



Glass has a long tale to tell Glas kann viel erzählen

How can drug stability be guaranteed in pharmaceutical packaging? When will a glass container break? Thanks to its unique analytical expertise, SCHOTT pharma services can answer important questions like these.

Wie lässt sich die Medikamentenstabilität in Pharmaverpackungen gewährleisten? Wann bricht ein Glascontainer? Solche dringlichen Fragen beantwortet SCHOTT pharma services mit einzigartigem analytischem Know-how.

ALEXANDER LOPEZ

Increasingly stringent demands are placed on packaging as progress is made in the area of medicine and competitive pressure in the promising global pharmaceutical market increases. Today, systemic packaging products like syringes contain a wide variety of different materials, including glass, metal, rubber, silicone oil, and adhesives. By no means can these container systems be permitted to react with their contents and contaminate a medication, especially if it is a highly sensitive protein-based biotherapeutic. Making sure that containers of medications do not break when they are treated properly, whether during the filling process, transportation, or use, is an equally important issue for the pharmaceutical industry. Regulatory authorities like the FDA in the United States also take the safety of the pharmaceutical packaging into consideration

Mit dem medizinischen Fortschritt und dem Wettbewerbsdruck im zukunftsreichen globalen Pharmamarkt wachsen auch die Anforderungen an das Packmittel. Systemische Packmittel wie etwa Spritzen kombinieren heute verschiedenste Materialien wie Glas, Metall, Gummi, Silikonöl und Klebstoff. Diese Containersysteme dürfen mit ihren Inhalten keinesfalls reagieren und das Medikament verunreinigen, vor allem wenn es sich um hochsensible proteinbasierte Biopräparate handelt. Ein

ähnlich wichtiges Thema für die Pharmaindustrie ist es, sicherzustellen, dass Medikamentenbehältnisse bei sachgemäßer Behandlung nicht brechen, sei es beim Abfüllprozess, Transport oder bei der Anwendung. In die Registrierung neuer Arzneimittel wird von den regulatorischen Behörden wie der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) auch das Pharmapackmittel einbezogen.

Aus all diesen Gründen findet ein Umdenken statt: „Mit zunehmender Komplexität pharmazeutischer Pro-

