



NIR-Checkmaster
Nah-Infrarot Spektroskopie
On-Line Wirkstoffanalyse
in der laufenden
Tablettenproduktion

Mit NIR die Release-Zeiten erheblich verkürzen

Die innovativen Merkmale

- Vollautomatische Prüfung von Gewicht, Härte, Dicke, Durchmesser und Wirkstoffgehalt in programmierbaren Zyklen während der laufenden Produktion → → → → → → → → → → → → → → → →
- Kontinuierliches System für die Analyse, Kontrolle und Regelung des Herstellungsprozesses → → →
- Hohe Geschwindigkeit der Messung → → → → →
- Wirkstoffgehalte mittels Transmissionsmessung →
- Qualitative und quantitative Analyse on-line → → →
- Zerstörungsfreie Messungen → → → → → → → → →
- Alle reinigungsrelevanten Teile werkzeuglos demontierbar → → → → → → → → → → → → → →
- Lampen- und Lasertausch der NIR-Einheit durch Anwender möglich → → → → → → → → → → → → → →
- Doppellampenmodul im NIR-Checkmaster → → →
- NIRFlex N-500 Polarisations-Interferometer → → →
- Langlebige Quarz-Halogenlampe mit geringer Intensität → → → → → → → → → → → → → → → →
- Spezielle Beschichtung der Probenklammern zur Unterdrückung von Light Leakage → → → → → →
- NIR-Messung in zwei formatspezifischen Halbnestern mit zwei Klammern → → → → → → → →
- Kompaktes Design → → → → → → → → → → → → → →
- NIR-Checkmaster vollständig IP65 konform → → →
- NIR-CM im Labor und Produktion einsetzbar → →
- Protokollierte Position im integrierten Proben-sammler → → → → → → → → → → → → → → → →
- Dokumentation der Testergebnisse im Produktionsprotokoll → → → → → → → → → → → → → →

Ihr Nutzen

- Höhere Prozesszuverlässigkeit, Prüfzyklen an Produkteigenschaften, Produktionsablauf und Qualitätsvorgaben anpassbar
- Know-how und Kompetenz-Fortschritt und verbessertes Prozeßverständnis
- Verkürzte Release-Zeiten (Real-Time-Release)
- Beste Reproduzierbarkeit
- Erhebliche Reduktion der Labor- und Analysekosten
- Keine Probenvorbereitung und kein Ausschuss
- Leichte Reinigung
- Bedienerfreundliche und kostenoptimierte Wartung
- Keine Ausfallzeiten bei defekter Primärlampe
- Weniger empfindlich gegenüber mechanischen Störungen und Erschütterungen
- Keine Probenerwärmung, die zur Zerstörung des Wirkstoffes führen könnte
- Kein Fremdlicht = optimale Spektren
- Extrem genaue Positionierung für reproduzierbare Messergebnisse
- Geringer Platzbedarf
- Waschbar und im Isolator verwendbar
- Reduzierte Verfahrenskosten
- Meßergebniszuordnung jeder einzelnen Tablette auch noch später möglich
- Lückenlose Aufzeichnung der Qualitätsparameter

Die Process Analytical Technology-Initiative der FDA verpflichtet die pharmazeutische Industrie zur verbesserten Überwachung aller kritischen Qualitätsparameter, um die Qualität der produzierten Pharmazeutika sicher zu stellen.

PAT ist die Gesamtheit der technischen Maßnahmen, um Prozesse zu durchleuchten, Abläufe zu veranschaulichen und Schwachstellen aufzudecken. Mit dieser Initiative der **Food and Drug Administration, USA** wird eine möglichst frühe Erkennung von Fehlern im Prozess angestrebt. **Nah-Infrarot-Spektroskopie** gehört zu diesen frühen Messmethoden. Damit wird das Prozessverständnis verbessert und die Release-Zeiten, also die Zeit von der Produktion bis zur Auslieferung, verkürzt und die Verschwendung von Ressourcen durch Fehlproduktionen stark reduziert.



