

Institut für Pharmazie, Abteilung Pharmazeutische Technologie, Universität Innsbruck, Austria

## Kornbildungsmechanismen bei der Schmelzgranulierung in der Wirbelschicht und ihre Auswirkungen auf die Tablettierung

TH. ABBERGER und J.-O. HENCK

Schmelzgranulate aus Lactose und PEG 4000 wurden in einem Wirbelschichtsprühgranulierer und zum Vergleich in einem Rührmischer mit Abstreifer hergestellt. Die Herstellung der Schmelzgranulate erfolgte über zwei verschiedene Kornbildungsmechanismen, Koaleszenz und Auflagerung. Für die Wachstumskinetik bei der Auflagerung wurde ein Modell aufgestellt. Die Granulate wurden auf einer instrumentierten Exzenterpresse tablettiert. Die Tabletten wurden auf Gleichförmigkeit der Masse, Bruchfestigkeit und Zerfall untersucht. Deutliche Unterschiede in den Tabletteneigenschaften wurden in Abhängigkeit von den Kornbildungsmechanismen gefunden.

### Mechanisms of granule formation in fluid-bed melt granulation and their effects on tablet properties

Melt granulations of lactose and PEG 4000 were made with a fluid-bed granulator and for comparison in a high-speed mixer with scraper. Two different mechanisms of granule formation occurred, coalescence and layering. The agglomeration kinetics of layering was modeled. The granulations were compressed on an instrumented press and examined for uniformity of mass, hardness and disintegration time. Remarkable differences in tablet properties were found between the mechanisms of granule formation.

### 1. Einleitung

Die Schmelzgranulierung ist im Vergleich zur gut eingeführten konventionellen Feuchtgranulierung wenig untersucht. Grundlagenuntersuchungen wurden in einer Reihe von Arbeiten durch Schaefer et al. mit Schnellmischern durchgeführt [1]. Die Schmelzgranulierung in der Wirbelschicht ist bisher nur in wenigen Arbeiten beschrieben worden [2–6].

Das Ziel dieser Arbeit war, die Durchführbarkeit der Schmelzgranulierung in der Wirbelschicht und die hierbei auftretenden Kornbildungsmechanismen zu überprüfen, diese Granulate mit solchen aus einem Rührmischer mit Abstreifer zu vergleichen, sowie die Tabletteneigenschaften der verschiedenen Schmelzgranulate zu vergleichen.

Die Feuchtgranulation verläuft über die Schritte Nukleation und Wachstum durch Auflagerung oder Koaleszenz. Während des Wachstums und danach kann Verdichtung und auch Abbau stattfinden.

Während der Zugabe und Verteilung des Bindemittels entstehen über Kapillarhaftkräfte, die das flüssige Bindemittel entfaltet, Nuklei aus einigen Primärteilchen. Wenn ihre Flüssigkeitserfüllung hoch ist, ist ihre Oberfläche klebrig genug, dass sie weiterwachsen können. Flüssigkeit kann auch, bei ansonsten niedriger Flüssigkeitserfüllung des Agglomerates, nach Zusammenstoßen und lokaler Verdichtung an die Oberfläche gelangen. Dies ist bei der Wirbelschichtgranulierung entscheidend, da Nuklei im kapillaren Stadium der Flüssigkeitserfüllung nicht fluidisierbar sind [7].

Die in der Nukleationsphase gebildeten Keime können durch Auflagerung von Primärteilchen oder durch Koaleszenz weiterwachsen. Die Kornbildungsmechanismen Auflagerung und Koaleszenz wurden von Sastry und Fuerstenau [8] erstmals beschrieben. Als Wachstumsmechanismen bei der Wirbelschichtgranulierung wurden sie von Alkan und Yuksel [9] beschrieben. Eine kurze Zusammenfassung der Kornwachstumsmechanismen geben Tardos et al. [10]. Bei der Koaleszenz muss noch zwischen zufälliger Koaleszenz mit korngrößenunabhängiger Koaleszenzwahrscheinlichkeit und nicht-zufälliger Koaleszenz, wenn bevorzugt

kleine mit großen Granulatkörnern, oder kleine untereinander koaleszieren, unterschieden werden. Kapur und Fuerstenau [11] konnten zeigen, dass zufällige Koaleszenz zu exponentiellem Wachstum der Korngröße führt. Eine kurze Zusammenfassung der mathematischen Modelle, die die Koaleszenz beschreiben, gibt Knight [12].

Eine Voraussetzung für jedes Kornwachstum ist der Zusammenstoß von Teilchen mit Flüssigkeit an der Oberfläche und anschließende Ausbildung von Haftbrücken. Ennis et al. [13] zeigten, dass Treffer zwischen Teilchen dann zum Haften aneinander führen, wenn ihre kinetische Energie durch dissipative Vorgänge in der Flüssigkeitsbrücke verbraucht wird. Andernfalls wird diese beim Abprall überdehnt und reißt, so dass die Teilchen wieder getrennt werden.

Nienow [14] gibt eine Übersicht, wie bei der Wirbelschichtgranulierung das Verhältnis der Sprühtröpfchengröße zur Feststoffteilchengröße und das Verhältnis von Haft- zu Trennkräften den auftretenden Kornwachstumsmechanismus bestimmt.

Nach Schaefer und Mathiesen [15] können bei der Schmelzgranulierung in Abhängigkeit von der Korngröße des Polymers und der Viskosität seiner Schmelze Koaleszenz oder Auflagerung als Kornbildungsmechanismen auftreten:

- Koaleszenz (Distributionsmechanismus genannt): Verteilung des geschmolzenen Bindemittels auf der Oberfläche der Pulverteilchen tritt auf, wenn die geschmolzenen Bindmitteltröpfchen kleiner oder von vergleichbarer Größe wie die Pulverpartikel sind. Agglomerate entstehen durch Koaleszenz der befeuchteten Partikel. Nienow [14] setzt für das Auftreten dieses Mechanismus noch voraus, dass die Teilchen miteinander kollidieren, solange die Oberflächen noch klebrig sind und dass die Haftkräfte größer als die Trennkkräfte sind.
- Auflagerung (Immersionsmechanismus genannt): Auflagerung der Pulverpartikel auf das geschmolzene Polymertröpfchen tritt dann auf, wenn die geschmolzenen Polymertröpfchen größer als die Pulverpartikeln sind.

