

Füllmengenkontrolle mit Durchblick

Dr. Karlheinz Seyfang • Harro Höfliger Verpackungsmaschinen GmbH, Allmersbach im Tal

Korrespondenz: Dr. Karlheinz Seyfang, Harro Höfliger Verpackungsmaschinen GmbH, Helmholtzstr. 4, 71573 Allmersbach im Tal, **e-mail:** karlheinz.seyfang@hoefliger.de

Zusammenfassung

Pulverinhalatoren (Dry Powder Inhaler, DPI) werden vor allem zur Therapie von Atemwegserkrankungen wie Asthma oder der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung COPD eingesetzt. Dabei werden solche Inhalatoren bevorzugt, bei denen die zu inhalierenden Pulverportionen bereits bei der Herstellung vordosiert und in Einzelportionen von ca. 5–25 mg im Gerät separat bereitgehalten werden. Wegen der schlechten Fließfähigkeit der meisten Inhalationspulver und der relativ geringen Pulverdosis ist eine 100 %-Inline-Kontrolle der Dosiermengen dabei unbedingt zu empfehlen.

Bei blisterbasierten DPI können jedoch etablierte Verfahren zur 100 %-Inline-Kontrolle der Füllmengen nicht integriert werden. Deshalb wurde als Alternative ein Kontrollsystem entwickelt, das mittels Röntgentechnik alle befüllten und versiegelten Blisterstreifen zerstörungsfrei auf eine korrekte Füllmenge überprüft.

Die größte Herausforderung bei der Entwicklung des Verfahrens war die geringe Absorption der Pulverdosen im Vergleich zur Aluminiumfolie der Blister. Inzwischen steht ein Modul zum Einbau in Inhalationsblistermaschinen zur Verfügung, das ohne Reduzierung der Ausbringung 60–80 Näpfe pro Maschinentakt inspiziert. Das System erkennt zudem eventuelle Beschädigungen der Aluminiumfolie oder Fremdkörper im Pulver. Eine Nachrüstung bestehender Blistermaschinen ist möglich.

Einleitung

Nach Einschätzung des Global Asthma Network leiden etwa 340 Mio. Menschen weltweit an Asthma [1], nahezu 1 000 Betroffene sterben täglich an dieser Erkrankung [2]. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung COPD hat 2015 weltweit ca. 3 Mio. Todesfälle verursacht und wird sich in den nächsten Jahren zur dritthäufigsten Todesursache entwickeln [3]. Zur Therapie dieser Atemwegserkrankungen werden bevorzugt pulmonale Darreichungsformen eingesetzt, v.a. Dosieraerosole („Asthmasprays“) und Pulverinhalatoren (Dry Powder Inhaler, DPI). Sie ermöglichen die gezielte Applikation lokal wirksamer Medikamente, z.B. entzündungshemmender Corticosteroide oder bronchienerweiternder Substanzen aus der Gruppe

der Beta-Sympathomimetika und der Anticholinergika.

Wegen der großen inneren Oberfläche unserer Lungen und der vergleichsweise dünnen Gewebeschicht zwischen Alveolen und Blutgefäßen ermöglichen pulmonale Darreichungsformen aber auch die Gabe systemisch wirkender Substanzen. Sie bieten so eine attraktive Alternative zur oralen oder invasiven parenteralen Applikation bestimmter Substanzen, gekennzeichnet durch einen schnellen Wirkungseintritt (z.B. Opiate) und durch die Option, auch Makromoleküle (z.B. Insulin) systemisch verabreichen zu können.

Pulverinhalatoren besitzen Vorteile gegenüber den anderen inhalativen Arzneiformen, v.a. hinsichtlich Anwenderfreundlichkeit und Wirkstoffstabilität, weshalb ihr Marktanteil derzeit am schnellsten wächst. Weltweit befinden sich zahlreiche in-

Key Words

- DPI
- Pulver zur Inhalation
- Mikrodosierung
- 100 %-Füllmengenkontrolle
- Röntgen
- Blisterlinie

halative Zubereitungen für DPI in der Entwicklung. Wegen der höheren

Autor



Dr. Karlheinz Seyfang

Dr. Karlheinz Seyfang arbeitet als Principal Consultant Pharmaceutical Technology bei der Firma Harro Höfliger. Bis 2015 leitete er dort den Bereich Pharma Services; zuvor war er über 20 Jahre in führenden Positionen in der pharmazeutischen Industrie in den Bereichen galenische Entwicklung sowie Herstellung und Verpackung fester Darreichungsformen tätig. Bei Harro Höfliger beschäftigt er sich mit innovativen Technologien, Pulverdosiertechniken und der Inline-Erfassung der Dosiermengen.

Dosiergenauigkeit bei der Applikation werden solche Inhalatoren bevorzugt, bei denen die zu inhalierenden Pulverportionen bereits bei der Herstellung vordosiert und im Device separat bereitgehalten werden. Die zu dosierenden Pulvermengen sind sehr gering und liegen meist im Bereich von ca. 5–25 mg. Damit die Wirkstoffpartikel in die tiefe Lunge gelangen können, darf ihr aerodynamischer Durchmesser nicht größer als etwa 5 µm sein. Nun sind Pulver, die größere Anteile solcher Teilchen enthalten, i. d. R. sehr kohäsiv, fließen schlecht und neigen zur Anhaftung an Oberflächen. In Kombination mit der geringen Füllmenge ergibt sich daher während der Produktion ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einzelner unterdosierter Einheiten.

