

Einführung

Strahlmühlen zur Zerkleinerung aktiver Wirkstoffe und schüttgutartiger Pharmazeutika sowie von Trägerstoffen wie Lactose oder HPMC (Hydroxypropylmethyl-Cellulose) sind in der Pharma-Industrie weit verbreitet. Diese Partikelverkleinerung vergrößert die Oberfläche sowie das Vermögen Lösungen aufzunehmen. Auch wird dadurch eine gleichmässige Partikelverteilung erreicht, welche die Mischungsqualität bei der Weiterverarbeitung zu Tabletten und Kapseln verbessert.

Die konventionelle Trocken-Zerkleinerung erfolgt in der Pharma-Industrie durch Aufprall. Dabei werden zwei Kategorien unterschieden: der mechanische Aufprall und der Aufprall durch Strahlenergie. Hammer- und Stift-Mühlen sind Beispiele für die erste Kategorie, während Spiral-Strahlmühlen, Kreisstrahl-Mühlen und Gasbett-Strahlmühlen zur zweiten Kategorie zählen.

Dosierer für Mühlen

Bei den meisten Mühlen für die Zerkleinerung von Stoffen ist die Beschickung ein wichtiger Faktor für die gleichmässige Partikelverteilung. Da die zu erreichende Qualität hauptsächlich

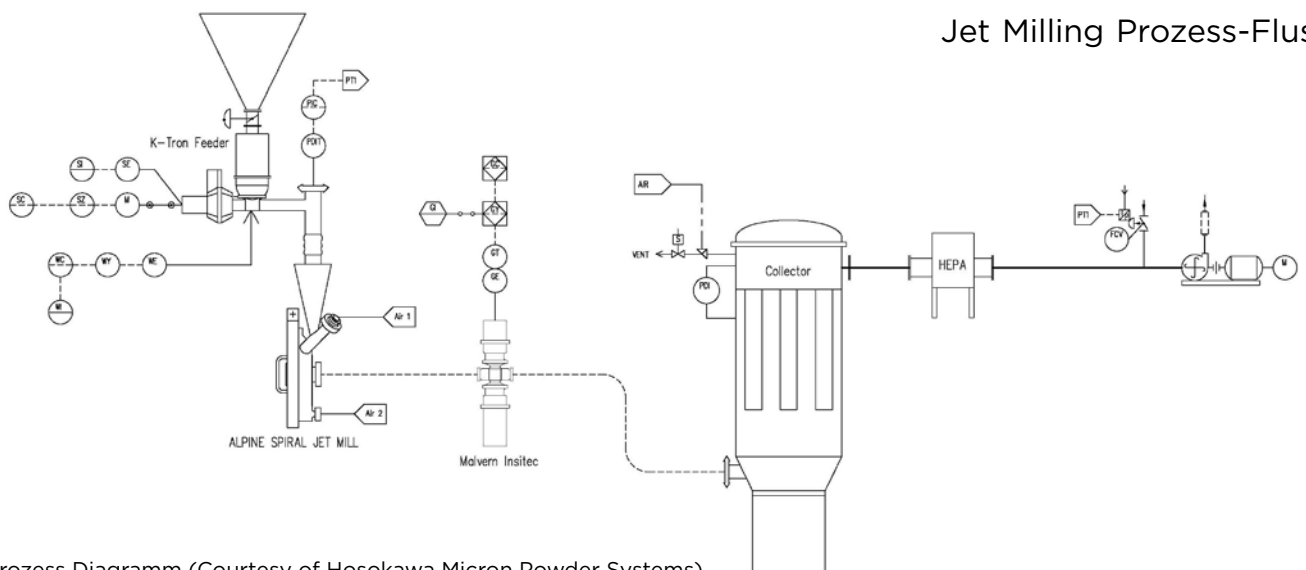
von der Aufenthaltsdauer in der Mühle abhängt, ist der Dosierer ein wichtiges Werkzeug zur Steuerung der Zeitdauer und damit der gewünschten Partikelverteilung.

Als Dosiergerät kann ein Drehschieber, ein Vibrationsdosierer oder eine Dosierschnecke mit Einfach- oder Doppelschnecken gewählt werden. Nun ist es wie in jedem anderen Prozess: die Flieseigenschaften des zu dosierenden Stoffes werden das bestgeeignete Dosiergerät bestimmen. Da die meisten in der Pharma-Industrie verarbeiteten Pulver und Mischungen eher schlecht fließen, ist ein Doppelschnecken-Dosierer oft die beste Wahl. Das Doppelkonkavprofil erlaubt eine Zwangsförderung durch die ineinander greifenden Schneckengänge. Damit lassen sich schwierige und kohäsive Pulver zuverlässig dosieren.

