

Institut für Pharmakognosie, Universität Innsbruck, Austria

Zur Kinetik der Wirbelschichtgranulierung¹

TH. ABBERGER

Herrn Univ.-Prof. Dr. H. Egermann zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Agglomerierkinetik bei der Wirbelschichtgranulierung von Lactose ließ sich mit der nicht-zufälligen Koaleszenz modellieren. Eine annähernd lineare Abhängigkeit der mittleren Korngröße von der freien Feuchte im Bereich von ca. 2–13% freier Feuchte wurde gefunden. Die Wirkung der freien Feuchte wurde vom Zerstäuberluftdruck beeinflusst. Bei gegebener freier Feuchte war die mittlere Korngröße umso kleiner je größer der Zerstäuberluftdruck war.

Contribution to the kinetics of fluid-bed granulation

The kinetics of agglomeration in fluid-bed granulation of lactose could be modeled by non-random coalescence. A nearly linear relationship between the median diameter of the granulations and the free moisture in the range of approximately 2–13% free moisture was found. The effect of the free moisture was influenced by the atomizing air pressure. At a given value of free moisture, the median diameter of the granules was as smaller as greater the atomizing air pressure was.

1. Einleitung

Die Gutfeuchte ist ein wesentlicher Einflußfaktor bei der Wirbelschichtgranulierung [1, 2]. Ormos et al. [3] prägten den Begriff der Gleichgewichtssprühgeschwindigkeit als der Sprühgeschwindigkeit, bei der der Wärmehalt der Fluidisierungsluft nicht mehr ausreicht, alle eingesprühete Flüssigkeit abzuführen. Bei schnellerem Zusprühen steigt die im Bett zurückbleibende Feuchte kontinuierlich an und bei einem kritischen Feuchtegehalt im Wirbelbett kann die Wirbelschicht auch durch erhöhte Zuluftgeschwindigkeit nicht mehr aufrecht erhalten werden.

Zu den physikalischen Grundlagen des Granulierprozesses zählt die Wahrscheinlichkeit, mit dem Treffer zum Kornwachstum führen. Die Gutfeuchte bestimmt wesentlich diese Wahrscheinlichkeit [4]. Treffer im Wirbelbett zwischen trockenen Oberflächen führen nicht zur Ausbildung von haftenden Feuchtigkeitsbrücken. Die Feuchtigkeitsmenge an der Oberfläche bzw. die Feuchtigkeitsmenge, die bei Kollision an die Oberfläche gelangt, im Verhältnis zur Gesamtoberfläche eines kollidierenden Teilchens, bestimmt die Koaleszenzwahrscheinlichkeit mit. Die Gutfeuchte bestimmt auch die plastische Verformbarkeit eines teilweise flüssigkeitserfüllten Agglomerates und damit die Leichtigkeit, mit der bei einer Kollision Flüssigkeit an die Oberfläche gelangt [5]. Der Feuchtegehalt eines Agglomerates bestimmt auch deswegen seine Koaleszenzwahrscheinlichkeit mit, weil seine Masse und damit das Trennmoment mit davon abhängen.

Die freie Feuchte F_{frei} ist definiert als Differenz zwischen der eingetragenen Feuchte F_e und der eliminierten Feuchte F_{el} [6]. Die eliminierte Feuchtemenge wird einerseits durch die mit der Abluft ausgetragene Feuchtemenge F_a bestimmt, aber auch durch die vom Pulver sorbierte Feuchtemenge F_{sorb} , da diese im Falle der Absorption in das Korninnere nicht zur Granulierung zur Verfügung steht.

$$F_{\text{frei}} = F_e - F_{\text{el}} \quad (1)$$

$$F_e = \int_{t_0}^{t_{\text{Ende}}} \dot{M}_e(t) dt \quad (2)$$

$$F_{\text{el}} = F_a + F_{\text{sorb}} \quad (3)$$

$$F_a = \int_{t_0}^{t_{\text{Ende}}} \dot{M}_a(t) dt \quad (4)$$

Bei nicht sorbierenden Pulvern gilt [7]:

$$F_{\text{el}} = F_a \quad (5)$$

F_{frei} = freie Feuchte; F_e = eingetragene Feuchte; F_{el} = eliminierte Feuchte; \dot{M}_e Massenstrom der eingetragenen Feuchte; F_a = ausgetragene Feuchte; F_{sorb} = vom Pulver sorbierte Feuchte; \dot{M}_a = Massenstrom der ausgetragenen Feuchte; \dot{M}_a entspricht nach Erreichen der Abluftsättigung der Gleichgewichtssprühgeschwindigkeit von reinem Wasser.

