



F. R. Rimkus / F. Stieneker (Hrsg.)

Pharmazeutische Packmittel

Primär-/Sekundärpackmittel · Qualität ·
Regulatorische Anforderungen

2., überarbeitete und erweiterte Auflage



EDITIO CANTOR VERLAG

Pharmazeutische Packmittel

Primär-/Sekundärpackmittel · Qualität · Regulatorische
Anforderungen

2., überarbeitete und erweiterte Auflage

Fritz R. Rimkus, Frank Stieneker (Hrsg.)

Unter Mitarbeit von O. Berger, B. Bosch, A. Breunig, L. Fosse,
H. Haindl, H. Höwer-Fritzen, H. Kofler, M. Kresse, H. Mock,
A. Nabers, J. Pachniewski, F. R. Rimkus, K. Rüger, M. Schäfers,
A. Schaller, H.-G. Schindler, B. Schulda, P. Seidl, T. Stern,
F. Stieneker, C. Strubl, F. Tolkmitt, K. Welzhofer, M. W. Wesch



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

Inhalt

| | | |
|---|-------|----|
| Vorwort zur 2. Auflage | | 11 |
| 1 Regulatorische Anforderungen an Primärpackmittel | | |
| <i>M. Kresse</i> | | 13 |
| 1.1 Einleitung | | 13 |
| 1.1.1 Geschichte der Arzneimittelgesetzgebung | | 15 |
| 1.1.2 Arzneimittelzulassung | | 16 |
| 1.1.3 Voraussetzungen zur Zulassung | | 16 |
| 1.2 Gesetzliche Anforderungen | | 17 |
| 1.2.1 USA | | 17 |
| 1.2.2 Europa | | 22 |
| 1.2.3 Gesetzgebungsverfahren in Europa | | 24 |
| 1.3 Kindergesicherte Verpackungen | | 29 |
| 1.4 International Council for Harmonisation (ICH) | | 31 |
| 1.4.1 Common Technical Document | | 31 |
| 1.4.2 CTD-Anforderungen zur Verpackung des Arzneimittels | | 31 |
| 1.5 Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben | | 32 |
| 1.5.1 Arzneibücher | | 33 |
| 1.5.2 Leitfäden | | 37 |
| 1.6 Fazit | | 45 |
| 2 GMP- und reinraumgerechte Verpackungen – Verpackung als Kontaminationsrisiko | | |
| <i>C. Strubl</i> | | 48 |
| 2.1 Verpackungen – eine oft vernachlässigte Qualitätskomponente | | 48 |
| 2.2 Verpackungsfunktionen in der GMP- und Reinraumprozesskette | | 49 |
| 2.3 Risikoanalyse Verpackung | | 50 |
| 2.3.1 Rohstoff-Risiken | | 51 |
| 2.3.2 Prozess-Risiken | | 51 |
| 2.3.3 Logistik-Risiken | | 52 |
| 2.3.4 Produkt-Risiken | | 52 |
| 2.4 GMP-gerechte Reinraumverpackung als Lösung für Kontaminationsrisiken | | 52 |
| 2.5 GMP-Kultur als Lernprozess | | 56 |

| | | | |
|---------------------------|---|-------|-----|
| 2.6 | Paradigmenwechsel Verpackung: Vom Kostenartikel zur Qualitätsdeterminante | | 58 |
| 2.7 | Fazit | | 58 |
| 3 Primärpackmittel | | | |
| 3.1 | Behältnisse aus Hüttenglas, <i>L. Fosse, B. Schulda</i> | | 62 |
| 3.1.1 | Zusammenfassung | | 62 |
| 3.1.2 | Pharmazeutisches Hüttenglas | | 62 |
| 3.1.3 | Die Produkte | | 66 |
| 3.1.4 | Lyophilisation | | 67 |
| 3.1.5 | Silikonisierung | | 67 |
| 3.1.6 | Die Fertigungslinie | | 68 |
| 3.1.7 | Reinheitsaspekte | | 73 |
| 3.1.8 | Qualitätsmanagement | | 74 |
| 3.1.9 | GMP: The Good Manufacturing Practices | | 82 |
| 3.1.10 | Nachhaltigkeit | | 82 |
| 3.1.11 | Die Pharmakopöen | | 82 |
| 3.1.12 | Wichtige Regelwerke und Normen | | 85 |
| 3.1.13 | Fazit | | 86 |
| 3.2 | Behältnisse aus Röhrenglas, <i>A. Breunig</i> | | 88 |
| 3.2.1 | Zusammenfassung | | 88 |
| 3.2.2 | Röhrenglas versus Hüttenglas | | 88 |
| 3.2.3 | Röhrenglas – Herstellung des Ausgangsmaterials | | 90 |
| 3.2.4 | Herstellungstechniken für Behältnisse aus Röhrenglas | | 93 |
| 3.2.5 | Glas-Delaminierung | | 102 |
| 3.2.6 | Bulk-/Steril-Konzepte | | 103 |
| 3.2.7 | Arzneibuchanforderungen | | 110 |
| 3.2.8 | Normen | | 112 |
| 3.2.9 | Qualitätsmanagement (QM)/Gute Herstellungspraxis (GMP) | | 114 |
| 3.2.10 | Fazit | | 117 |
| 3.3 | Folien aus Kunststoff und Kunststoffverbunden, <i>K. Welzhofer</i> | | 117 |
| 3.3.1 | Einleitung | | 117 |
| 3.3.2 | Herstellung von Pharmafolien (Monofolien) | | 119 |
| 3.3.3 | Herstellung von Barrierefolien | | 123 |
| 3.3.4 | Konfektionieren | | 127 |
| 3.3.5 | Inline-Mess- und Regelsysteme zur Qualitätssicherung | | 128 |
| 3.3.6 | Folieneigenschaften und Prüfmethoden | | 131 |
| 3.3.7 | Folientypen | | 135 |
| 3.3.8 | Aktuelle Folienentwicklungen | | 138 |
| 3.4 | Folien aus Aluminium und Aluminiumverbunden, <i>A. Nabers</i> | | 140 |
| 3.4.1 | Aluminium in der Verpackungsindustrie | | 140 |
| 3.4.2 | Herstellverfahren und Produkte (ohne Veredelung von Aluminiumfolien) | | 140 |
| 3.4.3 | Bauxit – Rohstoff zur Aluminiumgewinnung | | 141 |

