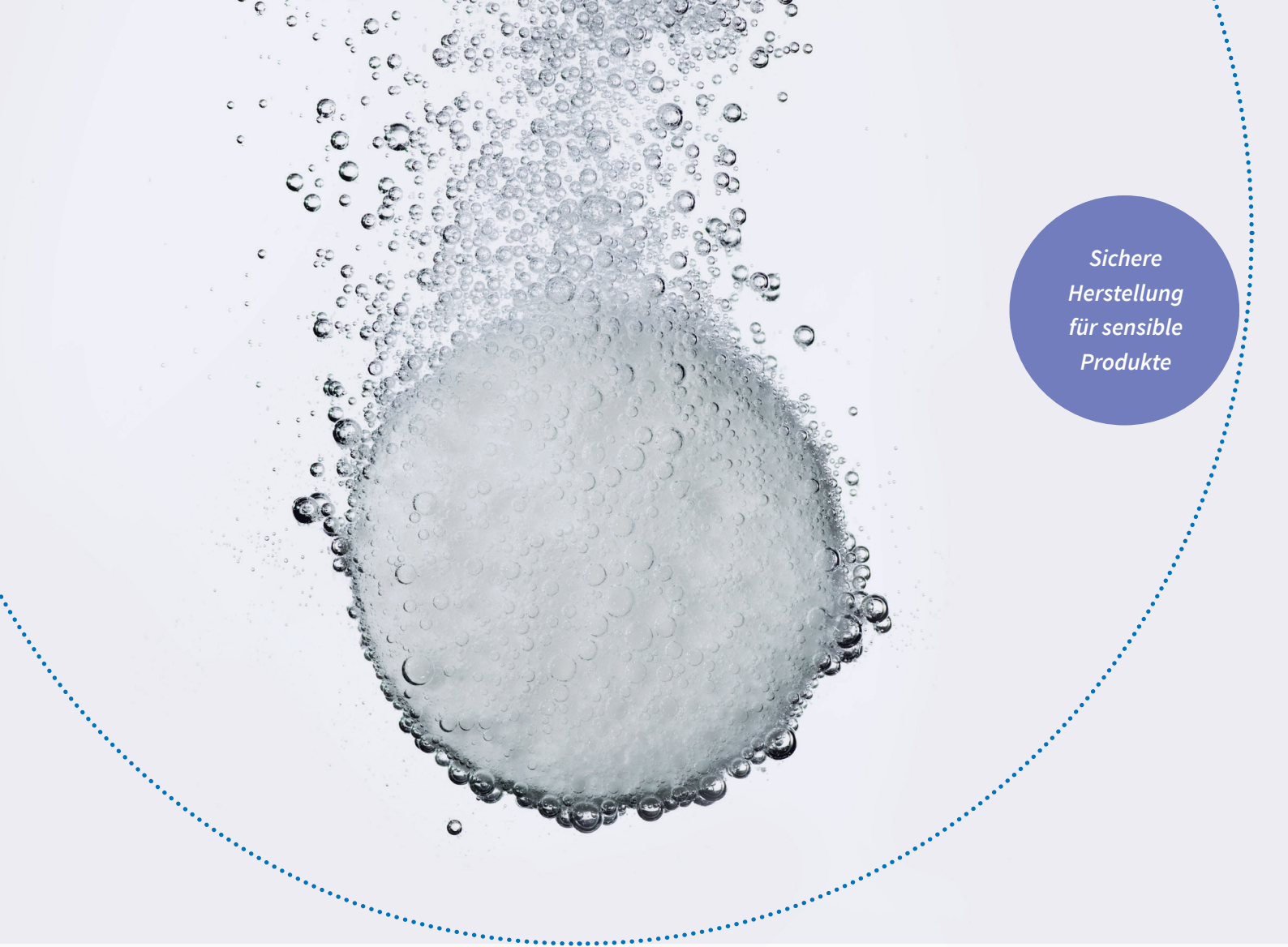




*Sichere
Herstellung
für sensible
Produkte*

Sensible **Granulate**

Umweltexposition durch geschlossene Systeme **verringern**





Wie Sie sensible Produkte sicher herstellen: Ein Praxisbeispiel

Die Granulierungsverfahren sind in der pharmazeutischen Industrie weit verbreitet. Ziel ist, die Dosierung von Wirkstoffen in Tabletten zu erleichtern und sicherzustellen, dass sie gleichmäßig im Körper freigesetzt werden. Während des Granulierungsprozesses werden die Wirkstoffe mit den Hilfsstoffen gemischt und zu Granulaten verarbeitet. Dieser Prozess hilft, die Qualität und Wirksamkeit der Medikamente zu gewährleisten. Neben den angestrebten Partikel- bzw. Granulateigenschaften bestimmt insbesondere die Empfindlichkeit der Stoffe über die Wahl der geeigneten Verfahrensweise.

Folgende Produkte stellen einen kritischen Faktor dar und bedürfen einer besonderen Behandlung:

- ➔ **Sauerstoffsensible Produkte** (hochaktiv) per Inertisierung
- ➔ **Temperaturempfindliche Produkte** mit effizienter, aber schonender Trocknung
- ➔ **Lichtempfindliche Produkte** über geringe Lichtexposition
- ➔ **Klebrige Produkte**, die einen Wandabstreifer erfordern
- ➔ **Toxische Produkte**, die Containment erfordern

Welche Prozesstechnologien sind denkbar?

Granulierung kann im Allgemeinen mithilfe unterschiedlicher Verfahren umgesetzt werden:

1. Die Trockengranulierung mit Walzenpressen gilt als einfaches, kostengünstiges Verfahren mit großer Produktausbeute. Auch die direkte Kompression ist ein einfaches Verfahren, das mit geringen Ausgaben verbunden ist. Bei beiden Verfahren hat der Anwender jedoch nur begrenzt Spielraum: So eignen sich nicht alle Arten von Hilfsstoffen, Rohstoffen und Materialien für diese Form der Verarbeitung.
