

Online-Kontrolle der Partikelgröße während einer Wirbelschichtgranulation

Untersuchung einer neuartigen Lasersonde zur besseren Kontrolle des Partikelgrößenwachstums in der Wirbelschichtgranulation

Sebastian Schmidt-Lehr¹, Hans-Ulrich Moritz¹ und Kai C. Jürgens²

Universität Hamburg, Institut für Technische und Makromolekulare Chemie¹, Hamburg, und Schering AG², Berlin

Korrespondenz: Dipl.-Chem. Sebastian Schmidt-Lehr, Universität Hamburg, Institut für Technische und Makromolekulare Chemie, Bundesstr. 45, 20146 Hamburg (Germany), e-mail: sebastian.schmidt-lehr@chemie.uni-hamburg.de

Zusammenfassung

Die Kontrolle der Partikelgrößenverteilung während des Granulierprozesses führt zu gut verarbeitbaren Pressmassen. Eine Online-Methode zur schnellen Bestimmung der Partikelgröße kann Zeit und Ressourcen sparen, indem sie prozessbegleitend die Qualität des Produktes sicherstellt und die Möglichkeit eröffnet, rechtzeitig einzugreifen, sollten während des Prozesses Abweichungen auftreten. Eine solche Methode, basierend auf einer neuartigen Lasersonde, wird vorgestellt. Es wird gezeigt, dass die Verfolgung des Partikelbaus anhand der Partikel-

größe mit sehr hoher zeitlicher Auflösung und Geschwindigkeit möglich ist. Basierend auf den mit der Sonde erhaltenen Ergebnissen war es möglich, ein Modell zu erstellen, das den Zusammenhang zwischen Parametern des Wirbelschichtprozesses wie Zulufttemperatur, Zuluftstrom und Sprühdrate der Granulierflüssigkeit sowie der erzielten Partikelgröße im Granulat beschreibt. Mit diesem Modell können die für das Erreichen einer bestimmten Partikelgröße nötigen Parametereinstellungen berechnet werden.

Summary

Online-control of the Particle Size during Fluid-bed Granulation / Evaluation of a novel Laser probe for a better control of particle size in fluid-bed granulation

A good control over the particle size distribution during granulation is useful to obtain press masses that exhibit good compressability. Time and resources can be saved using an on-line method capable to determine the particle size in real time thus ensuring the quality of the product and enabling the operator to react to deviations during the manufactur-

ing process. Such a method based on the novel laser probe will be introduced. It will be demonstrated in this article that the granule build up can be followed with high time resolution and in real time. Based on the results obtained with the new probe it was possible to establish a model describing the correlation between the fluid-bed parameters like inlet air temperature, inlet air flow and spray rate and the final particle size in the granulation. With this model it is possible to calculate the parameters settings necessary to obtain a target particle size.

Key words

- Partikelgröße, Größensmessung, Online-Kontrolle, Wachstum
- Wirbelschichtgranulation

Pharm. Ind. 69, Nr. 4, 478–484 (2007)

1. Einleitung

In der Pharmaindustrie besitzt die Tablette unter allen Arzneiformen nach wie vor die größte Verbreitung. Allerdings lassen sich nur sehr wenige Wirkstoffe direkt tablettieren. Aus diesem Grund wird in vielen Fällen in einer Produktionsvorstufe ein Granulat hergestellt, das zur Tablettierung geeignet ist. Ein wichtiger Granulat-

parameter ist hierbei – neben Faktoren wie Feuchte und Wirkstoffgehalt – die Partikelgröße, da sie auf viele physikalische Eigenschaften Einfluss hat [1–3].

Die mittlere Partikelgröße x_{50} , lässt Aufschlüsse über die Qualität – insbesondere die Tablettierfähigkeit – des Granulates zu. Folglich ist die Partikelgröße eine für die Kontrolle von Granulationsprozessen sinnvolle Größe.

2. PAT

PAT ist eine Initiative zur Entwicklung und Implementierung von Prozess-Analysen-Technologie [4–8]. Grundgedanke der PAT-Initiative ist es, dass die Pharmaindustrie die zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzten Prozesse vollständig versteht. Kritische Prozessvariablen werden on-line kontrolliert und der Prozess so gesteuert, dass das Ergebnis in jedem Falle ein spezifikationskonformes Produkt ist. Eine Kontrolle des Endproduktes wird somit überflüssig.

Im Gegensatz zur herkömmlichen Validierungsstrategie, welche die erfolgreiche Herstellung von drei aufeinanderfolgenden Chargen als Beweis eines reproduzierbaren Prozesses ansieht, basiert der neue Ansatz auf der kontinuierlichen Analyse des Prozesses, die es ermöglicht, das Produkt direkt nach Prozessende freizugeben. Freigabeentscheidend ist dabei das Einhalten der definierten Prozessparametergrenzen. Nebenbei wird aus den Daten neues Wissen zum Prozess generiert, das es ermöglicht den Prozeß kontinuierlich zu optimieren.

3. Partikelgrößenmessung mit Ortsfrequenzfilter

Zur Bestimmung der Partikelgröße gibt es zahlreiche Methoden, von denen jedoch nur wenige die Anforderungen erfüllen, die an eine Online-Messtechnik gestellt werden. Es wurden insbesondere zwei Methoden in Betracht gezogen: die NIR-Spektroskopie und neuartige, auf Lasertechniken basierende Inline-Partikelsonden. Da bei den NIR-Methoden aufwendige chemometrische Modelle anzuwenden sind, denen es oftmals an Flexibilität mangelt, kommt in dieser Arbeit eine Lasersonde der Firma Parsum (Chemnitz) zur Anwendung [9].