Bei der Schmelzgranulation in Schnellmischern treten beide Mechanismen gleichzeitig auf, da die hohen Scher-

kräfte die Tröpfchen zerkleinern. Nach Schaefer und Mathiesen [15] überwiegt normalerweise aber ein Mechanismus.

In einem Wirbelschichtgranulator mit seinen geringeren Scherkräften sollte überwiegend der Immersionsmechanismus wirksam werden, wenn der Größenunterschied der eingebrachten Polymerpartikel zu den Pulverpartikeln hinreichend groß ist. Verteilung des geschmolzenen Bindestoffs auf der Oberfläche der Pulverpartikel, die zum Distributionsmechanismus führt, kann dadurch gewährleistet werden, dass eine Schmelze des Polymers aufgesprührt wird.

## 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

### 2.1. Kornbildungsmechanismen in der Wirbelschicht

Abb. 1 zeigt die mittleren Korngrößen der Granulate aus Ansätzen mit je 400 g Lactose in Abhängigkeit vom Massenanteil PEG nach dem Distributions- und dem Immersionsmechanismus.

Die Granulate aus dem Distributionsmechanismus waren deutlich kleiner als die aus dem Immersionsmechanismus. Dies lag daran, dass die Sprühtröpfchen klein im Vergleich zu den beim Immersionsmechanismus eingesetzten Polymerpartikeln waren. Die hohe mittlere Korngröße der Granulate aus dem Immersionsmechanismus lag an der Korngröße des eingesetzten Polymers von ca. 579 µm (Charge 1) in Verbindung mit seiner hohen Viskosität und den geringen Scherkräften in der Wirbelschicht. Tabelle 1 zeigt die aus Siebanalysen ermittelten Korngrößenverteilungen der eingesetzten PEG-Flocken.

Die Massenverteilungen der Granulate aus dem Distributionsmechanismus folgten der log-Normalverteilung nur ungenügend. Das mittlere  $R^2$  betrug nur 0,9469 ( $s = 0,0327$ ). Für die Verteilungsfunktion von Feuchtgranulaten aus der Wirbelschicht wurde mehrfach [16–18] beschrieben, dass sie sich gut durch eine log-Normalverteilung annähern lässt. Die Granulate aus dem Immersionsmechanismus folgten weder der log-Normalverteilung, noch der RRSB-Verteilung. Abb. 1 zeigt weiterhin

**Tabelle 1: Korngrößenverteilung der zum Immersionsmechanismus eingesetzten PEG-Flocken**

Obere Klassengrenze (µm)	100	200	315	500	800	1250	2000	3150	M <sub>1,3</sub> (µm)	Massenanteil (%)
Charge 1	579	0,7	6,5	9,8	31,5	34,2	15,2	2,3	0,1	
Charge 2	1140	0,4	1,4	3,3	6,0	20,2	33,8	28,6	6,1	

**Tabelle 2: Korngrößenverteilung von Schmelzgranulaten aus dem Immersionsmechanismus**

Klassen (µm)	Massenanteil (%)						
	40	60	80	100	120	140	160
<100	32,4	19,0	9,5	4,6	0,8	0,2	0,2
100–200	11,5	10,8	8,9	6,5	2,7	1,4	0,6
200–315	0,4	0,7	0,4	1,2	1,5	1,8	1,8
315–500	1,2	2,8	3,1	4,7	5,2	5,1	6,5
500–800	7,7	14,1	17,9	21,8	25,2	26,7	31
800–1250	23,5	27,4	31,0	30,3	35,4	38,5	40,7
1250–2000	19,8	22	25,3	26,5	26,1	24,8	17,8
>2000	3,5	3,3	4	4,7	3,2	1,8	1,6

als durchgezogene Linie berechnete Korngrößen für den Immersionsmechanismus.

Tabelle 2 zeigt die aus den Siebanalysen ermittelten Korngrößenverteilungen der nach dem Immersionsverfahren hergestellten Granulate. Angegeben sind die Mittelwerte aus den beiden Versuchsreihen.

Der Feinanteil <100 µm nahm ab, ebenso der Massenanteil der Fraktion 100–200 µm. Der Massenanteil der mittleren Fraktionen hingegen nahm regelmäßig zu. Der Massenanteil der groben Fraktionen >1250 µm durchlief bei 100 g PEG ein Maximum. Das Absinken des Massenanteils der groben Fraktionen bei mehr als 100 g PEG fiel damit zusammen, dass bei mehr als 100 g PEG auch der Massenanteil des Feinanteils, der zur Auflagerung zur Verfügung stand, nahezu 0 war.

Für die Modellierung des Kornwachstums beim Immersionsmechanismus lassen sich die Ansätze, die in der konventionellen Feuchtgranulierung für den Kornbildungsmechanismus Auflagerung [8] entwickelt wurden, wegen der Ähnlichkeit der Mechanismen anwenden. Das in dieser Arbeit benutzte Modell geht von folgenden Annahmen aus:

- PEG-Flocken von einer Mindestgröße dienen als Saatkorn, auf welche die Auflagerung der Lactoseteilchen in mehreren Schichten erfolgt.
- Diejenigen PEG-Körner, welche zu klein sind, um als Saatkorn zu dienen, entfalten klebende Wirkung im Hohlraumanteil der aufgelagerten Lactoseschicht.
- Nur ein Teil der Oberfläche der wachsenden Körner ist so klebrig, dass Lactoseteilchen daran haften.
- Die Dicke der aufgelagerten Schicht ist unabhängig von der Korngröße der Saatkörner.

