



*Jedes
Partikel perfekt -
für Granulate in
Bestform!*

Wie produziert man **das perfekte Partikel?**

Validierte Prozesse in der Granulierung





Eigentlich ist das Ziel schnell formuliert: Ein Granulierungsprozess für Wirkstoffe und deren Hilfsmittel muss so gestaltet werden, dass er schnell, robust, wiederholbar und kontrolliert ist. Nur so sind eine dauerhafte gute Qualität und ein maximaler Ertrag möglich. Doch dies ist schneller dahingesagt als umgesetzt. Viele Fehler werden vor allem bei der Maßstabsvergrößerung einer Anlage, dem Scale-up, gemacht, in dem eine wichtige Regel ignoriert wird. Ein Sprung auf die nächste Behältergröße in der Anlage sollte maximal 1:10 betragen. Werden größere Schritte gewählt, wachsen die Unsicherheiten, da durch die vielen Einflussparameter der Granulierungsprozess zunehmend ungenauer wird.

Geometrische, kinematische und dynamische Ähnlichkeit

Auf Mischgranulatoren übertragen bedeutet dies: Für die Produktentwicklung im Labor haben sich Mischer mit einem Volumen von 0,25 bis 10 Liter bewährt. Entscheidet man sich hier also beispielsweise für einen 6 Liter-Behälter, wird für das Scale-up, etwa zur Herstellung von Klinikmustern, ein 60 Liter-Volumen gewählt. Für den Produktionsmaßstab können dann die geeigneten Prozessparameter für bis zu 600 Liter Prozessvolumen mathematisch vorausberechnet werden.

Die Behältergröße ist aber nicht der einzige Parameter, der eine Rolle beim Scale-up spielt. Generell gilt, dass zwei Prozesse vergleichbar sind, wenn eine geometrische, kinematische und dynamische Ähnlichkeit besteht:

- ➔ Bei der **geometrischen Ähnlichkeit** ist z.B. **das Verhältnis aus Höhe und Durchmesser des Behälters** entscheidend.
- ➔ Die **kinematische Ähnlichkeit** beschreibt das gleiche Verhältnis von Geschwindigkeiten zwischen zwei Messpunkten. Hier ist **nicht nur ausschließlich die Drehzahl des Mischwerkzeuges** ausschlaggebend, sondern **die Bewegungs- und Umfangsgeschwindigkeit des Mischgutes an den Außenenden des Mischwerkzeuges** (Tip Speed). Je höher die Bewegungsgeschwindigkeit des Mischgutes ist, desto größer werden tendenziell die erzeugten Granulate.
- ➔ Die **dynamische Ähnlichkeit** bezieht sich auf das Verhältnis von Kräften an zwei Messpunkten. Um dynamische Prozesse zu beschreiben, ist es wichtig, dass die dimensionslosen Kennzahlen betrachtet werden, in Fall von High-Shear-Mischern ist dies die **Froude-Zahl**:

$$Fr = n^2 \times d / g$$
(**n**: impeller speed (rotations/sec.) / **d**: impeller diameter (m) / **g**: gravitational constant (9,81m/s²))

Mit der Froude-Zahl dynamische Prozesse beschreiben

Beim Scale-up von Mischern hat sich die Froude-Zahl als sehr nützlich erwiesen. Sie drückt das Zusammenspiel von Zentrifugalkraft (welche die Partikel gegen die Mischerwand drückt) und Zentripetalkraft aus, die von der Wand erzeugt wird (wodurch eine „Verdichtungszone“ entsteht). Darin fließen die Drehzahl des Mischwerkzeugs (Umdrehungen pro Sekunde), der Durchmesser des Mischwerkzeugs (m) und die Gravitationskonstante ($9,81\text{m/s}^2$) ein. Für vergleichbare Granulierungsergebnisse zwischen den einzelnen Scale-up Schritten, sollte die Froude-Zahl immer gleich gehalten werden. Wichtig zu wissen: Je größer die Mischergröße, desto kleiner ist die Froude-Zahl, die erreicht werden kann.

$$\text{Froude \#} \\ Fr = n^2 \times d/g$$

n: impeller speed (rotations/sec.)
d: impeller diameter (m)
g: gravitational constant ($9,81\text{m/s}^2$)

Softwarepakete mit weiterführenden Analysetools

In die Modellentwicklung fließen jedoch noch viele weitere Parameter ein. DIOSNA hat über Jahrzehnte zahlreiche Modelle für das Scale-up entwickelt. Diese werden immer wieder durch Untersuchungen und Versuche überprüft und angepasst. Ergänzend bietet Diosna unter anderem ein sogenanntes PAT-Softwarepaket zur detaillierten Erfassung und Analyse statistischer Daten.

