

Automatisierung kontinuierlicher Herstellungsprozesse

Herausforderung bei der kontinuierlichen Produktion pharmazeutischer Feststoffe

Dr. Hubertus Rehbaum • L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh*)

Dipl.-Ing. Christopher Groß-Weege • Institut für Regelungstechnik an der RWTH Aachen, Aachen

Korrespondenz: L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Industriestr. 18, D-59320 Ennigerloh;

e-mail: leseranfragen@lbbohle.de

Zusammenfassung

Der Paradigmenwechsel von der Batchproduktion hin zur kontinuierlichen Produktion erfordert ein Umdenken sowohl für die verwendeten Produktionsprozesse als auch bezüglich der erforderlichen Automatisierungstechnik. In diesem Beitrag wird anhand des Beispiels einer Direktverpressung für eine Rezeptur bestehend aus 3 Ausgangsstoffen die erforderliche Maschinenteknik vorgestellt, um anschließend die Prozesse aus regelungstechnischer Sichtweise zu analysieren. Aus der Analyse werden die Anforderungen an eine Anlagenautomatisierung abgeleitet und ein Lösungskonzept vorgestellt. Dabei sollen sowohl insbesondere die prozesstechnische Verknüpfung der einzelnen Unit Operations als auch die Komplexität der Aufgabenstellung aufgezeigt werden.

Key Words

- Continuous Manufacturing
- Kontinuierliche Direktverpressung
- Automatisierung
- QbD
- OSD Secondary Manufacturing

1. Einleitung

Im Zuge der Initiativen zur Qualitätssteigerung und vor allem getrieben durch die US-amerikanische Regulierungsbehörde FDA (U.S. Food and Drug Administration) rückt die kontinuierliche Fertigung als nächste Generation der Herstellung fester Arzneiformen in den Vordergrund. Unter kontinuierlicher Fertigung wird dabei die vollintegrierte Verarbeitung der Rohstoffe – d.h. Wirkstoffe (Active Pharmaceutical Ingredient – API) und Excipients – zu Tabletten als verkaufsfähige Produkte verstanden. Sowohl Pharmaunternehmen als auch Maschinenhersteller haben diesen Trend aufgegriffen und arbeiten an technischen Lösungen zur Erreichung dieses Ziels. Neben der Entwicklung neuartiger An-

lagen für die kontinuierliche Produktion steht nun insbesondere auch die Regelungstechnik im Fokus. Dazu besteht auf 2 Ebenen Bedarf: Zum

einen werden Regelkonzepte für den kontinuierlichen Betrieb einzelner Anlagen benötigt. Hier besteht die Aufgabe darin, einen bestimmten

Autoren



Dr. Hubertus Rehbaum

Dr. Hubertus Rehbaum studierte Elektro- und Informationstechnik sowie Wirtschaftswissenschaften an der RWTH Aachen. Während seiner Promotion in Angewandter Informatik entwickelte er Algorithmen für die Analyse von Biosignalen zur Steuerung von Handprothesen. Anschließend leitete er bis Juni 2016 die Entwicklungen zur kontinuierlichen Fertigung als Manager Scientific Operations bei der L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH. Seit Juli 2016 arbeitet er als selbstständiger Berater mit den Schwerpunkten Automatisierung, neue Technologien sowie kontinuierliche Fertigung für Pharma und Life Sciences.



Dipl.-Ing. Christopher Groß-Weege

Dipl.-Ing. Christopher Groß-Weege studierte Maschinenbau an der RWTH Aachen. Seit 2011 promoviert er unter Prof. Dr.-Ing. Dirk Abel am Institut für Regelungstechnik der RWTH Aachen. Er arbeitet dort in der Industry-Gruppe an seinem Promotionsthema „Regelung kontinuierlicher pharmazeutischer Tablettenproduktionsprozesse“.

*) Dr. Hubertus Rehbaum war bis zum 30.06.2016 Manager Scientific Operations bei L.B. Bohle. Inzwischen ist er selbstständiger Berater und steht auch L.B. Bohle weiter beratend zur Verfügung. Direkte Anfragen per e-mail an: h.rehbaum@rehbaum.info.

Massentrom an Ausgangsmaterial unter Einhaltung der Qualitätsanforderungen zu verarbeiten. Zum anderen besteht auf einer globalen Ebene die Anforderung, den synchronen Betrieb aller Einzelanlagen im Verbund einer gesamten Produktionslinie zu ermöglichen.

Im Folgenden wird zunächst beschrieben, welche anlagentechnischen Umstellungen der Paradigmenwechsel zur kontinuierlichen Produktion mit sich bringt. Anschließend werden Randbedingungen und erste Konzepte für die zu entwickelnden Regelungen vorgestellt.

2. Stand der Technik: Batchproduktion

Die industrielle Herstellung pharmazeutischer Feststoffe ist historisch geprägt durch unabhängig operierende Prozessmaschinen nach dem Batch-Prinzip. Für den einfachsten Fall der Direktverpressung erfordert dies die Unit Operations (UOs) Einwaage, Mischen und Tablettieren [1] (s. Abb. 1). Die Abfolge der Prozesse verläuft dabei streng sequenziell, d.h., der Prozess in jeder Maschine wird vollständig abgeschlossen, bevor der gesamte Inhalt eines Batches in die nächste Prozessmaschine überführt werden kann. Die Eigenschaft „unabhängig“ bezieht sich in diesem Zusammenhang insbesondere auf die prozesstechnische Verknüpfung der UOs, denn jeder Einzelprozess wird ausschließlich durch die in der jeweiligen Maschine vorliegende Rezeptur mit dem enthaltenen Parametersatz eindeutig definiert. Abhängigkeiten zwischen den verschiedenen Prozessschritten bestehen nicht, d.h., das Resultat einer

UO hat keinen Einfluss auf die Parametrisierung der folgenden UO. Stattdessen ist die Grundannahme, dass das Zwischenprodukt jeder UO wiederholt gleichbleibende Eigenschaften besitzt. Entsprechend erfolgt die Überprüfung der Qualität der Zwischenprodukte auch nur nach Abschluss einer UO (z.B. nach dem Mischen), um auf Basis dieser Qualitätsdaten zu entscheiden, das Produkt freizugeben (Transfer zur Tablettierung), Korrekturmaßnahmen einzuleiten (Prozess fortführen, evtl. mit veränderten Prozessparametern) bzw. das Zwischenprodukt aufgrund von Qualitätsmängeln zu verwerfen. Einzig verbindender Parameter zwischen den UOs ist somit die Batchgröße.

