



*Erst perfekt,
wenn jedes
Partikel stimmt.
Für Granulate in
in Bestform!*

Mehr Flexibilität in der **Feststoffherstellung**

Agile Anlagen für den **Granulierungsprozess**





Die Welt der OSD-Hersteller hat sich verändert:

In ihren Anlagen müssen häufiger kleinere und wechselnde Mengen, speziellere und unterschiedliche Produkte in immer schnelleren Zyklen gefertigt werden. Der Granulierprozess stellt daher inzwischen höhere Anforderungen an die Flexibilität seitens der Anlagentechnik als noch vor wenigen Jahren.

- **Durchdachtes Scale-up** legt die Grundlage für ein **flexibles Konzept**
- **Modulare Bauweise** für Labor- und Pilotmaschinen
- **Werkzeugloser Wechsel** der Module unterstützt eine **schnelle Umrüstung der Maschine** auf unterschiedliche Prozesse
- **Anpassung** der Anlagen **an verschiedene Technologien**
- **Maschinendesign** mit gleichen Behälterbauweisen unterstützt die **Agilität in der Produktion**
- **Rapid Change (RC)** zwischen unterschiedlichen Behälter- bzw. Batchgrößen möglich

Schnelle und sichere Wechsel in pharmazeutischen Anlagen verlangen unter anderem ein Höchstmaß an Effizienz bei der Umrüstzeit und kurze Reinigungszyklen. Von Vorteil sind hier Produktionsanlagen, die unterschiedliche Verfahren abbilden können und deren Module sich werkzeuglos wechseln lassen. Anhand der Granulierung, soll aufgezeigt werden, wie Flexibilität praxisnah umgesetzt werden kann.

Aus der Herstellung fester Arzneiformen ist die Feuchtgranulierung und die daran anknüpfende Trocknung in Wirbelschichtanlagen nicht mehr wegzudenken. Schließlich ist damit die Mischung optimal für die anschließende Tablettierung oder das Coating vorbereitet. Die Granulierung ist aber auch deshalb entscheidend, weil hier die Produkteigenschaften wie Dichte, Partikelgrößenverteilung, Fließfähigkeit, Verpressbarkeit, Oberflächenbeschaffenheit und Freisetzungsprofil eingestellt werden. So können neben dem eigentlichen Wirkstoff auch Füllstoffe, wie Lactose, Mannitol oder Cellulose, Binder, wie Stärke, Hypromellose oder Povidone, sowie Zerfallsstoffe eingebunden werden. Für den Patienten macht sich dies in einer höheren Bioverfügbarkeit oder einer besseren Homogenität selbst bei niedrig dosierten Mischungen bemerkbar.

Unterschiedliche Verfahrensschritte abbilden

Für die Granulierung von Arzneimitteln werden unter anderem High-Shear-Misch- und Wirbelschicht-Verfahren eingesetzt, da diese sehr flexibel sind. Hintergrund ist, dass es eine sehr breite Palette von Designs und Konfigurationen gibt, in denen mehrere Verfahrensschritte, wie die Trocknung, Granulierung oder Beschichtung, integriert werden. Diese können auch parallel ablaufen. Dafür sind die Anlagen mit wechselbaren Behältern ausgestattet, die unterschiedliche Verfahrensschritte, wie Mischen, Trocknen, Coaten oder Befilmen, abbilden. Werkzeuglose Wechsel der Module, Möglichkeiten für ein Containment oder den Anschluss einer automatischen Beschickung oder Entleerung, einer Luftkonditionierung oder den Lösemittelbetrieb erleichtern den Wechsel auf unterschiedliche Produkte und Chargen.

Basis wird im **Scale-up** gelegt

Mit flexiblen Anlagen lässt sich noch zu einem relativ frühen Zeitpunkt in der Entwicklung zwischen verschiedenen Technologien wechseln.

