

Techno Pharm

MAKING SCIENCE WORK

APV – Arbeitsgemeinschaft für
Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.



04 · 2012

Silikonisierung von Spritzen

Trends, Analysen, Methoden

Fälschungssicherer DataMatrix-Code

Weiterhin eine Vision oder bald Standard?

Semiautomatisches aseptisches Füllen

Hochaktive Substanzen in Fertigspritzen und Flaschen einbringen

NIR- Beispiele zeigen das Potenzial

Online-Prozesskontrolle mit der Nahinfrarot-Spektroskopie

Partikelgrößenanalytik für Nanopartikel

Kombinierte Messmethoden erbringen die besten Ergebnisse

ACHEMA 2012

Volle Auftragsbücher für Pharma-Zulieferer

26 3

TERMINE 236

FOKUS VERPACKUNG

Reuter, Bruno; Petersen, Claudia 238
Die Silikonisierung von Spritzen
Trends, Methoden, Analyseverfahren

Wesch, Martin 246
Elektronische Kennzeichnung für
Pharmaverpackungen

Völcker, Thomas 250
Serialisierung und digitale
Authentifizierung von Arzneimitteln
Der fälschungssichere DataMatrix-Code – eine
Vision?

PROZESSTECHNIK

Caesar, Thomas 254
Leistungsprüfung von Luftfiltern: Normen
und Richtlinien für das 21. Jahrhundert

Bässler, Hans-Jürgen; Lehmann, Frank 260
Semiautomatisches aseptisches Füllen
Aktive pharmazeutische Substanzen in Fertig-
spritzen und Flaschen unter Isolatorbedingungen
im Technikumsmaßstab füllen

Bienert, Roland; Grimm, Christian; Höhse, Marek 266
Ein prozessanalytisches Resümee
Online-Prozesskontrolle mit der Nahinfrarot-
Spektroskopie

AUTOMATION

Reis, C.; Brode, T.; Laske, C.; Traube, A.;
Cartlidge, D.; Hayes, T.; Behr, L. 274
Neues Produktionsverfahren
Test an synthetischen Wundaufgaben mit
mikroverkapseltem Antibiotikum

ANALYTIK

Keck, Cornelia M. 279
Partikelgrößenanalytik für Nanopartikel
Ein Kinderspiel oder doch eine verflixte Kiste?

MESSE

ACHEMA 2012 – Eine Retrospektive 288

PRODUKTE 302

IMPRESSUM 304

APVnews

Nachrichten und Mitteilungen von der Arbeitsgemeinschaft für
Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.
(Ausgabe 04/12, nach S. 304)

Beiratsgremium

Prof. Dr. Jürgen Hannemann, Biberach · Dr. Udo Janske, Darmstadt · Prof. Dr. Gerd Kutz, Detmold · Heinz Kudernatsch, Nürnberg · Hans Ulrich Petereit, Darmstadt · Dr. Elke Sternberger-Rützel, Freiberg a.N. · Dr. Mike Schäfers, Eschweiler · Prof. Dr. Hartwig Steckel, Kiel · Dr. Frank Stieneker, Mainz · Roland Szymoniak, Frankfurt am Main · Dr. Jochen Thies, Warendorf · Dipl. Ing. Frank Wilde, Stuttgart · Prof. Dr. Ing. Dominik Rabus, Denkendorf · Dipl. Ing. Frank Lehmann, Allschwil (Schweiz)

Die Silikonisierung von Spritzen

Trends, Methoden, Analyseverfahren

Bruno Reuter, Claudia Petersen • Gerresheimer Bünde GmbH, Bünde

Korrespondenz: Claudia Petersen, Gerresheimer Bünde GmbH, 32257 Bünde, Erich-Martens-Str. 26-32;
e-mail: c.petersen@gerresheimer.com

