

## Granulierung per Extrusion

Bei der Herstellung fester Arzneiformen (z.B. Tabletten oder Kapseln) wird die kontinuierliche Extrusion über Doppelschneckenextruder gegenüber herkömmlicheren Granulierungstechniken zunehmend bevorzugt. Als Granulierungsverfahren bietet die Doppelschneckenextrusion verschiedene Vorteile. So handelt es sich hierbei um ein kontinuierliches, reproduzierbares Verfahren, das mehrere Prozessschritte – distributives und dispergierendes Mischen, Granulieren und Entgasen – in einer einzigen Anlage vereint. Der Doppelschneckenextruder zeichnet sich durch seine sehr schonende Produktbehandlung und die kurze Verweilzeit im Verfahrensteil bei niedrigen Temperaturen aus. Zwei Verfahren, bei denen Extruder zur Herstellung fester Arzneimittel zum Einsatz kommen, sind die Feuchtgranulierung und die Schmelzextrusion. Mit den pharmagerechten Spezialausführungen des Doppelschneckenextruders ZSK gehört Coperion zu den Pionieren bei der Entwicklung des Extrusionsverfahrens für pharmazeutische Anwendungen. Coperion besitzt Referenzen für Pharmaextruder in den Größen ZSK18 bis ZSK 70. Aufgrund des guten Mischverhaltens und der Entgasungsmöglichkeiten eignen sich gleichsinnig drehende Doppelschneckenextruder in besonderem Maße für die Extrusion von Pharmaprodukten. Sowohl bei der Feuchtgranulierung als auch bei der Schmelzextrusion müssen Flüssigkeiten und Pulver während des gesamten Verarbeitungs- und Nachfüllvorgangs kontinuierlich mit hoher Genauigkeit zugeführt werden, um die Konsistenz der Rezeptur, einen konstanten Durchsatz, die korrekte Reihenfolge der Mischzutaten und einen geregelten Mengendurchfluss zu gewährleisten. In der pharmazeutischen Industrie kommen sowohl für die Flüssigkeits- als auch für



Doppelschneckenextruder ZSK 18 MEGAlab von Coperion und Differentialdosierer von Coperion K-Tron – beide in Pharma-Ausführung

die Pulverdosierung in den Extruder pharmazeutische Differentialdosierer von Coperion K-Tron zum Einsatz. Die Extruder werden dabei typischerweise „unterfüttert“ betrieben, d.h. die Zufuhrgeschwindigkeit wird von den Dosierern festgelegt und ist von der Geschwindigkeit der Extruderschnecken unabhängig.

## Doppelschnecken-Schmelzextrusion

Die Schmelzextrusion oder das Strangpressen einer „Heiße-Schmelze“ wird in der Kunststoffindustrie schon seit vielen Jahren erfolgreich angewendet. In der pharmazeutischen Industrie fand die Schmelzextrusion als Methode zur Entwicklung fester Arzneiformen Eingang, weil das Verfahren den Verzicht auf Wasser oder Lösungsmittel als flüssiges Granulatbindemittel erlaubt. Die Bindemittelfunktion

übernehmen hier stattdessen Materialien, die bei der Verarbeitungstemperatur des Extruders schmelzen. Beim Schmelzextrusionsprozess fördern dichtkämmernde Doppelschnecken ein Pulvergemisch aus einem Wirkstoff (API = Active Pharmaceutical Ingredient), einem Polymer und verschiedenen Hilfsstoffen durch das Verfahrensteil des ZSK Extruders. Mit Hilfe der mechanischen Energieeinleitung werden die kristallin vorliegenden APIs aufgelöst und das Polymer aufgeschmolzen. Bei der richtigen Kombination von API und Polymer ergibt sich eine molekular-disperse Lösung des APIs im Polymer. Das API kristallisiert auch im harten Zustand des Polymers nicht mehr aus und sichert damit eine ausgezeichnete Bioverfügbarkeit und die kontrollierte Wirkstoffabgabe. Im Anschluss kann das Extrudat in eine Vielzahl von Formen ge-