2. Die populärste Prozesstechnologie bei der Herstellung von Granulaten und Tabletten ist das High-Shear Verfahren mit anschließender Trocknung im Wirbelschichtprozessor. Erst durch sie erhält das Produkt ein verbessertes Fließverhalten, eine verbesserte Homogenität bzw. optimierte Wirkstoffverteilung ein. So ist es optimal für die Weiterverarbeitung, wie etwa das Verpressen in Tabletten, vorbereitet.
3. Beim Ein-Topf-Verfahren werden die Prozesse Trockenmischen, Granulieren, Trocknen und im Anschluss Sieben in einer Anlage unter Vakuum durchgeführt.

Praxisbeispiel: Herstellung eines sauerstoffsensiblen Produktes

Ein typisches sauerstoffsensibles Produkt ist die Brausetablette. Was in der Einnahme so einfach gelingt, verlangt in der Herstellung besonderes Fingerspitzengefühl.

Der Feuchtigkeitsgehalt eines Brausegranulats liegt üblicherweise bei unter 0,1 Prozent. So wird schnell klar, dass der Faktor Feuchtigkeit bei der Herstellung des Produkts eine wichtige Rolle einnimmt. Es darf praktisch kein Wasserkontakt stattfinden. Dies würde dazu führen, dass die Säure-Basen-Reaktion in Gang gesetzt wird und in der Folge zur Auflösung führt. Zur Vermeidung einer Brausereaktion müssen die zugeführten Rohstoffe einen extrem geringen Feuchtegehalt besitzen. Außerdem beeinflusst dieser die Komprimierbarkeit und Stabilität des Produkts.

Auch bei der Formulierung gibt es einiges zu beachten: Für die Löslichkeit des Wirkstoffs, aber auch der Farb-, Süß- und Geschmacksstoffe, muss das Verhältnis zwischen sauren und alkalischen Komponenten etwa 0,6 betragen. Dazu muss die Löslichkeit von Kohlendioxid in Wasser (90 mg/100ml Wasser) beachtet werden. Im Ergebnis darf die Dauer des Auflösens in 100 ml Wasser nicht mehr als 2 Minuten betragen.

