

Wenn es um die Gesundheit geht Reinheitsgebot auch für Gummi

Injektionslösungen, Impfstoffe, Narkosemittel, Infusionslösungen, Blutkonserven usw. Jeder weiß, dass es dabei auf äußerste **Reinheit** ankommt. Gelangen doch alle diese flüssigen Substanzen nicht über den relativ robusten Magen-Darm-Trakt in den menschlichen Körper, sondern direkt ins Blut. Schon die geringste Verunreinigung kann hier katastrophale Folgen haben.

Kein Wunder auch, dass diese **Flüssigpräparate** samt und sonders in Glas verpackt werden. Glas lässt sich leicht sterilisieren und ist chemisch absolut neutral. Aber der Verschluss. Er muss nicht nur seine Aufgabe im Wortsinn erfüllen, er unterliegt dem gleichen „Reinheitsgebot“ wie Schläuche, die dem Transport von der Ampulle zur Injektionsnadel oder der Inhalationsmaske dienen.

Dies ist auch ein Feld für den Werkstoff Gummi!

Gummi für pharmazeutische Zwecke, das ist zu einem Spezialgebiet in der Kautschukverarbeitung geworden, mit besonderem Know-how, außerordentlich strengen Qualitätsmaßstäben und scharfen Kontrollen von Rohstoffen und Fertigerzeugnissen.

Was wird hier gefertigt?

Da sind zunächst einmal die **Verschlüsse** der sog. **Primärpackmittel** - Glasflaschen zumeist. Fast immer haben die als Verschlussstück einen Stopfen, und der eben besteht aus Gummi und heißt demzufolge auch „Behälterstopfen“.

Dieser Stopfen kommt ständig mit der Flüssigkeit im Behältnis in Berührung. Daraus ergibt sich die erste und wichtigste Anforderung an das Material: Es darf auf lange Zeit hin keine chemischen Substanzen an den Inhalt **abgeben**, aber auch nichts daraus **aufsaugen** oder gar **absorbieren**, geschweige denn zu **verändern**. Es muss, wie der Fachausdruck lautet, physiologisch unbedenklich sein. Außerdem muss er natürlich dicht sein - dicht in sich selbst und gegen die Wandung des Behälters.

Und noch etwas anderes ist gefordert: hohe **Elastizität**. Nehmen wir eine **Infusionsflasche**, gefüllt mit einer Lösung zur intravenösen Ernährung. Die Verbindung mit dem Patienten stellt ein so genanntes **Überleitgerät** her, das aus einem dünnen Kunststoff- oder Gummischlauch besteht, mit einer durchsichtigen **Tropfkammer** am oberen Ende. Die Tropfkammer läuft oben in einen hohlen Dorn aus, den der Arzt oder die Schwester durch den Gummistopfen in die Infusionsflasche sticht. Dann wird das Überleitgerät mit der Kanüle oder dem Katheter in der Vene des Patienten verbunden, die Tropfgeschwindigkeit eingestellt, und die Nährlösung fließt in den Blutkreislauf des Kranken. Wichtig ist nun, dass der Gummi des Stopfens den Dorn absolut dicht umschließt, damit nichts daneben rinnen kann. Denn Lösungsverluste würden die Dosierung und damit die Ernährung des Kranken gefährden. Das darf nicht sein.

Noch bedeutsamer ist die gleiche Eigenschaft des Gummis bei Stopfen für **Injektionsflaschen**, aus denen der Arzt mehrmals, und zwar in größeren Zeitabständen,

das Medikament direkt in die Injektionsspritze „aufzieht“. Der Stopfen muss nun so elastisch sein, dass sich die Löcher nach dem Herausziehen der **Spritzenkanüle** wieder absolut dicht verschließen. Das kann nur Gummi.

Schließlich **Gefriertrocknungsstopfen**. Sie verschließen Behältnisse, in denen Medikamente (z. B. bestimmte Antibiotika), Diagnostika oder auch Blutfraktionen aufbewahrt oder transportiert werden, bei denen ein Haltbarmachen durch Erhitzen nicht in Frage kommt. (Blutfraktionen sind eiweißhaltig. Eiweiß würde beim Erhitzen gerinnen, das Präparat wäre verdorben). Man konserviert sie durch Gefriertrocknung! Diese Methode setzt die Flüssigkeit zunächst einem Kälteschock von -40 °C aus. Anschließend wird dem Gefriergut im Hochvakuum das Wasser entzogen. Was sich da abspielt, vom Fachmann „sublimieren“ genannt, ist eine beschleunigte Verdunstung bis auf 0,2 % des ursprünglichen Wassergehalts. Hierbei geht das Wasser im festen Zustand (Eis) direkt in den dampfförmigen über ohne zwischendurch noch einmal flüssig zu werden.

