



universität
wien

MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master's Thesis

„Qualität und Qualitätsanforderungen von
Primärpackmitteln für Flüssigarzneimittel -
Schwerpunkt Packmittel aus Glas“

verfasst von / submitted by

Anna Ruscher, BSc

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra pharmaciae (Mag.pharm.)

Wien, 2022 / Vienna 2022

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

UA 066 605

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Masterstudium Pharmazie

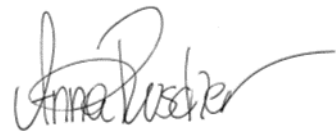
Betreut von / Supervisor:

ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Franz Gabor

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre eidesstattlich, dass ich die Arbeit selbständig angefertigt habe. Es wurden keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Formulierungen und Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Diese schriftliche Arbeit wurde noch an keiner Stelle vorgelegt. Ich habe mich bemüht, sämtliche InhaberInnen der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.

Wien, Mai 2022

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Anna Pisker', with a long horizontal flourish extending to the right.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei allen Personen bedanken, die mich durch ihre fachliche Kompetenz und ihre persönliche Hingabe während des gesamten Studiums sowie bei der Erstellung meiner Masterarbeit begleitet und unterstützt haben.

In erster Linie möchte ich meinem Masterarbeitsbetreuer ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Franz Gabor für seine Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Umsetzung meiner Arbeit danken.

Ein großer Dank gebührt Herrn DI Thomas Lang (AGES Medizinmarktaufsicht), für die Bereitstellung dieses interessanten Themas, für seine Hilfsbereitschaft, seine Geduld und die Unterstützung, die er mir entgegenbrachte.

Ein weiteres Dankeschön gilt den Menschen, die im Laufe der Studienjahre zu guten Freunden wurden. Durch sie bestand der Lernalltag aus vielen fröhlichen Stunden und wurde durch gegenseitige Unterstützung bereichert.

Der größte Dank gebührt meiner Familie, ganz besonders meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht und mich all die Jahre immerzu unterstützt haben. Nur durch ihre Liebe, Zuversicht und Hilfsbereitschaft ist es mir gelungen diesen Weg zu gehen. Ich schätze mich unheimlich glücklich, solch eine wundervolle Familie zu haben.

Ebenfalls danken möchte ich meinem Partner Norbert, der mir mit seinen Aufmunterungen Kraft in den intensiven Lernabschnitten gab und stets Verständnis für schwierige Phasen zeigte.

Abschließend danke ich den Mitarbeiter der Abteilung für „Analytik chemisch-pharmazeutischer Arzneimittel“ der AGES Medizinmarktaufsicht, die mich stets bei der praktischen Durchführung meiner Arbeit unterstützten.

Vielen Dank!

Abstract

Die vorliegende Masterarbeit gibt einen Überblick über die Qualität und Qualitätsanforderungen von Primärpackmitteln für Flüssigarzneimittel mit Schwerpunkt auf Packmittel aus Glas. In den vergangenen Jahren konnten immer häufiger Splitterbildungen beim Öffnen der Ampullen notiert werden, die Verletzungspotential sowohl für Patienten als auch für medizinisches Personal bieten. Zu Beginn der Arbeit wurde eine Literaturrecherche über Anforderungen an Glas, Informationen zu Glasampullen und alternativen Packmittel im Bereich der Parenteralia durchgeführt und eine Übersicht über die geltenden Vorschriften erstellt. Anschließend wurde im Rahmen einer Marktüberwachungsstudie die aktuelle Situation hinsichtlich des Brechverhaltens von Glasampullen erfasst. Hierfür wurde eine Reihe von Glasampullen geöffnet und auf unterschiedliche Parameter analysiert. Die Ergebnisse hinsichtlich der genannten Probleme waren nicht überraschend und die bereits erwarteten Mängel konnten bestätigt werden. In den nächsten Jahren sollte eine Verbesserung der aktuellen Situation angestrebt werden. Die Inhalte dieser Arbeit sind besonders für Produzenten der Ampullen, pharmazeutische Betriebe, Zulassungsbehörden, Patienten und medizinische Einrichtungen von Bedeutung.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	European Directorate for the Quality of Medicines	2
3	Parenteralia	4
3.1	Behälternisse für die parenterale Applikation	4
3.2	Common Technical Document	6
4	Glasbehälternisse	8
4.1	Wichtige Eigenschaften	10
4.2	Ampullen	10
4.3	Füllung von Glasampullen	11
4.3.1	Reinigung der Ampullen	11
4.3.2	Füllen	12
4.3.3	Verschließen	13
4.4	Vials	14
4.5	Delamination	16
4.6	Inkompatibilitäten mit Glas	17
4.7	Prüfung auf nicht sichtbare Partikel – Partikelkontamination (Ph.Eur. 2.9.19)	18
4.8	Prüfung auf sichtbare Partikel – Partikelkontamination (Ph.Eur. 2.9.20)	18
5	Kunststoffbehälternisse	20
5.1	Infusionsbeutel und -flaschen	20
5.2	Polyethylen	21
5.3	Polypropylen	21
5.4	Polyvinylchlorid	22
6	DIN EN ISO 9187	23
6.1	ISO 9187-1: Ampullen für Injektionsmittel	23
6.1.1	Dimensionen und Bezeichnung	24
6.1.2	Material	24
6.1.3	Performance	25
6.1.4	Auslieferung und Verpackung	25
6.2	ISO 9187-2: One-Point-Cut (OPC) Ampullen	26
6.2.1	Dimensionen und Bezeichnung	26
6.2.2	Material und Performance	26
6.2.3	Bruchpunkt	27

6.2.4	Auslieferung und Verpackung	27
7	Praktische Durchführung	28
7.1	Prüfung auf sichtbare Partikel	28
7.2	Öffnen der Primärpackmittel	30
7.3	Filtration des Ampulleninhalts	32
7.4	Mikroskopieren	33
7.5	Messung der pH-Werte	33
8	Ergebnisse	34
8.1	Prüfung auf sichtbare Partikel	34
8.2	Mikroskopieren	34
8.3	pH-Werte	37
8.4	Beispielfotos Mikroskopieren	39
9	Diskussion	41
10	Conclusio	43
	Literaturverzeichnis	44
	Abbildungsverzeichnis	46
	Abkürzungsverzeichnis	47

1 Einleitung

Flüssige Arzneimittel stellen an ihre Primärpackmittel hohe Anforderungen bezüglich der Qualität und Stabilität aufgrund ihrer Wechselwirkungen und Reaktivität mit dem Packmittelmateriale während ihrer Laufzeit, die bis zu 5 Jahre, in manchen Fällen auch länger, beträgt. Weit verbreitet sind Primärpackmittel aus Glas, meist in Form von Brech- oder Durchstechampullen.

Beim Aufbrechen von Brechampullen wurden vermehrt Splitterbildungen beobachtet. Diese Glasteile können in die Ampullen gelangen und so eine Gefahr für Patienten darstellen, da sie so eventuell gemeinsam mit dem Arzneimittel in den Körper appliziert werden. Außerdem kann es bei Behältern aus Glas zu einer Ablösung von Glasteilchen (Delamination) an der Innenseite des Glasgefäßes während der Lagerung kommen, die ein, den Splittern vergleichbares, Gefahrenpotential aufweisen. Dieses Phänomen kann besonders bei hohen pH-Werten auftreten.

Diese Probleme sind bekannt und stellen das Thema einer MSS (Market Surveillance Studie) des EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines), das von Behördenlaboren des OMCL (Official Medical Control Laboratory) Netzwerkes durchgeführt wird, dar.

Diese Masterarbeit besteht aus zwei Teilen. Zu Beginn wird eine Literaturrecherche der betreffenden Normen und Vorgaben bezüglich der Qualität von Primärpackmitteln und Materialien für flüssige Zubereitungen ausgearbeitet. Im Anschluss findet die praktische Durchführung der MSS statt, welche das Öffnen der Primärpackmittel und die Prüfung auf entstehende Splitter, die Prüfung der Arzneimittel vor dem Öffnen auf sichtbare Partikel nach dem Europäischen Arzneibuch (Ph.Eur. 2.9.20) sowie einfache Untersuchungen des Arzneimittels auf Parameter, die Einfluss auf die Stabilität des Materials haben, beinhaltet. Der praktische Teil erfolgt in den Laboren der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES).

Abschließend werden die Ergebnisse der Literaturrecherche und der praktischen Arbeit mit darauf schließender Bewertung des Risikos für Patienten diskutiert.

2 European Directorate for the Quality of Medicines

Das EDQM ist eine führende Organisation zum Schutz der öffentlichen Gesundheit durch Ermöglichung der Entwicklung und Unterstützung bei der Umsetzung und Überwachung der Anwendung von Qualitätsstandards für sichere Arzneimittel und deren sichere Anwendung, die als wissenschaftlicher Maßstab anerkannt sind und weltweit Anwendung finden.

Die vom EDQM entwickelten Leitlinien und Standards in den Bereichen Bluttransfusion, Organ-, Zell- und Gewebetransplantation und Fragen der Verbrauchergesundheit wirken sich positiv auf die öffentliche Gesundheit in Europa und darüber hinaus aus.

Eine der zahlreichen Aufgaben der Organisation ist die Koordinierung eines Netzwerks offizieller Arzneimittelkontrolllaboratorien (OMCL) zur Zusammenarbeit und Bündelung von Fachwissen und zur effektiven Nutzung begrenzter Ressourcen mit dem Ziel, eine wirksame öffentliche Qualitätskontrolle von Arzneimitteln in Europa und darüber hinaus zu erreichen.¹

Um dieses Ziel zu verwirklichen, werden Marktüberwachungsstudien (MSS) zu relevanten Untersuchungsinhalten ausgerichtet. MSS werden an im Handel erhältlichen Arzneimitteln durchgeführt, insbesondere an Arzneimitteln mit nationaler Marktzulassung aber auch an Spezialitäten mit Zulassungen aus dezentralen Verfahren (DCP) sowie gegenseitige Anerkennungsverfahren (MRP). Die Produkte werden nach einem gemeinsamen Protokoll und auf Grundlage nationaler risikobasierter Probenpläne getestet. Um sicherzustellen, dass die gleichen Arten von Arzneimitteln in den verschiedenen Mitgliedsstaaten von vergleichbarer Qualität sind, sind diese Studien multilateral. Außerdem gibt es verschiedene Zulassungsverfahren, die vergleichbare Qualität gewährleisten sollen (MRP und DCP). Gegenseitige Anerkennungsverfahren (MRP) werden forciert, wenn in einem Land der Europäischen Union bereits eine Zulassung vorhanden ist und der Markteintritt auch in anderen EU-Ländern erfolgen soll. Als Referenzstaat wird jener Staat bezeichnet, in dem die Erstzulassung erfolgte, dieser Staat erstellt für alle Länder, die am Verfahren involviert sind, einen Beurteilungsbericht über die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels. Die Länder können diesem Bericht folgen, sind dazu aber nicht verpflichtet. Dezentrale Verfahren (DCP) werden hingegen gewählt, wenn in keinem EU-Land eine Zulassung vorliegt. Die Zu-

¹ 'Vision, Mission & Values - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - Liferay DXP', *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* <<https://www.edqm.eu/en/>> [accessed 17 April 2022].

lassung wird für mehrere EU-Länder angestrebt und die entsprechenden Anträge werden zeitgleich eingereicht.²

Die MSS betrachten verschiedene Arten von Fertigprodukten für einen bestimmten Wirkstoff und pflanzliche Arzneimittel. Wo Handlungsbedarf erkannt wird, könnten die Ergebnisse dieser Studien zur Überarbeitung der entsprechenden Kapitel des Europäischen Arzneibuchs führen.³

Seit 2017 wurden dem Nationalen Institut für Pharmazie und Ernährung in Ungarn viele Qualitätsbeschwerden bezüglich Bruchproblemen von Glasampullen gemeldet. Das größte Problem stellt dabei die Bildung von Mikro- und Semimikropartikeln aus Glas beim Öffnen der Ampullen dar. Da der Inhalt der Ampullen vor dem Vorgang des Öffnens frei von sichtbaren Partikeln ist, wird dieser Parameter vom Hersteller nur mangelhaft getestet. Aufgrund der erschwerten Detektierbarkeit dieser Partikel hält sich die Zahl der Qualitätsmangelmeldungen in Grenzen. Die potenziellen Risiken für die Gesundheit und Sicherheit des Patienten bei der Injektion von Glasmikropartikeln (Durchmesser kleiner als 0,5 mm) werden möglicherweise aufgrund der erschwerten Erkennbarkeit von Partikeln und des verzögerten, verdeckten Auftretens negativer Effekte stark unterschätzt. Nichtsdestotrotz ist die Kontamination des Ampulleninhalts mit Glassplittern beim Öffnen von Ampullen in der wissenschaftlichen Literatur bekannt. Die Notwendigkeit, Lösungen vor der Injektion zu filtern, ist ebenfalls als bewährte Praxis bekannt, wird jedoch im realen Setting oft nicht angewendet.

Basierend auf der genannten Problematik wurde seitens des ungarischen OMCL eine Marktüberwachungsstudie in Ungarn durchgeführt, um die tatsächliche Häufigkeit dieser Art von Qualitätsmängeln zu untersuchen. Im Rahmen dessen konnten bei mindestens 20 Prozent der geöffneten Ampullen Partikel in der Injektionslösung nachgewiesen werden. Bei ursprünglich zurückgewiesenen Produkten wurde kein Unterschied von Charge zu Charge festgestellt. Daraus kann geschlossen werden, dass das Problem nicht chargen-, nicht produkt-, nicht hersteller-, sondern verpackungsmaterialbezogen ist. Um die allgemeine Marktsituation aller Länder des Europarates in Bezug auf das genannte Problem zu ermitteln, wurde eine internationale MSS-Studie des OMCL-Netzwerks initiiert.⁴

² 'MRP/DCP-Verfahren', BASG <<https://www.basg.gv.at/fuer-unternehmen/zulassung-life-cycle/zulassungsverfahren/mrp/dcp-verfahren>> [accessed 3 May 2022].

³ 'Market Surveillance Studies (MSS) - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - Liferay DXP', *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* <<https://www.edqm.eu/en/>> [accessed 17 April 2022].

