

BOHLE



ACHEMA 2012

BRC 100

DER NEUE TROCKENGRANULIERER



Dr. Dejan Djuric, Wissenschaftlicher Leiter

BRC 100 – der neue Trockengranulierer

Dr. Dejan Djuric

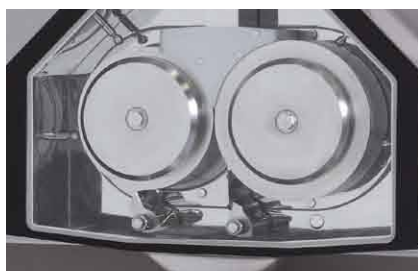
Einleitung

Die kontinuierliche Trockengranulation ist mittlerweile seit Jahrzehnten ein etabliertes Verfahren in der pharmazeutischen Industrie und wird nicht nur für feuchte- oder temperaturempfindliche Produkte eingesetzt. Im Vergleich mit klassischen Feuchtgranulationsverfahren werden hier keine energieintensiven Trocknungsprozesse benötigt; dies erspart hohe Investitionen in Anlagen und Produktionsräume und führt zu niedrigeren Kosten pro Charge.

Der ohnehin schnelle Kompaktierprozess ist auch mit hohen Materialdurchsätzen umsetzbar, so dass mit einer Anlage unterschiedlichste Produkte und Chargengrößen produziert werden können [1]. Dies ermöglicht eine drastische Verringerung der Produktionskosten für feste Arzneiformen, da sich der Großteil der bestehenden Feuchtgranulatrezepturen auch auf einem Trockengranulierer produzieren lässt. Auf dem Markt befinden sich mehrere Varianten an Trockengranulierern. Sie lassen sich unter anderem anhand der Walzenanordnung unterscheiden. Dabei findet man horizontal, vertikal und geneigt angeordnete Walzen.

Die Presswalzen unterscheiden sich je nach Hersteller in Breite, Durchmesser und Oberflächenbeschaffenheit. Darüber hinaus kann man zwischen einem festen Spalt und einem variablen Spalt während des Prozesses wählen. Hier sind Trockengranulierer mit variablem Spalt die erste Wahl, da nur sie eine gleichbleibende Granulatporosität bei

konstanter Presskraft gewährleisten können. Als Granulations- oder Zerkleinerungseinheit findet man auf dem Markt verschiedene Versionen, die einstufig oder auch mehrstufig betrieben werden und in den Trockengranulierern nachgeschaltet bzw. integriert



sind [2, 3]. Vor diesem Hintergrund wurde ein neuartiger Trockengranulierer von L.B. Böhle entwickelt, der mittels eines elektromechanischen Antriebs und massiven Walzenantrieben innerhalb kürzester Zeit beim Anfahren konstante Kompaktierbedingun-

gen schafft und während des Prozesses stets einen planparallelen Spalt erzeugt. Die PID-geregelte Pulverzufuhr begrenzt dabei die Spaltschwankungen auf ein Minimum und ermöglicht gleichbleibende Granulatporositäten. Das integrierte konische Schnellsieb (BTS 200, Böhle, Deutschland) granuliert die Schülpen schonend auch bei hohen Durchsätzen und kann aufgrund unterschiedlicher Siebeinsätze variabel gestaltet werden. Ziel dieser Fallstudie ist es die prinzipielle Eignung und Prüfung der Funktionalität dieses neuartigen Granuliersystems aufzuzeigen und zu belegen.

Material & Methoden

Zur Granulation wurde Laktose (Granulac 200, Meggle, Deutschland) mit mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 101, FMC, USA) im Verhältnis 1:1 verwendet. Als Schmiermit-

