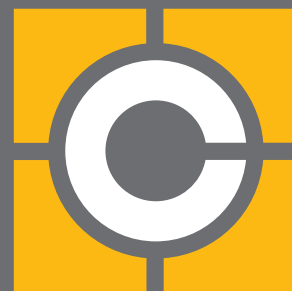


COLLIN TECHNEWS



COLLIN - TECHNOLOGIE MAGAZIN

MEDICAL[®]LINE

PHARMAZIE, MEDIZIN- & KUNSTSTOFFTECHNIK

Eine erfolgreiche Symbiose



Komplettlösungen für
Entwicklung und Produktion

Gestaltungsrichtlinien

Validierung

EDITORIAL

DI Dr. Friedrich Kastner
CEO / Managing Partner
COLLIN Lab & Pilot Solutions GmbH



Liebe Leserinnen! Liebe Leser!

In den letzten Jahren stand unsere Branche oft zu Unrecht, manchmal leider auch zu Recht in der Kritik. Manch mediale Berichterstattung tat ihres zur Meinungs- und Imagebildung der breiten Öffentlichkeit dazu. Gerade das letzte Jahr hat vielen Menschen jedoch gezeigt, wie wichtig Kunststoffe in unserem Leben sind! Angefangen von Schutzschildern, Masken, Schutzbekleidung, Beatmungsschläuchen, Spritzen, bis hin zur Verschlusskappe bei Impfpampullen. Das alles sind Produkte aus Kunststoff, auf die niemand verzichten möchte, denn sie zeigen die Vielfalt, die Möglichkeiten und die positiven Aspekte von Polymeren.

Kunststoffe sind heute in der Medizin- und Pharmabranche schlicht nicht mehr wegzudenken! Und hier kommt COLLIN ins Spiel. Denn als internationaler Vorreiter greifen wir auf jahrzehntelange Erfahrung und Know-how in der Entwicklung sowie Herstellung von Extrusionsanlagen für Labor und Produktion zu. Gemeinsam mit unserem Schwesterunternehmen COMELT – spezialisiert auf Extrusionsdüsen – beliefern wir so unsere Kunden in Medizintechnik und Pharmazie weltweit. Diese nutzen unsere Lösungen für die Herstellung medizintechnischer Produkte oder Pharmazeutika.

Ob wirkstoffbeladene Stränge, Folien für Infusionsbeutel, Dialyse- oder Katheterschläuche, medizinisches Nähgarn, Wundversorgungsmaterial oder Vliese für die Herstellung von Schutzmasken – Kunststoffprodukte haben die Medizin revolutioniert.

Lesen Sie mehr über die Symbiose von Medizin, Pharmazie und Kunststoff in dieser aktuellen Ausgabe unserer COLLIN TECHNEWS!

Friedrich Kastner

INHALTSVERZEICHNIS

PHARMAZIE, MEDIZIN- & KUNSTSTOFFTECHNIK..... 3

Wirkstoffbeladene Stränge 4

Bioresorbierbare und biozide Compounds..... 5

Funktionsschläuche..... 5

Folien in Medizin und Pharmazie.. 6

ORGANISATORISCHE VORAUSSETZUNGEN 8

Good Manufacturing Practice (GMP) 9

User Requirements Specification (URS)..... 9

Design Qualification (DQ)..... 10

Installation Qualification (IQ) 10

Projektdokumentation..... 10

COLLIN LAB & PILOT SOLUTIONS GESTALTUNGSRICHTLINIEN NACH GMP 11

Reinraumtauglichkeit 11

Zugänglichkeit und Reinigung 11

Design-Regeln für Steuerungs-Software nach 21 CFR, Part 11.. 12

Berechnungsmöglichkeiten der COLLIN Lab & Pilot Solutions 14

MASCHINEN- & ANLAGENTECHNIK FÜR MEDIZINTECHNISCHE UND PHARMAZEUTISCHE ANWENDUNGEN..... 15

Einschneckenextruder 15

Compounder..... 16

KOMPLETTLÖSUNGEN FÜR ENTWICKLUNG UND PRODUKTION 18

Granulieranlagen 18

Kontinuierliches Tablettieren 19

Stranganlagen für API-tragende Implantate..... 20

Schlauch- und Profilanlagen..... 21

Flachfolienanlagen 22

Verstrecken von Flachfolien 22

Blasfolien für die Verpackung medizinischer Flüssigkeiten..... 24

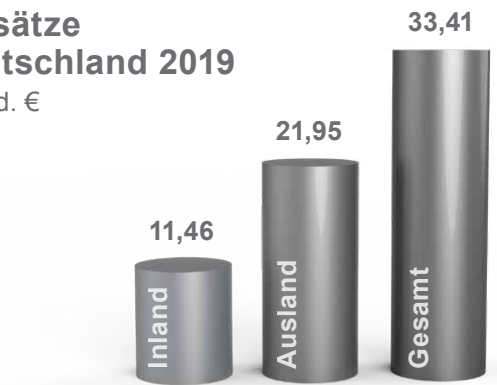
VLIESE IN DER MEDIZINTECHNIK..... 25

KOMMENTAR 26

Literaturhinweise 27

PHARMAZIE, MEDIZIN- & KUNST- STOFFTECHNIK

**Umsätze
Deutschland 2019**
in Mrd. €



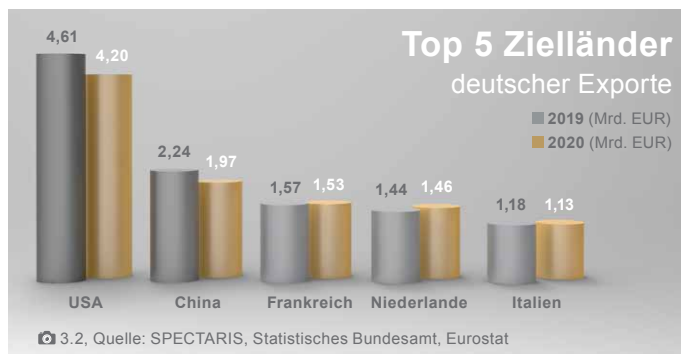
3.1, Quelle: SPECTARIS, Statistisches Bundesamt, Eurostat

Eine erfolgreiche Symbiose

Autor: Dr.-Ing. Franz Grajewski

Im Jahr 2019 umfasste der Weltmarkt für medizintechnische Produkte 445,5 Mrd. \$ mit einem Wachstum von 5,6%. 39,2% davon entfallen auf Nordamerika, 27,9% auf Europa, dicht gefolgt Asia / Pazifik mit 25,9%. Davon erwirtschaftete Deutschland 33,4 Mrd. \$ siehe Abbildung 3.1, /1/.

Bemerkenswert ist, dass diese Branche stark mittelständisch geprägt ist und dass die F&E-Quote mit 9% weit über dem Durchschnitt der deutschen Industrie angesiedelt ist. Der Grund für diesen hohen Anteil von klein- und mittelständischen Unternehmen in der Branche ist vermutlich darin zu suchen, dass kleinere Unternehmen sehr viel schneller auf neue Trends reagieren können als große Konzerne. Mit einer Exportquote von 66% ist Deutschland mit seinen Produkten weltweit etabliert. Die 5 wichtigsten Märkte beschreibt die Abbildung 3.2.



Vor diesem Hintergrund zeigt sich, dass COLLIN Lab & Pilot Solutions als hoch flexibles, innovatives und weltweit agierendes Unternehmen ideal in diesem wichtigen Industriezweig positioniert ist.

Bereits in den 1960er Jahren wurden erste Ideen veröffentlicht, Kunststoffe und pharmazeutische Wirkstoffe miteinander zu verbinden. Die orale Verabreichung eines Medikamentes setzt voraus, dass es wasserlöslich ist. Moderne Wirkstoffe erfüllen diese Forderung entweder nur sehr eingeschränkt oder gar nicht. So waren bereits 2015 mehr als 40% der neu entwickelten Wirkstoffe nicht

wasserlöslich /2/. Auch aufgrund des enorm steigenden Kostendruckes mussten neue Werkstoffe und Verarbeitungsverfahren entwickelt werden. Parallel dazu wurden die Vorteile extrudierter Produkte für medizintechnische Anwendungen sowie Geräte erkannt und in eine Vielzahl von unterschiedlichsten Produkten umgesetzt. Wirkstoffbeladene Materialien unterliegen strengsten Regeln, was Genauigkeit der Wirkstoffmengen, homogene Verteilung und Konstanz der Abgaberate im Körper anbetrifft.

Neue Darreichungsformen, welche auf Diffusionsprozessen aus dem Träger in den Körper beruhen, entstanden. Damit war die Möglichkeit eröffnet, über Steuerung der Diffusionsgeschwindigkeit eine tage-, wochenlange und sogar monatelange gleichmäßige Abgabe des Medikamentes zu erreichen. Die wichtigen Einflussfaktoren sind das Diffusionsverhalten der Wirksubstanz im Polymer und die Konzentration, aber auch die geometrischen Randbedingungen als da sind Durchmesser, Schichtdicken von Membranen, deren Anordnung im Gesamtaufbau und die Oberfläche /4/. Dass hier engste Toleranzen gefordert sind, ist offensichtlich.

In den frühen 1990er Jahren wurde von der FDA (Food and Drug Administration, USA) und der EMA (European Medicines Agency) der Begriff QbD (Quality by Design) geprägt und in den Regularien für die Entwicklung und Produktion von wirkstoffbeladenen Pharmazeutika verankert. Bei dieser Vorgehensweise tritt der Herstellungsprozess natürlich in den Vordergrund. Zwei wesentliche Prozessschritte sind die Einarbeitung des Wirkstoffes in eine Trägermatrix und die Ausformung der Geometrie der Verabreichungsform (Tablette, Implantat). Beide »

sind entscheidend für die Qualität und Gleichmäßigkeit der Wirkstoffabgabe im Körper. Üblicherweise wurden die Verarbeitungsschritte batchweise durchgeführt. Es ist bekannt, dass solche instationären Prozesse erhebliche Nachteile bezüglich Homogenität der Verteilung innerhalb des Produktes und Qualität des Produktes von Batch zu Batch aufweisen. Um diese Probleme zu überwinden, sind erhebliche wirtschaftliche und organisatorische Aufwendungen notwendig.

Industrie und Zulassungsbehörden haben schon früh erkannt, dass die einzige vorteilhafte Alternative kontinuierliche Fertigungsverfahren sind. So haben schon Anfang der 1990er Jahre FDA und EMA kontinuierliche Prozesse gefordert. Damit wurde der Einstieg in die Extrusionstechnik als wirtschaftlich und qualitativ hochwertiges Verfahren stark ausgeweitet. Allein im Zeitraum von 1990 bis 2006 ist die Anzahl der Patentanmeldungen in diesem Sektor um den Faktor 10 gestiegen und diese Steigerungsrate hält ungebrochen an /7/.

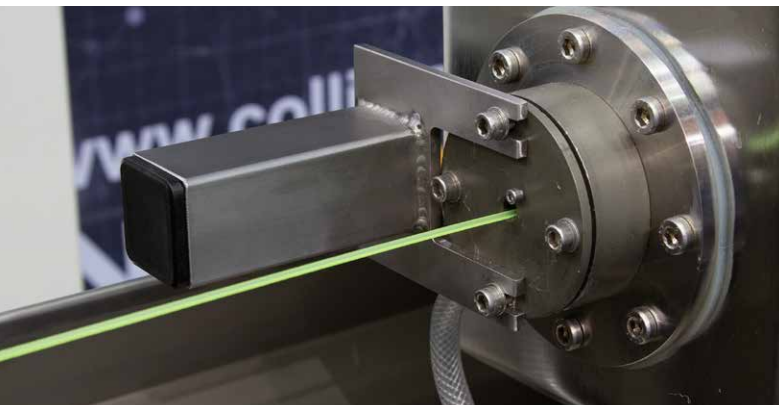
Fasst man die Vorteile der Extrusion zusammen, ergibt sich folgendes Bild:

- ▶ Optimale Homogenisierung
- ▶ Weiter Bereich der Prozesstemperaturen (RT bis 300°C)
- ▶ Genaue Temperaturführung in jeder Heizzone
- ▶ Kurze Verweilzeiten in jedem Prozessschritt
- ▶ Kurze Produktwechselzeiten
- ▶ Stabile, stationäre, kontinuierliche Prozesse
- ▶ Gleichbleibende Produktqualität während der gesamten Produktionsdauer

Bereits in der hoch innovativen frühen Phase ist COLLIN Lab & Pilot Solutions mit der Entwicklung eines Formkalenders /8/ für Pharmaprodukte gemeinsam mit der Firma Abbott in den medizintechnischen Bereich als erfolgreicher Maschinenbauer eingetreten. Im Folgenden sei ein kurzer Abriss über die wichtigsten Produktklassen gegeben, in welchen COLLIN Lab & Pilot Solutions als Maschinenbauer erfolgreich operiert. ■

Wirkstoffbeladene Stränge

Die Geburtsstunde des sogenannten intravaginalen Rings (IVR) war in den 1970er Jahren. Schon Ende der 1960er Jahre wurde ein erstes Patent dazu angemeldet



/3/. Es dauerte aber dennoch 30 Jahre, bis die ersten Ringe den Markt erreichten. Nach /4/ gibt es im Wesentlichen vier Designs von Ringen.

