

Glas entlang der Wertschöpfungskette

Das Extractables-Profil zweier Glasarten im Vergleich

Autor

Dr. Claudia Heini

SCHOTT Pharmaceutical Tubing

Veröffentlicht in

pharmind

Pharm. Ind. 80, Nr. 8, 1118-1122, 2018



Publication
reprint

SCHOTT
glass made of ideas

Glas entlang der Wertschöpfungskette^{*)}

Das Extractables-Profil zweier Glasarten im Vergleich

Claudia Heinel

SCHOTT AG, Mitterteich

Korrespondenz: Dr. Claudia Heinel, Erich-Schott-Str. 14, 95666 Mitterteich, Germany; e-mail: claudia.heinel@schott.com

ZUSAMMENFASSUNG

Wie beeinflussen die Art und Qualität des Packmittels die Stabilität eines Arzneimittels? Wichtige Erkenntnisse zur Beantwortung dieser Frage liefern Auslauguntersuchungen, sog. Extractables- & Leachables-Studien. Gerade in Zeiten höchst empfindlicher Biopharmazeutika stellen diese einen immer wichtigeren Bestandteil von Validierungsprozessen und Stabilitätstests dar. Dabei gibt es zum einen deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Glasarten, z. B. Boro- und Aluminosilikatglas. Zum anderen verändert sich das Extractables-Profil auch stetig entlang der Wertschöpfungskette – je nach Behandlung entweder zum Negativen oder zum Positiven. Ein bestimmtes Level an ausgelaugten Elementen ist also nicht unbedingt der Glasart, sondern einem bestimmten Nachbehandlungsschritt geschuldet. Gegenüberstellungen sollten deshalb immer auf der gleichen Verarbeitungsstufe erfolgen, um nicht Äpfel mit Birnen zu vergleichen.

ABSTRACT

The Extractables Profile of Glass: A Comparison of Two Different Types Along the Value Chain

How does the packaging material influence the stability of a drug? One important aspect are extractables & leachables studies, which are an inevitable part of validation processes and stability studies – particularly in times of ever-increasing demands of biopharmaceuticals. There are considerable differences among individual glass types, such as borosilicate and aluminosilicate glass. But that's not the end of the story: In addition, the extractables profile is constantly changing throughout the whole value chain – depending on the treatment either to the negative or to the positive. In consequence, a certain level of extracted elements may not be caused by the glass type itself, but rather by a certain (post-) treatment. In order to avoid the risk of comparing apples to oranges, comparisons should thus always be drawn at the same processing stage.

^{*)} Ergebnisse dieser Studie wurden bereits in englischer Sprache im PDA Letter veröffentlicht.

1. Einleitung

In Zeiten von Biopharmazeutika und Biosimilars als Wachstumstreiber der Pharmaindustrie werden Wirkstoffzusammensetzungen immer komplexer, aber damit auch anspruchsvoller und instabiler. Vergleicht man z. B. die Größe eines kleinen Moleküls wie Aspirin mit der von Proteinen, so entspricht das in etwa dem Verhältnis eines Fußballs zu einem Heißluftballon. Damit einhergehend steigen auch die Anforderungen an die Qualität der Packmittel, die das Arzneimittel sicher vor schädlichen Umwelteinflüssen schützen und seine Wirksamkeit verlässlich bewahren müssen. Mögliche Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Behälter sind deshalb auf ein absolutes Minimum zu beschränken.

Genau aus diesem Grund hat sich Borosilikatglas als hochwertiges Primärpackmittel speziell auch für hochsensible Arzneimittel durchgesetzt. Dieser Glastype besitzt, wie in den gängigen Arzneibüchern beschrieben, bereits aufgrund seiner Zusammensetzung die höchste hydrolytische Resistenz und bildet deshalb die Klasse der Typ-I-Gläser [1, 2].

