

SWISS

PHARMA

«PHARMA PACKAGING»
RhyTech Materials Event 2015
Neuhausen a.Rhf.
21. September 2015

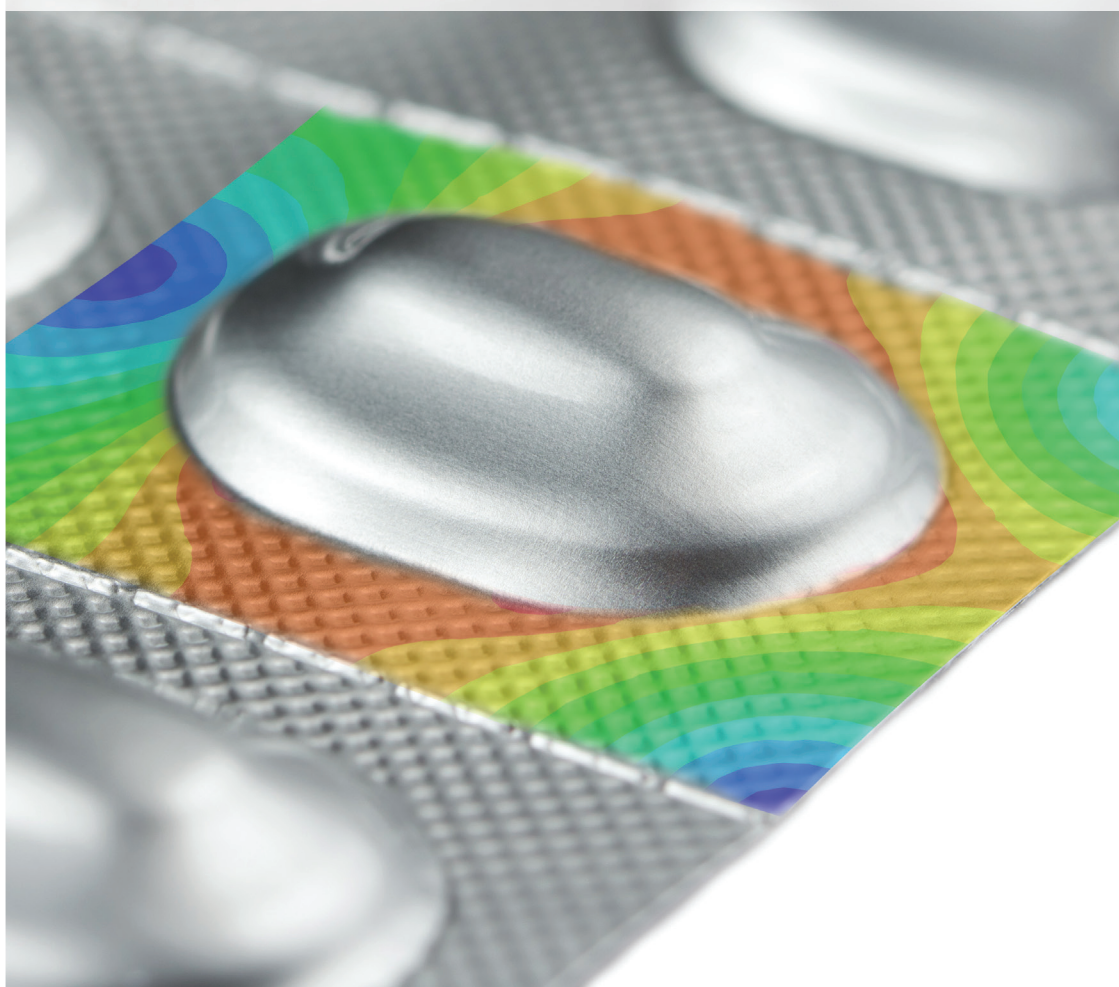
Swiss Journal of
the Pharmaceutical
Industry

Schweizerische
Zeitschrift für die
pharmazeutische
Industrie

Revue suisse
pour l'industrie
pharmaceutique

Rivista svizzera
per l'industria
farmaceutica

Verpackungsentwicklung Fortschritt durch Materialkompetenz



1/16

werkstoffexperten.ch

SUISSE
TECHNOLOGY
PARTNERS

VERLAG DR. FELIX WÜST AG

In der Hinterzelg 4 • CH-8700 Küsnacht ZH

Telefax +41 (0)44 918 29 70 • info@verlag-dr-felix-wuest.ch

www.verlag-dr-felix-wuest.ch

Verlagsprogramm

(Stand 1. Januar 2016)

Die hiernach aufgeführten Zeitschriften sind keine Periodika; sie können demnach nicht abonniert werden. Die einzelnen Ausgaben erscheinen in unregelmässigen Abständen im Auftrag von Firmen, Verbänden, Institutionen als Themenhefte oder Sonderausgaben im Zusammenhang mit Veranstaltungen.

SWISS PHARMA

Swiss Journal of the Pharmaceutical Industry
Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie
Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica

SWISS BIOTECH

Swiss Journal of Biotechnology
Schweizerische Zeitschrift für Biotechnologie
Revue suisse de biotechnologie
Rivista svizzera di biotecnologia

SWISS MED

Swiss Journal of Medicine and Medical Technology
Schweizerische Zeitschrift für Medizin und medizinische Technik
Revue suisse de médecine et de technique médicale
Rivista svizzera di medicina e tecnica medica

SWISS DENT

Swiss Journal of Oral Preventive and Curative Medicine
Schweizerische Zeitschrift für orale Präventiv- und Kurativmedizin
Revue suisse d'Odontostomatologie préventive et thérapeutique
Rivista svizzera di Odontologia e Stomatologia preventiva e terapeutica

SWISS VET

Swiss Journal of Veterinary Medicine
Schweizerische Zeitschrift für Veterinärmedizin
Revue suisse de médecine vétérinaire
Rivista svizzera di medicina veterinaria

SWISS FOOD

Swiss Journal of the Foodstuffs Industry
Schweizerische Zeitschrift für die Nahrungsmittelindustrie
Revue suisse pour l'industrie alimentaire
Rivista svizzera per l'industria alimentare

SWISS CHEM

Swiss Journal of the Chemical Industry
Schweizerische Zeitschrift für die chemische Industrie
Revue suisse pour l'industrie chimique
Rivista svizzera per l'industria chimica

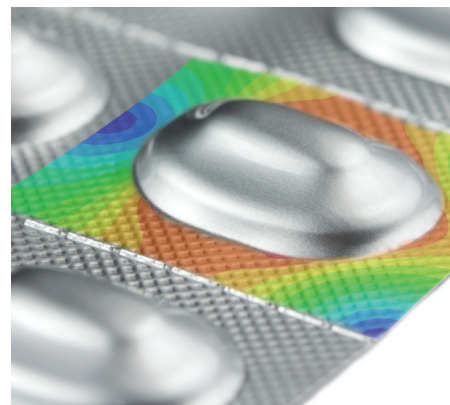
SWISS MATERIALS

Swiss Journal of Materials Science and Technology
Schweizerische Zeitschrift für Materialwissenschaft und Technologie
Revue suisse pour la science et la technologie des matériaux
Rivista svizzera per la scienza e la tecnologia dei materiali

INHALT

IMPRESSUM	5	PHARMAVERPACKUNGEN BLISTERENTWICKLUNG	3
«PHARMA PACKAGING»	3	Blisterentwicklung heute – Immer noch Alltagsgeschäft?	
Vorträge		– Markus Schönfeld, Novartis Pharma AG, Basel	
RhyTech Materials Event 2015 Neuhausen a.Rhf. 21. September 2015		HOCHBARRIERE-VERPACKUNGSSYSTEME ALUMINIUM-BASIEREND	15
Veranstalter		Aluminium-basierende Hochbarriere- Verpackungssysteme	
Suisse Technology Partners AG Badische Bahnhofstr. 16 CH-8212 Neuhausen a.Rhf.		– Thomas Schwarz, Constantia Flexibles, Wien (A)	
		VERPACKUNGSENTWICKLUNG MATERIALKOMPETENZ	19
		Verpackungsentwicklung – Fortschritt durch Materialkompetenz	
		- Matthias Schellenberg, Suisse Technology Partners AG, Neuhausen a.Rhf.	
		SPRITZENVERPACKUNG LABELING DEVICE-MONTAGE	25
		Steigende Qualitätsanforderungen an die Spritzenverpackung bei der Etikettierung und der Device-Montage	
		- Torsten Kerbstadt, Janssen Supply Chain, Cilag AG, Schaffhausen	

TITELBILD



Werkstoffanalysen
Barriere-Vorhersagen
Chemische Analysen
Elemental Impurities
Oberflächenanalysen
Umweltsimulation
Schadensanalysen
QS-Analysen

werkstoffexperten.ch
+41 52 551 1100

Stimmt die Qualität und der Dateninhalt?

Gemäss neuen FDA-Richtlinien soll die gesamte Lieferkette vom Hersteller – Händler – bis zum Patienten mit einheitlichen Identifikationsmerkmalen garantiert werden.

Direkt-Markierung

Aufgrund der hohen Variabilität von Oberflächeneigenschaften (Metall/Kunststoff usw.) werden hohe Anforderungen an die Überprüfungslösung gestellt.

Etikettierung

Das Lesen/Verifizieren von Barcode/Klarschriftinformationen auf Etiketten gem. GS-1 Normen ist für einen UDI-konformen Prozess unabdingbar.

1D/2D Code Verifizierung

Die Verification stellt sicher, dass Barcode/Datamatrixcode mit anerkannten Qualitätsstandards wie ISO 15415, ISO 15416 und AIM DPM übereinstimmen.

Microscan Inc. bietet Lösungen für:

- Lesen von 1D/2D Code nach GS1-Richtlinien
- Überprüfen von Etiketten nach Inhalt und Format
- Off- und Online-Verifizierung nach ISO 15416, ISO 15415, AIM DPM-1/2006 (ISO 29158)
- Mobile Datenerfassung von 2D- und 1D Code



BIBUS AG

Herr René Schmid
Allmendstrasse 26
CH-8320 Fehraltorf
E-Mail: rsc@bibus.ch

Orthopädie – Traumatologie – Chirurgie Arthroskopie – Sportmedizin

SWISS MED 1/11 (208 Seiten) Gespräche/Beiträge in SWISS MED aus den Jahren 1979 bis 2010

CHF 80.– + MWSt. (Schweiz) + Versandkosten

Editorial

Prof. Dr. med. André Gächter

Facharzt für Orthopädische Chirurgie und Traumatologie des Bewegungsapparates

Berit Klinik, 9052 Niederteufen (Schweiz)

Zitat aus dem Editorial:

«In diesem Erfahrungsschatz (SWISS MED 1/11; Red.) finden sich so viele Beiträge von prägenden «Grössen», auch von umstrittenen Persönlichkeiten oder Weggefährten, die ohne ein grosses Aufheben davon zu machen bedeutende Weichen gestellt haben: Eine wichtige Fundgrube für alle, die sich für die Entwicklung der Orthopädie und Chirurgie – sowie deren Unterspezialitäten – interessieren.»

Gespräche / Beiträge

Auf mehr als 200 Seiten findet die Leserin/der Leser

eine Kompilation der in SWISS MED seit der Gründung der Zeitschrift im Jahre 1979 bis und mit 2010 veröffentlichten Live-Interviews mit den damals aktiven Persönlichkeiten.

Zitat aus dem Editorial:

«Wir finden auch Perlen von Interviews und Beiträgen in dieser Ausgabe von SWISS MED (1/11; Red.) zu Themen wie der Entwicklung der Osteosynthese, der Arthroskopie, der Thromboseprophylaxe, der Technischen Orthopädie und Sportmedizin an den verschiedenen Kliniken von Fribourg bis nach St.Gallen.»

VERLAG DR. FELIX WÜST AG, In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH, Telefax ++41 44 918 29 70, E-Mail felixwuest@bluewin.ch

RhyTech Materials Event 2015 «Pharma Packaging» (Veranstalter: Suisse Technology Partners AG, Neuhausen a.Rhf.), Neuhausen a.Rhf., 21. September 2015

Blisterentwicklung heute – Immer noch Alltagsgeschäft?

Markus Schönfeld, Project Leader Packaging and Device Development, Novartis Pharma AG, Basel *)

Blister, insbesondere sogenannte Durchdrückblister, sind seit Jahrzehnten die in Europa am häufigsten verwendete Verpackung für feste Formen. Dank den verfügbaren Blistermaterialien ist es möglich, pharmazeutische Produkte entsprechend ihrer Empfindlichkeit bezüglich Feuchtigkeit sowie gegebenenfalls Licht und Sauerstoff zu schützen.

Eine Vielzahl von Herstellern bietet entsprechende Maschinenkonzepte an, die ein sicheres Formen, Füllen und Verschliessen von Blisterpackungen bei kleinen, mittleren und hohen Ausbringungen gewährleisten. In den pharmazeutischen Herstellbetrieben, aber auch bei Lohnherstellern, sind zumeist verschiedene Maschinentypen diverser Hersteller im Einsatz. Deren Verwendung für unterschiedlichste Produkte führte zu einem Erfahrungsschatz bei den entsprechenden Verpackungsexperten, welcher das Einführen neuer Produkte mit bisher unbekannten Anforderungen an Blister sowie deren Verarbeitung nicht immer vereinfacht. Vorhandene Lösungen werden z.T. als ausreichend betrachtet und das Erfahrungswissen ist nicht immer exakt wissenschaftlich basiert, wie die in Abb. 1 beispielhaft aufgeführten Aussagen zeigen.

Märkte sind oft gekennzeichnet durch spezifische Gewohnheiten

Es gibt eine Vielzahl verschiedener und oft gegensätzlicher Anforderungen, welche beim Blisterdesign und der Entwicklung von Blisterprozessen für neue Produkte bzw. beim Life Cycle Management bestehender Produkte zu berücksichtigen sind (siehe Abb. 2).

Grundsätzlich müssen die Blister auf die Packungsgrösse für die jeweiligen Märkte abgestimmt werden. Aus diesem Grund unterscheidet Novartis zwischen Blisterpackungen für Japan, USA (US) und Europa (EU)/Rest of the World (ROW). Während in den USA und Europa/ROW die 30-Tagespackung die typische Packungsgrösse ist und deshalb Blister mit 6 und insbesondere mit 10 Näpfen bevorzugt zur Anwendung kommen, basieren Japan-Packs oft auf Blistern mit 7 oder 14 Näpfen. Blister sollten zudem möglichst klein sein, manchmal werden zudem transparente Blister nachgefragt. Für weniger empfindliche Produkte lässt sich dies mittels Thermoformblistern realisieren. Für empfindliche Produkte ist dies jedoch nicht ohne weiteres möglich, weshalb der Aluminiumblister z.B. für Inhalationsprodukte der Novartis interner Standard ist. Die Blistergrösse wird von weiteren Faktoren beeinflusst, wie der Produktgrösse und -form, dem Öffnungsprinzip des Blisters, den Behördenvorgaben bezüglich der auf den Blister/Napf zu druckenden Informationen sowie etablierten, maschinenspezifischen Plattformen, auf denen das Produkt verpackt werden soll.

Wofür werden komplexe Blisterdesigns wie Peelblister bevorzugt verwendet?

Der Durchdrückblister wird nicht nur aufgrund seiner einfachen Handhabung geschätzt, sondern auch wegen seiner relativ geringen äusseren Abmessung bei gleicher Napfzahl im Vergleich zu Blistern mit anderen Öffnungsprinzipien wie z.B. Peel, Peel-push oder Tear-peel. Letztere werden zumeist für den US-Markt entwickelt, um die dortigen Anforderungen bezüglich Kindersicherheit gemäss US 16 CFR 1700.20 zu erfüllen. Sogenannte kindersichere Blister sind üblicherweise schwieriger zu öffnen im Vergleich zu Durchdrückblistern, weshalb es wichtig ist, die richtige Balance zwischen Kindersicherheit und patientenfreundlichem Öffnungsverhalten bei der Entwicklung zu berücksichtigen. Dies kann z.B. auch grafisch durch ein entsprechendes Pictogramm unterstützt werden. Auch wenn kindersichere Blister derzeit nur in den USA gesetzlich vorgeschrieben sind, wurde Novartis im Rahmen von Produktneueinreichungen von der European Medicines Agency (EMA) schon gebeten aufzuzeigen, wie der vorgeschlagene Blister das Produkt vor dem Zugriff von Kindern ausreichend sichert.

Ein weiterer Grund für das Einführen von Peelblistern ist die Tatsache, dass insbesondere HPMC Kapseln aufgrund ihrer geringen Steifigkeit bei ihrer Entnahme vom Durchdrückblister häufig beschädigt werden. Im Falle von oral einzunehmenden Produkten mag dies möglicherweise lediglich ein Aspektfehler sein, solange Kapseln und Tabletten nicht brechen. Bei Pulverkapseln zur Inhalation hingegen kann dies zu einer inakzeptablen Verringerung der pharmazeutischen Performance beim Inhalieren führen und damit Auswirkung auf den Patienten haben.

Handhabungsstudien für Blister – ein Mehraufwand, der sich lohnt

Mit der Einführung von Peel-, Peel-push-, Tear-peel- und anderen komplexen Blisterdesigns rückt deren Öffnungsverhalten verstärkt in den Vordergrund. Es muss gewährleistet werden, dass Patienten unabhängig von ihrem Alter sicheren Zugang zu dem im Blister enthaltenen Produkt haben. Für Inhalationsprodukte wird dies im Rahmen von Handhabungsstudien getestet, wobei neue Designs auch mit bereits auf dem Markt etablierten Blistern inklusive Wettbewerberprodukten getestet werden. Die Ergebnisse dieser Studien können auch unerwartetes Feedback enthalten und unterstützen sowohl die Optimierung als auch die Auswahl des Blisterdesigns für die Markteinführung. Zudem wird in diesen Studien auch geprüft, ob das Konzept zur Produktidentifizierung – Novartis verwendet eine produktspezifische Farbe, welche die Kapseln, den Blister, das Device und die Box entsprechend kennzeichnet – ausreichend effektiv ist. Effektiv bedeutet hierbei, dass der Patient die Inhalationskapsel in das dafür vorgesehene Device einlegt und nicht in andere im Haushalt verfügbare Inhaler.

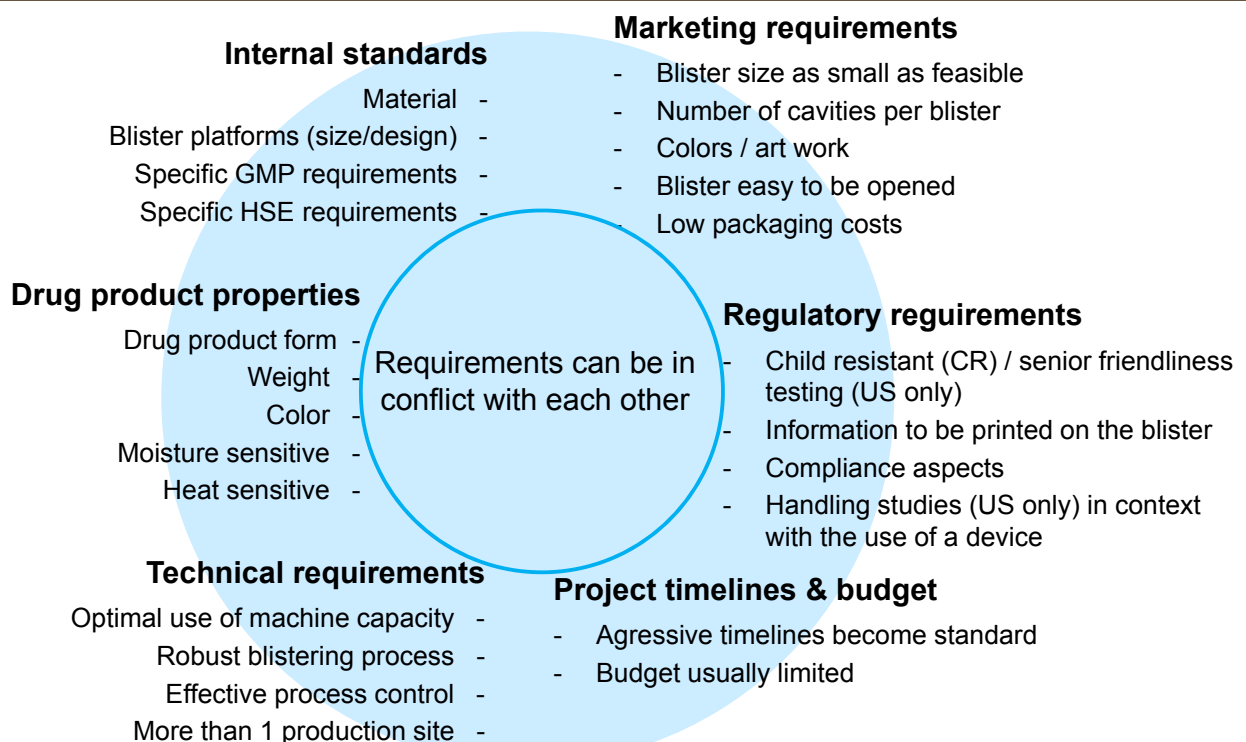
*) Zusammenfassung der am RhyTech Event 2015 «Pharma Packaging» vom 21. September 2015 in Neuhausen a.Rhf. vorgetragenen Präsentation.