Klebrige Pulver, die sich besonders kohäsiv verhalten, oder Partikel mit extremem Längenverhältnis tendieren zu einer Verklumpung. Dadurch wird der Dosierfluss in einem Vibratordosierer oder einem Drehschieber empfindlich gestört und demzufolge auch die Partikelverteilung.



JetPharma Spiral-Strahlmühle mit Coperion K-Tron Dosierer



Prozess Diagramm (Courtesy of Hosokawa Micron Powder Systems)

Mahlen und Mikronisieren von Pharma-Wirkstoffen

Dosierleistungen

Typische Dosierleistungen bei diesen pharmazeutischen Zerkleinerungen liegen zwischen 20 gr/h (für eine kleine Strahlmühle) und 840 kg/h bei einer Produktionsmühle (siehe Diagramm Dosierleistungen). Bei diesen Angaben muss die Gerätekonfiguration sowie die Art des Antriebes und des Stellbereiches berücksichtigt werden. So hat eine Steuerung mit einem DC-Motor einen Stellbereich von 100:1, eine Steuerung mit einem Frequenz-Wechselrichter hingegen einen Bereich von 17:1.

Volumetrisch oder Gravimetrisch?

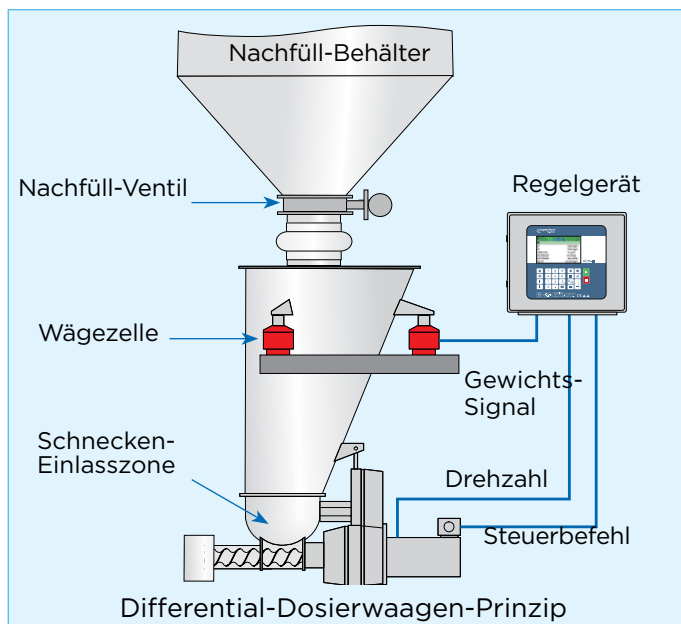
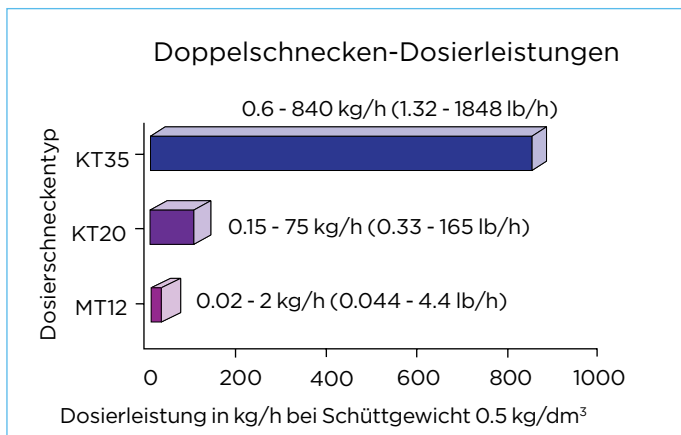
Abhängig von der geforderten Dosiergenauigkeit kann ein Schneckendosierer in volumetrischer oder in gravimetrischer Ausführung geliefert werden. Ist das Material frei fließend und bleibt das Schüttgewicht konstant, so sind die Erfahrungswerte mit einem volumetrischen Coperion K-Tron Dosierer oft akzeptabel. Sobald aber eine starke Veränderung im Schüttgewicht eintritt, wird die Dosierschnecke unregelmässig oder überhaupt nicht mehr gefüllt. Dies ist besonders bei klebenden oder sich verhakenden

Stoffen der Fall. Denselben Effekt hat eine Brückenbildung im Behälter. Da die volumetrische Dosierung nur eine Funktion der Schneckendrehzahl ist, wird ein Fehler in der Dosierung gar nicht bemerkt. Selbst ein Niveaugeber im Behälter kann solche Unregelmässigkeiten nicht erkennen, besonders bei Hochleistungs-Mühlen mit den sehr kurzen Durchlaufzeiten.

