



Für Patientinnen und Patienten, die auf Antidiabetika wie Insulin oder Semaglutid angewiesen sind, stellen Karpulen für Autoinjektoren eine praktische und sichere Wahl dar.

Bilder: © Syntegon Technology



Wolfram Schindler

Mit Sicherheit wirksam gegen Diabetes

Inspektion von Karpulen

Die Zahl der Diabeteserkrankungen steigt weltweit in einem noch nie dagewesenen Ausmaß. Immer mehr Betroffene in allen Regionen der Welt sind auf Medikamente angewiesen. Kein Wunder, dass pharmazeutische Hersteller in den letzten Jahren eine breite Palette an Antidiabetika sowohl weiter- als auch neu entwickelt haben. Viele davon sind Injektionspräparate, die in Karpulen für Autoinjektoren auf den Markt kommen. Wie für jedes medizinische Produkt gilt höchste Sorgfalt bei allen Prozessschritten, um Verunreinigungen oder Defekte am Behältnis auszuschließen. Fortschritte in der Inspektionstechnologie helfen Pharmaunternehmen, hier Schritt zu halten.

Nach Angaben der International Diabetes Federation leben derzeit weltweit 540 Mio. Menschen mit Diabetes. Mehr als 90 % von ihnen leiden an Typ 2 – eine Zahl, die in Zukunft insbesondere in schnell wachsenden Volkswirtschaften wie Indien oder China weiter ansteigen wird. Die sozioökonomischen Veränderungen in diesen Ländern führen zu einer höheren Lebenserwartung, mehr bewegungsarmen Tätigkeiten und einer zuckerhaltigeren Ernährung – alles Risikofaktoren für eine Krankheit wie Typ-2-Diabetes, die wesentlich vom Lebensstil beeinflusst wird. Darüber hinaus werden aufgrund des besseren Zugangs zur Gesundheitsversorgung mehr Fälle diagnostiziert.

Präventive Behandlung gewinnt an Bedeutung

Durch die starke Zunahme von Typ-2-Diabetes verschiebt sich der Fokus von Medizinern und pharmazeutischen Unternehmen verstärkt auf präventive Behandlungsmethoden. Nicht immer ist das möglich; Patientinnen und Patienten mit Typ-1 Diabetes können selbst kein körpereigenes

Insulin produzieren und sind deshalb auf die Einnahme oder Injektion von Insulin oder Biosimilars angewiesen. Im Gegensatz dazu sind Menschen mit Typ-2 Diabetes zwar in der Regel in der Lage, körpereigenes Insulin zu produzieren, leiden aber häufig unter einem Mangel, einer Unempfindlichkeit oder einer Resistenz gegen Insulin. In diesen Fällen eignen sich verschiedene Arten von Antidiabetika, die in die Freisetzung und Verarbeitung von Insulin im Körper eingreifen, wie etwa Biguanide, Sulfonylharnstoffe oder Inkretinmimetika. Obwohl diese Wirkstoffe schon seit einiger Zeit auf dem Markt sind, steigt ihre Beliebtheit derzeit rapide an.

Allen voran hat das Inkretinmimetikum Semaglutid in den letzten Jahren stark an Popularität gewonnen. Besonders die FDA-Zulassung einer hochdosierten, injizierbaren Version im Juni 2021 (Januar 2022 in der Europäischen Union), die nur einmal pro Woche verabreicht werden muss, hat die Nachfrage angekurbt. Darüber hinaus sind Medikamente auf Semaglutid-Basis nun auch zur langfristigen Gewichtskontrolle bei adipösen Er-

wachsenen zugelassen, da sie den Appetit zügeln und die Verdauungstätigkeit des Magens verlangsamen. Indem sie Adipositas wirksam verhindern oder reduzieren, bekämpfen Inkretinmimetika auch Begleiterkrankungen wie Herz-Kreislauf- oder Nierenleiden. Doch vor allem kontrollieren sie dank ihrer gewichtsreduzierenden Wirkung einen der Hauptrisikofaktoren für Typ-2-Diabetes und eignen sich somit als vorbeugende Behandlungsmethode.