Solche kurzzeitigen Prozessabweichungen können z. B. durch Brückenbildung im Zuführsystem des Pulvers verursacht werden und sind durch statistische Inprozesskontrollen nicht mit ausreichender Sicherheit zu erfassen. Deshalb sollte im Bereich der Dosierung inhalativer Pulver möglichst ein System zur 100 %-Inline-Verifizierung der Füllmengen integriert werden. Solch ein System muss ausreichend schnell bei der Messwerterfassung und der Auswertung sein, muss aber nicht die gleiche Genauigkeit aufweisen wie etwa eine Wiegezeile. Denn hier geht es um die Erkennung von Ausreißern und deren sichere Entfernung aus dem Prozess. Im folgenden Beitrag soll gezeigt werden, wie durch den Einsatz der Röntgentechnologie die Prozesssicherheit einer Anlage zur Befüllung von Blistern mit Inhalationspulver erhöht werden kann.

So klein wie möglich, aber dafür randvoll – Blister für Pulverinhalatoren

Inhalatoren mit vordosierten Pulverportionen sollen idealerweise einen Monatsbedarf (meist 60 Dosen) enthalten, und dies auf kleinstmöglichem Bauraum. Das hat Auswirkungen

auf das Inhaler-Design und natürlich auch auf die Fülltechnologie. Bei blisterbasierten Inhalatoren sind die Blisternapfe so klein wie möglich gestaltet und zur optimalen Nutzung des Volumens meist randvoll befüllt. Die Herstellung erfolgt mithilfe spezieller Füllmethoden, da gängige (Mikro-)Dosiervorgänge wie Stechheber oder Vakuumdosiervalze keinen Füllungsgrad von 100 % in der Zielkavität ermöglichen.

Mit dem sog. Membranfüller steht eine patentierte Technologie zur Verfügung, mit der auch kleine Zielvolumina randvoll befüllt werden können [4]. Das System wird auf speziellen Tiefziehlängen betrieben und erlaubt das gleichzeitige Befüllen von bis zu 80 Blisternapfen pro Maschinentakt. Als willkommener Nebeneffekt wird während der Dosierung die Siegelfläche der Blisterbahn abgedeckt, wodurch eine Verschmutzung mit Pulverpartikeln und damit das Auftreten undichter Blisterstreifen vermieden wird. Die Funktionsweise des Membranfüllers ist in Abb. 1 dargestellt.

Die zu befüllende Blisterkavität (6) wird mit einer luftdurchlässigen Filtermembran (5) abgedeckt, welche Verbindung zu einem Druck-/Vaku-

umsystem (3) hat. Eine elastische Unterlage (4) sorgt für die luftdichte Verbindung. In die Membran mündet eine Kapillare (2), die die Verbindung zwischen Blisternapf (6) und Pulvervorrat (1) herstellt. Die Kapillare ist so eng dimensioniert, dass das Inhalationspulver nicht frei hindurchfließt. Wird aber durch die Membran (5) hindurch im Blisternapf ein plötzlicher Unterdruck erzeugt, fließt das Pulver in den Napf, bis das Volumen ganz ausgefüllt ist. Die Kavität ist dann randvoll befüllt.

In Abb. 2 ist solch ein Füllkopf für 10 x 6 Blisternapfe abgebildet, integriert in eine 6-bahnige Blisterlinie. Links unten ist die ausgeformte 6-spurige Blisterbahn zu sehen. Nach der Füllstation sind die Blisternapfe randvoll mit Inhalationspulver befüllt (Mitte rechts).

Weil der Füllkopf des Membranfüllers direkt auf dem zu befüllenden Blister aufliegen muss, war die Integration eines bereits genutzten kapazitiven Verfahrens zur Inline-Kontrolle der Füllmenge [5] nicht möglich. Eine alternative Methode zur Kontrolle der randvoll befüllten Blisternapfe musste gefunden werden.

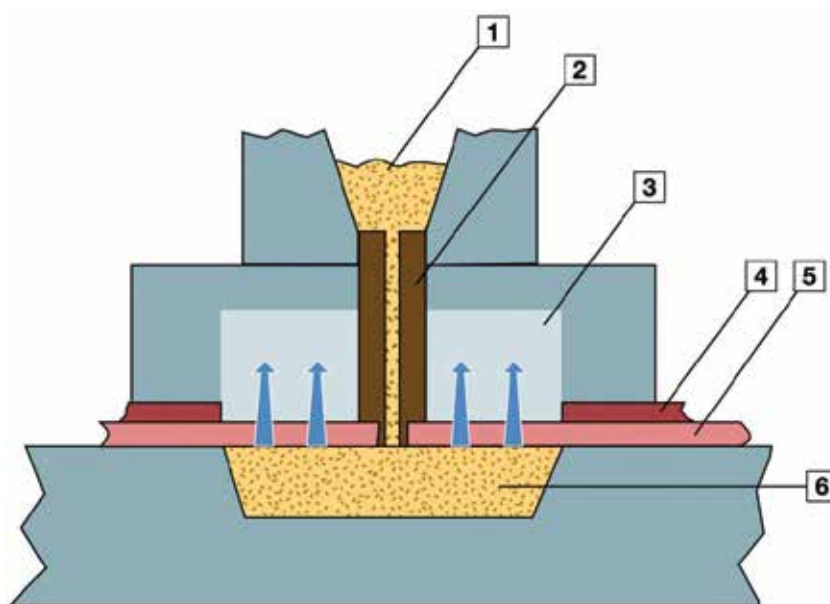


Abbildung 1: Funktionsprinzip Membranfüller zur randvollen Befüllung von Blisternapfen (Quelle: Harro Höfliger).



