Pharma produktion

Sorbentienauswahl mittels pseudoempirischer Modellierung

Erhöht die Stabilität von Arzneimitteln

Pharmazeutische Verpackungen müssen mit den ständigen Weiterentwicklungen der Formulierungen Schritt halten. Um die Stabilität, Sicherheit und Wirksamkeit der pharmazeutischen Produkte gewährleisten zu können, enthalten aktive Verpackungen Sorbentien wie Trockenmittel, Sauerstoff- oder Kohlenwasserstoffabsorber. Pseudoempirische Modellierung ermöglicht eine schnelle und gleichzeitig optimale Sorbentienauswahl und verschafft dem Hersteller Wettbewerbsvorteile.

Hauptgründe für den verstärkten Einsatz von Sorbentien sind neue Wirkstoffe und neuartige Formulierungstechniken wie Langzeitfreisetzung, gezielte Freisetzung und schnelle Freisetzung. Diese Formulierungen können einen hohen Komplexitätsgrad aufweisen und eine spezifische Sorbentienwirkung erfordern, sei es die Aufrechterhaltung eines bestimmten ERH-Werts, den Entzug von Sauerstoff oder die Adsorption flüchtiger Substanzen im Verpackungskopfraum.

Einer der Hauptgründe für Abbauprozesse bei pharmazeutischen Produkten ist Feuchtigkeit. In manchen Fällen fördert ein Übermaß an Feuchtigkeit Reaktionen zwischen den Molekülen im Produkt und anderen Molekülen oder chemischen Verbindungen. In diesen Fällen eignen sich Trockenmittel. Andere Produkte erfordern Sorbentien, die in ihrer Wirkung über herkömmliche Trockenmittel hinausgehen.

Durch übermäßige Trocknung kann es beispielsweise bei einem Pulverinhalator zu einer Tribo-Elektrifizierung kommen. Dabei laden sich Wirkstoffpartikel bei der Aerosolisierung, also beim Laden, Schütteln, Dosieren und Applizieren des Wirkstoffs auf. Die geladenen Partikel haften an Oberflächen oder ziehen sich gegenseitig an bzw. stoßen einander ab, was zu inakzeptabel großen Dosierungsvarianzen führen kann. Steigt die Feuchtigkeit zu stark an, besteht die Gefahr von Partikelagglomeration.

Auch Oxidation ist ein häufiger Grund für Ab-

In der Blisterpackung dienen Sorbentien der Aufrechterhaltung eines bestimmten ERH-Werts, dem Entzug von Sauerstoff oder der Adsorption flüchtiger Substanzen

bauprozesse in pharmazeutischen Produkten und Geräten. Durch Oxidation kann es beispielsweise zu Verfärbung, verminderter Wirksamkeit oder reduzierter Haltbarkeitsdauer kommen. Bei sauerstoffempfindlichen Wirkstoffen ist ein Sauerstoffabsorber erforderlich, um den Restsauerstoff bzw. den im Lauf der Zeit durch Permeation in die Verpackung eindringenden Sauerstoff zu binden. Bei festen oralen Arzneimitteln treten sauerstoffbedingte Abbauprozesse im Wesentlichen unter Feuchtigkeitseinfluss auf und können daher durch herkömmliche Trockenmittel unterbunden werden. Neben Feuchtigkeit und Sauerstoff können auch Kohlenwasserstoffe bei pharmazeutischen Produkten zu Qualitätsproblemen führen. Rückstände organischer Lösemittel, die bei der Wirkstoffsynthese zum Einsatz kommen und im Arzneimittel zurückbleiben, können verdunsten und dabei Kohlenwasserstoffe freisetzen. Auch durch Kohlenwasserstoffe im Kopfraum der Arzneimittelverpackung können chemische Abbauprozesse oder Wechselwirkungen mit bestimmten Verpackungsmaterialien ausgelöst werden und unter Umständen zu Problemen mit der Arzneimittelstabilität führen. Hauptzweck des Kohlenwasserstoffmanagements ist in der Regel jedoch die Geruchskontrolle.