⁴ 'Market Surveillance Studies (MSS) - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - Liferay DXP'.

3 Parenteralia

Bereits Mitte des 17. Jahrhunderts wurden erstmals Injektionen beim Menschen angewendet. Zu einer weiten Verbreitung dieser Applikationsform führte allerdings erst die Entwicklung der Injektionsspritze im Jahre 1852, aber vor allem auch die Konstruktion der Glasampulle, die 1886 zeitgleich von den Apothekern Limousin (Frankreich) und Friedländer (Deutschland) entwickelt wurde.⁵

„Parenteralia sind sterile Zubereitungen, die zur Injektion, Infusion oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind.“⁶

Zu den Anforderungen an diese Arzneiform zählen Sterilität, Pyrogenfreiheit, gute Verträglichkeit für den Patienten sowie Verträglichkeit mit dem Behältnismaterial.

Der Zusatz von Hilfsstoffen, wie beispielsweise zur Einstellung der Blutisotonie oder des pH-Wertes, zur Erhöhung der Löslichkeit, zur Verhinderung der Zersetzung von Wirkstoffen oder zur Gewährleistung ausreichend antimikrobieller Eigenschaften, kann erforderlich sein. Diese Hilfsstoffe dürfen keinen Einfluss auf die pharmakologische Wirkung haben und in der genutzten Konzentration nicht toxisch wirken oder lokale Reizungen hervorrufen.⁷

Bei parenteralen Arzneimitteln erfolgt die Applikation, im Gegensatz zur enteralen Zuführung, durch Umgehung des Magen-Darm-Traktes (par enteron = außerhalb des Darmes). Der Wirkstoff wird direkt in die Blutbahn gebracht und kann daher sehr schnell seine Wirkung zeigen. Da die parenterale Therapie wesentliche Vorteile bietet, wird sie vor allem bei bewusstlosen bzw. kritischen Patienten sowie bei Wirkstoffen, die im Magen inaktiviert, schlecht resorbiert oder zu gastrointestinalen Beschwerden führen, angewendet.⁸

3.1 Behältnisse für die parenterale Applikation

Die Aufbewahrung und Verpackung von Arzneimitteln in ihren optimal geeigneten Packmitteln sind von enormer Bedeutung, da dadurch garantiert wird, dass die Eigenschaften der Arzneimittel erhalten bleiben und eine angemessene, komplikationslose Dosierung und Applikation stattfinden kann. Die Verpackung ist dafür verantwortlich,

⁵ Fahr, A., & Voigt, R., *Voigt Pharmazeutische Technologie: Für Studium und Beruf: Mit 113 Tabellen*, 12., völlig neu bearbeitete Auflage (DAV - Deutscher Apotheker Verlag, 2015). S. 462.

⁶ *Europäisches Arzneibuch*, ed. by Deutscher Apothekerverlag, 10., 2020. S. 1394.

⁷ Deutscher Apothekerverlag. (2020) S. 1394.

⁸ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 462.

die darin aufbewahrten Arzneistoffe vor äußeren Einflüssen wie Licht, Luft, Feuchtigkeit und mikrobiellen Verschmutzungen zu schützen.

Das Behältnis selbst, der Verschluss und die äußere Umhüllung inklusive des Beipackzettels wird als Verpackung bezeichnet. Primärpackmittel sind jene Packmittel, die direkten Kontakt mit dem Füllgut haben. Als Sekundärpackmittel, wie Faltschachtel, Karton, usw. wird die äußere Umhüllung bezeichnet. Eine detaillierte Angabe des verwendeten Packmittels muss im Common Technical Document (CTD) ausgeführt werden (siehe Kapitel 3.2).^{9,10}

Behältnisse für parenterale Zubereitungen sollten genügend durchsichtig sein, um eine visuelle Kontrolle des Inhalts möglich zu machen. Ausgenommen davon sind Behältnisse für Implantate oder begründete und zugelassene Fälle.¹¹

Zu den am häufigsten verwendeten Primärpackmitteln für Parenteralia zählen Glasampullen. Deren Eigenschaften und die Herstellung werden in Kapitel 4 genauer beschrieben. Früher wurden Ampullen oft mit einer Feile angeritzt und anschließend geöffnet, dieses Vorgehen ist mittlerweile allerdings obsolet. Heute werden entweder Ampullen mit Brechringen oder OPC-Ampullen (One-Point-Cut) benutzt. Bei Brechring-Ampullen wird mit anorganischen Salzen ein Emaillering eingebrannt, der Spannungen im Glas nach dem Einbrennen aufgrund eines anderen Ausdehnungskoeffizienten erzeugt (siehe Abbildung 1). Dadurch wird ein direktes Abbrechen des Ampullenspießes begünstigt. Bei der OPC-Ampulle ist an der Verengung des Spießes ein Punkt vorgeritz, sodass durch Drücken mit dem Daumen auf die Punktmarkierung die Ampulle geöffnet werden kann (siehe Abbildung 2). Bei beiden Varianten ist darauf zu achten, dass keine Glassplitter in die Lösung gelangen und appliziert werden. Immer häufiger werden deshalb auch Vorrichtungen mit eingebauten Filtern oder Aufziehkanülen mit Filtern verwendet.¹²

⁹ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 464, 572.

¹⁰ Bauer, K. H., Frömming, K.-H., Führer, C., Lippold, B. C., Müller-Goymann, C., Schubert, R., Breitzkreuz, J., *Pharmazeutische Technologie: Mit Einführung in Biopharmazie und Biotechnologie*, 10. (WVG, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2017). S. 713.

¹¹ Deutscher Apothekerverlag. (2020) S. 1394.

¹² Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 464.



Abbildung 1: Ampullen mit Brechring, Braunglas (© Anna Ruscher)



Abbildung 2: OPC-Ampullen, Weißglas (© Anna Ruscher)

3.2 Common Technical Document

Der Internationale Rat zur Harmonisierung der technischen Anforderungen für Humanarzneimittel (ICH) vereint die Zulassungsbehörde und pharmazeutische Industrie,

um wissenschaftliche und technische Aspekte von Arzneimitteln zu diskutieren und ICH-Guidelines zu entwickeln.¹³

Im Rahmen dieser Organisation wurde das Common Technical Document (CTD), ein Dokumentenformat, das jedes pharmazeutische Unternehmen im Rahmen der Arzneimittelzulassung bei den Arzneimittelbehörden einreichen muss, entwickelt. Alle Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsinformationen werden in einem gemeinsamen Format angeführt, wodurch identische Zulassungsunterlagen in mehreren Ländern ohne Umschreibungsaufwand eingereicht werden können. Das CTD unterteilt sich in fünf Module, wobei Modul 1 regionsspezifisch ist und alle anderen Module für alle Regionen gelten (siehe Abbildung 3). Seit 2003 wird das CTD als hauptsächliches Format für Arzneimittelanträge in der Europäischen Union und in Japan verwendet, bei Anträgen in den Vereinigten Staaten wird es dringend empfohlen.

Besonders der Abschnitt „Pharmazeutische Qualität“ des CTD (Modul 3) ist im Rahmen dieser Masterthesis von Bedeutung. Er bietet eine harmonisierte Struktur und ein harmonisiertes Format für die Darstellung von CMC-Informationen (Chemistry, Manufacturing and Controls) in einem Registrierungsossier. Das Inhaltsverzeichnis enthält Abschnitte zu Arzneimittelsubstanz und Arzneimittelprodukt, wozu auch Informationen zum Primärpackmittel zählen.¹⁴

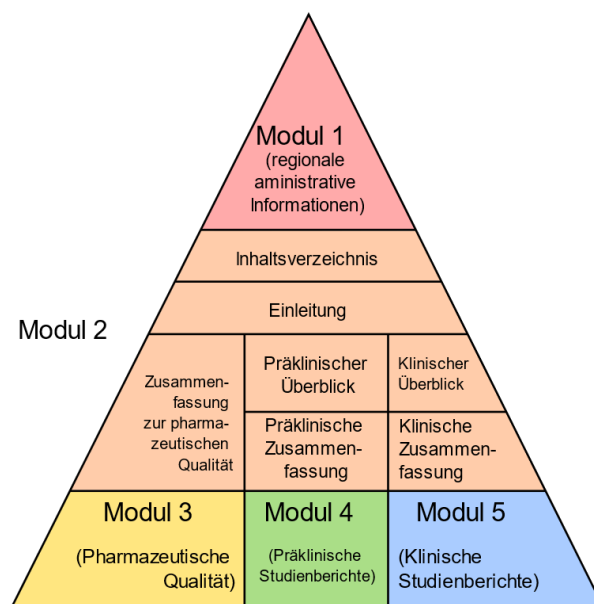


Abbildung 3: Aufbau CTD (Quelle: WikiCommons, Yikrazuul)

¹³ 'ICH Official Web Site : ICH' <<https://www.ich.org/>> [accessed 19 April 2022].

¹⁴ 'ICH Official Web Site : ICH - CTD' <<https://www.ich.org/page/ctd>> [accessed 19 April 2022].

4 Glasbehältnisse

Das Europäische Arzneibuch definiert vier verschiedene Glastypeen, die zur pharmazeutischen Verwendung infrage kommen:

- *Farbloses Glas*: hoch lichtdurchlässig im Spektralbereich des sichtbaren Lichtes
- *Gefärbtes Glas*: Zusatz von Metalloxiden, die entsprechend der gewünschten spektralen Absorption gewählt werden
- *Neutralglas*: Borosilicatglas, das definierte Mengen Boroxid, Aluminiumoxid, Alkalimetalloxid und/oder Erdalkalioxid in seiner Netzstruktur enthält. Es besitzt aufgrund der genannten Zusammensetzung eine hohe Resistenz gegen Temperaturschock und eine hohe hydrolytische Resistenz
- *Natronkalk-Silicatglas*: enthält Alkalimetalloxide (v. a. Natriumoxid) und Erdalkalioxide (v. a. Calciumoxid) in der Netzstruktur. Es besitzt nur mäßige hydrolytische Resistenz¹⁵

Silicatgläser sind amorphe, anorganische Schmelzprodukte, die großteils aus Siliciumdioxid, Alkali- und Erdalkalimetallen zusammengesetzt sind. Durch die eckenverknüpften SiO_4 -Tetraeder entsteht ein weitgehend regelloses Netzwerk, die darin eingelagerten Metallkationen bilden Trennstellen. Durch diese Zusammensetzung kann der Erweichungspunkt des Glases erniedrigt werden.

Natronkalk-Silicatglas ist zur Verwendung in Ampullen und Infusionsbehältnissen ungeeignet, da es nur eine geringe hydrolytische Resistenz aufweist. Durch diverse Reaktionsabläufe kann es zur Herauslösung von Ionen aus der Glasoberfläche kommen, wodurch lösliche Silicate gebildet werden, die Brüche im Silicateskelett des Glases verursachen können. Dabei kann es zur Ablösung von dünnen, flexiblen und schlecht detektierbaren Glasfragmenten kommen. Dieser Vorgang wird als Delaminierung bezeichnet und muss als potentielle Quelle von Partikelkontaminationen in Injektionslösungen angesehen werden.

Ersetzt man einen Teil des Siliciumdioxids durch Bor- oder Aluminiumoxid, kann die Oberflächenresistenz des Glases gegen Wasser, Säuren und Laugen enorm erhöht werden (vgl. Neutralglas).¹⁶

¹⁵ Deutscher Apothekerverlag. (2020) S. 621.

¹⁶ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 573.

Entsprechend der hydrolytischen Resistenz unterteilt das Europäische Arzneibuch drei verschiedene Glasarten und gibt Empfehlungen für deren Verwendung an:

- *Glasbehältnisse vom Typ I*: Neutralglas, hohe hydrolytische Resistenz
- *Glasbehältnisse vom Typ II*: Natronkalk-Silicatglas, durch spezielle Behandlung der inneren Oberfläche hohe hydrolytische Resistenz
- *Glasbehältnisse vom Typ III*: Natronkalk-Silicatglas, mäßige hydrolytische Resistenz¹⁷

Glasbehältnisse Typ I sind für die Verwendung der meisten Spezialitäten, inklusive Parenteralia geeignet. Natronkalk-Silicatglas (Glasbehältnisse Typ II) eignen sich für die meisten sauren und neutralen wässrigen parenteralen und nicht-parenteralen Zubereitungen. Für nicht wässrige Zubereitungen zur parenteralen Gabe, Pulver zur Herstellung von Parenteralia (außer lyophilisierte Produkte) und nicht-parenterale Zubereitungen eignen sich Glasbehältnisse Typ III.

Die Verwendung einer Glasart mit höherer hydrolytischer Resistenz als diejenige, die empfohlen wird, ist ebenfalls legitim.^{18,19}

Für jede bestimmte Zubereitung muss bei der Auswahl des Behältnisses gewährleistet werden, dass keine Substanzen vom Glasmaterial abgegeben werden, die die Stabilität der Lösung beeinträchtigen oder gar toxisch sein können. In manchen berechtigten Fällen müssen ergänzende detaillierte Informationen, um die Konsequenzen bei dauerhafter Anwendung und bei Risikogruppen abschätzen zu können, angegeben werden.

Prinzipiell werden parenterale Zubereitungen in farblosen Glasbehältnissen gelagert, handelt es sich aber um lichtempfindliche Substanzen, wird gefärbtes Glas genutzt. Jedes verwendete Glasbehältnis für Parenteralia sollte eine visuelle Überprüfung des Produkts ermöglichen. Glasbehältnisse für pharmazeutische Zubereitungen sind zur Wiederverwendung bestimmt, ausgenommen davon sind nur Behältnisse der Glasart I und Glasbehältnisse für Blut bzw. Blutprodukte.²⁰

Die Maße von Glasbehältnissen für Injektionslösungen sind genormt (siehe Kapitel 6).

¹⁷ Deutscher Apothekerverlag. (2020) S. 621.

¹⁸ Deutscher Apothekerverlag. (2020) S. 622.

¹⁹ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 573.

²⁰ Deutscher Apothekerverlag. (2020) S. 622.

4.1 Wichtige Eigenschaften

Für die pharmazeutische Verwendung von Primärpackmitteln aus Glas sind Sauberkeit und Permeabilität, Sterilisierbarkeit sowie Transparenz und Lichtschutz Eigenschaften von enormer Bedeutung.

