

VORTEILE VON SINGLE-POT LÖSUNGEN FÜR DIE PRODUKTION PHARMAZEUTISCHER GRANULATE

Am Beispiel von Granulaten für Vitamin C und Brausetabletten

WHITEPAPER OKTOBER 2020

Autoren:

Bianca Steinkamp, Gebr. Lödige Maschinenbau GmbH, Paderborn, Germany

Dr. Thomas Meyer, Gebr. Lödige Maschinenbau GmbH, Paderborn, Germany

Dr. Detlev Haack, HERMES ARZNEIMITTEL GMBH Pullach i. Isartal, Germany

Kurzfassung

Pharmazeutische Produkte, wie beispielsweise Tabletten oder Brausetabletten, werden aus pulverförmigen Rohstoffen hergestellt. Diese Schüttgüter weisen u. a. unzureichende schüttgutrheologische Eigenschaften auf. Dadurch resultieren schlechtes Fließverhalten, mangelhafte Dosierbarkeit, schlechte Löslichkeitskinetik, Entmischung (Segregation) sowie durch Staubbildung gesundheitliche und sicherheitstechnische Probleme (z. B. Staubexposition der Anlagenbediener, Probleme beim Explosionsschutz).

Um eine sichere Produktion von Pharmazeutika mit reproduzierbar optimaler Qualität zu erreichen, werden die Rohstoffe zu Granulaten verarbeitet.

Zur Herstellung von Granulaten können unterschiedliche Methoden verwendet werden, die häufig auf mehreren Anlagen basieren (Granulator, Trockner sowie weiteres nachgeschaltetes Equipment). Die dadurch entstehenden Transportwege zwischen den Geräten führen u. a. zu vermehrtem Personalaufwand, dem Risiko einer Produktschädigung sowie erhöhtem Platzbedarf in der Produktion. Teilweise sind die Methoden sehr energieintensiv (z. B. Wirbelschichttrockner) und mit aufwändigen Konzepten zum Explosionsschutz verbunden.

Eine raum- und kostensparende Lösung stellt die Granulatproduktion im Single-Pot System des horizontalen Vakuum-Schaufeltrockners dar. Hierin können alle Prozessschritte der Granulation in einem Gerät umgesetzt werden. Das System ermöglicht schonendes Produkthandling sowie eine schnellstmögliche, energieeffiziente Mischung und Trocknung.

Der Einsatz dieses Single-Pot Systems für die Granulation pharmazeutischer Schüttgüter wird im Folgenden unter Behandlung der Grundlagen zur Granulation und insbesondere der Feuchtgranulation beschrieben. Dabei werden beispielhaft die Herstellung von Vitamin C Granulaten und Brausetablettengranulaten im Gerät dargestellt.

Inhalt

1.	Einleitung	4
2.	Grundlagen der Granulation	5
2.1	Mischen	6
2.2	Granulataufbau	8
2.3	Feuchtgranulation	9
2.4	Trocknung	10
2.5	Folgeschritte	11
3.	Umsetzung der Feuchtgranulation im Single-Pot System	12
3.1	Anwendungsbeispiel Granulat für Brausetabletten	15
3.2	Anwendungsbeispiel Vitamin C Granulat	18
4.	Quellen	20

1. Einleitung

Die Mehrzahl an Arzneimitteln wird oral verabreicht. Häufige Darreichungsformen sind dabei Tabletten, Brausetabletten oder Sachets zur direkten Einnahme [1]. Für die optimale Tablettierung mit hohen Taktraten werden Rohstoffe mit einwandfreien schüttguttheologischen Eigenschaften (z. B. Fließverhalten und Dosierbarkeit) benötigt. Dies wird über die Herstellung von Granulaten ermöglicht.

Bei der Granulation sind verschiedene integrale Prozessschritte von Bedeutung wie Mischen, Flüssigkeitszugabe, Aufbau der Granulate und Trocknung. Bei der Umsetzung solch komplexer Prozesse ist es aus Anwendersicht wünschenswert, möglichst raum- und kostensparendes Equipment einzusetzen.

Im Folgenden wird beispielhaft an zwei unterschiedlichen Anwendungsgebieten die Herstellung von Granulaten mittels Feuchtgranulation in einer so genannten Single-Pot-Lösung beschrieben. Die beiden Anwendungsgebiete, Brausetabletten und Vitamin C Granulate, sind dabei recht häufige Darreichungsformen, die sich in ihrer Herstellung unterscheiden und beide gut im platz- und kostensparenden System umsetzbar sind.

2. Grundlagen der Granulation

Rohstoffpulver für pharmazeutische Formulierungen können aufgrund geringer Partikelgrößen mit einer mittleren Primärpartikelgröße von häufig unter 100 µm mangelhafte Fließfähigkeiten aufweisen. Daraus resultiert die Bildung instabiler Sekundäragglomerate, beispielsweise durch Van-der-Waals-Kräfte. Dadurch treten unerwünschte Nebeneffekte wie Wandanhaftung und Brückenbildung auf, die u. a. das Dosierverhalten und die Anlagenreinigung beeinträchtigen. Aus diesem Grund werden die Eigenschaften der Rohstoffe mittels Granulation optimiert. [1]

Granulate weisen optimierte Partikelgrößenverteilung und Schüttdichten auf, die Staub und Übergröße vermeiden. Ein Granulat Korn besteht aus mehreren Pulverpartikeln. Für pharmazeutische Anwendungen liegt der Partikelgrößenbereich der Granulate zwischen 0,05 und 2 mm [1].