Care about health is complex. Tableting technology is our contribution. FETTE COMPACTING.

FETTE Compacting reagiert auf die PAT-Initiative mit der Einführung von Nah-Infrarot-Spektroskopie Systemen, die speziell auf die Anforderungen der Pharmaindustrie zugeschnitten sind. Der NIR-Checkmaster, der Online-NIR-Wirkstoffanalyse mit konventioneller Tablettenprüfung einschließlich Gewicht, Dicke, Härte und Durchmesser kombiniert, ist das Ergebnis einer Kooperation der FETTE GmbH als Technologieführer für Tablettenpressen, Kraemer Elektronik GmbH als Hersteller des Checkmaster und Büchi Labortechnik AG als Hersteller des FT-NIR-Spektrometers.

Ausgeprägter Kundennutzen



Herkömmlich erfolgte die Wirkstoffanalyse mit HPLC. Bei diesem zeit- und arbeitsintensiven Verfahren ist es notwendig, dass Stichproben vom Produktionsbereich in das QC/QA-Labor gegeben und dort analysiert werden. Die pharmazeutische Industrie strebt nach der Implementierung von neuen PAT-Methoden, die zur Verbesserung der Produktqualität beitragen und die Herstellungskosten senken. Die Nah-Infrarot-Spektroskopie hat sich als schnelle, kostenreduzierende, komfortable und zerstörungsfreie Analyse-methode bewährt.

Der NIR-Checkmaster bietet ein kontinuierliches System für die Analyse und Kontrolle des Herstellungsprozesses von Tabletten auf der Basis permanenter Messung von kritischen qualitätsrelevanten Parametern. Für eine automatische Analyse kann der NIR-CM in bestehende FETTE Tablettenpressanlagen integriert werden. Die Analysedaten können unmittelbar zur Regelung von Produktionsparametern verwendet werden, um die Produktqualität zu verbessern. Die Methoden werden entweder am NIR-Checkmaster entwickelt oder von einem NIRFlex N-500 FT-NIR-Spektrometer aus dem Labor übertragen.

Prozessverkürzung und Transparenz

- NIR in der Tablettenprüfung kann die Release-Zeiten erheblich verkürzen.
- NIR verbessert das Monitoring des Produktionsprozesses.
- Die erforderlichen Daten zum Wirkstoffgehalt werden schon während der Produktion ermittelt.
- Die Daten basieren auf einer verhältnismäßig großen Probenmenge.
- Die Durchlaufzeiten werden erheblich reduziert.
- Mit dieser on-line Messung können die kritischen Parameter im Produktionsprozess besser analysiert werden.
- In konsequenter Umsetzung bedeutet dies den Entfall der separaten Freigabeanalytik, da die Tablettierung im Sinne der FDA von PAT verstanden und besser gesteuert wird.
- Eine direkte Chargenfreigabe aufgrund der Prozessdaten wird möglich.
- FETTE bietet zukünftig einen weiteren Regelkreis auf der Tablettenpresse an, der den Wirkstoffgehalt in der Tablette über das Gesamtgewicht regelt.

Umfassende Funktionalitäten des NIR-Checkmasters

Komplett auf Nutzen konzipiert

Fettepharma Vers. C [1] Rechnerzeit Datum: 15.04.2008 Zeit: 17:30
 Charge: NIR 002 Bed.: p M-Nr.: 19401

NIR 002 - NIR-1 - Station 1

Prod.	D-Tab.	ID-R	ID-M	ist-W	Einheit	Gewicht	Dicke	Status	Property	Method
1	1	2	4,2	mg	115	3,5	Released	P_XYZ	AppRed	
2	2	2	4,2	mg	117	3,5	Released	P_XYZ	AppRed	
3	3	2	4	mg	120	3,6	Released	P_XYZ	AppRed	
4	4	2	4	mg	118	3,5	Released	P_XYZ	AppRed	