Zusammenfassung

Ready-to-Fill, d.h. sterile vorfüllbare Glasspritzen, werden durch den Primärpackmittelhersteller gewaschen, silikonisiert, verpackt und sterilisiert. Diese Spritzensysteme können somit ohne weitere Behandlungsschritte durch den Pharmazeuten zur Abfüllung eingesetzt werden. Heutzutage werden hauptsächlich vorfüllbare Glasspritzensysteme in Ready-to-Fill-Qualität gefertigt und dieser Trend setzt sich auch in der Zukunft fort. Bei der Fertigung von sterilen vorfüllbaren Glasspritzen ist die optimale Silikonisierung des Spritzenkörpers von großer Bedeutung. Das Zusammenspiel von Glaskörper- und Kolbenstopfensilikonisierung ist ausschlaggebend für die Funktionalität des gesamten Systems. Sowohl eine unzureichende als auch eine übermäßige Silikonisierung können hierbei Probleme hervorrufen. Für Glasspritzen kann durch den Einsatz moderner Technologien eine hohe Gleichmäßigkeit der Silikonölverteilung bei verringerten Mengen erreicht werden. Eine weitere Möglichkeit zur Minimierung der freien Silikonölmenge in einer Spritze ist das thermische Fixieren des Silikonöls auf der Glasoberfläche, die sogenannte Einbrennsilikonisierung. Silikonölfreie oder silikonölarme vorfüllbare Spritzensysteme auf Kunststoffbasis sind eine relativ neue Option. In Entwicklung befinden sich zudem Gleitfähigkeitsbeschichtungen für Spritzen, welche nicht auf Silikonöl basieren.

Einleitung

Für die Verpackung von Injektabilia werden fast ausschließlich Primärverpackungen verwendet, die aus einem Glasbehälter (Karpulen, Spritzen, Fläschchen) und einem elastomeren Verschluss bestehen. Eine Ausnahme bilden hier die Ampullen.

Elastomere haben die Eigenschaft, von Natur aus leicht klebrig zu sein. Alle Elastomerverschlüsse (Kolbenstopfen, Injektions- oder Lyophilisationsstopfen) werden daher silikonisiert. Durch die Silikonisierung wird vermieden, dass die Stopfen aneinander kleben und die Verarbeitung der Artikel auf den Abfülllinien vereinfacht. Zum Beispiel werden beim Einsetzen der Stopfen die Mon-

tagekräfte minimiert. Die Silikonisierung ist somit unerlässlich für deren Prozessfähigkeit.

Glasbehälter werden ebenfalls silikonisiert. Bei Fläschchen und Ampullen ist dies seltener der Fall. Hier dient die Silikonisierung als Barrierebeschichtung zwischen Glas und Arzneimittelformulierung. Die Adsorption von Formulierungsbestandteilen an der Glasoberfläche wird unterbunden. Die hydrophobe Deaktivierung der Oberflächen führt zudem zu einer besseren Entleerbarkeit der Behälter.

Bei vorfüllbaren Spritzen und Karpulen dient die Silikonisierung einem weiteren Zweck. Sie ist unerlässlich, um das Gleiten des Kolbens im Spritzen- oder Karpulenkörper zu ermög-

lichen. Eine alleinige Silikonisierung des Kolbenstopfens wäre hierfür nicht ausreichend.

Silikonöle sind für die beschriebenen Aufgaben gut geeignet. Sie sind weitgehend inert, hydrophob und viskoelastisch. Chemikalische und physikalische Anforderungen sind in den relevanten Monographien des amerikanischen (United States Pharmacopoeia, USP) und des europäischen (Pharmacopoea Europaea, Phar. Eur) Arzneibuches beschrieben [1, 2]. Im Abschnitt 3.1.8 der Phar. Eur. ist zudem definiert, dass für Silikonöle zur Verwendung als Gleitmittel die kinematische Viskosität zwischen 1 000 und 30 000 mm²/s liegen sollte [3]. Die Monographie zu Polydimethylsiloxanen (PDMS) in

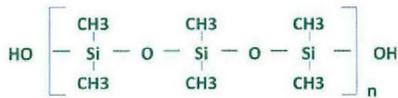


Abb. 1: Polydimethylsiloxan.

der USP [2] erlaubt hingegen die Verwendung von Silikonölen mit einer Viskosität von 20 bis 30 000 centistokes. Steigende Qualitätsanforderungen und neue biotechnologisch hergestellte Medikamente zeigen aber auch die Grenzen der Silikonisierungstechnik auf. Eine inhomogene Silikonisierung, wie sie vor allem bei einfachen Beschichtungstechniken und längeren Spritzenkörpern auftreten kann, führt eventuell zu mechanischen Problemen. Beispielhaft seien hier eine unvollständige Entleerung der Spritze in einem Autoinjektor oder hohe Gleitkräfte genannt.

