



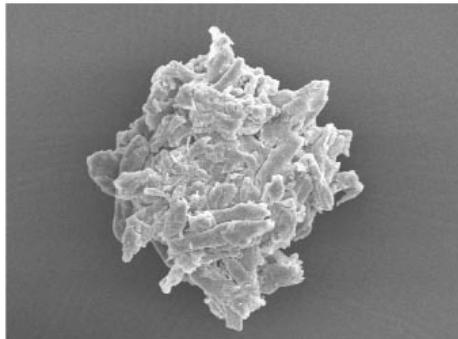
Michael Herting (Autor)  
**Einfluss der Partikelgröße auf die  
Walzenkompaktierung und Tablettierung**


Michael Gerrit Herting

---

**EINFLUSS DER PARTIKELGRÖßE  
AUF DIE WALZENKOMPAKTIERUNG  
UND TABLETTIERUNG**

---



 Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1778>

Copyright:  
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany  
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Tabletten

Ein Großteil der auf dem Arzneimittelmarkt vertretenen Produkte stammt aus dem Bereich der festen Arzneiformen (Friedrich, 2001). Die am häufigsten verwendete Arzneiform ist die Tablette. Tabletten sind im Vergleich zu anderen Arzneiformen einfach und in großen Stückzahlen herzustellen, ermöglichen eine gute Stabilität enthaltener Arzneistoffe und weisen eine hohe Akzeptanz beim Patienten auf.

Tabletten werden aus einem Haufwerk mit Hilfe maschinellen Druckes durch Pressen zu starren Komprimaten geformt. Durch Wahl der Ausgangsstoffe oder durch Befilmungen der Tablette kann das Einsatzgebiet vielfältig variiert werden.

## 1.2 Herstellung von Tabletten

### 1.2.1 Übersicht

Für die Herstellung einer Tablette sind verschiedene Teilprozesse erforderlich. Eine schematische Übersicht der Herstellung ist in Abbildung 1.1 gegeben.

