

LYO-CHECK 2.0

Vollautomatische 100%-Inline-Inspektion von pharmazeutischen Lyophilisaten

Dirk Hendrik Kneusels und Nicole Ahrens • Antares Vision
Germany, Friedberg

Korrespondenz: Nicole Ahrens, Antares Vision Germany, Strassheimer Straße 45,
61169 Friedberg; **e-mail:** nicole.ahrens@antaresvision.com



Zusammenfassung

LYO-CHECK war ein zweijähriges Entwicklungsprojekt des Rahmenprogramms Horizont 2020 der Europäischen Union. Die Projektdurchführung erfolgte vor dem Hintergrund, dass aufgrund ihrer hohen Haltbarkeit und guten Lagerfähigkeit immer mehr sterile Produkte als Lyophilisate auf den Markt gelangen.

Innerhalb des geförderten Projektes wurden eine Pilotmaschine und eine für den industriellen Einsatz geeignete, voll automatisierte Maschine zur Inspektion pharmazeutischer Lyophilisate für die parenterale Anwendung entwickelt. Dabei standen 2 Aspekte im Vordergrund: Eine innovative Bildverarbeitungs-Architektur mit spezieller Software und einem speziellen optischen Layout sowie eine ergänzende Technologie zur Prüfung der Produktsterilität (Head Space Gas Analysis, HSGA) mittels einer Unversehrtheitskontrolle der Gefäße.

Beide Anlagen bauen auf Forschungsergebnissen auf, die den Transport der Container (Vials), die Schutzart, den Antrieb, die kamerabasierte Auswertung und die Kontrolle der Dichtheit der Container umfasst. Es wurde u. a. eine Kameratechnik entwickelt, die in Verbindung mit sehr schnellen Industrie-PCs Doppelaufnahmen von jeder Kamera liefert. So erfassen mehrere Kameras in der Maschine bis zu 240 Bilder pro Container. Weiterhin wurde für die Dichtheitskontrolle der Container die dynamische, laserbasierte HSGA weiterentwickelt und optimiert.

Einleitung

Die Bedeutung von Parenteralia – flüssigen Pharmazeutika, die in der Medizin als Injektionen oder Infusionen eingesetzt werden – nimmt zu. Das liegt u. a. daran, dass immer mehr pharmazeutische Produkte durch biotechnologische Herstellungsverfahren entstehen. Viele flüssige Präparate werden bei der Infektionsbekämpfung eingesetzt, andere zur In-Vitro-Diagnostik.

Grundsätzlich besteht für diese z. T. sehr teuren Produkte der Bedarf, deren Haltbarkeit zu erhöhen, ihren Transport sicherer zu machen und die Lagerfähigkeit der abgefüllten Präparate zu verbessern. Sofern es die Spezifikation eines flüssigen Pharmazeutikums zulässt, ist die Gefriertrocknung ein gut geeignetes Verfahren, um hier bessere Ergebnisse zu erzielen.

Die durch die Gefriertrocknung (Lyophilisation) entstehenden Lyo-

philisate haben gegenüber der flüssigen Substanz den Vorteil, dass sie bei ordnungsgemäßer Lagerung selbst bei Raumtemperatur z. T. über Jahre haltbar und unempfindlich gegenüber Kontamination durch mikrobielle Aktivitäten sind.

Die originären Produkteigenschaften bleiben bei der Lyophilisation erhalten. In einem geeigneten Lösungsmittel aufgelöst, steht das Präparat für die parenterale Verabreichung sofort zur Verfügung.

Förderungswürdige Forschung

Die Vielzahl der Vorteile, welche Lyophilisate in sich vereinen, können am besten genutzt werden, wenn es für diese spezielle Form der Pharmazeutika eine ebenso sichere, schnelle und zuverlässige Qualitätsprüfung gibt, wie sie für flüssige Präparate vielfach

Key Words

- vollautomatische visuelle Kontrolle
- dynamische Head Space Gas Analysis HSA/HSGA
- Lyophilisate
- Antrieb mittels Torque-Motor
- SIMotion-Steuerung

existiert. Jedoch hat ein Lyophilisat wenig mit einer Flüssigkeit gemein. Eine automatisierte visuelle Qualitätsprüfung für große Stückzahlen von abgefüllten Lyophilisaten zu entwickeln, war somit eine ingenieurtechnische Herausforderung.

Für die Entwickler war es daher naheliegend, die Erprobung vielversprechender Innovationen und die Integration und Weiterentwicklung vorhandener technologischer Lösungen in einem Forschungsvorhaben mit dem Namen LYO-CHECK zusammenzufassen.

Das LYO-CHECK-Projekt zur „Entwicklung einer Technologie für die Inspektion von gefriergetrockneten Pharmazeutika“ wurde für das von der Europäischen Kommission ausgeschriebene Rahmenprogramm für Forschung und Innovation „Horizont 2020“ ausgewählt und gefördert.

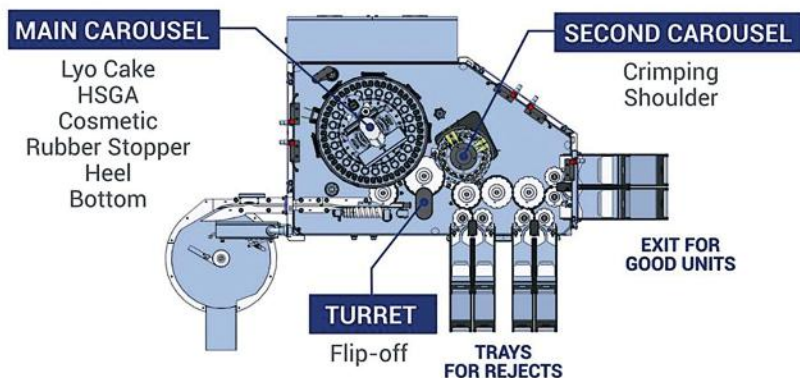


Abbildung 1: Anlagenübersicht LYO-CHECK 2.0 (Quelle aller Abbildungen: Antares Vision Germany).