Durch den dichten und porenfreien Aufbau der Glasmatrix entsteht nicht nur eine überdurchschnittlich glatte Oberfläche, sondern auch eine totale Dichtigkeit des Behältnisses, auch bei sehr dünnwandigen Exemplaren. Verunreinigungen können auf der glatten Oberfläche kaum anhaften.

Glas besitzt einen günstigen Wärmeausdehnungskoeffizienten und eine sehr hohe Formbeständigkeit bei Temperaturen bis zu 500 °C, wodurch Sterilisationsvorgänge mittels Autoklaven bei 121 °C bzw. 134 °C problemlos durchgeführt werden können.

Als eine der relevantesten Eigenschaften von Glas wird die optische Transparenz beschrieben, wodurch der Inhalt des Behältnisses auf Reinheit oder aufgetretene Veränderungen einfach kontrolliert werden kann. Glas ist gegenüber den meisten Strahlungen beständig, eine einzige Ausnahme sind γ -Strahlen, die eine geringfügige Braunverfärbung hervorrufen können. Dies kann durch eine Stabilisierung mit Cer bereits im Vorfeld verhindert werden.

Bei lichtempfindlichen Inhalten werden braun gefärbte Gläser verwendet, die für die vorliegende Arzneizubereitung schädliche Strahlung adsorbieren.²¹

4.2 Ampullen

Unter Ampullen versteht man zylindrisch geformte Behältnisse aus Glas (vereinzelt auch Kunststoff), die eine ausgezogene Spitze (Spieß) und einen flachen Boden besitzen. Doppelspießampullen (an beiden Enden ausgezogene Varianten) sind eher selten und werden nur für wenige Trinkampullen und Kosmetikprodukte verwendet. Da der gesamte Inhalt einer Ampulle für eine einmalige Applikation bestimmt ist, sind Ampullen Einzeldosisbehältnisse. Ampullen werden hauptsächlich für Injectabilia (parenterale Zubereitungen), selten auch für orale und topische Anwendungen, verwendet.²²

²¹ Bauer, K. H., Frömming, K.-H., Führer, C., Lippold, B. C., Müller-Goymann, C., Schubert, R., Breitzkreuz, J.,. (2017) S. 716.

²² Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 592.

4.3 Füllung von Glasampullen

Glasampullen werden mithilfe eines anderen Fabrikationsprozesses als Glasflaschen hergestellt. Als Grundlage dient Röhrenglas, das unter kontinuierlicher Drehung durch kontrolliertes, zonenweises Erhitzen und Stecken in die gewünschte Form gebracht wird. Nach Herstellung der abzufüllenden Lösungen, kommt es zum Füllprozess von Glasampullen, dieser durchläuft definierte Stadien, die in den nächsten Unterkapitel beschrieben werden.²³

4.3.1 Reinigung der Ampullen

Ein erweiterter Ampullenspieß von offenen Leerampullen kann Reinigungs- und Fülloperationen erleichtern. Durch gründliches Waschen werden Schmutzteilchen und Glassplitterchen entfernt. Mit nach unten gerichteten Spießen werden die Ampullen in Siebplatten gesteckt und es erfolgt eine Reinigung mit Spülflüssigkeit. Werden dafür Ampullenreinigungsmaschinen verwendet (üblicherweise in Kleinbetrieben), strömt als erstes Spülflüssigkeit und anschließend destilliertes Wasser unter Druck durch die Spieße in die Ampullen. Nach Unterbrechung der Wasserzufuhr werden mittels Druckluft die Flüssigkeitsreste herausgeblasen und die Ampullen gleichzeitig getrocknet.

Der Waschvorgang bei der industriellen Fertigung läuft in automatisch arbeitenden Ampullenreinigungsmaschinen ab. Durch Greifer werden dabei die Ampullen kopfüber gedreht und auf Hohnadeln platziert, die Wasser in das Innere der Ampullen einsprühen. Die Reinigung erfolgt dann in mehreren Schritten, wobei zuerst mit demineralisiertem Wasser und abschließend mit Wasser für Injektionszwecke gespült wird. Bei manchen Anlagen kommt es zu einer zusätzlichen Reinigung durch Ultraschall. Auch die Außenflächen der Ampullen werden durch Sprüh- und Druckduscheinrichtungen gereinigt. Als Abschluss jedes Spülschrittes kommt es zu einer Druckluftbehandlung, die Restflüssigkeit entfernt. Im Anschluss an die letzte Behandlung durchlaufen die Ampullen eine Sterilisations- und Depyrogenisierungsphase, in der sie für drei bis zehn Minuten auf über 300 °C erhitzt werden. Hierbei werden Mikroorganismen zuverlässig abgetötet und Endotoxine inaktiviert.²⁴

²³ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 592.

²⁴ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 592.

4.3.2 Füllen

Dosierpumpen, meistens ventillose Taumelkolbenpumpen, übernehmen das Füllen der Ampullen, indem sie Flüssigkeit aus einem Kessel ansaugen und über Schlauchleitungen zu den Dosiernadeln pumpen. Vor allem Proteine können sehr leicht durch mechanische Einflüsse oder Oberflächenkontakt geschädigt werden, wodurch es zur Bildung von Oligomeren und Aggregaten mit toxischer oder immunogener Wirkung kommen kann. Dieser Faktor muss bei der Festlegung der Abfülleinrichtungen und Prozessparameter unbedingt miteinbezogen werden, indem durch Vorversuche die Eignung der Schläuche und der Pumpe abgeklärt und die maximale Förderrate bestimmt wird. Ebenfalls muss sämtliches Schlauch- und Dichtungsmaterial auf herauslösbare oder extrahierbare Substanzen überprüft werden. Edelstahl und verchromte Flächen sind hinsichtlich dieser Problematik größtenteils unbedenklich. Viele Zubereitungen müssen unter Ausschluss von Sauerstoff abgefüllt werden, da sie oxidationsempfindlich sind. Dies geschieht durch Begasung des Ampullenspießes kurz vor und während es Füllvorgangs mit Stickstoff oder Argon, dadurch kann der Sauerstoff im Kopfraum auf unter fünf Prozent, meistens sogar auf rund ein Prozent, gesenkt werden.

Während des Füllvorgangs darf die Innenseite des Ampullenspießes nicht mit Flüssigkeit benetzt werden, da beim Zuschmelzen möglicherweise organische Wirkstoffe verkohlen und diese zu einer Verfärbung der Lösung oder zu Kontaminationen in der Ampulle führen können. Fortgeschrittenere Füllautomaten können durch exakte Zentrierung der Abfüllkanüle und durch Zurücksaugen des letzten Tropfens diese „Verunreinigung“ vermeiden.

Jegliche Ampullen oder Gefäße, die in Autoklaven mit Dampf sterilisiert werden sollen, dürfen eine maximale Füllung von 90 Prozent des Gesamtvolumens aufweisen, da mit steigender Füllmenge die Volumenausdehnung des flüssigen Wassers stark ansteigt und es so durch eine Kompression der restlichen Gasmenge zu einem enormen Druckanstieg im Kopfraum der Ampulle kommen kann. Dieser Druckanstieg steht in direktem Zusammenhang mit dem Füllvolumen und steigt ab 90 Prozent Füllung so exponentiell an, dass es zu einem Zerreißen des Gefäßes kommen kann.

Das abgefüllte Volumen sollte eine Nuance größer gewählt werden als das Nennvolumen, da sich ein Flüssigkeitsfilm am Boden sowie der Innenfläche der Ampulle bildet und so nicht das gesamte Volumen vom Anwender entnommen werden kann. Dieser Aufschlag ist abhängig von Viskosität, Oberflächenspannung, Hydrophilie und Nennvo-

lumen der Zubereitung sowie Beschaffenheit der Innenoberfläche. Umso kleiner die Ampullen sind, umso größer entfällt der Zuschlag.²⁵

4.3.3 Verschließen

In den meisten Fällen wird die Ampulle mittels einer Gasflamme verschlossen, welche auf die Mitte des Spießes der rotierenden Ampulle gerichtet ist, dadurch wird das Glas erweicht. Anschließend wird der obere Teil des Spießes von einer Greifzange erfasst und nach oben abgezogen, dabei kommt es zu einer Einschnürung und Zuschmelzung des Ampullenspießes. Der Nachteil dieser Gasflammen ist, dass bei schlechter Positionierung eine Verunreinigung des Glases und der Flüssigkeit durch Rußpartikel nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. In Bezug auf diese Problematik wurde bereits eine Reihe von Alternativen entwickelt, die sich allerdings noch nicht durchsetzen konnten.

Im industriellen Bereich werden großteils kombinierte, vollautomatische Anlagen eingesetzt, in denen jegliche Schritte von Reinigung über Sterilisation, Abkühlung, Füllung bis zum Verschließen der Ampullen in einem gekapselten, steril belüfteten Gehäuse ablaufen. Diese Anlagen verwenden Mehrfach-Füll- und Schließstationen und können Durchsätze von bis zu 24 000 Ampullen pro Stunde erreichen.²⁶

²⁵ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 592-593.

²⁶ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 593.

4.4 Vials

Als Vials werden Durchstechflaschen bezeichnet, die ein gängiges Packmittel für flüssige und lyophilisierte Injektionszubereitungen darstellen. Sie können sowohl Einzel- als auch Mehrdosenbehälter sein und dienen der Aufnahme von Lösungen, Suspensionen oder Pulver zur Herstellung von Injektionslösungen, mit einer Kapazität von ein bis 50 Milliliter. Das Herstellungsverfahren erfolgt nach dem gleichen Prinzip wie bei Ampullen, allerdings wird zum Schluss ein Stempelwerkzeug zur präzisen Formung der Flaschenöffnung angewandt. Ein weitere Herstellungsmöglichkeit wäre mittels Blasverfahren. Folglich unterscheidet man Durchstechflaschen aus Röhrenglas und Durchstechflaschen aus Hüttenglas. Röhrenglas-Vials haben eine dünnere und gleichmäßigere Wandstärke und einen ebenmäßigeren Boden, sind daher deutlich leichter als Hüttenglas-Vials und eignen sich aufgrund einer effektiveren Wärmeübertragung zwischen der Standfläche und dem Flaschenboden besser für die Lyophilisation. Sie haben allerdings größeres Potential zur Delamination, was durch dünne Siliciumdioxid-Schichten minimiert werden kann.

Als Verschluss dienen Gummistopfen, die durch eine Bördekkappe aus Aluminium am Flaschenhals befestigt sind, deren Dimensionen durch zahlreiche DIN/ISO-Normen festgelegt sind. Die geringste Dicke weist der Gummistopfen in der Mitte auf, dort wird er von der Aufziehkanüle durchstoßen und so kann die Flüssigkeit aufgezogen werden. Diese Stelle ist mit einem abnehmbaren Kunststoffdeckel oder einer abreißbaren Metallflasche geschützt. Wirkstoffe, die in gelöster Form eine zu geringe Stabilität besitzen, werden als Lyophilisate vertrieben. Durch Zusatz von Wasser für Injektionszwecke, isotoner Kochsalzlösung, Glucoselösung oder speziellen Lösungsmitteln (je nach Präparat) wird das gefriergetrocknete Pulver unmittelbar vor der Applikation aufgelöst.²⁷

²⁷ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 593-595.

4.4.1 Gummistopfen

Verschlussstopfen für Vials, in denen parenterale Zubereitungen aufbewahrt werden, müssen einige Anforderungen erfüllen. Sie müssen ideal auf das jeweilige Produkt und dessen Fertigungsprozess, inkl. der Sterilisation, sowie auf die Anwendung angepasst sein. Gummistopfen müssen Dichtigkeit, Gas- und Wasserdampfdurchlässigkeit gewährleisten, ein problemloses maschinelles Einsetzen ermöglichen, für Gefriertrocknung und Autoklavierung ausreichend temperaturbeständig sein, weder Produktbestandteile adsorbieren noch Stoffe aus dem Material an den Inhalt abgeben oder das Produkt in jeglicher Weise verändern. Mit vorgesehenen Medizinprodukten (Aufziehkanülen, Infusionsbestecke, Entnahmeadapter, ...) soll er leicht durchstoßen werden können, ohne dass dabei Stopfenmaterial ausgestanzt wird und Partikelkontaminationen erzeugt werden.²⁸

Für die Herstellung von Gummistopfen verwendet man Silicon-Elastomer, dieses wird im Europäischen Arzneibuch (Ph.Eur. 3.1.9) beschrieben, sowie die Anforderungen und die Prüfungen des Materials definiert. Silicon-Elastomer wird durch Quervernetzung eines linearen Polysiloxans, bestehend aus überwiegend Dimethylsiloxeinheiten mit geringen Mengen an Methylvinylsiloxylgruppen, hergestellt. Die Kettenenden werden durch Trimethylsiloxyl- oder Dimethylvinylsiloxyl-Einheiten blockiert. In der Hitze wird die Quervernetzung beispielsweise mit 2,5-Dichlorbenzoylperoxid, Dicumylperoxid oder durch Hydrosilylierung mit Hilfe von Polysiloxan durchgeführt. Bei jeder Variante werden geeignete Adjuvantien, wie Siliciumdioxid und geringe Mengen Organosilicon, zugesetzt.

Laut Europäischem Arzneibuch wird Silicon-Elastomer als durchsichtiges bis durchscheinendes Material beschrieben, das praktisch unlöslich in organischen Lösungsmitteln ist. Cyclohexan, Dichlormethan und Hexan lösen eine reversible Quellung des Materials aus. Diverse Prüfungen auf Identität, wie zum Beispiel mittels IR-Spektroskopie, sowie Prüfung auf Reinheit müssen durchgeführt werden.²⁹

²⁸ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 595.

²⁹ Deutscher Apothekerverlag. (2020) S. 598.