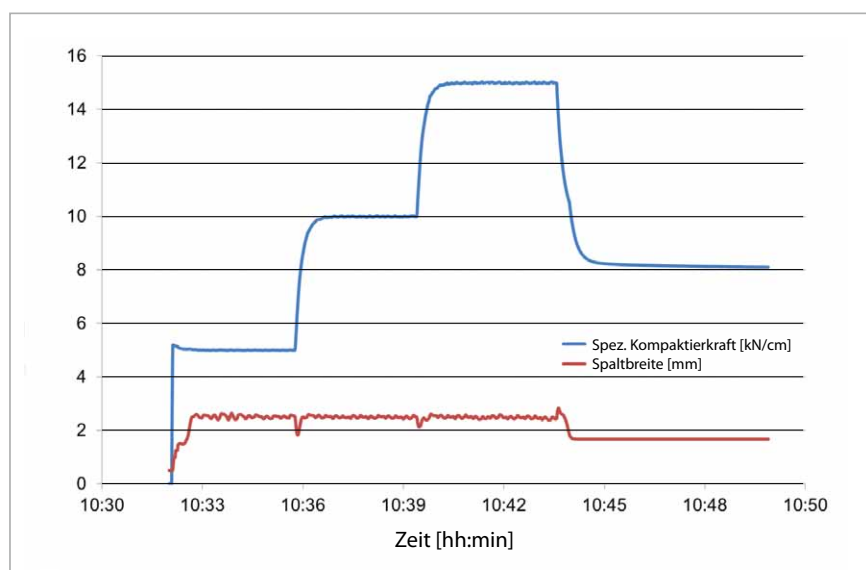


Abbildung 1: Verlauf der Spaltbreite bei steigender Kompaktierkraft

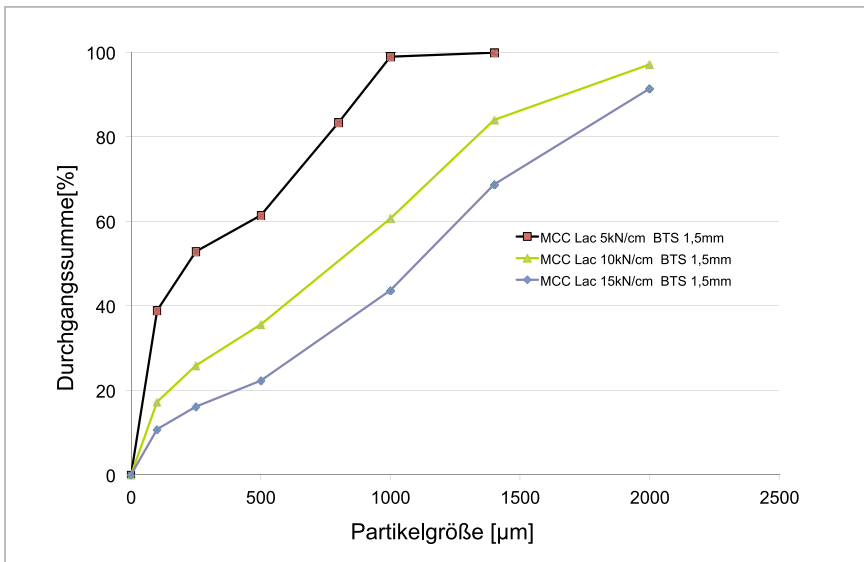


Abbildung 2: Einfluss der Kompaktierkraft auf die Granulatkorngößenverteilung

tel wurde 0,5 % Magnesiumstearat (Magnesiumstearat Pharma VEG, Baerlocher, Deutschland) zugesetzt. Die Hilfsstoffe wurden in einem Freifallmischer (PM 600, Bohle, Deutschland) vorgemischt. Die homogene Pulvermischung wurde auf einem Trockengranulierer kompaktiert (BRC 100, Bohle, Deutschland), wobei verschiedene Kompaktier- und Granulierbedingungen gewählt wurden, um die unterschiedlichen Einflussparameter zu untersuchen. Zum Einsatz kamen eine glatte Kragenwalze (Master) und eine geriffelte Slavewalze. Proben wurden erst nach Erreichen konstanter Kompaktierbedingungen aufgefangen. Die resultierenden Granulate wurden nach manueller Probenentteilung mittels mechanischer Rüttelsiebung (Haver EML 200 digital, Haver&Boecker, Deutschland) analysiert (n=2).

Kompaktierkraft

Der Einfluss der Kompaktierkraft auf die resultierende Granulatkorngöße wurde bei 2 U/Min für die Walzen, 300 U/Min für das 1,5 mm Raspelsieb und einer Spaltbreite von 2,5 mm ermittelt. Der Prozess wurde mit aktiver Spaltregelung angefahren und erreichte innerhalb von 40 Sekunden konstante Kompaktierbedingungen. Dies konnte anhand konstanter Werte für die spezifische Kompaktierkraft und die Spaltbreite festgestellt werden (Abbildung 1). Die schnelle Regelung minimiert den Materialverlust

insbesondere während des Anfahrprozesses. Eine höhere Kompaktierkraft wurde im Prozessverlauf innerhalb weniger Sekunden präzise erreicht. Die Schwankungen der Spaltbreite waren minimal und blieben stets unterhalb von $\pm 0,1$ mm. Die spezifische Kompaktierkraft konnte ebenfalls mit vernachlässigbaren Schwankungen von weniger als $\pm 0,1$ kN/cm über die Prozesszeit auf unterschiedlichen Kraftniveaus konstant gehalten werden.

