

# Biopharmazeutische Präparate verpacken und lagern

*Mehrschichtige Kunststofffläschchen bieten gute Barriereigenschaften und Stoßfestigkeit*

Aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu Nahrungsmitteln können biopharmazeutische Medikamente auf Peptid- und Proteinbasis nicht oral verabreicht werden, da sie im Verdauungstrakt wirkungslos abgebaut würden. Sie werden in der Regel als injizierbare Lösung oder Infusion verabreicht. Hierzu gilt es, geeignete Werkstoffe für die Behälter zu finden.



**E**in Großteil der neu entwickelten Medikamente sind Biopharmazeutika. Ihr Markt wächst im zweistelligen Prozentbereich und für das kommende Jahrzehnt wird ein weiterer Anstieg erwartet. Dieser nicht mehr umkehrbare Trend ist auf die Entschlüsselung der menschlichen DNS zurückzuführen, die die Entwicklung von Präparaten mit höherer Wirkung und geringeren Nebenwirkungen ermöglicht hat [1, 2].

Viele der neu entwickelten biopharmazeutischen Medikamente haben das Potenzial, erfolgreiche Produkte zu werden, aber die damit verbundenen gestiegenen Investitionen haben in den letzten Jahren die Zahl der Marktneueinführungen zurückgehen lassen. Zugleich erhöhen die großen Erwartungen an die Reduzierung von Nebenwirkungen und eine erhöhte Wirkungsgenauigkeit zusätzlich den Druck auf die biopharmazeutische Industrie.

Die großen Herausforderungen in der Protein- und Peptidproduktion sind u. a. das Sicherstellen einer Reproduzierbarkeit, die Entwicklung der industriellen Serienproduktion und das Erreichen eines robusten Produktionsprozesses. Neben der erforderlichen Sicherheit und Wirkungseffizienz ist es wichtig, dass das Medikament in richtiger Form verabreicht wird, um seinen therapeutischen Effekt zu gewährleisten. Die Entwicklung eines

Biopharmazeutische Medikamente werden in der Regel als injizierbare Lösung oder Infusion verabreicht (Bilder: Geresheimer)

Proteins zu einem parenteralen (Parenteralia sind sterile Zubereitungen, die zur Injektion, Infusion oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind) therapeutischen Präparat ist eine komplexe Herausforderung und beinhaltet u.a. die Untersuchung seiner Stabilität, der biologischen Verfügbarkeit sowie des pharmakologischen Wirkmechanismus. Jedes Element in dieser Kette stellt eine potenzielle Fehlerquelle dar.

Wegen der Ähnlichkeit zu herkömmlichen Nahrungsmitteln können biopharmazeutische Medikamente auf Peptid- und Proteinbasis nicht oral verabreicht werden, da sie im Verdauungstrakt abgebaut würden, bevor sie im Organismus ihre Wirkung entfalten können. Aus diesem Grund werden sie in der Regel als injizierbare Lösung oder Infusion vermarktet (**Titelbild**). Die für diese Anwendungsform erforderliche Löslichkeit und deren begrenzte Haltbarkeit ergibt eine weitere Herausforderung im Entwicklungsprozess solcher Präparate. Somit spielt die Wahl aller Komponenten der Primärverpackung eine wichtige Rolle, da sie einen signifikanten Einfluss auf die Beständigkeit der jeweiligen Medikamentenlösung haben. Zusammengefasst erfordern Biopharmazeutika aufgrund ihrer speziellen Eigenschaften anspruchsvollere Verschlusssysteme. In vielen Fällen gelangt Glas als universeller Werkstoff zur Herstellung von Medikamentenfläschchen an die Grenzen seiner Eignung. Polymerkunststoffe wie Polyethylen und Polypropylen sind als Alternative zu Glas bereits in vielen Anwendungsbereichen weit verbreitet, wie z.B. als Primärverpackungsmaterial für feste und ophthalmische Präparate



**Bild 1.** Auf den ersten Blick lassen sich Multilayer-Fläschchen nicht von Glasfläschchen unterscheiden

sowie Infusionen. Diese Polymere sind jedoch nicht ideal für injizierbare Medikamente, da sie durch Sterilisation ihre Transparenz verlieren und nur über begrenzte Barriereeigenschaften gegen Gase verfügen.

