

Barriere-Verpackungen

Verpackung und Produkt aufeinander abstimmen

Autor: Dipl.-Ing. ETH Matthias Schellenberg, Suisse Technology Partners

Korrespondenz: Dipl.-Ing. ETH Matthias Schellenberg | Suisse Technology Partners AG, Querstr. 5, 8212 Neuhausen am Rheinfall | matthias.schellenberg@suisse-tp.ch

■ Zusammenfassung

Aufgrund neuer Vorgaben bzgl. Nachhaltigkeit und Recyclingfähigkeit fallen bisher insbesondere für mittlere bis höhere Barriere eingesetzte Verpackungslösungen weg. Dadurch entsteht bei Blister-Folien eine Lücke zwischen der Barriere von Alufolien und polymeren Monomaterialien im mittleren Barriere-Spektrum. Es ist nun umso wichtiger, das System aus Verpackung und Produkt aufeinander abzustimmen. Wesentliche Informationen liefern dabei Stabilitätstests, in denen untersucht wird, wie sich ein Arzneimittel unter bestimmten Umgebungseinflüssen während einer Zeitperiode verändert. Die Stabilitätstests werden durch numerische Simulationen des verpackten Produkts ergänzt oder ausgedünnt, und es können damit Vorhersagen für zukünftige Verpackungslösungen gemacht werden. An Beispielen wird in diesem Beitrag gezeigt, wie die Barriere für spezifische Verpackungen berechnet wird und welchen Einfluss die Art der Verpackung auf die Stabilität eines Produkts hat. Außerdem wird erklärt, wie Schadensanalyse und Simulation bei Out Of Specification(OOS)-Abweichungen zur raschen Wiederherstellung der Vorgabewerte eingesetzt werden.

■ Keywords

Primärverpackung | Shelf-life-Vorhersage | Schadensanalyse | Stabilitätsprüfung | Nachhaltigkeit

Produkt und Verpackung bilden ein System

Pharmazeutische Produkte müssen vor Umwelteinflüssen geschützt werden. Die Anforderungen an die Verpackung sind nicht für alle Produkte gleich. Viele Produkte sind allerdings empfindlich gegenüber Feuchtigkeit. Mit einer geeigneten Barriere der Verpackung (Blister, Flaschen, Stickpacks usw.) werden die Produkte vor Feuchtigkeit geschützt, um die geforderte Lebensdauer zu erreichen. Die Barriere gibt an, wie viel Wasserdampf in Gramm/Tag (g/d) im stationären Zustand in die betrachtete Verpackungseinheit gelangt.

Physikalisch gesehen bildet das Produkt (Tablette, Pulver usw.) mit der Verpackung ein System. Wie stabil ein Medikament ist, hängt maßgeblich von seiner Verpackung ab. Die Marktzulassung eines Arzneimittels erfolgt deshalb immer in Verbindung mit der entsprechenden Primärverpackung und bei mehreren Verpackungsarten müssen alle Systeme geprüft werden.

Stabilitätsprüfungen

In Stabilitätsprüfungen wird untersucht, wie sich ein pharmazeutischer Wirkstoff bzw. ein fertiges Arzneimittel unter bestimmten Umgebungseinflüssen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Licht, pH usw.) während einer gewissen Zeitperiode chemisch, physikalisch oder mikrobiell verändert. So sind

Tabletten z. B. in Hinblick auf Wirkstoffgehalt, Bruchfestigkeit, Farbe, Geruch und Oberflächenbeschaffenheit zu untersuchen. Wichtige Messparameter sind zudem die Zerfallszeit und das Wirkstofffreisetzungsprofil von Tabletten oder Kapseln unter Bedingungen, die die Umgebung im Verdauungstrakt simulieren. Als Richtlinien gelten hier die harmonisierten ICH-Guidelines Q1A–Q1F Stability [1], welche in der Pharma-Branche angewendet werden.