Dies gelingt allerdings nur, wenn es ein gradliniges Scale-up-Konzept gibt. Dadurch werden die Grundlagen für eine reibungslose Übertragung der Prozesse in den Produktionsmaßstab gelegt. Der wichtigste Aspekt hierbei sind geometrische Ähnlichkeiten aller Behälterausführungen. Beispielsweise muss bei Mischbehältern u.a. das Verhältnis von Durchmesser und Höhe in allen Größen identisch sein, um eine mathematische Berechenbarkeit von Prozessparametern (z.B. via Froude-Zahl) zu ermöglichen. Trotzdem lassen sich nicht alle physikalischen Größen unbegrenzt hoch- oder herunterskalieren. Der Schritt bei einer Maßstabsvergrößerung einer Anlage sollte daher maximal 1:10 betragen, ob es sich nun um Mischgranulation, ein Eintopfverfahren oder die Wirbelschichtgranulation handelt. Werden größere Schritte gewählt, wachsen die Unsicherheiten. So schleichen sich immer wieder Ungenauigkeiten beim Scale-up ein, deren Auswirkungen sich allerdings

erst später in der Produktion bzw. in der Qualitätskontrolle zeigen. Modulare Anlagen helfen insbesondere in der Anfangsphase der Entwicklung dabei, diese Ungenauigkeiten zu vermeiden.

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 für einen 6 Liter-Behälter, wird für das Scale-Up, etwa zur Herstellung von Klinikmustern, ein 60 Liter-Volumen gewählt. Die Produktion kann dann mit 600 Litern starten.

Gleiche Behältergeometrien sind für ein sicheres Scale-Up unabdingbar. Die gleiche Bauweise der Mischbehälter erlaubt eine zuverlässige Übertragbarkeit vom Labormaßstab hin zur Produktion. Mischer von DIOSNA verfügen vom kleinsten Behälter (0,25 l) bis zum Behälter für die Produktion (1250 l) über die gleiche Bauform.



Erhöhte Flexibilität mit einer breiten Palette von Behältergrößen: Schneller Wechsel der Behälter am Beispiel des DIOSNA-Wirbelschichtprozessors **CAP 10-80 RC**

Guter Start **in der Labor- und Pilotphase**

Die Grundlagen für den späteren Prozess werden zu einem frühen Zeitpunkt gelegt. Der Sprung in die spätere Produktion gelingt umso einfacher, wenn auch die Labor- bzw. Pilotanlagen der späteren Prozessanlage ähneln. Hier bieten Laboranlagen in einer modularen Bauweise die Möglichkeit, unterschiedliche Produkte und Technologien auszuprobieren und die Behältergrößen entsprechend anzupassen. Maschinen, die ein breites Verfahrensspektrum abdecken, beschleunigen die Arbeitsabläufe in dieser Phase

Die Laboranlage MiniLab RC von DIOSNA wurde speziell für Tätigkeiten in der Forschung und Entwicklung konzipiert. Sie deckt ein breites Spektrum an Verfahren ab, die vom Trocknen über das Powder-, Pellet- oder Tabletten-Coating bis zum Sprühgranulieren reichen. Erzielt wird diese enorme Effizienz durch die Two-in-one-Lösung mit den Trommel-Coater und dem Wirbelschichttrockner. Der Wechsel erfolgt in Minutenschnelle über ein Montage- und Lagergestell. Auch eine leistungsfähige Luft-, Mess- und Regeltechnik ist im Gehäuse der Laboranlage integriert und kann von beiden Einheiten verwendet werden. Die Vorteile der Anwendung dieses Geräts liegen in der hohen Flexibilität, da ein großer Chargenbereich abgedeckt wird.