### *Verwendung von Polyolefinen*

Bei den Polyolefinen gibt es zwei Beispiele, die sich als Material für Primärverpackungskomponenten eignen und die Lagerung von Medikamentenlösungen über längere Zeit ermöglichen. Eines davon ist das zyklische Olefin-Copolymer (COC), das andere ist das zyklische Olefin-Polymer (COP). Im Vergleich zu Polyethylen oder Polypropylen besitzen diese Kunststoffe besondere Eigenschaften, wie eine volle

optische Transparenz (**Bild 1**), ein niedriges Niveau an organischen Rückständen – wie bei Kunststoff üblich – und praktisch keine Rückstände von Metall-Ionen. In Anbetracht dieser überlegenen Eigenschaften stellt sich die Frage, warum diese Kunststoffverbindungen den Markt für Primärverpackungen parenteraler Präparate oder injizierbarer Biopharmazeutika noch nicht erobert haben.

Gründe für die noch nicht sehr verbreitete Verwendung sind u.a. die begrenzte Erfahrung, was auf dem technisch streng regulierten Pharmamarkt besonders ausschlaggebend ist, sowie die lange Entwicklungszeit für biopharmazeutische Medikamente. Nichtsdestotrotz werden auf dem japanischen Markt schon seit vielen Jahren aus COP her- »



**Bild 2.** Zwei 5 ml Glasfläschchen (Röhrenglastyp 1) werden zuerst einmal mit Aceton gespült, dann zweifach mit WFI (Wasser für Injektionszwecke). Das Testgefäß (links) wird anschließend mit 5 ml einer 20-prozentigen BSA-Lösung in WFI befüllt. Nach einer Verweildauer von 24 Stunden bei Zimmertemperatur wird die Lösung mithilfe einer Pasteur-Pipette entnommen. Danach werden sowohl das Testgefäß als auch das Vergleichsgefäß mit 5 ml einer Farblösung behandelt (0,1% Coomassie-Violett R200, 10% Essigsäure, 20% Methanol in WFI gelöst) und nach 24 Stunden wiederum mit einer Pasteur-Pipette gelehrt. Die Einfärbung des Testgefäßes zeigt eine signifikante Adhäsion von Protein an der Oberfläche. Das Vergleichsgefäß wurde nicht mit BSA-Lösung behandelt und zeigt daher keine Einfärbung der inneren Seitenwand

gestellte Kunststofffläschchen und Spritzen verwendet. Ein weiterer Hinderungsgrund ist der Kostendruck, denn qualitativ hochwertige Polymere wie COP und COC sind, verglichen mit Glas, relativ teuer in der Herstellung. Außerdem können für Kunststoffbehältnisse nicht dieselben Standard-Abfüllanlagen verwendet werden wie für Glas, da sie für die hier genutzten Methoden, wie die Verwendung von Depyrogenisationsöfen, nicht geeignet sind.

Trotzdem machen die Komplexität und die spezifische Empfindlichkeit von Biopharmazeutika High-End-Polymerkunststoffe wie COP bzw. COC zu einer geeigneten Lösung für Primärverpackungen.

### Haltbarkeit und Adsorption

Verschiedene Abbauprozesse beeinflussen die Haltbarkeit biopharmazeutischer Medikamente während der finalen Lagerung in der Verpackung. Eine Vielzahl von Untersuchungen wurde durchgeführt,



