1 Einleitung

In den unterschiedlichsten Industriezweigen, wie der chemischen, pharmazeutischen, Werkstoff- oder Lebensmittelindustrie, kommen Wirbelschichtprozesse vermehrt zum Einsatz. Diese zeichnen sich durch eine intensive Feststoffvermischung und einen hohen Wärme- und Stoffübergang aus. Je nach Anforderungen an das Produkt und die Prozessführung - kontinuierlich/diskontinuierlich - werden unterschiedliche Bauformen der Wirbelschicht verwendet. Eine spezielle Anwendung der Wirbelschichttechnologie stellt der Prozess der Granulation und Pelletierung dar und wird häufig in der pharmazeutischen und chemischen Industrie eingesetzt. In dieser wird meist eine diskontinuierliche Prozessführung, enge Korngrößenverteilung und ein sphärisches dichtes Granulat gefordert. Für die klassischen Wirbelschicht- oder Strahlschichttechnologien sind die aufgeführten Produktvorgaben mit entsprechenden Durchsätzen nur in geringem Maße realisierbar. Aufgrund der fehlenden Scherbeanspruchung in diesen Apparaten sind die angestrebten Korngeometrien und Kornfestigkeiten kaum zu erfüllen.

In den 70er Jahren wurde als technologische Ergänzung zu den genannten Verfahren die sogenannte Rotorwirbelschicht (RWS) entwickelt. Für diese werden unterschiedliche Bezeichnungen verwendet: im deutschsprachigen Raum ist der Begriff „Rotorgranulator“ (RG) (Ebert, 2010) oder „Rotorwirbelschicht“ (Jäger und Bauer, 1982) und in der englischsprachigen Fachliteratur „Rotary-Fluidized-Bed“ (Iyer et al., 2008) oder „Rotary-Processor“ (Vertommen et al., 1996) üblich. Anders als bei der klassischen Wirbelschicht, erfolgt beim Rotorgranulator neben der Fluidisationsluft ein zusätzlicher Krafteintrag durch eine rotierende Bodenscheibe. Dieser Eintrag kinetischer Energie in das Partikelbett kombiniert mit der vertikalen Gasströmung im Ringspalt (Fluidisation) sorgt für eine spiralkranzförmige Partikelströmung. Durch das ständige Abrollen und die auftretenden hohen Scherkräfte auf der Rotorscheibe, werden Partikel mit einer engen Korngrößenverteilung, hoher Dichte, Festigkeit und einer hohen Sphärizität erzeugt. Abbildung 1-1 verdeutlicht schematisch den Unterschied zwischen der klassischen Wirbelschicht und einer Rotorwirbelschicht.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

