

Herausforderungen beim Befüllen von Kapseln

Sichere und kosteneffektive Prozesslösungen
für frühe Phasen klinischer Studien

Matthew Greene¹ und Dr. Joanne Ratcliff²

¹CoreRx, Inc., ²Mettler-Toledo AG



Für viele klinische Studien müssen Kapseln mit Arzneimitteln befüllt werden. Wie dies genau durchgeführt wird, hängt vom erforderlichen Durchsatz und den verfügbaren Ressourcen ab.

In klinischen Studien der Phasen 0 und I besteht das Ziel darin, die Darreichungsmethode und Dosierung eines Medikaments richtig zu beurteilen. Hierfür wird meist ein Zeitraum von bis zu einem Jahr anberaumt. In der Regel werden die Tests intern durch die Toxikologieabteilung des jeweiligen Pharmaunternehmens durchgeführt oder es wird ein externer Spezialist damit beauftragt, zum Beispiel ein Auftragsforschungsunternehmen wie CoreRx, Inc.

In welcher Form das neue Medikament verabreicht wird, hängt von seinen Eigenschaften und den Testpersonen ab. Häufig werden Gelatinekapseln verwendet. Das Befüllen der Kapseln erfolgt oft per Hand, weil die Probenserien zu klein für eine maschinelle Befüllung sind oder weil für jede Kapsel eine andere Menge erforderlich ist, was eine Automatisierung schwierig macht. Daher müssen hochwirksame, gefährliche Substanzen mithilfe eines Spatels präzise per Hand abgewogen werden – ein äußerst heikler Prozess. Da die Wirkung der Stoffe, die in klinischen Studien verwendet werden, häufig nicht genau bekannt ist, besteht bei Verschütten oder im Falle eines Kontakts ein Sicherheitsrisiko für das Personal.

Die frühen Studienphasen sind durch strenge Vorschriften der FDA (US-amerikanische Behörde für Lebensmittelüberwachung und Arzneimittelzulassung) geregelt. Für Tests der Phasen 0 und I müssen die Kapseln in einer sterilen Umgebung befüllt werden. Daher muss auch alles, was in Kontakt mit dem Medikament kommt, steril und außerdem aus einem von der FDA zugelassenem Material gefertigt sein. Weitere Anforderungen gemäß GLP (guter Laborpraxis) sind Reproduzierbarkeit, Nachverfolgbarkeit und vollständige Dokumentation.

Häufige Herausforderungen für Auftragsforschungsunternehmen

CoreRx, Inc. ist ein Auftragsforschungsunternehmen mit Sitz in Florida, USA, das für Kunden aus der Pharmabranche hauptsächlich Rezeptierungs- und analytische Entwicklungsprojekte durchführt. Viele Herausforderungen in Entwicklungsprogrammen treten immer wieder in ähnlicher Form auf:

- Hoher Termindruck: Häufig werden bereits vorab dringend Informationen zur Realisierbarkeit der chemischen Zusammensetzung benötigt, ohne dass eine stabile Rezeptierung vorliegt. Kunden fordern klinische Ergebnisse in Form von Toxologie- und Tierversuchen, Studien zu Säurekonstanten oder Phase-I-Verträglichkeitstests an. Die anberaumte Zeit reicht jedoch meist nicht aus, um eine ausgereifte Rezeptierung zu entwickeln und die richtige Darreichungsformen zu ermitteln.
- Das Programm hat bereits begonnen: In diesem Fall wurde bereits ein Terminplan festgelegt. Die Zeitpunkte für die klinischen Studien sind bereits geplant sowie bekannt und der Kunde muss versuchen, die klinische Verwendung der Substanzen innerhalb weniger Monate zu ermöglichen.
- Wirkstoff nur in begrenzten Mengen verfügbar: Kunden arbeiten oft mit neuen chemischen Zusammensetzungen, wobei Syntheseprogramme parallel zu frühen Studien zur Dosierung durchgeführt werden. Die ersten Synthesergebnisse umfassen unter Umständen nur wenige Gramm, wovon CoreRx nur 1 g oder weniger zur Verfügung steht. In dieser Phase ist die Substanz sehr teuer und wertvoll. Verschwendung ist daher unter allen Umständen zu vermeiden.