Produktsicherheit und Qualität an erster Stelle

Bei der Behandlung von Diabetes haben sich mit Karpulen ausgestattete Pens vor allem wegen ihrer einfachen Handhabung und relativ kostengünstigen Herstellung längst gegenüber allen anderen Injektionssystemen durchgesetzt. Die Pens werden mit Antidiabetika befüllten Karpulen bestückt – also einem Glaszylinder, der am oberen Ende mit einer Aluminiumkappe mit Durchstichmembran und am unteren Ende mit einem Gummistopfen verschlossen ist. Eine Karpule

durchläuft zahlreiche Prozessschritte: Reinigen, Silikonisieren, Sterilisieren, Befüllen und Verschließen im Isolator, gefolgt von der Inspektion und Traybeladung. Im Laufe dieser Prozessschritte ist das Behältnis verschiedenen Temperaturen, Belastungen und Bewegungen ausgesetzt. Füll- und Verschleißmaschinen mit einer Ausbringung von bis zu 600 Einheiten pro Minute gelten heute als Standard und finden sich in den Werken vieler Pharmaproduzenten. Doch je höher die Geschwindigkeit, desto mehr werden Karpulen, Stopfen und Verschlüsse physisch beansprucht. Dies kann zu Rissen, Absplitterungen oder Sprüngen führen, sodass die Karpulen auf dem Weg zu den Patientinnen und Patienten oder während des Gebrauchs zu Bruch gehen könnten.

Auch das Produkt selbst kann verunreinigt sein. Intrinsische Verunreinigungen können während den zahlreichen Schritten des Füll- und Verschleißprozesses auftreten und Partikel des Verpackungsmaterials oder prozess erzeugte Stoffe wie Metall oder Glas umfassen. Extrinsische Partikelmaterie hingegen hat ihren Ursprung in der Produktionsumgebung und kann aus Staub, Fasern, biotischen Verunreinigungen oder sogar aus menschlichen Haaren oder Hautschuppen bestehen. Inhärente Partikel schließlich entstammen dem formulierten Präparat selbst. Moderne Inspektionstechnologie setzt an all diesen Punkten an: Sie ist eine essenzielle Qualitätssicherungsmaßnahme für Medikamente und trägt wesentlich zur Patientensicherheit bei.



Die Kappen der Karpulen werden mit Kameras geprüft, wie hier an der Station für die seitliche Kappeninspektion einer Syntegon AIM 2023C.



Inspektionsmaschinen wie die AIM 5 von Syntegon erkennen zuverlässig und effizient Defekte oder Verunreinigungen an den Stopfen, Kappen, Kolben oder den Karpulen selbst.

SD-Technologie – der Ursprung der Partikelinspektion

Eines der ursprünglichen Verfahren der automatischen Inspektion ist das Static Division (SD) System, das von Eisai Machinery, heute Teil von Syntegon, entwickelt wurde. Der Name leitet sich von der Fähigkeit ab, statische von beweglichen Objekten zu unterscheiden. Dabei wird Licht durch die Flüssigkeit auf linear angeordnete optische SD-Sensoren übertragen. Vor der Inspektion wird das Behältnis in Rotation versetzt und dann plötzlich gestoppt. Die Flüssigkeit und eventuell vorhandenen Partikel bewegen sich aufgrund ihrer Trägheit eine bestimmte Zeit lang weiter, während die Signale der SD-Sensoren ausgelesen werden.

Die sich bewegenden Fremdpartikel blockieren kurzzeitig einen Teil des übertragenen Lichts und werfen einen Schatten auf die Sensoren, der als zeitabhängiges Differenzsignal erfasst wird. Diese Veränderungen der Lichtintensität können nur von beweglichen Partikeln verursacht werden – im Gegensatz zu möglichen statischen Schatten, die bspw. durch Staubpartikel oder Abdrücke auf der Oberfläche der Behältnisse entstehen. Seit ihrer Einführung im Jahr 1975 wurde die SD-Technologie kontinuierlich optimiert. Inzwischen prüft sie die meisten parenteralen Produkte in klaren Lösungen in über 50 Ländern weltweit.

Kamerabasierte Systeme für jeden (Blick-) Winkel

Kamerasysteme können in bestimmten Fällen eine Alternative oder eine Zusatzfunktion zur SD-Inspektion sein. So weisen bspw. einige Medikamente einen kleinen Luftspalt oben in der Karpule auf. Ein zu großer Luftspalt ist jedoch unbedingt zu vermeiden, da dies zu einer falschen Dosierung oder zu Lufteinschlüssen bei der Injektion führen würde. Deswegen sind automatische Inspektionsmaschinen wie die AIM-Serie von Syntegon mit Kameras ausgestattet, die eine Seitenansicht der Verschlusskappe ermöglichen. Die Kameras prüfen, wie stark sich



Die AIM 5022V von Syntegon kombiniert mehrere Inspektionsschritte.

das Septum der Kappe nach außen wölbt. Ein zu hoher Druck, d.h. eine falsche Befüllung, führt zu einer Wölbung des Septums, die über die Norm hinausgeht. Entdecken die Kameras einen anomalen Stopfen, übermitteln sie dies automatisch an die Steuerung, und die betreffende Karpule wird ausgeworfen.