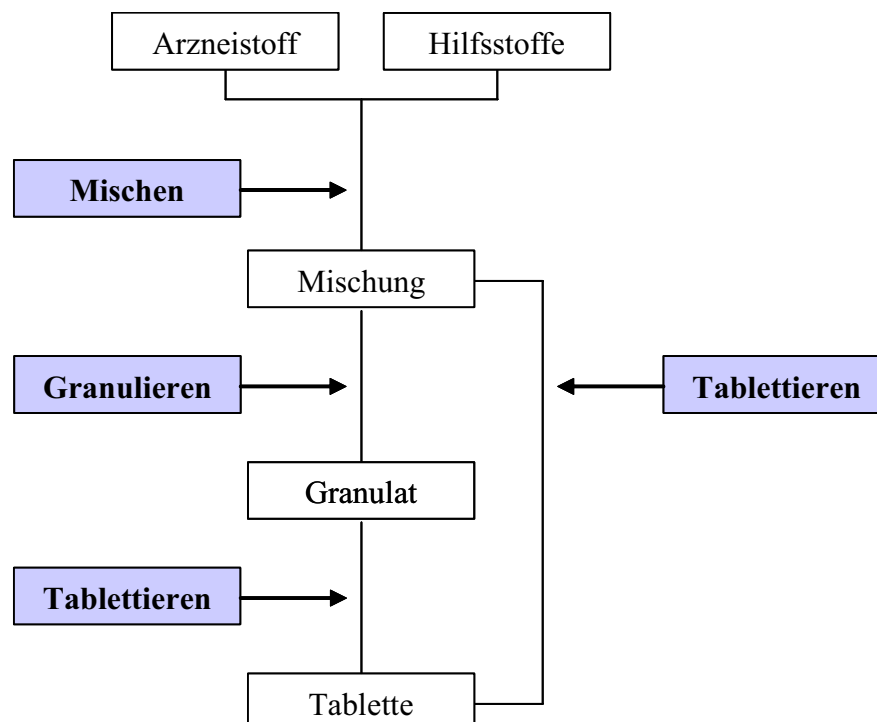


Abbildung 1.1 Überblick über den Prozess der Tablettenherstellung

### 1.2.2 Granulation

Bei Granulaten handelt es sich um Agglomerate aus Primärpartikeln. Eine mögliche Einteilung der Granulation kann in zwei Gruppen erfolgen: Man unterscheidet zwischen Feucht- und Trockengranulation. Im Falle der Feuchtgranulation wird für die Agglomeration eine Flüssigkeit, häufig Wasser, verwendet. Bei der Trockengranulation werden Agglomerate durch mechanischen Druck erzeugt.

Das entstehende Granulat kann, in Sachets oder Kapseln abgefüllt, die eigentliche Darreichungsform darstellen oder dient als Ausgangsmaterial für einen sich anschließenden weiteren Prozessschritt wie z.B. der Tablettierung.

Die Granulation wird im Allgemeinen nach dem Mischen der einzelnen Bestandteile durchgeführt. Eine Granulation ist erforderlich, wenn die Eigenschaften der Pulvermischungen nicht den Anforderungen einer Weiterverarbeitung genügen. Vor allem die Verbesserung der Fließfähigkeit ist ein wichtiger Grund für die Granulation. Durch die Granulation wird die Fließfähigkeit im Vergleich zum Ausgangsmaterial verbessert (von Eggelkraut-Gottanka *et al.*, 2002). Nur ausreichend gut fließende Mischungen gewährleisten eine gleichmäßige Befüllung der Kapseln oder der Matrize bei der Tablettierung und somit die gewünschte Dosiergenauigkeit (Gabaude *et al.*, 2001). Ein weiterer Grund für eine Granulation kann die Erhöhung der Schüttdichte sein (Parrott, 1981; Bultmann, 2002). Vor allem bei Pulvern mit geringer Schüttdichte stellt die gleichmäßige Befüllung der Matrize ein Problem dar. Die Folge sind ungleichmäßig dosierte Tabletten. Bei Ausgangsstoffen, die sich in ihren Schüttdichten oder der Partikelgrößenverteilung stark unterscheiden, kann es zu Entmischungsvorgängen kommen (Miller, 1997). Die Mischung liegt für den weiteren Prozess nicht mehr homogen verteilt vor. Der Prozess der Granulation führt zu Agglomeraten, die im Idealfall bei der Weiterverarbeitung homogen zusammengesetzt sind und sich nicht entmischen. Die erhöhte Packungsdichte der Granulate kompensiert den Dichteunterschied der einzelnen Ausgangsstoffe. Durch die Agglomeratbildung wird zugleich der Staubanteil reduziert (Rumpf, 1958). Dies spielt vor allem bei potenten Arzneistoffen eine große Rolle, deren Staubbildung den Menschen und die Umwelt gefährdet.

### 1.2.3 Tablettierung

1843 wurde die erste von Hand zu bedienende Tablettenpresse in England von Brockedon entwickelt (Brockedon, 1843). Durch die Automatisierung des Prozesses ist es heute möglich große Tablettenmengen schnell und kosteneffizient herzustellen. Die am häufigsten in der pharmazeutischen Industrie verwendeten Tablettenpressen sind vom Typ Rundläufer und Exzenter-Tablettenpresse. Neben diesen beiden Typen gibt es aber auch weitere Pressen für besondere Einsatzgebiete. Moderne Rundläuferpressen erzielen einen Ausstoß von bis zu einer Million Tabletten pro Stunde.

Vor allem diese schnell laufenden Rundläuferpressen stellen hohe Anforderungen an die Eigenschaften des zu tablettierenden Gutes. Hier ist eine Granulation der Materialien in den meisten

Fällen notwendig. Die Bedeutung einer Direkttablettierung rückt heute für neue Arzneistoffe immer weiter in den Hintergrund, da schon beispielsweise geringe Veränderungen der Eigenschaften innerhalb der unterschiedlichen Chargen zu Problemen im Prozess führen können (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002).