Abbildung 2: In Blisterlinie integriertes Membranfüller-Modul. 1: Membranfüller, 2: Kamera, 3: Beleuchtung, 4: Dunkelfeldbeleuchtung (Quelle: Harro Höftiger).

Wege zur Durchleuchtung – Auswahl einer passenden Kontrolltechnologie

Die optische Füllgutkontrolle bei Blisterpackungen ist seit Langem Stand der Technik. Mit den aktuell verfügbaren Kamerasystemen können nicht nur fehlende Objekte, sondern auch Beschädigungen, Farb- und Formabweichungen sowie Doppelbefüllungen erkannt werden. Dies funktioniert auch bei nicht lichtdurchlässigen Aluminiumverbundfolien, wie sie wegen der notwendigen Feuchtebarriere für die meisten Inhalationsblister verwendet werden. Deshalb bestand ein erster Ansatz darin, die ohnehin zur Überwachung der Siegelfläche installierte Kamera (Abb. 2) auch zur Kontrolle der Füllmenge zu verwenden: Da die Näpfe konisch geformt sind, ergäbe ein geringerer Füllstand theoretisch auch eine Verkleinerung der sichtbaren Pulveroberfläche, die zur Abschätzung des Füllgrads herangezogen werden könnte. Jedoch hat sich gezeigt, dass mit einer zusätzlichen Auflichtquelle (Nr. 3 in Abb. 2) nur Unterfüllungen deutlich unter 75 % der Sollfüllmenge erkannt werden.

In einem weiteren Ansatz wurde mittels 3D-Laserscanner die Topografie der Pulveroberflächen ermittelt, um anschließend das Volumen der Dosis in den Näpfen über die – theoretische – Blistergeometrie zu berechnen. Leider werden bei diesem Verfahren aber Inhomogenitäten und kleine Hohlräume im Pulver nicht erfasst, die bei solch kohäsiven Materialien auftreten. Daher erbrachte auch die exakte Messung der Oberfläche keine Verbesserung der Genauigkeit. Nicht zufriedenstellende Resultate ergab auch ein Verfahren, bei dem mittels Multispektralanalyse Informationen über die Dichteverteilung des Pulvers gewonnen werden, um dann unter der Annahme eines konstanten Blisternapfvolumens die Füllmenge zu errechnen. Hier sei angemerkt, dass bei den am häufigsten anzutreffenden Produkten die Näpfe nur etwa 1,5 mm tief sind und das Napfvolumen nur wenig über 20 mm³ beträgt. Daher können bereits geringe Schwankungen beim Ausformen signifikante Volumenänderungen bewirken.

Als Alternative wurde mit der Entwicklung einer Füllmengenkontrolle mittels Röntgentechnologie begonnen, da hier der Blister „durchleucht-

et“ werden kann. Die Absorption der Röntgenstrahlen durch ein gegebenes Material hängt dabei im Wesentlichen von dessen Masse ab und ist unabhängig vom tatsächlichen Volumen der einzelnen Blisterkammern. Darüber hinaus kann die Überprüfung der Blisterbahnen auch im versiegelten Zustand erfolgen, was die Integration eines solchen Systems in die Abfüllmaschine und auch die Handhabung der mit hochwirksamen Substanzen befüllten Ausschussblister erleichtert.

Röntgenkontrolle von Inhalationsblistern – Abschätzung der Machbarkeit

In der Lebensmittelverpackung finden Röntgensysteme zur Prozessüberwachung verbreitete Anwendung, um Beschädigungen der Behältnisse, Unterfüllungen und Verunreinigungen oder Fremdkörper zu erkennen. Die Technologie funktioniert auch bei optisch dichten Folienverpackungen und Blechdosen, reagiert auf Fremdkörper aus Metall oder Kunststoff und erkennt Glaspartikel auch in Flüssigkeiten mit gleicher optischer Dichte. Röntgenscanner analysieren die Dichteverteilung bei Käse- und Brotlaiben und ermöglichen so, den Give-away beim Aufschnitt fast vollständig zu reduzieren. In der Pharmaproduktion und -verpackung sind Röntgensysteme bisher eher selten anzutreffen. Auch hier werden sie vorwiegend zur Erkennung von Fremdpartikeln, von Defekten an Primärverpackungen und von Montagefehlern eingesetzt. Die quantitative Bestimmung von Füllmengen mittels Röntgenkontrolle bildet noch die Ausnahme. Als Beispiel sei die Überprüfung befüllter Hartkapseln genannt, die bei verdichteten Pulvern und Füllgütern wie Pellets oder Minitabs recht gut funktioniert. Bei Kapseln mit Pulverfüllung, insbesondere bei Dosierungen unter 30 mg, stellt die genaue Bestimmung aber nach wie vor eine Herausforderung dar. Im Falle der

pulverbefüllten Blister kommt noch hinzu, dass die recht kleine Pulverdosis meist in Alu-Verbundfolien verpackt wird. Die Absorption von Röntgenstrahlung hängt aber nicht nur von deren Wellenlänge und von Dichte und Schichtdicke des durchstrahlten Materials ab, sondern auch besonders stark von dessen Ordnungszahl. Damit macht sich das als Barrierschicht enthaltene Aluminium mit der Ordnungszahl 13 und mit ca. 3–4 mg pro Blisternapf im Vergleich zum Pulver (v.a. Kohlenstoff mit Ordnungszahl 6) deutlich bemerkbar.

