

1.7 Vorgänge beim Feuchtgranulieren

1.7.1 Übersicht

Die Vorgänge beim Walzenkompaktieren oder Brikettieren ähneln denen beim Tablettieren. Im Folgenden werden die Vorgänge beim Feuchtgranulieren beschrieben, die auch für das Schmelzgranulieren gelten, da während des Granulierprozesses der Binder geschmolzen ist und als Flüssigkeit vorliegt.

In der jüngeren Literatur [2, 14] werden drei Grundvorgänge beschrieben (Abb. 1-11). Die Benetzung und Keimbildung, die Verdichtung und Koaleszenz sowie Abrieb und Bruch. Eine ausführlichere, systematische Übersicht ist in [2] gegeben.

1.7.2 Benetzung und Keimbildung

Bei allen Feuchtgranulierprozessen muss die Flüssigkeit der Pulvermischung zugeführt werden. Das kann diskontinuierlich oder kontinuierlich geschehen. Beispielsweise kann die Flüssigkeit beim Granulieren in einem Schnellmischer über eine Öffnung eingegossen oder zugetropft oder über eine Düse aufge-

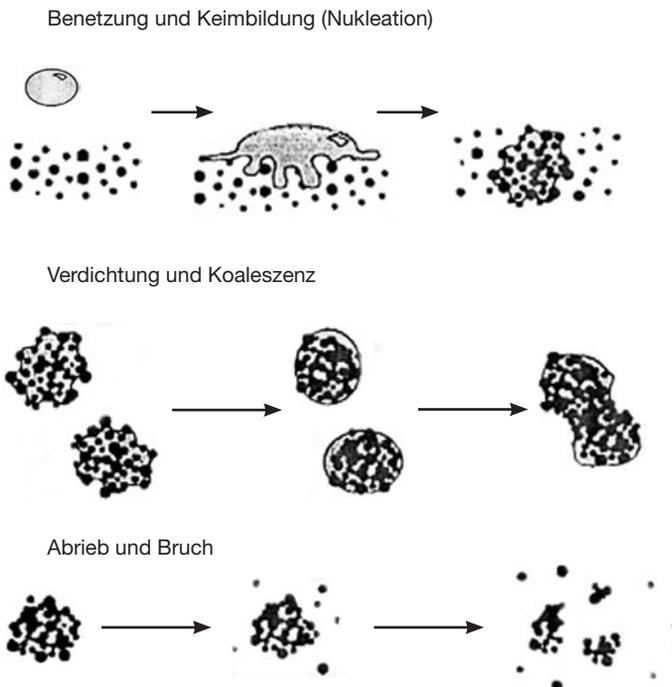


Abb. 1-11: Vorgänge beim Feuchtgranulieren (nach [14]).

sprüht werden. Beim Wirbelschichtgranulieren wird die Granulierflüssigkeit in der Regel über einen längeren Zeitraum kontinuierlich eingesprüht. Beim Schmelzgranulieren kann das Bindemittel auch als Feststoff der Pulvermischung zugefügt werden. Die Granulierflüssigkeit entsteht während des Prozesses durch Temperaturerhöhung, die zum Schmelzen des Bindemittels führt.

Die Granulierflüssigkeit wird mit den Feststoffen in Kontakt gebracht und möglichst gleichmäßig verteilt. Wenn die Flüssigkeit auf dem Feststoff spreitet, bildet der Binder einen Film. Wenn die Granulierflüssigkeit die Partikel zwar benetzt, aber nicht auf der Oberfläche spreitet, so können kleine Tröpfchen auf der Partikeloberfläche anhaften. Beim Kontakt werden Flüssigkeitsbrücken zwischen Partikeln gebildet, und es kommt zur Keimbildung (Nukleation). Die ersten Keime weisen in der Regel eine hohe Porosität auf, und sie sind nicht besonders fest.

