

Kunststoff im Dienste der Medizin

Glittenberg liefert Werkzeuge für lebenswichtiges Medizinprodukt an Celon Pharma

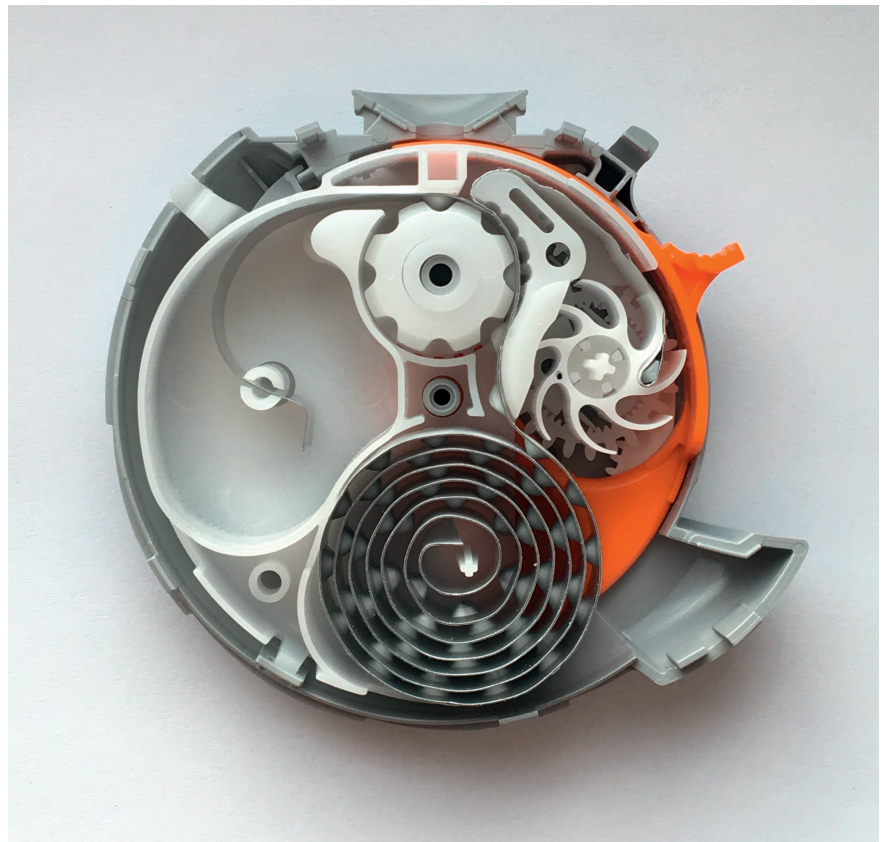
Ein polnisches Pharma-Unternehmen entwickelt eine Inhalationstherapie zur Behandlung von Lungenerkrankungen und das passende Produkt zur Verabreichung des Medikaments gleich dazu. Der Inhalator hat ein komplexes Innenleben und besteht aus 14 Bauteilen. Um diese in der geforderten Präzision herstellen zu können, schließt Celon Pharma eine Partnerschaft mit dem Formenbau Glittenberg und dessen Heißkanalschwester Witosą.

Nahzu losgelöst von der Entwicklung in anderen Industriebereichen ist die Medizintechnik auch weiterhin eine stark wachsende Branche mit großer Innovationskraft. Vielfältige neue Produkte mit neuen Werkstofftypen bieten besonders für die Spritzgießtechnik ein breites Anwendungsfeld mit weitreichenden Möglichkeiten. Wer hier mitspielen will, sieht sich jedoch großen Herausforderungen gegenüber, nicht nur in Bezug auf Qualität, Entwicklungskompetenz und Kosteneffizienz. Insbesondere müssen auch die in dieser Branche geltenden Vorgaben und Regularien beherrscht werden.