Das Messprinzip basiert auf einem erweiterten Ortsfilter, der Schattensignale einzelner Partikel in auswertbare Größeninformationen umsetzen kann. Dazu werden die individuelle Geschwindigkeit und Flugzeit der Partikel durch ein faseroptisches Array gemessen. Dabei wird die Bewegung der Partikel auf der Empfangsoptik, dem Ortsfrequenzfilter, projiziert (Abb. 1).

Das faseroptische Array ist aus einer Reihe von Laserlichtschranken aufgebaut. Werden diese von einem Partikel nacheinander durchflogen, so liefern sie einen Satz an zeitlich begrenzten Impulsen: die Abschattungsdaten. Jede Laserlichtschranke liefert einen Impuls, dessen Länge von der Partikelgröße, der Partikelgeschwindigkeit und von der Flugbahn des Partikels durch die Messzelle abhängt. Werden die Signale aus der 1, 3, 5 ... Laserlichtschranke und die Signale der 2, 4, 6 ... Laserlichtschranke jeweils zusammengefasst und dann die Differenz der beiden resultierenden Signale ermittelt, so erhält man mit der Zeit eine für das analysierte Partikel charakteristische Frequenz f_0 (Abb. 1). Aus dieser Frequenz lässt sich die Partikelgeschwindigkeit v ermitteln:

$$v = f_0 \cdot g$$

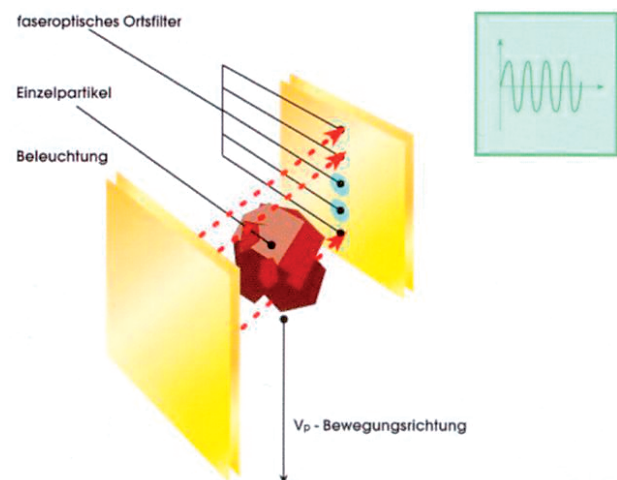


Abb. 1: Prinzip des Ortsfilters zur Bestimmung der Partikelgeschwindigkeit.

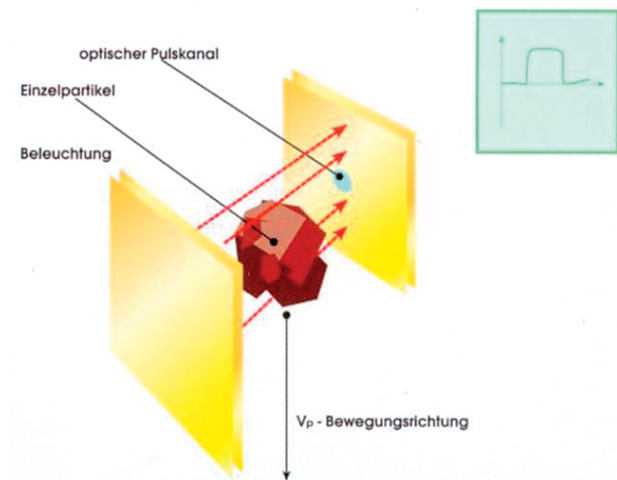


Abb. 2: Prinzip eines einzelnen optischen Kanals zur Bestimmung der Partikelflugzeit.

g ist das Intervall des Ortsfilters, das dem Abstand zweier zur gleichen Gruppe gehörender Laserlichtschranken entspricht. Ist die Partikelgeschwindigkeit v bekannt, lässt sich durch die Auswertung eines einzelnen zusätzlichen Kanals (Abb. 2) die Partikelgröße x als Sehnenlänge aus der Länge des Impulses t bestimmen:

$$x = v \cdot t - d$$

d ist der Durchmesser der optischen Faser.

Die Sehnenlänge kann aufgrund der unbekanntenen Flugbahn des analysierten Partikels eine beliebige Schnittlinie durch die Abschattungsfläche des Partikels sein. Die ermittelten Größenstatistiken basieren daher auf der Partikelsehnenlänge. Die Messmethode ist für Partikelgrößen von 50 bis 2500 μm geeignet.

Die Messzelle selbst ist mit Saphirfenstern ausgestattet, die durch einen permanenten Luftstrom von Feinstaub oder klebrigen Partikeln freigehalten werden. Das zur Analyse notwendige Laserlicht wird durch eine spezielle Lichtwellenleiteroptik an die Messzelle geführt.

Das so vom Laserlicht durchleuchtete Messvolumen wird direkt im Partikelstrom plaziert.