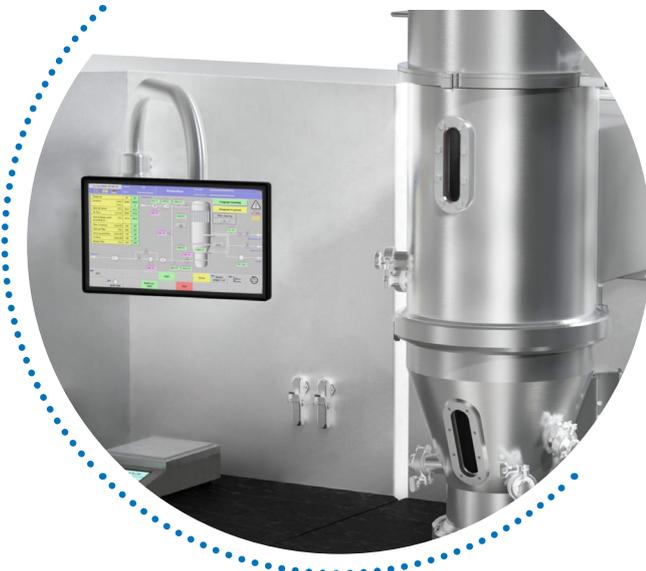
P1-6 Pharmaceutical mixer



Ein großes Plus an Flexibilität kommt durch die breite Integrationsmöglichkeit weiterer Anlagen hinzu. Der Pharmamischer P 1-6 ergänzt geradezu perfekt das vorgelagerte Mischen. Durch einfachen Tausch von Misch- auf Spheronizer-Behälter sind im Nu gezielt Pellets erzeugt.

Eine Nummer größer ist der MidiLab RC, eine fahrbare, hoch flexible Anlage mit einem ebenfalls äußerst weiten Einsatzbereich. Sowohl das Wirbelschicht- als auch das Tabletten-Coating-Modul können verwendet werden. Während mit dem Coating-Modul Film- und Zucker-Coating in drei unterschiedlichen Trommelgrößen möglich ist, bietet das Wirbelschicht-Modul Trocknung, Top- und Tangential-Spray sowie Wurster-Coating in vier unterschiedlichen Materialbehältern. Auch hier erfolgt das Wechseln der Module werkzeuglos.

MidiLab RC mit Wirbelschichtmodul



Flexibel bei der Technologieauswahl

In den Labor- oder Technikumsanlagen lässt sich auch das jeweilige Verfahren bewerten, also ob z.B. eher ein Top- oder ein Tangential-Spray-Verfahren zum Einsatz kommen sollte. Ein entscheidender Schritt: Schließlich muss später jede Änderung der bestehenden Sprühtechnologie in der Pharmaindustrie durch einen Revalidierungs- und Requalifizierungsprozess erfasst werden, der je nach Inhalt des Master Batch Manufacturing-Protokolls mitunter sehr zeitaufwendig sein kann. Daher ist umso wichtiger, dass bestimmte Verfahren vor dem eigentlichen Herstellungsprozess in der Labor- oder Pilotphase festgelegt werden können.

Um die Herausforderungen und die einflussnehmenden Parameter bei einem Verfahrenswechsel zu zeigen, lohnt sich ein genauer Blick auf den Granulierungsprozess, hier folgend am Beispiel des Top-/Tangential-Spray Verfahrens in der Wirbelschichttrocknung. Hierbei werden die Pulverpartikel fluidisiert. Die Flüssigkeit oder Bindemittellösung wird fein versprüht, so dass Brücken zwischen den Pulverpartikeln aufgebaut werden. Es gibt damit genügend Parameter, die den Prozess beeinflussen. Dazu zählt etwa die Lufteintrittstemperatur. Je höher diese, umso feiner das Granulat. Und umgekehrt ergibt sich ein größeres Granulat. Eine erhöhte Luftfeuchtigkeit bewirkt ebenfalls ein größeres Granulat, aber auch längere Trocknungszeiten.

Auch die Position der Sprühdüse ist entscheidend. Befindet sich die Düse zu nah am Wirbelbett, erhält man



**Minilab RC mit Wirbelschichttrockner
Filter und Topspray-Düse**

ein größeres Granulat. Ist die Position zu hoch, wird das Bindemittel getrocknet, bevor es die Pulverpartikel erreicht (Sprühtrocknungseffekt) und es werden feinere Agglomerate erzeugt.

Bereits diese wenigen Beispiele zeigen, dass viele Parameter über den Erfolg einer Granulierung entscheiden. Umso wichtiger ist es, diese genau zu kennen und mit flexiblen Anlagenkonzepten bereits in der Labor- und Pilotphase zu beherrschen.





