

Saubere Sache

Pharmagerechtes Dosieren pulverförmiger Substanzen



1: Pharmagerechte Doppeldosierschnecke PDD

Die Dosierung pulverförmiger Substanzen im Pharmabereich stellt höchste Ansprüche an die technische Ausrüstung eines Dosierers. Der Einsatz herkömmlicher Dosierschnecken scheitert meist bereits an der Forderung nach guter Reinigbarkeit. Eine neue Doppeldosierschnecke und ein neuer Mikrodosierer erfüllen alle Pharmaanforderungen.

Dabei verlangt die Pharmaindustrie für die unterschiedlichen Einsatzgebiete des Dosierers höchste Flexibilität. Je nach Aufgabenstellung müssen mehrere Aspekte individuell betrachtet werden, wie zum Beispiel die Sterilisierbarkeit in einem Autoklaven, der Einsatz in explosionsgefährdeten Bereichen, die Möglichkeit der Anpassung der Schnecken geometrie und des Vorlagebehälters, um nur einige Punkte zu nennen. Da ein Standard-Dosiergerät einem solch komplexen Anforderungspaket nicht gerecht wird, wurde ein Dosierer gesucht, der als Anlagekomponente zu Mahl-, Sicht- und Mischanlagen die spezifischen Kundenwünsche hinsichtlich der pharmazeutischen Richtlinien erfüllen kann. Da der Markt kein optimales Gerät zur Verfügung stellen konnte, wurden nach Vorgaben der Pharmaindustrie speziell für den cGMP-konformen Pharmaeinsatz die Pharma-Doppeldosierschnecke PDD (Bild 1) und der Pharma-Mikrodosierer PMD entwickelt.

Problemlos zerlegen und reinigen

Die Dosierschnecke PDD besteht aus den drei Modulen Produktbehälter, Lagerungseinheit und Antriebseinheit, die durch eine zentrale Verriegelungsmechanik miteinander verbunden sind. Einzelteile wurden auf ein Minimum reduziert. Das erleichtert das

Zerlegen und Reinigen. Der Produktbehälter und die Lagerungseinheit einschließlich Schneckenwendel und Rührer werden nacheinander demontiert. Anschließend können Schneckenwendel und Rührer ohne Zuhilfenahme von Werkzeug entnommen werden. Der Produktbehälter ist einlaufseitig mit einem Schutzgitter ausgerüstet, das aus Gründen der Unfallverhütung nur mit Werkzeug demontiert werden kann.

Pharmazeutische Produkte sind oft klebrig und neigen zu Ansatzbildung. Um in diesen Fällen eine Brückenbildung über den Schnecken zu verhindern und eine optimale Füllung der Schnecke zu gewährleisten, wurde ein Horizontalrührwerk eingebaut, das je nach Ausführung rotierend oder oszillierend arbeitet. Durch Minimalisieren des Abstandes von Rührer zur Behälterwand konnte die bekannte Forderung nach minimalen Restmengen der oft teuren pharmazeutischen Pulver erfüllt werden.

Um die pharmazeutischen Richtlinien einzuhalten, ist neben der konstruktiven Gestaltung auch die Materialauswahl entscheidend. Dabei ist zu beachten, dass die Hauptanforderungen an den Werkstoff in den meisten Fällen nicht nur vom Produkt selbst, sondern auch von den eingesetzten Reinigungsmitteln bei Anwendungstemperatur gestellt werden. Wie im Pharmabereich üblich, wurden alle produktführenden Komponenten in Edelstahl AISI 316 L ausgeführt. Die gewünschte Oberflächenbeschaffenheit zielt meist auf Rautiefen von $R_a \leq 0,8 \mu\text{m}$ für produktberührte Flächen. Optional können auch Rautiefen $\leq 0,2 \mu\text{m}$ realisiert werden.

Um Toträume zu vermeiden, wurden produktführende Komponenten, wie beispielsweise Lagerungseinheit, unterer Teil des Produktbehälters und Auslaufstück, aus dem Vollen gefertigt.

