

Question:

What should drug manufacturers do to prevent formation of glass lamellae (glass fragments) in injectable drugs filled in small-volume glass vials?

소용량 유리 바이알에 충전하는 주사제에 유리 박판(유리 파편)이 형성되지 않도록 하려면 의약품 제조업체가 어떻게 해야 하는가?

Answer:

Under certain conditions, glass vials can shed thin, flexible fragments called glass lamellae (Lachman, Lieberman, et al. 1986; Iacocca, Tolti, et al. 2010). These lamellae are shed from the interior surface of the glass container directly into the drug and are difficult to detect by visual inspection. Several drugs have been recalled due to this problem: epoetin alfa, methotrexate, hyaluronidase recombinant, and fluorouracil (see Enforcement Reports on FDA's Web Site). No adverse events to date have been reported nor can be directly attributed to this phenomenon. However, there is the potential for drugs administered intravenously that contain these fragments to cause embolic, thrombotic, and other vascular events (e.g., phlebitis); and, when administered subcutaneously, to lead to development of foreign body granuloma, local injection site reactions, and increased immunogenicity (Singh, Afonina, et al. 2010). The following conditions have been associated with a higher incidence of the formation of glass lamellae:

상황에 따라서는 유리 바이알이 "유리 박판"이라는 얇고 유연한 조각을 발생시킬 수 있다(Lachman, Lieberman, et al. 1986; Iacocca, Tolti, et al. 2010). 유리 용기의 내부 표면에서 의약품으로 이 박판이 방출되며, 육안 검사로는 검출하기 어렵다. 에포에틴 알파, 메토트렉세이트, 재조합 히알루론산 분해 효소, 플루오로우라실 등 여러 의약품이 이 문제 때문에 리콜되었다(FDA 웹사이트의 규정 집행 보고서 참조). 현재까지는 이상 사례가 보고되지 않았으며, 이 현상이 직접적인 원인으로 밝혀진 이상 사례도 없었다. 하지만 정맥 투여 의약품에 이 파편이 존재한다면, 색전증, 혈액 응고, 기타 혈관 이상(예, 정맥염)을 유발할 수 있다. 또한 피하 주사 시에 이물질 육아종, 국소 주사 부위 반응, 면역원성 증가 등이 발생할 수 있다(Singh, Afonina, et al. 2010). 다음과 같은 경우에 유리 박판 형성 가능성이 커질 수 있다.

- Glass vials manufactured by a tubing process (and thus manufactured under higher heat). These vials are less resistant than molded glass vials and may shed lamellae

more easily (Ennis, Pritchard, et al. 2001). The processing conditions used to manufacture glass vials can be designed to mitigate the potential for later delamination.

튜브 공정으로 제조한(그리고 고열 조건에서 제조한) 유리 바이알. 이런 바이알은 성형 유리 바이알보다 저항성이 떨어지며, 박판이 보다 용이하게 발생할 수 있다(Ennis, Pritchard, et al. 2001). 나중에 박리 현상 발생 가능성을 줄일 수 있게 유리 바이알 제조 공정 조건을 설계할 수 있다.

- Drug solutions formulated at high pH (alkaline) and with certain buffers. Common buffers associated with lamellae formation include citrate and tartrate (Sacha, et al. 2010).

pH가 높고(알칼리) 특정 완충액으로 조제한 약액. 박판 형성과 관련된 완충액으로는 구연산염과 주석산염이 있다(Sacha, et al. 2010).

- Length of time the drug product is exposed to the inner surface of the container. The time duration has a direct correlation to the potential for glass lamellae formation to occur during the product shelf life (Lachman, Lieberman, et al. 1986).

의약품이 용기 내부 표면에 노출되는 기간. 이 기간은 제품 유효 기간 동안 유리 박판의 형성 가능성과 직접적인 상관관계에 있다(Lachman, Lieberman, et al. 1986).

