

---

## Summary

---

A shift from batch to continuous processing is challenging but equally rewarding for the pharmaceutical sector. This opportunity for moving beyond traditional batch processing is possible due to a change of attitude in the regulatory environment by the publication of the process analytical technology (PAT) guidance. However, in order to utilise this opportunity, detailed process understanding about the key processes in pharmaceutical manufacturing is required to turn this transformation to the continuous mode into a success. Continuous wet granulation is a crucial part of future continuous manufacturing of solid dosage forms. Continuous high shear wet granulation is performed using a twin-screw granulator (TSG) which is characterized by a modular screw profile including a sequence of different screw elements with various shapes, orientations and functions. A TSG achieves mixing and granulation by a complex interplay between the screw configuration and process settings (e.g. feed rate, screw speed, etc.) to produce granules with certain specifications in a short time. Therefore a fundamental understanding of these complex phenomena is required to optimise and control this new technology. Analysing the twin-screw wet granulation to a satisfactory degree is only possible when sufficient information on the rheo-kinetic characteristics of the granulation mixture is available. Thus an investigation of residence time distribution (RTD), the solid-liquid mixing, and the resulting granule size distribution (GSD) evolution governed by the field conditions in the TSG contain interesting information about mixing and different granulation rate processes such as aggregation and breakage. For this purpose, a combination of experimental and mathematical techniques/approaches was applied in this work. Additionally, a single placebo formulation based on  $\alpha$ -lactose monohydrate was granulated in the experimental studies performed to verify the hypothesis proposed in this work.

The characterisation of wetted material transport and mixing inside the confined spaces of the rotating screws was performed by the experimental determination of the residence time distribution at different process conditions and screw configurations using near infrared chemical imaging. The experimental data was later compared with a conceptual model based on classical chemical engineering methods to estimate the parameters of the model and to analyse the effects

of changes in number of kneading discs and their stagger angle, screw speed, material throughput and liquid-to-solid ratio (L/S) on RTD. According to this study, increased screw speed resulted in a low mean residence time  $\bar{t}$  and wider RTD, i.e. more axial mixing. Increasing powder feed rate increased  $\bar{t}$  by higher throughput force while increasing L/S increased  $\bar{t}$  by raising the sluggishness or inertia of the material in the barrel. The material transport in the mixing zone(s) of the TSG became more plug-flow like. Thus, an increase in the number of kneading discs reduced the axial mixing in the barrel.

In addition, to understand the GSD dynamics as function of individual screw modules along the TSG barrel, the change in GSD was investigated both experimentally and mathematically. Using a TSG which allows opening of the barrel, samples from several locations inside the TSG barrel were collected after granulation at different process conditions and screw configurations. A detailed experimental investigation was hence performed to understand the granule size and shape dynamics in the granulator. The experimental data from this study together with the residence time measurements was then used for calibrating a population balance model for each kneading disc module in the twin-screw granulator in order to obtain an improved insight into the role of the kneading discs at certain locations inside the TSG. The study established that the kneading block in the screw configuration acts as a plug-flow zone inside the granulator. It was found that a balance between the throughput force and conveying rate is required to obtain a good axial mixing inside the twin-screw granulator. Also, a high throughput can be achieved by increasing the liquid-solid ratio and screw speed. Furthermore, the study indicated that the first kneading block after wetting caused an increased aggregation rate, which was reduced after the material processing by the second kneading block. In contrast, the breakage rate increased successively along the length of the granulator. Such a reversion in physical phenomena indicated potential separation between the granulation regimes, which can be promising for future design and advanced control of the continuous twin-screw granulation process.

In another experimental study the transport and mixing (both axial and bulk mixing of solid-liquid) was linked to the GSD of the produced granules. This study demonstrated that insufficient solid-liquid mixing due to inability of the currently used kneading discs is the reason behind the inferior performance of the TSG in terms of yield. It was shown that other factors which support mixing such as higher axial mixing at a high screw speed and a low fill ratio support an increase in the yield. However, more effort is required to explore non-conventional screw elements with modified geometries to find screws which can effectively mix the solid-liquid material.

Furthermore, in order to generalise the TSG knowledge, a regime map based approach was applied. Herewith, the scale independent parameters,  $L/S$  and specific mechanical energy (SME) were correlated. It was shown that an increasing  $L/S$  strongly drives the GSD towards a larger mean granule size. However, an increasing energy input to the system can effectively be used to lower the mean granule size and also narrow the width of the size distribution. Along with this, particle-scale simulations for the characterisation of liquid distribution in the mixing zone of the granulator were performed. It was found that the agglomeration is rather a delayed process which takes place by redistribution of liquid once the excess liquid on the particle surface is transferred to the liquid bridges. Moreover, the transfer of liquid from particle surface to liquid bridges, i.e. initialisation of agglomeration, is most dominant in the intermeshing region of the kneading discs.

