

Punktlandung bei Pharma-Pellets

Zur Herstellung von MUPS-Tabletten, die einen sehr komplexen Produktionsprozess erfordern, setzt das Schweizer Pharma-Unternehmen Acino auf Technologien von Romaco Innojet. Für das Coating von Mikropellets sind derzeit fünf Prozessanlagen der Serie VENTILUS am Standort Liesberg im Einsatz. Weltweit wächst die Nachfrage an dieser innovativen oralen Darreichungsform.

Die Kulisse könnte nicht schöner sein: Rund 30 km südlich von Basel, eingrahmt von den Bergen des Schweizer Jura, befindet sich der Produktionsstandort Liesberg der Acino Pharma AG. Der Schweizer Pharmaproduzent mit Hauptsitz in Aesch hat sich auf die Entwicklung und Produktion von komplexen galenischen Formulierungen spezialisiert. Zu den Kernkompetenzen des Standorts in Liesberg zählt die Herstellung von pharmazeutischen Feststoffen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.

Derzeit werden rund 1,5 Milliarden Tabletten und Kapseln pro Jahr ausgeliefert. „Unsere Standortkapazitäten sind jedoch noch nicht ausgereizt und unsere Zielmärkte in Europa, im Mittleren Osten, Afrika, Lateinamerika, Russland und dem CIS – Commonwealth of Independent States – wachsen exponentiell“, erklärt Christophe Dohr, Leiter Produktion Liesberg, Acino Pharma. „Mittelfristig planen wir daher die Verdopplung unseres Produktionsvolumens.“

Aktuell beschäftigt Acino Pharma rund 110 Mitarbeiter in Liesberg, die Produktion läuft im Dreischichtbetrieb, fünf Tage die Woche. Ein Großteil der Ware ist für nationale und internationale Lizenznehmer bestimmt. Das Portfolio von Acino in Liesberg umfasst orale Arzneimittel zur Behandlung von kardiovaskulären Störungen und Parkinson sowie verschiedene Narkotika. Im Mittelpunkt steht die Herstellung so genannter MUPS-Tabletten.

Mit MUPS im Vorteil

Multiple Unit Pellet Systems, kurz MUPS: Diese Applikationsform besteht aus beschichteten Wirkstoffpellets, die mit mikrokristalliner Cellulose gemischt und anschließend tablettiert werden. Hauptcharakteristikum ist die gesteuerte Wirk-



Prozessanlage VENTILUS® V 800 von Romaco Innojet im Einsatz bei Acino Pharma in Liesberg (CH).

stoff-Freisetzung, die durch einen funktionalen Überzug der Pellets erreicht wird. Die Resorption der Arzneistoffe findet im Darm statt, nachdem sich die Tablette im Magen aufgelöst hat. Da die Pellets den Gastralraum aufgrund ihrer geringen Größe schnell und ungehindert passieren, müssen MUPS-Tabletten nicht unbedingt auf nüchternen Magen eingenommen werden. Außerdem lassen sie sich halbieren, ohne dabei ihre therapeutische Wirkung zu verlieren. Denn das Retard-Coating der Mikropellets wird durch ein Teilen der Tablette nicht beschädigt. Kriterien, die helfen, die Therapietreue der Patienten (Compliance) zu verbessern.

In den letzten Jahren ist die Nachfrage nach MUPS-Formulierungen daher immer weiter gestiegen. Insbesondere, weil die Tablette für den Patienten eine gewohnte

Darreichungsform darstellt. Bei Acino hat man dies frühzeitig erkannt und sich dementsprechend positioniert. Über 90 Prozent der Pellet-Chargen werden momentan zu MUPS-Tabletten verarbeitet. „Acino hat sich bereits vor über zehn Jahren auf die Produktion von MUPS-Tabletten spezialisiert“, betont Dohr. „Seitdem haben wir den technisch höchst anspruchsvollen Produktionsprozess kontinuierlich verbessert und sind mittlerweile in der komfortablen Lage, sehr hohe Qualität zu attraktiven Stückkostenpreisen zu bieten.“

Zweistufiger Coating-Prozess

Vor der Tablettierung durchlaufen die Pellets einen zweistufigen Coating-Prozess, während dem sich ihr Gewicht mehr als verdoppelt. Als Startermaterial werden Neutralpellets aus Glucose eingesetzt. Schicht für Schicht werden im ersten Prozessschritt die aktiven pharmazeutischen Wirkstoffe aufgetragen. Im Anschluss daran erfolgt das Retard-Coating. Während des mehrtägigen Verfahrens vergrößert sich der Durchmesser der Pellets von circa 300 µm auf 1000 µm (Mikrometer). Dimensionen, welche die Komplexität des Prozesses widerspiegeln.

