

Abfüllung von hochviskoser Salbe in 1-ml-Dosierapplikatoren

Dipl. Ing. (FH) Annemarie Brandstetter • ViscoTec Pumpen- u. Dosiertechnik GmbH, Töging a. Inn
Dr. Sam Dylan Moré • DendroPharm GmbH, Berlin

Korrespondenz: Annemarie Brandstetter, Produktmanagement Pharma, ViscoTec Pumpen- u. Dosiertechnik GmbH, Amperstraße 13, 84513 Töging a. Inn; **e-mail:** annemarie.brandstetter@viscotec.de

Zusammenfassung

Für die Abfüllung von flüssigen pharmazeutischen Produkten gibt es am Markt bereits etablierte Dosiertechnologien wie Kolben- und Schlauchpumpen. Die präzise Dosierung von Kleinmengen an hochviskosen Flüssigkeiten oder Pasten ist jedoch mit diesen Systemen nur bedingt umsetzbar. Dosiertechnologie auf Basis des Endloskolben-Prinzips kann hier Abhilfe schaffen. Die viskositätsunabhängige Technologie wird z. B. für die Abfüllung einer hochviskosen Salbenformulierung mit einer dynamischen Viskosität von 160 000 mPas in 1-ml-Dosierapplikatoren eingesetzt.

Key Words

- Abfüllung
- Hochviskos
- Spritze
- Halbautomatisch
- Kleinmenge

Ausgangssituation

DendroPharm, ein Spin-off der Berliner Universität, entwickelt ein neues Medikament zur Behandlung chronisch kranker Katzen. Im Gegensatz zur momentan üblichen Verabreichung über Tabletten soll der Wirkstoff künftig über eine Salbe transdermal in den Körper gebracht werden. Dies ist durch Verwendung von Nanocarriern der Marke DendroSol® als Applikationssystem möglich.

Dabei werden Wirkstoffe mithilfe der Nanocarrier-Technologie verkapselt, um die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes im Zielgewebe dezidiert zu erhöhen. Neben der Anreicherung in entzündetem Gewebe und Tumorgewebe kann durch diese Technologie die Hautpenetration für Wirkstoffe um den Faktor 3–10 gesteigert werden, ohne dass es zu Hautreizungen oder sonstigen Unverträglichkeiten kommt. Diese Formulierungstechnik ermöglicht es, Patienten schwer lösliche, schlecht bioverfügbare oder im Körper instabile Wirkstoffe verfügbar zu machen. Für hochaktive Wirkstoffe wurde zusätzlich ein Multidosierapplikator entwickelt, der bis zu 25 Einzeldosen

von 40 µl einer hochviskosen Salbe dosiert.

Auf der Suche nach einer Lösung für den Multidosierapplikator für hochviskose Salbenformulierungen schiedene Single-Use-Verpackungen nach dem Prinzip Blow-Fill-Seal sowie Air-Less-Pump-Salbendispenser

aus – bedingt durch die hohe Viskosität des Produktes. Daher wurde der Weg einer Eigenentwicklung – eines 1-ml-Dosierapplikators mit an die jeweilige Zieltierart angepasstem, flexibel aufsetzbarem Dosierkopf – gewählt.

Autoren



Dipl. Ing. (FH) Annemarie Brandstetter

Dipl. Ing. (FH) Annemarie Brandstetter studierte Medizintechnik an der Fachhochschule in Linz. Seit Februar 2015 arbeitet sie als Produktmanagerin Pharma für ViscoTec Pumpen- u. Dosiertechnik, wo sie sich vor allem mit Dosiertechnologie zur Abfüllung von hochviskosen Arzneimitteln und Medizinprodukten befasst. In ihren vorigen Tätigkeiten war sie zuständig für das Produktmanagement von pharmazeutischen Reinigungsanlagen.