Die freie Feuchte kann aus den Verfahrensbedingungen berechnet werden [8]. Folgende Parameter gehen ein: Raumtemperatur, relative Feuchte der Raumluft, relative Feuchte der Preßluft, Luftdruck der Raumluft, Temperatur der aufgeheizten Fluidisierungsluft, Zerstäuberluftdruck, Sprühgeschwindigkeit der Granulierflüssigkeit, Dichte der Granulierflüssigkeit, Konzentration der Granulierflüssigkeit, zugesprühtes Gesamtvolumen der Granulierflüssigkeit, Masse des eingefüllten Ausgangspulvers, Trocknungsverlust des Ausgangspulvers, Zeit bis zum Erreichen der Kühlgrenztemperatur der Abluft, Volumenstrom der Abluft, Temperatur der Abluft, relative Feuchte der Abluft und Volumenstrom der Abblasluft.

Die befriedigende Übereinstimmung der mit diesen Parametern berechneten Werte der freien Feuchte mit Werten, die aus Trocknung von Proben des Granuliergutes gemessen wurden, konnte gezeigt werden [7, 8].

Die Wirkung der Gutfeuchte kann durch eine Reihe weiterer Faktoren der Wirbelschichtgranulierung beeinflusst werden. In dieser Arbeit wurde die modifizierende Wirkung des Zerstäuberluftdruckes untersucht, da bei gegebener Binde-mittellösung und Sprühgeschwindigkeit der Zerstäuberluftdruck die Tröpfchengröße bestimmt. Schaefer et al. [9] untersuchten den Einfluß der Größe der Sprühtröpfchen auf die Korngröße von Wirbelschichtgranulaten. Je größer die Sprühtröpfchen waren, umso größer waren die Granulate.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

In Abb. 1 ist die mittlere Korngröße von Wirbelschichtgranulaten gegen die berechnete freie Feuchte, ausgedrückt

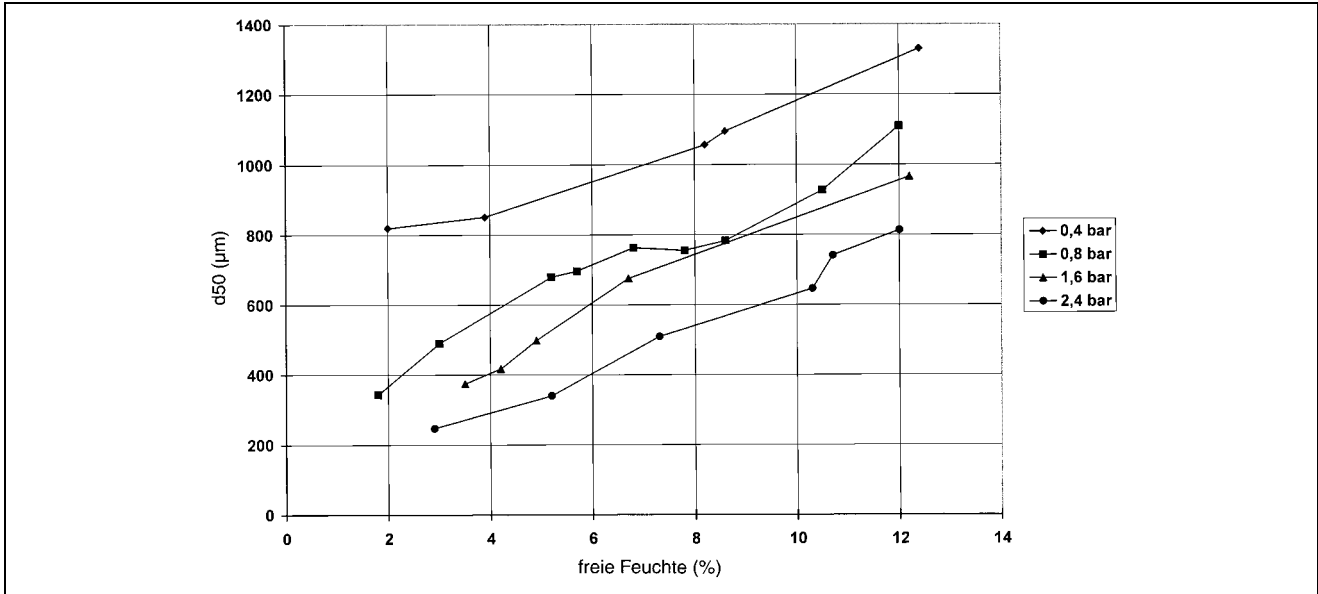


Abb. 1: Korngröße in Abhängigkeit von der freien Feuchte mit 4%iger Kollidon 90 F Lösung und dem Zerstäuberluftdruck

als Massenverhältnis zum trockenen Pulver in Prozent, aufgetragen. Ab einem Gehalt von ca. 2% freier Feuchte bis zum einarbeitbaren Maximum zeigte sich eine annähernd lineare Abhängigkeit der mittleren Korngröße von der freien Feuchte. Bis zum Zusammenbruch des Wirbelbettes konnten unabhängig vom Zerstäuberluftdruck jeweils ca. 12–13% freie Feuchte eingearbeitet werden. Erwartungsgemäß waren die Körner bei gegebener freier Feuchte umso größer, je niedriger der Zerstäuberluftdruck war.

