



Alternativen für die Pharmaindustrie

Delamination von Typ II-Glas gemäß USP 1660

Dirk Diederich

IGR GmbH

Glas als Verpackungsmaterial ist aufgrund seiner besonderen Eigenschaften die erste Wahl. Es ist chemisch inert, kann problemlos thermisch behandelt werden und schützt das darin gelagerte Medium vor Verunreinigungen. Grundsätzlich werden Glasbehälter je nach Alkalifreisetzung und somit hydrolytischer Beständigkeit in Typ I, Typ II und Typ III unterteilt.

Die hydrolytische Beständigkeit bezeichnet das Maß für die Extrahierbarkeit basischer Verbindungen aus dem Glas typischerweise durch 98 °C oder 121 °C heißes Wasser. Dabei haben Gläser des Typ I – Borosilikatgläser, die auch als Neutralglas bezeichnet werden – aufgrund ihrer Zusammensetzung die höchste hydrolytische Resistenz, das heißt eine sehr gute chemische Beständigkeit.

Da Medikamente und Impfstoffe in der Regel in Typ I gelagert werden, hat die weltweite COVID-19-Pandemie zu einer deutlichen Nachfrage nach Typ I-Glasfläschchen geführt. Hierdurch hat auch der Bedarf der Pharmaindustrie an alternativen und kostengünstigeren Kalk-Natron-Gläsern mit einer hohen hydrolytischen Beständigkeit zugenommen. Dieses Typ II-Glas entsteht durch eine sogenannte Innenvergütung, wodurch die Migration der Glasoberfläche gegenüber alkalischen, sauren und wässrigen Lösungen deutlich reduziert wird. Somit sind diese Typ II-Gläser für die meisten sterilen Arzneimittelzubereitungen, sogenannte Parenteralia, die beste Wahl.

Herkömmliche Korrosionstests der Innenoberflächen von Gläsern werden mit Wasser als Medium durchgeführt und hinsichtlich der Auslaugung von Alkalien ausgewertet. Besonders für die Pharmaindustrie ist es jedoch ebenso interessant, wie die enthaltenen Medien das Glas angreifen, in dem sie gelagert werden. Ebenso kann mit alternativen

Testmedien die Homogenität der Beschichtung von Typ II-Flaschen getestet werden und nachgewiesen werden, ob es sich bei den Flaschen um Typ II oder Typ III handelt.

Hierzu werden bei dem Test zur Delamination der Innenoberflächen verschiedene Prüfmedien nach der **USP 1660** verwendet. Unter anderem kann die Abtragungsrate an den Innenoberflächen mittels induktiv gekoppeltem Plasma zur optischen Emissionsspektrometrie (ICP-OES), als Siliziumanalyse im ppm Bereich, nachgewiesen werden. Der Angriffseffekt der Medien kann auch mithilfe von Methylblau, welches an der korrodierten Oberfläche haftet, visualisiert werden (Abbildung 1).



Abb. 1: Typ III-Flaschen mit durch Methylblau visualisierter Korrosion

Selbst die USP 1660 gibt an, dass die dort beschriebenen Medien zur Durchführung einer Delaminationsanalyse zu aggressiv sind und das Glas deutlich stärker angreifen, als es das Füllgut tun würde. Aus diesem Grund hat das IGR die USP 1660 unter zu Hilfenahme weiterer Normen wie der **DIN ISO 4802**, **DIN 12116**, **DIN ISO 695** und **ISO 7086** und diverser Analysen an Typ II- und Typ III-Flaschen überprüft und eine praktikable Lösung zur Ausführung der USP 1660 im Labor entwickelt.

Die ersten Tests wurden mit demineralisiertem Wasser, einer Kaliumchlorid-

Lösung und einer Mischlösung aus Kaliumchlorid und Citrat durchgeführt, wobei die angesetzten Lösungen durch Zugabe von Kaliumhydroxid in einen basischen pH-Bereich gebracht wurden. Die verwendeten Flaschen wurden dann analog der DIN ISO 4802 im Autoklav behandelt, die Lösung anschließend filtriert und die Lösungen mittels ICP-OES analysiert. Die Filtration diente dazu, Silizium-Flakes, welche sich während der Analyse aus den Flaschen eventuell lösen können, zu detektieren.

Mittels energiedispersiver Röntgenspektroskopie am Rasterelektronenmikroskop (REM-EDX) ließen sich nach der Analyse nicht nur deutliche Beschädigungen an der Glasoberfläche, sondern auch Silizium-Flakes in der Mischlösung aus Kaliumchlorid und Citrat finden (Abbildung 2 und 3).