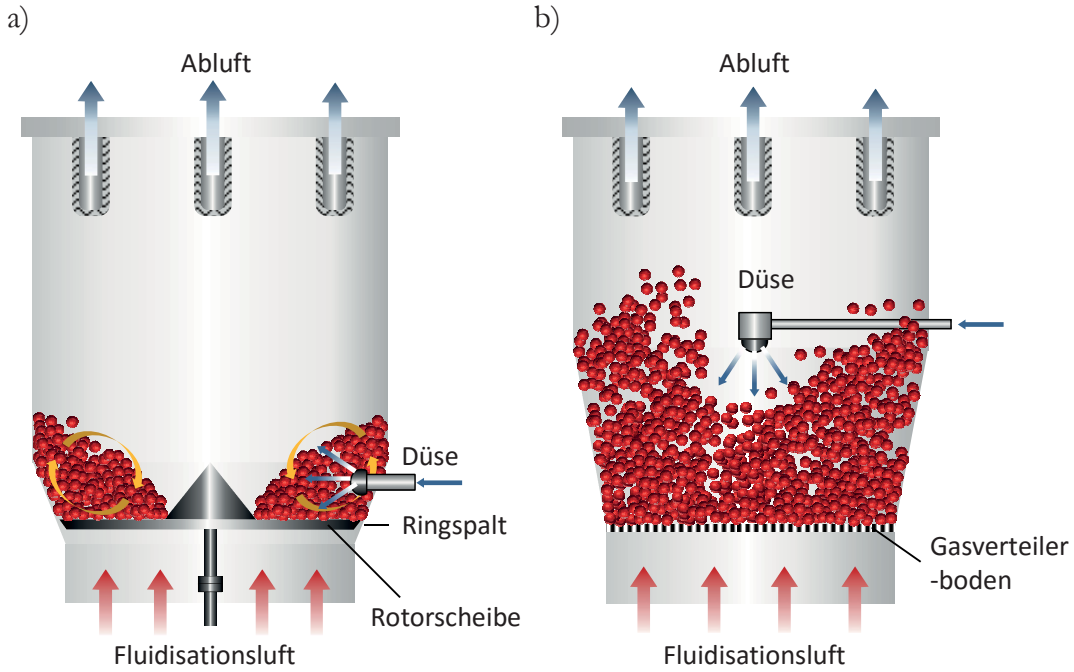

Abbildung 1-1: Schematische Darstellung einer Rotorwirbelschicht (a) und Wirbelschicht (b) (adaptiert Fries et al., 2013).

Das daraus entwickelte Herstellungsverfahren für pharmazeutische Pellets zeigt sich als besonders vorteilhaft zur gleichzeitigen Herstellung und Trocknung der Produkte im selben Apparat. Um im Rotorgranulator mit einer hohen Produktqualität und Durchsatzleistung Direktpelletieren und Pulverbeschichten zu können, müssen eine gute Gutsbettdurchmischung, homogene Flüssigkeitsverteilung und ein hoher Wärme- und Stoffübergang sichergestellt werden. Dabei werden die Feststoffprodukte neben ihrer vorrangigen Funktion, z.B. als chemische Reaktanten oder Wirkstoffträger, über deren Produktaufbau und Design beschrieben. Für die unterschiedlichen Industriezweige bestehen leider auch unterschiedliche Definitionen für die Begriffe „Granulate“ und „Pellet“, welche sich zusätzlich in ihren Eigenschaften unterscheiden.

1.1 Verfahren zur Herstellung von Pellets

In der pharmazeutischen Industrie werden unter Pellets, sphärisches Agglomerate mit hohen Dichten, geringer Porosität und glatten Oberflächen mit einer mittleren Partikelgröße im Bereich 200 bis 2000 µm (Salman et al. 2007) verstanden. Pellets werden zwar allgemein den Granulaten zugeordnet, unterscheiden sich jedoch mit den oben genannten Eigenschaften deutlich von den Granulaten und Agglomeraten. Der Übergang zwischen Pellets und Granulaten ist fließend. So ist

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

beispielsweise beim Direktpelletierungsverfahren die Partikelform und die Oberflächenbeschaffenheit lediglich ein Qualitätskriterium. In anderen Industriebereichen, beispielsweise der Kunststoffverarbeitung werden Pellets nur als Granulate bezeichnet. Eine Darstellung der unterschiedlichen Herstellungsverfahren wird in Abbildung 1-2 gegeben.