| | | | |
|--|---|-------|-----|
| 3.4.4 | Tonerdegewinnung | | 142 |
| 3.4.5 | Erzeugung von Primäraluminium (Hüttenaluminium) | | 144 |
| 3.4.6 | Verfahren zur Herstellung von Aluminium-Bändern | | 146 |
| 3.4.7 | Anwendungsgebiete von dünnen Bändern und Folien aus Aluminium in der Verpackung von Arzneimitteln | | 156 |
| 3.4.8 | Prüfungen und Prüfverfahren an Aluminiumfolien | | 160 |
| 3.5 | Packmittel aus Elastomeren, <i>H. Kofler, M. Schäfers</i> | | 164 |
| 3.5.1 | Elastomere für pharmazeutische Anwendungen | | 164 |
| 3.5.2 | Anforderungen der pharmazeutischen Industrie an Primärpackmittel aus Elastomeren | | 165 |
| 3.5.3 | Elastomerformulierungen und ihre möglichen Anwendungsgebiete | | 170 |
| 3.5.4 | Herstellung primärer Packmittel aus Elastomeren | | 173 |
| 3.5.5 | Silikonisierung zur Verbesserung der Gleitfähigkeit | | 179 |
| 3.5.6 | Fluorierte Copolymere als chemische Barriere | | 180 |
| 3.5.7 | Vorbereitung von Packmittelkomponenten zur Sterilisierung („Ready to Sterilize“) | | 182 |
| 3.5.8 | Gebrauchsfertige Packmittelkomponenten für die pharmazeutische Abfüllung („Ready to Use“) | | 184 |
| 3.6 | Spritzgussteile aus Kunststoff, <i>T. Stern</i> | | 187 |
| 3.6.1 | Das Spritzgussverfahren | | 188 |
| 3.6.2 | Der Spritzgussprozess | | 192 |
| 3.6.3 | Werkzeuge und Maschinen | | 195 |
| 3.6.4 | Typische Fehler und deren Bewertung, Fehlerbewertungslisten | | 197 |
| 3.7 | Hohlblaskörper aus Kunststoff, <i>A. Schaller</i> | | 204 |
| 3.7.1 | Herstellung im Extrusionsblasverfahren | | 204 |
| 3.7.2 | Begriffe | | 205 |
| 3.7.3 | Rohstoffe | | 206 |
| 3.7.4 | Das Extrusionsblasverfahren | | 209 |
| 3.7.5 | Coextrusionsblasverfahren | | 213 |
| 3.7.6 | Typische Fehler/Fehlererkennung | | 214 |
| 3.7.7 | Fehlerbewertung | | 216 |
| 3.7.8 | Sterilisation | | 216 |
| 4 Sekundär- und Tertiärpackmittel | | | |
| 4.1 | Faltschachteln und Packungsbeilagen, <i>B. Bosch</i> | | 218 |
| 4.1.1 | Einleitung | | 218 |
| 4.1.2 | Allgemeine Anforderungen an die Herstellung | | 223 |
| 4.1.3 | Herstellung von Faltschachteln | | 229 |
| 4.1.4 | Herstellung von Packungsbeilagen | | 250 |
| 4.1.5 | Herstellung von Kombiprodukten | | 263 |
| 4.1.6 | Qualitätsprüfung und Freigabe | | 265 |
| 4.2 | Etiketten, <i>H. Mock, P. Seidl</i> | | 270 |
| 4.2.1 | Einführung | | 270 |

| | | | |
|---|--|-------|-----|
| 4.2.2 | Gesetzliche Regelungen | | 270 |
| 4.2.3 | GMP | | 271 |
| 4.2.4 | Der Produktionsprozess im Überblick | | 271 |
| 4.2.5 | Druckverfahren | | 272 |
| 4.2.6 | Materialien | | 275 |
| 4.2.7 | Farben und Lacke | | 276 |
| 4.2.8 | Weiterverarbeitung beim Pharmahersteller | | 277 |
| 4.2.9 | Produkt-/Anwendungsbeispiele und Besonderheiten | | 279 |
| 4.2.10 | Fazit | | 286 |
| 4.3 | Verandpackmittel aus Wellpappe, <i>K. Rüger, J. Pachniewski</i> | | 288 |
| 4.3.1 | Was ist Wellpappe? | | 288 |
| 4.3.2 | Wellpappenrohapiere | | 294 |
| 4.3.3 | Wellpappenerzeugung | | 298 |
| 4.3.4 | Wellpappenverarbeitung | | 303 |
| 4.3.5 | Druck | | 306 |
| 4.3.6 | Herstellerverschluss | | 309 |
| 4.3.7 | Prüfverfahren | | 310 |
| 4.3.8 | Zusammenhang der technologischen Eigenschaften | | 314 |
| 4.3.9 | Gütesicherung | | 314 |
| 4.3.10 | Organisationen | | 316 |
| 5 Produktberührende Medical Devices und Applikationsmittel | | | |
| | <i>H. Haindl, F. Tolkmitt</i> | | 320 |
| 5.1 | Abgrenzung Medizinprodukte – Primärpackmittel | | 320 |
| 5.2 | Regulatorische Behandlung von Medizinprodukten | | 322 |
| 5.3 | Nichtaktive Medizinprodukte | | 327 |
| 5.3.1 | Hilfsmittel zur lokalen Applikation | | 327 |
| 5.3.2 | Hilfsmittel zur systemischen Applikation | | 333 |
| 5.4 | Aktive Medizinprodukte | | 336 |
| 5.4.1 | Produkte zur intravenösen Infusion | | 336 |
| 6 Fehlerbewertungslisten für pharmazeutische Packmittel | | | |
| | <i>F. R. Rimkus</i> | | 345 |
| 6.1 | Die Fehlerbewertungslisten als ein Qualitätssicherungselement der Packmittelherstellung und der Packmittelverarbeitung | | 345 |
| 6.2 | Lieferbare Fehlerbewertungslisten in deutscher und englischer Sprache | | 348 |
| 7 Einfluss der Packmittel auf die Arzneimittelqualität | | | |
| | <i>H. Höwer-Fritzen</i> | | 350 |
| 7.1 | Anforderungen an Primärpackmittel in Arzneibüchern und Richtlinien | | 350 |
| 7.2 | Stabilitätsprüfung von Primärpackmitteln: nützliche Begriffe | | 353 |
| 7.3 | Die Interaktion zwischen Arzneimittel und Primärpackmittel bei verschiedenen Arzneiformen | | 354 |