- ▶ Reservoir-Ring bestehend aus einem Kern, versehen mit einem API (active pharmaceutical ingredient) und einer äußeren Membranschicht
- ▶ Matrix-Ring bestehend aus einem Strang gefüllt mit API
- ▶ Sandwich-Ring mit einem unbeladenen Kern, einer Schicht mit API und einer äußeren Membran
- ▶ Kammer-Typ bei dem ein Trägerring Kammern aufweist, in die mit API gefüllte Trägerpolymere eingelagert sind. Hierbei können unterschiedliche API's vorkommen.

Die ersten Anwendungen waren Geburtenkontrolle. Heute befinden sich IVR in der Entwicklung, welche nicht nur der Verhütung dienen, sondern gleichzeitig Schichten mit Mitteln gegen Geschlechtskrankheiten und/oder gegen HIV beinhalten /4/. Als polymere Träger haben sich auf diesem Feld EVA- und TPU-Typen bewährt.

Seit langem wird für die Behandlung bestimmter Augen-erkrankungen an Mini-Implantaten geforscht, welche auch API-Träger sind /11/. Eine Möglichkeit sind Mini-stränge bestehend aus Kern (API beladen) und einer Membran. Kerndurchmesser < 300µm, Membrandicke von < 50µm und Schrumpfverhalten stellen an die Extrusionstechnik besondere Anforderungen. ■



Bioresorbierbare und biozide Compounds

Bioresorbierbare Werkstoffe in der Chirurgie wurden zunächst als Nahtmaterial zu Beginn der 1970er Jahre eingesetzt. Dies ist auch heute noch ein mengenmäßig sehr großer Einsatzbereich. Die heute verwendeten Werkstoffe sind PolyL-lactid (PLLA) und Polylactid-co-glycolid (PLGA), Poly DL Lactid (PDLLA) /5/. Einer der ganz wichtigen Vorteile der im Körper abbaubaren Implantate ist der, dass nach der Heilung die operative Entfernung des Implantates entfällt. Allerdings weisen heutige Polymerwerkstoffe noch einen entscheidenden Nachteil gegenüber anderen Werkstoffen auf. Die Zugfestigkeit ist für den Einsatz in lasttragenden Bereichen nicht ausreichend. Zur Verbesserung werden

Füllstoffe eingesetzt /5/. Obwohl eine Reihe von Implantaten erfolgreich eingesetzt wird, besteht hier weiterer Forschungsbedarf in der Werkstoffoptimierung. Geeignete Fasern etwa könnten das Implantat selbst verstärken und unter Umständen auch im Knochen mit eingelagert werden. Es liegt auf der Hand, dass dafür geeignete Maschinen zur Verfügung stehen müssen.

Im Allgemeinen werden Kunststoffoberflächen gerne von Bakterien und/oder Viren besiedelt. Dies ist für Anwendungen in medizinischen Einrichtungen, Geräten oder am Körper nicht tolerierbar. Die antibakterielle Wirkung von zum Beispiel Silber führte zur Entwicklung spezieller

Masterbatches, um Kunststoffoberflächen zu schützen. In der Entwicklung befinden sich eine Reihe anderer Zuschlagstoffe mit dieser Eigenschaft.

Von großer Bedeutung ist in diesem Geschehen das Mischen von Kunststoffen mit pulverförmigen Füllstoffen, Kurzfasern, Flüssigkeiten oder zusätzlichen Polymertypen sowie Wirkstoffen. Da diese in der Regel sehr kostspielig sind, ist man bestrebt, mit so wenig Materialaufwand wie möglich zu aussagefähigen Ergebnissen zu gelangen. Gefordert ist auch die Skalierbarkeit von der kleinen Entwicklungsmaschine zu Produktionsvolumina. ■

Funktionsschläuche

Schläuche sind in der Medizintechnik in einer fast unübersehbaren Vielfalt im Einsatz. Sie werden mit unterschiedlichen Funktionen in allen möglichen medizintechnischen Geräten, aber auch im Körper des Patienten eingesetzt. Alleine schon der Durchmesserbereich von $\leq 500\mu\text{m}$ bis $\geq 6000\mu\text{m}$ bietet ein weites Feld technischer Herausforderungen in der Herstellung. Genauso anspruchsvoll sind die verwendeten Materialien wie z. B. Silikone, PEBAX, PFA, TPU, TPE, LDPE, PA, PTFE, PVC, etc. Da in aller Regel ein einzelner Kunststoff das Anforderungsprofil nicht erfüllen kann, wird die Coextrusion in den meisten Fällen eingesetzt. Schichtdicken $< 100\mu\text{m}$ im Extrudat sind dabei keine Seltenheit.

Nimmt man eine Schichtdicke von $100\mu\text{m}$ mit einem Innendurchmesser von $600\mu\text{m}$ und einer Standarddicke an, ergibt sich für 100m/min Abzugsgeschwindigkeit ein Durchsatz für den Extruder von 21g/min . Dieses einfache Zahlenbeispiel verdeutlicht die wesentlichen Anforderungen an eine Schlauchlinie:

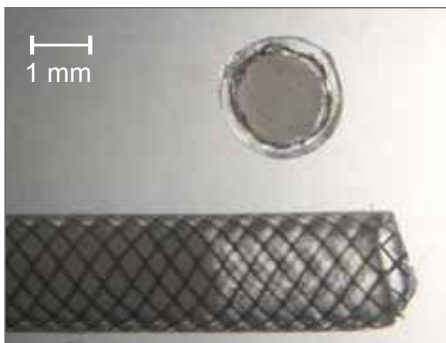
- ▶ Präzise Förderung kleinster Durchsätze im Extruder
- ▶ Absolut gleichmäßige Geschwindigkeitsverteilung am Düsenaustritt
- ▶ Genaueste Steuerung der Abzugsgeschwindigkeit
- ▶ Hohe Schnittgeschwindigkeit zum Ablängen der Schläuche
- ▶ Leistungsfähige Entnahme- und Ablage-Vorrichtungen

COLLIN Lab & Pilot Solutions hat sich in diesem Produktsegment seit Jahrzehnten erfolgreich aufgestellt.

Die Gründe hierfür sind:

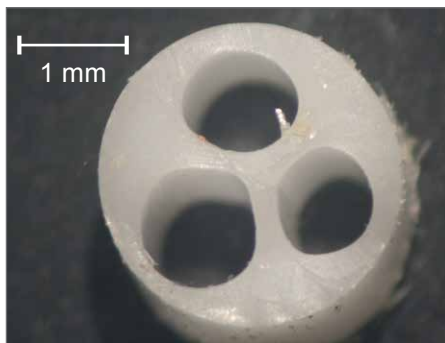
- ▶ Know-how in der Dimensionierung von Schnecken – auch für Mini-Extruder
- ▶ Dimensionierung der Fließkanäle in den Düsen
Hier sei noch angemerkt, dass die Zugabe von Wirkstoffen das Fließverhalten im Vergleich zum Basispolymer deutlich verschieben kann. Es ist daher für die Auslegung unerlässlich, eine reale Viskositätsfunktion (mit API) zu benutzen.
- ▶ Ausgereifte Steuerung zur Beherrschung aller Linienkomponenten bei hohen Abzugsgeschwindigkeiten »

www.collin-medical.com

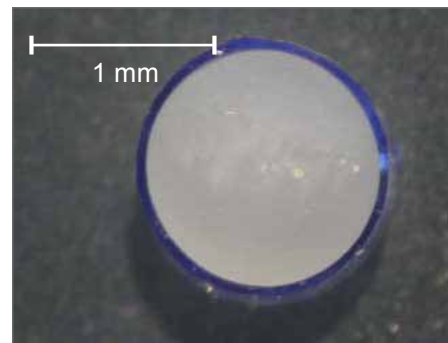


Weitere Beispiele für die Herausforderungen des Maschinenbauers, aber auch des Extruders zeigen die obigen Bilder, welche eine Auswahl mehrlumiger Schläuche wiedergeben.

Neben dem Wunsch nach mehreren Durchführungen in einem Schlauch bestehen auch Forderungen nach wechselnden mechanischen Eigen-



schaften in axialer Richtung des Schlauches. Diese sind Variation der Biegesteifigkeit und Festigkeit in radialer Richtung. Das erreicht man, indem in einer festgelegten Abfolge Schichten verschiedener Anzahl und Dicken entlang des Schlauches positioniert werden. Stand der Technik ist, dass Schläuche mit den erforderlichen Durchmessern extrudiert werden. Diese werden dann je nach



gewünschtem Schichtaufbau manuell aufgelegt und aufeinander geschrumpft. Dieses nicht wirtschaftliche Verfahren verlangt geradezu einen kontinuierlichen Prozess. Optimalerweise sollte dieser einstufig sein. COLLIN Lab & Pilot Solutions arbeitet an einer Extrusionslösung, welche in naher Zukunft auf den Markt gebracht werden wird. ■



Folien in Medizin und Pharmazie

Der Einsatz von Folien reicht von Verpackungsmaterial bis zu hochtechnologischen Trägerfolien für elektronische Bauteile, welche am Körper als Pflaster appliziert werden. Mittels spezieller Druckverfahren werden mit leitfähigen Polymeren elektronische Bauteile in die Folie

integriert, welche verschiedenste Körperfunktionen analysieren. Ebenfalls für Analysezwecke wurde die „Lab on Chip“-Technologie entwickelt. Folien werden mit Mikrokälen versehen, in welchen dann Flüssigkeiten aufgrund der Kapillarkwirkung zu den auf der Karte befind-

lichen Analysestationen transportiert werden. Bei diesem Verfahren sind nur geringste Flüssigkeitsmengen erforderlich. Ein großer Vorteil ist der geringe Platzbedarf. »



Die eingesetzten Materialien umfassen das gesamte Spektrum an Werkstoffen, aus welchen Folien extrudiert werden. Die Gesamtheit an Anforderungen lässt sich an dieser Stelle nicht wiedergeben.

Die Häufigsten sind:

- ▶ Mechanische Eigenschaften
- ▶ Abriebfestigkeit
- ▶ Bedruckbarkeit
- ▶ Sterilisierbarkeit
- ▶ Transparenz (aber auch Mattigkeit)
- ▶ Verschweißbarkeit
- ▶ Definierte Barriere-Eigenschaften gegen unterschiedliche Medien
- ▶ Atmungsaktiv
- ▶ Biokompatibilität beim Einsatz am oder im Körper

Das alles ist nur erreichbar durch Coextrusion. Der Trend geht hin bis zu 11 Schichten in einer Folie. Dementsprechend gestaltet sich die Komplexität der Anlagen für die Produktion. Hinzu kommen Reinraumtauglichkeit und hohe Flexibilität bei Produktwechseln, da häufig kleine Losgrößen schnell zur Verfügung stehen müssen.

Die Technologie der COLLIN Lab & Pilot Solutions für Flachfolien und Blasfolien bewegt sich genau in diesem Spannungsfeld und ist seit vielen Jahren weltweit im Einsatz.

Heute werden Maschinen und Anlagen von COLLIN Lab & Pilot Solutions eingesetzt für:

- ▶ Wirkstoffearbeitung in Trägerstoffen (Wachse, Zellulose, Stärke und Polymere)
- ▶ Entgasung von flüchtigen Bestandteilen
- ▶ Granulierung von Vormischungen für Tabletten
- ▶ Kontinuierliche Tablettenformung
- ▶ Beschichtung wirkstoffbeladener Folien für externe Hautanwendungen
- ▶ Coextrusion von wirkstoffbeladenen Strängen für Implantate unter der Haut
- ▶ Produktion von ein- und mehrschichtigen bzw. ein- und mehrlumigen Katheterschläuchen
- ▶ Produktion von ein- und mehrschichtigen Folien für Infusionsbeutel



ORGANISATORISCHE VORAUSSETZUNGEN



Unternehmen, welche im medizintechnischen und pharmazeutischen Umfeld aktiv sind, müssen hohe qualitative sowie organisatorische Standards erhalten und regelmäßig nachweisen.