Flexibilität in der Produktion

Und auch bei Produktionsanlagen ist in den vergangenen Jahren ein Trend zu flexiblen Linien festzustellen. Es werden zunehmend kleinere Chargen benötigt und dies in kürzeren Abständen. Dabei schwankt häufig der Durchsatz. Für den Kunden bedeutet dies, dass seine Anlage ebenso flexibel sein und sich an die jeweiligen Gegebenheiten anpassen sollte, sei es nun von den Inhaltsstoffen oder der Chargengröße.

So ist das DIOSNA CGS-Konzept je nach Baugröße für Chargen von 25 bis 600 kg ausgelegt ist und lässt sich mit unterschiedlichen Beschickungs- und Entleerungslösungen ausstatten. Ein weiterer Vorteil ergibt sich auch bei den Füllmengen, die zwischen 30 % - 90 % abdecken können und damit einen sehr großen Chargenbereich umfassen. Ein Konstruktionsdesign der Produktionsanlagen, welches das Nachrüsten weiterer Technologien (Sprühdüsen, Messtechnik, etc..) erlaubt, steigert ebenfalls das Flexibilitätslevel.

„User können mit der Anlage verschiedene Granulier- und Trocknungsprozesse abbilden und damit schnell auf Marktanforderungen reagieren“, so der Technologie Andre Duwendag.

Für die Verarbeitung hochaktiver Substanzen können die Anlagen je nach Containmantanforderungen erweitert werden.

In mehreren Schritten zum perfekten Granulat

Unabhängig davon, welche Stoffe letztendlich granuliert werden sollen, umfasst der Granulierprozess einige oder alle der folgenden Schritte:

- ➔ Mischen der Eingangsprodukte
- ➔ Sprühen des Granulierungsmittels, um die Flüssigkeit in der Mischung zu verteilen
- ➔ Granulierungphase, in der die Brücken zwischen den einzelnen Partikeln aufgebaut werden. Im Anschluss werden diese verdichtet, bis die typische Schneeballstruktur, also das Granulat, entsteht
- ➔ Entleerung und Weiterführung zum Trocknungs- oder Siebungsprozess

Fazit: Flexibilität in der Granulierung ist heute möglich. Schnelle Chargen- oder gar Verfahrenswechsel funktionieren jedoch nur mit einem vernünftigen Scale-up-Konzept und einem auf Flexibilität fokussiertes Maschinendesign. DIOSNA liefert hierfür nicht nur mit der Bauweise seiner Anlagen und Apparate eine gute Basis, sondern verfügt auch über genug Erfahrung, um zu beurteilen, wie einzelne Parameter den Prozess und damit auch die Produkteigenschaften beeinflussen.



Upgrade für ihre Granulate

Buchen Sie jetzt Ihren kostenlosen Beratungstermin oder eine Demo vor Ort in unserem **DIOLab**.
➔ leadteam@diosna.com

Über uns

DIOSNA - Qualität Made in Germany

Alles unter einem Dach: Der DIOSNA-Maschinenbau und die DIOSNA-Technologie bieten alles von kompakten Anlagen für kleine Betriebe bis hin zu vollautomatischen Lösungen für Großbetriebe. Das Produktportfolio bietet Mischer, Granulatoren, Trockner und Coating-Systeme für eine Vielzahl von Branchen: von Pharma und Kosmetik über Futtermittel und Feinchemie bis hin zu Lösungen für den Lebensmittelbereich. Auch für die wichtigsten Prozesse der Teigherstellung von der Dosierung über die Vorteigaufbereitung und das Kneten bis hin zur Transferlogistik bietet das Unternehmen eine breite Palette an Lösungen - für Forschung, Pilot- und Industrieproduktion.

Gemeinsame Produktentwicklung mit dem Kunden, Prozessplanung sowie -optimierung, effizientes Projektmanagement und umfassende After-Sales- und Value-Added-Services werden kontinuierlich optimiert und kundenorientiert gestaltet - gestern, heute und morgen.

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

Autor: Andre Duwendag, Verfahrenstechnologe 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, nachdem er 2014 sein Studium der Verfahrenstechnik mit dem Bachelor of Science an der Hochschule Osnabrück erfolgreich abgeschlossen hatte. 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

