



Qualitätssicherung bei flüssigen Arzneimitteln

Fünf-Punkte-Plan zur Inspektion pharmazeutischer Produktionsprozesse

Der Markt für flüssige Pharmazeutika wächst. Impfstoffe zur Bekämpfung der Covid-19-Pandemie sowie Biopharmazeutika in der Krebstherapie sind wesentliche Treiber dieser Entwicklung – und stellen besondere Herausforderungen an Produktinspektionslösungen.

Miriam Krechlok

Über neun Milliarden Impfungen gegen das Corona-Virus (Stand: Anfang Januar 2022) wurden bisher weltweit verabreicht. Zum Vergleich: Vor der Covid-19-Pandemie belief sich die weltweite Produktion von Impfstoffen gegen Tetanus, Masern sowie zahlreiche weitere Krankheiten auf gut fünf Milliarden Impfdosen jährlich. In Rekordzeit gelangen die Entwicklung der Covid-19-Vakzine und der Aufbau einer outputstarken Produktionsinfrastruktur.

Jeder Tropfen zählt!

In der Bekämpfung der Pandemie gilt im wahrsten Sinne des Wortes: Jeder Tropfen zählt! erinnert sei nur an die Empfehlungen der EMA, unter welchen Auflagen das Aufziehen einer sechsten Dosis aus Biontech/Pfizer-Impfstofffläschchen zulässig ist.

Wie können Produktinspektionslösungen – über die Thematik der Vakzine hinaus – im Marktsegment der flüssigen Pharmazeutika zur Optimierung der Qualitätssicherung bei Pharmaherstellern, CDMOs (Contract

Development and Manufacturing Organizations) und Lohnverpackern beitragen?

Hier sind im Wesentlichen fünf Schlüsselbereiche entlang des Verpackungsprozesses zu nennen:

- hochpräzise Füllstandskontrollen, welche die automatisierten Abfüllprozesse unterstützen;
- Vollständigkeitsprüfungen, welche die Produktvollständigkeit (z. B. ob alle Packungsbeilagen enthalten sind) verifizieren;

- eine auf die besonderen Anforderungen kleiner Fläschchen und Ampullen ausgerichtete Serialisierung;
- Aggregationsoptionen zur Optimierung des Supply-Chain-Managements und die Belieferung von Märkten, in denen eine solche bereits vorgeschrieben ist;
- Softwareoptionen zur Produktinspektion, welche die Qualitätssicherung anwendungskonform unterstützen.

Füllstandskontrollen

Klassische Kernaufgabe der Füllstandskontrolle mittels Kontrollwaage ist das Vermeiden von Unterfüllungen sowie unnötiger Produktverluste durch Überfüllungen. Flüssige Pharmazeutika stellen hierbei besonders hohe technologische Anforderungen an die Wägegenauigkeit: Viele Produkte werden in kleinen Fläschchen und Ampullen abgefüllt, bei denen – insbesondere bei Glasbehältnissen – bereits die Tara-Schwankungen der einzelnen Fläschchen und Ampullen erheblichen Einfluss auf das Wägergebnis haben: So sind selbst bei hochwertigen Glasqualitäten innerhalb einer Charge Gewichts- und damit Tara-Schwankungen – u. a. verursacht durch variierende Glasstärken der Wände, der Krone sowie des Gewindes – von bis zu zwanzig Prozent anzutreffen.

Für eine präzise, auf die Vermeidung unnötiger und somit teurer Überfüllungen ausgerichtete Füllstandskontrolle der einzelnen Behältnisse ist daher ein statisch-dynamisches Kontrollwägen, welches die Tara-Werte jedes einzelnen Fläschchens erfasst, unerlässlich. Des Weiteren erfordern die Glasgefäße eine möglichst sensible und schonende Produkthandhabung beim Transport in der Produktions- und Verpackungslinie, um das Risiko von Glasbrüchen und damit verbundener reinigungs- und kostenintensiver Produktionsunterbrechungen bestmöglich zu minimieren.