Für den Pelletaufbau setzt Acino seit 2004 das Luftgleitschichtverfahren, das von Dr. h.c. Herbert Hüttlin entwickelt und international patentiert wurde, ein. In Liesberg betreibt Acino fünf Produktionsanlagen der Serie VENTILUS® von Romaco Innojet plus eine Pilotanlage desselben Typs, die im Bereich Forschung & Entwicklung eingesetzt wird. Die Anlagen im Produk-



Pelletaufbau mit dem Luftgleitschichtverfahren.

tionsmaßstab haben ein Behältervolumen von 800 Litern und sind für Batchgrößen bis zu circa 600 kg ausgelegt. Trotz ihrer räumlichen Dimensionen überzeugt die Technologie durch ihre Platzersparnis. „Das Luftgleitschichtverfahren vereint alle erforderlichen Prozesse zum Aufbau von Wirkstoffpellets und Granulaten in einer Anlage“, unterstreicht Michael Tewelde, Team Expert Granulation, Acino Pharma. „Mit einer alternativen Technologie würden wir deutlich mehr Stellfläche plus zusätzliche Lagerkapazität benötigen.“

Das Luftgleitschichtverfahren

Beim Luftgleitschichtverfahren wird die Prozessluft durch einen speziellen Behälterboden eingeleitet, der aus stufenweise übereinander montierten Ringscheiben besteht. Dadurch entstehen gleichmäßige Strömungsverhältnisse, die einen spiralförmigen und orbitalen Produktfluss erzeugen. Die Prozessluft versetzt die Pellets in eine Art Schwebезustand, der eine schonende Umwälzung ermöglicht und Partikelkollisionen und Abrieb verhindert. Wegstrecke und Geschwindigkeit der Pellets sind dabei eindeutig definiert.

Folglich kann die Verdunstungsrate genau berechnet und die Dosiermenge entsprechend angepasst werden. Das Coating-Material wird von einer zentral positionierten Bottom-Spray-Düse von unten in das Produktgut gesprüht. Dabei verhindert der Düsenaufbau mit dem rotierenden Sprühkopf eine Blockade des ringförmigen Sprühspalts. Die Sprühspaltbreite ist einstellbar, was eine variable Einstellung der Tröpfchengrößen erlaubt. Darüber hinaus wird über die Sprüh- und Stützluft der Sprühwinkel präzise eingestellt und damit Sprühverlust wirkungsvoll unterbunden.

Die Pellets passieren den Sprühfilm in bestimmten Intervallen. Bevor sie erneut beschichtet werden, müssen sie ausrei-



Zentral positionierte Bottom-Spray-Düse mit ringförmigem Sprühspalt.



Produktionsstandort von Acino Pharma in Liesberg in der Schweiz.

chend getrocknet sein, damit das Produktgut nicht überfeuchtet. Durch eine entsprechende Anpassung der Sprührate können unerwünschte Agglomerationen verhindert werden, die durch eine Anlösung des Trägerstoffs entstehen könnten. „Mit der Ventilus-Technologie lässt sich der Feuchtigkeitsaustrag exakt regulieren, was einen homogenen Pelletaufbau mit sehr geringer Standardabweichung ermöglicht“, erläutert Tewelde. „Eine Punktlandung hinsichtlich Qualität und Prozesseffizienz.“ Durch die gezielte Applikation der Coating-Suspension senkt Acino zudem seinen Rohstoff- und Lackverbrauch um 10 bis 15 Prozent. Das spart Material, Zeit und Kosten.

Einladung nach Liesberg

In Liesberg unterhält Acino ein eigenes Technikum, in dem Luftgleitschicht-Anlagen für Labor- und Pilotversuche installiert sind. Viele Kunden nutzen die Räumlichkeiten, um ihre Rezepturen noch während

Quintessenz

Die Herstellung von pharmazeutischen Feststoffen mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung zählt zu den Kernkompetenzen des Schweizer Pharmaherstellers Acino. Die Nachfrage nach Multiple Unit Pellet Systems-Formulierungen, kurz MUPS, ist in den letzten Jahren immer weiter gestiegen. Für den sehr komplexen Produktionsprozess setzt das Unternehmen fünf Produktionsanlagen der Serie VENTILUS von Romaco Innojet ein – plus eine Pilotanlage (im Bereich F&E) desselben Typs. Vor der Tablettierung durchlaufen die Pellets einen zweistufigen Coating-Prozess, während dem sich ihr Gewicht mehr als verdoppelt. Für den Pelletaufbau setzt das Pharmaunternehmen das Luftgleitschichtverfahren, das von Dr. h.c. Herbert Hüttlin entwickelt und international patentiert wurde, ein.



VENTILUS V 200 von Romaco Innojet.

der Entwicklungsphase zu testen. So werden auf einer VENTILUS V 200 regelmäßig Scale-ups vom Pilot- auf den Produktionsmaßstab durchgeführt. Zur Überwachung der Coating-Prozesse sind in allen Innojet-Anlagen Videokameras installiert, die die Produktbewegung über einen Bildschirm direkt übertragen. Das Bedienpersonal hat den Batchprozess daher stets fest im Blick und kann bei Bedarf sofort eingreifen. Interessierten Kunden hingegen bietet sich die einzigartige Gelegenheit, das MUPS-Coating live mitzuerleben.

Autor:

Kai Koch, Leitung Technik, Romaco Innojet

www.romaco.com/de
www.acino-pharma.com

T +49 2042/9644-0

www.cem.de

Mikrowellentrockner
statt Trockenschrank
spart Zeit und Geld.