Mögliche Risse an der Seite und Unterseite sind bei Karpulen besonders kritisch. Dieser Bereich stellt im späteren Herstellungsprozess die kolbenseitige Schnittstelle zum Injektionspen dar. Deswegen können diese Risse bei der Anwendung des Pens zu Karpulenbruch führen. Auch der Karpulenhals ist besonders anfällig für Risse. Diese sind oft schwer detektierbar, da der Luftspalt den Kameras eine Unterscheidung zwischen Füllstand und Rissen erschwert. Automatisierte Kamerasysteme, die die neuesten CCD (Charge Coupled Device) und CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) Sensortechnologien in Kombination mit einer speziell entwickelten Optik und LED-Beleuchtung verwenden, können hier Abhilfe schaffen. Manche Inspektionsmaschinen für Karpulen sind sogar mit mehr als 30 Kameras ausgestattet.

Hochspannung für CCIT

Ein neuer Trend bei der Inspektion von Insulin- oder Antidiabetika-Karpulen ist der zusätzliche Einsatz von Container Closure Integrity Testing (CCIT) mit High-Voltage Leak Detection (HVLN). Zahlreiche Pharmahersteller setzen diese Methode zusätzlich ein, um den immer strengeren Qualitätsanforderungen gerecht zu werden. Die HVLN-Technologie nutzt die elektrische Leitfähigkeit von Parenteralia: Die gefüllten Karpulen werden zwischen Elektrodensonden platziert, die hohe Wechselspannungen von bis zu 30 kV anwenden. Das Glasbehältnis selbst ist nicht leitfähig, das Produkt im Inneren schon.

Intakte und vollständig verschlossene Karpulen leiten nur sehr wenig Strom und liefern einen geringen Messwert. Im Gegensatz dazu verur-

sachen defekte, leitfähige Kanäle in der Isolations-schicht schon ab wenigen Mikrometern einen erhöhten Wert. So können defekte Karpulen zuverlässig identifiziert und aussortiert werden, bevor Verunreinigungen (oder das Medikament) das Verschlussystem des Behältnisses passieren könnten. In Kombination mit Messwerten aus der visuellen Inspektion können solche Testergebnisse Hersteller außerdem auf Probleme im Füll- und Verschleißprozess hinweisen und ihnen so die Möglichkeit geben, frühzeitig zu reagieren.

Druck von vielen Fronten

Auch in Zukunft wird die bereits hohe Nachfrage nach modernen Insulinen und anderen Antidiabetika weiter steigen. Gleichzeitig diversifiziert sich das Angebot an zugelassenen Antidiabetika zunehmend. Hersteller müssen in der Lage sein, schnell und flexibel auf wechselnde Marktanforderungen zu reagieren und trotzdem die Sicherheit der Patientinnen und Patienten weiterhin als oberste Priorität behandeln. Hersteller von Antidiabetika stehen also gleich von mehreren Seiten unter Druck, was die Wahl der richtigen Inspektionsmaschine umso wichtiger macht.

Integrierte Plattformen, die mehrere Inspektionsverfahren kombinieren, bieten den Vorteil eines geringeren Platzbedarfs. Dies macht sie zu einer guten Lösung für Pharmaproduzenten, die ihre Produktionsfläche optimal nutzen und gleichzeitig die Produktqualität weiter optimieren wollen. Eine Alternative sind stand-alone Inspektionsmaschinen, die am Ende der Produktionslinie installiert werden können. Mit dieser Option lassen sich Inspektionsprozesse verbessern, ohne die vorhandenen Maschinen ersetzen zu müssen. In jedem Fall sollten die Maschinen nicht nur mit einer hohen Ausbringung überzeugen, sondern gleichzeitig auch in der Lage sein, eine Vielzahl an Karpulenformaten und Produkteigenschaften zuverlässig zu prüfen – und damit die Wettbewerbsfähigkeit produzierender Pharmaunternehmen auf dem Markt für Antidiabetika aufrecht zu erhalten.

Quellenverzeichnis:

- [1] <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures>, abgerufen am 23. Oktober 2023
- [2] „Typ-2-Diabetes: Neun-Market Drug Forecast and Market Analysis - Update“, GlobalData Plc, 2022
- [3] Füllen von Bulk-Karpulen, -Spritzen & -Vials » Syntegon
- [4] "Visual Inspection and Particulate Control", D. Scott Aldrich, Roy T. Cherris und John G. Shabushnig, PDA und DHI Publishing LLC, 2016.
- [5] Automatisierte visuelle Inspektionsmaschinen » Syntegon, abgerufen am 23. Oktober 2023

AUTOR

Wolfram Schindler

Global Product Manager Inspection Technology

KONTAKT

Wolfram Schindler

Syntegon Technology GmbH, Waiblingen

Tel.: +49 7151-140

wolfram.schindler@syntegon.com

www.syntegon.com