

Emballage – hvor svært kan det være?

Hvilke tanker skal man gøre sig, når man udvælger og udvikler lægemiddelemballager?

Af Mette Rohde Pedersen og Signe Christensen, Novo Nordisk A/S

I de fleste menneskers dagligdag opfattes emballage typisk som en ligegyldig nødvendighed. Den har sin mission under transport af dagligvarer og er derudover ikke noget, man tænker særligt over.

At emballage ikke nødvendigvis blot er et inert og uafhængigt supplement til det indhold, man egentlig er interesseret i, bliver som oftest først klart, når emballagen ikke opfører sig som forventet.

Et begreb som lækstoffer er næppe noget en almindelig forbruger er bevidst om – indtil man en dag er så uheldig at støde ind i en flaske vin, der smager af »prop«. Konklusionen vil sandsynligvis være, at vinen er dårlig, men rent fagteknisk er det faktisk ikke vinen, den er gal med – det er proppen, der har afgivet et uønsket lækstof, og dermed ødelagt flaskens indhold.

Et tilsvarende – men usynligt – eksempel er kendt fra dagspressen: Tidligere anvendelse af PVC-folie til indpakning af fødevarer medførte, at blødgørere fra PVC (phthalater) diffunderede over i især fedtholdige fødevarer.

Medicinsk emballage

Inden for medicinsk emballage skelnes der mellem to klasser: Primær emballage, som har direkte fysisk kontakt til lægemidlet, og sekundær emballage, som omslutter den primære emballage.

Pga. udviklingen af stadig mere komplekse lægemiddelsystemer, er udgangspunktet i dag i modsætning til tidligere, at den primære emballage er en integreret del af et lægemiddel.

Valg af primær emballage

I farmakopéer er der defineret, hvilke krav primær emballage til lægemidler skal leve op til. Disse beskrevne krav kan imidlertid ikke stå alene.

Valg af primær emballage afhænger af, hvordan et lægemiddel skal administreres, hvor ofte, hvor længe lægemidlet skal opbevares og under hvilke betingelser. Ingen af de materialer, emballagen er fremstillet af, er inerte, og de vil med tiden afgive kemiske stoffer, der kan være toksiske eller reagere med lægemidlets indholdsstoffer. Der er ingen sikkerhed for, at emballagekomponenter, som er velegnede til ét lægemiddel, også er velegnede til et andet lægemiddel, selv om de to lægemidler ligner hinanden.

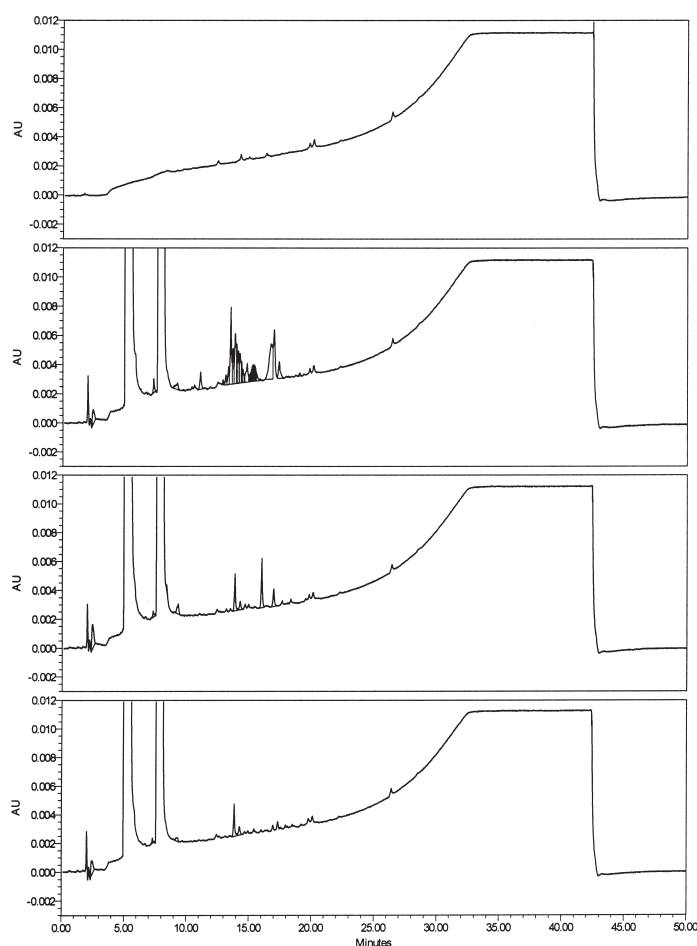
I det følgende gennemgås et eksempel på valg af gummilukke til en ny type insulin til behandling af sukkersyge.

