

# REACH: Erzeugnisse nicht unterschätzen

## Aufgaben und Pflichten für Hersteller und Inverkehrbringer

Für Erzeugnisse gibt es unter der REACH-Verordnung einige Pflichten, die zu beachten sind. REACH definiert ein Erzeugnis als „Gegenstand, der bei der Herstellung eine spezifische Form, Oberfläche oder Gestalt erhält, die in größerem Maße als die chemische Zusammensetzung seine Funktion bestimmt“ (Art. 3, Punkt 3).

In den Artikeln 7 und 33 gibt REACH Vorgaben für Stoffe in Erzeugnissen, wenn diese entweder absichtlich freigesetzt werden oder wenn das Erzeugnis Stoffe, die sich auf der Kandidatenliste zur Autorisierung befinden, enthält. Im Folgenden wird auf diese Anforderungen und damit verbundene Probleme eingegangen.

### Besondere Anforderungen

Ein in einem Erzeugnis enthaltener Stoff muss den REACH-Registrierungsprozess durchlaufen, wenn dieser während der bestimmungsgemäßen Verwendung des Erzeugnisses absichtlich freigesetzt wird und seine Gesamtmenge eine Tonne pro Jahr übersteigt (Art. 7(1)). Die Registrierung des Stoffes entfällt für den Hersteller des Erzeugnisses, wenn diese Verwendung durch den Lieferanten des Stoffes bereits registriert wurde.

Des Weiteren müssen Stoffe in Erzeugnissen gemeldet werden, wenn diese Stoffe in die Kandidatenliste zur Autorisierung aufgenommen wurden (Art. 7(2)). Die Meldepflicht an die europäische Chemikalienagentur (ECHA) besteht



Dr. Thomas Berbner,  
Dr. Knoell Consult

im Fall einer in der EU verwendeten Menge des Stoffes im Erzeugnis von mehr als einer Tonne pro Jahr und einer Konzentration von mehr als 0,1% (w/w). Die Meldepflicht entfällt, wenn die Verwendung bereits unter REACH registriert wurde oder die Exposition von Mensch und Umwelt nachweisbar ausgeschlossen werden kann.

Ein Lieferant von Erzeugnissen ist gemäß Artikel 33 der REACH-Verordnung (VO) zur Auskunft verpflichtet, wenn er Erzeugnisse verteilt, die Kandidatenstoffe in Konzentrationen > 0,1% enthalten.

### Definition und Kategorisierung

In der Praxis ist die Definition eines Erzeugnisses sehr komplex:

Erstens wird die Definition von der ECHA anders interpretiert als von verschiedenen Mitgliedsstaaten: Für die ECHA ist ein zusammengesetztes Erzeugnis ein einzelnes Erzeugnis und die verwendeten „Einzelzeugnisse“ gelten als Komponenten des Gesamtzeugnisses. Für einige Mitgliedsstaaten sind dagegen alle Einzelzeugnisse Erzeugnisse im Sinne der gesetzlichen Definition und somit einzeln zu betrachten.

Zweitens erweisen sich manche Erzeugnisse bei einer genaueren Betrachtung nicht mehr als reine Erzeugnisse, sondern stellen eine Kombination aus Stoff/Mischung

und Erzeugnis dar (z.B. Tintenpatrone für Drucker). In anderen Fällen ist umstritten, ob es sich überhaupt um Erzeugnisse im Sinne der Definition handelt (z.B. Kerzen).

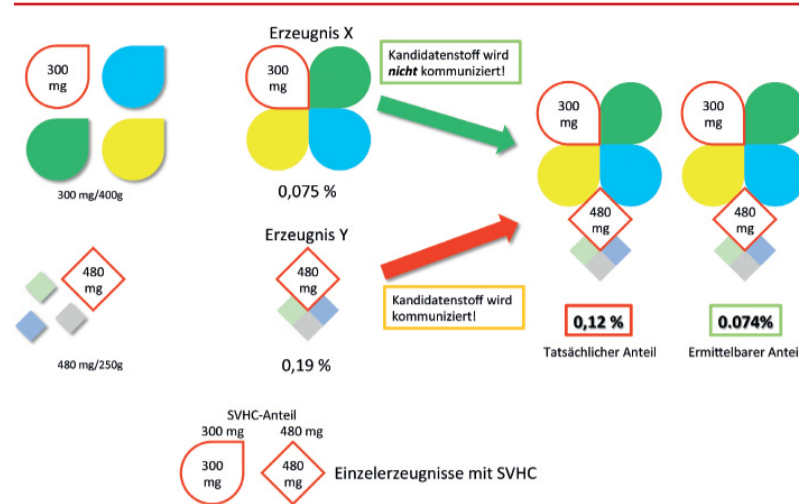
Drittens gelten Verpackungen als Erzeugnisse.