Im folgenden Fall wurde ein Produkt sowohl in thermoformierten Blistern als auch in High-Density-Polyethylen (HDPE)-Flaschen (mit Trocknungsmittel im Schraubverschluss) auf Stabilität geprüft. Die Abb. 1 zeigt, dass das Tablettengewicht in der Flasche mit Trockenmittel ziemlich stabil bleibt. Beim Blister zeigt sich hingegen eine Zunahme des Tablettengewichts. Gleichzeitig wird eine Abnahme der Bruchfestigkeit gemessen, welche auf die Zunahme der Feuchtigkeit zurückgeführt werden kann (Abb. 2). Die Zunahme des Feuchtegehalts und die Abnahme der Bruchfestigkeit sind unerwünschte Veränderungen des Produkts, welche auf eine nicht adäquate Verpackung zurückzuführen sind. Der Blister konnte keine ausreichende Barriere für das Produkt bieten, was in diesem Fall auf eine falsche Dimensionierung zurückgeführt werden konnte.

In einem anderen Fall zeigte ein Produkt während der Stabilitätsstudie starke Verklumpungen (Abb. 3). Die Spezifikation des aktiven pharmazeutischen Inhaltsstoffs (API) wäre ein weißes oder fast weißes, feines kristallines Pulver. Das

Produkt wurde in Aluminium-Beuteln verpackt, die grundsätzlich eine sehr hohe Barriere bieten. Die Verklumpung ist auf eine erhöhte Feuchtaufnahme zurückzuführen. In der folgenden Schadensanalyse konnte mithilfe von Dichtheitsprüfungen und physikalischen Methoden wie Computertomografie (CT) und Mikroskopie eine Undichtigkeit identifiziert und deren Ursache ermittelt werden.

Durch die enge Zusammenarbeit mit Auftragslaboren ist ein frühzeitiges Eingreifen bei Out Of Specification (OOS)-Abweichungen innerhalb von Stabilitätsstudien möglich. In einer Schadensanalyse kann ein Problem bei der Verpackung (z. B. aufgrund von Material- oder Verarbeitungsfehlern) erkannt und die Stabilitätsstudie mit intakter Verpackung rasch wieder gestartet werden. Außerdem kann durch die Ermittlung der Performance der Verpackung (z. B. durch Berechnung der Barriere und Vorhersage der zu erwartenden Feuchtaufnahme des Produkts) die Lebensdauer im Voraus abgeschätzt oder bei OOS-Abweichungen die Ursache eingegrenzt werden. Dadurch können kostspielige Verzögerungen in der Entwicklung reduziert werden.

Schadensanalyse

Bei der Schadensanalyse kann auf eine Vielzahl von physikalischen und chemischen Analysemethoden zurückgegriffen werden. Dies beinhaltet u. a.

- Metallografie,
- Rasterelektronenmikroskopie (REM) mit energiedispersiver Röntgenspektroskopie (EDX),
- Lichtmikroskopie,
- Polymeranalytik,

- anorganische chemische Analytik und
- organische chemische Analytik (spektroskopische sowie chromatografische Methoden).

Ein umfassendes Materialverständnis und interdisziplinäre Kompetenz sind der Schlüssel für stabile Produktionsprozesse und sichere Produkte, welche die Anforderungen erfüllen.



■ Dipl.-Ing. ETH Matthias Schellenberg

hat einen Master in Maschinenbau. Er arbeitete als Projektleiter im zentralen F&E-Zentrum von Alcan in Neuhausen, Schweiz. Seit 2011 ist er bei Suisse Technology Partners tätig und war dort zuerst Leiter der Abteilung Physikalische Analytik. Heute ist er für den Geschäftsbereich verantwortlich, der sich mit der Optimierung von Produkten und Prozessen für Kunden aus verschiedenen Branchen befasst. Er ist Ansprechpartner für alle Fragen rund um die Verpackungsentwicklung und Schadensanalysen sowie zu den Themen Barriere und Haltbarkeit bei Pharmaverpackungen.

