

Hintergrund: Tablettenherstellung

Die verpresste Tablette zählt gegenwärtig zu den am häufigsten verschriebenen festen oralen Arzneiformen. Typischerweise setzt sich die Tablettenmischung aus einem Wirkstoff und verschiedenen pharmazeutischen Hilfsstoffen zusammen, welche jedoch nicht nur als Träger für das Arzneimittel dienen, sondern auch seine therapeutische Wirkung oder Wirksamkeit verstärken. Damit eine Tablettenpresse Tabletten von hoher Qualität herstellen kann, muss die Wirkstoffmischung, die der Presse zugeführt wird, absolut trocken sein und eine einheitliche Partikelgrösse aufweisen. Ein weiteres wichtiges Qualitätskriterium besteht darin, dass der Wirkstoff in jeder hergestellten Tablette gleichmässig verteilt sein muss. Reicht dafür ein entsprechendes Mischen nicht aus, müssen die Inhaltsstoffe einen zusätzlichen Granulierschritt durchlaufen, bevor sie in der Presse komprimiert werden, damit die gleichmässige Verteilung des Wirkstoffs in der entstehenden Tablette gewährleistet ist.

Für die Herstellung der Mischung vor der Verpressungsstufe kommen drei Techniken in Frage: Direktverpressung, Trockengranulierung oder Feuchtgranulierung. Die Direktverpressung ist ideal für Pulver geeignet, die sich gut mischen lassen und vor dem Einspeisen in die Tablettenpresse keine weiteren Granulierschritte erfordern. Die Trockengranulierung dagegen setzt sich aus folgenden Prozessschritten zusammen: Mischen der Inhaltsstoffe, gefolgt vom Kompaktieren und Zerkleinern der Mischung, so dass eine granulöse, frei fließende Mischung von einheitlicher Partikelgrösse entsteht. Die Feuchtgranulierung schliesslich beinhaltet die Herstellung eines Granulats durch die Zugabe flüssiger Bindemittel zur Pulvermischung.

Sowohl der Prozess der kontinuierlichen Direktverpressung



Coperion K-Tron
P-Serie pneumatischer
Abscheider über einem Coperion K-Tron
Pharma-Doppelschneckendosierwaage

als auch das kontinuierliche Mischen für den Trockengranulierungsprozess bedingen das genaue Dosieren des Wirkstoffs und der verschiedenen Hilfsstoffe in einen kontinuierlichen Mischer. Zusätzlich wird oft ein Schmiermittel (z.B. Magnesiumstearat) ebenfalls kontinuierlich in den Mischer dosiert zur Verbesse-

rung des Pulverflusses, damit sich die Matrize der Tablettenpresse exakt wie vorgesehen füllt. (Weitere Informationen zur Schmiermittelzugabe direkt in die Tablettenpresse siehe Coperion K-Tron-Anwendungsblatt "Beschichtung von Tablettierwerkzeugen")

Für die Gesamtqualität des gemischten Produkts und die spätere Wirksamkeit des Arzneimittels ist die korrekte Dosierung der pharmazeutischen Inhaltsstoffe von kritischer Bedeutung. Deshalb spielt die Genauigkeit des Dosiersystems wie auch des anschliessende Nachfüllens eine entscheidende Rolle. Zu diesem Zweck werden typischerweise speziell für die Pharmazie entwickelte Doppelschnecken-Differentialdosierer in Verbindung mit Vakuumabscheidern der P-Serie eingesetzt.

Kontinuierliche Verarbeitung

Das Umsteigen auf kontinuierlichen Mischprozessen in der Direktverpressung und der Trockengranulierung bietet verschiedene bedeutende Vorteile sowohl hinsichtlich des Verfahrens als auch der Technik. Zu diesen Vorteilen zählen:

- eine geringere Gerätegrösse und Anordnungen, die für einen längeren Zeitraum Bestand haben
- niedrigere Raum- und Verbrauchskosten: ideale Situation für Basiseinrichtungen
- Lohnkostensenkungen dank Automatisierung und des geringeren manuellen Aufwands
- Reduzierung der Gesamtbetriebskosten
- Herstellung von Produkten mit enger gefassten Spezifikationen sowie höherer und gleichmässiger Qualität

Hierzu sei angemerkt, dass alle oben genannten Vorteile die Gesamtrentabilität verbessern, was besonders in der pharmazeutischen Industrie ein Ziel von signifikanter Bedeutung darstellt.

