



▲ Potenzielle Messpositionen für ePAT-Sensoren (ein zusätzlicher Messpunkt lässt sich über ein externes Tablettenprüfgerät einrichten)

© Fette Compacting

Im kontinuierlichen Fluss zur fertigen Tablette

Continuous Manufacturing

Pharmaproduzenten entdecken zunehmend das Continuous Manufacturing (CM) als Alternative zum Batch-to-Batch-Verfahren. Damit der Umstieg einfach und effizient wird, ist vor allem die Zusammenarbeit zwischen Hersteller und Maschinenbauer gefragt. Neue Wege eines wissensbasierten Miteinanders stellt Fette Compacting auf der Achema 2024 vor: von einem umfassenden Prozessverständnis über die Entwicklung geeigneter Pulverformulierungen bis hin zur kontinuierlichen Direktverpressung und eingebetteter Prozessanalytik für die Qualitätskontrolle. Herzstück dieser Prozesskette ist das kontinuierliche Verarbeitungssystem FE CPS.



Dr. Marten Klukkert,
Vice President Customer Development Center,
Fette Compacting, Schwarzenbek
© Fette Compacting

Kontinuierliche Produktionssysteme erlauben in der Regel eine schnellere Anpassung an die sich ändernden Anforderungen der Reinraumproduktion. Das Anlagendesign ist seit wenigen Jahren auch platzsparend realisierbar und die Bedienung einfach zu erlernen. Dank integrierter, vollständig kontrollierbarer Prozesse ist das Continuous Manufacturing meist prozesssicherer und effizienter als viele Batch-Verfahren. Daher unterstützen auch Arzneimittelbehörden wie die Food and Drug Administration (FDA) eine Umstellung.

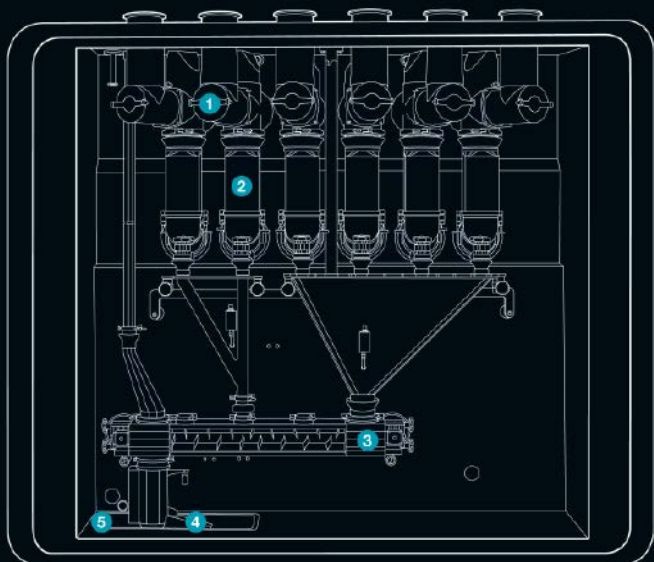
Im Rahmen der Tablettenproduktion bietet die kontinuierliche Direktverpressung besondere Vorteile, vor allem dank ihres breiten Anwendungsbereichs, der sich mit einer raum- und ressourcenschonenden Anlagenplanung und präzisen Prozessanalytik verbinden lässt. Bei der Direktverpressung wird das Pulver ohne Granulation vom kontinuierlichen Verarbeitungssystem in die Tablettenpresse geleitet. Im Vergleich zur granulationsbasierten Produktion entfallen mehrere Produktionsschritte, woraus ein reduzierter Raum- und Energiebedarf sowie ein schlankerer Gesamtprozess resultieren.

Mit Quality-by-Design zum kontinuierlichen System

Die kontinuierliche Direktverpressung hat Fette Compacting über einen Quality-by-Design-Ansatz von Grund auf neugestaltet. Daraus ist das kontinuierliche Verarbeitungssystem FE CPS (Continuous Processing System) hervorgegangen, das zusammen mit einer Tablettenpresse und einem Bedienterminal eine vollständige

kontinuierliche Direktverpressungslinie bildet (Continuous Direct Compression, CDC). Durch die Erprobung verschiedenster material- und prozessbezogener Szenarien ist die FE CPS in der Lage, ein breites Spektrum an Inhaltsstoffen in einem variablen Durchsatzbereich von fünf bis 200 kg pro Stunde zu verarbeiten. Sie kann bis zu sechs unterschiedliche pulverförmige Ausgangsmaterialien genau dosieren, mischen und an den nachgelagerten Tablettierprozess übergeben. Die gesamte Anlage ist auf nur einer Ebene in bestehende Reinräume integrierbar.