Unter der letztgenannten Voraussetzung kann eine von Kapur [19] beschriebene Gleichung für die Wachstumskinetik angewendet werden:

$$\frac{dD}{dt} = k \quad (1)$$

D = Teilchendurchmesser; t = Zeit; k = Wachstumsgeschwindigkeitskonstante, unabhängig von der Korngröße. Aus der Integration folgt:

$$D(t) = D_s + h(t) \quad (2)$$

D(t) = Teilchendurchmesser zum Zeitpunkt t; D<sub>s</sub> = Teilchendurchmesser des Saatkernes; h(t) = Dicke der aufgelagerten Schicht zum Zeitpunkt t.

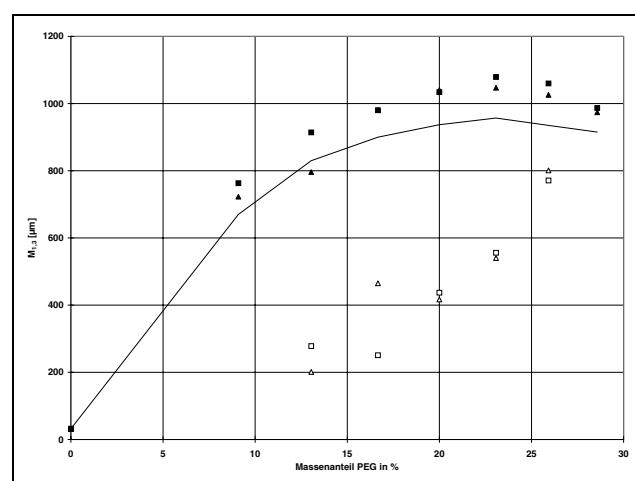


Abb. 1: Korngröße von Granulaten hergestellt nach dem Distributions- und dem Immersionsmechanismus  
△ Dis 1; □ Dis 2; ▲ Imm 1; ■ Imm 2; — Imm ber.

Für eine Anzahlverteilung der Saatkörner  $n^0(D_S) dD_S$  folgt aus Gl. (2) [19]:

$$n(D, t) dD = n^0(D - h(t)) dD \quad (3)$$

Diese Gleichung besagt, dass im Verlaufe des Wachstums durch Auflagerung die Kurve einer Verteilungsfunktion nur parallel auf der Korngrößenachse verschoben wird, ohne dass eine Formänderung eintritt [19].

Die Menge an Lactoseteilchen, die als unaufgelagertes Feinkorn nach einer bestimmten Zeit im Granulatansatz verbleibt, ist indirekt proportional zur Gesamtoberfläche der Saatkörner. Wenn die Oberfläche der Saatkörner genügend groß ist und ein stabiler Zustand erreicht wurde, ist kein Feinanteil mehr im Granulatansatz vorhanden. Bei den Fällen, in denen Feinanteil zurückbleibt, kann entweder ebenfalls ein stabiler Zustand erreicht worden sein, wenn nämlich die Schichtdicke der Auflagerungsschicht begrenzt war, oder die Granulierzeit war nicht lange genug, einen stabilen Zustand zu erreichen.

Für den Massenanteil  $\omega_L$  der unaufgelagerten Lactoseteilchen gilt somit:

$$\omega_L \sim \frac{1}{V^{2/3}} \quad (4)$$

$V$  = Volumen des Saatgutkollektives.

Da die Dichte der Saatkörner als unabhängig von ihrem Volumen angenommen wird, gilt auch:

$$\omega_L \sim \frac{1}{m^{2/3}} \quad (5)$$

$m$  = Masse eingesetztes PEG.

Diese Proportionalitätsbeziehung wird in eine Geradengleichung umgeformt, die gültig ist, wenn  $\omega_L$  genügend weit von 0 entfernt ist:

$$\omega_L = a \frac{1}{m^{2/3}} + b \quad (6)$$

a, b = Konstanten.

Abb. 2 zeigt den Massenanteil Lactose <100 µm, der unter den gewählten Versuchsbedingungen am Ende des Granulierprozesses in Abhängigkeit von der Masse des PEG verblieb und damit die Gültigkeit von Gl. (6).

Die Anzahl der Lactoseteilchen, die in den Granulierer eingefüllt werden ( $N_0$ ) abzüglich der Zahl der Lactoseteilchen, die als Feinkorn nach dem Granulierprozesses übrigbleiben ( $N_R$ ) ist gleich der Anzahl  $N_h$  der Lactoseteilchen, die in  $r$  Schichten auf die Saatkörner aufgelagert werden:

$$N_0 - N_R = \sum_{n=1}^r N_n. \quad (7)$$

Die Anzahl  $N_1$  der als würfelförmig betrachteten Lactoseteilchen mit Durchmesser  $D_L$ , die in der 1. Schicht aufgelagert wird, lässt sich berechnen als:

$$N_1 = D_L^{-2} \cdot N_S \cdot \int_{D_S, \min}^{D_S, \max} f \cdot \pi \cdot D_S^2 \cdot q_0(D_S) dD_S \quad (8)$$

$N_S$  = Anzahl der Saatkörner;  $f$  = konstanter Faktor, der angibt, welcher Anteil der Oberfläche eines Kernes so klebrig ist, dass Auflagerung stattfindet.

Für die Beschreibung des statistischen Kornwachstums des Kornkollektives ist es sinnvoll, von der Beschreibung der Auflagerung diskreter Schichten auf das Integral überzugehen. Es gilt dann:

$$N_0 - N_R = D_L^{-3} \cdot N_S \int_{h=0}^{h_{\max}} \int_{D_S, \min}^{D_S, \max} f \cdot \pi \cdot (D_S + 2h)^2 \cdot q_0(D_S, h) \cdot dD_S \cdot dh \quad (9)$$

Aus Gl. (3) geht hervor, dass  $q_0(D_S, h)$  aus einer Parallelverschiebung von  $q_0(D_S)$  folgt, dies vereinfacht die numerische Lösung von Gl. (9).