| | | | |
|----------|---|-------|-----|
| 7.4 | Packmaterialien und ihre Besonderheiten in der Stabilitätsprüfung | | 355 |
| 7.4.1 | Glas | | 355 |
| 7.4.2 | Metalle | | 357 |
| 7.4.3 | Kunststoffe | | 358 |
| 7.5 | Die Stabilitätsprüfung der Verpackung im Lebenszyklus eines Arzneimittels | | 366 |
| 7.5.1 | In der Entwicklungsphase | | 366 |
| 7.5.2 | Vor der Zulassung und für die Zulassung | | 368 |
| 7.5.3 | Nach der Zulassung: die Stabilitätsprüfung bei Packmitteländerungen (Variations) | | 370 |
| 7.6 | Fazit: Analytik von Primärpackmitteln – ein mögliches Konzept | | 371 |
| 7.6.1 | Konzept für eigene Prüfungen | | 372 |
| 7.7 | Inspektion pharmazeutischer Primärpackmittel: Inspektionsverfahren mittels klassischer bildgebender und weiterer Verfahren, <i>H.-G. Schindler, O. Berger</i> | | 376 |
| 7.7.1 | Einleitung | | 376 |
| 7.7.2 | Klassische Bildverarbeitung im sichtbaren Spektralbereich zur Fehlererkennung | | 377 |
| 7.7.3 | Nicht bildgebende Inspektionsverfahren | | 393 |
| 7.7.4 | Spezielle bildgebende Verfahren | | 397 |
| 7.7.5 | Fazit | | 402 |
| | | | |
| 8 | Rechtliche Aspekte bei der Packmittelherstellung und -verarbeitung | | |
| | <i>M. W. Wesch</i> | | 404 |
| 8.1 | Technische Vereinbarungen | | 404 |
| 8.1.1 | Arzneimittelrechtliche Anforderungen | | 404 |
| 8.1.2 | Praktische Umsetzung | | 407 |
| 8.1.3 | Auditierung | | 408 |
| 8.1.4 | Ergebnis | | 409 |
| 8.2 | Qualitätssicherungsvereinbarung (QSV) | | 410 |
| 8.2.1 | Ziele und Inhalte | | 410 |
| 8.2.2 | Vertragsverhältnis | | 411 |
| 8.2.3 | Möglichkeiten und Grenzen der Verlagerung des Haftungsrisikos | | 412 |
| 8.2.4 | Ergebnis | | 418 |
| 8.3 | Wareneingangskontrolle | | 418 |
| 8.3.1 | Prüfpflichten des Arzneimittelherstellers | | 418 |
| 8.3.2 | Lieferantenkontrolle | | 419 |
| 8.3.3 | Umfang der Wareneingangskontrolle | | 420 |
| 8.3.4 | Ergebnis | | 423 |
| 8.4 | Kennzeichnung | | 424 |
| 8.4.1 | Äußere Umhüllung und Behältnisse | | 424 |
| 8.4.2 | Packungsbeilage | | 424 |

| | | | |
|-------|--|-------|-----|
| 8.4.3 | Fachinformation | | 425 |
| 8.4.4 | Packungsgröße | | 425 |
| 8.4.5 | Readability Guideline | | 426 |
| 8.5 | Blindenschrift | | 427 |
| 8.5.1 | Braille-Schrift | | 427 |
| 8.5.2 | Rechtliche Anforderungen | | 428 |
| 8.5.3 | Technische Umsetzung | | 429 |
| 8.5.4 | Mehraufwand | | 430 |
| 8.5.5 | Elektronische Kennzeichnung | | 431 |
| 8.6 | Arzneimittelfälschungen | | 433 |
| 8.6.1 | Gefahrenlage | | 433 |
| 8.6.2 | Definition gefälschter Arzneimittel und Wirkstoffe | | 435 |
| 8.6.3 | Haftung | | 437 |
| 8.6.4 | Europäische Richtlinie 2011/62/EU und Delegierte Verordnung (EU) 2016/161 der Kommission vom 2. Oktober 2015 | | 442 |
| | Abbildungs- und Tabellennachweis | | 447 |
| | Die Herausgeber | | 448 |
| | Autorenverzeichnis | | 449 |
| | Sachverzeichnis | | 451 |

Vorwort zur 2. Auflage

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 die 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, 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 Horbatsch und Frau Trapp, ohne deren Unterstützung vieles nicht möglich gewesen wäre. Es hat neben der Arbeit auch Spaß gemacht!

Darmstadt und Hofheim im Juli 2017

Fritz R. Rimkus, Frank Stieneker

1 Regulatorische Anforderungen an Primärpackmittel

Mayk Kresse

1.1 Einleitung

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 tre-

ten können. Dabei müssen in den meisten Fällen z. B. Diffusionsvorgänge 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).

