

PROZESS ANALYTISCHE TECHNOLOGIEN „PAT“

ZUR OPTIMIERUNG VON

WIRBELSCHICHTGRANULATIONSPROZESSEN

Dissertation zur Erlangung des Grades

"Doktor der Naturwissenschaften"

im Promotionsfach Pharmazie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

Andrea Hartung
geb. in Hildburghausen

Mainz 2011

D77 (Mainzer Dissertation)

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 09. 2011

Von dem, was heute gedacht, hängt ab, was morgen gelebt wird.

(José Ortega y Gasset)

1. EINLEITUNG	1
2. GRUNDLAGEN	4
2.1. Granulierung	4
2.1.1. Einteilung nach Herstellungsverfahren	5
2.1.2. Bindungsmechanismen in Granulaten	7
2.1.3. Prinzip des Granulatwachstums	9
2.2. Das Wirbelschicht- Verfahrensprinzip	12
2.2.1. Phasen der Wirbelschichtgranulierung	15
2.2.2. Grundlagen zur Enthalpie im Wirbelschichtprozess	18
2.2.3. Einflussfaktoren bei der Wirbelschichtgranulierung	20
2.3. Granulateigenschaften	21
2.3.1. Produktfeuchte und Bedeutung der Restfeuchte	21
2.3.2. Partikelgrößenanalyse	23
2.3.3. Dichtebestimmung von Schüttgütern	24
2.3.4. Fließeigenschaften von Schüttgütern	25
2.4. Prozess Analytische Technologie	27
2.4.1. PAT in der pharmazeutischen Industrie	27
2.4.2. PAT- Werkzeuge	29
2.4.3. Analysetechniken: In-line, On-line, At-line, Off-line	33
2.5. Statistische Versuchsplanung	34
2.5.1. Faktorielle Versuchspläne	35
2.6. Tablettierung	36
2.6.1. Einschätzung der Tablettenqualität	36
2.6.2. Einstellen des Pressdrucks	37
2.6.3. Tabletteneigenschaften	38
3. ZIELE DER ARBEIT	39
4. EXPERIMENTELLER TEIL	42
4.1. Verwendete Wirkstoffe und Hilfsstoffe	42
4.2. Beschreibung der Anlagen und Geräte	47
4.2.1. Laborwirbelschichtanlage Unilab	47
4.2.1.1. Prozessgasverteilerboden Diskjet	50
4.2.1.2. Dreistoff- Sprühdüse	51
4.2.1.3. Beurteilung der Tröpfchengröße	53
4.2.2. Instrumentierung der Wirbelschichtanlage	54
4.2.2.1. Anforderungen an Sensoren	54
4.2.3. Rundläufer- Tablettenpresse	57
4.2.4. Grundlagen der NIR- Spektroskopie	59
4.2.5. In-line Partikelgrößenmessung	62

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	64
5.1. Charakterisierung von Enalapril	64
5.1.1. Eigenschaften	64
5.1.2. Kontaktwinkelmessung	66
5.1.3. Enalapril Formulierung	73
5.2. Charakterisierung von Metformin	75
5.2.1. Eigenschaften	75
5.2.2. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen verschiedener Metforminqualitäten	76
5.2.3. Metformin Formulierung	79
5.3. Kalibrierung des NIR Spektrometer	80
5.3.1. Prinzip der Karl Fischer Titration	80
5.3.2. Titration der Metformin Formulierung	81
5.3.3. Titration der Enalapril Formulierung	85
5.3.4. Regressionsmodelle für die quantitative Spektroskopie	88
5.3.4.1. <i>Regressionsmodell Metformin</i>	92
5.3.4.2. <i>Regressionsmodell Enalapril</i>	96
5.4. Analyse der kritischen Einflussgrößen der Wirbelschichtgranulierung	101
5.4.1. Einfluss der Zuluftmenge	101
5.4.2. Einfluss der Zulufttemperatur	103
5.4.3. Einfluss der Sprütrate	103
5.4.4. Einfluss des Volumenstroms der Sprühluft	104
5.4.4.1. <i>Bedeutung der MassRatio</i>	104
5.4.5. Einfluss des Mikroklimadrucks	106
5.5. Statistische Versuchsplanung für die Granulierung von Enalapril	107
5.5.1. Erstellung des statistischen Modells	107
5.5.2. Auswertung des statistischen Modells	113
5.5.2.1. <i>Korngrößenverteilungen D10, D50 und D90</i>	113
5.5.2.2. <i>Restfeuchte der Granulate und Maximalfeuchtigkeit während der Granulierung</i>	127
5.5.2.3. <i>Schütt- und Stampfdichte</i>	136
5.5.2.4. <i>Zusammenfassung</i>	147
5.6. Statistische Versuchsplanung für die Tablettierung der Enalapril Granulate	148
5.6.1. Auswertung des statistischen Modells	151
5.6.2. Optimierung der Granulationsbedingungen anhand gewünschter Tabletten-Eigenschaften	155
5.6.3. Überprüfung der optimalen Granulationsbedingungen anhand von Inline- Parametern	158
5.7. Einfluss des Feuchteprofils bei der Granulierung von Enalapril	162
5.7.1. Herstellung von Granulaten mit unterschiedlichen Feuchteprofilen	162
5.7.2. Einfluss des Maximalfeuchte während der Granulierung	171
5.7.3. Kontrollversuche ohne Wirkstoff	173
5.7.4. Kontrollversuche mit Wirkstoff in Vorlage	176
5.7.5. Zusammenfassung	179

5.8. Implementierung von Störgrößen bei der Granulierung von Enalapril	180
5.8.1. Einfluss der Störgrößen auf das Feuchteprofil der Granulierung	180
5.8.2. Einfluss der Störgrößen auf die Partikelgrößenverteilung der Granulate	187
5.8.3. Einfluss der Störgrößen auf die Bruchfestigkeit der Tabletten	189
5.8.4. Nachregelung der Störgrößen	192
5.8.4.1. Nachregelung der Störgröße „vordere Düse fällt aus“	192
5.8.4.2. Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“	198
5.8.5. Schlussfolgerung: Bewertung der nachgeregelten Prozessparameter nach ihrer Effizienz	203
5.9. Statistische Versuchsplanung für die Granulierung von Metformin	205
5.9.1. Erstellung des statistischen Modells	205
5.9.2. Auswertung des statistischen Modells	211
5.9.2.1. Partikelgrößenverteilungen D10, D50 und D90	211
5.9.2.2. Restfeuchte der Granulate und Maximalfeuchte während der Granulierung	221
5.9.2.3. Schütt- und Stampfdichte	227
5.9.2.4. Fließeigenschaften	232
5.9.2.5. Zusammenfassung	236
5.10. Implementierung von Störgrößen bei der Granulierung von Metformin	238
5.10.1. Einfluss der Störgrößen auf das Feuchteprofil der Granulierung	238
5.10.2. Einfluss der Störgrößen auf die Partikelgrößenverteilung der Granulate	242
5.10.3. Einfluss der Störgrößen auf die Bruchfestigkeit der Tabletten	244
5.10.4. Nachregelung der Störgrößen	247
5.10.4.1. Nachregelung der Störgröße „vordere Düse fällt aus“	247
5.10.4.2. Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“	253
5.10.5. Schlussfolgerung: Bewertung der nachgeregelten Prozessparameter nach ihrer Effizienz	258
6. ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	260
7. SUMMARY	263
8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	266
9. LITERATURVERZEICHNIS	268

1. EINLEITUNG

Die Herstellung pharmazeutischer Produkte unterliegt traditionell einem besonders hohen Qualitätsanspruch. Dieser Qualitätsanspruch hat sich in den letzten drei Jahrzehnten weiter deutlich gesteigert, da sich in der Vergangenheit neben Fehlentwicklungen auch bessere Prüfmethoden und -verfahren etabliert haben.

In der Herstellung fester Darreichungsformen umfasst die Granulierung einen komplexen Teilprozess mit hoher Relevanz für die Qualität des pharmazeutischen Produktes, bei dem aus feinen Pulverteilchen gröbere Partikelagglomerate hergestellt werden. Die Wirbelschichtgranulierung ist ein spezielles Granulierverfahren, welches die drei Prozessschritte Mischen, Agglomerieren und Trocknen in einem Gerät vereint (Thurn 1970). Durch die Kombination mehrerer Prozessstufen unterliegt gerade dieses Verfahren besonderen Anforderungen an ein umfassendes Prozessverständnis.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde „Food and Drug Administration“ (FDA) hat den Gedanken „*Qualität durch Prozessverständnis erzeugen*“ aufgegriffen und ihn für die pharmazeutische Industrie als zulässigen risikobasierten Ansatz bezeichnet (Food and Drug Administration (FDA) 2003). Die FDA hat mittlerweile die sogenannte Prozess Analytische Technologie (PAT)-Initiative als wissenschaftsbasierten Grundstein erheblich weiter entwickelt und sie im Jahre 2004 als Draft-Guideline veröffentlicht. Der Trend geht weg von der stichprobenartigen Prüfung des Endproduktes hin zur Sicherstellung, dass der vollständige Fertigungsprozess immer die geforderte, definierte Qualität erzeugt.

Der Ausdruck *Quality by Design* (QbD) beschreibt, dass die Prüfung der Produktqualität nicht mehr am Ende der Herstellungskette als klassische Qualitätskontrolle stattfindet, sondern schon während des laufenden Herstellungsprozesses. Dieser Gedanke stellt einen bedeutsamen Baustein in der Erreichung und Beschreibung von Produktqualität dar, da er auf wissenschaftlichem Verständnis des Prozesses und des Produktes basiert. Parallel sind hierfür neue Technologien für die Prozessanalytik, zunächst für die

Verfahren in der chemischen Industrie, entwickelt worden (Kessler 2006). In diesem Zusammenhang wurde die Nah- Infrarot- Technologie (NIR) in Kombination mit chemometrischen Methoden sehr erfolgreich für den Einsatz in der Prozessüberwachungen weiter entwickelt. Die Kombination aus Überwachung und Verständnis des ganzheitlichen Herstellungsprozesses stellt Produktqualität sicher und garantiert somit, dass das hergestellte Endprodukt den geforderten Spezifikationen entspricht.

Die Überwachung von Prozessen mit Hilfe moderner Prozessanalytik ist das Fundament einer erfolgreichen Prozesssteuerung. Die Prozesssteuerung beinhaltet zusätzliche Vorteile: Zeit und Kosten werden eingespart durch Reduzierung von Freigabeproofungen am Endprodukt, Fehlchargen werden minimiert, die Inprozesskontrollen (IPC) werden rationalisiert und durch die kontrollierte Fertigproduktqualität kann eine hohe Produktsicherheit gewährleistet werden (Ewers & Mohr 2010). Bis etwa zu Beginn des neuen Jahrtausends bestand der Ansatz sowohl bei den regulatorischen Behörden als auch bei den Pharmaunternehmen jedoch ausschließlich in der Produktkontrolle. Es ist also im Verlauf der letzten Jahre immer stärker jedes Ausgangsprodukt, jeder Zusatzstoff und möglichst jede Umgebungsbedingung überwacht worden. Dieser Ansatz hat Grenzen, die sich dadurch ergeben, dass einige Prüfverfahren materialzerstörend arbeiten und somit eine vollständige Prüfung wirtschaftlich nicht vertretbar ist. Andererseits sind die Kosten der Überwachung schon in der Vergangenheit sehr stark gestiegen, wodurch eine deutliche Ausweitung des Ansatzes nicht mehr möglich ist.

Um den QbD- Leitgedanken nicht nur wissenschaftlich zu verstehen, sondern darüber hinaus auch ökonomisch umzusetzen und ebenso detailliert zu betrachten, werden von der Behörde einfache Werkzeuge vorgeschlagen. Auf Basis der statistischen Versuchsplanung (Design of Experiments, DoE) können Modelle entwickelt werden, die den Einfluss mehrerer kritischer Prozessparameter (CPP) auf kritische Qualitätsattribute (CQA) des Endproduktes durchleuchten. Gleichzeitig werden mathematische Zusammenhänge zwischen Prozess-, Anlagen- und Materialparametern

aufgestellt und damit Wechselwirkungen kritischer Prozessparameter auf die Endproduktqualität erkannt und verstanden (International Conference on Harmonisation (ICH) 2009).

2. GRUNDLAGEN

2.1. GRANULIERUNG

Der Überbegriff Granulierung umfasst verschiedene Herstellungsmethoden für gröbere oder körnigere Endprodukte. Anders ausgedrückt umfasst der Begriff auch eine Veränderung der granulometrischen Eigenschaften eines Partikelhaufwerks. Durch eine verringerte Gesamtoberfläche agglomerierter bzw. zusammengelagerter Pulverpartikel verbessern sich die Fliesseigenschaften gegenüber reinen Pulvern. Granulate haben als eigenständige Arzneiform eine geringe Bedeutung, vielmehr werden sie als Zwischenprodukt zur Herstellung von Tabletten bzw. zur Füllung von Kapseln eingesetzt. Hierin erklärt sich auch die Wichtigkeit für die im Vordergrund stehenden Eigenschaften der Granulate, nämlich die deutliche Reduktion des Staubanteils, die Beseitigung von Entmischungstendenzen und die Verringerung des Schüttvolumens. Außerdem werden auch andere Pulvereigenschaften, wie schlechte Komprimierbarkeit, schlechte Benetzbarkeit und Löslichkeit, sowie ungenügende Dosiergenauigkeit, deutlich verbessert (Voigt 2000).

2.1.1. Einteilung nach Herstellungsverfahren

Die Herstellungsverfahren für Granulate können in Trocken-, Feucht- und Schmelzgranulierung unterschieden werden. Abbildung 2-1 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Herstellungsverfahren.

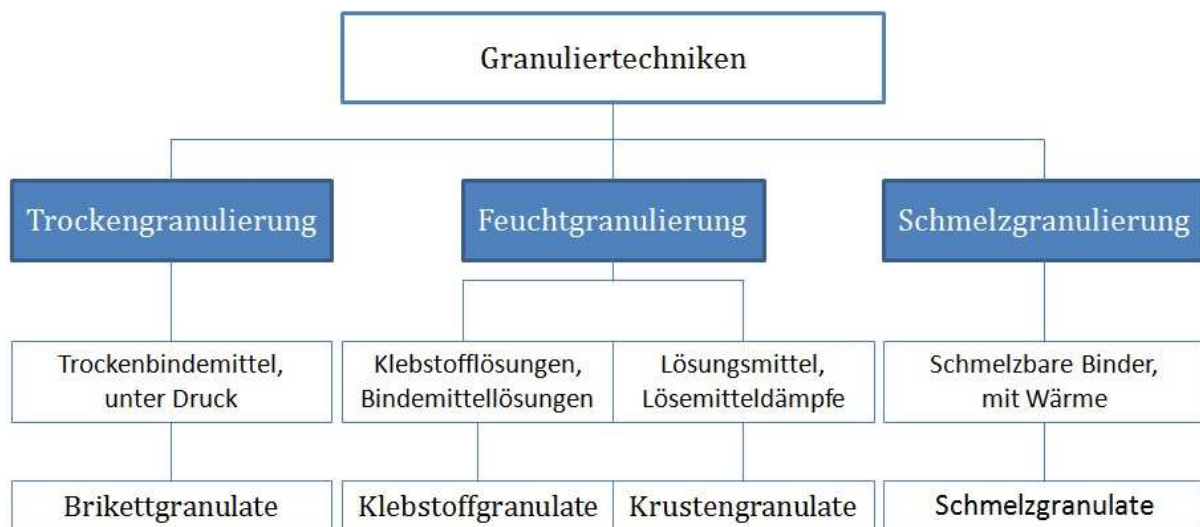


Abbildung 2-1: Übersicht der Granuliertechiken (Serno et al 2007).

Bei der Trockengranulierung werden Agglomerate durch mechanischen Druck erzeugt. Das trockene Pulver wird, falls notwendig, unter Zusatz eines Trockenbindemittels zunächst mit Hilfe von Presswalzen oder Stempeln zu einem Presskörper kompaktiert. Der Einsatz von Profilpresswalzen führt zu Briketts, während durch den Einsatz von glatten Presswalzen Schülpen erhalten werden. Der Presskörper wird in einem anschließenden Prozessschritt mit Hilfe von Brechern bzw. Sieben auf die gewünschte Granulat Korngröße zerkleinert. Die Trockengranulierung stellt somit ein abbauendes Granulierverfahren dar. Die Technik der Trockengranulierung eignet sich für relativ wenige Substanzen, da eine ausreichende Komprimierbarkeit und gute plastische

Verformbarkeit Voraussetzung ist. Außerdem ist diese Technik nur anwendbar, wenn die zu verarbeitenden Substanzen durch den hohen Energieaufwand in ihrer Stabilität nicht beeinträchtigt werden.

Bei den Techniken zur Feuchtgranulierung wird zwischen Klebstoffgranulierung und Krustengranulierung unterschieden; je nachdem ob die Befeuchtung und Aggregation der zu granulierenden Pulvermischung mit Lösungen von Bindemitteln bzw. Klebstoffen oder einfach mit reinem Lösemittel oder Lösemittelgemischen durchgeführt wird (Bauer et al 2006).

Bei der Herstellung von Krustengranulaten entfällt die Herstellung von Bindemittellösungen, da die zu granulierende Pulvermischung mit einem Lösemittel befeuchtet wird. Als Lösemittel dient in den meisten Fällen Wasser oder ein organisches Lösemittel. Diese Technik setzt allerdings voraus, dass sich zumindest ein Bestandteil der zu granulierenden Pulvermischung in dem zugesetzten Lösemittel löst oder partiell anlost (List 1976). Der Hauptnachteil der Krustengranulierung ist, dass die angelösten Stoffe, sofern sie nicht polymer sind, vielfach bei der Trocknung kristallin erstarren und deswegen keine sehr starken Bindungen zwischen den einzelnen Pulverpartikeln entstehen können.

Die Klebstoffgranulierung, bei der hauptsächlich Lösungen polymerer Bindemittel angewendet werden, besitzt dagegen bevorzugtere Bindungseigenschaften. Klebstoffbrücken sind nicht kristallin und deshalb fester und robuster. Die Festigkeit und mechanische Stabilität der Klebstoffbrücken ist von den Eigenschaften des verwendeten Bindemittels abhängig. Die Stabilität der Bindungen ist für die Eigenschaften der Granulate, vor allem für die Zerfallszeit wichtig. Die Zerfallszeit soll während der Verwendbarkeitsdauer (Shelf Life) gleich bleiben, deshalb dürfen sich die Bindungen in diesem Zeitraum weder physikalisch noch chemisch ändern. Die Feuchtgranulierung ist das gebräuchlichste Verfahren zur Herstellung von Granulaten, da sich auf diese Art nahezu alle Substanzen verarbeiten lassen (Bauer et al 2006).

Eine Sonderform der Granulierung stellt die Schmelzgranulierung dar. Als Bindemittel werden dabei schmelzbare Hilfsstoffe, wie z.B. Hartfette oder Wachse, verwendet. Die Schmelzgranulierung eignet sich besonders für die Herstellung von Retard- und Depotarzneiformen (Bauer et al 2006).

2.1.2. Bindungsmechanismen in Granulaten

Interpartikuläre Bindungen können durch unterschiedliche Wechselwirkungen zwischen Teilchen zustande kommen (Bauer et al 2006). Bei den Teilchenwechselwirkungen wird zwischen den eher schwachen Bindungen, z.B. kohäsiven interpartikulären Bindungen ohne Materialbrückenbildung, auch nichtstoffliche Bindung genannt, und den eher stärkeren Bindungen mit Materialbrückenbildung, auch stoffliche Bindungen genannt, unterschieden. Zu den nichtstofflichen Bindungen zählen Van-der-Waals Kräfte und elektrostatische Anziehungskräfte, die hauptsächlich durch kohäsive oder adhäsive Wechselwirkungen entstehen. Abbildung 2-2 gibt eine Zusammenfassung über statische Bindungsmechanismen zwischen Partikeln.

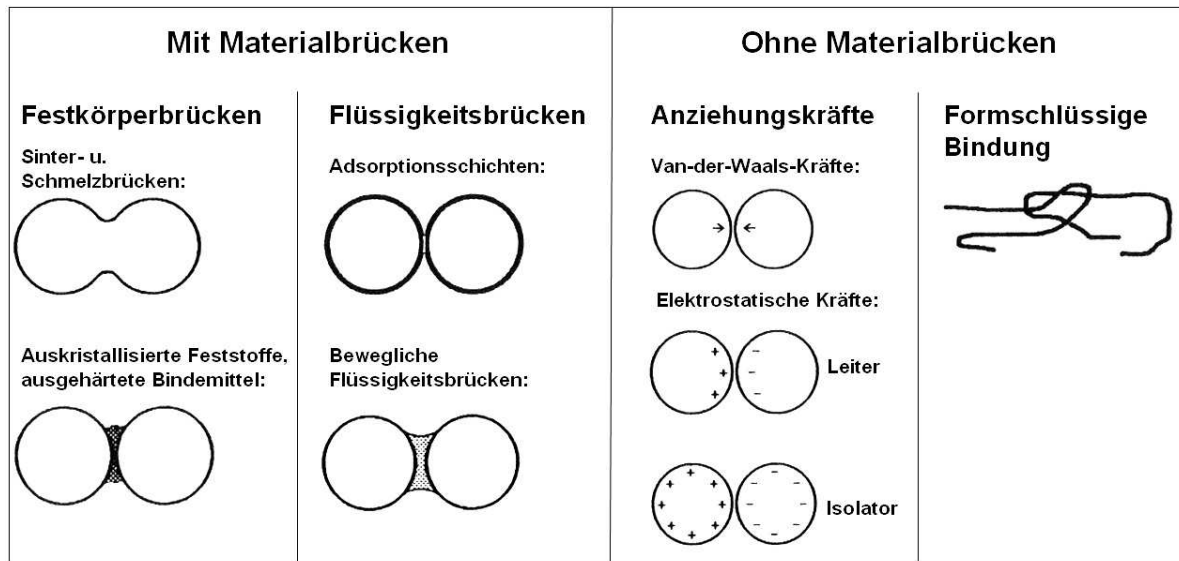


Abbildung 2-2: Statische Haftung zwischen Partikeln (Stieß 1992).

