

EG-GMP Leitfaden, Anhang 10: Ergänzende Leitlinie für die Herstellung von Aerosolpräparaten in Sprühflaschen mit vorgegebener Dosiervorrichtung zur Inhalation

Anhang 10 wurde als Anlage 2 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit vom 2. Januar 1992 in deutscher Sprache veröffentlicht (BAnz. Nr. 18 vom 28. Januar 1992).

Grundsätze

Die Herstellung von unter Druck stehenden und mit einem Dosierventil versehenen Aerosolpräparaten zur Inhalation erfordert aufgrund der besonderen Darreichungsform spezielle Vorschriften. Sie sollte unter Bedingungen erfolgen, die mikrobielle und partikelförmige Verunreinigungen auf ein Minimum reduzieren. Die Qualitätssicherung der Ventilkomponenten und die Sicherstellung der Homogenität von Suspensionen sind ebenfalls von besonderer Bedeutung.

Allgemeines

1. Derzeit gibt es zwei gebräuchliche Herstellungs- und Abfüllmethoden:
 - a) Zwei-Schritt-Verfahren (Druckabfüllung). Dabei wird der Wirkstoff zuerst in einem Treibmittel mit hohem Siedepunkt suspendiert und in ein Behältnis gefüllt. Danach wird das Ventil aufgesetzt und abschließend ein Treibmittel mit einem niedrigeren Siedepunkt durch den Ventilschaft eingespritzt. Die Suspension des Wirkstoffs im Treibmittel wird kühl gehalten, um Verdampfungsverluste zu verringern.
 - b) Ein-Schritt-Verfahren (Niedertemperaturabfüllung). Der Wirkstoff wird in einer Treibmittelmischung in Suspension gebracht und unter hohem Druck und/oder bei niedriger Temperatur gehalten. Danach wird die Suspension in einem Schritt direkt in das Behältnis abgefüllt.

Räumlichkeiten und Ausrüstung

2. Herstellung und Abfüllung sollten soweit wie möglich in einem geschlossenen System durchgeführt werden.
3. Wenn Produkte oder gereinigte Bestandteile der Umgebungsluft ausgesetzt werden, sollte die Zugluft für diesen Bereich gefiltert werden; die Umgebungsbedingungen sollten zumindest der

Reinheitsklasse D entsprechen, und der Bereich sollte nur durch Schleusen betreten werden können.

Herstellung und Qualitätskontrolle

4. Dosierventile für Aerosole sind komplizierter als die meisten in der pharmazeutischen Industrie eingesetzten Bestandteile. Die Spezifikationen, Probenahme und Prüfung sollten hierfür geeignet sein. Die Überprüfung des Qualitätssicherungssystems des Ventilherstellers ist von besonderer Bedeutung.
5. Sämtliche Flüssigkeiten (z.B. flüssige und gasförmige Treibmittel) sollten so gefiltert werden, dass Partikel mit einer Größe von mehr als 0,2 µm zurückgehalten werden. Eine zusätzliche Filtration – möglichst direkt vor dem Abfüllen – sollte angestrebt werden.
6. Behälter und Ventile sollten nach einem validierten Verfahren gereinigt werden, das für die Verwendung des Produkts geeignet ist und das jegliche Verunreinigung durch Fertigungshilfsmittel (z.B. Schmierstoffe) oder durch unerwünschte mikrobiologische Kontamination ausschließt. Nach dem Reinigen sollten die Ventile in sauberen, geschlossenen Behältnissen aufbewahrt und Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, damit eine nachträgliche Verunreinigung, z.B. durch Probenahme, vermieden wird. Die Behältnisse sollten im gereinigten Zustand zur Abfüllung bereitgestellt oder direkt vor dem Abfüllen gereinigt werden.
7. Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, um die Homogenität der Suspensionen an der Abfüllstelle während des gesamten Abfüllvorgangs sicherstellen zu können.
8. Bei Anwendung eines Zwei-Schritt-Abfüllverfahrens ist sicherzustellen, dass in beiden Schritten die vorgeschriebenen Dosiermengen genau eingehalten werden, um die richtige Zusammensetzung zu erreichen. Zu diesem Zweck ist oftmals eine 100 % ige Gewichtskontrolle bei jedem Schritt anzustreben.
9. Prüfungen nach dem Abfüllen sollten sicherstellen, dass keine unerwünschte Undichtheit auftritt. Jede Dichtigkeitsprüfung sollte so durchgeführt werden, dass eine mikrobielle Verunreinigung und die Entstehung von Restfeuchtigkeit vermieden wird.