Buttons: Esc/Start, Einzel Messen, Wartezeit, Bed., Wartenzeit in, NIR 1, NIR 2, F1 Hilfe, F2 Menü, F3 Parameter, F4 Protokolle, F5 Grafik, F6 Einrichten, F7 Drucken

Fettepharma Vers. C [1] Rechnerzeit Datum: 15.04.2008 Zeit: 17:31
 Charge: NIR 002 Bed.: p M-Nr.: 19401

NIR 002 - NIR-2 - Station 1

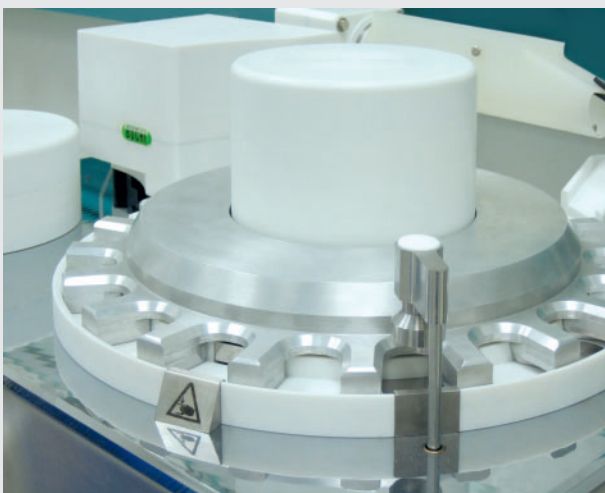
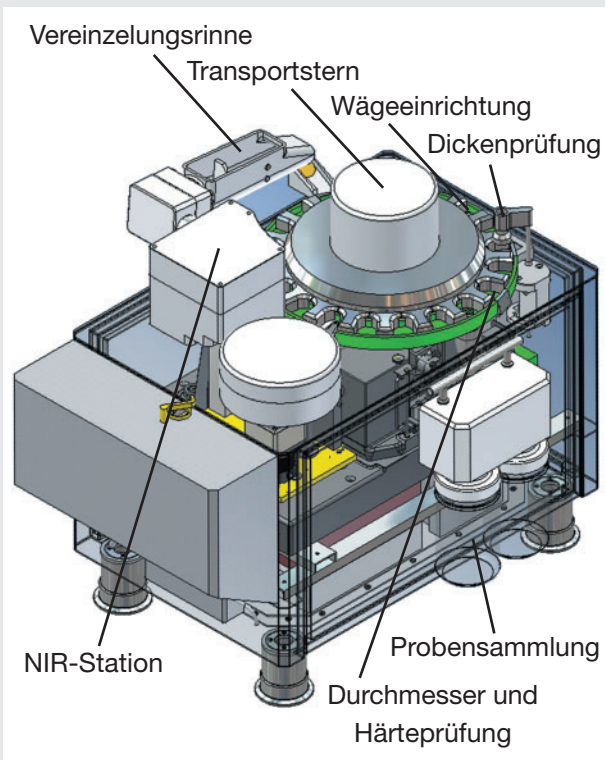
Prod.	Soll	Mittel	Srel	Min	Max	Einheit	n	>T2	>T1	<T1	<T2	Property	Method
4	4	4,13	3,64	4,00	4,30	mg	4	0	0	1	0	P_XYZ	AppRed

Buttons: Esc/Start, Einzel Messen, Wartezeit, Bed., Wartenzeit in, NIR 1, NIR 2, F1 Hilfe, F2 Menü, F3 Parameter, F4 Protokolle, F5 Grafik, F6 Einrichten, F7 Drucken