Mettler-Toledo empfiehlt für Füllstandskontrollen flüssiger Pharmazeutika die Verwendung von Kontrollwaagen mit FlashCell EMFR-Wägezellentechnologie. Diese liefern eine bis zu viermal niedrigere Standardabweichung im Vergleich zu Vorgängermodellen. Auch die vorrangig für Liquid-Anwendungen konzipierte Kontrollwaage StarWeigh ermöglicht die parallele Nutzung von bis zu vier Wägezellen und erreicht dabei eine Wägegenauigkeit von

+/-5mg bei einem Produktionsdurchsatz von bis zu 300 pps. Das Tara-Gewicht jedes Gefäßes wird einzeln erfasst. Hersteller sowie CDMOs bekommen somit die Problematik der Tara-Schwankungen zuverlässig in Griff.

Die StarWeigh Kontrollwaage wird dabei inline über dem durchgängigen Transportband integriert. Somit ist für eine nachträgliche Integration der Kontrollwaage kein aufwändiger Umbau der bereits bestehenden Produktionslinie erforderlich. Auf Form und Durchmesser maßgeschneidert angepasste Sternräder nehmen die Behältnisse für die Füllstandskontrolle schonend auf und führen sie nach dem Wägeprozess auf das Transportband zurück. Die Integration der Kontrollwaage erfordert somit keine für einen stabilen Produkttransport sensiblen Bandübergänge.

Vollständigkeitsprüfungen

Ist der erforderliche Beipackzettel enthalten? Sind alle Vials, Ampullen oder Fläschchen vorhanden? Abweichungen vom Normgewicht sind ein klassischer Indikator, um zuverlässig Prüfungen auf Vollständigkeit sowie weiterer Parameter zur Produktkonformität mittels Kontrollwägen

vorzunehmen. Der Gewichtsunterschied zwischen einer Verpackung mit Packungsbeilage und einer Packung ohne Beilage kann sehr gering sein. Es benötigt daher hochpräziser Wägetechnik, die auch bei hohen Durchsatzraten bereits geringfügige Gewichtsschwankungen erkennt.

Der Einsatz von Kontrollwaagen für Vollständigkeitsprüfungen empfiehlt sich für Pharmahersteller, CDMOs und Lohnverpacker gemäß GMP-Praxis. Bei der Wahl des am besten geeigneten Systems und dessen Implementierung gilt es neben der Wägegenauigkeit zahlreiche weitere Faktoren zu beachten: Wie schnell und einfach lassen sich Produktwechsel realisieren? Wie umfangreich und gut sind die Funktionen und Vorrichtungen zur Erkennung und Vermeidung von Produktionsunterbrechungen? Integrierte Funktionen wie eine Erkennung von Schräglagen oder offener Laschen bei Sekundärverpackungen helfen, Unterbrechungen auf ein zeitliches Minimum zu senken. Abschließbare und passwortgeschützte Abwurfbehälter zum Schutz vor unbefugtem Zugriff, ergänzt um eine Warnvorrichtung bei vollem Füllstand, empfehlen sich als Standard. Gleiches gilt für eine Abwurfkontrolle, welche Produkte mit zu geringem Gewicht sicher ausschleust. Des Weiteren sind insbesondere mit lokalen Audit Trails vorgenommene Parameteränderungen detailliert gemäß FDA 21 CFR Part 11 zu dokumentieren.

Serialisierung

Für Pharmahersteller, CDMOs und Lohnverpacker gilt es, vor Auslieferung der Pharmazeutika die Produkt- und Serialisierungscodes auf der Verpackung anzubringen und deren Korrektheit und Lesbarkeit zu verifizieren. Sind alle maschinenlesbaren Codes korrekt und maschinenlesbar angebracht? Sind die Etiketten fehlerfrei oder weisen sie etwaige Qualitäts- und Druckmängel (z. B. Verschmierungen, schräg angebrachte Etiketten und/oder Aufdrucke) auf?