Tab. 1 Füllspezifikationen und Ergebnisse für Kapseln mit verschiedenen Dosierungen

	1-mg-Dosis	3-mg-Dosis	9-mg-Dosis	0,3-mg-Dosis (Mischung)
Zielmenge	1.370 Kapseln	1.060 Kapseln	990 Kapseln	1.250 Kapseln
Zielfüllgewicht (mg)	1,14 mg ± 15 %	3,42 mg ± 10 %	10,25 mg ± 10 %	20 mg ± 7 %
Akzeptables Füllgewicht	0,97 – 1,31 mg	3,08 – 3,76 mg	9,23 – 11,27 mg	20,0 – 21,4 mg
Ausschussquote	1,6 %	1,1 %	1,4 %	0,5 %
Herstellungszeit	3 Tage	2 Tage	2 Tage	2 Tage
Füllrate	58 Kapseln/Stunde	62 Kapseln/Stunde	62 Kapseln/Stunde	62 Kapseln/Stunde
Durchschn. Füllgewicht (mg)	1,137 mg	3,372 mg	10,202 mg	20,215 mg
RSD in %	6,68 % (5,7 %*)	3,78 %	3,32 %	2,26 %

* RSD ohne Ausschuss

- Umgang mit hochwirksamen Bestandteilen: Unternehmen entwickeln zunehmend zytotoxische und hochwirksame Bestandteile. Ein sicherer Umgang mit solchen Stoffen ist deshalb unabdingbar.

Klinische Studie, Phase I – Studie zur Ermittlung der geeigneten Dosierung

Im folgenden Beispiel wird eine Studie zur Ermittlung der geeigneten Dosierung beschrieben, die für einen Kunden durchgeführt wurde, der Arzneimittelproben für klinische Studien der Phase I herstellt. Für die Studie war die Herstellung von vier Chargen mit jeweils etwa 1.000 Kapseln erforderlich. Jede Charge hatte eine andere Dosierung : 0,3 mg, 1 mg, 3 mg und 9 mg. In diesem Projekt stand man allen der zuvor beschriebenen Herausforderungen gegenüber: hohem Termindruck, einem festgelegten Terminplan für die klinische Studie, Problemen bei der Synthese auf Herstellerseite und infolgedessen nur einer begrenzt verfügbaren Menge der Substanz. Außerdem waren spezielle Sicherheitsvorkehrungen erforderlich. Die Substanz war nicht zytotoxisch, hatte aber bereits bei sehr niedriger Dosierung schwerwiegende physiologische Auswirkungen. Sie wurde zur Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Obstipation entwickelt und hatte daher eine stark abführende Wirkung. Die Dosierung wurde durch die physikalische Beschaffenheit des eigentlichen Wirkstoffs erheblich erschwert, denn der amorphe, fasrige Stoff, der an Zuckerwatte erinnerte, ließ sich nur sehr schwer trennen. Seine Füllichte betrug 0,04 g/ml. Schließlich wurden mithilfe eines Quantos-Systems mit einem manuellen Probenwechsler HPMC-Kapseln der Größe 0 mit der Substanz in den vier Dosierungen befüllt. Bei den Dosierungen von 1 mg, 3 mg und 9 mg wurde der reine Wirkstoff in der Kapsel gewogen, aber für die 0,3-mg-Dosis musste er mit einer anderen Substanz gemischt werden, da dieses Gewicht zu niedrig für ein genaues Wägen mit Quantos war. Nachdem verschiedene Hilfsstoffe getestet wurden, entschied man sich für Mannitol. Für die Kapseln mit der Dosierung von 0,3 mg betrug der Anteil des Wirkstoffs an der Mannitolmischung schließlich 1,71 %.