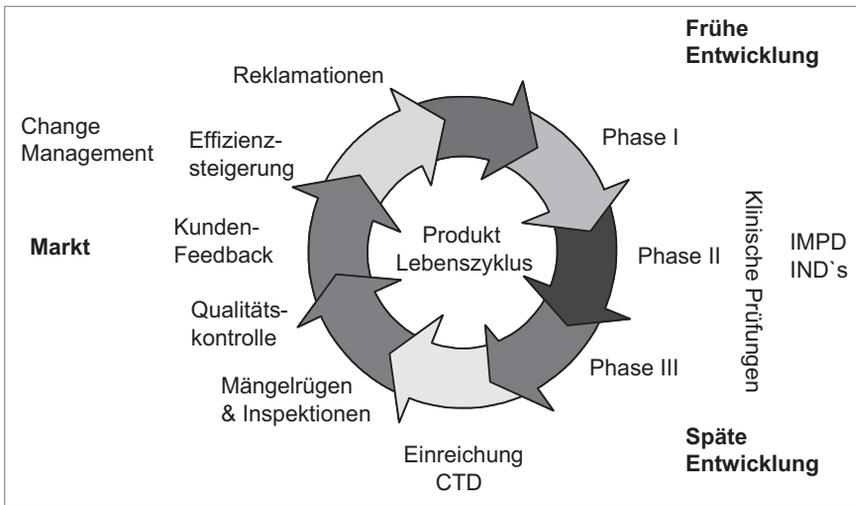


Abb. 1-1. Vereinfachte Darstellung des Lebenszyklus eines Arzneimittels.

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 essenziellem 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

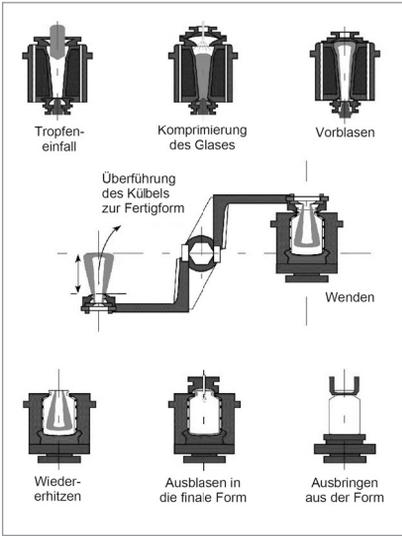


Abb. 3-43a. Blow-and-blow-Verfahren.

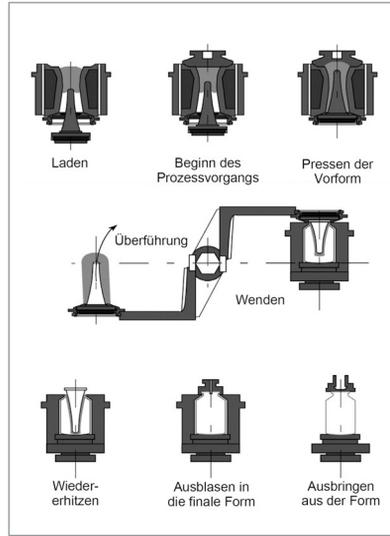


Abb. 3-43b. Press-and-blow-Verfahren.

3.2.3 Röhrglas – Herstellung des Ausgangsmaterials

Die Herstellung von Spezialglasröhren für die Herstellung pharmazeutischer PPM ist ein technisch sehr komplexer und anspruchsvoller Prozess. Die Anzahl der Hersteller ist daher begrenzt. Tabelle 3-7 zeigt eine Übersicht der wichtigsten Hersteller und der Glasröhren, Typ I, gemäß USP/Ph. Eur.

Tab. 3-7. Übersicht der wichtigsten Hersteller und ihrer Glasröhren.

| Hersteller | Schott AG Mitterteich (Deutschland) | Gerresheimer Glass Pack- aging ¹⁾ (USA/ Italien) | Nipro Pharma- Packaging (USA/Frank- reich) | Nippon Electric Glass (Japan) |
|--|---|--|---|-------------------------------------|
| Glasröhren, Typ I (USP/Ph. Eur.) | Fiolax® klar Fiolax® braun | Gx®51-D (klar) Gx®51-A (braun) Gx®51-V (klar, US) ¹⁾ jetzt „Corning“ | NSV51 (klar) W55A (braun) | BS (klar) BS-A (braun) |

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 PPM aus Röhrglas anhand der folgenden Darstellung (Abb. 3-44) beschrieben werden.

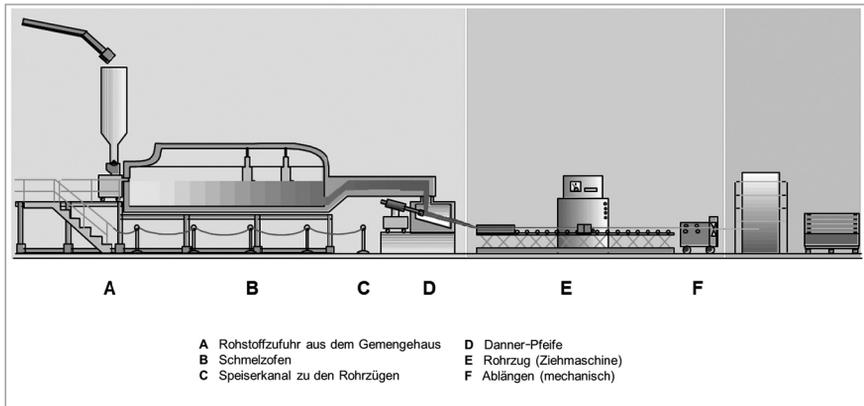


Abb. 3-44. Danner-Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Primärpackmittel aus Röhrglas.