Unter der Auflage, die Projektergebnisse interessierten Anwendern zugänglich zu machen, entstand neben einer Anlage für Demonstrationszwecke eine weitere, vollautomatische Inspektionsmaschine, auf der unter realen Produktionsbedingungen Tests mit potenziellen Kundenprodukten durchgeführt werden können.

Der Markt als Innovationstreiber

Der globale Markt für pharmazeutische Produkte wird von 2 dominierenden Erfordernissen getrieben: der Produktverbesserung zugunsten der Patientensicherheit und den wachsenden Produktionsvolumina zur Reduktion der Gesamtproduktkosten.

Bezogen auf die immer häufiger eingesetzten hochwertigen Lyophilisate muss eine innovative Inspektionsanlage im Endeffekt sicherstellen, dass die vollautomatische Qualitätsprüfung weniger Fehler aufweist als die manuelle Sichtprüfung, und dass eine bessere Produktqualität durch die Einhaltung aller Prüfvorgaben erzielt werden.

Innerhalb dieses Rahmens wurde die vollautomatische Prüfmaschine LYO-CHECK 2.0 entwickelt.

Das LYO-CHECK-Projekt

Das im EU-Forschungsvorhaben „Horizont 2020“ entwickelte LYO-CHECK-System ist eine vollautomatische industrielle Prüfanlage für die Inspektion pharmazeutischer Lyophilisate.

Mit den eingesetzten Technologien werden zum einen die Produkte auf enthaltene oder anhaftende Fremdpartikel geprüft und zum anderen die Produktcontainer hinsichtlich kosmetischer und funktionaler Defekte kontrolliert. Mit einer integrierten Head-Space-Gas-Analyse (HSGA)-Station lässt sich zusätzlich die Dichtigkeit der Container prüfen (Abb. 1).

Grundlegende Designaspekte

Der Konstruktion der Anlage liegt ein modularer Aufbau zugrunde, u. a., um

individuelle Anforderungen abdecken zu können und die Durchführung aller Prüfverfahren auf einer Anlage zu ermöglichen. Dabei hat es sich aufgrund der Prüfaufgaben als sinnvollste Lösung erwiesen, den Vollautomaten mit 2 Karussells auszustatten. Im ersten Karussell werden die Produkte von oben, im zweiten Karussell von der Seite gegriffen. So wird über den gesamten Prüfdurchlauf hinweg durch beide Karussells die komplette Sichtbarkeit erreicht – sowohl für den oberen als auch für den unteren Bereich der Gefäße.

In diesem Zusammenhang sind einige generelle Designmerkmale besonders hervorzuheben, da sie sich unmittelbar auf die optischen Prüfverfahren auswirken. Hier ist zunächst die Konstruktion ohne Mittelsäule im ersten Karussell zu erwähnen. Diese Konstruktionsweise schafft neben der einfachen Reinigungsmöglichkeit Raum für eine optimierte Anordnung von Objekten gegenüber den Kameras und Beleuchtungselementen. Ein weiteres markantes Konstruktionsmerkmal der Anlage ist der Top-Grip-Transport der Gefäße.

Eine wichtige Forderung an die Entwickler war die Bedienerfreund-

Autoren



Dirk Hendrik Kneusels

Nach dem Studium der Physikalischen Technik an der FH Wiesbaden begann Dirk Hendrik Kneusels seinen beruflichen Werdegang bei einem Unternehmen der Pharma-Sicherheitstechnik, wo er nach seinen Stationen in der Entwicklung, dem Projektmanagement und dem Vertrieb die Geschäftsleitung übernahm und auf internationalen Kongressen und Symposien zu Schwerpunktthemen wie Serialisierung und kamerabasierte Qualitätskontrolle referierte. Seit dem Jahr 2014 leitet er die Niederlassung für den deutschsprachigen Raum des Unternehmens Antares Vision, einem Anbieter von Track&Trace-Lösungen und Inspektionsmaschinen in der Pharmaindustrie.



Nicole Ahrens

Nach dem Studium des Betriebswirtschaftswesens an der Technischen Hochschule in Nürnberg begann Nicole Ahrens ihren beruflichen Werdegang bei einem Unternehmen, welches darauf ausgelegt ist, kleine und mittelständische Unternehmen in Marketingaktivitäten zu unterstützen. Hier sammelte sie erste branchenübergreifende Erfahrungen im Marketing. Seit 2019 leitet sie die Marketingaktivitäten in Deutschland, Österreich und der Schweiz der Firma Antares Vision, einem führenden Unternehmen für Track&Trace-Systeme, Inspektionsmaschinen und Smart Data Management für die Pharmaindustrie.



Abbildung 2: Transport in der LYO-CHECK-Anlage ohne äußere Führungen.

lichkeit. Die Anlage wird über einen integrierten Touch-Screen gesteuert, der alle Kontroll- und Einstellungs-funktionen über ein grafisches Benutzer-Interface nach FDA 21CFR11 anzeigt. Eine leistungsfähige Assistenzfunktion unterstützt den Benutzer beim Erlernen der Bedienung.

