

1|2012

INNOVATIV



Richtfest in Sassenberg



Inline Raman-Messungen



Neue Wirbelschichtanlage



Liebe Leserin, lieber Leser,

„Stillstand ist Rückschritt“, sagte einst der frühere Veba-Chef Rudolf Bennigsen-Foerder. Diese allgemein gültige Aussage ist heute besonders für alle Hersteller von Investitionsgütern aktueller denn je. Im harten Wettbewerb um die besten Produkte und Verfahren bleibt keine Zeit fürs Ruhepolster.

Noch in diesem Jahr stoßen wir mit den Neubauten an die maximale Grenze zur Bebauung unserer Gewerbefläche in der Stadt Sassenberg. Die Erweiterung schafft die Grundlage, um in den nächsten zwei Jahren Maschinen im Wert von bis zu 50 Mio. € pro Jahr produzieren zu können.

Um in 2014 zusätzliche Kapazität zu haben, kaufen wir zurzeit von der Stadt Ennigerloh ca. 20.000 m² erschlossene Gewerbefläche. Die Grundzüge einer möglichen Bebauung haben wir erarbeitet. Unser Anspruch ist es, unsere Leistungsfähigkeit für Sie nochmals zu erhöhen. Wir verfolgen das ehrgeizige Ziel, dass sich unsere Herstellzeiten um ein Drittel verkürzen. Schnelleres Liefern wird Ihr Einkaufsvorteil!

Gleichzeitig treten im Jahr 2014 neue Auflagen für den Export per Schiff oder Flugzeug in Kraft, die wir präzise erfüllen.

Der Gesetzgeber verlangt das Verpacken unserer Maschinen in einem Raum. Nur privilegierte Personen dürfen dort Zutritt haben. Sind die Anlagen dann in der Verpackung, müssen diese verpackten Waren in einem abgeschlossenen Bereich so lange gelagert werden, bis der Spediteur sie abholt. Durch diese neuen Auflagen werden die Kosten steigen. Um Ihnen dennoch eine Preiserhöhung zu ersparen, suchen wir ständig auf allen Stufen des Herstellungsprozesses nach Einsparpotenzialen und schöpfen diese weitgehend aus.

Sie sehen: Wir tun alles dafür, um auch auf mittlere Sicht ein verlässlicher und innovativer Partner unserer Kunden zu sein.

Mit verbindlichen Grüßen
Lorenz Bohle

Der Jugend das „Du“ angeboten

Bohle auf der Gewerbeschau 2011

Die Industrie in Nordwestfalen geht auf den Nachwuchs zu und L. B. Bohle ist ganz vorn dabei. Zusammen mit fünf weiteren Unternehmen war Bohle am 18. und 19. Juni bei der Gewerbeschau in Ennigerloh auf einem Gemeinschaftsstand präsent. Der Stand hatte sich den Slogan „In|du|strie Gemeinsam. Zukunft. Leben.“ auf die Fahnen geschrieben. Dabei handelt es sich um eine Kampagne der IHK-Nordwestfalen, bei der die große Bedeutung der Industrie hervorgehoben werden soll. Vor allem jungen Leuten werde von erfolgreichen

Unternehmen quasi das „Du“ angeboten. Die Leistungen der Industrie sollen wieder in den Fokus der Öffentlichkeit gerückt und von den Menschen wahrgenommen werden. Die Kampagne wirbt für mehr Akzeptanz und Vertrauen in die Industrie. „Wir wollen zeigen, dass Industrieunternehmen ein wichtiger Bestandteil der Gesellschaft sind“, erklärte Lorenz Bohle. Darum engagieren sich die Betriebe vor Ort, um diese Botschaft in die Öffentlichkeit zu tragen.



Vertreter der Ennigerloher Industrieunternehmen auf der Gewerbeschau

Richtfest in Sassenberg und Baugenehmigung für die Produktionserweiterung

Am 21. Juni 2011 wurde in Sassenberg im Werk II der L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH das Richtfest des neuen Bürogebäudes gefeiert. Dieses Gebäude bietet in Zukunft Platz für Konstrukteure, die auf Grund der Verlagerung der gesamten Handling-Entwicklung und -produktion nach Sassenberg ziehen.

Nur eine Woche später, am 27. Juni, überreichte Landrat Dr. Olaf Gericke eine Baugenehmigung für die Produktionserweiterung des Standortes Sassenberg an Lorenz Bohle. Durch diese Genehmigung wird der für die Produktion von Handling-Equipment zur Verfügung stehende Raum mehr als verdoppelt.

Bereits auf der diesjährigen Interpack

in Düsseldorf besuchte der Landrat den Bohle-Messestand. Bei diesem Besuch erläuterte Lorenz Bohle seine Pläne zur Erweiterung der Produktionsgebäude am Standort Sassenberg. Dr. Gericke versprach daraufhin, sich persönlich für eine rasche Genehmigung einzusetzen. Ende Juni löste er sein Versprechen ein und überreichte zur Freude von Lorenz Bohle persönlich die Dokumente.