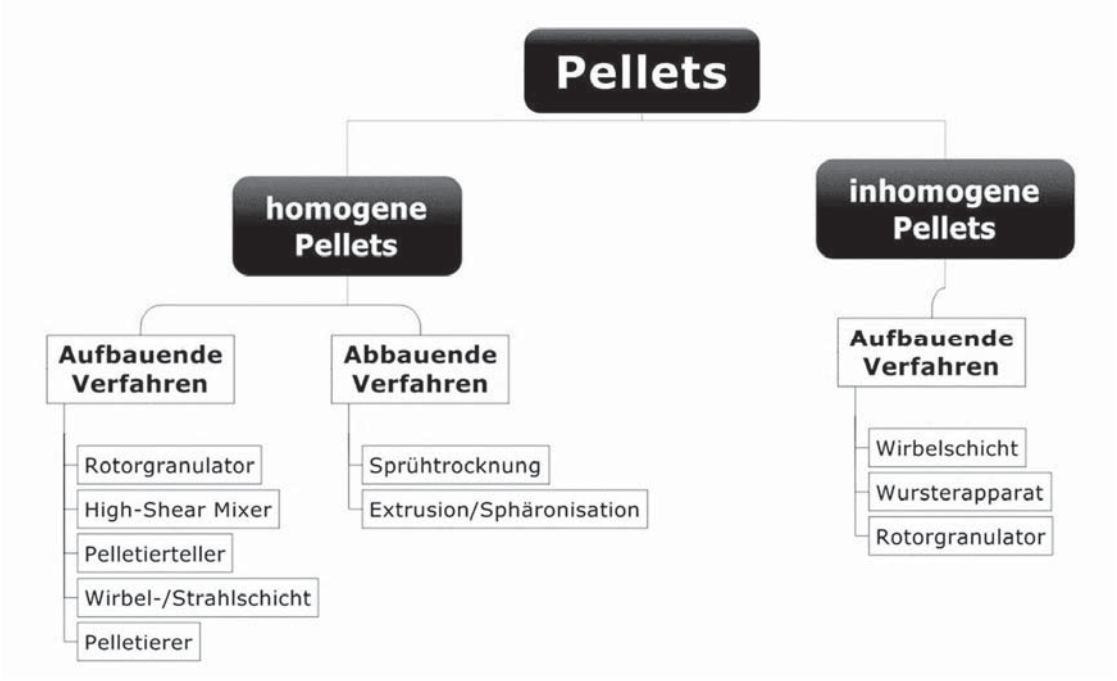

Abbildung 1-2: Übersicht der Herstellungsverfahren von pharmazeutischen Pellets (Groebel, 2004).

Grundlegend wird zwischen homogenen und inhomogenen Pellets unterschieden. Dabei besteht das homogene Pellet ausschließlich aus einheitlichen Komponenten bzw. aus einer Mischung verschiedener Substanzen. Hingegen spricht man beim inhomogenen Pellet von heterogenen Kern-Schalte Partikeln, welche schichtweise durch Auftragen eines Pulvers oder einer Suspension aufgebaut werden. Eine Auswahl der unterschiedlichen Herstellungsverfahren im Rotorgranulator wird folgend beschrieben.

Direktpelletierung

Die prinzipiellen Vorgänge bei der Direktpelletierung sind in Abbildung 1-3 dargestellt. Die Grundmechanismen sind ähnlich zur Aufbauagglomeration, bei dieser wird eine Binderflüssigkeit oder Schmelze in ein bewegtes Partikelbett eingesprüht. Die Bindertropfen stoßen mit Pulverpartikeln zusammen, diese werden benetzt und formen wiederum mit anderen Partikeln eine Agglomeratstruktur. Je nach Stabilität der Brücken zwischen den Einzelpartikeln wiederholt sich dieser Vorgang oder diese zerfallen in einzelne Fragmente und bilden mit anderen wiederum ein

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

weiteres Agglomerat. Der Prozess wird durch Agglomerieren und anschließendes Aufbrechen der Pellets geprägt. Aufgrund der hohen Belastungskräfte im Rotorgranulator, entstehen durch ständiges Abrollen und aufgrund der Scherkräfte der Rotorscheibe homogene, sphärische Granulate mit einer glatten Oberfläche und hoher Festigkeit.

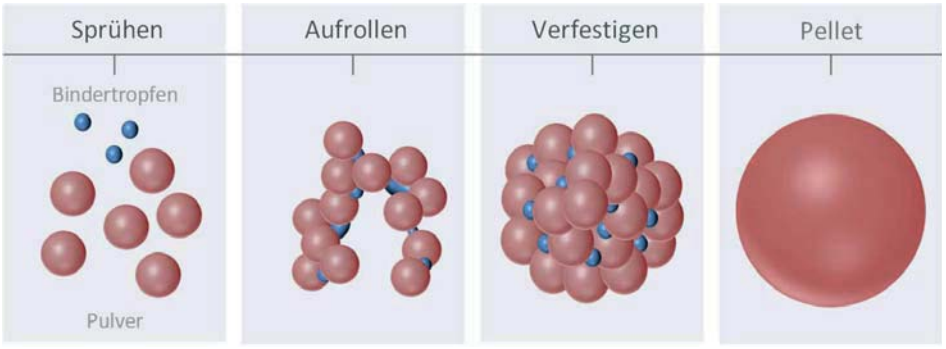

Abbildung 1-3: Prinzip der Direktpelletierung (adaptiert Glatt).

Extrusion / Sphäronisation

Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine weit verbreitete Variante zur Herstellung von homogenen Pellets. So sind für diesen Prozess mehrere Verfahrensschritte und Apparate notwendig: Im ersten Schritt werden die einzelnen Pulver (z.B. Hilfsstoff und Wirkstoff) in Planeten- oder Intensivmischer unter Zugabe von Binderflüssigkeiten vermischt und anschließend über eine Extruder Einheit in zylinderförmige feuchte Partikel überführt. Im nächsten Schritt, dem Sphäronisieren wird das Extrudat unter Einwirkung der Rotorscheibe aufgebrochen und zu sphärischen Pellets verrundet.