Die stofflichen Bindungen werden wie folgt unterteilt:

- temporäre Flüssigkeitsbrücken

Grundlage für die Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken sind Grenzflächenkräfte an frei beweglichen Flüssigkeitsoberflächen zwischen partikulären Primärteilchen. Durch engen Kontakt zwischen den Primärteilchen und eine in die Grenzschicht eingebrachte Flüssigkeitsmenge entstehen Flüssigkeitslamellen. In der Wirbelschicht entsteht der enge Kontakt der Partikel durch Kollisionen der Partikel. Ist die Schicht so stark geworden, dass zwischen den Partikeln echte Flüssigkeitsbrücken auftreten, dann wird die Agglomeration von einem anderen Phänomen, nämlich von Kapillarkräften, beherrscht. Diese werden aus dem konvexen Flüssigkeitsmeniskus ersichtlich, der sich zwischen den polaren und damit gut benetzbaren Oberflächen ausbildet.

- permanente Feststoffbrücken

Permanente Bindemittelbrücken werden bei der Trocknung der Flüssigkeitsschicht zwischen den Partikeln gebildet. Der in der Flüssigkeitsschicht gelöste Feststoff bildet im Verlauf der Trocknung aus der Flüssigkeitslamelle eine Feststoffbrücke, welche den dauerhaften Zusammenhalt der Partikel gewährleistet. Im Verlauf der Trocknung nimmt die Viskosität der zwischen den Partikeln aufgenommenen Flüssigkeit zu, wodurch die Haftkräfte stärker werden und sie schließlich zu einer festen Schicht erstarren. Laut Uhlemann und Mörl (Uhlemann & Mörl 2000) bleibt die Individualität der verbundenen Partikel bei Feststoffbrücken aus Bindemitteln erhalten. Agglomerate dieser Art können deshalb nach Auflösung der Bindemittelbrücken wieder in die ursprünglichen Primärpartikel zerfallen.

2.1.3. Prinzip des Granulatwachstums

Für eine erfolgreiche Granulierung ist es notwendig, dass es zu einer dauerhaften Verbindung zwischen den Primärpartikeln kommt, welche das Granulat bilden. Die Primärpartikel müssen idealerweise von Feststoffbrücken zusammengehalten werden.

Kristensen und Schaefer (Kristensen & Schaefer 1987) gliederten im Jahre 1987 den Prozess des Granulatwachstums in 3 Phasen, welche den Wachstumsmechanismus von Agglomeraten wie folgt beschreiben:

Phase 1 - Nucleation oder „Keimbildung“: Mit Beginn des Aufsprühens der Bindemittellösung kommt es zur Bildung von Flüssigkeitsbrücken zwischen den Primärpartikeln, den s.g. Keimen. Es findet eine kontinuierliche Agglomeration statt, indem sich wenige Primärpartikel zum Nucleus zusammenlagern. Durch Koaleszenz können anschließend mehrere Nuclei aggregieren und größere Partikelagglomerate bilden. Außerdem können sich auch wiederum feine Primärpartikel an die Oberfläche

vorhandener Nuclei anheften. Dieser Prozess wird Layering genannt. In der Phase der Nucleation werden Granulatkorngrößen der Agglomerate von $D_{50} < 250 \mu\text{m}$ erreicht. Für das Korngrößenwachstum während der Granulierung ist die Flüssigkeitssättigung der Partikel sehr wichtig, damit Wachstum durch Koaleszenz und nicht durch Nucleation stattfindet. Der Nucleationsprozess wird über die Anwesenheit von ausreichend dicker Flüssigkeitsschicht gesteuert, welches zu höherer Plastizität führt und somit Partikelwachstum begünstigt. Der Mechanismus der Koaleszenz ist dadurch charakterisiert, dass die Gesamtmasse der Primärpartikel zwar gleich bleibt, jedoch nur ihre Anzahl reduziert wird.

Phase 2 - Transition: Das durch die Granulierflüssigkeit in den Prozess eingebrachte Wasser verdampft, wird durch die Prozessluft aufgenommen und mit der Abluft fortgeführt. Die Zuluft ist damit für die Wärmeübertragung, den Stoffaustausch, sowie für die Fluidisierung des Produktes verantwortlich. Das Verhältnis von kapillargebundenem Wasser zu leeren Kapillaren steigt und somit auch die Menge an Wasser auf der Oberfläche der Partikel. Die zu Beginn durch Flüssigkeitsbrücken zusammengehaltenen Agglomerate konsolidieren und verfestigen sich. In dieser intermediaten Phase der Transition bestehen die Agglomerate aus einer flüssigen und einer festen Zustandsphase.

Phase 3 - Ball growth oder „Sekundäragglomeration“: Sie kann auftreten durch weiteres Einbringen von Bindemittellösung, wenn bereits die Granulat-Zielgröße erreicht ist. Es kann hierbei zur Koaleszenz der Nuclei kommen, wobei unregelmäßig geformte, bis zu mehreren Zentimetern große Agglomerate entstehen. Die Phase der Sekundäragglomeration ist unerwünscht und schwer zu kontrollieren, weshalb sie auch als „unkontrolliertes Kornwachstum“ bezeichnet wird.

Heinrich et al (Heinrich et al 2002) erstellte ein Modell, mit welchem die Phase der Sekundäragglomeration durch Erreichen eines sogenannten „Steady State“ während der Granulierung umgangen werden kann. Im „Steady State“ herrscht ein Gleichgewicht

zwischen eingebrachtem Wasser und Evaporation des eingebrachten Wassers, wodurch die Tendenz zur Sekundäragglomeration deutlich reduziert wird.

Parallel zu den Ausführungen zum Granulatwachstum von Kristensen und Schaefer versuchten Sastry et al. bereits im Jahre 1973 erstmalig eine mögliche Erklärung für den Mechanismus des Granulatwachstums zu geben (Sastry & Fuerstenau 1973). Diese Ausführungen stützen sich auf die Abhängigkeit des Granulatwachstums von der Zugabemenge der Agglomerationsflüssigkeit bzw. des Bindemittels. Während der Granulierung werden folgende Phasen beschrieben, welche in Abbildung 2-3 noch veranschaulicht werden.

- Pendulare Phase: Die Agglomerationsflüssigkeit befindet sich bei hinreichend kleiner Menge aufgrund der Kapillar- und Haftkräfte nur an den Berührungs- und Kontaktpunkten zwischen den festen Einzelteilchen und bilden dort feinste Brücken aus.
- Funiculare Phase: Bei höherem Anteil an Agglomerationsflüssigkeit sind sowohl Flüssigkeitsbrücken als auch mit Flüssigkeit ausgefüllte Porenräume nebeneinander vorhanden. Dieser Zustand, in dem die Luft nicht mehr als zusammenhängende Phase vorliegt, sondern in Form isolierter Poren, kann als Übergangszustand betrachtet werden.
- Kapillare Phase: Bei weiterer Erhöhung des Flüssigkeitsanteils werden alle Hohlräume zwischen den Partikeln mit Flüssigkeit ausgefüllt, so dass ein flüssigkeitserfülltes, vollständig benetztes Agglomerat vorliegt. In der kapillaren Phase findet eine Koaleszenz der Einzelpartikel statt; während ein Layering der Einzelpartikel auch in der pendularen bzw. funicularen Phase stattfindet.
- Tröpfchenphase: Bei weiterer Zugabe von Granulationsflüssigkeit bildet sich wieder ein zweiphasiges System von Feststoffpartikeln in Flüssigkeit aus (Suspension).

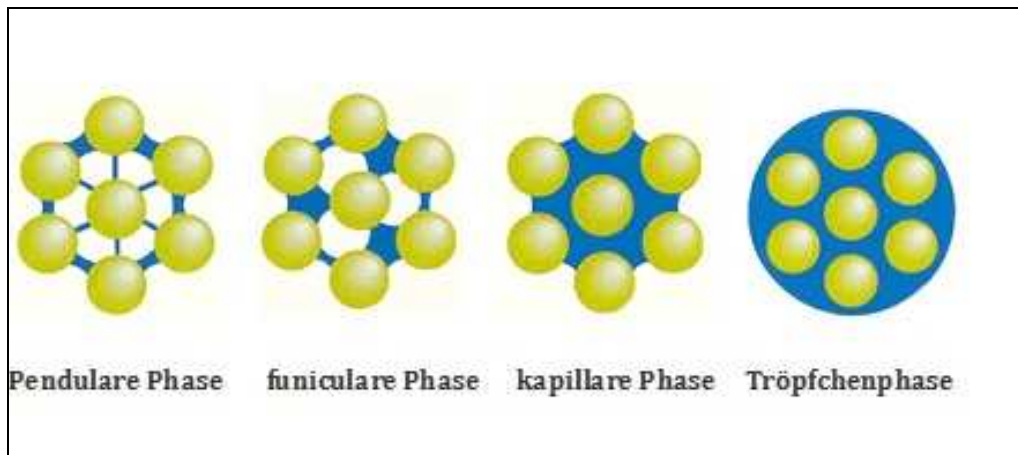


Abbildung 2-3: Modell der Wachstumsphasen von Granulaten nach Sastry (Sastry & Fuerstenau 1973).

Der Sättigungsendpunkt des Pulverbettes in der Sprühphase, d.h. der Übertritt in die kapillare Phase ist abhängig von der Porosität des Pulvers, der Art und Weise wie die Bindemittellösung das Pulver befeuchtet und sich auf den Einzelpartikeln verteilt bzw. in die Hohlräume eindringt.

2.2. DAS WIRBELSCHICHT- VERFAHRENSPRINZIP

Das Wirbelschichtverfahren wurde im Jahre 1959 zum ersten Mal für pharmazeutische Anwendungen von Wurster beschrieben (Wurster 1959). Die Wirbelschichtgranulierung stellt ein schnelles, rationales Feuchtgranulierverfahren dar, da die Arbeitsschritte Mischen, Agglomerieren, Granulataufbau durch Einsprühen der Granulierflüssigkeit, und Trocknen in einer Apparatur stattfinden (Thurn 1970).

Granulierung in der Wirbelschicht oder im „fluid bed“, wie im englischsprachigen Raum, umfasst eine große Anzahl von Anwendungen aus den verschiedensten Bereichen der

Industrie. Aus manchen Bereichen wie Pharmaindustrie, Lebensmittel- oder Kosmetikindustrie ist die Wirbelschichtgranulierung nicht wegzudenken (Uhlemann & Mörl 2000).

Die Wirbelschichttechnik ist ein Verfahren zur Bewegung bzw. Verwirbelung von Festkörperpartikeln für ganz bestimmte Anwendungszwecke. Die Technik ist allerdings nicht auf Festkörper beschränkt, es gibt auch Anwendungen zur Behandlung von Flüssigkeiten in der Wirbelschicht. Diese sind aber in Zahl und Bedeutung weniger verbreitet als die Festkörperverarbeitung, welche im Rahmen dieser Arbeit auch ausschließlich behandelt wird. Ein schematisches Modell einer Wirbelschichtanlage ist in Abbildung 2-4 zu sehen.

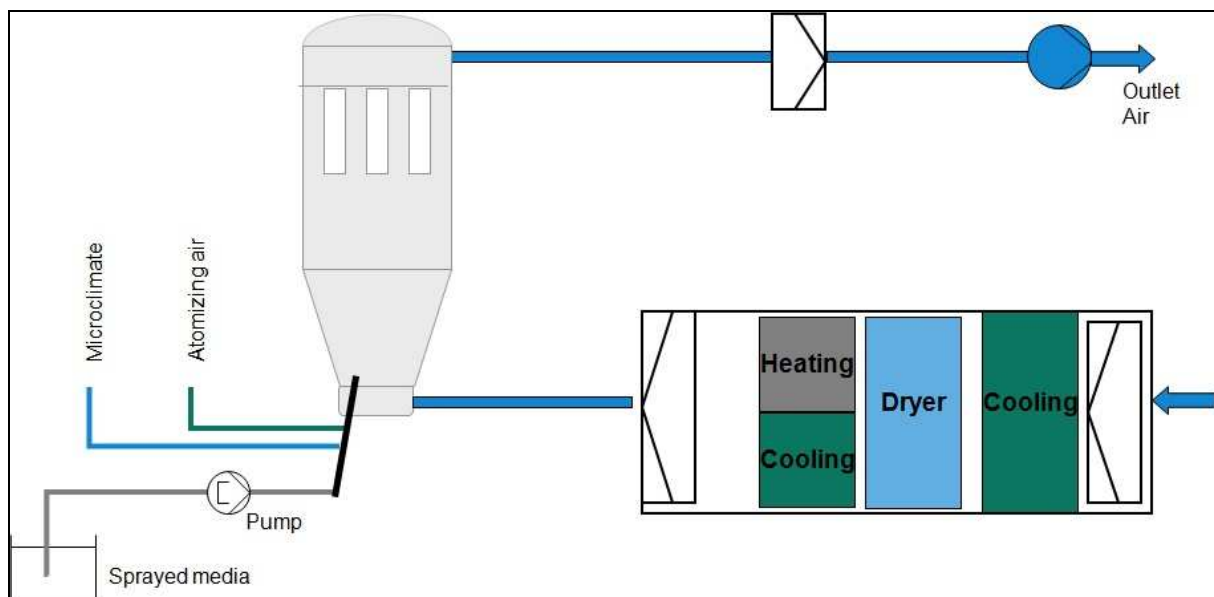


Abbildung 2-4: schematisches Modell einer Wirbelschichtanlage (Hüttlin GmbH).

In der Wirbelschicht werden Feststoffpartikel in einem aufwärtsgerichteten Luftstrom in der Schwebelage gehalten. Das heißt, man versetzt eine bestimmte Partikelmenge in einer

Wirbelschichtanlage in einen fluidisierten – etwa flüssigkeitsähnlichen Zustand. In diesem Zustand sind die Feststoffpartikel voneinander getrennt; sie verlieren den permanenten Kontakt zueinander und sind so beim Einsprühen von Granulierflüssigkeit in das so genannte Wirbelbett für die Sprühtropfen rundum zugänglich. Wegen des intensiven Wärme- und Stoffaustausches mit dem umgebenden Gasstrom kommt es rasch zu einer Verfestigung des Flüssigkeitsfilms. In der Wirbelschicht werden die Partikel durch schichtweises Auftragen von Granulierlösung so lange vergrößert, bis sie die Granulat-Zielgröße erreicht haben. Dann werden sie aus der Wirbelschicht ausgeschleust. Abbildung 2-5 zeigt unterschiedliche Zustände des Pulverbettes in der Wirbelschicht.

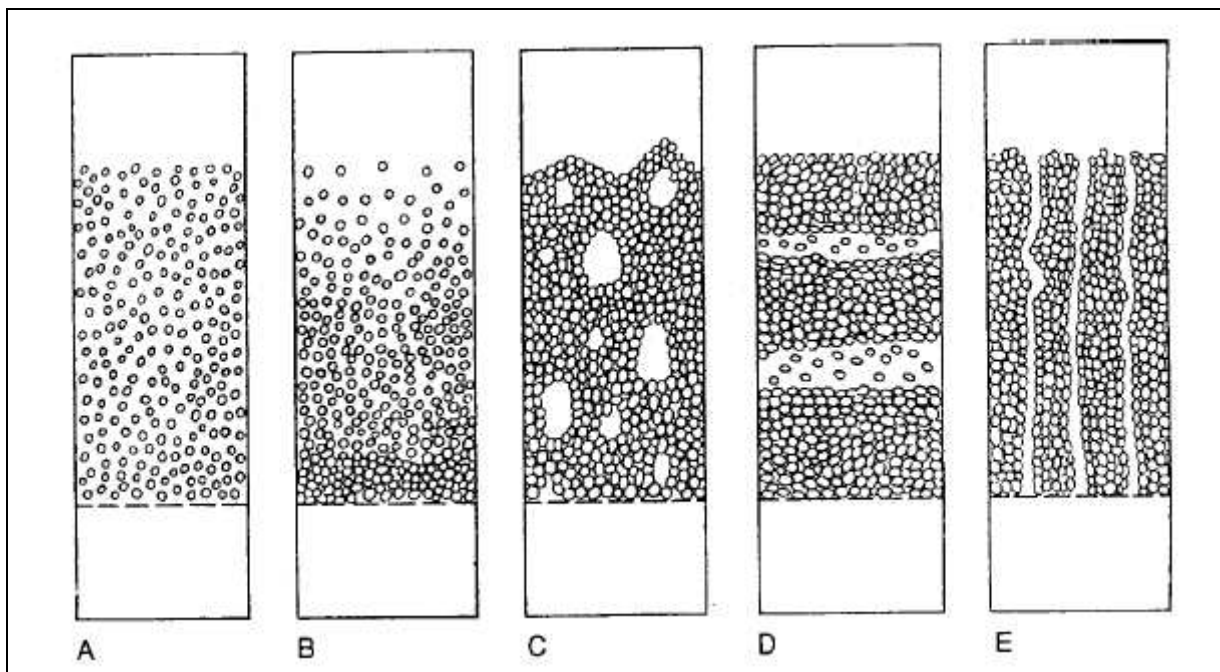


Abbildung 2-5: Zustände in der Wirbelschicht (Ritschel & Bauer-Brandl 2002a).

Für die Ausbildung eines fluidisierten Zustandes in der Wirbelschicht muss die Geschwindigkeit des zu granulierenden Gutes (G_g) zwischen der Minimalgeschwindigkeit, die zur Lockerung des Guts (G_L) nötig ist und der Partikelaustragungsgeschwindigkeit (G_A)

liegen. Das Wirbelschicht Verfahrensprinzip basiert auf dem Stoffaustausch bzw. Wärmeübergängen eines Mehrphasensystems, zwischen Flüssigkeit und Feststoffpartikeln (Wärmeatlas 1998).

Ein optimaler Wirbelschichtzustand liegt vor, wenn das Verhältnis $[G_L > G_g > G_A]$ vorliegt. Abbildung 2-5A zeigt den Zustand, in dem die Feststoffschicht als Ganzes flüssigkeitsähnliches Verhalten zeigt, das Bett den Lockerungspunkt G_L erreicht hat und deshalb ein optimaler Wirbelschichtzustand vorliegt. In Abbildung 2-5B hingegen liegt die Geschwindigkeit des Pulverbettes G_g leicht unterhalb des Lockerungspunktes, weshalb die Strömungsluft die Pulvermasse bewegt, ohne die Packungsstruktur deutlich zu ändern. In Abbildung 2-5C, 2-5D und 2-5E durchsetzt die über die Minimalfluidisation hinausgehende Luftmenge die Pulverschicht in Form von praktisch feststofffreien Zwischenräumen, welche dann als stoßende Wirbelschichtzustände umschrieben werden können. Der Grund für die Ausbildung einer stoßenden Wirbelschicht ist meist eine nicht optimale Prozessführung, bei der die einflussnehmenden Prozessparameter (v.a. die Zuluftmenge) ungünstig geregelt werden.

2.2.1. Phasen der Wirbelschichtgranulierung

Der Granulierprozess in der Wirbelschicht lässt sich in folgende Einzelprozessschritte bzw. Prozessphasen einteilen:

- Aufwärmen des Prozessgerätes
- Einfüllen der zu granulierenden Pulvermischung
- Mischen und Aufwärmen der Pulvermischung
- Sprühphase, Einbringen der Granulierlösung
- Trocknen des Granulates
- Entleerung

Die ersten drei Prozessschritte stellen vorbereitende Schritte bei der Wirbelschichtgranulierung dar. Hier wird die zu granulierende Pulvermischung in die Wirbelschichtanlage eingefüllt und anschließend mit warmer Prozessluft auf die

gewünschte Produkttemperatur gebracht. Das Erreichen einer gewissen Produkttemperatur vor Beginn des Sprühschrittes ist für den gesamten Granulierprozess wichtig, da ziemlich rasch mit Beginn des Sprühschrittes die Temperatur der Pulvermischung durch thermodynamische Vorgänge, wie Befeuchtung und anschließende Evaporation des eingebrachten Wassers, sinkt. Die Phase der eigentlichen Granulierung, in der die Bindemittellösung eingesprüht wird, stellt die kritischste Phase der Granulierung dar, da hier das Granulatwachstum stattfindet.

