Weißbuch

Sicherheits- und Originalitäts-sicherungssysteme

Von Dr. Huw Kidwell

CurTec

Über dieses Weißbuch

CurTec International bietet Verpackungen und Verpackungs-Know-how für die Anwendung in Industrie und Vertrieb für die Pharma-, Spezialchemie- und andere Industrien.

Wir sind davon überzeugt, dass wir einen entscheidenden Mehrwert durch Qualität, Funktionalität, Anwenderfreundlichkeit und Design liefern. Bei CurTec geht der Mehrwert über das tatsächliche Produkt hinaus. Die Auswahl oder Entwicklung der optimalen Verpackung für Ihr Produkt erfordert ein umfassendes Verständnis für Ihre gesamte Lieferkette.

Wir hoffen, dass wir mit der Veröffentlichung dieser Serie von White Papers zum Thema Verpackung einen kleinen aber bedeutenden Beitrag zu Ihren dringendsten Verpackungsproblemen leisten können.

Ihr CurTec-Team

Inhaltsverzeichnis

Einleitung > 2

Sicherheits- und Originalitätssicherungssysteme > 3
- Medikamentensicherheit > 4
- Bulkverpackungen schützen > 4
- Mehrstufige Sicherheitsbarrieren > 5
- Verpackungsanweisungen > 5
- Sendungsverfolgung mit RFID-Technik > 6
- Bibliografie > 8

Sicherheits- und Originalitäts-sicherungssysteme

Produktintegrität ist ein besonders wichtiges Thema, da Arzneimittel komplexer, empfindlicher und empfindlicher gegenüber äußeren Einflüssen werden. Der Schutz der Integrität von Arzneimitteln ist auf allen Ebenen wichtig. Die integrale Sicherheit der Lieferkette ist nicht nur für Hersteller, sondern auch für Forschungseinrichtungen und Endverbraucher von entscheidender Bedeutung.

Ein kompromittiertes pharmazeutisches Produkt oder ein pharmazeutischer Wirkstoff kann die Gesundheit beeinträchtigen oder selbst lebensgefährlich sein. Zu den bekannten Fällen aus diesem Bereich gehören mehrere Todesfälle in den 90er Jahren in den USA infolge der Einnahme gefälschten Gentamicins sowie mindestens zwei Todesfälle in China Anfang 2009 nach der Einnahme gefälschter Diabetesmedikamente.

Aktuelle Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehen davon aus, dass es sich bei bis zu 10 Prozent der weltweit verkauften Medikamente um Fälschungen handelt. [(1)] Außerdem sind pharmazeutische Produkte, Zwischenprodukte und pharmazeutische Wirkstoffe häufig temperatur-, feuchtigkeits- und luftempfindlich und müssen bei Transport und Lagerung ständig überwacht werden. Der lückenlose Nachweis der Integrität während des Transports ist eine entscheidende Voraussetzung für die behördliche Zulassung und die Qualitätskontrolle.

„Aktuelle Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehen davon aus, dass es sich bei bis zu 10 Prozent der weltweit verkauften Medikamente um Fälschungen handelt.“

Medikamentensicherheit

In der pharmazeutischen Industrie haben sich viele Maßnahmen zur Gewährleistung der Integrität ausgabefertiger Arzneiformen wie Tabletten und Kapseln in Blisterpackungen und originalitätsgesicherten Behältern etabliert. Angewandte Maßnahmen sind das RFID-Tagging häufig gefälschter Medikamente wie Viagra, OxyContin und des AIDS-Medikaments Trizivir, der Einsatz von DNA-Codes für Krebsmedikamente (2003 von Bristol-Myers Squibb eingeführt), das Beifügen geringster Spuren von Markierungssubstanzen zu Medikamenten, das Aufdrucken verschlüsselter Daten auf Verpackungen und die Verwendung spezieller Druckfarben, die nur bei Bestrahlung mit bestimmten Wellenlängen sichtbar werden. Der Kongress der USA hat außerdem ein Gesetz verabschiedet, das ab 2010 für alle verschreibungspflichtigen Medikamente den Einsatz von Verpackungen mit RFID-Tags vorschreibt [(1)].