### Beabsichtigte Freisetzung

Die beabsichtigte Freisetzung eines Stoffes aus einem Erzeugnis ist in einem Leitfaden der ECHA definiert. Es handelt sich dabei um eine Nebenfunktion und nicht um den eigentlichen Zweck des Produkts. Als Beispiel für ein Produkt mit beabsichtigter Freisetzung von Stoffen wird gerne die Duft-CD aufgeführt. Die eigentliche Funktion ist die Speicherung von Multimediadaten, die Nebenfunktion ist die Freisetzung von Duftstoffen. Dagegen ist die Freisetzung von Tinte aus einer Druckerpatrone keine beabsichtigte Freisetzung im Sinne von REACH. Die CD erfüllt ihren Zweck ohne die Freisetzung des Stoffes, während die Patrone ohne Tinte ihre Funktion nicht erfüllen kann. Es empfiehlt sich daher für den Inverkehrbringer zu analysieren, welche Funktionen die Bestandteile in seinen Erzeugnissen erfüllen.

### Stoffe der Kandidatenliste

Bei besonders besorgniserregenden Stoffen SVHC (Substances of Very High Concern) in Anteilen von mehr als 0,1% bestehen besondere Pflichten für Hersteller, Importeure und Lieferanten von Erzeugnissen. Durch die unterschiedlichen Interpretationen zusammengesetzter



Ein Erzeugnis besteht aus den Erzeugnissen X und Y, die aus je 4 Einzelzeugnissen hergestellt werden. In je einem dieser Einzelzeugnisse befindet sich der gleiche Kandidatenstoff. Für Erzeugnis X resultiert daraus ein SVHC-Anteil von 0,075%. Für Erzeugnis Y liegt der Anteil bei 0,19%. Bei der Zusammensetzung des finalen Erzeugnisses liegt der tatsächliche Anteil der SVHC bei 0,12%. Diese Information kann nicht weitergegeben werden, da keine Information über die SVHC im Erzeugnis X vorliegen.

Erzeugnisse (ECHA im Vergleich zu einigen Mitgliedsstaaten), kann dies innerhalb der Lieferkette zu Problemen führen.

### Zeitlicher Informationsverlust

In der Umsetzung von REACH werden immer wieder Stoffe identifiziert, welche die Kriterien nach Art. 57 der REACH-VO erfüllen. Damit diese Stoffe in die Kandidatenliste aufgenommen werden, wird ein festgelegter Prozess verfolgt (Art. 59). Es kommt daher vor, dass Stoffe, die per Definition zu den SVHC zu zählen sind, noch nicht in die Kandidatenliste aufgenommen wurden. Diese Stoffe werden ohne besondere Kenntlichmachung, sofern nicht weitere

Einschränkungen für die Verwendung (z.B. nach Anhang XVII REACH-VO) vorliegen, in der Herstellung von Erzeugnissen eingesetzt und vermarktet. Ziel der EU ist die Aufnahme aller bislang bekannten SVHC in die Kandidatenliste bis 2020. Somit ist es möglich, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt SVHC in Erzeugnissen vorhanden waren, die nicht kommuniziert wurden. Werden im weiteren zeitlichen Verlauf diese Stoffe in die Kandidatenliste aufgenommen, dann können sich ab dem Zeitpunkt der Aufnahme der Erzeugnisse auf dem Markt befinden, bei denen die Präsenz dieser Kandidatenstoffe gegeben aber unbekannt ist. Die REACH-VO sieht keine retrospektive Informationspflicht durch den Lieferanten vor.

