

Inline-Partikelmessung in der Wirbelschicht

Einsatz einer Inline-Partikelsonde zur Überwachung der Partikelgrößenverteilung bei der Sprühgranulation in Wirbelschichtanlagen

Peter Stöckel¹, Stefan Dietrich², Dieter Petrak³

¹Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein,

²Parsum GmbH, Chemnitz

³Technische Universität Chemnitz

Korrespondenz: Stefan Dietrich, Parsum GmbH, 09126 Chemnitz (Germany), Reichenhainer Str. 34-36, e-mail: dietrich@parsum.de

ZUSAMMENFASSUNG

Tabletten werden in der Regel nicht direkt aus den pulverförmigen Ausgangsstoffen gepresst, sondern diese werden zunächst granuliert, und zwar häufig in Wirbelschichtverfahren. Die physikalischen Eigenschaften des entstehenden Granulats, insbesondere die Partikelgrößenverteilung, beeinflussen entscheidend das Verhalten auf der Tablettenpresse sowie die Qualität der produzierten Tabletten. Inzwischen steht eine Messtechnik zur Verfügung, die es gestattet, die zeitliche Veränderung der Partikelgrößenverteilung direkt in der Wirbelschicht in Echtzeit simultan zum Prozess zu beobachten. Auf diese Weise können Prozessstörungen, etwa die Bildung von Überkorn durch eine Fehlfunktion der Sprühdüse, schnell erkannt werden und ihre Behebung kann eingeleitet werden. Durch die genaue Kenntnis der zeitlichen Veränderung der Partikelgrößenverteilung erlangt die entwickelnde Pharmazeutin ein besseres Prozessverständnis im Sinne des

KEY WORDS

- Granulierung
- Inline
- Partikelmessung
- Prozessanalysetechnik
- Quality by Design (QbD)
- Wirbelschicht

Pharm. Ind. 75, Nr. 11, 1–9 (2013)

Quality-by-Design-(QbD)-Ansatzes von FDA und ICH. Damit wird die Basis geschaffen für die reproduzierbare und schnelle Übertragung des Prozesses auf Anlagen anderer Größe oder anderer Hersteller im Rahmen von Upscaling oder Transfer zwischen Produktionsstandorten.

ABSTRACT

Inline Particle Measurement in Fluidized Beds / Use of an inline particle probe for the monitoring of the particle size distribution during spray granulation in fluidized-bed dryers and granulators

Tablets are usually not being pressed directly from the powdery starting materials. Rather the starting materials are first transformed to granules, in many cases in fluidized-bed granulators. The physical properties of the granulate, most and foremost the particle size distribution, are very crucial for the behavior of the granulate while being processed on the tablet press and for the quality of the tablets produced therein. Nowadays, a measurement technique is available that allows to measure the particle size distribution directly inside the fluidized bed in real time simultaneously to the process. Hence, trouble in the course of the process, e.g. the formation of oversized particles due to a malfunction of the spray nozzles, becomes apparent faster. Through an in-depth understanding of the time dependence of the particle size distribution, the developing pharmacist gains a better process knowledge in terms of the Quality by Design (QbD) approach of the FDA and ICH. Hereby the foundation is laid for a reproducible and fast transfer of the process to equipment of other size or from other vendors in the course of upscaling activities or shift of the process to other sites.

1. Einleitung

Die Tablette ist ca. 150 Jahre nach ihrer Erfindung noch immer die häufigste Darreichungsform von Medikamenten. In der Mehrzahl der Fälle werden die pulverförmigen Ausgangsstoffe vor der Kompression granuliert, und zwar überwiegend mittels Sprühgranulation in Wirbelschicht-

verfahren. Die versprühte Granulierflüssigkeit enthält typischerweise eine Komponente der Formulierung, beispielsweise den Wirkstoff, in suspensierter oder gelöster Form sowie ein Bindemittel, während die restlichen Komponenten der Formulierung in der Wirbelschicht fluidisiert werden. Die Sprühdüsen können oberhalb der Wirbelschicht (Top-Spray-Verfahren) oder im unteren Be-

reich der Wirbelschicht, dicht oberhalb des Siebbodens (Bottom-Spray-Verfahren), angeordnet sein.

Die physikalischen Eigenschaften des Granulats werden maßgeblich durch die Verteilung der Partikelgröße bestimmt. Diese Verteilung verändert sich im Verlauf der Sprühgranulation. Partikel, die mit der Sprühflüssigkeit benetzt werden, aggregieren zu größeren Teilchen. Wenn das Material in der Wirbelschicht unvollständig fluidisiert wird oder die Sprühdüsen nicht stabil arbeiten, können unerwünscht große Partikel, so genanntes Überkorn, entstehen. Andererseits kann der Feinanteil im Granulat im Prozessverlauf durch den mechanischen Stress in der Wirbelschicht anwachsen, wenn die mechanische Stabilität der Granulatkörner unzureichend ist.

Während der Entwicklung und Optimierung des Granulierprozesses versucht man, die Prozessparameter so zu wählen, dass die beschriebenen Probleme möglichst nicht auftreten und der Prozess reproduzierbar Charge für Charge eine unveränderte Partikelgrößenverteilung liefert. Die klassischen Labormethoden zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung (z. B. Siebanalyse) gestatten es allerdings nur mit sehr hohem Aufwand und mit großer zeitlicher Verzögerung, Informationen zur Partikelgröße aus dem Prozess zu erhalten. In vielen Fällen wird deshalb lediglich das Endergebnis einer Batch-Granulierung anhand entnommener Proben nachträglich bewertet.

Um den Einfluss der Prozessparameter untersuchen zu können, benötigt man ein Messinstrument, das es gestattet, die Partikelgrößenverteilung möglichst kontinuierlich simultan zum Prozess zu beobachten. In den letzten Jahren wurden verschiedene Geräte entwickelt, die diese Aufgabe in unterschiedlichen Prozessen realisieren können. Geeignete Messverfahren arbeiten in aller Regel optisch.

Neben Geräten für die Vermessung von Proben unmittelbar in der Produktionsumgebung an der Anlage („at-line“) bzw. Geräten mit kontinuierlicher Teilstromentnahme außerhalb des Prozesses („online“) gibt es auch Messsysteme zur direkten Messung in der Wirbelschicht, ohne Proben- oder Teilstromentnahme („inline“).