4.5 Delamination

Werden Glasbehälter für pharmazeutische Anwendungen unter Stressbedingungen (Temperatur-Zeit-Profil) hergestellt und/oder in Kontakt mit auffallend aggressiven Inhalten gebracht, kann es zu Delamination kommen. Dies wird als Abblättern dünner Schichten (Lamellen oder Flocken) von den Innenflächen der Behälter bezeichnet. Die Ursache für die Glasdelamination könnte in einer chemischen Beanspruchung liegen, die Mechanismen der Glaskorrosion in die Wege leitet, beispielsweise Auflösung durch Hydrolyse und Ionenaustausch („Auslaugen“) abhängig vom pH-Wert. Das beschriebene Phänomen tritt möglicherweise erst einige Zeit nach dem Füllen des Glasgefäßes auf, da der Prozess der Interaktion zwischen Glas und Zubereitung eine Inkubationszeit bedarf. Stark begünstigt wird Delamination durch bekannte Risikofaktoren wie beispielsweise der Kontakt zu Pufferlösungen, die Citrat oder Phosphat enthalten, Substanzen die erwiesenermaßen Glas korrodieren und besonders relevant ist die Ionenstärke des flüssigen Mediums. Weitere bedeutende Risikofaktoren stellen der Herstellungsprozess des Gefäßes, die chemische Behandlung der Innenflächen, die Sterilisation sowie das Vorgehen zur pharmazeutischen Abfüllung dar, die nicht außer Acht gelassen werden sollten. Das Europäische Arzneibuch empfiehlt daher den Herstellern der pharmazeutischen Produkte, die Verträglichkeit der Glasbehälter und deren Zubereitung individuell zu beurteilen. Dabei sollte jedenfalls die Darreichungsform, die Eigenschaften der Formulierung und die Glasqualität miteinbezogen werden. Mithilfe von Prüfungen zur beschleunigten Degradation kann die Tendenz von Glasbehältern zur Delamination untersucht und bewertet werden. Dabei wird das Behälter für kurze Zeitintervalle festgelegten Temperaturen ausgesetzt, wobei Lösungen als Extraktionsmittel angewandt werden, die ähnlich der aktuellen Zubereitung sind. Mögliche Anzeichen einer solchen Tendenz zur Delamination sind Partikel in der Extraktionslösung, eine Phasentrennung an den Innenflächen und ein auffälliger Anstieg der Silikatkonzentration. Diese Prüfungen können dazu verwendet werden, um ein geeignetes Behälter für die vorliegende Zubereitung von Beginn an zu finden. Eine andere Möglichkeit für die Feststellung der Verträglichkeit zwischen Produkt und Behälter wäre ein Stabilitätstest unter normalen Gebrauchsbedingungen.³⁰

³⁰ Deutscher Apothekerverlag. (2020) S. 622.

4.6 Inkompatibilitäten mit Glas

Durch Ionenabgabe aus dem Glas an den wässrigen Inhalt oder durch Adsorption von Wirkstoffen an die Glasoberfläche können Inkompatibilitäten bei der Verwendung von Glas als Primärpackmittel entstehen. Im Normalfall ist die Oberfläche des Behältnisses so gering, dass die beschriebene Adsorption nur bei sehr niedrig dosierten Wirkstoffen oder Konservierungsmitteln zu nennenswerten Verlusten führen kann. Im Falle von proteinhaltigen Zubereitungen kann eine Bindung an die Behältnisoberfläche zu Denaturierung führen. Handelt es sich hierbei um eine reversible Bindung, so kann es zu fortschreitendem Wirkverlust kommen, da alle Moleküle nacheinander die beschriebene Reaktion aus Adsorption und Denaturierung durchleben. Kommt es zu einer Bewegung der Lösung im Primärpackmittel kann diese Reaktion enorm beschleunigt werden.

Eine weitere Ursache für Inkompatibilitäten mit Glas ist ein Herauslösen von Alkali- und Erdalkaliionen aus dem Packmittel. Welchen Einfluss diese Ionenabgabe hat, ist von der hydrolytischen Resistenz des verwendeten Glases abhängig. Die Konsequenz dieser Inkompatibilität ist eine Alkalisierung wässriger Zubereitungen und den damit verbundenen Problemen bzw. Instabilitäten hinsichtlich der pH-Erhöhung.

Liegen beispielsweise Lösungen mit Phosphatpuffern vor, kann es aufgrund von herausgelösten Calciumionen zu Fällungsreaktionen kommen.³¹

³¹ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 569-570.

4.7 Prüfung auf nicht sichtbare Partikel – Partikelkontamination (Ph.Eur. 2.9.19)

Als Partikelkontamination werden bewegliche, ungelöste Substanzen, mit Ausnahme von Gasbläschen, bezeichnet, die unabsichtlich in flüssigen Zubereitungen vorkommen. Die Kontamination kann auf verschiedenste Quellen zurückzuführen sein, und ist jedenfalls zu minimieren. Um die Partikelkontamination mit nicht sichtbaren Partikeln zu bestimmen, können zwei Verfahren angewendet werden. Bei der Prüfung von Injektions- und Infusionslösungen wird bevorzugt eine Partikelzählung durch Lichtblockade (Methode 1) durchgeführt. Es kann jedoch zusätzlich notwendig sein, z. B. bei nicht ausreichender Klarheit der Lösung oder erhöhter Viskosität, eine Partikelzählung unter dem Mikroskop (Methode 2) anzuwenden, um zu einer eindeutigen Entscheidung hinsichtlich der Anforderungen zu kommen. Sollte eine so stark erhöhte Viskosität vorliegen, dass weder Methode 1 noch Methode 2 angewendet werden können, so ist die Zubereitung mit einem geeigneten, „partikelfreien“ Lösungsmittel quantitativ zu verdünnen, um eine Prüfung durchführbar zu machen.³²

4.8 Prüfung auf sichtbare Partikel – Partikelkontamination (Ph.Eur. 2.9.20)

Zur visuellen Bewertung der Qualität der Lösungen bezüglich sichtbarer Partikel unter dem Aspekt einer vorliegenden Kontamination wird ein einfaches Verfahren mithilfe einer Schwarz-Weiß-Box angewandt.

Die zu verwendende Apparatur (siehe Abbildung 4) ist mit einer in vertikaler Lage befindlichen, matten, schwarzen Platte (A), einer daneben befindlichen, nicht glänzenden, weißen Platte (B) und einer horizontalen zu den andern beiden Platten befindlichen, nicht glänzenden, weißen Platte (C) ausgestattet. Des Weiteren besteht sie aus einem verstellbaren Lampenhalter (D) mit einer geeigneten, abgeschirmten Weißlichtquelle und einer Einrichtung zur Lichtstreuung. Die Intensität der Beleuchtung am Begutachtungsort soll zwischen 2000 und 3750 Lux betragen. Für Behältnisse aus gefärbtem Glas oder Kunststoff sowie für farbige oder trübe Zubereitungen kann eine höhere Intensität notwendig sein.³³

³² Deutscher Apothekerverlag. (2020) S. 6965.

³³ Deutscher Apothekerverlag. (2020) S. 496.

Vor der Begutachtung müssen aufgeklebte Etiketten eventuell entfernt werden, um eine adäquate visuelle Kontrolle des Behältnisses sowie seines Inhalts zu ermöglichen. Das Behältnis wird vorsichtig umgeschwenkt oder der Inhalt leicht aufgewirbelt, ohne Luftblasen einzubringen. Anschließend wird die Zubereitung fünf Sekunden lang ohne Vergrößerung vor der weißen Platte geprüft. Behältnisse aus gefärbtem Glas oder Kunststoff sowie farbige oder trübe Zubereitungen können eine längere Prüfzeit erfordern. Dieser Vorgang wird vor der schwarzen Platte wiederholt. Sollten sichtbare Partikel auftreten, so ist dies zu dokumentieren. Ist eine Prüfung im Primärbehältnis nicht möglich, so wird der Inhalt unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen zur Verhinderung einer Kontamination in einen partikelfreien Probenbehälter überführt.³⁴

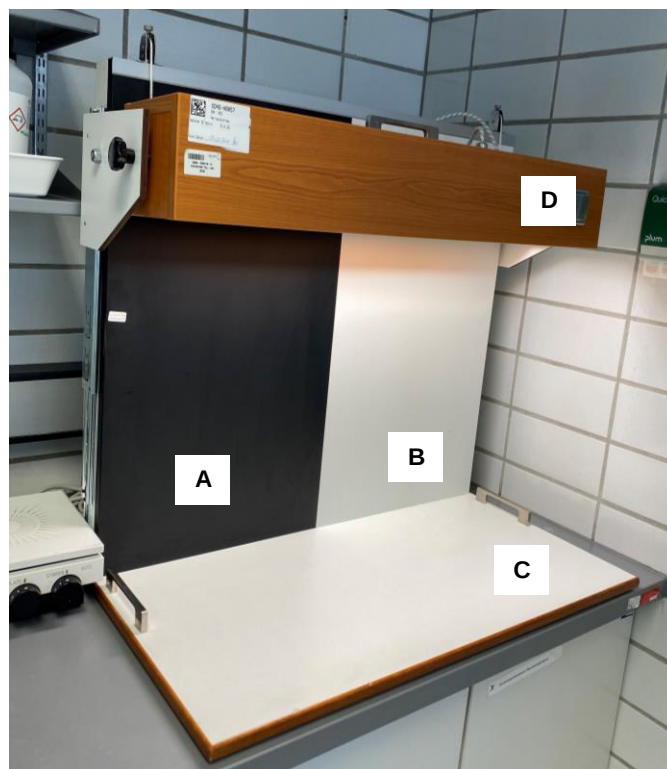


Abbildung 4: Apparatur zur Prüfung auf sichtbare Partikel (© Anna Ruscher)

³⁴ Deutscher Apothekerverlag. (2020) S. 496.

5 Kunststoffbehältnisse

In den vergangenen Jahren wurde immer intensiver nach Alternativen zu Glas- und Metallverpackungen gesucht. Am stärksten an Bedeutung zugenommen haben hierbei Verpackungen aus Kunststoff, deren Einsatzmöglichkeiten laufend erweitert werden. Gründe hierfür sind die Vielfältigkeit von Kunststoffen und die flexible Anpassung der Eigenschaften, der aus Kunststoff gefertigten Packmittel. Vorteile der Verpackungen aus Kunststoff sind deren geringe Masse, hohe Bruchfestigkeit und relativ günstige Preise. Eine schlechte Abstimmung des Packmaterials auf die Eigenschaften der eingefüllten Lösung kann sich nachteilig auf die Durchlässigkeit auswirken. Diese kann sowohl zum Eindringen von Sauerstoff und Feuchtigkeit in den Flüssigkeitsinhalt führen als auch den Austritt niedermolekularer, leicht flüchtiger Stoffe aus dem Füllgut begünstigen. Des Weiteren können Kunststoffbestandteile und Hilfsstoffe aus dem Packgut in die Zubereitung übergehen. Auch Inhaltsstoffe des Füllgutes können an das Kunststoffmaterial adsorbieren bzw. in das Material absorbieren. Es kann eventuell durch chemische oder physikalische Reaktionen zur Bildung eines Niederschlags bzw. Verfärbung oder einer Verformung des Behältnisses kommen.³⁵

5.1 Infusionsbeutel und -flaschen

Aufgrund der genannten Wechselwirkungen von Füllgut und Packmaterial werden Kunststoffbehältnisse im Bereich der parenteralen Anwendung hauptsächlich für Infusionen, in Form von Infusionsbeutel und -flaschen, eingesetzt. Infusionslösungen werden häufig in Infusionsbeutel aus Kunststoff abgefüllt, da ein niedrigeres Gewicht beim Transport und die Vermeidung von Glasbruch günstig sind. Als weiterer Vorteil dieses Primärpackmittels wird die Entleerung ohne Belüftung, durch Kollaps des Beutels bei der Flüssigkeitsentnahme, angesehen. Sie werden in Größen von 50 bis 3000 ml hergestellt. Zur Anwendung kommen hier Packmittel aus Polyethylen, Polypropylen oder Polyvinylchlorid. Schweißnähte und andere Verbindungsteile werden als Schwachstellen für Undichtigkeiten angesehen. Eine Dichtigkeitsprüfung nach der Sterilisation ist dadurch unerlässlich. Ein sicherer Anschluss des Infusionsbestecks wird durch einen Entnahmeport erlaubt. Häufig enthält dieser auch einen durchstechbaren Zuspritzport für die Zugabe weiterer Arzneimittel. Vor allem Beutel mit 0,9 %-iger Natriumchlorid- oder 5 %-iger Glucoselösung, welche als Trägerlösung für diverse Arzneistoffe dienen,

³⁵ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 575.

besitzen eine hohe Expansionskapazität, wodurch ein Zuspritzen an Volumen von 15 bis 60 Prozent des Ausgangsvolumens möglich ist.³⁶

5.2 Polyethylen

Polyethylen ist der weltweit meistproduzierte Kunststoff. Bei der Herstellung wird Ethen polymerisiert und in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen können unterschiedliche Eigenschaften entstehen. Polyethylen mit niedriger Dichte (Low density polyethylene), auch als Hochdruckpolyethylen bekannt, und Polyethylen mit hoher Dichte (High density polyethylene), aufgrund der Druckbedingungen bei der Herstellung auch als Niederdruckpolyethylen bezeichnet, sind die beiden wichtigsten Typen. Für die meisten Infusionslösungen werden Primärpackmittel aus Polyethylen mit niedriger Dichte hergestellt. Um Flaschen mit höherer Steifigkeit, allerdings niedrigerer Transparenz, zu erhalten, kann auch Polyethylen mit hoher Dichte verwendet werden. Limitiert wird der Einsatz von Polyethylen durch seine hohe Permeabilität für viele Substanzen und seine hohe Tendenz zur Absorption z. B. von Konservierungsmitteln, Steroide oder Alkaloide.³⁷

5.3 Polypropylen

Durch Polymerisation von Propen wird Polypropylen gewonnen. Unterschiedliche stereoisomere Formen können je nach Verknüpfung der Monomereinheiten hergestellt werden. In der industriellen Anwendung ist v. a. isotaktisches Polypropylen, bei dem alle Methylgruppen auf einer Seite der Molekülkette angeordnet sind, bedeutsam. Der dadurch entstandene ausgeprägte kristalline Anteil führt zu einer hohen Steifigkeit und einem hohen Schmelzbereich von ca. 160 bis 166 °C. Es besitzt mit 125 °C eine höhere Gebrauchstemperatur als Polyethylen (80 °C bzw. 125 °C) und kann kurzzeitig bis 140 °C erhitzt werden, was Autoklavieren ermöglicht. Aufgrund dieser Eigenschaft und seiner geringen Wasserdampfdurchlässigkeit wird Polypropylen immer häufiger als Ausgangsmaterial für Infusionsbeutel verwendet.³⁸

³⁶ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 596-597.