Bei den gravimetrischen Coperion K-Tron Dosierwaagen mit der modernsten Smart Force Transducer (SFT) Wägetechnologie wird das pharmazeutische Produkt kontinuierlich gewogen, während es in den Prozess eindosiert wird. Mit Differential-Dosierwaagen wird eine ganze Palette an Materialien wie auch ein grosser Dosierleistungsbereich abgedeckt. Durch das kontinuierliche Wägen des Gerätes, inkl. Behälter und Schüttgut, kann der Austrag schnell und mit hoher Genauigkeit geregelt werden. Diese Eigenschaft, auch schwierigste Produkte präzise zu dosieren, macht die Differentialdosierwaagen in der Pharma-Industrie sehr beliebt.

Die Coperion K-Tron Differential-Doppelschnecken-Dosierwaagen bieten folgenden Nutzen:

- Konstante Dosierleistung mit hoher Kurzzeit-Genauigkeit und minimalster Sollwert-Abweichung.
- Die gravimetrische Regelung überwacht die Dosierung zuverlässig und löst bei einer Überschreitung der Grenzwerte Alarm aus.
- Die modernste digitale SFT Wägetechnologie bietet die hohen Genauigkeitsansprüche, die an Prozesse in der pharmazeutischen Industrie gestellt werden.
- Die SFT-Wägetechnologie hat eine Auflösung von 1:8'000'000 in 20 ms, ist dank modernster Filtertechnik unempfindlich gegen Vibrationen und erfasst und kompensiert Temperaturänderungen.
- Der Istwert ist jederzeit auf einem Display ablesbar.
- Kontinuierliche Füllstandskontrolle durch die Überwachung des Gesamtgewichtes.



Coperion K-Tron LWF Pharma-Dosierer auf Plattformwaage



Coperion K-Tron Dosierer mit Hosokawa Alpine UPZ Stiftmühle in Isolator

Handhabung von hoch potenten Wirkstoffen

In vielen Mahl- und Mikronisierungs-Anlagen müssen hoch potente Pharma-Wirkstoffe verarbeitet werden. Einige dieser Wirkstoffe können so aktiv sein, dass besondere Vorkehrungen getroffen werden müssen, um sie von der Umgebung zu isolieren. Dabei muss einerseits das Personal vor den Stoffen und andererseits auch der Stoff selbst vor den Kontaminationen geschützt werden. In diesen Fällen kommt eine abgedichtete Glove-Box zum Einsatz. Dosiergerät und Strahlmühle sind total geschützt und für

Manipulationen sind Öffnungen mit abgedichteten Schutzhandschuhen angebracht.

Die Integration eines Coperion K-Tron Pharma-Dosierers in eine Glove-Box erfolgt durch angepasste Montageplatten so, dass Motor und Getriebe ausserhalb der Box platziert sind. Zwischen Platte und Box-Wand ist eine statische oder aufblasbare Dichtung angebracht. Zu beachten ist, dass diese Konstruktion nur für volumetrische Dosierer möglich ist. Bei Einsatz von Dosierwaagen muss das ganze Gerät innerhalb der Glove-Box aufgebaut sein. Dabei werden Motor und Getriebe innerhalb der Box mit einem eigenen Gehäuse abgeschirmt



Coperion K-Tron Pharma-Dosierer mit Isolator-Montageplatte

und bei Bedarf belüftet.

Bei der Nachfüllung des Dosierbehälters mit hoch potenten Wirkstoffen muss der Vorgang auch hier völlig kontaminationsfrei ablaufen. Oft kommt zwischen Container und Behälter eine Doppel-Drehklappe zum Einsatz. Der Dosierbehälter ist dazu mit einer entsprechenden Kupplung ausgerüstet.