Ein oft diskutierter Punkt ist die Schnittstelle zwischen dem produktführenden Bereich und den anderen Bereichen des Dosierers. Schließlich macht es keinen Sinn, wenn einerseits die gute Reinigbarkeit der produktberührten Teile gewährleistet ist, andererseits aber nicht auszuschließen ist, dass pharmazeutisches – unter Umständen gesundheitsgefährdendes – Produkt in Bereiche gelangt, die beim späteren Reinigen unter pharmazeutischen Gesichtspunkten nicht erfasst werden. Um sicherzugehen, wurde bei den Durchbrüchen der beiden Schneckenwendel und des Rührers zum Antrieb das Prinzip der Doppeldichtung verwendet. Die zuverlässige Trennung zwischen produktführendem Bereich sowie Lagerungs- und Antriebseinheit erfolgt durch Doppellippendichtungen und einen sogenannten Leckageraum. Die produktseitige Doppellippendichtung verhindert den Austritt des Produktes aus dem Produktbehälter, während die zweite Doppellippendichtung dafür sorgt, dass nichts von außen in die Lagerungseinheit dringen kann. Zwischen den beiden Bereichen wurde ein Leckageraum vorgesehen.

Für alle Fälle

Der Dosierer wurde so konzipiert, dass er die unterschiedlichsten Anwendungsfälle abde-



Norbert Gebel, Projektingenieur
Sparte Pharma & Food, Hosokawa
Alpine

cken kann. Eine der wichtigsten Optionen ist die Ausführung für den Einsatz in explosionsgefährdeten Bereichen (Bild 2).

Eine weitere zentrale Forderung ist die Möglichkeit, die Hauptkomponenten zu sterilisieren. Sowohl Produktbehälter als auch Lagerungseinheit sind autoklavierbar. Es liegen dabei auch Lösungen vor, bei der die Sterilisation im Autoklaven im zusammengebauten Zustand des Dosierers erfolgen kann.

Wird die Dosierschnecke in einem Isolator eingesetzt, kann es aus Platz- oder Explosionsschutzgründen notwendig werden, die Antriebseinheit außerhalb des Isolators zu platzieren. Eine Aufstellungssituation für diese Vertikalbefestigung wurde schon des öfteren umgesetzt.

Der Leistungsbereich der Doppel-Dosierschnecke liegt zwischen rund 2 und 600 l/h und wird durch verschiedene Schnecken-durchmesser, Schneckenprofile – konkav und Vollblatt – sowie Steigungen realisiert. Die äußere Form und die Hauptabmessungen bleiben dabei stets erhalten.

Ganz klein und ganz genau

Bei der Entwicklung von neuen pharmazeutischen Produkten sind oft minimale Masendurchsätze von bis zu 1 g/min erforderlich. Daher wurde für Kleinstmengen von etwa 0,12 bis 6 l/h der Mikrodosierer PMD entwickelt, der sich insbesondere durch seinen geringen Materialrückstand auszeichnet (Bild 3).

Um gleich bleibende, sichere Produkte produzieren zu können, lautet die Forderung der Pharmaindustrie: hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit. Unter Umständen ist dabei eine gravimetrische Dosierung unabdingbar. Durch ständige Messung des Materialverbrauches und den permanenten Soll/Ist-Angleich kann die gewünschte Durchsatzmenge in engen Grenzen eingestellt werden. Die Auswirkungen von Störeinflüssen aufgrund von Eigenschaftsänderungen des Schüttgutes oder Veränderungen am Dosierorgan, zum Beispiel durch Materialanlagerungen, werden nur durch ein gravimetrisches System automatisch erkannt und ausgeglichen. Das kontinuierliche Messen der dosierten Massen erlaubt einen di-

rekten Nachweis der Verbrauchsmengen bei gravimetrischen Dosierern. Zeitaufwendige Kalibrierungen auf den gewünschten Durchsatzbereich sind nicht erforderlich.

Die Pharmadosierschnecke kann auch als Differenzialdosierwaage (loss-in-weight-feeder) ausgeführt werden. Dabei wird die Dosierschnecke auf eine Plattformwaage gestellt. Zahlreiche Werte aus der Praxis mit verschiedenen Schüttgütern und verschiedenen Umgebungsbedingungen ergeben Dosiergenauigkeiten von immer $< 1 \%$. Beispielfürhaft wurde bei einem Kundenversuch mit Lactose eine Dosiergenauigkeit von 0,23 % bei einer Dosierkonstanz von 1,62 % gemessen. Die Dosierkonstanz beschreibt dabei das Intervall, in dem sich die 30 Einzelmesswerte bei einer Gesamtmesszeit von 30 min zu 95 % – das entspricht einem Vertrauensbereich von 2σ – befinden. Die Dosiergenauigkeit und Dosierkonstanz wurde in Anlehnung an Namur ermittelt. Beim Erfassen von Dosiergenauigkeit und -konstanz wird ein so genannter offener Prozess nachgestellt. Die Differenzialdosierwaage fördert dabei „offen“ auf eine Kontrollwaage, von der die Messwerte genommen werden.