## **1.3 Kontinuierliche Granulation**

### **1.3.1 Einleitung**

Die kontinuierliche Produktion von Granulaten ist in der Lebensmittel- oder Chemieindustrie schon seit langem ein etabliertes Verfahren. Sie erlaubt eine kosteneffiziente und gut zu steuernde Produktion, die zusätzlich gut zu automatisieren ist (Gereg und Cappola, 2002). In der pharmazeutischen Industrie wurden kontinuierliche Verfahren lange Zeit abgelehnt, da die Chargengrößen für einen kontinuierlichen Betrieb als zu gering erachtet wurden, und der Wechsel zwischen der Produktion verschiedener Produkte mit demselben Gerät schwierig war (Vervaeet und Remon, 2005). Stattdessen wurden „batch to batch“ Prozesse bevorzugt. In den letzten Jahren haben jedoch kontinuierliche Verfahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Sie profitieren hierbei von den Fortschritten in der „Process Analytical Technology“ (PAT). Bei kontinuierlichen Prozessen muss die Qualitätsprüfung des Produktes während der laufenden Produktion durchgeführt werden. Die Freigabe einer einzelnen Charge nach abgeschlossener Produktion, wie bei „batch to batch“ Prozessen üblich, ist aufgrund des hohen Produkteinsatzes bei langen Prozesszeiten zu risikoreich. Zur kontinuierlichen Granulation können verschiedene Verfahren eingesetzt werden. Einen Überblick findet sich in dem Übersichtsartikel zu kontinuierlichen Granulationsmethoden von Vervaeet und Remon, 2005.

### **1.3.2 Wirbelschicht**

Bei der Granulation in der Wirbelschicht handelt es sich um eine aufbauende Granulation in einer langgestreckten Kammer. Nach Aufgabe der trockenen Ausgangsstoffe in die Wirbelschicht wird eine Agglomeration der Ausgangsstoffe durch die Eindüsung einer Flüssigkeit erreicht. Während des Weitertransportes durch die Kammer trocknen die Agglomerate. In der letzten Sektion kühlen die Granulate ab. Der Transport erfolgt durch mechanische Rüttelung entlang der Kammer oder durch spezielle Luftführung in der Kammer. Beim Einsatz dieses Verfahrens in der pharmazeutischen Industrie ist der hohe Materialdurchsatz ein Nachteil, da es wenige Produkte gibt, die solche Granulatmengen erfordern.

### 1.3.3 Sprühtrockner

Obwohl schon die einfache Sprühtrocknung als kontinuierlicher Prozess ausgelegt werden kann, ist das entstehende Produkt in den seltensten Fällen als Granulat geeignet. Häufig sind aufgrund der Partikelgröße die Fließeigenschaften nicht ausreichend für eine Weiterverarbeitung. Abhilfe schafft die Kombination aus Sprühtrocknung und Wirbelschichtagglomeration. Die Temperatur während der Sprühtrocknung ist in diesem Falle so gering, dass das Produkt noch Restfeuchte besitzt. Diese feuchten Partikel können anschließend in der Wirbelschicht mit anderen Partikeln Agglomerate bilden.

### 1.3.4 Extruder

Für die Granulation werden unter anderem Ein- oder Zweischneckenextruder eingesetzt, die zur Feuchtgranulation oder Schmelzgranulation verwendet werden können. Im letzten Fall ist eine Trocknung der Granulate nicht notwendig.