Krav til gummilukke

Alle præparater til injektion skal være sterile, hvilket betyder, at emballagen skal sikre, at mikroorganismer ikke kan kontaminere produktet i hele produktets levetid – inklusive den tid patienten anvender produktet. Af behandlingsmæssige og økonomiske årsager er det på nuværende tidspunkt ikke muligt at fremstille insulinprodukter i enkelt-dosisbeholdere. Under brug gennemstikkes beholderen derfor med en kanylen ca. 50 gange, og efter hver gennemstikning skal beholderen igen være fuldstændig tæt. For at leve op til dette krav bruges en gummimembran til at lukke insulinprodukterne med.

Naturgummi har en enestående evne til at trække sig sammen, og det forsegles efter gennemstikning og bruges til injektionspræparater. Under gennemstikning dannes der endvidere sjældent gummifragmenter. Gummifragmenterne ville via kanylen kunne overføres til patienten. Naturgummi har imidlertid den ulempe, at flygtige stoffer og gasser kan diffundere gennem materialet. Typisk tilsættes overskud af konserveringsmiddel for at kompensere for tab. Samtidig indeholder naturgummi allergener, og selv om der anvendes meget oprensede kvaliteter af naturgummi, så er det velkendt, at mennesker, som i anden sammenhæng har udviklet naturgummiallergi, kan reagere over for lægemidler, der er lukket med naturgummi.

For at undgå brug af naturgummi besluttede man derfor til et



Figur 1. Lækstoffundersøgelse på tre forskellige typer polyurethan. Øverst blank injektion, de tre nederste spektre stammer fra hver af tre typer polyurethan, der har været neddyppet i testvæske ved 37°C i nogle uger, hvorefter testvæsken er analyseret ved RP-HPLC med UV-detektion. (Figuren venligst fra Carsten Worsøe Møller, Novo Nordisk).

nyt insulinpræparat at benytte en syntetisk polyisoprengummi i stedet for naturligt forekommende polyisoprengummi (naturgummi). Den syntetiske polyisoprengummi havde imidlertid samme dårlige barriereegenskaber som naturgummi. Der er andre gummityper med langt bedre barriereegenskaber, og der blev identificeret en velegnet brombutylgummi. Brombutylgummi har ikke de gode forseglingssegenskaber ved gennemstikning. Et laminat af de to typer gummi forenede til gengæld de gode egenskaber, og den nye type insulin er i dag lukket med et laminat af syntetisk polyisopren- og brombutylgummi.

Kemisk evaluering af nye materialer til primær emballage

Afgift af uønskede lækstoffer fra emballage til lægemiddel er af stor betydning for valg af emballage til først og fremmest flydende injektionspræparater. Materialet kan evalueres for indhold af lækstoffer ved at neddykke et relativt stort areal af det materiale, der ønskes testet, i et relativt lille volumen af en »passende testvæske«.

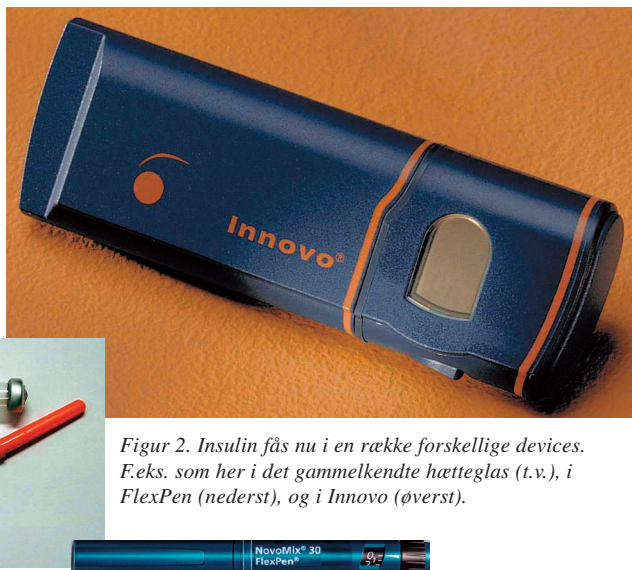
I et aktuelt forsøg har vi valgt at lade en »passende testvæske« udgøre alle de stoffer, der normalt indgår i et af vores insulinpræparater, på nær insulin selv.