Schonender Transport und schneller Formatwechsel

Die Vials kommen i. d. R. von einem Drehteller, aus einem Magazin oder von einer vorgelagerten Maschine in die Lyophilisat-Prüfanlage. Nachdem analysiert wurde, ob sich die Container in der richtigen aufrechten Position befinden – wobei umgefallene Container ausgeschleust werden und anschließend nochmals eine Kontrolle erfolgt –, werden sie über eine Förderschnecke dem vollautomatischen Prüfprozess zugeführt.

An dieser Stelle befindet sich die erste Besonderheit, denn diese Förderschnecke besteht aus 2 hintereinander liegenden Teilen, die unabhängig voneinander gesteuert werden. Der hintere, dem Karussell nähere Teil fördert kontinuierlich. Der vordere Teil, der die Vials aus dem Zufuhrstrom aufnimmt, dreht sich nur dann, wenn ein Signal der Maschine die Verwendbarkeit der Vials bestätigt.

Aufgrund dieser Lösung wird sichergestellt, dass eine gestartete Charge zu Ende bearbeitet werden kann,

selbst wenn irgendwo in der Prüfmaschine ein Problem entstanden sein sollte, etwa ein defekter Antriebsmotor. In einem solchen Fall hält der vordere Teil der Schnecke kurz an und stoppt den Zustrom der Vials für eine entsprechende Anzahl von Leerstellen. So lässt sich eine exakt definierte Zahl von Zellen überspringen. Gäbe es diese Lösung nicht, würde an der betroffenen Position regelmäßig ein Produkt ausgeworfen, obwohl es in Ordnung ist. Durch die vorgeschaltete Lösung bleibt diese defekte Position einfach leer.

Ein weiteres besonderes Merkmal in diesem Bereich der Anlage ist der Gefäßtransport ohne Führungsschienen. Herkömmliche Transportverfahren innerhalb von Prüfmaschinen stressen die Vials durch mechanische Reibung an der Gefäßwand. Nach den Forderungen der pharmazeutischen Industrie sollten die Gefäße jedoch möglichst wenig mechanisch beansprucht und sehr schonend transportiert werden. Das gilt besonders für Produkte, die an Abnehmer geliefert werden, deren Kaufentscheidung auch von der vollständigen kosmetischen Unversehrtheit des Produktes abhängt.

Um den mechanischen Stress während des Transports zu minimieren, arbeiten die Transport-Sterne in der LYO-CHECK-Anlage an den Übergabestationen zu den Karussells und zwischen den Karussells nach dem Venturi-Prinzip und

benötigen daher für kleine bis mittlere Gebinde keine äußere Führung (Abb. 2). Die Vials werden mittels eines Unterdrucks an ihrer Position gehalten. Die Verwendung des Venturi-Prinzips verhindert auch, dass evtl. ausgetretenes Pulver in den Kanal hineingesaugt wird.

Bei dieser Konstruktionsweise ist zudem ein erheblich schnellerer Formatwechsel möglich. Diesen kann der Anwender mit entsprechenden Formateilen selbst durchführen. Dies erfolgt in deutlich kürzerer Zeit, als dies herkömmliche Technologien erlauben. Die Maschine kann grundsätzlich alle standardmäßig verfügbaren Vialgrößen verarbeiten.

Produkttransport mit Top-Grip

Die Top-Grip-Technologie ist eine schonende Transportweise, die bereits als erprobte Standardlösung in Maschinen verwendet wird. Die Entwickler haben diese bewährte Technologie auch für die LYO-CHECK-Anlage übernommen und verbessert. Sie gewährleistet eine hohe Transportsicherheit für die Gefäße und die enthaltenen Lyophilisate.

Beim Top-Grip-Verfahren werden die Vials von oben gegriffen (Abb. 3). Die Greifer haben formschlüssige Weichkunststoffteile, die genau für die Verschlusskappen ausgelegt sind. Die Kontur der Weichkunststoffteile greift unter das Crimping. Diese Formteile lassen sich je nach Vial-Typ austauschen. Der eigentliche Greifprozess ist pneumatisch gesteuert und die Vials werden mit einem gleichbleibenden Druck sicher gehalten. Kleinere Abweichungen bei den Dimensionen der Vials führen daher nicht dazu, dass der Greifer diese nicht halten kann. Die Greifer werden von programmierbaren Servomotoren angetrieben. Sämtliche Parameter für die Rotation sind einstell- und in einem Format-Rezept speicherbar.

In den meisten marktüblichen Maschinen werden die Vials von oben und unten gehalten, indem sie z. B. mit einem Federstempel eingespannt werden. So werden sie auch durch die gesamte Maschine geführt. Bei einem

Wir bringen Farbe ins Spiel!

Kompakte Druckschalter mit 360°-Schaltzustandsanzeige



256 Farben
individuell wählbar:

- Messvorgang läuft
- Sensor schaltet
- Störung im Prozess

Kompakte
Bauform



Hygiene-
Adaptersystem



IO-Link



Bedienung per
Smartphone



322,- €

VEGABAR 39 Clamp 1"



Abbildung 3: Top-Grip-Prinzip und HSA-Kontrolle.

Formatwechsel müssen diese Haltevorrichtungen komplett mit recht hohem Aufwand ausgetauscht werden. Ferner ist die Reinigung unterhalb des Karussells z. T. mit Schwierigkeiten verbunden.

Die Top-Grip-Konstruktion gestattet einen deutlich schnelleren, werkzeugfreien Formatwechsel, denn die Weichkunststoffteile der Greifer lassen sich einfach per Knopfdruck entriegeln, nach unten herausziehen und gegen andere austauschen. Sie werden mit einem Klick eingerastet. Darüber hinaus lässt sich bei Verwendung der Top-Grip-Konstruktion die Anlage unterhalb der Kontrollstationen leicht reinigen.