Bulkverpackungen schützen

In diesem Artikel untersuchen wir technische Möglichkeiten und Innovationen zum Schutz von Arzneistoff-Bulkverpackungen während des Herstellungsprozesses. Bulkverpackungen sind in vielen verschiedenen Formen und Größen und aus verschiedenen Materialien verfügbar – von nestbaren Polymerbehältern mit Schraub- oder Aufsteckdeckeln bis zu großen Stahlfässern. Die Wahl des Behälters hängt von Menge und Form des zu transportierenden Materials ab, von der Kapazität des Behälters und von den Anforderungen an Sicherheit und Sauberkeit bzw. Reinheit. Die erste Sicherheitsbarriere ist der primäre Verschluss: der Deckel, der mit einem Band, mit Metallklammern, einem Safe Seal-Etikett oder einer Schrumpfverpackung verschlossen gehalten wird (es kann auch ein Kompaktsiegel eingesetzt werden, wobei der Deckel an die Verpackung durch einen Abreißring befestigt wird). Die erste Sicherheitsbarriere soll verhindern, dass der Deckel versehentlich abgenommen oder sogar vorsätzlich geöffnet wird, um den Behälterinhalt unbemerkt zu manipulieren. Diese Sicherheitsbarriere gilt jedoch inzwischen als unzureichend. In einem bekannten Fall aus der Nahrungsmittelindustrie wurden Deckel von Babynahrung unbemerkt geöffnet und anschließend wieder verschlossen. Um die Integrität der betroffenen Verpackung zu verbessern, wurde ein Überziehetikett eingeführt.

Kompaktsiegel sind eine geeignete Maßnahme für den Schutz von Kunststoffbehältern mit Chemikalien oder Medikamenten. Mit solchen Siegeln werden Deckel und Behälter verplombt. Das Öffnen der Behälter ist nur durch Zerschneiden der Siegelstreifen möglich.

Kompaktsiegel sind meist Kunststoff- oder Metallstreifen, die Kabelbindern ähneln und nicht ohne Zerschneiden des Streifens geöffnet werden können. Durch fortlaufende Nummerierung oder mit Barcodes lässt sich bei diesen Siegeln das Sicherheitsniveau bei Audits und bei der Warenannahme erhöhen. Safe Seal-

Etiketten sind mehrschichtige Klebebänder, die über Deckel und Behälter geklebt werden. Versuche zum Entfernen der Etiketten führen zur Beschädigung des Klebebands. Auch wenn versucht wird, Etiketten dieser Art besonders vorsichtig abzuziehen, gibt eine der Schichten des Klebebands die Aufschrift „VOID“ frei.

Die „Tylenol-Morde“ in den USA wurden von den Arznei- und Nahrungsmittelherstellern als Warnsignal wahrgenommen. Als Konsequenz wurden Siegelstreifen um Schraubverschlüsse und Siegelfolien im Inneren von Verpackungen eingeführt, um das Manipulieren von Produkten zu verhindern.

Die zweite Sicherheitsbarriere, zum Beispiel in Form einer Innenfolie oder einer Polymerschicht, die auf der Behälterkante befestigt ist, hat zwei Aufgaben. Erstens wird der Arzneistoff dicht eingeschlossen und kann nicht ohne Weiteres verschüttet werden. Gleichzeitig kann die Substanz unter einer Schutzgasatmosphäre verpackt werden und ist so während des Transports vor Oxidations- und Zersetzungsprozessen geschützt. Zweitens lassen sich Manipulationsversuche anhand der geöffneten Versiegelung der Behälterkante sofort aufdecken.

Mehrstufige Sicherheitsbarrieren

Nachdem wir verschiedene Verschluss-„Szenarios“ für unterschiedliche Behälter betrachtet haben und davon ausgehen, dass die Verschlüsse das Verschütten von Behälterinhalten ausschließen, können wir uns den technischen Lösungen zuwenden, die eine Manipulation der Behälterinhalte verhindern sollen. Häufig werden mehrere Sicherheits-„Schichten“ bzw. redundante Indikatoren eingesetzt, da einzelne Barrieren und Maßnahmen keine ausreichende Manipulationssicherheit bieten. Mehrstufige Systeme können Manipulationsversuche erheblich erschweren – unter Umständen so stark, dass sich eine Manipulation nicht mehr lohnt.

Sekundäre Verschlussfolien sind eine äußerst wirksame Maßnahme für die Originalitätssicherung. Sie werden generell als Schutz vor Verunreinigungen eingesetzt. Für diesen Zweck sind unterschiedlichste Materialien verfügbar, die Behälter zuverlässig gegen Feuchtigkeit und Sauerstoff abdichten, zum Beispiel Mehrschichtfolien, abziehbare Blisterfolien, Kalt- und Heißsiegelfolien. Bei der Auswahl des Versiegelungsmaterials muss darauf geachtet werden, dass keine kontaminierenden Wechselwirkungen mit dem Behälterinhalt auftreten. Auch die eingesetzten Klebstoffe müssen inert sein und dürfen das Produkt nicht verunreinigen. Mehrschichtsiegelfolien bestehen meist aus einer Metallschicht (Aluminium zur Stabilisierung), einer gasundurchlässigen Dichtungskomponente wie EvOH (Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer) und einer Schicht aus wasserabweisendem Polypropylen. Manche Siegel bestehen lediglich aus einer Metallfolie, die ohne Klebstoff auf die Behälteröffnung gepresst wird. Dieses System hat den Vorteil, dass es ohne Klebstoff auskommt. Beim Versiegeln kommt