Die gleichmäßige Verteilung der Granulierflüssigkeit im Pulver ist vom Verhältnis der Zugaberate und der Produktbewegung abhängig. Falls die Flüssigkeit aufgesprüht wird, ist die Größe der Sprühzone von Bedeutung. Eine zu hohe Zugaberate und/oder eine zu geringe Produktbewegung führen zu einer ungleichmäßigen Verteilung der Flüssigkeit. Es kommt zu Bereichen, die überfeuchtet sind, und anderen Bereichen, die zu wenig Granulierflüssigkeit enthalten. Bricht man den Granulierprozess frühzeitig ab, so ergeben sich typischerweise bimodale Korngrößenverteilungen. Aus den überfeuchteten Bereichen entstehen grobe Granulatkörner, während die unterfeuchteten Bereiche nur wenig oder gar nicht agglomerieren und zu feinen Partikeln führen. Im Fall des Klebstoffgranulierens enthalten die groben Granulatpartikel einen höheren Anteil an Bindemittel, da die Bindemittelverteilung von der Flüssigkeitsverteilung abhängt. Die Granulierflüssigkeit kann in einem solchen Fall nur durch mechanische Einwirkung gleichmäßig verteilt werden. Dazu dienen beispielsweise die Zerkleinerer in Schnellmischern (s. Kap. 4). Daher sollte die Zugabe von Beginn an so durchgeführt werden, dass die Flüssigkeitsverteilung gleichmäßig ist.

In Bezug auf die Keimbildung werden zwei Mechanismen unterschieden, die Distribution und die Immersion (Abb. 1-12).

Das Verhältnis aus der Größe der Flüssigkeitstropfen zur Größe der Feststoffpartikel bestimmt, welcher Mechanismus die Keimbildung dominiert. Wenn die Flüssigkeitstropfen im Verhältnis zu den Feststoffpartikeln klein sind, kommt es zur Distribution. Wenn ein Flüssigkeitstropfen mit einem Feststoffpartikel zusammentrifft, kommt es zur Benetzung und möglicherweise auch zur Spreitung. Die Flüssigkeit wird so auf die Partikel verteilt. Treffen Partikel, die an der Oberfläche feucht sind, aufeinander, so bilden sich Flüssigkeitsbrücken aus, und die Partikel haften aneinander (Abb. 1-12a). Eine Keimbildung ist erfolgt. Nahezu jede Kollision feuchter Partikel führt anfänglich zur Ausbildung von Haftkräften und zum Partikelwachstum. Die Keimbildung ist also besonders in

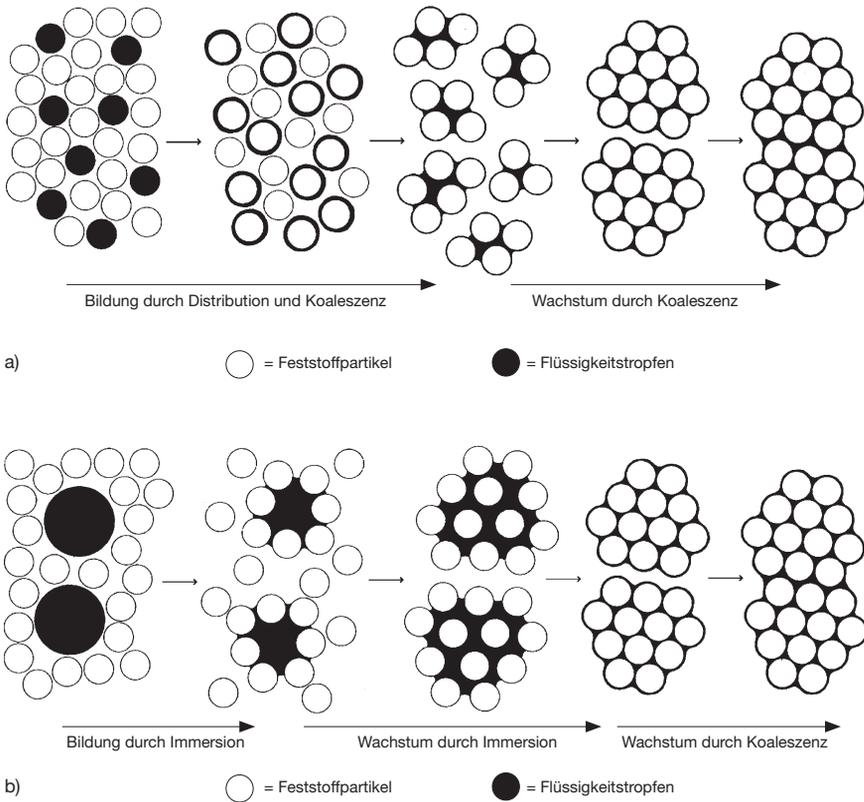


Abb. 1-12: Mechanismen der Kornbildung; a) Distribution, b) Immersion [15].

der Anfangsphase von Granulierprozessen zu beobachten. Durch die Kollision von größeren, porösen Keimen kommt es zum Zerkleinern und der Reduktion der Granulatpartikelgröße. Bei einer schlechten Benetzung der Partikeloberflächen durch die Granulierflüssigkeit ergibt sich eine breite Teilchengrößenverteilung der gebildeten Keime.