³⁷ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 578.

³⁸ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 578-579.

5.4 Polyvinylchlorid

Polyvinylchlorid (PVC) wird durch Polymerisation von Vinylchlorid hergestellt und ist ein amorphes Polymer. PVC kann entweder als Hart-PVC, das ohne Zusatz von Adjuvantien auskommt, oder als Weich-PVC, dem Weichmacher zugesetzt werden, vorliegen. Es besitzt eine hohe Wasserdampfdurchlässigkeit, weshalb Infusionsbeutel aus PVC in eine Schutzfolie, die eine Erhöhung der Konzentration der Inhaltsstoffe durch Wasserverlust bei der Lagerung verhindern soll, eingeschweißt werden. Einige Arzneimittel, wie monoklonale Antikörper oder schwerlösliche Wirkstoffe, sind inkompatibel mit PVC-Beuteln. Den genannten Zubereitungen werden häufig Löslichkeitsvermittler zugesetzt, die in der Lage sind, Phthalate, die als Weichmacher in PVC eingesetzt werden, aus dem Behältnismaterial herauszulösen und so in die Infusionslösung übergehen können. PVC besitzt allerdings eine gute Durchsichtigkeit und zeigt eine geringe Absorption von flüchtigen Inhaltsstoffen sowie eine geringe Durchlässigkeit für Geruchsstoffe.³⁹

³⁹ Fahr, A., & Voigt, R. (2015) S. 580.

6 DIN EN ISO 9187

Ampullen sind geeignete Verpackungsmaterialien zur Aufbewahrung von pharmazeutischen Produkten bis zur Verabreichung an den Patienten. Aufgrund des direkten Kontakts zwischen Injectabilia und dem Primärbehältnis über längere Lagerzeiten sind mögliche Wechselwirkungen zu vermeiden, um die Patientensicherheit zu gewährleisten. Angemessene Mittel, um dieses Ziel zu erreichen, umfassen die richtige Auswahl von Primärverpackungsmaterialien, die Wahl eines geeigneten Verpackungsdesigns und die Verfügbarkeit spezifischer Anforderungen und Methoden zum Testen einzelner Behältersysteme. Die Vorgaben werden innerhalb der ISO 9187-Norm mit dem allgemeinen Titel „Injektionsequipment für medizinische Zwecke“ beschrieben. Diese besteht aus zwei Teilen, Teil 1 – Ampullen für Injektionsmittel und Teil 2 – OPC-Ampullen. Laut ISO 9187 sind alle beschriebenen Ampullen ausschließlich zum einmaligen Gebrauch bestimmt ⁴⁰

6.1 ISO 9187-1: Ampullen für Injektionsmittel

In der Vergangenheit wurden vier standardisierte Ampullenformen (Form A, B, C, D) genutzt. Form A wird in der pharmazeutischen Industrie nicht mehr verwendet und ist daher nicht länger Bestandteil der ISO 9187-1 Norm.

In diesem Teil werden Material, Dimensionen, Fassungsvermögen, Performance und Verpackung für Glasampullen für Parenteralia der Formen B, C und D festgelegt. Die Gültigkeit dieser Norm umfasst Ampullen mit und ohne farbigem Brechring, wobei die Auswahl der Farbe des Brechrings dem Hersteller bzw. dem Anwender obliegt. ⁴¹

⁴⁰ International Organization for Standardization, 'ISO 9187-1: Injection Equipment for Medical Use - Part 1: Ampoules for Injectables', 2010.

⁴¹ International Organization for Standardization, 'ISO 9187-1: Injection Equipment for Medical Use - Part 1: Ampoules for Injectables'.

6.1.1 Dimensionen und Bezeichnung

Die Dimensionen der Ampullen der drei Formen sind innerhalb der Norm genau mithilfe von Abbildungen und Tabellen beschrieben. Dabei werden folgende Parameter miteinbezogen:

- Außendurchmesser (Körper, Einschnürung, Ampullenspieß inkl. Ende)
- Gesamthöhe
- Höhe (bis zur Einschnürung, bis zum Messpunkt, Körperhöhe)
- Basis (Radius, Tiefe)
- Wanddicke

Die genauen Maße können der beschriebenen Norm entnommen werden, eine Auflistung entfällt deshalb an dieser Stelle.⁴²

Die Bezeichnung von Ampullen muss die Beschreibung „Ampulle“, gefolgt von einem Verweis zu ISO 9187, der Ampullenform, dem Nominalvolumen, die Glasfarbe und gegebenenfalls die Farbe des Brechtrings enthalten.

„Beispiel: Bezeichnung einer Ampulle der Form B ohne Farbbrechtring mit einem Nennvolumen von 10 ml aus farblosem Glas (cl), die den Anforderungen dieses Teils von ISO 9187 entspricht – Ampoule ISO 9187-1 – B – 10 – cl“⁴³

6.1.2 Material

Als Material soll farbloses (cl) oder bernsteinfarbenes (br) Glas der Glasart Typ I verwendet werden. Sollte es zu einer Änderung der chemischen Zusammensetzung kommen, ist der Hersteller verpflichtet, den Anwender mindestens neun Monate im Voraus darüber zu informieren.⁴⁴

⁴² International Organization for Standardization, 'ISO 9187-1: Injection Equipment for Medical Use - Part 1: Ampoules for Injectables'. S. 4.

⁴³ International Organization for Standardization, 'ISO 9187-1: Injection Equipment for Medical Use - Part 1: Ampoules for Injectables'. S. 2.

⁴⁴ International Organization for Standardization, 'ISO 9187-1: Injection Equipment for Medical Use - Part 1: Ampoules for Injectables'. S. 2.

6.1.3 Performance

Um die Glühqualität zu bestimmen, müssen Ampullen getempert werden (Wärmebehandlung über längeren Zeitraum). Die maximale Eigenspannung farbloser Ampullen nach dem Tempern darf keine optische Verzögerung von mehr als 50 nm/mm Glasdicke erzeugen. Die Bruchkraft ist bei einem Bruchtest an Ampullen mit einer Sollbruchstelle, z. B. Bruchring, zu bestimmen und muss den Angaben aus ISO 9187-1 entsprechen. Mithilfe dieses Tests kann die Kraft gemessen werden, die benötigt wird, um den Ampullenspieß vom Körper zu trennen und ob ein sauberer Bruch erzielt wird. Die Zugprüfmaschine muss ISO 7500-1 entsprechen und zwei Charakteristika aufweisen, eine Prüfgeschwindigkeit von 10 mm/min und eine Messweite der Kraft von 200 N. Es sind auch andere Prüfverfahren, z. B. mit einer Krafterhöhung von 20 N/s zulässig, wenn gleichwertige Ergebnisse erzielt werden können. Der Stichprobenumfang wird nach Prüflevel S-4 (ISO 2859-1) festgelegt und die Ampullen werden auf $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ konditioniert. Die Ampulle wird zwischen zwei Metallstäbe eingespannt, in einem 90 ° Winkel wird mit Hilfe der Zugprüfmaschine Kraft auf die Sollbruchstelle übertragen, jene Kraft bei der der Ampullenspieß abbricht (= Bruchkraft), wird gemessen. Um ISO 9187-1 zu entsprechen, müssen alle Einzelwerte innerhalb der angeführten Bereiche liegen.⁴⁵

6.1.4 Auslieferung und Verpackung

Ampullen werden nach Bauart und Nennvolumen sortiert und in Packungseinheiten ausgeliefert. Falls vom Anwender gefordert, kann auch eine Zweitsortierung nach Stieldurchmesser in der Messachse durchgeführt werden.

Folgende Abmessungen der Verpackungseinheit müssen gegeben sein:

- Länge (innen): 384 mm
- Breite (innen): 143 mm
- Höhe des entsprechenden Ampullentypes plus 2 mm

Verpackungseinheiten, die diesen Abmessungen abweichen, müssen zwischen Hersteller und Anwender vereinbart werden.

⁴⁵ International Organization for Standardization, 'ISO 9187-1: Injection Equipment for Medical Use - Part 1: Ampoules for Injectables'. S. 2-7.

Alle Verpackungen, die die Ampullen direkt umgeben, müssen, wenn möglich, aus Materialien bestehen, die frei von Partikeln sind. Auf der Verpackung muss Name und Anschrift des Herstellers sowie die Bezeichnung gemäß 6.1.1 angeführt werden.⁴⁶

6.2 ISO 9187-2: One-Point-Cut (OPC) Ampullen

Im zweiten Teil von ISO 9187 werden Material, Dimensionen und Anforderungen der Formen für One-Point-Cut Ampullen festgelegt. ISO 9187-1 ist für die Anwendung von ISO 9187-2 unerlässlich.⁴⁷

6.2.1 Dimensionen und Bezeichnung

Die Dimensionen von OPC-Ampullen müssen den Spezifikationen aus ISO 9187-1 entsprechen. Die Bezeichnung von OPC-Ampullen erfolgt analog Kapitel 6.1.1.

„Beispiel: Bezeichnung einer OPC-Ampulle der Form B mit einem Nennvolumen von 10 ml, hergestellt aus farblosem Glas (cl), die den Anforderungen dieses Teils von ISO 9187 entspricht – Ampoule ISO 9187-2 – OPC – B – 10 – cl“⁴⁸

6.2.2 Material und Performance

Das verwendete Material hat ISO 9187-1 zu entsprechen (siehe Kapitel 6.1.2).

Hydrolytische Resistenz, Glühqualität und Bruchkraft müssen ebenfalls den Anforderungen laut ISO 9187-1 entsprechen (siehe Kapitel 6.1.3). In Sonderfällen kann zwischen Hersteller und Anwender eine Bruchkraft mit geringerer Toleranz festgelegt werden.⁴⁹

⁴⁶ International Organization for Standardization, 'ISO 9187-1: Injection Equipment for Medical Use - Part 1: Ampoules for Injectables'. S. 8.

⁴⁷ International Organization for Standardization, 'ISO 9187-2: Injection Equipment for Medical Use - Part 2: One-Point-Cut (OPC) Ampoules', 2010. S. 1.

⁴⁸ International Organization for Standardization, 'ISO 9187-2: Injection Equipment for Medical Use - Part 2: One-Point-Cut (OPC) Ampoules'. S.1.

⁴⁹ International Organization for Standardization, 'ISO 9187-2: Injection Equipment for Medical Use - Part 2: One-Point-Cut (OPC) Ampoules'. S. 2.

6.2.3 Bruchpunkt

Der farbige Punkt zur Veranschaulichung der Sollbruchstelle wird mittig über der Einritzung positioniert. Die maximale Abweichung von der Mittellinie darf ± 1 mm nicht überschreiten. Zur Prüfung der Bruchkraft wird das Gerät mittig der Einritzung ausgerichtet, da es sonst zu einer falschen Erhöhung der notwendigen Bruchkraft kommen kann. Der Bruchpunkt muss einer Erwärmungszeit von 30 Minuten in einem Trockenofen bei einer Temperatur von 120 °C und anschließendem Eintauchen in Wasser bei 30 °C standhalten. Ebenfalls muss dieser die üblichen Reinigungs- und Sterilisationsbedingungen tolerieren.⁵⁰

6.2.4 Auslieferung und Verpackung

Liefer- und Verpackungskonditionen müssen ebenfalls ISO 9187-1 entsprechen (siehe Kapitel 6.1.4).

⁵⁰ International Organization for Standardization, 'ISO 9187-2: Injection Equipment for Medical Use - Part 2: One-Point-Cut (OPC) Ampoules'. S. 2-3.

7 Praktische Durchführung

In diesem Teil wird die praktische Durchführung der MSS erläutert, welche die Prüfung der Arzneimittel vor dem Öffnen auf sichtbare Partikel nach dem Europäischen Arzneibuch (Ph.Eur. 2.9.20), das Öffnen der Primärpackmittel und die Prüfung auf entstehende Splitter, sowie einfache Untersuchungen des Arzneimittels auf Parameter, die Einfluss auf die Stabilität des Materials haben (pH-Wert), beinhaltet. Diese Untersuchungen erfolgten in den Laboren des AGES Medizinmarktaufsicht.

Zur Untersuchung wurden 26 unterschiedliche Arzneimittel im Primärpackmittel Glasampulle herangezogen, wobei sich diese in 24 OPC-Ampullen und zwei Ampullen mit Brechring unterteilten. Es handelte sich dabei um fünf Braunglas-Ampullen und 21 Ampullen aus Weißglas. Die Ampullen hatten unterschiedliche Fassungsvermögen (1 ml, 2 ml, 2,2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 10 ml) sowie verschiedene Zulassungsinhaber.

Pro Produkt wurden von drei Analytikern jeweils fünf Ampullen aufgebrochen, in Summe wurden 15 Ampullen pro Produkt und somit insgesamt 390 Ampullen analysiert. In Abbildung 5 werden alle Informationen der Proben zusammengefasst.

7.1 Prüfung auf sichtbare Partikel

Im ersten Schritt wurden alle Ampullen von den Etiketten befreit, um eine Prüfung auf sichtbare Partikel durchführen zu können.

Alle Ampullen wurden in einer Schwarz-Weiß-Box nach Ph.Eur. 2.9.20 (siehe Kapitel 4.8) begutachtet. Dabei konnte bei keiner der Ampullen eine Partikelkontamination mit sichtbaren Partikeln festgestellt werden.