Auch ein Manufacturing Execution System (MES) wird in diesem Zusammenhang nur zur Koordination der Produktion verwendet. Jedoch wird dadurch kein Einfluss der Prozesse aufeinander bezüglich der Parameterwahl (z.B. Prozesszeit, Drehzahlen etc.) impliziert. Stattdessen agiert jede Prozesssteuerung nur in der Domäne der einzelnen Prozessmaschine – falls erforderlich mit Eingriffen durch den berechtigten Bediener.

3. Von der Batchproduktion zu kontinuierlichen Prozessmaschinen

Um Rohstoffe in Form von Pulvern oder Granulaten kontinuierlich zu Tabletten zu verarbeiten, sind auch weiterhin die gleichen UOs mit identischer Zielsetzung erforderlich. Jedoch kommen nun andere verfahrenstechnische Prozesse und damit

Maschinen zum Einsatz. Im Gegensatz zu batchorientierten Verfahren, die die Abfolge Befüllen-Prozessieren-Entleeren kennzeichnet, weisen kontinuierliche Prozesse einen Materialstrom in den Prozess und einen Produktstrom am Ausgang des Prozesses auf. Damit laufen die einzelnen UOs simultan ab.

Das gewählte Beispiel der kontinuierlichen Direktverpressung beschreibt die durchgehende Verarbeitung von APIs und Excipients, die als Pulver oder Granulat vorliegen, zu Tabletten mit vorgegebenem Qualitätsprofil (QTPP). Zu diesem Zweck müssen APIs und Excipients dem Gesamtprozess zugeführt und in vorgegebener Zusammensetzung dosiert werden. Das Zwischenprodukt ist anschließend mithilfe eines Mischers zu homogenisieren, bevor damit die Tablettenpresse beschickt werden kann. Den Abschluss bildet die Verpressung der homogenen Mischung zu Tabletten. Den Aufbau einer solchen Anlage zeigt Abb. 2.

4. Produktionsprozess und Unit Operations

4.1 Von der Batch-Einwaage zur kontinuierlichen vollautomatischen Dosierung

Die klassische Batch-Einwaage nach den im Rezept angegebenen Massenanteilen wird ersetzt durch eine kontinuierliche Dosierung der Rohstoffe. Zu diesem Zweck wird für jeden Rohstoff ein dedizierter gravimetrischer Dosierer eingesetzt [2]. Die schematische Darstellung eines solchen Dosierers zeigt Abb. 3. Gravimetrische Dosierer arbeiten nach dem Loss-in-Weight(LiW)-Prinzip: Über eine Doppelschnecke wird das Pulver/Granulat aus einem Vorlagebehälter gefördert, wobei die gesamte Konstruktion auf einer Waage positioniert ist. Die Waage registriert somit nicht nur das statische Gewicht des Dosierers, sondern auch die Abnahme der Produktmasse im Vorlagebehälter. Die erste Ableitung des Waagengewichts nach der Zeit liefert den Massenstrom \dot{m} aus dem Dosierer. Dieses

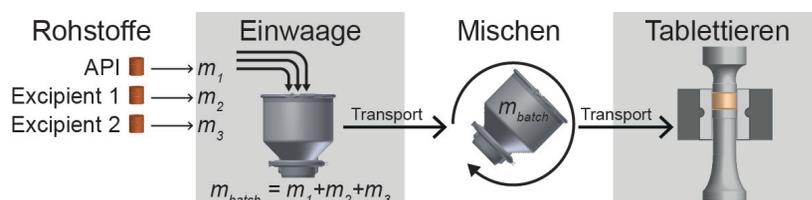


Abbildung 1: In der Batch-Produktion werden die Unit Operations sequenziell durchgeführt. Das bedeutet: Erst nach Abschluss eines Prozesses wird das gesamte Zwischenprodukt zum nächsten Prozess überführt (Quelle: L.B. Bohle).

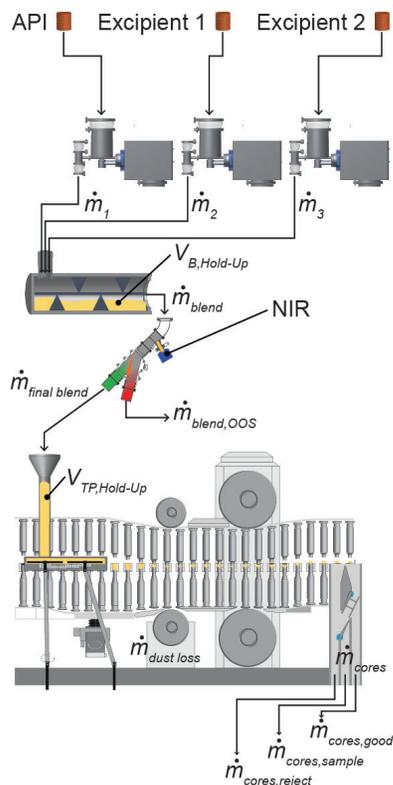


Abbildung 2: Produktionsanlage zur kontinuierlichen Direktverpressung einer Rezeptur bestehend aus bis zu 3 Rohstoffen. (Quelle: L.B. Bohle).

