



APVbasics Vol. 5

Pharmazeutische Packmittel – Primär-/Sekundärpackmittel,
Qualität, regulatorische Anforderungen

Pharmazeutische Packmittel

Primär-/Sekundärpackmittel,
Qualität, regulatorische
Anforderungen

Fritz R. Rimkus, Frank Stieneker



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf (Germany)

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

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

ISBN 978-3-87193-401-8

©2013 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Kopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

Das Fehlen des Symbols [®] nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

ECV · Editio Cantor Verlag im Internet unter www.ecv.de

Satz: Rombach Druck- und Verlagshaus GmbH & Co. KG, Freiburg

Druck: HOLZMANN DRUCK GMBH & CO. KG, Bad Wörishofen



Inhalt

Geleitwort	13
Vorwort	15
Kapitel 1		
Regulatorische Anforderungen an Primärpackmittel	17
Mayk Kresse		
1.1 Einleitung	17
1.1.1 Geschichte der Arzneimittelgesetzgebung	19
1.1.2 Arzneimittelzulassung	20
1.1.3 Voraussetzungen zur Zulassung	20
1.2 Gesetzliche Anforderungen	21
1.2.1 USA	21
1.2.2 Europa	25
1.2.3 Gesetzgebungsverfahren in Europa	27
1.3 Kindergesicherte Verpackungen	32
1.4 International Conference on Harmonisation (ICH)	35
1.4.1 Common Technical Document	35
1.4.2 CTD-Anforderungen zur Verpackung des Arzneimittels	35
1.5 Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben	36
1.5.1 Arzneibücher	36
1.5.2 Leitfäden	41
1.6 Zusammenfassung	48
1.7 Literatur	48

Kapitel 2

Primärpackmittel	52
Lucien Fosse, Bernd Schulda	2.1 Behältnisse aus Hüttenglas 52
	2.1.1 Zusammenfassung 52
	2.1.2 Pharmazeutisches Hüttenglas 52
	2.1.3 Die Produkte 56
	2.1.4 Lyophilisation 57
	2.1.5 Silikonisierung 57
	2.1.6 Die Fertigungslinie 58
	2.1.7 Reinheitsaspekte 63
	2.1.8 Qualitätsmanagement 64
	2.1.9 GMP: The Good Manufacturing Practices 71
	2.1.10 Nachhaltigkeit 71
	2.1.11 Die Pharmakopöen 72
	2.1.12 Wichtige Regelwerke und Normen 74
	2.1.13 Ausblick und Schlussbetrachtung 76
Alfred Breunig	2.2 Behältnisse aus Röhrenglas 78
	2.2.1 Zusammenfassung 78
	2.2.2 Röhrenglas versus Hüttenglas 78
	2.2.3 Röhrenglas – Herstellung des Ausgangsmaterials 80
	2.2.4 Herstellungstechniken für Behältnisse aus Röhrenglas 82
	2.2.5 Bulk-/Steril-Konzepte 92
	2.2.6 Arzneibuchanforderungen 99
	2.2.7 Normen 101
	2.2.8 Qualitätsmanagement (QM)/Gute Herstellungspraxis (GMP) 103
	2.2.9 Ausblick/Schlussbetrachtung 106
Klaus Welzhofer	2.3 Folien aus Kunststoff und Kunststoffverbunden 108
	2.3.1 Einleitung 108
	2.3.2 Herstellung von Pharmafolien (Monofolien) 109
	2.3.3 Herstellung von Barrierefolien 113
	2.3.4 Konfektionieren 118
	2.3.5 In-line-Mess- und Regelsysteme zur Qualitätssicherung 118

	2.3.6	Folieneigenschaften und Prüfmethoden	122
	2.3.7	Folientypen	126
	2.3.8.	Aktuelle Folienentwicklungen	128
	2.3.9	Literatur	130
Alfred Nabers	2.4	Folien aus Aluminium und Aluminiumverbunden	131
	2.4.1	Aluminium in der Verpackungsindustrie	131
	2.4.2	Herstellverfahren und Produkte (ohne Veredelung von Aluminiumfolien)	131
	2.4.3	Bauxit – Rohstoff zur Aluminiumgewinnung	132
	2.4.4	Tonerdegewinnung	133
	2.4.5	Erzeugung von Primäraluminium (Hüttenaluminium)	134
	2.4.6	Verfahren zur Herstellung von Aluminium-Bändern	136
	2.4.7	Anwendungsgebiete von dünnen Bändern und Folien aus Aluminium in der Verpackung von Arzneimitteln	148
	2.4.8	Prüfungen und Prüfverfahren an Aluminiumfolien	152
Heike Kofler, Mike Schäfers	2.5	Packmittel aus Elastomeren	157
	2.5.1	Elastomere für pharmazeutische Anwendungen	157
	2.5.2	Anforderungen der pharmazeutischen Industrie an Primärpackmittel aus Elastomeren	158
	2.5.3	Elastomerformulierungen und ihre möglichen Anwendungsgebiete	162
	2.5.4	Herstellung primärer Packmittel aus Elastomeren	166
	2.5.5	Silikonisierung zur Verbesserung der Gleitfähigkeit	173
	2.5.6	Fluorierte Copolymere als chemische Barriere	175
	2.5.7	Vorbereitung von Packmittelkomponenten zur Sterilisierung („Ready to Sterilize“)	177