Hier fließt z.B. die Wirkleistung des Mischermotors mit ein, die über ein spezielles Leistungsmessgerät gemessen wird. Die Drehzahl des Mischwerkzeugs wird mittels einer Welle über Näherungsschalter und Impulszähler geregelt und gemessen.

Aus den Messwerten werden folgende Werte/Kennzahlen berechnet:

- ➔ Umfangsgeschwindigkeit
- ➔ Froude-Zahl
- ➔ Wirkleistung abzüglich Leerlaufleistung
- ➔ Gesamtenergieaufnahme der Charge durch das Mischwerkzeug
- ➔ Drehmoment des Mischwerkzeugs
- ➔ erste Ableitung der Leistungskurve mit Anzeige des Wendepunktes der Kurve

Die Werte werden angezeigt und aufgezeichnet (Auswahl durch den Bediener). Die Leistungs-/Drehmomentwerte können mit Warnungen/Alarmen bei Überschreitung von einstellbaren Sollwerten belegt und als Auslösepunkte im Mischerrezept verwendet werden.



Wann ist der **Endpunkt erreicht**?

Weiter ist die Endpunktbestimmung ein wertvolles Hilfsmittel, das häufig unterschätzt wird. Zwar gibt es keine allgemeingültige Definition, wie das Granulat am Ende der Nassgranulierung aussehen sollte. Aber eine gute Fließfähigkeit, Kompressibilität und das gewünschte Auflösungsprofil sind entscheidende Aspekte. Die richtige Auswahl des Endpunktes sollte auf der Betrachtung des gesamten Prozesses basieren und darauf abzielen, wiederholbare Ergebnisse zu liefern. Dabei müssen auch die Auswirkungen auf die nachfolgenden Trocknungs-, Mahl-, Press- und Beschichtungsprozesse berücksichtigt werden.

Der Granulierungsendpunkt kann vom Formulierer als Zielpartikelgrößenmittelwert oder -verteilung definiert werden. Es hat sich gezeigt, dass, sobald der gewünschte Endpunkt erreicht ist, die Granulat- und die nachfolgenden Tabletteneigenschaften sehr ähnlich sind, unabhängig von den Faktoren des Granulierungsprozesses, wie Impeller- oder Zerkackerdrehzahl oder Bindemittelzugabe.

Sehr häufig werden für die Endpunktbestimmung die Leistungsaufnahme und das Drehmoment herangezogen. Damit lässt sich gut bestimmen, wann der perfekte Zeitpunkt für das Ende der Granulierung gekommen ist. Diese lässt direkt auf Bedienoberfläche der Anlage ablesen. Eine weitere Möglichkeit besteht in einer Inline-Partikelmessung.

Praxisbeispiel: **inhalierbare Wirkstoffe**

Die Herstellung von Wirkstoffen für DPIs (Dry Powder Inhalers), wie sie zum Beispiel für Asthmasprays verwendet werden, ist komplex. Daher spielt der Mischprozess eine entscheidende Rolle. Die Herausforderung im Gegensatz zu anderen Darreichungsformen: Der eingeatmete Wirkstoff gelangt über die Mund- und Nasenschleimhäute, über die Luftröhre bis in den Bereich der Alveolen. Die Absorptionsfläche der Lunge ist etwa 70 m^2 groß und damit viel größer als der Dünndarm. Allerdings ist die Lunge von Natur aus so konzipiert, dass sie den Partikeln den Zugang verwehrt. Dennoch: Erreichen die Partikel den peripheren Bereich der Lunge, ist die Aufnahme des Wirkstoffs sehr effizient. Daher ist die optimale Partikelgröße so entscheidend.

Die Darreichungsform für DPIs enthält zwei Bestandteile: einen Wirkstoff und einen Träger (z. B. Lactose Lactohale 200). Die Wirkstoffpartikel sind viel kleiner als die Trägerpartikel, da sich an deren große Oberfläche die Wirkstoffpartikel anlagern. Die optimale Partikelgröße liegt bei $<10\text{ }\mu\text{m}$.



Perfekte Partikel für **hohe Wirksamkeit**

Die Vorteile dieser Darreichungsform liegen vor allem in der Stabilität von Produkt und Formulierung (sowohl bei Raumtemperatur oder sogar darüber). Außerdem bietet es die Möglichkeit der Abgabe einer sehr geringen oder hohen Menge des Arzneimittels pro Dosis (pro „Sprühstoß“). Es besteht zudem eine sehr geringe Anfälligkeit für mikrobielles Wachstum. Außerdem ist diese Art der Darreichung sowohl für lösliche als auch für unlösliche Arzneimittel möglich. Die Nachteile liegen zum einen darin, dass die sehr feinen Pulverpartikel dazu neigen, aneinanderzukleben. Dies kann Auswirkungen auf die Medikamentenabgabe an die Lunge haben. Zudem können der Inhalator und die Produktionskosten mit höheren Kosten verbunden sein.

