

## Warum sind Daten zum Feststoffanteil für den Betrieb pharmazeutischer Walzenkompaktierer so wichtig?



Was ist ein Walzenkompaktierer und warum wird diese Maschine von der Pharmaindustrie eingesetzt?

Die Trockengranulierung ist ein Verfahren, das in der Pharmabranche eingesetzt wird, um den Pulverfluss (dessen Fließfähigkeit) durch eine Erhöhung der Größe der Partikel (Granulate) zu verbessern. Dieser Vorgang wird durch den Einsatz einer Walzenpresse erreicht, die unterschiedliche Konfigurationen und Geräteeinstellungen aufweisen kann. Wissenschaftliche Untersuchungen haben bestätigt, dass die Gestaltung dieses Prozesses – als Walzenkompaktierung bezeichnet – die Eigenschaften der Granulate und deren Eignung für die Tablettenherstellung beeinflusst [1].

Die Technik der Walzenkompaktierung beinhaltet das Zusammenpressen von Pulvern unter hohem Druck zur Herstellung von größeren Granulaten. Das Pulver wird zwischen zwei Andruckwalzen hindurchgedrückt, wobei ein Band entsteht, das dann durch ein Walzwerk mit geringer Scherkraft getrieben wird. Dieses Verfahren findet breiten Einsatz in der pharmazeutischen Industrie bei der Fertigung fester

Arzneiformen, wobei es sich bei den Granulaten um arzneilich wirksame Bestandteile, um Zusätze oder um Hilfsstoffe (unwirksame Trägerstoffe) handeln kann.

Die Steuerung des Prozesses der Walzenkompaktierung erlaubt es den pharmazeutischen Herstellern, die Eigenschaften dieser Granulate zu kontrollieren. So können die Hersteller beispielsweise durch die Aufrechterhaltung einer einheitlichen Dichte im gesamten Band Granulate mit einer einheitlichen Partikelgröße fertigen. Auch durch Änderungen von Parametern wie der Einzugs geschwindigkeit des Pulvers, der Geschwindigkeit der Walze selbst oder dem Eingangswinkel des Bandes im Verhältnis zu den Walzen, ist es den Herstellern möglich, eine Feinabstimmung bei den produzierten Granulaten vorzunehmen. Auf diese Weise können sie auch andere Eigenschaften der Produkte kontrollieren, wie etwa die Porosität, die Fließfähigkeit in nachgelagerten Betriebsvorgängen, die Homogenität, die Verdichtungsfähigkeit und die Kompressibilität. Diese Faktoren sind für pharmazeutische Operationen wichtig, da sie die Freisetzungsprofile, die Zerfallszeiten und die Härte der hergestellten festen Arzneiformen beeinflussen.

### Die Bedeutung der Dichtemessung

Damit Hersteller den Prozess der Walzenkompaktierung kontrollieren können, müssen sie Zugriff auf präzise Messungen im Zusammenhang mit den Granulatprodukten haben. Die relative Dichte des Feststoffanteils der Granulate ist ein äußerst wichtiger Kontrollparameter, der bei der Bestimmung der optimalen Einstellung für die Geschwindigkeit, die Komprimierung und den Eingangswinkel des Walzenkompaktierers hilft. Die Verwendung der Daten zum Feststoffanteil erlaubt es den Herstellern, Charge für Charge einheitliche Granulatprodukte sowie Endprodukte mit der konzipierten und gewünschten Leistung zu produzieren.

Die präzise Messung des Volumens und der Dichte kann sich jedoch schwierig gestalten. Die Berechnung des Volumens von festen, starren Materialien ist unkompliziert; dies ist jedoch nicht der Fall, wenn das Material eine unregelmäßige Struktur aufweist. (Ein Ansatz besteht in der Messung des Flüssigkeits-, Gas- oder Pulvervolumens, das durch ein bestimmtes Material verdrängt wird.) Ist ein Material jedoch porös, wie etwa die Granulate, die beim Prozess der Walzenkompaktierung produziert werden, wird dies noch schwieriger. Es gibt drei verschiedene Definitionen für die Dichte von porösem Material, die jeweils unterschiedliche Messtechniken erfordern [2].

Die absolute Dichte (auch als echte Dichte, Skelett-Dichte oder scheinbare Dichte bezeichnet) wird ermittelt, wenn bei der Messung des Volumens die Poren in den Partikeln und die Zwischenräume zwischen den Partikeln des Schüttguts unberücksichtigt bleiben. Bis vor kurzem wurde dies mithilfe von Wasser oder einer anderen Flüssigkeit gemessen, wobei dem die Überlegung zugrunde liegt, dass die Flüssigkeit die Poren ausfüllt, was dann von der Volumenmessung abgezogen werden kann. Heute finden eher so genannte Gaspyknometer als Geräte Anwendung, die schneller und präziser eingesetzt werden können, da die Gase rasch und gründlich selbst die kleinsten Porenräume ausfüllen. Sie können bei Feststoffen aller Formen und Größen eingesetzt werden, und die Technik gilt anerkanntermaßen als eines der zuverlässigsten Verfahren zur Ermittlung des Volumens und der Dichte.