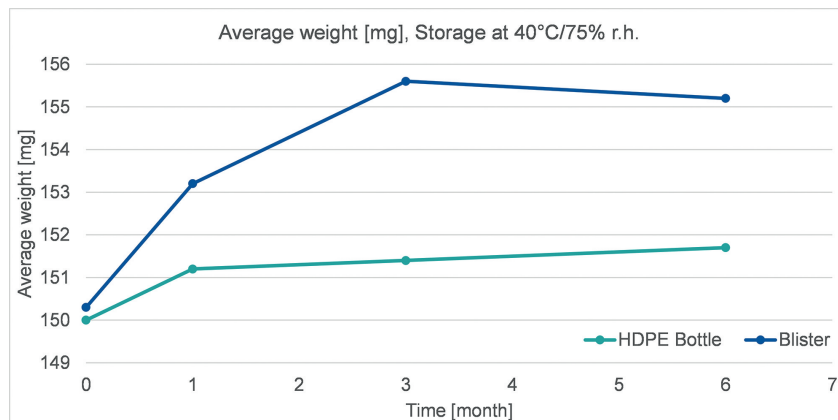


Abbildung 1: Vergleich der Feuchtaufnahme von Tabletten im Laufe der Zeit bei Verpackung in Flasche (mit Trockenmittel) bzw. Blister (Quelle aller Abbildungen: der Autor).

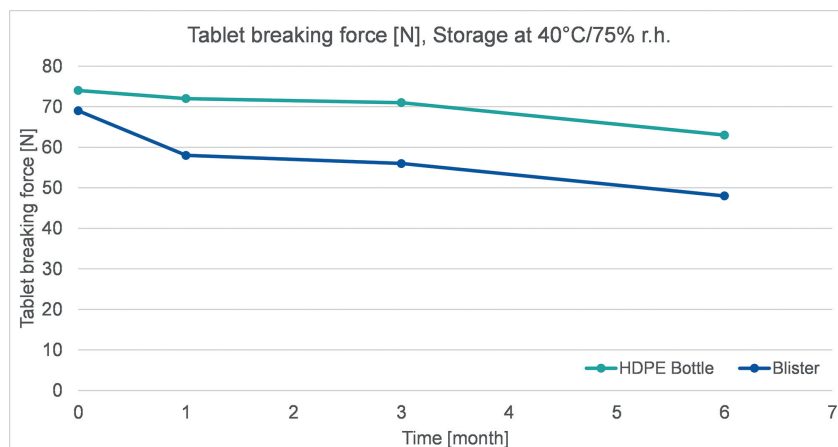


Abbildung 2: Vergleich der Bruchfestigkeit von Tabletten im Laufe der Zeit bei Verpackung in Flasche (mit Trockenmittel) bzw. Blister.



Abbildung 3: API mit Verklumpungen (Out Of Specification (OOS)).

Das folgende Beispiel zeigt die Siegelschicht einer Aluminium-Verpackung, die im intakten Zustand eine Höchstbarriere aufweist (Abb. 4, Abb. 5). Im vorliegenden Fall sind durch Verarbeitungsfehler Kanäle in der Siegelschicht entstanden, was zu einem OOS in der Stabilitätsstudie geführt hat. Der Schaden konnte jedoch rasch identifiziert und die Ursache ermittelt werden. Dazu wurde die Siegelschicht zerstörungsfrei mittels Computertomografie und nach Präparation der Proben auch mit Rasterelektronenmikroskopie (REM) mit sehr hoher Auflösung und Tiefenschärfe untersucht. In enger Zusammenarbeit mit dem Kunden konnte die Ursache des Problems an der Blister-Anlage behoben und in kurzer Zeit wieder intakte Muster produziert werden.

Herausforderung Recyclingfähigkeit

Die Barriere gegenüber Wasserdampf (oder Sauerstoff) ist eine wichtige Funktion der pharmazeutischen Verpackung, um die vorgegebene Stabilität zu erreichen.

Neue Vorgaben bzgl. Nachhaltigkeit und Recyclingfähigkeit von Verpackungsmaterialien haben zur Folge, dass Mul-

timaterialfolien mit Barriere-Layern (Duplex-, Triplex-Materialien), welche oft auch Halogene wie Chlor oder Fluor enthalten, nicht mehr zur Verfügung stehen werden. Dadurch entsteht eine Lücke in der Performance von Barriere-Folien zwischen Alu-Alu (Höchstbarriere) und Monomaterialien (oft aus PP, PE, PVC oder PET). Dies ist in Abb. 6 anhand der Barriere für eine Blister-Kavität dargestellt.

