

BACKGROUND Information for Article in COSSMA 5/2014

Literature References

- [1] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz).
- [2] http://www.schott.com/pharma_services/german/download/delamination_pre-testing_contract_pharma_2013.pdf
- [3] Verordnung (EG) Nr. 1935/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 2004 über Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen.
- [4] Richtlinie 94/62/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 1994 über Verpackungen und Verpackungsabfälle.
- [5] Verordnung (EU) Nr. 10/2011 der Kommission vom 14. Januar 2011 über Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen.
- [6] BFR-Empfehlung IX. Farbstoffe zum Einfärben von Kunststoffen und anderen Polymeren für Bedarfsgegenstände vom 01.01.2010.
- [7] Tawab, M.: Praxisnahe Analytik und Hintergrundinformationen im Pharma-Alltag. Primärpackmittel: die kritische Kontaktfläche. Pharm. Ind. 74, Nr. 4, 624-628, 2012.
- [8] <1663> Assessment of extractables associated with pharmaceutical packaging/delivery systems. Pharmacopeial Forum 39 (5).
- [9] <1664> Assessment of drug product leachables associated with pharmaceutical packaging/delivery systems. Pharmacopeial Forum 39 (5).
- [10] <1665> toxicological safety assessment of extractables and leachables (in Planung). Angekündigt in Jenke, D.R., Norwood, D.L. und Hunt D.G.: "Stimuli to the revision process - USP plastic packaging general chapters: an overview". Pharmacopeial Forum 39 (6).
- [11] Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch - LFGB)
- [12] Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel.
- [13] Richtlinie 2011/8/EU der Kommission vom 28. Januar 2011 zur Änderung der Richtlinie 2002/72/EG hinsichtlich der Beschränkung der Verwendung von Bisphenol A in Säuglingsflaschen aus Kunststoff.
- [14] 2. Entwurf zur 22. Verordnung zur Änderung der Bedarfsgegenständeverordnung ("Mineralölverordnung").
- [15] Entwurf zur 21. Verordnung zur Änderung der Bedarfsgegenständeverordnung ("Druckfarbenverordnung").
- [16] EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis, 9. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2010.
- [17] Reihe (mehrere Bände): Schriftenreihe "Qualitätssicherung von pharmazeutischen und kosmetischen Packmitteln", Editio Cantor Verlag Aulendorf.
- [18] Lomb, R. und Bartels, J.: Allgemeine Grundlagen, Band 12. In "Qualitätssicherung von pharmazeutischen und kosmetischen Packmitteln, Allgemeine Grundlagen und spezielle Fehlerbewertungslisten", Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2004.

Gesetzliche Anforderungen an Packmittel für Arzneimittel

Nach Arzneimittelgesetz dürfen für die Herstellung von Arzneimitteln nur Behältnisse und Umhüllungen als Primärpackmittel verwendet werden, die den „anerkannten pharmazeutischen Regeln“ entsprechen (§55 AMG) [1]. Unter anerkannten pharmazeutischen Regeln sind die Arzneibücher (z.B. Ph.Eur., HAB, DAB, USP), sowie andere arzneimittelrechtliche Richtlinien und Verordnungen zu verstehen (z.B. ICH, EMA, etc.).

Die Mindestanforderungen an Primärpackmittel für Arzneimittel zur topischen Anwendung bestehen in einer Spezifikation, welche die Materialien, Maße, Zeichnungen und die bei Wareneingang durchzuführenden Prüfungen beinhaltet, in exemplarischen Unbedenklichkeitsbescheinigungen (Arzneibuchkonformität/Lebensmittelkonformität) sowie ggf. Interaktionsstudien. Solche Interaktionsstudien befassen sich mit der möglichen Ad/Absorption von Bestandteilen des Füllguts an/in das Packmittel sowie mit der möglichen Verstärkung des Abbaus von Wirkstoff bzw. anderen Inhaltsstoffen des Füllguts durch das Packmittel. Dies wird meist durch Stability-Daten erfaßt.

Die betreffenden Unterlagen sind bei der zuständigen Zulassungsbehörde einzureichen. Wesentliche Änderungen können erst nach deren Genehmigung durch diese Behörde umgesetzt werden.