Dr. Sam Dylan Moré

Dr. Sam Dylan Moré ist Gründer und Geschäftsführer der DendroPharm GmbH. DendroPharm bietet Kunden die Herstellung klinischer Prüfmuster sowie Dienstleistungen im Bereich Entwicklung und Zulassung an. Er studierte Chemie in Hamburg und Berlin und promovierte am Fritz Haber Institut der Max Plank Gesellschaft. Seine Interessen sind die Entwicklung neuer Formulierungen auf Basis der von DendroPharm patentierten Nanocarrier-Technologie.

Für die Durchführung einer klinischen Studie ist die Abfüllung von 10 000 Applikatoren erforderlich. Um diese Anzahl zu befüllen, ist ein halbautomatisches System unabdingbar. Deswegen machte sich der Pharma-Produzent auf die Suche nach einem Dosiersystem, das später auch für die Produktion unter Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Bedingungen eingesetzt werden kann.

Problemstellung

Wie lässt sich 1 ml hochviskose (160 000 mPas) Salbe prozesssicher in einen Applikator mit einem Innendurchmesser von 1,5 mm abfüllen? Dieser muss dazu luftblasenfrei befüllt werden und die dosierte Menge darf maximal um 1 % abweichen.

Da die Dosiereinheit nicht nur in der Entwicklungsphase, sondern später auch für die Produktion eingesetzt werden soll, muss sie entsprechende Reinigungsanforderungen erfüllen und im Reinraum betrieben werden können. Der Abfüllungsprozess muss zudem bedienerfreundlich umgesetzt sein.

Die Dokumentation der Dosiereinheit muss gängigen Pharmastandards entsprechen, um diese nach der Zulassung des pharmazeutischen Produktes auch für die GMP-konforme Abfüllung nutzen zu können.

Lösung

Bei der Befüllung dieses Dosierapplikators stoßen herkömmliche Dosiersysteme für flüssige Formulierungen an ihre technischen Grenzen. Um diese herausfordernde Dosieraufgabe zu lösen, wurde der Pharma Dispenser VPHD (s. Abb. 1) nach dem Endloskolben-Prinzip aus dem Hause ViscoTec gewählt. Dieser eignet sich für die präzise Abfüllung von Kleinmengen eines hochviskosen Produktes.

Endloskolben-Prinzip

Dispenser nach dem Endloskolben-Prinzip zählen zu den rotierenden

Verdrängerpumpen und damit zur Exzenterschnecken-Technologie.

Der Edelstahlrotor bewegt sich dabei exzentrisch in einem Stator aus Elastomer. Durch das Zusammenspiel von Rotor und Stator entstehen Kammern. Die Größe der sich alternierend öffnenden Kammern ist auch während der Rotation konstant, so dass es zu keiner Komprimierung des geförderten Produktes kommt.

Aufgrund dieser Dosiergeometrie wird drehwinkelproportional pro Umdrehung immer ein konstantes Volumen unabhängig von der Viskosität des Mediums gefördert – bei einem pulsationsfreien Produktstrom. Die Förderrichtung ist durch Umkehr der Drehrichtung reversibel.

Aus dieser Technik ergibt sich eine druckstabile, lineare Pumpenkennlinie. Dieser Umstand ermöglicht eine klare Aussage über das Verhältnis von Umdrehung, Zeit und Fördermenge. In einer Anwendung kann mit den Pumpen also entweder über die Zeit oder über die Umdrehungen ein konstantes Volumen dosiert werden. Diese Tatsache führt zu einer gewährleisteten Dosiergenauigkeit am Pumpenausstritt von 1 % (abhängig vom Medium), die in der Praxis oft unterschritten wird.