Seit Mitte der 1990er Jahre wurden Qualitätsmanagementsysteme nach ISO 9001 eingeführt und haben sich seitdem als Standardinstrument für die Steuerung der Qualität aller Prozesse einer Unternehmung etabliert.

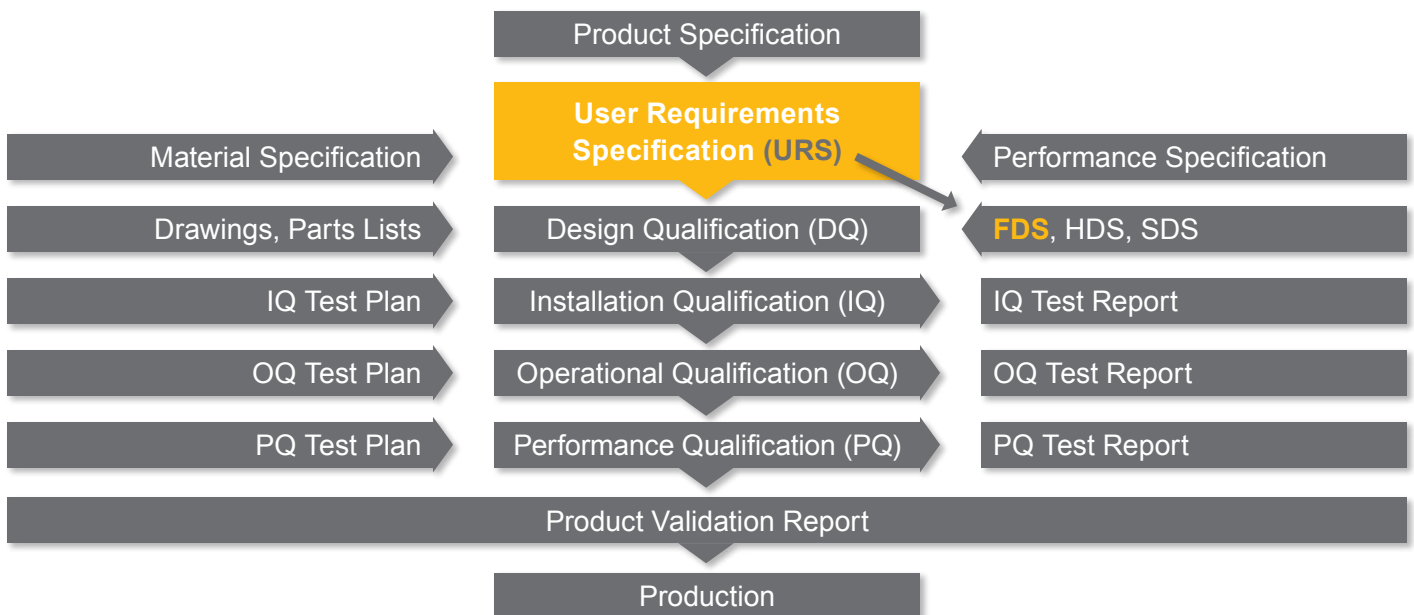
2009 konnte COLLIN Lab & Pilot Solutions den Nachweis erbringen, die Regeln der ISO 9001 umgesetzt zu haben. Seitdem wird in allen Bereichen des Unternehmens danach gehandelt.

Wichtige Instrumente sind:

- Design Reviews, ab einem bestimmten Konstruktionsfortschritt mit dem Kunden
- FMEA (Fehler Möglichkeiten Einfluss Analyse)
- Risikobeurteilungen

Damit verbunden ist ein kontinuierlicher Verbesserungsprozess (KVP), dessen Einhaltung von der Geschäftsführung strengstens überwacht wird.

Good Manufacturing Practice (GMP)



COLLIN Lab & Pilot Solutions hat ein speziell ausgebildetes Team, um den FDA Richtlinien in den Phasen

- Konstruktion
- Produktion und Installation
- Qualifikation und Validierung
- Dokumentation

bei der Erstellung von pharmazeutischen und medizintechnischen Extrusionsanlagen zu folgen. Grundlage dafür ist der abgebildete „Validation Master Plan“ VMP (entnommen /9/).

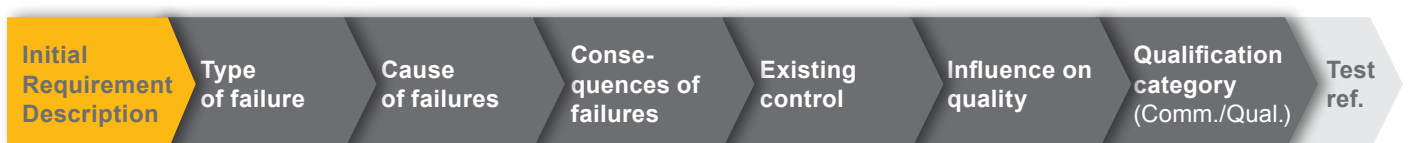
Der VMP beschreibt Vorgehensweise und Verantwortlichkeit bei der Anlagenqualifizierung sowie der

Prozessvalidierung. Des Weiteren sind darin die Zuständigkeiten, die Festlegung des Validierungsumfanges, die Validierungsprioritäten, Dokumentationsinhalte und Archivierung der Genehmigungen sowie Unterschriften beschrieben.

Wichtige Begriffe:

- | | | |
|--|--|--|
| ► URS = User Requirement Specification | ► HDS = Hardware Design Specification | ► IQ = Installation Qualification |
| ► FDS = Functional Design Specification | ► SDS = Software Design Specification | ► OQ = Operation Qualification |
| | ► DQ = Design Qualification / Design Freeze | ► PQ = Product Qualification ■ |

User Requirements Specification (URS)



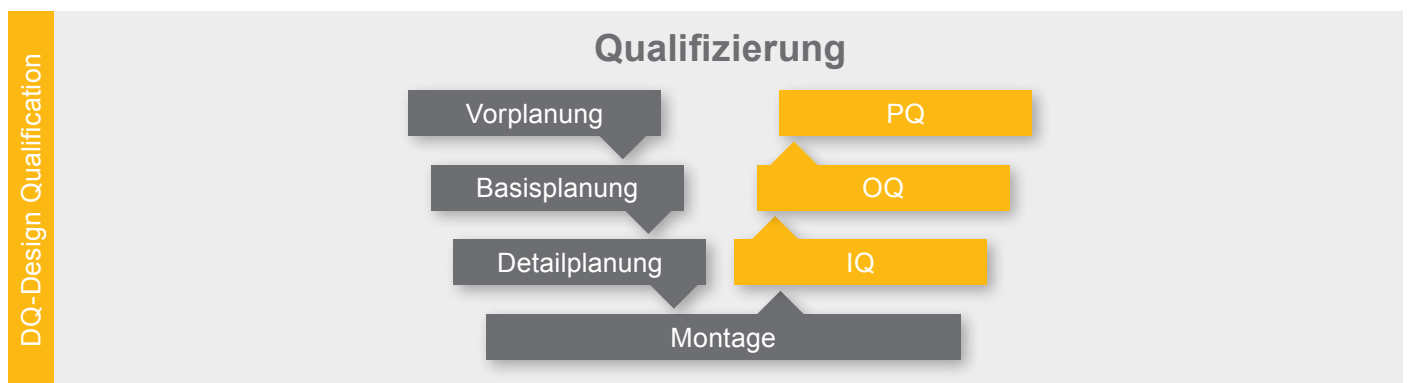
Zentrale Bedeutung hat die URS, sie stellt das Lastenheft dar und beinhaltet Produktspezifikation, Materialspezifikation und Leistungsspezifikation. Einen Ausschnitt wie sie von COLLIN Lab & Pilot Solutions formuliert wird, zeigt die Abbildung.

Design Qualification (DQ)

In die Design Qualifikation fließen die Funktionsspezifikation, die Hardwarespezifikation (elektr.), Softwarespezifikation sowie alle Zeichnungen und Stücklisten.

Nachstehendes Qualifizierungsschema /9/ zeigt die grundsätzliche und generelle Vorgehensweise von Design Qualifizierung bis hin zur Produktqualifizierung. Die Qualifizierung stellt sicher, dass die Anlage und der Prozess in Übereinstimmung mit den Spezifikationen erstellt wurde und die Forderungen des Lastenheftes (URS) dauerhaft erfüllt.

Qualifizierungs- und Validierungsplan müssen vor der Durchführung per Unterschriften nach Festlegung freigegeben werden. ■



Installation Qualification (IQ)

Für den Maschinen- und Anlagenbauer ist die Installationsqualifizierung von großer Bedeutung. Sie ist der dokumentierte Nachweis, dass die Anlage gemäß der Spezifikationen, Lastenhefte und anderen zugrunde gelegten Regelwerken installiert wurde. Sie beinhaltet in der Regel Nachweise über:

- ▶ Lieferantenaudits sowie Werksabnahmen dort
 - ▶ Visuelle Inspektion der Räume, Vergleich mit Zeichnungen, Datenblättern, etc.
 - ▶ Instrumentierung wie spezifiziert
 - ▶ Datenblätter, Materialnachweise, Prüfzertifikate
 - ▶ Betriebs- und Wartungshandbücher
- Diese sind vor Lieferung zu übergeben. ■

Projektdokumentation

Aus dem VMP wird ersichtlich, dass eine umfangreiche und genaue Dokumentation aller Prozessschritte und den erzielten Ergebnissen gefordert ist. Ebenso werden auftretende Abweichungen sowie deren Korrekturen erfasst. COLLIN Lab & Pilot Solutions hat dafür detaillierte Pläne erstellt /9/.

Die wesentlichen Elemente sind:

- ▶ Vollständige Dokumentation der Kundenkommunikation
 - ▶ Beschreibung aller Spezifikationen
 - ▶ Definition des Projektteams
 - ▶ Risikobewertungen
 - ▶ Abnahmebedingungen (FAT, SAT)
 - ▶ Änderungsmanagement
 - ▶ Bedienungsanleitungen
 - ▶ Montageprotokolle
-

COLLIN LAB & PILOT SOLUTIONS GESTALTUNGSRICHTLINIEN NACH GMP



Das Design von unseren Anlagen für den medizinischen Bereich unterliegt strengen internen Regeln. Diese umfassen die Reinraumtauglichkeit (Klasse 7 und 8), leichter Zugang zu den Anlagenkomponenten und zuverlässige Reinigung, Software und Steuerung.

Reinraumtauglichkeit

Die Anforderungen nach DIN ISO EN 14644-1 erfordern eine Minimierung der Erzeugung von Partikeln durch im Reinraum betriebene Anlagen. Hierbei geht es im Wesentlichen um die Vermeidung von Abrieb, Staubbildung, Abgasbildung, etc.

Dies hat weitreichende, zum Teil sehr kostenaufwendige Maßnahmen an den Maschinen zur Folge.