Die mittlere Korngröße des Granulates lässt sich nach Umrechnung der Anzahlverteilung in eine Massenverteilung als ihr 1. Moment direkt mit Siebanalysendaten vergleichen.

Die Berechnung gibt den Kurvenverlauf qualitativ sehr gut wieder ( $R^2 = 0,9950$ ).

Abb. 3 zeigt die Mittelwerte der gefundenen sowie die für den Mechanismus Auflagerung berechnete Durchgangssummenkurve der Ansätze mit 160 g PEG (29%).

In die Berechnung gehen ein: die Ansatzmengen, die Korngrößenverteilung der Saatkörner, ihre Kornform (Kugel) und wahre Dichte (1,21 g/cm³ [20]), die Korngröße des Auflagerungsmaterials (32 µm für GranuLac 200 [21]), seine Form (Würfel) und wahre Dichte (1,54 g/cm³ [22]), sowie Kornform (Kugel) und scheinbare Dichte (Schätzwert 1,15 g/cm³) der Granulatkörper. Weiterhin geht diejenige Korngröße der Saatkörner ein, ab welcher Auflagerung stattfindet (Annahme 200 µm).

Der Oberflächenanteil der Granulatkörper, der so klebrig ist, dass Auflagerung stattfindet, wird während des gesamten Granulierverlaufes als konstant angenommen. Der klebrige Oberflächenanteil ist proportional zur scheinbaren Dichte der Granulatkörper. Er wurde mit 0,57 so gewählt, dass bei der eingesetzten scheinbaren Dichte die berechneten Massen am Ende des Prozesses um nicht mehr als 5,0%, bezogen auf die tatsächlichen Einwaagen, von diesen abweichen.

Die berechnete Masse ergibt sich als:

$$M_{\text{ber}} = m_R + N_G \int_{D_{\min}}^{D_{\max}} \rho_s \cdot \frac{\pi}{6} \cdot D^3 \cdot q_0(D) dD \quad (10)$$

$M_{\text{ber}}$  = berechnete Masse;  $m_R$  = Masse des unaufgelagerten Feinanteiles;  $N_G$  = Anzahl der Granulatkörper;  $\rho_s$  = scheinbare Dichte der Granulatkörper;  $D$  = Teilchendurchmesser;  $q_0(D)$  = Anzahlverteilungsdichte der Granulatkörper.

Für die Konstanten  $a$  und  $b$  aus Gl. (6) wurden für eine optimale Anpassung 877,3 und -35,183 eingesetzt.

Etwas auftretende Koaleszenz, die durch PEG hervorgerufen wird, bleibt unberücksichtigt.

Dass die systematische Abweichung des gemessenen vom berechneten Kurvenverlauf der Korngröße über die gesamte Menge PEG-Saatkorn annähernd konstant bleibt, lässt den Schluss zu, dass es mit zunehmender Menge PEG nicht zu einem verstärkten Kornwachstum durch Koaleszenz anstatt der Auflagerung kam. Wegen erhöhter Trefferwahrscheinlichkeit der PEG-Körper untereinander hätte dies durchaus erwartet werden können, Abb. 3 bestätigt diese Erwartung aber ebenfalls nicht. Auf weitgehende Abwesenheit von Koaleszenz deutete auch das Aussehen der Granulate hin: Es konnte nur sehr wenig Sekundärgranulat beobachtet werden. Eine zunehmende Bedeutung der Koaleszenz ab einem Überschuss schmelzbaren Materials, insbesondere wenn es in größeren Körnern vorliegt, wurde von Maejima et al. [4] postuliert. Unsere Befunde lassen diesen Schluss, zumindest im untersuchten Bereich des Massenanteils PEG bis ca. 29%, nicht zu.

Die systematische Abweichung der gemessenen von den berechneten Korngrößen kann mit den Fehlern durch die Näherungsannahmen, die der Berechnung zugrunde liegen, erklärt werden. Eine Verschiebung der Kurve in Richtung größerer Werte ergibt sich, wenn die untere Grenze

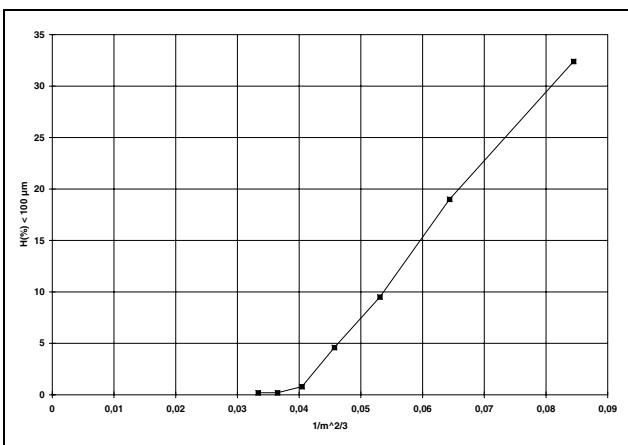


Abb. 2: Massenanteil Feinkorn Lactose nach Ende des Granulierprozesses in Abhängigkeit von der zugesetzten Menge PEG

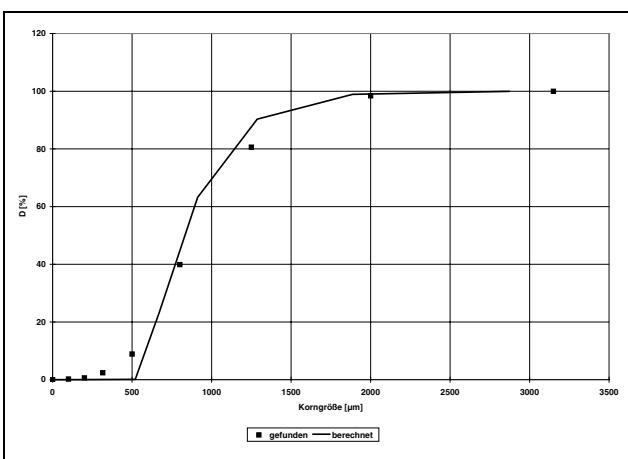


Abb. 3: Gefundene und berechnete Korngrößenverteilung beim Immersionsmechanismus mit 160 g PEG