Besides the major outcomes of this work, i.e. building fundamental knowledge on pharmaceutical twin-screw wet granulation by combining experimental and theoretical approaches to diagnose the transport, mixing and constitutive mechanisms, several gaps and potential research needs were identified as well. As the regulators have opened up to increasingly rely on the science- and risk-based holistic development of pharmaceutical processes and products for commercialisation, the opportunity as well as responsibility lies with academic and industrial partners to develop a systematic framework and scientific approach to utilise this opportunity efficiently.



---

## Samenvatting

---

De overstap van batchgewijze naar continue procesvoering is uitdagend, maar zal zeker zijn vruchten afwerpen voor de farmaceutische industrie. Deze opportuniteit om verder te gaan dan de traditionele batchprocessen, is mogelijk dankzij de nieuwe houding van de regulerende instanties, dewelke tot stand kwam door de publicatie van de 'proces analytische technologie'-richtlijn (PAT). Om deze transitie echter succesvol te laten verlopen, is er een diepgaande kennis nodig van de belangrijke processen in farmaceutische productie. Continue natte granulatie is een cruciaal proces binnen de toekomstige continue productie van vaste toedieningsvormen. Continue 'high shear' natte granulatie wordt uitgevoerd met een dubbele-schroef-granulator (TSG), dewelke gekenmerkt wordt door een modulair schroefprofiel, zijnde een aaneenschakeling van verschillende schroefelementen met diverse vormen, oriëntaties en functies. In een TSG worden menging en granulatie verwezenlijkt via een complexe interactie tussen de configuratie van de schroef en de procesinstellingen (bv. feed rate, schroefsnelheid, etc.), met als resultaat de productie van granules met bepaalde eigenschappen, en dit in korte tijd. Er is dus een fundamentele kennis vereist om deze nieuwe technologie te optimaliseren en te controleren. Analyse van de TSG op een voldoende diepgaand niveau is enkel mogelijk wanneer er genoeg informatie beschikbaar is omtrent de reo-kinetische eigenschappen van te granuleren formulatie. Zodoende bevatten de verblijftijdsdistributie (RTD), kennis van de mengingsgraad van de vaste stoffen met de vloeistof, en de resulterende evolutie van de grootte-distributie van de granules (GSD), uiterst nuttige informatie omtrent menging en de verschillende granuleringsprocessen zoals aggregatie en breking. Om deze te onderzoeken, werd in deze thesis een combinatie van experimentele en wiskundige technieken/methoden toegepast. Daarenboven werd een placeboformulatie, gebaseerd op  $\alpha$ -lactose monohydraat, gegraneerd bij de experimentele studies, om de in dit werk voorgestelde hypothese te verifiëren.

De karakterisatie van transport van nat materiaal en menging binnenin de begrensde ruimtes gecreëerd door de roterende schroeven, werd gedaan d.m.v. het experimenteel bepalen van de verblijftijdsdistributie bij verschillende procesinstellingen en schroefconfiguraties met near infrared chemical imaging. De experimentele data werden vervolgens vergeleken met een conceptueel model

volgens klassieke chemische ingenieursmethoden, met als doel de parameters van het model te schatten, alsook de invloed te analyseren van het aantal kneedelementen en hun kantelhoek, de schroefsnelheid, de hoeveelheid doorvoer van materiaal en de vloeistof-over-vaste stof-ratio (L/S) op de RTD. Volgens dit onderzoek resulteerde een verhoogde schroefsnelheid in een kortere gemiddelde verblijftijd ( $\bar{t}$ ) en bredere RTD, i.e. meer axiale menging. Het verhogen van de snelheid waarmee het poeder toegevoegd wordt, verhoogde eveneens  $\bar{t}$  door de hogere kracht van de doorvoer, terwijl het verhogen van L/S hetzelfde teweegbracht door het verhogen van de traagheid of inertie van het materiaal in de granulatorbuis. Het transport van materiaal in de mengingszones ging meer over naar een plug-flow regime. Zodoende werd de axiale menging in de granulatorbuis gereduceerd bij het verhogen van het aantal kneedelementen.