Sind die Flüssigkeitstropfen wesentlich größer als die Pulverpartikel, so haften die kleinen Pulverpartikel bei Kollisionen mit dem Flüssigkeitstropfen an der Oberfläche an. Ein Flüssigkeitstropfen kann auf diese Weise viele Pulverpartikel binden (Abb. 1-12b). Die Pulverpartikel werden nach Benetzung von Flüssigkeit umgeben sein und an der Oberfläche feucht sein. Daran können weitere trockene Pulverpartikel nach Kollisionen anhaften, was zum Kornwachstum führt. Große Flüssigkeitstropfen entstehen beim Zutropfen oder Zugießen von Granulierflüssigkeit. Beim Schmelzgranulieren entstehen große Flüssigkeitstropfen, wenn große Bindemittelpartikel schmelzen. Besonders bei hochviskosen

Bindemitteln wird die Tropfengröße oft beibehalten und nicht im Prozess zerkleinert. Bei niedrigviskosen Bindemitteln können die gebildeten Keime durch die Bewegung beim Granulieren, z. B. im Schnellmischer, zerkleinert werden.

In Tab. 1-1 sind einige Hinweise für die Steuerung der Befeuchtung beim Feuchtgranulieren gegeben.

1.7.3 Verdichtung und Koaleszenz

Wenn sich erste Agglomerate bei der Keimbildung gebildet haben, kann es im weiteren Verlauf des Prozesses durch Kollisionen der Agglomerate untereinander, mit Mischwerkzeugen oder Behälterwänden zur Verdichtung der anfänglich porösen Granulate kommen, zur Koaleszenz, d. h. dem Zusammenlagern kleinerer Agglomerate zu einem größeren oder zum Bruch der Agglomerate. In diesem Abschnitt werden Verdichtung und Koaleszenz behandelt.

Feuchte Pulvermassen zeigen ein kompliziertes rheologisches Verhalten. Welche Auswirkung eine Kollision oder eine Folge von Kollisionen haben, hängt von vielen Faktoren ab, wie z. B. der Kollisionsgeschwindigkeit, der Größe und Struktur des Agglomeratkorns und den Eigenschaften der Granulierflüssigkeit. Aus Spannungs-Dehnungs-Diagrammen können für gegebene Zustände (Partikelgröße der Pulver, Porosität, Flüssigkeitssättigungsgrad) die Bereiche elastischer und plastischer Verformung bestimmt werden. Die Bereiche sind zusätzlich stark abhängig von der Verformungsgeschwindigkeit. Allgemein nimmt die Verformbarkeit von feuchten Granulaten mit zunehmender Zugfestigkeit ab.

Durch die Kollisionen von Agglomeraten kann es zur Verdichtung kommen. Die kinetische Energie wird durch die Agglomerate aufgefangen, die Pulverpartikel packen sich dichter und die Porosität nimmt ab. Bei gleicher Feuchte steigen der Flüssigkeitssättigungsgrad und die Zugfestigkeit. Mit zunehmender Anzahl der Kollisionen (Dauer des Prozesses, Mischgeschwindigkeit) kann der Prozess der Verdichtung voranschreiten oder bei einer erreichten Dichte zum Erliegen kommen. Bei der Verdichtung wirken Kapillar-, viskose und Reibungskräfte zusammen, was dazu führt, dass sich die Effekte im Einzelfall schwer vorhersagen lassen. Die erreichbare Verdichtung hängt unter anderem vom Energieeintrag beim Granulieren ab. In einer Wirbelschicht sind die Kollisionsgeschwindigkeiten der Partikel wesentlich geringer als in einem Schnellmischer, wodurch Granulate in der Wirbelschicht auch wesentlich weniger stark verdichtet werden als in einem Schnellmischer.