Im Vergleich zu anderen Branchen sind die Qualitätsanforderungen hoch und die Dokumentationspflichten besonders umfangreich. Verpflichtend ist eine Fertigung gemäß GMP-Richtlinie (Good Manufacturing Practice). Diese verlangt eine permanente Überwachung und Einhaltung der Hygienevorschriften und eine lückenlose Dokumentation sämtlicher Prozessdaten über viele Jahre hinweg. Ein Einstieg als Zulieferer in die Medizintechnikbranche ist deshalb schwierig und mit einem hohen Aufwand verbunden.

Entwicklung eines Inhalators für einen Enzymhemmer

Die Celon Pharma S.A. ist ein noch junges Pharma-Unternehmen mit Sitz in Kielpin/Polen. Es wurde im Jahr 2002 von Marciej Wiecezorek gegründet. Inzwischen beschäftigt das Unternehmen 400 Mitarbeiter in Polen, darunter 70 Wissenschaftler, und vertreibt Medikamente in über 50 Ländern. Seine große Stärke sind die



Für seinen komplexen Funktionsmechanismus benötigt der Inhalator 14 Bauteile

(© Witosą)

eigenen Forschungs- und Entwicklungskapazitäten. Celon verfügt über zwei voll ausgestattete Labors, in denen neuartige pharmazeutische Produkte zur Behandlung von Krebs, neurologischen Erkrankungen, Diabetes und andere Stoffwechselstörungen entwickelt werden. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Entwicklung, Herstellung und dem Vertrieb spezialisierter Generika.

Celons Produktionsstätten, unweit von Warschau gelegen, verfügen über die erforderliche GMP-Zulassung. Aufgrund dieses Zertifikats ist es dem Unternehmen möglich, Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln und deren Vermarktung in allen EU-Ländern zu erhalten. Geltende Qualitätsstandards für die Herstellung werden dadurch garantiert.

Im Rahmen des EU-Förderprogramms „Europäischer Fonds für regionale Entwicklung“ hat Celon Pharma 2014 das Projekt PIKCell ins Leben gerufen. Ziel des Projekts ist es, einen Enzymhemmer, den sogenannten PI3K-Inhibitor, mit dem verschiedene Krebsarten therapiert werden, auch zur Behandlung von Lungenerkrankungen wie Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease) einzusetzen. Der Verabreichungsweg für dieses Arzneimittel sollte die Inhalation sein.

Anspruchsvolle Mechanik mit 14 ineinandergreifenden Bauteilen

Celon Pharma stand nun vor der Aufgabe, einen voll funktionsfähigen Diskus-Inhalator (**Titelbild**) zu entwickeln und in Serie zu bringen. Dabei hatte der Kunde von vornherein festgeschrieben, dass alle Teile für den Inhalator mit höchster Präzision gefertigt werden müssen, um eine absolut zuverlässige Funktionsfähigkeit gewährleisten zu können. Abweichungen von den geforderten Maßen mit Toleranzen im Bereich von lediglich $\pm 0,02$ mm an den einzelnen Bauteilen sind nicht zulässig, weil sonst die Funktion beeinträchtigt würde.

So muss beim Betätigen des Inhalators der Blister exakt bis zum nächsten Medikamentenreservoir transportiert, geöffnet, das verbrauchte Transportband aufgewickelt und das ungebrauchte gespeichert werden. Das Medikament muss sodann bereits durch einen geringen Unterdruck, wie er beim Einatmen eines klei-



Bild 2. Artur Wieczorek (rechts), Projektleiter bei Celon Pharma, hier zusammen mit Ravan Graubner, Vertriebsleiter international bei Witoska Heißkanaltechnik (© Witoska)

nen Kindes entsteht, vollständig aus dem geöffneten Blister gezogen und durch das Mundstück transportiert werden. Andererseits darf bei diesem Handling während der Benutzung des Inhalators das Medikament nicht bereits vor der Inhalation aus dem Reservoir des Blisters fallen.