Runde, unausgerichtete Behältnisse wie Fläschchen und Ampullen, wie sie bei flüssigen Pharmazeutika häufig Verwendung finden, erfordern hierfür eine 360-Grad-Bilderfassung des Produkts, um optimale Ergebnisse zu erzielen. Eine weitere Herausforderung für das Anbringen der Etiketten und Codes sowie deren Verifizierung markieren dabei die teils stark >>>



Bild 1. Die Mettler-Toledo Kontrollwaage StarWeigh bietet eine laborgenaue Füllstandskontrolle von flüssigen Arzneimitteln in leichten, zerbrechlichen Glas- oder Kunststoffbehältnissen. © Mettler Toledo

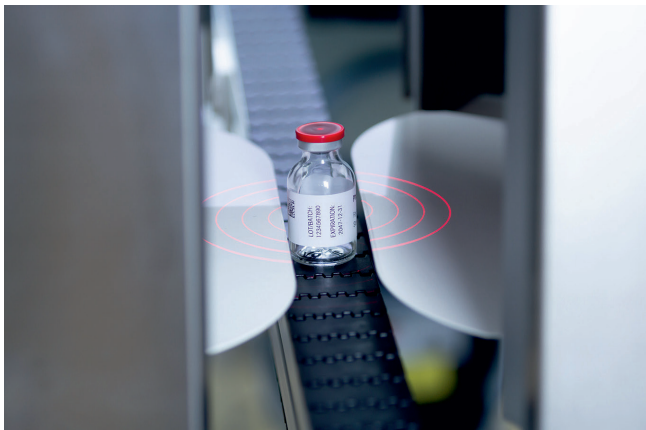


Bild 2. Das Mettler-Toledo System T63 Integrated 360° erhöht die Prozesssicherheit, indem es das Etikett nach der Platzierung auf dem Produkt serialisiert, anstatt die traditionelle „Label on-Web“-Methode zu nutzen. Das System verifiziert und erfasst die Serialisierungsdaten, prüft die Druckqualität der Etiketten und verifiziert deren korrekte Anbringung. © Mettler Toledo



Bild 3. Das Mettler-Toledo System T65 Integrated 360° Aggregation überprüft und aggregiert mittels 360°-Inspektion alle serialisierten Primärprodukte vor dem Befüllen der Sekundärverpackungen. Zusätzliche Prozessschritte wie die Überprüfung von an Boden oder Deckel angebrachten Helper Codes sind somit nicht erforderlich. © Mettler Toledo

variierenden Produktabmessungen (z. B. Höhe und Durchmesser der Behältnisse), die es technisch abzubilden gilt – dies insbesondere unter der Vorgabe möglichst kurzer Umrüstzeiten. Je nach Kundenanwendung empfiehlt sich das Anbringen von vorgedruckten Etiketten mit verifizierten Codes oder deren direktes Aufdrucken auf die Verpackung. So unterstützt Mettler-Toledo sowohl eine Inline-Serialisierung direkt auf den Fläschchen als auch auf der Sekundärverpackung.

Aggregation

Die Aggregation der auf Einzelprodukt-Ebene serialisierten Pharmazeutika auf höherer Verpackungsebene verbessert die Transparenz und Verfolgbarkeit der Produkte in der Lieferkette und vereinfacht damit eine

Optimierung des Supply-Chain-Managements. Darüber hinaus gewinnt – nachdem die Serialisierung verschreibungspflichtiger Arzneimittel sich global als Standard für mehr Patientensicherheit und Schutz vor Fälschungen etabliert hat – die Diskussion um eine verpflichtende Aggregation auf höherer Verpackungsebene in vielen Ländern und Wirtschaftsregionen an Dynamik oder ist verabschiedet bzw. bereits in Kraft.

