

Effiziente automatische Kapselbefüllung In präklinischen/frühen klinischen Studien

Das Befüllen von Kapseln gehört zu den häufigsten Tätigkeiten in präklinischen und frühen klinischen Studien. Die Tätigkeit birgt jedoch einige Tücken.

Kapseln werden häufig manuell befüllt, da entweder die Probenserien zu klein für die Abfüllanlagen sind oder unterschiedliche Mengen pro Kapsel benötigt werden, was nicht einfach zu automatisieren ist. Die manuelle Kapselbefüllung ist aufwendig und schwierig. Das Wägen in Kapseln mit geringem Durchmesser kann komplex und sehr langsam sein, insbesondere wenn Dutzende, Hunderte oder sogar Tausende von Kapseln pro Tag vorbereitet werden müssen. Ein weiteres Problem ist das Fehlerrisiko bei der Datenverarbeitung. Da die in präklinischen oder klinischen Studien verwendeten Substanzen typischerweise von unbekannter Potenz sind, stellt jede Verschüttung oder Exposition ein Sicherheitsrisiko für den Wissenschaftler dar. Verschüttetes Material ist nicht nur ein Sicherheits-, sondern auch ein Kostenproblem aufgrund der Verschwendung von wertvollem Material.

In diesem Applikationsbericht wird eine Lösung für die automatisierte Kapselbefüllung vorgestellt, die einen sichereren und effizienteren Betrieb sowie eine deutliche Steigerung des Durchsatzes ermöglicht.



Einführung

Zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von neuen pharmazeutischen Behandlungen (Medikamente, Arzneimittel, Impfstoffe oder medizinische Geräte) müssen klinische Studien sorgfältig durchgeführt werden. Präklinische Studien dienen zur Bewertung der toxikologischen und pharmakologischen Wirkungen. So wird bestimmt, ob ein wissenschaftlicher Nutzen für die weitere Entwicklung vorliegt und welche Dosis für die klinischen Studien am Menschen angesetzt werden kann. Hat der Kandidat diese Phase erfolgreich durchlaufen, muss er als neues Prüfpräparat (Investigational New Drug, IND) bei der FDA registriert werden. Erst dann können frühe klinische Studien anlaufen (Studien der Phase 0 und 1, auch bekannt als erstmalige Studie am Menschen). Deren Ziel ist die Beurteilung der richtigen Verabreichung und Dosierung des Arzneimittels. Der Wirkstoff wird einer geringen Anzahl von Patienten (in der Regel zwischen 20 und 80) in einer bestimmten Einzeldosis in Kapseln verabreicht. Diese First-in-Human-Studien bewerten, wie ein neues Medikament verabreicht werden sollte, wie oft und welche Dosis sicher ist. Die Anforderungen an die Kapselbefüllung in frühen klinischen Studien ähneln denen der präklinischen Studien. Alle Verbindungen müssen gemäss den Vorschriften der FDA behandelt werden [1].

Häufige Probleme bei der Kapselbefüllung

1. Fehler

Die Chargen sind häufig zu klein, als dass sich der Einsatz von teuren Abfüllanlagen rechtfertigen liesse, erfordern jedoch das manuelle Abfüllen von Dutzenden oder Hunderten von Kapseln. Aus diesem Grund ist die Kapselbefüllung häufig mit aufwendigen manuellen Arbeiten verbunden.

Manuelle Verfahren, insbesondere mit statischen, pulverförmigen Substanzen in geringer Menge sind extrem fehleranfällig. Wenn einzelne Füllgewichte erforderlich sind, besteht ein erhöhtes Risiko, dass Wirkstoffgewichte falsch abgelesen, gespeichert oder eingegeben werden. Diese Fehler können für die Studienteilnehmer verheerende Folgen haben. Aus diesem Grund setzt die Good Laboratory Practice der FDA Reproduzierbarkeit, Rückverfolgbarkeit und vollständige Dokumentation für den gesamten Prozess voraus [2].