Für den kontinuierlichen Pulverfluss sorgt eine zuverlässige Prozesskontrolle. Die zugehörige Sensorik hat Fette Compacting erstmals vollständig in die Anlage und Steuerung integriert. Bei dieser eingebetteten Prozessanalysetechnik (ePAT) sind hochentwickelte Sensoren in die Prozesseinheiten eingebaut und überwachen durchgehend die wichtigsten Qualitätsmerkmale. Messungen erfolgen im Produktfluss und erlauben eine unmittelbare Kontrolle des Produktionsprozesses. Über Sensoren für die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)



▲ **Abb. 1:** Fünfstufiger kontinuierlicher Produktionsprozess der FE CPS:
 1. Materialzufuhr mit automatischem Nachfüllsystem (Automatic Refill System, ARS)
 2. Dosierung mit gravimetrischen (Loss-in-Weight, LiW) Pulverdosiernern
 3. Mischprozess mit horizontalem Zwei-Zonen-Mischer
 4. Qualitätskontrolle mit integriertem NIR-Spektroskop (ePAT)
 5. Fördermechanismus auf einer Raumbene per Dichtstromförderung



▲ **Abb. 2:** Beispielhafter ePAT-Messkopf (integrierter Nahinfrarotsensor im Füllrohr einer Rundläufer-Tablettenpresse) © Fette Compacting

lässt sich die Produktqualität in Echtzeit überwachen. NIRS erfasst im Spektralbereich von 750 bis 2.200 nm die meisten Wirkstoffe durch ein tiefes, aber beschädigungsfreies Eindringen der Strahlen. Unternehmen erhalten dadurch ein Werkzeug mit ultrakurzen Messzeiten, auch bei großen Probenmengen einer kontinuierlichen Direktverpressung.

Pilotversuch in der Pharmaproduktion

Das kontinuierliche Verarbeitungssystem hat in einem Pilotversuch ein internationales Pharmaunternehmen überzeugt, das rezeptfreie Medikamente (over the counter, OTC) für den Weltmarkt produziert. Zahlreiche Produktversuche mit dem Hersteller verdeutlichten, inwieweit sich die kontinuierliche Direktverpressung für zwei wichtige rezeptfreie Medikamente eignete. Der Produzent wollte eine stabile und konsistente Produktqualität erreichen und zugleich die Formulierungen vereinfachen – ohne eine Nass- oder Trockengranulation. Diesen Anspruch erfüllte die Direktverpressungslinie in zahlreichen Versuchen.

Die Testphase zeigte auch, dass die FE CPS verschiedene Ausgangsmaterialien ohne die Hinzugabe eines Fließregulierungsmittels gleichmäßig verarbeiten kann. Regulierungsmittel sind neben dem Kostenaspekt auch ein regulatorisches Thema. Gerade das häufig eingesetzte Siliciumdioxid ist in den Fokus der Gesundheitsbehörden geraten, da es auf Nanopartikeln basiert und unter Umständen gesundheitliche Auswirkungen hat. Mit den Testläufen des kontinuierlichen Systems bestätigte sich, dass ein Fließregulierungsmittel bei passender Prozessanordnung und schonender Verarbeitung nicht mehr erforderlich ist.

Kompakt für kleinere Reinräume

Den Feldversuchskunden überzeugte vor allem die Kompaktheit der Anlage. An einem Standort in Deutschland zeigten die Versuche, dass sich die Linie gut in bestehende Produktionsreinhäute integrieren lässt. Das Verarbeitungssystem benötigte nur geringfügig Platz neben der Tabletten-

presse oder alternativ in einem benachbarten Raum. Umbauten für eine Zwei-Ebenen-Installation entfielen komplett. Außerdem erwies sich die Kombination mit der Rundläufer-Tablettenpresse FE55 als optimal, da sie über drei anstelle von zwei Druckstationen verfügt. Das erlaubt eine längere Druckhaltezeit bei niedrigerem Pressdruck und damit eine schonendere Verarbeitung von Formulierungen.

Von hoher Relevanz war auch die einfache Bedienbarkeit der gesamten Linie über eine zentrale Schnittstelle (Human Machine Interface, HMI). Viele Bediener kennen sich mit der intuitiven Steuerung der Tablettenpresse bereits aus und können sich schnell mit den zusätzlichen Funktionen für das Dosieren und Mischen sowie für die Prozessanalyse vertraut machen.

Continuous Manufacturing schlüsselfertig

Der Feldversuch verdeutlicht, unter welchen Voraussetzungen die kontinuierliche Direktverpressung eine schlüsselfertige Lösung für die Tablettenproduktion ist. Gerade die Kombination aus kontinuierlichem Verarbeitungssystem und eingebetteter Prozessanalysetechnik (ePAT) vereint eine hohe Effizienz, Qualität und Durchsatzleistung mit einer einfachen Bedienung.

KONTAKT

Dr. Marten Klukkert

Fette Compacting GmbH, Schwarzenbek
 Tel.: +49 4151 12-0
 mklukkert@fette-compacting.com
 www.fette-compacting.com



◀ **Abb. 3:** Intuitive Bedienoberfläche mit schnellem Überblick über die Prozessgrafik für die Tablettenpresse

© Fette Compacting