Zu Beginn des Projekts wurden mehrere etablierte Anbieter von Röntgenkontrollsystemen kontaktiert und mit Materialproben für

eine Vorprüfung bedacht. Leider reichten entweder die Auflösung oder Empfindlichkeit der Standardgeräte nicht aus oder die Hersteller waren nicht bereit, individuelle Varianten zur Integration in die Blisterlinie zu bauen, weshalb schließlich ein maßgeschneidertes Modul entwickelt wurde.

Für eine erste Studie wurden 6-spurige Blisterstreifen mit 60 Näpfen je Spur hergestellt – einmal mit korrekter Befüllung (13 mg), einmal mit mehreren manuell halbgeleerten oder ganz leergesaugten Näpfen. Die Blisterbahnen wurden auf einem Trägergestell fixiert und mit einem Hexapod zwischen Röntgenquelle und Detektor horizontal bewegt (Abb. 3 und Tab. 1). Der Detektor

wurde so gewählt, dass ein kompletter späterer Maschinentakt pro Position vermessen werden konnte. Dabei wurden entsprechend der später zur Verfügung stehenden Zykluszeit jeweils 6 Aufnahmen zu einem Bild gemittelt.

Die Messungen erfolgten mit unterschiedlichen Einstellungen von Röhrenspannung bzw. Kathodenstrom, um die dabei erzielbare Messgenauigkeit abzuschätzen. Um den Einfluss von Materialtoleranzen (Dicke) des Trägerstreifens sowie Intensitätsschwankungen der Röntgenröhre und des Detektors auf das Messergebnis weitestgehend zu minimieren, wurde die Umgebung der Blisternäpfe in die Berechnung der effektiven Füllmenge mit einbezo-