Die Fertigstellung beider Gebäude ist noch 2011 geplant. Der Ausbau des Standortes Sassenberg ist aufgrund der Entwicklung dringend notwendig: In der Produktion reicht der Platz nicht mehr aus. Es müssen bereits Teile in Containern außerhalb des Gebäudes gelagert werden. „Der Neubau



(v.l.n.r.) Architekt Richard Pawlowski, Lorenz Bohle und Zimmermeister Georg Aufderheide beim Richtfest in Sassenberg

wird deutlich zur Entspannung der Situation beitragen und helfen, die geplante Steigerung der Produktion im nächsten Jahr realisieren zu können“, so Lorenz Bohle.

Oktoberfest zur Einweihung der Produktionserweiterung

Zur Einweihung der neuen Produktionshalle in Sassenberg wurde im Oktober ein zünftiges Fest gefeiert.

Mit dabei war alles, was man auch vom traditionellen Oktoberfest aus München kennt: Weißwurst, Spanferkel, Dirndl, Blasmusik, Holzstammsägen und selbstverständlich wohlschmeckendes Bier.

Die neue Halle wird zukünftig zur Herstellung von Handling-Maschinen dienen. Die ursprüngliche Kapazität des Sassenberger Werkes wurde durch den Neubau verdoppelt, um für unsere Kunden noch effektiver produzieren zu können.





Schüler zeigen ihre Kunst

Ennigerloh, Juli 2011 – Von Mitte Juli bis Ende August haben besondere Kunstwerke das Service Center an der Westkirchner Straße geziert.

Das Einmalige an dieser neuen Ausstellung sind ihre Künstler: Schüler der Wahlpflichtgruppe der neunten Klassen der Anne-Frank-Schule in Ennigerloh. Die jungen Kreativen aus der Hauptschule haben unter dem Titel „Technik trifft Kunst“ ihre Vorstellungen über Maschinen und das

moderne Leben in ihre Bilder und Skulpturen einfließen lassen. Lorenz Bohle äußert sich im Rahmen der Ausstellungseröffnung sehr zufrieden: „Ich bin überrascht. Einiges hatte ich erwartet, diese Vielfalt aber nicht. Kunst möchte anregen zum Denken. Das haben die Schüler mit Ihren Werken geschafft.“

Die eindrucksvollen Kunstobjekte konnten in den Sommerwochen im Service Center von Besuchern bestaunt werden. Die Aus-

stellung sollte die jährliche Sommerpause mit Leben füllen, in der keine Werke von Mitgliedern des Kreiskunstvereins Beckum-Warendorf vorgestellt wurden.

Fünf Mitarbeiter geehrt

Lorenz Bohle lobt Einsatz bei Qualifizierung

Ennigerloh August 2011 – Der Maschinen- und Anlagenbauer L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH aus Ennigerloh hat in einer Feierstunde fünf Mitarbeiter geehrt, die erfolgreich ihre Prüfungen bestanden haben.

Geschäftsführer Lorenz Bohle gratulierte Dirk Brandt aus Westkirchen zur bestandenen Prüfung zum Meister der Elektrotechnik. Alexander Schwarz, Michael Jasper, Holger Kirchhoff und Rafael Block gratulierte

der Chef zum erfolgreichen Techniker-Abschluss. „Es ist eine tolle Sache, dass meine Mitarbeiter auch in ihrer Freizeit aktiv werden, über Jahre konsequent wieder die Schulbank drücken und nun die verdienten Früchte ernten können“, lobte Lorenz Bohle im Rahmen der Feier. „Wir sind sehr froh, so gut qualifizierte Mitarbeiter in unseren Reihen zu haben.“



Lorenz Bohle zusammen mit den erfolgreichen Absolventen und Armin Bohle

Mehr als 170 Jahre Erfahrung

Langjährige Mitarbeiter ausgezeichnet

Ennigerloh August 2011 – Ein weiterer Anlass für eine Feier waren die Jubiläen einiger Mitarbeiter, die bereits seit mehr als 25 Jahren bzw. seit über zehn Jahren bei der L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH arbeiten.

Der Geschäftsführer Lorenz Bohle überreichte Jubiläumsurkunden der Industrie- und Handelskammer an vier seiner Mitarbeiter, die schon seit den Anfängen dem Unternehmen treu zur Seite stehen. Carsten Keller, Leiter der verfahrenstechnischen Konstruktion, Hubert Fartmann, Mitarbeiter im technischen Verkaufsdienst, der Industriemechaniker Klaus De Bock sowie der Maschinenbautechniker Marius Höner wurden für ihre verdienstvolle Arbeit geehrt. „Es erfüllt mich mit Stolz, solch wertvolle und erfahrene Mitarbeiter auszeichnen zu können“, so Lorenz Bohle im Rahmen der Übergabe.

Ihr 10-jähriges Firmenjubiläum feierten



Lorenz Bohle mit den Jubilaren und Armin Bohle

Irena Bender, Ulrich Hanskötter, Ursula Hermann, Martin Knapp, Enrico Knaup, Matthias Strate und Oliver Wagemann.