Für eine risikobasierte Evaluierung von Extractables & Leachables, die potenziell aus dem Glas ausgelaugt werden können, gibt die Zusammensetzung des jeweiligen Glases einen ersten und wichtigen Anhaltspunkt (Tab. 1). Allerdings ist die Arbeit damit noch nicht getan, denn das Ergebnis kann sich entlang der Wertschöpfungskette nach jedem Prozessschritt – sei es zum Positiven oder Negativen – ändern. Ausgehend vom Glasrohr folgt zunächst immer das Konvertieren – also die Formung von Behältern aus dem Rohr. In einigen Fällen können bzw. müssen dann noch

KEY WORDS

- Borosilikatglas
- Aluminosilikatglas
- Extractables
- Auslaugung
- hydrolytische Resistenz
- chemisches Vorspannen

Pharm. Ind. 80, Nr. 8, 1118–1122 (2018)

Oberflächenbehandlungen nachgeschaltet werden, um der heute erforderlichen Pharma-Qualität zu genügen.

Da insbesondere für die Verpackung von Parenteralia fast ausschließlich Borosilikatgläser verwendet werden, sind derartige Auslaugwerte für diesen Typ intensiv erforscht und verfügbar. Für andere Glasarten, die bislang in der pharmazeutischen Industrie keine Verwendung fanden, wie Aluminosilikatgläser sind sie weitgehend unbekannt. Im Folgenden werden deshalb die Ergebnisse einer vergleichenden Untersuchung der Auslaugung von Borosilikat- und Aluminosilikatglas entlang der Wertschöpfungskette dargestellt (Abb. 1).

2. Methode

Als geeignete Methode zur Auslaugung diente der Innenoberflächentest, wie er in verschiedenen Regularien beschrieben ist [1–3]. Dazu wurden die unbehandelten Rohrabschnitte (jeweils in geeigneter Weise verschlossen) bzw. die Fläschchen (Nennvolumen: 2R) mit Reinstwasser gefüllt und 1 h bei 121 °C nach ISO 4802-2 autoklaviert [3]. Die Analyse der extrahierten Elemente erfolgte mittels ICP-MS bzw. ICP-OES, die Werte werden als Oxide angegeben.

3. Ergebnisse und Diskussion

Da Einflüsse jeglicher Nachverarbeitungsschritte ausgeschlossen werden, eignet sich die Analyse von Glasrohrabschnitten insbesondere für einen generellen Vergleich verschiedener Glasarten und bildet somit das Ausgangslevel für nachfolgende Prozesse (Abb. 2).

Ausgehend von der Summe aller Glasbestandteile ist deutlich erkennbar, dass im Vergleich zu Aluminosilikatglas bei einem Borosilikatglas ca. 60 % weniger ausgelaugt wird. Da Bor nur im Borosilikatglas enthalten ist, Magnesium hingegen nur im Aluminosilikatglas, ist es folgerichtig auch nur in der jeweiligen Glasart im Eluat nachweisbar.

Die Studie zeigt zudem, dass der Hauptanteil der extrahierbaren Bestandteile aus Silizium besteht (2,8 ppm für Borosilikatglas gegenüber 6,5 ppm für Aluminosilikatglas), da es die Hauptkomponente beider Gläser darstellt.

Der größte Unterschied zwischen beiden Glasarten bei einem einzelnen Element ergibt sich für Natriumoxid (0,5 ppm für Borosilikat-, 2,2 ppm für Aluminosilikatglas), welches als Maßstab für eine Einschätzung der hydrolytischen Resistenz eines Glases und damit seiner Eignung in der Pharmaindustrie dient.

Zusammenfassend zeigt diese erste Fallstudie am Beginn der Wertschöpfungskette, dass die Menge an extrahierbaren Substanzen zwischen verschiedenen Glästypen signifikant

■ **Tabelle 1**

Enthaltene Elemente in den verwendeten Gläsern.

	Si	B	Al	Na	Ca	Mg
Borosilikatglas	✓	✓	✓	✓	✓	-
Aluminosilikatglas	✓	-	✓	✓	✓	✓

variiert, wobei der schwächere Glasangriff und damit die höhere Resistenz eindeutig dem Borosilikatglas zugeordnet werden kann.

Im zweiten Schritt folgt das Konvertieren, also die Herstellung eines Behälters aus dem Glasrohr. Da die Oberfläche, die dem Wasser ausgesetzt ist, für Rohrabschnitte – deren Ende durch einen Stopfen verschlossen ist – und Fläschchen – die einen Glasboden besitzen – unterschiedlich ist, sind die erhaltenen Werte in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ angegeben (Abb. 3). Dies ist ein oberflächenkorrelierter Wert, der einen korrekten Vergleich zwischen Rohrabschnitten und Fläschchen ermöglicht.