Arzneibuch-Standards für Primärpackmittelmaterien

Das europäische Arzneibuch (Ph. Eur.) enthält einige Abschnitte zu Materialien und Behältnissen. Für Kunststoffe (z.B. Polypropylen, Polyethylen, Polyvinylchlorid, Polyethylenterephthalat) sind dies u.a. die Abschnitte 3.1.3 (Polyolefine) und 3.2.2 (Kunststoffbehältnisse und -verschlüsse für pharmazeutische Zwecke). Die USP beschreibt Kunststoffpackmittel im Kapitel <661> (Containers - Plastics).

Elastomere werden in Ph. Eur. Abschnitt 3.2.9 (Gummistopfen für Behältnisse zur Aufnahme wässriger Zubereitungen zur parenteralen Anwendung, von Pulvern und gefriergetrockneten Pulvern) und USP <381> (Elastomeric closures for injections) behandelt.

Anforderungen an Glas sind in den Kapiteln Ph. Eur. 3.2.1 (Glasbehältnisse zur pharmazeutischen Verwendung), USP <660> (Containers - Glass) und USP <1660> (Evaluation of the inner surface durability of glass containers) enthalten. Das USP Kapitel <1660> beschäftigt sich u.a. mit dem Thema "Delaminierung". Darunter versteht man eine während der Laufzeit des Produkts an der inneren Glaswand auftretende Bildung von „Glaslamellen“ oder sogenannten „Flakes“, die sich ablösen und in das Produkt gelangen können. Dies führte insbesondere im Jahr 2010 zu einigen Rückrufen von Injektionspräparaten v.a. auf dem US-Markt [2]. In Pharmeuropa 25.2 wurde ein Entwurf für eine entsprechende Änderung des Ph. Eur. Kapitels 3.2.1 zur Berücksichtigung des Parameters "Delaminierung" veröffentlicht.

Obwohl beispielsweise Aluminium zu einem der am längsten eingesetzten Primärpackmittel gehört, finden sich in der Ph. Eur. derzeit keine Anforderungen an Metalle. Ein aktueller Vorschlag für ein neues USP Kapitel <662> (Metal packaging systems and their materials of construction) wurde im Pharmacopoeial Forum (PF 39(4)) veröffentlicht.

Lebensmittelrechtliche Vorgaben und weitere Standards für Materialien

Für Glas existieren einige ISO Normen (u.a. DIN ISO 719, 720, 4802 etc.), für Aluminium gibt es die DIN EN 602 (Aluminium für die Herstellung von Erzeugnissen die in Kontakt mit Lebensmitteln kommen). Für alle Materialien für den Einsatz als Verpackungsmaterial für Lebensmittel gilt die EU-VO 1935/2004 (Verordnung über Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen) [3]. Die EU Richtlinie 94/62 (Abfallverordnung) besagt, dass die Summe von Blei, Cadmium, Quecksilber und Chrom VI 100 ppm nicht überschreiten darf [4]. Darüber hinaus gilt die REACH-Verordnung (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals). Diese betrifft u.a. die Monomere zur Herstellung der Kunststoffpolymere. Polymere sind von REACH ausgenommen. Die Bestätigung nach REACH wird im Allgemeinen dem Hersteller des Packmittels vom Lieferanten der Kunststoffzubereitung zur Verfügung gestellt.

Polymere und Masterbatches (Polymer + Farbmittel) fallen unter die EU-Kunststoffverordnung 10/2011 [5].

Für Klebstoffe, Lacke und Farben gibt es momentan auch auf Lebensmittelebene keine einheitliche EU Regelung.

Die Empfehlung IX des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) besagt, dass Farbmittel unter der Voraussetzung, dass diese "bei bestimmungsgemäßen Gebrauch auch nicht in Spuren migrieren" ("Non-Migration-Prinzip") [6], eingesetzt werden können.

Es ist vorteilhaft, wenn das Farbmittel im FDA 21 CFR (Food and Drug Administration/ Code of Federal Regulations) gelistet ist. Hier sind in § 178.3297 "Colorants for Polymers" verschiedene Farbmittel für die Färbung von Polymeren mit direktem Lebensmittelkontakt zugelassen.

Im Allgemeinen sind migrationsarme Farben/Lacke bei der Anwendung auf Primärpackmitteln zu bevorzugen. Bei Etiketten, die auf Kunststoffprimärpackmittel geklebt werden, ist zu berücksichtigen, dass Kunststoffe im Gegensatz zu Glas und Aluminium keine ausreichende Migrationsbarriere darstellen. Etiketten sind in diesem Fall wie Primärpackmittel zu behandeln [7].