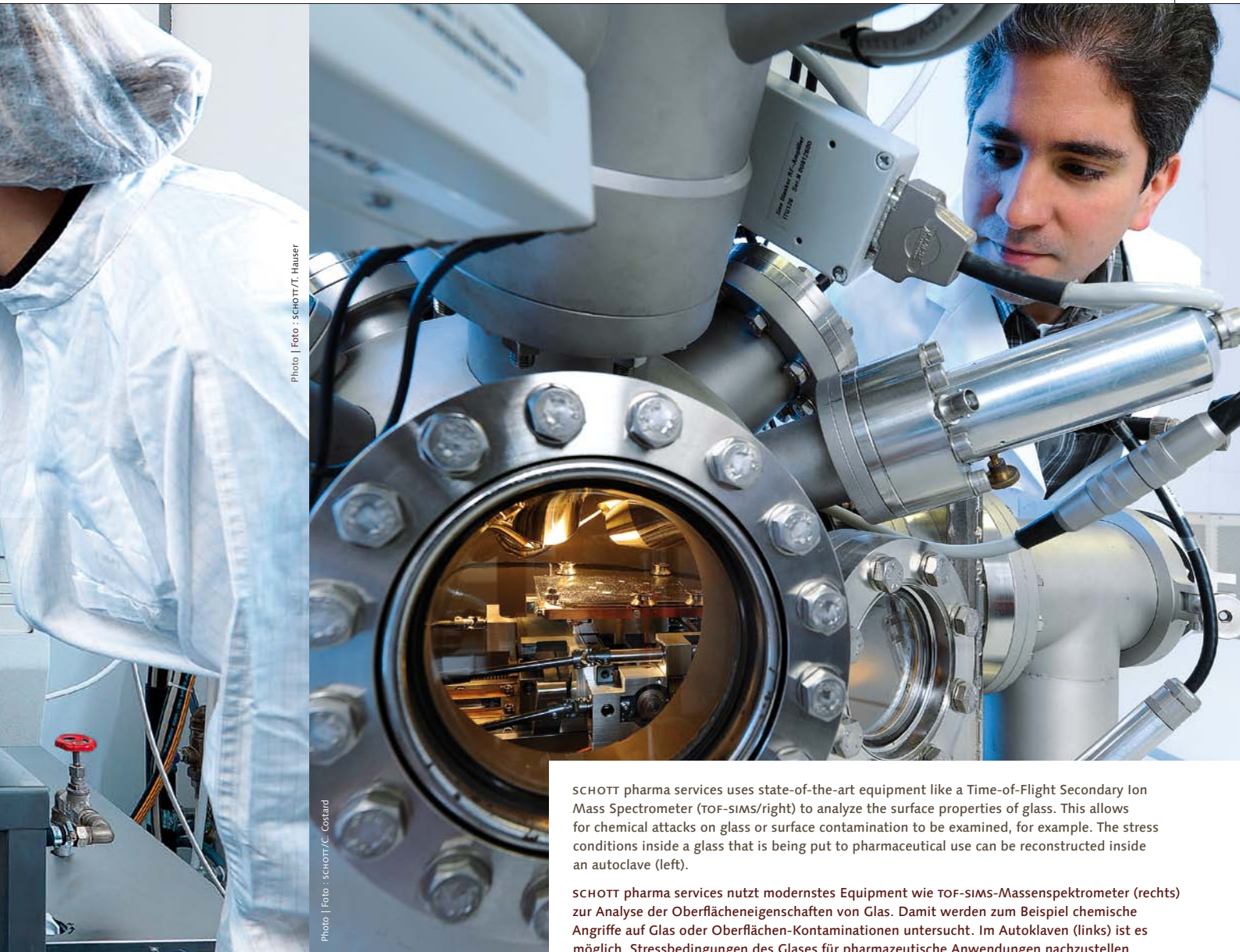


Photo | Foto : SCHOTT/T. Hauser

Photo | Foto : SCHOTT/C. Costard

SCHOTT pharma services uses state-of-the-art equipment like a Time-of-Flight Secondary Ion Mass Spectrometer (TOF-SIMS/right) to analyze the surface properties of glass. This allows for chemical attacks on glass or surface contamination to be examined, for example. The stress conditions inside a glass that is being put to pharmaceutical use can be reconstructed inside an autoclave (left).

SCHOTT pharma services nutzt modernstes Equipment wie TOF-SIMS-Massenspektrometer (rechts) zur Analyse der Oberflächeneigenschaften von Glas. Damit werden zum Beispiel chemische Angriffe auf Glas oder Oberflächen-Kontaminationen untersucht. Im Autoklaven (links) ist es möglich, Stressbedingungen des Glases für pharmazeutische Anwendungen nachzustellen.

when they register new medicines. All of these aspects have brought about a rethinking process. "As pharmaceutical products become increasingly complex, the demands placed on their packaging continue to rise. It is much more difficult to preserve the stability of a modern biotech product over its entire lifetime than traditional chemical ingredients. More analytical tests are needed in order to ensure the stability of a medication. For this reason, we are seeing much greater interest in our services," explains Dr. Uwe Rothhaar, head of SCHOTT pharma services.

This service unit has been providing the pharmaceutical industry with comprehensive analytical services and development support on pharmaceutical primary packaging products since 2009 (see overview, p. 12). A multidisciplinary team of experts from Mainz (Germany), St. Gallen (Switzerland), and Duryea

de steigen die Anforderungen an das Packmittel. Ein modernes Biotechprodukt ist viel schwieriger über seine Lebensdauer stabil zu halten als ein althergebrachter chemischer Wirkstoff. Mehr analytische Tests sind nötig, um die Medikamentenstabilität zu gewährleisten. Wir verzeichnen deshalb ein wachsendes Interesse an unseren Dienstleistungen", erläutert Dr. Uwe Rothhaar, Leiter von SCHOTT pharma services.