2. Hohe Kosten

Die verwendeten Substanzen kosten bis zu 2.500 EUR/g. Die manuelle Dosierung dauert zwei bis drei Minuten pro Dosierung, überdosierte Proben werden verworfen. Ziel ist daher die Automatisierung dieser zeitaufwendigen und repetitiven Arbeit bei gleichzeitiger Wahrung oder Verbesserung der Qualitätsstandards.

3. Sicherheit

Da die Eigenschaften der in präklinischen oder klinischen Studien eingesetzten Substanzen in der Regel noch nicht vollständig untersucht wurden, werden die Substanzen mit unbekannter Potenz angegeben und somit als sehr risikoreich betrachtet. Das manuelle Dosieren dieser Substanzen in Kapseln kann daher **gefährlich für die Gesundheit** sein. Die Bediener befinden sich bei manuellen Verfahren häufig in direkter Nähe zum Arzneimittelkandidaten, meist innerhalb von 300 mm, was gemeinhin als Atemzone bezeichnet wird. Vom Wägen auf einer offenen Arbeitsfläche wird bei Wirkstoffen abgeraten.

Wenn Sie die Kapselbefüllung aus einem der folgenden Gründe als problematisch empfinden, können wir Ihnen möglicherweise eine effiziente Alternative anbieten:

- Sicherheit – Unbekannte Eigenschaften der Substanz oder einer hochpotenten Verbindung
- Aufgewendete Zeit für manuelles Befüllen
- Schwierige Substanzhandhabung – Kapsel mit kleiner Öffnung oder elektrostatische Verbindung
- Hohes Fehlerrisiko – Dateneingabe, Aufzeichnung, Etikettierung
- Konformität – Stark regulierte Umgebung, GLP, SOPs

Lösung für diese Herausforderungen

Die automatische XPR-Waage ist eine ideale Lösung zum Dosieren von kleinen Chargen. Das System bietet eine einzigartige Genauigkeit beim Dosieren von reinen Wirkstoffen in Kapseln. Die automatische XPR-Waage dosiert Pulvermengen unter 1 mg mit hoher Zuverlässigkeit. Bei so geringen Füllmengen kann der Stoff sogar ohne Arzneistoffträger oder Trägersubstanz verwendet werden. Da die Dosierung zu diesem Zeitpunkt noch nicht festgelegt werden muss, können Sie die Entwicklungszeit verkürzen und die Stabilitätsprüfung vereinfachen.



Abbildung 1: Automatische XPR-Waage mit Probenwechsler für die Kapselbefüllung

Der intelligente Dosierkopf identifiziert und lernt anhand des Echtzeit-Feedbacks von der Waage die Strömungseigenschaften des Pulvers und optimiert automatisch die Dosierparameter wie Zielgewicht und/oder Toleranzen. Auf diese Weise wird die höchstmögliche Dosiergenauigkeit für jedes Pulver erfüllt und es wird nur die minimal notwendige Menge verwendet. So kann im Vergleich zu manuellen Verfahren deutlich schneller dosiert werden. Die automatische Waage bietet zudem Schutz für den Anwender, da er den Substanzen im Dosierkopf nur geringstmöglich ausgesetzt ist. Dank der speziell entwickelten Dosierkopfform wird die Substanz direkt in die kleine Kapselöffnung dosiert, sodass kein Pulver verschüttet wird.