Ein weiterer Vorteil liegt in der Tatsache, dass das Volumen der Förderkammer im Verlauf der Bewegung absolut konstant bleibt. Daraus leitet sich die Möglichkeit ab, feststoffbeladene Medien und sogar abrasive Produkte zu fördern und abzufüllen. Durch das komprimierungslose Fördern bleibt das Produkt homogen. Bei Suspensionen kommt es zu keiner Separierung von Feststoff und Binder in der Pumpe. Selbst hochgefüllte abrasive Medien wie Knochenzement können abgefüllt werden.

Die Pumpentechnik weist zusätzliche Vorteile gegenüber anderen Dosiermechanismen auf. So kann z. B. in über 95 % aller Anwendungen auf Abfüll- und Dosierventile völlig verzichtet werden, da es durch einen kurzen Rückzug (Umkehrung der Drehrichtung des Dispensers) zu

einem kontrollierten Fadenabriss kommt bzw. ein Nachtropfen verhindert wird. Dieser Vorteil ermöglicht u. a. die genaue Dosierung von fädenziehenden Gelen.

Prüfung der Dosierbarkeit

Der Lösungsfindungsweg startete mit der Überprüfung der generellen Dosierbarkeit der hochviskosen Salbe mit der Endloskolben-Technologie. Dabei stellte der Auftraggeber ein Produktmuster zur Verfügung, welches vom Dosierspezialisten auf bestimmte Kriterien überprüft und als dosierbar eingestuft wurde. Ausschlaggebend dafür war, dass die Formulierung sich immer noch wie ein Fluid verhält. Um die Dosierbarkeit zu veranschaulichen, wurde im Labor des Dienstleisters eine Serie von Dosierschüssen mit einem Volumen von 1,5 ml durchgeführt. Diese wurden via Video und mit Protokoll dokumentiert; zudem wurden statistische Werte wie Mittelwert und Standardabweichung erfasst. Nachdem diese Tests vielversprechend ausfielen, starteten beide Parteien einen gemeinsamen Dosierversuch. In diesem wurde überprüft, wie sich die Salbe am einfachsten in die Applikatoren füllen lässt. Zur Befüllung der Applikatoren in Form einer Dosierspritze kamen 2 verschiedene Wege infrage.

Option 1 war die Befüllung der Spritze mittels einer langen Füllnadel von oben („kolbenseitig“). Dabei war der Kolben noch nicht eingesetzt und das Produkt wurde auf Spiegel abgefüllt. Der Kolben müsste im nächsten



Abbildung 1: Pharma Dispenser (Quelle alle Abbildungen: ViscoTec Pumpen- u. Dosiertechnik GmbH).

Schritt mit zusätzlichem Equipment unter Vakuum gesetzt werden.

Option 2 war die Befüllung durch die Konussseite. Der Kolben wurde dabei vor der Befüllung eingesetzt und nach unten gedrückt. Durch das Einfüllen der Salbe wurde der Kolben nach oben gedrückt (s. Abb. 2).



Abbildung 2: Dosierspritzenabfüllung durch den Konus.



Abbildung 3: Hochviskose Salbe (ca. 160 000 mPas).

Auf Grund der leichteren Befüllbarkeit der Applikatoren mittels Option 2 entschieden sich beide Parteien, mit dieser Art der Befüllung fortzufahren.

Definition von Dosierparametern und Prozesssicherheit

Nachdem die Entscheidung für die Befüllung über den Konus getroffen war, ging es darum, die Dosierparameter und die Dosiernadel zu optimieren.

Aufgrund der Viskosität von 160 000 mPas (s. Abb. 3) fließt die Salbe nicht mehr selbstständig zur Dosierpumpe zu. Daher ist es notwendig, die Produktzuführung mit einem Vordruck von 3 bar zu beaufschlagen.

Der Dosiervorgang selbst besteht aus den Schritten Dosierung und Rückzug. Bei beiden Teilprozessen können die Dosierparameter (wie Volumen, Beschleunigung, Geschwindigkeit und Verzögerung) an das Produkt und die Verpackung angepasst werden. Beim Rückzug wird die Drehrichtung des Rotors geändert und das Produkt zurück in den Dispenser gefördert. Dadurch kann in diesem Fall ein Nachdrücken der

Salbe verhindert werden – Dosiernadel und Dosierspritze bleiben sauber.