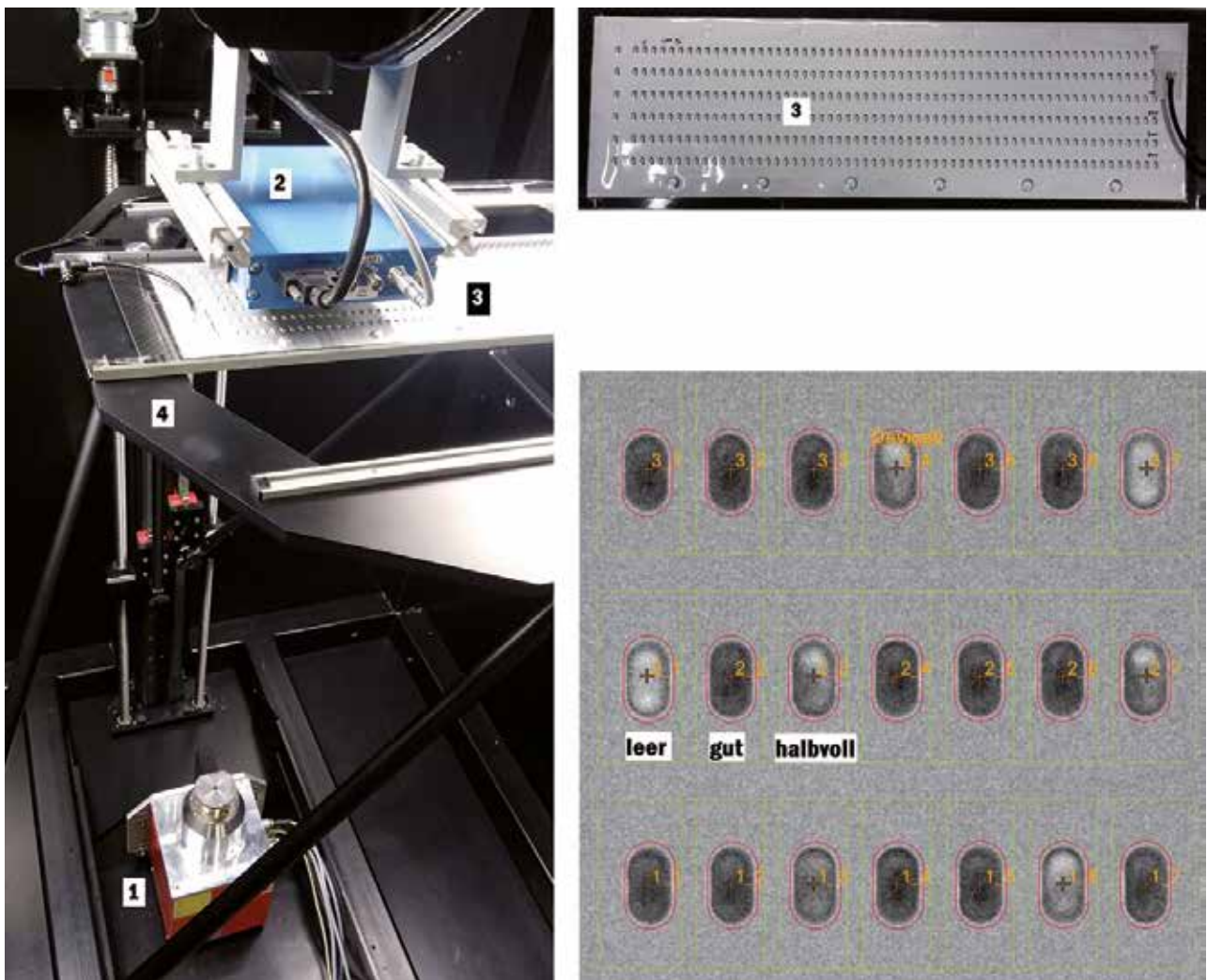


Abbildung 3: Testaufbau für die Machbarkeitsstudie. 1: Röntgenquelle, 2: Kamera, 3: Blisterband, 4: Hexapod. Oben rechts: Blisterband, 6-spurig; unten rechts: Bildausschnitt aus einer Aufnahme (Quelle: Xicron).

Tabelle 1

Bildkette für den Versuchsaufbau der Machbarkeitsstudie.

Röntgenanlage	<ul style="list-style-type: none"> • Xicron Xi-6
Röntgenröhre	<ul style="list-style-type: none"> • wartungsfreie Mikrofocus-Röntgenröhre • max. Spannung 120 kV • max. Strom 300 µA • Brennfleck: 15 µm
Detektor	<ul style="list-style-type: none"> • Flatpanel Detektor, ca. 145 mm x 115 mm • geometrische Pixelgröße 0,75 µm • Auflösung 1 536 x 864 px
Träger	<ul style="list-style-type: none"> • Kohlefaser 1mm • Fixierung mittels Vakuumsaugung

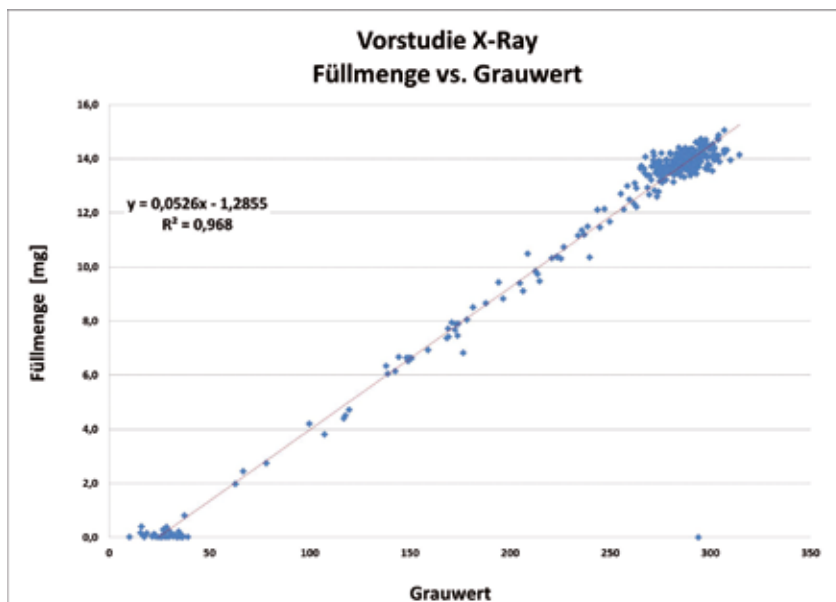


Abbildung 4: Korrelation der Füllmengen mit den Grauwerten (Quelle: Harro Höfliger).

gen. Auf diese Weise ergab sich bei der Auswertung der Detektorbilder für jeden Blisternapf ein Grauwert, der anschließend mit der tatsächlichen Füllmenge verglichen werden konnte. Die Füllmenge wurde nach den Messungen durch Brutto-/Tara- wiegung der ausgeschnittenen einzelnen Nöpfe verwogen (Mettler MX5, Auflösung 1 µg).

In Abb. 3 ist rechts unten ein Ausschnitt aus einer typischen Aufnahme mit leeren, teilbefüllten und korrekt befüllten Blistern zu sehen. Schon visuell sind die Unterschiede im Füllgrad zu erkennen. Der dunkle

„Rand“, der v.a. bei den leeren Nöpfen zu sehen ist, entsteht durch die längere Strecke, die die Röntgenstrahlen beim Durchdringen der schrägen Napfränder im Vergleich zu den flachen Blisterpartien passieren müssen, was die Absorption erhöht. Wie Abb. 4 zeigt, korrelierten die gemessenen Grauwerte recht gut mit den Füllgewichten. 1 mg Pulver entspricht etwa 20 Grauwerten, was eine ausreichend hohe Auflösung erwarten lässt, um signifikant unterfüllte Blisternäpfe zu erkennen und die betreffenden Blisterstreifen zu verwerfen.

Vor der endgültigen Entscheidung darüber, ob das Projekt weitergeführt werden sollte, wurde auch das mögliche Risiko für die abzufüllenden Pulver bewertet. In der Pharmawelt werden heute vereinzelt immer noch Bedenken geäußert, ob sich die Röntgendosis nicht negativ auf die Qualität des Produkts auswirken könnte. Hier ist es hilfreich, aus den Prozessdaten die Passagedosis zu errechnen, der ein Blister während der Messung ausgesetzt ist. Sie liegt bei max. 120 µSv und entspricht damit etwa der Strahlenbelastung, die ein Passagier während eines Hin- und Rückflugs Frankfurt–New York „erleidet“. Die mittlere jährliche Strahlenbelastung eines Bundesbürgers liegt bei 4 mSv [6]. Bei Bestrahlungstests wurden wirkstoffhaltige Tabletten einer bis zu 2,5 Mio. höheren Röntgenstrahlungsdosis (300 Gy) ausgesetzt, ohne dass Veränderungen der Qualität gemessen werden konnten [7]. Es ist also mit großer Sicherheit davon auszugehen, dass sich das geprüfte Inhalationsprodukt nicht verändern wird.