Silikonöltropfen sind in abgefüllten Spritzen immer zu beobachten. Die Anzahl an Silikonöltropfen in Lösung nimmt mit steigender Silikonölmenge zu. Visuell erkennbare Tropfen können als kosmetischer Fehler betrachtet werden. Für Silikonölpartikel im subvisuellen Bereich wird diskutiert, ob sie ein Auslöser für die Aggregation von Proteinen sein können [4].

Vor diesem Hintergrund zeigt sich daher ein deutlicher Trend zu optimierten oder alternativen Beschichtungstechniken. Beispiele hierfür sind eine möglichst gleichmäßige Beschichtung mit reduzierter Silikonölmenge oder eine Minimierung der freien Silikonölmenge durch das sogenannte Einbrennverfahren. In diesem Kontext sind zuverlässige Analysetechnologien unabdingbar, mit denen die Qualität der Beschichtung qualitativ und quantitativ überprüft werden kann. Darüber hinaus befinden sich auch alternative Beschichtungsverfahren in der Entwicklung.

Silikonöle und ihre Eigenschaften

Silikonöle werden schon seit einem halben Jahrhundert in zahlreichen

pharmazeutischen Anwendungen eingesetzt zum Beispiel als Hilfsstoffe in der Pharmaproduktion (Schmiermittel) und als inerte pharmazeutische Grundmasse (z. B. Weichkapselwände) [5]. Für die Silikonisierung werden in der Regel Trimethylsiloxy-endgeblockte Polydimethylsiloxane (PDMS, Dimethicone) in verschiedenen Viskositäten eingesetzt (Abb. 1).

Das am häufigsten genutzte Silikonöl zur Silikonisierung von Primärpackmitteln ist das DOW CORNING® 360 Medical Fluid mit einer Viskosität von 1000 cSt.

Die Herstellung von PDMS erfolgt über die Reduktion von Quarzsand zu metallischem Silizium. Im nächsten Schritt wird das Silizium durch eine Müller-Rochow-Synthese mit Methylchlorid zu Methylchlorosilanen weiterverarbeitet. Hierbei entsteht ein Gemisch unterschiedlicher Silane, bei dem Dimethyldichlorsilan $(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}_2$ mit 75 % – 90 % überwiegt. Nach einer destillativen Abtrennung wird das Dimethyldichlorsilan durch Hydrolyse oder Methanolyse zu Silanolen umgesetzt, die zu niedermolekularen Ketten und Zyklen kondensieren. In einer sauer (kationisch) oder alkalisch (anionisch) katalysierten Polymerisation werden Polydimethylsiloxane mit Hydroxy-Funktionen erzeugt, die abschließend durch Zugabe von Trimethylchlorosilan Trimethylsiloxy-Endgruppen erhalten. Aus den entstehenden polydispersen Polymeren werden die kurzkettigen Moleküle durch Verdampfen entfernt, um einatzfähiges PDMS zu erhalten.

Prägend für das PDMS-Molekül ist die Si-O-Bindung. Sie ist mit einer Bindungsenergie von 108 kcal/mol deutlich stabiler als beispielsweise die C-O-Bindung (83 kcal/mol) oder die C-C-Bindung (85 kcal/mol). PDMS ist dementsprechend unempfindlich gegenüber thermischen Belastungen, UV-Strahlung oder Oxidationsmitteln. Erst oberhalb von 130 °C kommt es zu Reaktionen wie Oxidation, Polymerisierung oder Depolymerisierung. Für das Molekül ist

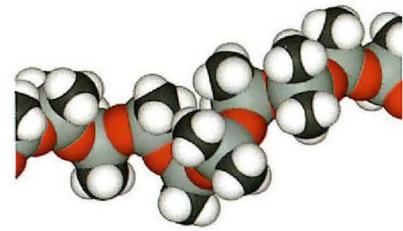


Abb. 2: Räumliche Darstellung Polydimethylsiloxan.

darüber hinaus ein flacher Bindungswinkel typisch (Si-O-Si 130 °C), der eine geringe Rotationsenergie zur Folge hat und es besonders flexibel macht (Abb. 2). Eine hohe Bindungslänge (1,63 Å Si-O im Vergleich zu 1,43 Å für C-O) macht das Molekül vergleichsweise gasdurchlässig [6].