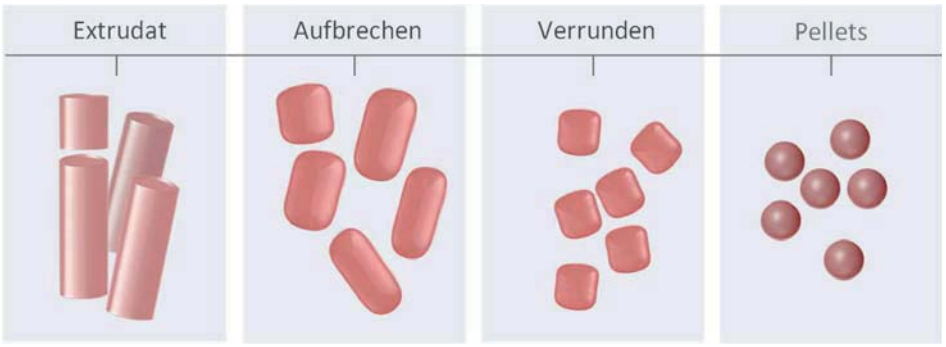

Abbildung 1-4: Prinzip des Extrusions-/Sphäronisationsprozess (adaptiert Glatt).

Je nach Feuchtegrad und Rotordrehzahl lässt sich die Form und Festigkeit der Pellets einstellen. Ist beispielsweise der Feuchtegrad sehr gering und die Rotordrehzahl sehr hoch, so entstehen viele kleine Partikel die unter Umständen sogar bis zu den Primärpartikeln zerfallen (Woodruff und

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Nuessle, 1972). Ist der Feuchtegrad höher, so können abhängig von der Rotordrehzahl runde und sogar stäbchenförmige Granulate erzeugt werden (Kristensen, 1996). Dieses Verfahren zeichnet sich durch eine sehr enge Korngrößenverteilung und möglichst hoher Wirkstoffbeladung aus. Aufgrund der starken Verdichtung des Materials beim Extrudieren besitzen die Produkte eine hohe mechanische Festigkeit.

Pulverbeschichtung („Dry Powder Layering")

Eine Variante zur Herstellung von sphärischen heterogenen Pellets stellt der schichtweise Aufbau von Startkernen im Rotorgranulator dar. Das Verfahren ähnelt dem des Dragierens. Jedoch erfolgt hier die schichtweise Auftragung durch das gleichzeitige einbringen pulverförmiger Materialien („trockenes Coating") und einer Binderflüssigkeit. Zudem findet ein gleichzeitiger Aufbau und Ausrundungsprozess der Pellets statt. Alternativ kann mittels „Filmcoating" die Pulverschale mit einer funktionellen Hülle „versiegelt" werden. So lässt sich das Freisetzungsprofil einer Substanz definiert steuern. Dies findet z.B. bei festen, oral verabreichten Medikamenten, welche sich nicht im Magen, sondern erst im Darm auflösen sollen, Anwendung. Die Wahl des Bindemittels beeinflusst zusätzlich die Freisetzung des Wirkstoffes (Groebel, 2004). Auch ist ein „Multilayering" von Kernen möglich. Dabei wird jede einzelne, mit verschiedenen Substanzen ausgebaute, Pulverschale mittels Coating „versiegelt". Somit ergibt sich ein „zwiebelstrukturartiges" Pellet (siehe Abbildung 1-5), mit dem sich die Freisetzung der einzelnen Schichten durch das Auflösungsverhalten der jeweiligen Filmschichten beeinflussen lässt. Üblicherweise werden Startkerne aus Mikrokristalliner Zellulose (MCC), Zucker oder Stärke verwendet (Bornhöft, 1996). Die hohen Auftragungsraten bei Pulverbeschichtungsverfahren bieten die Möglichkeit die Prozesszeit im Vergleich zum Beschichten mittels Lösungen deutlich zu verkürzen, wobei diese eine anspruchsvollere Lenkung des Prozesses erfordert (Iyer et al., 2008).