Signal kann als Rückführgröße für einen Regelkreis verwendet werden, der über die Drehzahl der Doppelschnecke schlussendlich die vorgegebene Dosierleistung einstellt. Die 3 Dosierer realisieren somit die Massenströme \dot{m}_1 , \dot{m}_2 und \dot{m}_3 für die 3 Rohstoffe, gemessen in [kg/h].

Bedingt durch die technischen Grenzen in der Wägetechnik kann der Vorlagebehälter des Dosierers nicht beliebig groß gewählt werden. Um einen kontinuierlichen, dauer-

haften Betrieb zu ermöglichen, ist daher ein regelmäßiges Nachfüllen der Vorlagebehälter erforderlich. Der Nachfüllvorgang kann dabei unter Einsatz unterschiedlicher Quellen erfolgen, z.B. aus Vakuum-Receivern oder Aufgabestationen. Jedoch kann während des Nachfüllvorgangs das Waagengewicht und damit die Rückführgröße der Dosierung nicht gemessen werden, sodass in dieser Zeit der LiW-Regler nicht zur Verfügung steht und die Dosierung nur volumetrisch ohne automatische Adaption erfolgen kann.

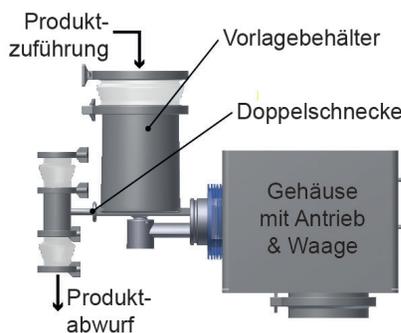


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines gravimetrischen Dosierers (Quelle: Gericke/L.B. Bohle).

4.2 Kontinuierliche Mischung von Massenströmen

Um die kontinuierlichen Massenströme aus den gravimetrischen Dosierern zu einer homogenen Mischung zusammenzuführen, ist ein Mischprozess erforderlich. Der Containermischer der Batchproduktion wird dazu durch einen kontinuierlichen Mischer ersetzt, bei dem die Summe der Massenströme aus API und Excipients am Eingang zu einer

homogenen Mischung am Ausgang verarbeitet wird. Der Mischprozess basiert dabei auf Diffusion und/oder Konvektion wie z.B. bei Schneckensystemen oder Paddelmischern (vgl. [3]). Die Homogenität der Mischung kann über die kritischen Prozessparameter (CPP) kontrolliert werden [4]. Für das gewählte Beispiel wird ein Paddelmischer [2] verwendet, bei dem der Energieeintrag durch die Paddeldrehzahl eingestellt werden kann. Weiterhin erlaubt ein Wehr am Ausgang den Hold-Up (d.h. das Totvolumen $V_{B, Hold-Up}$ bzw. die korrespondierende Masse $m_{B, Hold-Up}$) einzustellen. Da der Mischprozess verlustfrei arbeitet, ergibt sich am Ausgang des Mixers im stationären Zustand der Massenstrom $\dot{m}_{blend} = \dot{m}_1 + \dot{m}_2 + \dot{m}_3$.

Die Beschaffenheit der Mischung am Ausgang des Mixers bezüglich Homogenität und Zusammensetzung (insbesondere API-Gehalt) ist ein kritisches Qualitätsattribut (CQA) und signifikant für die pharmazeutische Wirksamkeit der Tablette als finales Produkt. Aus diesem Grund kann eine Near-Infrared(NIR)-Sonde nach dem Mischer in Verbindung mit einer Produktweiche dazu genutzt werden, gezielt Zwischenprodukt auszuschleusen ($\dot{m}_{blend, OOS}$), das Out-of-Specification (OOS) ist, d.h. nicht an die nachfolgende Tablettenpresse weiterzuleiten. Nur Zwischenprodukt, das die CQAs erfüllt, wird als Pressmasse $\dot{m}_{final blend}$ in die Tablettenpresse geleitet.

4.3 Tablettenpresse

Industriell eingesetzte Rundläufer-tablettenpressen weisen bereits eine kontinuierliche Verfahrensweise auf, d.h. die Pressmasse wird kontinuierlich dem Pressraum zugeführt und Tablettenkerne werden am Ende kontinuierlich ausgeworfen. Im Prozess wird die Pressmasse in die Tablettenform gefüllt und durch ein Stempelpaar komprimiert. Die dabei aufgebraachte Presskraft führt dazu, dass die vorher losen Partikel gebunden werden und einen festen Kern bilden [1]. Als CPP relevant für die

Stabilität der Tablette sind in diesem Fall zum einen die aufgebrachte Presskraft P [kN], zum anderen die Haltezeit t_{dwell} , über die jeder Kern dieser Kraft ausgesetzt ist. Bedingt durch das Funktionsprinzip einer Rundläuferpresse hängt t_{dwell} direkt ab von den geometrischen Abmessungen der Maschine und insbesondere der Rotordrehzahl N [1/min].

Die Produktionsleistung einer Tablettenpresse hängt direkt ab von der Rotordrehzahl und der Anzahl der Stempel S [1/1] pro Umdrehung. Daraus lässt sich der Ausstoß an Tabletten pro Stunde berechnen:

$$\dot{n}_{\text{cores}} = N \times S \times \frac{60 \text{min}}{\text{h}}$$

Multipliziert man diesen Wert mit dem im Rezept definierten Tablettengewicht m_{core} , erhält man den nominellen Auswurf als Massenstrom $\dot{m}_{\text{cores, nom}} = \dot{n}_{\text{cores}} \times m_{\text{core}}$. In der Praxis unterliegt m_{core} jedoch einer Streuung, weil die Dosierung der Pressmasse in die Tablettenform volumetrisch erfolgt. Folglich kann $\dot{m}_{\text{cores, nom}}$ nur als Schätzgröße verwendet werden bzw. sollte messtechnisch bestimmt werden.