Differentialdosierer und kontinuierliches Mischen

Typische Verweilzeiten in den kontinuierlichen Mixern sind minimal und häufig nur eine Sache von Sekunden. Für die Ho-

Kontinuierliche pharmazeutische Tablettierprozesse: Trockengranulierung und Direktverpressung

mogenität der Gesamtmischung sind die Zufuhrgeschwindigkeit und die Genauigkeit der Produktdosierung von hoher Bedeutung. In vielen Fällen ist der Mischer von den Dosierern abhängig, wobei der Mengendurchfluss des Dosierers die ausschlaggebende Variable für die Qualität des Endprodukts darstellt. In den meisten Fällen kommen am Mischereinlass mehrere Dosierer zum Einsatz, und zwar je einer für jeden Hilfsstoff in der Formulierung sowie einer für den eigentlichen Wirkstoff. Da die meisten pharmazeutischen Stoffe über mangelhafte Flieseigenschaften verfügen, ist besondere Aufmerksamkeit der Konstruktion und Ausführung der Dosierrichter-, Schnecken- und Rührwerkkonfigurationen zu widmen, um einen konsistenten Fluss der Komponenten in den Prozess zu gewährleisten.

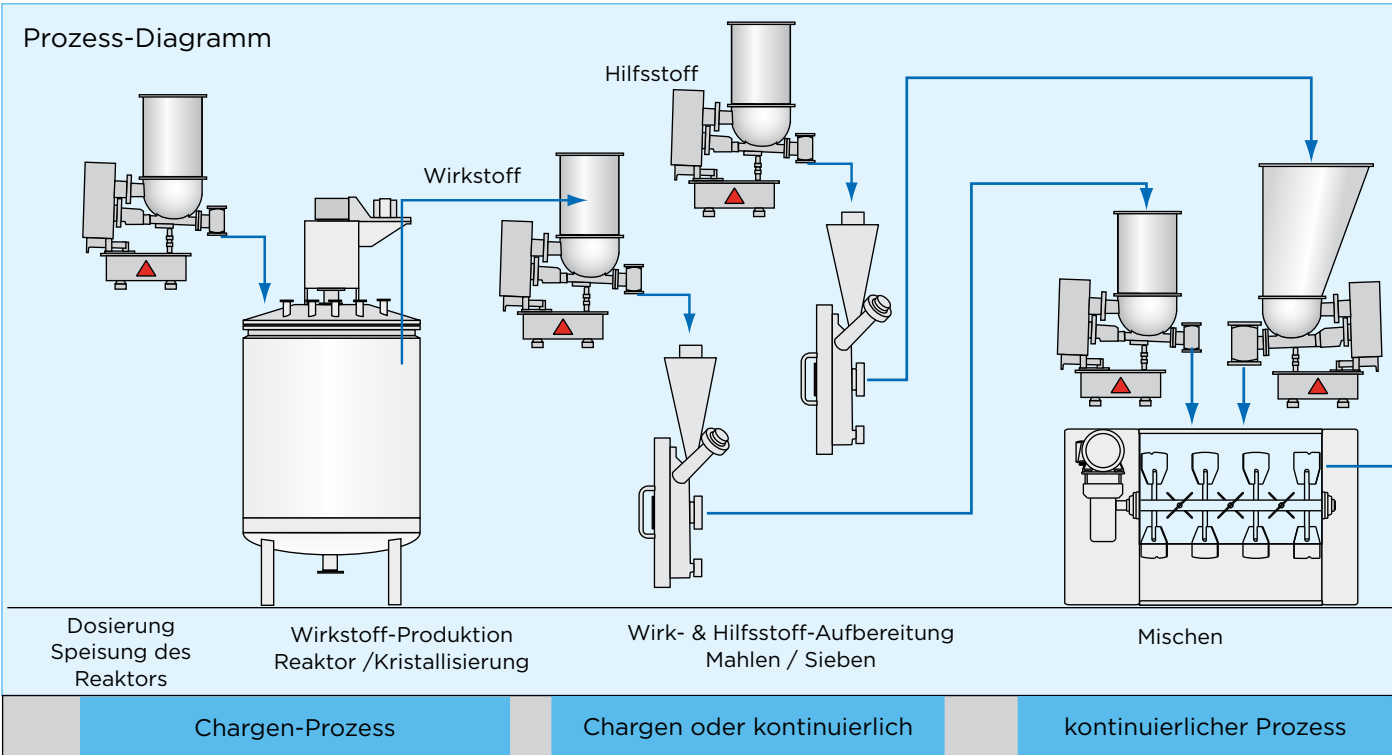
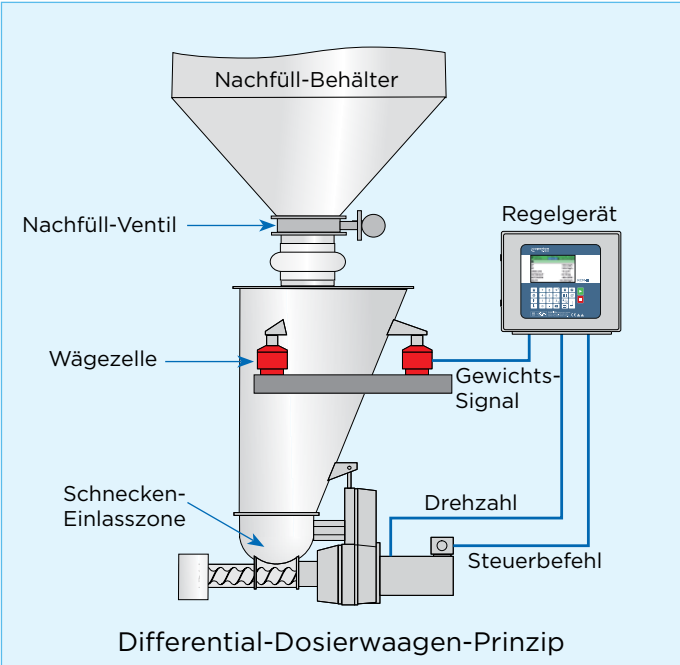
Das Differential-Dosierprinzip