Die Analyse zeigt, dass die Behälterherstellung das Auslaugprofil beider Glasarten negativ beeinflusst. Bei Borosilikatglas ist dies hauptsächlich auf die Verdampfung flüchtiger Bestandteile wie Alkaliborate zurückzuführen. Dieses Phänomen – einschließlich aller möglichen Einflussfaktoren – wurde in den letzten Jahrzehnten intensiv untersucht und ist daher heute gut verstanden und kontrolliert. Für Aluminosilikatglas wird ebenfalls eine – wenn auch geringere – Erhöhung der ausgelaugten Bestandteile festgestellt. Diese kann eventuell auf die Verdampfung von natriumhaltigen Verbindungen zurückgeführt werden, nähere Untersuchungen dazu sind bislang jedoch nicht bekannt.

Der nach wie vor große Abstand zum Grenzwert für Typ I zeigt: Das Borosilikatglasfläschchen kann nun verwendet werden. Es genügt aufgrund seiner Zusammensetzung allen regulatorischen Qualitätsanforderungen und kann somit ohne Nachbehandlungen in den pharmazeutischen Abfüllprozess eingeschleust werden.

Anders verhält es sich mit dem Aluminosilikatglasfläschchen: Hier liegt aufgrund der schwächeren Resistenz des Grundglases das Level der ausgelaugten Elemente (insbesondere Natrium) noch zu hoch, sodass es als unbehandelter Behälter nicht den momentanen Standards und Vorgaben für Primärpackmittel für Parenteralia entspricht.

Für Spezial- und Nischenprodukte, deren Anforderungen über das normale Maß hinausgehen, stehen an-



Abbildung 1: Mögliche Wertschöpfungskette für ein Glasfläschchen für pharmazeutische Anwendungen. Optionale Schritte sind in dunklerer Farbe markiert. (Quelle aller Abbildungen: SCHOTT AG)

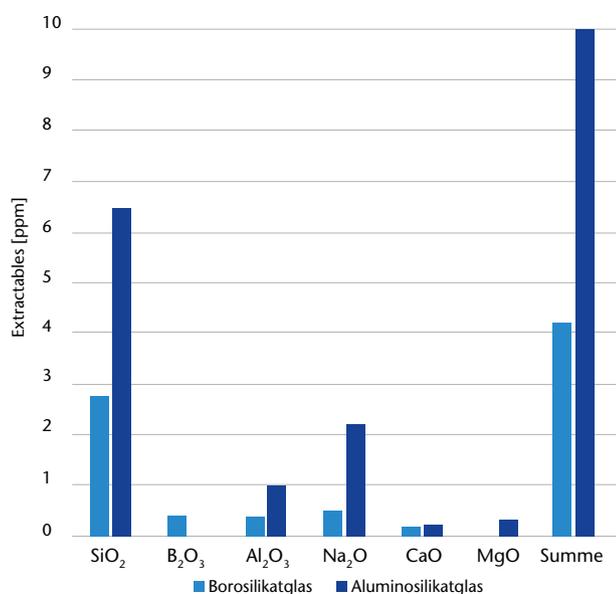


Abbildung 2: Auslaugprofil für die einzelnen Oxide von unbehandelten Borosilikat- und Aluminosilikatglas in [ppm], durchgeführt an Glasrohrabschnitten.

schließend an die Konvertierung verschiedene Möglichkeiten der Nachbehandlung zur Verfügung, z. B. Silikonisierung, hydrophile oder hydrophobe Beschichtungen oder ein chemischer Vorspannprozess.

Letzterer führt mittels eines Ionenaustauschprozesses zu einer Erhöhung der Festigkeit des Glases: Dazu werden die Behälter für mehrere Stunden bei höheren Temperaturen in ein Bad aus flüssigem Kaliumsalz gegeben, was zu einem Austausch der Kaliumionen aus dem Salzbad mit den Natriumionen aus der Oberfläche des Glases führt. Voraussetzung ist demnach das Vorhandensein von signifikanten Mengen Natrium im Glas. Da sowohl Boro- als auch Aluminosilikatglas diese Bedingung erfüllen, eignen sich beide Glasarten für ein chemisches Vorspannen.