Der Auswurf der Tablettenkerne \dot{n}_{cores} (bzw. der tatsächliche Massenstrom \dot{m}_{cores}) am Ausgang der Tablettenpresse kann nochmals auf-

geteilt werden in Tabletten, die qualitätsbedingt (OOS) verworfen werden ($\dot{m}_{\text{cores, reject}}$), als Prüfmuster verwendet werden ($\dot{m}_{\text{cores, sample}}$) und die Verkaufsware ($\dot{m}_{\text{cores, good}}$), die alle CQAs erfüllt.

Für die spätere Aufstellung einer Massenbilanz ist weiterhin ein Verlust an Pressmasse $\dot{m}_{\text{dust loss}}$ zu berücksichtigen, da prozessbedingt Pressmasse als Staub freigesetzt und abgesaugt wird. Dieser Verlust hängt ab von den gewählten Prozessparametern und kann nicht direkt bestimmt werden.

Das im Vorlagebehälter der Tablettenpresse gesammelte Material bildet das Vorlagevolumen $V_{\text{TP, Hold-Up}}$ bzw. die entsprechende Produktmasse $\dot{m}_{\text{TP, Hold-Up}}$. Dabei kann $V_{\text{TP, Hold-Up}}$ in Grenzen als Puffervolumen für den Tablettierprozess verwendet werden.

5. Aufstellung einer grundlegenden Massenbilanz

Beim Wechsel zur kontinuierlichen Produktion wird die feste, zeitinvariante Batchgröße ersetzt durch Massenströme, die sich über die einzelnen Prozessschritte hinweg ziehen (vgl. Abb. 2). Von der Zuführung der Rohstoffe bis hin zum Auswurf der fertigen Tablette entsteht somit

eine Kette von Produktionsprozessen, bei denen jeder Einzelprozess der Konsument des jeweils vorgelagerten Prozesses ist. Für die Auslegung einer zentralen Prozessautomatisierung zur Synchronisation aller UOs für einen simultanen Betrieb ist es daher unerlässlich, zunächst die Prozesscharakteristika mathematisch-physikalisch zu beschreiben. In diesem Abschnitt werden entsprechende einfache maschinenübergreifende Massenbilanzen vorgestellt. Damit wird die Grundlage für eine Modellbildung des Prozesses gelegt, die für die Auslegung, Entwicklung und Erprobung von Regelungskonzepten benötigt wird. Ein Überblick aller im Folgenden diskutierter Gleichungen findet sich in Tab. 1.

Die Zuführung von API und Excipients \dot{m}_1 , \dot{m}_2 und \dot{m}_3 erfolgt wie dargestellt über die gravimetrische Dosierung. Die 3 Produktströme werden vom Mischer aufgenommen, vermischt und als Gesamtmassenstrom \dot{m}_{blend} ausgegeben. Jedoch muss dabei die Masse $m_{\text{B, Hold-Up}}$ des Totvolumens im Mischer in transienten Prozessphasen berücksichtigt werden. Daher gilt für eine Produktion von Beginn an über die Produktionszeit T die Massenerhaltung nach Gleichung (1). Beim Prozessstart sam-

Tabelle 1		
Basisformeln der Massenbilanz.		
Nr.	Gleichung	Beschreibung
(1)	$\int_{t=0}^T [\dot{m}_1(t) + \dot{m}_2(t) + \dot{m}_3(t)] dt = m_{\text{B, Hold-Up}} + \int_{t=0}^T \dot{m}_{\text{blend}} dt$	Gemeinsame Massenbilanz für Dosierer und Mischer
(2)	$\dot{m}_{\text{blend}} = \dot{m}_1 + \dot{m}_2 + \dot{m}_3$	Massenstromerhaltung des Mischers bei Stationarität
(3)	$\int_{t=t_0}^{t_1} \dot{m}_{\text{blend}}(t) dt = \int_{t=t_0}^{t_1} \dot{m}_{\text{final blend}}(t) dt + \int_{t=t_0}^{t_1} \dot{m}_{\text{blend, OOS}}(t) dt$	Massenbilanz nach der Produktweiche zur Ausschleusung von OOS-Material für einen beliebigen Zeitraum
(4)	$\int_{t=0}^T \dot{m}_{\text{final blend}}(t) dt = m_{\text{TP, Hold-Up}} + \int_{t=0}^T \dot{m}_{\text{cores}}(t) dt + \int_{t=0}^T \dot{m}_{\text{dust loss}}(t) dt$	Massenbilanz der Tablettenpresse ab Produktionsstart
(5)	$\dot{m}_{\text{final blend}}(t) = \dot{m}_{\text{dust loss}}(t) + \dot{m}_{\text{cores}}(t)$	Massenstromerhaltung der Tablettenpresse bei Stationarität

melt sich zuerst das definierte Totvolumen, sodass in dieser transienten Phase $\dot{m}_{blend} = 0$ gilt. Erst mit Akkumulation von $m_{B, Hold-Up}$ gilt im stationären Zustand (konstante Massenströme an Ein- und Ausgang) schließlich Gleichung (2) zur Äquivalenz der Massenströme.

Nach dem Mischer kann \dot{m}_{blend} anhand der Auswertung des NIR-Signals als OOS-Material ausgeschleust oder in den nächsten Prozess geleitet werden. Auch hier kann also die stationäre Massenbilanz nach Gleichung (3) aufgestellt werden.