Bovendien, om de dynamiek van de verandering van de GSD in functie van de individuele schroefmodules te begrijpen, werd de evolutie van de GSD doorheen de granulator zowel experimenteel als wiskundig onderzocht. Middels gebruik van een GSD waarbij de granulatorbuis kan opengeklapt worden, werden monsters vanop verschillende locaties binnen de granulatorbuis verzameld na granulatie met verschillende procescondities en schroefconfiguraties. Hierop volgde een gedetailleerd experimenteel onderzoek om de dynamiek in grootte en vorm van de granules, die binnenin de granulator plaatsvindt, te begrijpen. De experimentele data van dit onderzoek werden vervolgens, samen met verblijftijdsmetingen, gebruikt ter calibratie van een populatiebalansmodel voor elke verschillende module van kneedelementen. Dit werd gedaan om meer inzicht te krijgen in de rol van de locatie van de kneedelementen in de schroefconfiguratie. Zodoende werd vastgesteld dat het kneedelement een plug-flow-zone creëert in de granulator. Er werd geconstateerd dat een balans tussen de kracht van de doorvoer en de transportsnelheid gevonden moet worden voor een goede axiale menging. Er werd ook gevonden dat een hoge doorvoer bereikt kan worden door de L/S en de schroefsnelheid te verhogen. Bovendien werd uit het onderzoek vastgesteld dat bij het eerste kneedelement na de plaats waar de vloeistof wordt toegediend, vooral aggregatie plaatsvond. Deze aggregatie werd gereduceerd door de aanwezigheid van een tweede kneedelement stroomafwaarts. De hoeveelheid breking, daarentegen, verhoogde naarmate het materiaal zich verder in de granulator bevond. Zo een reversie van fysische fenomenen wees op een mogelijke scheiding tussen de granulatieregimes, hetgeen nuttig kan zijn voor het toekomstige ontwerp en de geavanceerde controle van het continue dubbele-schroef-granulatieproces.

In een andere experimentele studie werden transport en menging (zowel axiaal als de menging van vaste stof en vloeistof in de bulk) gelinkt aan de GSD van

de geproduceerde granules. Deze studie toonde aan dat onvoldoende menging van vaste stof en vloeistof, als gevolg van de niet-optimale werking van de kneedelementen, de achterliggende oorzaak is van de inferieure performantie van de TSG op vlak van opbrengst van kwalitatieve granules. Er werd bewezen dat andere factoren die bijdragen tot menging, zoals een betere axiale menging bij een hoge schroefsnelheid en lage vulratio, deze opbrengst verhogen. Voor het onderzoeken van de niet-conventionele schroefelementen met aangepaste geometrieën moeten echter nog meer studies verricht worden, met als doel het vinden van schroeven waarmee de vaste stoffen en vloeistof efficiënt gemengd kunnen worden.

Voor het generaliseren van kennis omtrent de TSG werd als methode de regimemap gebruikt, waarmee de schaalonafhankelijke parameters, de L/S en de specifieke mechanische energie (SME), met mekaar gecorreleerd werden. Er werd aangetoond dat het verhogen van de L/S de gemiddelde grootte van de granules ook sterk vergrootte. Anderzijds levert een hogere energie-input in het systeem een daling op in de gemiddelde grootte van de granules, alsook een vernauwing van de GSD. Er werden eveneens simulaties uitgevoerd op schaal van een partikel voor het in kaart brengen van de vloeistofverdeling in de mengingszone van de granulator. Er werd gevonden dat agglomeratie vooral een vertraagd proces is dat plaatsvindt bij het herverdelen van de vloeistof, nadat het vloeistofoverschot op het oppervlak van het partikel getransfereerd is naar de vloeistofbruggen. Bovendien is deze transfer, dewelke de initialisatie van agglomeratie voorstelt, het meest dominant in de ruimte tussen twee naast mekaar roterende kneedelementen.

Naast de voornaamste uitkomsten van dit werk, i.e. het opbouwen van fundamentele kennis omtrent farmaceutische dubbele-schroef natte granulatie d.m.v. een combinatie van experimentele en theoretische methoden ter onderzoek van het transport, de mening en de onderliggende processen daarvan, werden er ook nog enkele kenniskloven en potentiële onderzoeksnoden gevonden. Aangezien de regulerende instanties zich tegenwoordig meer open stellen voor een wetenschappelijk en risico-gebaseerde, holistische ontwikkeling van farmaceutische processen en producten bestemd voor commercialisatie, liggen zowel de opportuniteit als de verantwoordelijkheid bij academische en industriële partners om een systematisch raamwerk op te stellen, alsook een wetenschappelijke methodiek om deze opportuniteit efficiënt te benutten.