

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

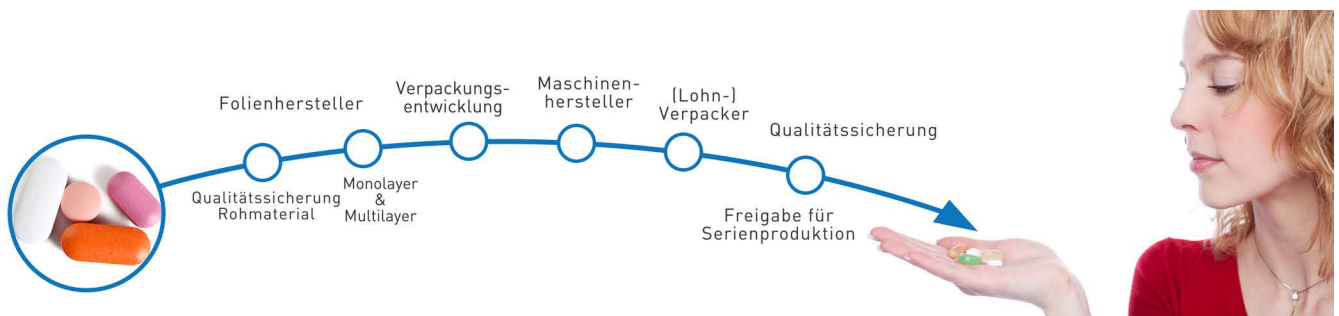


Abb. 2: Anspruchsgruppen entlang der Kette vom pharmazeutischen Produkt bis zum Endkunden.

*) 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.

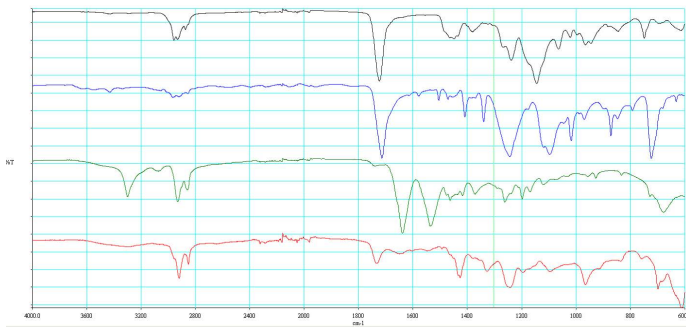


Abb. 3: Analyse verschiedener Polymere mittels Infrarotspektroskopie (FTIR)

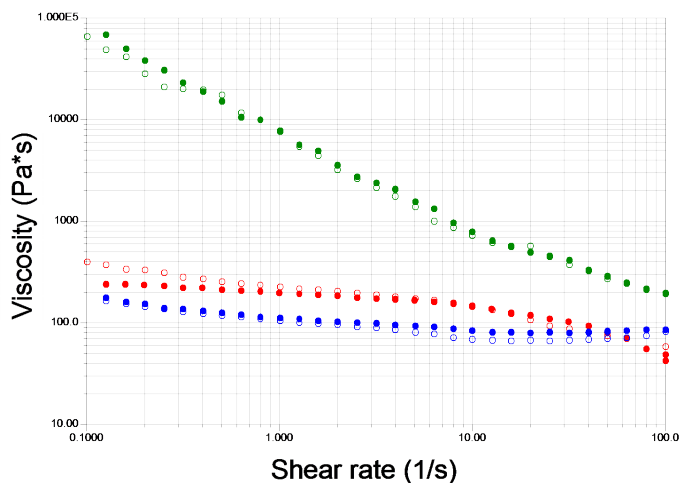


Abb. 4: Untersuchung der Prozessfähigkeit verschiedener Polymere im Rheometer (Messung der scherratenabhängigen Viskosität)

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.