COLLIN Lab & Pilot Solutions realisiert diese durch:

- ▶ Spezialstähle für alle produktführenden Teile
- ▶ Spezialkunststoffe für produktführende Teile
- ▶ Spezielle, zugelassene Schmierstoffe
- ▶ Maschinengestelle aus Edelstahl
- ▶ Edelstahlabdeckungen möglichst komplett geschlossen
- ▶ Wenn zugelassen, werden nicht produktführende Teile mit speziellen Lacken versehen. Auf alle Fälle müssen diese gegenüber den Reinigungsmitteln beständig sein.
- ▶ Ausschließlich wassergekühlte Motoren
- ▶ Flüssigtemperierte Extruder-Zylinder
- ▶ Kabelführungen in Edelstahlausführung und geschlossen
- ▶ Lager komplett geschlossen und mit speziell zugelassenen Dauerschmierungen ausgerüstet
- ▶ Kabel und Schläuche müssen glatte Oberflächen haben

Zugänglichkeit und Reinigung

Anlagen für medizintechnische und pharmazeutische Produktion unterliegen strengen Reinigungsvorschriften. Nicht nur dass spezielle Reinigungsmittel vorgeschrieben sind, sondern die Reinigungszyklen können je nach Produkten recht kurz sein. COLLIN Lab & Pilot Solutions trägt daher dem Wunsch nach einfacher Zugänglichkeit und Reinigung in besonderem Maße Rechnung. Die wichtigsten Maßnahmen sind:

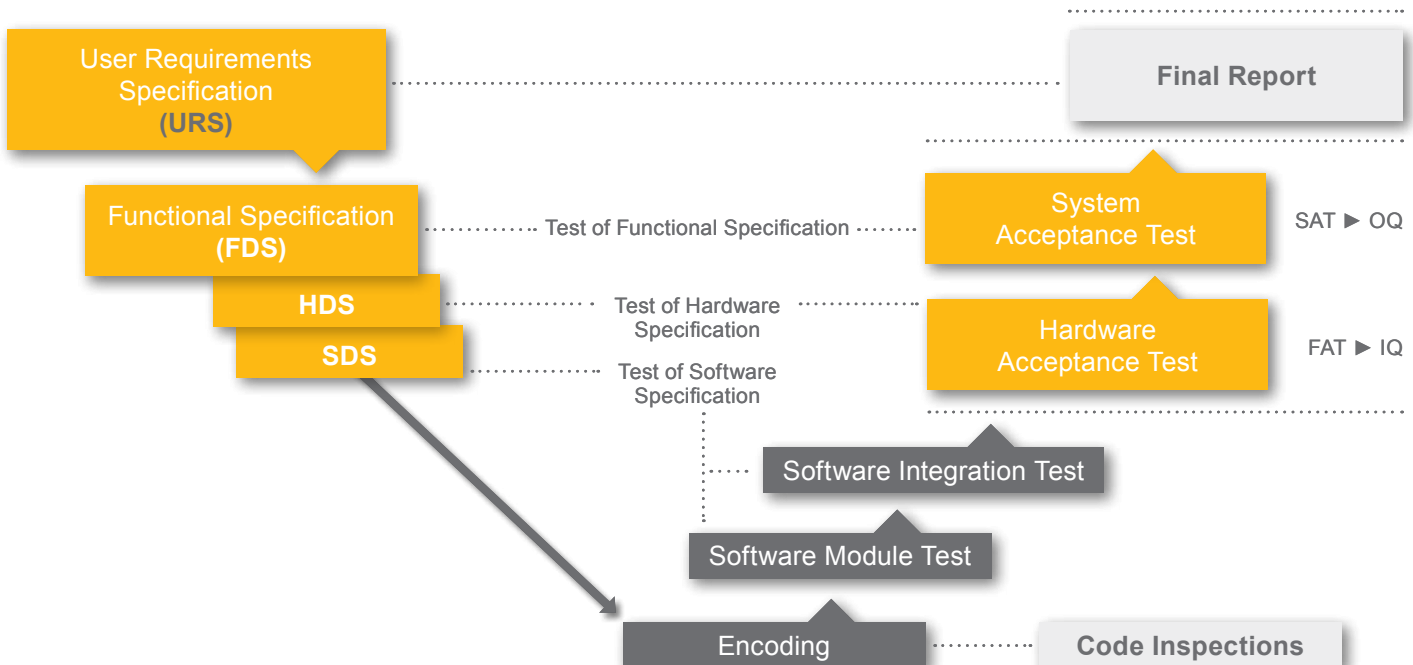
- ▶ Alle äußeren Flächen bestehen aus geschliffenem Edelstahl, alternativ werden spezielle Lackierungen eingesetzt
- ▶ Scharfe Ecken, Nuten und Hinterschnitte sind zu vermeiden
- ▶ Ecken müssen mit mindesten R=6 gerundet sein
- ▶ Oberflächen geformt, dass Reinigungsmittel nicht in die produktführenden Bereiche gelangen können
- ▶ Alle produktführenden Teile müssen schnell und leicht demontiert werden können
- ▶ Reinigungsmittel müssen komplett von den Oberflächen entfernt werden können
- ▶ Maschinenfüße so gestaltet, dass sich kein Schmutz sammeln kann

Das Bild zeigt ein Ausführungsbeispiel. Speziell für die Reinigung der Schnecken von Compoundern steht optional eine motorische Verfahrungs- und Antriebseinheit zur Verfügung, welche einen sehr schnellen Zugang zu den Schnecken erlaubt.



Design-Regeln für Steuerungs-Software nach 21 CFR, Part 11

Auch für die Erstellung der gesamten Rechnerumgebung ist die URS maßgebend. Aus ihr gehen die FDS, HDS und SDS hervor. Nach diesen wird der SW-Code erstellt, gefolgt von einem SW-Modul Test. Deren Integration in das System wird gemäß den Spezifikationen überprüft. Hardware- und System Acceptance Tests werden mit einem Abschlussbericht dokumentiert.



Bei der Programmierung der Software sind eine Reihe von Sicherheitsvorschriften zu gewährleisten, welche sicherstellen, dass kein Datenmissbrauch oder Manipulationen, in welcher Form auch immer, passieren können. Es muss beachtet werden, dass eine saubere, nachvollziehbare Dokumentation durch die Software gegeben ist. »

Die wichtigsten dieser Grundsätze sind:

- ▶ Wirksamer Schutz gegen Systemzugang mit einer Zugangshierarchie und elektronisch codierten Unterschriften
- ▶ Alle Prozessdaten müssen elektronisch und in Papierform gespeichert werden
- ▶ Alle Files müssen gegen Manipulation gesichert sein
- ▶ Hardware, Steuerungssysteme und Prozesse müssen kontrolliert werden, Nutzung von computergenerierten Audits, Verfolgung nach festem zeitlichem Ablauf
- ▶ Zugang zu System-Files und Validierungsdokumentation durch FDA-Inspektoren
- ▶ Schriftliche Richtlinien für die SW- Entwicklung
- ▶ Definition von Ausbildung und Anforderungen an SW-Entwickler
- ▶ Alle Systemänderungen müssen per elektronischer Unterschrift dokumentiert werden

Diesen Abläufen und Grundsätzen untersteht die Maschinen- und Anlagensteuerung der COLLIN Lab & Pilot Solutions. Deren Philosophie beruht auf dem Anspruch, möglichst hohe Flexibilität zu erreichen. Besonders im Versuchsbetrieb ist es oft erforderlich, die Anlagenkonfiguration zu variieren. Das heißt, Anlagenkomponenten, z. B. Extruder sollen schnell und unkompliziert getauscht und/oder entfernt bzw. hinzugefügt werden. Aus diesem Grund sind alle Maschinen mit einer autarken Steuerung ausgerüstet.

Das Bild 13.1 zeigt den Touch Screen der HMI eines Compounders. Die ergonomische Gestaltung der Anzeige der Maschinenparameter erlaubt dem Bediener bestmögliche Übersicht und schnelle Änderung von einzelnen Parametern.

Über Reiter können beispielsweise die aktuellen Temperaturen der Heizzonen, die absolute Abweichung von Soll oder die prozentuale Abweichung abgerufen werden.

Alle zum Compounder gehörenden Komponenten wie Hauptdosierungen, Seitendosierungen sowie Zahnradpumpe sind dargestellt. Sind alle Parameter wie Drehzahlen, Durchsätze (gegebenenfalls gravimetrisch) vorgegeben, kann der Modus Druck-Drehzahlregelung der Maschine vorgegeben werden.

Wenn alle Fahrbedingungen der Anlage festgelegt sind und das Produkt den Vorgaben entspricht, werden alle Extruder und Nachfolgen bei der gegebenen Linien-



13.1



13.2

geschwindigkeit gekoppelt. Das Bild 13.2 zeigt das Beispiel einer 7-Schicht Kalandieranlage. Über Reiter kann der Bediener jede Maschine innerhalb der Linie anwählen und so von jeder Maschine aus die Parameter jeder Komponente eingeben.

Das Konzept gewährleistet höchsten Bedienkomfort und vermeidet Eingabefehler. Diese entstehen leicht, wenn der Bediener für die Eingabe an jeden einzelnen Extruder herantreten muss. Nach der Kopplung kann die Liniengeschwindigkeit sowohl hoch als auch runter in Form von Rampen geregelt werden.

Die übergeordnete Software FECON übernimmt die zentrale Steuerung der Anlage. Diese ermöglicht die Eingabe von „Rezepturen“, was den gesamten Parametersatz, mit dem die Anlage gefahren werden soll, umfasst. Diese werden im System hinterlegt und können jederzeit neu geladen werden. Mit dieser Vorgehensweise wird eine enorme Zeitersparnis erreicht, was die Dokumentation eines Versuches, Versuchswiederholungen und Veränderung von nur einzelnen Anlagenparametern anbetrifft. FECON speichert alle Versuchsdaten ab und bietet umfangreiche Trendanalysen zur Auswertung und graphischen Darstellung der Ergebnisse.

Die Möglichkeit einer Vorheizautomatik erspart wertvolle Versuchs- oder Produktionszeit, da die Linie z. B. über Nacht auf einem niedrigen Temperaturniveau gehalten und ausreichend vor Produktionsstart auf das Sollniveau gebracht wird. Sicherheitsvorkehrungen wie Heizstromüberwachung verhindern unkontrollierte Temperaturveränderungen. Sollte – aus welchen Gründen auch immer – eine Zonentemperatur einen maximalen Wert überschreiten, wird die gesamte Anlage abgeschaltet.

Berechnungsmöglichkeiten der COLLIN Lab & Pilot Solutions

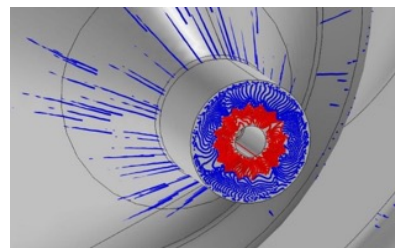
Noch bis vor 10 Jahren war die Auslegung von Fließkanälen in Extrusionswerkzeugen völlig abhängig von dem Fingerspitzengefühl, der Erfahrung und Geduld des Werkzeugmachers. Dieses „Trial and Error“-Vorgehen war meistens sehr zeitaufwendig und kostspielig. Wie aus den oben gezeigten Produktbeispielen hervorgeht, hat man es in der Medizintechnik immer mit sehr kleinen Dimensionen zu tun, welche auch noch sehr eng toleriert sind. Das erfordert genaue Kenntnis der Strömung in einem Werkzeug. Nicht nur, dass Druckverlust und Durchsatz (Liniengeschwindigkeit) miteinander vereinbar sein müssen. Besonders in der Coextrusion müssen Fließgeschwindigkeit und Viskosität beim Aufeinandertreffen der Schichten zueinander passen. Ist dies nicht der Fall, treten Turbulenzen auf, welche eine klare Abgrenzung der Schichten und eine genaue Dicke verhindern. Auch ist es absolut erforderlich, dass die Austrittsgeschwindigkeit des Produktes gleichmäßig über dem Querschnitt verteilt sein muss.

Um diese Schwierigkeiten und eine lange Inbetriebnahme einer Düse zu vermeiden, werden von COLLIN Lab & Pilot Solutions die Möglichkeiten der FEM (Finite Elemente Methode) benutzt. Ein erfahrenes Team führt Fließkanalauslegungen für alle Werkzeugtypen und Abkühlrechnungen für Kühlbäder oder auf Kühlwalzen durch. Damit können im Vorfeld schon Optimierungen erreicht werden. Aufgrund mittlerweile jahrelanger Erfahrung ist die Genauigkeit der theoretischen Aussagen enorm gestiegen und sehr zuverlässig. Dies mögen die zwei Beispiele im Folgenden zeigen.

Nicht nur die verfahrenstechnische und mechanische Dimensionierung aller Düsen wird von COLLIN Lab & Pilot Solutions im eigenen Hause durchgeführt. Die Fertigung der Werkzeuge findet bei dem Tochterunternehmen COMELT auf modernsten Bearbeitungszentren in klimatisierten Räumen statt.

Aufgabenstellung 1 war ein zweischichtiger Schlauch mit Außendurchmesser 1,5mm und Innendurchmesser 350µm. Die innere Schicht sollte nach außen hin eine sternförmige Ausprägung haben. Der geforderte Gesamtdurchsatz lag bei ca. 9kg/h.

Das Bild 14.1 zeigt das Berechnungsergebnis am Austritt der Düse nach mehreren Optimierungsschritten. Man erkennt deutlich, dass die Sterngeometrie sehr sauber ausgebildet sein sollte. Daneben befindet sich ein Mikrotomtschnitt 14.2 des extrudierten Profils, gefahren ohne zusätzliche Nacharbeit an der Fließgeometrie.