Weitere Vorteile, die durch die Granulation erreicht werden, sind [2]:

- Vermeidung von Entmischungseffekten durch stabile Mischungen
- Staubfreier Transport und einfache Dosierung durch verbesserte Fließfähigkeit
- Verbesserte Eigenschaften für die Tablettenkomprimierung
- Gezielte Wirkstofffreisetzung u. a. über Anpassung des Granulationsweges
- Optimale Löslichkeit u. a. durch Vermeiden von Klumpenbildung beim Auflösen
- Verbesserte Lagerstabilität durch Verringerung der Produktoberfläche
- Exakte Reproduzierbarkeit, Minimierung von Unterschieden zwischen Chargen

Grundsätzlich ist die komplette Granulation in die nachfolgend beschriebenen Prozessschritte unterteilt:

1. Mischen
2. Granulataufbau
3. Trocknen
4. Folgeschritte (z.B. Sieben, Zugabe von Fließhilfsmitteln)

2.1 Mischen

Vor der Granulation müssen die Komponenten schnell und reproduzierbar homogenisiert werden.

Das schnellstmögliche Erreichen der optimalen reellen Mischgüte erfolgt über die sogenannte Zufallsmischung.

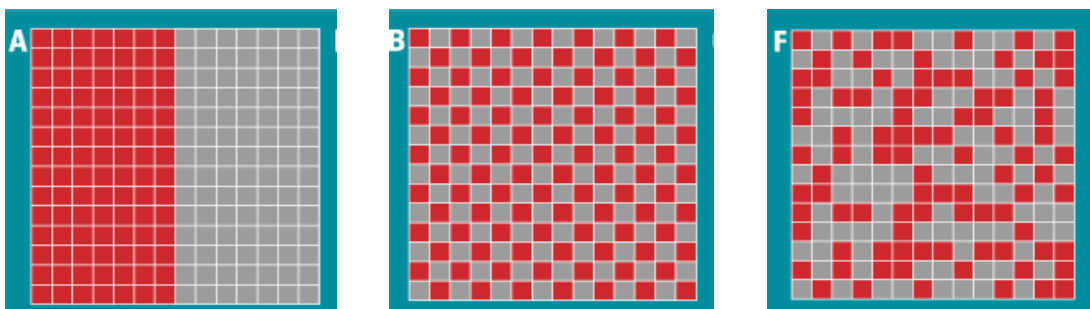


Abb. 1: Mischgüte, schematisiert: A - nach Befüllen, B - theoretische höchste Homogenität, F - Zufallsmischung, höchste reale Homogenität

Durch die angepasste Einbringung von mechanischer Energie lässt sich die Mischung bereits in erheblichem Maße stabilisieren. Feinere Partikel der Komponenten werden dabei auf der Oberfläche von größeren Partikeln verrieben und in die oberflächlichen Poren gedrückt. Signifikante Zerstörung von Partikeln in der Größenordnung von 100 – 200 µm während eines Mischvorganges treten in der Regel nicht auf [4].

Der Einsatz eines Horizontalmischers der sogenannten Schaufel- oder Pflugschar-Mischer-Klasse, auf dem das später beschriebene Single-Pot System basiert, kennzeichnet sich dabei vor Allem durch die universelle Einsetzbarkeit, die schonende Produktbewegung und das besonders schnelle Erreichen einer optimalen Mischgüte.



Abb. 2: Horizontalmischer: Lödige Pflugschar®-Mischer [4]

Mischer mit einer horizontal eingebauten Mischwelle und Mischwerkzeugen überführen das Produkt in eine mechanisch erzeugte Wirbelschicht. Für diesen dynamischen Zustand muss die Drehzahl der Mischwelle eine Partikelbewegung größer Froude-Zahl = 1 (bevorzugt 3 – 7) für die Partikel sicherstellen. Dabei wird das Produktbett so aufgelockert, dass der statistisch vorherrschende Kontakt der Partikeloberflächen miteinander stark reduziert ist und eine Bewegung der Partikel quer durch den gesamten Mischbehälter erzeugt werden kann.

Das Mischprodukt wandert dabei, geworfen von den Schaufeln, wellenförmig von rechts nach links und zurück. Der Transport in axialer Richtung bestimmt die Zeit, die benötigt wird, um die bestmögliche Mischgüte zu erreichen.

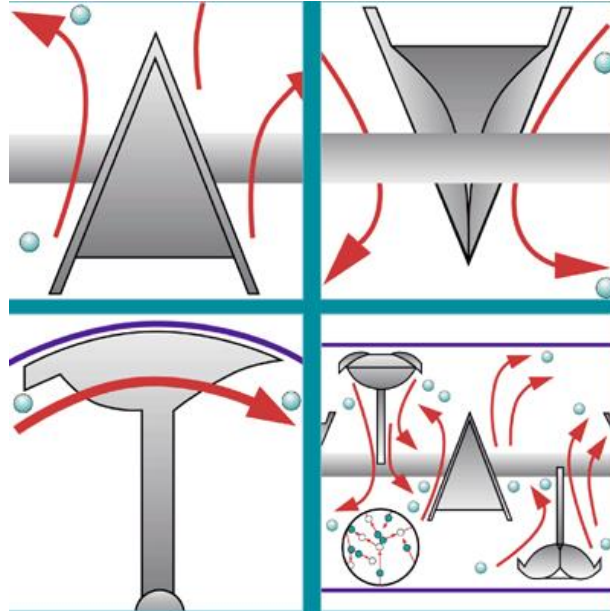


Abb. 3: Schema der Produktbewegung im Horizontalmischer [4]