**Bild 3.** Ein 5 ml Polymergefäß mit mehrschichtiger Außenhaut (COP/PA/COP, links) und ein 5 ml Glasgefäß (Röhrenglastyp 1, rechts) werden zuerst einmal mit Aceton gespült, dann zweifach mit WFI. Beide Behälter werden anschließend mit 5 ml einer 20-prozentigen BSA-Lösung in WFI befüllt. Nach einer Verweildauer von 24 Stunden bei Zimmertemperatur wird die Lösung jeweils mithilfe einer Pasteur-Pipette entnommen. Beide Gefäße werden mit 5 ml einer Farblösung behandelt (0,1% Coomassie-Violett R200, 10% Essigsäure, 20% Methanol in WFI gelöst) und nach 24 Stunden wiederum mit einer Pasteur-Pipette gelehrt. Die intensivste Einfärbung und damit auch die stärkste Proteinadhäsion kann im Resultat am Glasgefäß festgestellt werden

um das Adsorptionsniveau proteinartiger Moleküle auf verschiedenen Oberflächen zu ermitteln, die für die Herstellung von Primärverpackungen verwendet werden. Dabei konnte festgestellt werden, dass sich die Adsorption zur Oberflächengröße proportional verhält und je nach Proteintyp und Art der Lösung variiert. Andere Studien beschreiben das Phänomen der Proteinadsorption als einen sehr dynamischen Prozess, der sich innerhalb von 24 Stunden abspielt, bevor ein Gleichgewicht erreicht wird. Im Ergebnis können niedrigkonzentrierte Proteinlösungen durch Adsorption einen Konzentrationsverlust von bis zu 50% der ursprünglichen Konzentration erleiden. Bovinalbuminserum (BSA) zeigte beispielsweise mit neun Prozent eine moderate Adsorption [3]. Allerdings führt selbst dieser vergleichsweise moderate Verlust zu der Notwendigkeit, Primärverpackungsbehälter deutlich zu „überfüllen“, um den Produktverlust durch Adsorption auszugleichen. Der damit verbundene Effizienzverlust erhöht entsprechend die Herstellungskosten. **Bild 2** zeigt die Ad-

sorption von BSA an der Oberfläche eines Glasvials.

Vorschläge zur Reduzierung der Proteinadsorption auf der Glasoberfläche:

- Hinzufügen hoher Konzentrationen eines reaktionsträgen Proteins zur Medikamentenlösung, um die Glasoberfläche zu saturieren.
- Zusatz von Kohlenhydraten, Mitteln zur Oberflächenbehandlung oder Aminosäuren, um die Reaktionsintensität zwischen Behältermaterial und Proteinpräparat zu reduzieren.
- Behandlung der Glasoberfläche mit Silikonöl zur Verringerung der Adsorption durch Hydrophobierung.

Die letztgenannte Maßnahme birgt das Risiko, dass durch Silikonölrückstände eine Deaktivierung des wirksamen Proteins ausgelöst wird, indem freie Silikonöltröpfchen die Aggregation der Proteine auslöst und sie so therapeutisch unwirksam macht [4]. Die Auswahl des Verpackungsmaterials hat darüber hinaus einen großen Einfluss auf die Haltbarkeit von Proteinlösungen. Burke et al. untersuchten das Proteinadsorptionsvermögen verschiedener Werkstoffe wie Glas, Polyester, Polypropylen und Polyamid in einer empirischen Studie [5]. Das Ergebnis der Untersuchung zeigt, dass die „korrekte“ Auswahl des Materials für das Primärpackmittel für jedes Protein die Voraussetzung dafür ist, die durch Adsorption verursachten Produktverluste zu minimieren.

**Bild 3** zeigt einen Vergleich der Proteinadsorptionseigenschaften eines Glasbehälters des Röhrenglastyps 1 und eines mehrschichtigen COP-Behälters aus der Studie unter Verwendung von BSA als Modellprotein. Das Ergebnis zeigt sehr eindeutig ein reduziertes Adsorptionsniveau des BSA an der Innenwand des mehrschichtigen COP-Behälters verglichen zum Glasbehälter. Auf dieser Grundlage erscheint es sinnvoll und empfehlenswert, COP-Verpackungen in die Kompatibilitätstests für neue proteinbasierte Biopharmazeutika mit einzubeziehen. Diese Forderung wird durch die Forschungsergebnisse des Pharmaunternehmens Hoffmann-La Roche AG, Basel/Schweiz, unterstützt [6].