	2.5.8	Gebrauchsfertige Packmittelkomponenten für die pharmazeutische Abfüllung („Ready to Use“)	179
	2.5.9	Literatur	181
Thilo Stern	2.6	Spritzgussteile aus Kunststoff	183
	2.6.1	Das Spritzgussverfahren	183
	2.6.2	Der Spritzgussprozess	187
	2.6.3	Werkzeuge und Maschinen	191
	2.6.4	Typische Fehler und deren Bewertung, Fehlerbewertungslisten	193
	2.6.5	Literatur	197
Andreas Schaller	2.7	Hohlblaskörper aus Kunststoff	198
	2.7.1	Herstellung im Extrusionsblasverfahren	198
	2.7.2	Begriffe	199
	2.7.3	Rohstoffe	200
	2.7.4	Das Extrusionsblasverfahren	204
	2.7.5	Coextrusionsblasverfahren	207
	2.7.6	Typische Fehler/Fehlererkennung	208
	2.7.7	Fehlerbewertung	210
	2.7.8	Sterilisation	210
	2.7.9	Literatur	211
 Kapitel 3				
Sekundär- und Tertiärpackmittel			 212
Bernd Bosch	3.1	Faltschachteln und Packungsbeilagen	212
	3.1.1	Einleitung	212
	3.1.2	Allgemeine Anforderungen an die Herstellung	218
	3.1.3	Herstellung von Faltschachteln	224
	3.1.4	Herstellung von Packungsbeilagen	245
	3.1.5	Herstellung von Kombiprodukten	258
	3.1.6	Qualitätsprüfung und Freigabe	260
Hildegard Mock, Peter Seidl	3.2	Etiketten	264
	3.2.1	Einführung	264
	3.2.2	Gesetzliche Regelungen	264
	3.2.3	GMP	265

	3.2.4	Der Produktionsprozess im Überblick	265
	3.2.5	Druckverfahren	266
	3.2.6	Materialien	268
	3.2.7	Farben und Lacke	271
	3.2.8	Weiterverarbeitung beim Pharmahersteller	272
	3.2.9	Produkt-/Anwendungsbeispiele und Besonderheiten	274
	3.2.10	Fazit	280
	3.2.11	Literatur	280
Klaus Rüger	3.3	Versandpackmittel aus Wellpappe	281
	3.3.1	Was ist Wellpappe?	281
	3.3.2	Wellpappenrohapiere	288
	3.3.3	Wellpappenerzeugung	291
	3.3.4	Wellpappenverarbeitung	295
	3.3.5	Druck	299
	3.3.6	Hersteller-Verschluss	301
	3.3.7	Prüfverfahren	302
	3.3.8	Zusammenhang der technologischen Eigenschaften	306
	3.3.9	Gütesicherung	307
	3.3.10	Organisationen	309
 Kapitel 4				
Produktberuhrende Medical Devices und Applikationsmittel			 311
Hans Haindl, Florian Tolkmitt	4.1	Abgrenzung Medizinprodukte – Primärpackmittel	311
	4.2	Regulatorische Behandlung von Medizinprodukten	312
	4.3	Nichtaktive Medizinprodukte	316
	4.3.1	Hilfsmittel zur lokalen Applikation	316
	4.3.2	Hilfsmittel zur systemischen Applikation	323
	4.4	Aktive Medizinprodukte	327
	4.4.1	Produkte zur intravenösen Infusion	327

Kapitel 5
Fehlerbewertungslisten für pharmazeutische Packmittel 335

Fritz R. Rimkus	5.1	Die Fehlerbewertungslisten als ein Qualitätssicherungselement der Packmittelherstellung und der Packmittelverarbeitung	335
	5.2	Aktuelle Fehlerbewertungslisten in deutscher und englischer Sprache	338
	5.3	Literatur	339

Kapitel 6
Einfluss der Packmittel auf die Arzneimittelqualität 340

Heidemarie Höwer-Fritzen	6.1	Anforderungen an Primärpackmittel in Arzneibüchern und Richtlinien	340
	6.2	Stabilitätsprüfung von Primärpackmitteln: nützliche Begriffe	343
	6.3	Die Interaktion zwischen Arzneimittel und Primärpackmittel bei verschiedenen Arzneiformen	344
	6.4	Packmaterialien und ihre Besonderheiten in der Stabilitätsprüfung	345
	6.4.1	Glas	345
	6.4.2	Metalle	347
	6.4.3	Kunststoffe	348
	6.5	Die Stabilitätsprüfung der Verpackung im Lebenszyklus eines Arzneimittels	357
	6.5.1	In der Entwicklungsphase	357
	6.5.2	Vor der Zulassung und für die Zulassung	359
	Exkurs: Beispiele für den Einfluss von Packmitteln auf die Qualität	360	
6.5.3	Nach der Zulassung: die Stabilitätsprüfung bei Packmitteländerungen (Variations)	361	

6.6	Zusammenfassung: Analytik von Primärpackmitteln – ein mögliches Konzept	362
6.6.1	Konzept für eigene Prüfungen	362
6.7	Glossar	364
6.8	Literatur	364

Kapitel 7

Rechtliche Aspekte bei der Packmittelherstellung und -verarbeitung

		366
Martin Wesch	7.1	Technische Vereinbarungen 366
	7.1.1.	Arzneimittelrechtliche Anforderungen 366
	7.1.2	Praktische Umsetzung 368
	7.1.3	Auditierung 369
	7.1.4	Ergebnis 370
	7.1.5	Literatur 371
	7.2	Qualitätssicherungsvereinbarung 372
	7.2.1	Ziele und Inhalte 372
	7.2.2	Vertragsverhältnis 373
	7.2.3	Möglichkeiten und Grenzen der Verlagerung des Haftungsrisikos 374
	7.2.4	Ergebnis 380
	7.3	Wareneingangskontrolle 381
	7.3.1	Prüfpflichten des Arzneimittelherstellers 381
	7.3.2	Lieferantenkontrolle 382
	7.3.3	Umfang der Wareneingangskontrolle 382
	7.3.4.	Ergebnis 385
	7.4	Kennzeichnung 386
	7.4.1	Äußere Umhüllung und Behältnisse 386
	7.4.2	Packungsbeilage 386
	7.4.3	Fachinformation 387
	7.4.4	Packungsgröße 387
	7.4.5	Readability Guideline 388