2.2 Granulataufbau

Typischerweise erfolgt die Granulierung durch ständiges Verbinden von Partikeln über eine Brücke. Zur Agglomeration/Granulierung von Pulvern können verschiedene Verfahren verwendet werden [2]. Die hier behandelte Aufbaugranulation ist auf zwei Wegen erreichbar; für pharmazeutische Anwendungen sind dies in der Regel:

- Feuchtgranulation durch Zugabe von Flüssigkeit, die auch einen zusätzlichen Binder enthalten kann (z. B. Sprühtrocknung, Sprühagglomeration, Mischgranulation), und anschließende Trocknung und
- Trockengranulation durch mechanisches Kompaktieren der Pulvermischung z.B. in einem Walzenkompaktierer. [1].

Die Wahl der Methode ist abhängig von den Rohstoffen, dem Anwendungsbereich und den erforderlichen Eigenschaften des Endprodukts. Zudem sind weitere wichtige Parameter wie Verarbeitungszeit, Produkttemperaturstress usw. zu berücksichtigen. Aspekte wie Teilchengröße sowie Oberflächenstruktur des Grundmaterials und beispielsweise Scherkräfte im Prozess sind dabei entscheidend für die Bindungsstärke zwischen den Partikeln. [1]

Die im Single-Pot angewendete Granulationsmethode ist die nachfolgend beschriebene Feuchtgranulation.

2.3 Feuchtgranulation

Nach Vereinigung und Vormischung der Rezepturkomponenten erfolgt das Einbringen der Granulationsflüssigkeit. Das Flüssigmedium wird der im Gerät vorgemischten Pulvermischung zugeführt. Die Flüssigkeit löst Oberflächenanteile der Pulver-Primärpartikel an und verbindet mehrere Partikel zu Sekundäragglomeraten. Bei vielen Produkten reicht Wasser aus, um die Bindung zu bewirken sofern die Produktmischung oder eine der Pulverkomponenten wasserlöslich ist. Zur Verbesserung der Bindungseigenschaften kann Granulationslösung zusätzliche Bindemittel enthalten, welche die Bindungswirkung erhöhen und die Festigkeit des getrockneten Granulats verbessern. [2]

Im später folgenden Trocknungsprozess entstehen aus diesen Flüssigkeitsbrücken mit Feststoffanteil Feststoffbrücken. Die Haltbarkeit dieser Brücken hängt primär von der Löslichkeit des Produktes in der Flüssigkeit ab. Über die Menge der zugeführten Flüssigkeit lässt sich die Festigkeit und das erste Kompaktieren der Partikel begrenzt steuern [2]. Die erforderliche Menge an Granulationsflüssigkeit ist abhängig vom Mischsystem, der Maschinenausrüstung und den Produkteigenschaften der eingesetzten Rohstoffe.

Während der ersten Granulationsphase wird ein leistungsfähiger Mischer benötigt, der eine schnelle und gleichmäßige Verteilung der Flüssigkeit zur Granulierung ermöglicht. Die Qualität der Granulate hängt maßgeblich von der schnellen und einwandfreien Flüssigkeitsverteilung zu Beginn ab [3].

Durch den zusätzlichen Einsatz eines Messerkopfes im Mischer kann die Flüssigkeitsverteilung unterstützt werden. Dieser intensiviert zudem das Kompaktieren der Granulate und optimiert die Partikelgrößenverteilung, indem feinere Partikel in die feuchten Oberflächen der größeren Agglomerate eingearbeitet werden und zugleich der übermäßige Aufbau der Granulate durch Desagglomeration begrenzt wird. [3]

Nach Eintrag der Flüssigkeit folgt die Granulationsphase. Die Flüssigkeit wird weiter verteilt und die feuchten Partikel vermehrt in Kontakt gebracht. Granulierend wirkt dabei nur die Feuchte, die sich an der Oberfläche der Partikel befindet. Das fertige, feuchte Granulat ist meist klebrig.

Das optimale Granulations-Endpunkt korreliert meist mit einer wiederkehrenden Antriebsleistung des Mischwerkantriebes, so dass die gemessene Leistung als reproduzierbarer Endpunkt der Granulation in einem Produktionsgerät definiert werden kann.



Abb. 4: Feuchtgranulat nach Entleerung

Die Granulierung durch Zugabe von Flüssigkeit kann in Batch-Prozessen anhand der typischen Granulationskurven des Stromverbrauchs der Mischwelle und/oder der Produkttemperatur präzise gesteuert werden.

Neben der meist eingesetzten Aufbaugranulation werden gelegentlich Granulate aus einer Paste hergestellt. Hierbei wird im Allgemeinen ein eher ungleichmäßigeres Granulat in Bezug auf Partikelgröße und -verteilung erzielt. Das Produkt durchläuft zweimal eine sogenannte Zähphase mit einem hohen Bedarf an Antriebsleistung: einmal beim Herstellen der Paste, ein zweites Mal aus der Paste heraus.

