

Regulatory Affairs

Die unterschätzte Rolle der Primärpackmittel

Dem Bereich Regulatory Affairs kommt vor dem Hintergrund immer komplexerer, kostspieliger Produkte und Herstellungsketten, restriktiver Branchenvorgaben und unterschiedlicher Regularien eine immer größere Bedeutung zu. Für Hersteller wird es im Gegenzug immer wichtiger, mit einem Partner zusammenzuarbeiten, der sich sowohl in der Primärpackmittelproduktion als auch in regulatorischen Anforderungen bestens auskennt.

Primärpackmittel stehen entweder in unmittelbarem Kontakt zu Lebensmitteln, Arzneimitteln oder Medizinprodukten bzw. könnten mit ihnen in Kontakt kommen – und müssen sich dementsprechend strikten Regularien unterwerfen. Dabei sind die Bestimmungen genauso vielfältig wie die Verpackungen selbst. Das Ziel jedoch ist für alle Beteiligten – vom Hersteller über die Zulassungsbehörden bis hin zum Packmittelproduzenten – gleich: Im Zentrum aller Bemühungen stehen Sicherheit, Qualität, Funktion und Kompatibilität. Wer sich auf die Entwicklung von Primärpackmitteln spezialisiert hat, sollte deshalb zunächst wissen, für welchen Zweck und für welches Endprodukt die Verpackung vorgesehen ist. Denn ein Packmittel, das für ein bestimmtes Lebens- oder Nahrungsergänzungsmittel perfekt passt, ist nicht automatisch für einen anderen pharmazeutischen Inhalt geeignet.

Regulatory Affairs – eine wichtige Kompetenz

Was also braucht ein Hersteller von Lebensmitteln, Arzneimitteln oder Medizinprodukten, um sein Produkt mitsamt Primärverpackung richtlinienkonform und sicher in den Markt zu bringen? Zunächst braucht er bei der Wahl und Herstellung der Primärverpackung einen Partner, der spezielle Expertise in den vielfältigen Regularien für die unterschiedlichen Verabreichungsformen und Anwendungsfälle besitzt sowie in der Lage ist, sichere Lösungen zu entwickeln.

Genau das ist die Aufgabe des Bereiches Regulatory Affairs: Er muss sicherstellen, dass alle verwendeten Materialien die geforderten Regularien erfüllen, die erforderlichen Grenzwerte eingehalten werden und dies durchgängig dokumentiert ist – von unterschiedlichen Verordnungen für Lebensmittelbedarfsgegenstände über pharmazeutische Pharmakopöen bis hin zu Drug Master Files der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA). Primärpack-

mittelhersteller, die eine Regulatory Affairs Abteilung eingerichtet haben, bieten ihren Kunden, also Herstellern von Lebensmitteln, Arzneimitteln und medizinischen Produkten, einen enormen Mehrwert: Sie erhalten nicht nur eine maßgeschneiderte Verpackung, sondern können sich auch darauf verlassen, dass sämtliche Materialien den geltenden Richtlinien entsprechen.

Die Übereinstimmung mit den Regularien wird den Kunden in Form einer Konformitätserklärung bzw. Unbedenklichkeitsbestätigung ausgehändigt. Dort sind sämtliche für die verwendeten Rohmaterialien zutreffende Regularien aufgelistet. Zudem werden alle Unbedenklichkeitsbescheinigungen der Lieferanten in einer Datenbank gepflegt und aktualisiert, sodass diese jederzeit zur Verfügung gestellt werden können.

Lebensmittelbedarfsgegenstände



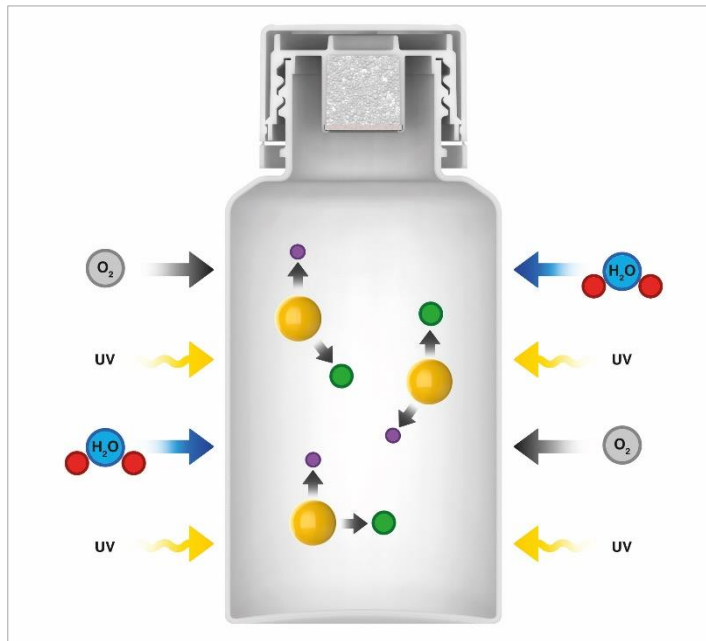
Primärpackmittel für Lebensmittel fallen unter den Begriff „Lebensmittelbedarfsgegenstände“ und sind Gegenstände des täglichen Bedarfs, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen, wie beispielsweise Kunststoffröhren für Nahrungsergänzungsmittel. Sie dürfen keine Inhaltsstoffe oder Bestandteile an Lebensmittel abgeben, die die Gesundheit der Konsumenten beeinträchtigen könnten.