Der Top-Grip bietet darüber hinaus den entscheidenden Vorteil, dass der Gefäßboden während des gesamten Transportvorgangs komplett frei und zugänglich bleibt.

Verzicht auf eine Mittelsäule

Ein zweites wesentliches Konstruktionsmerkmal des ersten Karussells der Anlage ist dessen patentiertes Design ohne eine zentrale Mittelsäule. Durch dieses Design können die installierten Inspektionsstationen erheblich großzügiger und leistungsfähiger ausgelegt werden:

- Es wird ein größerer Arbeitsabstand zwischen Kameraobjektiv und Objekt möglich. Dadurch können eine höhere Fokustiefe erreicht und optische Verzerrungen im Randbereich vermieden werden.
- Es können Beleuchtungssysteme an verschiedenen Positionen um das Objekt herum angebracht werden.
- Die Kameras müssen nicht im rechten Winkel zur Gefäßwand angeordnet werden, sondern können in definierten Betrachtungswinkeln zum Objekt installiert werden.

Mitlaufende Kamertechnologie

Die Implementierung einer weiteren bereits erprobten Technologie gibt im Zusammenwirken mit den übrigen Systemlösungen der LYO-CHECK-Anlage einen zusätzlichen zukunftsweisenden Schub.

Die in den Karussells installierten Inspektionseinheiten sind auf Schwingarmen montiert. Die auf einem Gestell angeordneten Kameras und die zugehörige Beleuchtung folgen für eine kurze Wegstrecke dem Produkt auf dem Karussell. Die Position des optischen Systems zum Objekt bleibt während der gesamten

Schwingbewegung unverändert, ohne dass perspektivische Verschiebungen, inhomogene Beleuchtungen oder vorgegebene Blickwinkel das aufgenommene Bild beeinträchtigen oder einschränken. Dadurch können sehr schnell große Bildsequenzen bei unterschiedlichen Drehwinkeln des Vials und bei unterschiedlichen Beleuchtungsverfahren aufgenommen und analysiert werden. Am Ende des Weges schwingt der Arm zurück, um das nächste Vial aufzunehmen.

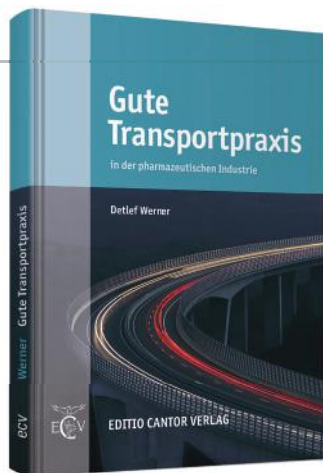
Für die Bewegung der Schwingarme werden moderne Torque-Motoren verwendet. Mit diesen wird für Vorwärts-Rückwärts-Umschaltungen der Schwingarme kein Getriebe mehr benötigt. Zudem gibt es keine mechanischen Toleranzen und die Drehbewegung kann in kleinsten Schritten hochgenau erfolgen. Das System ist damit sehr robust und einfach zu warten.

Inspektion im ersten Karussell

Mit der Übergabe der Vials von der zweigeteilten Transportschnecke an das erste Karussell beginnt die vollautomatische Inspektion. Hier werden die wichtigsten optischen Prüfungen durchgeführt. Die in diesem Karussell implementierten Inspektionsverfahren profitieren unmittelbar von den oben beschriebenen Konstruktionsmerkmalen, der Top-Grip-Technologie, dem Verzicht auf eine Mittelsäule und der Schwingarmtechnologie.

Heel Inspection und Cosmetic Inspection

Die erste Prüfung innerhalb des ersten Karussells ist die Heel Inspection. Sie erfolgt direkt im Einlauf der Maschine. Dort wird neben der Inspektion auf Ablagerungen am Boden des Substrats von unten auch die Gefäßkante – also der Übergang vom Gefäßboden zur Gefäßwand – untersucht. Dadurch, dass der Prozess der Gefriertrocknung im Gefäß erfolgt, treten hier sehr große thermische Spannungen auf. Aus die-



Gute Transportpraxis

in der pharmazeutischen Industrie

Werner D

ISBN 978-3-87193-427-8

- 78,11 €
- 1. Auflage, 2015
- 17 x 24 cm, Softcover, 160 Seiten

Zielgruppen

- Pharmazeutische Industrie
- Zulieferindustrie
- Behörden / Überwachungsämter
- Planungs- und Beratungsunternehmen
- Pharma- / Biotech- und Life Science-Logistiker
- Fachspeditionen

Die Gute Transportpraxis in der Arzneimittelbranche ist derzeit wieder hochaktuell: Impulsgeber sind der Gesetzgeber und Fachorganisationen, denn neue EU-Leitlinien setzen Standards, die es zu erfüllen gilt. Dabei ist es gar nicht die ausgeübte Praxis, die einer grundlegenden Verbesserung bedarf. Vielmehr sind es formale Forderungen, die zusätzlich gestellt werden, insbesondere an ein Qualitätssicherungssystem, das alle Aktivitäten nachvollziehbar dokumentiert wissen will.

In diesem Dschungel der Anforderungen eine praxisgerechte Orientierung zu bieten, das Gesamtgebiet der Guten Transportpraxis in all seinen Facetten übersichtlich gegliedert vorzustellen, ist Hauptanliegen des Buches. Im Fokus steht dabei das koordinierte und integrierte Zusammenwirken unterschiedlicher Disziplinen, die Darstellung der daraus resultierenden Synergieeffekte, der Wissenstransfer zwischen Fachgebieten, die mitunter ohne Querverbindungen nebeneinander

existieren, somit das Erkennen großer Zusammenhänge.

