



Granulierung

Praxistipps
für ein **erfolgreiches Scale-up**



Granulierung

Praxistipps für ein **erfolgreiches Scale-up**

Um validierte Ergebnisse aus dem Labor in die Produktion zu übertragen, hilft ein durchdachter Entwicklungsprozess. Am Beispiel der Granulierung wird deutlich, dass auf diese Weise nicht nur das Produkt an sich verbessert wird, sondern auch der Gesamtprozess – vorausgesetzt man beachtet beim Scale-up einige Regeln.



Hand aufs Herz! Gehören Sie auch zu der Gruppe, die ein Scale-up für die Granulierung eher empirisch angehen, indem Sie prüfen, ob sich das Produkt in der Hand gut kompaktieren lässt und ob noch mehr Flüssigkeit nötig ist? Nichts gegen Ihre praktische Erfahrung, allerdings sind solche Ergebnisse immer personenabhängig und damit nicht validierbar. Mit einem strukturierten Scale-up ist man als Entwicklungsleiter nicht nur auf der sicheren Seite in puncto Behördenabnahme, sondern stellt auch qualitativ höherwertige Produkte her.

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

Im Allgemeinen umfasst der Granulierungsprozess einige oder alle der folgenden Schritte:

- Mischen der Ausgangsrohstoffe
- Sprühen der Granulierflüssigkeit, um die diese in der Mischung homogen zu verteilen
- Granulierungsphase, 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 Trockner



Über den Erfolg und die Qualität des späteren Produktes entscheiden viele Parameter. Dazu gehören u.a. die Eigenschaften des Rohmaterials 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 Zufuhrart (manuelle Zugabe oder Sprühen) und die Zufuhr rate 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 den Behälterinnenwandungen auftreten können. Zudem spielen die Befüllrate und die Geschwindigkeit des Mischwerkzeuges und des Zerkhackers eine große Rolle.

Es gibt also jede Menge Aspekte, die auch bei einem Scale-up beachtet werden müssen.

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 600 Litern starten.

Neben der gleichbleibenden Rohstoffqualität müssen außerdem reproduzierbare Bedingungen, also Raumfeuchte, Raumtemperatur 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 oder auch das Verhältnis von zylindrischem zu konischem Teil des Mischers.

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 dimensionslose Froudezahl immer gleich gehalten werden. Aber Achtung: Je größer die Mischergröße, desto kleiner die 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.

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

n: impeller speed (rotations per second) | **d:** impeller diameter (m) | **g:** gravitational constant (9,81m/s²)

Beispiele aus der Praxis

Zwei Beispiele zeigen, wie sich durch ein durchdachtes 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 jedoch eine andere Feuchtigkeitsabsorptionsfähigkeit hatte. Daraufhin wurden - zunächst im Labor - die Froudezahlen erhöht und die Granulierflüssigkeit 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.

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, Trocknen oder Coaten 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.

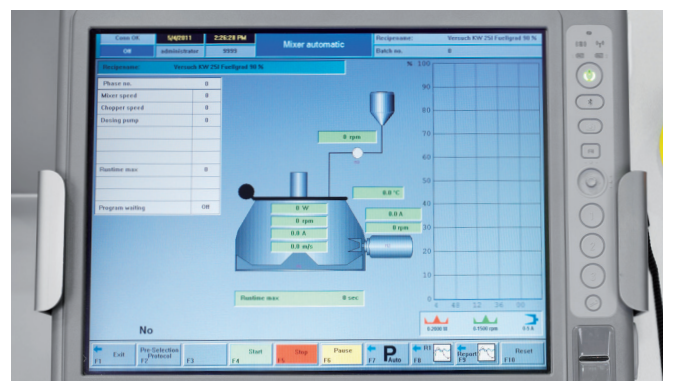
Softwarepakete unterstützen das Scale-up

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 geprüft. 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. Ein Baustein darin ist zum Beispiel die Wirkleistungsmessung für den Mischermotor, mit deren Hilfe der Granulationsendpunkt bestimmt wird. Das Messgerät wird vom Lieferanten werkskalibriert und bei DIOSNA noch einmal mit einem kalibrierten Messgerät im Leerlauf überprüft. Auch eine Drehzahlmessung für die Mischerwelle ist im PAT-Paket enthalten. Aus der Drehzahl und dem Werkzeugdurchmesser wird die Froudezahl berechnet und angezeigt.

Manchmal ist es ratsam, ergänzend die Energieaufnahme einer Mischung für das Scale-up heranzuziehen. Dies empfiehlt sich, wenn es um sehr verschiedene Maschinen oder Fabrikate geht und man ungefähr die Mischzeit vorhersagen möchte. Die Software wertet für diesen Parameter die Messwerte Wirkleistung und Zeit aus.



Fazit

DIOSNA besitzt jahrzehntelange Erfahrung mit dem Scale-up und der damit einhergehenden Validierung von Prozessen. Allerdings wird selbst mit der besten Formulierung, den optimalen Prozessbedingungen und einer guten Ausrüstung, immer eine gewissen Bandbreite an Partikelgrößen und somit minimal verschiedenen Feuchtegehalten hergestellt. Letztendlich entscheiden die Produkteigenschaften des Wirkstoffes und der restlichen Rohstoffe über den Erfolg einer Granulierung. Allerdings wird mit einem durchdachten Scale-up 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, technologie@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 technologische Entwicklungen & Beratung, die DIOSNA Technologiezentren und Labore.