es außerdem nicht zum Zurückfedern des Materials. Allerdings lässt sich eine auf diese Weise aufgebrachte Folie leicht abnehmen und ersetzen. Als zusätzliche Schutzmaßnahme könnte die Folie aber mit einem Logo oder Barcode bedruckt werden.

„Häufig werden mehrere Sicherheits-„Schichten“ bzw. redundante Indikatoren eingesetzt, da einzelne Barrieren und Maßnahmen keine ausreichende Manipulationssicherheit bieten. Mehrstufige Systeme können Manipulationsversuche erheblich erschweren“

Viele Verschlussfolien sind komplexer als es auf den ersten Blick scheint. Wenn ein abziehbares Siegel geöffnet wird, ist in den meisten Fällen sofort erkennbar, dass Behälter und Inhalt manipuliert wurden. Das Ersetzen eines gebrochenen Siegels ist sehr schwierig. Ein großes deutsches Verarbeitungsunternehmen hat diese Strategie weiterentwickelt und stellt eine glatte Metallfolie her, auf die eine silberne Sicherheitsfolie mit aufgeprägtem Hologramm laminiert ist. Wenn dieses Etikett abgezogen wird, erscheint eine zuvor absolut unsichtbare „VOID“-Aufschrift, die anzeigt, dass das Siegel geöffnet wurde. Einige Klebeversiegelungen enthalten eine abziehbare Trockenstoffschicht über der Klebstoffschicht, die ein erneutes Aufkleben des Siegels unmöglich macht.

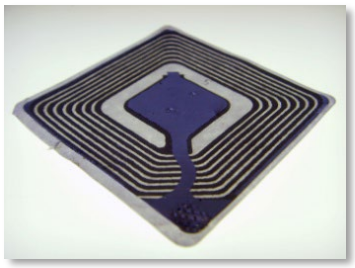
Plomben sind als Manipulationsnachweis beliebt, da sie sofort Manipulationen wie Risse oder Schnitte aufweisen. Was bei diesem System ein Problem sein kann, ist das "Abziehen" des Etiketts, um es später wieder anzubringen. Dieses Problem wurde durch die Einführung spezieller weichklebender Mehrschichtstrukturen gelöst. Wenn diese entfernt werden, wird eine Benachrichtigung angezeigt. Die Komplexität eines einzigartigen Firmenhologramms kann auch zeigen, ob ein Produkt echt ist oder nicht.

Die Siegel oder die Behälter können auch Barcodes oder Chargennummern enthalten, die durch Laser-Ätzung oder unlösbaren Tintenstrahldruck aufgebracht werden und zusätzlichen Schutz gegen Fälschungen und Manipulationen bieten. Durch einfaches Scannen an beiden Enden der Lieferkette kann die Inventarliste mit dem Ladungsverzeichnis und dem tatsächlichen Bestand verglichen werden. So lässt sich leicht herausfinden, ob Mengen und Kennzeichnungen der Behälter übereinstimmen. Dies ist ein unabdingbarer Schritt zur Einhaltung der Good Manufacturing Practice (GMP) für pharmazeutische Unternehmen, da Reinheit und Ursprung sämtlicher verwendeten Substanzen belegt werden müssen, bevor diese in den Produktionsprozess eingeführt werden.

Sendungsverfolgung mit RFID-Technik

Verfolgung und Ursprungsnachweis für pharmazeutische Produkte werden immer wichtiger, insbesondere im Zusammenhang mit der fortschreitenden Entwicklung der RFID-Technik (Radio Frequency Identification) und der sinkenden Preise in diesem Bereich. RFID-Transponder können inzwischen als Aufkleber geliefert werden. Mit speziellen leitfähigen Tinten lassen sie sich sogar direkt auf Behälter

drucken. Für die Gewährleistung der Integrität von Lieferketten werden Sendungsverfolgungslösungen mit RFID, 2D-Matrix-Barcodes und DNA-Codes eingesetzt. Die liefernden Unternehmen sind damit in der Lage, die Integrität von Arzneistoffen und pharmazeutischen Produkten aus der Ferne zu überwachen und zu schützen. Technische Lösungen ermöglichen die lückenlose Echtzeitüberwachung der Produktumgebung mit versteckten Verfolgungsgeräten, die bei Bedarf auch in Behälter eingegossen werden können.