Are you familiar with these statements?

- ☐ We develop and manufacture blisters since many decades
- ☐ Aluminium blisters are water vapour tight
- ☐ Our equipment is «state of the art» and supports robust blistering processes
- ☐ The sealing parameters are well controlled in a tight range
- ☐ Our blisters have always been tightly sealed
- ☐ The sealing temperature was not sufficient in case of leaky blisters; Tight blisters achieved by increasing the temperature and/or with lower machine speed
- ☐ Out of Specification (OOS) values observed in Follow up Stabilities (FUST) despite tightly sealed blisters
- ☐ Packaging processes are not in the scope of validation
- ☐ The patient uses our blisters without complaints
- ☐ Peel blisters are neither common nor needed in EU/ROW
- ☐ EU blisters do not need a child resistant feature

Abb. 1: Are you familiar with these statements?

Requirements on blister at Novartis¹



¹ Examples only

Abb. 2: Requirements on blister at Novartis



EXPLORE THE DYNAMICS OF POWTECH 2016

19.–21.4.2016
IN NÜRNBERG, GERMANY

IHRE BRANCHE. IHR NETZWERK. IHRE MESSE.

FESTE, HALBFESTE UND FLÜSSIGE FORMEN:
IMPULSE FÜR SCHLÜSSELTECHNOLOGIEN UND
QUALITÄTSSICHERUNG



WORLD-LEADING TRADE FAIR
PROCESSING, ANALYSIS, AND HANDLING
OF POWDER AND BULK SOLIDS



IM VERBUND MIT
 PARTEC 2016

IDEELLE TRÄGER

INFORMATION
Handelskammer Deutschland-Schweiz
Tel +41 (0) 44 283 61 75
catherine.jesel@handelskammer-d-ch.ch

NÜRNBERG MESSE

IMPRESSUM

Verlag, Einzelhefte, Anzeigen:

VERLAG DR. FELIX WÜST AG
In der Hinterzelg 4 • CH-8700 KÜSNACHT ZH (SCHWEIZ)
Telefon +41 (0)44 918 27 27 • Telefax +41 (0)44 918 29 70
E-Mail: info@verlag-dr-felix-wuest.ch • www.verlag-dr-felix-wuest.ch

Redaktion: Dr. rer. publ. Felix Wüst

© by VERLAG DR. FELIX WÜST AG • CH-8700 KÜSNACHT ZH (SCHWEIZ)
Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, beim Verlag.
Nachdruck, Vervielfältigung und Verbreitung, auch auszugsweise, in allen Formen
wie Mikrofilm, Xerografie, Mikrofilm, Mikrocassette, Offsetdruck usw. sowie durch
Film, Funk und Fernsehen, fotomechanische Wiedergabe, Tonträger jeder Art.
Einspeicherung und Rückgewinnung in Datenverarbeitungsanlagen aller Art sind
verboten.
Nachdruck von Beiträgen, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung
des Verlages. Mit Autorennamen gekennzeichnete Beiträge stehen ausserhalb
der Verantwortung der Redaktion. Sie geben nicht unbedingt die Meinung der
Redaktion wieder.

Im VERLAG DR. FELIX WÜST AG in unregelmässigen Zeitabständen erscheinende
Fachzeitschriftentitel

Die hiernach aufgeführten Zeitschriften sind keine Periodika; sie können demnach
nicht abonniert werden. Die einzelnen Ausgaben erscheinen in unregelmässigen
Zeitabständen als Sonder- oder Themenhefte im Auftrag von Firmen, Verbänden,
Institutionen oder als Spezialausgaben des Verlages im Vorfeld besonderer Veran-
staltungen.

SWISS PHARMA Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie
ISSN 0251-1673 Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica

SWISS BIOTECH Schweizerische Zeitschrift für Biotechnologie
ISSN 0253-9675 Revue suisse de biotechnologie
Rivista svizzera di biotecnologia

SWISS MED Schweizerische Zeitschrift für Medizin und medizinische Technik
ISSN 0251-1665 Revue suisse de médecine et de technique médicale
Rivista svizzera di medicina e tecnica medica

SWISS DENT Schweizerische Zeitschrift für orale Präventiv- und Kurativmedizin
ISSN 0251-1657 Revue suisse d'Odontostomatologie préventive et thérapeutique
Rivista svizzera di Odontologia e Stomatologia preventiva
terapeutica

SWISS VET Schweizerische Zeitschrift für Veterinärmedizin
ISSN 0254-6337 Revue suisse de médecine vétérinaire
Rivista svizzera di medicina veterinaria

SWISS FOOD Schweizerische Zeitschrift für die Nahrungsmittelindustrie
ISSN 0251-1681 Revue suisse pour l'industrie alimentaire
Rivista svizzera per l'industria alimentare

SWISS CHEM Schweizerische Zeitschrift für die chemische Industrie
ISSN 0251-1703 Revue suisse pour l'industrie chimique
Rivista svizzera per l'industria chimica

SWISS MATERIALS Schweizerische Zeitschrift für Materialwissenschaft und Technologie
ISSN 1013-4476 Revue suisse pour la science et la technologie des matériaux
Rivista svizzera per la scienza e la tecnologia dei materiali

Bestellung von Einzelheften

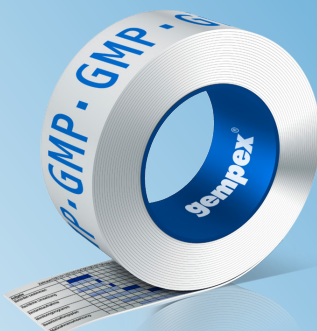
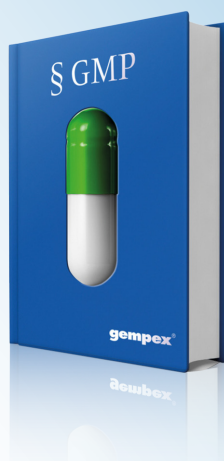
Preis pro Exemplar in der Regel CHF 50.– exkl. MwSt. und zuzüglich Versand-
kosten. Bei grösseren Ausgaben gilt der Preis auf Anfrage bzw. gemäss Angebot.

Prepress und Druck

Bubenbergruck- und Verlags-AG • Monbijoustrasse 61 •
CH-3007 BERN (SCHWEIZ)
E-Mail: felix.wuest@bubenbergruck.ch

CONSULTING · EXECUTION · SUPPORT

**Compliance
Beratung**



**Projekt
Abwicklung**



**Expert
Leasing**

www.gempex.ch

info@gempex.ch

Tel.: +41 62 86990-20

ARTHROSKOPIE – GELENKCHIRURGIE

SWISS MED 2/12

**Aufgelegt zum 29. Kongress der AGA
Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie**

Zürich, 13.–15. September 2012

Geleitwort von Prof. Dr. med. Roland Becker (Berlin), Präsident der AGA

SWISS MED 2/12 (64 Seiten)

CHF 50.– pro Expl., exkl. MwSt. (Schweiz) und zuzüglich Versandkosten.

Name: _____ Telefon: _____

Strasse: _____ Telefax: _____

PLZ/Ort: _____ E-Mail: _____

Datum: _____

Unterschrift: _____

Bitte ausfüllen und einsenden an:

VERLAG DR. FELIX WÜST AG, In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH, Telefax 0041 (0)44 918 29 70, felixwuest@bluewin.ch

Interne Standards können den Gestaltungsspielraum einschränken

Obwohl der Schutz des Produktes, Marketing und regulatorische Anforderungen im Vordergrund stehen, darf der Einfluss von internen Standards, intern verfügbaren Technologien und anderen Produktionsanforderungen auf die Blisterentwicklung nicht unterschätzt werden. So ist beispielsweise die Materialauswahl bei Novartis begrenzt und das Verwenden vorhandener Standards für neue Produkte oft nicht die beste Lösung für komplexe Blisterdesigns. Verfügbare Formatplattformen geben die Blisterdimensionen vor und schränken damit den Gestaltungsspielraum ein. Vorhandene Blistermaschinen waren z.B. für das Verpacken von sensiblen Novartis-Inhalationsprodukten nicht optimal ausgerüstet, mit der Folge eines eingeschränkten sowie nicht immer robusten Arbeitsbereiches, und mussten deshalb aufwendig umgebaut werden.

Pharmazeutische Entwicklung und Finite Elemente Methode – passt dies zusammen?

Die Produkt- und Blisterentwicklung erfolgt immer häufiger unter aggressiven Timelines. Als Folge des Kostendrucks müssen zudem oft Projektkosten reduziert werden. Übliche Entwicklungsprozesse wie die Materialauswahl anhand von Stabilitätsdaten des Produktes, beispielsweise verpackt in PVC-, Duplex- und Aluminiumblister, oder das Generieren von Produktstabilitätsdaten im finalen Markt-bliester als Risikoentschärfung vor dem Herstellen der Registrierungsstabilität, können öfters nicht mehr verfolgt werden. Dies macht die Verwendung anderer Methoden erforderlich, wie den Vergleich von Blistern anhand ihrer mittels Finite Elemente Methode (FEM) kalkulierten Wasseraufnahme. In Abb. 3 sind entsprechende Daten beispielhaft für Blister der Novartis-Peel-Blisterplattform für Inhalationsprodukte dargestellt. Die Daten zeigen die Blisterentwicklung vom klinischen Blister bis hin zum neuen Blisterdesign, welches im Rahmen des Life Cycle Managements entwickelt wurde. Wenn zumindest Stabilitätsdaten für das zu verpackende Produkt in einem Blisterdesign vorliegen, lassen sich mögliche Risiken für andere Designs schnell erkennen. Interessant ist auch der Vergleich der Daten des 6 count EU/ROW Blisters, hergestellt bei einem Lohnverpacker und später nach Spanien transferiert. Dieser Transfer wurde als 1:1 Transfer des Blisterdesigns trotz bekannter, kleinerer Abweichungen vom Originaldesign dargestellt und damit angenommen, dass der Blister, hergestellt in Spanien, die gleichen Eigenschaften wie der Blister in dem zuerst etablierten Herstellbetrieb besitzt. Diese Einschätzung musste anhand dieser kalkulierten Wasseraufnahmedaten korrigiert werden. Diese Methode ist auch sehr gut geeignet, um die Änderung der Wasseraufnahme verschiedener Materialkombinationen bei bestehendem Blisterdesign darzustellen sowie den potenziellen Einfluss von Herstelltoleranzen zu evaluieren. Weitere Vorteile dieser Methode sind in Abb. 4 zusammengefasst.

Entspricht bei Ihrer Maschine die angezeigte Temperatur derjenigen auf der Oberfläche der Siegelplatte?

Temperaturempfindliche Produkte sind im Bereich fester Formen die Ausnahme und können die Entwickler von Blisterprozessen vor grosse Herausforderungen stellen. Während einige Produkte mit Verfärbungen auf inadequate Wärmebeanspruchung reagieren, kann dies bei Inhalationsprodukten zu einer verringerten pharmazeutischen Performance führen, welche ausschliesslich im Labor mit aufwendigen Tests identifiziert werden kann. Durch Verringerung der Siegelzeit und/oder Siegeltemperatur kann die Wärmebeanspruchung der Produkte beim Verblistern beispielsweise reduziert werden. Dies führte jedoch am Anfang der Entwicklung neuer Inhalationsprodukte zu dem nicht erklärbaren Phänomen, dass mehrere Lots des gleichen Produkts unterschied-

liche Eigenschaften aufwiesen, obwohl sie auf derselben Maschine mit denselben Parametern hergestellt worden sind. Die im Rahmen der Ursachenforschung gemessene Temperaturdifferenz von 50 Kelvin auf der Oberfläche der Siegelplatte während eines 15-min-Maschinenlaufes, dargestellt in Abb. 5, erklärt jedoch, dass die Produktqualität mit der zufälligen Auswahl der Analysemuster zusammenhing. So wurde die pharmazeutische Performance insbesondere beim Maschinenstart beeinträchtigt, während es nach einer ununterbrochenen Maschinenlaufzeit von einigen Minuten zu keiner Beeinträchtigung der Produktqualität mehr kam. Zudem führten besonders tiefe Siegeltemperaturen punktuell zu undichten Blisternäpfen, welche mittels der gängigen Blaubad-Testmethode nicht nachweisbar waren, aber Folgen für die Produktstabilität hatten. Als nicht mit «Good Manufacturing Praxis» (GMP) vereinbar galt auch, dass die von der Maschine angezeigte und kontrollierte Siegeltemperatur weder der effektiven Temperatur an der Siegelplatte entsprach noch in einem relativen Verhältnis dazu stand. Mithilfe des Umbaus der Siegelung sowie einer optimierten Temperatur-Regelungsstrategie konnte die Temperaturtoleranz auf $\pm 10^\circ\text{C}$ vom eingestellten Temperaturparameter begrenzt werden, wie ebenso in Abb. 5 dargestellt ist. Lediglich bei Start/Stopp-Vorgängen kann die effektive Temperatur diese Toleranz unter- bzw. überschreiten. Um Auswirkungen auf die Produktqualität solcher Zustände zu vermeiden, werden alle Blister automatisch verworfen, die ausserhalb der Toleranz hergestellt werden. Mittels der umgebauten Siegelung wurde es anschliessend möglich, die maximale Wärmebeanspruchung der Inhalationsprodukte beim Siegeln signifikant zu reduzieren und damit die Produktqualität zu sichern, ohne die Dichtigkeit der Blister zu beeinträchtigen. Die technischen Massnahmen zur Optimierung und Überwachung der Temperaturverteilung auf der Siegelplatte sowie die Vorteile dieser Lösung sind in Abb. 6 aufgeführt.

Die auf das Produkt wirkende Wärmemenge beim Verblistern kann ohne Kenntnis maschinenspezifischer Gegebenheiten erfasst werden

Verwendete Maschinenparameter wie Maschinentaktzahl, Siegelzeit und Siegeltemperatur lassen keinen endgültigen Schluss bezüglich der auf das Produkt wirkenden Wärmemenge zu. Noch schwieriger ist es, die applizierte Wärmemenge verschiedener Blistermaschinen miteinander zu vergleichen, es sei denn, man misst den Temperaturverlauf im Napf von Blistern während der Herstellung. Dies ist beispielsweise mit den in Abb. 7 dargestellten Datenloggern möglich, welche im Auftrag von Novartis und in Zusammenarbeit mit Partnern entwickelt worden sind. Diese Logger wurden speziell auf die für Novartis-Inhalationsprodukte harmonisierte Napfgrösse ausgelegt. Als Messfrequenz hat sich 10 ms bewährt, was beispielsweise 30 Temperaturstützstellen bei einer Siegelzeit von 300 ms entspricht. In Abb. 8 sind entsprechende Messkurven zweier zu vergleichender Herstellbetriebe hinterlegt, welche für das Verblistern von Klinikware eines sehr temperatur-empfindlichen Produktes zur Auswahl standen. Die Entscheidung für die Novartis-interne Herstellung wurde ausschliesslich aufgrund des geringen Qualitätsrisikos nach dem Vergleich der beim Verblistern applizierten Wärmemenge getroffen. Kostentreibende Stabilitätsbatches wurden erst nach diesem Entscheid im ausgewählten Betrieb hergestellt. Der Einsatz von Datenloggern hat sich auch beim Optimieren von Blistermaschinen bewährt. Dank der Möglichkeit, damit in sehr kurzer Zeit und mit geringem Aufwand Daten zu generieren, die auch für die Maschinenhersteller verständlich und direkt in Beziehung zu deren Technologie zu bringen sind, können nach der Evaluierung des Ist-Zustandes potenzielle Modifizierungen konstruktiv diskutiert und nach ihrer Implementierung bezüglich des Erfolges überprüft werden. Ein Beispiel für das unerwartet hohe Potenzial beim Optimieren von sogenannter «State of the art»-Technologie ist in Abb. 9 dargestellt.