7.5	Blindenschrift	390
7.5.1	Braille-Schrift	390
7.5.2	Rechtliche Anforderungen	391
7.5.3	Technische Umsetzung	391
7.5.4	Mehraufwand	393
7.5.5	Elektronische Kennzeichnung	393
7.6	Arzneimittelfälschungen	396
7.6.1	Gefahrenlage	396
7.6.2	Definition gefälschter Arzneimittel und Wirkstoffe	398
7.6.3	Haftung	399
7.6.4	Europäische Richtlinie 2011/62/EU	404
	Kurzprofile der Herausgeber	406



Geleitwort

Unter der Qualität eines Arzneimittels versteht man gemeinhin, dass es geeignet ist, seinem therapeutischen Zweck zu dienen. Wenn man an die Entwicklung von Arzneimitteln denkt, so stehen sehr häufig Fragen nach Wirkstoffen oder Hilfsstoffen im Vordergrund, die, zu geeigneten Arzneiformen verknüpft, diesem Qualitätsanspruch genügen müssen. Daneben existiert aber eine nicht minder wichtige Säule, nämlich die des Packmaterials. Diese wird in den derzeit gültigen Regularien zur Arzneimittelqualität zu Recht auch explizit erwähnt. Es ist nämlich nicht ausreichend, dass eine Arzneiformulierung unmittelbar nach der Herstellung den Anforderungen im Rahmen der Anwendung entspricht. Durch geeignete Packmaterialien muss sich die Qualität einer Formulierung so bewahren lassen, dass sie dem Patienten ungemindert zur Verfügung steht.

Was sich in den aktuellen Regelwerken niederschlägt, sind letztendlich zahlreiche physikalisch-chemische Vorgänge, die im Rahmen der Verpackung von Arzneizubereitungen eine herausragende Rolle spielen. Dies ist einerseits der Schutz der Arzneiform vor äußeren Einflüssen wie Feuchtigkeit, Licht und Sauerstoff, andererseits aber auch der unmittelbare Kontakt zwischen Arzneiformulierung und Primärpackmaterial, der sich teilweise an komplexen Grenzflächen und über die Wechselwirkung von Packmittelkomponenten mit Komponenten der Arzneiform auf molekularer Ebene abspielt. Eine vertiefte Kenntnis von Packmaterialien und deren Eigenschaften stellt damit die Grundlage für die Bewahrung der Qualität eines Arzneimittels nach seiner Herstellung dar.

Das Buch von Fritz R. Rimkus und Frank Stieneker führt den Leser behutsam in die Welt der Packmaterialien ein. Es gibt einen hervorragenden Überblick über Materialien, die in der Pharmazie als Packmittel verwendet werden, und deren Eigenschaften, soweit sie für diesen Verwendungszweck von Relevanz sind. Doch hier bleibt das Buch nicht stehen. Es erschöpft sich nicht einfach „nur“ in einem Katalog diverser Materialien, sondern gewährt dem „Einsteiger“ in dieses Themengebiet einen umfassenden Überblick über weitere pharmazeutische Aspekte, die sich um Packmittel herum ranken. So werden regulatorische Aspekte

ebenso aufgegriffen wie die Fälschungssicherheit von Packmaterialien, was insgesamt den Leser sehr gut für die Anforderungen an pharmazeutische Packmittel sensibilisiert. Damit wird das Buch zu einer wertvollen, weiteren Facette der Buchreihe „APV Basics“, die ihrem Leser einen raschen Einstieg in pharmazierelevante Themen rund um das Thema Arzneimittel bietet.

Regensburg, den 23.11.2012

Achim Göpferich



Vorwort

Die Verpackung ist das, was der Patient oder Anwender eines Arzneimittels als Erstes sieht und berührt. Dieser erste Moment ist wichtig für die Compliance, da jetzt wichtige Informationen an den Patienten weitergegeben werden: Name des Arzneimittels, Wirkstoff, Stärke, Darreichungsform und Anwendung. Der Patient entscheidet, ob es „sein“ Arzneimittel ist und ob er es nehmen wird. Die Gesetzgeber weltweit legen also zu Recht Wert auf klare Informationen schon außen auf der Sekundärverpackung.

Eine Verpackung besteht aber nicht nur aus der äußeren Umhüllung mit den vorgeschriebenen Informationen. Die Primärverpackung ist integraler Bestandteil des Arzneimittels, denn sie verhindert Verlust, Kontamination oder Veränderungen des Arzneimittels durch Umwelteinflüsse. Abhängig vom Arzneimittel kommt eine Vielzahl unterschiedlicher Materialien zum Einsatz, die in Stabilitätsuntersuchungen auf ihre Eignung überprüft werden.

Dieses Buch gibt einen Überblick über die pharmazeutischen Packmittel, deren Herstellung, Qualitätsprüfung und -sicherung, Verwendung sowie deren Vor- und Nachteile in der täglichen Praxis. Dieses Buch ist für Praxis gemacht: Basiswissen über das Packmittel und seine Herstellung ist wichtig für die Auswahl des richtigen Packmittels und hilft bei Problemlösungen.