Mit anderen Worten: ein ganzheitlicher Lösungsansatz, statt an einzelnen Symptomen herum zu kurieren.

Praxisbeispiele, Tipps und Hintergrundinfos lockern den Inhalt auf und erleichtern das Verständnis.

ECV · Editio Cantor Verlag

Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1924 · Fax +49(0)711-6672-1974
eMail svk@svk.de · Webshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse

Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.

www.ecv.de

Perfect for Pharma

Be- und Entladesystem LyoShuttle



Mehr Infos
finden Sie hier:
martinchrist.de/Lyoshuttle



Die perfekte Ergänzung zu den Produktionsanlagen der Firma Christ ist das automatische Be- und Entladesystem LyoShuttle.

Die Beladung des Gefriertrockners erfolgt dabei über einen Beladeroboter, der sich mittels Zahnriemen horizontal bewegt und über Funk gesteuert wird. Durch die flexible und raumsparende Ausführung ist der LyoShuttle prädestiniert für den Pharmabereich.

Innovative Vorteile gegenüber Industriestandards, die höchste Produktqualität und Produktionssicherheit gewährleisten:

- Keine beweglichen Teile über den Vials
- Robuster Betrieb ohne Ketten oder Beladebalken
- Geringer Stellflächenabstand
- Kompakte, leicht zu reinigende und isolatorgerechte Bauform
- Bedienerfreundliche SCADA-Software LPCplus

Martin Christ
Gefriertrocknungsanlagen GmbH
An der Unteren Söse 50
37520 Osterode
Tel. +49 (0) 55 22 50 07-0
info@martinchrist.de

www.martinchrist.de

sem Grund wird dieser Bereich als erstes inspiziert und auf feine Risse untersucht.

Side Inspection

In der Side Inspection wird das Vial mithilfe der seitlich auf das Gefäß blickenden Kamera auf Deformationen des Lyophilisatkuchens und Fremdpartikel untersucht. Das Vial wird hierfür vor der Kamera mit der Top-Grip-Technologie in definierten Winkelschritten um 360° gedreht. Die Kamera macht dabei eine große Anzahl von Aufnahmen.

Die Aufnahmen erfolgen bei schnellem Wechsel der Beleuchtung zwischen einer rechtwinklig einfallenden Gegenlichtkonfiguration und einer Dunkelfeldkonfiguration, bei der das Licht von schräg unten auf das Objekt fällt. Von jeder Drehposition entstehen jeweils eine Gegenlichtaufnahme und eine Aufnahme mit Dunkelfeldbeleuchtung. Um die Anzahl der benötigten Kameras an der Prüfstation sowie den Platzbedarf und die Kosten zu reduzieren, werden alle Aufnahmen mit derselben Kamera gemacht.

Dank dieser sog. Doppel-Trigger-Technologie wird der Beleuchtungsmodus bei jeder Winkelposition gewechselt und die gewonnenen Bildinformationen werden entsprechend der Beleuchtungsart in unterschiedliche Bildspeicher geleitet. Die unterschiedlichen Bildgruppen werden darauf mit speziell für die Aufnahmeparameter optimierten Routinen analysiert. Die sehr schnellen Bildverarbeitungsrechner, die für die Analyse der Bilder benötigt werden, sind Eigenentwicklungen.

Head Space Gas Analysis (HSGA)

An dieser Prüfstation werden eventuelle Undichtigkeiten erfasst, indem das Gefäßvolumen oberhalb des Lyophilisats auf das Vorhandensein von Sauerstoffmolekülen untersucht wird.

Dieses Prüfverfahren wurde im Rahmen des Horizont-2020-Projekts ausgiebig analysiert und studiert.

Die HSGA wird als Laborverfahren für Stichproben und anderweitig bereits eingesetzt. Ein Schwerpunkt des Projekts war es, dieses Verfahren für die Dichtigkeitsprüfung bei Lyophilisaten zu optimieren und in den automatisierten Prozess zu integrieren.

Das Grundprinzip der Analyse besteht darin, dass ein Laserstrahl durch das freie Glasvolumen oberhalb des Lyophilisats geschickt und das am Receiver ankommende Laserlicht spektroskopisch analysiert wird. Das Ergebnis dieser Analyse ist für ein Vakuum über dem Lyophilisat anders als für eine überlagernde Gasfüllung, die Sauerstoffmoleküle enthält. Das Verfahren ist für alle unter Vakuum oder Schutzgasatmosphäre abgefüllten Produkte geeignet.

Zunächst galt es die optimale Anordnung des Transmitters und des Receivers zu finden. Bei der ersten Versuchsanordnung befanden sich beide Einheiten auf der gleichen Seite des Gefäßes. Der Laserstrahl wurde über einen Spiegel auf der gegenüberliegenden Seite des Vials zurückreflektiert. Für kleine Röhrenglas-Container waren hier die Ergebnisse relativ gut. Der zweifache Durchgang des Laserstrahls durch das Gefäß machte die Messung auch recht genau. Bei Braunglas und Hüttenglas wurden jedoch keine guten Ergebnisse erzielt. Darüber hinaus ist die mechanische Einrichtung der Konfiguration mit Spiegel schwierig, und es wird eine große Head-Space-Fläche benötigt.

Weitere Untersuchungen ergaben schließlich, dass die einfache Durchstrahlung des Gefäßes vom Transmitter zu einem gegenüberliegenden Receiver günstiger war. Mit dieser Konfiguration ließen sich sowohl die Head-Space-Volumina kleiner Röhrenglas-Container als auch kleiner Hüttenglas-Container genauer untersuchen.