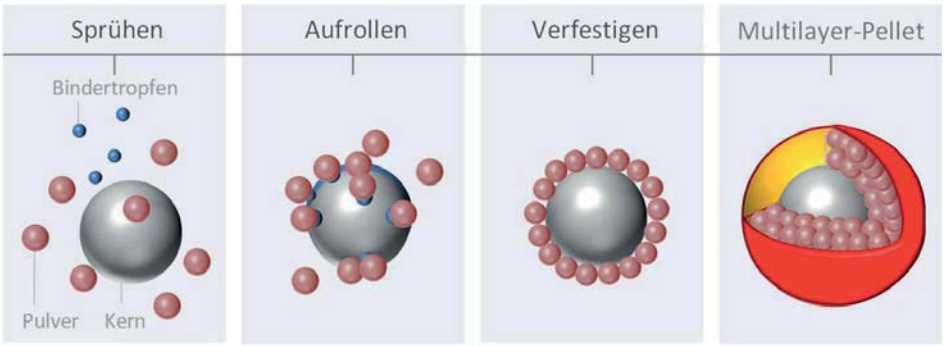

Abbildung 1-5: Prinzip der Pulverbeschichtung – „Dry Powder Layering" (adaptiert Glatt).

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

1.2 Rotorgranulation

Der Rotorgranulator (RG) ist eine Weiterentwicklung von konventionellen Wirbelschichten und stellt eine Kombination aus einem Sphäronisierer und der klassischen Wirbelschicht dar. Da mehrere Prozessschritte vereint bzw. kombiniert werden können, gelten diese als „Single pot equipment". Sie werden auch als universelle Lösung zur Herstellung von homogenen als auch heterogenen Partikeln eingesetzt. Ausgehend von den bereits beschriebenen Verfahren (Direktpelletierung, Pulverbeschichtung, etc.) können Rotorgranulatoren auch nur zur Partikelbeschichtung eingesetzt werden (Iyer et al., 2008).

Jäger und Bauer (Jäger und Bauer, 1982) untersuchten erstmalig die Gutsbewegung im Apparat und stellten experimentell Zusammenhänge zwischen den Betriebsparametern und den Produkteigenschaften her. Pisek et al. (Pisek et al., 2001) verglichen unterschiedliche Apparatekonfigurationen anhand der Direktpelletierung von MCC-Matrixpellets mit dem Extrusions-/Späronisationsverfahren als auch High-Shear-Mixer-Verfahren (Pisek et al., 2001). Eine weitere Vielzahl an wissenschaftlichen Untersuchungen beschäftigten sich mit der Analyse der Einflussgrößen der eingesetzten Binderflüssigkeiten sowie Festoffen auf die granulare Strömung sowie finalen Produkteigenschaften (Bouffard et al.; 2007; Vervaet et al.; 1995, Cerea et al.; 2004, Kablitz et al., 2006). Jones et al. (Jones, 2010) gibt einen ausführlichen Überblick zu den Anwendungsbereichen der Rotorwirbelschicht.

1.2.1 Aufbau und Funktionsweise

Das zentrale Element des Rotorgranulators stellt die sich am Boden befindliche rotierende Scheibe dar, auf welcher sich Startkerne oder das Pellertiergut befinden. Während in klassischen Wirbelschichten (Abbildung 1-1b) das Prozessgas von unten über einen Siebboden eingebracht wird, strömt bei dem Rotorgranulator das Gas vertikal über einen engen Ringspalt zwischen Rotorscheibe und Prozesskammerwand in das Materialbett ein. Abbildung 1-6 verdeutlicht die Strömungsführung des Gases im Rotorgranulator schematisch. Aufgrund der wesentlich geringeren Anström- bzw. Austrittsfläche wird deutlich weniger Prozessluft ins das Produktbett eingebracht, was wiederum zu einer erwünschten geringeren Fluidisation des Feststoffes und damit zu einem dichteren Produktbett führt. In einigen Apparateausführungen wird zusätzlich die Spaltbreite variiert und somit die Gaseintrittsgeschwindigkeit in die Prozesskammer und des Weiteren die Fluidisation gesteuert. Neben der Fluidisation des Feststoffes erfolgt die Trocknung des Produktes hauptsächlich durch die Prozessluft.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Rotorgranulatoren, High Shear Mixer oder auch Sphäronisierer zeichnen sich durch eine einzigartige granulare Strömungsform aus. Diese wird nicht wie bei Wirbel- oder Strahlschicht ausschließlich durch die Verwirbelung mittels Gas erzeugt, sondern wird durch ein Zusammenwirken der im Apparat auf die Partikel wirkenden Zentrifugal-, Gravitations- und Widerstandskräfte erzeugt. In der Literatur wird diese oft als die „spiralkranz-artigen Gutsbewegung" beschrieben (Jäger und Bauer, 1982).