Abbildung 2: Dosierkopf für die Kapselbefüllung

Ein System, verschiedene Lösungen (1:1, 1:12, 1:30)

Das Wägen von potentiell giftigen Pulvern in Kapseln ist eines der gängigsten Verfahren in vorklinischen und klinischen Studien. Diese Routineaufgabe nimmt einen Grossteil der verfügbaren Zeit und Ressourcen in Anspruch. Die automatische XPR-Waage bietet eine passende Lösung für jedes Labor. Je nach Projekt kann sie von einem manuellen in ein vollautomatisches System umgewandelt werden. Der Bediener kann zwischen einem vollautomatischen 1-zu-12-System mit 30 Positionen, mit einem speziellen ErgoDisc-Zubehör, bei dem er bis zu 12 kleine Kapseln (Größen 00 – 4) in einer separaten Platte befüllen kann, die zwischen den Dosiervorgängen einfach gedreht wird, und einem 1-zu-1-System wählen. In allen Konfigurationen (1 zu 1, 1 zu 12 oder 1 zu 30) ist der Prozess mit der automatischen XPR-Waage schneller, sicherer und ergonomischer als mit einem Spatel. Damit sterile Bedingungen erzielt werden, kann die ErgoDisc autoklaviert und gemeinsam mit sterilen Dosierköpfen eingesetzt werden.

Konfigurationen der automatischen XPR-Waage für Kapselbefüllung

Konfiguration	1:30	1:12	1:1
Abbildung			
Kapselgrösse kompatibel	Größen 000 – 4	Größen 00 – 4	Größen 000 – 4
Anzahl der Kapseln pro Charge	30	12	1
Methode des Kapselwechsels innerhalb einer Charge	Automatischer Probenwechsler	Manuelles Drehen der ErgoDisc-Platte in die nächste Position	Manuelles Entfernen der Kapsel und Ersetzen durch die nächste Kapsel
Sterile Optionen verfügbar	Autoklavieren von Kapseladaptern und Verwendung mit sterilen Dosierköpfen	Autoklavieren der ErgoDisc und Verwendung mit sterilen Dosierköpfen	Autoklavieren von Kapseladaptern und Verwendung mit sterilen Dosierköpfen

Die automatische XPR-Waage bietet im Vergleich zu manuellen Verfahren die folgenden Vorteile:

- Grössere Bediener-sicherheit (Substanz wird vom Dosierkopf umschlossen und das gesamte System lässt sich dank seiner kleinen Stellfläche problemlos in einer Sicherheitskabine platzieren)
- Schnellere Verfahren – Mindestens 30 % der Zeit können im Vergleich zu manuellen Verfahren eingespart werden
- Genaue und reproduzierbare Resultate mit einer Ablesbarkeit von bis zu 0,005 mg
- Verringerte Probengrösse – Minimalgewicht bis zu 0,4 mg
- Rückverfolgbare Daten und Auditbereitschaft jederzeit dank eines RFID-Chips im Dosierkopf, der sämtliche Probandaten speichert, und der LabX-Laborsoftware
- Minimaler Reinigungsaufwand, sterile Teile sind erhältlich und Autoklavieren ist möglich
- Flexible Systemoptionen (1:1, 1:12, 1:30)
- Integrierte Antistatiklösungen zur Vermeidung von Pulverstreuung bei der Dosierung von statischen Pulvern in kleine Kapseln

Flexibles Zubehör

Die automatische XPR-Waage ist anpassbar und flexibel. Dank verschiedener Adapter und Adapterhalterungen ist sie mit zahlreichen Kapselgrössen sowie Probengläsern und Behältern jeder Art kompatibel und dosiert schnell und automatisch. Das System befüllt Kapseln der Grössen 000 bis 4 (Adapter für Kapseln können autoklaviert werden) und Probengläser mit einem Durchmesser zwischen 8,5 mm und 26 mm.



Abbildung 3: Probenglas, Flasche und Kapseladapter der automatischen XPR-Waage

Der integrierte Ionisator entfernt statische Ladungen von Proben und Gefässen, sodass elektrostatisch geladene Pulver genau dosiert werden können. Die manuelle Dosierung solcher Pulver in kleine Öffnungen wie Kapseln ist häufig besonders problematisch.

