



Scale-up in der Granulierung

Gelungener Übergang vom Labor
in den **Produktionsmaßstab**





Ein Scale-up ist durchaus mit einer Wettervorhersage vergleichbar. Diese stimmt meist für die nächsten zwei Tage, aber der Blick auf die nächste Woche wird aufgrund der vielen Einflussparameter zunehmend ungenauer. Gleiches gilt für Entwicklungsprozesse in der Granulierung. Mit einer behutsamen Maßstabsvergrößerung gelingt jedoch das Scale-up.

Scale-ups sind bei Weitem nicht nur für die Entwicklung von neuen Formulierungen interessant. Häufig geht es um die Verbesserung eines Produktes, die Optimierung eines bestehenden Verfahrens oder um das Thema Energieeffizienz. Anhand einiger Beispiele wird deutlich, wie sich mit einem durchdachten Scale-up die Produktentwicklung verbessert und damit die Time-to-Market verkürzt wird.



Gleiche Rohstoffe sind nicht immer gleich

Ein validierter Prozess mit Mischgranulatoren funktionierte nicht mehr wie gewünscht, obwohl auf den ersten Blick nichts am Prozess geändert wurde. Feuchtigkeit, Temperatur, Schüttdichten und andere Parameter waren gleich geblieben. Allerdings bezog man einen der Rohstoffe von einem neuen Hersteller. Bei Untersuchungen stellte man im DIOSNA-Technikum fest, dass dieser Rohstoff eine andere Feuchtigkeitsabsorptionsfähigkeit hatte. Daraufhin wurde - zunächst im Labor - die Froudezahl erhöht und die Granulier-

flüssigkeit angepasst – der Prozess lieferte wieder das gewünschte Produkt. Entscheidend für den Kunden war, dass es sich um minimale Veränderungen handelte und kein neuer Validierungsprozess nötig war.



Schneller auf den Markt

Ein Kunde wollte die Qualität seines Produktes verbessern und stellte dafür von einem Lowshear- auf ein Highshear-Mischverfahren um. Dies erforderte jedoch eine schnelle Revalidierung dieses Prozesses. Innerhalb von einer Woche gelang die Modellentwicklung durch DIOSNA mit zwei Scale-ups. Damit war der Weg frei, die

Ergebnisse aus den Vorversuchen über das Scale-up direkt mit dem Aktivstoff in die Produktion zu übertragen. Somit lagen in extrem kurzer Zeit validierbare Ergebnisse vor. Im Übrigen profitierte der Kunde nicht nur vom schnellen Revalidierungsprozess, sondern die Qualität seines Produkts wurde ebenfalls verbessert.

Umstellung des Granulierverfahrens

In einem anderen Projekt ging es um die Optimierung des Herstellprozesses. Im Labor wurde daher eine Verfahrensumstellung zunächst im Kleinmaßstab untersucht. Hierbei wurden anhand mehrerer Kleinchargen die neuen optimalen Parameter ermittelt. Im Anschluss wurde der Prozess vom bisherigen Top-Driven- auf einen

Bottom-Driven-Granulierer von Diosna umgestellt. Nun musste weniger Granulierflüssigkeit eingesetzt werden, um eine identische Zielpartikelgröße zu erreichen. Die Gesamtprozessdauer konnte dadurch verkürzt werden und eine signifikante Energieeinsparung erzielt werden.

Produkt- und Prozessparametern **Aufmerksamkeit schenken**

Wie beurteilt man eine gelungene Granulierung? Diese sollte schnell, robust, wiederholbar und kontrolliert sein und außerdem die bestmögliche Ausbeute liefern. Was im Labor leicht gelingt, hat in der Produktion seine Tücken. Überdies bleiben viele Betreiber beim Scale-up immer noch unter ihren Möglichkeiten, nur weil sie den

Produkt- und Prozessparametern zu wenig Beachtung schenken. Häufig schleichen sich beim Scale-up Ungenauigkeiten ein, deren Auswirkungen sich erst später in der Produktion zeigen. Ein „ungenaueres“ Scale-up wirkt sich immer auf die spätere Produktqualität aus.



Entscheidende Parameter im Prozess

Über den Erfolg und die Qualität des späteren Produktes entscheiden viele Parameter. Dazu gehören u.a. die Eigenschaften der Ausgangsstoffe wie Partikelgröße, Struktur, Dichte, Löslichkeit oder Stabilität. Aber auch im Prozess selbst gibt es einige Stellgrößen: So wird die Partikelgröße des Granulats durch die Menge, die Zuführart (manuelle Zugabe oder Sprühen) und die Zufuhrate der Granulierflüssigkeit bestimmt.

Die mittlere Granulatgröße ist abhängig von der spezifischen Oberfläche der Hilfsstoffe, dem Feuchtigkeitsgehalt und der Flüssigkeitssättigung des Agglomerats. Der Feuchtigkeitsgehalt ist ebenfalls ein entscheidender Parameter, da während des Granulationsprozesses Probleme, wie das Verkleben an der Behälterinnenwand, auftreten können. Zudem spielen die Befüllung und die Geschwindigkeit des Mischwerkzeuges und des Zerkhackers eine große Rolle.

Wichtige Regeln fürs Scale-up

Unabhängig vom Verfahrensschritt gilt beim Scale-up die goldene Regel: Der Schritt bei einer Maßstabsvergrößerung einer Anlage, ob es sich nun um Mischgranulation, ein Eintopfverfahren oder die Wirbelschichtgranulation handelt, sollte maximal 1:10 betragen. Werden größere Schritte gewählt, wachsen die Unsicherheiten.

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 bis zu 600 Litern starten.