Blister design assessment by means of WVTR data

For example: Novartis peel blister platform for inhalation products

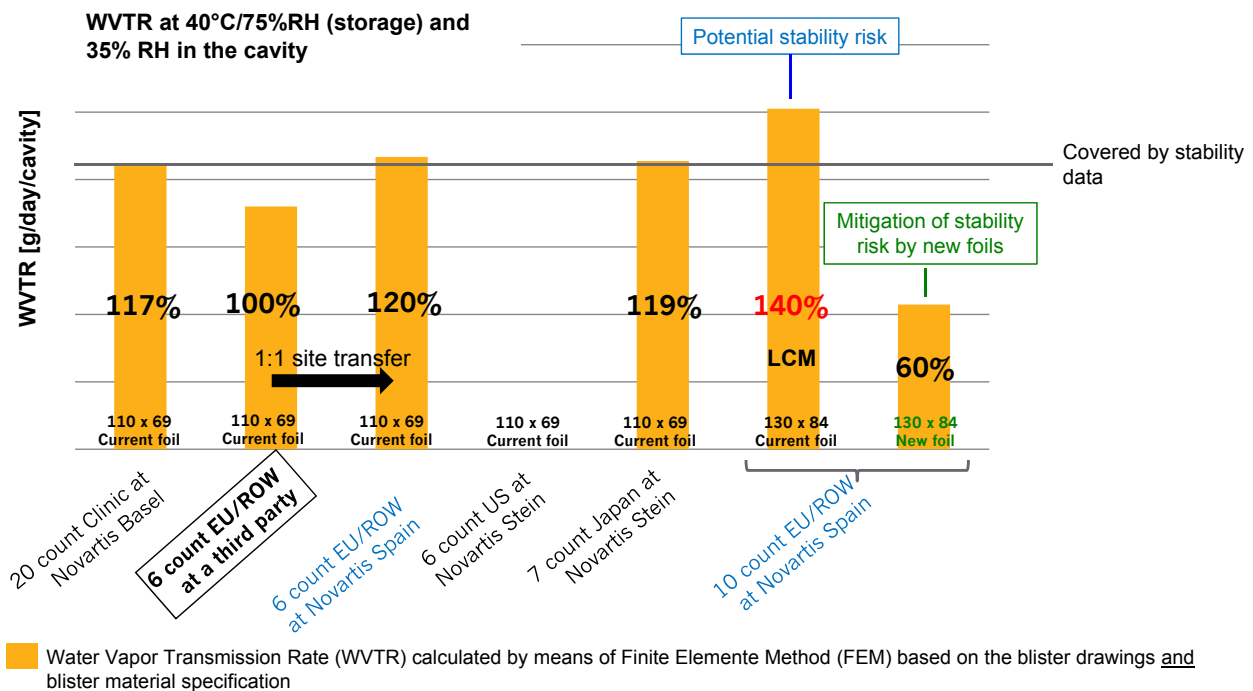


Abb. 3: Blister design assessment by means of WVTR data

Advantages & opportunity of WVTR simulation

Advantages:

- ❑ Short lead time to get data
- ❑ Supports the blister design process (new blister design, site transfers, LCM)
- ❑ Mitigation of stability risks if stability data are available at least for one blister design and could support shorter development timelines
- ❑ Reduces the number of stability programs and, therefore, reduces the development costs significantly

Opportunities:

Risk assessment currently performed by comparison of WVTR of blisters only (relative comparison)

-> Incorporation of drug product properties into the physical model

Abb. 4: Advantages & opportunity of WVTR simulation

Sealing temperature & its distribution

Example: T records of a blister machine applied for inhalation products

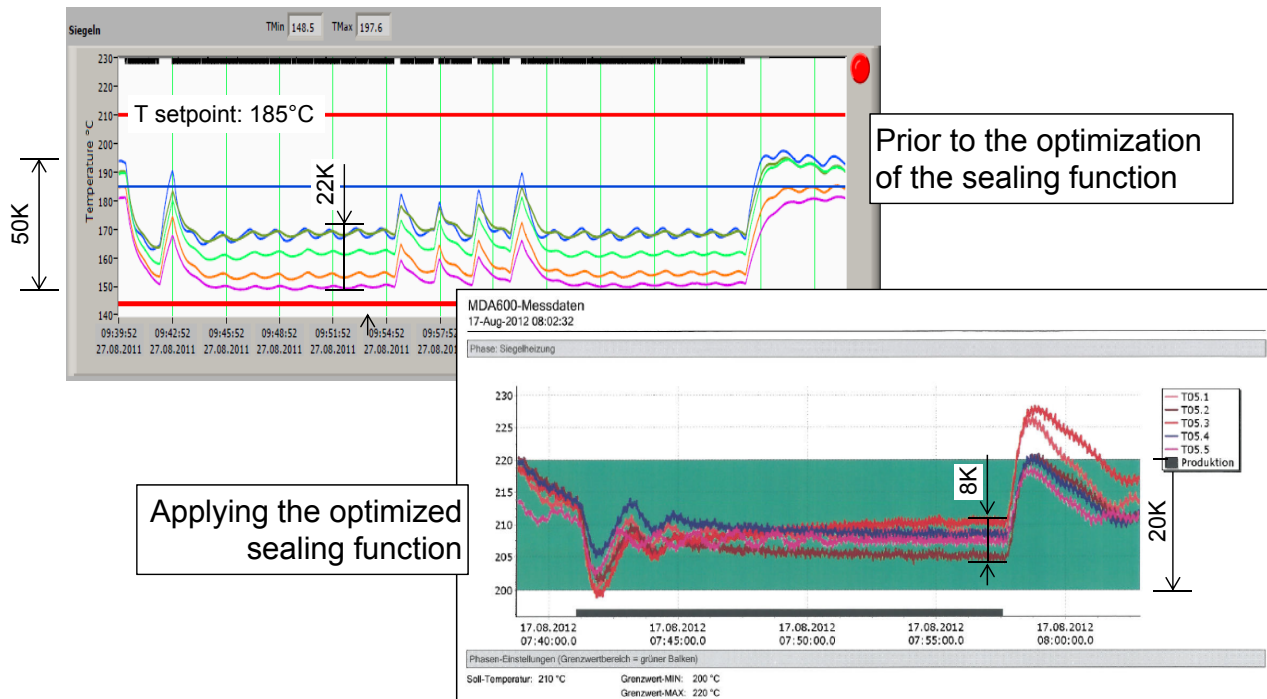


Abb. 5: Sealing temperature & ist distribution

Measures to optimize the sealing & advantages

Measures (= pre-requisite to blister Novartis inhalation products):

- ❑ Implementation of an adequate heat cartridge performance
- ❑ Implementation of 5 sensors representing the temperature distribution cross the sealing plate surface
- ❑ Optimization of the temperature controller
- ❑ Implementation of the monitoring and recording system in compliance with 21 CFR part 11

Advantages:

- ❑ Distribution of sealing temperature controlled in the tight range of $\pm 10^{\circ}\text{C}$ from the setpoint
- ❑ Sealing temperature can be reduced for temperature sensitive products like inhalation products without impacting the blister tightness
- ❑ Significant increase of process robustness and control
- ❑ Tracking/review of the applied sealing temperature distribution and further quality critical parameters

Abb. 6: Measures to optimize the sealing & advantages

Air temperature in blister cavities

The air temperatures in blister cavities are representative for the heat load on drug product during blistering. The heat load on inhalation products could harm their pharmaceutical performance.

For initial evaluation: Use of data loggers specifically designed for aluminium blister cavities made for capsule size 3 as introduced for most of the Novartis inhalation products

Advantages:

- Assessment of equipment & processes based on data measured
- Monitoring / tracking of equipment and process changes
- Comparison of different machine types & production sites indirectly considering technologies and settings
- Less consumption of drug product batches and significant reduction of analytical testing

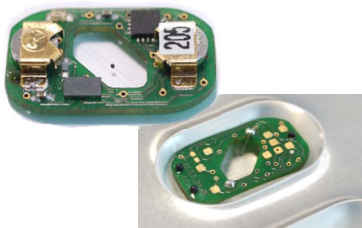


Abb. 7: Air temperature in blister cavities

Use of data logger to support a site selection

Example: Comparison of 2 production sites for clinical supplies

➔ First clinical campaign of the new product was blistered at Novartis Basel

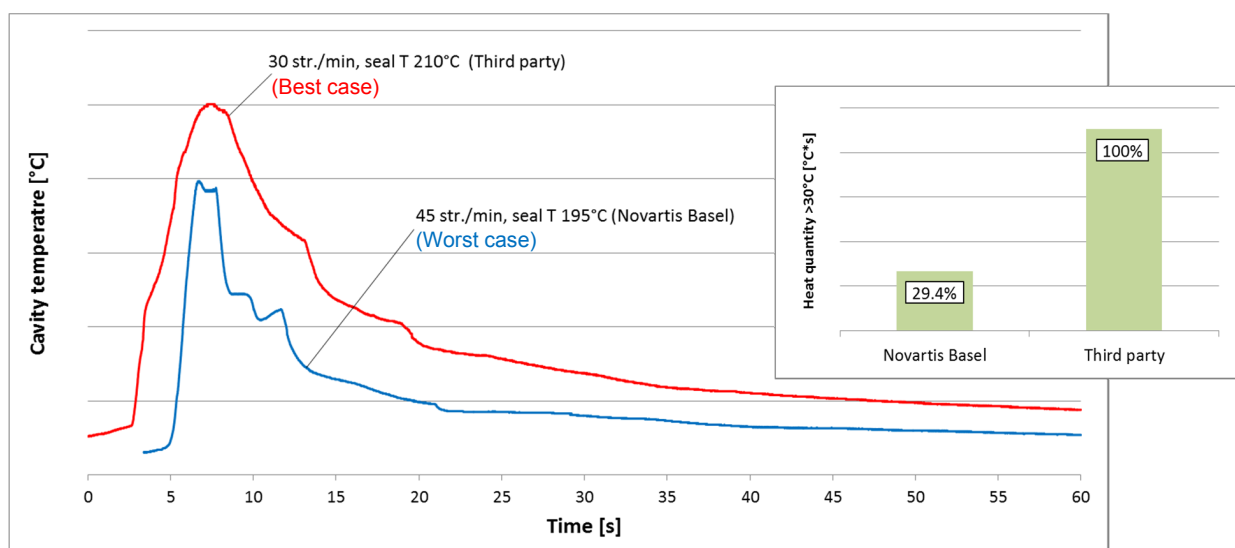


Abb. 8: Use of data logger to support a site selection

Data logger use for blistering process optimization

Example: Use for blister machine & blistering process optimization at Novartis Spain

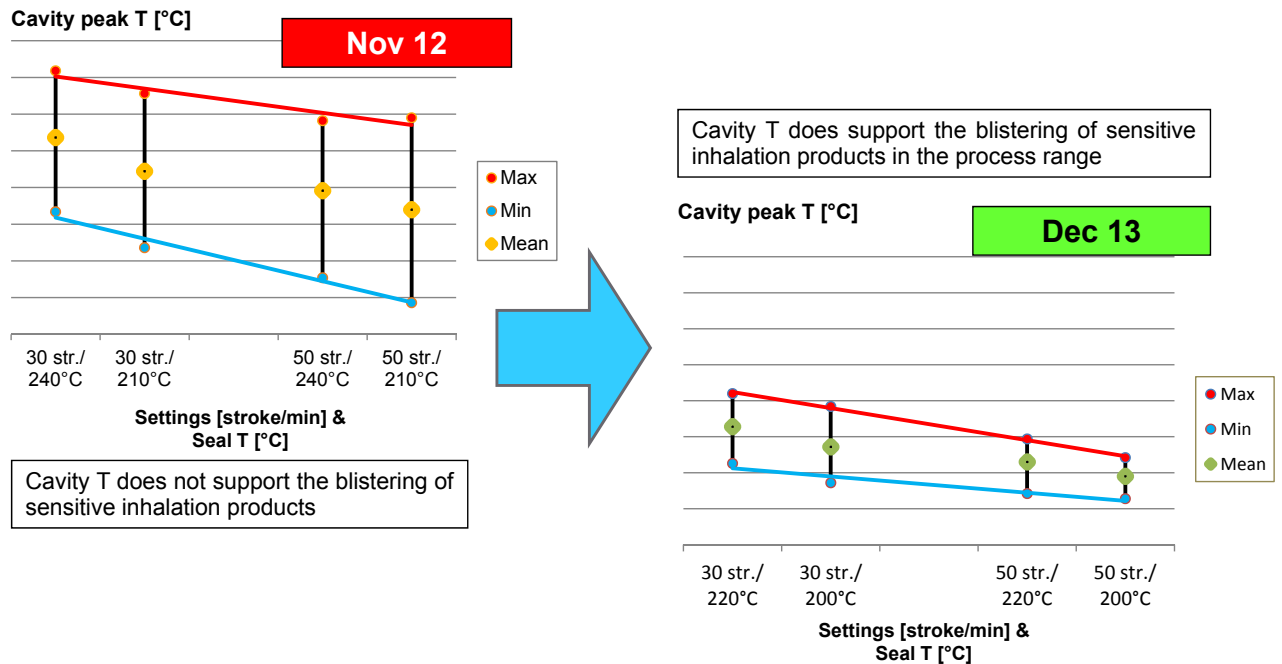
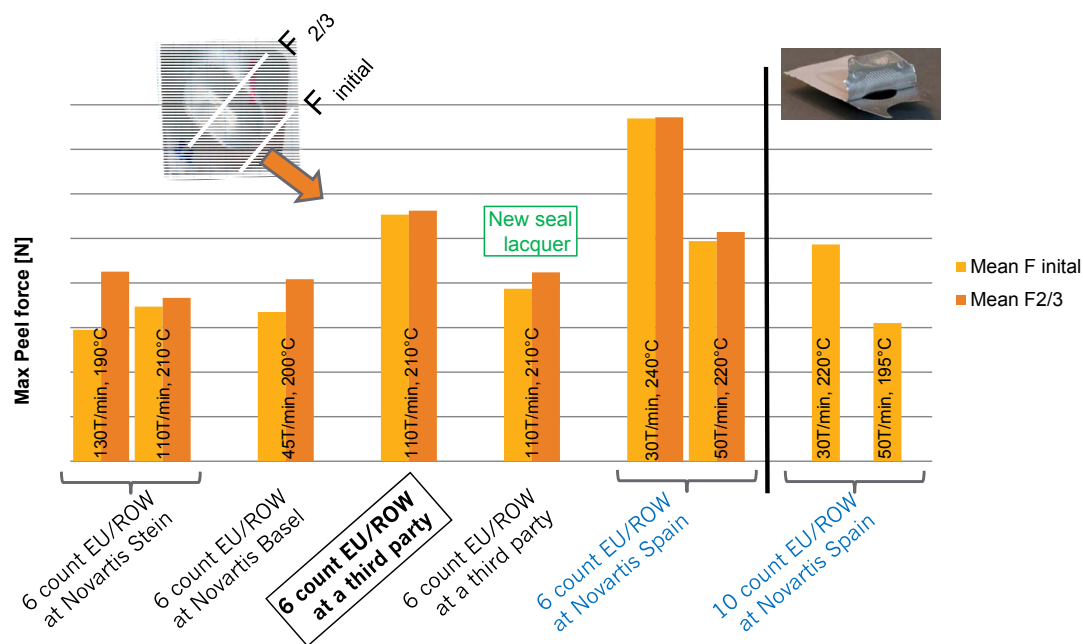


Abb. 9: Data logger use for blistering process optimization

Peel force of blisters¹

Example: Novartis 6 count peel blister applied for inhalation products (Status: 2013)



¹ Peel method applied for development only / method not yet validated

Abb. 10: Peel force of blisters

Tightness testing by gas methods (IPC)

Example: Helium leak rate implemented as IPC test at Novartis for inhalation products

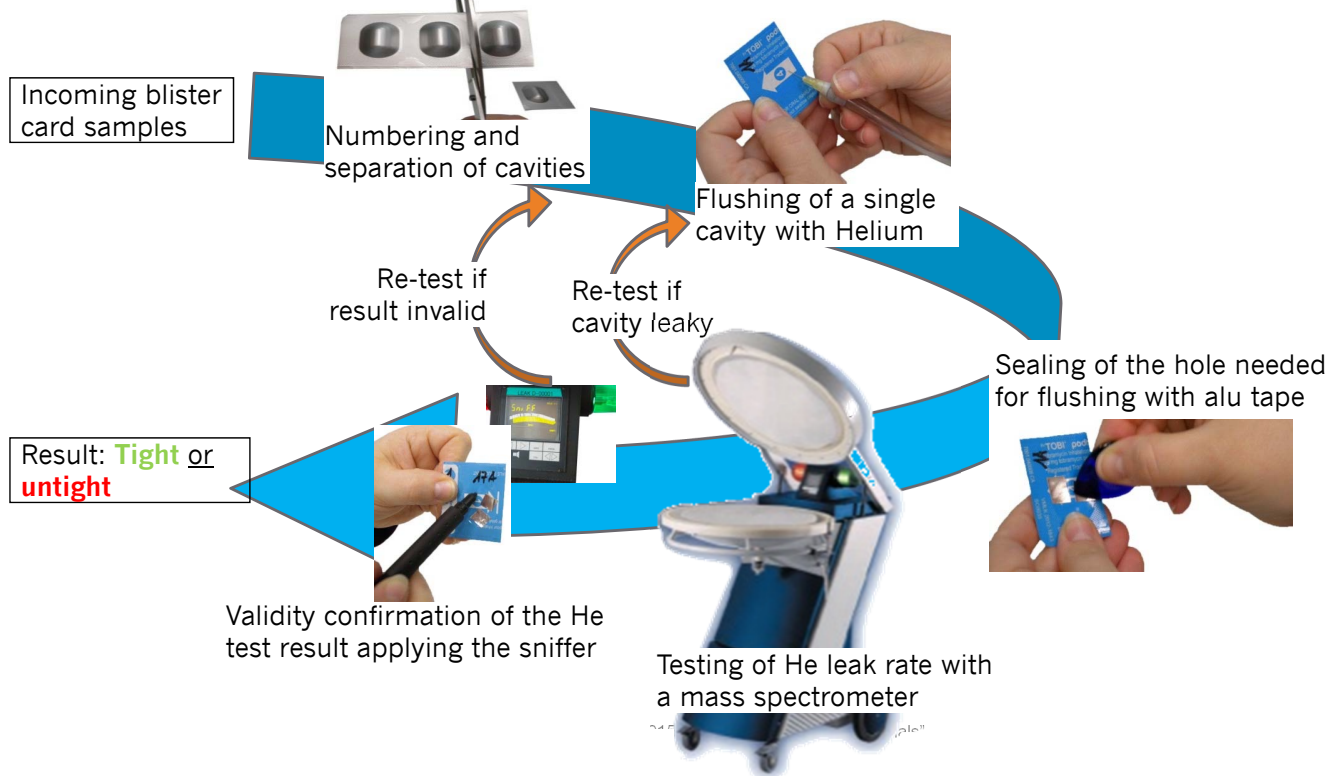


Abb. 11: Tightness testing by gas methods (IPC)

Advantages of gas testing methods

Advantages:

- ❑ Significant more sensitive than the dye ingress test but also Sepha & Wilco test methods
- ❑ Adequate monitoring of the sealing process quality / improvement of process understanding
- ❑ Ensures sufficiently tight blisters for very moisture sensitive drug products (shelf life protection)

Opportunities:

Development & implementation of a new testing method based on N₂ detection to simplify the testing and to increase the productivity

➡ New method will initially be implemented at Novartis Spain



Abb. 12: Advantages of gas testing methods

Further measures

Following standard operation procedures were globally implemented at Novartis for blister process development and product transfers of solid forms and inhalation products:

- Design of Experiments (DoE)
- Blistering of registration stability program on the commercial launch site / equipment recommended (good development praxis)
- Pre-validation
- Validation

Established products / blistering processes must be maintained by:

- Continuous process verification

Abb. 13: Further measures

Blister development today - still daily business?

Blister development today is still daily business, but:

- The complexity is increasing due to new requirements as well as more sensitive drug products
- New methods like simulation tools & specific measuring devices are to be used for risk mitigation, acceleration of development and cost reduction
- Automatisations grade of equipment and process control will be increased furthermore and will be pre-requisite for the manufacturing of sensitive products
- New and more sensitive IPC controls and development tests are required / current state of the art methods as the dye ingress test will be replaced step by step
- New standard operation processes need to be followed to demonstrate process robustness
- The compliance aspect will also get in the focus for a «simple» blister pack / handling studies for at least non push-through blisters are expected to become «standard»

Abb. 14: Blister development today – still daily business?

Der Autor



Markus Schoenfeld studierte an der Technischen Universität Dresden (TU Dresden) (D) Verarbeitungstechnik. Von 1995 bis 2001 war er Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Verarbeitungsmaschinen und Verarbeitungstechnik an der TU Dresden. Die Jahre 2001 bis 2002 verbrachte er als Projektmanager am Fraunhofer Anwendungszentrum für Verarbeitungsmaschinen und Verpackungstechnik (AVV) in Dresden (D). Seit 2002 ist der Autor als Project Leader Packaging and Device Development bei der Firma Novartis Pharma AG in Basel tätig.

Öffnungskräfte von Blistern mit Peel-Funktion können durch den Herstellprozess signifikant beeinflusst werden

Blister sollen idealerweise leicht zu öffnen sein. Grundsätzlich wird dies durch die Materialauswahl und die Blistergestaltung definiert. Oft nicht bewusst ist jedoch, wie signifikant der Blisterprozess und sein Setup die erforderlichen Öffnungskräfte von Peel, Tear-Peel und anderen komplexen Blisterdesigns beeinflussen kann, wie dies beispielhaft in Abb. 10 für die Novartis-Inhalationsplattform aufgezeigt ist. Diese Erfahrung ist insbesondere zu berücksichtigen, wenn das gleiche Produkt im gleichen Blisterdesign für denselben Markt auf verschiedenen Maschinentypen hergestellt werden soll. Sie ist zudem wichtig bei der Herstellung von Mustern, welche auf Kindersicherheit und Senior-Freundlichkeit gemäss US 16 CFR 1700.20 getestet werden sollen. Diese Muster müssen repräsentativ für die kommerziellen Blister sein; unabhängig von Produktionsequipment und -standort. Ansonsten besteht die Gefahr, dass die Resultate ihre Gültigkeit verlieren. Vergleichbare Peelkräfte auf unterschiedlichen Maschinen zu erhalten ist schwierig und oft nur durch vergleichbar gestaltete Blisterprozesse und -settings möglich. Um derartige Herausforderungen zu verringern, sollten idealerweise Materialien für die Siegelschichten ausgewählt werden, welche gleichbleibende Peelkräfte über einen breiten Temperaturbereich realisieren.

Sind mittels Blaubad erfolgreich getestete Blisternähte tatsächlich dicht?