Abb. 2 zeigt die Abhängigkeit des mittleren Korndurchmessers von der freien Feuchte bei Verwendung von 6%iger Kollidon 90 F Lösung, 40 m³/h Luftumsatz und 0,8 bar Zerstäuberdruck (aus [8]). Daß hier ca. 3% mehr freie Feuchte einarbeitbar war als im ersten Versuch, darf nicht überbewertet werden, da die Beurteilung, bei welcher freien Feuchte das Wirbelbett zusammenbricht, visuell erfolgte.

Dieses bei allen fünf dargestellten Versuchsreihen annähernd lineare Wachstum der mittleren Korngröße mit der freien Feuchte läßt sich durch das Modell der nicht-

zufälligen Koaleszenz beschreiben. Nicht-zufällige Koaleszenz bedeutet, daß sich bevorzugt kleine Teilchen mit großen zusammenlagern und koaleszieren. Für Mechanismen, bei denen das Wachstum von der Oberfläche abhängt, zu denen auch die nicht-zufällige Koaleszenz gehört, wurde von Kapur [10] eine Kinetik beschrieben:

$$\frac{dV}{dt} \propto O \quad (6)$$

V = mittleres Teilchenvolumen; O = mittlere Teilchenoberfläche.

Für eine Kinetik solcher Mechanismen in Abhängigkeit von der Befeuchtung kann im Falle nicht sorbierender Pulver postuliert werden:

$$\frac{dV}{dt} = \lambda \cdot (\dot{M}_e - \dot{M}_a) \cdot O \quad (7)$$

λ = Koeffizient, Maß für den Anteil der Koaleszenzwahrscheinlichkeit, der von anderen Faktoren als der freien Feuchte abhängt.

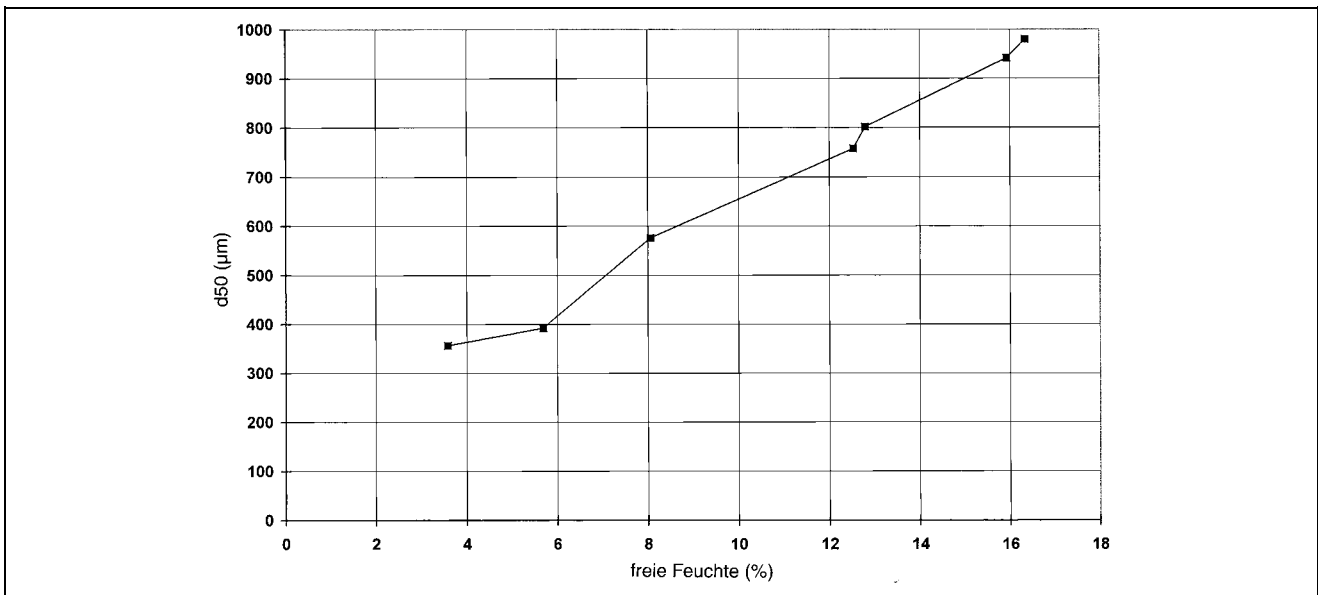


Abb. 2: Korngröße in Abhängigkeit von der freien Feuchte mit 6%iger Kollidon 90 F Lösung