Hinsichtlich der Integration dieses Prüfverfahrens in die LYO-CHECK-Anlage wurde auch überprüft, ob sich der Laserkopf an einer fixen Position am Einlauf der Maschine positionieren ließ, um direkt dort die Messung

durchzuführen, oder ob er auf den Schwingarm montiert werden sollte. Für die Installation am Einlauf des Gerätes sprachen lediglich die geringeren Kosten.

Die Montage des Transmitters und des Receivers auf dem Schwingarm erlaubt signifikant höhere Durchlaufgeschwindigkeiten, weil das Produkt über eine kurze Wegstrecke hinweg verfolgt werden kann. Dank dieser Anordnung ist die Messung auch weitgehend unabhängig von schwankenden Wandstärken, da das im Top-Grip gehaltene Gefäß während des Messvorgangs gedreht wird. So lassen sich in schneller Folge mehrere Messungen an einem Gefäß durchführen. Dies würde bei der festen Installation am Maschinenzulauf nicht funktionieren, da es während des Vorbeilaufs des Gefäßes zu starken Brechungseffekten im Glas käme. Die Vorteile einer dynamischen Messanordnung mit Schwingarm überwiegen bei weitem den Nachteil der höheren Kosten für die aufwendigere Konstruktion.

Upper Inspection

Die anspruchsvollste und bildanalytisch schwierigste Prüfung ist die Upper Inspection, bei der die Beschaffenheit des Lyophilisat-Kuchens visuell geprüft wird. Die Kuchen, die das Lyophilisat bildet, können völlig unterschiedlich aussehen. Das Gut-Schlecht-Erscheinungsbild hängt zudem von der jeweiligen Rezeptur des Produktes ab. Was für das eine Produkt absolut inakzeptabel wäre, ist für ein anderes Produkt noch in Ordnung.

Hier wird ein patentierter optischer Aufbau verwendet, mit dem der Lyophilisat-Kuchen von schräg oben aufgenommen wird (Abb. 4). Dabei beleuchten 2 unterschiedliche Lichtquellen das Lyophilisat unter definierten Einfallswinkeln und mit spezifischen Lichtintensitäten. Auf diese Weise wird ein nahezu schattenfreies Bild von der Morphologie der Oberfläche des Lyophilisat-Kuchens gewonnen. Auch hier wird durch Drehung des Vials das Lyophilisat aus verschiedenen Perspektiven inspi-

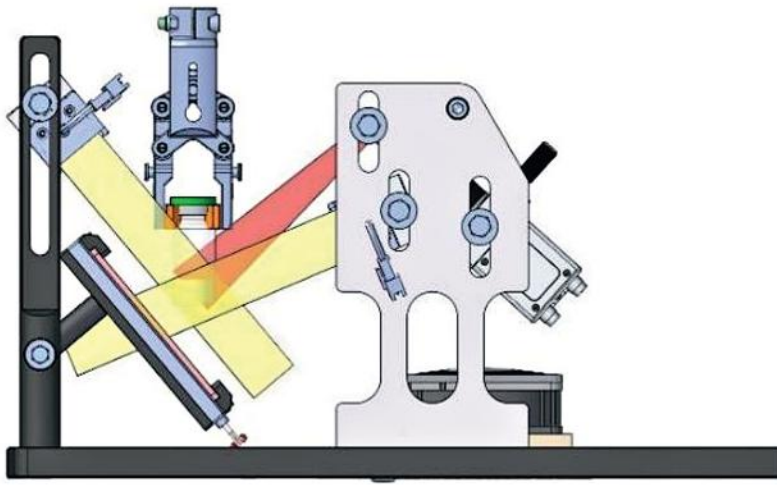


Abbildung 4: Beleuchtungskonfiguration.

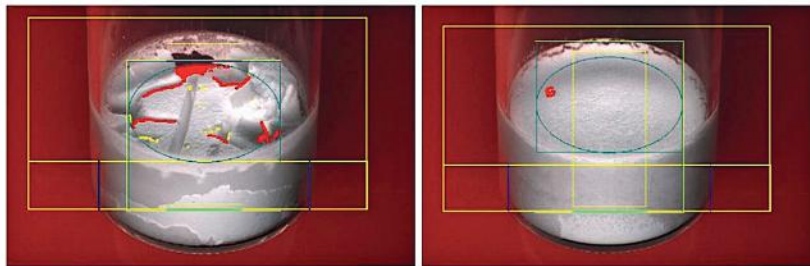


Abbildung 5: Analysebilder.

ziert. Durch Beleuchtung von hinten lassen sich zusätzlich Löcher und Ausbrüche im Lyophilisat-Kuchen detektieren.

Die Bilder werden mit leistungsfähigen, speziell hierfür entwickelten Algorithmen analysiert. So lassen sich bei rein visueller Wahrnehmung und Beurteilung durch den Menschen nur schwer oder gar keine numerischen Kriterien definieren. Hingegen lassen sich mithilfe der Bildverarbeitung erfasste Parameter reproduzierbar als Entscheidungskriterien festlegen (Abb. 5). Die Algorithmen werden für den Anwender in einer Art Werkzeugkiste bereitgestellt. Damit kann dieser die Messparameter an das spezielle Produkt und dessen Erscheinungsbild anpassen. Die in der industriellen Produktion tatsächlich vorkommenden Varianten lassen sich mit dem bereitgestellten Set von Algorithmen umfassend abdecken.