Spezielle Anforderungen an Kunststoffprimärpackmittel für Arzneimittel zur topischen Anwendung Für Kunststoffprimärpackmittel für Arzneimittel gilt die EU-Richtlinie "Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials" (CPMP/QWP/4359/03).

(Abbildung 1)

Sie fordert für halbfeste Darreichungsformen zur topischen Anwendung Arzneibuchkonformität der Materialien, die in den entsprechenden Arzneibüchern (Ph. Eur., JP, USP) beschrieben sind, bzw. Lebensmittelkonformität (EU Kunststoff-VO 10/2011). Im Falle von nichtmonographierten bzw. nicht lebensmittelkonformen Materialien sollten Extractables- / Leachables-Studien (E&L-Studien) zusammen mit einer toxikologischen Bewertung durchgeführt werden.

Unter Leachables werden Bestandteile des Packmittels verstanden, die während der Laufzeit eines Produktes in das Füllgut übergehen. Mit Extractables sind Bestandteile des Packmittels gemeint, die unter Labor- und Stressbedingungen (u.a. erhöhte Temperatur, Verwendung organischer Lösungsmittel als Extraktionsmedium etc.) aus dem Packmittel extrahiert werden. Leachables können somit als eine Untergruppe der Extractables gesehen werden, wobei es auch möglich sein kann, dass z.B. ein Stoff des Füllguts mit einem Stoff des Packmittels ein neues "Leachable" bildet.

Die Unterlagen der Untersuchungsergebnisse sind inkl. der Spezifikation und der exemplarischen Unbedenklichkeitsbescheinigungen bei der zuständigen Zulassungsbehörde einzureichen. Die angeführte offizielle Richtlinie (CPMP/QWP/4359/03) gibt momentan keine konkreten Durchführungshinweise für E&L-Studien.

Vor kurzem wurden Entwürfe für neue USP Kapitel <1663> (Extractables) und <1664> (Leachables) im Pharmacopeial Forum (PF) 39(5) veröffentlicht [8,9]. Ein neues USP Kapitel <1665> (Toxicological Assessment) ist geplant [10]. Die genannten USP Kapitel sollen Informationskapitel sein, also Rahmenbedingungen festlegen und generelle Empfehlungen für Studiendesign, Extraherstellung und Charakterisierung liefern.

Je mehr Informationen über die genaue Zusammensetzung des Kunststoffes/des Packmittels vom Lieferanten erhalten werden können, umso gezielter und einfacher ist die Planung einer Extractables-/Leachables-Studie. Der Analysenaufwand ist geringer und schließlich können etwaige Befunde auch besser mit dem Material korreliert werden.

Lieferantenqualifizierung und Freigabe

Für Packmittel für Arzneimittel gilt der EU-GMP-Leitfaden [16]. Er fordert u.a.

Lieferantenqualifizierungen in Form von Audits und Qualitätssicherungsvereinbarungen bzw. Technical Agreements. Dies liegt meist in der Verantwortung der Qualitätssicherungsabteilung. Bei Wareneingang erfolgt die Prüfung der Packmittel durch qualifizierte Mitarbeiter der Qualitätskontrolle gegen die von der Leitung der Qualitätskontrolle (LQK) genehmigte Spezifikation anhand von repräsentativen (Lieferanten)Stichproben und des Lieferantenzertifikats. Die Billigung (Freigabe) bzw. Zurückweisung erfolgt durch die LQK. Die Aufbewahrungsdauer von Rückstellmustern (bis zum Ende der Haltbarkeitsdauer des betreffenden Fertigprodukts) und Dokumenten (mind. bis ein Jahr über dem Verfalldatum des mit dem Packmittel hergestellten Arzneimittels jedoch nicht weniger als 5 Jahre) ist im EU-GMP-Leitfaden festgelegt.

So sind beispielsweise Unterlagen zu Arzneimittelpackmitteln im Rahmen der Zulassung bei der zuständigen Behörde einzureichen. Wesentliche Änderungen können erst nach Genehmigung durch die zuständige Zulassungsbehörde umgesetzt werden.

Weitere Unterschiede liegen in den Unterlagen selbst. Bei Arzneimittelpackmitteln werden Arzneibuchkonformität bzw. Lebensmittelkonformität und ggf. Extractables/Leachables-Studien regulatorisch erwartet.

Unterschiede liegen auch in der Qualifizierung/Auditierung von Lieferanten, im Prüfungsumfang und in der Freigabe der Packmittel bei Wareneingang, wobei für Arzneimittelpackmittel strengere Anforderungen gelten.