Die Autoren geben ihre langjährige Erfahrung in der Packmittelentwicklung und -herstellung in ihren Beiträgen weiter. Sie informieren über so unterschiedliche Materialien wie Metall, Kunststoff, Glas, Papier und Pappe, Klebstoffe, aber auch über bedruckte Packmittel, Drucktechniken und die Schutzfunktion der Verpackung. Wir – als Herausgeber – haben schon bei der Konzeption des vorliegenden Bandes der APVbasics, bei der Auswahl der Autoren und bei der Mitarbeit an den Texten viel gelernt und sind davon überzeugt, dass es Ihnen, den Lesern, ähnlich gehen wird.

Unser Dank gilt natürlich unseren Autoren, die neben der täglichen Arbeit ihre Beiträge schrieben, überarbeiteten und bis zur Drucklegung an aktuelle

Veränderungen anpassten, aber auch den Mitarbeitern des Editio Cantor Verlags und hier besonders Frau Glatz, ohne deren Unterstützung vieles nicht möglich gewesen wäre. Es hat neben der Arbeit auch Spaß gemacht!

Darmstadt und Hofheim im Dezember 2012

Fritz R. Rimkus, Frank Stieneker



Kapitel 1

Regulatorische Anforderungen an Primärpackmittel

1.1 Einleitung (Mayk Kresse)

Die Europäische Union definiert in der Richtlinie 2001/83/EG Arzneimittel oder Pharmaka als „Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten bestimmt sind oder aber im oder am menschlichen oder tierischen Körper verwendet oder einem Menschen bzw. Tier verabreicht werden können, um entweder die menschlichen bzw. tierischen physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose zu erstellen.“

Detaillierte gesetzliche Vorgaben regeln das Umfeld zum Verkehr mit Arzneimitteln, um eine gleichbleibende Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel sicherzustellen.

Neben dem Wirkstoff selbst bzw. der Formulierung kann die Verpackung erhebliche Beiträge zur Qualität des Arzneimittels leisten. Diesem Umstand trägt der Gesetzgeber dadurch Rechnung, dass die Verpackung explizit als Bestandteil des Arzneimittels definiert wird.

Die Bedeutung der Verpackung – insbesondere der Primärverpackung – spiegelt sich auch in einer Vielzahl von Bestimmungen zur Verpackung in pharmazeutischen Regelwerken wider.

Für den regulatorischen Nichtfachmann stellt sich die Frage, inwieweit eine intensive Beschäftigung mit den regulatorischen Anforderungen an Primärpackmittel für die tägliche Arbeitspraxis sinnvoll bzw. hilfreich sein kann.

Die in Arzneimitteln enthaltenen Wirkstoffe oder Formulierungen stellen häufig komplexe Strukturen oder Gemische chemischer Verbindungen dar, die in vielfältiger Art mit dem umgebenden Primärpackmittel in Wechselwirkung treten können. Dabei müssen in den meisten Fällen z.B. Diffusionsvorgänge

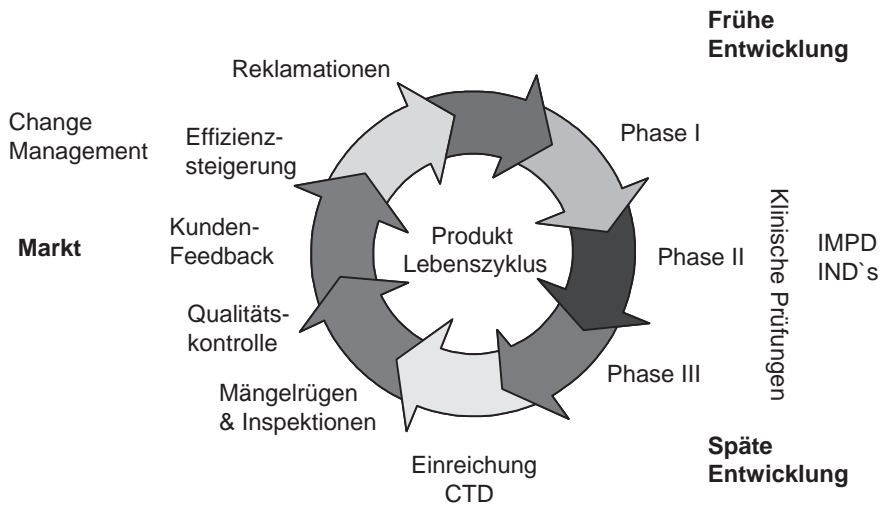


Abb. 1-1: Vereinfachte Darstellung des Lebenszyklus eines Arzneimittels.

durch die Verpackung oder Migrationen von Verpackungsbestandteilen ins Packgut komplett ausgeschlossen werden, um die Wirksamkeit der Arzneimittel über die Lebenszeit gewährleisten zu können. Durch pharmazeutische Untersuchungen im Rahmen der Arzneimittelentwicklung muss der pharmazeutische Unternehmer sicherstellen, dass alle möglichen Wechselwirkungen zwischen Inhalt und Verpackung erfasst und in ihrem Risiko bewertet sind.

Neben diesen typischen Fragestellungen der Arzneimittelentwicklung bzw. der Packmittelentwicklung ergeben sich darüber hinaus über den gesamten Lebenszyklus des Arzneimittels Berührungspunkte (Abb. 1-1).