Die pharmazeutischen Schneckendosierer von Coperion K-Tron sind entweder in volu-

metrischer oder gravimetrischer Konfiguration lieferbar. Wegen der hohen Anforderungen, die in kontinuierlichen pharmazeutischen Prozessen an die Dosiergenauigkeit gestellt werden, werden meist Differential-Schneckendosierer für die Dosierung trockener Inhaltsstoffe eingesetzt. Wenn zum Beispiel Materialien mit stark schwankender Schüttdichte dosiert werden, können bei volumetrischen Dosierern aufgrund der resultierenden unterschiedlichen Schneckenbefüllung relativ hohe Schwankungen der Zufuhrgeschwindigkeit auftreten. Diese Geschwindigkeitsschwankungen führen zu einer ungleichmäßigen Speisung des nachgeschalteten Extruders, was sich in einer ungleichmäßigen Qualität des Endprodukts niederschlägt. Bei kohäsiven Materialien, wie es bei vielen Wirkstoffen und mikronisierten Hilfsstoffen der Fall ist, kann es im volumetrischen Betrieb durch Brückenbildung oder Verdichtung des Materials im Trichter dazu kommen, dass nahezu kein Material mehr ausgetragen wird, obwohl sich die Schnecken

drehen. Da die Zufuhrgeschwindigkeit in einem volumetrischen Dosierer eine reine Funktion der Schneckendrehzahl ist, besteht für den Dosierer und den nachfolgenden Mischprozess keine Möglichkeit, diesen Fehler zu

erkennen. Oftmals lässt sich nicht einmal durch den Einsatz von Füllstandsfühlern im Beschickungstrichter erreichen, dass der Prozess rechtzeitig über die Störung informiert wird, so dass gegebenenfalls eine Zeit lang



ein Produkt hergestellt wird, welches nicht der Spezifikation entspricht.