Im Anschluss an die Pulverdosierung werden die Substanzen gleichzeitig durch die Schnecken gemischt, befeuchtet, agglomeriert und transportiert. Durch den modularen Aufbau der Schnecken können Produkteigenschaften, wie Porosität oder Granulatgröße variiert werden. Bei Verwendung des Extruders ohne Düsenplatte können ohne weitere Zerkleinerung Granulate der benötigten Größe erhalten werden. Hinsichtlich des Ausstoßes ist der Extruder variabel. So können auf demselben Gerät sowohl Versuche im Labormaßstab als auch Versuche im Produktionsmaßstab gefahren werden. Eine weitere Möglichkeit des „Scale up“ besteht darin, die Prozesszeit zu verlängern, da keine Änderungen am Produkt zu erwarten sind (Keleb *et al.*, 2004). Ein Nachteil ist, dass im Extruder selber keine Trocknung der Granulate erfolgt. Für die Trocknung wird ein externer kontinuierlicher Trockner benötigt.

### 1.3.5 „High Instant“ Granulator

Im Falle der „High Instant“ Granulation wird das Pulver durch schnelle Bewegung mit der Granulierflüssigkeit vermischt und so agglomeriert. Die Bewegung des Gutes und die Agglomeration werden hierbei durch Einsatz einer Turbine oder von Schaufeln erzielt. Der Vorteil dieser Granulationsmethode ist die sehr kurze Aufenthaltszeit (im Sekundenbereich) der Pulvermischung in dem Gerät (Lindberg, 1988). Während des laufenden Prozesses befindet sich nur wenig Material im Granulator. Der Verlust an Material, das nach Prozessende in dem Gerät verbleibt, fällt so im Vergleich zu anderen Methoden sehr gering aus. Aus diesem Grund eignet sich das Verfahren auch für kleinere Produktansätze. Ein Nachteil ist, dass das feuchte Granulat im Anschluss extern getrocknet werden muss.

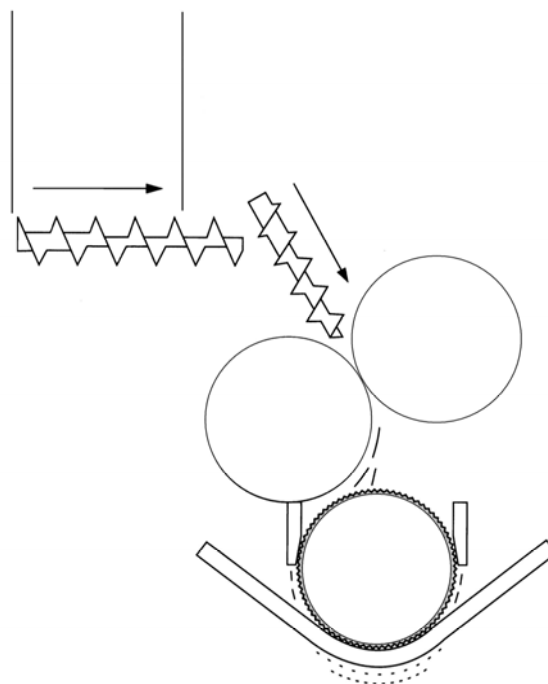
### 1.3.6 Walzenkompaktierung / Trockengranulation

#### 1.3.6.1 Allgemein

Bei der Walzenkompaktierung wird das zu granulierende Material mit Hilfe der Schwerkraft oder durch die Verwendung von Schnecken zwischen zwei gegeneinander laufenden Presswalzen transportiert. Die Reibung zwischen den Materialien und der Walzenoberfläche ist die treibende Kraft für den Transport in den Spalt. Im Spalt wird das Pulver zum Presskörper kompaktiert. Die Oberfläche der Walzen entscheidet, wie der Presskörper geformt ist. Die Verwendung von Profilwalzen führt zu Briketts, während man bei der Verwendung von kordierten oder glatten Walzenoberflächen Schülpen erhält. Der resultierende Presskörper wird dann im eigentlichen Schritt der Trockengranulation mit einem Granulator durch ein Sieb granuliert. Die Trockengranulation stellt somit ein abbauendes Granulierverfahren dar.