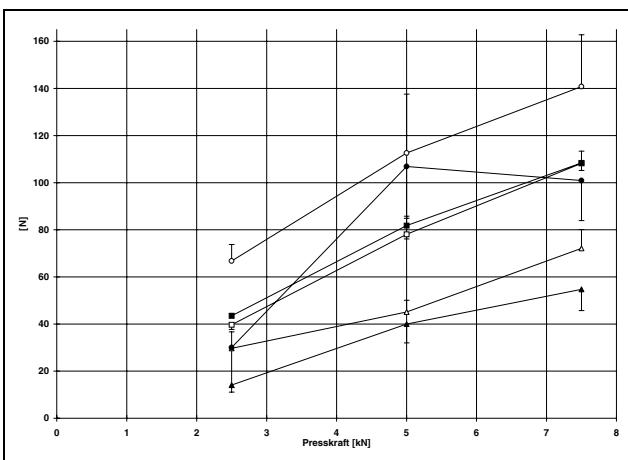


Abb. 4: Bruchfestigkeit in Abhängigkeit vom Kornbildungsmechanismus und der Presskraft  
 —□— WDis 1; —■— WDis 2; —△— WImm 1; —▲— WImm 2;  
 —○— Rühr 1; —●— Rühr 2

des Saatkernes  $D_{s,min}$  für die Auflagerung größer oder die scheinbare Dichte kleiner gewählt wird.

Es sind in der verfahrenstechnischen Literatur komplexe Modelle des Wachstums durch Auflagerung beschrieben, die insbesondere die Rolle der Teilchen mit intermediärer Größe differenzierter betrachten, insofern als sie im Laufe der Granulierung als Saatkorn, wie auch als Auflagerungsgut dienen können [23]. In dieser Arbeit wurde versucht

Tabelle 3: Ausbeuten in Abhängigkeit vom Kornbildungsmechanismus und der verwendeten Menge PEG

	Ausbeute (%)						
	Menge PEG 4000 (g)						
	40	60	80	100	120	140	160
Distributionsmechanismus	93,5	90,6	91,2	90,6	83,1		
Immersionsmechanismus	95,7	95,9	94,4	96,2	95,8	95,4	95,4

Tabelle 4: Granulateigenschaften von Schmelzgranulaten in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren

Ansatz	Wirbelschicht		Rührmischer			
	Distributionsmechanismus		Immersionsmechanismus			
	1	2	1	2	1	2
$M_{1,3}$ ( $\mu\text{m}$ )	408	376	1465	1492	1736	1334
$V_0$ (ml/100g)	176	169	155	153	153	186
$V_s$ (ml/100g)	158	153	140	137	138	162
C (%)	10,2	9,5	9,7	10,5	9,8	12,9
$\alpha$ ( $^\circ$ )	38,5	39,1	38,2	39,1	43,7	38,9

herauszufinden, ob auch aus einem einfachen Modell Schlüsse zu ziehen sind.

Tabelle 3 zeigt die Ausbeuten. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte der beiden Versuchsreihen. Die ausgezeichneten Ausbeuten aus dem Immersionsmechanismus spiegeln die Problemlösigkeit der Handhabung dieses Verfahrens wider. Die Ausbeuten aus dem Distributionsmechanismus waren deutlich geringer. Die niedrige Ausbeute bei 140 g zugesprühtem PEG 4000 gibt die Schwierigkeiten des Granulierprozesses mit dieser hohen Menge PEG wieder. Es kam bereits zur Anlagerung an die Behälterwand und den Anströmbedien. Unter den gewählten Versuchsbedingungen konnten nicht mehr als 140 g PEG 4000 zugesprührt werden, da es danach zum Zusammenbruch des Wirbelbettes kam.

## 2.2. Vergleich von Schmelzgranulaten aus der Wirbelschicht und einem Rührmischer

Hierzu wurden je 500 g Lactose mit 125 g PEG 4000 (Charge 2) granuliert. Tabelle 4 zeigt die Granulateigenschaften. Für die Unterschiede zwischen den Kornbildungsmechanismen in der Wirbelschicht gilt das gleiche wie unter 2.1. beschrieben. Die mittlere Korngröße der Ansätze aus dem Rührmischer lag in der Nähe der nach dem Immersionsmechanismus in der Wirbelschicht hergestellten. Beim Schütt ( $V_0$ )- und Stampfvolumen ( $V_s$ ) und der daraus errechneten Kompressibilität C waren die Unterschiede trotz der Korngrößenunterschiede nur gering. Auch die Böschungswinkel  $\alpha$  zeigten nur geringe Unterschiede.

## 2.3. Tablettierung

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse für Granulate mit 400 g Lactose und 100 g PEG 4000 (Charge 1) hergestellt in der Wirbelschicht. Die höhere relative Standardabweichung der Masse bei den Tabletten, die über den Immersionsmechanismus hergestellt wurden, folgte aus ihrer höheren Korngröße. Die über den Distributionsmechanismus herge-

**Tabelle 5:** Tabletteneigenschaften in Abhängigkeit vom Kornbildungsmechanismus

	Distributionsmechanismus		Immersionsmechanismus	
	Ansatz 1	Ansatz 2	Ansatz 1	Ansatz 2
Mittlere Masse (mg)	503,7	494,6	501,9	502,0
s rel (%)	0,4	0,3	1,7	1,5
Bruchfestigkeit (N)	70	78	80	75
Zerfallszeit (min)	13'4"	12'17"	7'56"	9'43"

**Tabelle 6:** Massenstreuung der Tabletten in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren

Ansatz	Wirbelschicht				Rührmischer	
	Distributionsmechanismus		Immersionsmechanismus			
	1	2	1	2	1	2
Mittlere Masse (mg)	501	512	486	510	501	516
s rel (%)	0,2	0,5	2,6	2,2	3,3	2,9

stellten Tabletten zeigten keinen Zerfall in Stücke, sondern erodierten. Die über den Immersionsmechanismus hergestellten Tabletten zerfielen teilweise in einzelne Stücke, so dass die mittlere Zerfallszeit deutlich kürzer war.