Die gravimetrischen Dosierer von Coperion K-Tron arbeiten mit Wägezellen, die über eine modernste digitale SFT-Technologie verfügen. Ein Differentialdosierer kalkuliert den Massenfluss auf Basis der Gewichtsabnahme des Systems während eines bestimmten Zeitintervalls. Falls der Istwert vom Sollwert abweicht, wird die Drehzahl der Schnecken entsprechend angepasst.

Dank der hohen Auflösung der Wägezellen und dem hochentwickelten Regelalgorithmus erfolgen Gewichtserfassung, Linearisierung und Temperaturkompensation 450 Mal pro Sekunde.

Diese Technologie gewährleistet einen konstanten Massenfluss und somit auch einen konsistenten Produktausstoß des Mischers.

Merkmale der Differentialdosierer

Die gravimetrischen Doppelschnecken-Differentialdosierer von Coperion K-Tron bieten:

- konstanter Massenfluss mit hoher Kurzzeitgenauigkeit und geringer Sollwertabweichung
- die patentierte SFT-Digitalwägetechnologie von Coperion K-Tron erfüllt die hohen Anforderungen an die Genauigkeit, die bei pharmazeutischen Anlagen benötigt wird, um die Kontrolle über den Prozess zu behalten
- die modernste SFT-Wägetechnologie von Coperion K-Tron bietet eine Auflösung von 1:8'000'000 in 20 ms und ist gegen Anlagenschwingungen und Temperaturschwankungen immun
- unkomplizierte Messung und Validierung der Zufuhrgeschwindigkeit über den Mengendurchfluss
- die gravimetrische Steuerung kontrolliert konsistent das Systemgewicht und gibt bei

Problemen im Austrag des Dosierers einen Alarm aus

- kontinuierliche Füllstandskontrolle durch Nettogewichtsanalyse

Materialzufuhr

Die einzelnen Bestandteile der pharmazeutischen Formulierung können den Dosierern entweder in Form von Fässern, IBC-Behältern (Intermediate Bulk Containers) oder FIBC-Behältern (Flexible Intermediate Bulk Containers) zugeführt werden. Typische Konstruktionserwägungen, die in die Gesamtkonzeption des Materialumschlags einfließen, umfassen Produkt-/Prozess-Containment, Reinigungsmethode/Reinigungsphilosophie sowie etwaige räumliche Einschränkungen. Eine FIBC-Zufuhrmethode für Wirkstoffe ist in der Abbildung unten am Beispiel des Austrags eines eingedämmten Spezialprodukts dargestellt. Bei geringeren Wirkstoffmengen, die mit einer wesentlich niedrigeren Geschwindigkeit zugeführt werden, kann zur Eindämmung auch eine Glovebox oder ein Kanister,

der über eine Drosselklappe mit geteiltem Gehäuse verfügt, eingesetzt werden.

Nachfüllen der Differentialdosierer

Das Nachfüllen eines Differentialdosierers, der einen kontinuierlichen Extrusionsprozess beschickt, kann fast so kritisch sein wie die Wahl der richtigen Dosiertechnologie. Da der Dosierer so schnell wie möglich nachgefüllt werden soll, werden bei kontinuierlichen Prozessen häufig pneumatische Abscheider eingesetzt, die nach einem Flug- und Saugförderprinzip arbeiten.