Kombinationen af testmaterialer og testvæske hensættes varmt (her: ved 37°C) i nogle uger, hvorefter der optages HPLC-spektre på testvæskerne.

På figur 1 ses resultatet af en sådan analyse, idet der er testet tre forskellige



Figur 2. Insulin fås nu i en række forskellige devices. F.eks. som her i det gammelkendte hætteglas (t.v.), i FlexPen (nederst), og i Innovo (øverst).



typer polyurethan (PU) over for en referenceprøve uden PU. Resultatet viser, at der er forskellige mængder lækstoffer i de tre forskellige typer PU, hvilket ikke fremgik af de oplysninger, der fulgte med materialerne.

Insulin blev udeladt, da det optræder i HPLC-spektret som en stor top i området fra ca. 13-17 minutter. Dvs. i dette område vil det være umuligt at detektere lækstoffer, idet de er skjult under insulintoppen.

I en indledende screeningsfase vil et testsystem, hvor de kemiske forhold som pH, bufferkapacitet, ionstyrke og hydrofobocitet svarer til det færdige lægemiddels, blive foretrukket. Dermed ses så mange fremmede stoffer som muligt, uden at spektrene forstyrres af store toppe af mere eller mindre nedbrudt lægemiddel. På et senere tidspunkt skal undersøgelsen følges op af lignende undersøgelser med lægemiddel og udvalgte materialer. De undersøgelser skal vise, om lækstofferne påvirker nedbrydningen af det aktive stof. Samtidig er der set et eksempel på, at et lækstoff ikke kunne påvises i testvæske, men kun i testvæske med insulin i.

Sekundær emballage

I sin simpleste form er et lægemiddels sekundære emballage

den papæske, som lægemidlet i sin primære emballage markedsføres i. Den sekundære emballages formål er at beskytte lægemidlet mod f.eks. lys, fugtighed, yde mekanisk beskyttelse og at rumme trykt information om lægemidlet. Kravene til den type emballage omhandler i høj grad miljømæssige og beskyttende aspekter. Anderledes forholder det sig, når den sekundære emballage får indbygget en funktionalitet – at den »kan noget«.

Når emballagen bliver et device

Adskillige lægemidler leveres ikke længere i et glas med låg. Næsedråber fås nu i en flaske med indbygget pumpe til at forstøve indholdet. Astmamedicin leveres i devices, der muliggør inhalation af lægemidlet. Og fra forfatternes hjemmehav har vi insulinpenne, f.eks. FlexPen (figur 2), der kan betragtes som en avanceret, præfyldt sprøjte, der er klar til brug. Fælles for disse typer af lægemidler er, at det begynder at blive mindre entydigt, hvornår primær emballagen stopper, og hvornår sekundær emballagen begynder, samt hvilke dele der kan betragtes som devices, og hvilke dele der er emballage i traditionel forstand. Lægemidlet inklusive dets primære emballage og device bør nogle gange betragtes som et integreret hele.

Materialer til devices

Det suverænt mest anvendte materiale til medicinske devices er plast. Plast har mange fordele hvad angår pris, forarbejdningmuligheder, design, vægt, robusthed o.a. Men plast er ikke bare plast. For at finde en egnet type plast til et medicinsk device skal der overvejes en række udvælgelseskriterier. Kriterier der bl.a. er baseret på krav til fysiske materialeegenskaber og miljøbetragtninger.