Wirkstoff	Proben- nummer	Fassungs- volumen	Glasfarbe	Brechsystem
Theophyllin	001	10 ml	Weißglas	OPC
Terbutalin hemisulfat	002	1 ml	Weißglas	OPC
Clonidin HCl	003	1 ml	Weißglas	Brechring
Ascorbinsäure	004	5 ml	Weißglas	OPC
Ascorbinsäure	005	2 ml	Weißglas	OPC
Verapamil HCl	007	2 ml	Weißglas	OPC
Pentoxifyllin	008	5 ml	Weißglas	OPC
Metoprolol tartrat	009	5 ml	Weißglas	OPC
L-Carnitin	010	5 ml	Weißglas	OPC
Ketoprofen	011	2 ml	Braunglas	OPC
Ondansetron	012	2 ml	Weißglas	OPC
Kebuzon, Lidocain, Salicylamid, Dexamethason, Cyanocobalamin	013	3 ml	Weißglas	OPC
Ondansetron	014	4 ml	Weißglas	OPC
Magnesium-L-aspartat	015	10 ml	Weißglas	OPC
Homöopathie	016	2,2 ml	Weißglas	OPC
Metamizol	017	2 ml	Braunglas	OPC
Etilefrin HCl	018	1 ml	Braunglas	Brechring
Clindamycin	019	2 ml	Weißglas	OPC
Glucose	020	10 ml	Weißglas	OPC
Calcium	021	10 ml	Weißglas	OPC
Tiaprid HCl	022	2 ml	Weißglas	OPC
Magnesium-Gluconat	023	10 ml	Weißglas	OPC
Homöopathie	024	2,2 ml	Weißglas	OPC
Homöopathie	025	2,2 ml	Weißglas	OPC
Furosemid	026	4 ml	Braunglas	OPC
Furosemid	027	2 ml	Braunglas	OPC

Abbildung 5: Probendetails tabellarisch (© Anna Ruscher)

7.2 Öffnen der Primärpackmittel

Als Nächstes wurde der Hauptteil der Untersuchung, das Öffnen der Ampullen vorbereitet. Damit keine Verwechslungen entstehen konnten, wurde ein spezielles Beschriftungssystem entwickelt. Jedes Produkt erhielt bei Eingang eine einmalige Probennummer (z. B. 001). Die drei Analytiker wurden als A, B und C deklariert, die jeweils fünf zugeteilten Ampullen wurden mit den Ziffern 1 bis 5 nummeriert.

Im Anschluss wurden pro Analytiker fünf Ampullen ohne Verwendung von Hilfsmitteln (abgesehen von schnittfesten Handschuhen) aufgebrochen. Dabei wurden Brechverhalten sowie sonstige Auffälligkeiten beim Brechvorgang dokumentiert und mittels Fotos festgehalten. Bei 92 Ampullen (23,59 %) konnten Auffälligkeiten notiert werden. In allen Fällen ist der Ampullenspieß nicht glatt gebrochen (siehe Abbildung 6), entweder der Ampullenhals oder der -kopf waren ausgebrochen und es entstand eine scharfkanthige Bruchfläche, welche zu stark erhöhter Verletzungsgefahr führt. In einem Bruchteil dieser Fälle konnten auch zurückgebliebene Splitter am Handschuh detektiert werden. Bei fünf Ampullen (1,28 %) ist der Ampullenkopf komplett zersplittert (siehe Abbildung 7), dies kann ebenfalls eine erhebliche Verletzungsgefahr zur Folge haben. Bei diesem Vorgang konnte beobachtet werden, dass Ampullen mit Brechring deutlich „leichter“ aufzubrechen sind und auch weniger ausgebrochene Ampullenspieße die Folge sind. Da insgesamt nur zwei Produkte mit Brechring-System versehen waren und der Stichprobenumfang daher nicht signifikant war, kann ein definitiver Rückschluss auf alle Brechring-Ampullen nur schwer gezogen werden.

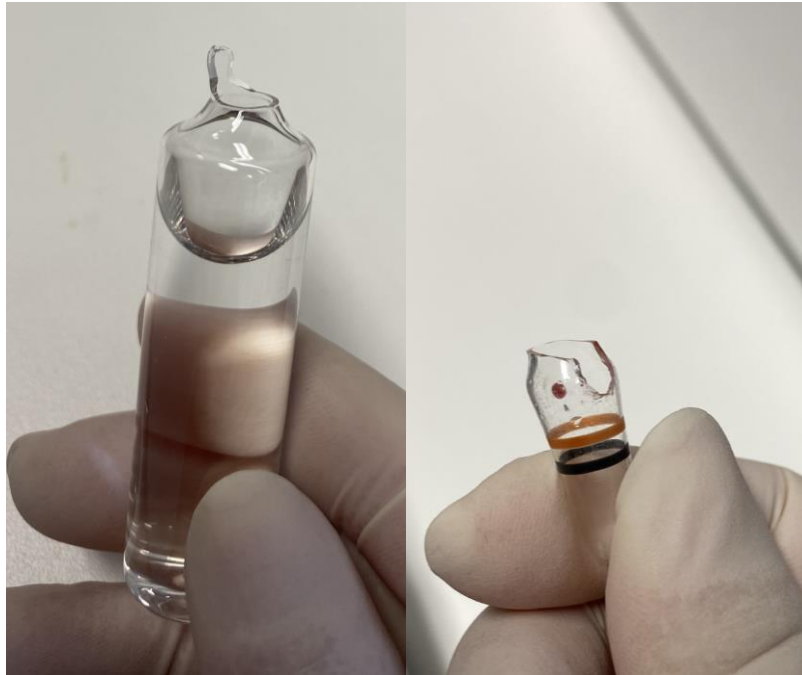


Abbildung 6: Ausgebrochener Ampullenhals (rechts), ausgebrochener Ampullenspieß (links) (© Anna Ruscher)



Abbildung 7: Zersplitterter Ampullenkopf (© Anna Ruscher)

7.3 Filtration des Ampulleninhalts

Nach Aufbrechen der Ampulle wurde der flüssige Inhalt durch Rundfilter filtriert. Die Apparatur zur Filtration wird in Abbildung 8 veranschaulicht. Der Filter wurde entsprechend gefaltet und in einem Glastrichter positioniert. Als Auffangbehälter diente ein Erlenmeyerkolben. Es wurden keine Aufziehhilfen verwendet, sondern die Flüssigkeit aus der Ampulle getropft. Die abfiltrierte Zubereitung wurde anschließend verworfen. Nach vollständiger Abfiltration der Flüssigkeit wurde das Filterpapier, auf dem die herausgefilterten Splitter verblieben, in einer Petrischale getrocknet (Abbildung 9).



Abbildung 8: Apparatur zur Filtration (© Anna Ruscher)



Abbildung 9: Filterpapiertrocknung in Petrischalen (© Anna Ruscher)

7.4 Mikroskopieren

Nach ca. 24-stündiger Trocknungszeit wurde der Rundfilter mit einem NIKON SMZ 1000 Stereomikroskop mit Digitalkamera, mikroskopiert. Der gesamte Filter wurde unter dem Mikroskop gescreent und etwaige Splitter mit 8-, 20-, 30- oder 40-facher Vergrößerung vermessen und fotodokumentiert (siehe Abbildung 10).

Jeder einzelne Partikel, der größer als 50 µm war, wurde vermessen, notiert und gezählt. Lediglich in 15,13 Prozent der Ampullen ($\triangleq$ 59 Ampullen) konnten keine Splitter nachgewiesen werden.

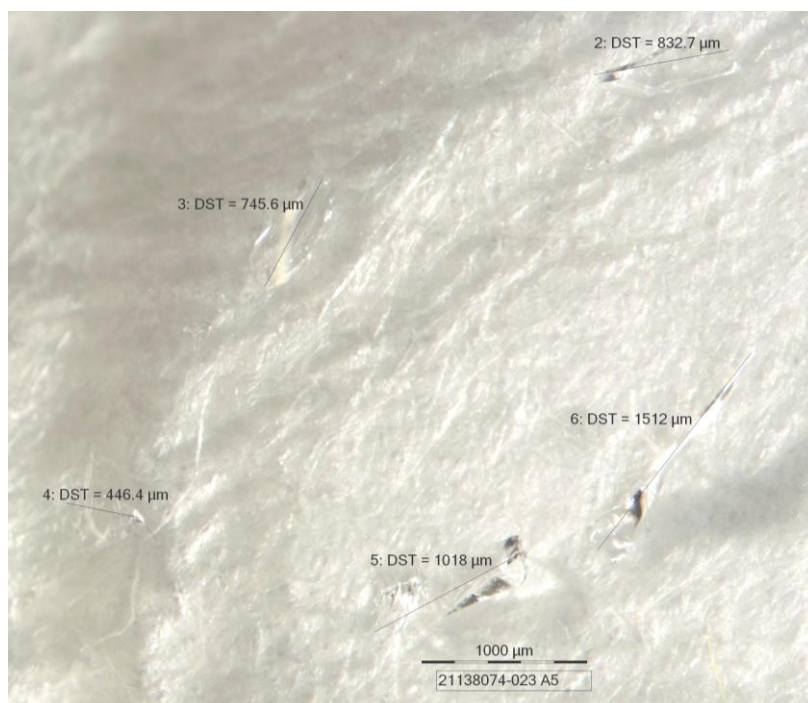


Abbildung 10: Fotodokumentation inkl. Splittervermessung (© Anna Ruscher)

7.5 Messung der pH-Werte

Als letzter Punkt der praktischen Durchführung wurde der pH-Wert jedes Produktes untersucht, da hohe pH-Werte hinsichtlich Delamination besonders interessant sind. Dabei wurde eine Doppelbestimmung aus mindestens zwei unabhängigen Ampullen bei 20 bis 25 °C durchgeführt. Die Messung erfolgte mit einem pH-Meter der Firma Mettler-Toledo Typ SEVEN EXCELLENCE TM – S400. Eine relative Standardabweichung (RSD) von maximal 1 Prozent wurde toleriert ($RSD \leq 1 \%$) und die gemessenen Werte mit den Spezifikationen des Herstellers verglichen. Alle Produkte entsprachen sowohl hinsichtlich der Spezifikation als auch der RSD.

8 Ergebnisse

Im folgenden Teil werden die Ergebnisse der einzelnen Schritte der praktischen Durchführung angeführt.

8.1 Prüfung auf sichtbare Partikel

Wie bereits in Kapitel 7.1 erwähnt, konnten bei der Prüfung auf sichtbare Partikel in der Schwarz-Weiß-Box keine schwimmenden Partikel detektiert werden. Daher kann man darauf schließen, dass zumindest alle großen Splitter (sichtbar für das freie Auge ab ca. 100 μm ⁵¹), die beim Mikroskopieren gefunden wurden, erst beim Brechvorgang entstanden sind.

8.2 Mikroskopieren

In 331 von 390 Ampullen ($\hat{=}$ 84,87 %) wurde mindestens ein Partikel nachgewiesen. Alle detektierten Glassplitter mit einer Mindestgröße von 50 μm wurden vermessen und mittels im Mikroskop integrierter Kamera fotografiert. Die gesammelten Splitter wurden in die folgenden acht Größenklassen eingeteilt: 50-100 μm , 100-199 μm , 200-399 μm , 400-599 μm , 600-799 μm , 800-999 μm , 1000-1999 μm , > 2000 μm .

In einem Excel-Dokument (siehe Abbildung 12) wurden die detektierten Splitter pro Produkt eingetragen und eine prozentuale Berechnung der Verteilung in den jeweiligen Größenklassen durchgeführt. Basierend auf diesen Daten wurde ein Diagramm, zur Veranschaulichung der prozentualen Verteilung erstellt (siehe Abbildung 11).

Pro Produkt (= je 15 Ampullen) wurden zwischen 13 und 109 Glassplitter dokumentiert. Der ersten Größenklasse (50-100 μm) werden in Summe nur 20 Splitter ($\hat{=}$ 1,63 %) zugeordnet. Dieser geringe Prozentsatz könnte eventuell damit erklärt werden, dass sehr kleine Splitter auf dem Filterpapier kaum erkennbar sind und daher nur schwer mit den Vergrößerungsstufen des verwendeten Mikroskops detektiert werden können. In der nächstgrößeren Kategorie (100-199 μm) konnten 161 Glassplitter ($\hat{=}$ 13,13 %) gezählt werden.

⁵¹ Prof. Dr. med. Thomas Standl, '„Partikel in parenteralen Injektionslösungen“ Bericht zur Konferenz der PDA Europe, 2017', 2018 <file:///C:/Users/Anna%20Ruscher/Downloads/Partikel-%20in%20parenteralen%20Injektionsl%C3%B6sungen_Bericht%20zur%20Konferenz%20der%20PDA%20Europe%202017.pdf> [accessed 28 April 2022].

Mehr als die Hälfte der insgesamt 1.226 detektierten Partikel, nämlich 56,12 Prozent, konnten in den beiden Größenklassen von 200-399 μm (389 Splitter $\triangleq$ 31,73 %) und 400-599 μm (299 Splitter $\triangleq$ 24,39 %) gezählt werden. Dies sind jene Größenklassen, die vermutlich die schwerwiegendsten Folgen bei der Verabreichung darstellen können, da es durchaus einfach zu einer mit Glaspartikel kontaminierten Applikation der Arzneizubereitung kommen kann. Die Folgen wären beispielsweise Gefäßverletzungen, Embolien oder Entzündungsreaktionen, die für den Patienten lebensbedrohliche Auswirkungen haben können.

In der Klasse von 600-799 μm werden 151 Glaspartikel ($\triangleq$ 12,32 %) und im Bereich von 800-999 μm 88 Splitter ($\triangleq$ 7,18 %) gezählt.

103 Glassplitter ($\triangleq$ 8,40 %) hatten eine Größe von 1000-1999 μm und lediglich 15 Splitter ($\triangleq$ 1,22 %) waren größer als 2000 μm . Splitter in diesen großen Größenklassen können als relativ unbedenklich eingestuft werden, da sie vermutlich vor der Applikation in der Aufziehspritze oder -nadel hängen bleiben würden.