Durch den Einbau einer Dispergiereinheit in die Messzelle kann die Sonde auch in Systemen mit hoher Partikelkonzentration eingesetzt werden. Durch die Dispergiereinheit wird der Messzelle kontinuierlich ein Luftstrom von 10 bis 20 l/min zugeführt, mit dem die Partikel erstens dispergiert – also bis in den messbaren Bereich verdünnt – und zweitens auf eine favorisierte Flugbahn im Zentrum der Messzelle genau in Messrichtung gebracht werden. Dadurch kann auch bei unregelmäßiger Partikelbewegung, wie sie z. B. in einer Wirbelschicht herrscht, gemessen werden. Durch die gezielte Dispergierung wird die Erfassung einzelner Partikel erheblich erleichtert. Gleichzeitig werden die Messbedingungen durch die Angleichung der unterschiedlichen Flugbahnen und Fluggeschwindigkeiten der einzelnen Partikel an die für die Messung ideale Flugbahn erheblich verbessert.

Die Erfassung der Einzelpartikel erfolgt hierbei mit einer Messrate von bis zu mehreren tausend Partikeln pro Sekunde. Die Rohdaten werden von der Sonde an einen Messrechner übertragen. Erst dort erfolgt die Berechnung der Partikelgröße. Das Ergebnis wird dann in Form einer Partikelgrößenverteilung oder Partikelgröße wie dem x_{50} angegeben. Bei der Darstellung besteht die Wahl zwischen der q_0 - oder der hier genutzten q_3 -Verteilung. Der x_{50} gibt einen mittleren Wert der Partikelgröße an und bedeutet das 50. Perzentil oder anders gesagt: 50 % der Werte sind kleiner. Entsprechend lassen sich auch der x_{10} (lediglich 10 % aller Partikel sind kleiner) oder der x_{90} (nur 10 % sind größer) angeben. Die Gesamtzahl der klassierten Partikel wird dabei in einem Ringspeicher konstant gehalten, wodurch eine gleitende, ständig aktualisierte Partikelgrößenverteilung zur Verfügung steht. Im Unterschied zur Laserlichtstreuung oder der NIR-Methode wird hier kein mathematisches Partikel-Modell zugrundegelegt, sondern jedes Partikel direkt anhand seiner Sehnenlänge charakterisiert.

4. Untersuchungsgegenstand

Der in dieser Arbeit untersuchte Granulationsprozess ist eine Wirbelschichtgranulation. Die Durchführung der Versuche fand an einem Wirbelschichtgranulator der Firma Glatt (Binzen) mit einer Kapazität von 5 kg statt. Als Vergleichsmethode zur Partikelgrößenbestimmung mit der Parsum-Sonde wurde aufgrund ihrer weiten Verbreitung und ihrer Anerkennung als Standardmethode die Laserlichtstreuung gewählt [10, 11].

5. Installation der Sonde

Zunächst wurde die generelle Einsatzfähigkeit der Sonde in der Wirbelschicht geprüft. Dabei wurde festgestellt, dass ein Messintervall von fünf Sekunden für die Online-Beobachtung erforderlich ist. Des Weiteren wurde der interne Ringspeicher des Messgerätes mit 5000 bis 10000 Partikel an das Messintervall angepasst,

um die Aktualität des jeweils ausgegebenen Wertes sicherzustellen.

Um die optimale Messposition für die Sonde zu finden, wurden Versuche zur vertikalen Einbauhöhe im Wirbelbett, zur horizontalen Eintauchtiefe ins Wirbelbett und zur Winkelabhängigkeit der Sonde durchgeführt.

Der Einfluss von Eintauchtiefe und Stellwinkel wurde in zwei Versuchen mit einem in der Wirbelschicht hinsichtlich der Partikelgröße weitgehend stabilen Sprühgranulat untersucht.

Die Einbauhöhe der Sonde in Richtung des Luftstromes hängt davon ab, wie hoch die Partikelkonzentration für eine repräsentative Messung mindestens sein muß und wie hoch die Partikelkonzentration maximal sein darf, damit die Sonde nicht überladen wird. Die Variationsmöglichkeiten der vertikalen Einbauhöhe waren in diesem Fall durch die Anzahl der verfügbaren Ports vorgegeben.

Die horizontale Eintauchtiefe wurde so gewählt, dass einerseits die relativ hohe Partikelkonzentration am Rand der Wirbelschicht umgangen, andererseits der direkte Kontakt der Sonde mit der auf das Wirbelbett gesprühten Granulierflüssigkeit verhindert wurde. Eine Abhängigkeit der Messergebnisse innerhalb dieser Grenzen wurde nicht festgestellt.

Da die Sonde eine definierte Messrichtung hat, kann zudem noch der Winkel der Sonde in bezug auf die Richtung der im Wirbelbett strömenden Luft variiert werden. In den Versuchen zur Winkelabhängigkeit hat sich bei Winkeln ab etwa 90° eine starke Abhängigkeit des Messergebnisses gezeigt. Aus diesem Grund wurden diese großen Winkel vermieden und die Sonde stets mit einem Stellwinkel von 0°, relativ zur bevorzugten Strömungsrichtung, betrieben. Mit Stellwinkel ist hier die Drehung um die Längsachse des Sondestabes gemeint.

6. Versuchsplanung

Der Wirbelschichtgranulationsprozess wird von mehreren Faktoren beeinflusst, von denen diejenigen ermittelt werden sollten, die den Prozess maßgeblich beeinflussen. Untersucht wurden: Zulufttemperatur, Zuluftstrom und die Sprühdichte der Granulierflüssigkeit. Die Rezeptur wurde bei allen Versuchen gleich gehalten, so dass sie als Einflussgröße wegfiel. Als Zielgröße war die von der Sonde gemessene Partikelgröße vorgegeben.