Diese Serviceeinheit bietet der Pharmaindustrie seit 2009 umfassen-

de analytische Dienstleistungen und Entwicklungsunterstützung für pharmazeutische Primärpackmittel an (siehe Übersicht, S. 12). Ein multidisziplinäres Team von Experten aus Mainz (Deutschland), St. Gallen (Schweiz) und Duryea (USA) stellen ihre Dienste Kunden weltweit zur Verfügung. Neben eigenen modernsten Labors werden auch die umfangreiche instrumentelle Analytik und Ressourcen der zentralen SCHOTT Forschung und Technologieentwicklung genutzt. Gearbeitet wird nach den Standards der >

(U.S.A.) has been offering its support to customers all over the world. Besides conducting its own state-of-the-art instrumental analytics, it also uses the resources of SCHOTT's main research and technology development department. This work is done in accordance with the standards of Good Manufacturing Practices (GMP) and all of the laboratory operations have been

Good Manufacturing Practices (GMP), der komplette Laborbetrieb ist akkreditiert nach DIN EN ISO 17025. Hinter den Leistungen steht nicht nur ein profundes, über 125-jähriges Wissen rund um Spezialglas und andere

Werkstoffe, deren Entwicklung, Produktion und Veredelung. „Im Gegensatz zu den meisten analytischen Labordienstleistern kennen wir als Hersteller von Pharmapackmitteln auch den Prozess von der Abfüllung über die Sterilisation bis zur Anwendung“, so Uwe Rothhaar.



Spezialkompetenzen für alle Fälle

Dieses außergewöhnliche Spezial-Know-how lässt frühzeitig Risiken erkennen und dafür Lösungen finden. So werden zum Beispiel mittels chromatografischer Verfahren sogenannte „Extractables and Leachables“ untersucht. Das sind für das bloße Auge unsichtbare organische Verbindungen, die sich aus dem Behältnis lösen können, insbesondere Bestandteile aus dem Container selbst, dem Stopfen oder dem verwendeten Klebstoff.

Ein zweiter wichtiger Analyse-schwerpunkt ist die mögliche Wechselwirkung zwischen Packmittel und Medikament. Bei der Delamination etwa lösen sich nach längerer Lagerzeit anorganische Partikel oder Flitter von der Glasinnenwand. Dies könnte die Medikamentenwirkung oder auch die Gesundheit des Anwenders beeinträchtigen. Zur Ursachenforschung wird zunächst eine Probe gefiltert und die Partikel bzw. Flitter analysiert. Außerdem gibt es die Möglichkeit, mittels entsprechender Verfahren eine beschleunigte Alterung herbeizuführen und so innerhalb von mehreren Wochen den Delaminationseffekt zu simulieren, der ursprünglich vielleicht erst nach zwei Jahren sichtbar würde. „Dadurch lassen sich in kurzer Zeit verschiedene Packmittel samt Inhalt auf Eignung prüfen – ein großer Vorteil für den Kunden“, so Dr. Peter Prazeller, Product Manager SCHOTT pharma services.

Eine dritte Kompetenzsäule, die in enger Zusammenarbeit mit der zentralen Forschung angeboten und wei-

SERVICE PARTNER TO THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

SCHOTT pharma services offers pharmaceutical companies a unique combination of analytical laboratory services for pharmaceutical primary packaging: Conducting various types of tests on the **chemical durability** of Type I glass using specialized analytics helps to assess potential risks and develop strategies to avoid them. Typical problems include glass delamination, particle formation, or leachables from the container.

Glass offers amazing **mechanical stability**, however unfavorable conditions can lead to glass breakage. Fractographic investigations can help determine the root cause. Mechanical strength testing allows us to compare the fracture resistance of different container systems and determine expected fracture probabilities and thus select the packaging that best meets the specifications.

Special **system performance tests** and other compendial test methods help meet the characterization requirements of regulatory agencies for pharmaceutical packaging. Analysis of container closure integrity, functionality testing, free and total silicone oil quantification, and determination of residual tungsten levels all offer information on the performance of pharmaceutical container systems. <|

SERVICEPARTNER FÜR DIE PHARMAINDUSTRIE

SCHOTT pharma services bietet Pharmaunternehmen eine einzigartige Kombination analytischer Labordienstleistungen für pharmazeutische Primärpackmittel: Verschiedene Tests zur **chemischen Beständigkeit** von Typ I Glas helfen mit spezialisierter Analytik potenzielle Risiken zu bewerten und Strategien zu deren Vermeidung zu finden. Typische Probleme sind Glas-Delamination, Partikel oder Verbindungen, die aus dem Packmittel herausgelöst werden.

Glas hat eine erstaunliche **mechanische Stabilität**, ungünstige Bedingungen können aber zum Glasbruch führen. Hier helfen fraktographische Untersuchungen die Ursache zu finden. Expertisen in Festigkeitsanalytik ermöglichen es, die Bruchfestigkeit von Packmitteln zu vergleichen, Bruchwahrscheinlichkeiten zu bestimmen und letztlich das am besten geeignete Packmittel auszuwählen.