Dieser Prozess kann gewählt werden, wenn die Prozessführung anders nicht zum Erfolg führt.

2.4 Trocknung

In der Trocknung wird den Granulaten die zugefügte Feuchte wieder entzogen, damit das Zwischen- oder Endprodukt lagerstabil wird.

Während des Trocknungsverlaufes erhärten die überwiegend weichen Feuchtgranulate. Dies trägt u.a. zur optimalen Verpressbarkeit des Materials bei.

Die Struktur der Granulate sollte während der Trocknung unverändert bleiben, Bruch oder Abrieb sind zu vermeiden. Dies ist in einer Wirbelschicht optimal zu erzielen. Ausgehend von einer akzeptablen Stabilität der Agglomerate ist die Trocknung auch in einem System mit mechanisch erzeugter Bewegung wie in einem Horizontalmischer/-trockner durchführbar.

Der Trocknungsschritt beansprucht in dem Gesamtprozess den größten Zeitanteil. Eine Optimierung ist durch Wahl geeigneter Prozessparameter zu erreichen, beispielsweise durch den Einsatz von Vakuum im Trocknerraum. Das Vakuum fördert die Brüden mit maximaler Geschwindigkeit aus dem Trockner.

Zudem wird eine Reduzierung der Siedetemperatur der zu verdampfenden Flüssigkeit erreicht und gleichzeitig die Produkttemperatur gesenkt, die eine Belastung für den Wirkstoff darstellen kann.

2.5 Folgeschritte

In der Trocknung wird den Granulaten die zugefügte Feuchte wieder entzogen, damit das Zwischen- oder Endprodukt lagerstabil wird.

Während des Trocknungsverlaufes erhärten die überwiegend weichen Feuchtgranulate. Dies trägt u.a. zur optimalen Verpressbarkeit des Materials bei.

Die Struktur der Granulate sollte während der Trocknung unverändert bleiben, Bruch oder Abrieb sind zu vermeiden. Dies ist in einer Wirbelschicht optimal zu erzielen. Ausgehend von einer akzeptablen Stabilität der Agglomerate ist die Trocknung auch in einem System mit mechanisch erzeugter Bewegung wie in einem Horizontalmischer/-trockner durchführbar.

Der Trocknungsschritt beansprucht in dem Gesamtprozess den größten Zeitanteil. Eine Optimierung ist durch Wahl geeigneter Prozessparameter zu erreichen, beispielsweise durch den Einsatz von Vakuum im Trocknerraum. Das Vakuum fördert die Brüden mit maximaler Geschwindigkeit aus dem Trockner.

Zudem wird eine Reduzierung der Siedetemperatur der zu verdampfenden Flüssigkeit erreicht und gleichzeitig die Produkttemperatur gesenkt, die eine Belastung für den Wirkstoff darstellen kann.

3. Umsetzung der Feuchtgranulation im Single-Pot System

Die Umsetzung der Feuchtgranulation ist über verschiedene Prozesse realisierbar, wie beispielsweise das älteste Konzept zur Feuchtgranulation, welches einen Mischer mit einem Hordentrockenschrank verband. Dieses Anlagensystem benötigte Personalaufwand für den Transport zum und vom Trockner. Nach dem Trocknen wurde ein zusätzlicher manueller, personalintensiver Schritt nötig für die erforderliche Zwangssiebung.

Weit verbreitet in der Produktion ist die Umsetzung mittels vertikalem High-Shear-Mischer und einem Wirbelschichttrockner. Bei diesem Verfahren ist ebenfalls ein Transport des zu trocknenden Granulates in den separaten Wirbelschichttrockner erforderlich. Hierbei ist der Transport neben dem Transport über Behälter auch über eine direkte Leitung zum Wirbelschichttrockner möglich.

In beiden Fällen werden separate Anlagen für das Granulieren und Trocknen benötigt. Konsequenzen sind u.a. höherer Platzaufwand, aufwändige Explosionsschutz-Konzepte und mögliche Schädigung des empfindlichen Trocknungsgutes beim Transport. Diese Nachteile werden mit der Single-Pot-Lösung vermieden.

Eine Umsetzung der Single-Pot Lösung ist, neben der folgend beschriebenen Methode, über den Einsatz eines Wirbelschichttrockners möglich.

Hier erfolgt nach dem Befüllen mit der Fluidisierung ein pneumatisches Mischen. Bei inhomogenen Partikelgrößen und Partikeleinzengewichten der verschiedenen Komponenten kann es hier zur Separation kommen. Bei Partikelgrößen $< 100 \mu\text{m}$ kann es zudem zu Beginn der Fluidisierung häufig zu extremer Kanalbildung im Produktbett kommen, und eine reguläre Wirbelung nur realisierbar sein. Der Sprühvorgang während der Flüssigkeitszugabe zur Granulation mittels Zweistoffdüsen ist deutlicher empfindlicher als in einem Mischer. Es muss der schmale Grat für die Zugabegeschwindigkeit zwischen der erfolgreichen Verklebung von Einzelpartikeln und dem Überfeuchten mit Klumpenbildung gefunden werden. Sobald Überfeuchtung beginnt, wird der Prozess gestört und führt ohne Reaktion des Bedieners zum Zusammenbrechen der Wirbelschicht. Die Sprühmenge ist begrenzt durch die aktive Sprühnebelfläche der Düsen in Summe. Erschwerend kommt hinzu, dass die Düsen nur unzureichend auf richtige Funktion mit dem gewünschten Sprühnebel überwacht werden können.