Um reproduzierbare Messergebnisse zu erzielen, werden bei Diagnosegeräten und deren Komponenten ebenfalls Sorbentien eingesetzt

Pseudoempirische Modellierung

Aufgrund der besonderen Herausforderungen bei den verschiedenen Pharmazeutika ist es für die Hersteller ratsam, sich bereits in einer frühen Phase des Entwicklungsprozesses mit der Frage geeigneter Sorbentien auseinanderzusetzen. Erfordert die Produktstabilität den Einsatz eines Sorbens, so werden Empfehlungen zu dessen Art und Menge in der Regel anhand grundlegender Berechnungen erarbeitet. Darauf folgen empirische Studien zur Sorbentienart und -dosierung, um die Korrektheit dieser Berechnungen zu überprüfen. Alternativ dazu gibt es hochdifferenzierte, detaillierte mathematische Techniken in Verbindung mit pseudoempirischer Modellierung, anhand derer geeignete Sorbentienformulierungen mit hoher Präzision ausgearbeitet werden können.

Multisorb setzt die pseudoempirische Modellierung im Rahmen seines Programms „Calculations through Operations“ ein. Dieses QbD-Programm (Quality-by-Design-Programm) ermöglicht die Auswahl optimierter Sorbentienlösungen, die Arzneimittel in der Verpackung vor Wirksamkeitsverlusten schützen. Calculations through Operations errechnet optimierte Lösungen und hilft bei der Auswahl von geeigneten Sorbentienformaten und Dispensierlösungen zum Einbringen des Sorbens in die Verpackung mittels eines auf die Verpackungstechnologie abgestimmten Sorbentiendispensers.

Kontrollierte Feuchtigkeit

Mithilfe pseudoempirischer Modellierung können die Ergebnisse des Feuchtigkeits- und Sauerstoffmanagements für das Arzneimittel und den Verpackungskopfraum vorhergesagt werden, und zwar sowohl im Rahmen einer beschleunigten als auch einer Echtzeit-Stabilitätsprüfung. Für das Feuchtigkeitsmanagement hat Multisorb das Modellierungsprogramm SimulSorb entwickelt. Anhand empirischer Daten zu Arzneimittel, Verpackung und Sorbens lässt sich mit diesem Programm der ERH-Wert im Verpackungskopfraum für die primäre Haltbarkeitsdauer und oft auch für die Nutzungsdauer durch den Patienten prognostizieren. Ist der durch freie Feuchte bedingte Abbauweg bekannt, kann durch stöchiometrische Berechnungen darüber hinaus auch die Bildung von Abbauprodukten vorhergesagt werden. Neben Simulsorb gibt es ein weiteres Modellierungsprogramm, nämlich Simulox, mit dem sich das Ergebnis des Sauerstoffmanagements über die gewünschte Haltbarkeitsdauer eines pharmazeutischen Produkts hinweg prognostizieren lässt.

Entwicklungszeit eingespart

Mit Simulox und Simulsorb können Pharmaunternehmen in der Regel 6 bis 12 Monate Entwicklungszeit einsparen, da die Programme kostenintensive Studien zur Sorbentienart und -dosierung überflüssig machen. Dementsprechend schneller können sie die Zulassung beantragen und ein neues Produkt auf den Markt bringen. Der Hauptvorteil eines Modellierungsprogramms liegt also in der schnelleren Marktreife, den damit verbundenen Kosteneinsparungen.

Nach der Berechnungsphase können Sorbentienformulierungen je nach Art des Produkts und der Verpackung in den Varianten Drop-in, Fit-in und Built-in angeboten werden. Drop-in-Sorbentien werden in einem Beutel oder Behälter direkt in die Primärverpackung eingebracht. Fit-in-Sorbentien sind feste, in Form gepresste, beschichtete Sorbentien, die in einem Medizinprodukt zum Einsatz kommen und bei gleichem Platzbedarf einen erhöhten Feuchtigkeitsschutz bieten. Bei Built-in-Lösungen werden thermogeformte Medizinproduktkomponenten mit dem Sorbens beladen, sodass auch Produkte ohne den nötigen Raum für andere Sorbentienformate durch ein Sorbens geschützt werden können.

MULTISORB Technologies

Multisorb Technologies Corporate Offices
325 Harlem Road
Buffalo, New York 14224 USA
Telefon ++1 716.824.8900
Fax ++1 716.824.4128
www.multisorb.com
info@multisorb.com