Langjähriger Mitarbeiter „fliegt raus“

Der Betriebsmeister Norbert Keitlinghaus verabschiedet sich nach 12-jähriger Betriebszugehörigkeit von der Firma Bohle. Der spektakuläre „Rausflug“ erfolgte jedoch freiwillig. Seine Mitarbeiter und Kollegen hatten für seinen letzten Arbeitstag einen Helikopter organisiert, der den Meister des Metallbauerhandwerks standesgemäß nach Hause brachte. Norbert Keitlinghaus wird der Firma Bohle jedoch als Zulieferer erhalten bleiben und verschiedene Komponenten an das Unternehmen liefern. „Wir danken Norbert Keitlinghaus für die großartige Arbeit, die er bei Bohle geleistet hat und freuen uns auf eine lange und effektive Zusammenarbeit mit seinem Unternehmen“, verabschiedete Unternehmer Lorenz Bohle den langjährigen Mitarbeiter.



Norbert Keitlinghaus (r.) kurz vor dem Start





Bohle präsentiert neue Wirbelschichtanlage

BFS 3 vorgestellt

Die Bohle Wirbelschichtreihe ist durch ihre kleinste Variante, das Laborsystem BFS 3, vervollständigt worden. In dieser Anlage ist es möglich, bis zu drei Kilogramm Granulat zu trocknen. Selbstverständlich sind auch Layering und Pellet-Coating im BFS 3 möglich. Das System enthält vier Filter, die sich durch leichte Montage und einfache

Reinigung auszeichnen. Wie bei den anderen Baugrößen üblich, wird auch bei der Laboranlage die gesamte Filteroberfläche über die ganze Länge mit einer regelmäßigen Reinigungssequenz mittels Druckluft sehr bedienerfreundlich gereinigt. Für den Trocknungsprozess kann selbstverständlich auch die kleinste Ausführung des Wirbel-

schichtsystems mit einer Online-Feuchtigkeitsmessung ausgestattet werden. Diese Kontrolle erlaubt die präzise und reproduzierbare Bestimmung der aktuellen Feuchtigkeit während des gesamten Granulations- und Trocknungsprozesses.





Kontinuierlicher Coater verbraucht weniger Suspension und steigert die Qualität

Ennigerloh, September 2011 – Bisher stießen kontinuierliche Coating-Verfahren wegen der hohen Qualitätsansprüche in der pharmazeutischen Industrie an Grenzen. Daher entwickelten die Bohle-Ingenieure einen quasi-kontinuierlichen Coater, der aus bewährten Elementen der Bohle Coatingtechnik besteht. Eine modifizierte Trommel, mehr Düsen und mehr Trocknungsluft optimieren den Prozess.

Im Bohle KOCO® können alle Coating-Applikationen schnell und qualitativ hochwertig abgebildet werden. Darüber hinaus wird der Coater automatisiert befüllt und entleert. Der Coater arbeitet somit für den Anwender unterbrechungsfrei und ohne manuelle Eingriffe – also kontinuierlich.

Die Vorteile des Bohle KOCO® Coaters liegen im einfachen Handling und in der hohen Qualität des Überzugs für die Tabletten. „Wir markieren damit technologisch die absolute Spitze“, erklärt Geschäftsführer Lorenz Bohle. Schnellste Durchlaufzeiten werden ebenso realisiert wie ein extrem gleichmäßiger Auftrag der Suspension. So wird eine „Toleranz-Abweichung von weniger als drei Prozent“ erreicht. Diese hohe Genauigkeit ist insbesondere bei Präparaten erforderlich,

deren Suspensionsfilm entweder Wirkstoffe enthält oder für die ein zeitlich definiertes Auflösen der Schutzhülle um den Wirkstoff vorgegeben ist.

Gleichzeitig wird durch die neuartige Düsenanordnung der Sprühverlust und somit der Suspensionseinsatz erheblich gesenkt. „Mit weniger als fünf Prozent Sprühverlust reduzieren wir die üblichen Werte etwa auf ein Drittel“, berichtet Lorenz Bohle. Dieser Vorteil summiert sich angesichts hoher Rohstoffkosten schnell zu einem wesentlichen Einsparfaktor. Grundlagen für diese Weiterentwicklungen sind eine neuartige Zuluftreinheit sowie ein leistungsstarkes Sprühsystem.

**Das Ziel:
Ein Marktanteil von über 30 Prozent**

Weitere Kosten und Zeit werden dank der kontinuierlichen Batch-Produktion mit automatisierter Befüllung und Entleerung gespart. Zudem ist die vollständige Entleerung nach jedem Sub-Batch problemlos gewährleistet. PAT Werkzeuge können optional integriert werden. Nicht zuletzt lässt sich auch der Bohle KOCO® so einfach und effektiv reinigen, wie es Kunden von Bohle Batch Coatern gewohnt sind.