Wie sich zeigt, kann die Verwendung von COP-basierten Kunststofffläschchen die effiziente Nutzung des Medikaments durch eine Verminderung der Proteinadsorption an der Behälteroberfläche erhö-

hen. Daraus ergibt sich die Chance, das sonst notwendige "Überfüllen" der Medikamentenbehälter mit teuren Biopharmazeutika zu reduzieren, was die höheren Kosten von COP verglichen zu Glas kompensieren sollte.

### Die Freisetzung von Metall-Ionen bei hohen pH-Werten

Glas setzt sich aus einer Reihe anorganischer Oxide zusammen, die während des Herstellungsprozesses eine dreidimensionale Struktur formen. Parenterale Medikamentenlösungen mit einem pH-Wert höher als sieben greifen diese Oberflächenstruktur an. Unter den resultierenden Bedingungen setzt das Glas Metall-Ionen frei, die einen potenziell ungünstigen Einfluss auf die Haltbarkeit und Einsetzbarkeit empfindlicher Biopharmazeutika haben. In besonders gravierenden Fällen kann die Glasoberfläche abblättern und kleine Glaspartikel in der Injektionslösung bilden. Das damit verbundene Risiko einer versehentlichen Injektion von Glas-



**Bild 4.** So ist ein mehrschichtiges COP-Fläschchen (COP = Zyklisches Olefinpolymer, PA= Polyamid) aufgebaut

partikeln hat zu einer erhöhten Rückruf-rate bestimmter Präparate geführt [7]. Es ist bekannt, dass ein veränderter pH-Wert oder freigesetzte Metall-Ionen die Wirksamkeit des Medikaments abschwächen, indem sie das in der biopharmazeuti-

schen Lösung enthaltene Protein denaturieren. COP-basierte Behälter sind eine sichere Alternative für parenterale Medikamentenlösungen, bei denen wegen des erhöhten pH-Werts entsprechende Probleme auftreten können. »



**Bild 5.** Die mehrschichtigen COP-Fläschchen werden befüllt, verschlossen und einem Schlagtest unterzogen. Der Test wird im Einklang mit den Kriterien der Fehlerbewertungsliste für blasgeformte Kunststoffbehältnisse durchgeführt. Das rechte Fläschchen wird dabei mit einem speziellen Werkzeug malträtiert, mit der Absicht es zu zerstören. Im Anschluss lässt sich keine Form der Undichtigkeit feststellen

### Verbesserung der Barriereigenschaften

Trotz der besseren Kompatibilitätseigenschaften bringt COP auch Nachteile mit sich. Eine im Vergleich zu Glas schwächere Gasbarriere kann die Lebensdauer von sauerstoffempfindlichen Biopharmazeutika negativ beeinflussen. Dieses Defizit hat die Industrie dazu bewogen, entsprechende Kunststoffbehälter mit einem zusätzlichen Barrierebeutel vor Oxidation oder Feuchtigkeit Zutritt zu schützen oder die Haltbarkeit des Medikaments mittels Gefriertrocknung zu verbessern. Diese Beutel können dreilagig transparent aus Polyethylen-Polyamid-Polyethylen

(typischerweise aus bidirektional gerichteten Polyamidfolien) oder aus Polyethylen-Ethylenvinylalkohol-Polyethylen sein. Darüber hinaus eignen sich Aluminiumbeutel, die allerdings nicht transparent sind, oder mit Siliziumoxid bedampfte halbdurchsichtige Kunststoffbeutel. Zusätzliche Barrierebeutel erhöhen jedoch die Produktionskosten und erfordern zusätzliche Investitionen für Anlagen. Im Falle einer Gefriertrocknung sind die Herstellkosten pro Vial signifikant höher und die Investition in eine Gefriertrocknungsanlage ist erforderlich. Insofern stellen mehrschichtige Kunststofffläschchen mit verbesserten Barriereigenschaften eine interessante Lösung dar (**Bild 4**), da sie durch eine zusätzliche Polymerschicht aus Polyamid die vorteilhaften Eigenschaften von COP-basierten Kunststoffbehältnissen mit einer deutlich verbesserten Gasbarriere ergänzen.