Vi har en forpligtigelse til så vidt muligt at undgå plasttyper, der indeholder fluor eller chlor, pga. disse materials problematiske miljøegenskaber. Fremstilling af komponenter til insulinpenne kræver plasttyper, der kan fremstilles (typisk sprøjtestøbes) med meget stor præcision, og som har gode mekaniske egenskaber (f.eks. hårdhed og styrke). En insulinpen som FlexPen er opbygget af mange delkomponenter, der hver især fremstilles med snævre krav til tolerancer på dimensionerne. Det er nødvendigt, for at pennen

kan fungere i et bredt temperatur- og luftfugtighedsinterval.

Et lille praktisk forsøg

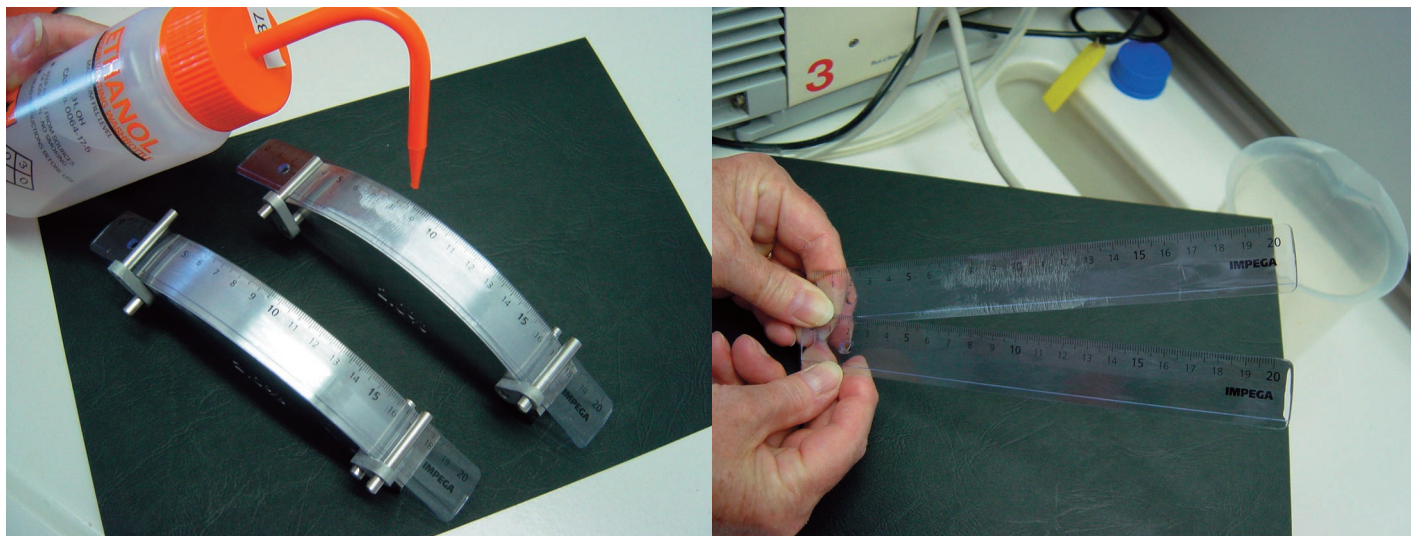
Som et eksempel på en væsentlig test af materialeegenskaber kan nævnes undersøgelse af tendens til *stress cracking*. Når plast forarbejdes ved sprøjtestøbning, efterlades der spændinger i det færdige plastemne. Hvis spændingerne ikke udløses, er det ikke et problem. Sker det, dannes der revner. I det følgende beskrives et eksempel på demonstration af stress cracking – dette lille, destruktive forsøg kan sagtens udføres derhjemme, hvis læseren vil se fænomenet med egne øjne:

Tag en plastlineal (som ikke skal bruges mere...), og fasthold den let bøjet.

Dryp en smule sprit på den bøjede lineal og vent få minutter. Man vil derefter kunne se revnedannelser, som illustreret i figur 3 (side 24).

OBS – det anbefales at bære briller. Der kan springe små plastsplinter af linealen.