In Tabelle 1 ist zu erkennen, wie präzise und genau die durchschnittlichen Befüllungsraten für die Kapseln waren, die mithilfe des Quantos-Systems befüllt wurden. Die Ausschussquoten waren sehr niedrig, teilweise nur 0,5 %, und auch die Ergebnisse für die RSDs waren gut, insbesondere bei höheren Füllgewichten (Zielbefüllung 10 bis 20 mg). Hinweis: Für die verwendeten Wirkstoff-

dosierungen wurde ein Korrekturfaktor von 1,14 mg pro Milligramm aktiver Wirkstoff berücksichtigt. Weitere Analysen der Kapseln mit der Mischung aus 0,3 mg Wirkstoff und Mannitol ergaben, dass sie den Spezifikationen für die Gleichförmigkeit entsprachen und keine Aufspaltung der Bestandteile zu erkennen war.

Kostenvorteile durch die Verwendung von Quantos

Geringerer Arbeitsaufwand

Als validiertes Befüllsystem verringert Quantos den Arbeitsaufwand im Vergleich zu einer manuellen Befüllung in einer Umgebung, die der GMP (Good Manufacturing Practice) entspricht. Ein Labortechniker kann im Durchschnitt 85 bis 125 Kapseln pro Tag mit einem Zielgewicht von 3 mg manuell befüllen. Mit dem System können hingegen 60 Kapseln pro Stunde befüllt werden. Die Schätzung für die manuelle Befüllung hängt auch von der jeweiligen Standardvorgehensweise ab, aber die GMP setzen den Einsatz von zwei Mitarbeitern voraus (Vier-Augen-Prinzip). Für einen mit dem Quantos-Verfahren vergleichbaren Durchsatz unter Einhaltung der Standardvorgehensweise müssten mehrere Fachkräfte gleichzeitig Kapseln befüllen, weswegen diese Option sehr arbeitsintensiv wäre. Ein validiertes Befüllungssystem hat hingegen den Vorteil, dass nur ein Bediener erforderlich ist.



Abb. 1 Quantos in 1:12-Konfiguration mit ErgoDisc (halbautomatisch)

Kürzere Entwicklungszeit

- Rezeptieren: Die Entwicklungszeit lässt sich einfach verkürzen, indem die Kompatibilität des Kapselmaterials und des Wirkstoffs geprüft wird, anstatt schwerpunktmäßig auf die Eignung des Arzneistoffträgers und das vollständige Rezeptieren einer Darreichungsform zu achten.
- Analytische Methodenentwicklung: Hierbei muss keine Spezifität ermittelt werden, da es keine Trägerstoffe gibt. Die Analyseverfahren für die Arzneistoffsubstanz kann daher für das gesamte Medikament angewendet werden.
- Freigabetests: Normalerweise werden Freigabetests für alle verwendeten Stoffe und alle finalen Darreichungsformen durchgeführt, bevor ein Medikament in klinischen Studien verwendet wird. Wird der reine Wirkstoff in einer Kapsel verwendet, werden bei der Erstfreigabe dessen Reinheit und Wirksamkeit ermittelt. Dadurch ist beim Entwickler nur eine minimale Anzahl an Freigabetests nötig und die Substanzen könnten früher in klinischen Studien verwendet werden.

Reinigung

Geringerer Reinigungsaufwand ist ein weiterer wichtiger Vorteil. Jede geläufige Maschine zur Kapselbefüllung verfügt über Teile, die mit dem Arzneimittelprodukt in Kontakt kommen. Sie müssen daher gereinigt und überprüft werden. Bei einem Wechsel der Dosis müssen sie außerdem abgewischt werden, damit keine Wirkstoffrückstände an der Maschine verbleiben. Bei Quantos ist

die Verschüttungsgefahr aufgrund des eigenständigen Dosierkopfs minimal. Das einzige Teil, das mit dem Produkt in Berührung kommen könnte, ist der Probenwechsler. Auch wenn der gesamte Stoff eingekapselt wird und kein Verschütten auf der Drehscheibe feststellbar ist, muss die ErgoDisc dennoch gereinigt und abgewischt werden, da sie in Kontakt mit der Kapselhülle kommt. Dieser Schritt ist jedoch schnell und einfach zu realisieren, da er nur für ein einziges, leicht abnehmbares Teil durchgeführt werden muss.