Rubber Stopper Inspection

Bevor das Vial das erste Karussell verlässt, erfolgt abschließend die Stopfenkontrolle. Hierbei wird schräg von unten in das Vial hineingeschaut und der Stopfen aus dieser Perspektive inspiziert. Dabei werden Anhaftungen am Stopfen bzw. Inhomogenitäten, Beschädigungen, Farbänderungen oder Deformationen des Stopfens identifiziert.

Inspektion im zweiten Karussell

Nach der abschließenden Stopfenkontrolle im ersten Karussell werden die Vials zum zweiten Karussell transportiert. Der Transport erfolgt auch hier ohne eine äußere Führung. An der Übergabe vom ersten zum zweiten Karussell wird an einer festen Station mit einer Farbkamera der Gefäßdeckel von oben inspiziert. Es wird geprüft, ob es mechanische Defekte gibt oder ob

eventuelle Aufdrucke vorhanden und korrekt sind. Bei Bedarf ließen sich hier auch nur unter UV-Licht erkennbare Informationen, z. B. DataMatrix-Codes, erkennen oder ein Optical-Character-Recognition(OCR)-Algorithmus einsetzen.

Flip-Off, Crimping and Shoulder Inspection

Beim Wechsel in das zweite Karussell werden die Vials auf kleine Drehteller gesetzt und dort von seitlich greifenden Klammern gehalten (Abb. 6). Dies ist eine weitere Innovation gegenüber bisher verwendeten Technologien, der dem kontaktarmen Transport entgegenkommt.

Auf diesem Karussell werden mit auf Schwingarmen montierten Kameras die Verschlüsse der Vials geprüft. Das erfolgt unter verschiedenen Betrachtungswinkeln der Kameras und bei verschiedenen Beleuchtungswinkeln, um die Bördelung und die gesamte Bördelkappe zu inspizieren. Die Vials werden dabei um 360° gedreht und dabei selbst kleinste Abweichungen vom idealen Standard erkannt.

Die Auswurfstationen

Mit dem Verlassen des zweiten Karussells ist der vollautomatische Prüfprozess in der Maschine abgeschlossen und die Vials gelangen zur Auswurfstation. Diese ist entweder mit Trays ausgestattet, die gewechselt werden, sobald die vorgesehene Stückzahl an Vials dort abgelegt ist, oder die Vials werden direkt auf ein Transportband ausgegeben. Die Anzahl der Auswürfe ist prinzipiell unbegrenzt erweiterbar, was sich nur in der Baugröße der Anlage bemerkbar macht.

Da eine reine Gut-Schlecht-Trennung in der industriellen Praxis nicht ausreicht, werden die Vials auf der Basis weiterer differenzierter Kriterien ausgeworfen. Die als gut klassifizierten Produkte werden im Normalfall direkt in die Weiterverarbeitung (Zwischenlagerung, Etikettierung und Verpackung) weitergeleitet. Für die verbleibenden, nicht als gut klassifizierten Produkte möchten viele

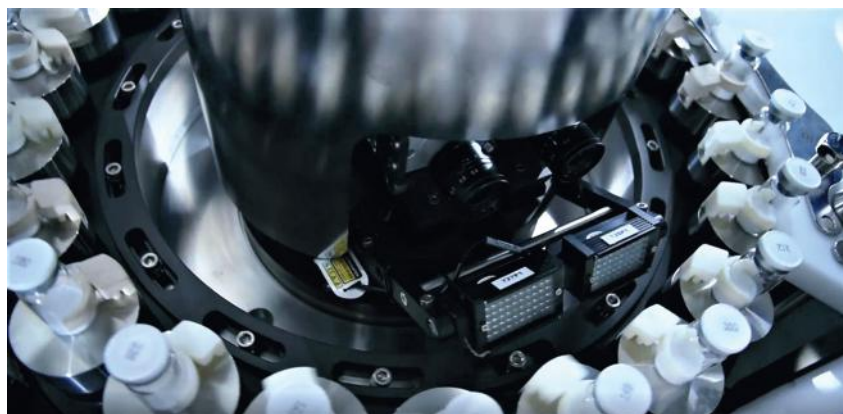


Abbildung 6: Kontrolle der Schulter und der Bördekkappe.

Anwender mindestens 2 Auswürfe haben, um zwischen Vials mit weniger kritischen kosmetischen Fehlern und Vials mit kritischen Partikelverunreinigungen unterscheiden zu können.

Bei den weniger kritischen kosmetischen Fehlern kann eine zusätzliche visuelle Prüfung durch eine Bedienperson durchaus sinnvoll sein, um Vials zu identifizieren, die noch für den Verkauf geeignet sein könnten. Ein stärker differenzierter Schlecht-Auswurf kann auch dann gewollt sein, wenn die Toleranzen für das Prüfverfahren feiner angepasst werden sollen. So ließen sich mit der Maschine unterschiedliche Qualitätsstufen eines Produktes bestimmen und aussortieren.

Es sind auch Anwendungen denkbar, bei denen es Sinn ergibt, die Produkte aufgrund der Prüfergebnisse der Dichtigkeitsprüfung separat auszuwerfen oder aufgrund der Tatsache, dass die Prüfung an einer Station – z. B. aufgrund einer Störung – nicht durchgeführt werden konnte. Auch ein automatisches Acceptance-Quality-Limit (AQL)-Sampling ist möglich. AQL ist ein statistischer Zahlenwert, der von der Stückzahl in einer Charge abhängt. Er legt fest, wie groß der Ausschussanteil in der Charge sein darf, damit diese akzeptiert wird. Der Wert wird anhand einer definierten Zufallsstichprobe errechnet. Um nicht in bestimmten Zeitabständen die Stichprobenentnahme manuell durchführen zu müssen, wird für diesen Zweck eine zusätzliche Pro-

benauswurfstation installiert. Ein eigens dafür entwickelter Algorithmus kontrolliert dann die Probenentnahme.