### Mengenabhängige Problematik

Mengen in zusammengesetzten Erzeugnissen: Innerhalb der Lieferkette müssen Angaben zu Kandidatenstoffen nur gemacht werden, wenn diese in einem Erzeugnis zu einem Anteil von mehr als 0,1% vorhanden sind. Bei zusammengesetzten Erzeugnissen kann es daher vorkommen, dass dieser prozentuale Anteil für einen Kandidatenstoff überschritten wird, dies dem Hersteller des zusammengesetzten Erzeugnisses aber nicht bewusst ist (s. Grafik). Die REACH-VO sieht keine Kommunikation tatsächlicher Konzentrationen von Stoffen in Erzeugnissen vor.

### Fazit

Zur Erfüllung der Melde- und Auskunftspflichten sind Hersteller, Importeure sowie Lieferanten von Erzeugnissen angehalten, ihre Erzeugnisse und die darin verwendeten Stoffe gemäß den Vorgaben durch REACH insbesondere auf mögliche „kritische“ SVHC-Anteile überprüfen. Gerade in Bezug auf die Präsenz von Kandidatenstoffen > 0,1% sorgt letztlich nur die selbst durchgeführte chemische Analyse der Erzeugnisse für gesicherte Aussagen.

Dr. Thomas Berbner  
Group Leader Regulatory  
Compliance  
Dr. Knoell Consult GmbH,  
Mannheim

tberbner@knoell.com  
www.knoell.com

# Arzneistoffe praktisch und effektiv lösen

## Die besten Strategien, um schwer lösliche Arzneistoffe in Lösung zu bringen

Die therapeutische Wirksamkeit eines Arzneistoffes hängt von seiner Bioverfügbarkeit ab, die durch seine Löslichkeit bestimmt wird. Viele in der Entwicklung befindliche bzw. auf dem Markt erhältliche Arzneistoffkandidaten sind in wässrigen Medien schwer löslich, was zu schlechter Bioverfügbarkeit führen kann und oftmals unterschiedliche Auflösungsraten zur Folge hat.

Um die gewünschte Arzneistoffkonzentration im systemischen Kreislauf und die gewünschte pharmakologische Wirkung zu erzielen, steht die Löslichkeit des Wirkstoffs im Vordergrund. Jedoch weisen weniger als

10% aller neuen Arzneistoffkandidaten sowohl hohe Löslichkeit als auch Permeabilität auf und 30-40% aller Arzneimittel auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation waren in Wasser schwer löslich oder lipophil.

### Biopharmazeutische Klassifizierung

Das biopharmazeutische Klassifizierungssystem (Biopharmaceutical Classification System, BCS) ist ein System, das zur Klassifizierung und Differenzierung von Arzneistoffen auf der Grundlage ihrer Löslichkeit und ihres Permeationsvermögens verwendet wird. Es wurde von der Food and Drug Administration (FDA) übernommen, um die intestinale Resorption von Arzneistoffen vorherzusagen. Das BCS-System

Problemstellung	Lösungsmethoden
Reduzierung der Partikelgröße	Mikronisierung, Nanovermahlung, Nanosuspension
Modifikation des Kristallhabitus	Polymorphe, Pseudopolymorphe
Arzneistoffdispersion in Trägersubstanz	Eutektika, feste Dispersionen, feste Lösungen
Komplexbildung	Komplexbildner
Solubilisierung	Tenside, Mikroemulsionen, selbstmikroemulgierende Arzneiabgabesysteme
Chemische Modifizierung	Zahlreiche Methoden

teilt Arzneistoffe nach oraler Gabe entsprechend ihrer Löslichkeit und ihres Permeationsvermögens in eine von vier Kategorien ein (Grafik 1).

### Löslichkeitsprobleme

Ein wichtiges Ziel der Arzneistoffentwicklung ist die Identifikation

von Arzneistoffkandidaten, die erst dann klinisch erprobt werden sollten, wenn eine geeignete Formulierungsstrategie zur Überwindung problematischer Eigenschaften des Präparats entwickelt werden kann.

Verglichen mit hochlöslichen Präparaten kann die niedrige Löslichkeit von Arzneistoffen verschiedene uner-

wünschte Folgen haben. Dazu zählen die Verringerung der Bioverfügbarkeit in vivo, ein erhöhtes Risiko einer Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln, die unvollständige Freisetzung aus der Arzneiform und eine hohe Variabilität bei Patienten. Hinzu kommen Probleme wie begrenzte Abgabetechnologien und eine komplexe Prüfung des Lösungsverhaltens mit einer begrenzten oder schlechten Korrelation zur Resorption in vivo. Vorhersehbare und reproduzierbare In-vivo-/In-vitro-Korrelationen sind für die erfolgreiche Entwicklung neu synthetisierter Präparate mit Löslichkeitsproblemen unverzichtbar.