Dieser Prozessschritt führt nun für beide Glasarten gleichermaßen zum weitaus größten Anstieg des Auslaugniveaus. Zwar nimmt erwartungsgemäß die Extraktion von Natrium ab (da dieses in der Glasoberfläche nun kaum mehr vorhanden ist), jedoch dominiert jetzt klar Kalium das nun um ein Vielfaches höhere Gesamtniveau: mit 4,4 bzw. 4,5 µg/cm² im Vergleich zu 0,6 bzw. 1,1 µg/cm² vor dem Vorspannen.

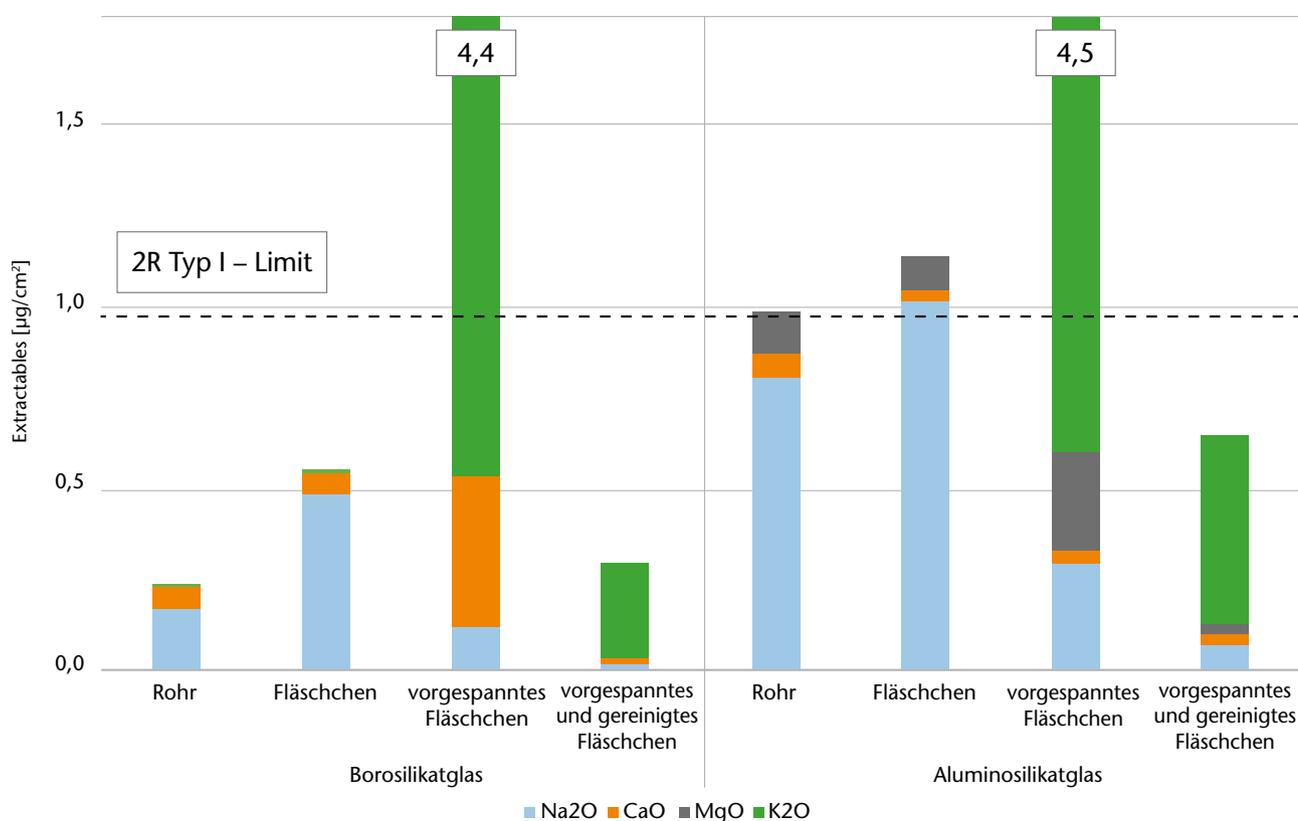


Abbildung 3: Summierte Auslaugprofile für die Netzwerkwannder von Boro- und Aluminosilikatglas in [µg/cm²] entlang der Wertschöpfungskette. Hinweis: Das eingezeichnete 2R-Typ-I-Limit [1] dient der Anschaulichkeit: Es ist auf die Oberfläche eines Zylinders mit Boden umgerechnet, kann also nur für die Einstufung der Fläschchen und nicht für Rohr herangezogen werden. Zudem erfolgt die Darstellung der Oxide separat, eine Umrechnung auf Natriumoxidäquivalente ist nicht berücksichtigt.