Im vorliegenden Artikel wird der Einsatz einer Inline-Messsonde beschrieben, die nach dem Messprinzip des „Faseroptischen Ortsfilterverfahrens“ (SFV) arbeitet. Die Sonde (Typ IPP 70-Se, Parsum GmbH, Chemnitz) wird bei der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, zur Überwachung von Sprühgranulationsprozessen im Rahmen der pharmazeutischen Prozessentwicklung verwendet.

Von dem Messsystem, bestehend aus Messsonde und Auswerte-Einheit (PC), werden während der Messung eine Vielzahl von Informationen in Echtzeit zur Verfügung gestellt. Speziell für die Erfordernisse der Wirbelschichtgranulierung wurde die Visualisierung der zeitlichen Entwicklung der Partikelgrößenverteilung in Form einer topografischen Oberfläche gewählt. Das „Parsum-Gebirge“ erleichtert es pharmazeutischen Prozessentwicklern, Trends zu erkennen und zu interpretieren. Es

Symbolverzeichnis

b	Faserkerndurchmesser
d	Partikelgröße als Sehnenlänge
f_0	charakteristische Frequenz des Partikelgeschwindigkeitssignals
M	Abbildungsmaßstab
q_0	Anzahlverteilungsdichte
q_3	Volumenverteilungsdichte
Q_0	Anzahlverteilungssumme
Q_3	Volumenverteilungssumme
s	Ortsfilterkonstante
t	Zeit, Prozesszeit
Δt_p	Impulsbreite
T_0	Periodendauer des Partikelgeschwindigkeitssignals
U	Signalspannung
v	Partikelgeschwindigkeit
x	Partikelgröße als Sehnenlänge
\times_{10}	Feinheitsmerkmal, bei der die Verteilungssumme Q den Wert 10 % annimmt (entspricht dem 10 %-Quantil der Verteilungsfunktion Q, 10 % aller Teilchen haben einen kleineren Durchmesser als \times_{10})
\times_{50}	Feinheitsmerkmal, bei der die Verteilungssumme Q den Wert 50 % annimmt, entspricht dem 50 %-Quantil der Verteilungsfunktion Q.
\times_{90}	Feinheitsmerkmal, bei der die Verteilungssumme Q den Wert 90 % annimmt, entspricht dem 90 %-Quantil der Verteilungsfunktion Q.

entsteht durch Aufreihen von Partikelgrößenverteilungen, die in zeitlich sehr kurzem Abstand (5 s) gemessen wurden. Die momentan gemessenen Partikelgrößenverteilungen sind vergleichbar mit den Konturen der Scheiben eines geschnittenen Brots, die in der chronologischen Reihenfolge hintereinander angeordnet und wieder zum „Brotlaib“ zusammengesetzt werden.

Im diskutierten Beispiel trat neben dem erwarteten „Haupt Höhenzug“ des Gebirges, der das Partikelwachstum im Prozessverlauf widerspiegelt, auch ein Nebengrat im Überkornbereich auf. Als Ursache konnte eine nicht korrekt arbeitende Sprühdüse identifiziert werden, die im Prozessverlauf ab einem bestimmten Zeitpunkt die Sprühflüssigkeit nicht richtig dispergierte, sondern teilweise als Strahl auf das Wirbelschichtbett laufen ließ.

2. „Quality by Design“ durch wissenschaftliches Prozessverständnis

Initiiert durch die 2004 veröffentlichte FDA-Guidance [1] zur Förderung des Einsatzes von Prozessanalysetechnik in der pharmazeutischen Produktion („PAT-Initiative“) setzen sich seit Jahren immer stärker die Erwartung und der Anspruch durch, dass die Hersteller pharmazeutischer Produkte ihre Produktionsprozesse möglichst umfassend mit wissenschaftlichen Methoden studieren und verstehen sollten. Dabei ist gemäß ICH Q9 [2] der

unterschiedlich stark ausgeprägte Einfluss der Prozessparameter auf die Eigenschaften des Produkts, die sogenannten Qualitätsattribute, mit systematischen Methoden zu bewerten. Qualitätsattribute, die für die sichere und wirkungsvolle Anwendung des Medikaments von besonderer Bedeutung sind, werden als kritische Qualitätsattribute (cqa, critical quality attribute) bezeichnet. Die Prozessparameter, von denen die Ausprägung der kritischen Qualitätsattribute maßgeblich abhängt, werden als kritische Prozessparameter (cpp, critical process parameter) bezeichnet. Den im Allgemeinen vieldimensionalen Hyperraum, der durch die kritischen Prozessparameter aufgespannt wird, bezeichnet man als „design space“. Während in der Vergangenheit bei der Entwicklung eines neuen Medikaments häufig nur der schmale Trajektorien-schlauch studiert wurde, durch den sich die spätere Routineproduktion bewegen sollte, wird inzwischen von dem pharmazeutischen Unternehmen erwartet, dass es den gesamten design space eingehend studiert und idealerweise auch dann den Endpunkt des Prozesses sicher voraussagen kann, wenn während des Prozesses die kritischen Prozessparameter von ihrem Sollwert abweichen. Erst durch dieses weitgehende Prozessverständnis wird es möglich, simultan zum Prozess auf Schwankungen beispielsweise der Eigenschaften der Ausgangsstoffe zu reagieren und konstante Eigenschaften (Qualitätsattribute) des Produkts sicherzustellen. Der Begriff PAT, also Process Analytical Technology, umfasst sämtliche Verfahren und Messtechniken zum Studium bzw. zur Überwachung des Prozesses anhand seiner Prozessparameter. Der skizzierte holistische Ansatz zur umfassenden und wissenschaftlich fundierten Sicherung der Qualität pharmazeutischer Produkte wird mit „Quality by Design“ (QbD) überschrieben.

Die Verteilung der Partikelgröße in Granulaten ist ein prominentes kritisches Qualitätsattribut, das mit Hilfe der in diesem Artikel vorgestellten Inline-Sonde präzise und in Echtzeit simultan zum Prozess überwacht werden kann.