Ferner dürfen sie weder zu einer unverträglichen Veränderung des Lebensmittels führen noch dieses geruchlich oder geschmacklich beeinträchtigen. Entsprechend sind Lebensmittelbedarfsgegenstände unter Einhaltung der guten Herstellungspraxis (GMP) herzustellen, wie die Verordnung (EG) Nr. 2023/2006 vorgibt.

Die allgemeinen Anforderungen an die Sicherheit von Lebensmittelbedarfsgegenständen sind in der Verordnung (EG) Nr. 1935/2004 sowie national im Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch und der Bedarfsgegenständeverordnung festgehalten. Für Primärpackmittelhersteller aus Kunststoff ist die Verordnung (EU) Nr. 10/2011 ausschlaggebend. Diese enthält u.a. ein Verzeichnis zugelassener Zusatzstoffe. Um sicherzustellen, dass die Lebensmittelkontaktmaterialien kein Gesundheitsrisiko darstellen, sind zudem Grenzwerte festgelegt. Die Aufnahme

von Stoffen in das Verzeichnis setzt eine umfassende gesundheitliche Bewertung durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) voraus.

Primärpackmittel in der Pharmaindustrie



Bei der Entwicklung pharmazeutischer Produkte spielen Primärpackmittel eine bedeutende, aber oftmals unterschätzte Rolle: Sie werden als Bestandteil des Arzneimittels gesehen und unterliegen deshalb besonderen Anforderungen. Neben dem Wirkstoff und der Formulierung beeinflusst auch die Verpackung, allen voran die Primärverpackung, die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels. Dies verdeutlichen die vielfältigen

Anforderungen des Europäischen Arzneimittelbuchs an Arzneimittel und Medizinprodukte sowie die detaillierte Charakterisierung, die ein Hersteller bei der Zulassung eines neuen Medikaments vorlegen muss. Die regulatorischen Grundlagen für pharmazeutische Packmittel resultieren aus vielen Gesetzen und Richtlinien. In jeder Richtlinie zur Arzneimittelentwicklung, -herstellung und -prüfung sind auch Informationen zu den Anforderungen an das Primärpackmittel dargelegt. Das macht die Situation insgesamt sehr komplex.

Vorrangig übernehmen Primärpackmittel eine Schutzfunktion, indem sie die Arzneimittel vor dem Wirkverlust aufgrund von Oxidation oder Lichteinwirkung sowie mikrobieller Kontamination bewahren. Eine Wechselwirkung zwischen Verpackung und Medikament, die wesentliche Eigenschaften der Verpackung oder des Produkts verändern, ist nicht zulässig. So dürfen die verwendeten Verpackungsmaterialien keine toxikologisch relevanten Substanzen wie etwa Bisphenol A, Kanzerogene oder mutagene Substanzen in die Formulierung abgeben, was der Arzneimittelhersteller bei der Zulassung eines neuen Medikaments nachweisen muss. Erfüllt die Primärverpackung neben der Behältnisfunktion weitere Aufgaben wie z.B. die Dosierung, müssen diese bis zum Ende der Haltbarkeit des Medikaments gewährleistet sein.