Tabelle 6 zeigt die relativen Standardabweichungen der Masse der einzelnen Tablettenchargen für Granulate mit 500 g Lactose und 125 g PEG 4000 (Charge 2) hergestellt in der Wirbelschicht und im Rührmischer. Die Massenstreuung bei Tabletten aus Granulaten über den Distributionsmechanismus war ebenfalls deutlich geringer als die der übrigen Tabletten. Da in den Fließeigenschaften der Granulate keine großen Unterschiede gefunden wurden, war der Grund für die stärkere Massenschwankung der Granulate aus dem Rührmischer und der in der Wirbelschicht nach dem Immersionsverfahren hergestellten ihre hohe Korngröße.

Da die für den Immersionsmechanismus und den Rührmischer eingesetzten PEG-Flocken mit ca. 1140 µm fast doppelt so groß als die bei Charge 1 verwandten waren, resultierte die höhere relative Standardabweichung von 2,6 und 2,2% gegenüber 1,7 und 1,5% (Tabelle 4).

Wie Abb. 4 zeigt, war die Bruchfestigkeit der Tabletten aus dem Immersionsmechanismus in der Wirbelschicht deutlich geringer als diejenige der anderen Tabletten, trotz

der ähnlichen Korngröße war sie auch geringer als diejenige der Tabletten aus dem Rührmischer.

Die Zerfallszeit (Abb. 5) war bei den Tabletten aus dem Immersionsmechanismus in der Wirbelschicht ebenfalls deutlich geringer als bei den anderen Produkten. Die Tabletten aus diesen Chargen zerfielen während der Zerfallsprüfung in einzelne Bruchstücke, wohingegen alle übrigen Tabletten bis zum Ende erodierten.

Diese Unterschiede können, außer mit einem etwaigen Korngrößeneinfluss, damit begründet werden, dass bei den Granulaten aus dem Immersionsmechanismus das PEG vollständig von Lactose umhüllt war, wie unter dem Thermomikroskop sichtbar war. Dabei wurde auch deutlich, dass das PEG bei den Granulaten aus dem Distributionsmechanismus in der Wirbelschicht an der Oberfläche der Granulatkörper vorlag. Bei den Tabletten aus dem Distributionsmechanismus bildete das außen sitzende PEG beim Verpressen offenbar eine Matrix, die vom Quellungsdruck des Sprengmittels nicht zerstört werden konnte. Vorher beschrieben schon Ford und Rubinstein [24], dass Tabletten, die über Schmelzgranulierung mit PEG 6000 hergestellt wurden, nicht in Stücke zerfielen, sondern erodierten. Ford erklärte dies damit [25], dass der Zerfall dieser Tabletten nicht vom Sprengmittel bestimmt wird, sondern von der Auflösungsgeschwindigkeit des Polymers.

Die zum Teil deutlicheren Standardabweichungen der Zerfallszeit bei den Tabletten aus dem Immersionsmechanismus in der Wirbelschicht rührten daher, dass die Tabletten teilweise auch erodierten. Die erodierenden Tabletten wiesen längere Zerfallszeiten als die auseinander fallenden auf.

Die Schmelzgranulierung kann in der Wirbelschicht ebenfalls gut durchgeführt werden. Der Kornbildungsmechanismus der Granulate beeinflusst Bruchfestigkeit und Zerfallszeit der aus ihnen hergestellten Tabletten.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Materialien

Lactose PHE GranuLac 200® (Meggle, D-Wasserburg), PEG 4000 PHE mit Schmp. 58 °C (Brenntag, Wien), Magnesiumstearat PHE und Croscarmellose-Natrium NF Ac-Di-Sol® (Lehmann & Voss, Hamburg)

#### 3.2. Methoden

##### 3.2.1. Schmelzpunktsbestimmung mittels DSC

Differential Scanning Calorimetry (DSC) wurde mit DSC-7 und Pyris Software für Windows NT (Perkin-Elmer, Norwalk, USA) mit perforierten Aluminium-Probenpfännchen (25 ml) durchgeführt. Die Probenmasse war 2 ( $\pm 0,0005$ ) mg (Ultramicroscales UM3, Mettler, CH-Greifensee). Sticksstoff 99,990% (20 ml · min<sup>-1</sup>) wurde als Spülgas benutzt. Die Kalibrierung der Temperaturachse wurde mit Benzophenon (Schmp. 48,0 °C) und Cofein (Schmp. 236,2 °C) durchgeführt. Die Heizrate war 10 K · min<sup>-1</sup>. Als Schmp. ist die extrapolierte Peakfangstemperatur angegeben [26] (Mittelwert aus drei Messungen).

##### 3.2.2. Granulation

Jeder Granulieransatz wurde einmal wiederholt. Alle angegebenen Korngrößen wurden nach der Methode der DIN 66141 als 1. Moment der Massenverteilung aus Siebanalysendaten berechnet.

##### 3.2.2.1. Wirbelschichtgranulierung

Gerät: Wirbelschichtsprühgranulator STREA-1 (Niro-Aromatic, CH-Bubendorf).