Die Luft zur Wirbelung dient gleichzeitig als Energieträger zur Trocknung. Allerdings ist die damit eingetragene Energie meistens höher als für die Verdampfung der eingesprühnten Lösung notwendig, was in einem erhöhten Energieaufwand resultiert.

Bei der Single-Pot Granulation im horizontalen Vakuum-Schaufeltrockner laufen alle Prozessschritte, d. h. Mischen der Pulver, Nassgranulation und Trocknung in einem Gerät mit horizontaler Mischwelle ab.

Mit einem Doppelmantel ausgestattet kann in dem Gerät im Anschluss an die Granulation unter Energieeintrag die Trocknung des Produktes erfolgen. Eine Überführung des Produktes in ein weiteres Gerät bleibt somit aus, was sowohl Zeit und Raum einspart als auch mögliche Produktfehler durch Stress am noch empfindlichen Trocknungsgut vermeidet.

Idealerweise wird der Trocknungsvorgang durch die Möglichkeit im Vakuum zu fahren ergänzt. Durch die dadurch resultierende Senkung des Siedepunktes wird die Temperaturbelastung des Produktes verringert und der Abzug entstehender Brüden beschleunigt. Auf diese Weise gelingt eine effiziente, schonende Trocknung auch bei sensiblen Produkten.

Die Herausforderung der All-in-One Lösung liegt darin, dass in den jeweiligen Prozessschritten (Mischen, Granulieren, Trocknen) unterschiedliche Ansprüche vom Produkt an die Anlage gestellt werden. Dies gilt insbesondere in Bezug auf den Eintrag mechanischer Energie.

Für eine erfolgreiche Granulation wird ein hohes Maß an Energie benötigt, um eine gleichmäßige Flüssigkeitsverteilung zu erreichen und einen optimalen Granulataufbau zu ermöglichen.

Bei der Trocknung hingegen ist eine schonende Produktbewegung nötig, um die entstandenen Granulate, die im feuchten Zustand noch nicht stabil sind, nicht durch Abrieb oder Bruch zu schädigen.



Abb. 5: Horizontales Single-Pot Gerät für die Produktion [4]

Die Granulation im hier vorgestellten Single-Pot System erfolgt in einem horizontal angeordneten Schaufeltrockner. Hierin lassen sich die Vorteile des Trocknungsprozesses mit den verfahrenstechnischen Möglichkeiten eines horizontalen Pflugschar®-Mischers kombinieren. Über die Herstellung von Mischungen mit höchsten Mischgenauigkeiten hinaus unterstützen die Mischwerkzeuge den Trocknungsprozess entscheidend, indem sie für einen stetigen Austausch zwischen Heizfläche und Produkt sorgen und damit einen höchst effektiven Wärmetransfer in das feuchte Produkt ermöglichen. Verglichen mit alternativen, vertikal angeordneten Trocknungssystemen verfügt der horizontale Trockner dabei über eine signifikant größere Wärmeaustauschfläche, die ebenfalls zu verkürzten Trocknungszeiten beiträgt.

Vorteile / Nachteile:

- + alles in einem geschlossenen System
- + Raum- und kostensparendes Equipment
- + kurze Bearbeitungszeiten
- + Energieeffizientes Verfahren im Vergleich zu z.B. Wirbelschichtsprühagglomeration
- nicht für alle Produkte geeignet (Stabilität der Granulate)

Die nachfolgend beschriebenen Anwendungsbeispiele zeigen beispielhaft die Umsetzung der Granulation in der Single-Pot Lösung mittels Lödige DRUVATHERM® Schaufeltrockner Typ VT.

3.1 Anwendungsbeispiel Granulat für Brausetabletten

Granulate für Brausetabletten sind so beschaffen, dass sie beim späteren Auflösen in Wasser unter CO₂-Freisetzung den erwünschten Brauseeffekt erzielen.

Da bereits zur Granulatherstellung Wasser verwendet wird, ist es wichtig, dass während des Granulationsprozesses eine schnellstmögliche Trocknung stattfindet, damit die „Brausereaktion“ nicht bereits beim Granulieren vollständig abläuft.

Die Hauptbestandteile von Brausetabletten sind Füll- und Hilfsstoffe, Bindemittel, die Komponenten zur Auslösung der „Brausereaktion“ und natürlich Wirkstoffe (z.B. Vitamine, Schmerzmittel o.ä.).

Die „Brausereaktion“ wird durch Reaktion von organischen Säuren (z.B. Äpfel-, Wein- oder Citronensäure) und Natrium- oder Kaliumcarbonat bzw. deren Hydrogencarbonaten, hervorgerufen. Bei Kontakt mit Wasser reagieren die Komponenten zu den jeweiligen Salzen der Säuren und setzen dabei Wasser und CO₂ frei, letzteres führt zum sprudelnden „Brauseeffekt“. [2]

Reaktionsbeispiel:

Hydrogencarbonat + Citronensäure → Citrat + Wasser + Kohlendioxid



In das gemischte Pulver wird eine im Vergleich zu anderen Feuchtgranulationsprozessen kleine Wassermenge als Initiator zugegeben. Dieses Wasser startet die Säure-Base-Reaktion und setzt damit weiteres Wasser frei. Das Produkt wird dabei immer feuchter und die Produktbeweglichkeit ändert sich dabei, unter anderem aufgrund der sich entwickelnden Klebrigkeit. Das zugegebene und vor allem das im Prozess selbst erzeugte Wasser führen zu einer sehr gleichmäßigen Granulation der Mischung mit langsamer Zunahme der Granulatgröße [3].