Um die Qualität pharmazeutischer Produkte über deren Lebensdauer sicherzustellen, müssen die Blisternähte dicht sein. Üblicherweise wird dies mittels Blaubad als Prozesskontrolle (IPC) kontrolliert. Es gab bei Novartis jedoch Beispiele, wo trotz Blaubaddichter Aluminiumblister die Produktstabilität einiger Lots bereits nach wenigen Monaten aufgrund von unerwarteter Wasseraufnahme beeinträchtigt worden ist. Betroffene sowie nichtbetroffene Blisterslots wurden anschliessend mit der im Vergleich zum Blaubad empfindlicheren Helium-Leak-Methode, siehe Abb. 11, auf ihre Dichtigkeit getestet. Alle Lots ohne Stabilitätsproblem waren heliumdicht, während die mit beeinträchtigter Stabilität heliumundicht waren.

Die Blaubad-Methode kann demnach als Dichtigkeitstest für sehr feuchteempfindliche Produkte ungeeignet sein. Um diese neue Situation auch in der klinischen und kommerziellen Herstellung von Inhalationsprodukten zu berücksichtigen, wurden Dichtigkeitsmethoden von Sepha und Wilco untersucht. Obwohl beide Methoden empfindlicher als der Blaubadtest sind, erfüllen sie jedoch nicht die Anforderungen für Novartis-Inhalationsprodukte, weshalb die Helium-Leak-Methode als IPC für diese Produktgruppe letztendlich implementiert worden ist. Trotz ihrer unbestrittenen Vorteile, wie in Abb. 12 zusammengefasst, ist sie jedoch wegen des grossen manuellen Aufwandes nicht optimal für kommerzielle IPC Tests geeignet und wird zukünftig durch eine vollautomatisierte, auf Stickstoff basierender Gastestmethode ersetzt.

Verpackungsprozesse werden bei Novartis validiert

Die Erfahrungen, welche beim Entwickeln von Inhalationsprodukten gesammelt worden sind, haben zu den in Abb. 13 dargestellten Novartis-internen Prozessen geführt. Während vorher Verpackungsmaschinen formatspezifisch mit entsprechendem Produkt qualifiziert worden sind, werden nun – in Analogie zur pharmazeutischen Herstellung – zusätzlich Verpackungsprozesse produktspezifisch auf den für die kommerzielle Herstellung vorgesehenen Maschinen entwickelt und abschliessend validiert. Der möglicherweise wichtigste Baustein der neuen Prozesse ist das statistisch gestützte Design von Experimenten (DoE). Um den Einfluss potenziell qualitätskritischer Parameter wie Maschinengeschwindigkeit, Siegelzeit und -temperatur auf die Produkteigenschaften beschreiben zu können als auch die Prozessgrenzen kennenzulernen, sollte idealerweise ein sehr grosses Verarbeitungsfenster dafür angewandt werden. Basierend auf dessen Ergebnissen ist es meist möglich, sichere Parameter für das Verblisten der Registrierungstabilität sowie einen robusten und ausreichend grossen Arbeitsbereich für die kommerzielle Herstellung zu definieren. Spätestens mit der Pre-Validierung soll der Blisterprozess final sein, wobei Prozesskontrollen (IPC) darin eingeschlossen sind. Mit der abschliessenden Verpackungsprozessvalidierung erfolgt der Transfer der Produktverantwortung von der Entwicklung zum Herstellbetrieb.

Blisterentwicklung ist heute noch Alltagsgeschäft!

Es gibt heute eine Vielzahl verschiedener und oft gegensätzlicher Anforderungen an die Blisterentwicklung. Neue Produkte, zumeist unter grossem Zeit- und Kostendruck entwickelt, sind zunehmend empfindlicher und müssen beim Verpacken spezifisch behandelt werden. Die Vorgaben hinsichtlich Produktsicherheit wurden verschärft, der Focus auf den Patienten wurde noch höher gewichtet. Die Erfahrungen und technischen Möglichkeiten, u.a. getrieben durch die Entwicklungen der Informationstechnologien, haben sich auch in der Verpackungstechnik erhöht. Dies alles hat bereits – und diese Tendenz wird zukünftig verstärkt – zur Anwendung neuer Methoden für alle Aspekte der Blisterentwicklung, wie in Abb. 14 zusammengefasst, sowie zu neuen Entwicklungsabläufen und regulatorischen Vorgaben geführt. Lösungen, die gestern erfolgreich waren, müssen deshalb heute hinterfragt werden – wie es schon immer Alltag in der Blisterentwicklung war.

Kontakt

Novartis Pharma AG
Markus Schoenfeld
Postfach
CH-4002 Basel
Schweiz
markus.schoenfeld@novartis.com
www.novartis.com

RhyTech Materials Event 2015 «Pharma Packaging» (Veranstalter: Suisse Technology Partners AG, Neuhausen a.Rhf.), Neuhausen a.Rhf., 21. September 2015

Aluminium-basierende Hochbarriere-Verpackungssysteme*)

Thomas Schwarz, Development Engineer Pharma Division, Constantia Flexibles, Wien (A)**)

Der Beitrag erläutert die Ausführungen vom RhyTech Event 2015 in Neuhausen a.Rhf. zum Thema aluminiumbasierende Hochbarriere-Laminate. Hierbei wurde CONSTANTIA Coldform – ein kaltverformbares Laminat für Blisterverpackungen – und CONSTANTIA Safemax – ein Hochbarriere Containersystem – vorgestellt und gegenüber gestellt.

CONSTANTIA Coldform

Coldform Lamine sind in aller Regel dreilagig aufgebaut. Auf der Innenseite befindet sich bei Coldform Laminaten eine Kunststoffschicht, das in der Mitte liegende Aluminium dient als Barrierschicht und auf der Aussenseite wird eine Kunststoffolie, in der Regel Polyamid, verwendet. Dieser komplexe Aufbau ist notwendig, damit gute Siegelbarkeit, gute Steifigkeit und gute Umformeigenschaften erreicht werden. Das Wichtigste dabei ist jedoch, dass durch den Einsatz von Aluminium eine überragende Barriere gegen Wasserdampf, Sauerstoff und Licht erzielt wird.

CONSTANTIA Coldform ist mit verschiedenen Deckfolien kombinierbar, beispielsweise mit peelbaren oder durchdrückbaren Deckfolien; dem jeweiligen Kundenwunsch entsprechend.

Warum Aluminium als Barriere?

Aluminium ist ein sehr eleganter Barrierewerkstoff. Sein eminenter Vorteil ist, dass die Wasserdampf- und Sauerstoffbarriere unabhängig von der Dicke des Aluminiums ist. Wenn beispielsweise ein für CONSTANTIA Coldform eingesetztes Aluminium beim Umformen abgedünnt wird, bleibt die Barriere des Laminates unverändert bestehen.

Bei thermoformbaren Folien und Laminaten, die ja kein Aluminium als Barrierschicht enthalten, sind die Barriereigenschaften dickenabhängig. Dabei ist zu beachten, dass in der Regel in technischen Datenblättern Barrierewerte von Thermoformmaterialien gezeigt werden, die sich nur auf unverformte Materialien beziehen. Beim Thermoformen wird jedoch, wie auch beim Verformen von Coldform Laminaten, das Laminat bzw. die Folie abgedünnt. Der Grad der Abdünnung wird von Parametern wie Folientemperatur, Umformgeschwindigkeit, Einsatz von Vorformstempeln etc. beeinflusst. Damit ist die Barriere einer Thermoform-Kavität immer geringer als die Barriere eines nicht abgedünnten Ausgangsmaterials.

Cross Permeation

Aufgrund der Aluminiumfolien, die in der Deckfolie und der Bodenfolie eines Coldformblisters sind, müsste man annehmen können, dass der Blister deshalb eine 100% Barriere gegen Wasserdampf und Sauerstoff bietet. Dies ist nicht der Fall, denn eine sehr kleine Menge Wasserdampf oder auch Sauerstoff kann trotz allem in eine Kavität permeieren. Dieser Effekt wird Cross-Permeation genannt und hat seinen Ursprung in der Stanzkante des Blisters. Die Feuchtigkeitsmenge, die durch Cross-Permeation in die Blisterkavität gelangt, ist jedoch sehr gering. Sie ist so gering, dass die meisten Produkte, die in Coldform-Blistern abgepackt werden und als feuchteempfindlich gelten, von diesem Effekt nicht beeinträchtigt werden. Wenn jedoch ein Produkt abgepackt wird, das schon auf geringste Feuchtigkeitsmengen reagiert, dann können auch alternative Coldform Lamine eingesetzt werden, beispielsweise ein Laminat mit einer dünneren PVC-Folie (30µm), oder mit Polypropylen oder Polyethylen auf der Innenseite. Polypropylen und Polyethylen bieten eine höhere Barriere gegen Wasserdampf, weshalb der Feuchteintrag bzw. die Cross-Permeation reduziert wird. Sollten die Barriere-Eigenschaften trotz allem noch nicht ausreichend sein, dann kann neuerdings auch ein aktives Laminat, wie CONSTANTIA DryFoil, eingesetzt werden. Ein aktives Laminat enthält auf der Innenseite ein Trockenmittel. Dieses absorbiert die Feuchtigkeit, die entlang der Stanzkanten in die Blisterkavität eindringt.

Das CONSTANTIA Safemax System

Das CONSTANTIA Safemax System ist ein Hochbarriere Aluminium Containersystem. Da es aus zwei Teilen besteht, dem Container als dem Bodenteil und der Deckfolie, wird hier von einem System gesprochen. In aller Regel werden für dieses System Lamine eingesetzt, die im Vergleich zu Coldform Laminaten dickere Aluminiumfolien enthalten. Bei den Containern kann die Aluminiumdicke, je nach Spezifikation, zwischen 70µm und 160µm variieren. Auch für die Deckfolie wird in der Regel eine Aluminiumfolie verwendet, die deutlich dicker ist als die Folien von Blister-Deckfolien.

Der Vergleich mit einer Blisterpackung

Das CONSTANTIA Safemax System wird mit einer ähnlichen Absicht eingesetzt, wie dies bei Coldform der Fall ist: Höchste Anforderungen bezüglich Barriere-Eigenschaften. Aber es gibt noch weitere Aspekte, die für Safemax sprechen; der Container schützt sehr gut gegen mechanische Einflüsse. Das Packgut kann auch formschlüssig fixiert werden, da das Design des Containers an das Produkt angepasst werden kann. Ein anderer wichtiger Punkt ist die Convenience:

* Zusammenfassung der am RhyTech Event 2015 "Pharma Packaging" vom 21. September 2015 in Neuhausen a.Rhf. vorgetragenen Präsentation.

** Constantia Flexibles International GmbH, Rivergate, Handelskai 92, A-1200 Wien, Telefon +43 (1) 888 5640, office@cflex.com, www.cflex.com

Der Autor



Für Thomas Schwarz begann das Berufsleben bei der damaligen Daimler-Benz AG in Stuttgart (D), wo er die Ausbildung zum Mechaniker durchlief. Nach dem erfolgreichen Lehrabschluss kehrte er auf die Schulbank zurück, bestand die Mittlere Reife und die fachgebundene Hochschulreife. Danach zog es ihn an die Fachhochschule Stuttgart (D), Hochschule für Druck und Medien, der heutigen Hochschule der Medien (HdM) in Stuttgart (D), wo er die Studienrichtung Verpackungstechnik durchlief. Gleichzeitig eignete er sich mit einem Praktikum in einer Druckerei Kenntnisse im Bereich Offset-Akzidenzdruck an. Sein Interesse galt auch der Werbung, weshalb ein weiteres Praktikum in der Werbeabteilung der Firma Festo AG & Co. KG, Esslingen (D) folgte. Nach dem Studienabschluss war Thomas Schwarz im Technical Packaging Department der Firma Procter & Gamble GmbH & Co. Manufacturing OHG in Mainz (D) tätig. Dort lagen seine Arbeitsschwerpunkte in den Bereichen Laminat-Tuben, Faltschachteln und Wellpappkartonagen. Die nächste Station auf dem Berufsweg des Autors war die Firma Alcan Packaging Singen GmbH, heute Amcor Flexibles Singen GmbH, in Singen (D). Hier war Thomas Schwarz zunächst in der Abteilung Entwicklung und Anwendungstechnik Pharma tätig. Schwerpunkte bildeten hier die Hochbarriere Blister Verpackungen. Später wurde ihm die Leitung des Complaint Management Departments übertragen. Heute arbeitet Thomas Schwarz als Development Engineer in der Pharma Division der Firma Constantia Flexibles, Wien (A), wo er für die Unterstützung der verschiedenen Firmenstandorte bei Entwicklungsprojekten zuständig ist.

Der Container lässt sich sehr komfortabel öffnen, da er einen peelbaren Deckel hat. Im Vergleich zu konventionellen Beutel-Umverpackungen ist das Produkt wesentlich leichter zugänglich.

Ein weiterer sehr wichtiger Aspekt ist die Differenzierung. Der Wert des abgepackten Inhalts lässt sich ein Stück weit über diese Verpackung transportieren. Es hat sich gezeigt, dass diese Art der Verpackung von den Konsumenten als sehr wertig eingeschätzt wird, was dann durchaus – bewusst oder unbewusst – auf das abgepackte Produkt übertragen wird.

Systemvergleich

CONSTANTIA Safemax kann für kleine bis sehr grosse Produkte verwendet werden, während Coldform Blister eher für kleinere und mittelgrosse Produkte verwendet werden. Wenn man einen Blick auf die Herstellung der Verpackungssysteme wirft, so erkennt man, dass bei CONSTANTIA Safemax Containern das sogenannte Tiefziehverfahren, bei CONSTANTIA Coldform das sogenannte STREC-Formen eingesetzt wird. Beim STREC-Formen wird das La-

minat gedehnt und dadurch abgedünnt. Beim Tiefziehen wird das Material nicht abgedünnt, sondern es wird «nur» dessen Form geändert; die Material-Fläche bleibt unverändert. Dies ist einer der Gründe dafür, dass der Container relativ stabil und steif ist.

Fazit

Wenn höchste Barriere-Anforderungen an eine Primär- bzw. Sekundär-Verpackung gestellt werden, führt kein Weg an Aluminium-basierenden Lösungen vorbei. Abhängig von den Produktanforderungen gibt es unterschiedlichste Lösungsansätze, wie diese Anforderungen erfüllt werden können. Der klassische Ansatz ist und war das passive Coldform Laminat. Dieses wird nun ergänzt durch aktives Coldform Laminat und durch Container Systeme.

Welche Lösung am Ende die beste Lösung für ein Produkt darstellt, muss von Fall zu bewertet werden. Durch die Weiterentwicklung von Verpackungssystemen ist diese Bewertung auf jeden Fall lohnend.



Abb. 1: Inhaltsübersicht zum Referat «Aluminium basierende Hoch-Barriere Verpackungssysteme»

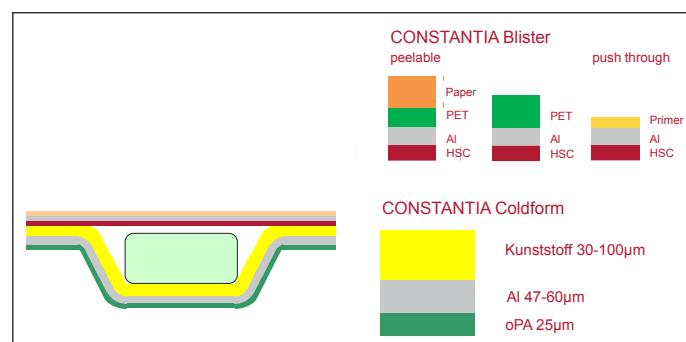


Abb. 2: Coldform Blister – typische Aufbauten

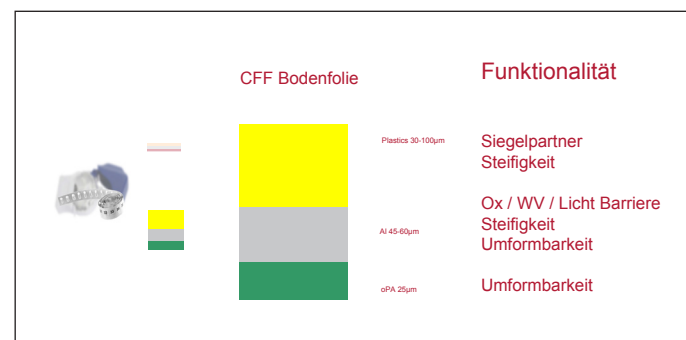


Abb. 3: Funktionalität – CONSTANTIA Coldform

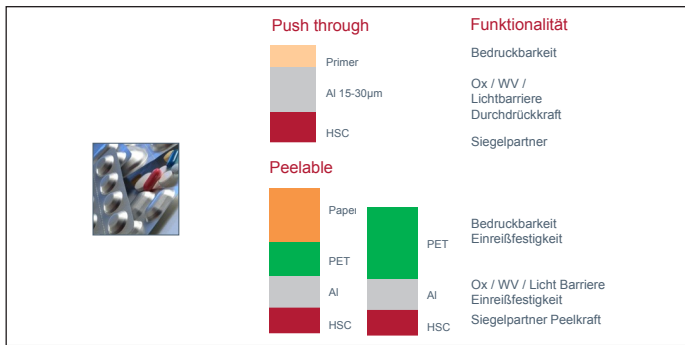


Abb. 4: Funktionalität – CONSTANTIA Blister

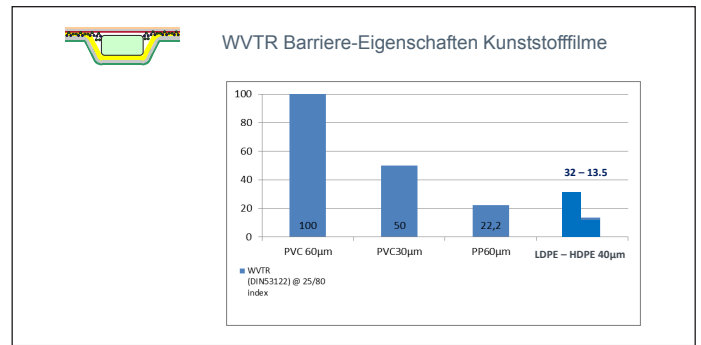


Abb. 8: Cross Permeation – Kunststofffilme

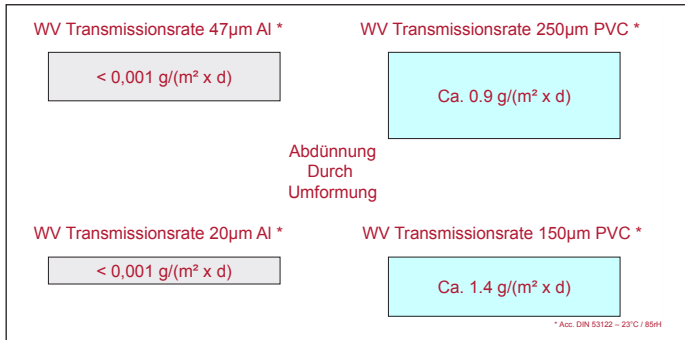


Abb. 5: Barriere – warum Aluminium?