Neben den typischen Anwendungen von Folien in Form von Blistern, Stickpacks oder Beuteln, gilt dies grundsätzlich für alle Arten von Verpackungen. Bei Blistern kommt verschärfend hinzu, dass die Deckfolie aus dem gleichen Material bestehen muss wie die Bodenfolie, um in denselben Recyclingstrom zu gelangen. Das bedeutet den Verzicht auf eine Alu-Deckfolie und damit eine Verschlechterung der Barriere.

Ein direkter Ersatz für diese oft halogenhaltigen Materialien mit mittlerer bis höherer Barriere ist bislang nicht verfügbar und einfach dickere Folien zu verwenden, ist nicht Sinn dieser Transformation. Wie kann diese Lücke nun geschlossen werden?

Einerseits werden materialtechnische Entwicklungen und Innovationen einen Beitrag leisten. Dazu ist ein umfangrei-

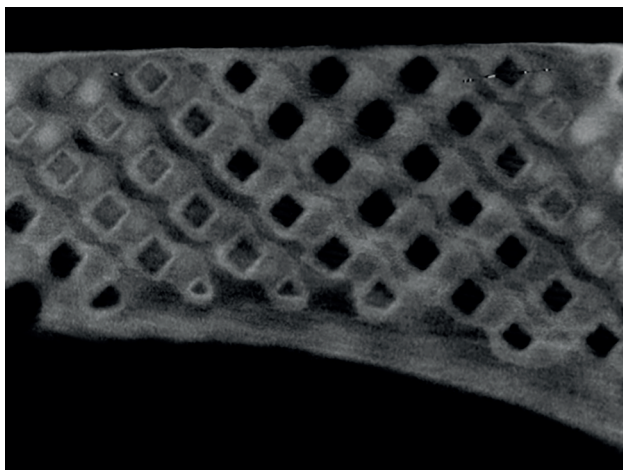


Abbildung 4: CT-Aufnahme der Siegelschicht mit Mikrokanälen.

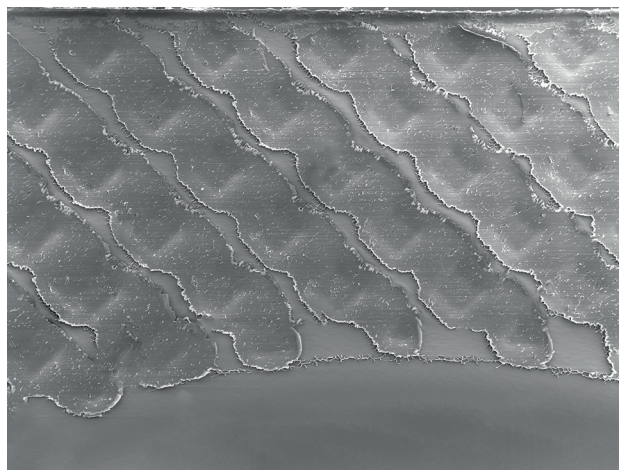


Abbildung 5: Die REM-Aufnahme der Siegelschicht (nach Abziehen der Deckfolie) zeigt Mikrokanäle.

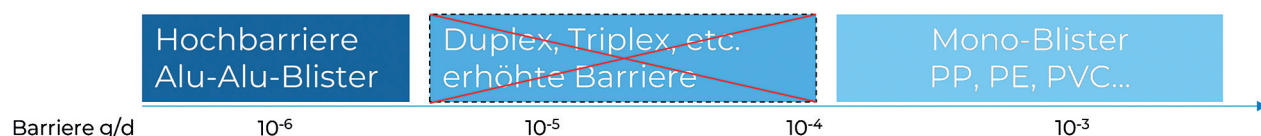


Abbildung 6: Typische Barriere von umgeformten Blistern (g/d pro Kavität) aus unterschiedlichen Bodenfolien.

ches Materialverständnis (chemisch, physikalisch und mechanisch) essenziell und eine enge Zusammenarbeit verschiedener Akteure notwendig. Neben der Barriere müssen dabei auch andere Funktionen, wie z. B. das Umformverhalten oder das einfache Öffnen eines Blisters (peel/push) gewährleistet sein.