#### 1.3.6.2 Walzenkompaktor

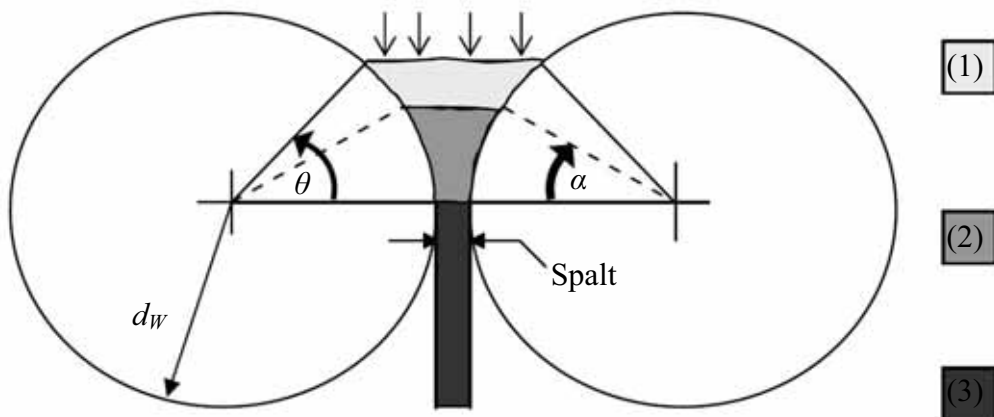
In Abbildung 1.2 ist der schematische Aufbau des in dieser Arbeit verwendeten Walzenkompaktors wiedergegeben. Das Material wird aus dem mit einem Auflockerer ausgestatteteten Dosiertrichter über die Dosier- und die Stopfschnecke zu den Walzen transportiert. Vor allem durch die Stopfschnecke wird eine Vorverdichtung und Entlüftung des Pulvers erzielt. Das Ausmaß der Vorverdichtung kann über das Verhältnis der Umdrehungszahlen von Stopf- zu Dosierschnecke gesteuert werden. Zusätzlich kann ein Vakuum angelegt werden, um im Pulver eingeschlossene Luft zu entfernen (Shlieout *et al.*, 2000). Dies führt zu einem gleichmäßigeren Transport in den Spalt.



**Abbildung 1.2** Schematischer Aufbau eines Walzenkompaktors (nach Shlieout *et al.*, 2000)

Obwohl das Verfahren – Pulver zwischen Walzen zu verdichten – bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts bekannt gewesen ist, war wenig Wissen über grundlegende Vorgänge im Spalt vorhanden (Kleinebudde, 2004). Es ist der Verdienst von Johanson, dass ein Jahrhundert später der Prozess wissenschaftlich untersucht wurde. Er beschreibt in seiner Arbeit den Einfluss der Walzengeometrie und Oberfläche auf das Einzugsverhalten des zu kompaktierenden Materials (Johanson, 1965). Er wendete das Fließmodell von Jenike für Pulver auf den Prozess der Walzenkompaktierung an.

In Abbildung 1.3 sind die Vorgänge im Spalt während der Walzenkompaktierung schematisch zusammenfasst. Der Raum zwischen den Walzen lässt sich in drei Zonen einteilen. In der Gleitzzone (oder auch Einzugsbereich) (1) findet eine geringe Vorverdichtung der Partikel statt. Es handelt sich hierbei hauptsächlich um Verschiebungen und Umlagerungen der einzelnen Partikel in der Mischung. Die rotierenden Walzen gleiten unter dem Material weg – das Material bewegt sich langsamer als die Umfangsgeschwindigkeit der Walzen. In dieser Zone findet eine Fließbewegung wie von Jenike beschrieben statt (Sommer und Hauser, 2003). Die zweite Zone ist die Verdichtungszone (2). In dieser Zone bewegen sich die Materialpartikel mit der Umfangsgeschwindigkeit der Walzen. Die Hauptverdichtung findet abhängig vom verwendeten Material durch plastische Verformung oder durch Bruch der Partikel statt. Der Übergang der Gleitzzone zu der Verdichtungszone wird durch den Einzugswinkel  $\alpha$  beschrieben. Die dritte Zone ist der Austrag des kompaktierten Materials (Guigon und Simon, 2003).