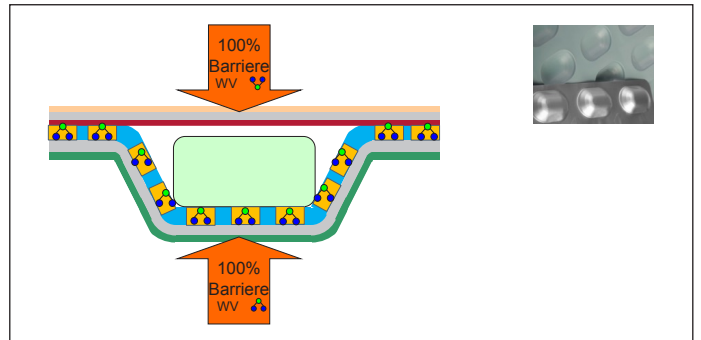


Abb. 9: Cross Permeation – CONSTANTIA DryFoil

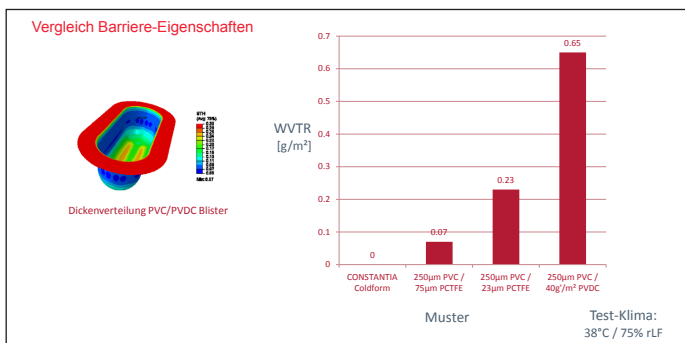


Abb. 6: Barriere – warum Aluminium? – Vergleich Barriereigenschaften

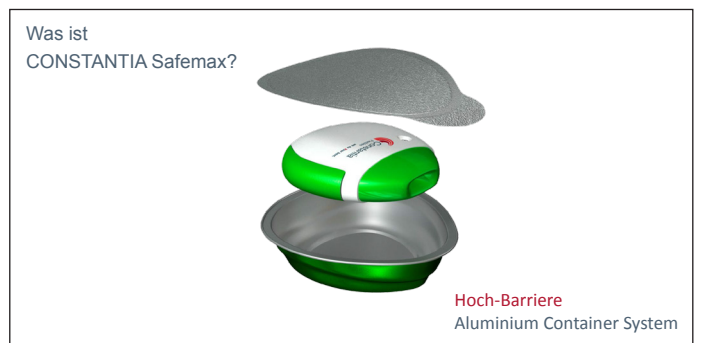


Abb. 10: CONSTANTIA Safemax – Definition

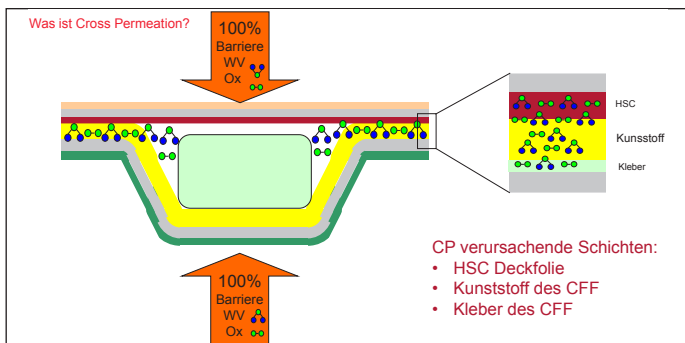


Abb. 7: Cross Permeation – Definition

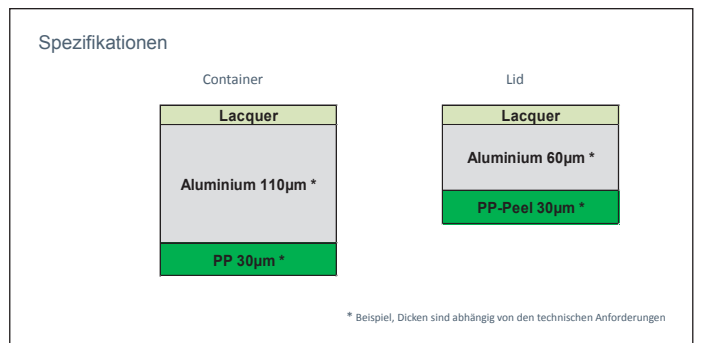


Abb. 11: CONSTANTIA Safemax – Spezifikationen



Abb. 12: Funktionalität

	CONSTANTIA Safemax	CONSTANTIA Coldform
Kavitätengröße	klein - groß	klein - medium
Steifigkeit	+++++	++ - +++
Umformung	Tiefziehen	STREC-Formen
Öffnung	peel, durchstossen	pt, peel, pp, durchst.

Abb. 13: Konzeptvergleich – Safemax - Coldform



Abb. 15: Innovation

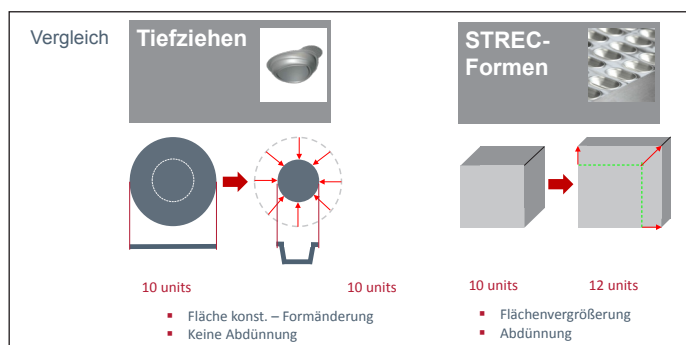


Abb. 14: Konzeptvergleich – Tiefziehen – STREC-Formen

Kontakt:

Thomas Schwarz
 Development Engineer
 Pharma Division
 Constantia Flexibles
 Tel. 0049 7731 926 1000
 Fax 0049 175 2700 419
 thomas.schwarz@sales.cflex.com
 www.cflex.com

RhyTech Materials Event 2015 «Pharma Packaging» (Veranstalter: Suisse Technology Partners AG, Neuhausen a.Rhf.), Neuhausen a.Rhf., 21. September 2015

Verpackungsentwicklung – Fortschritt durch Materialkompetenz

Matthias Schellenberg, Dipl.-Ing. ETH, Suisse Technology Partners AG, Neuhausen a.Rhf. *)

Der Beitrag befasst sich mit der Sicherstellung der Qualität von pharmazeutischen Verpackungen in der gesamten Prozesskette anhand von physikalischen Analysemethoden und numerischen Simulationswerkzeugen. Neben der Qualitätssicherung werden die Methoden auch in der Verpackungsentwicklung eingesetzt. Dabei ist eine umfassende Materialkompetenz die wichtigste Voraussetzung, um ein hohes Qualitätsniveau mit Hilfe der Methoden abstützen zu können.



Abb. 1: Die Anforderungen an pharmazeutische Verpackungen sind vielfältig und hoch

Materialien verstehen

Die Ansprüche an pharmazeutische Verpackungen sind vielfältig und hoch. Die vorwiegend aus Kunststoff und/oder Aluminium hergestellten Verpackungen müssen hohe funktionale Anforderungen beispielsweise bezüglich Barriere, Siegelbarkeit oder Umformbarkeit erfüllen. Diese hohen Qualitätsanforderungen sind oft noch im Konflikt zur Forderung, Material und damit Kosten einzusparen. Folglich werden die Werkstoffe bezüglich ihrer physikalischen und mechanischen Eigenschaften möglichst ausgeschöpft.

Genau aus diesem Grund ist ein fundiertes und umfassendes Materialverständnis unabdingbar, um die Machbarkeiten in einem frühen Stadium abklären zu können und in der Produktion sowie im gesamten Lebenszyklus ein robustes und vorhersagbares Verhalten zu garantieren.

Die Verpackung muss so ausgelegt werden, dass das pharmazeutische Produkt auf seinem Weg von der Herstellung bis zum und beim Endkunden keinen Schaden nimmt. Eine Vielzahl von verschiedenen Kompetenzen ist notwendig, um dies sicherzustellen.

Suisse Technology Partners kann als langjähriger Partner resp. unabhängiger Dienstleister der Pharmabranche an etlichen Punkten dieser Kette unterstützend miteingreifen, um Prozesse und Produkte zu optimieren und den Produktionsausfall oder Schäden zu minimieren. Ein ganzheitliches Produktverständnis/Methodenkompetenz vor- oder nachgeschalteter Prozessschritte hilft oft dem Experten mit seinen tiefen Kenntnissen in seiner Prozesskette, ein noch besseres Produkt sicherzustellen.

Das fängt an bei den Rohstoffen, die vom Packmaterialhersteller verarbeitet werden, geht weiter bei den Verarbeitungsprozessen, der Verpackungsentwicklung, dem Maschinenhersteller, dem (Lohn-) Verpacker und führt hin bis zur serienbegleitenden Qualitätssicherung, z.B. direkt beim Pharmazeuten.

Wie schon erwähnt steht am Anfang der Kette der Folienhersteller, der das Rohmaterial verarbeitet. An diesem wird mit verschiedenen Analysemethoden die Qualität überprüft oder es werden weitere prozesstechnische Untersuchungen durchgeführt. Abb. 3 zeigt Infrarotspektren verschiedener Polymere um diese genau zu bestimmen (Qualitätssicherung, Wettbewerbsanalyse etc.). Dazu wird auf eine umfangreiche Datenbank zurückgegriffen. Reicht dies noch nicht aus, werden systematisch weitere Methoden wie

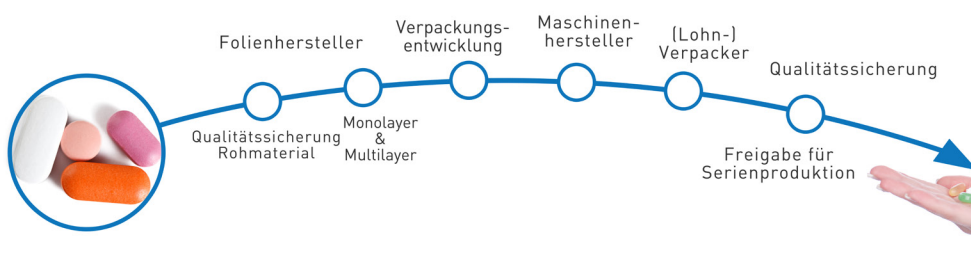


Abb. 2: Anspruchsgruppen entlang der Kette vom pharmazeutischen Produkt bis zum Endkunden.

*) Zusammenfassung der am RhyTech Event 2015 «Pharma Packaging» vom 21. September 2015 in Neuhausen a.Rhf. vorgetragenen Präsentation.

die DSC (differential scanning calorimetry) oder dynamisch-mechanische (DMA) sowie thermomechanische (TMA) Untersuchungen angewendet. Abb. 4 zeigt ein Beispiel, wie mittels Rheometer die scherratenabhängige Viskosität gemessen wurde, um die Prozessfähigkeit verschiedener Polymere zu vergleichen.

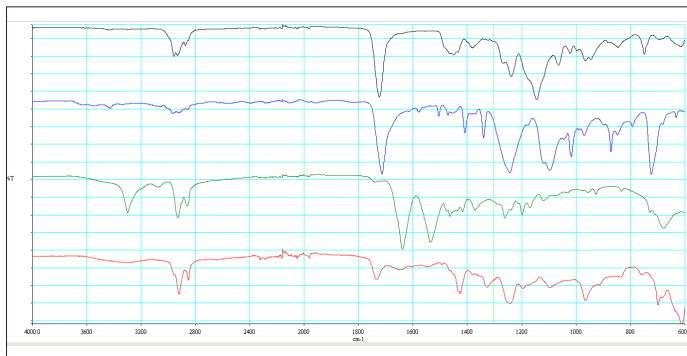


Abb. 3: Analyse verschiedener Polymere mittels Infrarotspektroskopie (FTIR)

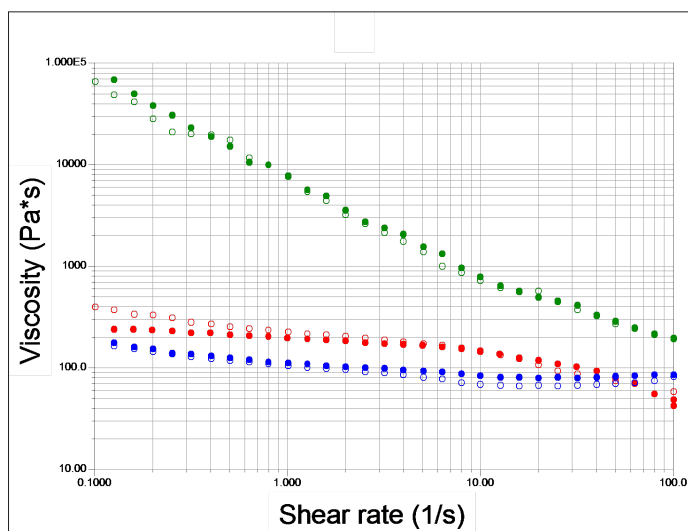


Abb. 4: Untersuchung der Prozessfähigkeit verschiedener Polymere im Rheometer (Messung der scherratenabhängigen Viskosität)

Welchen Einfluss haben unterschiedliche Prozesstemperaturen auf das Polymer? Mittels DSC wurde im Beispiel Abb. 5 die Degradation von Polymeren untersucht, welche bei unterschiedlichen Extrudertemperaturen verarbeitet wurden.

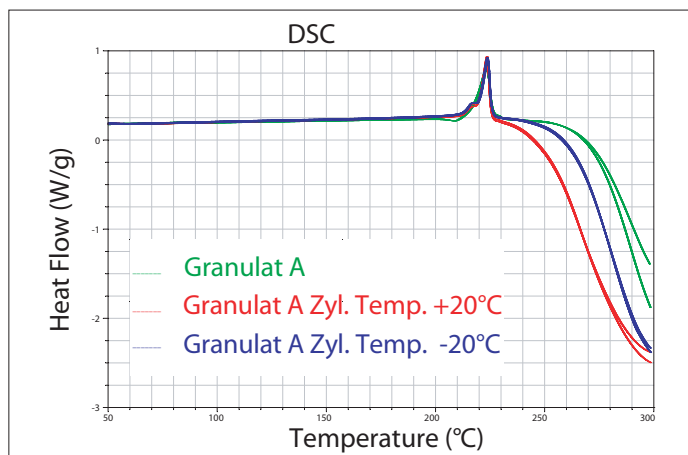


Abb. 5: DSC-Analyse der Degradation von Polymeren, welche bei unterschiedlichen Extrudertemperaturen verarbeitet wurden

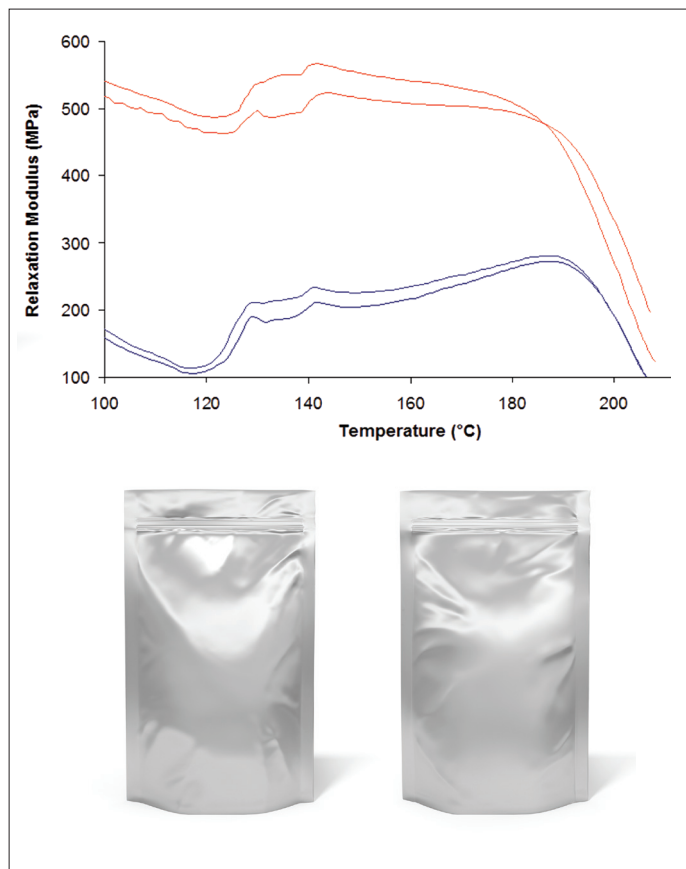


Abb. 6: Vergleich von Beutelmaterialeigenschaften bezüglich deren thermo-mechanischen und rheologischen Eigenschaften zur Verbesserung der Heissiegeleigenschaften

Wie bereits erwähnt, müssen Verpackungsmaterialien auch hohe Anforderungen an die Siegelbarkeit erfüllen. Wenn nun aber zwei an sich gleiche Folien unterschiedliches Verhalten aufzeigen, ist das eine Detektivaufgabe für die Polymeranalytik. Mittels verschiedener Methoden wie z.B. TMA oder DMA können die thermo-mechanischen und rheologischen Eigenschaften untersucht werden, die beim Siegelprozess von Bedeutung sind. (Abb. 6)

Kosteneinsparung durch Simulation der Haltbarkeit (LOD)

Blisterverpackungen bestehen typischerweise entweder aus einem Aluminium-Verbundmaterial, welches kalt umgeformt wird (Cold-form Folie) oder aus Polymer-Folienverbunden, die thermogeformt werden. Obwohl Aluminium als 100-prozentige Barriere gegen Wasserdampf und Sauerstoff betrachtet wird, kann bei einem Aluminiumblister Feuchtigkeit durch die Siegelschicht eindringen und das Füllgut beschädigen bzw. dessen Lebensdauer reduzieren. Diese sogenannte Querdiffusion (cross diffusion) ist messtechnisch an einem Blister schwierig zu bestimmen. Suisse Technology Partners hat jedoch ein Verfahren entwickelt, um die Querdiffusion durch Simulation am Computer vorherzusagen. Zusätzlich kann unter Einbezug der Sorptionseigenschaften des Füllguts dessen Feuchteaufnahme (LOD: loss on drying) bzw. die Haltbarkeit berechnet werden. Die dafür benötigten Materialeigenschaften werden in einem speziell entwickelten Testverfahren ermittelt. Diese Vorhersage der Feuchteaufnahme kann verwendet werden, um aufwändige Stabilitätsstudien abzukürzen oder gar ganz zu ersetzen und damit Kosten und Zeit zu sparen. Weiter können auch breitere Parameterstudien im Vorfeld betrachtet werden.