Die Temperaturmessung erfolgte wie bei Abberger et al. [27]. Immersionsmechanismus: für die Versuche unter 2.1.: PEG 4000 wurde portionsweise in einem Brikettierer (Erweka, D-Heusenstamm) gemahlen, die vereinigten Portionen wurden 90 min in einem Rhörradmischer gemischt und als Charge 1 bezeichnet (Korngröße ca. 579 µm). Es wurden je 400 g Lactose und 40 bis 160 g PEG benutzt. Zulufttemperatur: 90 °C.

Zuluftvolumenstrom: Um die Filterbelegung zu minimieren, wurde in den ersten 8–11 min mit 30 m<sup>3</sup>/h fluidisiert. Nach dieser Zeit hatte die Tem-

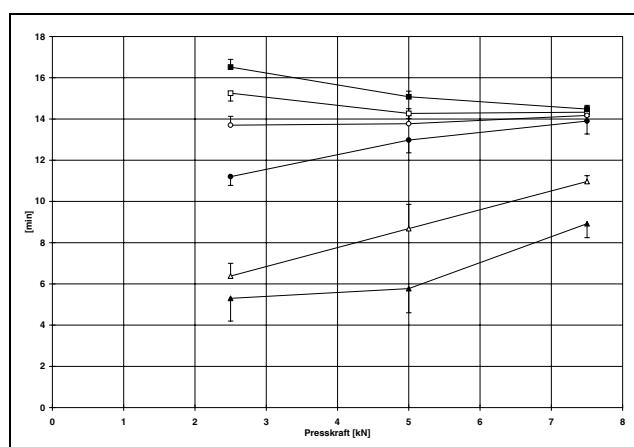


Abb. 5: Zerfallszeit in Abhängigkeit vom Kornbildungsmechanismus und der Presskraft  
—□— WDis 1; —■— WDis 2; —△— WIImm 1; —▲— WIImm 2;  
—○— Rühr 1; —●— Rühr 2

peratur im Behälter ca. 58–59 °C erreicht. Nun wurde für jeweils 5 min mit 50 m<sup>3</sup>/h fluidisiert. Nach dieser Zeitspanne wurde die Heizung abgestellt. Die Temperatur im Behälter lag dann im Bereich 65–70 °C. Zur Abkühlung wurde die Luftgeschwindigkeit auf 60 m<sup>3</sup>/h erhöht. Bei Unterschreiten der Lufttemperatur im Behälter von ca. 48 °C wurde auf 40 m<sup>3</sup>/h vermindert. Wenn die Temperatur ca. 38 °C erreichte, wurde der Prozess beendet. Das Produkt wurde anschließend auf Trockentassen bis auf Raumtemperatur abgekühlt.

Für die Versuche unter 2.2.: PEG 4000 wurde portionsweise in einer Kugelmühle gemahlen, die vereinigten Portionen wurden 1 h in einem Planetenmischer gemischt und als Charge 2 bezeichnet (Korngröße ca. 1140 µm).

Es wurden 500 g Lactose und 125 g PEG benutzt. Die Zulufttemperatur betrug 75 °C. In den ersten 15–17 min, war die Zuluftgeschwindigkeit 30 m<sup>3</sup>/h. Am Ende dieser Zeitspanne erreichte die Temperatur der Wirbelschicht 60 °C. Dann wurde die Zuluft mit 50 m<sup>3</sup>/h eingeblassen. Nach 3 min mit 50 m<sup>3</sup>/h wurde die Heizung abgestellt und das Produkt auf 45 °C abgekühlt.

Distributionsmechanismus: Temperatur der PEG-Schmelze: 90 °C. Zerstäuberdruck: 1,5 bar. Düse: 1,1 mm. Zulufttemperatur: 75 °C. Volumenstrom der Zuluft: 30–40 m<sup>3</sup>/h, nach Sprühende erhöht auf 50 m<sup>3</sup>/h. Mit Sprühbeginn betrug die Temperatur im Behälter ungefähr 50 °C, mit Sprühende 60 °C. 1 min nach Sprühende wurde die Heizung abgestellt. Das Produkt wurde im Behälter bis ca. 40 °C abgekühlt, entnommen und auf Trockentassen bis auf Raumtemperatur abgekühlt.

Für 2.1.: 400 g Lactose, 60 bis 140 g PEG 4000; Sprühgeschwindigkeit: Der Mittelwert betrug 16,9 g/min ( $s = 1,3$  g/min).

Für 2.2.: 500 g Lactose, 125 g PEG 4000; Sprühgeschwindigkeit: 13,9–15,6 g/min.

### 3.2.1.2. Granulierung im Rührmischer mit Abstreifer

125 g PEG 4000 (Charge 2) und 500 g Lactose wurden in einen Stephan-Mischer UMC 5 eingefüllt. Die Soll-Rührgeschwindigkeit betrug 2500 min<sup>-1</sup>. In der Agglomerierphase sank die Umdrehungsgeschwindigkeit stark ab. Der Heizmantel wurde von heißem Wasser durchströmt, so dass die Kesseltemperatur 60 °C erreichte. Nach etwa 15 min wurde der Heizmantel für 3 min mit kaltem Wasser durchströmt. Anschließend betrug die Kesseltemperatur 48 °C. Die Masse wurde durch ein Frewitt-Sieb 2500 µm geschlagen.

### 3.2.3. Granulateigenschaften

Schütt- und Stampfvolumen (1000 Hübe) wurden mit einem Stampfvolumeter (Engelmann, Ludwigshafen) bestimmt. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte aus je 2 Messungen. Die Kompressibilität wurde nach Schwartz et al. [28] berechnet. Der Böschungswinkel wurde nach Pilpel [29] bestimmt. Die Siebanalyse erfolgte mit 250 g Granulat (Versuche für 2.1.) bzw. 200 g Granulat (Versuche für 2.2.) mit einer Siebmaschine S + S (Retsch, D-Haan) und Sieben 100, 200, 315, 500, 800, 1250, 2000 und 3150 µm nach DIN 4188. Die Amplitude betrug 65 und die Siebzeit betrug 12 min für die vier größten Siebe und 15 min für die kleineren. Die Bestimmung der Korrelation zur log-Normalverteilung der Granulate aus dem Distributionsverfahren wurden mit einem Rechnerprogramm [30] durchgeführt.