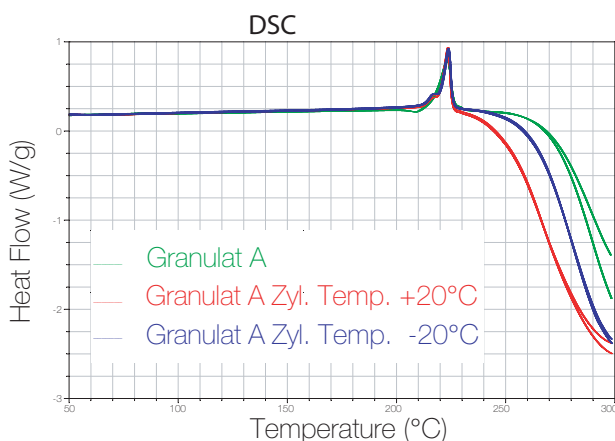


Abb. 5: DSC-Analyse der Degradation von Polymeren, welche bei unterschiedlichen Extrudertemperaturen verarbeitet wurden

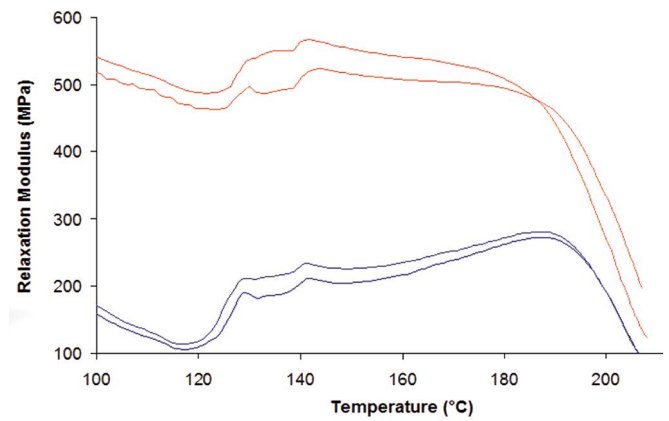


Abb. 6: Vergleich von Beutelmaterialeigenschaften bezüglich deren thermo-mechanischen und rheologischen Eigenschaften zur Verbesserung der Heissiegeleigenschaften

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.

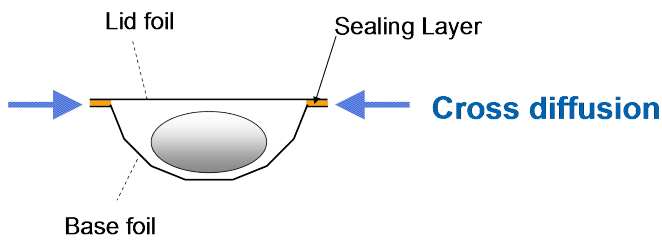


Abb. 7: Querdiffusion in der Siegelschicht eines Alu-Blisters

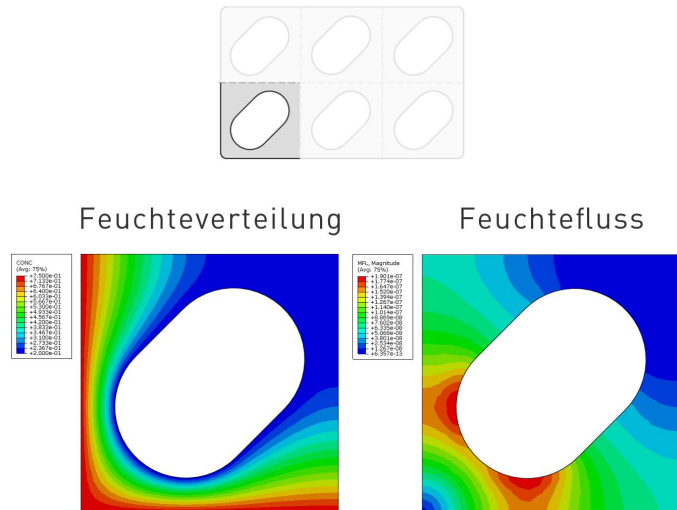


Abb. 8: Numerische Simulation der Querdiffusion: Feuchteverteilung (links) und Feuchtefluss (rechts) in der Siegelschicht einer Kavität