Der Grund hierfür liegt aller Wahrscheinlichkeit nach in Rückständen des Kaliumsalzes an der Glasoberfläche. Das in dieser Analyse nach ISO 4802-2 [3] festgelegte und durchgeführte fünfmalige Waschen vor der Analyse reicht demnach also keineswegs aus, um die negativen Auswirkungen des chemischen Vorspannens auf das Auslaugprofil zu nivellieren.

Erst mit einem umfangreichen und speziell dafür konzipierten Reinigungs- und Nachbearbeitungsschritt ist es schließlich möglich, nicht nur mögliche Reste einer Kaliumsalzschicht zu entfernen, sondern die Menge an Extractables soweit zu minimieren, dass sie deutlich unter dem Ausgangsniveau eines unbehandelten Fläschchens liegt. Für beide Glasarten wird damit durch das chemische Vorspannen und die anschließende Reinigung eine Reduktion der Auslaugung auf annähernd die Hälfte des Niveaus verglichen mit einem unbehandelten Container erreicht! Da das unbehandelte Fläschchen aus Aluminosilikatglas den Anforderungen bezüglich der hydrolytischen Resistenz noch nicht genügt, ist dieser positive Effekte der Reinigung für diese Glasart auch unbedingt erforderlich.

Somit ergibt sich nach diesem letzten Nachverarbeitungsschritt auch wieder der deutliche Unterschied zwischen den beiden Glasarten: Der vorgespannte und gereinigte Borosilikatglasbehälter liegt am Ende dieser Wertschöpfungskette mit einer Auslaugung von ca. $0,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ deutlich unter dem Pendant aus Aluminosilikatglas mit ca. $0,65 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, also etwa dem doppelten Wert.

4. Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigt diese Extractables-Studie, dass sich die Menge an ausgelaugten Glasbestandteilen nicht nur zwischen verschiedenen Glasarten, sondern auch

entlang der Wertschöpfungskette erheblich unterscheiden und ändern kann. Ein hohes bzw. niedriges Niveau lässt deshalb nicht per se einen Rückschluss auf die chemische Beständigkeit einer Glasart an sich zu. Vielmehr müssen aussagekräftige Gegenüberstellungen immer auf gleicher Stufe und unter Einbeziehung eventueller Nachbehandlungsschritte erfolgen, um nicht Äpfel mit Birnen zu vergleichen.

Die Analyse an unbehandelten Glasrohrabschnitten zur Einschätzung der Beständigkeit des Grundglases macht deutlich, dass bei Borosilikatglas während eines üblichen Stresstests deutlich weniger Bestandteile ausgelaugt werden, die hydrolytische Resistenz also im Vergleich zu Aluminosilikatglas signifikant höher liegt. Dies führt dazu, dass unbehandelte Fläschchen aus Aluminosilikatglas nicht den pharmazeutischen Anforderungen an Primärpackmittel für Parenteralia genügen.

Nachbehandlungen wie chemisches Vorspannen inkl. eines Reinigungsprozesses haben dieselben – letzten Endes positiven – Effekte auf die Auslaugprofile beider Glasarten, sodass auch hier Borosilikatglas signifikant besser abschneidet.

LITERATUR

- [1] Council of Europe. Chapter 3.2.1 Glass containers for pharmaceutical use. In: European Pharmacopoeia. 8th ed. 2017.
- [2] United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia. USP 40, NF 35, Chapter <660> Containers – Glass. 2017.
- [3] International Organization for Standardization. ISO 4802-2:2016 Glassware – Hydrolytic resistance of the interior surfaces of glass containers – Part 2: Determination by flame spectrometry and classification. 2016. Verfügbar unter: <https://www.iso.org/standard/67783.html>

Der Link wurde zuletzt am 04. Juli 2018 abgerufen.

www.schott.com/tubing

SCHOTT AG, Erich-Schott-Straße 14
95666 Mitterteich, Germany