Es erfolgt zunächst die Anlieferung bzw. Lagerung der Rohmaterialien in Silo-tanks. Die sog. „Borosilikatgläser“ bestehen zu ca. 70 % aus Quarzsand (SiO_2). Weitere Bestandteile sind verschiedene Oxide wie z.B. Boroxid (B_2O_3), Aluminiumoxid (Al_2O_3), Natriumoxid (Na_2O) oder Kalziumoxid (CaO). Diese Oxide dienen dazu, den Schmelzpunkt des Glases so weit zu senken, dass eine wirtschaftliche Verarbeitung zu Röhrglasbehältnissen möglich ist. Gleichzeitig wird durch die Zusammensetzung die ausreichend hohe chemische Resistenz des Glases sichergestellt.

In der Schmelzwanne werden die Rohstoffe des Glases bei Temperaturen von ca. 1600°C geschmolzen. Große Wannen können eine Kapazität von bis zu 160 t Glas haben. Am Ende der Schmelzwanne läuft das zähflüssige Glas aus der Wanne und gelangt bei diesem Verfahren auf die sog. 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 PPM aus Röhrglas geliefert werden. Bei der Schott AG ist das sog. patentierte Densocan®-Verfahren üblich,

3.3.6.1.2 Flächengewicht

Einheit [g/m²], Prüfnorm DIN EN ISO 2286-2.

Das Flächengewicht einer Folie ist ihr Gewicht pro Flächeneinheit. Die wissenschaftlich korrekte Bezeichnung „Flächenmasse“ wird in der Praxis kaum benutzt. Das Flächengewicht von Pharmafolien hängt von der Dichte der verwendeten Rohstoffe und deren Aufbau ab und wird vom Folienhersteller meist in Tabellen in Abhängigkeit von der Schichtdicke angegeben.

3.3.6.1.3 Foliendicke/Schichtdicken

Die Foliendicke wird während der Herstellung inline ständig auf Basis des Flächengewichts gemessen und geregelt. Um die Dicke exakt bestimmen zu können, wendet man stichprobenhaft das Verfahren des mechanischen Abtastens nach ISO 4593 an.

Die Schichtdickenmessung an Verbundfolien wird mithilfe von Mikrotomschnitten an beschichteten oder kaschierten Folien vorgenommen. Die Dicke der Einzelschichten sowie die Gesamtdicke lassen sich optisch unter dem Mikroskop bestimmen.

3.3.6.2 Mechanische Eigenschaften

Die mechanischen Eigenschaften von Folien werden in vielen Fällen getrennt für die Längs- und die Querrichtung der Folienbahn angegeben, deren Anisotropie meist nicht vermeidbar und gelegentlich sogar gewollt ist. Gute mechanische Eigenschaften sind für Pharmafolien wichtig. Alle mechanischen Eigenschaften von Folien müssen unter standardisierten Bedingungen gemessen werden. Insbesondere werden stets Temperatur und relative Luftfeuchtigkeit angegeben.

3.3.6.2.1 Zugfestigkeit

Einheit [N/mm² / MPa], Prüfnorm DIN EN ISO 527-3.

Die Zugfestigkeit wird bei Folien meist in Längsrichtung und in Querrichtung getrennt gemessen und angegeben. Sie gehört zu den Folieneigenschaften, die durch Verstreckung wesentlich verbessert werden kann. Wegen der unkomplizierten Messmethode wird die Veränderung der Zugfestigkeit bei Alterungsprozessen oft als Schädigungskriterium benutzt. Beispielsweise werden verschiedenartige Folien einer Wärme- oder Strahlungsbelastung unterzogen, bis die Zugfestigkeit auf 50 % abgesunken ist. Die dazu nötige, unterschiedliche Zeitdauer ist ein Maß für die Beständigkeit der Folien.

3.3.6.2.2 *Reißdehnung*

Einheit [%], Prüfnorm DIN EN ISO 527-3.

Die auch als Bruchdehnung bezeichnete Eigenschaft entspricht der Dehnung des Prüfstreifens beim Abriss. Das Ergebnis des Dehnungsversuchs hängt u. a. von der Prüfgeschwindigkeit ab. Bei langsamer Dehnung kann eine Orientierung der Makromoleküle eine Verbesserung und damit Verfälschung der Messwerte bewirken. Meist wird mit 100 mm/min gearbeitet. Auch die Reißdehnung ist in Längs- und Querrichtung der Folienbahn i. d. R. unterschiedlich.

3.3.6.2.3 *Schlagzugzähigkeit*

Einheit [N/mm² / MPa], Prüfnorm DIN EN ISO 8256.

Die Schlagzugzähigkeit beschreibt die Fähigkeit eines Werkstoffs, Stoßenergie und Schlagenergie zu absorbieren. Die Schlagzugzähigkeit wird berechnet als das Verhältnis aus Schlagzugarbeit und Probekörperquerschnitt. Die Verformungsgeschwindigkeit ist beim Schlagzugversuch sehr hoch und bedeutet deshalb eine wesentlich höhere Beanspruchung der Probekörper als beim Zugversuch.

3.3.6.2.4 *Siegelnahtfestigkeit*

Einheit [N/15 mm], Prüfnorm DIN 53530/DIN EN ISO 527-3 nach FBL 24, F0/01 [4].

Die Prüfung dient zur quantitativen Bestimmung der Siegelnahtfestigkeit einer Oberfolie gegen die entsprechende Unterfolie nach Siegelung mit einem Laborsiegelgerät. Aus den gesiegelten Proben werden Streifen quer zur Siegelnaht in 15 mm geschnitten. Die Siegelnahtfestigkeit wird auf einer Zugprüfmaschine bestimmt. Bei bestimmten Folienausführungen kann der Fall auftreten, dass die Siegelung nicht peelt, es statt dessen zum Abriss der Deckfolie kommt und somit kein quantitativer Wert ermittelt werden kann. In diesem Fall entspricht die Siegelnahtfestigkeit den Anforderungen.