Bereits in der frühen Entwicklung, aber spätestens mit dem Start der Tests an Probanden (Klinische Phase I) ergeben sich erste Berührungspunkte zur regulatorischen Welt. Für die Zulassung in klinischen Prüfungen müssen auch die Packmittel beschrieben sein, z. B. im Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD, Europa) oder in einer Investigational New Drug Application (IND, USA).

Spätestens mit der Einreichung der Unterlagen beim Antrag auf Zulassung muss gemäß der Vorgaben im Common Technical Dokument (CTD) auch zum Packmittel eine umfangreiche Dokumentation abgegeben werden. Es wäre fatal, erst mit der Einreichung bzw. durch eine Mängelrüge festzustellen, dass wesentliche Anforderungen übersehen wurden. Es ist daher von wesentlichem Wert, schon am Anfang der Entwicklung zu wissen, welche Untersuchungen und Dokumente Jahre später im CTD dargestellt werden müssen. Neben der Erfüllung gesetzlicher Vorgaben ist auch eine effektive Planung der Auswahl und Quali-

fizierung eines Primärpackmittelsystems ohne Kenntnis der gesetzlichen Vorgaben praktisch kaum zu erfüllen.

Aber auch nach einer erfolgreichen Zulassung bzw. Markteinführung enden die gesetzlichen Verpflichtungen nicht. Neben der Einhaltung von Good Manufacturing Practices (GMP) inklusive aller Maßnahmen zur Sicherstellung einer gleichbleibenden Qualität (z.B. Wareneingangsprüfung, Lieferantenqualifizierung) sind es bei den Packmitteln häufig Effizienzsteigerungen oder Kostensenkungen in der Produktion, aber auch Kunden-Feedback und Reklamationen, die zu Veränderungen nach der Zulassung führen. Packmitteländerungen unterliegen hier ebenso wie Änderungen am Wirkstoff oder der Formulierung strengen gesetzlichen Vorgaben (Change Management, Variation Management). Nur unter Kenntnis der regulatorischen Anforderungen lässt sich eine effiziente Packmitteloptimierung unter Abwägung von Nutzen und Aufwand durchführen.

Allgemein liefern Gesetze die Vorgaben zum „Was ist zu tun“.

Allerdings gilt auch hier, dass Gesetze der Interpretation unterliegen – wären Gesetze eindeutig, gäbe es keine Anwälte. Auch wenn im Folgenden versucht wird, eine Übersicht über alle für Primärverpackungssysteme relevanten Vorgaben zu geben, so sollte der Beitrag in keinem Fall so interpretiert werden, dass er das Fachgespräch mit den regulatorischen Experten ersetzen kann. Insbesondere bei Grenzfällen sollte – frei nach Mark Twain „Gesetzeslücken lassen sich durch beständigen Gebrauch beträchtlich erweitern“ – eine enge Absprache mit den Regulatoren stattfinden.

An dieser Stelle sei auch darauf hingewiesen, dass fast alle Gesetzestexte sinngemäß und nicht wörtlich übersetzt sind und aus didaktischen Gründen auch nicht immer vollständig übernommen wurden. Jeder Anwender sollte bei strittigen Fragen stets auf die originalen Gesetzestexte in der aktuellen Fassung zurückgreifen.

1.1.1 Geschichte der Arzneimittelgesetzgebung

Seit Beginn des 20. Jahrhunderts hat die industrielle Fertigung von Arzneimitteln die Apothekenzubereitung weitgehend verdrängt. In den USA wurde eine Zulassung von neuen Arzneimitteln bereits durch den Federal Food, Drug and Cosmetic Act von 1938 zur Pflicht. Allerdings beschränkten sich die Zulassungskriterien damals auf die pharmazeutische Qualität und Unbedenklichkeit; ein Arzneimittel galt damals als zugelassen, wenn die zuständige Behörde, die Food and Drug Administration (FDA), nicht innerhalb einer bestimmten Frist widersprach.

Das Wirksamkeitskriterium und die heutige Zulassungsprozedur wurden in den USA erst 1962 als Gesetz eingeführt, das zeitgleich mit der Aufdeckung des Contergan-Skandals beraten wurde. Die damaligen Ereignisse haben den Gesetzgebungsprozess nachhaltig beeinflusst; aus dem ursprünglichen Gesetz-

gebungsverfahren im Kongress gegen zu hohe Arzneimittelpreise und unlautere Arzneimittelwerbung wurde so ein Gesetz zum Verbraucherschutz.

Ebenfalls als Konsequenz des Contergan-Skandals wurde in der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft die Richtlinie 65/65/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten verabschiedet. Diese sah erstmals eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln vor und forderte einen Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit. Die folgende Richtlinie 75/319/EWG von 1975 war dann schon deutlich detaillierter in den Zulassungsanforderungen. Außerdem wurde mit der Richtlinie ein neues europäisches Expertengremium gegründet, der Ausschuss für Arzneispezialitäten (engl.: Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP), einem Vorläufer des heutigen Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP). Im Review der europäischen Arzneimittelgesetzgebung von 2001 bis 2004 wurde dann im Zuge der EU- Erweiterung der heutige Rahmen geschaffen [1].

1.1.2 Arzneimittelzulassung

Die Arzneimittelzulassung ist eine behördlich erteilte Genehmigung, die erforderlich ist, um ein industriell hergestelltes, verwendungsfertiges Arzneimittel anbieten, vertreiben oder abgeben zu können. Der Zweck eines solchen Zulassungsverfahrens ist die Risikovorsorge und Abwehr von Gefährdungen der Gesundheit, die durch unsichere oder wirkungslose Arzneimittel entstehen könnten. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens werden deshalb vom Arzneimittelhersteller eingereichte Unterlagen zur pharmazeutischen Qualität, therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels durch Arzneimittelbehörden überprüft; die Angaben in den Unterlagen werden durch Inspektionen vor Ort kontrolliert.