3. Vom Partikel zur Tablette

Die pulverförmigen Ausgangsstoffe einer festen Formulierung sind häufig schlecht fließfähig und neigen zum Stauben sowie zur Segregation. Eine schlecht fließende Pulvermischung lässt sich auf der Tablettenpresse schlecht verarbeiten. Durch Segregation kann sich eine inhomogene Verteilung des Wirkstoffs entwickeln, so dass der Wirkstoffgehalt der Tabletten über eine Charge hinweg Schwankungen unterworfen ist. Diese Schwankungen können in extremen Fällen so ausgeprägt sein, dass die Spezifikationsgrenzen verletzt werden. Diesen technologischen Problemen begegnet man, indem man die wesentlichen Bestandteile der Formulierung bereits vor der Tablettierung in größeren Partikeln vereinigt, in denen die beteiligten Komponenten in derselben Konzen-

tration vorliegen wie in der fertigen Tablette. Diese Aggregation der Ausgangsstoffe zu aliquoten Sekundärpartikeln kann erreicht werden durch trockenes, rein mechanisches Kompaktieren mittels Walzen oder durch Besprühen der Primärpartikel mit bindemittelhaltiger Lösung und anschließendes Trocknen des Granulats. Das letztere Verfahren kann in einem Intensivmischer („Nassgranulation“) oder durch Sprühgranulation in einer Wirbelschichtanlage realisiert werden.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Granulats haben nicht nur einen unmittelbaren Einfluss auf die Verarbeitbarkeit, sondern vor allem auch auf die Eigenschaften der fertigen Tablette. Auflösungskinetik und Gleichförmigkeit des Gehalts hängen in hohem Maße von den Granulateigenschaften ab. Dabei ist insbesondere die Verteilung der Partikelgröße im Granulat ein kritisches Qualitätsattribut.

Verläuft die Granulation nicht vollständig, enthält das Granulat weiterhin einen Feinanteil, der die oben geschilderten Probleme (Staubentwicklung, Entmischung, mangelnde Fließfähigkeit) provozieren kann. Wird bei der Granulation im Intensivmischer zu viel mechanische Energie eingetragen bzw. wird die Sprühgranulation mit einer zu hohen Sprühdrate durchgeführt, kann der Anteil grober Partikel im Granulat deutlich ansteigen. Man spricht dann von Übergranulation. Die aus einem übergranulierten Material hergestellten Tabletten können hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften (Abriebfestigkeit, Härte) bzw. ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften (Auflösungskinetik) von den Sollwerten abweichen.

Oft wirkt die Übertragung eines Granulationsprozesses, der zunächst im Technikumsmaßstab entwickelt wurde, auf wesentlich größere Produktionsanlagen Fragen auf. Während des Upscaling stellen sich Fragen wie z. B.:

- Wie müssen die Prozessparameter angepasst werden, um die erzielten Granulateigenschaften zu garantieren?
- Wie kann die Verteilung der Partikelgröße möglichst unverändert erhalten bleiben?
- Wie wird „Übergranulation“ vermieden?
- Wächst beim Trocknungsprozess durch Abrasion der Feinanteil im Granulat an?

Der pharmazeutische Prozessentwickler wünscht sich deshalb eine robuste Messtechnik, mit der simultan zum laufenden Prozess die Entwicklung der Partikelgrößenverteilung beobachtet werden kann. Durch den Einsatz der Inline-Partikelsonde konnte diese Aufgabenstellung realisiert werden.

4. Messprinzip der Parsum-Partikelsonde

Die Parsum-Sonde ist ein optisches Messinstrument zur simultanen Bestimmung von Partikelgröße und -geschwindigkeit am Einzelpartikel. Dabei wird ein faseroptisches Ortsfilter zur Geschwindigkeitsmessung um eine faseroptische Ein-Punkt-Abtastung zur Partikel-

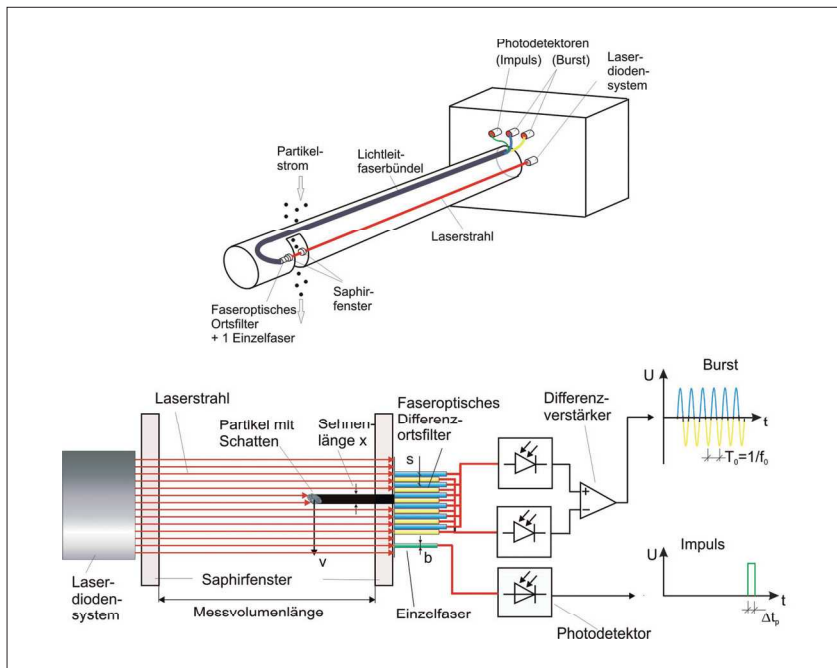


Abb. 1: Faseroptisches Ortsfilter, faseroptische Ein-Punkt-Abtastung (Quelle: Elsevier Limited).

größenmessung erweitert. Das Messprinzip und seine Realisierung in der Parsum-Sonde sind schematisch in Abb. 1 dargestellt.