RFID ist eine Technologie, die von einer Reihe international operierender Unternehmen mit komplexen Logistikanforderungen mit großer Begeisterung getestet und eingeführt wurde. Auf RFID-„Chips" können deutlich größere Datenmengen gespeichert werden, aber es bestehen Probleme bei der Sicherheit dieser Daten. Außerdem wird von potenziellen Problemen beim Erkennen/Scannen von RFID-Chips durch Flüssigkeiten hindurch berichtet, da Flüssigkeiten abschirmende Wirkung haben können.

Die Verfolgungsgeräte können präzise Produktdaten wie Ort, Temperatur, Stöße, Feuchtigkeit, Erschütterungen und Druck aufzeichnen und an einen Webdienst melden, der vom Hersteller überwacht wird. Für alle aufgezeichneten Parameter lassen sich Schwellenwerte definieren, die eine genaue Aufzeichnung der Transportbedingungen sicherstellen. Wenn ein Produkt einem plötzlichem Druckabfall oder Temperaturanstieg ausgesetzt ist, wird dies vom Verfolgungsgerät an den Überwachungscomputer gemeldet, der gegebenenfalls Warnungen per E-Mail oder SMS verschickt. Mit diesem System lässt sich der genaue Transportweg wertvoller Medikamente und Arzneistoffe verfolgen, die besonderen Risiken ausgesetzt sind. Für die Sendungsverfolgung sollten mehrere Techniken parallel eingesetzt werden, abhängig von der erforderlichen Sicherheitsstufe und vom verfügbaren Budget:

- Mit Seriennummern in Barcodes lassen sich Produkte besonders leicht eindeutig kennzeichnen.
- Wenn weitere Informationen übermittelt werden sollen, können 2D-Matrix-Barcodes eingesetzt werden. Auf kleinster Fläche lassen sich damit sehr viele Daten verschlüsseln, zum Beispiel Los- und Chargennummern, Angaben zur Produktkonfiguration, Herstellungszeit und Herstellungsort.
- Noch mehr Daten können in RFID-Smartlabels gespeichert werden. Diese Daten können sogar neu verschlüsselt werden, um die Nachweiskette für das transportierte Produkt zu aktualisieren.
- Das höchste Sicherheitsniveau wird mit dem Elektronischen Produkt-Code (EPC) und RFID-Technik erreicht. Dabei werden unterschiedliche RFID-Verschlüsselungsoptionen mit einem standardisierten Kennzeichnungssystem für die Produktidentifikation kombiniert. EPC ist die am weitesten verbreitete Technik für Sendungsverfolgungssysteme in der pharmazeutischen Industrie.

Eine Reihe verschiedener Systeme kann verwendet werden, um den Schutz wertvoller Arzneimittel, pharmazeutischer Wirkstoffe und chemischer Elemente sicherzustellen. Die Verpackungssicherheit sollte durch geeignete Originalitäts-Sicherungssysteme und -Deckel geschützt werden. Um den bestmöglichen Schutz

zu gewährleisten, müssen Transport und Herkunft der Produkte mithilfe von Barcodes und Track & Trace-Systemen überwacht werden.

Bibliografie

Cheng, M.M. Is the Drugstore Safe? Counterfeit Diabetes Products on the Shelves. J Diabetes Sci Technol. 2009 November; 3(6): 1516–1520.

Über den Author

Dr. Huw Kidwell erziehlte einen Doktortitel in der organischen Chemie und einen Mastergrad in der Polymerchemie. Nachdem er einige Zeit als Wissenschaftler von Naturprodukten bei Molecular Nature Ltd. gearbeitet hatte, begann er als Free-Lancer für eine Vielzahl geschäftst- und technologischorientierten Zeitschriften (Packaging and Converting Intelligence, Packaging News, Soft Drinks International) und Webseiten (Pharmaceutical Technology, Packaging Technology, Chemicals Technology) über Themen zu Verpackungen und Design zu schreiben.

CurTec International
Spoorlaan Noord 92
5121 WX RIJEN
Niederlande

Großbritannien und Irland: +44 20 3514 4624
Nordamerika: +1 864 302 6938
Frankreich: +33 1 84 88 32 32
Deutschland, Österreich und die Schweiz: +49 211 3878 9059
Benelux und alle anderen Länder: +31 88 808 2000

curtec.de@curtec.com

curtec.com