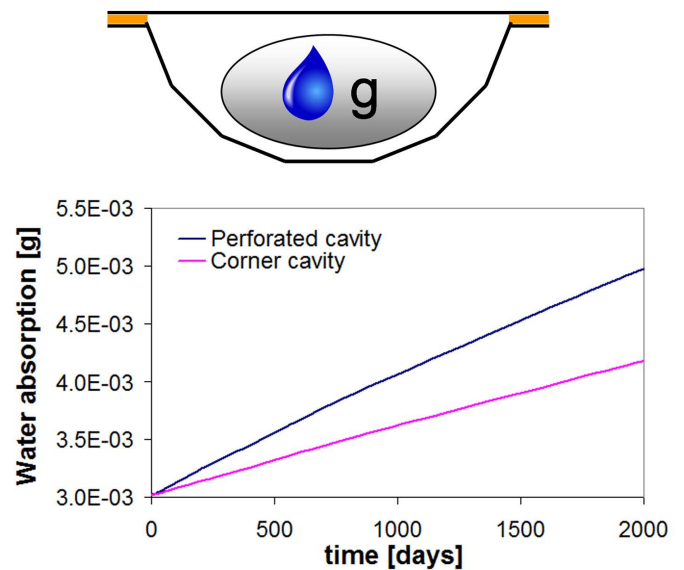


Abb. 9: Berechnung der Feuchteaufnahme des verpackten Produkts unter Einbezug dessen Sorptionseigenschaften (Lebensdauer- bzw. auch LOD-Berechnung)

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

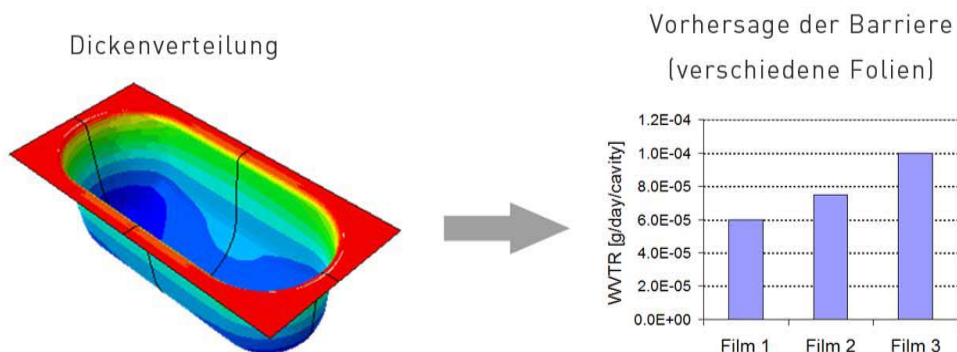


Abb. 10: Thermoforming Simulation: Darstellung der Dickenverteilung einer thermogeformten Kavität sowie Vorhersage der Barriere (verschiedene Materialien im Vergleich)

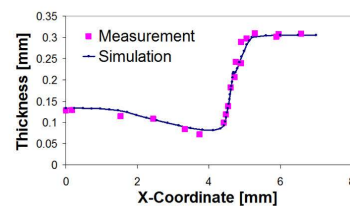
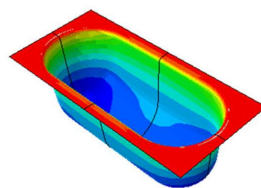
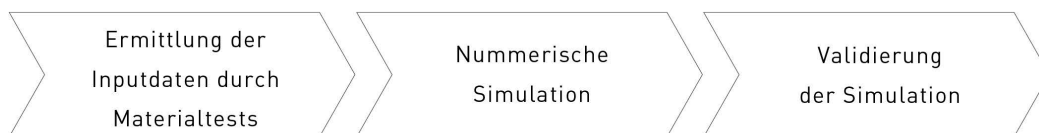


Abb. 11: Ganzheitlicher Ansatz bei der Durchführung einer numerischen Simulation: Ermittlung der Inputdaten → Simulation → Validierung (Vergleich von Simulationsresultaten mit Messwerten der Dickenverteilung)

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 Blisterfolie 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.