- Im ersten Schritt wird in der Tablettenpressensoftware definiert, welche Parameter mit welcher Tablettenanzahl geprüft werden sollen, z. B. Gewicht, Dicke, Durchmesser, Härte und NIR.
- Der NIR-Checkmaster samt Probenzug und Probenzughäufigkeit wird über die Software der Tablettenpresse gesteuert.
- Die gepressten Tabletten werden vollautomatisch von der FETTE Tablettenpresse zum NIR-Checkmaster gefördert.
- Je nach vorkonfigurierter Analyseabfolge werden die Tabletten nach der Gewichts- und Dickenermittlung entweder weiter zur Durchmesser- und Härteanalysestation oder zum NIR-Spektrometer gefördert.
- Die physikalischen und die über Transmissionsmessung ermittelten NIR-Daten des Probenzuges werden automatisch in das Chargenprotokoll der Presse integriert.
- Ein Modifizieren der ermittelten Daten ist nicht möglich. Die Messung beginnt mit der Erfassung der Daten und Spektren und endet mit dem Protokollieren der Ergebnisse im Chargenprotokoll der Tablettenpresse.
- Nach den erfolgten Messungen werden die Tabletten in einer protokollierten Position im Karussell gesammelt.
- Der errechnete Wirkstoffgehalt wird samt Positionierung im Sammler direkt in das Produktionsprotokoll der Presse übertragen, so dass dieser Wirkstoffgehalt der gemessenen einzelnen Tablette auch noch später genau zugewiesen werden kann.
- Zur Kontrolle verfügt die NIR-Einrichtung über einen automatischen Weißabgleich und kann regelmäßig einen Systemselbsttest durchführen.
- Während der NIR-Messung erfolgt in der Tablette keine Temperaturerhöhung, somit ist dieses Verfahren auch für thermolabile Wirkstoffe geeignet.

Ablauf der Messprozesse während der Produktion

Komplexe Funktionen auf engstem Raum



- Die Inprozesskontrolle erfolgt über den Probenzug an der Tablettenpresse.
- Im NIR-Checkmaster werden die Tabletten über eine Vereinzelungsrinne, einen kombinierten Schwing-/Vibrationsförderer, voneinander getrennt, so dass immer nur eine einzelne Tablette in eine Station des Transportsterns des NIR-Checkmaster übergeben wird.
- Der Transportstern ist auf eine verbesserte Positionierung für die verschiedensten Tablettenformen optimiert.
- Zuerst erfolgen die klassischen Prüfungen:
 - Gewicht mit der Messzelle Sartorius WZ64 S auf 0,001 g genau, die mit Druckausgleich separat gekapselt ist.
 - anschließend die Dickenmessung mit dem Typ DM-IP II im digitalen Messverfahren auf 0,02 mm genau.
 - daraufhin die Messung von Durchmesser und Härteprüfung auf ± 1 N genau.
- Die Tabletten für die NIR-Prüfung werden nicht auf Härte getestet.
- Letzter Prüfschritt ist die Wirkstoffgehaltsmessung mittels Transmissionsmessung, dafür wird die Tablette in zwei formatspezifische Halbnestern, die aus speziellem, nicht reflektierendem Kunststoff bestehen, mit zwei Klammern auf 0,1 mm genau positioniert. Diese extrem genaue Positionierung ist notwendig, um exakte und reproduzierbare Messergebnisse zu erhalten, da die NIR-Messung immer eine konstante Tablettendicke benötigt.
- Liegt der gemessene IST-Wert außerhalb der für diesen Wirkstoff vorgewählten Toleranzen, wird die Presse mit der entsprechenden Diagnosemeldung gestoppt.