Für die Tablettenpresse als Konsument von $\dot{m}_{final blend}$ kann äquivalent zum Mischer die Massenbilanz nach Gleichung (4) errechnet werden. Nach Erreichen der Stationarität für die Tablettenpresse gilt für die Erhaltung der Massenströme Gleichung (5).

Führt man diese Betrachtungen zusammen, entsteht eine Abhängigkeit der UOs bezüglich der Massenströme. Gibt man z.B. als CPP die Drehzahl der Tablettenpresse vor, impliziert dies einen Produktionsausstoß \dot{m}_{cores} .

Dieser Wert erzwingt jedoch – unter Annahme einer stationären Produktion mit konstantem Staubverlust ($\dot{m}_{dust loss} = const$) und ohne Ausschleusung ($\dot{m}_{blend, OOS} = 0$) – die Bereitstellung von Zwischenprodukt

und damit den Bedarf an Rohstoffen entsprechend:

$$\dot{m}_{dust loss} + \dot{m}_{cores} = \dot{m}_1 + \dot{m}_2 + \dot{m}_3.$$

Eine vollumfängliche Massenbilanz erfordert zusätzliche prozess- und produktspezifische Informationen, auf die an dieser Stelle verzichtet werden soll.

6. Regelungstechnische Analyse der Unit Operations

Neben dem Grundgerüst einer Massenbilanz, sind für die Gesamtregelung aller UOs ebenfalls die prozessspezifischen Anforderungen und Restriktionen zu identifizieren. Diese sind anschließend in der Prozessregelung abzubilden.

Im Folgenden ist daher eine Auswahl dieser Restriktionen dargestellt, um ein Gefühl für die Komplexität zu vermitteln.

6.1 Bereitstellung und Erfassung niedriger Massenströme mit geringen Fehlertoleranzen

Regelungstechnisch liegt die Herausforderung der gravimetrischen Dosierung in der Messung der Rückführgröße für kleine Massenströme. Geht man z.B. von einer Dosierung von 500 g/h aus, so entspricht dies 138,88 mg/s. Praktisch ist die Registrierung einer so kleinen Massenänderung mit einer Waage im industriellen Umfeld nicht umsetzbar bzw. stark rauschbehaftet, insbesondere, da der Messbereich der Waage für den Inhalt des gesamten Vorlagebehälters ausgelegt werden muss (typischerweise < 5 kg). Erst für Abtastraten von z.B. 15 Sekunden werden technisch realistische Messänderungen im einstelligen Grammbereich erreicht. Daraus ergeben sich auch für parameteroptimierte PID-Regler Einschwingzeiten > 40 Sekunden, um die vorgegebene Dosierrate (CPP der Dosierung) zu erreichen. Durch den Einsatz von nichtlinearen bzw. datengetriebenen Regelalgorithmen kann die Einschwingzeit zwar reduziert, jedoch nicht vernachlässigt werden.

Dies bedeutet, dass jeder Dosierer erst nach einer Einschwingzeit konstante Massenströme innerhalb des Design Space (DS), d.h. des zulässigen Arbeitsbereiches, liefert. Dabei sind die Einschwingzeiten der unterschiedlichen Dosierer nicht identisch, die Dosierer erreichen den DS also nicht synchron.

Diese Einschränkung des Dosierprozesses gilt nicht nur für den Prozessstart, sondern ebenfalls für jede Änderung der Dosierleistung. Falls also die Massenströme aller Dosierer simultan z.B. um 10 % erhöht werden, tritt jeder Dosierer in eine transiente Phase ein, in der die LiW-Regelung die neue Vorgabe des CPP anfährt. In dieser transienten Phase entspricht das Verhältnis der tatsächlichen Massenströme der Dosierer also nicht automatisch den Rezeptvorgaben, sondern erst nach Erreichen der Stationarität für alle Dosierer.

Eine zweite Herausforderung für die Dosierung stellt die füllstandsabhängige Produktdichte im Vorlagebehälter dar. Bedingt durch die Gewichtskraft der oberen Produktschichten wird das Produkt am Boden des Vorlagebehälters bei der Befüllung verdichtet (s. Abb. 4). Wird über die Entleerung einer Füllung des Vorlagebehälters hinweg die Drehzahl der Förderschnecken konstant gehalten, liefert dies zwar einen konstanten Volumenstrom, jedoch nimmt der Massenstrom über die Zeit bedingt durch die Dichteänderung ab. Nur durch ständige Adaption der Schneckendrehzahl durch den LiW-Regelkreis kann daher ein konstanter Massenstrom erreicht werden.

Während die inkrementellen Dichteänderungen bei der Entleerung des Vorlagebehälters durch den LiW-Regler sukzessive kompensiert werden können, führt die Wiederbefüllung des Vorlagebehälters zu einer sprungförmigen Dichteänderung. In diesem Fall müssen entweder eine Einschwingzeit beim Reaktivieren des LiW-Reglers akzeptiert oder alternative Strategien zur Optimierung gewählt werden.

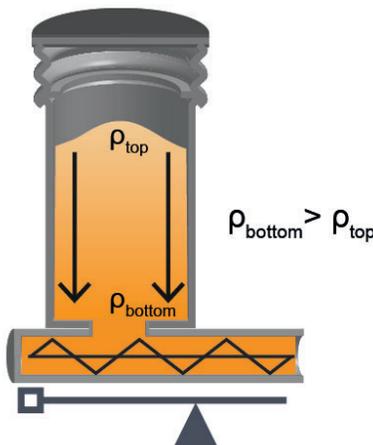


Abbildung 4: Bedingt durch die Gewichtskraft variiert die reale Dichte des zu dosierenden Materials abhängig vom Füllstand (Quelle: L.B. Bohle).