3.3.6.2.5 *Spaltfestigkeit*

Einheit [N], Prüfnorm DIN 53530/DIN EN ISO 527-3 nach FBL 24, F0/01 [4].

Die Spaltfestigkeit ist vergleichbar der Siegelnahtfestigkeit. Hierbei wird nach identischer Prüfmethode die Trennkraft zwischen zwei Schichten einer Mehrschichtfolie ermittelt.

3.3.6.2.6 *Haftfestigkeit von Beschichtungen*

Visuelle Prüfung nach FBL 24, F0/04 [4].

Die Haftfestigkeit von Beschichtungen wird einfach und wirkungsvoll mithilfe des sog. Scotch-Tests ermittelt. Sie dürfen kein Ablösen von Beschichtungen

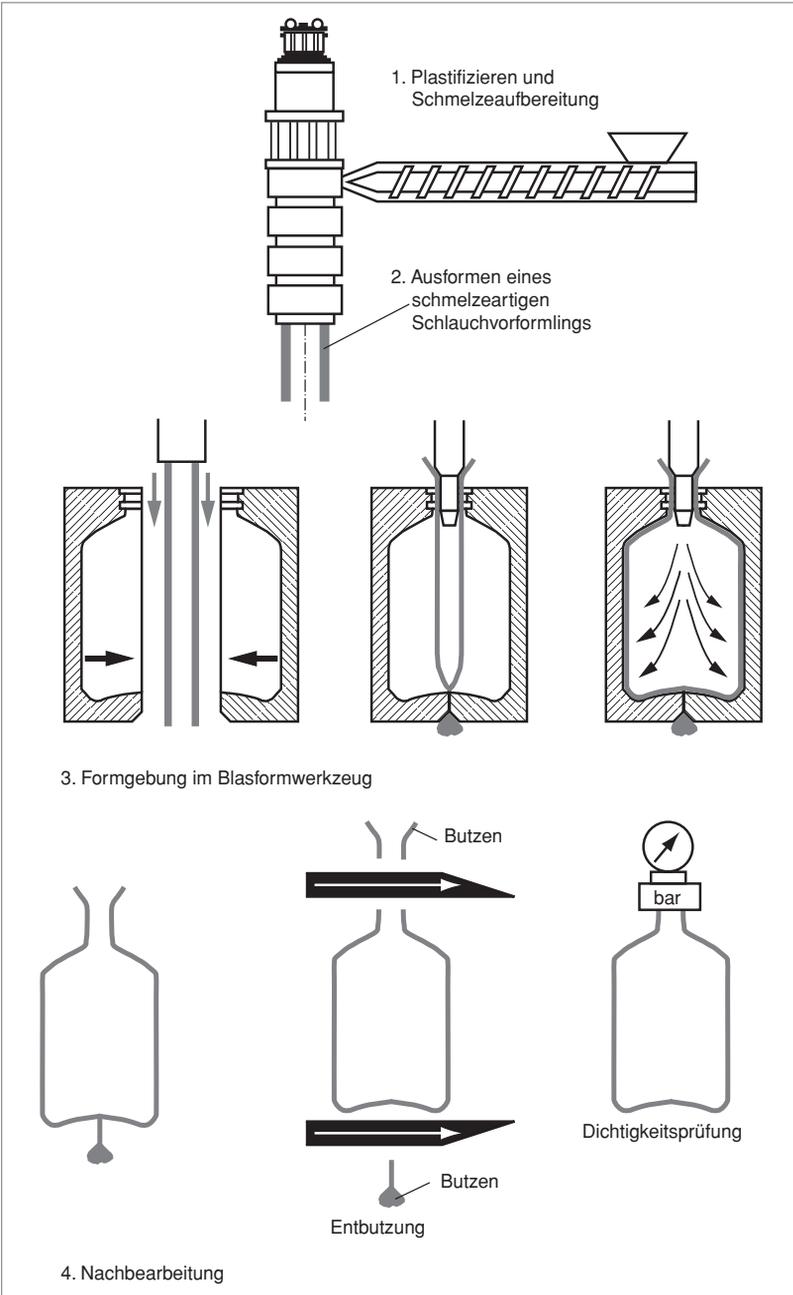


Abb. 3-122. Ablauf des Extrusionsblasverfahrens [1].

3.7.5 Coextrusionsblasverfahren

Beim Coextrusionsblasverfahren handelt es sich um eine Weiterentwicklung des eigentlichen Standardverfahrens. Hierbei werden durch besondere Blasköpfe mehrere Rohstoffe im extrudierten Schlauch in Schichten (Abb. 3-123) übereinandergelegt.

Bei pharmazeutischen Packmitteln wird häufig die innere oder mittlere Schicht als Barriere gegen Sauerstoff- oder Wasserdampfdurchlässigkeit verwendet. Dadurch kann einerseits der Austritt von Bestandteilen in den Trägerrohstoff (PE, PP) verhindert, andererseits auch die Lebensdauer des Arzneimittels sichergestellt bzw. verlängert werden, sofern dies empfindlich auf Sauerstoff oder Feuchtigkeit reagiert.

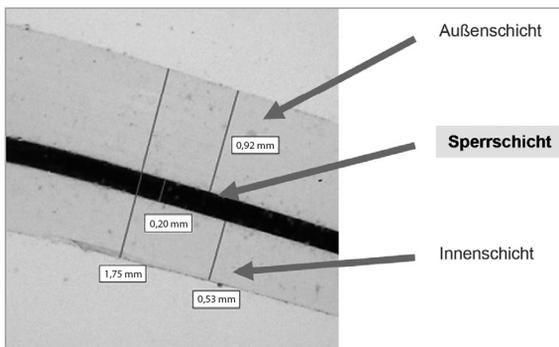


Abb. 3-123. Beispiel eines Schichtaufbaus in der Wandung.