Durchquert ein sich bewegendes Partikel das von einem parallelen Laserstrahl beleuchtete Messvolumen, so fällt sein Schattenbild nacheinander auf ein faseroptisches Differenzortsfilter, bestehend aus einer Zeile von Lichtwellenleitern und einer Einzelfaser. Ein Photoempfänger, der mit der Einzelfaser (Kerndurchmesser b) verbunden ist, erzeugt ein impulsförmiges Spannungssignal, dessen Impulsbreite Δt_p von der Partikelgröße x , der Partikelgeschwindigkeit v und der zufälligen lokalen Partikelposition im Messvolumen abhängt. Bei der Ein-Punkt-Abtastung ist daher das Ergebnis eine Sehne, deren Länge x von der zufälligen lokalen Position von Partikel und räumlich fixierter Einzelfaser abhängt. Die noch zu bestimmende Partikelgeschwindigkeit v erhält man aus dem Ortsfilter-signal. Die Photoempfänger des Differenzortsfilters erzeugen bei Passieren eines einzelnen Partikels ein burstförmiges Signal mit einer dominierenden Frequenz f_0 , die proportional zur Partikelgeschwindigkeit v ist

$$v = f_0 \cdot s / M \quad (1)$$

mit s als Ortsfilterkonstante und M als Abbildungsmaßstab ($M=1$ bei paralleler Beleuchtung). Die Frequenz f_0 wird aus der spektralen Leistungsdichte des Burstsignals ermittelt. Die Partikelgröße x bestimmt sich nach Gleichung (2) zu

$$x = v \cdot \Delta t_p \cdot b \quad (2)$$

Jedes gemessene Partikel ist damit hinsichtlich Größe und Geschwindigkeit individuell charakterisiert.

Um aus dem Strom kontinuierlicher Einzelpartikel-messungen eine Partikelgrößenverteilung zu erzeugen,

werden diese in einen Puffer-Speicher geschrieben. Der Inhalt dieses Puffer-Speichers stellt somit eine Stichprobe aus der Grundgesamtheit von Partikeln im Prozess dar. Dieser Speicher ist in der Mess-Software frei dimensionierbar. Für die in diesem Artikel beschriebenen Messungen wurde die Speichergröße auf 50 000 Einzelpartikel eingestellt.

Der Speicher wird im Zeitintervall von einer Sekunde, unabhängig von den laufenden Einzelmessungen durch die Software ausgelesen und es wird eine aktuelle Verteilung berechnet. Aus dieser im ersten Schritt ermittelten Anzahl-basierten Verteilung Q_0/q_0 wird die Volumen-basierte Verteilung als Summen (Q_3) – und Dichteverteilung (q_3) berechnet. Weiterhin werden Feinheitsmerkmale (z. B. x_{10} , x_{50} , x_{90}) und Hilfswerte, wie z. B. die Partikelgeschwindigkeit, die Partikelkonzentration im Mess-

volumen sowie die aktuelle Datenrate (gemessene Partikel pro Sekunde), zur Verfügung gestellt.

Aus der Q_3 -Verteilung kann in der Software ebenfalls eine Darstellung in bis zu 10 frei wählbaren Fraktionen erfolgen. Damit ist die Vergleichbarkeit der Inline-Messung zu einer traditionell „off-line“ durchgeführten Siebanalyse möglich. Eine ausführliche Darstellung des Messprinzips ist in [3] enthalten.

5. Aufbau und Funktion

Zum Messsystem IPP 70 gehört neben der Sonde eine Luft-Steuereinheit und ein Mess-PC. Die Sonde selbst besteht aus dem Elektronikgehäuse und einem 350 mm



Abb. 2: Inline-Partikelsonde IPP 70-Se mit Inline-Dispergierer D23 (Quelle: Parsum GmbH).

langen Edelstahlrohr mit 25 mm Durchmesser, an dessen Ende sich das Messvolumen mit einer Breite von 10 mm befindet. Für die vorliegenden Untersuchungen wurde eine ATEX-zertifizierte Sonde (Typ IPP 70-Se) verwendet, die in den EX-Zonen 0/20 eingesetzt werden kann.

In das Sondenrohr ist eine 2-kanalige Druckluftzuführung integriert. Die Druckluft dient einerseits dazu, eine konstante Spülung der optischen Fenster zu realisieren und wird andererseits zur Dispergierung des Partikelstromes im Messvolumen verwendet. Die Druckluftzuführung wird durch die externe Luft-Steuereinheit reguliert.

Ein Inline-Dispergierer (Abb. 2), der im Messvolumen montiert wird, saugt die Partikel an und führt sie auf gerader Bahn durch das Messvolumen. Dabei wird der Partikelstrom soweit verdünnt, dass die optische Auflösung einzelner Partikel auch bei den hohen Konzentrationen, die in einer Wirbelschicht herrschen, gewährleistet wird. Um Verstopfungen des Dispergierers durch große Agglomerate oder durch abgelöste Wandanbackungen zu verhindern, wird durch die Luft-Steuereinheit zusätzlich ein periodischer Impulsstrom erzeugt, der gegenläufig zur Partikel-Bewegungsrichtung die Eintrittsöffnung des Dispergierers frei bläst.

Die Messsonde wurde mit Hilfe einer Klemmverschraubung und einem Tri-Clamp-Stutzen DN 50 (2“) in den Granulierapparat eingebaut. Dazu konnte im vorliegenden Fall gemeinsam mit anderen Instrumenten die vorhandene Öffnung eines Beobachtungsfensters genutzt werden.

Die zur Sonde gehörende Software besitzt eine vielfältig konfigurierbare Benutzeroberfläche, auf der die Messergebnisse in unterschiedlicher Form dargestellt werden können. Es ist möglich, bis zu zehn Siebklassen frei zu konfigurieren. Durch einmalige Anpassung von Messparametern in der Sondensoftware kann Übereinstimmung mit der konventionellen Siebanalyse hergestellt werden, so dass die Parsum-Sonde die traditionelle Siebanalyse ersetzen kann.