bracht werden, wie z.B. Granulat oder Kügelchen, oder für den nächsten Verarbeitungsschritt gemahlen und zu Tabletten gepresst werden. Das Ergebnis ist ein wasserlöslicher Zustand des APIs mit einer sehr guten, zuverlässigen Wirkstoffabgabe. Mit der Schmelzextrusion für pharmazeutische Erzeugnisse können eine Vielzahl von APIs in einer vollkommen neuen Form verabreicht werden. Eine Analyse von Granulat, welches mit diesem Verfahren hergestellt worden war, ergab eine bessere Wirkstoffdispersion und höhere Homogenität der APIs aufgrund des Mischvorgangs im Verfahrensteil des Extruders. Weitere Vorteile dieses Verfahrens bestehen u. a. in seiner kurzen Verweilzeit, dem einfachen Scale-up auf größere Produktionsmengen und der ausgezeichneten Reproduzierbarkeit des Prozesses.

# Herstellung fester Arzneiformen mittels Doppelschneckenextrusion

Die Schmelzextrusion kommt weiter auch bei Klebstoffen für biomedizinische Anwendungen und transdermalen Pflastern mit direkter Wirkstoffabgabe an die Haut oder Schleimhaut zum Einsatz. Darüber hinaus ist sie als Produktionsmethode für essbare Folien, welche die Verabreichung von Arzneimitteln gegenüber Tabletten oder Kapseln erleichtern, weit verbreitet.

## Feuchtgranulierung

Der Prozess der Feuchtgranulierung per Doppelschneckenextrusion bezieht sich auf das Mischen feinpulverisierter Träger- und Wirkstoffe mit einem flüssigen Bindemittel in einem Extruder. Es wird ein gröberes Granulat mit den erforderlichen Eigenschaften für das Formen von Tabletten und anderen festen Darreichungsformen erzielt. Dank der Möglichkeit, den Mischprozess im Extruder genau steuern zu können, lassen sich die Eigenschaften des resultierenden Granulats äußerst flexibel gestalten. Diese

Vielseitigkeit in Verbindung mit der Fähigkeit, kontinuierlich statt mit kostenintensiveren herkömmlichen Chargenverfahren zu granulieren, macht diese Granulierungsmethode zunehmend populär. Zu den wichtigsten Vorteilen der Doppelschneckenextrusion zählt auch die Reduktion der benötigten Trägerstoffe – eine weitere Methode der Kostenkontrolle.

## Differentialdosierung in der Doppelschneckenextrusion

Für die kontinuierliche Doppelschneckenextrusion ist eine konstante Zufuhr sowohl der Wirk- als auch der Hilfsstoffe entscheidend. Deshalb kommen meistens Differentialdosierer zum Einsatz, die während des gesamten Extrusionsprozesses eine konstante Dosierung gewährleisten. Oft beschicken die Differentialdosierer den Extruder direkt mit vorgemischtem Material; Bei manchen Anwendungen werden die Granulatbe-

standteile jedoch entsprechend ihrem Anteil an der Arzneimittelformulierung zugeführt. Die resultierende Produktqualität ist stets ein direktes Ergebnis des vom Differentialdosierer erreichten Genauigkeitsgrades.