In der neuen Coater-Generation sieht das Unternehmen einen wesentlichen Baustein für das Wachstum der kommenden Jahre. „Bisher ist der weltweite Markt recht zersplittert. Bohle erreicht etwa fünf Prozent“, weiß Lorenz Bohle. „Unser Ziel in den nächsten fünf Jahren ist es, in diesem Segment 30 bis 35 Prozent Marktanteil zu erreichen.“



Der schwebende Coater

In rekordverdächtigem Tempo haben Bohle-Techniker im Sommer einen Coater ausgeliefert. Dabei überzeugten die Spezialisten den Kunden nicht nur mit der frühzeitigen Inbetriebnahme, sondern auch mit der exzellenten Lösung für eine schwierige Einbausituation. Für die Salutas Pharma GmbH in Barleben wurde ein Bohle Film Coater BFC 600 angeliefert. Er sollte seinen Platz im ersten Obergeschoss des Produktionsgebäudes einnehmen. Zu diesem Zweck „verpackten“ die Mitarbeiter den BFC 600 in ein Gerüst, das wegen der Gebäudearchitektur extra für den Coatertransport angefertigt wurde. Die übliche Transportvorrichtung wurde modifiziert und mit Rollen versehen. „So können wir die fünf Tonnen schwere Anlage leichter einschweben lassen und im Gebäude bewegen“, erklärt Montageleiter Robert Stauermann.

Darüber hinaus rückte ein Bohle-Monteur unterstützt durch Salutas-Personal und einer ansässigen Transportfirma mit der neuen Maschine an einem Samstag an, da die Außenfassade des Gebäudes zur Einbringung geöffnet werden musste. Sämtliche Arbeitsabläufe waren bestens vorbereitet und verliefen völlig reibungslos. „Nach zirka sechs Stunden stand die Maschine an ihrem vorgesehenen Platz in der Produktion“, berichtet der Montageleiter.

Dieser nahezu mustergültige Ablauf prägt das gesamte Projekt. Als ehrgeiziges Projektziel war die Anlagenübergabe am 1. September 2011 vereinbart. Darum entschied die Projektleitung von Salutas und Bohle gemeinsam, die Inbetriebnahme der Anlage beim Kunden vorzunehmen. Die Lieferung erfolgte in zwei Teillieferungen. Bereits Mitte Mai wurde das Equipment für

den Technikbereich angeliefert und eingebaut. Am 25. Juni folgten die beschriebene Lieferung und der Aufbau des Coaters. Anfang August wurden bereits erste Tests mit der neuen Anlage durchgeführt: „Die ersten Ergebnisse zeigten, dass die im spezifischen Lastenheft festgelegten Parameter von 25 % Chargenzeitreduktion eingehalten werden und durch weitere Optimierungsprozesse noch mehr Potential nach oben vorhanden ist.“, zieht der Projektverantwortliche, Marco Schröder, jetzt zufrieden Bilanz.



Prozesszeit sinkt um ein Viertel

Interview mit Marco Schröder und Fred Wulfgramm von der Salutas Pharma GmbH

Salutas produziert seit 1996 an den Standorten Barleben und Osterweddingen bei Magdeburg Generikaprodukte. Bereits beim Aufbau der 1. Produktionslinie im Jahr 1996 lieferte Bohle Maschinen für die Erstausrüstung. Bei der Erweiterung im Sommer 2011 vertraute der Pharmahersteller erneut auf die Bohle-Qualität. Innovativ sprach jetzt mit Marco Schröder (Betriebs-Ing. Produktionstechnik) und Fred Wulfgramm (Technischer Leiter Barleben und Osterweddingen):

Ihr Unternehmen arbeitet bereits mit Bohle Maschinen – mit welchen und seit wann?

Fred Wulfgramm: An unseren Standorten Osterweddingen und Barleben haben wir derzeit sechs Granulierer (VMA 20 bis VMA 1200), zwei Container-Mischer (PM 600, PM 2500), diverse Hubsäulen, Siebmaschinen, Container und seit neuestem einen Coater BFC 600 im Einsatz. Die älteste Maschine stammt dabei aus dem Jahr 1996 und die jüngste ist Ende August 2011 in Betrieb gegangen.

Welche Erfahrungen haben Sie mit diesen Maschinen und Anlagen gemacht?

Marco Schröder: Wir haben sehr gute Erfahrungen gemacht. Die Anlagen arbeiten solide und sind – abgesehen von normalen (unvermeidbaren) kleineren technischen Problemen – störungsarm. Ein Grund dafür ist auch, die gemeinsame permanente Weiterentwicklung des Equipments unter Berücksichtigung von internen Verbesserungsvorschlägen.

Sie haben sich jetzt für einen Bohle-Coater entschieden. Welche wesentlichen Eigenschaften hatten Sie im Vorfeld für diese neue Anlage definiert?