1998 erstellten Becher und Schlünder (Becher & Schlünder 1998) die These, dass sich bei bestimmten Einstellungen der Prozessparameter Zuluftmenge, Zulufttemperatur und Sprühluftdruck, eine s.g. Trocknungszone über dem Produktbett bildet, welche einen großen Einfluss auf das Wachstumsverhalten der Partikel zeigt. In der s.g. Trocknungszone oberhalb des Produktbetts haben einzelne Partikel weniger Tendenz bzw. Chance zur Kollision miteinander und können deshalb auch weniger agglomerieren. Die Partikel landen erst wieder im Produktbett, wenn sie bereits abgetrocknet sind und so für eine Flüssigkeitsbrückenbindung zu anderen Partikeln nicht zur Verfügung stehen und deshalb nicht wachsen.

Nachdem die geforderte Menge an Granulierflüssigkeit eingebracht wurde und der Sprühvorgang beendet ist, schließt sich die Trocknungsphase an. Hierbei wird das Granulat auf die für nachfolgende Prozessschritte (z.B. Tablettierung) erforderliche Restfeuchte getrocknet. Die hierbei auftretende mechanische Belastung des Granulates führt auch zu Abrieb, der abhängig von der Trocknungsdauer, das Kornspektrum bzw. die Korngrößenverteilung des fertigen Granulates beeinflusst.

Je nach Optimierung der Rezeptur und der Prozessparameter ist keine anschließende Siebung bzw. Klassifizierung des Granulates notwendig. Die Wirbelschichtgranulierung ist ein komplexer Prozess, da er durch mehrere Parameter beeinflusst werden kann. Die detaillierte Kenntnis der Einflüsse bzw. Effekte dieser Parameter auf die Qualität des

Granulates ist notwendig, um den Granulierprozess vollständig verstehen und kontrollieren zu können.

Die Veränderung der Granulateigenschaften durch Variation der Prozeßparameter gehört zu den am besten untersuchten Aspekten bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte in der Wirbelschicht. In der Literatur wurden zahlreiche Arbeiten publiziert, die das Ziel haben, den Wirbelschichtprozess näher zu beschreiben (Rankell et al 1964; Davies & Gloor 1971; Gupte 1973; Kristensen & Schaefer 1987; Menon et al 1996; Rambali et al 2001a; Rambali & et al 2001b). Eine umfassende Zusammenfassung des Wissenschaftsstandes bis zum Jahr 1991 geben Banks und Aulton (Banks & Aulton 1991).

Da der Wirbelschichtprozess einen parametergesteuerten Prozess darstellt, bietet es sich an Einflüsse und auch Wechselwirkungen der Parameter mit Verwendung statistischer Modelle zu untersuchen. Solche sind z.B. die systematische statistische Versuchsplanung - „Design of Experiments (DoE)“ oder chemometrische Methoden z.B. in Form der multivariaten Datenanalyse (MVDA).

2.2.2. Grundlagen zur Enthalpie im Wirbelschichtprozess

Für flüssigkeitsdurchströmte Apparaturen, wozu auch eine Wirbelschichtanlage zählt, kann der 1. Hauptsatz der Thermodynamik angewendet werden. Er besagt, dass sich die Enthalpie eines Körpers durch Zufuhr von Wärme und Arbeit ändert (Wärmeatlas 1998). Die Enthalpie ist ein Maß für die Energie eines thermodynamischen Systems (Lucas 2008), welches im Wesentlichen aus einer gasförmigen und einer flüssigen Phase besteht.

Feuchtigkeits- und Trocknungsverlauf

Unter Trocknen versteht man das Entfernen oder Verringern des Flüssigkeitsanteils (Wassergehalt oder Feuchtegehalt) in einem Feststoff durch thermische Behandlung, wobei die Flüssigkeit in die Dampfphase überführt und abtransportiert wird.

In der Wirbelschicht erfolgt die Trocknung des Produktes durch Konvektion. Die Trocknungsluft wird vor dem Eintritt in den Produktbehälter der Wirbelschichtanlage erwärmt und durch den speziellen Diskjet®-Boden des Produktbehälters beschleunigt und gleichmäßig verteilt. Dadurch werden ausgezeichnete Wärmetransporte und Trocknungswerte bei gleichzeitiger Produktschonung erreicht (Hüttlin GmbH).

In dem Wirbelschichtprozess wird die anfangs trockene, und später durch den Sprühvorgang angefeuchtete Pulvermasse durch die erwärmte Prozessluft durchströmt. Die Art und Weise wie das Pulverbett durchströmt wird, ist abhängig von der aerodynamischen Konstruktion der Wirbelschichtanlage. Die warme Prozessluft entzieht der Pulvermasse im Trocknungsverlauf nach und nach die Feuchtigkeit. Mischungs- und Diffusionsvorgänge spielen dabei eine wichtige Rolle, um den Stoffaustausch zwischen Feststoff- und Gasphase zu ermöglichen. Die wärmetechnische Beschaffenheit der Trocknungsluft und des zu trocknenden Gutes, wie Temperatur oder Feuchtegehalt, ist dabei von zentraler Bedeutung.

Ebenso ist die Art des Wassergehaltes von großer Bedeutung. Prinzipiell unterscheidet man hierbei adsorptiv gebundenes Wasser, Kapillarwasser und Kristallwasser. Wie die Bezeichnung verdeutlicht, ist Kristallwasser meist fest an ein Kristallgitter gebunden. Es sind relativ hohe Temperaturen erforderlich um dieses Wasser auszutreiben. Bei den meisten Wirbelschichttrocknungsprozessen geht es hauptsächlich darum, das oberflächlich adsorptiv gebundene Wasser zu entfernen. Dies ist zudem auch nur bis zu einem gewissen Grad wirtschaftlich in der Wirbelschichtanlage machbar. Betrachtet man die Funktion von Trocknungszeit und Feuchtegehalt erhält man in der Regel folgende Kurve, die den Trocknungsverlauf darstellt (Abb. 2-6).

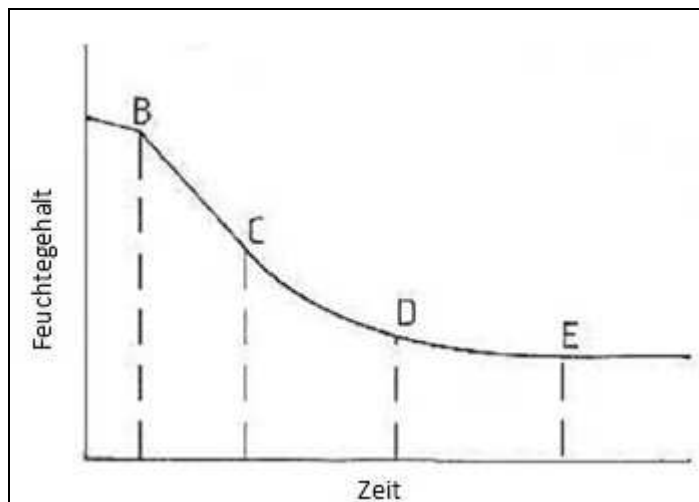


Abbildung 2-6: Trocknungsverlauf in der Wirbelschicht (Rahm 1980).

Man erkennt, dass zunächst die Restfeuchte im Gut schnell abnimmt (Abb. 2-6; Abschnitt B bis D), die Trocknungsgeschwindigkeit dabei immer kleiner wird und eine vollständige Trocknung erst im „Unendlichen“ (Abb. 2-6; Abschnitt E) erfolgen würde. Ursache dieses Verhaltens ist das physikalische Prinzip des Stoffaustausches als ein Diffusionsvorgang. Die Geschwindigkeit des Stoffaustausches ist abhängig von Konzentrationsgefällen bzw. -unterschieden. Beim Wirbelschichtprozess ist das

Feuchtigkeitsgefälle zwischen Prozess- bzw. Trocknungsluft und dem zu trocknenden Produkt entscheidend. Dieses ist anfänglich, bei feuchtem Produkt, hoch und wird bei zunehmender Trocknungsdauer immer kleiner. Für den gleichen Trocknungserfolg benötigt man also mit zunehmender Trocknungsdauer länger, d.h. die Ausbeute der Wärmekapazität der Trocknungsluft wird gegen Ende des Trocknungsvorganges immer kleiner (Wärmeatlas 1998; Uhlemann & Mörl 2000). Ist demzufolge eine Trocknung in den sogenannten „Schwanz“ der Trocknungskurve gewünscht (Abb. 2-6, Abschnitt E), ist effektive Wärmerückgewinnung oder die Nutzung alternativer Trocknungstechniken erforderlich. Die Endpunktkontrolle eines Wirbelschichtprozesses kann über eine fixe Trockenzeit oder über die Beobachtung der Produkttemperatur, der Ablufttemperatur bzw. der Abluftfeuchte erfolgen. Eine fixe Trockenzeit allerdings ist schwer validierbar, da die Variationen der Ausgangsstoffe sowie Änderungen von Umweltbedingungen (z.B. Änderung der Jahreszeit von Winter und Sommer) starken Einfluss auf die Trockenzeit bei der Granulierung haben können.

2.2.3. Einflussfaktoren bei der Wirbelschichtgranulierung

Gemäß Kristensen und Schäfer (Kristensen & Schaefer 1987) können die Parameter, welche den Wirbelschichtgranulationsprozess beeinflussen, wie folgt unterteilt werden:

- Apparateparameter,
- Prozessparameter und
- Produktparameter.

Die Apparateparameter, zu denen z.B. die Gestaltung der Sprühdüsen oder der Filtermechanismus zur Abreinigung der Prozessfilter gehört, sind abhängig von der Konstruktion und dem verwendeten Equipment, können aber vernachlässigt werden – wenn von gleicher Bauweise der Apparaturen ausgegangen wird. Eine Top-Spray-Apparatur ist z.B. nicht vergleichbar mit dem Bottom-Spray-Verfahren. Die

Prozessparameter andererseits, zu denen z.B. die Zuluftmenge, die Zulufttemperatur oder die Sprühdrate zählen, sind stark abhängig vom Granulationsverfahren und haben den größten Einfluß auf das Endprodukt. Die Produktparameter sind hingegen abhängig von den physikalischen Eigenschaften der Ausgangsstoffe und natürlich von der verwendeten Formulierung. Solche Eigenschaften, welche die Granulatqualität beeinflussen, können sein: Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung der Ausgangssubstanzen (Ormos & Pataki 1979), Partikelform, Feuchtegehalt, Löslichkeit oder Benetzbarkeit der Ausgangssubstanzen (Lipps & Sakr 1994), sowie die Oberflächenbeschaffenheit und Kornstruktur der Partikel.

2.3. GRANULATEIGENSCHAFTEN

Eine Granulierung ist erforderlich, wenn die Eigenschaften der Pulvermischung nicht den Anforderungen einer Weiterverarbeitung genügen. Pulver bzw. Pulvermischungen mit schlechten Fließ-, Dosier- und Auflösungs-eigenschaften, werden in ein Agglomerat mit veränderter Partikelgröße und anderen verbesserten Eigenschaften für eine Weiterverarbeitung, z.B. der Tablettierung überführt (List 1976; Voigt 2000). Besonders die schnell laufenden Rundläufer- Tablettenpressen stellen hohe Anforderungen an die Eigenschaften des zu tablettierenden Gutes. Im Folgenden soll auf die wichtigsten Granulateigenschaften genauer eingegangen werden.

2.3.1. Produktfeuchte und Bedeutung der Restfeuchte

Der Feuchtegehalt von Materialien ist ein wichtiger Einflussparameter, nicht nur bei pharmazeutischen Anwendungen. Bei Formulierungen, welche einen feuchteempfindlichen Stoff enthalten, muss auf die Produktfeuchte ein besonderes Augenmerk gelegt werden. Abberger (Abberger et al 1996a; Abberger 1996b)

beschreibt in seinen Arbeiten eine Steuerung der Produktfeuchte mit Hilfe der Sprütrate. Er unterteilt sie in 3 Kategorien:

Die *unterkritische Sprütrate*: Hier wird weniger Flüssigkeit mit der Bindemittellösung in den Prozess eingebracht, als durch die Abluft wieder ausgetragen wird.

Die *kritische Sprütrate*: Hier steht die eingebrachte und ausgetragene Flüssigkeit innerhalb des Prozesses im Gleichgewicht.

Die *überkritische Sprütrate*: Es kommt zu Akkumulation von Flüssigkeit im Wirbelbett, was zu einem stark ausgeprägten Korngrößenwachstum und im schlechtesten Fall aufgrund von Überfeuchtung des Produktes zum Zusammenbrechen des Wirbelbettes führt.

Die Produktrestfeuchte hat zudem einen großen Einfluss auf nachfolgende Prozessschritte (Sangekar et al 1972; Parikh 2005; Serno et al 2007). So kann z.B. durch einen zu hohen Restfeuchtegehalt das Verarbeitungsverhalten von Granulaten bei der Tablettierung negativ beeinflusst werden. Aber auch bei zu trockenen Granulaten können Probleme z.B. schlechtes Fließverhalten bei der Tablettierung auftreten.

Der Feuchtegehalt (Ψ) eines Produktes ist definiert als der Massenanteil von Wasser im Gesamtmassenanteil des Produkts. Der Wassergehalt (m_f) kann ferner zur Masse der Trockensubstanz (m_t) und der sich ergebenden Gesamtmasse des Produkts ($m_f + m_t$) in folgende Beziehung gesetzt werden:

$$\Psi [\%] = \frac{m_f}{m_t + m_f} * 100 [\%]$$

Gleichung 2-1: Gleichung zur Berechnung des Wassergehalts in einer Probe (List 1976).

2.3.2. Partikelgrößenanalyse

Die Partikelgröße hat einen entscheidenden Einfluss auf die Granulateigenschaften, wie Fließverhalten und Schütt- bzw. Stampfdichte (Watano & Miyanami 1995; Schmidt-Lehr et al 2007; Närvänen et al 2009b).

Zur Offline- Charakterisierung der Partikelgrößenverteilung der Granulatproben wird in dieser Arbeit die Methode der dynamischen Bildanalyse Qicpic® (Fa. Sympatec GmbH, Clausthal- Zellerfeld, Deutschland) verwendet. Bei der dynamischen Bildanalyse wird die Materialprobe in einen Messkanal gesaugt oder hineingeblasen und in diesem stark beschleunigt. Die Probe wird dabei fein dispergiert, sodass möglichst wenige Überlappungen der Partikel im Messkanal entstehen. Auf der einen Seite des Messkanals ist eine Lichtquelle positioniert, auf der anderen Seite eine Kamera. Durch eine kurze Belichtungszeit entstehen stehende Bilder von Einzelpartikeln der gemessenen Materialprobe.

Die Trockendispergierung erlaubt hierbei einen Dispergierdruck von 0,1 bis 6,0 bar. Bei sehr kohäsiven Materialproben benötigt man einen hohen Dispergierdruck. Bei wenig kohäsiven Granulatproben setzt ab einem bestimmten Dispergierdruck bereits eine Zerstörung der Agglomerate ein. Für die Granulatproben in der vorliegenden Arbeit wird ein relativ niedriger Dispergierdruck von 2,0 bar gewählt.

Das Qicpic- Prinzip beruht auf der Form- bzw. Konturenberechnung eines Einzelpartikels (Sympatec GmbH), wodurch sich das Bildanalyseverfahren von der Laserbeugung unterscheidet. Der Unterschied zur statischen Bildanalyse besteht darin, dass die Materialprobe während der Messung in Bewegung ist.

Zur Darstellung der Partikelgrößenverteilung wird in der vorliegenden Arbeit die volumenbezogene Größenverteilung (Q3- Verteilung) gewählt, da diese dem klassischen Verfahren der Siebanalyse am ähnlichsten ist und die Volumenverteilung dem dreidimensionalen Aussehen eines Granulates am ehesten gerecht wird.

Die Inline- Charakterisierung der Partikelgröße und der Partikelgrößenverteilung von Pulvern und Granulaten kann mit der Parsum®- Messsonde durchgeführt werden

(Dietrich 2005, 2006). Das Parsum[®]- Messprinzip basiert auf einem faseroptischen Ortsfilter- Verfahren in Sondenform für die Inline- Applikation. Die Sonde besteht aus einer Messkapillare, die eine Gitteranordnung von Glasfaser- Lichtwellenleitern (Zeilendetektor) auf der einen Seite und eine Lichtquelle auf der anderen Seite des Messspalts enthält. Im Messbetrieb fliegen Partikel durch die Messkapillare hindurch und erzeugen eine kurzzeitige Abschattung der Lichtquelle. Der Zeilendetektor kann daraus die Ortsfrequenz der bewegten Einzelpartikel ermitteln. Das geschieht über eine Projektion der Partikelbewegung auf das optische Gitter mit anschließender Frequenzanalyse des entstandenen Signals. Aus der gemessenen Frequenz und der bekannten Gitterkonstante wird die individuelle Geschwindigkeit des Partikels berechnet. Durch Hinzufügen eines optischen Pulskanals in den Ortsfilter kann zusätzlich die Partikelflugzeit ("Time of Flight") der Einzelpartikel erfasst werden. Aus Flugzeit und Geschwindigkeit der Einzelpartikel ergibt sich direkt die Größe der Partikel in Bewegungsrichtung (Eckardt & Untenecker 2005; Schmidt-Lehr et al 2007).

2.3.3. Dichtebestimmung von Schüttgütern

Die Dichteigenschaften einer Granulatprobe spielen eine wichtige Rolle bei der Ab- und Umfüllung der Bulkware und außerdem bei nachfolgenden Prozessschritten, wie der Tablettierung. Die Bulkdichte beschreibt die Dichte eines Haufwerkes einschließlich aller vorhandener Lufteinschlüsse. Bei den Bulkdichten unterscheidet man Schütt- und Stampfdichte. Die Schüttdichte ist ein wichtiger Wert für die volumenbezogene Dosierung eines Schüttgutes, z.B. bei der Füllung der Matrize bei der Tablettierung. Die Schüttdichte beschreibt den Zustand, in dem die Partikel regungslos neben- oder aufeinander liegen.

Zur Ermittlung der Schüttdichte wird die zu prüfende Granulatprobe abgewogen und lose in einen Messzylinder gefüllt. Sie repräsentiert noch weitgehend den Zustand der Probe im Fließvorgang. Danach wird das Volumen abgemessen, welches die

Granulatmenge einnimmt und die Schüttdichte, der Quotient aus Masse und abgelesenem Volumen, errechnet.

Durch Erschütterung des Gefäßes ist es möglich, auf einzelne Granulatkörner so viel Energie zu übertragen, dass sie interpartikuläre Reibungen überwinden und einen Zustand höherer Ordnung einnehmen. Im Zustand höherer Ordnung wird die Stampfdichte ermittelt (Bauer et al 2006). Zur Ermittlung der Stampfdichte wird der Messzylinder 1250mal gestampft. Der Schwerpunkt der Granulatprobe hat danach eine niedrigere Lage als im Zustand der Schüttdichte. Das Volumen, das die Granulatprobe noch einnimmt, wird abgelesen, durch die Masse dividiert und so die Stampfdichte ermittelt. Die Stampfdichte bezieht sich auf die volumenbezogene Dichte eines Schüttgutes nach Erschütterungen durch Transport oder Erschütterungen durch Vibration des Fülltrichters der Tablettenmaschine während der Tablettierung. Bei der Tablettierung wird eine Schüttgutsäule durch Druck in ein Komprimat mit bestimmten Eigenschaften (vgl. Kap. 2.6.3.) überführt (List 1976).

2.3.4. Fließeigenschaften von Schüttgütern

Die Fließeigenschaften bzw. die Fließfähigkeit eines Haufwerkes ist ein entscheidendes Kriterium für die Weiterverarbeitung. Schlecht fließende Materialien können Produktionsprozesse durch Brückenbildung oder unregelmäßigen Fluss negativ beeinflussen. Die Fließfähigkeit eines Materials kann von mehreren Faktoren abhängen. Solche Faktoren können z.B. sein: die Partikelgröße, die Partikelform, die Restfeuchtigkeit des Materials oder auch die Umgebungstemperatur während der Messung. Für das Fließverhalten von Materialien sind maßgeblich die Haftkräfte zwischen den Partikeln verantwortlich. Der Grund für die Verbesserung der Fließfähigkeit mit Zunahme der Partikelgröße, vor allem bei Granulaten, ist die Abnahme der Kontaktpunkte zwischen den Partikeln pro Flächeneinheit. Zusätzlich spielen bei Partikeln $> 100\mu\text{m}$ die Haftkräfte gegenüber den Gewichtskräften nur noch eine untergeordnete Rolle (Schulze 2006).

Die Fließeigenschaften von Schüttgütern lassen sich mit Hilfe der Fließgeschwindigkeit und des Fließwinkels definieren. Die Fließgeschwindigkeit nach PhEur wird durch die Zeit definiert, die eine bestimmte Menge Granulat benötigt, aus einem genormten Trichter auszufließen (Ph.Eur.6.2 2009). Der Fließwinkel ergibt sich durch Bewertung des Masse-Fließzeit-Diagramms. Hierbei wird in 3 unabhängigen Messungen die Zeit bestimmt, die unterschiedliche Mengen Granulat benötigen, um aus dem Trichter auszufließen. Die Werte werden anschließend in einem Masse-Fließzeit-Diagramm aufgetragen. Übersteigt der dabei eingeschlossene Winkel einen Wert $> 70^\circ$, besitzt das Schüttgut gute Fließeigenschaften.