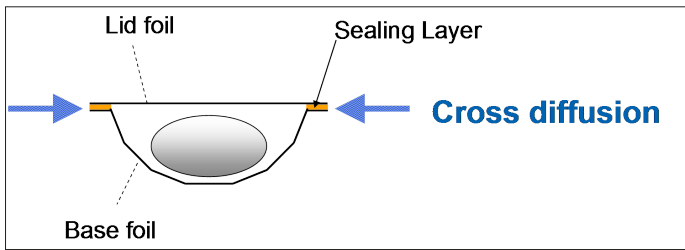


Abb. 7: Querdiffusion in der Siegelschicht eines Alu-Blisters

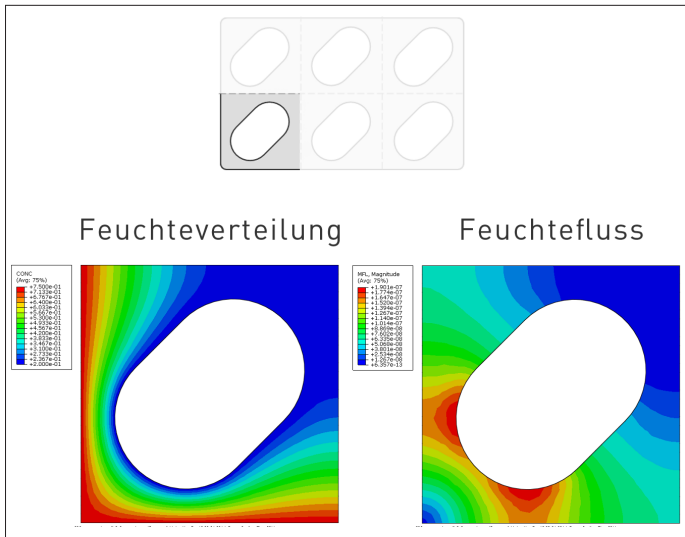


Abb. 8: Numerische Simulation der Querdiffusion: Feuchteverteilung (links) und Feuchtefluss (rechts) in der Siegelschicht einer Kavität

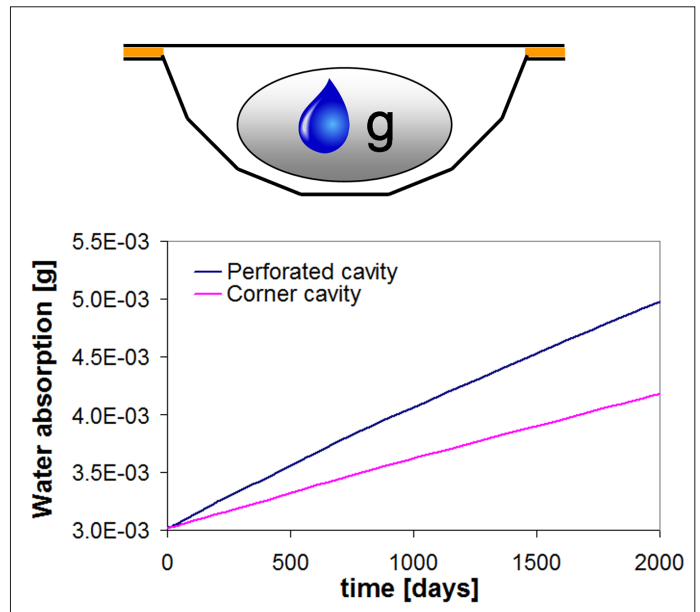


Abb. 9: Berechnung der Fechteaufnahme des verpackten Produkts unter Einbezug dessen Sorptionseigenschaften (Lebensdauer- bzw. auch LOD-Berechnung)

Bei thermogeformten Blistern hängt die Barriere nicht nur vom eingesetzten Material, sondern auch vom Formprozess ab. Durch die Umformung wird die Folie ausgedünnt und die Barriere sinkt. Um diese Barriere vorherzusagen wird mittels numerischer Simulation der Thermoformingprozess simuliert und die Dickenverteilung einer Kavität bzw. deren Barriere berechnet. Am Computer können

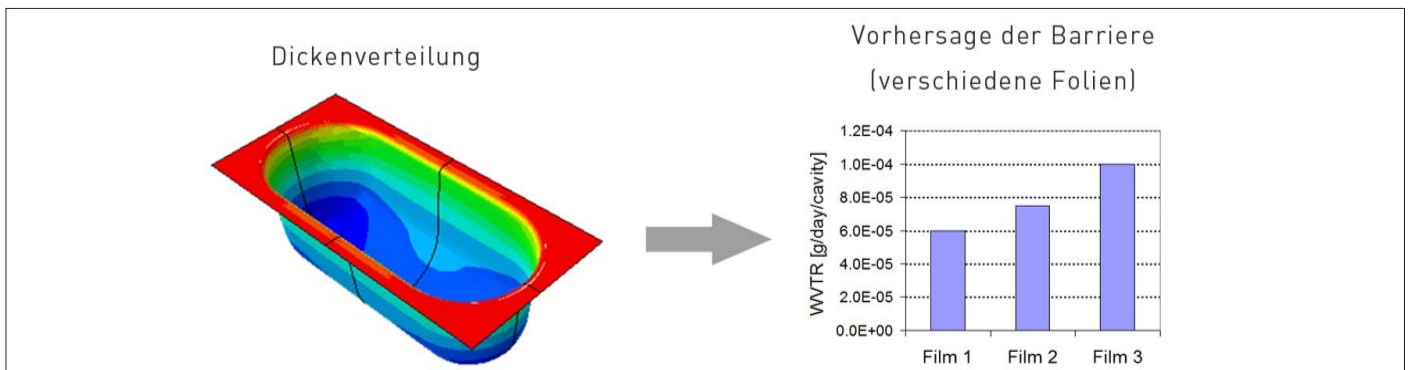


Abb. 10: Thermoforming Simulation: Darstellung der Dickenverteilung einer thermogeformten Kavität sowie Vorhersage der Barriere (verschiedene Materialien im Vergleich)

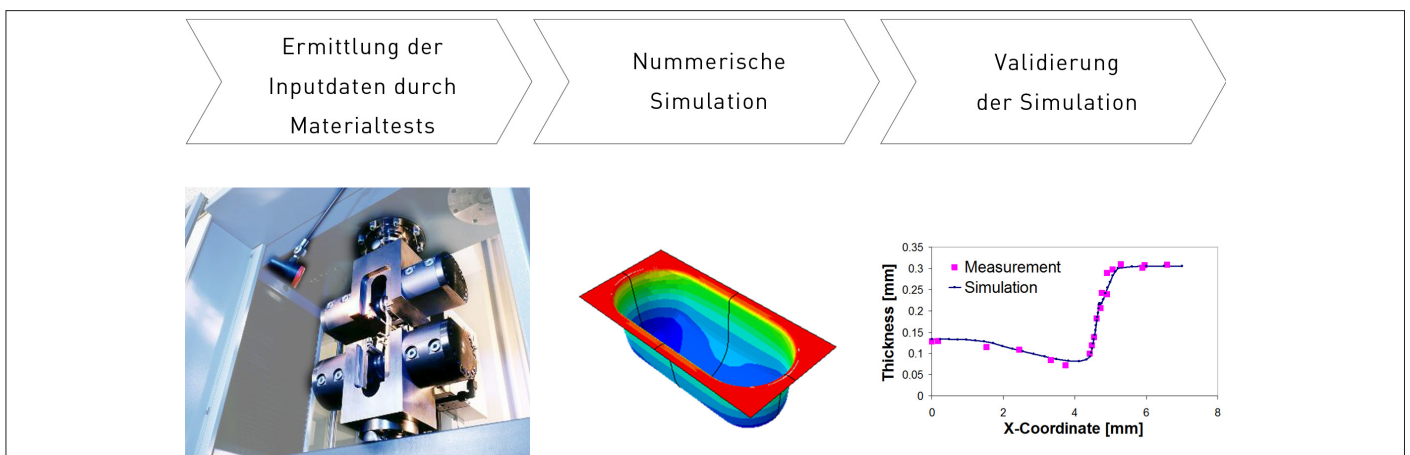


Abb. 11: Ganzheitlicher Ansatz bei der Durchführung einer numerischen Simulation: Ermittlung der Inputdaten → Simulation → Validierung (Vergleich von Simulationsresultaten mit Messwerten der Dickenverteilung)



Energieeffizienz hat einen neuen Namen

Energie ist im Wandel; Anforderungen
an Gebäude ändern sich – und mit ihnen
verändern auch wir uns: Willkommen
in der energieeffizienten Welt von ENGIE!

engie.ch

Aus Cofely
wird ENGIE
engie.ch

Energy Services

Facility Management

Gebäudetechnik

Reinraumtechnik

100 Jahre Schweizerische Gesellschaft für Chirurgie (SGC)

SWISS MED 2/13 (104 Seiten)

Aufgelegt zum 100. Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Chirurgie (SGC)
Bern, 12. bis 14. Juni 2013

CHF 50.– pro Expl., exkl. MwSt. (Schweiz) und zuzüglich Versandkosten.

VERLAG DR. FELIX WÜST AG, In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH, Telefax ++41 44 918 29 70, felixwuest@bluewin.ch

INTENSIVMEDIZIN 1976–1989 Gespräche und Beiträge in SWISS MED

Die Jahre der Etablierung der Intensivmedizin in der Schweiz

SWISS MED 2/11 (140 S.)

Die Schweizerische Gesellschaft für Intensivmedizin (SGI) wurde am 4. Februar 1972 in Basel gegründet. Diese Gründung war das Werk der
«Pioniere» der Intensivmedizin in der Schweiz.

Editorial von PD Dr. med. Peter Care Baumann (Winkel-Rüti), 1975–1979 Sekretär und 1979–1981 Präsident der SGI.

SWISS MED 2/11 (140 Seiten)

CHF 50.– pro Expl., exkl. MwSt. (Schweiz) und zuzüglich Versandkosten.

VERLAG DR. FELIX WÜST AG, In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH, Telefax 0041 (0)44 918 29 70, felixwuest@bluewin.ch

damit sowohl die Geometrie der Kavität als auch der Formprozess (mit/ohne Stempelunterstützung) bezüglich der Barriere optimiert werden, ohne in teure Formwerkzeuge investieren zu müssen.

Jede Simulation ist nur so gut, wie die Daten, mit denen sie gespeist wird. Bei der Materialcharakterisierung und den eingesetzten Testmethoden zur Ermittlung der Inputdaten greift Suisse Technology Partners auf ihre umfangreiche Materialkompetenz und die langjährige Erfahrung zurück. Die physikalischen Analysemöglichkeiten erlauben im Gegenzug die Validierung der Simulation, wie in Abb. 11 am Beispiel des Thermoformens gezeigt wird.

Qualitätssicherung und Schadensanalytik

Physikalische Analysemethoden werden auch häufig in der Qualitätssicherung und der Schadensanalytik angewendet. Abb. 12 zeigt Aufnahmen der Siegelschicht eines Coldform Blisters im Rahmen der Qualitätssicherung. Das linke Bild wurde mit dem Computertomographen (zerstörungsfreie Methode) erzeugt und zeigt das Muster einer intakten Siegelung. Beim rechten Bild ist nach abpeelen der Deckelfolie mittels Rasterelektronenmikroskopie (REM) dasselbe Muster zu sehen, mit sehr hoher Auflösung und Tiefenschärfe. Mittels Schliff können der Querschnitt der Blistersfolie unter dem Mikroskop an genau definierten Orten betrachtet und Schäden wie z.B. Delaminationen oder unzureichend gesiegelte Bereiche visualisiert werden (Abb. 13). Um die Qualität einer Siegelung quantitativ bestimmen zu können, wurde wie in Abb. 14 gezeigt, die Topographie der Siegelschicht mittels Weisslichtinterferenz analysiert.

Die Vielfalt der Analysemethoden, gepaart mit der langjährigen Erfahrung der Experten von Suisse Technology Partners, ermöglichen eine erfolgreiche Unterstützung bei komplexen Fragestellungen, was von vielen Kunden zur Ergänzung ihrer eigenen hohen Kompetenz geschätzt wird.

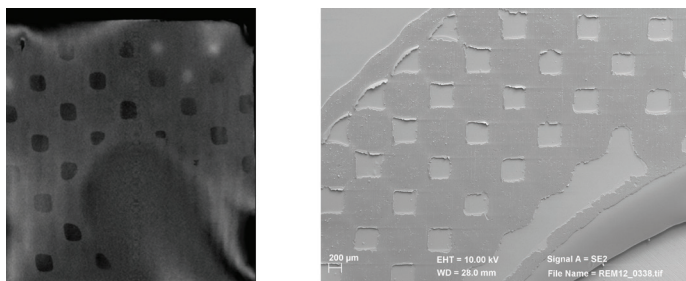


Abb. 12: Aufnahmen der Siegelschicht eines Coldform Blisters: Links computertomographisches Bild; rechts REM Aufnahme

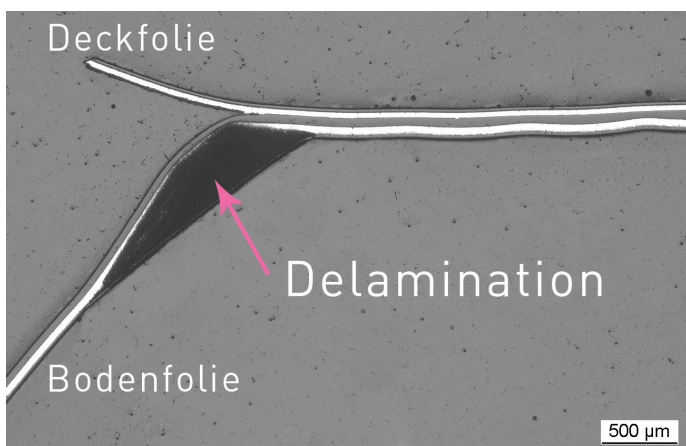


Abb. 13: Querschliff eines Coldform Blisters mit Delamination; die hellen Schichten sind die Aluminium-Layer von Boden- und Deckfolie

Der Autor



Matthias Schellenberg

Matthias Schellenberg studierte Maschinenbau an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich (ETHZ). Danach arbeitete er als Projektleiter im zentralen R&D Center von Alcan Technology und Management in Neuhausen, Schweiz. Heute ist er Projektleiter bei der Suisse Technology Partners AG, einem unabhängigen Entwicklungsdienstleister in Neuhausen am Rheinfall. Er ist verantwortlich für das Geschäftsfeld «Packaging» und Ansprechpartner für Fragen im Bereich Verpackungsentwicklung, insbesondere Folienverpackungen für die pharmazeutische Industrie.

Topographiemessung der Siegelung eines Coldform Blisters (Qualitätssicherung)

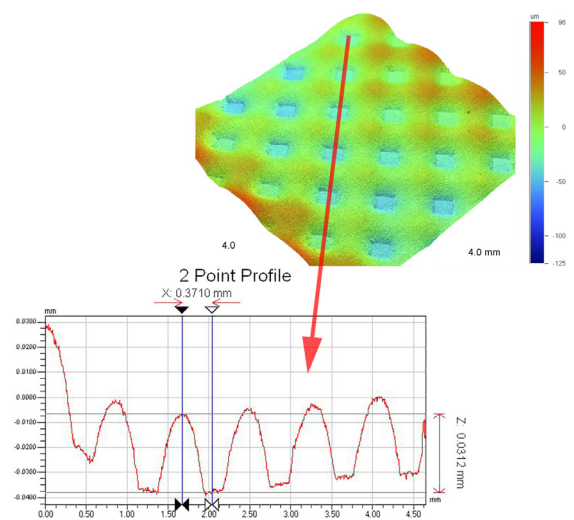


Abb. 14: Quantitative Messung der Siegeltopographie mittels Weisslichtinterferenz (Eindrücke der spitzpyramidalen Riffel der Siegelbacken) als Indikator für die Siegelqualität und damit Dichtigkeit des Blisters.

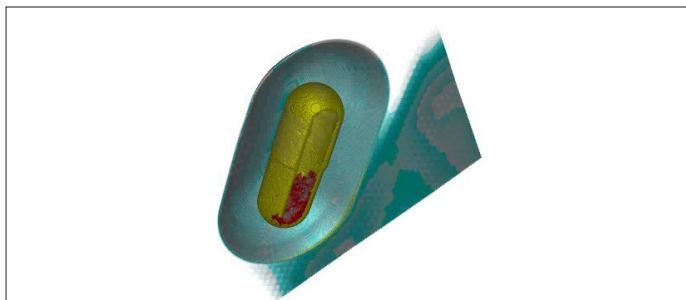


Abb. 15: Computertomographie einer Coldform Kavität mit Kapsel

Über Suisse Technology Partners

Suisse Technology Partners ist ein unabhängiger Analytik- und Engineering Dienstleister mit Fokus auf Materialien und Oberflächen. Schwerpunkte sind Material-, Oberflächen- und Schadensanalysen. Die Firma Suisse Technology Partners unterstützt ihre Pharma Kunden neben Verpackung auch in der anorganischen Spurenanalytik. Bereits heute werden Analysemethoden zur Bestimmung von Elemental Impurities gemäss den neuen Anforderungen nach ICH

Q3D (USP <232>, <233>) validiert. Die chemische Analytik ist akkreditiert, GMP zertifiziert und FDA approved.

Zahlreiche Firmen – vom kleinen Familienbetrieb bis zum Grosskonzern – vertrauen auf das grosse Knowhow und die langjährige Erfahrung (als ehemaliger Forschungsstandort namhafter Aluminiumkonzerne).

Kontakt

Matthias Schellenberg, Dipl.-Ing. ETH
Suisse Technology Partners AG
Badische Bahnhofstr. 16
CH-8212 Neuhausen a.Rhf.
Schweiz
Tel. +41 (0)52 551 11 88
Fax +41 (0)52 551 11 99
matthias.schellenberg@suisse-tp.ch
www.suisse-tp.ch



CONSTANTIA Flexibles

CONSTANTIA Coldform

Coldforming Foil for total barrier blisters.

CONSTANTIA Coldform Lotus

For convenient, easy, clean and complete removal of sticky products.

CONSTANTIA DryFoil

Coldforming Foil for active moisture protection.

CONSTANTIA Live Stress Check

Stress Level Check for coldform foil.



Contact:

Constantia Flexibles
International GmbH
Pharma Division
Rivergate, Handelskai 92
1200 Vienna/Austria

T +43 1 888 56 40 1501
Pharma@cflex.com
Personalcare@cflex.com
www.cflex.com



RhyTech Materials Event 2015 «Pharma Packaging» (Veranstalter: Suisse Technology Partners AG, Neuhausen a.Rhf.), Neuhausen a. Rhf., 21. September 2015

Steigende Qualitätsanforderungen an die Spritzenverpackung bei der Etikettierung und der Device-Montage

Torsten Kerbstadt, Senior Project Engineer Packing, Technical Services, Janssen Supply Chain, Cilag AG, Schaffhausen*

Im folgenden Beitrag geht es zum einen um neue Anforderungen im Maschinenbau für die pharmazeutische Verpackung: Design- und Funktionsspezifikation, Prozesskontrolle und Produktsicherheit, Kleinaufträge & Flexibilität. Im zweiten Teil werden neue Materialien und deren Verarbeitung besprochen: Die Verarbeitung von Kunststoffspritzen, die Anforderungen an den Maschinenbau und den Verarbeitungsprozess

TEIL 1

Die Entwicklungen in der Arzneimittelversorgung konfrontieren uns mit neuen Anforderungen

Im Zuge der Neuentwicklung von Medikamenten steigen und ändern sich auch die Anforderungen an den Maschinenbau und die Automationskonzepte im Bereich der Montage und Verpackung.

Die Pharmaindustrie befindet sich im Wandel, von grossvolumigen Blockbustern, die auf eigenen Fertigungslinien vollautomatisch produziert werden, hin zu individuellen personalisierten Arzneimitteln die in kleinen Losgrößen gefertigt werden (Abb. 1 und 2).

Dies erfordert, die Umstellung der Produktionslinien und Automationskonzepte Stück für Stück und Schritt für Schritt, hin zu flexiblen, agilen Montage- und Verpackungsanlagen.

Diese Umstellung ist kein einfacher Prozess, er erfordert eine intensive, konstruktive Zusammenarbeit im Austausch von Anforderungen und Kenntnissen, zwischen den Maschinenherstellern, den Packstofflieferanten und uns Pharmazeuten, wobei die gleichen Prozesskontrollen und Qualitätsanforderungen erfüllt werden müssen wie in der automatisierten Produktion. Im Gegenteil: Die

Anforderungen sind durch die neuen Produktionszwischenritte komplexer und aufwendiger geworden.

Es dürfte nicht sein – was wir heute leider noch zu beklagen haben – dass viele Erkenntnisse erst während der industriellen Projektierung erlangt werden. Dies kostet allen Beteiligten viele Ressourcen, Zeit und Geld.

Der vorliegende Beitrag soll als Anregung für den Maschinenbau und die Packstoffhersteller dienen, sich doch verstärkt und gemeinsam Gedanken über die sich wandelnden Anforderungen in der Produktion und der Einführung neuer Werkstoffe zu machen (Abb. 3).

Während in der automatisierten Produktion alle relevanten Prozess- und Qualitätskontrollen durchgängig automatisch durchgeführt und dokumentiert werden, ist dies in der teilautomatisierten Flex-Line Verpackung nicht uneingeschränkt möglich. Hier wird der Transport zwischen den einzelnen Verpackungsschritten manuell getätigt, weshalb die Bilanzierung, Identifikation und diverse Qualitätskontrollen doppelt bis dreifach durchgeführt werden müssen (Abb. 4 und 5).

Die Vorteile der Flex-Line Verpackung liegen in der Möglichkeit der variablen Produktionsgestaltung begründet: a) separate parallel Produktion, und b) zusammengeschaltete Produktion (Abb. 6 und 7).

Beispiele für die Flexline Verpackung sind in den Abb. 8 bis 10 ersichtlich.

Ein weiterer Ausbau der flexiblen Verpackung für die Zukunft wäre zum Beispiel das in der Automobilindustrie angewendete modulare Produktionskonzept.

Der Aufbau der Fahrzeuge ist modular, dadurch können auf ein und derselben Fertigungsstrasse unterschiedliche Fahrzeuge mit individueller Konfiguration hintereinander produziert werden.