Bei einem hohen Flüssigkeitssättigungsgrad (≥ 1) ist die Verformbarkeit hoch. Das kann an der Oberfläche feuchter Granulatkörner der Fall sein. Eine große Oberflächenplastizität kann eine Koaleszenz von Agglomeraten begünstigen.

Typische Änderung in Formulierungs- oder Prozessvariablen, die die Gleichmäßigkeit der Befeuchtung verbessern	Angemessene Änderungen von Formulierungsvariablen	Angemessene Änderungen von Prozessvariablen
Adhäsion Flüssigkeit-Pulver erhöhen - Oberflächenspannung maximieren - Kontaktwinkel minimieren	- Tensidkonzentration oder -typ so verändern, dass die Adhäsion maximiert wird - Pulver mit benetzbaren Schichten überziehen	- Oberflächenrauigkeiten beim Mahlen minimieren - Kristallgestalt verändern - Verunreinigungen bei Partikelherstellung steuern
Bindemittelviskosität herabsetzen	- geringere Bindemittelkonzentration - anderes Bindemittel - alle Stoffe vermeiden, die viskositäts-erhöhend sind	- Temperatur erhöhen (ohne gleichzeitige Trocknung) - niedrigere Temperatur im Fall gleichzeitiger Trocknung (führt zu höherer Flüssigkeits-sättigung)
Porengröße erhöhen zur Erhöhung der Flüssigkeitsaufnahme	- Partikelgrößenverteilung der Ausgangsmaterialien anpassen	- Zerkleinern, Klassieren oder Partikelbildung ändern
Verbesserung der Sprühtröpfchengröße	- Viskosität verringern	- Anzahl Sprühdüsen erhöhen - Sprühdrate verringern - Sprühdruk erhöhen
Feststoffmischung verbessern	- Fließeigenschaften des Ausgangsmaterials verbessern	- Mischintensität erhöhen (Geschwindigkeit des Mischwerkzeugs, Fluidisierungsgeschwindigkeit)
Ablagerungen minimieren	- Formulierungen vermeiden, die dazu neigen, an Teilen des Geräts anzuhafte	- nicht die Behälterwände ansprühen - Tropfen von Sprühdüsen vermeiden

Tab. 1-1: Steuerung der Befeuchtung beim Feuchtgranulieren (nach [2]).



Kapitel 4

Mischergranulation

4.1 Beschreibung der Mischergranulation

Die Mischergranulation wird meist in Schnellmischern durchgeführt, die mit Rührerfrequenzen von beispielsweise 125 oder 250 Umdrehungen pro Minute das Produkt sehr intensiv mischen. Auf das bewegte Pulverbett wird die Granulierflüssigkeit aufgebracht. Das Granulat wird im Allgemeinen feucht gesiebt, getrocknet und nochmals gesiebt.

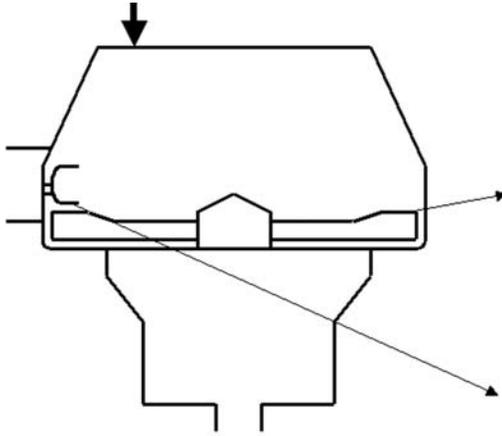
Abb. 4-1 zeigt schematisch den Aufbau eines Schnellmischers. Das Mischbehältnis kann wie in der Abbildung dargestellt konisch oder aber auch zylindrisch geformt sein und enthält als wesentliche Funktionsbestandteile den Mischerarm (Rührwerk) sowie den Zerhacker (Messerkopf).

Aufgrund der Geometrie der Mischerarme und des Mischbehältnisses wird das Gut nicht nur horizontal im Kreis bewegt, sondern erfährt wie in Abb. 4-2 dargestellt auch noch eine intensive vertikale Durchmischung. Durch die radiale Beschleunigung der Masse („Zentrifugalkraft“) und die Gewichtskraft des darüber liegenden Materials wird dabei das feuchte Granulat Korn verdichtet. Dieser grundlegende Unterschied zur Wirbelschichtgranulation erklärt die häufig auch unterschiedlichen Granulateigenschaften.