Marco Schröder: Für die Produktion war es uns sehr wichtig, auf dem Coater Chargen in der Größe von 300 kg bis 700 kg verarbeiten zu können. Eine Bedingung war auch, dass der Wechsel zwischen den Produkten ohne größeren Rüstaufwand stattfinden kann. Der neue Coater sollte kürzere Prozesszeiten ermöglichen und bei Bedarf auch auf eine 7-Tage/3-Schicht-Produktion ausgelegt sein.

Fred Wulfgramm: Ein weiterer wichtiger Aspekt war die kurze/schnelle Lieferfähigkeit des Maschinenherstellers von der Bestellung bis zur kompletten Übergabe an die Produktion. Wert legten wir auch auf die ergonomische Befüllung und Entleerung, eine gute GMP-Ausführung inklusive Dokumentation und die ATEX-konforme Betrachtung.

Welche Gründe sprachen letztendlich für den BFC von Bohle?

Fred Wulfgramm: Wir haben im Vorfeld, wie üblich, mit verschiedenen potenti-

len Lieferanten Kontakt aufgenommen und dann gemeinsam über die möglichen Lösungsansätze diskutiert, wie wir unsere Coatingprozesse optimieren können. Bei diesen Vorbesprechungen hat uns die Fa. Bohle von ihrer neuen Coartertechnologie und Prozessführung überzeugt.

Marco Schröder: Dabei bot uns Bohle die Möglichkeit an, Versuche auf einem BFC 400 bei einem Kunden zu fahren. Nach diesem Versuch und der Auswertung der Ergebnisse sowie auf der Basis einer Bewertungsmatrix haben wir im Hause Salutas zusammen mit der Produktion, Einkauf und Technik eine Entscheidung zu Gunsten der Fa. Bohle getroffen.

Welche Produktionsziele haben Sie sich beim Coater gesetzt? Können Sie einschätzen, wie viel Prozesszeit beispielsweise beim Einsatz dieses Gerätes eingespart wird oder ob es andere Bereiche gibt, in denen Einsparungen erreicht werden können?



v.l.n.r. Marco Schröder und Fred Wulfgramm von Salutas Pharma GmbH

Fred Wulfgramm: Ein Ziel des neuen Coaters sollte die Optimierung bestehender Coating-Prozesse mit einer einhergehenden Reduktion der Chargenzeit sein. Dabei vereinbarten wir eine Verringerung der Chargenprozesszeit zum bisherigen Vergleichscoater von 25 %.

Konnten Sie bereits erste Erfahrungen mit der Anlage sammeln? Was können Sie uns darüber berichten?

Marco Schröder: Die ersten Ergebnisse zeigten, dass die im spezifischen Lastenheft

festgelegten Parameter von 25 % Chargenzeitreduktion eingehalten werden und durch weitere Optimierungsprozesse noch mehr Potential vorhanden ist. Es zeigte sich weiterhin, dass wir weniger Suspensionsverluste haben, die aber momentan noch nicht messbar sind.

Fred Wulfgramm: Zur Zeit arbeiten wir an der Optimierung der Reinigungsprozesse. Wir gehen davon aus, dass wir dann nach der Abarbeitung der Restprojektpunkte noch mehr Optimierungspotential ausschöpfen können.



Inline Raman-Messungen als PAT-Methode für Coatingprozesse im Trommelcoater

Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie,
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Einleitung

Das Auftragen von Überzügen auf Tabletten (Coating) stellt eine häufig durchgeführte Grundoperation bei der Herstellung fester Arzneiformen dar. Die Gründe für das Überziehen sind vielfältig (s. Tabelle). Besonders kritisch hinsichtlich der Qualitätsanforderungen sind wirkstoffhaltige Überzüge. Der Überzugsprozess muss so gesteuert werden, dass ein gleichmäßi-

ger Überzug mit einer genau definierten Menge an Wirkstoff pro Tablette entsteht. Dazu sind Verfahren notwendig, die den Endpunkt des Coatingprozesses möglichst genau erkennen lassen. Die „Prozessanalytische Technologie“ (PAT) ist ein System bestehend aus Methoden, um einen Prozess zu analysieren, zu verstehen und zu regeln [1]. Wichtige Instrumente dazu stellen quantitative inline Messmethoden oft kombiniert mit multivariater Datenanalyse dar. Die Ramanspektroskopie ist ein geeignetes Verfahren, den Coatingverlauf in einem Trommelcoater zu verfolgen. Erste Ergebnisse wurden von Romero-Torres [2] und El-Hagrasy [3] veröffentlicht. Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, die Ramanspektroskopie in Kombination mit multivariater Datenanalyse als PAT-Methode beim Wirkstoffcoating im Trommelcoater zu etablieren, zu validieren und als Steuerungsinstrument einzusetzen.

Material und Methoden

Trommelcoater: Die Versuche im Labormaßstab wurden in einem Laborcoater BFC 5 (L.B. Bohle, Ennigerloh, Deutschland) mit einer Beladung von 3,5 kg Tablettenkernen durchgeführt (Prozessbedingungen siehe [4,5]). Die Scale up-Versuche wurden in einem BFC 50 Tripan (L.B. Bohle) mit 30 kg durchgeführt (Prozessbedingungen siehe [5]).