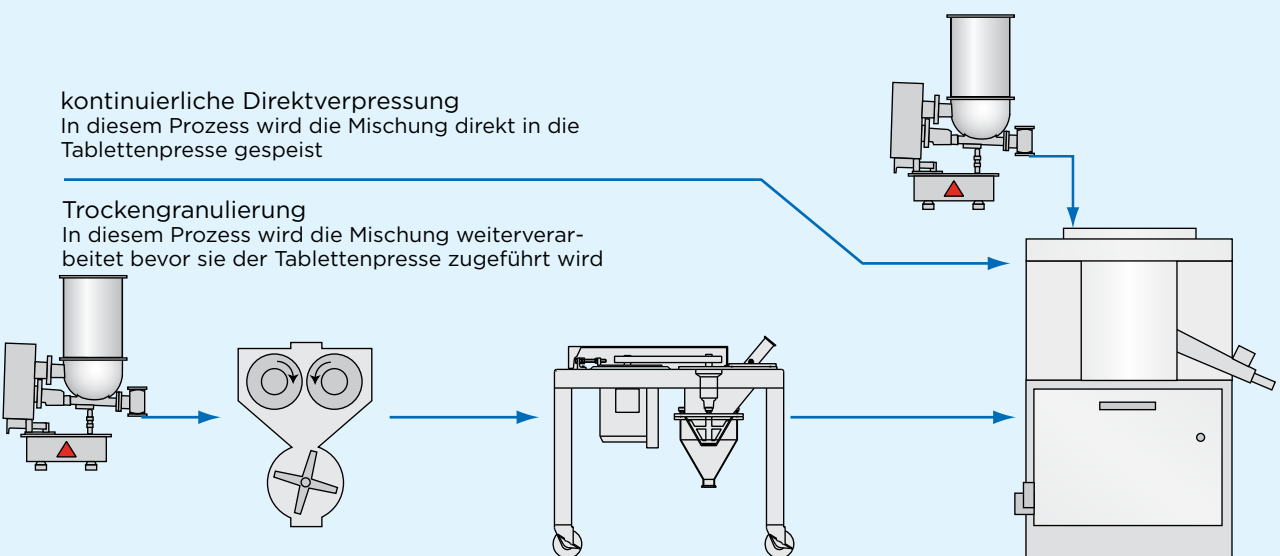
Beim Nachfüllen eines kontinuierlichen pharmazeutischen Prozesses muss unbedingter Verlass auf die Nachfüllvorrichtungen sein. Diese müssen einen ausreichend konstanten Fluss der Wirk- und Trägerstoffe in den Prozess gewährleisten, um eine Überschreitung der für das Nachfüllen gesetzten Frist zu vermeiden. Die Nachfülldauer ist relativ kurz zu wählen, damit der Dosierer in einen echten gravimetrischen Betrieb

kontinuierliche Direktverpressung

In diesem Prozess wird die Mischung direkt in die Tablettenpresse gespeist

Trockengranulierung

In diesem Prozess wird die Mischung weiterverarbeitet bevor sie der Tablettenpresse zugeführt wird



Walzen-Kompaktierung
(Trockengranulierung)

Mahlen / Sieben
(Trockengranulierung)

Schmiermittel-
Dosierung

Tablettenpresse

Chargen oder kontinuierlich

kontinuierlicher Prozess

Kontinuierliche pharmazeutische Tablettierprozesse: Trockengranulierung und Direktverpressung



zurückkehren und so einen konstanten Mengenfluss des Produkts in den Prozess sicherstellen kann. Ausserdem muss die gewählte Vorrichtung in der Lage sein, den Fluss schnell und sicher zu unterbrechen. Ein langsames Auslaufenlassen des Nachfüllstroms würde die Nachfüllzeit nur unnötig verlängern. Lecks in der Nachfüllvorrichtung können unvermeidliche, messbare Gewichtsstörungen verursachen, würden jedoch immer zu einem Fließfehler in positiver Richtung führen.

Hinsichtlich des Typs der verwendeten Ventile gibt es mehrere Auswahlmöglichkeiten, z.B. Flachschieber, Klappenventile, Drehklappen und Zellenrad-

schleusen. Für die pharmazeutische Industrie werden allerdings Drehklappen dank ihrer reinigungsfreundlichen Konstruktion und zudem, weil sie in Ausführungen für hohe Containment-Anforderungen zur Verfügung stehen, am häufigsten gewählt.