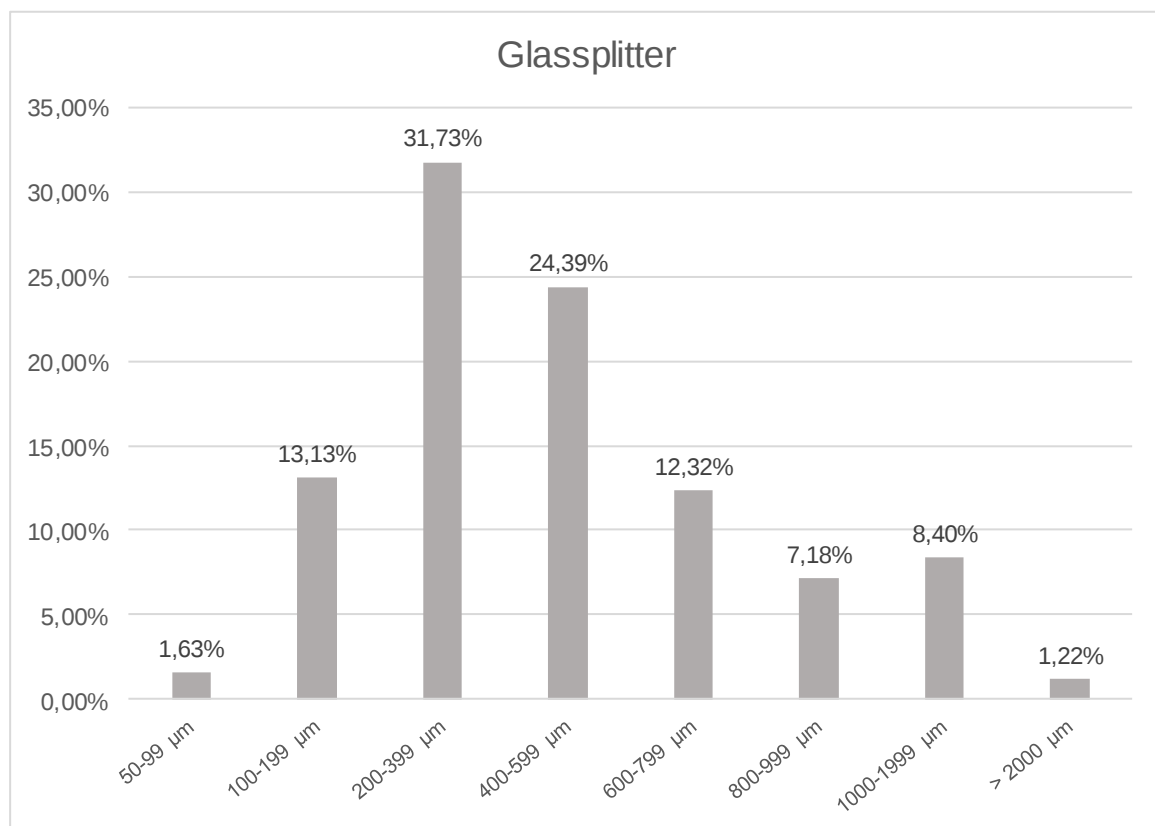


Abbildung 11: Diagramm prozentuale Größenverteilung Splitterbeobachtung
(© Anna Ruscher)

	50-99 µm	100-199 µm	200-399 µm	400-599 µm	600-799 µm	800-999 µm	1000-1999 µm	> 2000 µm	Summe
001	2 4,88%	10 24,39%	9 21,95%	8 19,51%	4 9,76%	3 7,32%	4 9,76%	1 2,44%	41
002	1 4,55%	5 22,73%	8 36,36%	3 13,64%	2 9,09%	1 4,55%	2 9,09%		22
003	4 8,51%	16 34,04%	16 34,04%	7 14,89%	3 6,38%	1 2,13%			47
004	1 2,27%	6 13,64%	23 52,27%	7 15,91%	5 11,36%	1 2,27%	1 2,27%		44
005		3 8,57%	11 31,43%	3 8,57%	7 20,00%	4 11,43%	7 20,00%		35
007		10 21,28%	17 36,17%	10 21,28%	6 12,77%	2 4,26%	2 4,26%		47
008		6 15,38%	12 30,77%	12 30,77%	4 10,26%	1 2,56%	4 10,26%		39
009	2 2,86%	9 12,86%	19 27,14%	15 21,43%	6 8,57%	7 10,00%	10 14,29%	2 2,86%	70
010	2 4,88%	7 17,07%	10 24,39%	10 24,39%	6 14,63%	2 4,88%	2 4,88%	2 4,88%	41
011		3 6,25%	22 45,83%	13 27,08%	5 10,42%	2 4,17%	2 4,17%	1 2,08%	48
012		1 2,17%	10 21,74%	14 30,43%	11 23,91%	2 4,35%	8 17,39%		46
013	1 2,70%	1 2,70%	14 37,84%	9 24,32%	2 5,41%	4 10,81%	6 16,22%		37
014		3 8,82%	8 23,53%	11 32,35%	5 14,71%	1 2,94%	5 14,71%	1 2,94%	34
015		7 10,77%	25 38,46%	15 23,08%	4 6,15%	8 12,31%	4 6,15%	2 3,08%	65
016		5 12,82%	14 35,90%	13 33,33%	4 10,26%	3 7,69%			39
017			6 46,15%	5 38,46%		1 7,69%	1 7,69%		13
018	1 3,23%	6 19,35%	12 38,71%	6 19,35%	3 9,68%	2 6,45%	1 3,23%		31
019		7 19,44%	8 22,22%	14 38,89%	4 11,11%	3 8,33%			36
020		4 7,14%	12 21,43%	14 25,00%	14 25,00%	5 8,93%	7 12,50%		56
021	2 2,74%	8 10,96%	18 24,66%	16 21,92%	10 13,70%	6 8,22%	11 15,07%	2 2,74%	73
022		6 13,64%	15 34,09%	9 20,45%	7 15,91%	2 4,55%	5 11,36%		44
023	3 2,75%	12 11,01%	24 22,02%	27 24,77%	15 13,76%	10 9,17%	15 13,76%	3 2,75%	109
024		10 20,00%	18 36,00%	9 18,00%	7 14,00%	4 8,00%	2 4,00%		50
025		8 16,00%	18 36,00%	14 28,00%	8 16,00%	2 4,00%			50
026	1 2,63%		11 28,95%	17 44,74%	2 5,26%	5 13,16%	2 5,26%		38
027		8 11,27%	29 40,85%	18 25,35%	7 9,86%	6 8,45%	2 2,82%	1 1,41%	71
Gesamt	20 1,63%	161 13,13%	389 31,73%	299 24,39%	151 12,32%	88 7,18%	103 8,40%	15 1,22%	1226

Abbildung 12: Tabelle Splitteranzahl pro Produkt (© Anna Ruscher)

8.3 pH-Werte

Die gemessenen pH-Werte lagen im Bereich zwischen 3,83 und 9,13. Bei 18 der 26 Produkte ($\pm 69,2\%$) lag der pH-Wert zwischen 5 und 7. Dies deckt sich mit den Daten des „British Journal of Anaesthesia“ aus dem Jahr 1991 hinsichtlich der pH-Verträglichkeit sowie der Schmerzintensität bei intravenös (i. v.) verabreichten Arzneimitteln (siehe Abbildung 13).⁵²

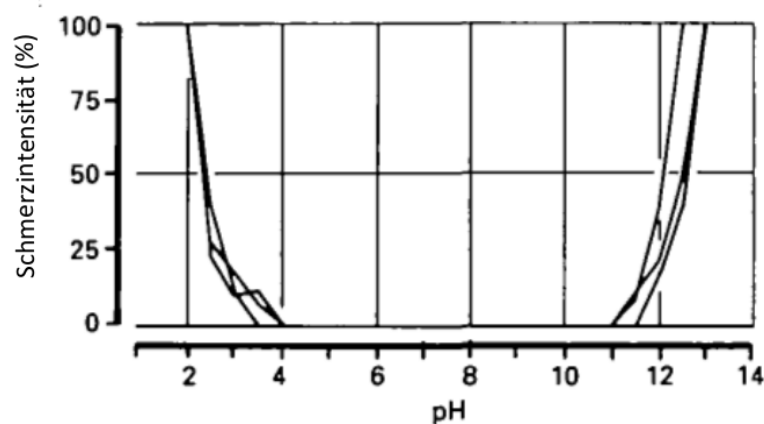


Abbildung 13: pH-Verträglichkeit i. v. verabreichte Arzneimittel⁵³

Die folgende Tabelle veranschaulicht die gemessenen pH-Werte (Abbildung 14). Die Produkte mit der Probennummer 026 und 027 wurden bereits von der Abteilung für „Analytik chemisch-pharmazeutischer Arzneimittel“ der AGES Medizinmarktaufsicht gemessen und konnten daher übernommen werden.

⁵² W. Klement and J.O. Arndt, 'PAIN ON I.V. INJECTION OF SOME ANAESTHETIC AGENTS IS EVOKED BY THE UNPHYSIOLOGICAL OSMOLALITY OR PH OF THEIR FORMULATIONS', *British Journal of Anaesthesia*, 66.2 (1991), 189–95
<<https://doi.org/10.1093/bja/66.2.189>>.

⁵³ Klement and Arndt.

Proben-nummer	1. Messwert	2. Messwert	RSD	Spezifikation	Entspricht? Ja / Nein
001	9,13	9,12	0,077%	8,5 - 9,5	Ja
002	3,94	3,98	0,714%	3,0 - 5,0	Ja
003	5,18	5,21	0,408%	4,0 - 6,0	Ja
004	6,74	6,71	0,315%	5,5 - 7,0	Ja
005	6,33	6,34	0,112%	5,5 - 7,0	Ja
007	5,52	5,55	0,383%	4,5 - 6,0	Ja
008	6,36	6,38	0,222%	5,0 - 7,5	Ja
009	6,39	6,43	0,441%	5,5 - 7,5	Ja
010	6,53	6,52	0,108%	5,0 - 7,0	Ja
011	6,60	6,59	0,107%	6,0 - 7,5	Ja
012	3,88	3,83	0,917%	3,3 - 4,0	Ja
013	7,91	7,95	0,357%	7,6 - 8,0	Ja
014	3,89	3,84	0,915%	3,3 - 4,0	Ja
015	6,64	6,67	0,319%	6,3 - 7,0	Ja
016	6,23	6,25	0,014%	4,5 - 7,0	Ja
017	6,84	6,90	0,618%	6,0 - 8,0	Ja
018	6,32	6,33	0,112%	5,5 - 6,5	Ja
019	6,37	6,39	0,222%	5,5 - 7,0	Ja
020	9,08	9,06	0,156%	8,5 - 9,5	Ja
021	6,40	6,34	0,666%	5,5 - 7,5	Ja
022	5,31	5,30	0,133%	4,0-7,0	Ja
023	6,47	6,48	0,109%	6,0 - 7,8	Ja
024	6,06	6,10	0,465%	5,0 - 6,5	Ja
025	6,16	6,22	0,685%	4,7 - 6,5	Ja

Abbildung 14: pH-Messwerte (© Anna Ruscher)

8.4 Beispielfotos Mikroskopieren

In diesem Kapitel werden abschließend noch beispielhaft einige der Aufnahmen der Splitterbildung, die beim Mikroskopieren entstanden sind, abgebildet.

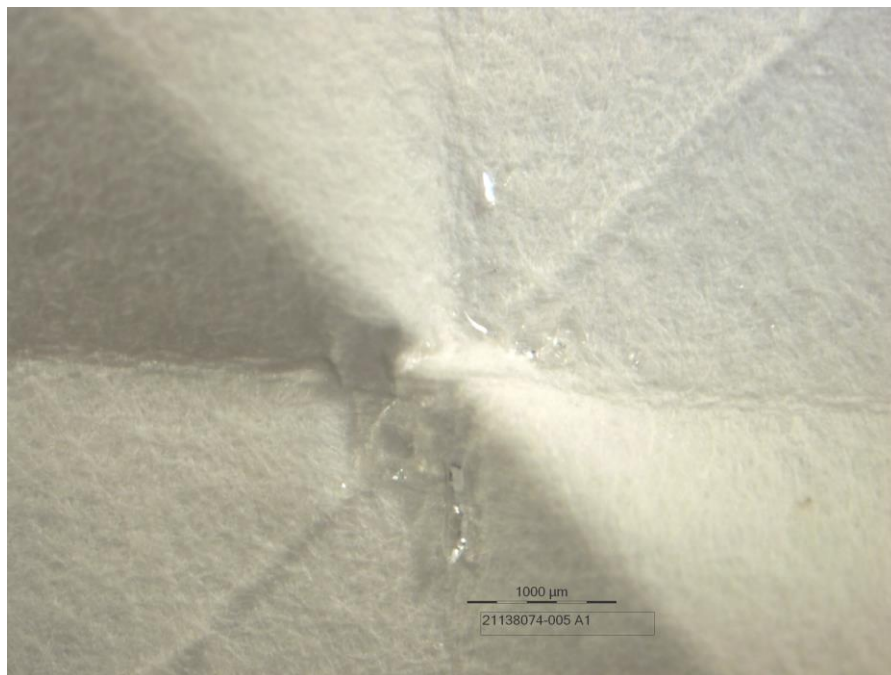


Abbildung 15: Große Anzahl Splitter in der Filtermitte (© Anna Ruscher)

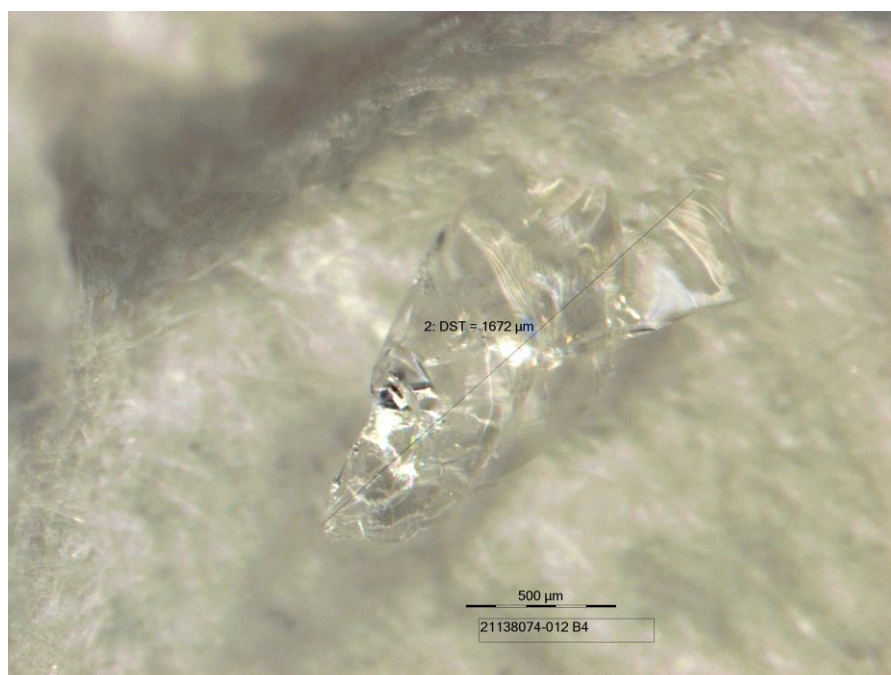


Abbildung 16: Scharfkantiger Splitter mit einer Größe von 1672 µm (© Anna Ruscher)