6. Überwachung eines Sprühgranulationsprozesses

Im Zuge der Entwicklung bzw. Skalierung eines Sprühgranulationsprozesses für ein neues Produkt wurde die Inline-Sonde zur Überwachung der Partikelgröße eingesetzt. In diesem Fall wurden die pulverförmigen Ausgangsstoffe (Maisstärke und Wirkstoff) mit einem Bindemittel (Copovidon) in wässriger Lösung besprüht. Abb. 3 zeigt den Flansch am Produktbehälter der Anlage WSG 300 (Glatt GmbH, Binzen), der neben der Parsum-Sonde weitere PAT-Messinstrumente trägt, nämlich:

- einen Temperaturfühler Pt-1000 zur Messung der Temperatur in der Wirbelschicht zusätzlich zum Fühler, der standardmäßig an der Anlage eingesetzt wird,

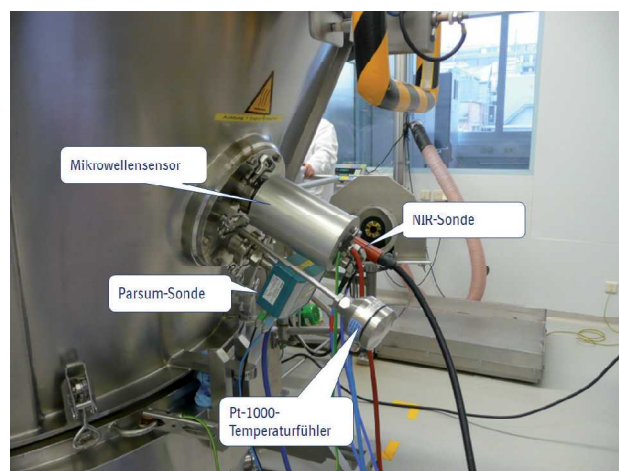


Abb. 3: PAT-Instrumente auf dem Flansch am WSG 300 (Quelle: diese und alle folgenden Abbildungen Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim).

- einen Mikrowellensensor zur Überwachung der Feuchte des Granulats,
- eine NIR-Sonde zur Messung der Granulatfeuchte in diffuser Reflexion.

Der Flansch befindet sich 30 cm oberhalb des Anströmbodens auf der Mantelfläche des Produktbehälters. Die Sonde ragt typischerweise 20 cm in die Anlage hinein. Der Einlass des Dispergierers ist nach oben gerichtet. Bei manchen Prozessen kann es von Vorteil sein, die Sonde um 90° um ihre Achse zu drehen, so dass die Einlassöffnung des Dispergierers zur Seite zeigt, weil dann das Material nicht direkt auf die Einlassöffnung fällt, sondern die Partikel aus dem Strom frei fallenden Materials angesaugt werden. Abb. 4 zeigt einen Blick auf die Innenseite des Flansches.

Während der Sprühgranulation liefert die Messsoftware der Sonde (Version IPP 7.14) nach entsprechender Konfiguration simultan zum Prozess die volumengewichtete Verteilungsdichte q_3 , die dazugehörige Summenver-

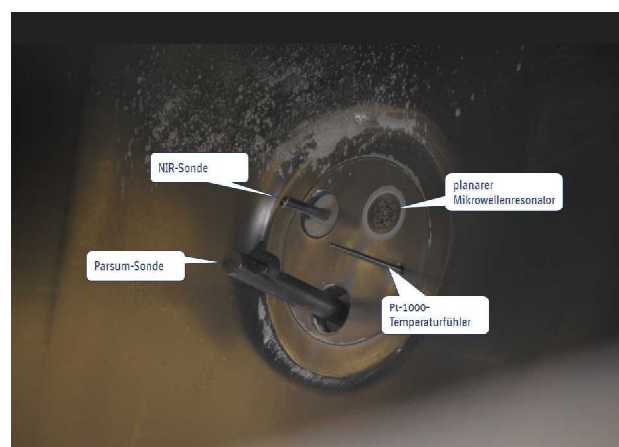


Abb. 4: Innenseite des Flansches mit den PAT-Sonden.

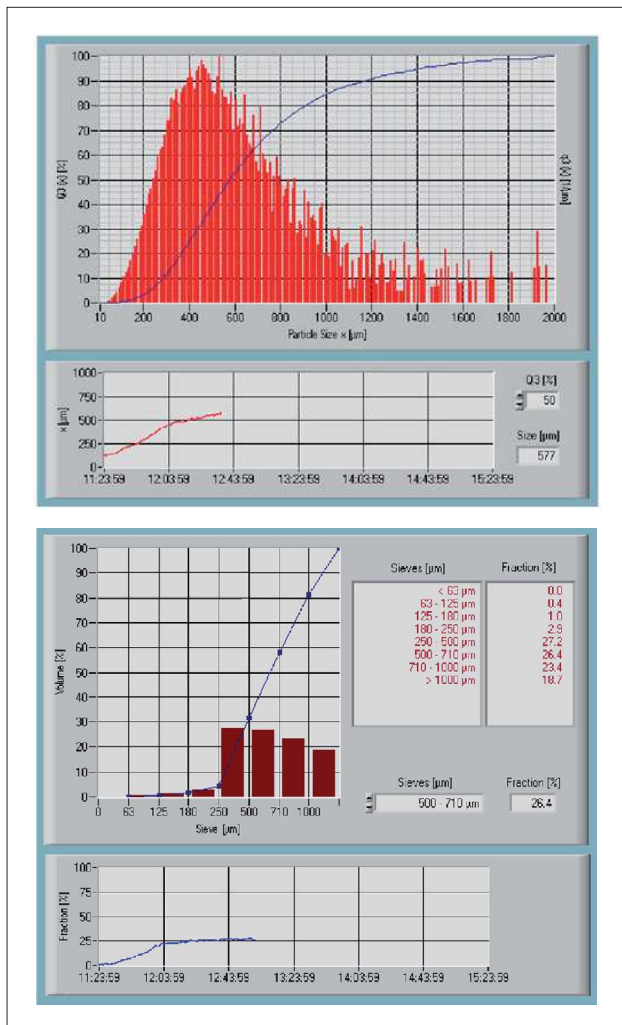


Abb. 5: Anzeige der volumengewichteten Verteilungsdichte q_3 und der dazugehörigen Summenfunktion Q_3 (oben) der momentanen Messung sowie der momentanen Population der Siebklassen simultan zum Prozess (unten).

teilungsfunktion Q_3 sowie die Population der eingestellten „Siebklassen“ (Abb. 5). Die Siebklassen werden zweckmäßig so gewählt, dass sie mit den Siebklassen des zur Vergleichsmessung im Labor verwendeten Siebturms übereinstimmen.

Sowohl vor als auch nach der Siebung des Granulats, die standardmäßig Bestandteil des Prozesses ist, wurden Granulatproben gezogen und im Labor einer konventionellen Siebanalyse unterworfen. Bei der Siebung wurde offensichtlich kaum Material ausgesiebt, denn die Summenfunktionen vor und nach der Siebung sind praktisch deckungsgleich. Die am Ende des Granulationsprozesses mit Hilfe der Sonde gemessene Summenfunktion überschätzt hingegen zunächst die Teilchengröße (Abb. 6 a/b).