Ramanausrüstung: Verwendet wurde ein Ramanspektrometer mit monochromatischer Laserquelle (785 nm) und PhAT-Sonde (Kaiser Optical Systems, Ann Arbor,

USA). Die PhAT-Sonde ermöglicht die kontaktfreie Messung in einem Abstand von 15 bis 25 cm bei einer Laserspotgröße von 6 mm Durchmesser und einer materialabhängigen Eindringtiefe von ca. 2 mm. Abbildung 1 und 2 zeigen die in den BFC 5 bzw. BFC 50 eingebaute PhAT-Sonde.

Referenzmethode: Als Referenzmethode zur quantitativen Bestimmung des Diprophyllingehalts diente die UV-Spektroskopie (Lambda 2, Perkin Elmer, Überlingen, Deutschland) bei einer Wellenlänge von 273 nm.

Material: Die Placebotabletten (7 mm Durchmesser, bikonvex) bestanden aus Lactose Monohydrat (Tablettose® 80), mikrokristalliner Cellulose (Avicel® PH 101) und Magnesiumstearat. Die Coatingrezeptur enthielt Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC, Walocel® HM5 PA 2910), Macrogol 1500, Wasser und Diprophyllin als Modellarzneistoff.

Validierung

Um ein Analysenverfahren zur Prozesssteuerung und / oder Chargenfreigabe einzusetzen, ist eine Validierung notwendig. Die ICH Guideline Q2 [6] listet Kriterien auf, die bei einer Validierung zu berücksichtigen sind. Die Ramanspektroskopie wurde in Übereinstimmung mit der Guideline auf die Kriterien Spezifität, Richtigkeit, Linearität, Nachweis- und Bestimmungsgrenze, Präzision und Gültigkeitsbereich gegen eine validierte UV-Referenzmethode validiert [7]. Voraussetzung für eine quantitative Bestimmung eines Stoffes (hier

Gründe für ein Tablettencoating:

- Schutz vor Licht, Sauerstoff und / oder Feuchtigkeit
- Verbesserung der Compliance (Farbgebung)
- Optimierung des Aussehens und der Schluckbarkeit
- Geschmacksmaskierung
- Magensaftresistenz
- Retardierung der Wirkstofffreigabe
- Aufbringen eines (zusätzlichen) Wirkstoffs