Sicherheit – Risikobegrenzung – Materialhandhabung

Für Projekte mit zytotoxischen oder wirksamen Stoffen bietet Quantos klare Vorteile bei der Sicherheit. Es ermöglicht eine Risikobegrenzung und reduziert für den Bediener die Gefahr durch den Stoff. Dies ist auf den Betriebsmodus des Dosierkopfes, die Präzision, mit der er die Kapseln befüllen kann, und auf die Eigenständigkeit dieser Einheit zurückzuführen. Die Arzneistoffsubstanz kann in einem Standardglas oder einem Probengefäß aufbewahrt werden, auf dem der Dosierkopf aufgeschraubt ist. Bei Bedarf kann das Behältnis mitsamt Dosierkopf in einem Kühlschrank aufbewahrt werden. Dann ist die Gefahr geringer, dass Arzneimittelprodukte, die empfindlich auf Feuchtigkeit oder Sauerstoff reagieren, den Umgebungsbedingungen ausgesetzt sind. Außerdem muss die Substanz nicht umgefüllt werden, was Verluste minimiert. Aufgrund seines Designs kann der Dosierkopf für Stoffe mit unterschiedlichen Eigenschaften verwendet werden.

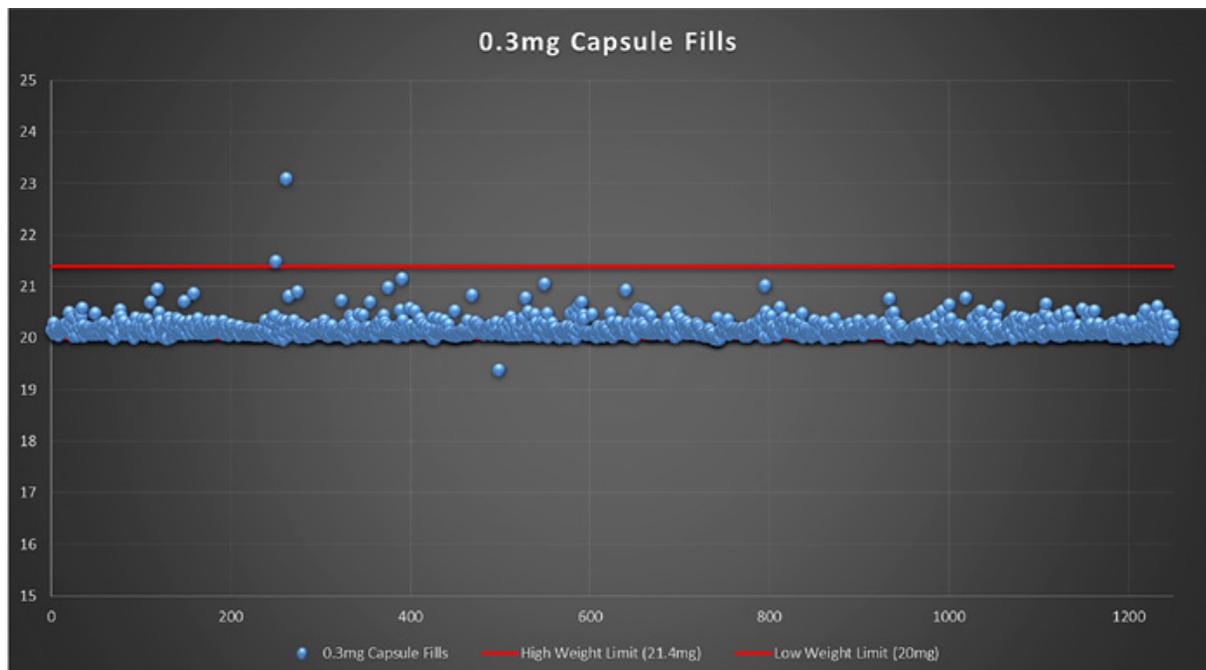


Abb. 2 Dosierung von 0,3-mg-Kapseln bei Zielgewicht von 20 mg (1250 Kapseln)