Daneben kommen folgende Hilfsstoffe zum Einsatz:

- ➔ **Saure Stoffe:**
Zitronensäure, Weinsäure, Ascorbinsäure usw.
- ➔ **Carbonat:**
Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat, Calciumcarbonat
- ➔ **Bindemittel:**
PVP K 25 K30 (gut und schnell wasserlöslich)
- ➔ **Schmiermittel:**
Natriumbenzoat, Natriumacetat, Carbowax 4000, PEG 6000 usw. (wasserlöslich)

Auch bei den Hilfsstoffen muss auf einen niedrigen Feuchtigkeitsgehalt geachtet werden.



Vorteile durch die Nutzung der **Ein-Topf-Technologie**

Bei der High-Shear Granulierung mit anschließender Wirbelschichttrocknung werden mehrere Schritte benötigt, da die alkalischen und sauren Komponenten getrennt granuliert und vor der Tablettierung gemischt werden. Dies macht mehrere Prozessschritte nötig und verlängert die Prozesszeiten.

Hier zeigt sich insbesondere der Nutzen aus dem Einsatz der Ein-Topf-Technologie. Diese erlaubt es, saure und alkalische Rohstoffe gemeinsam zu verarbeiten. Das System zur Vakuumtrocknung sowie die Heiz- und Kühleinheiten üben einen entscheidenden Einfluss im Hinblick auf die Produktqualität aus. Auch Prozesszeiten werden so positiv beeinflusst. Gerade die Ein-Topf-Granulierung trägt so zu einer optimierten Verarbeitung von hochaktiven Wirkstoffen wie Brausetabletten bei.

Die Ein-Topf-Technologie stellt ein besonders produkt-schonendes Herstellverfahren dar, dass sich außerdem

durch schonende und schnelle Trocknung und eine einfache Bedienung ausweist. Das geschlossene System im GMP-Design und mit CIP (Clean-in-Place)-Reinigung garantiert einen staubfreien Betrieb und ist dadurch auch ideal für Containmentanwendungen.

Die Überlegenheit dieser Technologie zeigt sich in der Funktionsweise unter Vakuum. Unter Vakuum wird eine starke Reduktion der Verdampfungstemperatur der zugeführten Granulierflüssigkeit erreicht und die Trocknungszeit ist signifikant kürzer. Dem wichtigsten Aspekt, nämlich der Minimierung der Restfeuchte, wird dieses Verfahren in vollem Umfang gerecht.



Funktionsprinzip Ein-Topf-Granulierung

Über die im Prozessbehälter am Boden installierten Schleppgasdüsen wird inertes Gas (Stickstoff) bzw. Trockenluft eingelassen. Dieses durchströmt das Granulat und transportiert die Feuchtigkeit daraus zur Vakuumpumpe.