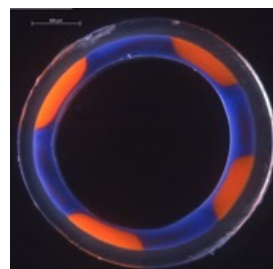
14.1



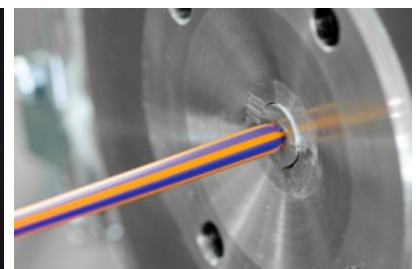
14.2

In vielen Fällen ist es notwendig, dass der Mediziner den Weg eines Schlauches im Körper am Röntgenbildschirm verfolgen kann. Hierfür werden Schläuche mit Streifen ausgerüstet, welche im Polymer ein Röntgenkontrastmittel beinhalten. Die Anzahl variiert von einem Streifen bis zu vier. COLLIN Lab & Pilot Solutions hat die Fließgeometrie für einen Schlauch (Durchmesser 2mm) mit vier Streifen (Breite 100µm) rechnerisch optimiert und das nachfolgende Ergebnis im Bild 14.3 erreicht. Das Bild 14.4 zeigt den Schlauch am Austritt der Düse.

Austauschbare Mundstück- und Dorngeometrien machen es möglich, die Düse für Blasfolien mit in Längsrichtung verlaufenden, eingefärbten Streifen zu erzeugen. Die Streifen können z. B. weiß eingefärbt sein, um eine bessere Lesbarkeit auf der Verpackung zu erhalten, bei genügend großen transparenten Sektionen, um den Inhalt visuell zu beurteilen.



14.3



14.4



MASCHINEN- & ANLAGENTECHNIK FÜR MEDIZINTECHNISCHE UND PHARMAZEUTISCHE ANWENDUNGEN



15.1

Das breit aufgestellte Know-how der COLLIN Lab & Pilot Solutions in der Handhabung des umfangreichen Regelwerkes für Konstruktion und Bau findet seinen Niederschlag in der Ausführung von Linien für fast das gesamte Spektrum extrudierter Produkte. Die Beispiele weiter unten vermitteln einen Eindruck vom Produktportfolio des Unternehmens.

Einschneckenextruder

Auch die Extruder für medizintechnische Anwendungen zeichnen sich durch ihre Kompaktheit und flexiblen Einsatz aus. Angeboten wird die Baureihe mit den Typen E12P, E16P, E20P, E25P, E30P, E45P und E60P. Damit wird jeder gewünschte Leistungsbereich sowohl für Entwicklung als auch für Produktion abgedeckt. Die Maschinen gehorchen den Regeln der FDA 21 CFR, ISPE, ISO 13485, Din EN 10204/3.1B, cGMP/GMP. Sie bieten eine äußerst kompakte Bauweise und unterliegen den Hygienevorschriften.

Es stehen verschiedene Antriebskonzepte (AC Induktionsmotor, High Torque Motor) zur Verfügung. Je nach Ausführung sind damit Drehzahlen bis 450min⁻¹ möglich. Die Drehzahlgenauigkeit beträgt bei Induktionsmotoren $\pm 0,5\%$ und Torquemotoren $\pm 0,25\%$. Damit sind sehr niedrige Durchsatzschwankungen auch im unteren Drehzahlbereich garantiert. Kombiniert mit entsprechend ausgeführten Zahnradpumpen lässt sich auch für kleinste Abmessungen des Extrudates der richtige Durchsatz mit höchster Genauigkeit fahren.

Die Extruder sind geeignet für alle Materialien, die in diesem Bereich eingesetzt werden. Auf die jeweilige Anwendung ausgelegte Schneckengeometrien sind erhältlich. Die Maschinen sind für bis 415bar Gegendruck ausgelegt. Bei Überschreitung des Wertes wird die Maschine per Software abgeschaltet. Sollte diese Art der Abschaltung versagen, gibt es entsprechend der Normvorgaben eine sichere Hardwareabschaltung bei 560bar.

Die Abbildung 15.1 zeigt die cGMP Maschine, welche vollständig aus Edelstahl gebaut wird. Eine Variante sind Extruder, bei welchem die produktberührenden Teile Edelstahl, während alle anderen Abdeckungen und Maschinenrahmen lackiert sind. Es handelt sich um Speziallacke, welche den Reinigungsprozeduren dauerhaft widerstehen. ■



<https://www.collin-solutions.com/produkt/compounder-medicalline/>



16.1

Compounder

Die Compounder von COLLIN Lab & Pilot Solutions unterliegen den gleichen Konstruktionsrichtlinien wie die Einschneckenextruder. Ihre hohe Flexibilität lässt sie als Aufbereitungs- und Mischextruder in Granulieranlagen ebenso arbeiten wie als Direktextruder integriert in Linien für die Endproduktherstellung. Der Einsatz als Direktextruder in Kombination mit einem Formkalander ergibt eine äußerst wirtschaftliche Produktion bei der kontinuierlichen Tablettenherstellung. Die Baureihe besteht aus ZK12P, ZK25P und ZK35P. Die kompakte Bauweise erlaubt sehr kurze Produktwechselzeiten sowie schnelles und einfaches Reinigen, sodass alle Hygienevorschriften erfüllt werden.

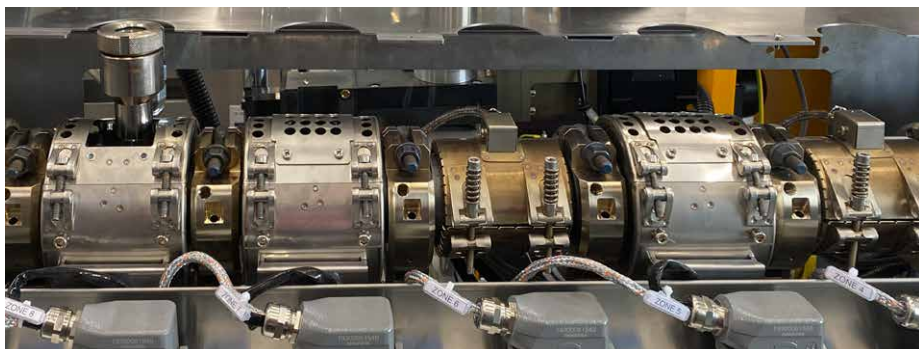
Die Compounder der Medical Line Serie (ZK25P, ZK35P) – Bild 16.1 – überzeugen durch ihre hohe Drehmomentdichte, welche die Verarbeitung aller hochviskosen und hochgefüllten Polymere erlaubt. Die Maschinen arbeiten mit maximalen Drehzahlen von 1200min⁻¹.

In Abhängigkeit der Mischauflage (Anzahl Polymere, Additive, etc.) sind Verfahrenslängen von 36D bis 60D möglich. Der modulare Aufbau der Schnecken ermöglicht eine optimale Konfiguration der Verfahrensabschnitte bezüglich Dosierung von Additiven und Füllstoffen, Mischzonen und Förderzonen.

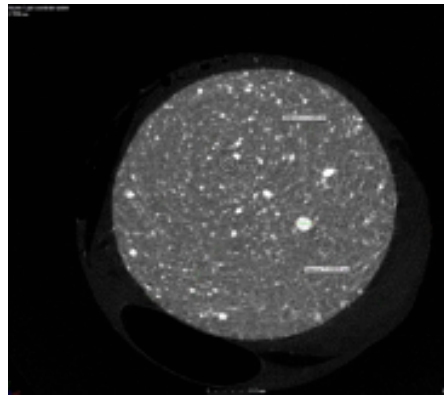
Abgebildet ist ein ZK25. Die leichte

Zugänglichkeit aller Oberflächen ist deutlich ersichtlich. Der Antrieb ist vollständig gekapselt. Der unter der Verfahrenseinheit angeordnete Schaltschrank ist hermetisch dicht, so dass sich im Inneren keine schädlichen oder gar giftigen Substanzen anlagern können. Dieser Umstand dient der Sicherheit des Wartungspersonals.

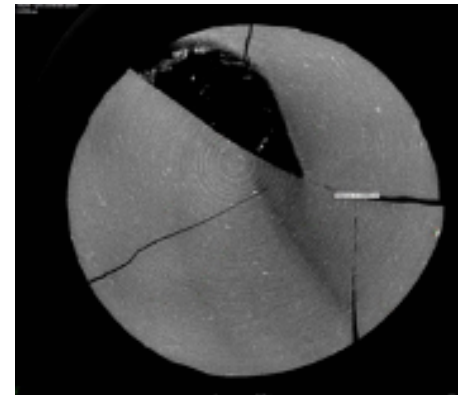
Bemerkenswert ist auch die vollständige Entkopplung der gravimetrischen Dosiergeräte vom Rest der Maschine. Damit ist sichergestellt, dass selbst kleinste Vibrationen keinen Einfluss auf die Fördergenauigkeit haben. Besonders bei kleinen Durchsätzen ist dies ein gewichtiger Gesichtspunkt.



16.2



17.1



17.2

Die Zylinder sind aus 6L/D langen Elementen zusammengesetzt. Das Bild 16.2 zeigt ein Ausführungsbeispiel eines ZK25P. Die Zylinderelemente werden mit beheizten Klappflanschen verbunden. Dadurch können sie einfach und schnell an unterschiedlichen Positionen, etwa wenn die Schneckenkonfiguration geändert wurde, angeordnet werden. Sie sind – thermisch getrennt – auf einer Schiene angeordnet, sodass der Zylinder als Ganzes, entweder manuell oder motorisch, aus der Verfahrenseinheit herausgezogen werden kann. Ein schnelles Reinigen der Schnecken wird damit ermöglicht.

Aus wirtschaftlichen Erwägungen werden in der Entwicklung in der Pharmazie möglichst kleine Versuchsmengen angestrebt. Kommen hier doch sehr schnell einige Tausend Euro pro Kilogramm zusammen. Der Wunsch nach Batch-Gewichten von ca. 50g bis 100g ist daher sehr groß. Neben aussagefähigen Mischergebnissen erwartet man von einer Versuchsmaschine schnelle Produktwechsel, schnelles Reinigen und leichte, sichere Handhabung durch das Versuchspersonal. Da in der Grundlagenforschung sehr große Zahlen an Versuchen durchgeführt werden müssen, sind diese Wünsche nur zu verständlich.

Der Doppelschneckenextruder ZK12P ist in 24D oder 36D Länge lieferbar.

Die Schnecken sind modular aufgebaut und können mit allen gängigen Förder-, Knet- und Mischelementen bestückt werden. Die Zylinderelemente sind 12D lang. Zur Verfügung stehen geschlossene Elemente, Entgasungselemente und Seitendosierelemente. Eine exakte Temperaturregelung erlaubt einen Arbeitsbereich bis maximal 300°C. Die maximale Drehzahl beträgt 500min⁻¹.

Die Maschine ist mit einer Touch Screen-Steuerung ausgerüstet. Die bewährte Auswertesoftware FECON stellt sicher, dass alle Prozessparameter aufgezeichnet werden und für eine einfache Auswertung zur Verfügung stehen.

Besonderes Augenmerk bei der Entwicklung der Maschine galt einem schnellen und leichten Reinigen. Mit wenigen Handgriffen kann die gesamte Verfahrenseinheit komplett zerlegt werden.

Im Rahmen einer Semesterarbeit an dem Lehrstuhl für Medizintechnik der TU München und Unterstützung der EVONIK wurde die Maschine erprobt [10]. Hierbei wurde Poly (L-D, L)-Lactid mit Hydroxylapatit gemischt.

Das Batchgewicht pro Versuchspunkt betrug 100g. Es wurden Durchsätze von 250g/h bis 710g/h erzielt. Der Zeitaufwand pro Versuchspunkt lag bei ca. 10min bis 20min. Wobei die eigentliche Probenfertigung ca. 5min brauchte. Als eine wichtige Kenngröße für die Mischwirkung einer Doppelschnecke gilt die über die Schnecke in das Material eingebrachte spezifische Energie. Diese bildet auch die Grundlage für ein Scale-up des Prozesses auf größere Maschinen. Aus diesem Grund werden auch die Mikro-Compounder mit der Erfassung der spezifischen Energie ausgestattet.

In [10] wurde der direkte Vergleich der spezifischen Energie zur Mischgüte durchgeführt.