Eine Arzneimittelzulassung wird immer nur für ein bestimmtes Anwendungsgebiet und eine bestimmte Indikation erteilt.

Die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der genehmigten Indikation wird als Off-Label-Use bezeichnet [1].

1.1.3 Voraussetzungen zur Zulassung

Die wesentlichen Voraussetzungen zur Zulassung eines Arzneimittels sind eine angemessene pharmazeutische Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sowie ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Der Schwerpunkt des Zulassungsverfahrens ist die Sichtung der vom Pharmaunternehmen vorgelegten Unterlagen, die die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit belegen sollen. Dabei wird von der Arzneimittelbehörde auch geprüft, ob die Herstellung, Qualitätskontrolle, nichtklinische und klinische Prüfung nach den vorgeschriebenen Arzneimittelprüfrichtlinien und den empfohlenen internationalen Leitlinien durchgeführt wurden und dem Stand der Wissenschaft entsprechen.

2.2 Behältnisse aus Röhrenglas (Alfred Breunig)

2.2.1 Zusammenfassung

Primärpackmittel (PPM) aus Röhrenglas gewinnen, wie Primärpackmittel an sich, zunehmend an Bedeutung. Wenn man die drei Produktgruppen Flaschen, Spritzen und Ampullen betrachtet, kann man feststellen, dass auch Ampullen nach wie vor eine wichtige Rolle bei Primärpackmitteln aus Röhrenglas spielen. Flaschen, in der Regel Injektionsflaschen für flüssige Parenteralia, haben ohnehin ihre Daseinsberechtigung. Die stürmische Entwicklung vorfüllbarer Einmalspritzen aus Röhrenglas, als Bulkware oder in der zur direkten Befüllung vorsterilisierten Form, ist weithin bekannt.

In diesem Buchkapitel werden die wichtigsten Primärpackmittel aus Röhrenglas beschrieben und es finden sich wichtige Einzelheiten zur Herstellung dieser Packmittelgruppe.

2.2.2 Röhrenglas versus Hüttenglas

Bei Primärpackmitteln aus Glas, speziell Flaschen, muss zwischen Röhrenglas- und Hüttenglasbehältnissen unterschieden werden. Bei vorfüllbaren Glasspritzen und Glasampullen ist dagegen keine Unterscheidung notwendig. Diese werden ausschließlich aus Röhrenglas (Glasröhren) hergestellt.

Der Unterschied zwischen Injektionsflaschen aus Röhrenglas (genormt durch ISO 8362-1) und Injektionsflaschen aus Hüttenglas (genormt durch ISO 8362-4) wird bereits rein äußerlich deutlich. Wie aus den beiden folgenden Fotos typischer Injektionsflaschen aus Hütten- bzw. Röhrenglas ersichtlich wird, sind die Kanten bzw. Übergänge bei Flaschen aus Hüttenglas weniger deutlich bzw. scharf ausgeprägt, als dies bei Injektionsflaschen aus Röhrenglas der Fall ist. Injektionsflaschen aus Röhrenglas (Abb. 2-42a) machen einen filigraneren und gleichmäßigeren Eindruck als Injektionsflaschen aus Hüttenglas (Abb. 2-42b):

Eine Hüttenglasflasche ist auch dadurch von einer Röhrenglasflasche zu unterscheiden, da sie am Boden in der Regel eine Einprägung bzw. Ausformung von Buchstaben oder Ziffern und auch einen geriffelten Bodenrand aufweist. Eine solche Kennzeichnung ist bei Injektionsflaschen aus Röhrenglas bedingt durch das Herstellungsverfahren nicht möglich.

In der Regel spielt sich das Geschäft mit Injektionsflaschen eher im kleinvolumigen Bereich zwischen 2 und 30 ml ab, während Hüttenglasflaschen eher den großvolumigen Bereich von 100 ml und aufwärts abdecken. Bestimmte Überschneidungen in den verschiedenen Voluminabereichen sind aber durchaus möglich. So werden Hüttenglasflaschen auch im kleinvolumigen Bereich (10-30 ml) und Röhrenglasflaschen auch bei Volumina bis ca. 125 ml eingesetzt. Mit Erreichen dieses Nennvolumens sind die fertigungstechnischen Möglichkeiten bei der Herstellung von Röhrenglasflaschen allerdings ausgeschöpft, weil kein Ausgangsmaterial (Glasröhren) mehr verfügbar und auch die Verarbeitungs-



Abb. 2-42a: Injektionsflasche aus Röh-
renglas (ISO 8362-1). (Quelle: Nipro
Glass Germany AG)



Abb. 2-42b: Injektionsflasche aus
Hüttenglas (ISO 8362-4). (Quelle: SGD)

möglichkeit mit der bestehenden Maschinentech-
nik dann an einer technischen
und auch ökonomischen Grenze angelan-
gt ist.

Bei der Fertigung von Hüttenglasflaschen werden zwei verschiedene Verfah-
ren unterschieden:

- a) das sogenannte „Blas-Blas-Verfahren“ und
- b) das sogenannte „Press-Blas-Verfahren“

Beide Verfahren sind in den Abbildungen 2-43a und b schematisch dargestellt.