2.4. PROZESS ANALYTISCHE TECHNOLOGIE

2.4.1. PAT in der pharmazeutischen Industrie

Die PAT-Initiative ist im Jahre 2004 von der FDA als alternativer Weg zur Zulassung neuer Arzneimittel in Form einer Guideline veröffentlicht worden. In der Vergangenheit wurde in der Pharmaindustrie häufig der Bedarf für den Marktstart (Launch) eines neuen Arzneimittels in einem Entwicklungsbetrieb hergestellt und zusammen mit dem Zulassungsantrag wurde das Produkt an den Herstellungsbetrieb übertragen. Die offizielle Definition des Begriffs „Prozessanalytische Technologie“ lautet (Food and Drug Administration (FDA) 2003):

„PAT is considered to be a system for designing, analyzing and controlling manufacturing through timely measurements (i.e. during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes, with the goal of ensuring final product quality. It is important to note that the term analytical in PAT is viewed broadly to include chemical, physical, microbiological, mathematical, and risk analysis conducted in an integrated manner. The goal of PAT is to enhance understanding and control the manufacturing process: *Quality cannot be tested into products; it should be built in or should be by design.*“

PAT enthält somit eine Ansammlung von Methoden und Techniken, um Prozesse zu analysieren, zu verstehen und zu kontrollieren, mit dem Ziel, die Qualität eines Arzneimittels zu gewährleisten bzw. zu verbessern. PAT soll vor allem als Werkzeug dienen, welches dabei hilft, dass bereits zum Zeitpunkt der Zulassung eines neuen Arzneimittels ein qualitativ hochwertiges Produkt vorliegt, welches nicht durch weitere Optimierungsschritte nach dessen Zulassung - und damit verbundene Änderungsanzeigen bei der Behörde - auf ein pharmazeutisch ausgereiftes Niveau angehoben werden muss. PAT hat weiterhin zum Ziel, die Entwicklung pharmazeutischer Herstellungsprozesse und die anschließende Produktion durch

geeignete Prozessanalytik und die Überwachung von kritischen Parametern und qualitätsbestimmenden Faktoren voranzutreiben und zu optimieren. Die enge Kontrolle der kritischen Prozessschritte ermöglicht eine verbesserte Qualität des Endprodukts und führt ebenso zu robusteren Herstellungsprozessen. Außerdem können mit PAT die Herstellungskosten reduziert werden, da durch eine höhere Produktsicherheit eine geringere Anzahl an Fehlchargen produziert wird. PAT ist ein System zur Analyse und Kontrolle des Herstellungsprozesses auf Basis der permanenten Messung kritischer qualitätsrelevanter Parameter und kann deshalb auch als ein Katalysator für strategische Veränderungen angesehen werden. Die Qualitätskontrolle soll stärker in den Produktionsprozess eingebunden werden. Am Ende des Weges stehen flexiblere Produktionsprozesse, eine bessere Qualität und signifikante Kostensenkungen durch bessere Auslastung der Produktionsanlagen und Sicherstellung der erwarteten Ausbeute. PAT bedeutet also die Produktqualität mehr durch die Qualität des Prozesses und weniger durch die Qualität einer einzelnen oder mehrerer Zwischenstufen eines Produktes zu definieren (Ewers & Mohr 2010). PAT benötigt den entsprechenden technischen Rahmen und die modernsten Mittel der Informationstechnologie, um die außerordentlich großen Informationsmengen über den gesamten Lebenszyklus zu speichern. Es ist wichtig zu begreifen, dass PAT nicht nur alleine durch die Implementierung einzelner isolierter Messtechnologien umgesetzt werden kann. Vielmehr ist PAT eine Kombination unterschiedlicher Werkzeuge, die zum besseren Verständnis des Gesamtprozess beitragen.

2.4.2. PAT- Werkzeuge

PAT ist als kontinuierlicher Prozess und nicht als einzelnes Projekt in der Herstellung pharmazeutischer Produkte zu verstehen. Im Folgenden soll kurz auf Werkzeuge der prozessanalytischen Technologien eingegangen werden, welche helfen sollen den angestrebten Ansatz erfolgreich umzusetzen und ökonomisch zu behandeln (Herdling & Lochmann 2010). Auch die deutsche Zulassungsbehörde „Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte“ beschäftigt sich mit dem Ansatz und beschreibt in ihren Leitlinien den Einsatz und ein Zusammenspiel verschiedener Werkzeuge und Methoden zur Prozessanalyse und zum Wissensmanagement. In Tabelle 2-1 sind die in Frage kommenden PAT Werkzeuge für die Prozessanalytik und die Prozesskontrolle zusammengestellt, wie sie vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)) als wichtig herausgestellt werden:

Tabelle 2-1: PAT- Werkzeuge (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)).

PAT-Werkzeuge	Anwendung	Beispiele
Risikobeurteilung	Erfassung kritischer Prozessparameter innerhalb des Knowledge Space	FMEA (Failure Mode Effect Analysis)
Analysentechniken	on-line,in-line oder at-line Messungen	NIR-Spektroskopie
DoE (statistische Versuchsplanung)	Analyse des Einflusses kritischer Prozessparameter (Analyse von Effekten und Wechselwirkungen), Beschreibung des Design Space	Optimierungsstrategien
MVDA (Multivariate Datenanalyse)	Vorhersage der Eigenschaften von <ul style="list-style-type: none"> • Ausgangsmaterialien • Zwischenprodukten • Fertigprodukten • Feed back in die Prozesssteuerung 	PCA (Hauptkomponentenanalyse)

Generell kann die Einführung von PAT- Werkzeugen gemäß Tabelle 2-1 in folgende Schritte gegliedert werden:

- Identifizierung und Erfassung kritischer Material- und Prozessparameter, die Einfluss auf die Produktqualität haben. Risikoanalyse hilft dabei eine qualitative Bewertung des Einflusses einzelner Prozessschritte bzw. einzelner im jeweiligen Prozessschritt eingebundener Einflussgrößen auf die Produkteigenschaften bzw. Endproduktqualität zu erhalten. Als Beispiel für eine Risikoanalysetechnik ist das Ishikawa- Diagramm oder die Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) zu nennen.

- Erstellung eines Systems zur zeitnahen Erfassung der kritischen Parameter und Einführung von Prozesskontrollen, die die Steuerung der kritischen Parameter erlauben.
- Entwicklung mathematischer Beziehungen zwischen Parametern und Messwerten, die die Produktqualität beschreiben.

Ein Hilfsmittel bei der Interpretation großer Datenmengen stellt die MVDA dar. Ihr Ziel ist eine Datenreduktion. Aus der Ansammlung aller erhaltenen Originaldaten sollen nur die für die gegebene Fragestellung wichtigen Informationen extrahiert werden, um daraus ein übergreifendes Verständnis des Gesamtprozesses zu erhalten. Mit Prozessverständnis in diesem Zusammenhang ist die Identifizierung und Erklärung aller kritischen Prozessvariabilitäten gemeint. Als Variabilitäten in einem Prozess können Parameter bzw. solche Prozess- Inputs bezeichnet werden, welche einen direkten und vor allem auch signifikanten Einfluss auf kritische Qualitätseigenschaften des Endproduktes besitzen; besonders wenn sie innerhalb der zulässigen Verfahrensgrenzen „regular operation range“ verändert werden.

Zu den Schlüsselementen des angestrebten PAT- Ansatzes gehören außerdem:

- Design Space
- Real Time Release (RTR) – Echtzeitfreigabe

Design Space ist definiert als die multidimensionale Kombination und Interaktion von Input- Variablen und Prozessparametern, welche definitiv zu einer sicheren Produktqualität führen. Die Arbeit innerhalb des Design Space wird von den Zulassungsbehörden nicht als Änderung der laufenden Zulassung angesehen, während die Arbeit außerhalb des Design Space „post approval changes“ der Zulassungsdokumente erfordern würde (Konertz et al 2009). Die Pharmaindustrie erwartet auf der anderen

Seite von der Zulassungsbehörde, dass ein auf hohem wissenschaftlichem Niveau verstandenes und beschriebenes Prozessverständnis den Zulassungsprozess insgesamt beschleunigt, sowie Modifikationen über den Lebenszyklus hinsichtlich Veränderungen des Produkt- und des Herstellungsprozesses flexibler gehandhabt werden. „Quality by Design“ unterstreicht ausdrücklich, dass Produktqualität nicht in ein Produkt hinein getestet, sondern von Beginn an in einen Prozess „eingebaut“ werden muss (International Conference on Harmonisation (ICH) 2009; Bakeev 2010).

Die Echtzeitfreigabe, Real Time Release (RTR), setzt ein kontinuierliches Monitoring aller qualitätsrelevanten Parameter während des Herstellungsprozesses voraus, ebenso die zeitnahe Produktfreigabe auf Basis von Prozessinformation (prozessanalytischer Daten), die mit geeigneter Prozessanalysetechnik sofort abrufbar wird. Real Time Release im Sinne dieser Leitlinien baut auf parametrische Freigabe für das hergestellte Produkt. Auf Basis einer parametrischen Freigabe wird das Endprodukt nicht mehr im Qualitätskontrolllabor geprüft. Freigaberelevante Prüfungen, wie z.B. Gehalts- und Identitätsprüfungen, werden in den Produktionsprozess integriert und sind daher auch ein wichtiger Bestandteil der Verfahrens- und Prozessentwicklung (Ewers & Mohr 2010). Ein Ergebnis dieses Konzeptes ist die Verkürzung von Analysezeiten.

2.4.3. Analystechniken: In-line, On-line, At-line, Off-line

Im PAT- Leitfaden der FDA und den aufgeführten PAT- Werkzeugen, die das BfArM vorschlägt, werden analytische Systeme und Methoden zur kontinuierlichen Analyse und Kontrolle von kritischen Prozess- sowie Qualitätsparametern von Rohstoffen und In- Prozess- Materialien zusammengefasst. Für das Verständnis verschiedener Prozessanalyseverfahren sind deshalb folgende Begriffsdefinitionen für unterschiedliche Analystechniken nützlich (Bakeev 2010):

At-line Messung:

Bei einer at-line Messung wird die zu prüfende Materialprobe vom Prozess isoliert und in Prozessumgebung analysiert. Die geprüfte Materialprobe wird nicht in den Prozess zurück geführt.

On-line Messung:

Bei einer on-line Messung wird die zu prüfende Materialprobe vom Prozess isoliert, in der Prozessumgebung analysiert und später wieder in den Prozess zurückgeführt. Diese Definition beinhaltet auch Prüfungen, die per Bypass erfolgen.

In-line Messung:

Bei einer in-line Messung wird die zu prüfende Materialprobe direkt im laufenden Prozess analysiert. Bei einer in-line Messung erfolgt kein Eingriff in den Prozess.

Off-line Messung:

Das Merkmal einer off -line Messung ist, dass die zu prüfende Materialprobe vom Prozess isoliert und zeitnah in einem separierten Prüflabor analysiert wird. Bei einer off-line Messung wird die geprüfte Materialprobe ebenfalls nicht wieder dem Prozess zugeführt.

2.5. STATISTISCHE VERSUCHSPLANUNG

Die statistische Versuchsplanung kann gleichermaßen zur Optimierung von Produkten als auch von Prozessen eingesetzt werden. Sie stellt eine effiziente Methode zur Erfassung und reproduzierbaren Bewertung des Effekts von Einflussgrößen auf Zielgrößen dar. Das Hauptziel der Versuchsplanung ist es, die Anzahl der Einzelversuche möglichst klein zu halten. Es sollen optimale Ergebnisse mit minimalem Einsatz an Zeit, Arbeitskraft und Geld erhalten werden. Im Gegensatz zur klassischen Versuchsmethodik, bei der die möglichen Einflussgrößen nacheinander untersucht werden („one factor at a time“), werden bei der statistischen Versuchsplanung mehrere Faktoren in einem Versuchsplan in systematischer Weise parallel variiert. Mit statistischer Versuchsplanung lassen sich außerdem bestimmte Wechselwirkungen zwischen mehreren unabhängigen Einflussfaktoren identifizieren. Erfolgsversprechende Ergebnisse über den Einsatz statistischer Versuchsplanung zur Optimierung von Granulationsprozessen wurden bereits von Rambali (Rambali et al 2001a; Rambali & et al 2001b), Lipsanen (Lipsanen et al 2007) und Badawy (Badawy et al 2000) dargelegt. Ferner haben auch noch andere Forschergruppen in den vergangenen Jahren die statistische Versuchsplanung für die Optimierung von Granulationsprozessen in der Wirbelschicht angewandt (Gorodnichev et al 1981; Meshali et al 1983; Vojnovic et al 1995; Bouckaert et al 1996).

Die statistische Versuchsplanung ist folglich ein wichtiges PAT- Werkzeug bei der Optimierung von Prozessen und wird im Folgenden unter dem Begriff „Design of Experiment“ (DoE) weitergeführt. Die auf diesem Weg erhaltene Beurteilung über den Einfluss von Faktoren erlaubt eine statistisch signifikante Aussage über den qualitativen und quantitativen Einfluss der Versuchsvariablen auf die untersuchten Zielgrößen.

2.5.1. Faktorielle Versuchspläne

Mit Hilfe des faktoriellen Versuchsdesigns kann mit geringem Versuchsaufwand ein hohes Maß an Informationsgehalt über Haupt- und Wechselwirkungen mehrerer Einflussgrößen erhalten werden. Ein 2^n - Faktorenversuchsplan ermöglicht die Bestimmung von allen Haupteffekten einer Anzahl n Faktoren (Einflussgrößen) und allen Wechselwirkungen auf die gewählten Zielgrößen. Dabei können Versuche sowohl mit qualitativen als auch quantitativen Faktoren durchgeführt werden. Ein 2^n -Faktorenversuchsplan wird durch 2^n Versuche beschrieben.

Die Faktoren werden auf unterschiedlichen Niveaus dargestellt, welche dem maximalen Stufenwert (Niveau +1) und dem minimalen Stufenwert (Niveau -1) der jeweiligen Einflussgröße entsprechen. Bei der Wahl der Stufenwerte ist zu beachten, dass bei späterer Versuchsdurchführung die technische Realisierbarkeit und somit eine kontinuierliche Versuchsreihenfolge der verschiedenen Parametereinstellungen gewährleistet ist.

Um den experimentellen Fehler zu bestimmen, wird ein weiterer Punkt, der sogenannte Zentralpunkt (Niveau 0), eingeführt. Dieser wird insgesamt 3- bis 4- Mal durchgeführt.

Faktorielle Versuchspläne können auch als fraktionelle faktorielle Versuchspläne 2^{n-1} durchgeführt werden. Bei den fraktionellen faktoriellen Versuchsplänen werden anstelle von Faktoren- Wechselwirkungen weitere Einflussfaktoren untersucht. Haupteffekte werden teilweise von Wechselwirkungseffekten überlagert, sodass nicht mehr alle Wechselwirkungen analysiert werden können. Dabei bleibt die Anzahl der Faktorstufen-Kombinationen unverändert, während die Anzahl der Einflussfaktoren erhöht wird und gleichzeitig die Anzahl der durchzuführenden Einzelversuche gleich bleibt. Der Vorteil von fraktionellen Faktorenversuchsplänen ist somit die deutliche Reduktion des Versuchsaufwands gegenüber den vollfaktoriellen Versuchsplänen.

2.6. TABLETTIERUNG

Tabletten, lat. *Compressi* sind einzeldosierte feste Arzneiformen. Sie werden aus trockenen Pulvern, Kristallen oder Granulaten, meist unter Zusatz von Hilfsstoffen, in entsprechenden Maschinen unter Anwendung eines hohen Druckes gepresst (Ph.Eur.6.2 2009). Als Vorfahren der heutigen Tablette können die früheren Pillen, Kügelchen oder Pastillen angesehen werden. Tabletten besitzen auf dem Markt den größten Anteil unter den festen Darreichungsformen. Für die große Beliebtheit der Tablette als Arzneiform sind Gründe wie einfache Handhabung, leichte Einnahme und somit gute Compliance, gute Transport- und Lagerfähigkeit, eine vergleichsweise günstige, maschinelle Herstellung und genaue Dosierbarkeit zu nennen (Voigt 2000). Bei den physikalischen Eigenschaften des Presslings stehen neben der ausreichenden mechanischen Festigkeit seine rasche Zerfallbarkeit und Wirkstofffreigabe im Vordergrund. Die mechanischen Eigenschaften eines kompaktierten Materials (Tablettierbarkeit und Kompressibilität) können zur Beurteilung der Robustheit eines Prozesses bzw. einer Granulatqualität herangezogen werden.

2.6.1. Einschätzung der Tablettenqualität

Eine Einschätzung der Tablettenqualität ist anhand des Kraft- Weg- Diagrammes oder des Kraft- Zeit- Diagrammes möglich. Ein weiteres wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Verpresseigenschaften eines Granulatgutes ist die Untersuchung der Tabletten bezüglich ihrer Bruchfestigkeit in Relation zur aufgewendeten Presskraft. Es ist bekannt, dass die Qualität der Tabletten durch zwei verschiedene Faktoren während der Herstellung beeinflusst wird. Die beiden Faktoren sind die Tablettierbedingungen in Form des Pressdrucks (Nyström et al 1993) und die Tablettiergeschwindigkeit (Roberts & Rowe 1999). Ritschel und Baur- Brandl (Ritschel & Bauer-Brandl 2002b) definieren die Tablettierbarkeit als die Fähigkeit eines Pulvers oder Granulats, Komprimat

bestimmter Festigkeit zu bilden. Diese wird häufig in Form der Tablettenfestigkeit (Bruchfestigkeit) als Funktion der Presskraft ausgedrückt.

Die durchschnittliche Bruchfestigkeit wird gegen die Maximalpresskraft aufgetragen, wobei die Interpretation auf der Annahme basiert, dass im Allgemeinen aus einer höheren Presskraft ebenfalls eine höhere Bruchfestigkeit der Tabletten resultiert. Die Interpretation der Kraft-Zeit Diagramme eignen sich als Inprozesskontrollen während des Tablettierprozesses, die Darstellung erfolgt als Oszillogramm. Aus dem Kraft-Zeit Diagramm ist abzulesen, ob die Tablettiermaschine ohne Störungen einen homogenen Pressverlauf fährt. Die Kompressibilität hingegen wird von Ritschel und Bauer- Brandl (Ritschel & Bauer-Brandl 2002b) definiert als die Fähigkeit eines Pulverbetts, unter dem Pressdruck oder einer anderen Krafteinwirkung sein Volumen zu reduzieren.

2.6.2. Einstellen des Pressdrucks

Das Einstellen des Pressdrucks erfolgt bei den Rundläuferpressen über zwei exzentrisch gelagerte Druckrollen. Hierbei sind sowohl der Unterstempel als auch der Oberstempel am Pressvorgang beteiligt. Die Granulatmasse wird somit von oben und unten vorerst durch den sogenannten Vorpressdruck zusammengeschoben und anschließend durch den Hauptpressdruck zur Tablette geformt. Die Härte der Tablettenober- und -unterseite ist somit gleich (Voigt 2000).

Die Einstellung des Tablettengewichtes erfolgt über die Regelung der Fülltiefe. Die Fülltiefe stellt die Absenktiefe des Unterstempels innerhalb der Matrize dar und ist somit ein wichtiger Faktor für die Einstellung des Tablettengewichts. Nachdem die Fülltiefe entsprechend dem geforderten Tablettengewicht eingestellt wurde, kann über die Einstellung der Steghöhe der erforderliche Pressdruck für die Komprimierung gewählt werden. Über die Steghöhe lässt sich die Einführungstiefe des Oberstempels und somit der Hauptpressdruck der Komprimierung regulieren.

2.6.3. Tabletteneigenschaften

Für die Beurteilung und Qualitätskontrolle der hergestellten Tablettenkerne werden entsprechend dem Europäischen Arzneibuch (Ph.Eur.6.2 2009) die folgenden Prüfungen durchgeführt:

Bruchfestigkeit:

Die Bestimmung der Tablettenbruchfestigkeit erfolgt direkt im Anschluss an die Herstellung der Tabletten mit einem Bruchfestigkeitstester TBH 210 (Erweka®, Heusenstamm, Deutschland). Die angegebenen Werte für die Tablettenbruchfestigkeit entsprechen jeweils dem Mittelwert aus 10 Einzelmessungen.

Abrieb/ Friabilität:

Zur Bestimmung der Friabilität werden 20 Tabletten vor und nach einer mechanischen Beanspruchung genau gewogen. Der Gewichtsverlust im Masse% durch Beschädigungen an der Tablette entspricht der Friabilität bzw. dem Abrieb. Die Tablettenfriabilität wird mit einem Friabilitätstester TA100 (Erweka®, Heusenstamm, Deutschland) ermittelt.