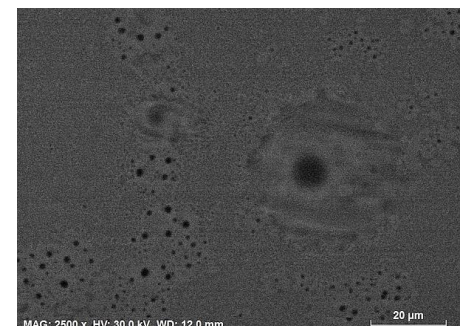


Abb. 2: REM-Aufnahme der beschädigten Oberfläche einer Typ II-Flasche

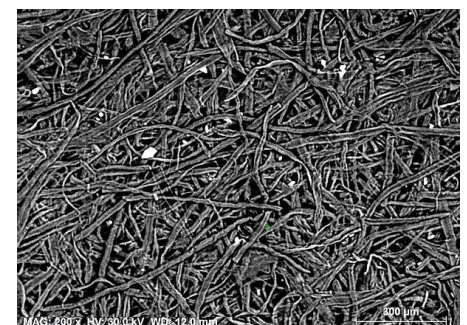


Abb. 3: Silizium-Flakes in einer REM-Aufnahme eines Filters einer Typ II-Flasche

Die Flaschen, welche mit demineralisiertem Wasser und Kaliumchlorid gefüllt waren, zeigten deutlich weniger stark angegriffene Oberflächen, was sich visuell mittels Methylblau bestätigte (Abbildung 4). Im eingefärbten Zustand der Flaschen konnte die Korrosion auch mikroskopisch nachgewiesen werden (Abbildung 5).

Dies zeigt, dass die genutzten Medien, je nach Aggressivität und Konzentration, einen gravierenden Einfluss auf das Analyseergebnis haben. Ebenso hat auch der pH-Wert der verwendeten Prüfmedien einen starken Einfluss auf das Ergebnis des Testes, so sind bei inkorrekt eingestelltem pH-Wert die Analyseergebnisse stark schwankend.

Die stabilsten Ergebnisse wurden jedoch erzielt, wenn die Proben, welche mit dem aggressivsten Prüfmedium gefüllt waren, nicht wie zuvor beschrieben gemäß der DIN ISO 4802 im Autoklav behandelt wurden, sondern für einen definierten Zeitraum und bei einer definierten Temperatur warm gelagert wurden. Die Silizium Messwerte können bei Gefäßen mit einem Füllvolumen von 10 ml bis 100 ml mit den Natrium Ergebnissen einer Analyse nach DIN ISO 4802 in einem Verhältnis von etwa 1:4 verglichen werden.

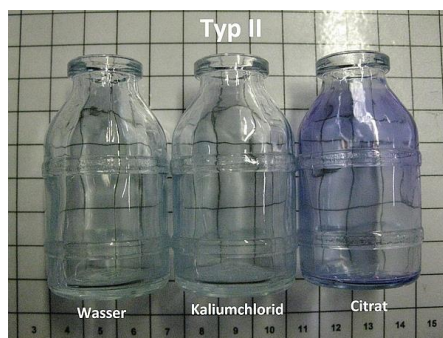


Abb. 4: Typ II-Flaschen behandelt mit verschiedenen Medien mit durch Methylblau visualisierbarer Korrosion

Zusammenfassend deuten die Untersuchungen somit darauf hin, dass die Analysen nicht mit den in der USP 1660 angegebenen Konzentrationen durchgeführt werden dürfen, weil diese aufgrund der Konzentrationen sowie der Testbedingungen zu einer Zerstörung der produktschützenden Innenvergütung führen. Außerdem müssen die für die Analyse verwendeten Medien, Konzentrationen, Temperaturen und Zeiten entsprechend der zu prüfenden Flaschen angepasst werden, um produktspezifische Analysenresultate zu erhalten.



Abb. 5: Mikroskop Aufnahme einer mit Citrat behandelten Typ II-Flasche, welche mit Methylblau eingefärbt wurde

Unter Berücksichtigung der Glasprodukte, Medien und Analysenbedingungen kann das IGR nun für die glasproduzierende und glasverarbeitende Industrie sowie die Pharmaindustrie-Analysen eine praktikable Lösung zur Ausführung der USP 1660 im Labor routinemäßig anbieten.