Vorteile des Coextrusionsblasverfahrens gegenüber Extrusionsblasen:

- Bei der Herstellung von Hohlblaskörpern mit außergewöhnlichen bzw. extremen Geometrien bestehen die gleichen Möglichkeiten wie beim Extrusionsblasverfahren.
- verbesserte Barriereigenschaften gegenüber Monomaterial wie PE oder PP
- Erhöhung der Stabilität bzw. Steifigkeit
- keine Produktberührung des Rohstoffs mit der Sperrschicht, sofern diese sich in der Mitte der Wandung befindet (Abb. 3-123)
- Möglichkeit verschiedener Einfärbungen der einzelnen Schichten (z. B. zum Lichtschutz oder für firmenspezifische Farbeffekte)

Nachteile des Coextrusionsblasverfahrens gegenüber Extrusionsblasen:

- Wiederverwertung der Produktionsabfälle im geschlossenen Kreislauf ist nur bedingt möglich, da diese nicht sortenrein sind. (Alle Kunststoffe der Rohstoffmischung sind im Mahlgut enthalten.)

4.3.2.1 Deckenpapiere

Die Deckenpapiere dienen dazu, die Wellen zu stabilisieren. Je nach Qualität nehmen sie Stoßbelastungen von außen auf oder sie sind speziell dazu geeignet, den Stapelstauchdruck der Kiste zu erhöhen. Wegen der Bedruckbarkeit sind sie außen glatt und zur besseren Verklebung innen rau. Die Faserzusammensetzung und ihre Behandlung auf der Papiermaschine bestimmt die Güte des Papiers.

4.3.2.1.1 Schrenz

Schrenz sind Deckenpapiere aus 100 % gemischtem Altpapier. Die Grammaturliegt meist zwischen 80 g/m^2 und 140 g/m^2 . Das Papier ist die einfachste Qualität der Deckenpapiere. Es wird eingesetzt als Innendecke bei leichten Wellpappensorten oder als Zwischendecke bei mehrwelliger Wellpappe. Auch für Rollenwellpappe (einseitige Wellpappe) wird es verwendet.

Gleichwohl muss auch dieses Papier gewisse technologische Eigenschaften haben, um die Ansprüche erfüllen zu können. Hier spielt der Mindestanteil von langfaserigem Material eine große Rolle, um eine bestimmte Reißfestigkeit zu erreichen. Die eingesetzten Altpapiersorten für Schrenz sind Mischpapiere B10 (nach EN 643 1.01) und B12 (EN 1.02), die auch (alte) Zeitungen beinhalten.

4.3.2.1.2 Testliner

Testliner ist ein zwei- oder mehrlagiges Deckenpapier mit garantierten Eigenschaften. Es wird ausschließlich aus sortierten Papierabfällen hergestellt. Die Grammaturen liegen zwischen 95 g/m^2 und 230 g/m^2 . Testliner werden auf modernen Papiermaschinen mit einer verbesserten Querorientierung der Fasern hergestellt, wodurch die spätere Stapelfestigkeit der Wellpappenkiste positiv beeinflusst wird.

Das Altpapier wird grundsätzlich sortiert. Die besseren Sorten bestehen aus Abfällen von Kraftliner, Kraftpapier und Papiersäcken W52 (EN 4.03) sowie aus Wellpappenabfällen W41 (EN 4.01). Dieses wird dann bei Testliner in die äußere Schicht gefahren, während die innere Schicht gemischtes Altpapier aufweist (B19 Kaufhaus-Misch-Papier bzw. EN 1.04). Ein sehr wertvoller Rohstoff sind weiße Papierabfälle, die für weiße Wellpappenpapiere verwendet werden.

4.3.2.1.3 Kraftliner

Kraftliner enthält nach DIN 6730 überwiegend Kraftzellstoff (Sulfatzellstoff). Die Grammaturliegt bei 115 g/m^2 bis 440 g/m^2 . Diese Papiere haben eine hohe Berst- und Weiterreißfestigkeit und kommen für solche Wellpappensorten zum Einsatz, an die hohe Ansprüche gestellt werden, wie Transport- oder Gefahrgutverpackungen.

Gasgetriebene Pumpen: Bei den Gasdruckpumpen wird ein Titan- oder Kunststoffreservoir durch ein Zwei-Phasen-Gemisch aus einer niedrig siedenden Substanz, die z. T. als Gas und z. T. als Flüssigkeit vorliegt, unter konstantem Druck ausgedrückt. Bei Körpertemperatur dehnt sich das Gas-Flüssigkeit-Gemisch im Gasreservoir so aus, dass Druck auf das Medikamentenreservoir aufgebaut wird. Um zu einem konstanten Flow zu kommen, müssen Flow Restrictoren in Form von Kapillaren oder Mikrochips eingesetzt werden. Die Medikamentengabe erfolgt somit je nach Auswahl der Pumpe. Der Vorteil der Gasdruckpumpen liegt darin, dass sie im Prinzip unendlich lange genutzt werden können und keine Batterie brauchen. Die Pumpe wird durch das Befüllen wieder neu gespannt und hat damit die Energie für die Entleerung der Füllung.



Abb. 5-9. Implantierbare Pumpe.

Außerdem haben die Pumpen den Vorteil des räumlich besseren Verhältnisses zwischen Antrieb und Medikamentenreservoir. Sie sind i. d. R. kleiner und leichter herzustellen. Ein Nachteil ist, dass die Infusionsgeschwindigkeit nicht von außen einstellbar ist. Außerdem erfordert das wiederholte Befüllen der Pumpe hohe Sorgfalt und Erfahrung.

Elektrische Pumpen: Es gibt auch elektrische implantierbare Pumpen, die den Vorteil haben, dass sie nicht nur mit einer konstanten Fördergeschwindigkeit arbeiten, wie die Gasdruckpumpen, sondern mit den Medikamenten sogar Tagesprofile fahren können.