Leistungsstarkes FT-NIR-Modul zur Wirkstoffgehaltsbestimmung

Exakte Spektren zeigen genauen Wirkstoffgehalt

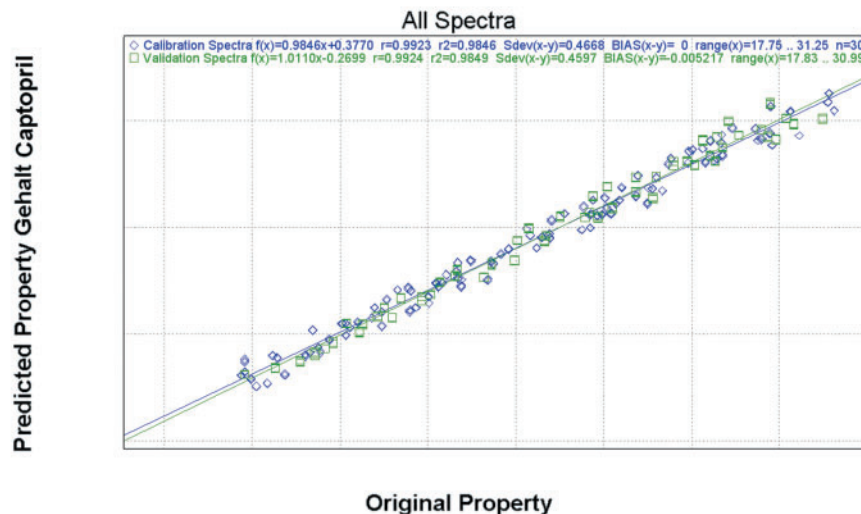
- Der Einsatz der diffusen Transmissions-Messmethode, welche den Spektralbereich von 12.500 - 6.000 cm^{-1} abdeckt, liefert detaillierte Informationen über den gesamten Querschnitt einer Tablette.
- Das gegen mechanische Vibrationen konstruktionsbedingt unempfindliche Polarisationsinterferometer ermöglicht, mit seiner für die NIR-Spektroskopie optimierten Auflösung von bis zu 8 cm^{-1} und einer minimalen Scandauer von 250 ms, eine schnelle Datenerfassung innerhalb weniger Sekunden.
- Die hervorragende Übertragbarkeit von NIR-Spektren vom Laborspektrometer NIRFlex N-500 auf den NIR-Checkmaster vereinfacht die Kalibrationserstellung erheblich.
- Mittels des patentierten Kalibrations-Wizards der chemometrischen NIRCal-Software lassen sich einfach und schnell robuste und hoch präzise Kalibrationen auch für sehr geringe Wirkstoffgehalte erstellen, deren Genauigkeit denen der Referenzanalytik entspricht.

Vorgehensweise bei der Kalibrierung

Definierte Schritte für genaue Ergebnisse

- Im Vorwege muss ein Kalibriermodell (mit 75-125 % der Sollwerte) unter Verwendung von im Labor vorbereiteten Mustern mit bekanntem Wirkstoffgehalt, die unter Produktionsbedingungen mit z. B. einer FETTE 102 ℓ verpresst wurden, erstellt werden.
- Die Erstellung der Kalibrierkurve kann auf dem Laborgerät NIRFlex N-500 oder dem NIR-Checkmaster erfolgen. Auch die auf dem Laborgerät ermittelten Kalibrierdaten können direkt auf den NIR-CM übertragen werden, da die Software und die eingebaute NIR-Einheit identisch sind.
- Der Wirkstoffgehalt jeder einzelnen Tabletten wird für das Kalibriermodell im ersten Schritt mittels NIR-Messung bestimmt und im Anschluss zwecks Vergleichbarkeit nochmals anhand der High Performance Liquid Chromatography analysiert und das Modell somit validiert.
- Mit Hilfe dieses Kalibriermodells erfolgt später die Ermittlung des Ist-Wirkstoffgehaltes auf dem NIR-CM.