Mit der Software Design-Expert der Firma Stat-Ease (Minneapolis, USA) wurde ein D-optimaler Versuchsplan für die Faktoren Zulufttemperatur, Zuluftstrom und Sprühdichte der Granulierflüssigkeit erstellt.

Der Versuchsplan setzt sich aus zehn Punkten zur Ermittlung der Zusammenhänge, vier Punkten zur Modellüberprüfung und einem Punkt zum Dokumentieren der Wiederholbarkeit – also insgesamt 15 Parametersätzen (Tab. 1) – zusammen. Als Versuchsraum wurden die Intervalle Sprühdichte: 30 bis 50 g/min, Luftstrom: 120 bis 200 m³/h und Temperatur: 60 bis 70 °C definiert, innerhalb derer sich alle Versuchspunkte befinden.

Tab. 1: Statistischer Versuchsplan. CentEdge: Versuchspunkt auf der Mitte einer Kante; PlaneCent: Versuchspunkt auf der Mitte einer Fläche; Vertex: Versuchspunkt auf einer Ecke; Interior: Versuchspunkt mitten im kubischen Versuchsraum.

Standard-Reihenfolge	Randomisierte Reihenfolge	Design Points	Sprüh-rate (g/min)	Luft-strom (m ³ /h)	Tempe-ratur (°C)
10	1	CentEdge	40	200	70
6	2	PlaneCent	50	160	65
8	3	Vertex	30	200	60
7	4	PlaneCent	40	160	60
12	5	Vertex	30	120	70
15	6	Vertex	50	120	70
2	7	Vertex	30	120	60
1	8	Vertex	50	200	60
11	9	Interior	35	180	65
9	A	CentEdge	30	160	70
3	B	Vertex	50	120	60
13	C	Vertex	30	200	70
14	D	Vertex	50	200	70
4	E	Vertex	50	120	70
5	F	PlaneCent	40	120	65

7. Versuchsdurchführung

In den Versuchen wurde eine Placebo-Mischung granuliert. Die Mischung bestand aus:

- 3200 g Laktosemonohydrat
- 900 g Maisstärke
- 600 g Starch 1500
- 50 g Magnesiumstearat

Die Granulierlösung bestand aus:

- 250 g Polyvinylpyrrolidon
- 1312,5 g Wasser

Unter Berücksichtigung eines Herstellfaktors von 1,25 wurden 312,5 g PVP langsam in 1640,6 g Wasser bei ca. 700 U/min eingerührt und gelöst.

Der WSG wurde mit den Hilfsstoffen beladen und für die Granulation vorbereitet. Direkt vor dem Start wurde die Messprotokollierung der Sonde gestartet.

Während des Versuches wurden zunächst alle zwei Minuten – nach zehn Minuten alle fünf Minuten – Luftstrom, Lufttemperatur und die Menge der bereits versprühten PVP-Lösung notiert.

Als die für den Versuch vorgesehene Sprühmenge erreicht war, wurde das Sprühen beendet und das Produkt nachgetrocknet, bis die Produkttemperatur um 0,5 °C gestiegen war. Direkt anschließend wurden die Proben für die Partikelgrößenmessung mittels der Referenzmethode gezogen und die Produktfeuchte mittels Stabsonde ermittelt.

Abschließend erfolgte die Magnesiumstearatzugabe. Das Magnesiumstearat wurde für die Dauer von 45 Sekunden auf das Granulat aufgezogen.

8. Ergebnisse und Diskussion

In den Versuchen zeigte das System ein unerwartet detailliertes Bild der Granulation. Statt des erwarteten linearen Wachstums der Partikel über die gesamte Dauer der Sprühphase konnte eine Initiierungsphase festgestellt werden, deren Dauer und Verlauf unter den über-

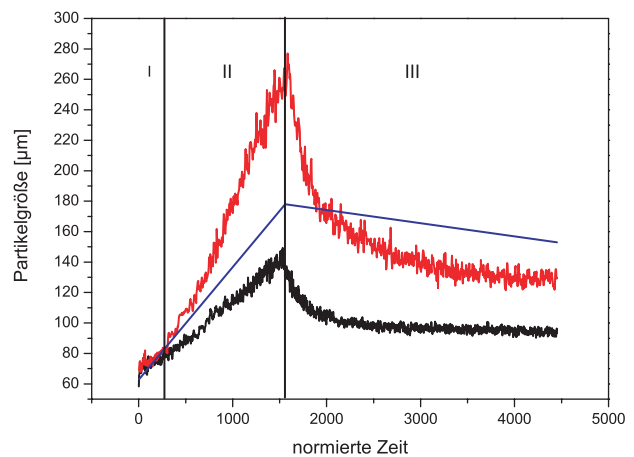


Abb. 3: Vergleich zwischen erwartetem Granulierungsverlauf (blau) und gefundenen (schwarz, rot). I = Initiierungsphase; II = Phase des Partikelgrößenwachstums; III = Desagglomerationsvorgang. I und II: Sprühphase; III: Nachtrocknungsphase.

prüften Bedingungen von den Wirbelschichtparametern unabhängig war (Abb. 3, Phase I). Ihr folgte die Phase des Partikelgrößenwachstums, die stark von den Wirbelschichtparametern abhing (Abb. 3, Phase II) und als dritte Phase schloss sich nach dem Ende der Sprühphase die Nachtrocknungsphase an, in der ein Desagglomerationsvorgang ablief (Abb. 3, Phase III).