Weitere Arzneibuchprüfungen der hergestellten Tablettenkerne werden nicht durchgeführt, da die Bruchfestigkeit und die Friabilität als die zweckmäßigsten physikalischen Eigenschaften für die Ermittlung und den Vergleich der resultierenden Tablettenqualität im Rahmen dieser Arbeit erachtet werden.

3. ZIELE DER ARBEIT

Seit circa zehn Jahren wird die Prozessanalytische Technologie (PAT)- Initiative der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA theoretisch diskutiert und 2004 als „Guidance for Industry PAT- A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance“ veröffentlicht. Auch für die Optimierung von pharmazeutischen Produktionsprozessen, wie z.B. der Granulierung und Tablettierung sind in der Zwischenzeit zu den theoretischen Ausführungen erste praktische Anwendungsbeispiele in der Literatur beschrieben worden. In diesen Studien kommt der PAT- Ansatz jedoch nahezu ausschließlich für Prozesse mit Placebo-Formulierungen zur Anwendung. Dabei wird der Einfluss des aktiven Wirkstoffs auf den Prozessverlauf vollkommen vernachlässigt. Zudem ist PAT häufig nur als Methode zur Prozesskontrolle missverstanden worden, die nachträglich in einen Prozess eingebunden wird; was jedoch nicht den vollen Nutzen des PAT- Konzeptes ermöglicht.

Im Gegensatz zu vielen bisherigen Untersuchungen ist das Hauptziel der vorliegenden Arbeit den gesamten Granulationsprozess komplett und konsequent mit PAT zu beschreiben und damit einen Beitrag zum besseren Verständnis und zur tieferen Beschreibung von Wirbelschicht Granulationsprozessen zu leisten. In der vorliegenden Arbeit wird versucht in einer zielgerichteten Weise den Einfluss des Wirkstoffes bei der Granulierung zu überprüfen und die gewonnenen Informationen über den Einfluss des Wirkstoffes einer Prozessentwicklung mit PAT zugänglich zu machen.

Die Herausforderung liegt darin, für zwei prozessensible Modell-Arzneistoffformulierungen kritische Prozessparameter (CPP) bei der Wirbelschichtgranulierung zu erfassen, und deren Einflüsse auf die Granulateigenschaften und auf die Eigenschaften der daraus hergestellten Tabletten zu definieren. Damit wird es möglich den Wirbelschichtprozess für die beiden

3. ZIELE DER ARBEIT

Arzneistoffformulierungen zu beschreiben und somit robustere Prozesse mit vorhersagbarer Endproduktqualität zu erhalten.

Zum einen wurde mit dem Wirkstoff Enalapril ein niedrig dosierter, hochaktiver Wirkstoff gewählt, wohingegen mit Metformin ein Wirkstoff mit niedrigem Wirkprofil und somit hoher Wirkstoff-Konzentration in der Formulierung ausgesucht wurde. Da Granulate größtenteils ein Zwischenprodukt in der Herstellung von Tabletten darstellen, ist es relevant nicht nur Granulierungen durchzuführen, sondern auch die Tablettierung der unter Einsatz eines Design of Experiment (DoE)- Ansatzes gewonnenen Granulate, vorzunehmen.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit ist die Entwicklung von Modellen für die statistische Versuchsplanung. Mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung kann ein Zusammenhang zwischen Prozessparametern und Qualitätsattributen des Endproduktes aufgestellt werden. Die Prüfung der Granulate sowie der erhaltenen Tabletten erfolgt anschließend gemäß Europäischem Arzneibuch (PhEur). Die erhaltenen Daten werden dann ebenfalls mit statistischen Methoden ausgewertet. Hiermit erhält man erstmals unter Anwendung von PAT einen systematischen Zusammenhang zwischen dem Einfluss der Wirkstoffe bei der Granulierung und der Tablettierung.

Weiter werden ausgewählte Störgrößen manuell in den Granulierprozess eingebracht, um damit das vertiefte Prozessverständnis unter Einsatz von PAT auf Robustheit zu überprüfen. Durch systematische Nachregelung der Störgrößen mit Hilfe der vorher studierten Prozessparameter kann eine Aufstellung der Regeleffizienz der Prozessparameter vorgenommen und ferner eine komplette Automatisierung des Granulierprozesses unter Beachtung prozessrelevanter Einflussgrößen erzielt werden.

3. ZIELE DER ARBEIT

„Egal wie und wodurch der Prozess beeinflusst wird, am Ende erhalte ich immer ein qualitativ hochwertiges Endprodukt.“

4. EXPERIMENTELLER TEIL

4.1. VERWENDETE WIRKSTOFFE UND HILFSSTOFFE

In der vorliegenden Arbeit werden die Aktivstoffe Enalapril und Metformin eingesetzt. Eine genaue Charakterisierung der beiden Aktivstoffe erfolgt ausführlich in Kap. 5.1 und Kap. 5.2. Im Folgenden soll kurz auf die Motivation für die Auswahl der beiden Aktivstoffe als Modellsubstanzen für die vorliegende Arbeit eingegangen werden.

Der niedrig dosierte, hoch aktive Wirkstoff Enalapril liegt in Form des Salzes Enalaprilmaleat vor. Eine Literaturrecherche über den Wirkstoff ergab das folgende Resultat (Al-Omari et al 2001): Es wird vermutet, dass die Granulierung und ebenso die nachfolgenden Prozessschritte bei der Verarbeitung von Enalapril sehr von der Restfeuchte der Granulate abhängig sind. Eine zu niedrige Restfeuchte führt vermutlich zu einer Erhöhung der Bruchfestigkeit der Tabletten; während eine zu hohe Restfeuchte zur Verschlechterung der Fließeigenschaften und auch zum Kleben an den Matrizen der Tablettiermaschine führt. Bei der Durchführung eigener Probe- Granuliersversuche mit der vorgegebenen Enalaprilformulierung traten folgende Beobachtungen auf: Die Wirbelschichtgranulierung führte zu einem Granulat mit kleiner mittlerer Partikelgröße ($D_{50} = 80- 100\mu\text{m}$) und einer daraus folgenden relativ schlechten Tablettierbarkeit. Die schlechte Tablettierbarkeit ist zurückzuführen auf schlechte Fließ- und Schüttguteigenschaften. Die aufgeführten Beobachtungen machen somit den Wirkstoff Enalapril für eine Untersuchung im Rahmen der vorliegenden Arbeit interessant.

Der hoch dosierte Wirkstoff Metformin wird als Metforminhydrochlorid eingesetzt. Der Wirkstoff wurde als Modellsubstanz für die vorliegende Arbeit ausgewählt, da folgende Eigenschaften aus der Produktion bekannt sind. Im Fall von Metformin, insbesondere aufgrund des hohen Wirkstoffgehalts, hat sich gezeigt, dass die Tendenz des Deckelns bei der Herstellung der Tabletten besonders ausgeprägt ist. Deckeln bedeutet, dass die

Oberfläche der Tablette beim Verlassen der Matrize oder dem anschließenden Transport abplatzt oder reisst. Häufig entstehen vorerst Risse am Steg oder der Oberfläche der Tablette, welche bald zur Abspaltung einer dünnen Schicht an der Ober- bzw. Unterseite der Tablette, dem Deckel, führt. Es wird vermutet, dass die Partikelgrößenverteilung und die Restfeuchte des Granulates einen großen Einfluss auf die Deckelneigung der Metformin- Tabletten haben.

Die Ursachen für diese Tablettierprobleme können vielfältig und komplex sein. Deckeln kann ausgelöst werden durch ungenügende Bindemittelwirkung, zu geringe oder zu hohe Granulatfeuchte, ungeeignete Kristallformen, stark aerophile Stoffe, zu hohe Porosität, zu hohem Pulveranteil im Granulat, zu starke interpartikuläre Bindung zwischen den Granulatkörnern sowie durch ungeeignete Granulatformen und Partikelgrößenverteilungen. Als maschinenbedingte Faktoren können zu hohe Presskraft, schlecht eingesetzte oder auch abgenutzte Presswerkzeuge, zu hohe Pressgeschwindigkeit und schlechte Entlüftung der Matrize (starrer Druck) zum Deckeln führen. Bei Metformin hat sich jedoch gezeigt, dass die üblichen Möglichkeiten nicht ausreichen, um das Deckeln der Tablettiermasse befriedigend zu beherrschen.

Ferner werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit auch die folgenden Hilfsstoffe in den Versuchsreihen eingesetzt:

α -Lactose Monohydrat:

Als handelsübliche Lactosequalität wird α -Lactose Monohydrat Granulac 200 der Firma Meggle eingesetzt. Granulac 200 entspricht der Monographie „Lactose- Monohydrat“ des PhEur. Granulac 200 ist ein fast weisses, geruchloses Pulver.

Die Partikelgrößenverteilung von Granulac 200 ist gemäß Spezifikation: Partikel < 32 μ m 45-75%; Partikel < 100 μ m mindestens 90% (Molkerei Meggle GmbH 2000). Die Zahlenbezeichnung im Handelsnamen gibt die Partikelgröße des Produktes in „mesh“

an. Die verwendete Lactose zeigt eine Partikelgröße von $D_{10} = 24,72 \mu\text{m}$, $D_{50} = 60,60 \mu\text{m}$ und $D_{90} = 124,58 \mu\text{m}$ und weist die in Abbildung 4-1 dargestellte Partikelgrößenverteilung auf. Der Dispergierdruck bei der Messung wurde auf 2 bar eingestellt. Granulac 200 weist einen Wassergehalt von 4,5 bis 5,5 % auf.

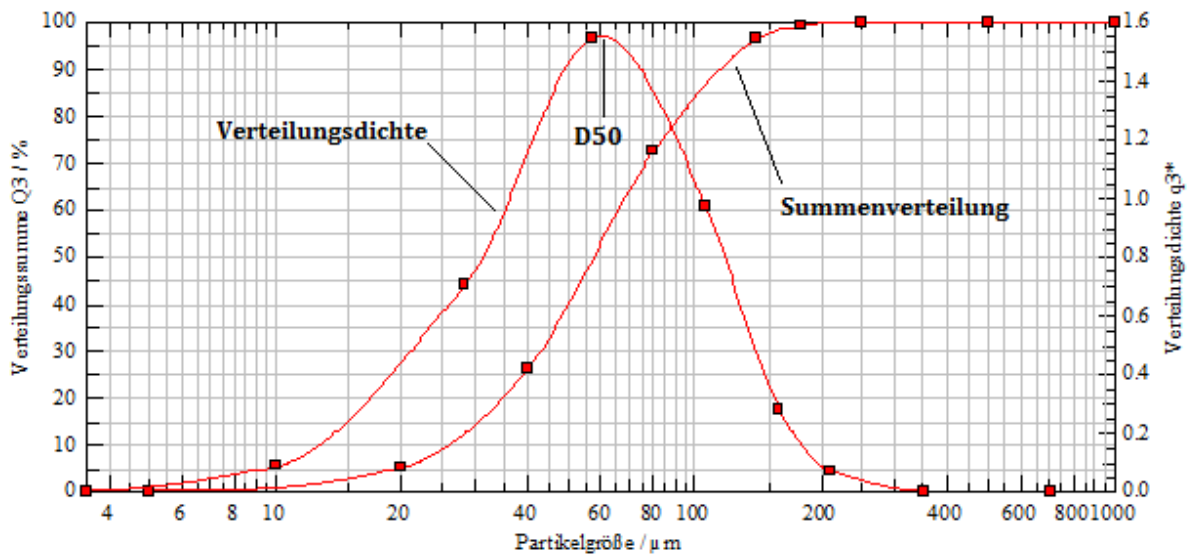


Abbildung 4-1: Partikelgrößenverteilung von Granulac 200 (Fa. Meggle)

Maisstärke:

Maisstärke ist die in der pharmazeutischen Technologie am meisten verwendete Stärke. Für die Versuche wird die Maisstärke der Firma Sabamühle (Nürnberg) verwendet. Maisstärke besteht aus Stärkekörnchen, die auf physikalischem Wege aus dem Mais Korn gewonnen werden. Die Messung der Partikelgrößenverteilung mit dem Bildanalyseverfahren ergibt die in Abbildung 4-2 dargestellte Partikelgrößenverteilung. Die verwendete Maisstärke zeigt eine Kornverteilung von $D_{10} = 13,63 \mu\text{m}$, $D_{50} = 27,00 \mu\text{m}$ und $D_{90} = 53,35 \mu\text{m}$. Der Dispergierdruck wurde auf 2 bar eingestellt.

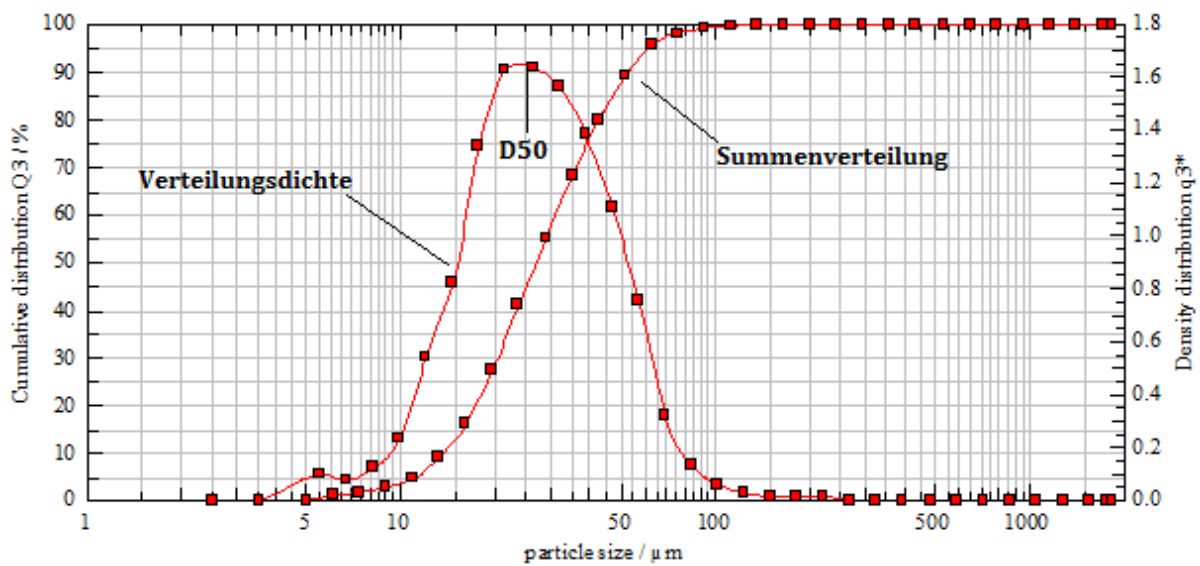


Abbildung 4-2: Partikelgrößenverteilung von Maisstärke (Fa. Sabamühle).

Magnesiumstearat:

Magnesiumstearat ist ein weißes, sehr feines und leichtes Pulver. Es wird als Schmiermittel der Wahl üblicherweise in Konzentrationen von 0,25% - 1,5% der Tablettenrezeptur zugesetzt. Das in den Versuchen verwendete Magnesiumstearat wurde von der Firma Roth (Nürnberg) bezogen.

Polyvinylpyrrolidon (PVP):

PVP ist ein Polymer der Verbindung Vinylpyrrolidon und wird künstlich durch Polymerisation hergestellt. In flüssigen Zubereitungen wird es als Verdickungsmittel oder Klebstofflösung verwendet. In der Pharmazie dient es meist als Bindemittel bei der Feuchtgranulation. In dieser Arbeit wird das PVP (Kollidon 25) der Firma BASF AG aus Ludwigshafen, Deutschland verwendet. Die 25 steht dabei indirekt für das mittlere Molekulargewicht und leitet sich aus dem K-Wert nach Fikentscher ab.

Polyethylenglycol (PEG):

PEG ist ein je nach Kettenlänge flüssiges oder festes Polymer. Polyethylenglykole mit einer mittleren Molekülmasse zwischen 200 und 400 sind bei Raumtemperatur nichtflüchtige Flüssigkeiten, bei höherer Kettenlänge liegen sie als Feststoff vor. Polyethylenglykole werden als Wirkstoffträger, Lösevermittler, Bindemittel in der Granulierung und als Hilfsmittel beim Tablettieren eingesetzt. . In dieser Arbeit wird das PEG 4000 der Firma Roth aus Nürnberg, Deutschland verwendet.

Sonstige:

Für die Versuchsreihen werden außerdem noch folgende Hilfsstoffe verwendet. Auf die Eigenschaften soll hier nicht näher eingegangen werden: Aerosil (hochdisperses Siliziumdioxid) der Firma Roth, Nürnberg und Eisen (III) oxid der Firma Roth, Nürnberg, Deutschland.

4.2. BESCHREIBUNG DER ANLAGEN UND GERÄTE

4.2.1. Laborwirbelschichtanlage Unilab

Der Labor- Wirbelschichtgranulator Unilab (Abb. 4-3) zum Granulieren, Coaten und Trocknen ist geeignet Chargengrößen von 500 g (im Verkleinerungseinsatz) bis maximal 6 kg (im Standardeinsatz) zu verarbeiten. Der Prozessraum besteht aus einem Produktbehälter aus Edelstahl mit einem Diskjet- Bodeneinsatz und zwei Dreistoffsprühdüsen mit Sprühflüssigkeits-, Sprühluft- und Mikroklimaanschluss. Unterhalb des Diskjet- Bodeneinsatzes befindet sich das sogenannte Windhaus, in welches die Prozessluft über ein Zuluftrohr eingeleitet wird. Über dem Produktbehälter befindet sich der zylindrische Filterdom aus Glas, wodurch eine optimale Beobachtung des Prozessgeschehens ermöglicht wird.

Im oberen Teil des Filterdome befindet sich die Prozess- Dynamikfiltereinheit, bestehend aus der unteren und der oberen Filterbodenebene und fünf Filterkerzen mit Innenkonus. Die Filterkerzen haben die Aufgabe bei Granulier- und Trockenprozessen das Entweichen von Produkt aus der Anlage zu verhindern, d.h. die Prozessabluft zu filtern. Bei Granulierprozessen gewährleistet der Dynamikfilterboden durch die Filterabreinigung zusätzlich eine kontinuierliche Rückführung des Produktes in den Prozessraum.

Bei der Filterabreinigung wird ein Teilstrom der einströmenden Prozessluft in die jeweils abzureinigende Filterkerze geführt. Der Filtersack, welcher auf der Filterkerze steckt, wird in entgegengesetzter Richtung zur Prozessluft aufgeblasen und somit abgereinigt. Im Moment der Abreinigung des Filtersackes kann keine Prozessluft durch die Filterkerze strömen, da der Luftweg verschlossen ist. Der Abreinigungs- Vorgang erfolgt kontinuierlich für jede der fünf Filtersäcke bzw. Filterkerzen einzeln nacheinander im eingestellten Zeitintervall zwischen 1 und 9 Sekunden.



Abbildung 4-3: Labor- Wirbelschichtanlage Unilab mit Standardeinsatz, Prozess-Dynamikfiltereinheit und Innenkegelfilterkerzen (Hüttlin GmbH).

Die Filterkerzen mit Innenkonus sind an der Unterseite offen und erstrecken sich auf der Innenseite von unten nach oben als Filterinnenkonus, dadurch vergrößert sich die Filterfläche und damit die Filterleistung. Die Prozessluft kann auch im Kreisquerschnitt von der Unterseite eintreten. Die komplette Filtereinheit kann für Wartungs- und Reinigungszwecke aus der Anlage herausgenommen werden.

Die Anschlüsse für Zuluft und Abluft, sowie für die Strom- und Druckluftversorgung, befinden sich auf der Rückseite des Gerätes.

Prozessluftaufbereitung

Der sogenannte Monoblock dient zur Aufbereitung des Prozessgases. Das bedeutet, die Luft, die in den Prozessbehälter der Wirbelschichtanlage gelangt, um das Pulverbett zu fluidisieren, wird entsprechend gefiltert, gekühlt, ggfls. entfeuchtet und erwärmt. Die Anlage wird mit einem Abluftventilator betrieben. Die Anlage ist so eingestellt, dass innerhalb des Prozessraumes immer ein minimaler Unterdruck herrscht.

Ablauf eines Prozesses

Das Material wird unter Nutzung der Prozessluft pneumatisch in den Prozessbehälter eingesaugt. Dafür muss der Verschlussstopfen am Befüllstutzen entfernt und der Befülltrichter aufgesteckt werden.

Bevor der Sprühvorgang begonnen wird, muss sichergestellt sein, dass die festen Bestandteile der Sprühflüssigkeit gelöst sind bzw. ausreichend dispergiert sind. Feste, ungelöste Bestandteile, die von der Sprühflüssigkeitspumpe angesaugt werden, können zur Verstopfung der Sprühdüse führen.

Für die Entnahme einer Produktprobe während dem Prozess wird der Probenahmestopfen am Produktbehälter herausgezogen. Durch die nun vorhandene Öffnung kann mit einem Reagenzglas Probenzug durchgeführt werden. Wenn sich genügend Probematerial im Reagenzglas befindet, wird die Öffnung mit dem Probenehmerstopfen verschlossen. Im Produktbehälter ist immer ein Unterdruck vorhanden, so dass aus der Probenahmeöffnung kein Produkt austreten kann.