Die Verschlussstopfen für die entsprechenden Behältnisse werden nun keineswegs erst nach dem Befüllen mit dem gefriergetrockneten Präparat aufgesetzt. Nein, bei Schockgefrieren und Vakuumbehandlung ist das Präparat bereits im Glasbehältnis, der Stopfen ist „locker“ aufgesetzt und zwar in der sog. Entgasungsposition. Erst nach dem Wasserentzug wird er, natürlich unter sterilen Bedingungen, in die Behälteröffnung hineingedrückt.

Daraus ergeben sich hohe Anforderungen an Gummiqualität und Form des Stopfens. Zunächst darf der Gummi nicht gefrieren, er muss während des Schockfrostens flexibel bleiben. Sodann muss seine Form in der Entgasungsstellung den Wasserentzug ermöglichen und in der Verschlussstellung muss er das Behältnis völlig dicht halten, so dicht, dass während der Lagerzeit des Präparats keine Luftfeuchtigkeit in den Behälter hinein diffundieren kann. Auch hier ist der Gummi ein unverzichtbarer Werkstoff.

Soweit die Primärpackmittel. Doch damit ist die Anwendung von Gummi in der Pharmazie keineswegs erschöpft. Da sind z. B. die Pipettenhütchen auf den Glaspipetten, mit denen sich Ohren- und Nasentropfen dosieren lassen. **Augentropftüllen** ganz aus Gummi vermeiden jedes Verletzungsrisiko und ermöglichen durch ihre Formgebung auch dem Patienten selbst eine präzise Dosierung. **Kanülenschutzkappen**, die vorübergehend auf den Injektionsnadeln von Spritzen verbleiben, verhindern Beschädigungen und vor allem ihre **Kontamination** (Übertragung von Krankheitserregern).

Die **Injektionsspritze** selbst kommt ebenfalls nicht ohne Gummi aus. Sowohl Glas- als auch Kunststoffspritzen haben innen einen **Kolbenstopfen** aus Gummi, der den zum Aufziehen der Injektionsflüssigkeit erforderlichen Unterdruck erst ermöglicht. Er muss deshalb absolut dicht an der Wandung anliegen, darf aber weder klemmen noch kleben.

Und noch einmal zurück zum Infusions-Überleitgerät. Dafür gibt es spezielle Zwischenstücke, die es erlauben, bei einer bereits angelegten Infusion soz. von der Seite her zusätzlich ein Medikament einzuspritzen. Auch **Narkosemittel** werden heute auf diese Weise verabreicht. Der Gummi macht's möglich, weil sich die Einstichöffnung sofort wieder verschließt.

Noch rauer ist die Beanspruchung bei Zwischenstücken, die in **Infusions- oder Ernährungspumpen** eingelegt werden. Bei solchen Pumpen, mit denen besonders dickflüssige Infusionslösungen in die Venen oder Flüssignahrung per Sonde in den Magen-Darm-Trakt der Patienten gefördert werden, besorgen **Rollen**, die von außen her das Schlauchstück bearbeiten, die Förderung der Flüssigkeit (die „Schlauchpumpe“). Ein Kunststoffschlauch würde bei solcher Behandlung nach kurzer Zeit brüchig, Gummi hingegen hält sie aufgrund seiner Elastizität aus.

Kautschuke und Füllstoffe

Das hatten wir ja schon festgestellt: Gummi muss im pharmazeutischen Bereich Außerordentliches leisten. Deshalb kommen bei den Rohstoffen nur beste Typen infrage.

Beim Ausgangsprodukt, dem Kautschuk, kann der Verarbeiter in vier Schubladen greifen: **Naturkautschuk** (NR), **Ethylen-Propylen-Dien-Kautschuk** (EPDM), **halogenierter Butylkautschuk** (BIIR = Brom-Isobuten-Isopren-Kautschuk und CIIR = Chlor-Isobuten-Isopren-Kautschuk). Vergleichsweise neu hinzugekommen ist noch der Silikonkautschuk, bei dem keine Kohlenstoffatome die Polymerkette bilden sondern Si-O- Sequenzen (Siloxane).