Zur Rückverfolgung und Zuordnung könnten alle verwendeten Materialien mittels Codierung erfasst und dokumentiert werden, so dass am Ende jedes Produkt einen eigenen Stammbaum hat, analog z.B. dem Triebwerksbau in der Flugzeugindustrie.

* Zusammenfassung der am RhyTech Event 2015 «Pharma Packaging» vom 21. September 2015 in Neuhausen a.Rhf. vorgetragenen Präsentation.

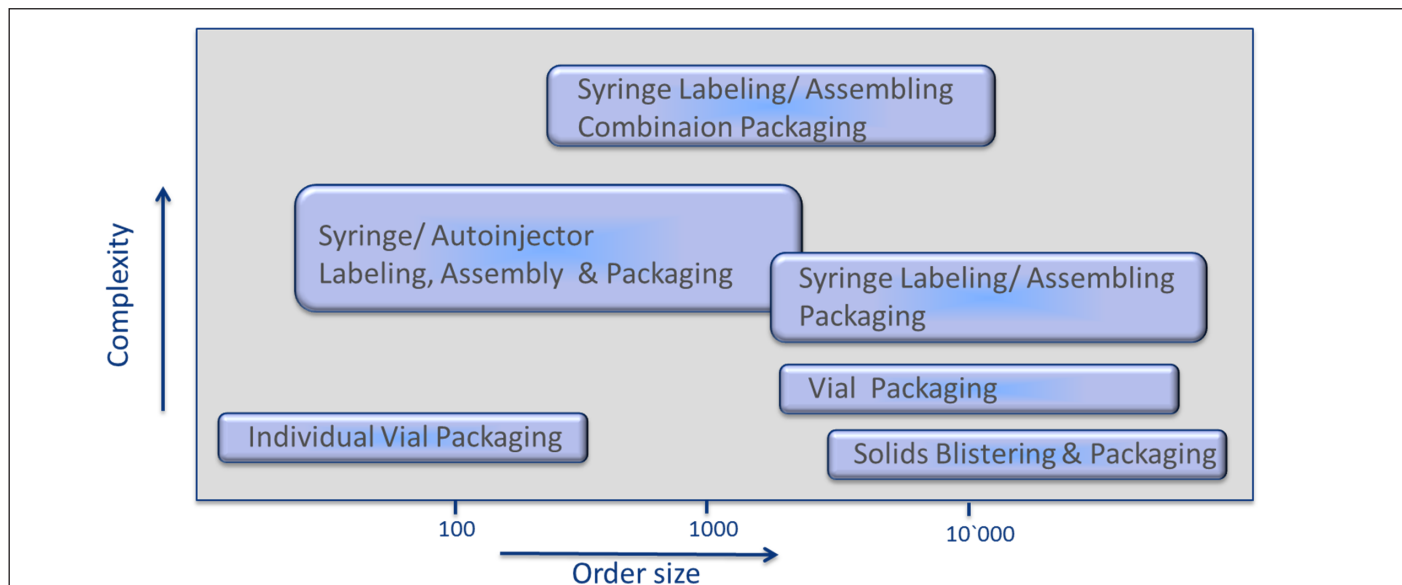


Abb. 1: Maschinen / Automationskonzepte i. Verpackungs-Portfolio

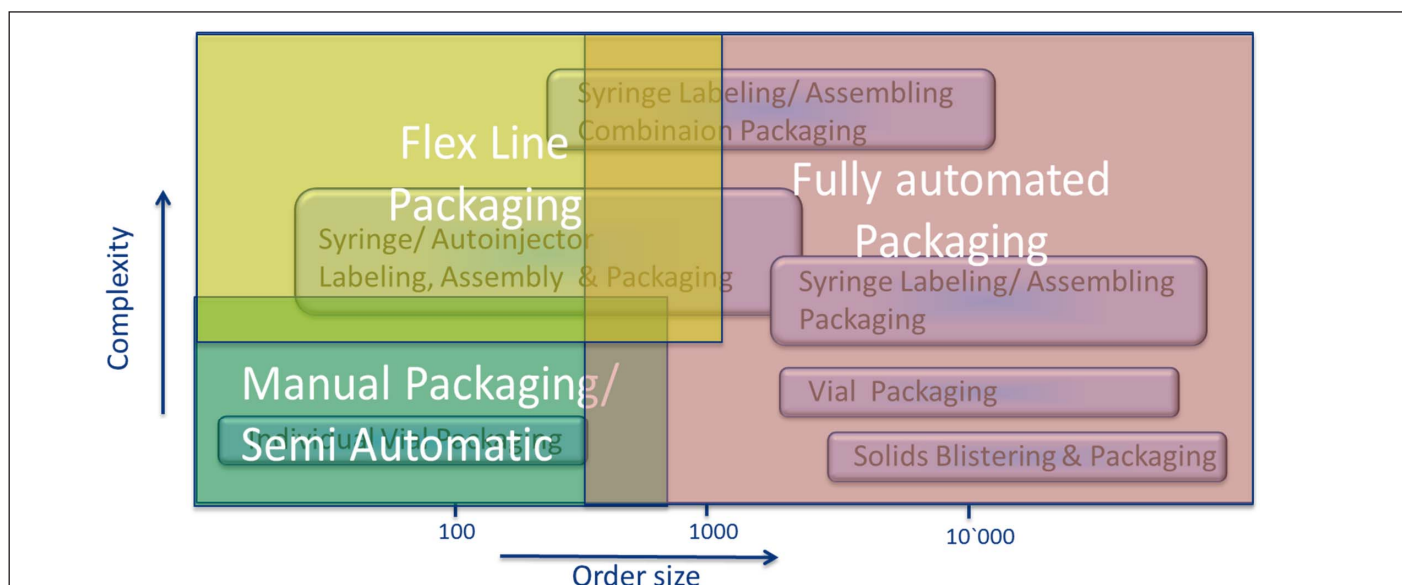


Abb. 2: Maschinen / Automationskonzepte ii. Verpackungs-Portfolio

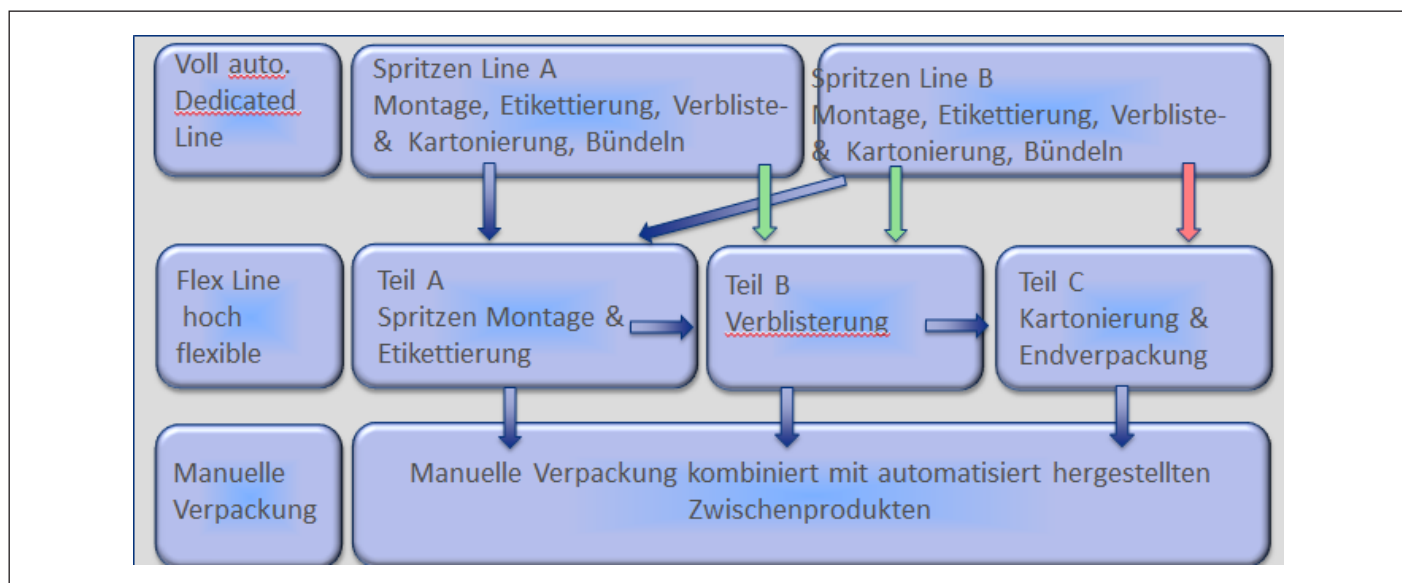


Abb. 3: Maschinen / Automationskonzepte ii. Verpackungskonzepte

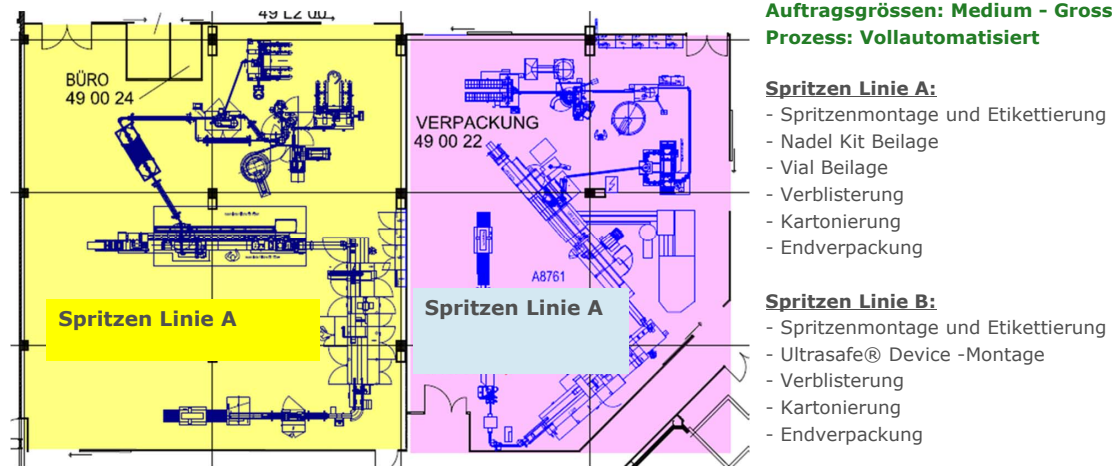


Abb. 4: Maschinen / Automationskonzepte iii. Automatisierte Verpackungslinie

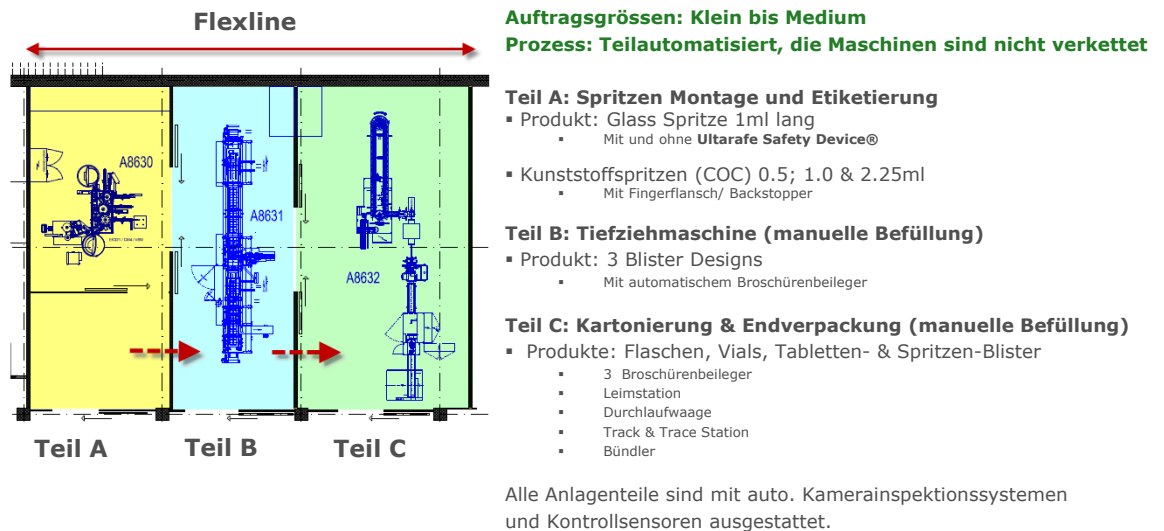


Abb. 5: Maschinen / Automationskonzepte iv. Flex Line Verpackung

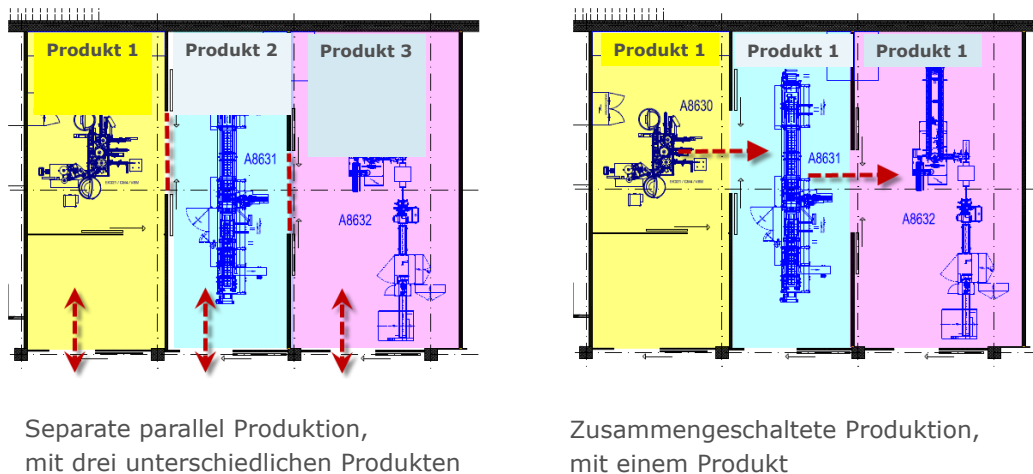
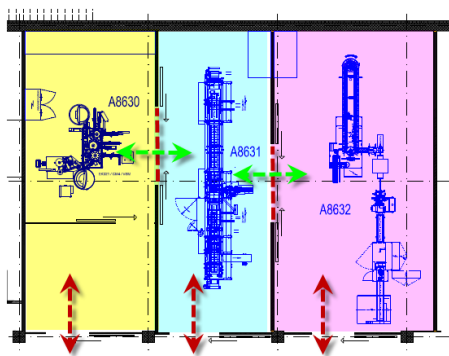


Abb. 6: Maschinen / Automationskonzepte iv. Flexible Planung

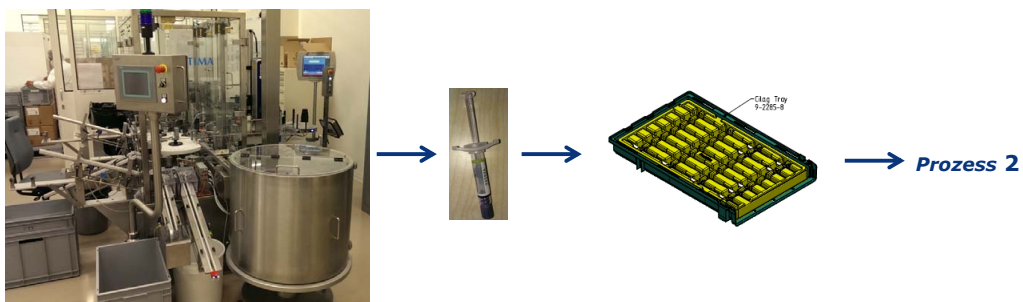


Produktion Varianten:

1. Alle 3 Anlagen produzieren separat & parallel mit unterschiedlichen Produkten
2. Spritzen Etikettierung/Montage & Verblisterung mit dem gleichen Produkt
3. Verblisterung & Kartonierung mit dem gleichen Produkt

Das räumliche separieren der 3 Anlagen ermöglicht das Kopplungs- bzw. Entkopplungskonzept

Abb. 7: Maschinen / Automationskonzept iv. Flex Line Verpackung/Koppelung



1. Prozess: Spritzen Labeling & Assembling

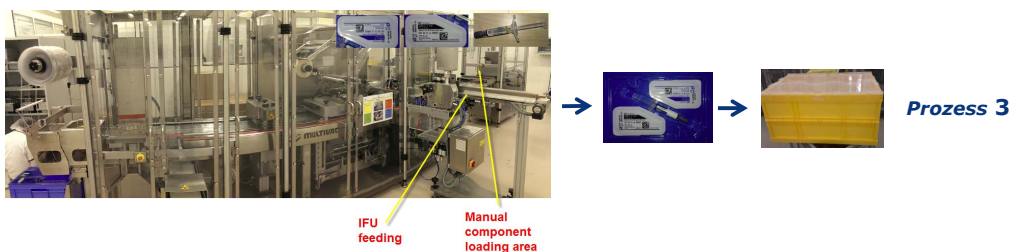
Prozess & Qualitätskontrollen:

- 100% Produkt Identifikation (Farbring auf der Spritze, Farbe der Kolbenstange)
- 100% Material Identifikation (Code, Nr... der Etikette,)
- 100% Druck Inspektion (Varibale Daten auf den Etiketten)
- 100% Etiketten Position auf der Spritze
- 100% Montage Kontrolle z. B. Back-Stopper, Kolbenstangen Position

Bilanzierung

IPC Kontrollen aller Punkte Vor – In und am Ende der Produktion

Abb. 8: Maschinen / Automationskonzepte iv. Beispiel Flex Line Verpackung



2. Prozess: Verblisterung

Prozess & Qualitätskontrollen:

- Spritzen Identifikation: Farbring auf der Spritze, Farbe der Kolbenstange)
- Material Identifikation (Code, Nr... auf den Nadelblisern, IFU/ Broschüre)
- Verp. Kontrolle: Position der Kolbenstangen , des Back-Stopp, Etikettenanwesenheit
- Bilanzierung

IPC Kontrollen aller Punkte Vor – In und am Ende der Produktion

Abb. 9: Maschinen / Automationskonzepte iv. Beispiel Flex Line Verpackung



3. Prozess: Kartonierung

Prozess & Qualitätskontrollen:

- Material Identifikation (Code, Nr... auf den Faltschachteln, Broschüren, Etikette ..)
- Verifikation der gedruckten Variablen Daten
- Verp. Kontrolle: Geschl. FS, Etikettenanwesenheit, Wiegen, Bilanzierung

IPC Kontrollen aller Punkte Vor – In und am Ende der Produktion

Abb. 10: Maschinen / Automationskonzept iv. Beispiel Flex Line Verpackung

Innovatives Drug-Delivery-System Fertig Spritzen aus COP (Cyclo-Olefin-Polymer)

- Unter Drug Delivery Systems versteht man die Kombination von Primärpackmittel und Dosiersystem. Ein typisches Beispiel sind vorgefüllte Einwegspritzen. Statt das Präparat erst in der Arztpraxis oder Klinik auf die Spritze zu ziehen, erfolgt die Befüllung bereits beim Medikamentenhersteller – die Grenze zwischen Primärverpackung und Applikationssystem fällt.



Abb. 11: Neue Materialien und Werkstoffe

- Glasähnliche Transparenz
- Engere Fertigungstoleranzen
- Hohe Bruchfestigkeit
- Inerte Oberfläche
- Verminderte Sauerstoffpermeabilität im Vergleich zu anderen Kunststoffen
- Hohe pH-Toleranz, verringerte pH-Verschiebungen
- Geringe Oberflächenaktivität durch geringe hygroskopische Eigenschaften
- Keine Freisetzung von Metallspuren
- Wolframfrei
- Geringe Extractables und Leachables
- Kein Silikonisieren von Spritzen & Stopfer
- *Nicht Kratzfest*



Abb. 12: Neue Materialien & Werkstoffe i. Materialeigenschaften

Der Autor



Persönliche Daten

Name: Torsten Kerbstadt

Familienstand: Verheiratet; zwei Kinder

Nationalität: Deutsch

Alter: 51 Jahre;

geb. 17.10.1964

Geburtsort: Berlin (D)

Berufserfahrung

01/1997 – 12/1999 Projektleitender Versuchsingenieur am Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung, Freising (D)

01/2000–02/2003 R&D Manager bei Huhtamaki, Rosenberg (D)

03/2003– Projektmanager für Verpackungen bei der Cilag AG, Schaffhausen

Studium

10/1992–01/1997 Technische Fachhochschule Berlin (heute: Beuth Hochschule für Technik, Berlin), Fachbereich 14, Studiengang Verpackungstechnik, bei Prof. Dieter Berndt.
Studienschwerpunkt: Chemische und mikrobiologische Wechselbeziehung zwischen Verpackung und Füllgut.