Bei der Entleerung wird das fertige Produkt unter Nutzung der Prozessluft pneumatisch über den Entleerstopfen in den Entleerbehälter befördert. Die Entleerluft wird über einen Filter in die Abluftleitung geführt. Dafür muss der Stopfen am Entleerstopfen entfernt und der Entleerbehälter angeschlossen werden. Außerdem muss eine Schlauchverbindung zum seitlichen Anschluss am Gehäuse des Unilab angeschlossen werden.

4.2.1.1. Prozessgasverteilerboden Diskjet

Der Diskjet (Abb. 4-4) ist ein Prozessgasverteiler und im Produktbehälter als Bodeneinsatz integriert. Der Diskjet- Bodeneinsatz besitzt Öffnungsschlitze (Spalte), die im 45°- Winkel eingelastert sind. Durch das Luftleitblech des Diskjet gelangt die von unten durch das Windhaus in den Prozessraum einströmende Prozessluft horizontal in 45°- nach rechts gerichteter Bewegung in die Produktschüttung. Die Austrittsgeschwindigkeit der Prozessluft an den Öffnungsschlitzen ist viel höher als noch im Windhaus, wodurch die darüber liegende Produktschüttung in eine gleichförmige Bewegung gebracht werden kann.

Zusätzlich befinden sich im Diskjet zwei runde Öffnungen, durch die die Dreistoffsprühdüsen eingebracht werden können.



Abbildung 4-4: Prozessgasverteilerboden Diskjet mit eingebauten Dreistoffsprühdüsen (Hüttlin GmbH).

4.2.1.2. Dreistoff- Sprühdüse

Im Zentrum jeder Dreistoff- Sprühdüse (Abb. 4-5) sitzt das flüssigkeitsführende Edelstahlrohr. Am Endstück des Flüssigkeitsrohres können unterschiedliche Flüssigkeitskappen mit den Loch-Innendurchmessern 0.6mm, 0.8mm, 1.0mm oder 1.2mm aufgeschraubt werden. Um das Flüssigkeitsrohr herum befindet sich ein Bereich, in dem die Sprühluft geführt wird, welche für die Zerstäubung der Sprühlösung sorgt. Die Medien Sprühflüssigkeit und Sprühluft sind zusätzlich von einer dritten Komponente, dem sogenannten Mikroklima, umgeben. Das Mikroklima (Sekundärluft) sorgt für eine bestmögliche Entwicklung des Sprühkegels, schirmt diesen mit

vergleichsweise niedriger Temperatur und höherer Feuchte von der Trocknungsluft ab und hält gleichzeitig den vorderen Teil der Dreistoffdüse frei von Produktanhaftungen.

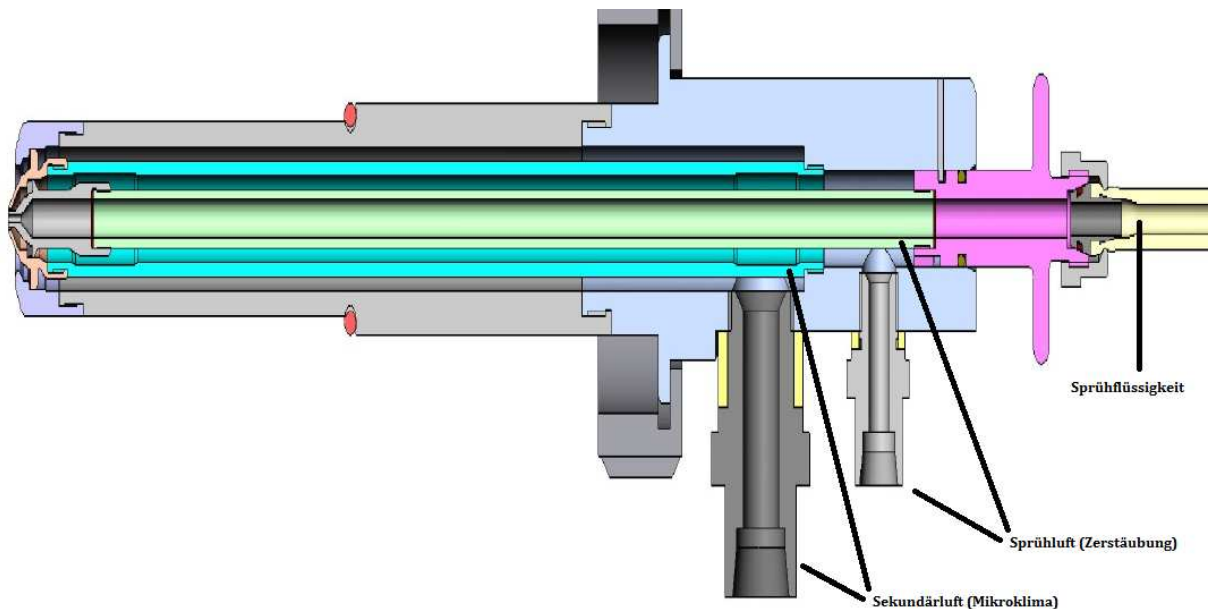


Abbildung 4-5: Dreistoffsprühdüse (Hüttlin GmbH).

Für Reinigungszwecke kann die Dreistoffsprühdüse in folgende Teile zerlegt werden:

- Flüssigkeitsendstück mit Flüssigkeitsrohr und Flüssigkeitskappe
- Blasluftrohr mit Blasluftkappe
- Sprühluftrohr mit Sprühluftkappe

Der einzustellende Sprühluftdruck ist von der Viskosität der Sprühflüssigkeit, der Sprührate und dem Durchmesser der Flüssigkeitskappe abhängig; z.B. benötigt man bei hoher Viskosität der Sprühflüssigkeit einen höheren Sprühluftdruck als bei niedriger Viskosität. Vor dem Neustart der Anlage muss immer sichergestellt sein, dass die Düsen sauber sind und Sprühflüssigkeit, Sprühluft und Mikroklimalluft gleichmäßig austreten können.

Mit der Flüssigkeitspumpe werden die verwendeten Sprühflüssigkeitsmedien vom Ansatzgefäß bis zur Sprühdüse transportiert. Hier kommt eine mehrköpfige Peristaltikpumpe der Firma Watson Marlow, Rommersberg Deutschland zum Einsatz. Die Anzahl der Pumpenköpfe richtet sich nach der Anzahl der Sprühdüsen (Einzelpumpenanspeisung). Alle Pumpenköpfe werden über einen zentralen Antrieb angetrieben. Die Pumpendrehzahl kann am Bedientableau eingestellt werden. Durch Einsatz unterschiedlicher Schlauchgrößen steht somit ein großes Spektrum für kleine und große Fördermengen zur Verfügung.

4.2.1.3. Beurteilung der Tröpfchengröße

Die Tröpfchengröße einer versprühten Granulierlösung hat entscheidenden Einfluss auf bestimmte Qualitätsattribute, z.B. der Partikelgröße und der Feuchtigkeit des entstehenden Granulats (Gretzinger & Marshall 1961; Schaefer & Worts 1977b, c; Aulton & Banks 1979; Waldie 1991; Juslin et al 1995; Abberger 2001).

Um den Einfluss der Tröpfchengröße auf bestimmte Granulateigenschaften zu beschreiben, haben Schaefer und Worts bereits 1977 (Schaefer & Worts 1977b) Forschungen angestellt und die folgende Gleichung generiert, mit der es möglich ist eine Abschätzung der Tröpfchengröße einer versprühten Bindemittellösung zu bekommen.

$$D_{50, \text{Tröpfchen}} = k * \left[\mu / \left(\frac{M_{\text{air}}}{M_{\text{liquid}}} \right) * w \right]$$

Gleichung 4-1: Gleichung zur Berechnung der mittleren Tröpfchengröße einer versprühten Bindemittellösung nach Schaefer und Worts (Schaefer & Worts 1977b).

In diese Gleichung fließt das Massenverhältnis ($M_{\text{air}} : M_{\text{liquid}}$) von Sprühluft (M_{air} bei 0°C) und Sprühflüssigkeit (M_{liquid}) ein. Die Viskosität (μ) der Bindemittellösung und die

Sprührate (w) werden ebenfalls in der Gleichung abgebildet. Eine feinere Zerstäubung der Granulierlösung bzw. eine kleinere Tröpfchengröße kann somit durch einen hohen Sprühdruck (hoher Massenanteil Sprühluft in der Sprühdüse) oder durch eine geringere Sprührate (geringerer Massenanteil Bindemittellösung in der Sprühdüse) erreicht werden. Mit zunehmender Viskosität der Granulierflüssigkeit steigt der Reibungsdruck an der Düsenspitze. Eine Erhöhung der Viskosität der Granulierlösung führt ferner zu einer größeren Tröpfchengröße, da durch höheren Reibungsdruck ein geringerer Druckverlust an der Spitze der Sprühdüse besteht.

Kim und Marshall (Kim & Marshall 1971) haben eine ähnliche Gleichung zur Ermittlung der Tröpfchengröße studiert; fanden allerdings einen stärkeren Einfluss der Viskosität der Sprühlösung auf die Tröpfchengröße heraus. Schaefer und Worts stellten auch hervor, dass durch eine Verkleinerung der Tröpfchengröße ebenfalls eine Verkleinerung der Partikelgröße des Granulats resultiert. Auch Gretzinger und Marshall (Gretzinger & Marshall 1961) stellten bereits im Jahre 1961 diesen Ansatz dar. Im Jahre 1970 stellte dann Thurn (Thurn 1970) in seiner Arbeit die These auf, dass Tröpfchengröße keinen Einfluss auf die Partikelgröße der Granulate hat.

4.2.2. Instrumentierung der Wirbelschichtanlage

4.2.2.1. Anforderungen an Sensoren

Die Kontrolle von Produkt- und Prozessparametern ist eine wichtige Voraussetzung, um Granulate mit reproduzierbaren Eigenschaften herstellen zu können (Schaefer & Worts 1977a). Die Wirbelschichtgranulation mit ständiger Überwachung der Prozessbedingungen stellt hierbei eine geeignete Methode dar, um den Prozessverlauf während der Granulierung zu kontrollieren. Eine Vereinfachung der Bedienung eines Wirbelschichtgeräts ist die automatische Regelung von Zuluft- bzw. Abluftmenge und Zulufttemperatur (Rankell et al 1964; Davies & Gloor 1971; Watano et al 1992; Abberger 2001).

Zur Bestimmung der Prozessparameter wie Temperatur, Feuchte und Luftdurchsatz ist eine vollständige Instrumentierung des Wirbelschichtgeräts erforderlich (Merkku et al 1994). Merkku verdeutlicht in seiner Arbeit, dass eine solche Anlageninstrumentierung die Voraussetzung ist, um die Auswirkungen der zahlreichen Einflussfaktoren auf die Eigenschaften des Produkts, zu kontrollieren. Selbst Parameter, von denen zunächst nur wenig Einfluss auf den Prozess erwartet wird, sollen beobachtet und aufgezeichnet werden (Jones 1985). Für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Produkte werden signifikante Unterschiede beobachtet, die auf Parameter zurückzuführen waren, denen zunächst wenig Bedeutung zugemessen wurde. Die Instrumentierung des Geräts muss folgende Anforderungen erfüllen: Es muss eine ständige Übersicht über die aktuellen Werte der Prozessparameter durch on-line-Messung möglich sein und die Messfühler·sollten schnell auf Änderungen der Messwerte ansprechen.

1. Temperaturmessung

Für die Messung der Lufttemperatur im Granulierprozess werden PT100-Widerstandstemperaturfühler verwendet. PT100 sind Temperaturfühler, die auf der Widerstandsänderung von Platin unter Temperatureinfluss basieren. Die Widerstandstemperaturfühler sind relativ träge, sind jedoch für den Einsatz in einem Wirbelschichtgerät ausreichend, da in der Regel keine kleineren und schnellen Temperaturschwankungen gemessen werden.

2. Luftgeschwindigkeit/ Luftmenge

Zur Bestimmung der Luftgeschwindigkeit wird ein Anemometer in das Zuluftrohr eingebaut. Nach Angaben des Herstellers müssen dabei folgende Anforderungen erfüllt werden, um eine laminare Strömung zu gewährleisten. Vor der Messstelle soll ein gerader Verlauf des Rohres mit $10 \cdot D$ Länge und nach der Messtelle ein gerader Verlauf

des Rohres mit 4·D Länge vorhanden sein. Zudem darf das Rohr keinerlei Störungen des Strömungsprofils wie z. B. Klappen oder Krümmungen aufweisen (Wöstheinrich 2000).

Um die Umgebungseinflüsse auf die Messung zu eliminieren, wird der Volumenstrom der Luft auf einen Normzustand (0°C, 1013mbar) umgerechnet. Die Umrechnung erfolgt nach Gleichung 4-2. Die Temperatur T wird in K, der Druck p in mbar angegeben.

$$\dot{V}_n = \frac{T_1}{T_1+T_2} * \frac{p_1}{p_2} * \dot{V}_1$$

Gleichung 4-2: Gleichung zur Berechnung der Normluftmenge V_n ($T_2= 0^\circ\text{C}$, $T_2= 1013\text{mbar}$) bei den jeweiligen Versuchbedingungen V_1 , T_1 und p_1 .

3. Luftfeuchte

Für die Messung der Luftfeuchte im Granulierprozess werden in der Wirbelschichtanlage kapazitive Feuchtigkeitsfühler in das Zuluft- und das Abluftrohr eingebaut. Die kapazitiven Sensoren basieren auf dem Prinzip, dass zwei Platten einen elektrischen Kondensator bilden, von denen eine Platte durch den zu messenden Effekt verschoben oder verformt wird. Dadurch ändern sich der Plattenabstand und damit die elektrisch messbare Kapazität. Sie weisen relativ lange Ansprechzeiten auf, weshalb eine On-Line-Messung der sich schnell ändernden Abluftfeuchte nicht sinnvoll ist. Aus diesem Grund können die Messdaten des Feuchtefühlers in der Abluft für quantitative Aussagen nicht verwendet werden. Die Genauigkeit und Ansprechzeit der kapazitiven Fühler ist ausreichend für die Detektion der Änderung der Zuluftfeuchte, denn im Gegensatz zur Abluftfeuchte ist die Zuluftfeuchte nahezu konstant und lässt sich genau bestimmen. Der Vorteil bei kapazitiven Sensoren ist die leichte Anbringung. Sie können auch außerhalb von Behältern montiert werden und sind somit sehr leicht zugänglich, ohne die Funktion des Behälters zu beeinträchtigen (Wöstheinrich 2000).

4. Sprühluft und Mikroklima

Um Druckschwankungen auf die Messung des Sprühluft- und Mikroklimadrucks auszugleichen, werden in die Druckleitung Massenströmmesser eingebaut und damit die Massenströme von Sprühluft und Mikroklima ermittelt. Die Werte für die Massenströme der Sprühluft werden in den weiteren Ausführungen dieser Arbeit als „MassRatio“ dargestellt. Die Werte für die Massenströme des Mikroklima bleiben im Weiteren in allen Versuchen konstant, sodass die Größe außer Acht gelassen werden kann.

4.2.3. Rundläufer- Tablettenpresse

Für die Herstellung von Tabletten ist die Rundläufertablettenpresse, auch Rotations-Tablettenpresse genannt, die am meisten gebrauchte Maschine in der pharmazeutischen Produktion. Für die Leistung der einzelnen Rundläufer ist die Anzahl der Matrizen maßgebend. Im Allgemeinen sind Stundenleistungen in der pharmazeutischen Produktion zwischen 20000 bis 60000 Tabletten üblich bei Rundläufern mit einer Stempelausrüstung.

Das Prinzip der Tablettierung basiert auf der Bewegung zweier Stempel, wobei der Unterstempel in der Matrize läuft und der Oberstempel zur Komprimierung in die Matrize eingetaucht wird. Der Oberstempel taucht in die Matrize, verdichtet das Pressgut und presst die Tablette. Vom Pressdruck des Oberstempels sind die Eigenschaften der Tablette z.B. Dicke, Glanz und Festigkeit abhängig. Der Unterstempel läuft in der Matrize und verschließt den Füllraum nach unten. Nach Abschluss der Pressung durch den Oberstempel wird der Unterstempel nach oben geführt und stößt damit die Tablette aus der Matrize aus.

In Abbildung 4-6 ist das Schema des Pressvorgangs auf einer Rundläufertablettenpresse für eine Tablette dargestellt.

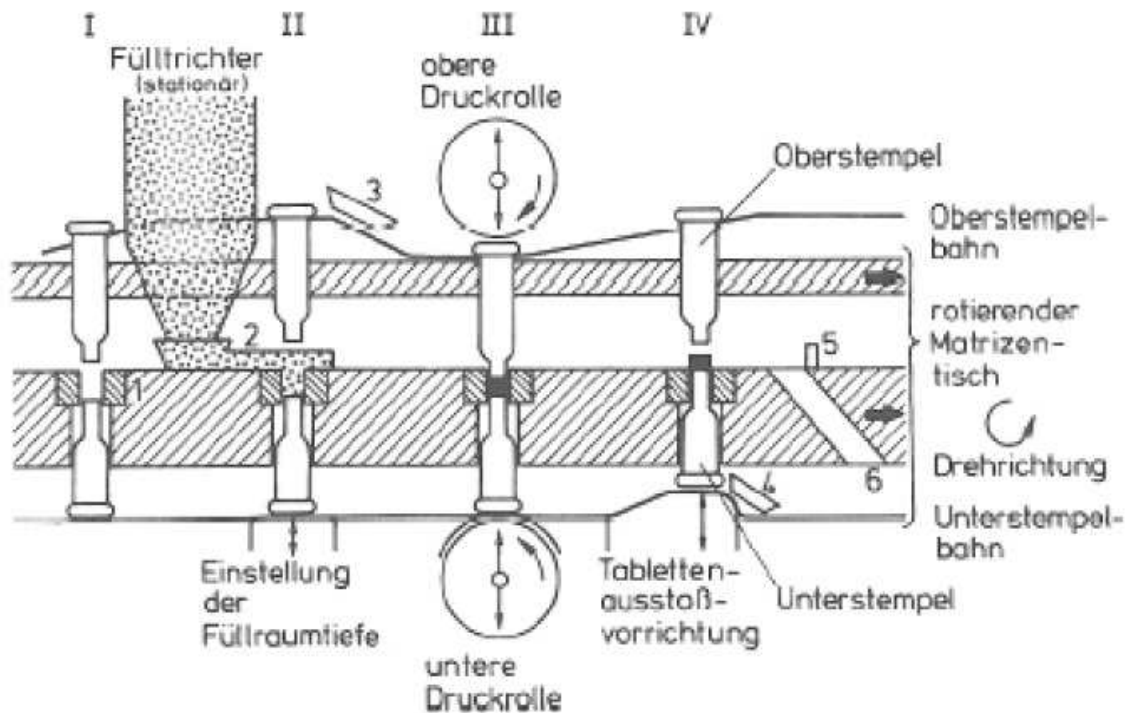


Abbildung 4-6: Schema des Pressvorgangs auf einer Rundläufer-Tablettenpresse (Bauer et al 2006).

In Position I befinden sich Oberstempel und Unterstempel in der Ausgangsposition; die Matrize (1) ist noch nicht mit Pressgut gefüllt. In Position II ist die Matrize bereits mit Pressgut (2) gefüllt; der Oberstempel taucht in die Matrize ein und verdichtet zunächst das Pressgut durch die Vordruckschiene (3). Anschließend wird das Pressgut in Position III mit steigendem Pressdruck zwischen oberer und unterer Druckrolle zur Tablette komprimiert. In Position IV gleitet der Oberstempel wieder in seine Ausgangsposition zurück. Gleichzeitig bewegt sich der Unterstempel nach oben in die Matrize und stößt somit die Tablette auf den Matrizensteller. Ein Abstreifer (5) streift die Tablette von der Matrize ab und schiebt die Tablette in die Ausstoßschiene (6). Der Unterstempel gleitet über die Unterstempelbahn (4) in die Ausgangsposition zurück und gleichzeitig wird die Matrize erneut mit Pressgut gefüllt. Der nächste Pressvorgang startet.

In der vorliegenden Arbeit kommt eine Rundläufer- Tablettenpresse XS- Press® der Firma Manesty, Knowsley, Großbritannien, zum Einsatz. Die Galenikpresse XS- Press® ist ausgestattet mit acht Stempelstationen. Für ein gleichmäßiges Nachfließen des Füllguts sorgt ein Rührflügelschuh. Der Rührflügelschuh ist direkt über der Matrize montiert und sorgt für eine konstante Matrizenfüllung, indem er mit seinen Flügelblättern das Füllgut in die Matrize streicht.

Für die Tablettierung der Metforminggranulate werden runde, gewölbte Stempelwerkzeuge der Firma Manesty, Knowsley, Großbritannien mit einem Durchmesser von 12 mm verwendet. Die hergestellten Tabletten haben ein durchschnittliches Einzelgewicht von 555,2 mg. Für die Tablettierung der Enalaprilgranulate werden runde, konkave Stempelwerkzeuge der Firma Manesty, Knowsley, Großbritannien mit abgeschrägter Kante und einem Durchmesser von 6 mm benutzt. Das gewünschte Tablettengewicht beträgt im Durchschnitt 118,5 mg.