Durch die Bewegung tritt Reibung zwischen den Partikeln untereinander und zwischen Haufwerk und Behälterwandung auf. Als Folge erwärmt sich das Produkt während des Prozesses. Beispielsweise sind Temperaturerhöhungen während einer Feuchtgranulation im Schnellmischer im Bereich von 20 bis 40 Grad beschrieben [1, 15].

Würde eine Mischergranulation in einem Schnellmischer lediglich mit einem Rührwerk ausgeführt, bestünde das Risiko, dass sich wenige, sehr große Agglomerate oder Pellet-ähnliche kugelförmige Granulate bildeten. Aus diesem Grund sind Schnellmischer mit einem hochtourig drehenden Zerhacker ausgerüstet, der solche zu groben Agglomerate kontinuierlich wieder zerteilt. Das

Zugabe Granulierflüssigkeit



Rührwerk



Zerhacker

Abb. 4-1: Aufbau eines Mischergranulators (Schnellmischer).

Mischergranulat ergibt sich somit aus dem Zusammenspiel aufbauender Mechanismen (Agglomeratbildung mit und ohne Materialbrücke) und abbauender Mechanismen (Zerteilung durch Zerhacker, Zerbrechen, Abreiben).

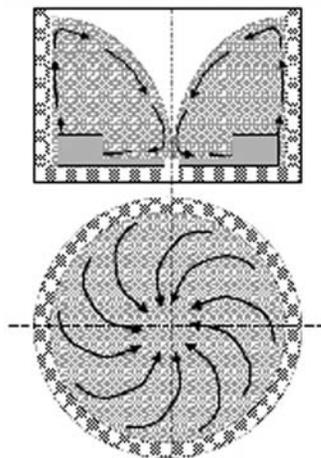


Abb. 4-2: Materialbewegung im Schnellmischer [30].

Tab. 4-1 zeigt ein typisches Beispiel einer pharmazeutisch eingesetzten Formulierung zur Mischergranulation. Zunächst werden die Bestandteile der Vorlage kurz trocken gemischt. Dabei wird bei einigen Formulierungen eine Nachgranulation durch Zugabe von Wasser vorgesehen. Nach ausreichender Granulation wird die Granulierflüssigkeit über einen Trichter, eine Pumpe oder eine Düse zudosiert, wodurch der Granulationsprozess gestartet wird. Nach vollständiger Zugabe wird die feuchte Masse durch fortgesetztes Mischen weiter granuliert. Dabei wird bei einigen Formulierungen eine Nachgranulation durch Zugabe von Wasser vorgesehen. Nach ausreichender Granulation wird bei der herkömmlichen Verfahrensweise das feuchte Granulat abgelassen und nachbearbeitet. In Eintopfsystemen erfolgt dagegen die Trocknung ebenfalls im Mischgranulator.

Das feuchte Sieben durch ein Raspelsieb (Abb. 4-3) stellt den ersten Nachbearbeitungsschritt dar. Bei dieser Passiersiebung wird das gesamte Granulat mit mechanischer Unterstützung durch die Raspelbohrungen gesiebt. Dabei werden noch vorhandene, grobe Granulatpartikel zerteilt und eine nachfolgende gleichmäßige Trocknung des Granulates ermöglicht.

Hilfsstoff	Funktion	Anteil (%) bezogen auf die trockene Tablette
<i>Vorlage</i>		
	Wirkstoff	36,3
Mikrokristalline Cellulose	Füllstoff	41,2
Lactose Monohydrat	Füllstoff	11,6
Croscarmellose Natrium	Tablettenzerfallsmittel	4,7
<i>Granulierflüssigkeit</i>		
Natriumlaurylsulfat	Netzmittel	0,5
Hypromellose (HPMC)	Bindemittel	2,4
Wasser	Lösungsmittel	35,3
<i>Nachmischung</i>		
Magnesiumstearat	Schmiermittel	0,9
Croscarmellose Natrium	Tablettenzerfallsmittel	2,4

Tab. 4-1: Beispiel einer Formulierung für die Mischergranulation.