Spezielle **System-Funktionstests** und andere Testmethoden helfen bei der Erfüllung regulatorischer Anforderungen und bei der Charakterisierung der Packmittel. Analysen in Bezug auf Dichtheit, Funktionalität und Wolfram-Gehalt oder die Quantifizierung von freiem und gebundenem Silikonöl geben Aufschluss über die Performance des Packmittelsystems. <|

accredited based on the DIN EN ISO 17025 standard. These services are backed up by more than 125 years of accumulated knowledge of special glass and other materials development, manufacturing, and processing. "Unlike most of the other analytical laboratory service providers, as a manufacturer of pharmaceutical packaging, we are also familiar with everything that ranges from the filling process to sterilization and use," Uwe Rothhaar notes.

Unique expertise in all areas

This extremely unique know-how allows for risks to be detected early and solutions to be found. For instance, so-called extractables and leachables are analyzed using chromatographic techniques. These are organic compounds that are invisible to the eye and can migrate from the container into the drug solution, especially the components of the container itself, the stopper, or the adhesive used.

Possible interactions between a medication and its packaging represent yet another important focus of analysis. During glass delamination, for instance, inorganic flakes or lamellae can detach from the interior glass wall and interfere with the effectiveness of the medication or even endanger the health of the patient. To distinguish between a glass flake and other foreign body particles, first a sample is filtered and the particles are analyzed. Furthermore, by using the appropriate techniques, it is also possible to cause accelerated aging and thus stimulate the delamination effect that would perhaps normally only be observed two years later. "This enables us to test various packaging products and their contents in only a short time, a major advantage for our customers," explains Dr. Peter Prazeller, Product Manager at SCHOTT pharma services.

Testing the stability and reliability of the packaging itself is a third pillar of competence developed in close cooperation with the main research department. The question of whether a container has a weak point and what actually caused the breakage that occurred is often asked. "Glass has a long tale to tell, but we must be able to 'read' it. Understanding what actually happens when glass changes shape and where stress occurs is only one of our unique skills. This is important because each glass product reacts differently," Uwe Rothhaar emphasizes. Samples are subjected to pressure in overload tests to confirm the stability of the glass containers. The pressure is steadily increased until it causes breakage. Thus the container defect rate under normal pressure can be estimated with high confidence based on these statistical evaluations. According to Dr. Peter Prazeller, there is increasingly higher demand for these types of services: "We are already working together with many major pharmaceutical companies on ensuring the safety and effectiveness of these products in the interests of the patients." <|

uwe.rothhaar@schott.com

terentwickelt wird, ist die Prüfung auf Festigkeit und Zuverlässigkeit der Packmittel selbst. Oft stellt sich die Frage, ob und wo das Behältnis eine Schwachstelle hat oder wo ein aufgetretener Bruch seinen Ursprung hatte. „Glas kann dazu viel erzählen, man muss es aber ‚lesen‘ können. Es zählt zu unseren besonderen Kompetenzen zu wissen, was bei der Umformung von Glas passiert und wo Belastungen auftreten. Das ist wichtig, denn jedes Glasprodukt reagiert anders“, versichert Uwe Rothhaar. Um die Festigkeit von Glasbehältern zu untersu-

chen, werden die Proben mittels Überlasttests gezielt einer kontinuierlich steigenden Belastung ausgesetzt, die letztlich zum Bruch führt. Anhand von statistischen Auswertungen lässt sich nun ein Rückschluss auf die Ausfallrate bei Normalbelastung ziehen. Solche Angebote werden stark nachgefragt, so Dr. Peter Prazeller: „Wir arbeiten bereits eng mit vielen maßgeblichen Pharmaunternehmen zusammen, um im Interesse der Patienten die Sicherheit und Wirksamkeit der Produkte sicherzustellen.“ <| uwe.rothhaar@schott.com



Photo | Foto : SCHOTT/C. Costard

Under no circumstances may pharmaceutical packaging ever be allowed to react with its contents. SCHOTT pharma services works closely with pharmaceutical companies to ensure the safety and efficacy of these products.

Pharmapackmittel dürfen mit ihren Inhalten keinesfalls reagieren. Um die Sicherheit und Wirksamkeit der Produkte sicherzustellen, arbeitet SCHOTT pharma services eng mit Pharmaunternehmen zusammen.