Die genannten Beispiele treffen wie erwähnt auf alle gravimetrischen Dosierer in einer Gesamtanlage zu, wobei jeder Dosierer abhängig von Rohstoffeigenschaften (Dichte, Fließfähigkeit etc.), vorgegebenem Massenstrom und Konfiguration unterschiedliche Reglerparameter zur Optimierung benötigt. Ebenfalls erfolgt die Wiederbefüllung der Vorlagebehälter in unterschiedlichen, prozessabhängigen Intervallen.

6.2 Gewährleistung hoher Mischgüte für träge Mischprozesse bei wechselnden Betriebspunkten

Der Mischer stellt regelungstechnisch prinzipiell ein Totzeitelement mit Tiefpasseigenschaft dar. Der Massenstrom aus den Dosierern wird über das Totvolumen $V_{B, Hold-Up}$ in den Massenstrom \dot{m}_{blend} am Ausgang überführt. Insbesondere treten im Mischer keine Produktverluste auf.

Eine Veränderung des Massenstroms am Eingang des Mixers führt mit einer zeitlichen Verzögerung zu einer Änderung von \dot{m}_{blend} am Ausgang. Grund ist das Fließverhalten von Pulvern bzw. Granulaten. Während Flüssigkeiten sich gleichmäßig im Mischer verteilen, ist bei Pulvern und Granulaten eine Zwangsförderung durch Paddel erforderlich.

Primär hängt das Totvolumen $V_{B, Hold-Up}$ im Mischer ab von der Wehrstellung am Ausgang des Mixers, also von einer mechanischen Staustufe.

Jedoch ist eine direkte Änderung von $V_{B, Hold-Up}$ durch Modifikation des Wehres im Prozess nur in Ausnahmefällen zu erwägen. Eine Erhöhung von $V_{B, Hold-Up}$ erfordert nämlich zwangsläufig eine kurzfristige Akkumulation von Produkt im Mischer. Während dieser transienten Phase gilt $\dot{m}_{blend} \approx 0$. Umgekehrt bedeutet eine Reduktion von $V_{B, Hold-Up}$ eine sofortige Freisetzung von Material aus dem Totvolumen. In diesem Fall steigt \dot{m}_{blend} folglich temporär sprunghaft an. In beiden Fällen

kann die Qualität der Mischung nicht sichergestellt werden.

Zusätzlich beeinflussen sowohl die Mischerdrehzahl als auch der Massenstrom durch den Mischer $V_{B, Hold-Up}$ und damit die CQAs der Mischung latent.

Der Mischvorgang selbst ist eine Interaktion zwischen den unterschiedlichen Stoffpartikeln. Eine Änderung des Massenstroms durch den Mischer geht daher ebenfalls in vielen Fällen mit einem Einfluss auf die CQAs der Mischung einher [4]. Da Änderungen der Prozessparameter fast immer Einfluss auf die CQAs der Mischung haben, sind extensive Analysen zur Identifikation eines validen DS erforderlich.

6.3 Neue Randbedingungen für einen kontinuierlichen Betrieb der Tablettenpresse

Die CQAs bzw. das QTPP einer Tablette werden u. a. definiert über die Härte, das Gewicht sowie die Zusammensetzung, d. h. insbesondere den API-Gehalt. Während die Zusammensetzung durch die Dosierung und Mischung sicherzustellen ist, werden Härte und Gewicht durch den Prozess in der Tablettenpresse kontrolliert.

Die Tablettenhärte wird direkt beeinflusst durch die Presskraft P und die Druckhaltezeit t_{dwell} . Bedingt durch die Geometrie und Prozessführung hängt t_{dwell} jedoch direkt ab von der Drehzahl N : Wird die Rotordrehzahl erhöht, reduziert sich die Druckhaltezeit t_{dwell} . Um ausreichend Bindungskräfte zwischen den Partikeln in der Tablette zu erreichen, muss die richtige Kombination aus Kraft und Druckhaltezeit auf die Tablette ausgeübt werden. Dabei lassen sich beide Parameter nicht beliebig kompensieren.

Das Tablettengewicht wiederum hängt davon ab, dass die vorgegebene Menge an Pressmasse korrekt in das Presswerkzeug dosiert wird. Bei einer Änderung der Rotordrehzahl N verändert sich jedoch dieses Fließverhalten, sodass die Dosierung variieren kann. Durch Adaption der

Prozessparameter der Füllereinrichtung (Rührflügeldrehzahl) kann das Füllverhalten an die Rotordrehzahl angepasst werden. Dabei handelt es sich jedoch um nicht-deterministische Zusammenhänge, sodass die empirische Ermittlung valider Kombinationen beider Prozessparameter erforderlich ist.

Zusätzlich zu den Prozessparametern von Rotordrehzahl und Dosierung wirkt sich ebenfalls der Füllstand der Produktsäule in der Zuführung ($V_{TP, Hold-Up}$) auf das Füllverhalten und damit auf die Produktqualität aus. Denn die Füllhöhe der Zuführung beeinflusst das Fließverhalten sowie die Dichte der Pressmasse. Daraus ergibt sich die Anforderung, die Produktsäule, also $V_{TP, Hold-Up}$, in engen Grenzen zu halten. Dies ist genau dann gegeben, wenn $\dot{m}_{final\ blend} = \dot{m}_{dust\ loss} + \dot{m}_{cores}$. Die Angleichung kann in diesem Fall sowohl durch den Zustrom vom Mischer als auch den Verbrauch im Pressvorgang beeinflusst werden. In der Praxis können der Produktionsausstoß \dot{m}_{cores} sowie der Verlust $\dot{m}_{dust\ loss}$ aus den Prozessparametern jedoch nur geschätzt werden. Daher ist es evtl. regelungstechnisch sinnvoller, einen Sensor zur messtechnischen Bestimmung von $V_{TP, Hold-Up}$ einzusetzen.