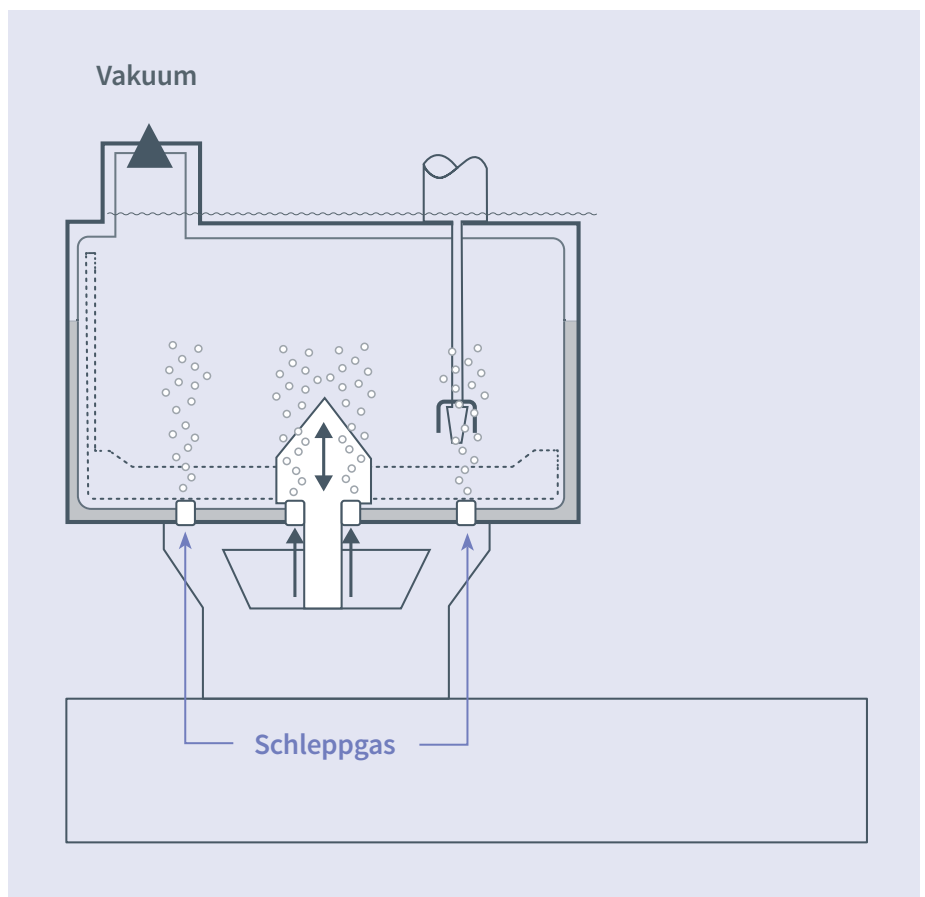
Dafür ist die Maschine besonders ausgestattet: Der zylindrische Mischbehälter besitzt zwei Heizzonen und eine Isolierung. Am Mischwerkzeug ist ein Wandabstreifer montiert mit Zerhacker und Schleppgasbodendüsen. Der automatische Klappendeckel ist beheizt, um Kondensrückstände zu vermeiden.

Da der Vakuumgranulierer bzw. -trockner unabhängig von der Umgebungsluftfeuchtigkeit agiert, wird er dem sehr aktiven Reaktionspotenzial der Brausetablette aufgrund seiner sauren Komponenten in Kombination mit Hydrogencarbonaten gerecht bzw. verhindert eine Reaktion.

Empfohlene Anwendungsbereiche

- ➔ Ideal für lösemittelbasierte Produkte
- ➔ Lichtempfindliche Produkte wg. geringer Lichtexposition
- ➔ Für High-Containment-Anwendungen
- ➔ Kostspielige Produkte wg. hoher Produktausbeute
- ➔ Produktion feuchteempfindlicher Produkte
- ➔ Optimal für temperaturempfindliche Produkte

Trocknungsmechanismus
Schema



Fazit

Das Granuliertverfahren unterstützt Hersteller dabei, die Qualität und Wirksamkeit von Medikamenten zu gewährleisten.

Gerade aber bei der Verarbeitung von Produkten, die sensibel auf Temperatur und Sauerstoff reagieren können oder die aufgrund ihrer adhäsiven oder toxischen Eigenschaften besonders behandelt werden müssen, sollten Anwender Herstellmethoden betrachten, die den Prozess reproduzierbar, zuverlässig und sicher für Bediener und Produkt abbilden.

Generell gibt es bei der Granulierung unterschiedliche Verfahren wie die Trockengranulierung per Walzenpresse oder die Direktkompression, die beispielsweise bei sauerstoffempfindlichen Produkten im Einsatz sind. Das gängigste Verfahren ist jedoch die High-Shear Granulierung und Wirbelschichttrocknung zur Herstellung von Granulaten. Das bedeutet aber auch, dass Komponenten getrennt granuliert und gemischt werden müssen, was mehrere Prozessschritte mit langen Prozesszeiten zur Folge hat.