Die Fotos 17.1, 17.2 zeigen beeindruckend, dass dieser Mikro-Compounder ebenfalls eindeutig den Zusammenhang zwischen spezifischer Energie und Mischgüte erfüllt. Damit ist der Grundstein für ein Scale-up auf größere Maschinen gelegt. ■

KOMPLETTLÖSUNGEN FÜR ENTWICKLUNG UND PRODUKTION

COLLIN Lab & Pilot Solutions ist von Anfang an kein reiner Maschinenbauer, sondern sehr stark verfahrenstechnisch geprägt. Das beweist auch das großzügig ausgestattete Technikum, welches nach Fertigstellung des Neubaus des Firmengebäudes einen sehr großen Raum einnimmt. Dieser Umstand und das verfahrenstechnisch sehr gut geschulte und erfahrene Personal betreuen umfangreiche Kundenversuche und finden so mit diesen zusammen Komplettlösungen. Regelmäßige Schulungen sorgen dafür, dass die Mannschaft immer auf dem neuesten Kenntnisstand ist. Das Technikum

wird nicht nur genutzt, um im Rahmen von Verkaufsprojekten Untersuchungen durchzuführen. Vielmehr ist es für jeden Interessierten für Versuche offen. Darüber hinaus werden selbstverständlich alle Neuentwicklungen der COLLIN Lab & Pilot Solutions hier sorgfältig getestet und so zur Marktreife gebracht. Aus dieser Firmenphilosophie hat sich im Laufe der Jahre ein tiefes Verständnis für die Endanwendung der auf ihren Anlagen erzeugten Produkte und damit auch für die Notwendigkeit der anspruchsvollen Spezifikationen entwickelt. ■



18.1

Granulieranlagen

Als Nachfolge des Compounders werden in der Regel Kühlbänder eingesetzt, da die Anwendung von Wasserbädern im Allgemeinen wegen Kontaminationsgefahr nur eingeschränkt möglich ist. Eine typische Linienkonfiguration ist in der Abbildung 18.1 zu sehen.

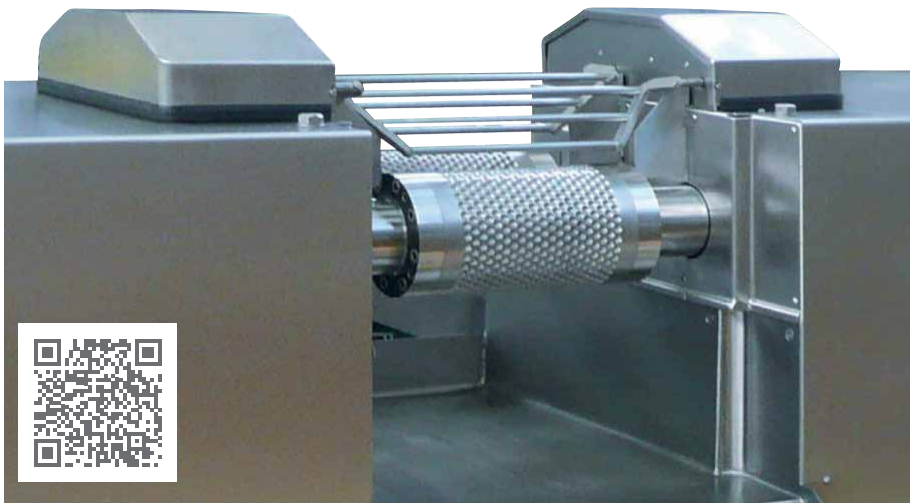
Das Kühlband wird in der GMP-Ausführung aus Edelstahl gefertigt. Die Umlenkrollen sind wassergekühlt, so dass eine ständige Wärmeabfuhr aus dem Band erfolgt. Die geregelte Kühlbandgeschwindigkeit in Relation zur Düsenaustrittsgeschwindigkeit bestimmt den Strangdurchmesser. Die Drehzahl der rotierenden Schneidmesser im Granulator legt die Granulatlänge fest, so dass jede gewünschte Abmessung eingestellt werden kann.

Das Bild 18.2 gibt eine zweite Variante wieder. Sie ist ausgestattet mit zwei zusätzlich von oben wirkenden Luftduschen. Hiermit erzielt man eine höhere Kühlleistung. Es ist aber zu beachten, wenn Reinraumbedingungen gelten, dass erhöhter Aufwand bezüglich Luftfilterung und Luftführung anfallen kann. Es ist also eine wirtschaftliche Betrachtung wert, welche Variante zu bevorzugen ist. ■



18.2

Kontinuierliches Tablettieren



<https://www.collin-solutions.com/produkt/kalander-walzwerke/>

19.1

API, Trägerwerkstoffe und sonstige Zuschlagstoffe gemäß Rezeptur werden dem Compounder zugeführt und in diesem kontinuierlich und schonend gemischt. Die fertige Tablettenmischung wird über eine Breitschlitzdüse direkt in den Walzenspalt eines sogenannten Formkalenders (siehe Bild 19.1) ausgetragen. Im Spalt entsteht ein Band, welches die fertige Tablettengeometrie trägt.

Das Band wird auf einem Kühlband abgelegt und einer „Mühle“ zugeführt, wo die fertigen Tabletten herausgebrochen werden. Die Maschinengröße bestimmt sich aus Walzendurchmesser und Arbeitsbreite. Im Programm sind Ø 202x400mm, Ø 202x200mm, Ø 110x200mm, Ø 120x60mm, Ø 60x20mm. Die drei letztgenannten Größen sind für Pilotproduktionen und Forschungszwecke gedacht.

Der Formkalender basiert auf dem hochpräzisen Messwalzwerk der COLLIN Lab & Pilot Solutions. Er trägt alle Merkmale dieser Maschine:

- ▶ Spaltkräfte bis 10t
- ▶ Automatische Spalteinstellung und -regelung
- ▶ Spaltkraft- und Drehmomentmes-

- sung, optional auch geregelt
- ▶ Präzise Antriebe, hohe Rundlaufgenauigkeit und enge Spalttoleranzen gewährleisten genaue und gleichbleibende Tablettengeometrie
- ▶ Eine Touch Screen-Steuerung erfasst und dokumentiert alle Prozessparameter
- ▶ Feineinstellung für eine genaue Fluchtung beider Walzen
- ▶ Die Walzen sind flüssigkeitstemperiert

Besonders sind die Kalanderwalzen. Jede trägt eine halbe Kavität der Tablettenform, so dass im Spalt die ganze Tablette ausgeformt wird. Zum schnellen Produktwechsel gehört auch der konstruktive Aufbau. Die Formzylinder sind jeweils zwischen den einzeln gelagerten Walzenstummeln verschraubt. Zum Ein- bzw. Ausbau werden die Walzen in eine leicht zugängliche Position motorisch verfahren. Die Verschraubungen können dann leicht und schnell gelöst bzw. fixiert werden. Der Formkalender beinhaltet alle vorgeschriebenen Sicherheitseinrichtungen.

Im Gegensatz zu den Produktionskalandern (Ø202) sind die Walzen

der kleineren Größen einseitig gelagert, was den Geometriewechsel im Forschungsbetrieb erheblich beschleunigt. Das ist deshalb von großer Bedeutung, weil die Abgabe eines Wirkstoffes unter anderem auch stark von der Tablettenform abhängt.

Die beiden Abbildungen 19.2, 19.3 vermitteln einen Eindruck dieser kompakten, flexiblen Maschine. Alle Gehäuse sind aus Sicherheitsgründen hermetisch abgedichtet.



19.2



19.3

Die Leistungsdaten sind:

- ▶ Walzendurchmesser 120mm
- ▶ Schnell austauschbare Kavitätenhülsen
- ▶ Direkt gekühlte Kavitätenhülsen
- ▶ Drehzahlbereich 0,3min-1 bis 13min-1
- ▶ Hydraulische Spaltschnellschließung
- ▶ Mechanische Feineinstellung Spalt 0,08mm bis 3mm
- ▶ Automatische Spaltmessung
- ▶ Maximale Spaltkraft 6500N
- ▶ Manuelle Höhenverstellung der Verfahrenseinheit 150mm
- ▶ Hydraulische Schnellöffnung des Spaltes auf 30mm »

- Maschine komplett abgedichtet nach IP64
- Touch Screen-Steuerung
- Der Kleinste der Baureihe wird sinnvollerweise zusammen mit einem ZK12 Bild 20.1 betrieben.

Die Walzen des Kalanders sind mit hochpräzisen Hülzen ausgerüstet, welche die Kavitäten für die Tabletten tragen. Diese Hülzen sind mit

wenigen Handgriffen auswechselbar. Auf diese Weise ist ein schnelles Reinigen gewährleistet und es können unterschiedlichste Tablettenformen in einer sehr frühen Entwicklungsphase ausgetestet werden. Hinzu kommt, dass diese Kombination mit kleinsten Mischungsansätzen schnell aussagefähige Ergebnisse bei Grundlagenuntersuchungen liefert.



20.1



<https://www.collin-solutions.com/produkt/stranganlagen/>



20.2

Stranganlagen für API-tragende Implantate

Die Stranglinien sind ausgelegt für Außendurchmesser bis 6mm und Coextrusion von bis zu 5 Schichten.

Auch für diese Anlagen gelten die Grundsätze:

- Kompaktes Design für minimalen Platzbedarf
- Schnelle Demontage und Montage der Komponenten für schnelles sowie sicheres Reinigen
- Minimale Verweilzeiten für schnelle Produktwechsel
- Leichte und sichere Handhabung durch das Bedienungspersonal

Im Bild 20.2 ist eine Produktionsanlage zu sehen. Die Extruder fördern die Materialien in eine speziell für diese Anwendungen berechnete Mehrschichtdüse, deren Wendelverteiler konstante Austrittsgeschwindigkeiten der Schichten über dem Querschnitt garantieren. Wegen der Fördergenauigkeit folgen auf die Extruder Zahnradpumpen. Für die API-beladenen Schichten ist es zweckmäßig, Compounder als Direktextruder einzusetzen. Aus wirtschaftlicher und technischer Sicht ist das wichtig, weil besonders bei thermisch empfindlichen Materialien

ein zusätzlicher Aufheizschritt eingespart wird.

Der Strang wird senkrecht in das Kühlbad geführt, am tiefsten Punkt umgelenkt und oben wieder herausgeführt. Vor dem Abzug werden Ovalität und Durchmesser per Laser in zwei 90° versetzten Achsen gemessen. Die Durchmesser-Messung dient der Abzugsgeschwindigkeitsregelung. Am Ende wird der Strang auf die gewünschte Länge geschnitten und abgelegt.

Das Kühlbad ist im unteren Drittel drehbar gelagert, sodass es für Reinigungszwecke mit wenigen Handgriffen seitlich aus der Linie herausgeschwenkt werden kann. Über einen Wärmetauscher und Wasservorlagebehälter sorgt ein ständiger Wasseraustausch für die notwendige Wärmeabfuhr. Die Wasserzufuhr ist so geregelt, dass keine Wellenbildung am Badeintritt auftritt und die Wassertemperatur konstant gehalten wird. Die komplette Verrohrung ist in Edelstahl ausgeführt. Liniengeschwindigkeiten bis 8m/min sind erreichbar. »

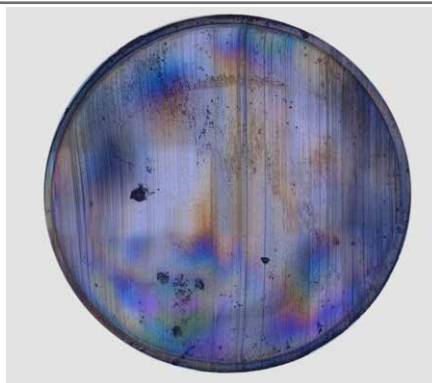
Für die Produktentwicklung sowie Pilotproduktionen für vorklinische Studien und Produktzulassungsverfahren wurde die im Bild 21.1 zu sehende Entwicklungsanlage gebaut.

Sie unterscheidet sich von der Produktionsanlage im Wesentlichen durch das kleinere Kühlbad, liefert aber mit bis zu 5m/min Stränge in Produktionsqualität.