Weiterhin wurde eine periodische Welligkeit in den Kurvenverläufen der Partikelgröße festgestellt, die mit dem periodischen Abrütteln der Feinstaubfilter korreliert werden konnte. Wider Erwarten hatten die Abrüttelparameter einen Einfluss auf den Granulationsverlauf, indem sie dem Wirbelbett kontinuierlich Feinanteil entziehen und diesen dann periodisch wieder in das Wirbelbett abgeben.

Wie in Abb. 3 zu sehen ist, lassen sich mit demselben Stoffsystem allein durch Variation der Wirbelschichtparameter verschiedene Partikelgrößen herstellen. Die Auswertung des statistischen Versuchsplanes zeigte, dass sich über den Luftstrom, die Sprührate der Granulierflüssigkeit und die Temperatur die Partikelgröße (x_{50}) in einem großen Bereich über einen linearen Zusammenhang steuern lässt (Abb. 4 u. 5).

Der gefundene Zusammenhang im untersuchten Bereich ist gegeben durch:

$$x_{50} = -26,1 + 3,0 \cdot (\text{Sprührate in g/min}) + 1,2 \cdot (\text{Luftstrom in m}^3/\text{h}) - 0,8 \cdot (\text{Temperatur in } ^\circ\text{C})$$

Der Einfluss der einzelnen Parameter auf die Zielgröße (x_{50}) ist dabei unterschiedlich groß. Darüber geben die über den statistischen Versuchsplan erhaltenen Effekte der Parameter Auskunft. Gefunden wurde ein großer Einfluss für die Sprührate und den Luftstrom. Der Einfluss der Temperatur ist dagegen eher gering und auch die Signifikanz ist deutlich kleiner. Das liegt möglicherweise an dem sehr kleinen untersuchten Temperaturintervall von 60 bis 70 °C. Um die Gültigkeit eines linearen Zusammenhanges über die Grenzen des bisherigen Versuchsraums (Sprührate von 30 bis 50 g/min und Luft-

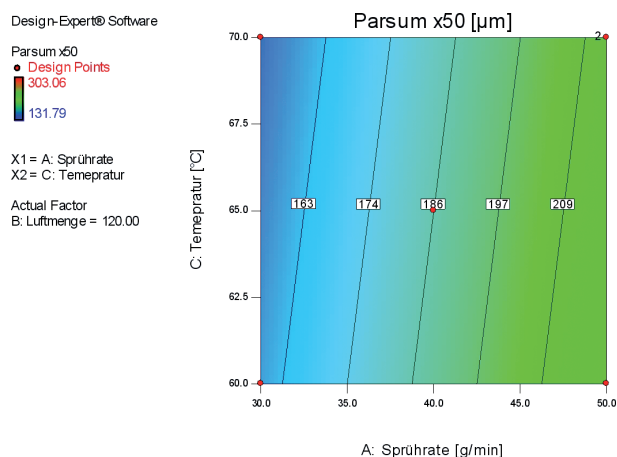


Abb. 4: Parsum x₅₀, Luftstrom 120 m³/h.

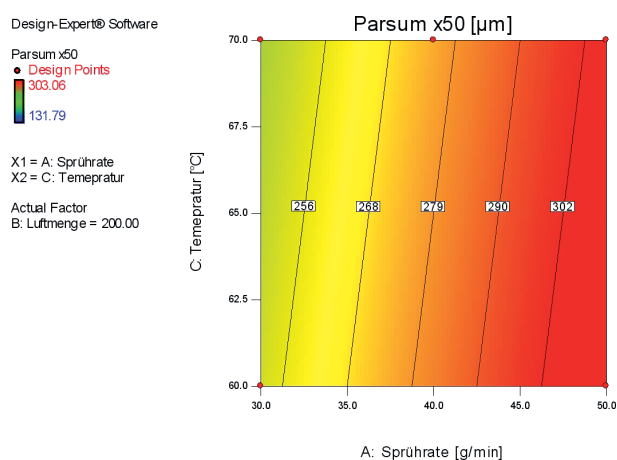


Abb. 5: Parsum x₅₀, Luftstrom 200 m³/h.

strom von 120 bis 200 m³/h) hinaus belegen zu können, sind weitergehende Untersuchungen notwendig.

9. Vergleich mit Laserbeugungsdaten

Um die Messwerte der Sonde mit Messwerten aus der Laserbeugung zu vergleichen, wurde während einer Granulation die Wirbelschicht insgesamt drei Mal bei 1300, 2000 und 2700 Sekunden kurz ausgeschaltet um eine Probe zu ziehen. Zusätzlich wurde das fertige Produkt untersucht und mit dem letzten Wert aus dem Granulationsprotokoll der Sonde verglichen.