Das spiralförmige (und daher gut komprimierbare) Molekül ist von CH_3 -Gruppen umhüllt, welche das chemische und mechanische Verhalten von PDMS bestimmen. Die Methylgruppen der Moleküle entwickeln nur sehr geringe Wechselwirkungen untereinander. Dies sorgt selbst bei hohen Molekulargewichten für eine niedrige Viskosität, die das Verteilen von PDMS auf Oberflächen erleichtert und die Substanz zu einem sehr effektiven Gleitmittel macht. Zudem ist PDMS weitgehend inert, Reaktionen mit Glas, Metallen, Kunststoffen oder Körpergewebe finden nur in sehr geringem Umfang statt. Die CH_3 -Gruppen machen PDMS stark hydrophob. Es ist daher in Wasser unlöslich, in nichtpolaren Lösungsmitteln dagegen löslich [6].

Silikonisierte Spritzen

Wie schon dargestellt, funktioniert das System „Spritze“ nur, wenn die Glaskörper- und Kolbenstopfensilikonisierung homogen und richtig aufeinander abgestimmt sind. Bei Hohlnadelspritzen ist außerdem eine Silikonisierung derselben unerlässlich, um ein Kleben der Haut an der Nadel zu vermeiden und damit eine schmerzarme Injektion zu ermöglichen. Für die Innensilikonisierung des Glaskörpers wird bei der so-

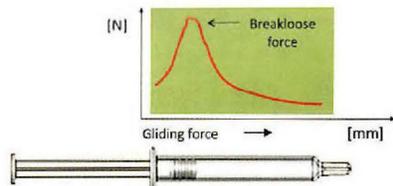


Abb. 3: Exemplarisches Kräfteprofil einer vorfüllbaren Spritze.

nannten Ölig-Silikonisierung DOW CORNING® 360 mit einer Viskosität von 1000 cSt verwendet. Für die Einbrennsilikonisierung wird oftmals die Silikonölemulsion DOW CORNING® 365 eingesetzt. Die Nadelsilikonisierung erfolgt im Verlauf der ready-to-fill Prozessierung mit einer Wischtechnik. Hierfür wird DOW CORNING® 360 mit einer Viskosität von 12.500 cSt verwendet. Alternativ hierzu ist auch eine thermische Fixierung von Silikonöl während der Nadelmontage möglich.

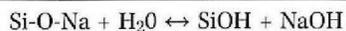
Ziel der Silikonisierung des Spritzenkörpers ist eine über die gesamte Spritzenlänge möglichst gleichförmige Gleitbeschichtung, welche im Zusammenspiel mit dem Kolbentopfen zu möglichst niedrigen Losbrech- und Gleitkräften führt (Abb. 3).

Eine zu geringe Silikonisierung des Spritzenkörpers, vor allem aber das Vorhandensein von unsilikonisierten Bereichen, stellt die Funktionalität der Spritze in Frage, sogenannter Slip-Stick-Effekt. Die erforderlichen Kräfte beim Injektionsvorgang können zu hoch sein oder ein vollständiges Versagen des Systems zur Folge haben. Da Untersilikonisierung und Lücken besonders häufig im vorderen Bereich der Spritze (Luerkonus-/Kanülenseite) auftreten, muss die vollständige Entleerung der Spritze in Frage gestellt werden. Insbesondere bei Autoinjektoren kann dies auf Grund der geschlossenen Systeme unentdeckt bleiben und damit ist die ausreichende Dosierung des Medikaments nicht sichergestellt werden.