Vorteile mit Coperion K-Tron

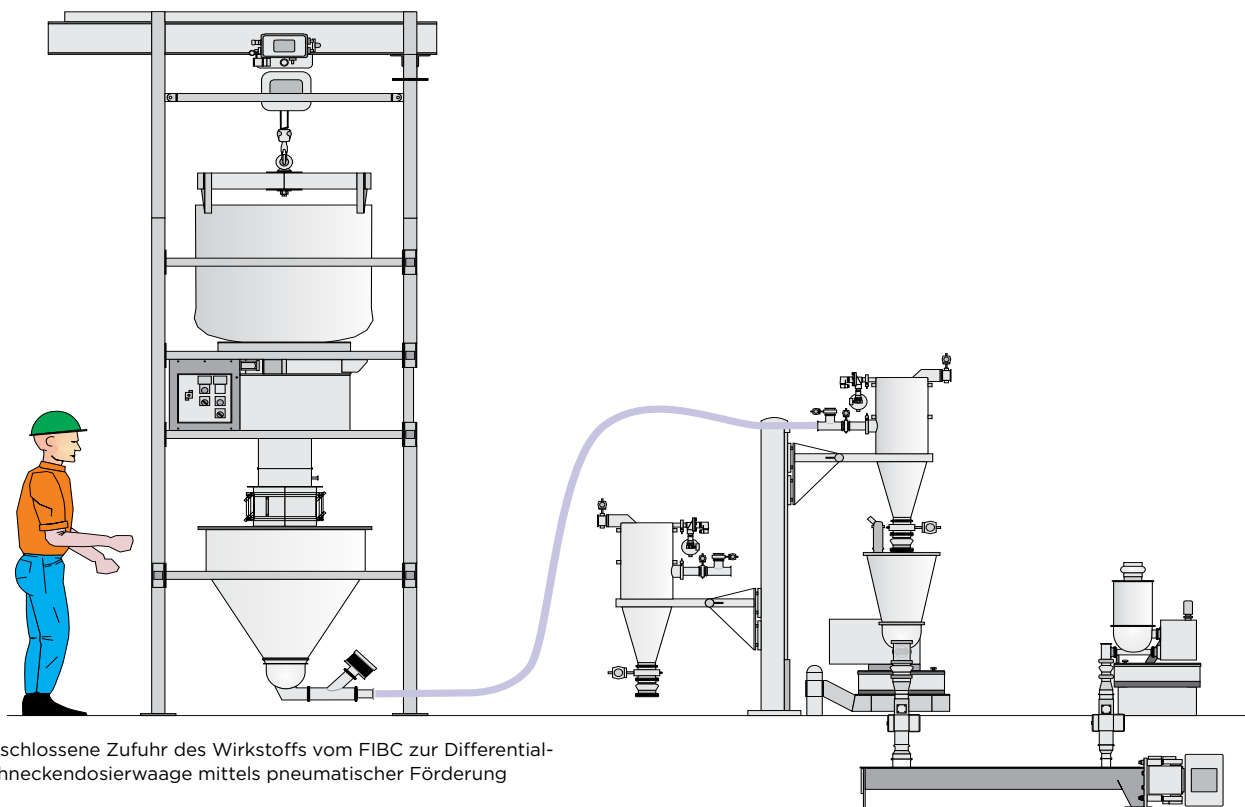
- Pharmedosierer von Coperion K-Tron sind spezifisch für die pharmazeutische Industrie ausgelegt und nach cGMP konstruiert
- alle Komponenten weisen eine reinigungsfreundliche, leicht zerlegbare Konstruk-

tion mit vollverschweissten und polierten Gehäusen sowie Triclover-Klemmen/Klemmhülsen auf

- die pneumatischen Abscheider der P-Serie sind einfach zu reinigen und komplett aus FDA-genehmigten Materialien hergestellt
- sämtliche produktberührende Teile sind standardmässig in Edelstahl 316 ausgeführt
- Steuerungen sind gemäss CFR 21 Part 11 erhältlich
- Coperion K-Tron bietet Systeme an, die sich für verschiedene Containment- und OEL-Level sowie spezifische Reinigungs- und Hygieneanforderungen eignen



Coperion K-Tron Doppelschnecken-Differentialdosierer in Pharma-Ausführung



Geschlossene Zufuhr des Wirkstoffs vom FIBC zur Differential-Schneekendosierwaage mittels pneumatischer Förderung



Headquarters

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

Coperion in Ihrer Nähe