Abb. 4-3: Aufsicht auf ein Raspelsieb (Reibschneider) zur Feuchtsiebung von Mischergranulaten im Labormaßstab.

Das noch feuchte, gesiebte Granulat wird in einem zweiten Nachbearbeitungsschritt getrocknet. Hierzu werden meist Wirbelschichttrockner verwendet, deren Aufbau dem von Wirbelschichtgranulatoren ähnelt. Das getrocknete Granulat wird in einem dritten Nachbearbeitungsschritt trocken gesiebt. Hierzu werden Siebmaschinen mit oszillierenden Siebhilfen oder wegen der Gefahr des Siebbruches zunehmend Siebbleche mit hochtourig rotierendem Rührwerk eingesetzt (Abb. 4-4).

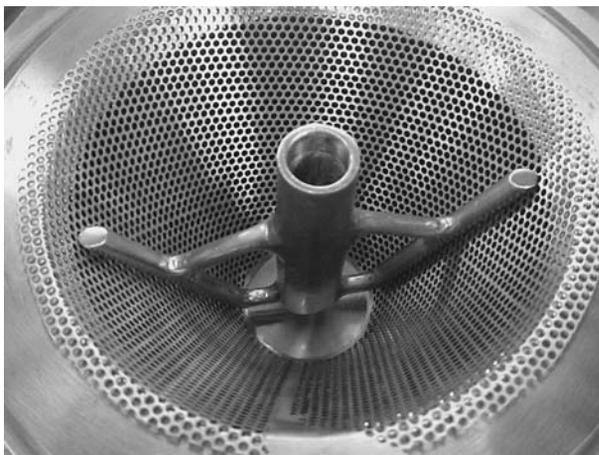


Abb. 4-4: Laborsiebanlage zum trockenen Sieben von Mischgranulaten mit hochtouriger Siebhilfe.

Die Zusammenschaltung der einzelnen Anlagenteile zur Mischergranulation in einem Produktionsbetrieb mit vertikalem Materialfluss zeigt Abb. 4-5. Vormischung und Granulierflüssigkeit werden in diesem Beispiel aus dem 3. Obergeschoss in den Mischgranulator im Zwischengeschoss zudosiert. Die Entleerung des Mischgranulators erfolgt über eine Rassel zur Feuchtsiebung in den Wirbelschichttrockner. Es folgen Nachmischen und Sieben auf dem 1. Obergeschoss.

