

Profi-Guide	
Branche	
Pharma	●●●
Food	
Kosmetik	
Chemie	
Funktion	
Planer	●●●
Betreiber	●●●
Einkäufer	●
Manager	●●

Scale-up von kontinuierlichen Feststoffprozessen

# Kürzer entwickeln, länger produzieren

Schneller entwickeln, länger unter Patentschutz produzieren – für Hersteller von Originalpräparaten sind diese Ziele bei der Arzneimittelherstellung extrem wichtig. Beides lässt sich über kontinuierliche Prozesse erreichen. Doch bei der Verfahrensentwicklung spielt das Scale-up eine entscheidende Rolle.

**Autor**



Armin Scheuermann ist Chefredakteur von Pharma+Food

Die Entwicklung pharmazeutischer Prozesse ist ein langwieriger Prozess. Das trifft vor allem auf klassische Batch-Verfahren zu. Denn hier werden die Prozessschritte einzeln entwickelt: So besteht der Weg zur Tablette beispielsweise aus fünf Schritten: Der Einwaage, dem Vormischen, Granulieren, Trocknen, erneuten Mischen und schließlich der Tablettierung. „Auf dem Weg zum Batch-Prozess muss jeder einzelne Schritt entwickelt werden, man kann den

nächsten Schritt erst dann angehen, wenn man weiß, ob der vorherige die benötigten Eigenschaften erzielt“, erläutert Andreas Gottschalk, Leiter Business Development Key Technologies bei Glatt. Ein mühsames Unterfangen, das mitunter ein bis mehrere Jahre dauern kann. Zeit, die von der Spanne abgeht, in der ein Pharmaunternehmen unter Patentschutz produzieren kann.

Deutlich schneller lassen sich dagegen Conti-Prozesse entwickeln: Bei diesen sind alle notwendigen verfahren-

The infographic illustrates the scale-up of tablet production using the Modcos continuous production system. It features three main stages:

- 10 Tablets:** Represented by a small laboratory-scale machine with a 60-second cycle time.
- 100 Tablets:** Represented by a medium-scale machine with a 60-second cycle time.
- 1000 Tablets:** Represented by a large industrial-scale machine with a 60-second cycle time.

Each stage is shown with a photograph of the respective equipment and a circular graphic indicating the 60-second cycle time. The background shows a factory setting.

Abgestufte Größen ermöglichen mit dem Conti-Produktionssystem Modcos ein einfaches Scale-up vom Labor hin zum Produktionsmaßstab. Bild: Glatt



*„Der Trend hin zu kleineren Leistungen befeuert das Interesse an Kontiprozessen“*

Xaver Knöpfle ist Prozess- und Anlagenentwickler bei Glatt



*„Wenn man die Lernkurve einmal durchlaufen hat, dann ist der Vorteil für die Pharmazeuten enorm“*

Andreas Gottschalk ist Leiter Business Development Key Technologies bei Glatt

renstechnischen Grundoperationen miteinander verschaltet und aufeinander abgestimmt: Am Beispiel der Tablettenproduktion sind dies beispielsweise das Dosieren der Wirk- und Hilfsstoffe über die Nassgranulation, Trocknung, Tablettierung und dem anschließenden Coaten. Der Durchlauf von der Dosierung bis zur fertigen Tablette ist vergleichsweise kurz, sodass sich die Folgen von Parameter-Änderungen bereits wenige Minuten nach einer Änderung beobachten lassen. „Durch das kann man Prozesse wesentlich schneller entwickeln. Was in Batchverfahren ein Jahr oder länger dauert, kann bei der Konti-Entwicklung innerhalb einer Woche erledigt sein“, berichtet Gottschalk.

#### Kleinere Mengen, teurere Wirkstoffe

Obwohl die Vorteile dieser Arbeitsweise auf der Hand liegen, tut sich die Branche bis heute schwer, den Schritt weg von der Batch- hin zur Kontifahrweise zu vollziehen. Denn viele Abläufe sind anders; einerseits ist zwar der Personal- und Platzbedarf bei Konti-Verfahren niedriger, sobald diese etabliert sind. Andererseits sind die Anforderungen an das Know-how der Mitarbeiter höher. „Auch durch den Trend hin zu immer kleineren Leistungen und Durchsätzen, von beispielsweise zwei bis zehn Kilogramm pro Stunde, um schneller auf Markt- und Kundenanforderungen reagieren zu können, steigt das Interesse an Kontiprozessen auch für kleinere Produktions-Kampagnen“, berichtet Xaver Knöpfle, Prozess- und Anlagenentwickler bei Glatt. Denn zur Entwicklungszeit kommen bei diesen auch das Argument der Wirkstoffkosten hinzu: Die für die Entwicklung benötigten Mengen sind in Kontiprozessen in der Regel deutlich geringer, als bei klassischen Batch-Verfahren.

## R + B Filterelemente für die Luft- und Staubfiltration



### Für die Produktion von Lebensmitteln und Pharmazeutika

- Zertifiziert nach **DIN EN 1935** und US FDA
- Individuelle Formen und Größen
- Kompetente technische Beratung



R + B Filter GmbH • 74243 Langenbrettach • Telefon +49 (0) 7946.9127-0 • [www.rb-filter.de](http://www.rb-filter.de)

## BEHÄLTER- & FASSENTLEERUNGEN



### Hygienefassentleerungen, Hygienepumpen und -systeme für hochviskose Pasten und Cremes



[www.ISTPumpen.com](http://www.ISTPumpen.com)  
info@ISTPumpen.com



Vor allem in jüngster Zeit beobachtet der Hersteller deshalb eine steigende Nachfrage nach Labor- und Produktionsanlagen die kontinuierlich arbeiten. Mit dem modularen System Modcos hat der Pharma-Prozessanlagen spezialist bereits seit einigen Jahren eine Mehrzweckplattform im Programm, mit der Prozesse im Labor entwickelt und später auf Produktionsmaßstab skaliert werden können. Die Prozesskette deckt dabei alle Operationen von der Wirk- und Hilfsstoffdosierung bis zur gecoateten Tablette ab. Über 30 Projekte hat der Anlagenbauer damit inzwischen abgewickelt – Tendenz steigend.