Reinigung

Spezielle Beachtung ist den Anforderungen an den Reinigungsprozess für die gesamte Anlage zu schenken. Alle Dichtungen und O-Ringe müssen entsprechend den eingesetzten Reinigungsflüssigkeiten beständig sein. Teile aus flexiblen Materialien tendieren je nach Reinigungsmethode zum Abrieb und dieser kann dann den Wirkstoff selbst negativ beeinflussen. Auch wenn die verarbeiteten Stoffe gefärbt oder Farbmischungen sind, können diese Materialien nur noch schlecht gereinigt werden. Aus diesen Gründen wird der Einsatz von rostfreiem Stahl mit einem minimalen Finish von 0.8 Mikron Ra für alle Kontaktflächen empfohlen.

Im Falle einer Nassreinigung vor Ort (CIP) können im Dosierbehälter über Schläuche versorgte Sprühdüsen wahlweise fest oder lose montiert werden. Dies als Übergangslösung bis eine komplette Reinigung möglich ist.

Stickstoff-Überlagerung

Da viele Pharma-Stoffe organischen Ursprungs sind, besteht ein hohes Explosionsrisiko. Deshalb wird, speziell bei Mühlen, das ganze System mit Stickstoff überlagert. Der Stickstoff ersetzt den Sauerstoff und minimiert das Risiko für eine Explosion. Anschlüsse für das Gas können am Behälter sowie bei allen Dichtungen (Sperrluft) angebracht werden. Durch einen leichten Überdruck im Stickstoff dringt das Gas nicht nur in alle Räume, sondern es unterstützt auch die Funktion der Dichtungen.

Wird für die Strahlmühle Hochdruckgas verwendet, kann ein Unterdruck in der Mühle entstehen, und das Dosiergut aus dem Dosierer ziehen. Dagegen wird zwischen dem Dosierer-Austritt und dem Dosierbehälter eine Pendelleitung zum Druckausgleich angebracht.

Druckstossfeste Systeme

In explosionsgefährdeten Räumen muss das gesamte Mühlen-system entsprechend ausgelegt sein. Alle Systemkomponenten in der gefährdeten Zone müssen einem Druckanstieg von 10 bar G widerstehen können. Da die Konstruktion eines Schneckendosierers für solche Drücke sehr kostspielig wäre, wird zwischen Dosierer und Mühle eine

Mahlen und Mikronisieren von Pharma-Wirkstoffen



überdimensionierte Zellrad-schleuse eingebaut. Diese hat keine Mess- oder Regelfunktion. Durch die Überdimensionierung kann das Material ungehindert durchfließen. Eine zurückschlagende Druckwelle bei einem Druckanstieg würde aber verhindert. Dank dieser Massnahme kann ein Standard-Pharma-Dosierer eingesetzt werden.

Nutzen

Ein Coperion K-Tron Doppelschnecken-Pharma-Dosierer in Sanitär-Ausführung ist leicht zu reinigen und erfüllt die hohen Anforderungen der Pharma-Industrie. Er hat folgende Eigenschaften:

- Rostfreie Stahlkonstruktion ohne flexible Teile, die beim Reinigen mit Lösungsmittel oder durch Abrieb Kontaminationen verursachen könnten
- Völlig geschlossene Motor- und Getriebeeinheit, welche klar von der Prozess-Seite ge-

trennt ist und deshalb keine Reinigungsprobleme ergibt

- Druckbeaufschlagte Dichtungen verhindern das Eindringen von Wirkstoffen in das Antriebsgehäuse
- Polierte Stahlkonstruktion ohne Gussteile mit möglichen Lunkern
- Durchgehend polierte Schweissnähte
- Einfache Demontage ohne Werkzeuge durch die Triclover-Spannzangen
- Optionen für Stickstoff-Belüftung, Druckausgleich, Glove-Box, geschlossene Systeme und CIP
- Das Coperion K-Tron Regelmodul KCM bietet eine integrierte Überwachung der Antriebsfunktionen. Zusätzlich können auf das SCADA basierende Regelsysteme mit CFR21 Part11 Regelplattformen integriert werden. Dies für die Anzeige der individuellen Linien-Kapazität und der Gesamtmischung.



Alpine ist eine registrierte Handelsmarke der Hosokawa Micron International Inc.



Headquarters

Coperion GmbH | Theodorstrasse 10 | 70469 Stuttgart, Germany
info@coperion.com | www.coperion.com | fhn.coperion.com

Coperion in Ihrer Nähe