Es kann eine tendenzielle Übereinstimmung mit den Messwerten der Laserlichtstreuung festgestellt werden (Abb. 6). Die 1. Probe bei 1300 Sekunden konnte allerdings nicht untersucht werden, da sie Agglomerate gebildet hat, die von der Dispergiereinheit nicht aufgelöst werden konnten. Die 2. und 3. Probe liegt in der Laserlichtstreuung jeweils etwa 8 % über dem Messwert der Sonde. Die letzte untersuchte Probe zeigt mit einer größeren negativen Abweichung von über 10 %, dass in

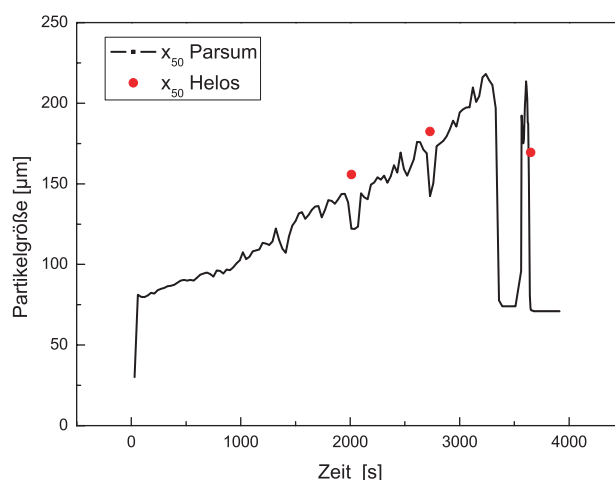


Abb. 6: Vergleich von Laserbeugungsmessungen (Helos) und Parsum x₅₀.

diesem Fall zwei unterschiedliche Systeme analysiert wurden. Der Grund liegt darin, dass nach Beenden der Sprühphase eine kurze Pause auftritt, in der 50 g Magnesiumstearat in den Wirbelschichtbehälter gegeben werden. Danach wird die Wirbelschicht für 45 Sekunden wieder eingeschaltet. Diese Zeit ist für die Sonde zu kurz um einen stabilen Messwert zu erzeugen (Abb. 6), da eine komplette Füllung des Ringspeichers nicht erreicht werden kann. Mit dem Laserbeuger kann somit das fertige Granulat inkl. Magnesiumstearatanteil störungsfrei analysiert werden, während die Sonde als letzten auswertbaren Messwert das Ende der Granulation ohne Magnesiumstearatzugabe zeigt.

10. Weitere Untersuchungen

Um spezielle Fragen im Umgang mit der Sonde gezielt klären zu können, wurden neben dem statistischen Versuchsplan einige zusätzliche Versuche vorgenommen. Dazu gehören als erstes die Überprüfung der Reproduzierbarkeit sowie der Einsatz der Sonde an einem zweiten Wirbelschichtgranulator. Des weiteren wurden Versuche zur Vertiefung des Prozessverständnisses sowie zur Reaktion der Sonde auf Fehler im Granulationsprozeß durchgeführt.

11. Reproduzierbarkeit

Mit den Versuchen zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Messergebnisse wurde gleichzeitig die Funktionsfähigkeit der Sonde bei einer Granulation einer wirkstoffhaltigen Mischung sichergestellt. Die Plazebogemische lassen sich meist einfach granulieren. Die wirkstoffhaltigen Mischungen hingegen lassen sich aufgrund des hohen Anteiles an Wirkstoff, der für die Granulation oft schlecht geeignet ist, nur mit sehr viel Erfahrung granulieren.

Für den Versuch wurde eine Formulierung mit 40 % mikronisiertem Wirkstoff zweimal unter identischen

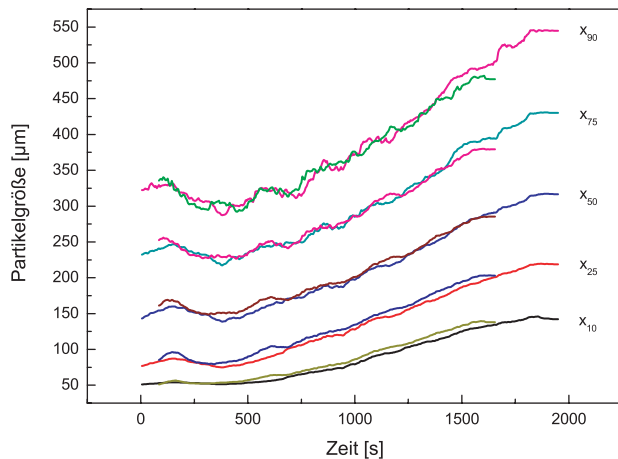


Abb. 7: Vergleich zweier identischer Versuche über die Partikelgrößen x_{10} , x_{25} , x_{50} , x_{75} und x_{90} (Parsum).

Bedingungen granuliert. Die Ergebnisse der beiden Versuche liegen sehr nahe beieinander. Die Abweichung der gemessenen PSD-Kurven voneinander beträgt im Mittel 5 bis 8 μm (Abb. 7). Im Falle des x_{10} beträgt die Abweichung maximal 10 %, im Falle des x_{90} nur maximal 3 %, jeweils bezogen auf den kleinsten Wert den der x_{10} bzw. der x_{90} im Verlauf der Versuche angenommen hat. Die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse kann also abgeleitet werden.

12. Übertragbarkeit

Um die Übertragbarkeit auch auf andere Wirbelschichtgranulatoren zu untersuchen, wurden zusätzlich zu den Versuchen am WSG 5 vier Versuche auf einem WSG 15 gefahren. Dabei handelt es sich, wie schon beim WSG 5, um einen Wirbelschichtgranulator von Glatt – nur mit einer Kapazität von 15 statt 5 kg. Nachdem die ersten beiden Versuche benötigt wurden, um die minimale Eintauchtiefe festzulegen – 10 statt 6 cm beim WSG 5 – konnte in den beiden folgenden Versuchen der Granulationsverlauf protokolliert werden. Deutlich sind die unterschiedlichen Stadien während der Granulation zu erkennen (Abb. 8).