Predicted Property vs. Original Property



Wartungsfreundlicher Aufbau mit leistungs- starker Messtechnik

Beste Eigenschaften intelligent kombiniert

- Der NIR-Checkmaster beinhaltet das konventionelle Inprozesskontrollsystem Kraemer Checkmaster und das FT-NIR-Spektrometer Büchi NIRFlex N-500.
- Das System wird durch einen schnellen PC gesteuert und verfügt über eine Kommunikationsverbindung zur FETTE Tablettenpresse.
- Das Softwarepaket des NIR-Checkmasters entspricht dem FDA-Standard 21 CFR Part 11.
- Der platzsparende NIR-Checkmaster dient zur Inprozesskontrolle an der Tablettenpresse und passt mit der geringen Bauhöhe unter jeden Tablettenablauf einer FETTE Presse.
- Bei der Neukonstruktion wurden die bisherigen Parametertester extrem platzsparend um die NIR-Technologie herum angeordnet.
- Das bewährte Konzept des Checkmasters wurde in den Grundzügen übernommen, jedoch ist der NIR-Checkmaster vollständig IP65 konform und kann nach leichter Modifikation im FETTE-Isolator eingesetzt werden.
- Alle reinigungsrelevanten Teile sind werkzeuglos demontierbar.
- Die Lampen und die Lasereinheit des FT-NIR-Spektrometers sind durch den Anwender leicht austauschbar.
- Mit Hilfe eines Doppellampenmoduls wird sichergestellt, dass der Betrieb auch bei Ausfall einer Lampe weiterlaufen kann.

