Bandbreiten, was ein Grundprinzip der Validierung darstellt.

#### **Projekt 5: Rekonziliation im Bereich der Verpackungsendkontrolle**

Rekonziliation im Bereich der Verpackung stellt eine bewertete Materialbilanz des Verpackungsvorganges dar. Ueberschreitet die Bilanz gewisse Limiten, ist es nach GMP-Regeln Pflicht, die Ursachen der Abweichungen zu ermitteln. Solange diese nicht bekannt sind und die Ursachen nicht aufgeklärt sind, darf eine Charge nicht freigegeben werden.

Grössere Abweichungen können ihre Ursache in der Untermischung von Packmaterialien haben. Wird diese erst nach der Freigabe bemerkt, muss ein Rückruf der entsprechenden Charge erfolgen. Zur Verhinderung eines Rückrufes müssen die kritischen Grössen des Verpackungsvorganges, die für die Rekonziliation massgebend sind, validiert werden.

Die Validierung dieser kritischen Grössen ist folgendermassen vorgenommen worden:

- Die Betriebsabläufe zur Verpackung der Arzneiformen ab Bulkstufe bis zum Fertigprodukt sind ermittelt und Schwachstellen von Handlungen und Kontrollen aufgezeigt worden.
- Mit einer Situationsanalyse sind Ursachen und Aufwand erfasst worden, die auf Grund grosser Abweichungen zur Rückweisung der Charge führen.
- Es sind Vorschläge ausgearbeitet worden, wie Schwachstellen behoben und Rückweisungsraten vermieden werden können.