Aufgrund des engen Konus, durch den befüllt wird, und die hohe Viskosität der Salbe entsteht hoher Dosierdruck. Die lineare Pumpenkennlinie des Dispensers gewährleistet auch bei hohen Gegendrücken (bis zu 20 bar) prozesssichere Dosierungen. Bei Pumpen und Dispensern nach dem Endloskolben-Prinzip ist der Produktweg durch die Kammern im Rotor-Stator-System abgedichtet. Dadurch wird eine hohe Druckstabilität erreicht.

Nach Optimierung der Dosierparameter wurden 40 Spritzen abgefüllt und Toleranzen ermittelt. Bei diesen Abfüllversuchen konnten neben Dosiertoleranzen von kleiner +/- 0,5 % auch sehr gute Wiederholgenauigkeiten erreicht werden. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,7 % (dreifacher Standardabweichung) liegen die Abfüllungen gemäß der durchgeführten 40 Abfüllungen von 1 ml in einem Bereich von 0,996–1,004 ml (s. Abb. 4).

Produktzuführung und Dosiernadel

Nachdem bewiesen wurde, dass sich der Dispenser dafür eignet, die Salbe

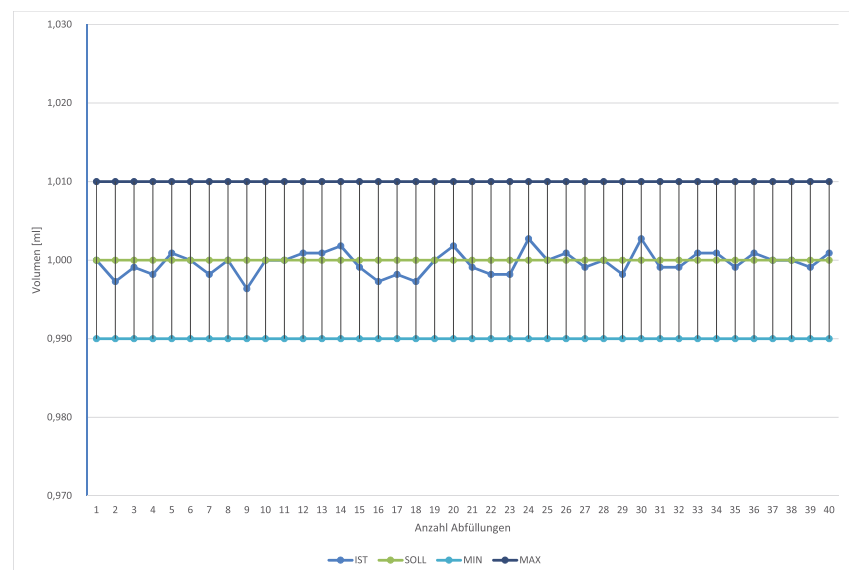


Abbildung 4: Wiederholgenauigkeit bei 40 Abfüllungen, $x + 3\sigma = 1 \text{ ml} + 3 \times 0,0015$.

prozesssicher in Dosierspritzen zu füllen, mussten ebenso eine GMP-konforme Produktzuführung und eine Dosiernadel gefunden werden. Schon bei den Dosierversuchen zeigte es sich, dass es wichtig ist, dass die Zuführung des Produktes zum Dispenser möglichst luftblasenfrei erfolgt, um Ausschuss zu vermeiden. Für die Zuführung entschieden sich Systemlieferant und Kunde, bei der Abfüllung für die klinische Studie ein Kartuschenauspresssystem mit einem Volumen von 900 ml pro Kartusche einzusetzen. Die Kartuschen werden direkt aus dem Herstellprozess der Salbe befüllt, wodurch eine möglichst luftblasenfreie Befüllung der Kartusche erreicht wird. Für die spätere Produktion ist angedacht, einen Edelstahl Drucktank für die Zuführung zum Dispenser einzusetzen.