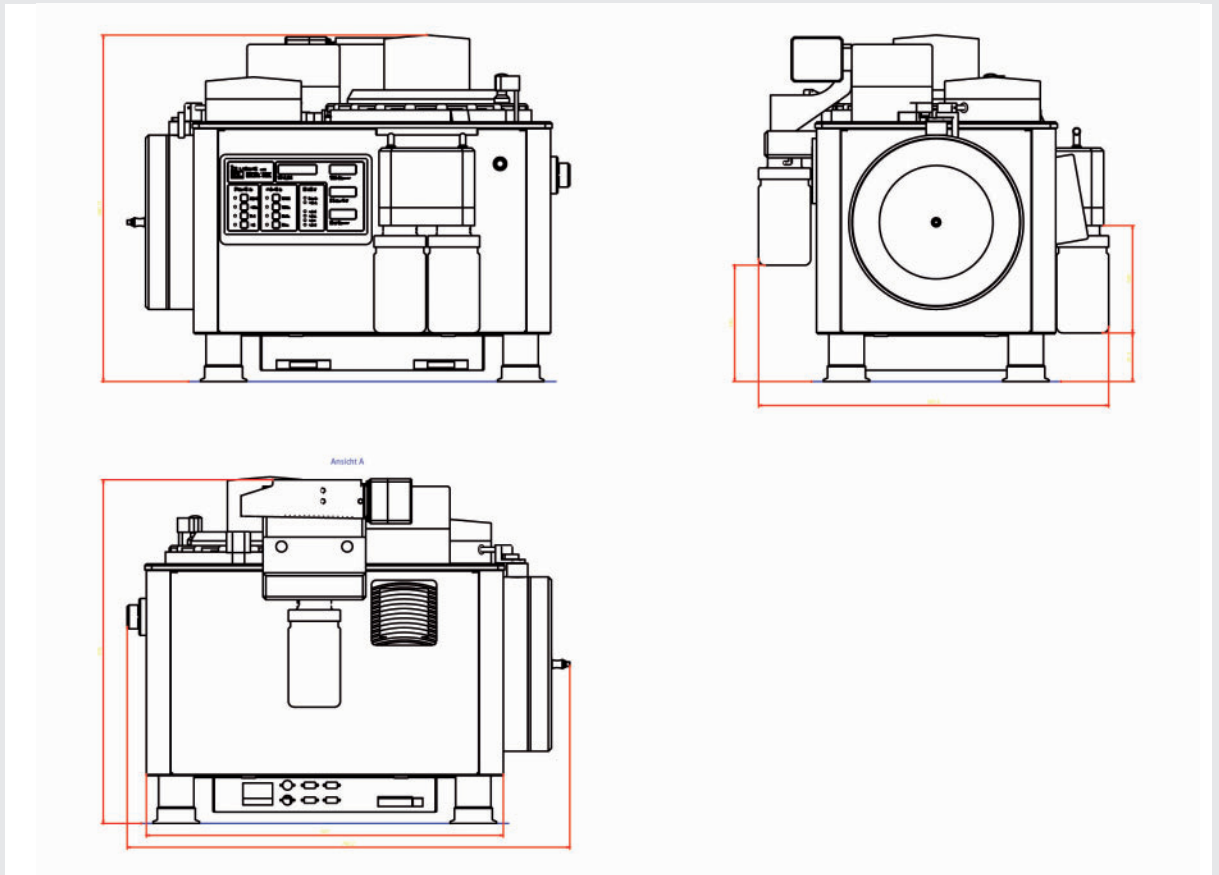
Auf großes Produkt- spektrum anwendbar

Komplette In-Prozess-Kontrolle

- Totale Integration, große Automation
 - vollständig in den Produktionsprozess integrierbar
 - selbständiger Ablauf des gesamten Prüfungsprozesses
 - eigenständige Abwicklung des Musterzuges
- Formatunabhängig
 - Prüfung aller gängigen Formate möglich
 - Vorgaben für Gewicht, Härte, Dicke, Durchmesser und Wirkstoffgehalt frei wählbar
 - spezielle Transportsterne für Sonderformate und formatspezifische Halbnester mit zwei Klammern
- Wägemodul
 - integriertes Wägemodul geschützt im Gehäuse
 - hochpräzise Gewichtserfassung
 - Gewichtserfassung auf 0,001 g genau
- Härteprüfung
 - Prüfung durch Pressen bis zum Bruch
 - Härteerfassung auf 1 N genau
- Dickenmessung
 - Messung durch Fühlerstab auf die im Transportstern liegende Tablette
 - Maßerfassung auf 0,01 mm genau
- Durchmessererfassung
 - Messung durch Schieber
 - Maßerfassung auf 0,01 mm genau
- Wirkstoffgehaltsmessung
 - Messung durch Transmission
 - auf 0,1 mm genau positioniert

Aufstellplan

Technische Daten



Messfunktionen		
Gewicht		
Messbereich	g	0,01-50
Auflösung	g	0,001
Genauigkeit	g	± 0,0003
Härte		
Messbereich	N	10-400
Auflösung	N	1
Genauigkeit	N	± 1
Dicke		
Messbereich	mm	1-20
Auflösung	mm	0,01
Genauigkeit	mm	± 0,1
Durchmesser		
Messbereich	mm	1-30
Auflösung	mm	0.01
Genauigkeit	mm	± 0,1
Abmessungen	mm	L 740 x B 586 x H 581
Netzanschlusswerte		110-230 V · 50/60 Hz

Im Interesse des technischen Fortschritts behalten wir uns Änderungen vor.

- Interferometertyp: Polarisationsinterferometer
- Detektortyp: InGaAs, thermostatisiert
- Spektralbereich:
 - 12.500–6.000 cm^{-1}
 - (empfohlen 11.520 – 6.000 cm^{-1}),
 - bzw. 800–1.660 nm
 - (empfohlen 870–1.660 nm)
- Auflösung 8 cm^{-1} (Boxcar-Apodisation)
- Photometrisch-dynamischer Bereich: 0-6 AU
- Wellenzahlgenauigkeit: ± 0,2 cm^{-1}
- Typisches Signal-Rausch-Verhältnis (Rms für Spektrensegmente von 300 cm^{-1} im Bereich von 11.000-6.500 cm^{-1}):
 - offener Strahl: Mittelwert: 2x10⁻⁵ AU
 - mit 5 mm Spectralon gemessen: 10x10⁻⁵ AU
- Lampentyp: Wolfram-Halogen mit 2x6.000 h Lebensdauer (Doppellampenmodul)
- Lasertyp: HeNe

www.fette.com
tablet@fette.com