Eine steigende Kompaktierkraft führte zu größeren Granulatkorngößen [4]. Verwendet wurde ein Raspelsieb mit 1,5 mm Lochdurchmesser. Der Feinanteil (Partikelgröße

$< 100 \mu\text{m}$) sank dabei von 39 % bei 5 kN/cm auf 11 % bei 15 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft (Abbildung 2). Das hohe Kraftniveau von 15 kN/cm erzeugte dabei deutlich größere Partikel, so dass auch ein merklicher Anteil des Granulats größer als 2000 μm war. In diesem Fall ist daher ein kleinerer Siebdurchmesser zwischen 1,0 und 1,5 mm empfehlenswert.

Spaltbreite

Der Materialdurchsatz lässt sich bei konstanter Walzendrehzahl mit steigender Spaltbreite erhöhen. In der Literatur wird beschrieben dass bei konstanter Presskraft und breiterem Spalt feinere Granulatpartikel resultieren [4]. Dieser Effekt konnte bei den hergestellten Granulaten bei 10 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft nicht gefunden werden (Abbildung 3).

Bei 2 U/Min für die Walzen und 300 U/Min für das 1,5 mm Raspelsieb führten unterschiedliche Spaltbreiten zu vergleichbaren Partikelgrößenverteilungen. Die Erhöhung der Spaltbreite von 1,5 auf 3,5 mm zeigte keine nennenswerten Änderungen in der Granulatkorngöße, was sich aufgrund der gleichmäßigen Krafteinwirkung über den gesamten Spalt erklären ließe. Somit konnte der Durchsatz auf einfache Weise gesteigert werden bei gleichbleibender Granulatkorngößenverteilung.