Arzneimittel, Medizinprodukte und Kombinationen

Um die zutreffenden Regularien zu bestimmen, ist eine Unterscheidung zwischen Arzneimittel und Medizinprodukt wichtig, doch leider nicht immer offensichtlich. Im Gegensatz zu Arzneimitteln (AM, gemäß Verordnung 2001/83/EC), die pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch wirken, erreichen Medizinprodukte (MDR, gemäß Verordnung 2017/745) ihre bestimmungsgemäße Hauptwirkung primär auf physikalischem Weg. Sie kommen typischerweise zur Anwendung, wenn Arzneimittel allein den gewünschten Effekt nicht erzielen können. Dazu gehören neben Herzschrittmachern beispielsweise auch Implantate, Produkte zur Injektion, Transfusion und Dialyse genauso wie humanmedizinische Instrumente, Dentalprodukte, Verbandstoffe und Labordiagnostika. Darüber hinaus gibt es auch Kombinationen aus Arzneimitteln und medizinischem Gerät, beispielsweise Inhalatoren für Asthma-Patienten oder Adrenalin-Injektoren für die Behandlung von Anaphylaxie. Entsprechend ihrer Verabreichung und Wirkung unterliegen sie anderen Regularien als klassische Arzneimittel.

Pharmakopöen – richtungsweisende Regeln

Eine Pharmakopöe ist eine Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung und Bezeichnung von Arzneimitteln und die bei ihrer Herstellung und Prüfung verwendeten Stoffe, Materialien und Methoden. Besondere Relevanz haben dabei die U.S. Pharmacopoeial Convention (USP) sowie die European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). Diese beinhalten beispielsweise spezielle Testmethoden für Kunststoffe (USP, Ph.Eur.) und Trockenmittel (USP).

Für die Entwicklung von Primärpackmitteln aus Kunststoff gibt es eine spezielle europäische Richtlinie (CPMP/QWP/4359/03), die zwischen festen und flüssigen, sowie zwischen oralen, topischen, ophthalmischen, inhalativen und parenteralen Darreichungsformen unterscheidet. Je nach Darreichungsform sind bestimmte Angaben oder Tests erforderlich. Insbesondere bei nicht-festen Darreichungsformen für parenterale oder inhalative Anwendungen sind die Prüfanforderungen der Arzneibücher viel umfangreicher und strenger als für feste Arzneiformen zur oralen Anwendung. Die USP stellt darüber hinaus noch zusätzliche Anforderungen an die biologische Reaktivität von polymeren Primärpackmittelkomponenten.

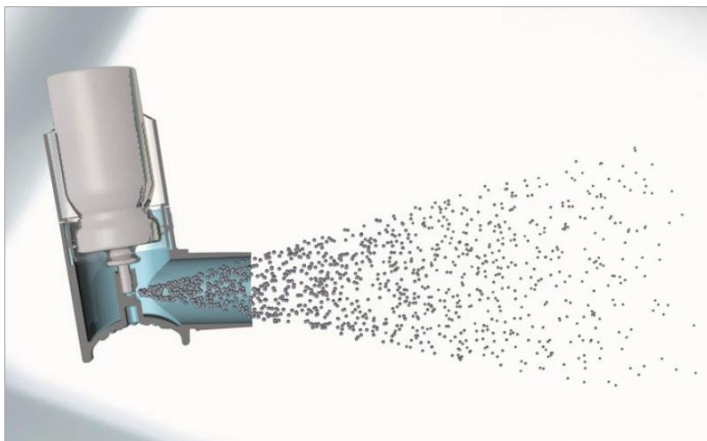
Drug Master Files – nicht verpflichtend, aber ausschlaggebend

Gerade in der Pharmabranche ist die Pflege und Aufrechterhaltung der Drug Master Files (DMF) besonders wichtig. Dabei geht es um ein bei der amerikanischen FDA eingereichtes Schriftstück, in dem die pharmazeutische Herstellung und Qualitätssicherung von Arznei-

stoffen gegenüber der FDA zum Zwecke der Arzneimittelzulassung dokumentiert werden kann. In einem DMF Type III beispielsweise können vertrauliche Informationen speziell für Primärpackmittel hinterlegt werden. Nach Ausstellung des Letter of Authorization (LoA) durch den DMF-Inhaber hat die FDA als Drittpartei die Möglichkeit, diesen einzusehen und den entsprechenden Inhalt zu prüfen.

Die Erstellung eines DMF ist zwar nicht gesetzlich verpflichtend. Sie ist aber von hoher Relevanz für weltweit agierende Unternehmen, da das Dokument für sämtliche Arzneimittel benötigt wird, die im US-amerikanischen Markt eine Zulassung erhalten sollen. Die Erstellung ist sehr aufwendig. Ihr Hauptzweck besteht darin, geistiges Eigentum, etwa in Bezug auf das Herstellungsverfahren, zugunsten des DMF-Inhabers zu schützen. Entsprechend sollten sich mit der Herstellung des Primärpackmittels betraute Partner nicht nur mit dem Thema DMF auskennen und auf die entsprechende Expertise zurückgreifen können, sondern auch alle für die Verpackung von Arzneimitteln relevanten Standardprodukte, die in den USA registriert werden sollen, in DMFs Typ III bei der FDA hinterlegen und regelmäßig aktualisieren.