4.2.4. Grundlagen der NIR- Spektroskopie

In der vorliegenden Arbeit kommt das Nahinfrarot- Spektrometer X- One der Firma NIR-Online GmbH, Walldorf, Deutschland zum Einsatz. Es handelt sich um ein „Diode Array“-Spektrometer mit einem Messbereich 950nm bis 1750nm (NIR Online GmbH 2008). Ein Diode Array- Spektrometer enthält einen Chip mit aufgereihten Fotodioden, der das von der NIR- Technik verwendete Lichtspektrum parallel ausliest und raschen Aufschluss über Veränderungen im Prozess gibt. Dabei lassen sich Feststoffe und Feststoff- Gas- Gemische auf beliebig viele qualitative und quantitative Merkmale untersuchen.

Der Bereich der nahinfraroten Strahlung liegt zwischen dem sichtbaren Licht, welches im Wesentlichen Valenzelektronen anregt, und dem klassischen, mittleren Infrarot, das durch Molekülschwingungen gekennzeichnet ist. Die NIR- Spektroskopie ist eine Absorptions-

Spektroskopie, d.h. Teile der Strahlung werden durch die Probe absorbiert. Das Ergebnis der Messung, die Funktion der von der Probe abgeschwächten Strahlungsenergie in Abhängigkeit von der Wellenlänge, wird als „Spektrum“ bezeichnet. Damit das Spektrometer unabhängig von der absoluten Energie der Strahlungsquelle messen kann, wird bei der NIR- Spektroskopie neben dem von der Probe abgeschwächten Licht („Probenstrahl“) auch die von der Probe unbeeinflusste Gesamtenergie („Referenzstrahl“) gemessen. Bei den im nahen Infrarot beobachteten Molekülschwingungen handelt es sich um Ober- und Kombinationsschwingungen der im mittleren Infrarot anzutreffenden Grundfrequenzen.

Funktionsprinzip

Mit Hilfe von Infrarot- Strahlung, welche im Wellenlängenbereich von 800nm bis 2500nm vorliegt, werden kovalente Molekülbindungen (z.B. OH- Gruppen) in organischen Verbindungen angeregt und ein bestimmter Prozentsatz der Strahlung von diesen absorbiert. Das Messprinzip basiert auf der Ausnutzung des Verhältnisses von reflektierter zu absorbierter Strahlung. Es gilt das Lambert- Beersche Gesetz.

Reines Wasser besitzt im Nahinfrarot zwei charakteristische Absorptionsbanden. Es handelt sich hierbei um eine Kombinationsschwingung bei 1950nm und die erste Oberschwingung bei 1445nm. Die Oberschwingung bei 1445nm zeigt eine ausreichend hohe Empfindlichkeit und eignet sich deshalb insbesondere zur Wasserbestimmung in Feststoffen.

Bei 1200nm befindet sich eine schwächere Kombinationsschwingung und bei 960nm die bereits sehr schwache zweite Oberschwingung. Für die Praxis der Reflexionsanalyse sind in erster Linie die intensiveren Absorptionsbanden relevant. Für Transmissionsmessungen werden allerdings mit höheren Schichtdicken und Konzentrationen auch die schwächeren Banden nutzbar.

Die Messung der Produktfeuchte während eines Granulierprozesses ist eine wertvolle Perspektive für die Prozessautomatisierung (Watano et al 1992; Rantanen et al 2000; Lewis et al 2004; Cogdill & et al 2005; Rantanen et al 2005; Räsänen & Sandler 2007; Roggo et al 2007; Alcalá et al 2010). Bei der NIR- Spektroskopie handelt es sich um ein indirektes Messverfahren, deshalb ist eine Kalibrierung gegen eine geeignete direkte Feuchtemessmethode unerlässlich. Zur Kalibrierung der Feuchtemessung müssen Granulatproben mit unterschiedlichem Wassergehalt zur Verfügung stehen, wobei der im Prozess zu erwartende Feuchtebereich möglichst gut abgedeckt sein soll.

Neben der Probenfeuchte kann mittels NIR- Spektroskopie auch die Identität sowie bestimmte Feststoffcharakteristika wie z.B. die Dichte und die Porosität einer Probe untersucht werden (Storz 2003; Lewis et al 2004; Findlay et al 2005; Nieuwmeyer et al 2007; Roggo et al 2007; Blanco et al 2008; Tonnellier 2008). Spektren weisen eine hohe Redundanz an Informationen und Überlagerungen verschiedener Absorptionsbanden auf, was eine „klassische“ Auswertung nahezu unmöglich macht. Die Auswertung der NIR Spektroskopie erfolgt daher in der Regel mithilfe multivarianter, chemometrischer Methoden, bei denen ein statistischer Zusammenhang zwischen Messdaten (NIR-Spektren) und Zielgröße hergestellt wird. Dieses Verhältnis ist hierbei ein Maß für den Feuchtegehalt der zu messenden Probe. Die Messergebnisse werden von einer speziellen Software, SX-Plus (NIR-Online GmbH) ausgewertet und graphisch dargestellt.

Prinzipiell gibt es zwei Messverfahren bei der NIR- Spektroskopie. Bei der Reflexion wird die eingebrachte Strahlung von der Probe zurückgeworfen, während bei der Transmission die Strahlung durch die Probe durchgelassen wird. Ein Detektor nimmt die reflektierte oder durchgelassene Strahlung auf und verwandelt sie in ein Signal, das NIR-Spektrum wird erzeugt.

Als Monochromator wird in klassischen NIR-Spektrometern meist ein Gitter (z.B. ein Diode Array) eingesetzt. Alternativ besteht die Möglichkeit die polychromatische

Strahlung ohne Monochromator in einem Interferometer zu verarbeiten, dabei wird das vorerst erhaltene Interferogramm dann mit Hilfe der Fourier-Transformation in ein Spektrum umgerechnet.

Validierung und Kreuzvalidierung

Für die Analyse von unbekanntem Proben werden zuerst Spektren dieser Proben aufgenommen und in einer spektralen Datenbank gesammelt. Ein erhaltender Datensatz wird anschließend in einen Kalibrationsdatensatz und einen Validierungsdatensatz unterteilt. Aus dem größeren Kalibrationsdatensatz wird wie eben beschrieben zuerst ein geeignetes Kalibrationsmodell berechnet. Mit dem kleineren Validierungsdatensatz wird eine Vorhersage der zu beurteilenden Probeneigenschaften durchgeführt und damit die Qualität des Modells getestet. Die Kalibrations- und Validierungsproben sind voneinander unabhängige Proben.

4.2.5. In-line Partikelgrößenmessung

Zur Bestimmung der Partikelgröße von Pulvern bzw. Granulaten gibt es zahlreiche Methoden, von denen jedoch nur wenige die Anforderungen erfüllen, die an eine Inline-Messtechnik gestellt werden. Die Inline-Messung stellt eine kontinuierliche Messung dar, d.h. es besteht die Anforderung an eine lückenlose Messung und ununterbrochene Aufzeichnung der Partikelgrößenverteilung im laufenden Prozess. Es kommt in der vorliegenden Arbeit eine neuartige Methode zum Einsatz, die auf Lasertechnik basiert, siehe Abbildung 4-7.

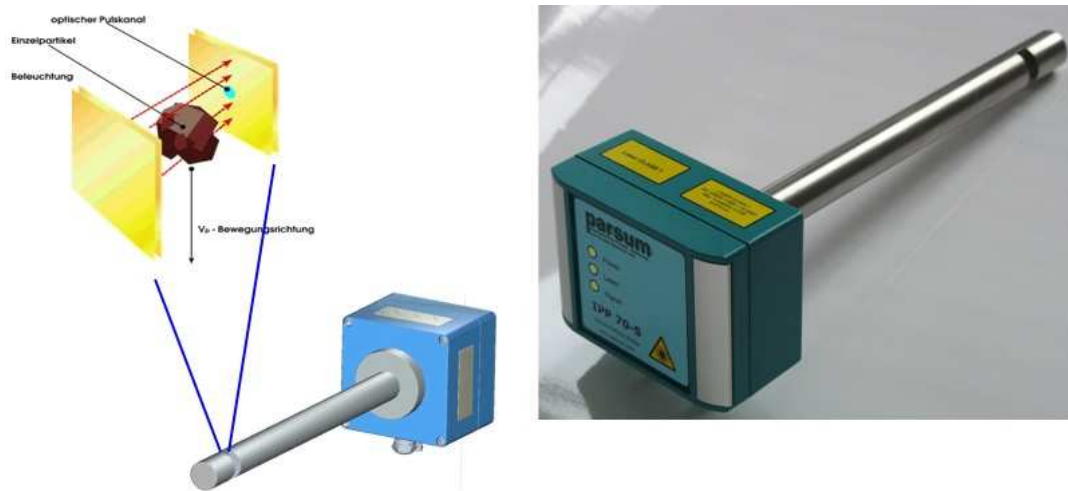


Abbildung 4-7: Parsum® Sonde und Messprinzip der Parsum® Sonde.

Das Messprinzip basiert auf einem erweiterten Ortsfilter, der Schattensignale einzelner Partikel in auswertbare Partikelgrößeninformationen umsetzen kann. Das Messprinzip beruht somit auf der Auswertung von Abschattungen eines Laserstrahls, die von den bewegten Partikeln erzeugt werden (vgl. Kapitel 2.3.2.). Die Messmethode ist für Partikelgrößen von 40 bis 4000 μm geeignet (Parsum GmbH 2010).

Durch den zusätzlichen Einbau einer Dispergierzelle in die Messeinheit kann die Sonde auch in Prozessen mit hoher Partikelkonzentration, z.B. Wirbelschichtprozessen, eingesetzt werden (Dietrich 2005, 2006). Durch die Dispergierzelle wird der Messeinheit ein kontinuierlicher Luftstrom von 20 L/min zugeführt. Die Partikelkonzentration wird dadurch auf einen messbaren Konzentrationsbereich verdünnt und gleichzeitig werden die Partikel auf ihre favorisierte Flugbahn, ins Zentrum der Messeinheit, gebracht. Erfolgsversprechende Ergebnisse über den Einsatz der Parsum® Sonde zur Inline-Messung der Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung in Wirbelschichtgranulationsprozessen wurden außerdem von Närvänen (Närvänen et al 2009a) und Lipsanen (Lipsanen et al 2008) demonstriert.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

5.1. CHARAKTERISIERUNG VON ENALAPRIL

5.1.1. Eigenschaften

Enalapril Maleat ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Angiotensin Converting Enzym-Inhibitoren (kurz: ACE- Hemmer) und wird in erster Linie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie eingesetzt (Mutschler et al 2001). Die chemische Struktur des Moleküls ist nicht peptisch und somit oral verfügbar. Der Wirkstoff liegt in Form seines Salzes Enalapril Maleat (Abbildung 5-1) vor und unterliegt dem Prodrug- Prinzip. Prodrugs sind pharmakologisch inaktive Arzneistoffe, die erst nach Einnahme im Organismus in einen oder mehrere aktive Metabolite überführt werden (Steinhilber et al 2005). Enalapril Maleat wird durch eine in vivo- hydrolytische Abspaltung der Ketogruppe in seinen aktiven Metaboliten, die Wirkform Enalaprilat, überführt.

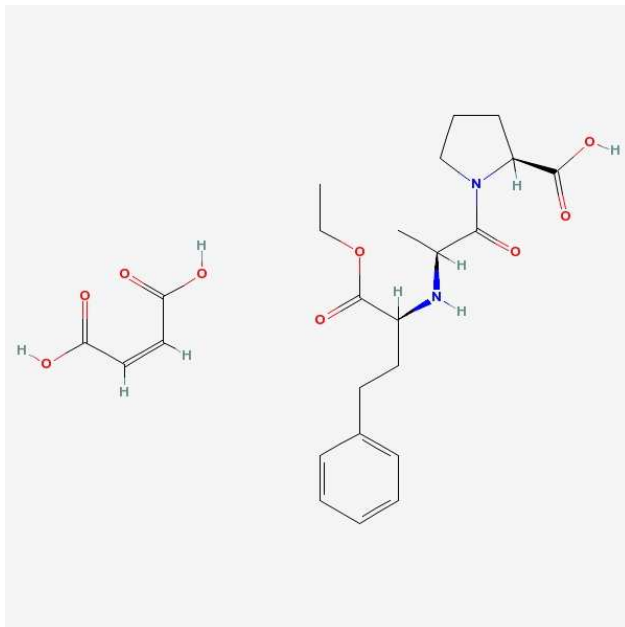


Abbildung 5-1: Strukturformel von Enalapril Maleat

Das verwendete Enalapril Maleat stammt von der Firma Changzhou Pharmaceutical Factory, China. Gemäß Spezifikationsdatenblatt entspricht die Wirkstoffqualität dem amerikanischen Arzneibuch (USP29); der Feuchtegehalt beträgt 0,12% (mittels Trocknungswaage: 15 Minuten bei 105°C bestimmt).

Partikelgrößenverteilung von Enalapril

In Abbildung 5-2 ist die Partikelgrößenverteilung von reinem Enalaprilmaleat dargestellt. Enalapril zeigt eine Korngröße von $D_{10} = 18,87 \mu\text{m}$, $D_{50} = 44,15 \mu\text{m}$ und $D_{90} = 93,93 \mu\text{m}$. Die Abbildung zeigt auf der y1-Achse die Summenverteilung und auf der y2-Achse die Dichteverteilung der gemessenen Probe. Die Messung wurde mit dem Bildanalyseverfahren Qicpic (Fa. Sympatec, Pulverhaus, Deutschland) durchgeführt.

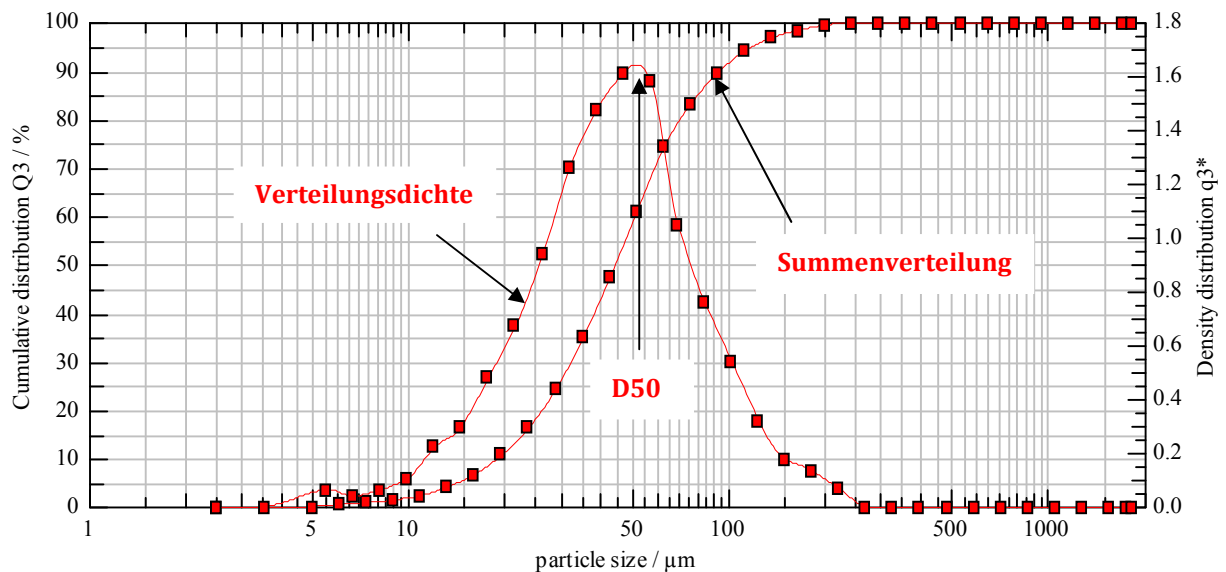


Abbildung 5-2: Partikelgrößenverteilung von Enalapril.

5.1.2. Kontaktwinkelmessung

Wie bereits in Kapitel 4.1. aufgeführt, treten bei der Granulierung und anschließenden Tablettierung von Enalapril interessante Beobachtungen auf. Es hat sich herausgestellt, dass die Granulierung von Enalapril zu sehr feinen Granulaten mit kleiner Partikelgrößenverteilung führt. Es lässt sich somit vermuten, dass der Wirkstoff selbst eine Art Schmiermitteleffekt besitzt, wodurch eine rasche Agglomeration von einzelnen Partikeln erschwert wird.

Durch den Schmiermitteleffekt gleiten die einzelnen Pulverpartikel bei Kontakt eher aneinander vorbei, als sich zu Granulaten zusammen zu lagern. Um dieses Phänomen näher zu charakterisieren bzw. zu bestätigen, wurden Kontaktwinkelmessungen des Wirkstoffs durchgeführt.

Die Benetzbarkeit der Oberfläche eines Stoffes gibt Auskunft über die Lösungsgeschwindigkeit des Stoffes in der Flüssigkeit. Der Kontaktwinkel ist der Winkel, den ein Tropfen Flüssigkeit auf der Oberfläche eines Feststoffes bildet. Er ist abhängig von der chemischen Zusammensetzung sowie der Topographie der Oberfläche. Kontaktwinkel und Benetzbarkeit sind eng miteinander verbunden. Je besser eine Oberfläche benetzt wird, desto kleiner ist der Kontaktwinkel. Man unterscheidet drei verschiedene Arten von Benetzung. Bei idealer Benetzung zerfließt der Tropfen und breitet sich auf der Oberfläche aus. Der Kontaktwinkel geht gegen null. Normale Benetzung liegt vor, wenn sich der Tropfen zwar verbreitert, aber noch erhalten bleibt. Der Kontaktwinkel nimmt Werte um 45° an. Keine Benetzung findet statt, wenn der Kontaktwinkel $>90^\circ$ groß ist. Dabei bleibt der Tropfen als solcher erhalten oder perlt von der Oberfläche ab. Bei noch größeren Werten spricht man von superhydrophoben Oberflächen, bei 160° vom Lotuseffekt.

Die Benetzbarkeit einer Oberfläche kann durch Plasmabehandlung verbessert werden. Sichtbar wird dies durch die Verkleinerung des Kontaktwinkels. Bei der Plasmabehandlung im sogenannten Plasmaofen wird die jeweilige Substanz im

Vakuum mit Sauerstoffgas behandelt. Der Sauerstoff lagert sich an der Oberfläche an, es bilden sich Radikalstellen, die zu polaren Endstellen reagieren, wodurch die Oberfläche besser benetzbar wird.

Als hydrophile Flüssigkeit wurde Wasser (H₂O dest.) verwendet, als hydrophobe Flüssigkeit 1-Bromnaphthalin. Tabelle 5-1 fasst die Substanzen und deren Herkunft zusammen.

Tabelle 5-1: Substanzen und deren Herkunft.

Substanz	Summenformel	Herkunft
Enalapril	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₅	Changzhou Pharmaceutical Factory, China
1-Bromnaphthalin	C ₁₀ H ₇ Br	Sigma Aldrich, München
Wasser	H ₂ O	

Aus dem Wirkstoff wurde mit Hilfe einer Tablettenpresse (Paul Weber Apparate- und Maschinenbau, Remshalden-Grunbach) Tabletten hergestellt. Diese hat einen Stempeldurchmesser von 13 mm. Je 250 mg Wirkstoffpulver wurden bei einem Pressdruck von 15 – 20 kN für 10 Sekunden zu einer Tablette gepresst.

Für die Plasmabehandlung wurde ein Plasmaofen von GaLa-Instrumente aus Bad Schwalbach verwendet. Es wurde ein Kontaktwinkelmessgerät der Firma DataPhysics Instruments GmbH (Filderstadt, Deutschland) benutzt. Bei der Methode des liegenden Tropfens wird ein Tropfen der zu untersuchenden Flüssigkeit auf die waagrechte Substanzoberfläche aufgebracht. Der Kontaktwinkel wird mit Hilfe eines Goniometers durch Bestimmen der Tangente im Tripelpunkt ermittelt.

Das Ergebnis der Kontaktwinkelmessung mit Wasser (H₂O dest.) zeigt Tabelle 5-2.

Tabelle 5-2: Ergebnisse der Kontaktwinkelmessungen.