Die Aggregation serialisierter, in runden Behältnissen wie kleinen Fläschchen und Ampullen abgefüllten Pharmazeutika stellt dabei besondere technische Anforderungen an die Produktinspektion. Die verwendeten Systeme sollten in der Lage sein, die Aggregation für ein in Höhe und Durchmesser möglichst breites Spektrum an runden Behältnissen abzubilden. Die Verifizierung der DataMatrix-Codes erfolgt je nach Anwendung und erforderlicher Flexibilität der Konfiguration über den Prüfkopf mittels Flüssiglinse oder Festbrennweite. Mit Systemen, die sich problemlos in bereits bestehende Anlagen integrieren lassen, vermeiden Hersteller, CDMOs und Lohnverpacker dabei kostenintensive Eingriffe in ihre Verpackungslinie und können dennoch eine Aggregationslösung implementieren. Wichtig darüber hinaus für eine einfache OEM-Integration: ein nahtloser Handshake und Signalaustausch mit den bereits vorhandenen Systemen. Falls es die Applikation erfordert, sollte die Aggregationslösung des Weiteren die Verifizierung zusätzlicher, zumeist an der Oberseite angebrachter Helper Codes unterstützen.

Softwarelösungen

Leistungsstarke Softwarelösungen für die implementierten Produktinspektionstechnologien tragen dazu bei, das Risiko von Produktionsausfällen und Rückrufen zu minimieren, die Gesamtbetriebskosten zu senken sowie die Transparenz in den Produktions-, Verpackungs- und Vertriebsprozessen zu erhöhen. Hierbei empfiehlt es sich, die von den einzelnen Produktinspektionssystemen bereitgestellten Daten in einen 360°-Blick zu überführen, um Liniensteuerung und Gesamtanlagenproduktivität über die Grenzen der Einzelgeräte hinaus optimieren zu können. Entsprechende Lösungen sollten zusätzlich über Predictive Maintenance-Funktionalitäten verfügen, um geplante Stillstandzeiten gezielt für Wartungs- und Instandhaltungsmaßnahmen nutzbar zu machen.

Serialisierung und Aggregation erfordern für die Prozessüberwachung in Echtzeit eine zuverlässige Anbindung an die Bestandssysteme – sowohl mit Blick auf das Monitoring des Produktinspektionsprozesses als auch mit Blick auf Zugriffsberechtigungen für Mitarbeiter sowie deren Protokollierung. Hierbei ist ein flexibler und einfacher Datenaustausch – auch standortübergreifend mit Tools wie etwa dem Mettler-Toledo PCE Site Manager – über den gesamten Serialisierungs- und Aggregationsprozess zu gewährleisten. Generell gilt dabei für Neuinvestitionen in Produktinspektionstechnologien: Der Datenaustausch sollte über Industriestand-

INFORMATION & SERVICE

AUTORIN

Miriam Krechlok ist Marketing Managerin bei Mettler-Toledo.

UNTERNEHMEN

Das Unternehmen Mettler-Toledo bietet Präzisionsinstrumente und messtechnische Dienstleistungen für zahlreiche Anwendungen in den Bereichen Forschung und Entwicklung, Qualitätskontrolle, Produktion, Logistik und Einzelhandel.

KONTAKT

Mettler-Toledo Garvens GmbH
T 05121 9330
www.mt.com/pi

dardprotokolle und Softwarearchitekturen wie OPC UA, PackML und Fieldbus erfolgen, um Industrie-4.0-Prinzipien sowie eine zukunftssichere Maschine-zu-Maschine-Kommunikation unterstützen zu können.

Fazit

Leistungs- und kapazitätsstarke Produktinspektionssysteme sind für ein effektives Qualitätssicherungsprogramm bei der Herstellung und Verpackung flüssiger Pharmazeutika unabdingbar. Zu erwähnen sind hier vor allem Kontrollwaagen und optische Inspektionssysteme sowie Lösun-

gen zur Track & Trace-Unterstützung. Die Produktinspektion trägt dazu bei, dass die Herstellung flüssiger Arzneimittel sicher, vollständig, nachvollziehbar und konform mit allen Vorschriften erfolgt. Sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Schaffung und Aufrechterhaltung einer transparenten und vernetzten digitalen Lieferkette. Entscheidend ist, dass die Produktinspektionssysteme die Hersteller dabei unterstützen, ihre Produktivitäts- und Rentabilitätsziele zu erreichen, indem sie dafür sorgen, dass die Produktionslinien mit der erforderlichen Geschwindigkeit und minimalen Ausfallzeiten laufen. ■

Modularer Rahmen zum Messen kleiner Serien

Der neue Messrahmen von AESUB bringt Bauteile für die optische Messung in Position. Mit dem modularen Vorrichtung-Set werden Referenzrahmen wahlweise mit einem Durchmesser von 200 Millimeter oder 300 Millimeter erstellt. Alle Elemente sind kompakt in einem Koffer untergebracht und somit für den mobilen Einsatz geeignet.