Regulatory Affairs am Beispiel MDI-Behälter



Die ganze Komplexität der für Primärverpackungen zu berücksichtigenden Regularien lässt sich gut an einem Beispiel illustrieren: Ein Dosieraerosol Inhalator (metered dose inhaler, MDI) ist eine Vorrichtung zur Abgabe von Medizin direkt in die Lunge. Er besteht aus einer unter Druck stehenden Kartusche, die eine

Lösung oder Suspension des Wirkstoffes enthält. Freigesetzt wird der Wirkstoff durch ein Treibgas. Die Kartusche ist in einem Kunststoff-Gehäuse verankert, das wiederum mit einem Mundstück verbunden ist. Wenn die Kartusche nach unten gedrückt wird, gibt ein Ventil eine festgelegte Dosis des Wirkstoffes in einem definierten feinen Nebel ab. Dieser wird über das Mundstück in die Lunge inhaliert.

Aus regulatorischer Sicht muss bei einem MDI-Inhalator unterschieden werden, ob dieser (für die einmalige Verwendung) vormontiert angeboten wird, oder ob die Kunststoffhalterung der

Kartusche, die das Arzneimittel enthält, beige packt ist. Im ersten Fall handelt es sich um eine fixe Kombination Arzneimittel/Medizinprodukt, die nach den Vorgaben der neuen MedizinproduktVO (MDR) 2017/745 als Arzneimittel betrachtet wird.

Tatsächlich ist der Begriff „Kombinationsprodukt“ in der EU nicht rechtlich definiert. Hier wird unterschieden zwischen

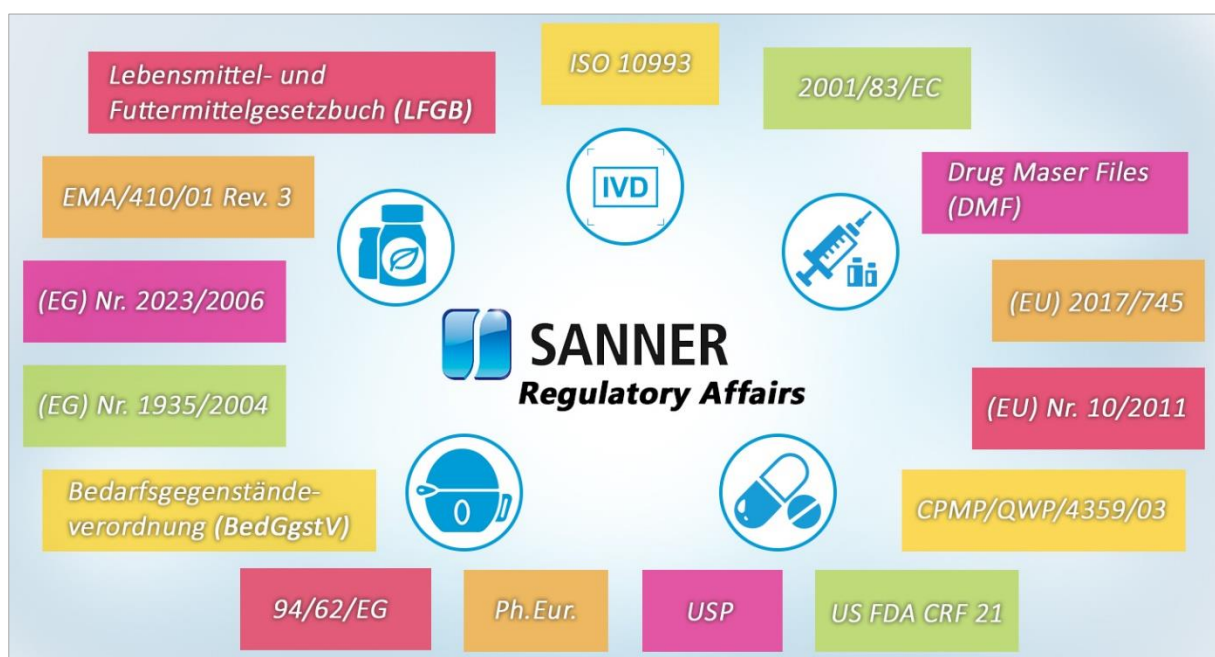
1. einem Medizinprodukt, das einen ergänzenden Stoff enthält, der ein Arzneimittel oder ein Derivat aus menschlichem Blut oder Blutplasma darstellt, und
2. einem Produkt, das dazu bestimmt ist, ein Arzneimittel abzugeben, bei dem Produkt und Arzneimittel ein miteinander verbundenes Produkt bilden, das ausschließlich zur Verwendung in dieser Verbindung bestimmt ist.