Es ist möglich, die Inline-Sonde durch Anpassung von Software-Parametern zu justieren, um die Ergebnisse der

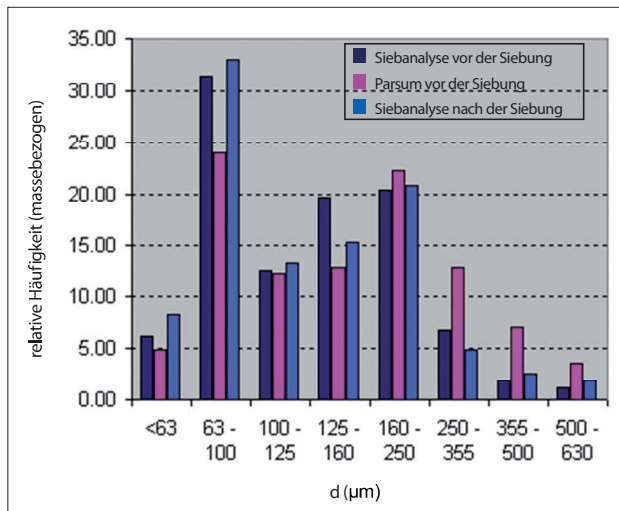


Abb. 6a: Ergebnisse der Siebanalyse vor der Justage der Software-Parameter. Im Histogramm sind die Klassen größerer Teilchen im Fall der Parsum-Daten stärker populiert.

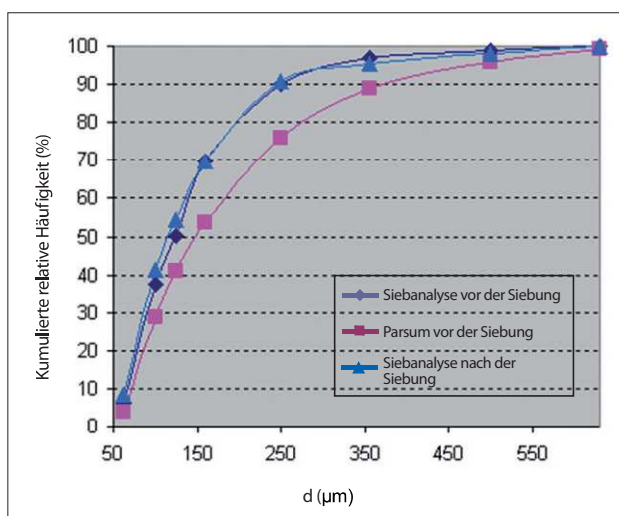


Abb. 6b: Ergebnisse der Siebanalyse vor der Justage der Software-Parameter. Die Summenfunktion erreicht erst bei größeren Teilchendurchmessern 100 %.

berechneten „Siebanalyse“ an die Ergebnisse der tatsächlichen Laboranalyse mit dem Siebturm anzupassen. Abb. 6 zeigt die Populationen der Siebklassen und die dazugehörigen Verteilungsfunktionen vor der Justage der Sonde. Nach der Anpassung der Parameter liegen die beiden Verteilungen sehr gut übereinander (Abb. 7 a/b).

Die justierten Software-Parameter erwiesen sich in einigen Fällen als spezifisch für verschiedene Produktgruppen. In solchen Fällen ist für jedes Produkt bzw. für Gruppen ähnlicher Produkte eine eigene Konfiguration zu bestimmen und als Datei abzulegen, die beim Wechsel des Produkts neu geladen wird.

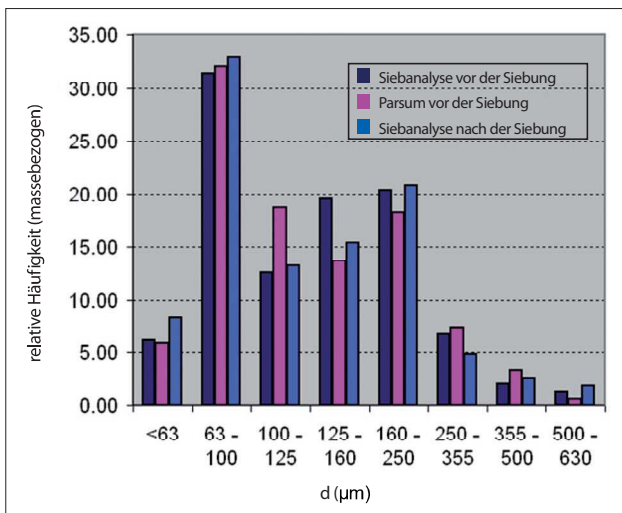


Abb. 7a: Ergebnisse der Siebanalyse nach der Justage der Software-Parameter. Im Histogramm sind die Siebklassen nunmehr unabhängig vom Messverfahren annähernd gleichermaßen populiert.

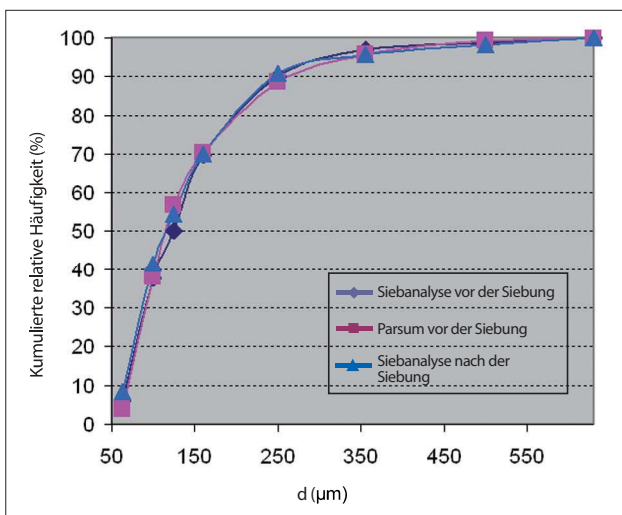


Abb. 7b: Ergebnisse der Siebanalyse nach der Justage der Software-Parameter. Die Summenfunktionen sind für beide Messverfahren nahezu deckungsgleich.