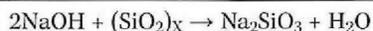
Die naheliegendste Lösung ist es, eine homogene Silikonisierung durch Erhöhung der Silikonölmenge zu er-

reichen. Eine Erhöhung der Silikonölmenge ist aber wie schon gesagt mit einer Erhöhung der Anzahl von Silikonölparkeln in der Lösung verbunden. Vor allem bei protein-basierten Medikamenten können unerwünschte Wechselwirkungen mit derartigen Silikonölparkeln nicht ausgeschlossen werden. Subvisuelle Silikonölparkel stehen in dem Verdacht, eine Proteinaggregatbildung zu begünstigen, welche Immunreaktionen verstärken können und die Verträglichkeit des Medikaments verschlechtern. Der zugrunde liegende Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird diskutiert, ob diese Aggregatbildung durch zusätzliche Bewegung, wie z. B. durch Schütteln, beeinflusst wird [7]. In Versuchen wurde außerdem festgestellt, dass ab einer Silikonölmenge von mehr als 1mg/Spritze, das zusätzliche Silikonöl nicht zu einer weiteren Reduktion der Gleitkraft führt.

Die Innensilikonisierung von Glasspritzen hat noch einen weiteren Vorteil. Sie verhindert die Interaktion der Arzneimittellösung mit der Glasoberfläche und damit eventuell verbundene Probleme wie Wirkstoffverlust durch Adsorption oder pH-Wertverschiebung durch Alkali-Leaching. Vorfüllbare Glasspritzen werden nur aus hochwertigem Borosilikatglas Typ I gefertigt. Doch auch hier werden Natriumionen bei längerer Lagerung aus der Glasoberfläche in wässrige Lösungen ausgewaschen und können in ungepufferten Systemen eine problematische Erhöhung des pH-Werts bewirken. Durch eine saure Umgebung wird dieser Vorgang begünstigt.



In basischen Umgebungen findet dagegen ein Ätzprozess statt.



Wässrige Lösungen mit hohem pH-Wert können daher nicht über längere Zeit in Behältern aus Borosi-

likatglas gelagert werden, sondern müssen lyophilisiert und vor dem Gebrauch rekonstituiert werden. Insbesondere das Anätzen der Oberfläche kann im Extremfall zu Delamination der Glasoberfläche führen. Die hydrophobe Deaktivierung der Behälter durch Silikonisierung hat sich als eine Maßnahme zum Schutz der Glasoberfläche bewährt.

Optimierte Silikonisierung

Aus den dargestellten Gründen ergibt sich, dass es hierbei das Ziel sein muss, eine möglichst homogene Beschichtung mit möglichst geringen Silikonölmengen herzustellen. Hierzu ist es zunächst erforderlich, die minimale Silikonölmenge zu ermitteln, bei der die spezifischen Qualitätsanforderungen der jeweiligen Anwendung zuverlässig erfüllt werden. Standardmäßig erfolgt die Spritzen-silikonisierung im Ready-to-Fill- Prozess nach dem Waschen und Trocknen. Feststehende Düsen, welche unterhalb des Spritzenkörpers an der Fingerauflagepositioniert sind, versprühen das Silikonöl auf der Spritzenkörperinnenseite. Bei längeren Spritzen kann es zu einer ungleichmäßigen Verteilung des Silikonöls kommen, wobei die Silikonölkonzentration zum Spritzenende (Luerkonus-/Kanülenseite) abnimmt. Durch den Einsatz von Tauchdüsen kann die Gleichmäßigkeit der Beschichtung über die gesamte Länge des Spritzenkörpers deutlich verbessert werden. Die Düsen tauchen hierzu in die Spritze ein und applizieren das Silikonöl (feinst zerstäubt) während des Bewegungsablaufes. Nahezu lineare, eng gebündelte Verläufe der Gleitkräfte im Kraft/Weg-Diagramm (Abb. 4) sind das Resultat.

In Studien mit 1 ml long Spritzen zeigte sich darüber hinaus ein deutliches Reduktionspotenzial bzgl. der benötigten Silikonölmenge. Die Menge an Silikonöl/Spritze konnte im Versuch um 40 % reduziert werden ohne Qualitätseinbußen in Bezug auf die funktionellen Eigenschaf-

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.