Andererseits kann mindestens ein Teil der Lücke durch eine exakt auf die Anforderungen des Produkts zugeschnittene Verpackungslösung geschlossen werden. Hierfür ist folgende Fragestellung essenziell: Welche Shelf-life¹⁾ ist konkret gefordert und welche Barriere wird effektiv benötigt, um diese zu erreichen?

Berechnung von Barriere und spezifischer Shelf-life

Zu Beginn steht die Ermittlung der benötigten Barriere basierend auf den Eigenschaften des Produkts (Masse, Dimensionen, Sorptionsisotherme), der geforderten Shelf-life und den klimatischen Bedingungen (Klimazone: Temperatur, relative Feuchtigkeit). Dies geschieht anhand von spezifisch entwickelten numerischen Berechnungsmodellen und führt zu einer ersten Klassifizierung des Verpackungstyps (Art der Verpackung, in Frage kommende Materialien usw.). In einem iterativen Prozess werden dann zusammen mit dem Kunden ein oder mehrere in Frage kommende Verpackungsdesigns festgelegt und die damit erreichbare Barriere und entsprechende Shelf-life berechnet.

Im Falle einer Polymer-Blisters-Verpackung (sog. Thermoforming) wird die Barriere durch numerische Simulation (FEM) oder basierend auf Dickenmessungen von bereits existierenden Blistern in einem spezifisch entwickelten Berechnungstool ermittelt. Außerdem kann die Barriere bei existierenden Blistern gravimetrisch nach USP 671 [2] gemessen werden. Dies ist mit dem entsprechenden Know-how auch bei Hoch-Barriere-Blistern aus Aluminium möglich.

Abbildung 7 zeigt die mittels numerischer Thermoforming-Simulation (FEM) berechnete Dickenverteilung einer Kavität, woraus dann die Barriere ermittelt wird. Die dafür benötigten Materialparameter können durch mechanische Prüfungen hausintern ermittelt werden. Sowohl die Geometrie der Kavität als auch der Formprozess (mit/ohne

Stempelunterstützung) können am Computer vorhergesagt bzw. optimiert werden, ohne in teure Formwerkzeuge investieren zu müssen. Im Falle von kalt verformten Aluminiumblistern wird die Barriere durch numerische Cross-Diffusion-Simulation bestimmt (Abb. 8).

Grundsätzlich kann die Barriere für jegliche Art der Verpackung (Blister, Flasche usw.) bestimmt werden. Die Berechnung der effektiven Shelf-life (über den Wassergehalt des Produkts) basiert dann auf der ermittelten Barriere des gewählten Verpackungsdesigns (Blister, Flasche usw.) und den Eigenschaften des Produkts. Abbildung 9 zeigt die Vorhersage der Entwicklung des Wassergehalts einer Tablette für verschiedene Verpackungsvarianten. Bei Verwendung eines Trocknungsmittels kann auch die (u. U. unerwünschte) Verringerung des Feuchtegehalts des verpackten Produkts dargestellt werden (sog. Drying Effect).

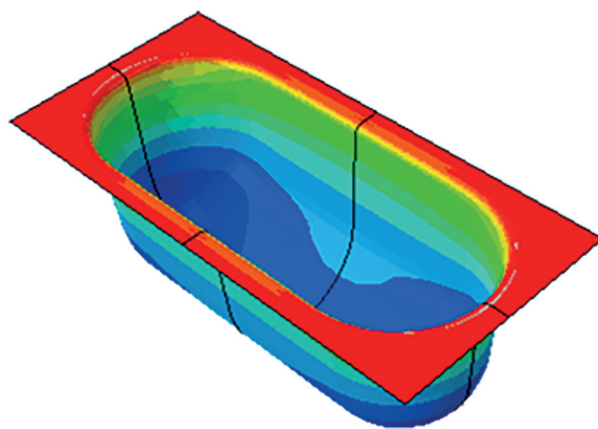


Abbildung 7: Durch numerische Simulation (FEM) ermittelte Dickenverteilung einer Blister-Kavität.