LabX-Software für automatische Datenverarbeitung



Mit der LabX-Software können Wägeprozesse digitalisiert und individuelle Füllmengen für einzelne Kapseln definiert werden. LabX speichert Wägedaten automatisch in einer zentralen Datenbank und erstellt am Ende eines Verfahrens automatisch Resultatberichte. Mit LabX können feste Arbeitsabläufe (SOPs) mühelos erstellt und mit nur einem Klick abgerufen werden. Die Software führt den Benutzer Schritt für Schritt direkt auf dem Waagenterminal durch die SOP, damit jeder Bediener die gleichen Verfahrensweisen befolgt. Vollständige Rohdaten und Metadaten werden gemäss den ALCOA+ Standards in einer sicheren Datenbank erfasst und gespeichert.

LabX bietet alle notwendigen Funktionen, einschließlich elektronischer Signaturen und eines Audit-Trails, um die FDA-Vorschrift 21 CFR Part 11 für Datenmanagement und -speicherung zu erfüllen. Dank der LabX-Waagensoftware sind Labore jederzeit bereit für ein Audit. Die Daten sind rund um die Uhr und überall abrufbar und massgeschneiderte Berichte können jederzeit erstellt werden.

Technische Daten und Bestellinformationen der automatischen XPR-Waage

Technische Daten

	XPR106DUHQ	XPR226DRQ	XPR305D5Q
Typische Verwendung	Für das automatisierte Wägen kleiner Mengen von teuren Proben	Für eine Vielzahl von Wägeanwendungen	Für das automatisierte Wägen mit schwereren Tarabehältern
Materialnummer	30591875	30591935	30586237
Höchstlast (Gesamtbereich/Feinbereich)	120/41 g	220/121 g	320 g
Ablesbarkeit (Gesamtbereich/Feinbereich)	0,005/0,002 mg	0,01/0,005 mg	0,05 mg
Mindesteinwaage automatisch (Toleranz = 1 %)	0,4 mg	0,7 mg	4,1 mg
Mindesteinwaage automatisch (USP, Toleranz = 0,10 %)	4 mg	7 mg	41 mg
Mindesteinwaage (Toleranz = 1 %)	0,6 mg	1 mg	4,1 mg
Mindesteinwaage (USP, Toleranz = 0,10 %)	6 mg	10 mg	41 mg
Zielgefäß	Öffnungsdurchmesser von >6 mm. Geeignet für Kapseln, Flaschen, Vials und Röhrchen von maximal 212 mm Höhe (135 mm für XPR106DUHQ)		

Technische Daten

Zielgefässe	Behälter mit einem Durchmesser zwischen 8,50 und 52 mm Für Gefässe mit einem Durchmesser von 8,50 – 31,5 mm: 30 Slots Für Gefässe mit einem Durchmesser > 31,5 mm: 15 Slots Maximale Höhe: 140 mm (einschliesslich Adapter), 100 mm für XPR106DUHQ
Maximale Beladung eines Probenwechslers	6 kg
Zielgefässadapter	Kapseln, Flaschen, Vials und Röhrchen
Abmessungen B×T×H (mm)	440×483 (ohne Terminal)×453



Probeneigenschaften	Pulver	Flüssigkeit
Dosierbereich (typische Werte)	1 mg – 5 g ¹⁾	100 mg – 10 g (0,1 – 10 mL für Wasser)
Geeignete Proben	Freifliessend, flockig, körnig, elektrostatisch geladen	Lösemittel mit niedriger Viskosität (< 20 cP), z. B. Wasser, Acetonitril, Methanol, Ethanol, DMSO
Durchschnittliche Dosierdauer	10 – 60 Sekunden, abhängig von Zielgewicht, Pulverfluss und erforderlicher Genauigkeit	Maximale Flussrate 30 g/min (0,5 bar Druck)
Geringste Konzentration	Nicht verfügbar	0,1 mg/g (0,1 mg/mL für Wasser)

¹⁾ Empfohlene Höchstleinwaage für die automatische Pulverdosierung.

Referenzen

[1] [Step 2: Preclinical Research | FDA](#)

[2] [CFR - Code of Federal Regulations Title 21 \(fda.gov\)](#)