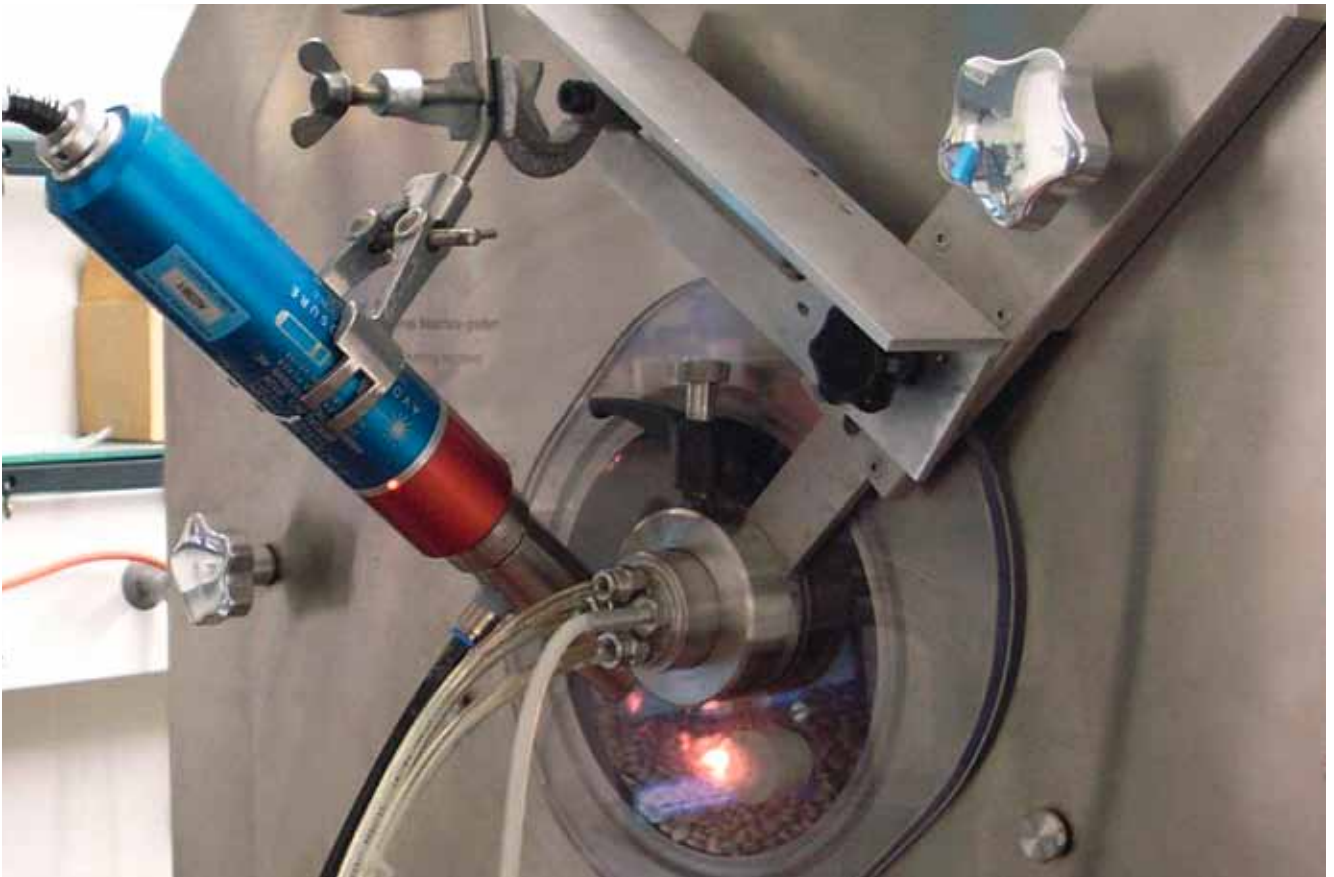


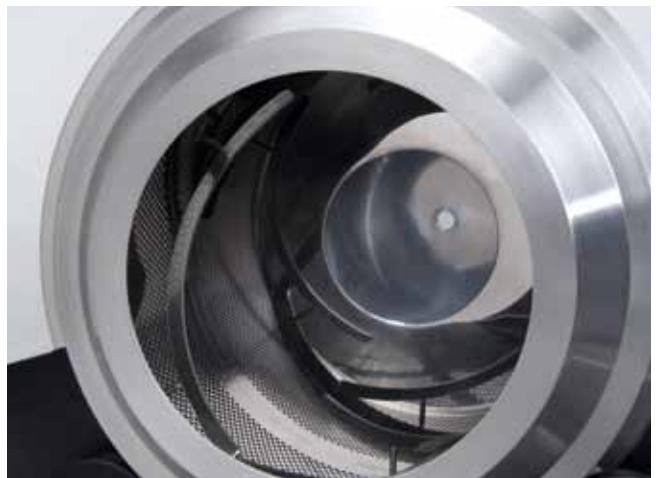
Abb. 1: Laborcoater BFC 5 mit eingebauter PhAT-Sonde

Diprophyllin) mittels Ramanspektroskopie ist eine konzentrationsabhängige Änderung des Ramansignals. Abbildung 3 zeigt Ramanspektren im Wellenzahlenbereich 1200 bis 1400 cm^{-1} von Tabletten mit unterschiedlichem Gehalt an Diprophyllin im Überzug, also die Veränderung der Spektren während des Coatingprozesses. Insbesondere im Bereich um 1290 und 1330 cm^{-1} sind deutliche Änderungen der Spektren zu erkennen.

Die Ramandaten zur Validierung wurden offline an Tabletten mit unterschiedlicher Menge Diprophyllin im Überzug gewonnen und nach Modellerstellung mit den UV-spektroskopisch ermittelten Werten der gleichen Tabletten linear korreliert. Die multivariate Regression (PLS, partial least squares) mit drei Hauptkomponenten erwies sich als robuste Methode, die insbesondere auch der univariaten Auswertung überlegen war. Für einen Probenbereich von 0 bis 11,2 mg Diprophyllin im Überzug ergab das erstellte PLS-Modell einen RMSEC (root mean square



Abb. 2: BFC 50 Tripan mit eingebauter PhAT-Sonde



error of calibration) von 0,30 mg Diprophyllin und einen RMSEP (root mean square error of prediction) von 0,26 mg.

Inline Modell

Die Validierung erfolgte wie beschrieben offline, d.h. eine einzelne, ruhende (überzogene) Tablette wurde ramanspektroskopisch untersucht. Bei der inline Messung mit in den Coater eingebauter Ramansonde (Abb. 1 und 2) ergeben sich eine Reihe von Unterschieden bzw. Problemen: Der Laserspot der Sonde (6 mm Ø) trifft während der Messdauer von 30 s nicht mehr auf eine ruhende Tablette sondern auf ein sich bewegendes Tablettenbett, also Tabletten in zufälliger Orientierung oder Teile von mehreren Tabletten einschließlich deren Zwischenraum. Abhängig von der Trommeldrehzahl des Coaters weist das Tablettenbett eine unterschiedliche Packungsdichte auf. Die Eigenschaften des Überzugs können sich während des Prozesses ändern, beispielsweise kann der sich Brechungsindex durch unterschiedliche Feuchten ändern. Auch der Abstand der Sonde zum Tablettenbett kann während des Prozesses nicht exakt eingehalten werden und zu Änderungen des Spektrums führen.