Oder:

$$\frac{dV}{dF_{\text{frei}}} = \lambda \cdot O \quad (8)$$

Nach Umformung und Integration in den Grenzen der freien Feuchte von 0 bis ∞ ergibt sich eine lineare Abhängigkeit des mittleren Korndurchmessers von der freien Feuchte. Voraussetzung ist allerdings die Annahme, daß λ' von der Zeit unabhängig ist:

$$x = x_0 + \lambda' \cdot F_{\text{frei}} \quad (9)$$

x = mittlerer Teilchendurchmesser; x_0 = mittlerer Teilchendurchmesser bei 0% freier Feuchte.

Von Watano et al. [4] wurde ein wesentlich komplexeres kinetisches Modell der Wirbelschichtgranulierung in Abhängigkeit von der Gutfeuchte beschrieben, das insbesondere auch die Korngrößenverteilung berücksichtigt. Die Kernaussage seines und des in dieser Arbeit beschriebenen Modelles ist aber die gleiche: Das Wachstum von Wirbelschichtgranulaten läßt sich als Funktion der Gutfeuchte beschreiben, da die Gutfeuchte die Koaleszenzwahrscheinlichkeit mitbestimmt.

3. Experimenteller Teil

3.1. Materialien

Lactose GranuLac 200 (Meggler, Wasserburg, Deutschland), Kollidon 90 F (BASF, Ludwigshafen, Deutschland)

3.2. Methoden

3.2.1. Granulierung

In einem instrumentierten [7] Wirbelschichtsprühgranulator Aeromatic STREA-1 wurden je 400 g Lactose GranuLac 200 mit ansteigenden Mengen wäßriger 4- bzw. 6%iger Kollidon 90 F Lösung unter folgenden Bedingungen granuliert:

Zulufttemperatur: 70 °C; Zuluftumsatz: 45 m³/h, bzw. 40 m³/h; Sprühgeschwindigkeit: 20 und 30 ml/min; Zerstäuberluftdruck: 0,4; 0,8; 1,6 und 2,4 bar.

3.2.2. Siebanalyse

Das Gesamtgranulat wurde auf einer Retsch Siebmaschine S+S mit Amplitude 65 gesiebt. Siebzeit für Sieb 800, 1250, 2000 und 3150 µm war 12 min, für Sieb 100, 200, 315 und 500 µm 15 min. Die Siebanalyse wurde nach der log-Normalverteilung ausgewertet [11].

Danksagung: Der Firma Meggle sei für die Überlassung von GranuLac 200 gedankt, der Firma BASF für Kollidon 90 F.

¹ Ein Teil dieser Arbeit wurde auf der XIV. Wissenschaftlichen Tagung der ÖPhG vom 11.–13.06.98 in Graz präsentiert

Literatur

- 1 Kristensen, H.G.; Schaefer, T.: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol 7, 121, Marcel Dekker, New York 1988
- 2 Watano, S.; Terashita, K.; Miyamoto, K.: Adv. Powder Technol. **3**, 255 (1992)
- 3 Ormos, Z.; Pataki, K.; Csukas, B.: Hung. J. Ind. Chem. **1**, 463 (1973)
- 4 Watano, S.; Morikawa, T.; Miyamoto, K.: Chem. Pharm. Bull. **44** (2), 409 (1996)
- 5 Huang, C.; Kono, H.: Powder Technol. **55**, 19 (1988)
- 6 Abberger, Th.; Egermann, H.: Eur. J. Pharm. Sci. **2**, 110 (1994)
- 7 Abberger, Th.; Raneburger, J. A.; Egermann, H.: Sci. Pharm. **64**, 255 (1996)
- 8 Abberger, Th.: Dissertation Univ. Innsbruck 1996
- 9 Schaefer, T.; Woerts, O.: Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed. **5**, 178 (1977)
- 10 Kapur, P.C.: Advances in Chemical Engineering, vol 10, 56, Academic Press, New York 1978
- 11 Spencer, B.; Lewis, B.: Powder Technol. **27**, 219 (1980)

Received November 25, 1998

Accepted January 12, 1999

Dr. Thomas Abberger
 Institut für Pharmakognosie
 Arbeitsgruppe Pharmazeutische
 Technologie
 Innrain 52
 6020 Innsbruck
 Austria
 Thomas.Abberger@uibk.ac.at