In der zylindrisch-konischen Prozesskammer erfolgt die Hauptbewegung des Partikelbettes in tangentialer Richtung. Diese wird durch die rotierende Bodenscheibe maßgeblich dominiert, wobei die Oberflächenbeschaffenheit und Drehzahl eine maßgebende Rolle spielen (Parikh, 2010; Kristensen et al., 2000; Vuppala et al., 1997). Diese kann entweder eine glatte oder strukturierte Oberfläche aufweisen. Scheiben mit strukturierten Oberflächen in Form von abgerundeten Ausstülpungen werden beispielsweise bei Sphäronisationsprozessen oder Direktpelletierung eingesetzt. Ziel ist es einen verbesserten Energieeintrag zu erreichen und zum anderen die Scherkräfte, welche zur Verdichtung und Ausrundung des Pellets notwendig sind, zu erhöhen. Zusätzlich zu der beschriebenen tangentialen Hauptströmung, wird diese mit einer radialen, axialen Strömung überlagert. Die durch die rotierende Scheibe hervorgerufene und auf die Partikel wirkende Zentrifugalkraft, bewegt das Material horizontal in Richtung Prozesskammerwand und wird dort von der aus dem Ringspalt strömenden Prozessluft vertikal an der Wand nach oben befördert. Am oberen Punkt stellt sich ein Kräftegleichgewicht ein und die Partikel werden zurück in Richtung Mittelpunkt der Rotorscheibe bewegt. Daraus ergibt sich eine geschlossene Strömung der Partikel. Im Gesamten wirken zusätzlich eine Vielzahl von Kräften (z.B. Kollisions-, Scherkräfte) auf die Partikel ein, wobei eine Partikelrotation hauptsächlich von der Rotorplatte und den Kollisionen zwischen einzelnen Partikeln und der Wand hervorgerufen wird. So haben verschiedene Prozessparameter, wie beispielsweise Rotordrehzahl oder Spaltgasgeschwindigkeit, einen signifikanten Einfluss auf die Gutsbewegung bzw. Produktbeanspruchung im Apparat und damit direkte Auswirkungen auf die finale Produktqualität. Ein wesentlicher Prozessparameter bei der Granulation oder Pelletierung stellt das Einbringen des Binder- oder Beschichtungsmaterials dar. Diese werden in der Regel mittels einer tangential an der Prozesskammerwand positionierten Düse direkt ins Produktbett und in Bewegungsrichtung eingesprüht.

Je nach Hersteller variiert die bauliche Ausführung der Rotorwirbelschicht. So besitzt der Rotorgranulator der Firma Glatt GmbH über der Prozesskammer zusätzlich einen Expansionsraum mit Filterreinigung. Die Gesamtanlage ist als modularer Aufbau ausgeführt und kann durch das Ersetzten der Rotoreinheit auch als Wirbelschicht verwendet werden. Der Prozess

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

wird im Saugbetrieb gefahren. Im Gegensatz dazu wird der CF-Granulator (Freund Industrial Co) mit Prozessluft-Überdruck betrieben. Der Aufbau ähnelt den Ausführungen eines klassischen Sphäronisierers. Freund-Vector Corporation vertreibt mit einer konisch geformten Rotorscheibe und sich im unteren Teil verengende Prozesskammer, eine modifizierte Variante der klassischen Rotorwirbelschicht. Dadurch soll ein verbesserter Energieeintrag und eine intensivere Gutsbewegung erreicht werden (Ebert, 2010). Bei einigen Apparateausführungen (Glatt, Aeromatic und Freund Industrial) werden Flüssigkeit und Pulver über dem Gutbett positionierten Düsen oder aus der Zentrum eingebracht. Die aufgeführten Hersteller und Produkte stellen nur eine grobe Übersicht und keine Vollständigkeit der am Markt verfügbaren Rotorgranulatoren dar.