(NB: Dette forsøg er udelukkende beregnet på at illustrere fænomenet stress cracking og skal absolut ikke opfattes som en ►



Figur 3. Stress cracking af en lineal: En lineal bøjes og påføres en smule sprit. Efter kort tid (få minutter) viser revnedannelserne sig på den lineal, der har fået tilført sprit, hvorimod den lineal, der kun er blevet bøjet, forbliver intakt.

kritik af linealfabrikanter. Eftersom linealer i sagens natur er beregnet til at blive håndteret i lige tilstand, uden sprit-påvirkning, skal man nok være ingeniør for at finde på at mishandle en lineal på den beskrevne måde. Og så er man vel selv ude om det...).

Et forsigtigt kig i krystalkuglen...

Hvor går hele emballage- og device-området mon hen i fremtiden? Et realistisk gæt er nok, at til de lægemidler, som ikke kan indtages gennem munden eller appliceres på huden, vil der blive udviklet flere og mere sofistikerede devices, mhp. at gøre brugen af lægemidlet lettere og mere sikkert. Samtidig forventes nye potente proteinbaserede lægemidler at komme frem inden for de næste år. En række af de lægemidler må sandsynligvis i første omgang injiceres.

For lægemiddelproducenten er det vigtigt, at man er sig det ansvar bevidst, der følger med de nye, avancerede devices: Kravet til sikkerhed ved brugen af lægemidlet overstiger alt andet. På Novo Nordisk har vi siden 1985 bevæget os fra at fremstille insulinpræparater i hætteglas til at fremstille insulin i penne mhp. at lette dosering og injektion for brugeren. Det

seneste skud på stammen er Innovo, som har en integreret chip-funktion med display, der kan fortælle brugeren, hvornår den sidste dosis blev taget, og hvad dosis var (figur 2). Vi har således bevæget os fra at skulle dokumentere sikkerhed og pålidelighed af et lægemiddel i et glas med et gummilukke, til at skulle dokumentere sikkerhed og pålidelighed af et lægemiddel i glas med gummilukke, anbragt i et device med mekaniske funktioner, sammenkoblet med en elektronisk funktion. Dette har stillet øgede krav til test af sikkerhed, som bestemt ikke skal underkendes.

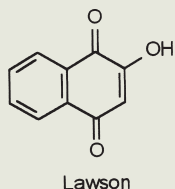
Sagt på en anden måde: Vi fremstiller dybest set 8 mm bor, fordi vores kunder skal bruge et 8 mm hul i væggen. Men vi fremstiller også boremaskiner og er ansvarlige for, at det hele virker efter hensigten. Det vil for alle producenter være vigtigt at holde for øje, at målet er et stabilt, reproducerbart, ukompliceret 8 mm hul i væggen - ikke nødvendigvis den smartest tænkelige boremaskine....

E-mail-adresser:

Mette Rohde Pedersen: merp@novonordisk.com

Signe Christensen: sac@novonordisk.com

Nyt om... naturens produkter – de er ikke problemløse



En række syntetiske aromatiske stoffer bruges til hårfarvning. De er ikke uden problemer, da nogle er allergifremkaldende og andre kræftfremkaldende. Man har imidlertid siden Oldtiden brugt naturproduktet *henna* til at farve hår i røde nuancer. Henna er de knuste blade af en busk *Lawsonia inermis*, som bl.a. gror i Nordafrika og Mellemøsten. Det farvende

stof *lawson* er en quinon.

Man har hidtil anset henna for at være uproblematisk; men lawson mistænkes nu også for at være kræftfremkaldende.

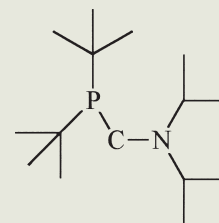
Carl Th.

Naturligt - men usundt, *Tænk + Test*, August 2001, side 20.

Nyt om... N-P-carbener

Guy Bertrand og kolleger ved Paul Sabatier Universitetet i Toulouse har fremstillet en række N-P-carbener, se figur.

Stofferne er overraskende stabile. Guy Bertrand har opbevaret opløsninger i almindeligt køleskab ved 5°C i flere døgn. Han regner med at bruge dem ved fremstilling af andre carbener.



N-P-carben

Bos

2002: Stable carbenes with N, P atoms *Chemical & Engineering News* 24 juni: 31