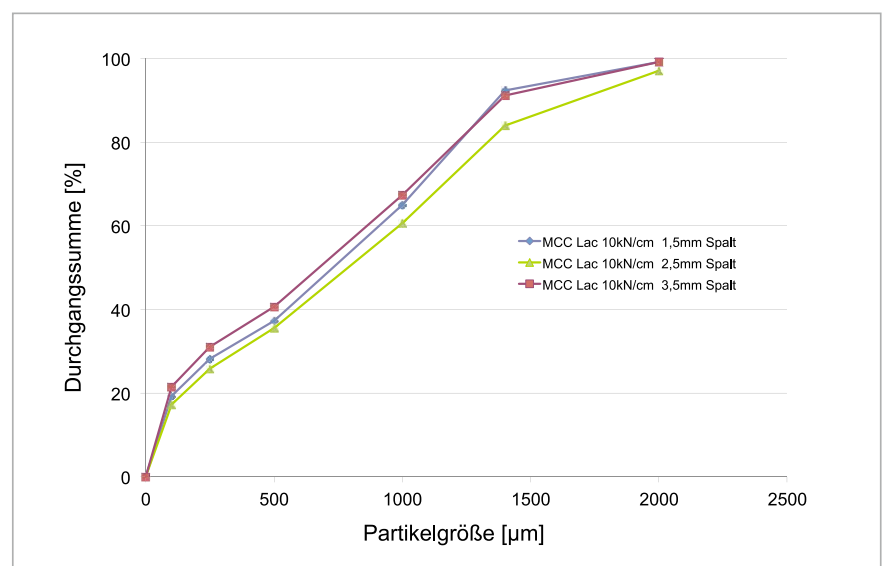


Abbildung 3: Einfluss der Spaltbreite auf die Granulatkorngößenverteilung

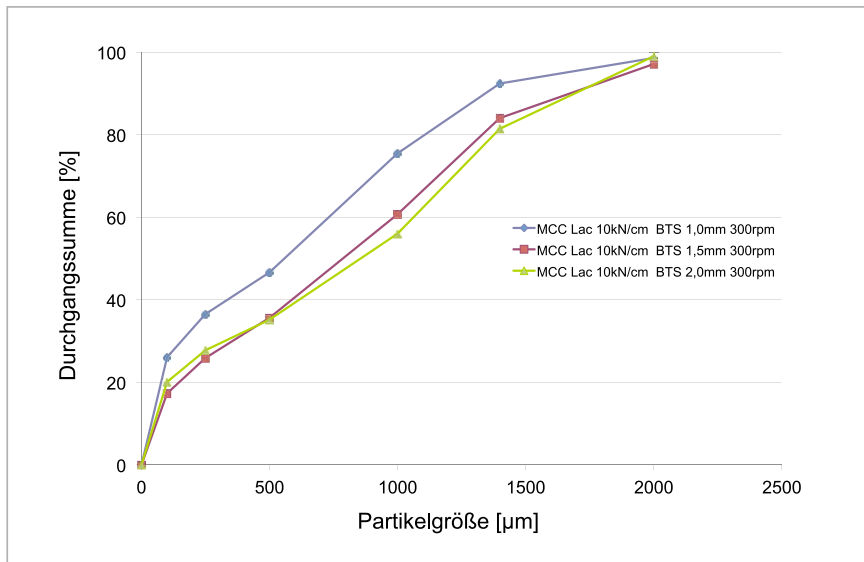


Abbildung 4: Abhängigkeit der Granulatkorngößenverteilung vom Siebdurchmesser

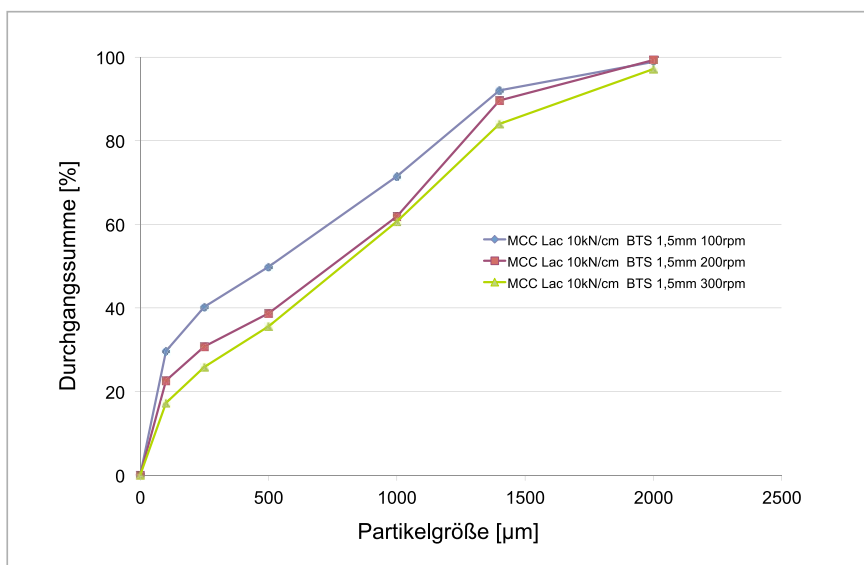


Abbildung 5: Abhängigkeit der Granulatkorngößenverteilung von der Siebrotordrehzahl

Granulation/Zerkleinerung

Der im BRC 100 integrierte Zerkleinerungs- oder auch Granulationsschritt mit Hilfe des bekannten Bohle Turbo Siebs (BTS 200) beeinflusst neben der Kompaktierkraft maßgeblich die finale Partikelgröße des Granulats. Mit höheren Sieblochdurchmessern erhält man größere Agglomerate (Abbildung

4). Die 1,5 und 2,0 mm Raspelsiebe führten bei 300 U/Min zu vergleichbaren Partikelgrößenverteilungen, wohingegen das 1,0 mm Raspelsieb zu feineren Agglomeraten führte. Die mehr schneidende Zerkleinerungswirkung der Raspelsiebe führte dabei bei allen Siebgrößen zu akzeptablen Feinanteilswerten. Somit lässt sich die Partikelgrößenver-

teilung je nach Produkt mit der Wahl des Siebeinsatzes nach Wunsch beeinflussen. Eine weitere Möglichkeit auf die Partikelgröße Einfluss zu nehmen ist die Wahl der Siebrotordrehzahl. Bei konstanter spezifischer Kompaktierkraft von 10 kN/cm und 2 U/Min Walzendrehzahl führte eine Erhöhung der Siebdrehzahl zu größeren Granulaten (Abbildung 5).

Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei konstantem Materialdurchsatz die Verweilzeit der Schülpfen im konischen Sieb den Feinanteil maßgeblich bestimmt. Bei niedrigen Rotordrehzahlen führt die längere Verweilzeit zu höheren Feinanteilen. Die Variation der Siebdrehzahl ist damit eine weitere Möglichkeit die finale Agglomeratgröße zu bestimmen und kann je nach Produktfestigkeit und gewünschtem Durchsatz angepasst werden.

Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Fallstudie konnte anhand einer Modellrezeptur gezeigt werden, dass der neue BRC 100 präzise, schnell und mit wenig Materialverlust konstante Kompaktierbedingungen erreicht. Durch die Wahl der geeigneten Kompaktier- und vor allem Siebparameter kann die gewünschte Granulatkorngößenverteilung je nach Produkt erzielt werden.

- [1] Miller RW. Advances in pharmaceutical roller compactor feed system designs. *Pharmaceutical Technology* 1994, 18, 154-162.
- [2] Kleinebudde P. Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2004, 58, 317-326.
- [3] Teng Y., Qiu Z., Wen H., Systematical approach of formulation and process development using roller compaction, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2009, 73, 219-229.
- [4] Serno P., Kleinebudde P., Knop K. *Granulieren, apv- basics*, Editio Cantor Verlag 2007.



L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH
 Industriestraße 18 · 59320 Ennigerloh / Germany
 Tel.: +49 2524 9323-0 · Fax: +49 2524 9323-29
 E-Mail: info@lbbohle.de · Internet: www.lbbohle.de