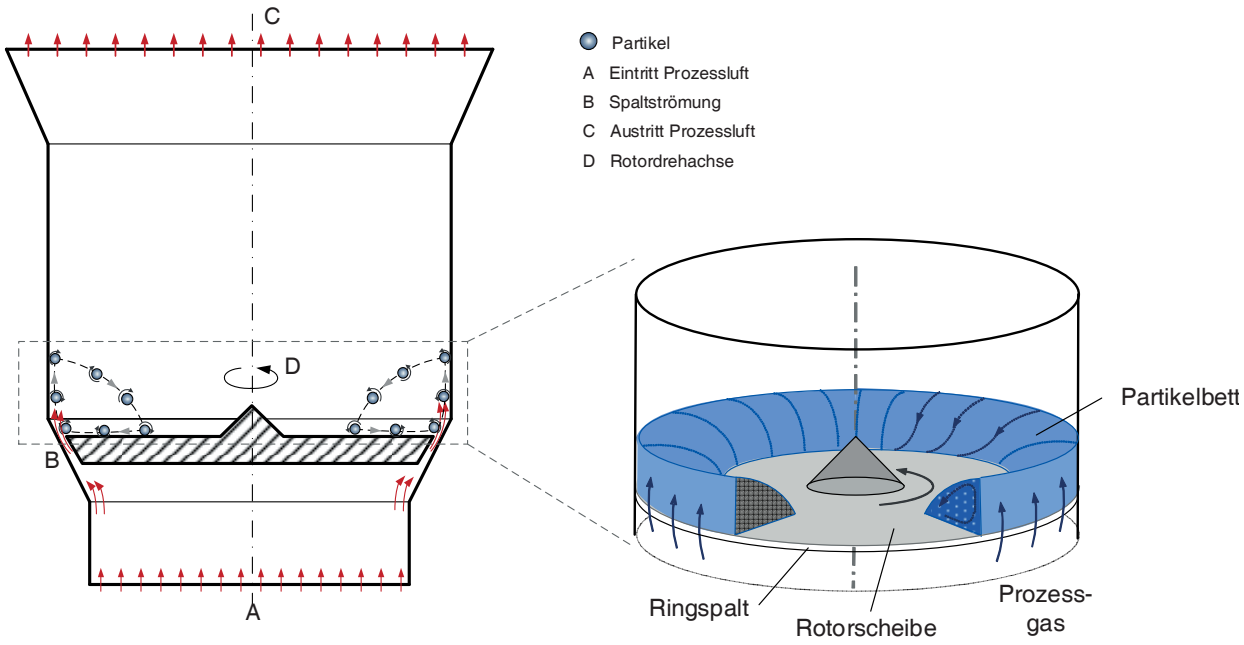

Abbildung 1-6: Schematische Darstellung des Rotorgranulators Rotor 300 von Glatt.

Neben den Anlagenparametern, sind Prozessparameter ebenso wichtige Größen bei der stabilen Prozessführung. So wird die Spaltgasgeschwindigkeit einerseits über die Variation der Spaltbreite oder über dem Gasvolumenstrom gesteuert. Dazu stellt die Bettfeuchte ebenso einen wichtigen Faktor dar, wobei eine hohe Bettfeuchte das Partikelwachstum einerseits fördert, jedoch eine Überfeuchtung zu Verklumpungen und geringerer Partikelmobilität führt (Iveson et al., 2001). Bei geringen Sprühraten, verringert sich die Plastizität sowie Festigkeit der Pellets signifikant und führt in der Formulierungsphase zu einer unregelmäßigen Pelletform (Paterakis et al., 2002). Die optimale Gutfeuchte kann über die Sprührate, dem Volumenstrom oder der Eintrittstemperatur der Prozessluft eingestellt werden (Gajdos, 1983).

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Zusammenfassung der unterschiedlichen Prozessarten

Um die zuvor genannten Verfahren zu realisieren, werden an den Rotorprozess folgende Anforderungen gestellt.

- Gute Mischungseigenschaften hinsichtlich der finalen Zusammensetzung der einzelnen Granulate bzw. Pellets
- Optimale Trocknungseigenschaften: Erforderlich damit die Flüssigkeitsbrücken trocknen und sich möglichst schnell Feststoffbrücken ausbilden. Daraus folgt ein hoher Feststoffdurchsatz und somit eine schnelle Produktion von Granulaten.
- Optimale Feuchteeinbringung und Vermeidung von lokaler Überfeuchtung, da diese sich negativ bezüglich der Durchmischung und zu möglichen Anlagerungen an den Prozesswänden führen.
- Hohe Scherkräfte auf der Rotorscheibe: Gewährleistung einer sphärischen Form sowie kompakte Struktur der Granulate.