Steuerung und Bedienung

Prozesssteuerung und -kontrolle

Die LYO-CHECK-Anlage wurde von Beginn an so ausgelegt, dass sie den Anforderungen der Industrie-4.0-Technologie entspricht.

Für die Prozesssteuerung haben die Entwickler der Anlage auch auf die innovativen Technologien von Zulieferern zugegriffen. So wird zum einen nicht mehr die Simatic-SPS von Siemens eingesetzt, sondern deren SIMotion-Technologie. SIMotion kombiniert Maschinensteuerung und Antriebssteuerung in einer Einheit und ist daher einfacher zu programmieren und auch schneller.

Zum anderen kann das System auch an ein zentrales User-Management angeschlossen werden, das sog. Active Directory (AD), ein auf Microsoft-Technologie basierender Service zur Verwaltung von Zugangs- und User-Berechtigungen.

Schließlich ist das System auch in der Lage, über ein Open-Platform-Communications(OPC)-Protokoll Betriebsdatenerfassungssysteme zu bedienen.

Formatwechsel

LYO-CHECK wurde so konzipiert, dass der Betreiber die Maschine

selbst parametrieren und selbst neue Formate anlegen kann.

Werden auf einer Maschine z. B. 20-ml- und 50-ml-Gefäße verwendet, zwischen denen regelmäßig gewechselt wird, gibt es dafür eine gemäß 21 CFR Part 11 konforme Formatverwaltung. Darin sind die Parameter für das jeweilige Format hinterlegt. Beim Wechsel auf das jeweils andere Format können die Anlagenparameter der Maschine per Knopfdruck auf das neue Format umgestellt werden. Alle Anlagenteile, die motorisch angetrieben werden – z. B. die Schwingarme in den Karussells oder die Höhe der Karussells selbst – werden automatisch auf die passenden Geometrien und Geschwindigkeiten eingestellt. Der Bediener muss dann nur noch wenige Formateile tauschen, etwa die Sterne oder evtl. noch die Greifer im Karussell.

Bedienung

Die Anlage erlaubt es dem Betreiber, völlig autark zu arbeiten. Der Anwender hat zu jeder Zeit einen genauen Überblick über den Prüfprozess. Auf einer sog. Homepage ist der Status der einzelnen Kontrollen in Echtzeit einsehbar. Dabei ist die Anzeige auf dem Touch-Display intuitiv schnell zu erfassen. Im Maschinentakt laufen für jede Prüfstation kleine Registermarken durch das Bild und lassen auf einen Blick den aktuellen qualitativen Status der Prüfung erkennen.

Wichtige Parameter – wie die totale Anzahl der Takte oder die Zahl und Einstufung der geprüften Produkte – werden übersichtlich und farbkodiert angezeigt. So signalisiert ein grünes Feld, dass hier kein Fehler vorliegt, ein gelbes Feld kann z. B. anzeigen, dass eine Position leer geblieben ist, weil hier keine Produkte zugeführt wurden, und ein rotes Feld zeigt Ausschuss an. Durch Tippen auf eines der Farbfelder kann sich der Bediener detaillierte Informationen einschließlich des Livebildes und der letzten gespeicherten Fehlerbilder der Kamera anzeigen lassen.

Sollten sich dennoch einmal Fragen in Bezug auf die Einstellung und Parametrisierung der Maschine erge-

ben, kann der Anwender einen Remote Support in Anspruch nehmen oder Fehlerbilder können dann von der Anlage auf einen USB-Stick übertragen und per E-Mail an die Experten des Herstellers geschickt werden. Diese können dann weitere Analysen darüber laufen lassen und ggf. Parameteranpassungen empfehlen.

Fazit und Ausblick

Das LYO-CHECK-Projekt hat erfolgreich aufgezeigt, dass innovative technische Lösungen, wie z. B. im Bereich der Vision-Technologie oder der Dichtheitsanalyse, zusammen mit der

Integration von Lösungen, die bis dato noch nicht in diesem Umfeld eingesetzt wurden, eine signifikante Verbesserung und Leistungserhöhung automatisierter Prüfanlagen erlauben.

Zu erwähnen sind hier besonders die Verwendung moderner Torque-Motoren, die ohne Getriebe auskommen und äußerst präzise sind. Ferner gilt dies auch für die SIMotion-Steuerung, welche die herkömmliche Kombination aus SPS und Ansteuerung für Motoren in einem System vereint.

Die aus dem LYO-CHECK-Projekt hervorgegangenen Anlagen werden auch weiterhin dazu beitragen, die technologische Entwicklung in der

vollautomatischen Qualitätsprüfung voranzutreiben. So werden erste Ergebnisse für die Erweiterung mit auf künstlicher Intelligenz (AI) basierender Software in Kürze erwartet.

Weiterführende Literatur

- LYO-CHECK – Projekt im Rahmen des Horizont-2020-Rahmenprogramms der EU, Grant agreement No 738523; www.lyo-check.eu (zuletzt geprüft am 25.11.2019)

Chefredakteur: Claudius Arndt, Leitender Redakteur: Jens Renke. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 7525-940 120, Fax: +49 (0) 7525-940 127. e-mail: redaktion-tp@ecv.de. www.ecv.de. Herstellung: rdz GmbH / Holzmann Druck GmbH & Co. KG. Alle Rechte vorbehalten.



JETZT MEHR
ERFAHREN



VOLLSTÄNDIG PHARMA-KONFORME DRUCKBILDKONTROLLE



WWW.EYEC.DE