Matthew Greene arbeitet bei CoreRx, Inc. in Tampa, Florida, USA. Weiterhin ist er Assistant Professor am College of Pharmacy der University of South Florida. Matthew Green arbeitet seit zwölf Jahren im Bereich der Pharmaproduktentwicklung. Er war bereits an vielen verschiedenen Rezeptierungsprojekten und an der Entwicklung eines medizinischen Diagnosegeräts beteiligt. Derzeit ist er für Rezeptierungen, das Entwickeln von Herstellungsprozessen, Scale-up und Technologietransfer für feste, flüssige und halbfeste Medikamente verantwortlich. Er verfügt über umfassende Expertise im Identifizieren von kleinen Arzneimittel-molekülen im festen Zustand und ihrer Rezeptierung für präklinische Medikamente für erste toxikologische und pharmakokinetische Studien.

Geringere Verluste, zum Beispiel durch Verschütten, sind ein weiterer Vorteil des Quantos-Systems. Jeder, der Substanzen schon einmal manuell mithilfe eines Spatels gewogen hat, insbesondere kleine Mengen von 1 bis 5 mg, weiß, dass ganz erhebliche Mengen verschüttet werden können. Wenn es sich um neue chemische Zusammensetzungen handelt, können sich die Verluste gleich auf Tausende Dollar pro Gramm belaufen und sind daher unter allen Umständen zu vermeiden.

Fazit

CoreRx entschied sich für das Quantos-Pulverdosiersystem von Mettler Toledo als Lösung für die Kapselbefüllung. Seit 2009 werden bei CoreRx Quantos-Produkte mit dem manuellen Probenwechsler ErgoDisc verwendet, um Kapseln und Probengefäße zu befüllen. Dank seiner enormen Flexibilität ist dieses System der goldene Mittelweg zwischen manueller Kapselbefüllung und einer kostenintensiven Füllmaschine mit hohem Durchsatz. Damit ist es ein wichtiger und zugleich effizienter Bestandteil der Bereitstellung von Medikamenten für frühe Phasen von klinischen Studien.



Joanne Ratcliff ist Kommunikationsmanagerin für den Bereich Laborwägen bei Mettler Toledo. Ihr Spezialgebiet sind automatische Anwendungen für Pulverdosierung und Probenvorbereitung. Sie hat 16 Jahre Erfahrung im Bereich der automatisierten Wägelösungen für verschiedene Laboranwendungen in der Pharmabranche einschließlich der Befüllung von Kapseln und Vorbereitung von Proben für die Qualitätssicherung und -kontrolle. Joanne Ratcliff erwarb einen Dokortitel für physikalische organische Chemie an der University of Wales in Swansea.

■ matt.greene@corerxpharma.com

■ joanne.ratcliff@mt.com

On-Demand-Webinar zu diesem Thema:
www.mt.com/labtec-capsule

CoreRx, Inc. ist ein Unternehmen für auftragsbasierte Arzneimittelentwicklung und -herstellung mit Sitz in Tampa, Florida, USA. CoreRx erfüllt die Anforderungen der cGMP (aktuellen GMP), ist bei der FDA und beim Gesundheitsministerium von Florida registriert sowie bei der DEA (US-amerikanische Drogenvollzugsbehörde) für Substanzen der Klassen II bis V lizenziert. Das Unternehmen ist auf das Rezeptieren und die analytische Entwicklung verschiedener Darreichungsformen sowie auf deren Herstellung für den klinischen Bereich spezialisiert. Für Kunden, die dringend Medikamente für klinische Studien der Phase I benötigen, hat CoreRx das ClinicFirst-Programm eingerichtet. CoreRx bietet reine Wirkstoffe oder Mischungen in Kapseln und Flaschen an. Und für besonders zeitkritische Projekte ist ClinicFirstSM mit 60-Tages-Garantie verfügbar. www.corerxpharma.com