Die durch Polyamid ermöglichten verbesserten Barriereigenschaften mehrschichtiger Kunststoffbehälter aus COP bieten eine neue Alternative zur Abfüllung empfindlicher Biopharmazeutika. Dabei werden die typischen Einschränkungen schon länger existierender einschichtiger Kunststoffverpackungen aus PE, PP oder COC und COP umgangen.

Die erhöhte Stoßfestigkeit des mehrschichtigen Designs trägt dazu bei, die Sterilität der Injektionslösung während des Transports oder der Lagerung zu bewahren und schützt Patienten und medizinisches Personal im Falle des Herunterfallens vor Kontamination mit giftigen Präparatwirkstoffen. Wenn man die Stoßfestigkeit von

Glas- und Kunststofffläschchen vergleicht, hängt das Resultat von der gewählten Versuchsmethode und der Art des Kunststoffs ab. Mehrschichtige COP-Kunststoffbehälter zeigen eine fünf- bis zehnmal höhere Schlagunempfindlichkeit als vergleichbare Glasbehälter. **Bild 5** zeigt die eindrucksvolle Stoßfestigkeit des mehrschichtigen Polymerfläschchens, das sogar dann intakt bleibt, wenn die äußere Hülle zerstört ist. Die durchschlagsresistente Polyamidschicht der mehrlagigen Struktur verhindert ein Auslaufen der Flüssigkeit und prädestiniert derartige Behältnisse so für die Lagerung von zytotoxischen Medikamentenlösungen, beispielsweise zur Behandlung von Krebs. Höhere Schlagfestigkeit ermöglicht in der biopharmazeutischen Produktion eine Reduzierung der Produktionskosten, da die Zahl der Beschädigungen während der Befüllung und beim Transport reduziert wird. Dieser Aspekt kann einen signifikanten Beitrag zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit und Sicherheit leisten.

### Fazit

Somit kann auf ein Behältnis zurückgegriffen werden, das die geringe Adsorptionstendenz von COP aufweist, keine Metallionen freisetzt und eine glasähnliche Transparenz hat. Messungen der Barriereigenschaften mehrschichtiger COP-Fläschchen zeigten ein Niveau der Sauerstoffundurchlässigkeit, das den Werten aller anderen Kunststoffe überlegen ist, die zur parenteralen pharmazeutischen Verpackung verwendet werden. Ein besonderer Vorteil von Kunststoffbehältern ist die enorme Bruchfestigkeit, die durch die Schlagzähigkeit des Polyamids zusätzliche Sicherheit gibt, und sich für den Einsatz, z. B. bei zytotoxischen Medikamenten, empfiehlt.

Es wird erwartet, dass verschiedene Erwägungen in Kombination dazu führen werden, dass mehrschichtige Fläschchen aus Kunststoff als parenterale Behältnisse ihre bisherige Nische verlassen und größere Verbreitung finden. Gründe für diese Entwicklung sind die Verbesserungen der Medikamentenhaltbarkeit, die erhöhte Sicherheit während Abfüllung, Transport und Lagerung sowie nicht zuletzt die wirtschaftlichen Vorteile. Dies wird längerfristig zu Verpackungen führen, die den funktionalen Erfordernissen empfindlicher Biopharmazeutika besser entsprechen und damit Medikamente effizienter und sicherer machen. ■

## Der Autor

**Dr. rer. nat. Wolfgang Dirk** ist als New Product Manager bei Gerresheimer Plastic Packaging für die Markteinführung neuer, mehrschichtiger COP-Fläschchen sowie für die Entwicklung des Parenteral-Geschäfts verantwortlich; [w.dirk@gerresheimer.com](mailto:w.dirk@gerresheimer.com)

## Service

### Literatur & Digitalversion

- Das Literaturverzeichnis und ein PDF des Artikels finden Sie unter [www.kunststoffe.de/996024](http://www.kunststoffe.de/996024)

### English Version

- Read the English version of the article in our magazine *Kunststoffe international* or at [www.kunststoffe-international.com](http://www.kunststoffe-international.com)