1. Naturkautschuk

Ihn nimmt man immer dann, wenn es vornehmlich auf sehr gute mechanische Eigenschaften ankommt. Das ist der Fall bei Zwischenstücken für Überleitungsgeräte, Pipettenhütchen, Transfusionsstopfen. Und weil eine hohe Reinheit verlangt wird und die Mischungen für die genannten Artikel meist keine Füllstoffe enthalten, kommt hier nur eine besonders „nervige“ Spitzenqualität infrage, meist First Latex Crepe 1 X.

Problematisch beim Naturkautschuk, auch bei Spitzensorten, sind unvermeidbare **Qualitätsschwankungen**, abhängig von Plantage, Jahreszeit und Aufbereitungsmethode am Gewinnungsort. Die Abgabe von Substanzen an flüssige Medien ist bei NR-Artikeln relativ (aber nur relativ!) hoch, außerdem gehören Gas- und Wasserdampfdichtigkeit nicht wirklich zu den stärksten Seiten des Naturkautschuks. Deshalb kommt er für Infusions- und Injektionsstopfen nicht in Frage.

2. Ethylen-Propylen-Dien-Kautschuk (EPDM)

Ein nahezu ideales Material für Verschlussstopfen! Denn dieser Synthesekautschuk ist höchst reaktionsträge, entfaltet also mit anspülenden Flüssigkeiten keinerlei chemische Reaktion. So wird ein großer Teil der Behälter für Infusions- und Injektionslösungen mit EPDM abgedichtet. Auch für die Kolben in Injektionspritzen eignet es sich vorzüglich, zumal es gegenüber der Spritzenwandung gut gleitet.

3. Brombutyl- und Chlorbutyl-Kautschuk (BIIR, CIIR)

Diese Kautschuke stehen bei Infusions- und Injektionsstopfen in Konkurrenz zum EPDM, aber nur dann, wenn die zu verpackende Flüssigkeit hoch sauerstoffempfindlich ist. BIIR und CIIR haben nämlich die höchste Gasdichtigkeit aller Kautschuke.

Diese Eigenschaft macht sie im Verein mit ihrer guten Kälteflexibilität auch zum idealen Rohstoff für Gefriertrocknungsstopfen.

4. Silikonkautschuk

Trotz einer gewissen Unbeständigkeit gegen Feuchtigkeit und Wasser (Hydrolyse) findet diese Gruppe synthetisch hergestellter Polymere auf dem pharmazeutischen Sektor eine zunehmende Rolle. Es liegt dies in erster Linie darin begründet, dass die bei der Vernetzung gebildeten und störenden Zersetzungsprodukte durch Behandlung bei höheren Temperaturen, also durch **Tempern**, ausgetrieben werden können. Eine Behandlung, die für den relativ temperaturanfälligen Naturkautschuk nicht in Frage kommt.

5. Füllstoffe

Die meisten Gummierzeugnisse sind schwarz, weil sie zur „Verstrammung“, also zur „Verstärkung“ mit Ruß versetzt sind. Ruß aber hat in einem Betrieb für pharmazeutische Gummiartikel nichts zu suchen. Auf seiner hochaktiven Oberfläche sind alle möglichen chemischen Stoffe ab- und adsorbiert, die nicht so einfach zu beseitigen sind. Was nimmt man hier als Füllstoff?

Für bestimmte Teile, wie schon erwähnt, gar nichts. Man erkennt diese Artikel an ihrer honigartigen Farbe und einer gewissen Transparenz. Bekannte Beispiele sind Babysauger und Operationshandschuhe.

Viele Stopfen, Pipettenhütchen und Tropftüllen aber enthalten Füllstoffe, und zwar **Kieselsäure, Aluminium-Silikate, Kaolin**. Auch sie müssen, wie die verwendeten Farbpigmente und Kautschukchemikalien (siehe wdk report Nr. 24 "Reifen können nicht radieren") physiologisch unbedenklich sein.

Qualitätskontrolle

Wir sagten es schon eingangs: Die Herstellung pharmazeutischer Gummiartikel geht nach besonders strengen Regeln vor sich. Zwei hier vorkommende Begriffe gibt es in der geforderten strengen Form sonst nirgendwo in der Kautschukindustrie. Dafür sind sie bei der Arzneimittelherstellung unverzichtbar: **Chargenproduktion** und **Überwachungsdokumentation**.