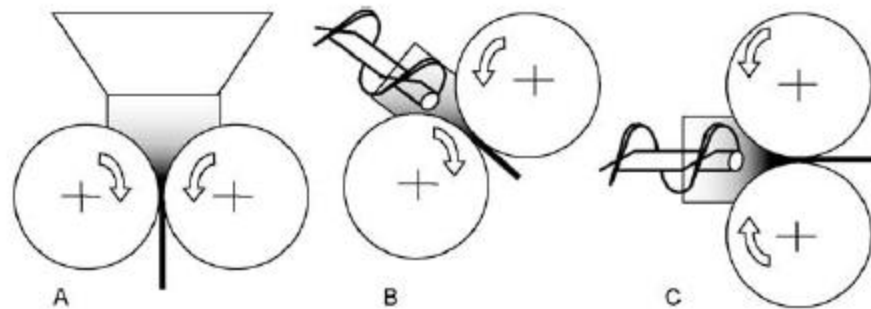
**Abbildung 1.3** Verdichtungszone bei der Kompaktierung

(1) Gleitzzone; (2) Verdichtungszone; (3) Austrag;  $\alpha$  Einzugswinkel,  $\theta$  Eingangswinkel

(Zeichnung in Anlehnung an Bindhumadhavan *et al.*, 2005))

Moderne Walzenkompaktoren sind für den Betrieb mit variablem Spalt ausgelegt. Dazu ist eine Walze unbeweglich und die andere Walze beweglich gelagert. Die Anordnung der Walzen kann hierbei variieren. In Abbildung 1.4 sind die auf dem Markt erhältlichen Walzenanordnungen abgebildet. Bei einer horizontalen Anordnung der Walzen (A) besteht die Gefahr, dass vermehrt nicht kompaktiertes Material durch den Spalt gelangt. Dies führt zu einer Erhöhung des

Feinanteiles. Bei einer vertikalen Anordnung der Walzen (C) kann Pulver länger in der Gleitzzone verbleiben (Shlieout *et al.*, 2000). Dies ist der Fall, wenn die Reibung zwischen dem zu kompaktierenden Material und der Walzenoberfläche geringer ist als die Schwerkraft der Partikel. Es besteht die Möglichkeit eines Temperaturanstieges im Gut. Die geneigte Anordnung der beiden Walzen (B) ist zwischen den beiden Extremstellungen einzuordnen.



**Abbildung 1.4** Anordnung der Kompaktierwalzen (Zeichnung aus Guigon und Simon, 2003)

Die Einführung eines variablen Spaltes während der Kompaktierung durch eine beweglich gelagerte Presswalze ermöglicht die Kompaktierung mit dynamischer Anpresskraft. Bei Schwankungen in der Materialzuführung werden durch den sich öffnenden oder sich schließenden Spalt Kompaktierkraftänderungen ausgeglichen. Der variable Spalt ermöglicht eine reproduzierbare Herstellung von Schülpen. Die Vorteile des variablen Spaltes auf den Prozess der Walzenkompaktion sind von Pietsch untersucht worden (Pietsch, 1970). Er weist in seiner Arbeit auch auf die Bedeutung der Zuführung der Materialien in den Spalt hin. Eine gleichmäßige Zuführung besitzt einen positiven Effekt auf die Qualität der Schülpen. Dieses Ergebnis wird von Simon und Guigon bei der Walzenkompaktierung von Lactose bestätigt (Simon und Guigon, 2000). Die Umdrehungsgeschwindigkeit der Schnecken besitzt einen großen Einfluss auf die Dicke der Schülpen (Shlieout *et al.*, 2002b). Durch eine ständige Messung des Spaltabstandes kann ein Abgleich zwischen Ist- und Sollwert vorgenommen werden. Die Umdrehungszahl der Förderschnecken ist in einem Regelkreis mit dem Spaltabgleich verbunden. Bei sich öffnendem Spalt wird folglich weniger Material durch die Stopfschnecke in den Spalt transportiert. In der Folge schließt sich der Spalt wieder. Mit dieser automatischen Steuerung sind Schülpen mit einer vom Benutzer definierten Höhe und Porosität herstellbar.