Die Roh- oder Schüttdichte berücksichtigt bei der Volumenmessung auch die Porenräume. Rohdichte-Analysegeräte nutzen frei fließendes Trockenpulver als verdrängtes Medium. Die Rohdichte fällt geringer aus als die absolute Dichte, wenn das Material porös ist (ist aber ebenso hoch, wenn das Material nicht porös ist). Der Feststoffanteil wird berechnet, indem die Rohdichte des Bandes durch die absolute Dichte des Granulats dividiert wird.

Bei der dritten Definition handelt es sich um die Klopfdichte. Dies ist die Dichte, die durch die Auffüllung eines Behältnisses mit dem Material ermittelt wird, das dann geschüttelt wird, sodass die Partikel sich in der optimalen Verdichtungsanordnung setzen. Die Klopfdichte ist abhängig sowohl von der Partikelgrößenverteilung und der Partikelform, als auch von den jeweiligen Messtechniken.

## Dichtemessungstechnologie

Micromeritics wartet mit zwei Reihen automatischer Heliumpyknometer (GeoPyc und AccuPyc) zur Bestimmung dieser drei unterschiedlichen Dichtetypen auf. Die GeoPyc-Serie misst die Rohdichte. Die bei Walzenkompaktierungsvorgängen beliebte Methode nutzt eine einzigartige Verdrängungsmesstechnik, die zerstörungsfrei arbeitet und Ergebnisse in weniger als 15 Minuten liefert.

Diese patentierte Technik stützt sich auf Dry Flo, eine Quasi-Flüssigkeit, die sich aus kleinen, starren Kügelchen mit hoher Fließfähigkeit zusammensetzt. Die Probe wird auf ein Bett mit Dry Flo gegeben und anschließend geschüttelt. Die Dry Flo-Partikel bilden eine hoch verdichtete Hülle um die Probe herum; sie sind zwar klein genug, um sich dicht an der Oberfläche des Gegenstandes anzulagern, aber nicht klein genug, um in dessen Porenräume einzudringen. Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit werden durch eine kontrolliertes Verdichtungsverfahren gewährleistet.

Das neueste Produkt von Micromeritics ist der GeoPyc 1365. Dieses Gerät nutzt einen intelligenten Tastbildschirm zur Kontrolle und Berichterstellung von Funktionen, und dem Bediener steht für die Arbeit ein lokal verbundener Standardbrowser für die volle Funktionalität und Kontrolle zur Wahl. Seit dem Frühjahr 2017 erlaubt eine neue Option des GeoPyc 1365, auch die Klopfdichte zu erheben, wobei im Vergleich zu herkömmlichen Klopfdichte-Analysegeräten präzisere Ergebnisse geliefert werden [3]. Allerdings arbeitet dieses Gerät schneller und leiser und bietet einen höheren Grad an Reproduzierbarkeit.

Die Geräte der AccuPyc II-Reihe messen die absolute Dichte bei hoher Geschwindigkeit und hoher Präzision. Während die Gaspyknometrie sehr zuverlässige Dichtemessungen bietet, können jegliche Veränderungen in der Temperatur direkte Auswirkungen auf das Volumen und somit auch auf die Bestimmung der Dichte haben. Dies ist so, da Materialien bei Erwärmung zur Ausdehnung neigen und die gleiche Masse somit mehr Volumen beansprucht, was folglich die Dichte des Materials verringert. Aus diesem Grund hat Micromeritics den AccuPyc II TEC für die Anwendung bei temperaturempfindlichen oder viskösen Proben entwickelt,

bei denen die Umgebungstemperatur nicht angemessen kontrolliert werden kann. Das Gerät bietet Temperaturstabilität sowie eine präzise Temperaturkontrolle von 15 bis 36 Grad Celsius, die in Stufen von in 0,1 Grad Celsius regelbar ist.

## Schlussfolgerung

Die Reihe der Gaspyknometer von Micromeritics bietet pharmazeutischen Herstellern rasch, zuverlässig und präzise genau die Daten, die diese benötigen, um die Prozesse der Walzenkompaktierung zu kontrollieren und zu verwalten und diejenigen Qualitätsprodukte zu entwickeln, die sie wünschen. Jedes Konzept bietet individuelle Vorteile, ganz gleich, ob es sich dabei um die absolute Dichte, die Rohdichte oder die Klopfdichte handelt. Aber die Kombination dieser beiden Produktreihen erweitert das Arsenal für pharmazeutische Wissenschaftler noch zusätzlich, indem sie ihnen ebenfalls erlaubt, weitere Eigenschaften, wie etwa die Porosität, präzise zu berechnen [4]. Mit diesen Daten können Verfahreningenieure oder Qualitätssicherungswissenschaftler ihre Kenntnisse der Prozesse beträchtlich erweitern und so die Qualität ihrer Produkte und ihrer Fertigungsprozesse verbessern.

[1] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081001547000041>

[2] [http://www.micromeritics.com/pdf/products/Density\\_Brochure.pdf](http://www.micromeritics.com/pdf/products/Density_Brochure.pdf)

[3] <http://www.micromeritics.com/Product-Showcase/GeoPyc-1365.aspx>

[4] <http://www.micromeritics.com/Product-Showcase/AccuPyc-II-1340-Pycnometer/AccuPyc-1340-Roller-Compaction.aspx>