Die Reaktion würde komplett ablaufen, bis einer der beiden Reaktanten aufgebraucht wäre. Damit stünde später in der Tablette kein Brauseeffekt mehr zur Verfügung. Daher muss grundsätzlich der Brauseanteil in der Rezeptur so bemessen werden, dass die Granulation bis zum gewünschten Endpunkt durchlaufen werden kann und bei Abbruch der Reaktion noch genügend Reaktionsmaterial für die Anwendung vorhanden ist. Dieser Reaktionsabbruch muss schnell und sicher erfolgen. [3]

Bei der Umsetzung dieses Prozesses im mechanischen Granulator ist im Vergleich zu beispielsweise einem Wirbelschichtgerät eine größere Menge Wasser vorhanden. Daher muss neben der Zufuhr von Trocknungsenergie über den Doppelmantel gleichzeitig Vakuum angelegt werden, um das die Reaktion anschiebende (und damit quasi sich selbst generierende) freie Wasser an den Partikeloberflächen schnellstmöglich zu entfernen und damit der Reaktion zu entziehen. Gemeinsam mit der Abkühlung des Produktes durch die Verdampfung des Wassers wird die Säure-Base-Reaktion unterbunden.

Im Anschluss erfolgt die Trocknung bis zum Status der Lagerstabilität mit einem Wassergehalt von $< 1\%$. Dieser Prozess wird erfolgreich seit 1984 im Maßstab für ca. 1000 kg Chargen in der Produktion auf horizontalen Mischern/Trocknern eingesetzt. Abb. 5 zeigt beispielhaft solch einen Single-Pot Apparat mit 3000 l Bruttovolumen bereit zum Einbau in eine Produktion mit GMP-Anforderung.

Der Prozess zur Brausegranulat-Herstellung ist ein Beispiel dafür, dass ein gutes Produkt nur bei Nutzung der gesamten Variabilität eines Gerätes zu erzielen ist. In diesem Fall wird im ersten Mischschritt in der Maschine die höchstmögliche Drehzahl der Antriebe von Mischwelle und Messerkopf genutzt, um die Homogenität der Mischung herzustellen. Gleichzeitig werden die Komponenten der Mischung miteinander verrieben, so dass die Mischung stabilisiert wird.

Danach erfolgt die Flüssigkeitszugabe unter denselben Parametern. Der Einsatz einer Düse ist dabei nicht notwendig, da die Turbulenz der Partikel im Mischraum ausreichend für die Verteilung ist.

Nach Beendigung der Flüssigkeitszugabe werden für eine kurze Zeit die Antriebe weiter mit hoher Drehzahl betrieben. Danach wird die Drehzahl beider Antriebe reduziert, um für die Granulation ein Abrollen der Partikel zum Größenaufbau zu ermöglichen.

Zu Beginn der Trocknungsphase wird die Antriebsdrehzahl des Mischwerkes nochmals reduziert und der Messerkopf ganz ausgeschaltet, um die erzeugte Partikelstruktur möglichst vollständig zu erhalten.

Für die Entleerung wird zunächst die niedrige Drehzahl der Mischwelle beibehalten. Erst für die Restentleerung wird die Drehzahl der Mischwelle erhöht und auch der Messerkopf wieder eingeschaltet.

Abb. 6 zeigt den Ablauf eines Single-Pot-Prozesses mit den Kurven der qualitätsrelevanten Prozesswerte aus der Dokumentation einer klassischen Single-Pot-Granulation.

Gebr. Lödige
Maschinenbau GmbH

Batch-Name: Prozesswerte im Single-Pot - Prozesswerte Rev2.xlsx
Start: 23.12.2018 13:22
End: 23.12.2018 14:19