Die beiden Walzen müssen an den Seiten abgedichtet werden, um zu gewährleisten, dass kein zu kompaktierendes Material seitlich an den Walzen vorbeiläuft und so nicht verdichtet wird. Man unterscheidet hier die Herz- von der Kragenabdichtung. Bei der Herzabdichtung erfolgt die seitliche Abdichtung mit Hilfe von Keramikplatten, die beide Walzenflanken seitlich umfassen. Bei der Kragenabdichtung wird auf der stationären Presswalze auf beiden Seiten ein Kragen aus Stahl befestigt (Shlieout *et al.*, 2000). Die zweite Walze greift in diesen Zwischenraum. Untersuchungen zu den Eigenschaften der Schülpen ergaben Unterschiede hinsichtlich der Porositätsverteilung entlang der Schülpenbreite (Wöll, 2003). Die Schülpen – aus der Kompaktierung mit der



Herzabdichtung – zeigen in der Mitte der Schülpe eine geringere Porosität als am Rand. Zusätzlich ist der Schülpenrand häufig sehr weich und wenig formbeständig (Pietsch, 1970). Dies führt in der Folge zu einer Erhöhung des Feinanteils. Die Porositätsverteilung entlang der Schülpenbreite ist bei Verwendung einer Kragenabdichtung sehr viel gleichmäßiger. Hier sinkt die Porosität nur zu den Rändern ab, da durch die Reibung an den Kragenseiten mehr Pulver im Randbereich der Schülpe vorliegt (Funakoshi *et al.*, 1977). Durch die elastische Rückdehnung sitzt die Schülpe fest zwischen den beiden Kragen. Ein Abstreifer bricht sie aus den Kragen heraus. Die entstandenen Schülpen werden mit Hilfe eines Granulators zum eigentlichen Granulat zerkleinert.

Die Verwendung der Kragenabdichtung erlaubt eine Porositätsbestimmung während des laufenden Prozesses. Dies ist eine Voraussetzung, um auf eine bestimmte Porosität zu kompaktieren und nicht wie bisher in der Literatur beschrieben auf eine bestimmte Kompaktierkraft. Die Angabe der Spalt-Porosität erlaubt es, die mit verschiedenen Walzenkompaktoren hergestellten Schülpen zu vergleichen.

### 1.3.6.3 Berechnung der Spalt-Porosität

Der Berechnung der Spalt-Porosität liegt die Tatsache zugrunde, dass die Spaltbreite  $s$  zu jeder Zeit gemessen und gespeichert wird. Das Volumen der Schülpe über die Prozesszeit  $V_S$  ist damit nach Gl. 1.1 aus dem Durchmesser der Walzen  $d_W$ , der Walzenbreite  $b_W$ , der Umdrehungsgeschwindigkeit der Walzen  $v_W$  und der Prozesszeit  $t_P$  zu berechnen:

$$V_S = \pi \cdot d_W \cdot b_W \cdot v_W \cdot s \cdot t_P \quad \text{Gl. 1.1}$$

Bei bekannter Partikeldichte der verwendeten Pulvermischung  $\rho_M$  und der Masse des in  $t_P$  entnommenen Granulates  $m_{Gran}$  kann mit Gl. 1.2 die Spalt-Porosität  $\varepsilon_s$  während des Prozesses berechnet werden:

$$\varepsilon_s = \left( 1 - \frac{\frac{m_{Gran}}{V_S}}{\rho_M} \right) \cdot 100 \quad \text{Gl. 1.2}$$

#### 1.3.6.4 Vorteile und Nachteile des Verfahrens

Die allgemeinen Vor- und Nachteile einer Granulation werden ausführlich in der Literatur beschrieben (Bauer *et al.*, 2002).