Die Ausbeute ist der Massenanteil des erhaltenen Granulates an der Einwaage der Ausgangsstoffe.

Das Bestimmtheitsmaß zwischen den berechneten und den Mittelwerten der gefundenen Korngrößen beim Immersionsmechanismus wurde mit Hilfe von Microsoft Excel 97 berechnet.

### 3.2.4. Tablettierung

200 g Granulat <3150 µm wurden mit 3% Croscarmellose-Natrium und 0,5% Magnesiumstearat in einem Turbula-Mischer mit 26 min<sup>-1</sup> während 20 min gemischt.

Auf einer instrumentierten Tablettelpresse Korsch EKO wurden daraus Tabletten zu 500 mg Sollgewicht und 12 mm Durchmesser (biplan facet-

tier) mit einem Ausschuss von 30 Tabletten/min hergestellt. Für 2.3.1.: Presskraft 5 ± 0,5 kN; für 2.3.2.: Presskraft 2,5, 5 und 7,5 kN.

### 3.2.5 Tabletteneigenschaften

Untersucht wurden einen Tag lang gealterte Tabletten.

Masse: Je 30 Tabletten wurden einzeln auf einer Analysenwaage gewogen. Bruchfestigkeit: Je zehn Tabletten wurden mit einem Schleuniger Bruchfestigkeitstester untersucht.

Zerfallszeit: Je sechs Tabletten wurden nach der PHE-Methode untersucht.

Danksagung: Der Firma Meggle, D-Wasserburg, sei für die Überlassung von GranuLac 200 gedankt, der Firma Lehmann & Voss, Hamburg, für Ac-Di-Sol.

### Literatur

- 1 Schaefer, T.; Holm, P.; Kristensen, H. G.: Drug Dev. Ind. Pharm. **16**, 1249 (1990)
- 2 Appelgren, C.; Eskilson, C.: Drug Dev. Ind. Pharm. **16**, 2345 (1990)
- 3 Uhlemann, H.: Chem. Ing. Tech. **62**, 822 (1990)
- 4 Maejima, T.; Osawa, T.; Nakajima, K.; Kobayashi, M.: Chem. Pharm. Bull. **45**, 518 (1997)
- 5 Maejima, T.; Osawa, T.; Nakajima, K.; Kobayashi, M.: Chem. Pharm. Bull. **45**, 1833 (1997)
- 6 Maejima, T.; Kubo, M.; Osawa, T.; Nakajima, K.; Kobayashi, M.: Chem. Pharm. Bull. **46**, 534 (1998)
- 7 Huang, C.-C.; Kono, H. O.: Powder Technol. **55**, 19 (1988)
- 8 Sastry, K. V. S.; Fuerstenau, D. W.: Powder Technol. **7**, 97 (1973)
- 9 Alkan, M. H.; Yuksel, A.: Drug Dev. Ind. Pharm. **12**, 1529 (1986)
- 10 Tardos, G. I.; Khan, M. I.; Mort, P. R.: Powder Technol. **94**, 245 (1997)
- 11 Kapur, P. C.; Fuerstenau, D. W.: Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev. **8**, 56 (1969)
- 12 Knight, P. C.: Powder Technol. **77**, 159 (1993)
- 13 Ennis, B. J.; Tardos, G.; Pfeffer, R.: Powder Technol. **65**, 257 (1991)
- 14 Nienow, A. W.: Chem. Eng. Comm. **139**, 233 (1995)
- 15 Schaefer, T.; Mathiesen, C.: Int. J. Pharm. **139**, 139 (1996)
- 16 Schaefer, T.; Wörts, O.: Arch. Pharm. Sci. Ed. **5**, 51 (1977)
- 17 Rohera, B.; Zahir, A.: Drug Dev. Ind. Pharm. **19**, 773 (1993)
- 18 Ormos, Z.; Pataki, K.; Csukas, B.: Hung. J. Ind. Chem. **1**, 307 (1973)
- 19 Kapur, P. C.: Advances in Chemical Engineering, vol. 10, 56, Academic Press, New York 1978
- 20 Fiedler, H. P.: Lexikon der Hilfsstoffe, 4. Aufl., Editio Cantor Verlag, Aulendorf 1996
- 21 Meggle, Firmeninformation (1995)
- 22 Wade, A.; Weller, P. J. (Eds.): Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2. Ed., The Pharmaceutical Press, London 1994
- 23 Kapur, P. C.; Kapur, P.; Fuerstenau, D. W.: Int. J. Miner. Process. **39**, 239 (1993)
- 24 Ford, J. L.; Rubinstein, M. H.: Pharm. Acta Helv. **55**, 1 (1980)
- 25 Ford, J. L.: Pharm. Acta Helv. **58**, 101 (1983)
- 26 Kuhnert-Brandstätter, M.: Pharmazie **51**, 443 (1996)
- 27 Abberger, Th.; Raneburger, J. A.; Eggermann, H.: Sci. Pharm. **64**, 255 (1996)
- 28 Schwartz, J. B.; Martin, E. T.; Dehner, E. J.: J. Pharm. Sci. **64**, 328 (1975)
- 29 Pilpel, N.: J. Pharm. Pharmacol. **16**, 705 (1964)
- 30 Spencer, B.; Lewis, B.: Powder Technol. **27**, 219 (1980)

Eingegangen am 25. Juni 1999

Angenommen am 15. November 1999

Dr. Thomas Abberger

Institut für Pharmazie  
Abteilung Pharmazeutische  
Technologie  
Josef-Moeller-Haus  
Innrain 52  
A-6020 Innsbruck  
Thomas.Abberger@uibk.ac.at