Die Überwachung beginnt schon bei der **Anlieferung** der Rohstoffe mit einer äußerst peniblen **Wareneingangskontrolle**. Erfüllt der Rohstoff die spezifizierten und sehr engen Qualitätsanforderungen, wird er zur Verarbeitung freigegeben.

Und jetzt kommt der Begriff „Charge“ ins Spiel. Jeder Mischungsansatz - das ist eine bestimmte Menge von Kautschuk und Zuschlagstoffen, die das Mischwerk in einem Arbeitsgang verarbeitet - wird vom Wiegeraum bis zur Verpackung getrennt verarbeitet (separiert) und überwacht.

Eine **Durchmischung** von Chargen ist nicht zulässig. Von der Laborprüfung der Mischung, die sowohl die physikalischen Eigenschaften wie auch chemische Analysen umfasst, bis zur Endkontrolle jedes einzelnen Artikels unter der Lupe werden alle

Analysen und Prüfungen dokumentiert (**Chargen-Rückverfolgung**). Mit der Ware ausgeliefert wird ein **Analysezertifikat**, das Prüfmethode und -ergebnisse enthält und dem Kunden die Sicherheit für einwandfreie Qualität gibt.

Die Fertigung

Nach der **Freigabe** der Mischung durch das Prüflabor geht es nun an die Fertigung der einzelnen Produkte. Es sind fast ausnahmslos Formteile, also Stopfen, Kolbenstopfen, Pipettenhütchen usw.

Dabei kommen zwei Verfahren in Frage: das **Kompressionsverfahren** und das **Injektionsverfahren**, vereinfacht: Pressen und Spritzen.

Mit dem Spritzverfahren ist das bei diesen Spezialartikeln allerdings so eine Sache. Gespritzte Teile weisen nämlich mehr oder weniger ausgeprägt eine Haut auf, die der Fachmann „**Flash**“ nennt und die man durch „**Rommeln**“ - Tiefkühlen bis zur Erstarrung und dann mechanisches Entgraten in einer Drehtrommel - entfernen muss. Dabei entstehen nun leider mehr oder minder kleine Reste, die den Produkten anhaften können, jedoch unerwünscht bis unzulässig sind. Nur bestimmte Artikel kann man mit diesem Verfahren herstellen.

Wird absolute Freiheit von anhaftenden Partikeln, selbst winzigsten, gefordert, wie das bei Infusions- und Injektionsstopfen der Fall ist, muss man das Pressverfahren anwenden. Dabei werden sog. definiert dicke **Pressfelle** hergestellt, aus denen man dann die Artikel mechanisch **ausstanzt**.

Leider ist Gummi ungeheuer schwer zu stanzen. Man muss hier mit rasiermesserscharfen Werkzeugen arbeiten, weil sich andernfalls doch wieder Teilchen, wenn auch nur mikroskopisch kleine, abspalten oder abreiben würden, die beim anschließenden Waschvorgang nicht zu entfernen wären, weil sie infolge der elektrostatischen **Aufladung** durch die Reibung des Stanzmessers am Gummi zu fest haften. Solche winzigen Partikel würden aber ausreichen, beim Patienten beispielsweise eine Embolie auszulösen.

Was man nun aber gewiss als ungewöhnlich in der industriellen Serienfertigung bezeichnen darf, jedes einzelne hergestellte Gummiteil wird unter der **Lupe** auf absolute Partikelfreiheit untersucht. Nicht ein einziges Stück mit Körnchen auf der Oberfläche darf das Haus verlassen.

Der „**Waschvorgang**“ dient also nicht dem Abspülen von Partikeln (was, wie gesagt, nicht funktionieren würde), sondern nur dem Entfernen von **Formtrennmitteln** und verschiedenen wasserlöslichen Substanzen aus dem Produktionsgang. Eine Spezialwaschmaschine verhindert dabei, dass sich die eingelegten Artikel gegeneinander reiben und dadurch mechanisch beschädigen. Das Verpacken in **Schrumpfbeuteln** schließlich geschieht unter **Reinraumbedingungen**, geschaffen durch permanente Luftabsaugung und konsequente und penible Filterung der zugeführten Frischluft.

Bedenkt man dies alles, die Rohstoffauswahl, die Fertigungsverfahren, die Prüfgenauigkeiten und die Verpackungsmethode, so muss man sagen: Pharmazeutische

Gummiartikel werden mit der gleichen Präzision und der gleichen Sorgfalt hergestellt wie die Arzneimittel, mit denen sie dann in Berührung kommen.