## Auf die Abstufung kommt es an

Dabei haben die Experten auch gelernt, worauf es für ein erfolgreiches Scale-up vom Labor in den Produktionsmaßstab ankommt. Denn: der Teufel steckt im Detail, weiß Xaver Knöpfle: „Besonders für die drei Prozessschritte Trockenmischen, Granulieren und Trocknen ist es wichtig, gleiche Verhältnisse in den Apparaten zu haben, um vergleichbare Endprodukte bei unterschiedlicher Anlagenleistung zu erhalten. Wir nutzen in unseren Konti-Anlagen beispielsweise drei verschiedene Extruder-Größen für Leistungen von zwei bis fünfzig Kilo pro Stunde. Damit können wir die Prozesse im Labor so entwickeln, dass wir im späteren Scale-up keine negativen Überraschungen erleben.“ Bei der Nassgranulation im Zweiwellenextruder von Wirk- und Hilfsstoffen sind die Verweilzeit und der Füllgrad entscheidende Parameter, die sorgfältig getestet und ausgelegt werden müssen, damit einerseits die geforderte Granulatdichte erreicht wird, andererseits die Kräfte im Extruder nicht so hoch werden, dass die Grenztemperatur überschritten wird. „Sonst kann es zu sogenannten „black spots“ kommen, wenn beispielsweise zuckerähnliche Inhaltsstoffe karamellisieren“, berichtet Andreas Gottschalk.

Im Hinblick auf das Scale-up spielt auch die Wirbelschichttrocknung eine wichtige Rolle: Hier müssen die geometrischen Verhältnisse zwischen Labor- und Produktionsmaschine exakt stimmen, um übertragbare Daten für die Schlüsselparameter Füllgrad, Verweilzeit, Luftmenge und Temperatur und somit der eingetragenen spezifischen Energie, zu gewinnen.

Wenn ein Scale-out, d.h. die Laufzeitverlängerung der Anlage, nicht mehr ausreicht, um die gewünschte Leistung zu erreichen, wird es erforderlich, den Prozess, nach dem aufgeführten Scale-up-Verfahren, auf eine größere Anlage zu übertragen, um die größere Anlagenleistung in vergleichbarer Produktqualität zu erzielen.

Die kleinste Konti-Anlage Modcos xs nutzt einen zur s- und noch größeren m-Line maßstäblich verkleinerten Wirbelschichtapparat. „Dadurch ist es möglich, mit sehr wenig Material erste Machbarkeitsstudien durchzuführen, die Ergebnisse lassen sich dann problemlos auf die größere Anlage übertragen“, erklärt Knöpfle: „Mit 500 Gramm einer Formulierung lässt sich eine grundsätzliche Aussage zur Herstellbarkeit treffen.“

## Konti-Produktion ist Kopfsache

Um den Einstieg in die Konti-Technik zu vereinfachen, bietet der Anlagenlieferant verschiedene Optionen an: Neben dem Kauf der Anlagen können diese auch gemietet werden. Daneben können Entwicklungs- und Scale-up-Projekte auch gemeinsam oder im Auftrag im Technology Center in Binzen durchgeführt werden. Dort stehen die Anlagen in allen Größen zur Verfügung.

Was allerdings bleibt, ist für die Betreiber der Paradigmenwechsel von Batch zu Konti: „Das ist vor allem eine Kopfsache“, erklärt Xaver Knöpfle: „Der Prozess ist anders, alle Beteiligten müssen sich umstellen. Wenn die Konti-Anlage einmal steht, braucht sie zwar weniger Personal, dafür aber qualifizierteres, um den Prozess zu verstehen.“ Dass sich das lohnt, davon ist Andreas Gottschalk überzeugt: „Wenn man die Lernkurve einmal durchlaufen hat, dann ist der Vorteil für die Pharmazeuten enorm: Weniger teures Testmaterial und länger unter Patentschutz zu produzieren sind hier die wichtigsten Argumente.“

### Entscheider-Facts

- Feststoffprozesse lassen sich mit Konti-Anlagen deutlich schneller entwickeln.
- Abstufung und Maßstäblichkeit zwischen Labor- und Produktionsprozessen ist für das Scale-up wichtig.
- Kürzere Entwicklungszeiten erlauben die längere Produktion unter Patentschutz.



**Mobil-Mark**  
mobile laser marking

**Ein Laser – grenzenlose Einsatzmöglichkeiten.**



▶ Mobil



▶ Integrierbar



▶ Automatisierbar

[www.mobil-mark.de](http://www.mobil-mark.de)

**Lumistar Leuchte**  
**ESL 53-LED**  
**500 Lumen**

- Dauerbetrieb bis 50 000 Stunden
- Vibrationsfest
- Keine Wärmestrahlung im Lichtaustritt
- 7,5 W

**PAPENMEIER**  
info@lumiglas.de | www.lumiglas.de