Bei dieser komplexen Mechanik greifen insgesamt 14 Bauteile ineinander, um den Inhalator in die gewünschte Funktion zu bringen. Dabei ist ein reibungsloses Funktionieren aller beweglichen Bauteile Voraussetzung – Ausfälle oder Verunreinigungen etwa durch Materialabrieb sind nicht erlaubt.

„Die geforderte Präzision für das exakte Zusammenspiel aller Teile des Inhalators, die auch über eine geplante Serienstückzahl von 400 Millionen Einheiten pro Jahr konstant bleiben muss, war nur ein Maßstab, den wir bei der Auswahl eines geeigneten Werkzeugbauers und Heißkanalherstellers angelegt haben“, so Artur Wieczorek, Projektleiter bei Celon Pharma. Auch die vollautomatische Montage und Bestückung der Inhalatoren im Reinraum (**Bild 1**) dürfe die Produktqualität nicht beeinflussen.

Enger Zeitrahmen

Höchste einheitliche Qualitäts- und Hygienestandards, basierend auf validierten Prozessen und einem zertifizierten QM-System, waren eine weitere Grundlage. Hinzu kamen die in der Medizintechnik

herrschenden Regularien wie z.B. die GMP-Anforderungen, die vorschreiben, Risikobetrachtungen für die Spritzgießwerkzeuge durchzuführen und exakt zu dokumentieren. Das heißt, im Wege von Qualifizierungen und Prozessvalidierungen müssen entsprechende Nachweise für die Prozessfähigkeit erstellt und dokumentiert werden.

Mit diesem Anspruch ging Celon Pharma in Polen und Deutschland auf die Suche nach einem geeigneten Partner und trat dann an die Firmengruppe Glittenberg heran. Dazu Artur Wieczorek (**Bild 2**): „Das Thema Kunststoff-Spritzgießen war für uns völlig neu. Wir hatten einen Inhalator in der Hand und brauchten innerhalb kürzester Zeit davon Millionen. Von daher waren kurze Kommunikationswege in dieser Phase für uns sehr wichtig. Wir brauchten einen professionellen Partner, der unser Anliegen sofort umsetzen und alles – Design, Werkzeuge, Heißkanalsysteme – aus einer Hand anbieten konnte.“

Der zeitliche Rahmen war bei diesem Projekt sehr eng gesteckt: 14 Spritzgießwerkzeuge inklusive der Heißkanalsysteme mussten – ausgehend vom Artikel – in weniger als einem Jahr fertiggestellt werden. Hinzu kamen die hohen Qualitätsanforderungen an die Werkzeugoberflächen, die insbesondere der US-Markt fordert. „Da wir in der Medizintechnikbranche zu Hause sind, sahen wir von Anfang an den enormen Aufwand, den »



Bild 1. Die Inhalatoren werden vollautomatisch im Reinraum montiert (© Witoska)



Bild 3. Bei Celon Pharma werden zumeist Düsen des Typs DT-16 mit offener Düsenspitze oder mit Nadelverschluss zum Einsatz gebracht. Diese Baureihe eignet sich besonders für Produkte mit kleinen Schussgewichten und Werkzeuge mit hoher Kavitätenzahl (© Witos)

wir in die Planung der Werkzeuge stecken mussten, um die vorgegebenen Richtlinien der Branche erfüllen zu können“, so Torsten Glittenberg, Geschäftsführer der Firmengruppe Glittenberg.

Zehnte Designschleife durchlaufen

Aufbauend auf den Produktspezifikationen und dem Pflichtenheft des Kunden wurde ein Lastenheft erstellt, in dem insbesondere Details zur Reinraumtauglichkeit der Spritzgießwerkzeuge und Heißkanalsysteme festgelegt sind. Hierbei ging es unter anderem um die Auswahl der geeigneten korrosionsfreien Materialien für die Werkzeuge und Heißkanäle. Aber auch Wartungs- und Inspektionspläne sowie Vorgaben für die reinraumtaugliche Reinigung, Schmierung und Lagerung der Werkzeuge wurden erstellt.