1.3 Messtechnik zur Erfassung von Gas-Feststoff-Strömungen

Für verschiedene Anwendungsbereiche wie beispielsweise zur Apparateauslegung, Maßstabsübertragung oder Prozessentwicklung von Wirbelschichten oder Mischern, ist die Kenntnis der Einflüsse der Prozessparameter auf die beteiligten Phasen (Gas, Feststoff) unerlässlich. So ist die Kenntnis der Trajektorien, Geschwindigkeit, Beschleunigung oder Rotation der einzelnen Partikel in einer Mehrphasenströmung für das Verständnis des Gesamtprozesses von wesentlicher Bedeutung. Zur Beantwortung dieser Fragenstellungen sind nach dem heutigen Stand der Technik unterschiedlichste Messmethoden verfügbar. Diese Techniken zur Beschreibung von bewegten Gas-Feststoff-Phasen lassen sich in zwei Hauptkategorien einteilen: (1) Die Betrachtung ganzer Partikelkollektive in einem bestimmten Abschnitt des Apparats; (2) Die Verfolgung des Bewegungsverlaufes einzelner bzw. mehrere Partikel (Tracer) über einen bestimmten Zeitraum innerhalb der gesamten Prozessgrenzen. Abhängig von den betrachteten Parametern existieren Messsysteme, die unterschiedliche Eignungen für die Erfassung der benötigten Daten besitzen.

Tabelle 1-1 gibt eine Übersicht über bekannte Messtechniken, welche in den folgenden Abschnitten näher beschrieben werden.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Tabelle 1-1: Übersicht der Messverfahren zur Erfassung von Partikelströmungen (adaptiert Mohs et al., 2009).

Messverfahren	Prinzip	Auflösung ‡	Vor- und Nachteile
Nicht-bildgebende Messmethoden			
Faseroptische Messsonden	Aussenden und Empfang von Licht	niedrig	+ günstig – invasiv
Laser-Doppler-Anemometer (LDA)	Effekt der Doppler-Verschiebung		+ Geschwindigkeit /Konzentration – komplizierter Aufbau
Optische Messmethoden			
Particle-Image-Velocimetry (PIV)	Hochgeschwindigkeits-aufnahmen	hoch	+ Auflösung – 2D
Interfacial- Image-Velocimetry (IPIV)	Hochgeschwindigkeits-aufnahmen	hoch	+ gekrümmte Wand – geringe Partikelkonzentration
Laser-Fläche	Bildaufnahme von Projektionsflächen		+ alle Geometrien – transparente Prozesskammer
Tomographische Messmethoden			
Computerassistierte Tomographie (CT)	Absorption von γ-Strahlung	hoch	+ hohe Auflösung – Kosten
Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)	Kernspinresonanz	hoch	+ hohe Auflösung – Kosten
Electrical-Capacitance-Tomography (ECT)	Messung der dielektrischen Primitivität	mittel	+ Kosten – geringe Auflösung
Electrical-Capacitance-Volume-Tomography (ECVT)	Überlagerung von ECT	mittel	+ komplexe Geometrien – geringe Auflösung
Messverfahren zur Einzelpartikelverfolgung			
Particle- Image-Velocimetry (PIV)	Hochgeschwindigkeits-aufnahmen	hoch	+ Einzelpartikel – 2D
Possitron-Emission-Particle-Tracking (PEPT)	Partikeltracer: Radioisotop	mittel	+ mehrere Tracer – γ Strahlung
Fluoreszenz / Phosphoreszenz	Partikeltracer: Fluor-/Phosphoreszenz	niedrig	+ Kosten – transparente Kammer
Microwave Heating – Infrared Thermal Imaging (MH-ITI)	Partikeltracer: differente Wärmekapazität	mittel	+ einfach – 2D
Magnetic-Particle-Tracking (MPT)	Partikeltracer: Magnet	mittel	+ Tracer-Rotation messbar – Tracergröße

‡ *hoch: <1 mm, mittel: 1-5 mm, niedrig: >> 5 mm*

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.