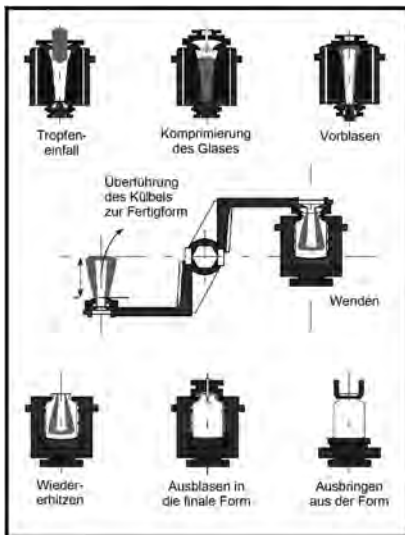


Abb. 2-43a: Blow and blow-Verfah-
ren. (Quelle: SGD)

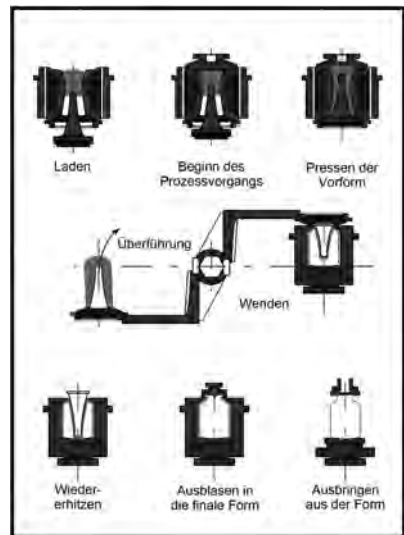


Abb. 2-43b: Press and blow-Ver-
fahren. (Quelle: SGD)

Es dürfte weltweit keinen Fertigungsstandort geben, an dem die Produktgruppen „Behältnisse aus Hüttenglas“ und „Behältnisse aus Röhrenglas“ parallel gefertigt werden. Dafür unterscheiden sich die beiden Herstellungstechniken zu deutlich voneinander. Konzerne, wie beispielsweise Schott oder Gerresheimer, verfügen in ihrer jeweiligen Firmengruppe aber sowohl über Betriebe, die Hüttenglasbehältnisse, als auch über Betriebe, die Röhrenglasbehältnisse herstellen.

2.2.3 Röhrenglas – Herstellung des Ausgangsmaterials

Die Herstellung von Spezialglasröhren für die Herstellung pharmazeutischer Primärpackmittel ist ein technisch sehr komplexer und anspruchsvoller Prozess. Die Anzahl der Hersteller ist daher begrenzt. Tab. 2-7 zeigt eine Übersicht der wichtigsten Hersteller und der Glasröhren, Typ I, gemäß USP/Ph.Eur.

Die Herstellung von Glasröhren ist keine typische Chargenproduktion, sondern ein kontinuierlicher Prozess, der über einen langen Zeitraum ohne Unterbrechung abläuft. Als Charge wird die Produktion eines festgelegten Zeitabschnitts definiert.

Vereinfacht kann die Herstellung von Spezialglasröhren nach dem Danner-Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Primärpackmittel aus Röhrenglas anhand der folgenden, schematischen Darstellung (Abb. 2-44) beschrieben werden.

Es erfolgt zunächst die Anlieferung bzw. Lagerung der Rohmaterialien in Silotanks. Die sogenannten „Borosilikatgläser“ bestehen zu ca. 70 % aus Quarzsand (SiO₂). Weitere Bestandteile sind verschiedene Oxide wie z.B. Boroxid (B₂O₃), Aluminiumoxid (Al₂O₃), Natriumoxid (Na₂O) oder Kalziumoxid (CaO). Diese Oxide dienen dazu, den Schmelzpunkt des Glases so weit zu senken, dass eine wirtschaftliche Verarbeitung zu Röhrenglasbehältnissen möglich ist. Gleichzeitig wird durch die Zusammensetzung die ausreichend hohe chemische Resistenz des Glases sichergestellt.

<i>Hersteller</i>	Schott AG Mitterteich (Deutschland)	Gerresheimer Glass Packaging ¹⁾ (USA/Italien)	Nipro Packaging ²⁾ (USA/ Frankreich)	Nippon Electric Glass (Japan)
<i>Glasröhren, Typ I (USP/ Ph. Eur.)</i>	Fiolax [®] klar Fiolax [®] braun	Gx51-D (klar) Gx51-A (braun) Gx51-V (klar, US) ¹⁾ vormals „Kimble“	NSV51 (klar) W55A (braun) ²⁾ vormals „Alcan / Amcor“	BS (klar) BS-A (braun)

Tab. 2-7: Übersicht der wichtigsten Hersteller und ihrer Glasröhren. (Quelle: Nipro Glass Germany AG)

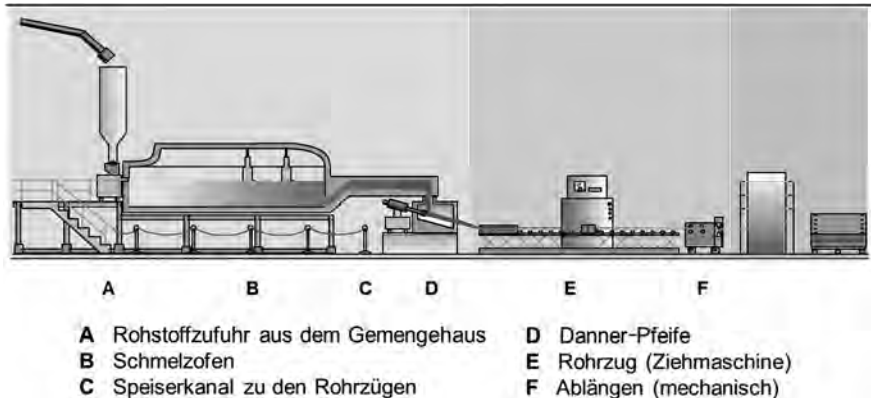


Abb. 2-44: Danner-Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Primärpackmittel aus Röhrenglas. (Quelle: Nipro Glass Germany AG)