Trotz der großen Hürden wurden alle Zeitvorgaben eingehalten und zum Teil sogar unterboten. „Das Design des Artikels und die Dokumentationen wurden von Glittenberg sehr gut vorbereitet“, so Wiczorek. Und so konnten noch im selben Jahr die ersten Teile mit den neuen Werkzeugen gefertigt werden. Diese wurden in mehreren Designschleifen optimiert und an die geforderten strengen Artikelgeometrien angepasst.

Die ersten Inhalatoren waren für den US-Markt vorgesehen. 2016 startete dann die Produktion für den gesamten europäischen Markt mit einer Menge von an-

fangs einer Million Stück. Inzwischen hat der Inhalator die zehnte Designschleife durchlaufen. „Wir sind mit den Anforderungen des Marktes gewachsen. Glittenberg war immer offen, wenn Hilfe nötig war, und bereit für Anpassungen. Die gewünschten Änderungen wurden völlig unkompliziert umgesetzt“, beurteilt Projektleiter Wiczorek die Zusammenarbeit mit seinem Werkzeuglieferanten.

Mittlerweile hat Glittenberg 35 Spritzgießwerkzeuge, bestückt mit Heißkanalsystemen und über 300 Heißkanaldüsen von Witos (Bild 3), an Celon Pharma geliefert. Unter Reinraumbedingungen werden auf 16 Spritzgießmaschinen die Bauteile für ca. 12 Millionen Inhalatoren pro Jahr gespritzt, anschließend vollautomatisch zusammengesetzt, mit Blistern versehen und geprüft.

Die nächsten Forschungsprogramme laufen bereits

Gegenwärtig laufen bei Celon Pharma zwölf Programme zur Entwicklung von Arzneimitteln, die von der Europäischen Union gefördert werden. Spezielles Forschungsgebiet ist dabei die Verabreichung der Medikamente durch Inhalation. Beispielsweise zielt ein Programm mit dem Namen „Disc“ darauf ab, diesen Verabreichungsweg zur Behandlung von Depressionen zu entwickeln und für ein bereits bekanntes Anästhetikum anzuwenden. Während heute verfügbare Depressionsbehandlungen erst nach einigen Wochen regelmäßiger Medikation therapeutische Wirkung zeigen, konnte in mehreren klinischen Studien eine unmittelbare und langfristige antidepressive Wirkung des Anästhetikums nachgewiesen werden. Patienten sollen zukünftig dank der in die Entwicklung eingeflossenen Erfahrungen von Celon Pharma das Medikament selbst einnehmen und die verabreichte Dosis kontrollieren können.

Aufgrund dieser absehbaren enormen Steigerung der Bedarfszahlen in der Größenordnung von 400 Millionen Stück pro Jahr plant Celon Pharma inzwischen den Einsatz weiterer Multi-Kavitäten-Werkzeuge für sehr schnelle Zyklen. Torsten Glittenberg ist zuversichtlich, dass „es uns gelingt, auch in diesem Fall alle in der Medizintechnikbranche geltenden Anforderungen zu erfüllen. Auch wenn das mitunter sehr komplex ist.“ ■

Der Autor

Ravan Graubner ist bei der Witos GmbH Heißkanalsysteme, Frankenberg, als Sales Manager international tätig.

Im Profil

Die im nordhessischen Frankenberg ansässige Firmengruppe **Glittenberg** wurde 1990 gegründet. Sie besteht aus den Firmen Formenbau Glittenberg, Kunststofftechnik Glittenberg und Witos Heißkanalsysteme. Die Firmengruppe beschäftigt inzwischen über 150 Mitarbeiter und ist mit ihren Produkten weltweit vertreten.

➤ www.glittenberg-gmbh.de

Service

Digitalversion

➤ Das Literaturverzeichnis und ein PDF des Artikels finden Sie unter www.kunststoffe.de/2019-11

English Version

➤ Read the English version of the article in our magazine *Kunststoffe international* or at www.kunststoffe-international.com