7. Anforderung an eine Anlagenautomatisierung

Zielsetzung der Produktionsanlage ist die Herstellung von Tabletten entsprechend des vorgegebenen QTPP. Dieses Ziel kann entsprechend des Quality-by-Design (QbD)-Ansatzes erreicht werden, indem während der Prozessentwicklung die Einflüsse der CPPs auf die CQAs ermittelt und quantifiziert werden, um daraus den DS für die Prozesse festzulegen [5]. Dieses generierte, produktspezifische Wissen über den Herstellungsprozess ist schließlich im Automatisierungssystem abzubilden.

Die Zielsetzung einer Automatisierung für eine entsprechende kontinuierliche Produktionsanlage kann

auf 3 Hauptaufgaben zurückgeführt werden:

- Die CPPs der einzelnen UOs müssen innerhalb des DS geführt werden, um das QTPP des finalen Produktes zu erreichen.
- Unter Einhaltung des DS und der o.g. Restriktionen der einzelnen UOs sind die Massenströme zu synchronisieren, um eine Stationarität aller Teilprozesse und damit des Gesamtprozesses zu erreichen.
- Abweichungen der CPPs und der CQAs müssen detektiert werden, um erforderliche Gegenmaßnahmen einzuleiten. Dies kann sowohl eine Adaption der CPPs innerhalb des DS bedeuten als auch eine temporäre Unterbrechung von Teilprozessen oder die kurzfristige Ausschleusung von OOS-Material.

8. Die Automatisierung auf Basis einer mehrstufigen Architektur

Wie sich aus den Prozessbeschreibungen ergibt, beeinflussen sich die ersten beiden Hauptaufgaben gegenseitig: So erfordert eine Angleichung der Produktionsmenge der Tablettenpresse an den Ausstoß des Mixers die Anpassung der Rotorgeschwindigkeit. Dies wiederum wirkt sich auf die CQAs der Tablette aus bzgl. Härte und Gewichtshomogenität. Mögliche Kompensationen über andere CPPs sind daher anzuwenden.

Generell sind für die Synchronisation der Massenströme die Restriktionen und Wirkungen bezogen auf die Produktqualität risikobasiert zu bewerten und priorisieren. So sollte eine Änderung der Massenströme aus den Dosierern nur unter Berücksichtigung der zu erwartenden Qualitätseinbußen erfolgen.

Bedingt durch die Totzeiten insbesondere in Mischer und Tablettenpresse wirken sich Änderungen an den CPPs der vorgelagerten Prozesse nicht umgehend auf die Zwischenprodukte für die späteren Prozesse

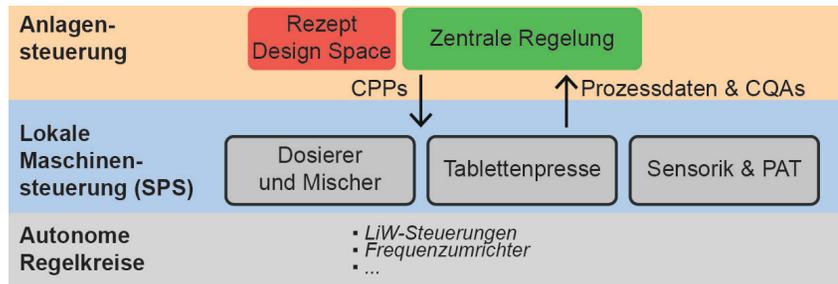


Abbildung 5: Architektur zur Anlagenautomatisierung (Quelle: L.B. Bohle).

aus. So führt z.B. eine Erhöhung der Massenströme \dot{m}_1 , \dot{m}_2 und \dot{m}_3 aus den Dosierern erst mit einem zeitlichen Versatz – verursacht durch den Mischprozess – zum Anstieg von \dot{m}_{blend} und damit zu einer Zunahme des Füllstands der Tablettenpresse $V_{TP, Hold-Up}$. Soll eine Anpassung dieser Massenströme durch das Automatisierungssystem erfolgen, müssen diese technisch bedingten Verzögerungen berücksichtigt werden. Dazu bietet sich etwa eine Modellprädiktive Regelung (MPR) [6] an, die das generierte Prozesswissen in Form mathematischer Modelle nutzt, um die CPPs prädiktiv zu optimieren. Eine solche Regelung bietet zudem den Vorteil, verfahrenstechnisch bedingte Betriebsgrenzen (wie sie in diesem Beitrag beschrieben wurden) inhärent bei der Berechnung zu berücksichtigen.

Die Ausschleusung von OOS-Zwischenprodukt nach dem Mischer ($\dot{m}_{blend, OOS}$) erfolgt basierend auf der NIR-Analyse. Eine Ausschleusung beeinflusst direkt die Massenbilanz, da während dieser Zeit die Tablettenpresse nicht mit neuem Produkt versorgt wird. Auch hier ist zu entscheiden, wann die Tablettenpresse gestoppt wird (sofort, nach definierter Zeit oder basierend auf Sensorinformationen). Sobald die Mischgüte des Zwischenprodukts sich wieder innerhalb der Grenzwerte bewegt, muss weiterhin eine Strategie gewählt werden, um $V_{TP, Hold-Up}$ auf den Sollwert anzuheben (z.B. Prozessstopp oder temporäre Reduktion der Rotordrehzahl N).

Als Lösung für die Automatisierung der Produktion bietet sich daher eine Architektur mit mehreren

Ebenen zur verteilten Steuerung an, wie in Abb. 5 dargestellt.

In der Maschinenebene verfügen die UOs über integrierte Steuerungen, d.h. Speicherprogrammierbare Steuerungen (SPS). Diese lokalen Prozesssteuerungen implementieren die internen Regelkreise für die UOs und stellen damit die Einhaltung der vorgegebenen CPPs sicher. Da Dosierer und Mischer prozesstechnisch eng verknüpft sind, wurden diese in einer SPS zusammengeführt. Prinzipiell erlauben diese lokalen Steuerungen auch den Standalone-Betrieb jeder UO.