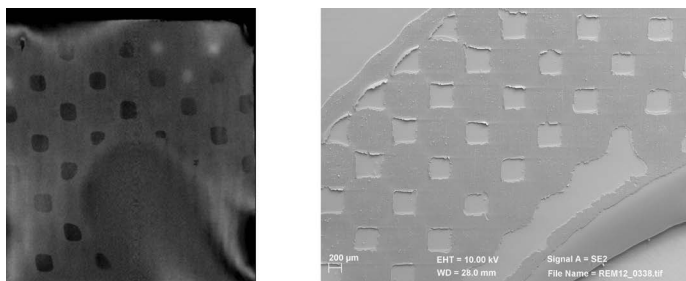


Abb. 12: Aufnahmen der Siegelschicht eines Coldform Blisters: Links computertomographisches Bild; rechts REM Aufnahme

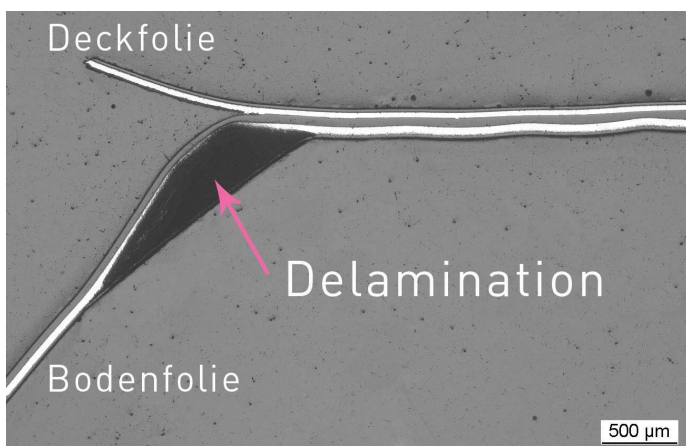


Abb. 13: Querschliff eines Coldform Blisters mit Delamination; die hellen Schichten sind die Aluminium-Layer von Boden- und Deckfolie

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)

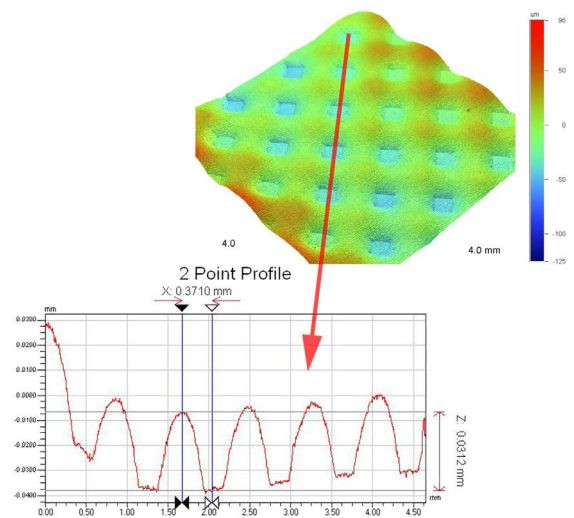


Abb. 14: Quantitative Messung der Siegeltopographie mittels Weisslichtinterferenz (Eindrücke der spitzpyramidalen Riffel der Siegelbacken) als Indikator für die Siegelqualität und damit Dichtheit des Blisters.

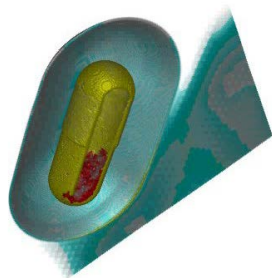


Abb. 15: Computertomographie einer Coldform Kavität mit Kapsel

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