Um ein optimales Zusammenspiel von Rotor und Stator mit der abgefüllten Salbe zu erreichen, stimmte der Systemlieferant das Elastomer speziell auf das Produkt ab. Dafür wurde in Einlegeversuchen ermittelt, welches Elastomer sich am besten für dieses Produkt eignet.

Für die Umsetzung der Dosieranwendung war es notwendig, eine Dosiernadel aus Edelstahl oder aus Elastomer mit Bescheinigung der US Food and Drug Administration (FDA) zu finden, welche gleichzeitig auch als Halterung für die Dosier-

spritze dient. Als probate Lösung für diese Herausforderung stellte sich ein handelsüblicher Luer-Adapter heraus. Auf diesen konnte die Dosierspritze perfekt aufgesteckt werden.

Damit der Anwender beide Hände frei hat, um die Dosierspritzen aufzusetzen und diese nach dem Befüllen zu verschließen, wird ein raumtauglicher Fußschalter aus dem Medizintechnikbereich zum Start der Abfüllung eingesetzt. So dauert die Befüllung einer Spritze durch die Dosiereinheit ca. 3 Sekunden; der Vorgang lässt sich perfekt in den halbautomatischen Prozess integrieren.

Reinigbarkeit und Dokumentation

Nach seinem Einsatz kann der Dispenser in unter 1 Minute für die folgende Reinigung werkzeuglos zerlegt werden. Die Reinigung erfolgt derzeit noch manuell, kann aber später auch in Reinigungsautomaten oder Ultraschallbädern durchgeführt werden. Nach der Reinigung wird Isopropanol zur Desinfektion eingesetzt.

Die halbautomatische Dosiereinheit wurde mit entsprechender pharmatauglicher Dokumentation ausgeliefert. Für produktberührende Bauteile sind 3.1 Abnahmeprüfzeugnisse nach EN10204 in der Dokumen-

tation inkludiert. Produktberührende Elastomere werden mit FDA-Bescheinigung CFR21177.2600 geliefert.

Comissioning-Dokumente wie Protokolle zu Factory Acceptance Test (FAT) und Site Acceptance Test (SAT) zur Einbindung in Qualifizierungsunterlagen des Auftraggebers stellte der Dienstleister zur Verfügung.

Die Inbetriebnahme vor Ort führten Spezialisten des Dienstleisters durch. Bei der Inbetriebnahme wurden die Dosierparameter noch einmal überprüft und die Dosiereinheit kalibriert. Eine Serie von Spritzenabfüllungen wurde durchgeführt, um die Prozessstabilität zu verifizieren.

Ergebnis

Die Dosiererergebnisse sind sehr überzeugend in Bezug auf Genauigkeit und Wiederholbarkeit der Abfüllung der hochviskosen Salbe in die Multidosierapplikatoren. Die Bedienung der Abfülleinheit ist einfach und sicher durchführbar.

Aufgrund der Modularität des Systems ist DendroPharm auch für zukünftige Anwendungen gerüstet. Durch Einsatz anderer Dosiernadeln können z.B. auch Tuben oder Spritzen mit anderen Abmessungen abgefüllt werden – unabhängig von der Viskosität des Mediums.

Mit uns nur sanfte Lösungen für Ihre Edelstahl-Oberflächen.



BESUCHEN SIE UNS IM WEB UND ERFAHREN SIE MEHR.



HENKEL
Beiz- und Elektropolieretechnik

2017 PHARMA-KONGRESS
network, experience, benefit.
Produktion & Technik
DÜSSELDORF, 28. - 29. MÄRZ 2017

henkel-epol.com/sanfte-loesungen

40
Jahre
HENKEL-Oberflächen