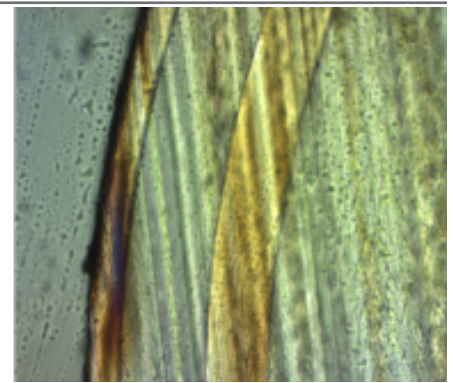
Welche Strangqualitäten mit der Technologie der COLLIN Lab & Pilot Solutions erreicht wird, verdeutlichen eindrucksvoll die drei Mikrotomschnitte 21.2, 3 ■



21.1



21.2



21.3

Schlauch- und Profilanlagen

Diese Linien (Bild 21.4) sind geeignet, das gesamte weiter oben gezeigte Spektrum an Schläuchen mit Liniengeschwindigkeiten bis zu 100m/min zu produzieren. In der Regel sind sie für 3-Schicht Coextrusion aufgebaut. Optional sind aber auch fünf und mehr Schichten denkbar.

Weitere Merkmale sind:

- ▶ Durchmesserbereich außen 0,5mm bis 4mm
- ▶ Ovalität <100µm garantiert, <50µm erreichbar
- ▶ Automatische Oberflächeninspektion
- ▶ Automatisches Sortieren von Gut- und Schlechtproduktion
- ▶ Mit geregelter Vakuum und Stützluft bis 5 Lumen
- ▶ In den meisten Fällen wird kein Stützdraht benötigt ■



<https://www.collin-solutions.com/produkt/schlauchanlagen/>



21.4

Flachfolienanlagen



22.1

Aus der Vielzahl der Anlagen von COLLIN Lab & Pilot Solutions für die Herstellung von Flachfolien sei hier beispielhaft eine Castanlage für die Herstellung von Wundauflagen herausgegriffen. Die Chill Roll (CR) besteht aus zwei Walzen mit Durchmesser 250mm und einer Arbeitsbreite von 400mm (weitere Dimensionen auf Anfrage). Die Walzen sind in 45° angeordnet. Die Düse beschickt die erste Walze senkrecht von oben. Die Linie ist maschinenbaulich für 50m/min ausgelegt. Da in diesem Fall ein zum Kleben neigendes TPU verarbeitet wird, sind die Walzen und alle Führungsrollen in der Rollenbahn antihafbeschichtet. Der Dickenbereich der Folien geht bis 650µm. Die Werkstoffauswahl der produktberührenden Bauteile ist GMP konform. Einen Überblick über die Gesamtanlage zeigt die Abbildung 22.1.

Um die engen Dickentoleranzen innerhalb kürzester Zeit nach dem Anfahren zu erreichen und während der

Produktion stabil zu halten, wird ein kapazitives Dickenmesssystem mit einer sogenannten Automatikdüse kombiniert, welche im Detailbild 22.2 gezeigt wird.

Der Dickenmessung über der Breite wird an entsprechender Stelle der Düse ein Thermobolzen zugeordnet. Je nach Abweichung vom Sollwert wird der jeweilige Bolzen geheizt (Düsenspalt wird verringert). Das System erreicht in kürzester Zeit den Toleranzbereich. Es ist unabhängig von den Fähigkeiten des jeweiligen Bedieners. Zudem erfordert die manuelle Einstellung einer Breitschlitzdüse sehr viel Erfahrung und Zeitaufwand.

Die Folie wird in einem Doppelstellenwickler gewickelt. Dadurch können Wickelwechsel bei Produktionsgeschwindigkeit manuell gemacht werden. Optional sind Prägwalzen möglich, um gezielt die Oberflächenstruktur der Folie zu beeinflussen.



22.2

Verstrecken von Flachfolien

Es ist seit Langem bekannt, dass das Verstrecken von Kunststoffen deren Eigenschaftsbild wesentlich beeinflusst. Hierzu zählen zum Beispiel Festigkeit, Chemikalienbeständigkeit, Optik, Haptik und Atmungsaktivität. Ein häufig angewendetes Reckverfahren ist das mono-axiale Recken in Fertigungsrichtung (MDO). Es liegt auf der Hand, dass hierbei vorzugsweise eine uniaxiale Ausbildung der Folieneigenschaften entsteht. Um das zu vermeiden, wird die Folie biaxial verstreckt, d.h. in Maschinenrichtung und quer dazu. Kontinuierliche Anlagen für diesen Prozess benötigen extrem komplexe sowie aufwendige Antriebs- und Haltesysteme für die Folie und sind deshalb enorm teuer. Eine wirtschaftliche Alternative für Entwicklung und Produktion von Kleinserien bietet der diskontinuierliche Reckrahmen der

COLLIN Lab & Pilot Solutions. Die Abbildung 22.3 zeigt die nach ISO13485 gebaute Maschine mit geöffneter Abdeckung, sodass der eigentliche Kern – der Reckrahmen – sichtbar wird. »



22.3

In diesen wird die Folie manuell vom Bediener eingelegt. Im Hintergrund in der Maschine erkennt man das Infrarotfeld für die Beheizung der Folie auf Recktemperatur. Die Temperaturmessung geschieht mittels Infrarotsensor, welcher im Heizfeld so angeordnet ist, dass er auf die Folienoberfläche schaut und damit den Istwert für die Temperaturregelung liefert.

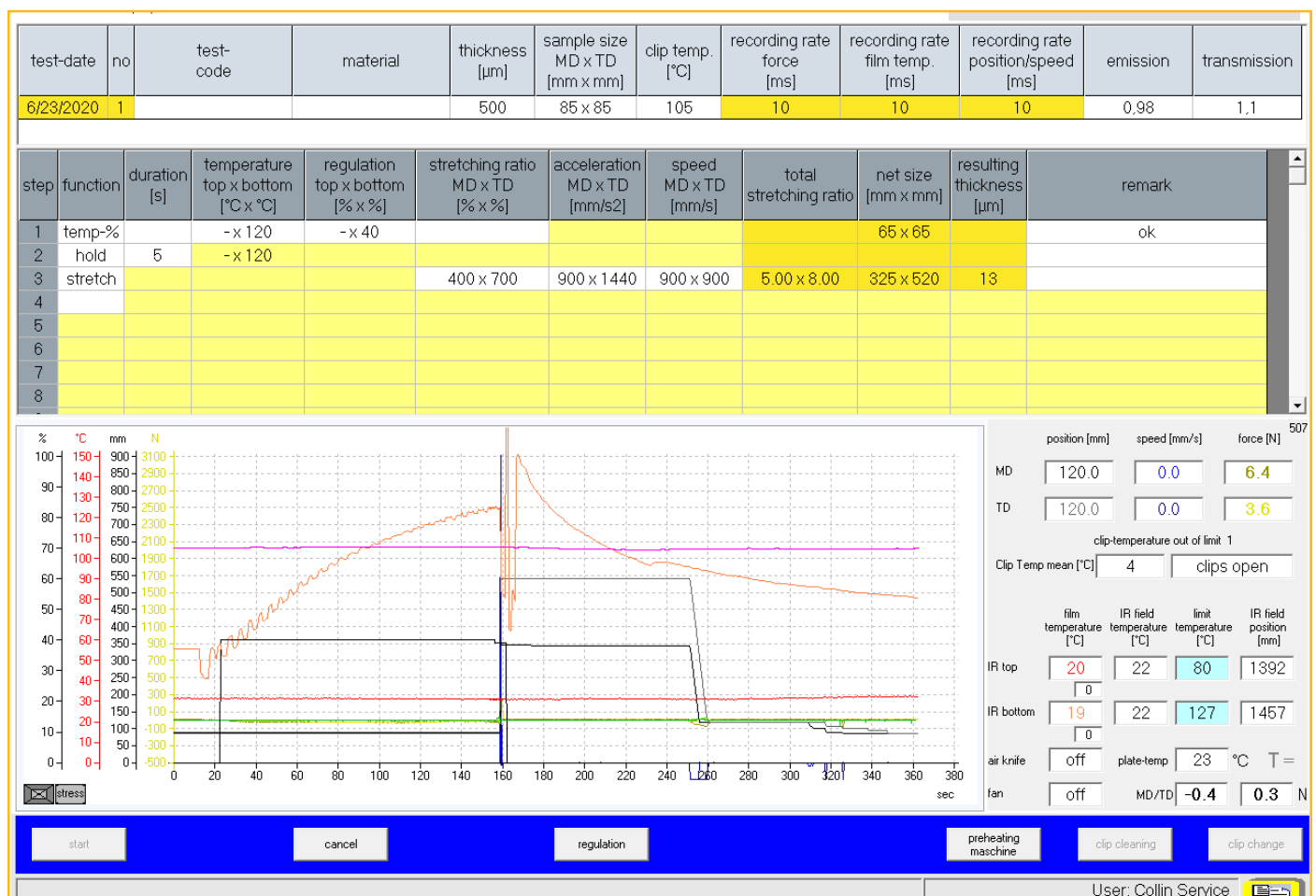
Die Reckanlage beinhaltet folgende Hauptmerkmale:

- ▶ Erhöhte Greifkräfte in den Kluppen (800N/Kluppe) für das Recken dicker Folien
- ▶ Folienbeheizung mittels Infrarotstrahlung, um schnelle Temperaturwechsel zu erreichen
- ▶ Individuell beheizte Greiferflächen in den Kluppen, um eine bessere thermische Homogenität im Randbereich der Folie zu erhalten. Damit erhält man minimale Verluste an Folie in den Randbereichen.
- ▶ Selbsterklärende, ergonomisch gestaltete Maschinensteuerung zur schnellen Einarbeitung des Bedienpersonals
- ▶ Frei programmierbarer Versuchsablauf mit bis zu 32 nacheinander automatisch ablaufender Prozessschritte
- ▶ Vollständige Dokumentation aller Versuchsparameter mit leicht zu bedienender Auswertesoftware

Der komplette Reckprozess wird vom Bediener in der Ablaufsteuerung einmalig eingegeben. Nach dem Schließen der Abdeckung und dem Startbefehl läuft der gesamte Reckprozess automatisch ab. Das folgende Bild zeigt das Hauptmenü nach Abschluss eines Versuches. Das Diagramm beinhaltet für eine schnelle Übersicht die Trendkurven für:

- ▶ Folientemperaturen Ober- und Unterseite, hellrot und dunkelrot
- ▶ Gemittelte Kluppentemperatur, lila
- ▶ Reckkräfte in TD- und MD-Richtung, hellgelb und dunkelgelb
- ▶ Verfahrweg des Reckwerkes, schwarz
- ▶ Kräfte für die mechanische Absicherung der Maschine, grün

Alle administrativen Angaben sowie alle Prozessparameter werden in einem im Hintergrund ablaufenden Excel-Programm vollständig für jede einzelne Reckung abgespeichert und stehen somit für eine umfassende Dokumentation sowie Auswertung zur Verfügung. ■



24.1



Blasfolien für die Verpackung medizinischer Flüssigkeiten

Eine essenzielle Forderung für derartige Verpackungen ist die absolute Transparenz, sodass das medizinische Personal unmittelbar vor Beginn einer Infusion den Inhalt auf irgendwelche Auffälligkeiten visuell überprüfen kann. Weiterhin müssen eine gewisse Elastizität, hohe Durchstoßfestigkeit und Reißfestigkeit gegeben sein. Etwa um zu verhindern, dass der gefüllte Beutel z. B. beim versehentlichen Fallen auf den Boden aufplatzt. Eine gewisse Schweißnahtfestigkeit ist dafür ebenfalls notwendig.

Ursprünglich waren bestimmte PVC-Typen der Werkstoff der Wahl. Aber die seit Jahren anhaltende Diskussion um die Schädlichkeit von Weichmachern führte zur Entwicklung von Alternativen besonders in Europa. Diese sind coextrudierte Folien, deren Außenschichten teilkristalline Polymere (z. B. PP) und eine innere Schicht aus elastomeren Materialien beinhalten. Neben dem Standard 3-Schicht Aufbau können auch deutlich mehr Schichten mit unterschiedlichsten Materialkombinationen realisiert werden.

Allerdings haben teilkristalline Kunststoffe den Nachteil, dass die Ausbildung von kristallinen Segmenten die Transparenz stark reduziert. Die Kristallinität hängt im Wesentlichen von der Abkühlgeschwindigkeit ab (je schneller umso amorpher umso transparenter). Standard Blasfolienanlagen mit Luftkühlung erreichen das schockartige Abkühlen (Quenching) nicht. Hierfür ist eine intensive Wasserkühlung erforderlich. Daraus ergibt sich das Anlagenkonzept. Die aufgeblasene Folie wird senkrecht nach unten in einen wassergekühlten Ring gefördert und dort schlagartig gekühlt.