Die Rahmenkomponenten werden additiv gefertigt. Dadurch sind Steck- und Schraubverbindungen direkt integriert, so dass der Rahmen ohne zusätzliches Werkzeug zusammengebaut werden kann. Da das verwendete Material bereits schwarz ist, entfallen chemische Nachbearbeitungen durch Einfärben wie bzw. Eloxieren.

Gelenkarme mit Spannern halten die Bauteile innerhalb des schwarzen Rahmens, so dass diese aus allen Perspektiven gescannt werden können. Die zum Scannen notwendigen Referenzpunkte werden nicht auf dem zu scannenden Bauteil, sondern direkt auf dem Rahmen platziert. Das spart insbesondere beim wiederholten Messen baugleicher Objekte, wie Klein- bzw. Vor-

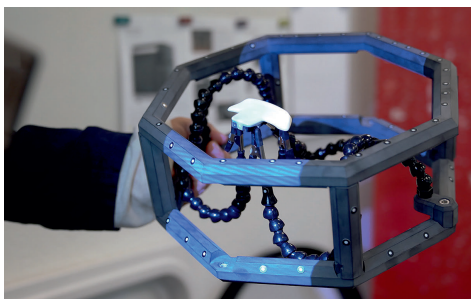
serien, viel Zeit. Aber auch bei Einzelmessungen von Teilen, die Innen- und Außenhaut-Scans erfordern, erleichtert der Rahmen den Messprozess. Ohne den Referenzrahmen müssten solche Bauteile mit vielen Referenzpunkten beklebt werden, damit übergreifende Punkte (Common Reference Points) von allen Seiten sichtbar sind.

Der modulare Rahmen wird an die Größe (Höhe und Breite bzw. Durchmesser) des Messobjektes angepasst. Dadurch wird der optimale Abstand der Messpunkte zum Messobjekt jederzeit eingehalten. Alternative, individuelle Rahmenstrukturen können auf Anfrage designed und gefertigt werden.

Einsatz mit handgeführten Scanner

Der Rahmen besteht aus Luft- und Raumfahrtmaterial und wiegt dadurch gut 50 Prozent weniger als herkömmlich gefertigte Aluminium-Vorrichtungen. Bei einem Durchmesser von 200 Millimeter wiegt der Rahmen lediglich 500 Gramm. Durch das geringe Gewicht kann die Vorrichtung in die Hand genommen und mit einem handgeführten Scanner in der anderen Hand frei/frei gemessen werden. Neben den standardisierten Rahmengrößen von 200 und 300 Millimeter sind optional auch Rahmen von bis zu 900 Millimeter möglich. ■

www.aesub.de



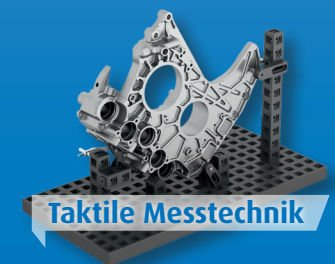
Der Referenzrahmen mit einem Durchmesser von 300 Millimetern und einer Aufbauhöhe von 100 Millimetern wiegt nur ca. 500 Gramm und bietet sich somit für Messungen mit einem handgeführten Scanner an. ©AESUB



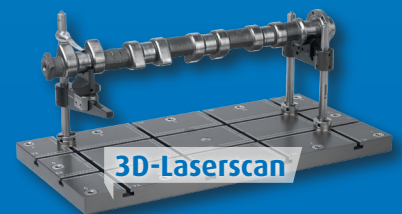
Ihr Partner für modulare Spannsysteme



Optische Messtechnik



Taktile Messtechnik



3D-Laserscan



Oberfläche + Kontur



Computertomographie



Machine Vision