## Differentialprinzip

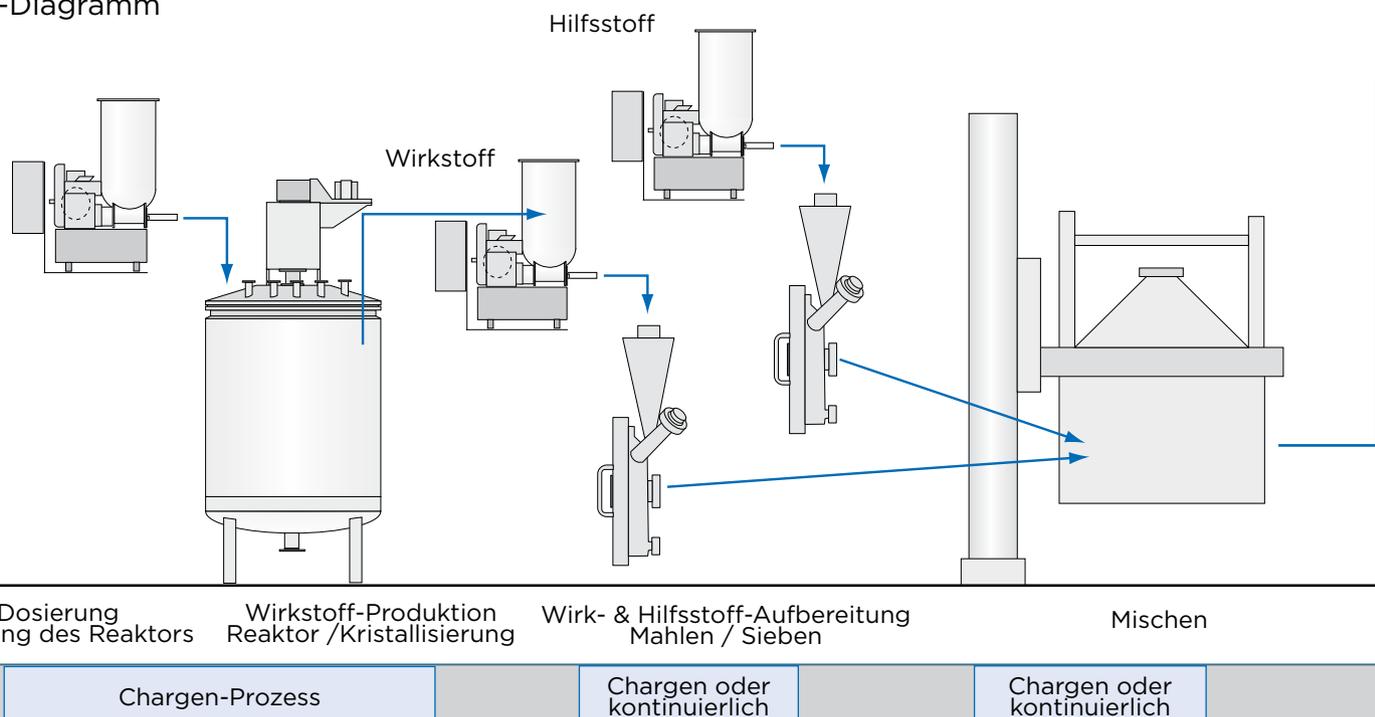
Schneckendosiergeräte in Pharma-Ausführung von Coperion K-Tron sind in volumetrischer oder gravimetrischer Ausführung erhältlich. Für pharmazeutische Anwendungen werden aufgrund hoher Schwankungen im Massenfluss normalerweise keine volumetrischen Schneckendosierer zur Dosierung von trockenen Inhaltsstoffen in Extruder 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 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.

Oft kann nicht einmal der Einsatz von Füllstandsfühlern im Beschickungstrichter sicherstellen, dass die Störung rechtzeitig bemerkt wird, so dass gegebenenfalls eine Zeit lang ein Produkt hergestellt wird, welches nicht der Spezifikation entspricht.

Prozess-Diagramm



Der Differential-Schneckendosierer ist das in der Pharmaindustrie am häufigsten eingesetzte gravimetrische Dosiergerät. Ein gravimetrisches Dosiergerät besteht aus einer Dosiereinheit, einem Trichter, einem

Nachfüllorgan, einem Wägesystem und einer Steuerung. Ein Differentialdosierer kalkuliert den Massenfluss auf Basis der Gewichtsabnahme des Systems während eines bestimmten Zeitintervalls.