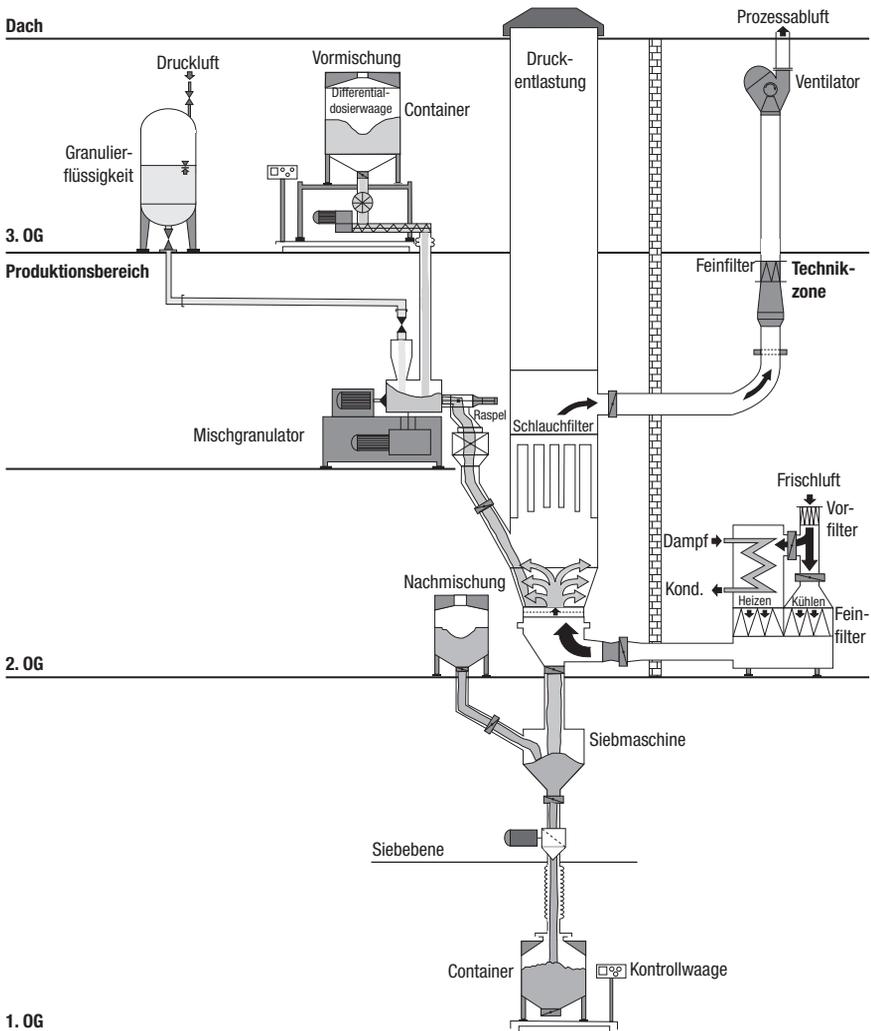


Abb. 4-5: Materialfluss bei der Mischergranulation in einem Produktionsbetrieb.

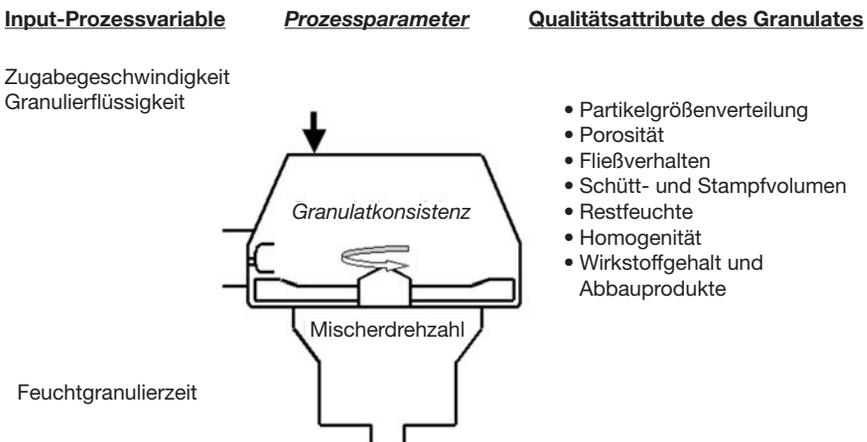
4.2 Steuerung der Mischergranulation

Bei gegebener Menge an Granulierflüssigkeit und an Wasser zur Nachgranulation wird das Granulierergebnis hauptsächlich von der Granulierzzeit und der Mischerdrehzahl bestimmt (Abb. 4-6). Die Zugabegeschwindigkeit der Granulierflüssigkeit beeinflusst ebenfalls die Granulierzzeit und somit das Granulierergebnis. Weitere Input-Prozessvariablen sind die Drehzahl des Zerhackers, der Beladungsgrad des Mischgranulators sowie die Art der Zugabe der Granulierflüssigkeit (Einsprühen oder Zudosieren).

Der dadurch beeinflusste Prozessparameter, die Granulatkonsistenz, kann durch die Messung des Drehmomentes des Mischerarmes oder der Leistungsaufnahme des Mischermotors verfolgt werden, da mit fortschreitender Granulation die zunächst trockene Pulvermischung immer feuchter und bei Bewegung zähfließender wird.

4.2.1 Granulatkonsistenz als Prozessparameter

Mit zunehmendem Anteil der Granulierflüssigkeit in der Pulvermasse und zunehmender Bearbeitungszeit im Schnellmischer kommt es zu einer Erhöhung des Flüssigkeitssättigungsgrades des Haufwerkes und zum fortschreitenden Granulataufbau. Ab einem bestimmten Punkt ist die Mischung „übergranuliert“, und es setzen aufgrund einer zu hohen Menge an Granulierflüssigkeit



(ferner: Geschwindigkeit Zerhacker, Beladungsgrad, Art der Flüssigkeitszugabe)

Abb. 4-6: Schematische Darstellung der Prozesssteuerung einer Mischergranulation.