Hier erfolgt die Infusion nach Parametern, die vor der Implantation eingestellt wurden. Der Antrieb erfolgt typischerweise über peristaltische Rollenpumpen im Miniaturformat. Die nötige Energie für die Steuerung und den Motor der Pumpe liefert eine Batterie. Die Steuerung der Flussrate erfolgt über einen Mikroprozessor und kann anhand verschiedener Parameter eingestellt und verändert werden. Viele Pumpen enthalten bereits vorprogrammierte Parameter für bestimmte Medikamente.

Desorption tritt häufig bei Additiven in Kunststoffen wie Antioxidantien, Farbstoffen, Weichmachern und Stabilisatoren auf. Die Packmittel werden dann spröde bzw. verfärben sich. Hierzu gibt es im Arzneibuch die wichtige Forderung, dass Materialien keine Substanzen abgeben dürfen, die in Art und Menge gesundheitsschädlich sind wie z. B. Additive, Monomere oder Weichmacher in Kunststoffen. Strengste Auflagen gelten v. a. bei Blutprodukten.

7.3 Die Interaktion zwischen Arzneimittel und Primärpackmittel bei verschiedenen Arzneiformen

Mögliche Instabilitäten sind auch abhängig von der Arzneiform. Tabelle 7-1 aus der Note for Guidance on Industry Container Closure Systems [3] zeigt den Einfluss der Verpackung in Abhängigkeit von der Anwendung und der Arzneiform.

Tab. 7-1. Relevanz von Packmittelinteraktionen im Zusammenhang mit der Art der Anwendung.

| Relevanz im Zusammenhang mit der Art der Anwendung | Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung zwischen Komponenten des Verpackungsmaterials und der Darreichungsform | | |
|--|---|---|---|
| | Hoch | Mittel | Gering |
| Höchste | Zubereitungen zur Inhalation, Infusion oder Injektion | Sterile Pulver zur Herstellung von Injektions-/ Infusionszubereitungen, Pulver zur Inhalation | |
| Hohe | Flüssige und halb-feste Zubereitungen an Auge und Nase, transdermale Pflaster | | |
| Geringe | Flüssige und halb-feste Zubereitungen zur Anwendung auf der Haut bzw. zum Einnehmen oder zur Anwendung in der Mundhöhle | Pulver zum Einnehmen oder zur Anwendung auf der Haut | Tabletten, Weich- und Hartkapseln zum Einnehmen |

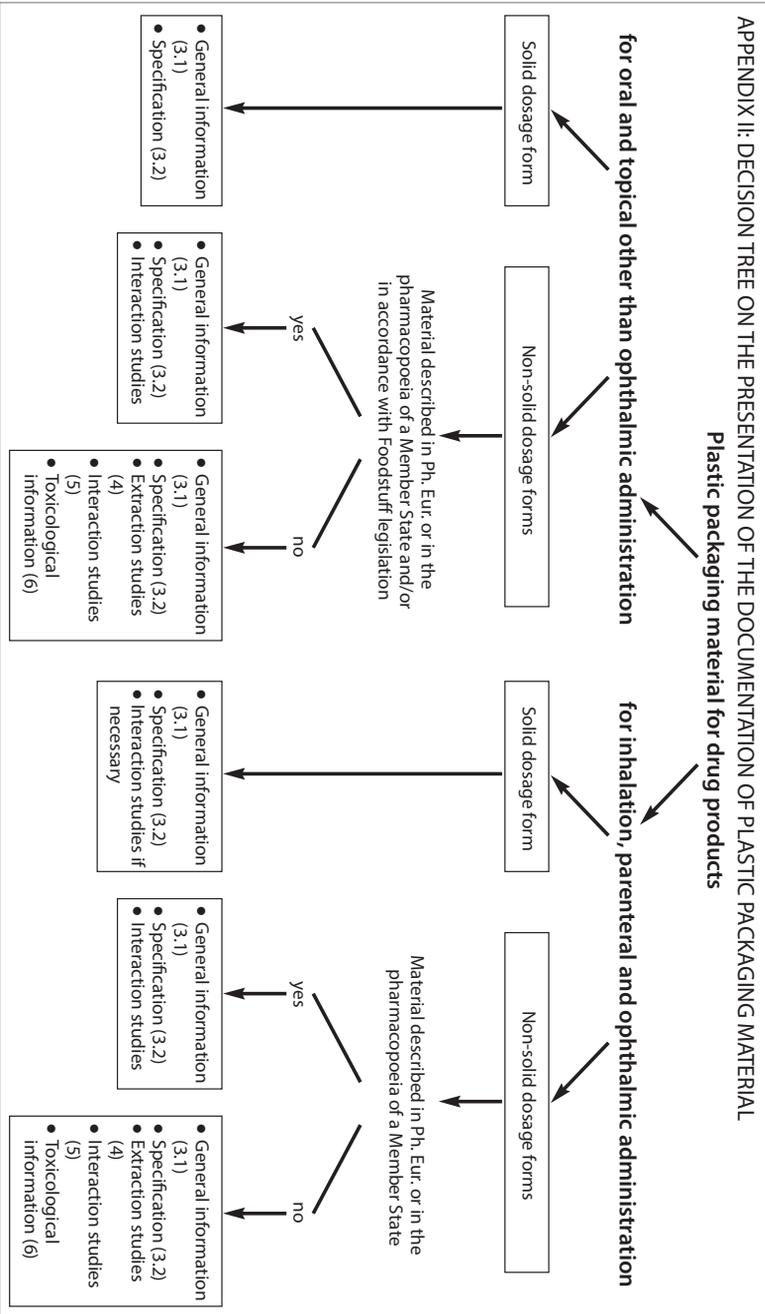


Abb. 7-3. Anhang II der Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials. Anhang II geht auf unterschiedliche pharmazeutische Formen ein und die Art der Anwendung (topisch, parenteral, oral).