Integration des Röntgensystems in eine Blisterlinie

Nach den ermutigenden Resultaten der Vorstudie wurde eine User Requirement Specification (URS) für ein Produktionssystem erstellt, das sowohl autark mit manueller Blisterbeschickung als auch automatisch (in bestehende getaktete Blisterlinien integriert) betrieben werden kann. Die Größe des Flachbilddetektors wurde so gewählt, dass bis zu 8 Spuren pro Takt, also 8 x 10 Blisternäpfe, gleichzeitig kontrolliert werden können. Die Einbausituation ist in Abb. 5 dargestellt: Das Modul kann nach der Siegelstation in die Maschine integriert werden und enthält alle notwendigen Elemente zum Betrieb der Einheit, inkl. Spannungsversorgung, Steuerung, interner Kalibrierung, mechanischem Degrading-Schutz („Bildschirmschoner“ zur Vermeidung lokal erhöhter Abnut-

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

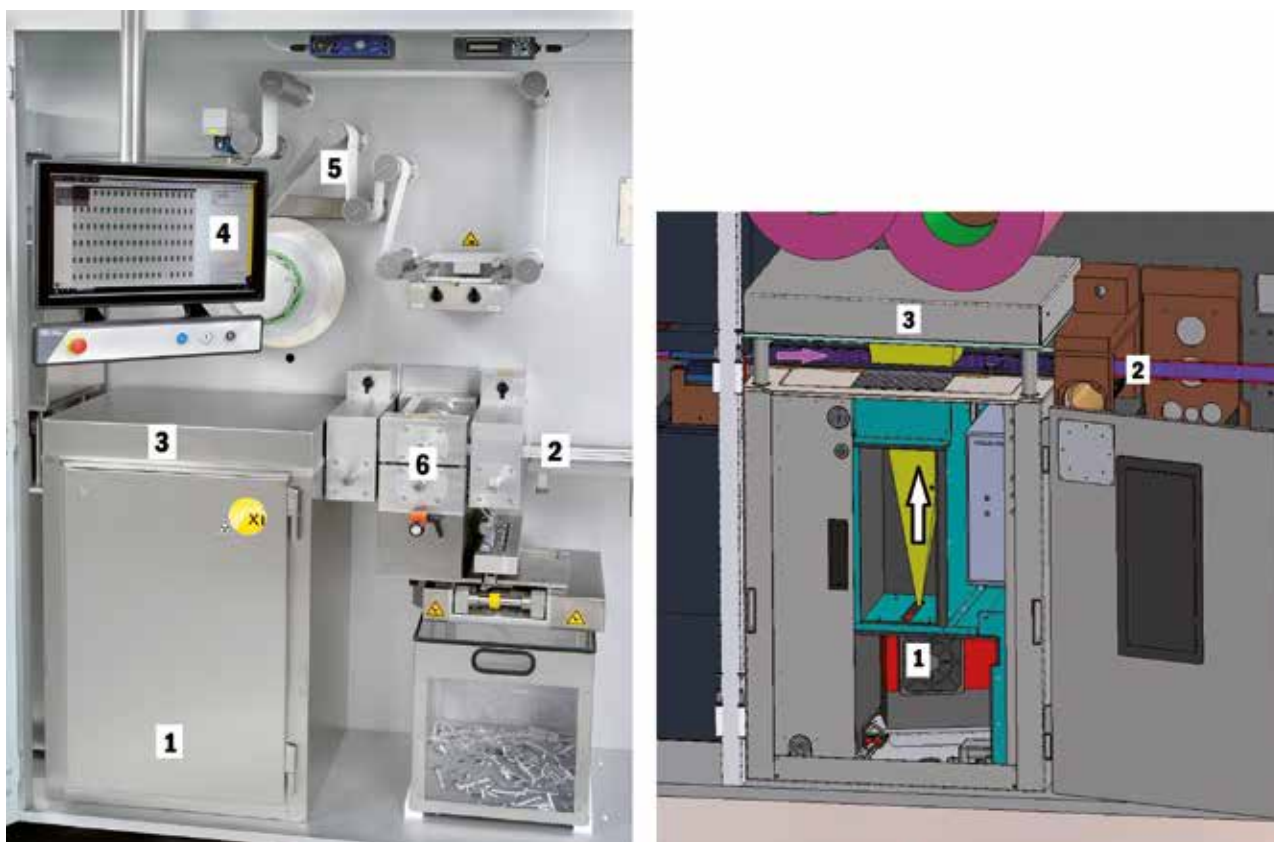


Abbildung 5: Röntgenkontrollsystem, integriert in Blisterlinie. 1: Röntgenröhre, 2: Blisterbahn, 3: Plattendetektor, 4: Monitor/Human Machine Interface (HMI), 5: Abwicklung Deckfolie, 6: Längsschneiden in 3 Doppelstreifen (Quelle: Harro Höfliger).