In der Schmelzwanne werden die Rohstoffe des Glases bei Temperaturen von ca. 1.600 °C geschmolzen. Große Wannen können eine Kapazität von bis zu 160 Tonnen Glas haben. Am Ende der Schmelzwanne läuft das zähflüssige Glas aus der Wanne und gelangt bei diesem Verfahren auf die sogenannte Danner-Pfeife. Bei der Danner-Pfeife handelt es sich um ein schräg stehendes, rotierendes, konisches Teil aus Keramikmaterial. Durch die Rotation wickelt sich das zähflüssige Glas gleichmäßig um die Pfeife. Um ein Hohlmaterial (Röhre) und keinen soliden Glasstab zu erhalten, wird durch die Danner-Pfeife gefilterte Luft in den Röhrenzug geblasen, wodurch sich zunächst eine lange Glasröhre ergibt, die in der bis zu 100 m langen Ziehbahn (Röhrenzug) horizontal bewegt und abgekühlt wird. Am Ende des Röhrenzugs erfolgt die Aufteilung in ca. 1,6 m lange Glasröhren, die dann auf die genaue Länge (ca. 1,5 m) gesprengt, gebündelt und auf Paletten verpackt an die Hersteller von Primärpackmitteln aus Röhrenglas geliefert werden. Bei der Schott AG ist das sogenannte patentierte „Densocan“-Verfahren üblich, das vorsieht, die einzelnen Glasröhren an den beiden Enden zu verschließen und so vor nachträglicher Kontamination zu schützen.

Hier ein eindrucksvolles Foto (Abb. 2-45a) – inklusive schematischer Darstellung (Abb. 2-45b) – mit einem Blick auf eine sich in Betrieb befindliche Danner-Pfeife.

Neben dem Danner-Röhrenziehverfahren existiert auch das sogenannte „Vello“-Röhrenziehverfahren (Abb. 2-46a und b). Hier wird nicht mit einem keramischen Teil als Pfeife gearbeitet, sondern der entscheidende Teil des Röhrenzugs besteht aus einer Platinglocke mit einem Platinring. Zwischen Glocke und Ring läuft das zähflüssige Glas senkrecht nach unten (ebenfalls unter Einblasen von partikelfrei filtrierter Luft), und am Ende dieses Teiles beginnt der eigentliche Röhrenzug, welcher ab hier mit dem Ablauf beim Danner-Verfahren identisch ist.

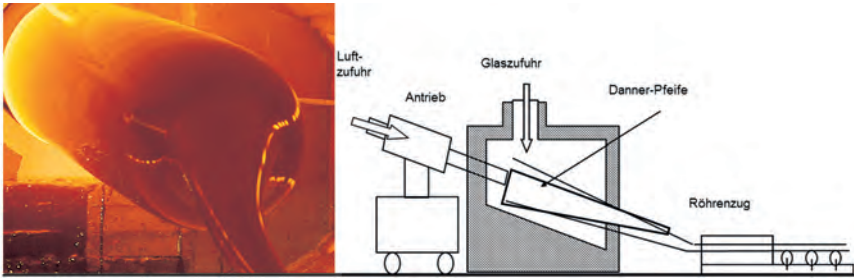


Abb. 2-45a und b: Foto und schematische Darstellung einer Danner-Pfeife im Betrieb. (Quellen: © Schott AG (a) und Nipro Glass Germany AG (b))

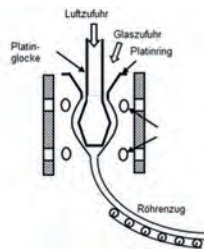


Abb. 2-46a und b: Foto und schematische Darstellung des Vello-Röhrenzugs. (Quellen: Nipro Glass France (a) und Nipro Glass Germany AG (b))

Borosilikatgläser zur Herstellung pharmazeutischer Primärpackmittel zeichnen sich durch eine hohe chemische Resistenz aus. Diese Eigenschaft wird durch die chemische Zusammensetzung des Glases (Tab. 2-8) erzeugt und sichergestellt.

2.2.4 Herstellungstechniken für Behältnisse aus Röhrenglas

Die im vorherigen Abschnitt näher beschriebenen Glasröhren werden bei den Verarbeitern angeliefert und zwecks Konvertierung zu Behältnissen (z. B. Flaschen) in die Formmaschinen eingebracht. Bei den heute verfügbaren Formmaschinen dominiert die Vertikaltechnik, das heißt die Glasröhren befinden sich senkrecht in den Maschinen und werden thermisch-mechanisch zu den gewünschten Behältnissen verarbeitet. In früheren Zeiten wurde vorwiegend die Horizontaltechnik angewandt. Dabei wurde von den angelieferten Glasröhren zunächst eine Doppellänge abgetrennt (Doppellänge = für zwei Behältnisse ausreichende Portion einer Glasröhre) und dann in der Horizontalen verarbeitet. Zu diesem Zweck wurde zunächst an beiden Enden der Doppellänge die Mündung geformt und anschließend das so entstandene Glasteil in der Mitte getrennt, wobei sich die Böden der beiden dann entstehenden Behältnisse bildeten.