- Drug products with room temperature storage requirements. Drugs stored at room temperature have a greater chance of glass lamellae formation than do products stored at colder temperatures (Iacocca and Allgeier 2007).

상온 보관 의약품. 상온에서 보관하는 의약품은 냉장 보관 제품에 비하여 유리 박판 형성 가능성이 더 크다(Iacocca and Allgeier 2007).

- Terminal sterilization has a significant effect on glass stability (Iacocca, Toltl, et al. 2010).

사후 멸균 공정은 유리 안정성에 유의미한 영향을 미친다(Iacocca, Toltl, et al. 2010).

The referenced literature, below, includes recommended actions to help prevent the formation of glass lamellae. For example, for products "at risk," the vial surface alkalinity can be minimized by proper selection of glass composition (e.g., highly resistant, nonalkaline earth borosilicate glass), appropriate selection and qualification of vendors, and proper quality control of the incoming vials. Accordingly, FDA advises drug manufacturers of

products to reexamine their supplier quality management program with the glass vial manufacturers to ensure that this phenomenon is not occurring. Further, the Agency reminds finished drug product manufacturers that CGMP regulations require that drug containers not be reactive or additive so as to alter the safety or quality of the drug. See 21 CFR 211.94; Rx-360's Web siteExternal Link Disclaimer, which has commented on the issue of delamination; and deviation reporting regulations for field alert reports (21 CFR 314.81) and biological product deviation reports (21 CFR 600.14).

유리 박판 형성을 예방하는데 도움이 되는 사항은 아래 참고문헌을 참조한다. 예를 들어 "위험" 제품인 경우에 적절한 유리 조성 선정(예, highly resistant, non-alkaline earth borosilicate glass), 벤더의 적절한 선정 및 적격성평가, 입고 바이알의 적절한 품질 관리를 통해 바이알 표면의 알칼리성을 최소화할 수 있다. 이에 따라 FDA는 의약품 제조업체가 유리 바이알 제조업체와 함께 공급업체 품질 경영 프로그램을 다시 검토하고 이런 현상이 발생하지 않도록 조치를 취할 것을 권고한다. 또한 의약품의 품질이나 안전성에 영향을 줄 정도의 반응성이나 첨가성을 갖지 않는 의약품 용기를 사용하는 것이 CGMP 규정임을 의약품 제조업체에게 다시 한번 강조한다. 21 CFR 211.94, 박리 현상 문제에 대하여 의견을 제시한 Rx-360 웹사이트, 생물학적 제품 일탈 보고(21 CFR 600.14)를 참조한다.

References:

- Lachman, L, H Lieberman, and J Kanig, 1986, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 645–649, 796–798
- Iacocca, RG, N Tolti, et al., 2010, Factors Affecting the Chemical Durability of Glass Used in the Pharmaceutical Industry, AAPS Pharm Sci Tech, DOI:10.1208/s12249-010-9506-9
- Singh SK, N Afonina, et al., 2010, An Industry Perspective on the Monitoring of Subvisible Particles as a Quality Attribute for Protein Therapeutics, J Pharm Sci, 99(8):3302–3321
- Ennis RD, R Pritchard, et al., 2001, Glass Vials for Small Volume Parenterals: Influence of Drug and Manufacturing Process on Glass Delamination, Pharm Dev and Tech, 6(3):393–405
- Sacha, G., et al., 2010, Practical Fundamentals of Glass, Rubber, and Plastic Sterile Packaging Systems, Pharm Dev and Tech, 15(1):6–34
- Iacocca, RG, and M Allgeier, 2007, Corrosive Attack of Glass by a Pharmaceutical Compound, J Mater Sci, 42:801–811
- 21 CFR 211.94: Drug product containers and closures

Questions and Answers on CGMP for Drugs

- 21 CFR 314.81: Other postmarketing reports
- 21 CFR 600.14: Reporting of biological product deviations by licensed manufacturers

Date: 3/25/2011

gmpeye