In der Praxis sieht es dabei meist anders aus. Die Differenzialdosierwaage wird in die Anlage so eingebunden, dass Verbindungen an Ein- und Auslauf des Dosierers notwendig werden. Kraftnebenschlüsse müssen bei einer gravimetrischen Dosierung vermieden werden. Wird der Pharmadosierer als Differenzialdosierwaage in ein nach außen geschlossenes Anlagenschema integriert, so müssen daher Kompensatoren eingesetzt werden. Bei der Konstruktion der flexiblen Verbindung wurde dabei auf ausreichende Stabilität gegenüber Unter- und Überdruck ebenso geachtet wie auf ein Minimalisieren der axialen Kraftaufnahme. Bei der Optimierung wurden Finite-Elemente-Programme eingesetzt. Entwickelt wurde ein Kom-



2: Dosierer in Mahlanlage gemäß Atex-Richtlinie 94/9/EG

pensator, der innerhalb eines Bereichs von wenigen Millimetern nahezu keine Längskräfte aufnimmt. Der Kompensator ist FDA-konform und, da er aus Silikon oder alternativ aus EPDM besteht, resistent gegen die meisten Lösemittel.

Störungen unbedingt kompensieren

Druckschwankungen in einem geschlossenen System müssen durch Ausgleichsleitungen kompensiert werden. Werte aus der Praxis zeigen, dass selbst bei extremen Umgebungsbedingungen, vor allem durch Druckschwankungen, immer noch zufrieden stellende Dosiererergebnisse hinsichtlich der Do-



3: Pharma-Mikrodosierer PMD in einem Isolator

KOMPAKT

Pharmagerechtes Dosieren

Die Dosierschnecke PDD besteht aus den drei Modulen Produktbehälter, Lagerungseinheit und Antriebseinheit, die durch eine zentrale Verriegelungsmechanik miteinander verbunden sind. Einzelteile wurden auf ein Minimum reduziert. Das erleichtert das Zerlegen und Reinigen. Der Dosierer ist für ex-gefährdete Bereiche geeignet; die Hauptkomponenten sind autoklavierbar. Der Leistungsbereich liegt zwischen 6 und 200 l/h. Für Kleinstmengen von etwa 0,12 bis 6 l/h wurde der Mikrodosierer PMD entwickelt, der sich insbesondere durch seinen geringen Materialrückstand auszeichnet.

siergenauigkeit erzielt werden. Weitere störende Einwirkungen auf die Differenzialdosierwaage, wie beispielsweise Schwingungen oder Vibrationen, werden durch Filterfunktionen in der Wägeelektronik direkt ausgeglichen. Treten kurze ruckartige Störungen auf oder stört ein Bediener das Wägesystem durch Unachtsamkeit, so kann das zur Folge haben, dass die Schneckendrehzahl sehr stark zu schwanken beginnt – in manchen Fällen sogar von Minimal- bis Maximaldrehzahl – bevor sie sich wieder nahe des Sollwertes einpendelt. Mit Hilfe der Flusswertbegrenzung kann dieses Problem umgangen werden. Die Flusswertbegrenzung stellt ein Toleranzband um den gewählten Massenstrom herum dar. Selbst bei größeren Störungen bleibt der Durchsatz nahe des vorgegebenen Sollwertes.

Die Kompression des pulverförmigen Schüttgutes variiert während des Dosierpro-

zesses. Insbesondere bei Produkten mit höherer Schüttdichte und bei größerer Vorlage im Produktbehälter ist die Kompressionskorrektur recht dienlich. Dabei wird während des gravimetrischen Betriebs die Abhängigkeit des elektrischen Stellwertes zum Masseaustrag ermittelt. Während des Nachfüllprozesses, in dem in den volumetrischen Betrieb umgeschaltet wird, wird nun diese Abhängigkeit berücksichtigt.

Die Pharma-Doppeldosierschnecke PDD sowie der Pharma-Mikrodosierer PMD haben sich im Einsatz bewährt. Die Pharma-industrie honoriert neben dem Einhalten der gesetzlichen Richtlinien und Bestimmungen die hohe Flexibilität beim Erfüllen spezifischer Kundenanforderungen.

www.alpinehosokawa.com

Weitere Infos

P+F 603