Trotz all dieser Einflussgrößen war es möglich, mit einem erstellten Modell (PLS, drei Hauptkomponenten) einen Coatingversuch im Laborcoater BFC 5 quantitativ zu beschreiben [4]. Dazu wurden während des Prozesses inline Ramanspektren aufgenommen und mit offline UV-Referenzdaten von zu verschiedenen Zeiten entnommenen Proben (n=6 Tabletten je Entnahmezeitpunkt) korreliert (Charge

A). Um die Güte des erstellten Modells zu testen, wurde eine weitere, unabhängige Charge gecoatet (Charge B). Abbildung 4 zeigt das Ergebnis der beiden Coatingversuche: Die durch das Modell aus den online Ramandaten vorhergesagten Diprophyllingehalte stimmen gut mit den tatsächlich offline gemessenen Referenzwerten überein. Der RMSEP für Charge A lag bei 0,26 mg und für Charge B bei 0,43 mg Diprophyllin. Die Ramanspektroskopie kann als geeignetes PAT-Instrument zur Verfolgung des Wirkstoffauftrags auf Tabletten im Trommelcoater eingesetzt werden.

Scale up

Mit dem im Laborcoater BFC 5 erstellten Modell wurde der Verlauf eines Wirkstoffcoatings im BFC 50 Tripan mit 30 kg Beladung an zwei Versuchschargen verfolgt. Das Modell erwies sich als auf diesen großen Coater übertragbar [5]. Bei beiden Chargen stimmte die aufgetragene Wirkstoffmenge hinreichend genau mit entsprechenden Referenzwerten überein. Es ergab sich ein RMSEP von 0,82 bzw. 0,74 mg Diprophyllin. Eine Prozessunterbrechung beim Coating einer Charge wurde korrekt detektiert und hatte keinen negativen Einfluss auf die Modellgüte. Da die eingesetzten Placebotabletten nicht aus der gleichen Herstellungscharge wie bei den Versuchen im BFC 5 stammten, konnte eine weitere Verbesserung des Modells durch erneute Modellbildung im BFC 50 Tripan (wie für den BFC 5 beschrieben) erzielt werden. Der RMSEP lag für das neu erstellte Modell bei 0,55 mg.

Fazit

Die inline Ramanspektroskopie kann als geeignetes PAT-Instrument zur Verfolgung des Wirkstoffauftrags auf Tabletten im Trommelcoater eingesetzt werden. Ein im Labormaßstab erstelltes Modell ist auf den Produktionsmaßstab übertragbar.

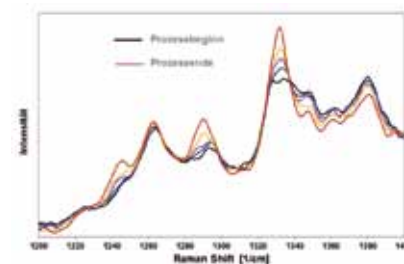


Abb. 3: Ramanspektren der Tabletten im Verlauf des Coatingprozesses

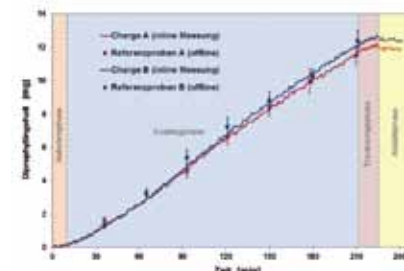


Abb. 4: Diprophyllingehalt bestimmt durch inline Ramanmessungen im Verlauf des Coating; Vergleich mit UV-Referenzwerten (MW±s; n=9)

Klaus Knop



Peter Kleinebudde



Joshua Müller



- [1] FDA: Guidance for industry: PAT – A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance (2004)
- [2] Romero-Torres S., Perez-Ramos J.D., Morris K.R., Grant E.R.: Raman spectroscopic measurement of tablet-to-tablet coating variability, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 38, 270-274 (2005)
- [3] El-Hagrasy A.S., Chang S.Y., Desai D., Kiang S.: Application of Raman spectroscopy for quantitative in-line monitoring of tablet coating, *American Pharmaceutical Review* 9, 40-45 (2006)
- [4] Müller J., Knop K., Thies J., Uerpmann C., Kleinebudde P.: Feasibility of Raman spectroscopy as PAT tool in active coating, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 36, 234-243 (2010)
- [5] Müller J.: Ramanspektroskopie als PAT-Methode beim Coating von Tabletten im Trommelcoater, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010
- [6] International Conference on Harmonisation, ICH Harmonised Tripartite Guideline – Validation of analytical procedures: Text and methodology, ICH-Q2(R1) (2005)
- [7] Müller J., Knop K., Wirges M., Kleinebudde P.: Validation of Raman spectroscopic procedures in agreement with ICH guideline Q2 with considering the transfer to real time monitoring of an active coating process, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 53, 884-894 (2010)

Herausgeber:
L.B. Bohle
Maschinen + Verfahren GmbH
Industriestraße 18
59320 Ennigerloh
Germany
Tel.: +49 2524 9323-0
Fax: +49 2524 9323-29

E-Mail: info@lbbohle.de
Internet: www.lbbohle.de