Ein großer Vorteil der Trockengranulation mit Hilfe der Walzenkompaktierung ist, dass für die Agglomeration keine Flüssigkeit verwendet werden muss. Damit eignet sich der Prozess auch für hydrolyseempfindliche Arzneistoffe. Da keine Feuchte bei der Granulation eingebracht wird, entfällt der sonst notwendige Schritt der Trocknung, wodurch das Verfahren energiesparend und somit kosteneffizient ist.

Der Prozess ist über eine kontinuierliche Porositätsbestimmung der Schülpe im Spalt während der Produktion automatisierbar. Die Speicherung der verschiedenen Prozessparameter genügt, um den Prozess ausreichend zu dokumentieren.

Der Walzenkompaktor erlaubt die Produktion von großen Mengen Granulat in kurzer Zeit. Selbst mit Laborgeräten wie dem Mini Pactor der Firma Gerteis lassen sich Durchsätze von bis zu 100kg/h realisieren. Zusätzlich besteht bei der Walzenkompaktierung analog zur Granulation mit Hilfe eines Extruders eine sehr einfache Methode für den „Scale up“. Durch Verlängerung der Prozesszeit erhält man auch hier größere Mengen von Granulat. In der Literatur werden keine Veränderungen des Granulates über die Zeit beschrieben. Eine weitere Möglichkeit einen größeren Durchsatz zu erzielen ist, die Walzenbreite unter Beibehaltung des Walzendurchmessers zu vergrößern. So kann als Beispiel durch den Wechsel einer Walze mit einer Breite von 2,5cm auf eine mit einer Breite von 10cm die erhaltene Granulatmasse pro Zeit um den Faktor 4 erhöht werden, ohne Probleme beim Pulvereinzug oder gravierende Veränderungen im Kompaktierprozess erwarten zu müssen.

Die Trockengranulation im Allgemeinen besitzt jedoch auch Nachteile. Ein großes Problem ist, dass anders als bei der Feuchtgranulation die Festigkeit nur über die Kompaktibilität der Materialien bestimmt wird. Bei der Feuchtgranulation spielen Kapillarkräfte während der Granulation eine wichtige Rolle, und Feststoffbrücken aus gelöstem Material tragen in einem großen Umfang zur Festigkeit der Granulate bei. Folglich müssen bei der Trockengranulation relativ hohe mechanische Kräfte aufgewendet werden, um eine ausreichende Partikelvergrößerung in Verbindung mit ausreichender Festigkeit der Granulate zu erzielen. Da keine Flüssigkeit während der Granulation vorhanden ist, entsteht während der Kompaktierung und Trockengranulation eine große Menge an Feinanteil durch nicht agglomeriertes Material oder Bruchvorgänge. Obwohl die Möglichkeit der Rückführung in den Kompaktierprozess und eine erneute Wiederverpressung dieser feinen Partikel besteht, wird diese Möglichkeit selten angewendet. Ein Grund hierfür ist, dass sich die Zusammensetzung des Feinanteiles von der Zusammensetzung der Gesamtrezeptur unterscheiden kann. Eine erneute Zufuhr des Feinanteiles kann somit zu Änderungen in der Dosierung führen (Sheskey *et al.*, 1994). Ferner spricht gegen eine erneute Kompaktierung, dass das Material ein weiteres Mal mechanischer Belastung ausgesetzt wird. Die Auswirkungen auf die Produkteigenschaften des Granulates nach mehrfacher Kompaktierung sind nur für wenige