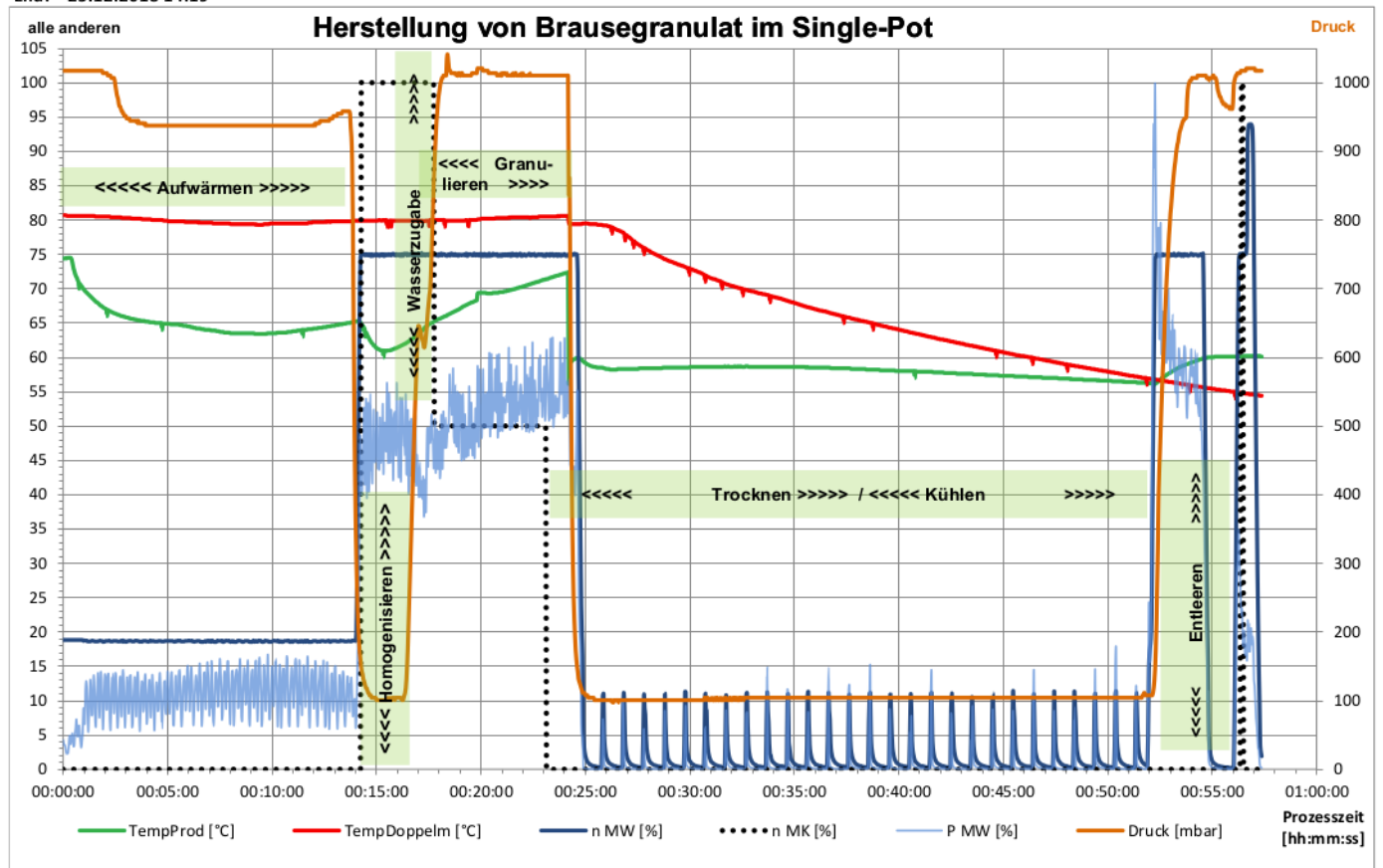


Abb. 6: Verlauf der Prozesswerte in einem klassischen Prozess [4] - Legende: TempProd: Temperatur Produkt, TempDoppelm: Temperatur Doppelmantel, n MW: Drehzahl Mischwerk, n MK: Drehzahl Messerkopf, P Mischwerk: Antriebsleistung Mischwerk, Druck: Druck im Mischer/Trockner

3.2 Anwendungsbeispiel Vitamin C Granulat

Die Granulation von Vitamin C Pulver folgt im Grunde der in Kapitel **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** beschriebenen Basisgranulation.

Bis auf die Tablettierhilfsmittel (Schmiermittel) werden alle Komponenten gemeinsam gemischt und feuchtgranuliert, um so eine stabil fixierte Mischung in Form der Granulate zu erhalten.

Nach der Befüllung mit den Komponenten startet der Prozess mit dem Trockenmischen.

Es folgt die Flüssigkeitszugabe in das bewegte Produktbett. Die Antriebe von Mischwerk und Messerkopf laufen mit 100 % Drehzahl, um die sofortige Feinverteilung der Flüssigkeit sicherzustellen. Die Zugabe erfolgt über einen Zeitraum von 2 - 5 min, um die Verteileffizienz des Messerkopfes optimal zu nutzen.

Es folgt der Granulationsschritt, in dem die Drehzahlen der Antriebe bereits reduziert werden. Der Mischwerksantrieb soll in dieser Phase eine Aufrollgranulation begünstigen, um die Partikel langsam zu vergrößern. Der Messkopf trägt in dieser Phase zur Kompaktierung und Beschränkung der Partikelgrößenverteilung bei.

Wenn die Trocknung unter Vakuum startet, wird der Messerkopf ganz ausgeschaltet und nur noch intervallweise kurz mit niedriger Drehzahl zugeschaltet. Der Mischwerksantrieb kann noch verlangsamt werden.

Nach Abschluss der Trocknung kann das Produkt entleert werden. Wird über ein Zwangssieb entleert, muss die Beladung des Siebes gesteuert werden, um ein Verblocken zu verhindern.