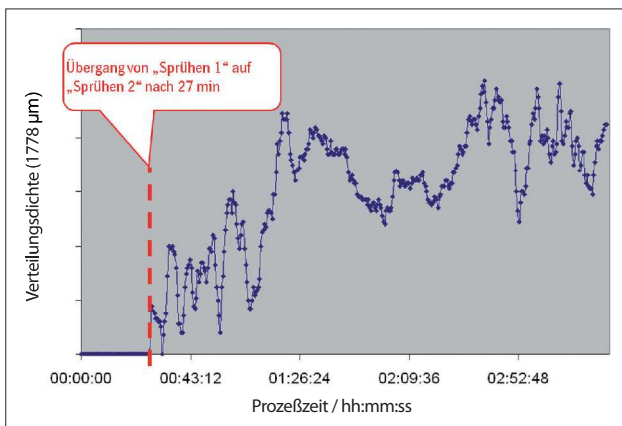


Abb. 8: Transient der Verteilungsdichte q_3 bei 1,778 mm.

Nicht immer ist die Verteilungsdichte der Partikelgröße so annähernd monomodal wie in den Abbildungen 5 bis 7. In einem Fall wurde nach dem Übergang von „Sprühen 1“ zu „Sprühen 2“ (Prozessphasen in der Steuerung der Wirbelschichtanlage) ein plötzlicher Anstieg der Verteilungsdichte q_3 bei $\approx 1,8$ mm beobachtet (Abb. 8). Offenbar bildete sich plötzlich im Granulat ein Anteil sehr grober Partikel mit einem Durchmesser von knapp 2 mm heraus, der vorher nicht vorhanden war.

Durch Auftragung der Verteilungsdichte q_3 über dem Teilchendurchmesser und der Prozesszeit entsteht das

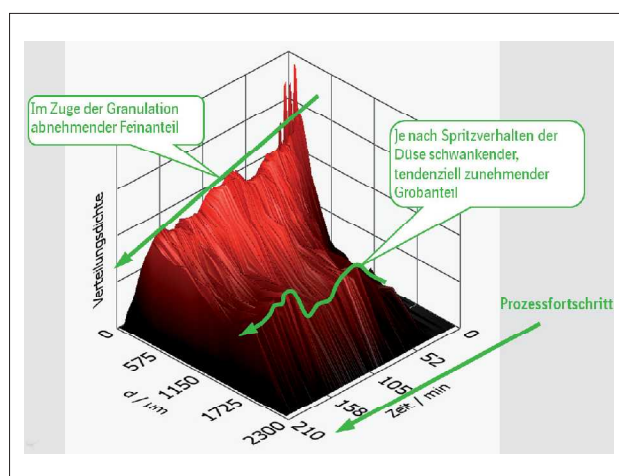


Abb. 9: Zeitliche Entwicklung der Verteilungsdichte q_3 während der Sprühgranulation (Parsum-Gebirge). Während der Feinanteil erwartungsgemäß im Zuge der Granulation kontinuierlich abnimmt, tritt im weiteren Prozessverlauf mehr und mehr ein Anteil von grobem Material ($d \approx 1,8$ mm) in Erscheinung.

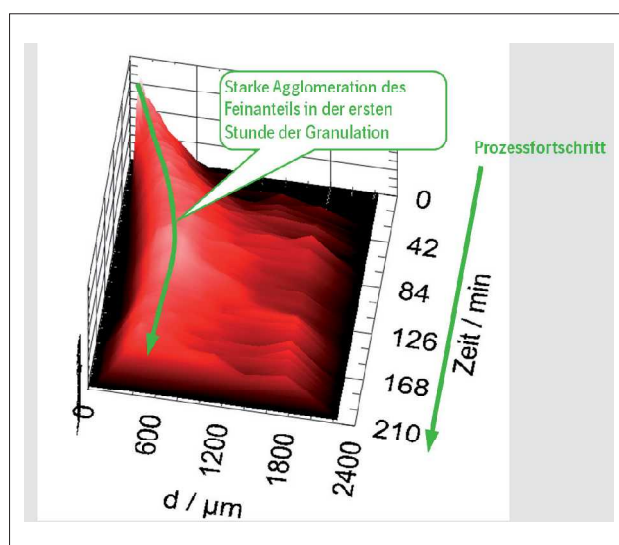


Abb. 10: Zeitliche Entwicklung der Verteilungsdichte q_3 während der Sprühgranulation (Parsum-Gebirge). In der Anfangsphase der Granulation schreitet die Agglomeration der feinen Partikel zügig voran. Dieser Prozess kommt in der Verschiebung des Maximums der Verteilungsdichte q_3 zu größeren Teilchendurchmessern zum Ausdruck.



Abb. 11: Düsenkopf mit drei Zweistoffdüsen in der Wirbelschichtanlage WSG 300.

„Parsum-Gebirge“. In dieser dreidimensionalen Darstellung ist deutlich zu erkennen, wie der Feinanteil im Material im Verlauf der Granulation stetig abnimmt, während ein „Vorgebirge“ mit einer Kammlage bei 1,8 mm herauswächst (Abb. 9 und 10).

Wie sich bei genauerer Untersuchung herausstellte, war mindestens eine der drei Düsen (Düsenkopf mit drei Zweistoffdüsen, siehe Abb. 11) beim Umschalten von „Sprühen 1“ auf „Sprühen 2“ in einen instabilen Modus geraten, so dass die Sprühflüssigkeit nicht mehr vollständig zu einem Aerosol dispergiert wurde, sondern teilweise unzerstäubt in die Wirbelschicht tropfte. Infolgedessen wurde das Material lokal überfeuchtet und es bildeten sich große Agglomerate überwiegend mit einem Durchmesser von knapp 2 mm. Ohne den Einsatz der Parsum-Sonde wäre diese Düsenfehlfunktion erst nach Abschluss des Prozesses bei der Siebanalyse des Materials im Labor aufgefallen.