Eine kompakte Quenching Linie von COLLIN Lab & Pilot Solutions zeigt die erste Abbildung 24.1 Mit dieser Anlage kann bei geringstem Platzbedarf ein Durchsatz von bis zu 30kg/h gefahren werden.

Leistungen bis 100kg/h können auf der zweiten Anlage Bild 24.2 produziert werden. Diese ist vorbereitet für eine Erweiterung auf 5-Schicht Coextrusion.

<https://www.collin-solutions.com/produkte/product-type/blasfolienanlagen/>



24.2




 25.1

VLIESE IN DER MEDIZINTECHNIK

Vliese werden in vielfältigen Ausführungen für die verschiedensten Filteraufgaben gebraucht. Hierzu zählen Partikelabscheidung aus der Luft, Blutfilterung, Atemschutzmasken etc. Es müssen Partikelgrößen $\geq 5\mu\text{m}$ zuverlässig mechanisch abgesondert werden. Um die Durchlässigkeit von Viren und Bakterien zu verhindern, werden die Vliesstoffe elektrostatisch aufgeladen.

Als Herstellverfahren ist der sogenannte Melt Blown-Prozess seit langem etabliert. Die im Extruder erzeugte Schmelze wird in einem speziellen Werkzeug in sehr feinen Bohrungen in Stränge mit Durchmessern zwischen $250\mu\text{m}$ und $300\mu\text{m}$ ausgeformt. Beim Austritt aus der Düse werden diese von einem Luftstrom erfasst und dadurch zu Fäden $\leq 5\mu\text{m}$ verstreckt und gleichzeitig verwirbelt. Auf einem Band oder einer Kollektortrommel werden diese dann abgelegt und abgekühlt. Durchsatz durch die Düse, Abzugsgeschwindigkeit und Querverlegungsgeschwindigkeit bestimmen die Vliesstruktur wie Fadendichte pro Flächeneinheit und Dicke.

Wegen der ständigen Weiterentwicklung auf diesem Gebiet hat COLLIN Lab & Pilot Solutions eine Anlage siehe Abbildung 25.1 im Labor- und Pilotproduktionsmaßstab entwickelt, welche aber auch für eine Kleinserienproduktion geeignet ist.

Auf ihr werden Vliesbreiten von 600mm bis 800mm mit Liniengeschwindigkeiten zwischen 0,1m/min bis 4,5m/min mit einer vertikalen Düse hergestellt. Mit einer horizontalen Düse werden sogar bis 30m/min erreicht.

Der Kollektor hat einen Durchmesser von 600mm und eine Breite von 800mm. Spindüsen gibt es in den Breiten 200mm, 400mm, 600mm und 800mm. Die Lochdichte kann bis zu 46 Bohrungen (0,25mm; 0,3mm) betragen. ■

Corné Verstraten
CSO / Joint Partner COLLIN Lab & Pilot Solutions GmbH



KOMMENTAR

Fokus stärkere Verankerung am Zukunftsmarkt Medical & Pharma

Der Medical- und Pharmamarkt – vor allem in Europa aber auch in Mittelamerika – ist stark wie immer. Aus Vertriebsicht erkennen wir klar, dass momentan die Branche an Fahrt aufnimmt und die Geschwindigkeit steigt. Sei es nun bei Anfragen, Realisierung oder Lieferzeiten.

Äußerste Präzision, homogene Verarbeitung & hoher Durchsatz.

Ebenso steigen die Anforderungen an Präzision, Toleranzen, Reinraumkonformität, Flexibilität der Anlagen sowie homogene Verarbeitung und Durchsatz. COLLIN, zertifiziert nach ISO 9001:2000, stellt seit fast einem halben Jahrhundert hochpräzise und kompakte Extrusionsanlagen für Labor- und Pilotanwendungen her. Diese umfassende Expertise fließt natürlich in unsere medizintechnischen Lösungen ein. Letztere werden nach den Vorgaben der FDA 21 CFR, ISPE, ISO 13485, Din EN 10204/3.1B, cGMP/GMP gebaut und explizit auf die jeweiligen Kundenanforderungen abgestimmt.

COLLIN Highend-Lösungen & umfassendes Spektrum

Unsere Hightech-Extrusionsanlagen mit Geschwindigkeiten bis zu 120 m/min sind allgegenwärtig in der Medizintechnik und im Pharmabereich. Das Spektrum reicht von Wirkstoffsträngen über das Granulieren von Tablettenvormischungen bis hin zum Mischen und Dispergieren von Pigmenten. In der Medizintechnik nutzen Kunden unsere Hochleistungs-Compounder zum Beispiel für die Herstellung von Basismaterial für Zahnprothesen oder Knochenersatz.

Ziel ist, Positionierung am Markt weiter forcieren und Potenzial nutzen

Trotzdem wir am Markt bereits sehr gut etabliert sind, sehen wir in der Medizintechnik noch großes Potenzial für unsere Produkte. Von den rund 27 Millionen Euro Unternehmensumsatz erzielen wir schon jetzt etwa ein Viertel in diesem Segment.

Mit Thomas Nick als Sales Director Medical sind wir bestens für die Herausforderungen in diesem stark wachsenden Markt aufgestellt und werden den bereits eingeschlagenen erfolgreichen Weg bei Medical Tubing sowie wirkstoffgeladenen Polymeren weiter forcieren.



Thomas Nick
Sales Director Medical & Pharma
COLLIN Lab & Pilot Solutions GmbH



Mit mehr als 25 Jahren Vertriebserfahrung in der Kunststoffindustrie ist Thomas Nick der geeignete Ansprechpartner für Kunden aus der Medizintechnik und dem Pharmabereich. Als Sales Director ist er für den internationalen Vertrieb der COLLIN Extrusionslösungen für dieses Marktsegment verantwortlich.

Unsere Produktparte Medical Line umfasst die ganze Bandbreite von Medical Extrudern bis zu medizinischen Schlauchanlagen. So entwickeln und fertigen wir neben einer Reihe von speziellen Walzwerken für die Vorent-

wicklung und Produktion von Pharmazeutika ebenso Anlagen zur Herstellung von Infusionsbeuteln, medizinischen Nähgarnen und Wundauflagen. Die neueste Entwicklung ist eine Produktionsanlage zur Herstellung von medizinischen Mund-Nasenschutz Masken.

Unser Ziel ist, COLLIN noch stärker als Partner der Kunststoffverarbeiter am Medizintechnik- und Pharmaziemarkt international zu positionieren und den Wandel in diesem Sektor maßgeblich voranzutreiben. ■

Kompetenzzentrum für Extrusionsdüsen



Eines der COLLIN Schwesterunternehmen, die COMELT GmbH, bündelt im oberösterreichischen Kremstal, dem sogenannten Kunststoff-Valley, die Extrusionsdüsen-Kompetenz der gesamten Firmengruppe – von der Entwicklung über die Konstruktion und Simulation mittels modernster CFD-Software bis hin zur Fertigung.

Zu 100% in Österreich hergestellt, sind die Düsen das Herzstück jeder medizinischen Strang- oder Schlauchanlage. Für das für COLLIN wichtige Marktsegment der Medizintechnik bietet COMELT beispielsweise Strangdüsen für Wirkstoffstränge, Schlauchdüsen, Filamentdüsen oder Multifilamentdüsen. Diese kommen dann sowohl im Laborbetrieb aber ebenso bei Produktionsanlagen zum Einsatz. ■

www.comelt.at

Literaturhinweise

- | | | |
|--|--|---|
| <p>/1/ Stand Juni 2020
Medizintechnik
Spectaris-Spotlight
Daten und Fakten einer Zukunftsbranche
Spectaris e. V.
Werderscher Markt
10117 Berlin</p> | <p>/5/ Grün, et al.
Resorbierbare Implantate in der Unfallchirurgie
Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie,
Medizinische Universität Graz
Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale
Erkrankungen 3
2018</p> | <p>/10/ Patrick Kanter,
Herstellung und Analyse eines medizinischen
Compounds aus Poly (L-D,L)-Lactid und Hydroxylap-
tit auf einem Doppelschneckenextruder
Semesterarbeit am Lehrstuhl für Medizintechnik der
TU München 09 / 2011
Betreuer:
Dr. F. Grajewski, Dr. Collin GmbH
Dr. H. Liedtke, Evonik Industries AG
Dipl.-Ing. Erhard Krampe, Lehrstuhl für Medizintechnik</p> |
| <p>/2/ Tabletten aus der Spritzgießmaschine
Kunststoffe 4/2015
Carl Hanser Verlag
München</p> | <p>/6/ Yangmei Ren, et al.
Recent Perspectives in Hot Melt Extrusion-Based
Polymeric Formulations for Drug Delivery:
Applications and Innovations
AAPS PharmSciTech
2019</p> | <p>/11/ Stefan Siewert
Mikrostents zur Glaukomtherapie –
Entwicklungsbeiträge zur Biomechanik
biofunktionalisierter Drainageimplantate
Dissertation, Universität Rostock
2015</p> |
| <p>/3/ Duncan, G. W.
Medicated Devices and Methods
U.S. Patent 3,545,43998
December 1970</p> | <p>/7/ Michael M. Crowley et al
Pharmaceutical Applications of Hot Melt Extrusion:
Part I
Drug Development and Industrial Pharmacy
Volume 33, 2007</p> | |
| <p>/4/ Katharina Tietz et al.
In Vitro Methods for Evaluating Drug Release of
Vaginal Ring Formulations - A Critical Review
Center of Drug Absorption and Transport, Institute of
Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology,
Department of Pharmacy
Greifswald Germany
Pharmaceutics 2019,11, 538</p> | <p>/8/ Patentanmeldung
Method of Producing Solid Dosage Forms
PCT/EP99/08995</p> | |
| | <p>/9/ P. T. Baumeister
COLLIN Academy Medical
COLLIN Lab & Pilot Solutions
Schulung 7/2020</p> | |



Dr.-Ing. Franz Grajewski
Chefredakteur

Franz Grajewski studierte an der RWTH-Aachen Maschinenbau mit Schwerpunkt Energietechnik. Im Anschluss war er vier Jahre als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Kunststoffverarbeitung der RWTH-Aachen tätig und leitete dort die Arbeitsgruppe Kautschukaufbereitung. Er promovierte mit einem Beitrag zur Prozessanalyse und Scale Up an Innenmischern für die Kautschukaufbereitung.

Nach der Promotion war Grajewski 11 Jahre in verschiedenen Führungspositionen bei Alcatel Kabelmetal hauptsächlich mit der Entwicklung von Produkten und den dafür benötigten Herstellprozessen für die Kabelverbindungstechnik beschäftigt.

Der weitere Weg führte zu Krauss Maffei Extrusionstechnik. Dort zeichnete er 10 Jahre maßgeblich für die Optimierung und Neuentwicklung von Anlagen sowie Prozessen für Rohr-, Platten- und Profilproduktion verantwortlich.

Von 2007 bis 2019 war Dr.-Ing. Franz Grajewski bei COLLIN Lab & Pilot Solutions für die Verfahrenstechnik zuständig.

Impressum: Für den Inhalt verantwortlich: COLLIN Lab & Pilot Solutions GmbH, Gewerbestrasse 11, 83558 Maitenbeth, Deutschland. Chefredaktion: Dr.-Ing. Franz Grajewski; Konzeption, Layout, Renderings: Grafik-Buero Gratzner, www.grafik-buero.at; Konzeption Redaktion: Dipl.-Ing. Ernst Ludwig, Peter Baumeister, Dr. Isabella Pichler, www.pichler-pr.at; Fotos, Renderings: © COLLIN Lab & Pilot Solutions GmbH, Institut für Leichtbau und Kunststofftechnik ILK Dresden, Foto Flamm, Grafik-Buero Gratzner; Druck- und Satzfehler, technische Änderungen und Irrtümer vorbehalten.

© COLLIN Lab & Pilot Solutions GmbH. Alle Rechte vorbehalten. Allgemeine Geschäfts- und Lieferbedingungen auf www.collin-solutions.com

COLLIN Lab & Pilot Solutions GmbH

Gewerbestrasse 11, 83558 Maitenbeth, Deutschland
T: +49 (0) 8076 / 27 40-0, info@collin-solutions.com
www.collin-solutions.com



GPS:
48°15'76.5"N
12°10'68.3"E

NGA Next Generation Analytics, Inc.

5126 S Royal Atlanta Dr.
Tucker, GA 30084, USA
T: +1 (678) 325-6708

GPS:
33°85'58.27"N
-84°18'00.48"W

Stay connected with
#collinsolutions