### Formulierung immer schwieriger

Es ist allgemein bekannt, dass die meisten neuen Arzneistoffkandidaten Formulierungsherausforderungen meistern müssen, und neuste Trends deuten darauf hin, dass diese Herausforderungen zunehmen. In den vergangenen Jahren ist bei neuen Arzneistoffkandidaten eine deutliche Verschiebung bei der Löslichkeit und Permeabilität aufgetreten, mit einer zunehmenden Verlagerung zu BCS II oder höher. Diese Verschiebung hat zu einer Zunahme der Methoden und Formulierungsstrategien zur Bewältigung der damit verbundenen Herausforderungen geführt.

Für die Mehrheit der Arzneistoffkandidaten wird die Entwicklung von festen oralen Arzneiformen (Oral Solid Dosage, OSD) für Präparate der Klasse I verwendet. Für Präparate mit einer höheren BCS-Klassifizierung ist eine erfolgreiche OSD-Formulierung jedoch

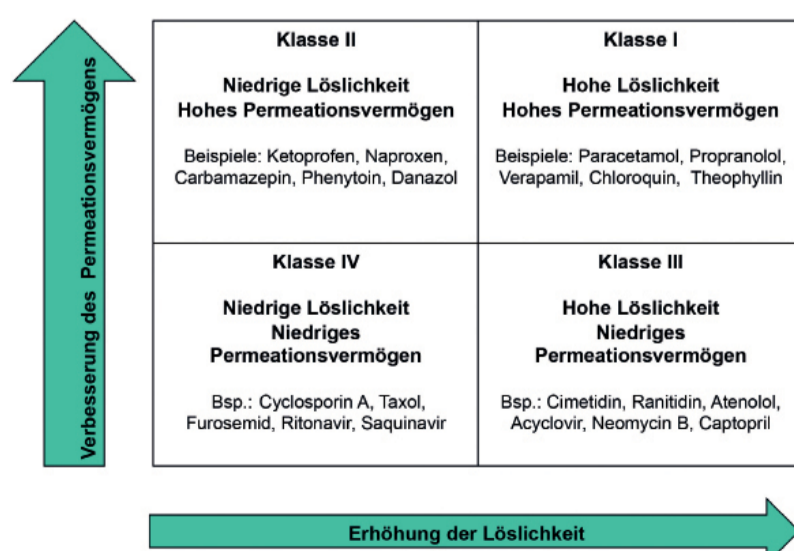
zunehmend unwahrscheinlicher. Die physiochemischen und physiologischen Mechanismen lassen eine feste orale Arzneiform nicht immer zu, sodass Alternativen wie eine nasale Verabreichung, orale Suspensionen usw. erwogen werden müssen. Selbst in diesen Fällen ist das BCS-System noch sehr hilfreich.

Bei der Entwicklung eines Arzneistoffkandidaten können unterschiedliche Strategien verwendet werden, um Probleme durch schlechtes Permeationsvermögen und schlechte Löslichkeit zu überwinden. Die Grafik 2 und die Tabelle bieten einen Überblick über allgemeine Strategien je nach BCS-Klasse.

Ein wichtiger Aspekt der Arzneistoffentwicklung ist die frühzeitige Identifizierung der Löslichkeit und Permeabilität des Arzneistoffkandidaten, damit geeignete Formulierungsstrategien angewendet werden können, um eine Arzneiform bereitzustellen, die die erforderliche und erwünschte In-vitro-Bioverfügbarkeit erzielt. Die moderne Formulierungsentwicklung verfügt über zahlreiche Instrumente und Methoden, die bei der Bewältigung der wachsenden Herausforderungen und Erfordernisse moderner Arzneistoffkandidaten erfolgreich angewendet werden können.

Richard Fazackerley  
Technischer Direktor  
Aesica Pharmaceuticals,  
Nottingham, England

richard.fazackerley@aesica-pharma.com  
www.aesica-pharma.com



Grafik 1: BCS-Klassifizierung mit Arzneistoffbeispielen als Instrument für Arzneistoffprodukte



Grafik 2: Allgemeine Strategien je nach BCS-Klasse