Für unser Beispiel bedeutet dies, dass die Beurteilung im Rahmen der Arzneimittelzulassung durchgeführt wird. Das impliziert unter anderem, dass alle Testergebnisse nach ISO 10993 in der Zulassungsdokumentation vorliegen müssen. Diese Norm ist vor allem für Hersteller von Medizinprodukten sowie Prüflaboratorien relevant – mit dem Ziel, die biologische Verträglichkeit der eingesetzten Materialien mit dem Körper zu bewerten. Somit werden nicht nur Produkte, sondern auch Ausgangsstoffe zur Herstellung von Medizinprodukten und Arzneimitteln untersucht. Entsprechend gilt es, bei der Auswahl der Rohmaterialien darauf zu achten, dass diese bereits eine Stellungnahme zur Verwendung in Medizinprodukten sowie einen Testbericht zur ISO 10993 besitzen. Eine CE-Kennzeichnung der Medizinproduktkomponenten ist in diesem Fall nicht erforderlich.

Da der Inhalator regulatorisch als Arzneimittel zu betrachten ist (siehe Punkt 2 oben), kommen hier USP und Ph.Eur. zum Tragen, d.h. die verwendeten Materialien sollten eine Bestätigung der relevanten Kapitel enthalten. Bei Primärpackmitteln für parenterale und inhalative Zubereitungen sollten zudem ausschließlich Materialien der USP „class VI“ (strengste Kompatibilitäts-Klasse) eingesetzt werden.

Primärpackmittel – viel mehr als ein Behältnis

Das Beispiel des MDI-Behälters zeigt eindrücklich, dass Primärpackmittel sehr viel mehr sind als ein Behältnis für eine bestimmte Formulierung. Es zeigt auch, welcher Aufwand sich hinter der Zulassung eines Pharmazeutikums verbergen kann. Es reicht längst nicht mehr aus, die im Arzneimittel selbst enthaltenen Stoffe genau zu prüfen und ihre Konformität zu belegen. Der Primärverpackung kommt eine immer wichtigere Rolle zu, die entsprechende Expertise und Erfahrung voraussetzt. Denn Primärverpackungen haben einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf Qualität, Sicherheit, Kompatibilität und Funktion des Produktes.



Die gestiegenen Anforderungen an Produkt und Primärpackmittel ermöglichen und erfordern stetige Innovationen – und vor allem einen Partner, der mit den Regularien vertraut ist. Umso wichtiger ist die Rolle von Regulatory Affairs, sofern sie denn im Unternehmen vorhanden ist. Um diese Rolle auszufüllen, braucht es langjährige Erfahrung in der Entwicklung und Herstellung von Primärverpackungen für Lebensmittel, Arzneimittel und medizinische Produkte. Ebenso bedarf es fundierte Kenntnisse von und Erfahrung mit den unterschiedlichen Regularien. Eine laufende Aktualisierung der benötigten DMF sollte genauso selbstverständlich sein wie die Beratung hinsichtlich Regulatory Affairs von Beginn einer Verpackungsentwicklung an. Nur so kann eine effiziente Umsetzung zur beidseitigen Zufriedenheit gewährleistet werden.

Die Autorin



Dr. sc. nat. Antje Caelers
Regulatory Affairs Manager
Sanner GmbH
a.caelers@sanner-group.com

Über die Sanner GmbH

Die Sanner GmbH mit Sitz im südhessischen Bensheim ist ein 1894 gegründetes Familienunternehmen in mittlerweile vierter Generation. Sanner entwickelt und produziert hochwertige Kunststoffverpackungen und Komponenten für Pharma, Medizintechnik, Diagnostik und Healthcareprodukte. Der Verpackungshersteller ist Weltmarktführer für Trockenmittelverschlüsse und Brausetablettenverpackungen. Jahr für Jahr entstehen so über zwei Milliarden Kunststoffteile für Standard- und kundenindividuelle Verpackungslösungen. Heute erwirtschaften 550 Mitarbeiter in Deutschland, China, Indonesien, Indien, Ungarn, Frankreich und den USA einen Umsatz von rund 81 Millionen Euro (2018). Mehr über Sanner erfahren Sie unter www.sanner-group.com.