zung des Sensors), Strahlenschutzverkleidung und Kühlsystem. Die Röntgeneinheit kommuniziert direkt mit der Steuerung der Blisterlinie und meldet nach der Bildauswertung die errechneten Füllgewichte. Die Entscheidung für „gut“ oder „schlecht“ auf Basis vorgegebener Sortiergrenzen, die entsprechende Bedruckung der Blisterstreifen und die Erstellung der chargenbezogenen Produktionsstatistik erfolgen durch die Blisterlinie. Die versiegelten Blister werden geröntgt und durchlaufen dann die Längsschneidestation, wo sie in 3 bzw. 4 Doppelstreifen geschnitten werden. Anschließend erfolgt die Bedruckung mit den variablen Daten, bevor die Streifen zur Zwischenlagerung aufgewickelt werden (Abb. 8). Anhand der Bedruckung erkennt später die Wickel- und Montagemaschine nicht den Spezifikationen entsprechende Einzelblisterstreifen und sortiert sie aus dem Montageprozess aus. Au-

ßerhalb der Blisterlinie kann das Röntgenmodul sowohl für Blister als auch zur Untersuchung anderer Objekte verwendet werden, die sich

auf Carboneinschüben in den Strahlungskegel einbringen lassen.

Die Kontrolle der Blisternäpfe erfolgt im Stillstand der Maschine, wo-



Abbildung 6: Kontrollwaage zur Verwiegung von 2-bahnigen Blisterstreifen. Die Blisternäpfe werden paarweise durch Abziehen der Deckfolie geöffnet und der Inhalt in 2 Wägebehälter transferiert (rechtes Bild). Die Wiegezellen haben 20 µg Auflösung (Quelle: Harro Höfliger).

bei maximal 1 Sekunde zur Verfügung steht. In dieser Zeit werden mehrere Kamerabilder erzeugt; daraus wird ein mittlerer Grauwert zur Bewertung der Füllmenge errechnet. Der verwendete Detektor hat durch die geringere Pixelgröße von 50 µm eine verbesserte Auflösung, die Röntgenröhre eine max. Leistung von 105 kV/450 µA (ca. 50 W). Zur Kalibrierung des Systems wird zunächst automatisch ein interner Abgleich durchgeführt, danach werden Leerblisters gemessen. Mithilfe der Leerblisters können die Einflüsse von verformter und nicht verformter Blisterfolie sowie von der Position im Bildfenster auf die Grauwerte erfasst werden. Mögliche Schwankungen der Folienstärke bei Polymer oder Aluminium werden später durch die parallele Vermessung von Referenzflächen kompensiert. Anschließend werden befüllte Blister vermessen, die dann nach der Längsschneidestation entnommen und mit einer automatischen Kontrollwaage (Abb. 6) verwogen werden. Durch Manipulation der Fülldüsen, z.B. durch Verwendung einer speziellen Düsenplatte am Membranfüller, können gezielt unterfüllte Blisternäpfe erzeugt werden. Dies verbessert wesentlich die Qualität der Kalibrierfaktoren

und ermöglicht die Erzeugung individueller Kalibrieralgorithmen für jeden einzelnen Napf.

Zur Erprobung des Systems wurde Lactose Monohydrat abgefüllt, der typische Trägerstoff in den meisten Inhalationspulvern. Abbildung 7 zeigt die Auswertung einer Testcharge, bei der 48 Blisterstreifen mit je 60 Näpfen (also 2 880 Blisternäpfe) verwogen wurden. Zur Simulation möglicher Unterfüllungen wurden einzelne Fülldüsen bzw. Teilflächen der Filtermembran so manipuliert,

dass auch deutlich unterfüllte Blisternäpfe auftraten. Die Abweichung der Füllmengenberechnung über die Grauwerte von den Daten der Kontrollwaage lag im Bereich von -0,85 mg bis +0,73 mg, entsprechend einer Standardabweichung von 0,24 mg. Bezogen auf 13 mg Füllmenge entspricht dies einer relativen Standardabweichung von 1,8 %. Das Verfahren ist offensichtlich über den gesamten Messbereich hinweg ausreichend genau, um einzelne Blister außerhalb festgelegter Grenzen mit

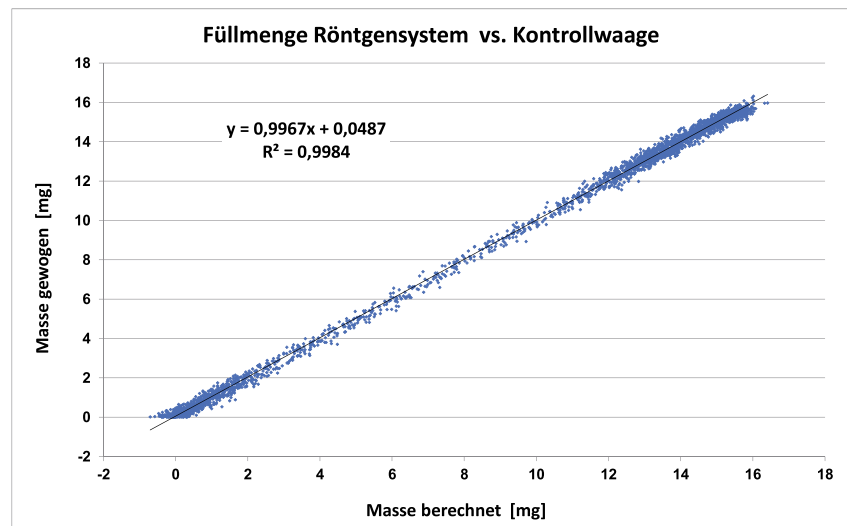


Abbildung 7: Korrelation der Füllmengen mit den berechneten Werten (48 x 60 Blisternäpfe) (Quelle: Harro Höfliger).