Hersteller, die das vermeiden möchten, finden die Lösung im Ein-Topf-Verfahren, bei dem die Prozesse Trockenmischen, Granulieren, Trocknen und im Anschluss das Sieben in einer Anlage durchgeführt werden. Das ist ein Vorteil für Hersteller von z.B. sauerstoffsensiblen Produkten (Brausetabletten). Außerdem profitieren Hersteller von einer besonders schonenden und gleichzei-

tig effizienten und schnellen Trocknung. Dies gelingt, weil die Restfeuchte unter Vakuum auf ein Minimum reduziert werden kann. Der Vakuumgranulierer/-trockner agiert unabhängig von der Umgebungsluftfeuchtigkeit und verhindert die Reaktion eines sauerstoffaktiven Produkts.

Die Eintopftechnologie bietet also eine echte Alternative. Sie sorgt für eine staubarme bzw. staubfreie und schonende Entwicklung und Herstellung mit kurzen Prozesszeiten und einer leichten Bedienung.

Bei der Herstellung von Brausetabletten als beliebtes Präparat gibt die Ein-Topf-Technologie eine Lösung an die Hand, die die Effizienz steigert, Ressourcen spart und die Produktionsleistung erhöht. Insgesamt bietet die Anlage eine wertvolle Grundlage für die sichere Entwicklung und spätere Produktion von sensiblen Produkten.



Vorteile des Ein-Topf-Systems auf einen Blick:

- Mischen, Granulieren und Vakuumtrocknung in einem System
- Einfaches Handling
- Optimale Produktausbeute
- Effektive und zeitsparende Prozesse
- Schonende und kurze Trocknungszeiten
- Staubfreie Verarbeitung
- Produktschonende Prozesse
- Hohe Flexibilität bei Rezepturwechseln
- Leichte Reinigung
- Minimaler Platzbedarf



FINDEN SIE IHR IDEALES SYSTEM!

Checkliste

Das richtige System für Ihr Unternehmen zu finden, ist nicht einfach. Nutzen Sie unsere Checkliste, um Ihre kostenlose Beratung noch effektiver zu gestalten.

→ Welches System verwenden Sie zurzeit?

- ☐ Walzenpresse
- ☐ High-Shear-Granulierer + Wirbelschichttrockner
- ☐ Ein-Topf-Granulierer

→ Welches Produkt verarbeiten Sie?

- ☐ Verarbeitung temperaturempfindl. Produkte
- ☐ Inertisierung sauerstoffempfindl. Produkte
- ☐ Verarbeitung feuchtigkeitsempfindl. Produkte
- ☐ Verarbeitung lichtempfindl. Produkte
- ☐ Verarbeitung toxischer Produkte

→ Welche Anforderungen muss das System erfüllen?

- ☐ Staubarme (-freie) Verarbeitung
- ☐ Arbeiten unter Containmentbedingungen
- ☐ Inertisierung zum Ausschluss von Sauerstoff
- ☐ Mischen, Granulieren, Trocknen im geschlossenen System

→ Wie groß sind Ihre Chargen?

- ☐ 0,04 – 15 kg
- ☐ 15 - 75 kg
- ☐ 75 – 190 kg
- ☐ 190 – 600 kg

→ Welche Maschinenbefüllung streben Sie an?

- ☐ <30 %
- ☐ >30 %
- ☐ 50 %
- ☐ 90 %

→ Welches Zusatzequipment interessiert Sie?

- ☐ Coater
- ☐ Wirbelschichttrockner
- ☐ Spheronizer
- ☐ Sonstige: _____

→ An welchen Zusatzleistungen haben Sie Interesse?

- ☐ Durchführung von Produktversuchen
- ☐ Technologische Schulung
- ☐ Technischer After Sales Service

Noch Fragen? Wir beraten Sie gerne:
+49 541 33104-721 | leadteam@diosna.com

Über uns

DIOSNA - Quality 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.

DIOSNA Dierks & Söhne GmbH

Am Tie 23, 49086 Osnabrück, Germany
+49 541 33104-0
info@diosna.de
www.diosna.de