Zu Beginn wird mit einem Luftstrom von 400 m^3/h gearbeitet. Hier beträgt das Partikelgrößenwachstum im Bereich 50 bis 350 Sekunden 9,7 $\mu\text{m}/\text{min}$ (Phase I). Mit Änderung des Luftstromes auf 500 m^3/h bei Sekunde 450 verringert sich das Partikelgrößenwachstum im Bereich 600 bis 1200 Sekunden auf 0,3 $\mu\text{m}/\text{min}$ (Phase II). Aus diesem Grund wurde bei Sekunde 1250 die Sprührate von 140 auf 145 g/min angepasst. Das Partikelgrößenwachstum stellt sich daraufhin im Bereich 1300 bis 2800 Sekunden auf 1,3 $\mu\text{m}/\text{min}$ ein (Phase III). Mit Sekunde 2900 ist das Sprühende erreicht. Die nun folgende Trocknung führt im Bereich 2900 bis 3000 Sekunden zu einer teilweisen Desagglomeration und somit zu einer Abnahme der mittleren Partikelgröße um $-5,5 \mu\text{m}/\text{min}$ (Phase IV). Jede Änderung einer Einflussgröße

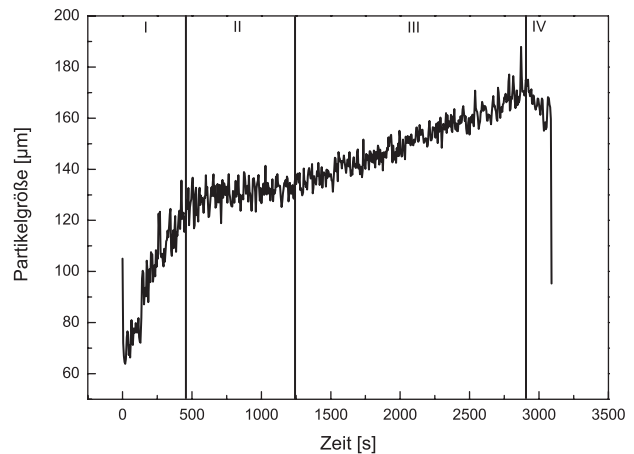


Abb. 8: Versuch am WSG 15 mit vier unterscheidbaren Stadien der Granulierung (Phase I bis IV).

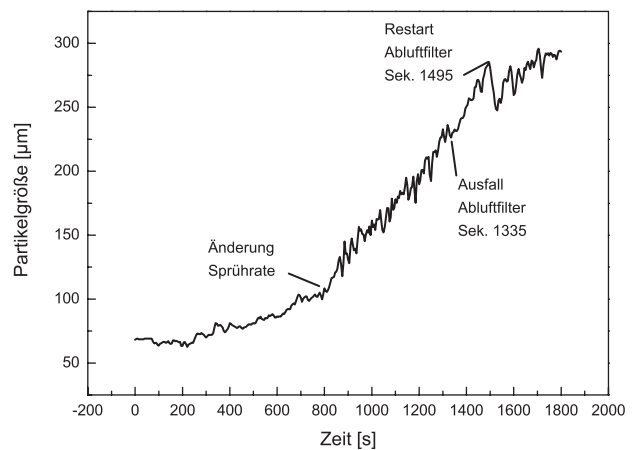


Abb. 9: Partikelgrößenverlauf (x_{50}) mit Sondenreaktionen auf Störungen im Granulationsprozess.

schlägt sich also direkt im von der Sonde abgebildeten Granulationsverlauf nieder. Damit ist die Übertragung der Methode vom WSG 5 auf den WSG 15 erfolgreich gewesen.

13. Reaktionen auf Abweichungen im Prozess

Während eines weiteren Versuches wurden mehrere Prozess-Störungen während der Granulation simuliert, um den Einfluß auf die Messung zu testen (Abb. 9). Nach zunächst einwandfreiem Start der Granulation wurde nach etwa 750 Sekunden die Sprührate geändert. Deutlich ist daraufhin eine Zunahme der Steigung im Verlauf der Partikelgröße zu sehen. Die Partikelgrößenwachstumsgeschwindigkeit steigt von 3,6 $\mu\text{m}/\text{min}$ auf 12,9 $\mu\text{m}/\text{min}$. Nach 1335 Sekunden fällt der Abluftfilter aus. Innerhalb der nächsten 160 Sekunden wird jedoch weiter kontinuierlich der Feinanteil aus dem Wirbelbett in die Filtersäcke getragen und dort gesammelt. Nach

den 160 Sekunden, bei Sekunde 1495, löste sich der Abluftfilter wieder und rüttelte das Feingut zurück in das Wirbelbett. Während das Abrütteln unterbrochen war, beschleunigte sich das Wachstum der Partikel im Wirbelbett dank des kontinuierlichen Austrages des feinen Anteiles auf 21,6 $\mu\text{m}/\text{min}$. Durch das Wiedereinsetzen des Abrüttelvorganges gelangte innerhalb von 30 Sekunden der gesamte über die letzten 160 Sekunden angesammelte Feinanteil wieder zurück ins Wirbelbett, was eine drastische Reduktion der mittleren Partikelgröße mit sich brachte, die sich auffällig von den Schwankungen im bisherigen Verlauf der Granulation abhob.