Abbildung 8: Maschine zur Herstellung pulverbefüllter Blisterstreifen. 1: Formstation, 2: Membranfüller, 3: Siegelstation, 4: Internationale-Patentklassifikation(IPC)-Röntgenmodul, 5: Längsschneiden, 6: Bedruckung mit Kamerakontrolle, 7: Aufwickeln (Quelle: Harro Höfliger).

einer Unschärfe von $\pm 5-6\%$ zu erkennen.

Wirkstoffhaltige Pulvermischungen eines Kunden mit einer typischen Kombination von Beta-Agonist und Corticosteroid wurden ebenfalls untersucht und zeigten das gleiche Absorptionsverhalten – wie aufgrund der atomaren Zusammensetzung zu erwarten war.

Ausblick

Das Röntgensystem der Blisterstreifen-Maschine (Abb. 8) wird jetzt mit weiteren wirkstoffhaltigen Formulierungen und verschiedenen Folienqualitäten auf seine Leistungsfähigkeit geprüft. Außerdem ist von Interesse, wo die untere Grenze in Bezug auf Blistergeometrie und Dosierung liegt, bei der noch eine sinnvolle Aussage zur Füllmenge getroffen werden

kann. Schließlich wird ein angenehmer Nebenaspekt des Verfahrens genauer betrachtet werden, nämlich die Erkennung von Fremdkörpern bzw. Verunreinigungen im Pulver sowie Beschädigungen der Aluminium-Barrierschicht: In der Vorstudie wurden vereinzelt höhere Abweichungen zwischen den berechneten und den gewogenen Gewichtswerten beobachtet. Ursache war eine Beschädigung der Blisterfolie. Über eine kontinuierliche Überwachung der Grauwerte in den Referenzflächen können solche Defekte erkannt werden.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Jan Rimbach, Xicron GmbH, und Herrn Joachim Fahrian, Harro Höfliger Verpackungsmaschinen GmbH, für ihre

Unterstützung bei der Erstellung dieser Publikation.

Literatur

- [1] The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014
- [2] 2017 Appendix to GINA Report (Global Initiative for Asthma), <http://goldcopd.org/download/390/> (letzter Zugriff März 2017)
- [3] Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), WHO Fact sheet Nov. 2016, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/> (letzter Zugriff März 2017)
- [4] Weigel M, Füllleinrichtung zum volumetrischen Dosieren von Pulver, EP2195244 B1 (2012)
- [5] Borchert S, Bullinger T, Seyfang K, 100 %-Kontrolle – ohne Leistungsverlust, TechnoPharm 5, Nr. 5, 280-284 (2015)
- [6] Frank G, Dosis und Risiko, Kursunterlagen S1598 (Juli 2015), Karlsruher Institut für Technologie, Fortbildungszentrum für Sicherheit und Umwelt
- [7] Uehara K et al., Effect of X-ray exposure on the pharmaceutical quality of drug tablets using X-ray inspection equipment, Drug Dev Ind Pharm 41(6), 953-8 (2015)

ecv

Blow-Fill-Seal Technology

Points to Consider

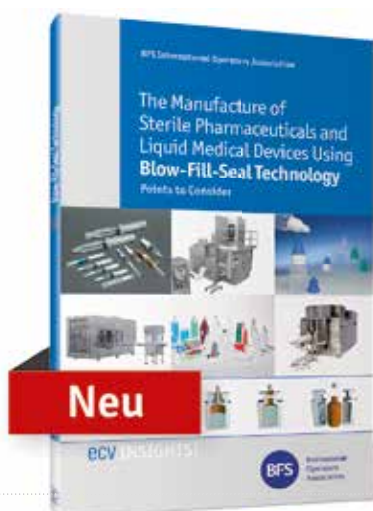
K. Downey, M. Haerer, S. Marguillier, P. Åkerman

ISBN 978-3-87193-440-7

- 19,90 €
- 1. Auflage 2017
- 12 x 18,5 cm, Broschur, 64 Seiten

Zielgruppen

- Pharmazeutische Industrie
- Chemische und Lebensmittel-Industrie
- Kosmetikindustrie
- Zulieferindustrie
- Auftragshersteller (Herstell- und Verarbeitungsbetriebe)
- Maschinen- und Anlagebauer
- Landesbehörden / Überwachungsämter



Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1924 · Fax +49(0)711-6672-1974
eMail svk@svk.de · Webshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse

www.ecv.de

ECV · Editio Cantor Verlag



Leistungsstarke Temperaturkalibratoren nach Ihren Bedürfnissen

Handlich und kompakt in Abmessung und Gewicht. SIKA Kalibratoren erfüllen damit alle Anforderungen, welche häufig wechselnde Einsatzorte oder individuelle Prüfbedingungen mit sich bringen.

Je nach Serie und Modell wählen Sie die gewünschten Eigenschaften: Weite Temperaturbereiche, leistungsstarke Prozessoren, variable Prüflingsaufnahmen, unterschiedliche Stabilitäten.



Weitere Informationen finden Sie unter: www.sika.net

Quality by tradition

www.sika.net