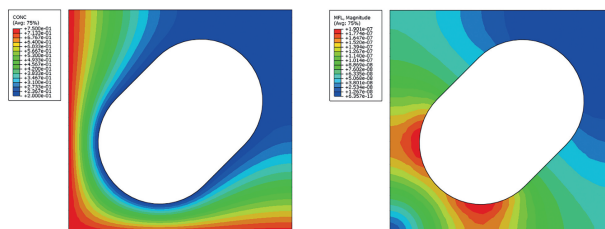


Abbildung 8: Cross-Diffusion-Simulation einer Coldform-Kavität: Feuchtekonzentration (li.) und Feuchtefluss in die Kavität (re.).

¹⁾ Mit Shelf-life ist hier gemeint, wie lange das Produkt unter bestimmten Lagerungsbedingungen haltbar sein muss.

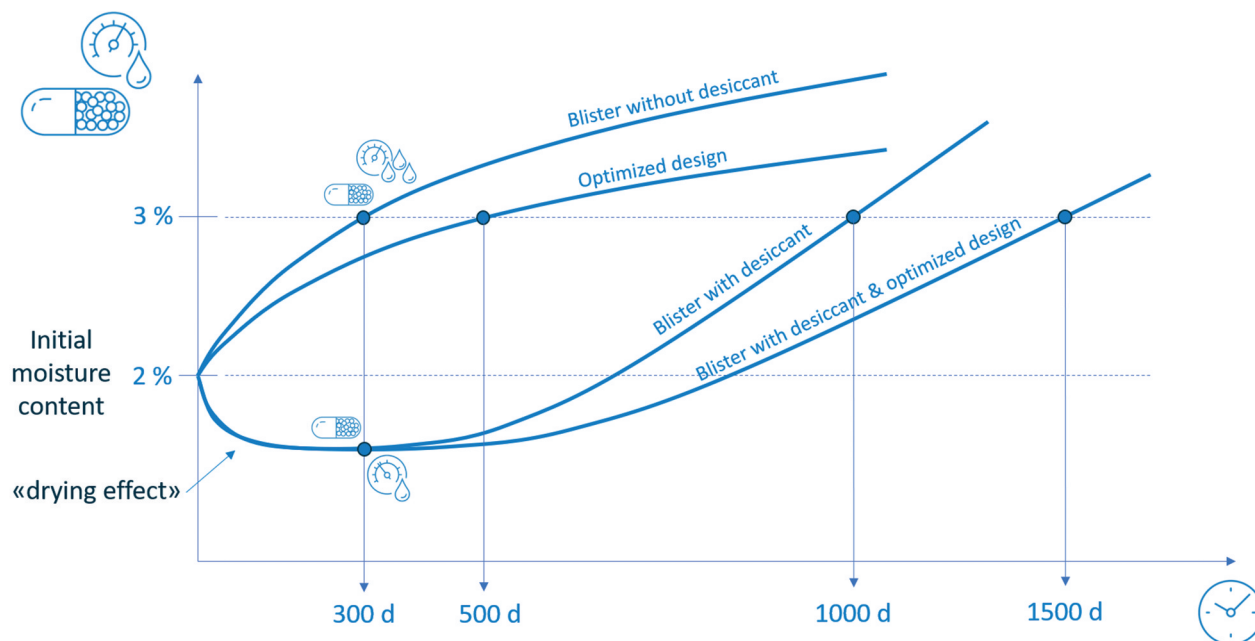


Abbildung 9: Vorhersage des Wassergehalts einer Tablette über die Zeit für verschiedene Blister-Designs.

Fazit

Mit einer genau auf das Produkt zugeschnittenen Verpackung wird das Potenzial des Verpackungsmaterials voll ausgeschöpft und es werden sowohl Ressourcen als auch Kosten gespart.

Literatur

- [1] ICH. Quality Guidelines. www.ich.org/page/quality-guidelines
- [2] The United States Pharmacopeial Convention. USP <671> Containers—Performance Testing. Rockville. 1. Dez. 2007. https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M99430_03_01.html

Die Links wurden zuletzt abgerufen am 14. Nov. 2024.

Besonderer Dank gilt der Firma UFAG, welche die in diesem Beitrag erwähnten Stabilitätsstudien durchgeführt hat.