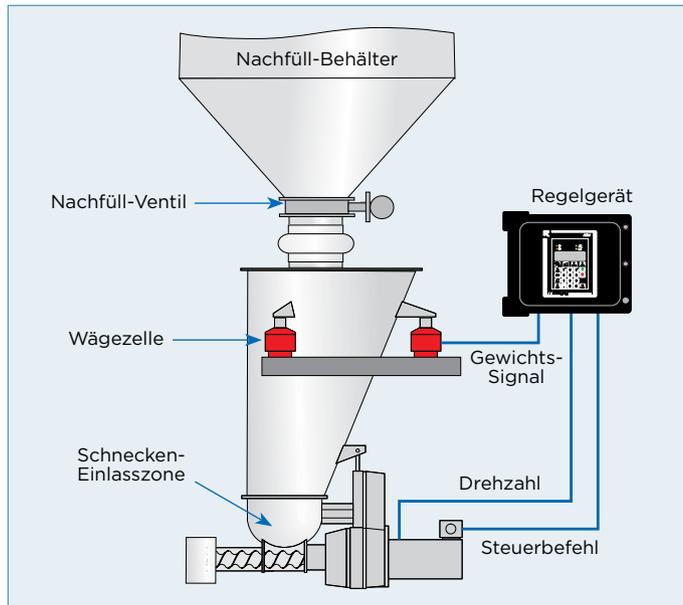
Die gravimetrischen Dosierer von Coperion K-Tron arbeiten mit Wägezellen mit patentierter, digitaler SFT-Technologie. Die Wägezellen wägen kontinuierlich das pharmazeutische Produkt, das dem nachfolgenden Prozess zugeführt wird. In kurzen Zeitintervallen wird das gewogene Gewicht an die Steuerung übermittelt. Der Echtzeit-Massenfluss wird anhand der Gewichtsreduktion pro Zeiteinheit berechnet. Die Drehzahl des Schneckenantriebs wird laufend angepasst, um die Differenz zwischen eingestelltem Wert und gemessenem Massenfluss auszugleichen.

Die Differentialdosierung eignet sich für einen breiten Materialumschlag und bietet sich somit für die Dosierung der unterschiedlichsten Materialien sowohl bei niedrigen als auch bei hohen Leistungen an. Diese Technologie gewährleistet einen konstanten Massenfluss und somit auch einen konsistenten Produktausstoß aus dem Extruder.