Durch den Ausfall der Abluftfilter wird aber noch etwas anderes sichtbar. Sowohl vor als auch nach dem Ausfall sind die Schwankungen im Granulationsverlauf deutlich ausgeprägter als während der 160 Sekunden dauernden Pause. Dies legt nahe, dass diese Schwankungen durch das Abrütteln der Filter verursacht werden. Diese Schwankungen sind in allen Versuchen zu beobachten, und zwar immer mit einem Intervall von 20 Sekunden, da dies die Voreinstellungen für den Abrüttelvorgang sind.

Abb. 10 zeigt einen vergrößerten Ausschnitt aus dem Verlauf der Partikelgröße während der Granulation.

14. Fazit

Im Rahmen dieser Arbeit konnte mit dem Mess-System ein tiefer Einblick in das Partikelgrößenwachstum während einer Wirbelschichtgranulation gewonnen werden. Mit den durchgeführten Untersuchungen konnten zunächst die optimalen Einbaubedingungen ermittelt und die Software-Parameter angepasst werden. Erste Auswertungen der aufgezeichneten Granulationsverläufe ergaben ein schlüssiges Bild. Eine überraschende Beobachtung war, daß die Abrüttelintervalle zu einer Oszillation im Verlauf des Partikelwachstums führten. Ebenfalls unerwartet war die Initiierungsphase zu Beginn der Granulation, in der trotz Aufsprühens von Binderlösung kein Partikelgrößenwachstum festgestellt werden konnte.

Anhand eines Versuchsplanes, der die Variation der Faktoren Sprühdichte, Temperatur und Luftstrom beinhaltete, konnte das Granulationsverhalten unter verschiedenen Bedingungen mit der Sonde näher untersucht werden. Mit dem aus den Versuchen abgeleiteten Modell können zukünftig Vorhersagen über die Eigenschaften der herzustellenden Granulate gemacht werden.

In weiteren Versuchen konnte sowohl die Übertragbarkeit der Messmethode auf ein weiteres Gerät als auch die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse sichergestellt werden. Der Vergleich der Sondendaten mit den Ergebnissen der Laserlichtstreuung war erfolgreich.

Insgesamt gesehen hat sich die Sonde als ein geeignetes Instrument zur Online-Kontrolle der Partikel-

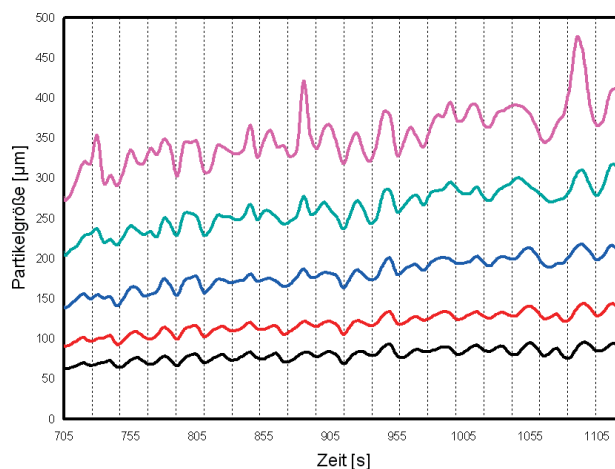


Abb. 10: Einfluss der Abrütteltaktung auf die Partikelgrößen (X_{10} , X_{25} , X_{50} , X_{75} und X_{90}).

größe erwiesen. Sie ist unkompliziert in der Handhabung – sowohl was die geräteseitige Installation als auch die Software betrifft. Des Weiteren ist sie robust, einfach zu reinigen und beeinflusst den untersuchten Prozess nicht nachweislich.

Literatur

- [1] Voigt R. *Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf*. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2000.
- [2] Martin AN. *Physikalische Pharmazie – pharmazeutisch angewandte physikalisch-chemische Grundlagen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2002.
- [3] Bauer KH. *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie mit einer Einführung in die Biopharmazie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2002.
- [4] Rantanen JA et al. Process Analysis of Fluidized Bed Granulation, *AAPS PharmSciTech*. 2001;2(4)Artikel 21).
- [5] Sistare FL. et al. Process Analytical Technology: An Investment in Process Knowledge. *Organic Process Research & Development*. 2005;9:332.
- [6] Cogdill RP et al. Process Analytical Technology Case Study, Part I: Feasibility. Studies for Quantitative NIR Method Development, *AAPS PharmSciTech*. 2004.
- [7] Cogdill RP et al. Process Analytical Technology Case Study, Part II: Development and Validation of Quantitative Near-Infrared Calibrations in Support of a PAT Application for Real-Time Release. *AAPS PharmSciTech*. 2005.
- [8] Cogdill RP et al. Process Analytical Technology Case Study, Part III: Calibration Monitoring and Transfer. *AAPS PharmSciTech*. 2004.
- [9] *In-line-Partikelmessung für die Prozess-Steuerung* [Prospekt]. Chemnitz, Parsum GmbH; 2005.
- [10] Rideal GR. Herstellung und Analyse von Referenzstandards für die Partikelgröße. *GIT Labor-Fachzeitschrift*. 2004;2:2.
- [11] Rawle A. *Basic Principles of Particle Size Analysis*. Herrenberg: Malvern Instruments GmbH; 2006.