Neben der gleichbleibenden Rohstoffqualität, müssen außerdem reproduzierbare Bedingungen, also Feuchte, Temperatur etc., für die Herstellung sichergestellt werden. DIOSNA hat über Jahrzehnte zahlreiche Modelle für das Scale-up entwickelt, in die viele weitere Parameter einfließen. Diese werden immer wieder durch Untersuchungen und Versuche überprüft und angepasst.

Wann sind **Prozesse ähnlich**?

Was gilt es noch zu beachten? Generell gilt, dass zwei Prozesse ähnlich sind, wenn eine geometrische, kinematische und dynamische Ähnlichkeit besteht: Bei der geometrischen Ähnlichkeit sind 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 etwa die Drehzahl ausschlaggebend, sondern die Umfangsgeschwindigkeit an den Außenenden des Mischwerkzeugs (Tip Speed). Hier gilt: Je schneller das Mischwerkzeug, desto höher die Tip Speed – diese liegt typischerweise bei maximal sieben Metern pro Sekunde - desto höher ist der Energieeintrag und desto größer werden die 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, wie die Froude- und die Reynoldszahl betrachtet werden. Beim Scale-up hat sich insbesondere die Froude Zahl als sehr nützlich erwiesen. Sie ist ein Wechselspiel zwischen der Zentrifugal- und der Zentripetalkraft. Dabei wird die Zentripetalkraft von der Wand erzeugt (Schaffung einer „Verdichtungszone“), während die Zentrifugalkraft die Partikel gegen die Mischerwand drückt. Für vergleichbare Granulationsergebnisse zwischen den einzelnen Scale-up Schritten, sollte die Froudezahl immer gleich gehalten werden. Aber Achtung: Je größer die Mischergröße, desto kleiner die erreichbare Froude-Zahl. Mischer im Labormaßstab haben relativ stärkere Motoren. Hier wird eine höhere Scherung und Intensität der Agglomeration aufgrund höherer erreichbarer Froude-Zahlen erreicht. Daraus folgt, dass Labormischer nicht zu schnell betrieben werden sollten.

Modulare Anlagen erleichtern das **Scale-up**

Für das Scale-up eignen sich insbesondere flexible modulare Anlagen mit wechselbaren Behältern, die unterschiedliche Verfahrensschritte, wie Mischen, Granulieren, Coaten oder Befilmen, abbilden. So steht mit dem Labormischer P1-6 von DIOSNA eine gute Startanlage für das Scale-up bereit, da alle DIOSNA-Behältergrößen bis zum Produktionsmaßstab über eine geometrische Ähnlichkeit verfügen. Die Behälter, die sich werkzeuglos austauschen lassen, beginnen ab 0,25 Liter und sind damit auch für kleine Maßstäbe (20 g Pulvermischung) verfügbar.

Ergänzend kommen robuste Touchbildschirme, Möglichkeiten für ein Containment oder der Anschluss einer automatischen Beschickung oder Entleerung, eine Luftkonditionierung oder die Möglichkeit zum Lösemittelbetrieb hinzu. Dies erleichtert den Übergang vom Labor auf den Pilot- bzw. Produktionsmaßstab.



Mindestens ebenso entscheidend für das Scale-up und die spätere Validierung des Prozesses ist die akribische Protokollierung der Prozesse und ihrer Parameter. Hier helfen 21 CFR Part 11-konforme Softwarepakete, die einen historischen Datenspeicher mit Audit-Trail und Chargenprotokollierung bieten. DIOSNA bietet hierfür unter anderem PAT-Softwarepakete mit weiterführenden Analysetools für statistische Daten an. Die Software wurde von DIOSNA entsprechend den GAMP-Richtlinien programmiert und validiert.

Alle Mess- und Rechenwerte können mit Alarmen bei Über-/Unterschreitung von Sollwerten versehen und im Batch Report als Kurven grafisch dargestellt werden. Aus den Messwerten berechnet das validierte Programm eine Reihe von Daten und Kennzahlen, die sowohl für Entwickler als auch für die Produktion interessant sind. Diese lassen sich zudem für Batchreports, Datensicherung oder zur Remote-Hilfestellung einsetzen.

Fazit

Mit einem durchdachten Scale-up ist die Basis für eine gelungene Rezeptur- und Prozessentwicklung gelegt. Überraschungen in der Produktion lassen sich so vermeiden oder zumindest auf ein Minimum reduzieren.

Über DIOSNA - **Quality Made in Germany**

DIOSNA Maschinentechnik und Technologie werden in der Verarbeitung und Herstellung von Feststoffen für die Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie weltweit eingesetzt. Das Produktportfolio umfasst Mischer, Granulatoren, Trockner und Coating-Systeme, Fermentationsanlagen und Knetmaschinen 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 kundenorientiert stetig optimiert.

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

DIOSNA Dierks & Söhne GmbH
Am Tie 23, 49086 Osnabrück, Germany
+49 541 33104-0, info@diosna.de, www.diosna.com



Autor: Michael Benjamin, Leiter Technologie, Diosna Dierks & Söhne

Über den Autor: Michael Benjamin ist bei DIOSNA Dierks+Söhne GmbH in Osnabrück als Leiter Technologie tätig. Michael Benjamin durchlief eine Ausbildung zum Pharmakanten und ein Studium der Life Science Technologies (Abschluss B.Sc. in Pharmatechnik) an der Technischen Hochschule Ostwestfalen-Lippe und ist nach mehreren F&E Stationen in der pharmazeutischen Industrie seit 2016 bei Diosna Dierks & Söhne GmbH in Osnabrück tätig. Er ist dort verantwortlich für die DIOSNA Technologiezentren und Labore und technologische Entwicklungen & Beratung