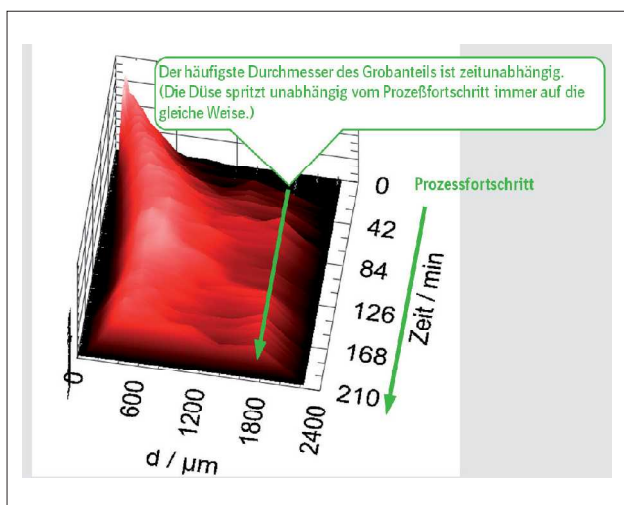


Abb. 12: Das „Sabbern“ der Düse führt zur Entwicklung eines Grobanteils, der über den weiteren Prozessverlauf relativ konstant bei einem Teilchendurchmesser von 1,8 mm liegt.

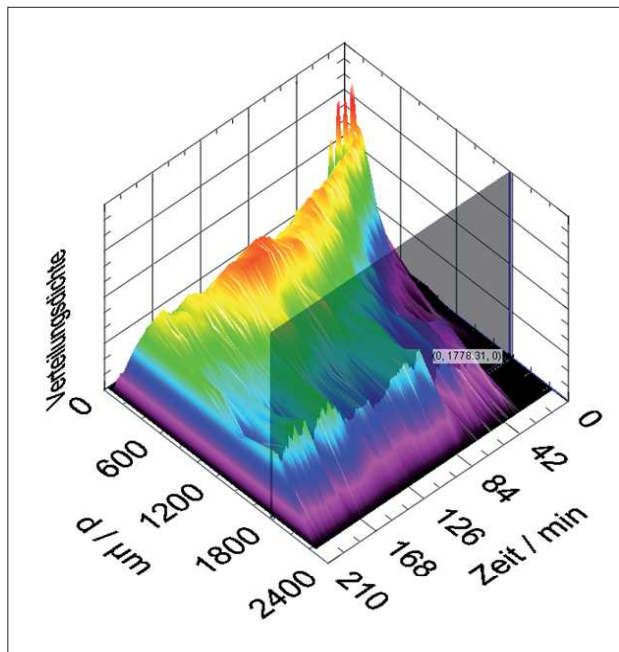


Abb. 13: Halbtransparente Schnittebene bei $d = 1,8$ mm.

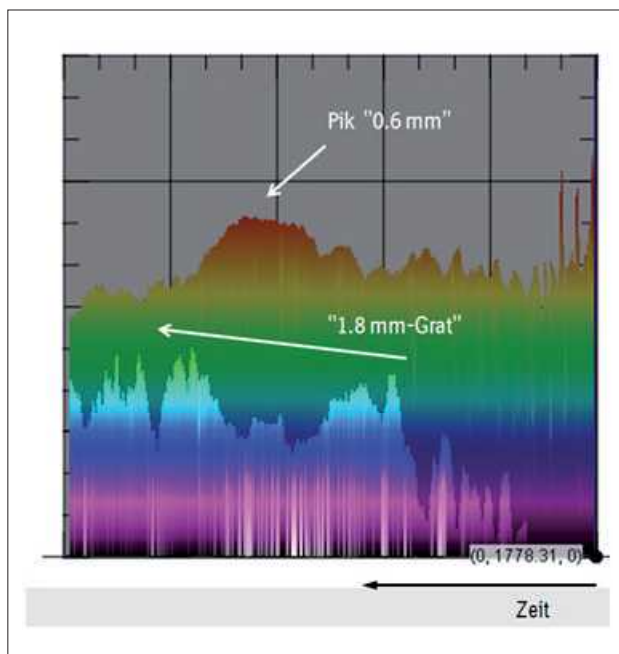


Abb. 14: Blick entlang der Durchmesserkoordinate des Gebirges von Abb. 12 in Richtung fallenden Durchmessers.

Einmal begonnen setzte die Düse offenbar ihr „Sabbern“ über den weiteren Prozessverlauf relativ konstant fort, wie die Draufsicht auf das Gebirge offenbart (Abb. 12).

Legt man eine halbtransparente Schnittfläche durch das im Zuge des Düsensabberns entstandene Vorgebirge

(Abb. 13) und schaut entlang der Durchmesserkoordinate auf das Gebirge, so ergibt sich die in Abb. 14 gezeigte Projektion. Hinter der halbtransparenten Schnittebene ist der Hauptkamm des Gebirges erkennbar. Der vor der Ebene befindliche, mit der Zeit ansteigende „1,8 mm“-Grat war uns in gespiegelter Form bereits in Abb. 8 begegnet. Dieser Grat charakterisiert die Fehlfunktion der Düse, während der Pik mit einem Maximum bei ca. 0,6 mm das eigentliche Granulat zeigt.

7. Fazit

Durch den Einsatz der Inline-Partikelsonde in Wirbelschicht-Granulierprozessen ist es möglich, den Prozessverlauf in Echtzeit zu verfolgen, Fehlfunktionen der Anlage rechtzeitig zu erkennen und den Einfluss von Prozessparametern quantitativ zu beurteilen. Die vorhandene Dispergiereinrichtung sorgt für die Freihaltung der optischen Fenster und verhindert bei hohen Partikelkonzentrationen die Messung von Koinzidenzen. Eine repräsentative Bestimmung der Partikelgröße in Echtzeit ist unter den Bedingungen eines Wirbelschichtprozesses in der Pharmaproduktion möglich.

Die Sonde trägt erheblich zu einer verbesserten Prozesssicherheit im Routineeinsatz bei. Ihr Einsatz schafft die Voraussetzungen für die Realisierung neuer PAT-Konzepte in Wirbelschichtprozessen.

LITERATUR

- [1] U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), Office of Regulatory Affairs (ORA), Guidance for industry, PAT – A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. September 2004.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070305.pdf> (Letzter Zugriff: August 2012).
- [2] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Harmonized Tripartite Guideline Q9, Quality Risk Management, November 2005.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf (Letzter Zugriff: August 2012).
- [3] Petrak D, Dietrich S, Eckardt G, Köhler M. In-line particle sizing for real-time process by fibre-optical filtering technique (SFT). *Adv Powder Technol.* 2011;22:203-8.