Sofern erforderlich, gibt es in den UOs spezielle untergeordnete Steuerungen wie die LiW-Regler für jeden Dosierer, die lediglich ihre Sollwerte von der SPS beziehen.

Für die vollintegrierte, automatisierte Produktion wird dieser Architektur eine überlagerte Anlagensteuerung aufgesetzt. Kernelement der Anlagensteuerung ist ein Planungs- und Entscheidungssystem. Dieses Modul hat sowohl direkten Zugriff auf alle Prozessinformationen aus der Maschinenebene, als auch die Möglichkeit, die einzelnen Prozesse zu starten, stoppen oder anzuhalten, sowie die Sollwerte für die CPPs jeder UO gezielt anzupassen. Zur Bereitstellung interpretierter sensorischer Informationen erfolgt ggf. eine softwaretechnische Verarbeitung mit Methoden von Process Analytical Technology (PAT).

Bei Produktionsstart werden durch dieses Modul die Prozesse der einzelnen UOs sequenziell initiiert und die Ausschleusung von Zwischenprodukten in den transienten Phasen getriggert.

Nach Erreichen der Stationarität der Gesamtanlage werden bei qualitätsrelevanten Abweichungen Gegenmaßnahmen ausgelöst, z.B. die Änderung der Sollwerte für die CPPs innerhalb des DS, das vorübergehende Stoppen von Teilprozessen oder das gezielte Ausschleusen von OOS-Material. Da alle diese Eingriffe (Start/Stop, Ausschleusen, Änderung der CPPs) an einer UO ebenfalls Auswirkungen auf die anderen UOs haben, müssen diese Effekte durch das Planungssystem abgefangen werden. So sind bei einer Änderung der Sollwerte für die Massenströme \dot{m}_1 , \dot{m}_2 und \dot{m}_3 der Dosierer die zeitlich versetzte Ausschleusung nach dem Mischer und evtl. ein vorübergehender Stopp der Tablettenpresse einzuplanen.

Die Basis für dieses Planungs- und Entscheidungssystem sowie für den Regelungsalgorithmus bilden daher die bereits dargestellte Massenbilanz in Verbindung mit dem Prozesswissen aus Rezept und DS.

Rezept inkl. DS limitieren die Freiheitsgrade der Gesamtregelung, sodass der Gesamtprozess im Normalfall innerhalb der Qualitätsvorgaben geführt wird. Diese Grenzen sind nur in Ausnahmefällen zu überschreiten, weil dadurch die Produktion von OOS-Material impliziert wird.

Die gesamte Regelstrategie ist ein Ergebnis der Risikoanalyse und definiert sowie priorisiert die verschiedenen eventbasierten Eingriffe in die

Prozessführung. So kann eine Risikoanalyse ergeben, dass eine Änderung von \dot{m}_{blend} aufgrund der daraus erforderlichen Stabilisierung der LiW-Dosierer signifikantere Einflüsse auf die finale Produktqualität hat. Stattdessen wird die Homogenität der Produktqualität bei Anpassung der Rotorgeschwindigkeit in der Tablettenpresse identifiziert, sodass diese Relation als Regel hinterlegt wird. Weitere Relationen betreffen die Verweilzeitverteilungen und Totzeiten, die bei der Aktionsplanung zu berücksichtigen sind und in Prozessmodellen hinterlegt werden können. So kann über eine MPR bei Abweichungen der CQAs oder CPPs gezielt und verlustminimierend eingegriffen werden.

9. Zusammenfassung

Der Wechsel von batchorientierten zu kontinuierlichen Produktionsverfahren ist nicht nur gekennzeichnet durch einen Wechsel der verfahrenstechnischen Prozesse, sondern auch durch eine Zunahme der prozesstechnischen Verknüpfungen zwischen den einzelnen UOs, die erhöhte Anforderungen an die Prozessautomatisierung mit sich bringt. Gleichzeitig eröffnen die kontinuierlichen Prozesse die Möglichkeit der Prozessentwicklung und -optimierung nach den QbD-Prinzipien. Sofern die CQAs online bestimmt werden können und die Zusammen-

hänge identifiziert sind, kann eine direkte Anpassung über die CPPs innerhalb des DS erfolgen.

Diese Zunahme der Komplexität konnte am Beispiel der kontinuierlichen Direktverpressung nachvollzogen werden, wobei dies nur als eine initiale Betrachtung gesehen werden kann. Zwar können generalisierte Prozessmodelle und Regelungen verwendet werden, um verschiedene Produkte und Rezepturen herzustellen. Eine produktspezifische Optimierung der Anlagensteuerung verspricht jedoch darüber hinaus eine Steigerung sowohl von Produktqualität als auch Produktionsaustrag.

Literatur

- [1] Kutz G., Wolff, A.: Pharmazeutische Produkte und Verfahren, Wiley-VCH 2007.
- [2] Weinekötter R.: Kontinuierliche Dosier-Misch-Module als Grundbaustein der Solidafertigung, *TechnoPharm* 5, Nr. 6, 324–328 (2015).
- [3] SUPAC: Manufacturing Equipment Addendum Guidance for Industry, <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance/complianceregulatoryinformation/guidances/ucm346049.pdf>, abgerufen am 07.04.2016.
- [4] Weinekötter, R. : Reh, L.: Continuous Mixing of Fine Particles, Part. Part.Syst. Charact.12 (1995) 46–53.
- [5] ICH Q8R2 http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf, abgerufen am 07.04.2016.
- [6] Maciejowski, J.: Predictive Control with Constraints. Prentice Hall, Harlow, 2002.