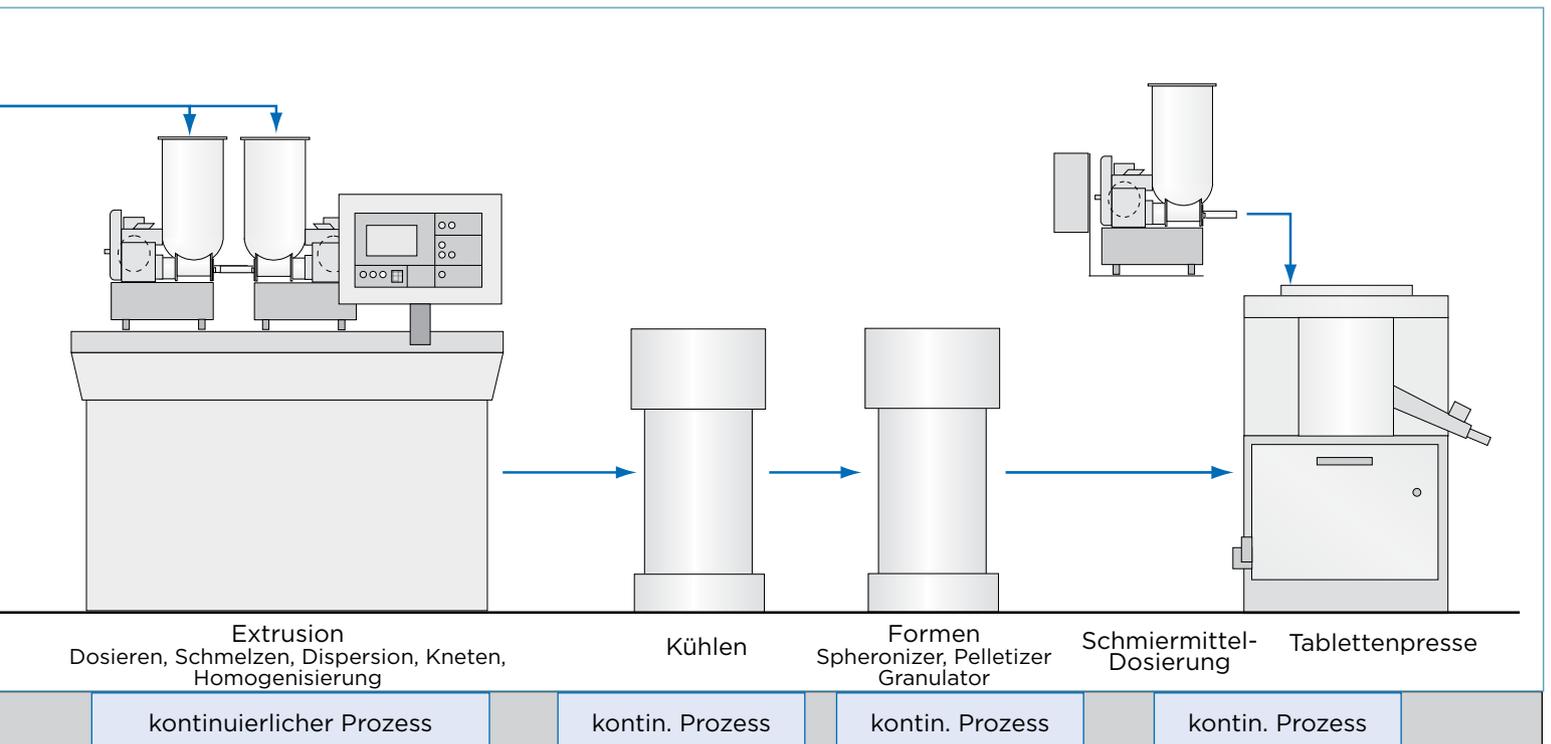
## Flüssige Zusatzstoffe

Das Differentialdosierprinzip wird auch angewendet, um einem Extrusionsprozess ein flüssiges Medium exakt zuzuführen. Flüssigkeiten werden typischerweise über verschiedene Pumpen mit Regelantrieb dosiert. Der Mengendurchfluss kann durch Positionieren des Flüssigkeitsbehälters auf SFT-Wägezellen mit der beschriebenen Differentialkontrolle gemessen und kontrolliert werden. Statt die Schneckendrehzahl zu regulieren, werden dieselben Signale verwendet, um die Pumpendrehzahl zu steuern.

Flüssigdosierer von Coperion K-Tron mit patentierter Wägetechnologie integrieren den Differentialgewicht-Algorithmus und den Hub der Flüssigkeitspumpe, um einen exakteren und konsistenteren Flüssigkeitsstrom in den Prozess zu liefern. Gegenüber einem Durchflussmesser bietet diese Konfiguration mit Wägeeinheit verschie-



Differential-Dosierwaagen-Prinzip



# Herstellung fester Arzneiformen mittels Doppelschneckenextrusion



dene Vorteile, wie z.B. einfaches Kalibrieren, kein Druckabfall im Messgerät, die Möglichkeit Flüssigkeiten mit Temperaturen über 150°C dosieren zu können und natürlich eine höhere Dosier- und Kontrollgenauigkeit.

## Nachfüllung

Der Modus für das Nachfüllen eines Differentialdosierers, der einen kontinuierlichen Extrusionsprozess beschickt, kann fast so kritisch sein wie die Wahl der richtigen Dosiertechnologie. Da das Ziel darin besteht, den Dosierer so schnell wie möglich nachzufüllen, werden als Nachfüllvorrichtung insbesondere bei kontinuierlichen Prozessen häufig pneumatische Abscheider eingesetzt, die nach einem Flug- und Saugförderprinzip arbeiten.

Beim Nachfüllen eines kontinuierlichen pharmazeutischen Prozesses muss unbedingt 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 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 der möglichen Ausführungen für hohe Containment-Anforderungen am häufigsten gewählt.

Zudem werden häufig Vakuumabscheider von Coperion K-Tron als Nachfüllabscheider eingesetzt, die den Produkttransport direkt in den Trichter des Differentialdosierers ermöglichen.