Der Unterschied zu anderen Darreichungsformen: DPIs werden nur über verlängerte Mischzeiten und hohe Rotationsgeschwindigkeiten hergestellt, also ohne Bindemittelflüssigkeiten. Es kommt also auf die Adsorption des Wirkstoffs an der Oberfläche des Trägers an. Dies führt zu höheren Adhäsionskräften zwischen dem Wirkstoff und dem Träger und zur Überwindung der Kohäsionskräfte zwischen den Partikeln der einzelnen Substanzen. Empfohlen wird hier ein „Sandwich“-Verfahren, also Carrier-API-Carrier, in den Mischstufen.

Jeder Produzent hat seine eigene Methode für die Herstellung dieser Arzneimittelform, diese variieren in den Geschwindigkeiten, Mischzeiten, ergänzende Kühlung



usw.. Aufgrund der langen Mischzeit, die in der Regel 10-30 Minuten beträgt, kann sich das Material erwärmen, weshalb ein Doppelmantelbehälter zur Kühlung empfohlen wird. Unabhängig davon, welche Ausstattung und Prozessparameter gewählt werden, DIOSNA-Mischer eignen sich hervorragend für die Herstellung von Inhalationsmitteln und kommen seit vielen Jahren für deren Produktion zum Einsatz. Um das richtige Verfahren und die Prozessparameter für die Herstellung von DPIs zu ermitteln, steht das DIOLab bereit. Hier kann nicht nur der geeignete DIOSNA-Mischer getestet, sondern auch bei der Ermittlung der richtigen Prozessparameter unterstützt werden.

Fazit und Ausblick

Bei der Herstellung von DPIs ist es entscheidend, mit einem strukturierten Prozess zunächst im Labormaßstab zu beginnen und dann strukturiert mit dem Scale-up zu starten. Wichtiger Erfolgsfaktor: Wird das Produkt gemeinsam mit dem Kunden entwickelt und die Prozesse daraufhin geplant und optimiert, steht einer erfolgreichen Produkteinführung nichts mehr im Weg. Damit ist eine wichtige Basis gelegt, um später in der Produktion ein qualitativ hochwertiges Granulat und eine gute Ausbeute zu erzielen, und dies nicht nur in Inhalatoren.



Über uns

DIOSNA - Qualität Made in Germany

Alles unter einem Dach: DIOSNA Maschinentechnik und Technologie werden in der Verarbeitung und Herstellung von Feststoffen für die Pharma- und Lebensmittelindustrie weltweit eingesetzt. Das Produktportfolio umfasst Mischer, Granulatoren, Trockner, Coating-Systeme, Fermentationsanlagen und Knetmaschinen für Forschung, Pilot- und industrielle Produktion. Darüber hinaus bietet es eine breite Palette von Lösungen für die wichtigsten Prozesse der Teigherstellung von der Dosierung über die Vorteigaufbereitung und das Kneten bis hin zur Transferlogistik - für Forschung, Pilot- und industrielle Produktion.

Produktentwicklung mit dem Kunden, Prozessplanung und -optimierung, Projektmanagement, After-Sales und Value added Services werden gestern, heute und morgen kundenzentriert stetig optimiert.

Deshalb schätzen DIOSNA-Kunden seit über 135 Jahren Qualität, Leistung, Kompetenz und Philosophie.

Autor: Andre Duwendag, Prozess Technologie Pharma, Diosna Dierks & Söhne GmbH

Über den Autor: Andre Duwendag ist Spezialist für pharmazeutische Technologie bei der DIOSNA Dierks & Söhne GmbH. Er begann seine Karriere bei DIOSNA nach dem erfolgreichen Abschluss seines Studiums der Verfahrenstechnik mit dem Bachelor of Science an der Hochschule Osnabrück im Jahr 2014. Im DIOlab in Osnabrück ist er hauptsächlich für Kundenversuche, Testläufe verschiedenster Art sowie die technologische Beratung und Weiterentwicklung bestehender und neuer Produkte für die pharmazeutische Industrie zuständig.

DIOSNA Dierks & Söhne GmbH

Am Tie 23, 49086 Osnabrück, Germany

+49 541 33104-0

info@diosna.de

www.diosna.com