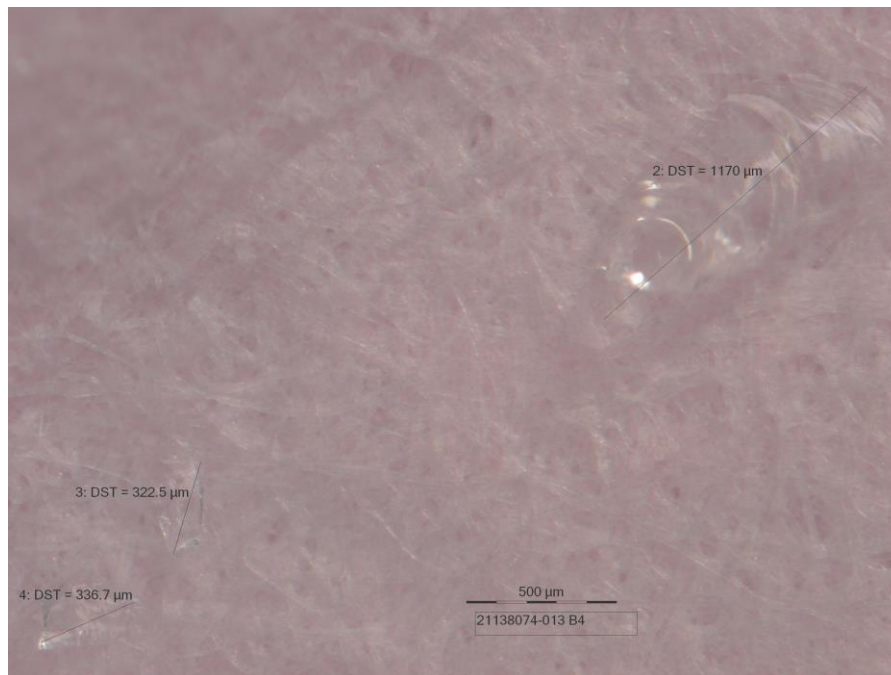


Abbildung 17: Drei Splitter aus zwei Größenklassen (© Anna Ruscher)



Abbildung 18: Vier Splitter aus unterschiedlichen Größenklassen (© Anna Ruscher)

9 Diskussion

Im Rahmen dieser Masterarbeit wurden die Qualität sowie die Qualitätsanforderungen an Primärpackmittel für Parenteralia aus Glas erläutert und untersucht, da schon seit längerer Zeit beim Aufbrechen von Ampullen vermehrt Splitterbildungen beobachtet werden. Glasampullen sind schon seit vielen Jahren das gängige Packmittel für flüssige Arzneizubereitungen zur parenteralen Gabe. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen deutlich, dass teilweise enorme Qualitätsmängel durch den Brechvorgang entstehen, die das Risiko für Folgeerkrankungen der Patienten erhöhen können.

Ein Lösungsansatz wäre der ausnahmslose Einsatz von Aufziehkanülen mit Filtern sowie Infusionssystemen mit Filteranlagen. Da immer häufiger Partikelkontaminationen jeglicher Art festgestellt wurden, empfiehlt das Deutsche Robert Koch-Institut bereits seit dem Jahr 2017, dass bei intensivmedizinisch behandelten Patienten Partikelfilter im Infusionssystem eingesetzt werden sollen. Die entwickelten Leitlinien sollten als verbindlicher Standard in allen medizinischen Einrichtungen umgesetzt werden und stützen sich auf klinische Studien, welche die Partikelbelastung für nachfolgende systemische Entzündungsreaktionen in Verbindung bringen. Gerade bei kritisch kranken Patienten kann dies zu akut lebensbedrohlichen Zuständen führen. Vor allem kleine Partikel stellen ein hohes Risiko dar, da diese vom Körper schwer bzw. nicht abgebaut werden und im Organismus kumulieren. Dies kann Entzündungsreaktionen begünstigen und das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Thrombosen und Schlaganfälle kann dadurch erhöht werden. Der Einsatz von In Line-Filtern (0,2 µm) kann die Partikelkontamination fast vollständig verhindern.⁵⁴

Eine Limitation der Filterverwendung ist, dass bei gewissen Arzneizubereitungen bei Filtration der Wirkstoff herausfiltriert wird, an den Filter adsorbiert und die Lösung wirkungslos ist. Für diese Arzneistoffe müsste mithilfe von weiteren Untersuchungen eine spezielle Technik entwickelt werden.

Leider wird in der Praxis sehr häufig auf den Einsatz von Filtersystemen verzichtet, die Gründe hierfür sind divers und reichen von „Zeitmangel“ über „Kosteneinsparung“ bis hin zu „mangelnder Verfügbarkeit“. Diese „Ungenauigkeit“ bei der Anwendung könnte durch flächendeckende Nachschulung und Aufklärung des Personals behoben oder zumindest vermindert werden.

Eventuell könnte angedacht werden, dass Filternadeln oder Ähnliches bereits dem Packmittel beigelegt werden und so fixer Bestandteil der Verpackung werden.

⁵⁴ Prof. Dr. med. Thomas Standl. (2018)

Abgesehen vom potentiell gesundheitsschädlichen Risiko für den Patienten, stellen die scharfkantigen Bruchflächen und die komplette Zersplitterung des Ampullenkopfes eine hohe Verletzungsgefahr für das medizinische Personal dar. Im Anwendungsalltag werden keine schnittfesten Handschuhe verwendet und die Ampullen werden nur mit normalen Einweghandschuhen und eventuell zusätzlichem Vorhalten eines Trockentupfers aufgebrochen (siehe Abbildung 19). Schnittverletzungen sind daher keine Seltenheit.

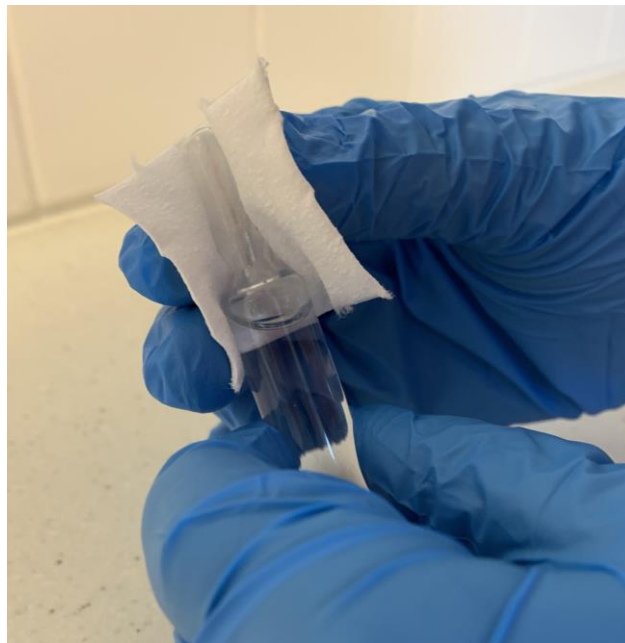


Abbildung 19: Gewöhnliche Handhabung beim Öffnen der Ampullen
(© Anna Ruscher)

Als alternatives Primärpackmittel für Parenteralia kommen, aufgrund der zahlreichen Inkompatibilitäten mit Kunststoff, nur Durchstechflaschen infrage. Durch den Einsatz von Vials könnte zumindest die Kontamination mit Glaspartikeln durch den Öffnungsvorgang verhindert werden. Das Phänomen der Delamination kann allerdings nicht abgewendet werden. Ein Nachteil der Vials ist, dass, trotz entsprechender Anforderungen laut Europäischem Arzneibuch, durch das Durchstechen des Gummistopfens Stopfenmaterial ausgestanzt werden kann und so die Zubereitung eventuell kontaminiert wird. Auch hier sollten Filtervorrichtungen unbedingt eingesetzt werden.

10 Conclusio

Knapp 85 Prozent der untersuchten Ampullen wiesen teils erhebliche Qualitätsmängel auf. Die hohe Zahl überrascht aufgrund der Meldungen an Qualitätsmängeln der letzten Jahre aber kaum. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass selbst bewährte Systeme, wie die Glasampulle als Primärpackmittel Potential für Handlungsbedarf bieten. Die detektierten Splitter in den Injektionslösungen, die im Rahmen dieser Untersuchung aufgezeigt wurden, sind ein deutliches Zeichen, dass Glasampullen große Sicherheitslücken aufweisen. Durch die genannten Verbesserungsvorschläge könnte eine optimierte Anwendung der Glasampulle erreicht werden. Angesichts der genannten Probleme und Risiken sollte auf die Situation der Qualitätsmängel der Primärpackmittel aus Glas reagiert werden und eine Verbesserung sowohl für den Patienten als auch für das medizinische Personal zum Ziel werden. Hierfür könnten die in Kapitel 9 angeführten Verbesserungsvorschläge in Betracht gezogen werden. Um optimale Bedingungen zu finden, müssten noch weitere Versuchsreihen mit Aufziehkanülen mit Filtern bzw. Infusionssystemen mit Filtern sowie Vials durchgeführt werden.

Obwohl noch etliche Punkte hinsichtlich des geeigneten Primärpackmittels für Parenteralia offenbleiben, verdeutlicht diese Arbeit, dass die momentane Standardisierung der Verwendung von Brechampullen überarbeitet und verbessert werden sollte, zum Wohle der Patienten und auch des medizinischen Personals.

Literaturverzeichnis

Bauer, K. H., Frömming, K.-H., Führer, C., Lippold, B. C., Müller-Goymann, C., Schubert, R., Breitzkreuz, J., *Pharmazeutische Technologie : Mit Einführung in Biopharmazie und Biotechnologie*, 10. (WVG, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2017)

Deutscher Apothekerverlag, ed., *Europäisches Arzneibuch*, 10., 2020

Fahr, A., & Voigt, R., *Voigt Pharmazeutische Technologie : Für Studium und Beruf : Mit 113 Tabellen*, 12., völlig neu bearbeitete Auflage (DAV - Deutscher Apotheker Verlag, 2015)

'ICH Official Web Site : ICH' <<https://www.ich.org/>> [accessed 19 April 2022]

'ICH Official Web Site : ICH - CTD' <<https://www.ich.org/page/ctd>> [accessed 19 April 2022]

International Organization for Standardization, 'ISO 9187-1: Injection Equipment for Medical Use - Part 1: Ampoules for Injectables', 2010

———, 'ISO 9187-2: Injection Equipment for Medical Use - Part 2: One-Point-Cut (OPC) Ampoules', 2010

Klement, W., and J.O. Arndt, 'PAIN ON I.V. INJECTION OF SOME ANAESTHETIC AGENTS IS EVOKED BY THE UNPHYSIOLOGICAL OSMOLALITY OR PH OF THEIR FORMULATIONS', *British Journal of Anaesthesia*, 66.2 (1991), 189–95 <<https://doi.org/10.1093/bja/66.2.189>>

'Market Surveillance Studies (MSS) - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - Liferay DXP', *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* <<https://www.edqm.eu/en/>> [accessed 17 April 2022]

'MRP/DCP-Verfahren', BASG <<https://www.basg.gv.at/fuer-unternehmen/zulassung-life-cycle/zulassungsverfahren/mrp/dcp-verfahren>> [accessed 3 May 2022]

Prof. Dr. med. Thomas Standl, '„Partikel in parenteralen Injektionslösungen“ Bericht zur Konferenz der PDA Europe, 2017', 2018 <file:///C:/Users/Anna%20Ruscher/Downloads/Partikel%20in%20parenteralen%20Injektionsl%C3%B6sungen_Bericht%20zur%20Konferenz%20der%20PDA%20Europe%202017.pdf> [accessed 28 April 2022]

'Vision, Mission & Values - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - Liferay DXP', *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* <<https://www.edqm.eu/en/>> [accessed 17 April 2022]

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ampullen mit Brechring, Braunglas	6
Abbildung 2: OPC-Ampullen, Weißglas	6
Abbildung 3: Aufbau CTD	7
Abbildung 4: Apparatur zur Prüfung auf sichtbare Partikel	19
Abbildung 5: Probendetails tabellarisch	29
Abbildung 6: Ausgebrochener Ampullenhals, ausgebrochener Ampullenspieß	31
Abbildung 7: Zersplitterter Ampullenkopf	31
Abbildung 8: Apparatur zur Filtration	32
Abbildung 9: Filterpapiertrocknung in Petrischalen	32
Abbildung 10: Fotodokumentation inkl. Splittervermessung	33
Abbildung 11: Diagramm prozentuale Größenverteilung Splitterbeobachtung	35
Abbildung 12: Tabelle Splitteranzahl pro Produkt	36
Abbildung 13: pH-Verträglichkeit i. v. verabreichte Arzneimittel	37
Abbildung 14: pH-Messwerte	38
Abbildung 15: Große Anzahl Splitter in der Filtermitte	39
Abbildung 16: Scharfkantiger Splitter mit einer Größe von 1672 µm	39
Abbildung 17: Drei Splitter aus zwei Größenklassen	40
Abbildung 18: Vier Splitter aus unterschiedlichen Größenklassen	40
Abbildung 19: Gewöhnliche Handhabung beim Öffnen der Ampullen	42

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
AGES	Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH
br	Braunglas
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
cl	farblos
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls
CTD	Common Technical Document
DCP	Decentralised Procedure
DIN	Deutsches Institut für Normung
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines
EN	Europäische Norm
ICH	Internationaler Rat zur Harmonisierung der technischen Anforderungen für Humanarzneimittel
IR-Spektroskopie	Infrarot-Spektroskopie
ISO	Internationale Organisation für Normung
i. v.	intravenös
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MCP	Mutual Recognition Procedure
MSS	Market Surveillance Studie
N	Newton
nm	Nanometer
OMCL	Official Medical Control Laboratory
OPC	One-Point-Cut
Ph.Eur.	Europäisches Arzneibuch
PVC	Polyvinylchlorid
RSD	Relative Standardabweichung
s	Sekunde
SiO₄	Silicat

v. a.	vor allem
vgl.	vergleiche
µm	Mikrometer
z. B.	zum Beispiel