02/1996–06/1996 Praktisches Studiensemester am Fraunhofer-Institut für Lebensmitteltechnologie und Verpackung, München.
Thema: Entwicklung von Hochbarrierefolien mittels vakuumtechnischer Beschichtung (PVD).

07/1996–12/1996 Diplomarbeit am Fraunhofer-Institut
Thema der Arbeit: «Auswirkung der Plasmavorbereitung bei der Bedampfung von Verpackungsfolien».

- Verarbeitung
 - Produkttransport
 - Reibungen vermeiden
 - Kontaktloser Einzeltransport
 - 100% kontrollierte & gesteuerte Übergänge
 - Werkstoff
 - Gleitschienen bevorzugt mit Teflon Beschichtung
 - Produktberührende Teile aus Kunststoff z.B. Greifer, Montagesterne

Kratzer o. Mikroriss

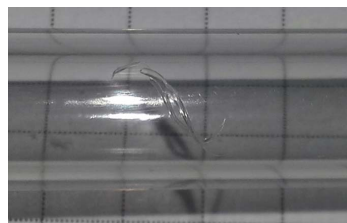


Abb. 13: Neue Materialien & Werkstoffe ii. Verarbeitung von Kunststoffspritzen

TEIL 2

Die Weiterentwicklung von Drug-Delivery-Systems in Verbindung mit neuen Werkstoffen.

Unter Drug Delivery Systems versteht man die Kombination von Primärpackmittel und Dosiersystem. Ein typisches Beispiel sind vorgefüllte Einwegspritzen. Statt das Präparat erst in der Arztpraxis oder Klinik auf die Spritze zu ziehen, erfolgt die Befüllung bereits beim Medikamentenhersteller – die Grenze zwischen Primärverpackung und Applikationssystem entfällt z.B. Autoinjektoren, Inhalatoren ... (Abb. 11).

Im Zuge der Neuentwicklung von Medikamenten steigen auch die Anforderungen an in vorab befüllbaren Spritzensystemen stark an. Da klassische Glasspritzen bei anspruchsvollen pharmazeutischen oder biopharmazeutischen Medikamenten an ihre Grenzen stoßen können.

Speziell für solche Anwendungen wurden Spritzen aus COC (cyclic olefin copolymer) entwickelt.

Hierbei ist zu beachten dass die alt hergebrachte Prozesstechnik, z.B. der Spritzenfertigmontage, dem Material anpasst werden muss.

Der Umgang mit dem COC Spritzen unterscheidet sich wesentlich vom bisher gewohnten Umgang mit dem Werkstoff Glas. Die Prozesstechniken, beim Arbeiten mit Glas, können nicht eins zu eins bei der Verarbeitung von Kunststoffspritzen übernommen werden (Abb. 12).

Wird eine Glas Spritze mechanisch überstrapaziert, zerbricht oder zerkratzt, ist der Defekt gut in der optischen Analytik zu erkennen. Ganz anders liegen die Dinge bei den COC Spritzen. Diese sind stark bruch- und dehnungsfest und verzeihen enorm viele Kräfte in der Verarbeitung, zu ihrem Nachteil jedoch sind sie sehr kratzempfindlich. Die Klassifizierung bzw. Unterscheidung einer Beschädigung zwischen Spannungsrissen, Kratzern und Mikrorissen ist hier nicht so einfach (Abb. 13).

Diesen Eigenschaften ist in der Weiterverarbeitung besondere Aufmerksamkeit geschuldet. Im gesamten Verarbeitungsprozess – transportieren, halten, drehen etc... – muss auf einen «reibungslosen» Ablauf geachtet werden. Die mechanischen Kräfte und Drehmomente, sollten einzeln gesteuert und aufgezeichnet werden. Ein zerstörungsfreies inline Prüfverfahren zur Kontrolle der COC Spritzen wäre ebenfalls wünschenswert.

Es gibt viele solcher Ansätze und Ideen die in die Pharmaindustrie übernommen werden könnten. Brainstorming ist erwünscht, es müssen nicht nur Apps sein.

Kontakt

Torsten Kerbstadt
Cilag AG
Hochstrasse 201
CH-8205 Schaffhausen
Telefon 052 630 83 70
tkerbsta@its.jnj.com
www.cilag.ch

KARDIOLOGIE: HYPERTONIE • HERZ- INSUFFIZIENZ • HERZKREISLAUFFORSCHUNG

SWISS MED 1/12 (136 Seiten)

Gespräche mit Kardiologen, die seit der Gründung der Zeitschrift im Jahre 1979 bis und mit dem Jahr 2004 in SWISS MED erschienen sind.

CHF 50.– pro Expl., exkl. MwSt. (Schweiz) und zuzüglich Versandkosten.

VERLAG DR. FELIX WÜST AG, In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH, Telefax 0041 (0)44 918 29 70, felixwuest@bluewin.ch

Publikationen, 36. Jahrgang, 2014 (Auswahl) (Seite 1 von drei)

Einzelhefte solange Vorrat: CHF 50.– exkl. MwSt. und zuzüglich Versandkosten

PHARMAPRODUKTION • BIOTHERAPEUTIKA • BLUTPLASMAPRODUKTE

- 1-2/14 Die therapeutischen Blutplasmaproteine: Ihre Geschichte, ihre Bedeutung, ihr Patientennutzen und der Beitrag der Schweiz zur Entwicklung dieser wenig bekannten Industrie
Dr. sc. nat. ETH Zürich Ruedi E. Wäger, Vandoeuvres/Genf, Schweiz

OPERATIONAL EXCELLENCE • BENCHMARK • PROZESSINDUSTRIE • ZUKUNFT DER PHARMAINDUSTRIE

- 1-2/14 Ein weiteres Buch „Leading Pharmaceutical Operational Excellence – Outstanding Practices and Cases“ erschien im Dezember 2013. Braucht es so viele Bücher zum gleichen Thema?
Round-Table-Diskussion zwischen Felix Wüst und den Herausgebern Thomas Friedli, Prabir Basu, Daniel Bellm und Jürgen Werani
Teilnehmer an der Round-Table-Diskussion:
Prof. Dr. Thomas Friedli, Prof. of Production Management, Vice Director Institute of Technology Management, University of St. Gallen
Prabir K. Basu, Ph.D., OPEX and cGMP Consultant, Mount Prospect, Illinois, USA
Daniel Bellm, Research Associate and Group Coordinator «Operational Excellence – Pharma», University of St. Gallen
Dr. Jürgen Werani, Member of the Board, Schuh & Company Complexity Management Ltd., St. Gallen

APOTHEKEN • SPITALAPOTHEKEN • PHARMAPRODUKTION

- 1-2/14 Die produzierende Apotheke – ein Partner der Patienten
Berichte vom Apotheken-Symposium der M+W Process Industries GmbH vom 12. November 2013 in Zürich
Redaktion SWISS PHARMA – in Zusammenarbeit mit den Referentinnen und Referenten

HERSTELLUNG • STERILE ARZNEIMITTEL • BEHÖRDLICHE ANFORDERUNGEN • REINRAUMTECHNIK

- 1-2/14 Behördliche Anforderungen an die Reinraumtechnik bei der Herstellung steriler Arzneimittel (Teil 1)
Dr. Hans H. Schicht, Zumikon

PHARMACEUTICAL PRODUCTION • BIOTHERAPEUTICS • BLOOD PLASMA PRODUCTS

- 3/14 The therapeutic blood plasma proteins: History, patient benefits and the role and contributions of Swiss companies to the progress and success of this little known business sector
Ruedi E. Wäger, Ph.D., Vandoeuvres/Geneva

AUTOMATICA 2014 • PHARMA • MEDIZIN • LABORAUTOMATION • ROBOTER

- 3/14 AUTOMATICA 2014: Innovationen aus den Bereichen Pharma, Medizin, Laborautomation – Lösungen für Life Science
Rudolf Güdel – ein Schweizer Unternehmer – Mitinitiant der weltgrössten Fachmesse für Automation und Mechatronik
Gespräch mit Rudolf Güdel, Dipl. Ing. ETH, Inhaber und Verwaltungsratspräsident, Güdel Group AG, Langenthal BE

OPERATIONAL EXCELLENCE • BENCHMARK • PROCESS INDUSTRY • FUTURE OF THE PHARMACEUTICAL • INDUSTRY

- 3/14 A new book titled «Leading Pharmaceutical Operational Excellence – Outstanding Practices and Cases» was published in December 2013.
It is the third of a series dealing with this topic. Do we really need so many books dealing with the same subject?
Round-table discussion between Felix Wüst and the editors of the book Thomas Friedli, Prabir Basu, Daniel Bellm and Jürgen Werani
Prof. Dr. Thomas Friedli, Prabir K. Basu, Ph.D., Daniel Bellm, Dr. Jürgen Werani

HERSTELLUNG • STERILE ARZNEIMITTEL • BEHÖRDLICHE ANFORDERUNGEN • REINRAUMTECHNIK

- 3/14 Behördliche Anforderungen an die Reinraumtechnik bei der Herstellung steriler Arzneimittel (Teil 2)
Dr. Hans H. Schicht, Zumikon

AUTOMATICA 2014 • PHARMACEUTICALS • MEDICINE • LABORATORY AUTOMATION • ROBOTS

- 4/14 AUTOMATICA 2014: Innovations in pharmaceuticals, medicine and laboratory automation – solutions for life science
Rudolf Güdel, Swiss entrepreneur, cofounder of the world's largest specialist trade fair for automation and mechatronics
Interview with Rudolf Güdel, Dipl. Ing. ETH, owner and Chairman of Güdel Group AG, Langenthal (canton of Bern)

POLITIK • GESETZGEBUNG • SPITALAPOTHEKEN • HEILMITTEL

- 4/14 Politische Entscheidungen und ihr Einfluss auf die Spitalapotheken
Dr. pharm. Enea Felice Martinelli, Spitalapotheker, Spitäler Frutigen Meiringen Interlaken AG, Interlaken

Publikationen, 36. Jahrgang, 2014 (Auswahl) (Seite 2 von drei)

Einzelhefte solange Vorrat: CHF 50.– exkl. MwSt. und zuzüglich Versandkosten

PHARMAHERSTELLUNG • CONTAMINATION CONTROL

- 4/14 Contamination Control in der Pharmaherstellung
Fragen und Antworten am PharmaLunch der Schweizerischen Gesellschaft der Pharmazeutischen Wissenschaften (SGPhW) vom 28. März 2014 in Basel
Dr. sc. techn. Hans H. Schicht, Contamination Control Consulting, Zumikon

FLÜSSIG-/FESTTRENNUNG • FILTRATION • PHARMA/MEDIZIN

- 4/14 Filtration für Pharma/Medizin – Zwei Kernbereiche der Textilverarbeitungsfirma Lanz-Anliker AG in Rohrbach BE
Die Inbetriebnahme eines Reinraums eröffnet neue Möglichkeiten um weiter und vertiefter in den Pharmasektor und den medizinischen Bereich vorzudringen – Neue Dienstleistungen erschliessen neue Märkte
Gespräch mit Peter Hirschi, Inhaber und Geschäftsführer, Lanz-Anliker AG, Rohrbach BE

HERSTELLUNG • NICHTSTERILE ARZNEIMITTEL • BEHÖRDLICHE ANFORDERUNGEN • REINRAUMTECHNIK

- 4/14 Behördliche Anforderungen an die Produktionsumgebung bei der Herstellung nichtsteriler Darreichungsformen von Arzneimitteln (Teil 1)
Dr. sc. techn. Hans H. Schicht, Contamination Control Consulting, Zumikon

ROCHE • PHARMAVERPACKUNG • LOGISTIK • KÜHLLAGER

- 5/14 Bei der F. Hoffmann-La Roche Ltd in Kaiseraugst steht eines der fortschrittlichsten Zentren für Sterilproduktion, Pharmaverpackung und Logistik
Mit dem neuen hochmodernen Kühllager wurde die letzte Lücke im bestehenden System aus Produktion, Verpackung, Lagerung, Qualitätskontrolle und Distribution geschlossen
Gespräch mit Jürgen Simons, Head of Warehouse Operations Kaiseraugst, und Hans Reimann, Senior Project Manager, Site OPEX and Project Office, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst

HERSTELLUNG • NICHTSTERILE ARZNEIMITTEL • BEHÖRDLICHE ANFORDERUNGEN • REINRAUMTECHNIK

- 5/14 Behördliche Anforderungen an die Produktionsumgebung bei der Herstellung nichtsteriler Darreichungsformen von Arzneimitteln (Teil 2)
Dr. Hans H. Schicht, Zumikon (Schweiz)

SOLID/LIQUID SEPARATION • FILTRATION • PHARMACEUTICAL • MEDICAL

- 5/14 Filtration for the Pharmaceutical/Medical Industry – Two Core Areas of the Lanz-Anliker AG Textile Processing Company in Rohrbach BE
The commissioning of a clean room provides new possibilities for further and deeper penetration into the pharmaceutical and medical sectors – New services develop new markets
Interview with Peter Hirschi, proprietor and managing director of Lanz-Anliker AG, Rohrbach BE

PHARMAZEUTISCHE PRODUKTION • REINIGUNGSANLAGEN

- 6/14 Reinigungsanlagen für die pharmazeutische Produktion: Strategischer Umzug der Müller AG Cleaning Solutions an den Hauptsitz der Müller-Gruppe in Münchenstein BL
Modernste Fabrikationseinrichtungen und genügend Teststände stehen bereit für die weitere Expansion des Unternehmens und für Grossaufträge
Gespräch mit Peter Müller, Diplomierter Betriebsökonom FH, Delegierter des Verwaltungsrates und CEO der Müller-Gruppe, Münchenstein BL, und Dr.-Ing. Christian Heuer, Managing Director (COO), Müller AG Cleaning Solutions, Münchenstein BL

PHARMAPRODUKTION • BIOTHERAPEUTIKA • PLASMAPROTEINE

- 6/14 CSL Behring – Weltweit führendes Unternehmen im Bereich Plasmaprotein-Therapeutika: Rettung von Menschenleben und die Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit schweren und seltenen Krankheiten
Der Mutterkonzern CSL Behring investiert mehrere hundert Millionen US-Dollar in eine neue Produktionsstätte für rekombinante Hämophilie-Therapeutika in Lengnau im Kanton Bern
Die offiziellen Medienmitteilungen der CSL Behring AG, Bern, und der Volkswirtschaftsdirektion des Kantons Bern vom 22. Mai 2014

ROCHE • PHARMACEUTICAL PACKAGING • LOGISTICS • REFRIGERATED WAREHOUSE

- 6/14 F. Hoffmann-La Roche Ltd has one of the most advanced sterile production, pharmaceutical packaging and logistics centres at its Kaiseraugst site
The new state-of-the-art refrigerated warehouse fills the last gap in the existing system comprising Production, Packaging, Storage, Quality Control and Distribution
Interview with Jürgen Simons, Head of Warehouse Operations Kaiseraugst, and Hans Reimann, Senior Project Manager, Site OPEX and Project Office, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst

Publikationen, 36. Jahrgang, 2014 (Auswahl) (Seite 3 von drei)

Einzelhefte solange Vorrat: CHF 50.– exkl. MwSt. und zuzüglich Versandkosten

PHARMAZEUTISCHE WISSENSCHAFTEN • NACHWUCHSFÖRDERUNG • MEDICATION • VACCINES • DISEASES OF POVERTY EPGL • SAPHW

- 7-8/14 Nachwuchsförderung in den pharmazeutischen Wissenschaften
Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne (EPGL) und Schweizerische Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaften (SAPHW)
Gespräch mit Prof. Dr. Gerrit Borchard, Genf Professor, Biopharmaceutical Sciences, Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne (EPGL) Präsident, Schweizerische Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaften (SAPHW) Vice President, European Federation of Pharmaceutical Sciences (EUFEPS)

PHARMAZEUTISCHE INDUSTRIE • ARZNEIMITTELFORSCHUNG • CHRONISCHE KRANKHEITEN

- 7-8/14 Der demografische Wandel betrifft uns alle
Der demografische Wandel wird die Gesellschaft in den nächsten vier Jahrzehnten weltweit grundlegend verändern. Ob wir damit erfolgreich umgehen können, hängt auch von der Innovationsfähigkeit der Pharmaindustrie ab. Novartis forscht bereits heute verstärkt im Bereich der chronischen Krankheiten, die in Zukunft weiter zunehmen werden.
Dr. Jörg Reinhardt, Verwaltungsratspräsident, Novartis AG, Basel

MEDIKAMENTE • IMPFSTOFFE • KRANKHEITEN DER ARMUT

- 7-8/14 Wirksame Substanzen gegen Krankheiten der Armut
Aus dem Forschungsalltag des Schweizerischen Tropen- und Public Health-Instituts (Swiss TPH)
Marcel Tanner (Direktor Swiss TPH) Lukas Meier (Kommunikation, Swiss TPH)

ARZNEIMITTELFORSCHUNG • MOLEKULARE PHARMAZIE • SICHELZELLENANÄMIE

- 9/14 Ein an der Universität Basel zusammen mit der US-Biotechfirma GlycoMimetics, Inc. entdeckter Wirkstoff zur Behandlung von Sichelzellenanämie rückt der Zulassung als Medikament einen weiteren Schritt näher
Klinische Studien der Phase III stehen bevor
Gespräch mit Professor Dr. Beat Ernst, Professor für Molekulare Pharmazie, Universität Basel, Departement für Pharmazeutische Wissenschaften, Pharmazentrum, Basel

- 9/14 Effective substances against diseases of poverty
A look at the day-to-day research conducted at the Swiss Tropical and Public Health Institute
Marcel Tanner (Director, Swiss TPH) Lukas Meier (Communication, Swiss TPH)

PHARMAZEUTISCHE MIKROBIOLOGIE • CPM-MEETING

- 9/14 Curriculum für pharmazeutische Mikrobiologie (CPM)
Bericht vom 19. CPM-Meeting in Weimar (D)
Dr. Michael Rieth, Merck Millipore, Darmstadt (D)

UNIVERSITÄT BASEL • JURISTISCHE FAKULTÄT • LIFE SCIENCES-RECHT

- 9/14 Zentrum für Life Sciences-Recht der Juristischen Fakultät der Universität Basel – Bestandesaufnahme und Zukunftsperspektiven
Claudia Caderas, BLaw, Hilfsassistentin am Lehrstuhl für Life Sciences-Recht und Immaterialgüterrecht von Herrn Prof. Dr. iur. Dipl.-Biol. Herbert Zech an der Juristischen Fakultät der Universität Basel

SWISS PHARMA SCIENCE DAY 2014

- 10/14 University of Bern, 20 August 2014
Swiss Academy of Pharmaceutical Sciences (SAPHS)
*Proceedings
Conference Report
Key Note Lecture
Poster Abstracts P-1 to P-71
www.saphw.ch*

BESTELLSCHEIN

Ich bestelle hiermit folgende Ausgaben der Zeitschrift **SWISS PHARMA 2014** zum Preis von CHF 50.– pro Stück (exkl. MWST und zuzüglich Versandkosten)

Nr.	/	/	/	/
Name, Vorname				
Strasse		Nr.		
PLZ/Ort				
Ländercode		Datum		
Unterschrift				

Bitte ausfüllen und einsenden an
Verlag Dr. Felix Wüst AG, In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht,
Telefax +41 (0)44 918 29 70, E-Mail: info@verlag-dr-felix-wuest.ch
www.verlag-dr-felix-wuest.ch