

Kurzzusammenfassung

Ionisierende Strahlung wird häufig zur Sterilisation von Kunststoffbehältern zur Aufnahme von sterilen Arzneimitteln angewandt. Durch strahlenchemisch induzierte Reaktionen entstehen aber kleinere Moleküle, die aus den bestrahlten Kunststoffbehältnissen in die darin aufbewahrten Arzneilösungen übertreten und dadurch das Arzneimittel verunreinigen können. In dieser Arbeit wird untersucht, wie ionisierende Strahlung die Art und Menge vorhandener und sich durch die Bestrahlung im Kunststoff bildender migrierfähiger Substanzen verändert. Hierzu wird das Migrationsprofil typischer, für die pharmazeutische Verpackung häufig genutzter Kunststoffe aus Ethylen-Vinylacetat-Copolymer (EVA), Polypropylen (PP) und Polyethylen (PE) vor und nach der Bestrahlung untersucht. Die Ergebnisse dieser Arbeit, die im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) durchgeführt wurde, unterstützen die Beurteilung der pharmazeutischen Qualität von Arzneimitteln, wie sie z. B. in staatlichen Arzneimittelzulassungsverfahren erfolgt.

Es wurden leere, auf dem Markt erhältliche Kunststoffpackmittel gewählt, die für flüssige Arzneimittel zur parenteralen und ophthalmologischen Anwendung vorgesehen sind. Zum anderen wurden zusatzfreie Kunststoffgranulate gezielt mit gängigen Kunststoffzusätzen extrudiert, um den Einfluss der Zusätze auf das Verunreinigungsprofil genauer untersuchen zu können. Sowohl Verpackung als auch präparierte Kunststoffgranulate wurden vor und nach einer ^{60}Co - γ -Bestrahlung zwischen 25–100 kGy mit Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität und unterschiedlichem Quellvermögen (Wasser, Wasser/Ethanol, Ethanol, n-Hexan, 2-Propanol, Isooctan) extrahiert. Zudem wurden unbestrahlte und bestrahlte, vollständige Infusionsbeutel mit Lösungsmitteln befüllt, um das Migrationsprofil zu erfassen. Die extrahierten Substanzen wurden gaschromatographisch analysiert und mittels Massenspektrometrie identifiziert.

Alle untersuchten Kunststoffe zeigten charakteristische Extraktions- bzw. Migrationsprofile, die sich unter dem Einfluss ionisierender Strahlung veränderten. Es bestätigte sich, dass in lipophile Lösungsmittel größere Mengen an Stoffen aus dem Kunststoffmaterial übertreten als in wässrige Lösungen. Der Zusatz von Ethanol als Lösungsvermittler in wässrigen Lösungen erleichtert einen Übertritt von Substanzen aus dem Kunststoffmaterial in die Lösung. Demzufolge muss auch bei wässrigen Arzneimittellösungen mit Zusätzen Migration in Betracht gezogen werden. In allen Proben der bestrahlten Kunststoffe war ein deutlicher Abbau der zugesetzten Stabilisatoren Irganox 1076, Irganox 1010 und Irganox 3114FF festzustellen, verbunden mit einer Zunahme von nicht identifizierten und identifizierten Radiolyseprodukten wie 2,6-Di-*tert*-butyl-benzochinon, 3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzaldehyd, 7,9-Di-*tert*-butyl-1-oxaspiro[4,5]deca-6,9-dien-2,8-dion, 3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzoesäuremethylester und Butylhydroxytoluol. Für Beurteilungsverfahren der Qualität von Arzneimitteln in der Zulassung ist zu schlussfolgern, dass für strahlensterilisierte Kunststoffprimärpackmittel zwingend Extractable- und Leachable-Studien vorzulegen sind, die im Anschluss an das Sterilisationsverfahren durchgeführt werden. Des Weiteren zeigte sich, dass die gesamte Verpackung inklusive aller Bestandteile, die mit der Arzneimittellösung in Berührung kommen können, wie angesetzte Schläuche, Ausläufe, Kleber u. a., betrachtet werden muss. So stammten bestimmte Verunreinigungen (z. B. DEHP) nicht aus dem befüllten Infusionsbeutel, sondern aus den Schlauchansatzstücken oder verwendeten Klebern.

Abstract

Ionizing radiation is widely used today for the sterilisation of plastic packaging material of pharmaceutical products. The irradiation-induced reactions of the macromolecules and additives create smaller molecules which might especially migrate from the plastic material into liquid pharmaceutical products. In this way, they can contaminate the drug. This project examines how ionizing radiation alters the type and quantity of substances which are present or which are formed by the irradiation in the plastic packaging material and could diffuse out of materials such as ethylene-vinylacetat-copolymer (EVA), polypropylene (PP) and polyethylene (PE) into liquid drugs. Results acquired in the course of this cooperation with the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) can support the assessment of the pharmaceutical quality of medicines during the marketing authorization.

Empty plastic packaging materials available on the market were selected. These are intended for liquid pharmaceutical preparations for parenteral and ophthalmic use. Moreover, additive-free polymer granules were extruded specifically with common plastic additives to assess more accurately the impact of those additives to the potential contamination profile. Both packaging and plastic pellets were prepared before and after ^{60}Co - γ -irradiation between 25-100 kGy with solvents of different polarity and different swelling capacity (such as water, water/ethanol, ethanol, n-hexane, 2-propanol and isooctane). In addition, complete infusion bags were filled with solvents in order to detect the migration profile. The extracted substances were analysed by gas chromatography and identified by mass spectrometry.

All examined plastics showed characteristic extraction and migration profiles, which are expected to change under the influence of ionizing radiation. It was confirmed that greater amounts of substances pass from the plastic material into lipophilic solvents than into aqueous solutions. The addition of ethanol as a solubilizing agent in aqueous solutions reinforces the passage of substances from the plastic material into the solution. Accordingly, migration must also be considered in the case of aqueous drug solutions with additives like solubilizing agents. For all irradiated plastics, a significant reduction of the added stabilizers Irganox 1076, Irganox 1010 and Irganox 3114FF was observed. This was associated with an increase of several identified and unidentified degradation products from the polymer and the stabilizers such as 2,6-di-*tert*-butyl-benzoquinone, 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzaldehyde, 7,9-di-*tert*-butyl-1-oxaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione, 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzoic-acidmethylester and butylhydroxytoluol. For the assessment of the quality of medicines in the marketing authorization procedure, it has to be concluded that for radiation sterilized plastic, primary packaging, mandatory extractable and leachable studies should be presented that have been carried out after the sterilization procedure. Furthermore, it was found that the entire package system, including all components that may come into contact with the drug solution, such as scheduled hoses, spouts, adhesive, among other things, have to be considered. Thus, certain contaminants (e. g. DEHP) did not originate from the filled infusion bag, but from the hose connecting pieces or used adhesive.