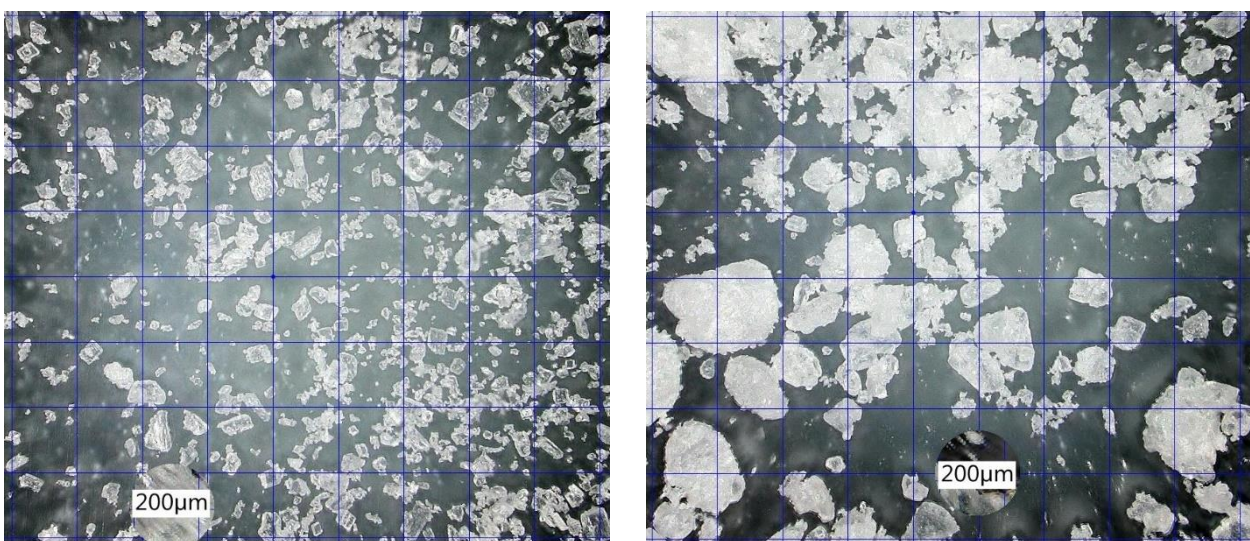


Abb. 7: Vitamin C Partikel unter dem Digitalmikroskop, links vor der Granulation, rechts danach [4]

Abb. 7 zeigt Aufnahmen mit einem Digitalmikroskop von Vitamin C als Rohstoffpulver und als getrocknetes Granulat nach Siebung mit einem 1,5 mm Sieb.

Abb. 8 zeigt ähnliches Granulat nach dem Entleeren und Sieben mit 1,5 mm im Abfüllbeutel.

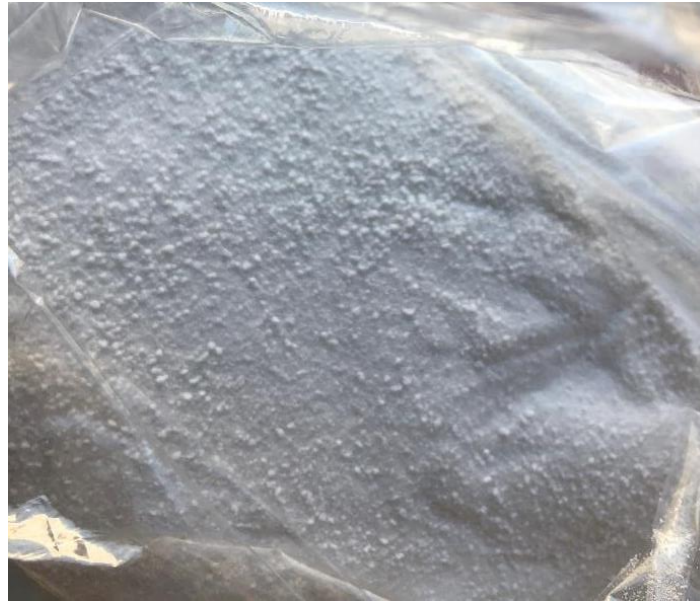


Abb. 8: Granulat getrocknet und zwangsgesiebt 1,5 mm [4]

4. Quellen

- [1] Bauer-Brandl, Ritschel, "Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung", 2. Auflage, Edition Cantor Verlag, Aulendorf 2002.
- [2] Th. Meyer: "Basics of Granulation Processing", Food Marketing & Technology, February 1999
- [3] Hermes Arzneimittel GmbH, Pullach i. Isartal, Germany
- [4] Gebrüder Lödige Maschinenbau GmbH, Paderborn, Germany
- [5] Haack, Gergely, Metz, The TOPO Granulation Technology Used in the Manufacture of Effervescent Tablets, TechnoPharm2, Nr. 3, 186-191 (2012)
- [6] EP 1656113 B1

Copyright für alle Fotos und Abbildungen bei Gebr. Lödige Maschinenbau GmbH



Contacts:

Dr. Detlev Haack, Director R&D

HERMES ARZNEIMITTEL GMBH

Division Hermes Pharma

Georg-Kalb-Str. 5-8

82049 Pullach i. Isartal, Germany

Tel.: +49 (0)89 79102-156

mailto:haack@hermes-pharma.com

Bianca Steinkamp, Sales Life Science Technology

Dr. Thomas Meyer, Test Centre

Gebrüder Lödige

Maschinenbau GmbH

Elsener Straße 7-9

33102 Paderborn, Germany

Telefon: +49 5251 309-0

Telefax: +49 5251 309-123

E-Mail: info@loedige.de

Service-Nummern

Vertrieb: +49 5251 309-107

Kundendienst Hotline:

+49 5251 309-111

www.loedige.de