*(HINWEIS: Mehr Informationen zum Nachfüllprozess finden Sie auf dem Coperion K-Tron Anwendungsblatt A-800407 "Refilling Loss-in-Weight Feeders via Pneumatic Conveying in Continuous Pharmaceutical Processes")*

## Die Coperion-Vorteile

- ZSK Doppelschneckenextruder und Pharmadosierer von Coperion K-Tron sind speziell für die pharmazeutische Industrie ausgelegt, alle produktberührenden Teile sind nach cGMP-Standards konstruiert, standardmäßig in 316L Edelstahl ausgeführt und mit dem Fokus auf einfache Reinigbarkeit konstruiert. Ausschließlich geprüfte, zertifizierte Materialien und FDA-konforme Öle und Schmiermittel werden verwendet.
- Der ZSK Doppelschneckenextruder zeichnet sich durch



Gravimetrischer Dosierer in PharmAusführung von Coperion K-Tron, mit Tri-clamp Verbindung

- seine kompakte Bauweise und den geringen Platzbedarf aus.
  - Das selbstreinigende Profil der Doppelschnecken ermöglicht schnelle Rezeptur- und Produktwechsel. Die ZSK Anlagen sind übersichtlich aufgebaut, mit einfacher Bedienbarkeit und leichter Zugänglichkeit für Reinigung und Wartung.
  - Für ZSK Extruder sind spezielle Steuerungen verfügbar, die auf die Anforderungen eines Laborbetriebs sowie einer Reinraum-Produktion ausgelegt sind.
  - Coperion und Coperion K-Tron bieten integrierte Steuerungen für Rohmaterialhandling, Dosierung und Extrudierung an, inklusive Steuerungsplattformen nach CFR21 Part 11, um optimale Leistung und Zuverlässigkeit zu gewährleisten.
  - Die pneumatischen Abscheider der P-Serie von Coperion K-Tron sind einfach zu reinigen und komplett aus FDA-genehmigten Materialien hergestellt.
- Die Coperion K-Tron SFT-Wägetechnologie bietet eine Auflösung von 1:4'000'000 in 80 ms und ist gegen Anlagenschwingungen und Temperaturschwankungen immun.
  - Die Auswahl an Nachfüllmöglichkeiten in der Coperion K-Tron Steuerung ermöglicht konsistente Nachfüllung und Qualität.
  - Coperion K-Tron bietet eine breite Palette von Schnecken- und Antriebsmodellen an, um beste Resultate für die große Anzahl verschiedener Inhaltsstoffe zu erzielen.
  - Alle Komponenten verfügen über eine reinigungsfreundliche, leicht zerlegbare Konstruktion mit vollverschweißten und polierten Gehäusen sowie Triclover-Klemmen/Klemmhülsen.
  - Weltweit tätige Systementwickler, die über grosse Erfahrung mit Anwendungen für das Handling, Dosieren und Extrudieren von pharmazeutischen Inhaltsstoffen verfügen, garantieren ein optimales Design mit Schwerpunkten auf guter Reinigbarkeit, Produkt- und Prozesssicherheit sowie gesteigerter Effizienz.
  - Coperion K-Tron bietet Systeme an, die sich für verschiedene Containment- und OEL-Level sowie spezifische Reinigungs- und Hygieneanforderungen eignen.
  - Hervorragendes globales Servicenetzwerk, welches den 24/7 Support Ihrer kompletten Verarbeitungslinie sicherstellt.

Hauptsitze:

**Coperion GmbH**  
Compounding & Extrusion  
Theodorstrasse 10  
70469 Stuttgart, Germany  
Tel.: +49 (0) 711 897-0  
Fax: +49 (0) 711 897-3999

**Coperion GmbH**  
Materials Handling  
Niederbieger Strasse 9  
88250 Weingarten, Germany  
Tel.: +49 (0) 751 408-0  
Fax: +49 (0) 751 408-200

**Coperion K-Tron Pitman, Inc.**  
590 Woodbury-Glassboro Rd  
Sewell, NJ 08080, USA  
Tel +1 856 589 0500  
Fax +1 856 589 8113

**Coperion K-Tron Salina, Inc.**  
606 North Front St.  
Salina, KS 67401, USA  
Tel +1 785 825 1611  
Fax +1 785 825 8759

**Coperion K-Tron (Switzerland) LLC**  
Lenzhardweg 43/45  
CH-5702 Niederlenz  
Tel +41 62 885 71 71  
Fax +41 62 885 71 80