Dauer der Plasmabehandlung (min)	Kontaktwinkel θ
0	32,3°
2	7,8°
6	11,6°
10	Ideale Benetzung, d.h. kein Kontaktwinkel messbar

Die Benetzbarkeit der unbehandelten Enalapril- Preßlinge mit Wasser ist gut, der durchschnittliche Kontaktwinkel liegt bei 32,3°. Die Benetzung ist bereits besser als normal. Kurz nachdem der Wassertropfen auf die Oberfläche aufgebracht wurde, ist dieser als Tropfen sichtbar und ein Kontaktwinkel ist messbar. Wartet man einige Sekunden ab, so verläuft der Tropfen langsam, die Oberfläche wird ideal benetzt. Dies wird deutlich, wenn man folgende Abbildungen betrachtet:

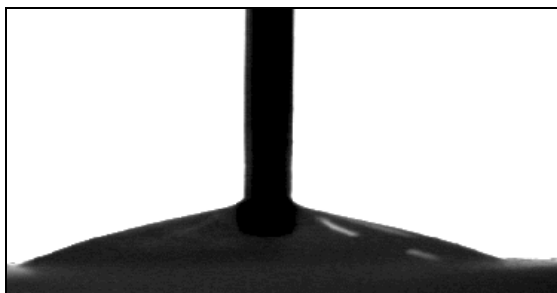


Abbildung 5-3: Unbehandelter Enalapril-Preßling mit Wassertropfen ($\theta = 39,9^\circ$)

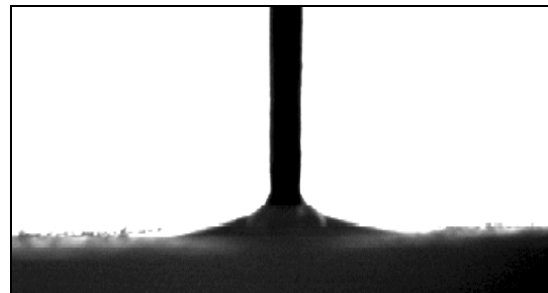


Abbildung 5-4: Unbehandelter Enalapril-Preßling mit Wasser; ideal benetzt

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Abbildung 5-3 und 5-4 zeigen denselben Wassertropfen. In Abbildung 5-3 ist ein Tropfen sichtbar, der gemessene Kontaktwinkel beträgt $39,9^\circ$. In Abbildung 5-4 ist kein Tropfen mehr sichtbar, er hat sich auf der Oberfläche verteilt.

Die Preßlinge, die im Plasmaofen mit Sauerstoffgas behandelt wurden, weisen im Vergleich zu den unbehandelten Preßlingen eine verbesserte Benetzbarkeit auf. Die für die Dauer von 2 Minuten behandelten Preßlinge besitzen einen mittleren Kontaktwinkel von $7,8^\circ$. Die Preßlinge, die 6 Minuten lang behandelt wurden $11,6^\circ$. Es wäre zu erwarten gewesen, dass der Kontaktwinkel der 6min lang behandelten Preßlinge niedriger ist, als der der für 2 Minuten lang behandelten Preßlinge. Die Werte sind sehr klein, die Benetzung kann als ideal betrachtet werden. Die Werte liegen zudem sehr nahe beieinander, sodass die Unterschiede vernachlässigbar sind.

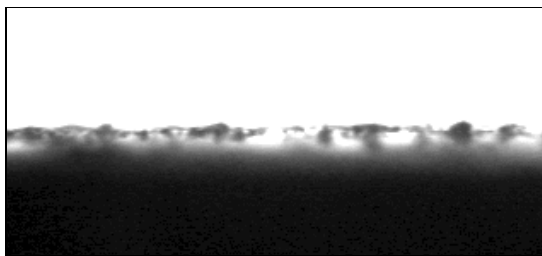


Abbildung 5-5: Enalapril-Preßling (2min O_2 , ideal benetzt).

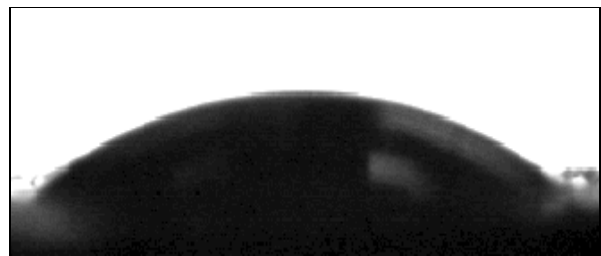


Abbildung 5-6: Enalapril-Preßling (2min O_2 ; $\theta = 31,1^\circ$).

Abbildungen 5-5 und 5-6 zeigen Enalapril-Preßlinge, die 2 Minuten im Plasmaofen behandelt wurden. Abbildung 5-5 zeigt einen Preßling, der ideal benetzt wird, in Abbildung 5-6 ist ein Tropfen sichtbar, der Kontaktwinkel beträgt $31,1^\circ$.

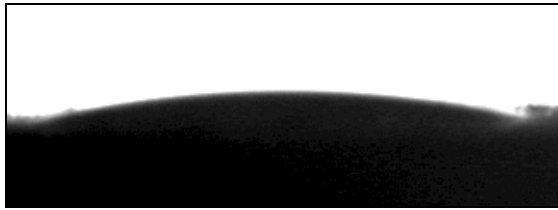


Abbildung 5-7: Enalapril-Preßling (6min O₂; $\theta = 12,2^\circ$).

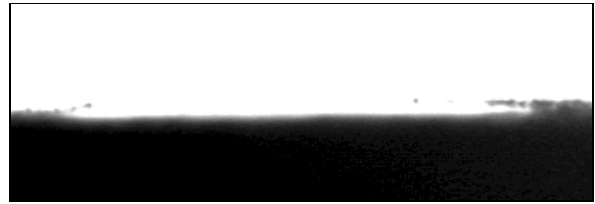


Abbildung 5-8: Enalapril-Preßling (6min O₂, ideal benetzt).

Auf den Abbildungen 5-7 und 5-8 sind Enalapril-Preßlinge zu sehen, die 6 Minuten im Plasmaofen behandelt wurden. Auf Abbildung 5-7 ist ein Kontaktwinkel von $12,2^\circ$ gemessen worden, die Oberfläche in Abbildung 5-8 ist ideal benetzt.

Die Preßlinge, die 10 Minuten lang im Plasmaofen behandelt wurden, werden von Wasser ideal benetzt.

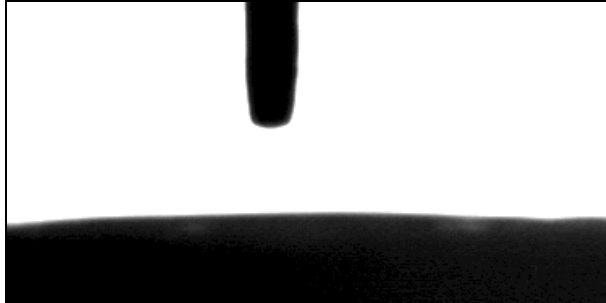


Abbildung 5-9: Enalapril-Preßling (10min O₂, ideal benetzt).

Der Tropfen zerläuft sofort auf der Oberfläche, sodass kein Kontaktwinkel messbar ist. Das Ergebnis der Kontaktwinkelmessung mit 1-Bromnaphthalin zeigt Tabelle 5-3.

Tabelle 5-3: Ergebnisse der Kontaktwinkelmessung mit 1-Bromnaphthalin.

Dauer der Plasmabehandlung (min)	Kontaktwinkel θ
0	Ideale Benetzung, d.h. kein Kontaktwinkel messbar
2	Ideale Benetzung, d.h. kein Kontaktwinkel messbar
6	Ideale Benetzung, d.h. kein Kontaktwinkel messbar
10	Ideale Benetzung, d.h. kein Kontaktwinkel messbar

Alle Preßlinge werden von 1-Bromnaphthalin ideal benetzt. Dies wird in den folgenden Abbildungen (Abb. 5-10 bis 5-13) verdeutlicht.

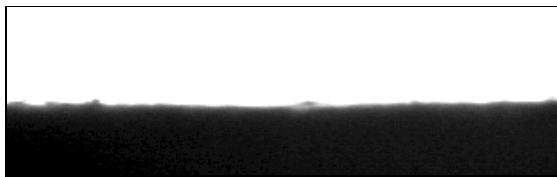


Abbildung 5-10: unbehandeltes Enalapril-Preßling mit 1-Bromnaphthalin, ideal benetzt

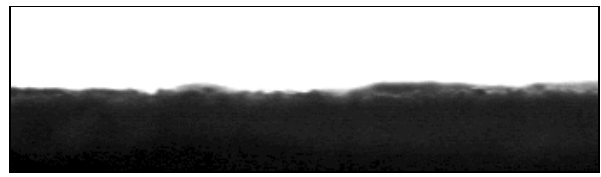


Abbildung 5-11: Enalapril-Preßling (2min O₂, ideal benetzt)

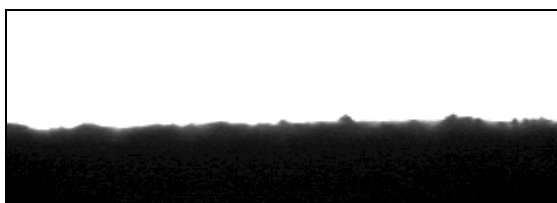


Abbildung 5-12: Enalapril-Preßling (6min O₂, ideal benetzt)



Abbildung 5-13: Enalapril-Preßling (10min O₂, ideal benetzt)

Auf allen 4 Abbildungen ist kein Tropfen zu erkennen, die Oberflächen werden von 1-Bromnaphthalin ideal benetzt. Zum Vergleich wird eine Oberfläche gezeigt, die nicht ideal benetzt wird.

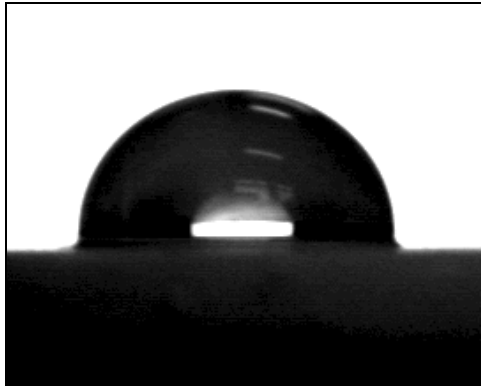


Abbildung 5-14: Wassertropfen auf Fenofibrat-Tablette.

In Abbildung 5-14 ist eine mit Wasser benetzte Fenofibrat-Tablette zu sehen. Sie unterscheidet sich deutlich von den Abbildungen 5-3 bis 5-13. Der durchschnittliche Kontaktwinkel θ eines Wassertropfens auf der Fenofibrat-Tablette liegt bei $92,5^\circ$, die Oberfläche wird nicht benetzt.

Die Enalapril- Preßlinge werden sowohl von der hydrophilen Flüssigkeit, als auch von der hydrophoben Flüssigkeit sehr gut benetzt. Ohne Plasmabehandlung ist die Benetzung mit Wasser bereits besser als normal, d.h. der sichtbare Kontaktwinkel liegt unter 45° . Durch die Plasmabehandlung wird die Oberfläche modifiziert, sodass der Wassertropfen sofort verläuft und die Benetzung ideal wird. Bei 1-Bromnaphthalin werden alle Oberflächen ideal benetzt, es ist kein Unterschied sichtbar.

Schlussfolgernd lässt sich ergänzen, dass somit die schlechte Granulierungsfähigkeit und die schlechten Tablettiereigenschaften der Wirkstoff- Formulierung nicht auf einen sog. Schmiermitteleffekt von Enalapril zurückzuführen ist. Enalapril besitzt eine sehr gute Benetzbarkeit, was einer Agglomeration der einzelnen Partikel zu Granulatkörnern

nicht im Wege steht. Die beschriebenen Eigenschaften während der Granulierung und Tablettierung müssen somit auf anderen Gründen und Ursachen basieren (siehe Kapitel 5.6.).

5.1.3. Enalapril Formulierung

Die Zusammensetzung der Formulierung für die Herstellung der Enalaprilgranulate ist in Tabelle 5-4 dargestellt.

Tabelle 5-4: verwendete Enalapril Formulierung.

	1 Tablette	25000 Tabletten
<i><u>Pulvervorlage</u></i>		
Lactose Monohydrat	90 mg	2250 g
Maisstärke	13 mg	325 g
Eisenoxid rot	0,5 mg	12,5 g
<i><u>Sprühlösung</u></i>		
Enalapril Maleat	2,5 mg	62,5 g
Natriumhydrogencarbonat	1,5 mg	37,5 g
Lactose Monohydrat	10 mg	250 g
purified Wasser		1000 g
<i><u>äussere Phase</u></i>		
Magnesiumstearat	1 mg	25 g
Gesamtmasse	118,5 mg	2962,5 g

Die trockene Pulvermasse besteht aus Lactose Monohydrat, Maisstärke und rotem Eisenoxid. Der Wirkstoff ist Bestandteil der Granulierlösung, da er in sehr niedriger Konzentration vorliegt. Mit dem Lösen des Wirkstoffs in der Granulierlösung wird eine

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

homogene und gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffs in der Pulver- bzw. Granulatmasse erzielt. Die Granulierlösung besteht außerdem aus Natriumhydrogencarbonat und Lactose- Monohydrat. Natriumhydrogencarbonat wird zugesetzt, um die hydrolytische Spaltung von Enalapril Maleat zu Enalaprilat in vitro zu verhindern. Die Umsetzung zum aktiven Molekül Enalaprilat soll somit erst nach Einnahme der Arzneiform, in vivo, erfolgen. Magnesiumstearat wird der Granulatmasse direkt vor der Tablettierung als Schmier- und Trennmittel zugesetzt.

5.2. CHARAKTERISIERUNG VON METFORMIN

5.2.1. Eigenschaften

Metformin-Hydrochlorid ist ein Biguanidderivat (1,1-Dimethylbiguanid-Monohydrochlorid), das oral antidiabetisch wirkt. Metformin lässt sich als Reinsubstanz nicht verpressen, die Masse zerfällt nach dem Komprimieren unverändert.

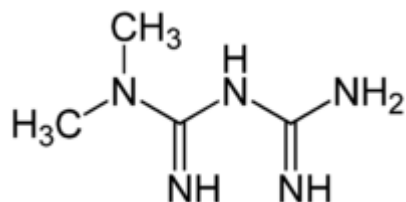


Abbildung 5-15: Strukturformel von Metformin.

Das verwendete Metformin Hydrochlorid stammt von der Firma Harman Finocem Ltd., Indien. Seine Spezifikation entspricht dem PhEur. Der Feuchtegehalt des Metformin beträgt 0,28% (LOD).

Partikelgrößenverteilung von Metformin

In Abbildung 5-16 ist die Partikelgrößenverteilung von reinem Metformin Hydrochlorid dargestellt. Die Abbildung zeigt auf der y1-Achse die Summenverteilung und auf der y2-Achse die Dichteverteilung der gemessenen Probe. Das verwendete Metformin besitzt eine Korngröße von $D_{10} = 23,32 \mu\text{m}$, $D_{50} = 56,78 \mu\text{m}$ und $D_{90} = 131,58 \mu\text{m}$. Die Messung wurde mit dem Bildanalyseverfahren Qicpic (Fa. Sympatec, Pulverhaus, Deutschland) durchgeführt.

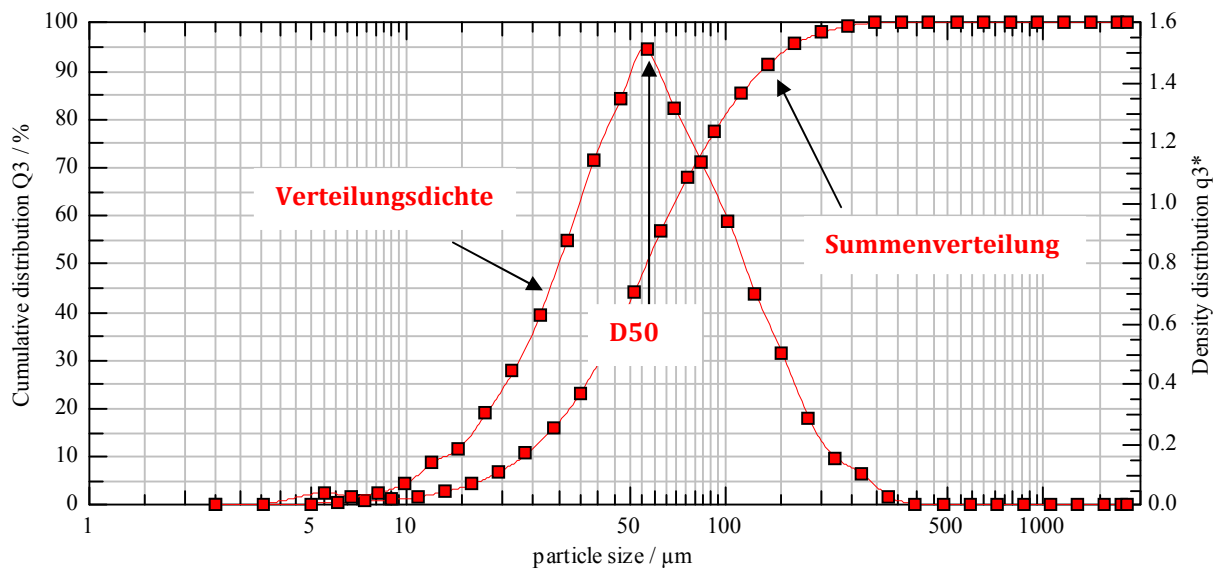


Abbildung 5-16: Partikelgrößenverteilung von Metformin.

5.2.2. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen verschiedener Metforminqualitäten

Wie bereits in Kapitel 4.1 aufgeführt, kommt es bei der Tablettierung von Metformin zu starker Deckelneigung der Tabletten. Metformin wird von unterschiedlichen Herstellern produziert und vertrieben. Qualität A wird durch die Firma Harman Finochem Ltd. (Mumbai, Indien) hergestellt. Bei Qualität B handelt es sich um Ware der Firma Weifa AS (Oslo, Norwegen).

Während des Einbringens der trockenen Metformin- Pulvermischung in den Prozessbehälter zu Beginn des Granulierprozesses fällt auf, dass sich Qualität B sofort an die Wandung des Prozessbehälters und an den Glaszylinder des Unilab anlagert. Eine Granulierung des Materials ist in der Wirbelschichtanlage nicht möglich, da sich kein vollständiges Wirbelbett ausbildet. Qualität A hingegen zeigt dieses Phänomen nicht. Sie kann ohne Probleme in der Wirbelschicht fluidisiert und verarbeitet werden.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Durch die Aufnahmen mit einem Rasterelektronenmikroskop (REM) wurde versucht herauszufinden, ob die beiden Metformin- Qualitäten unterschiedliche Kristallstrukturen besitzen, wodurch sich unterschiedliche statische Aufladung der Pulverpartikel ergeben könnte.

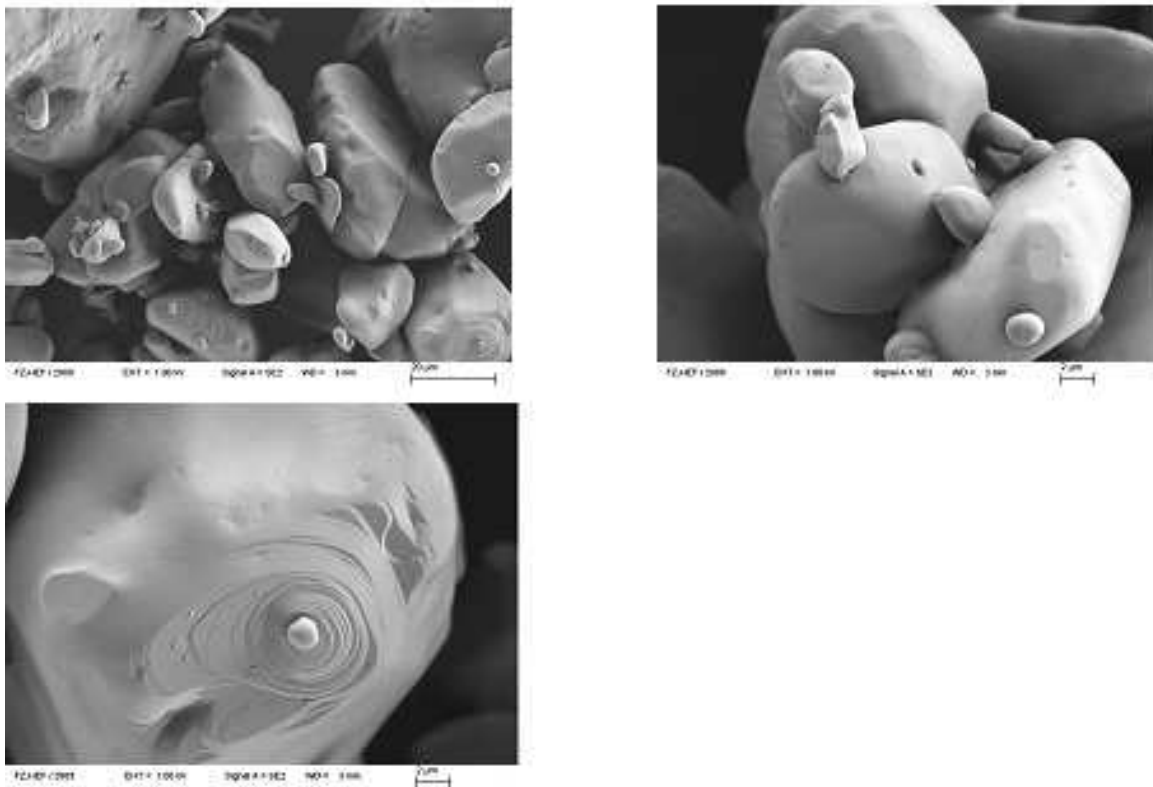


Abbildung 5-17: REM- Aufnahmen der Metformin Qualität A, Harman Finochem Ltd in unterschiedlichen Auflösungen.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

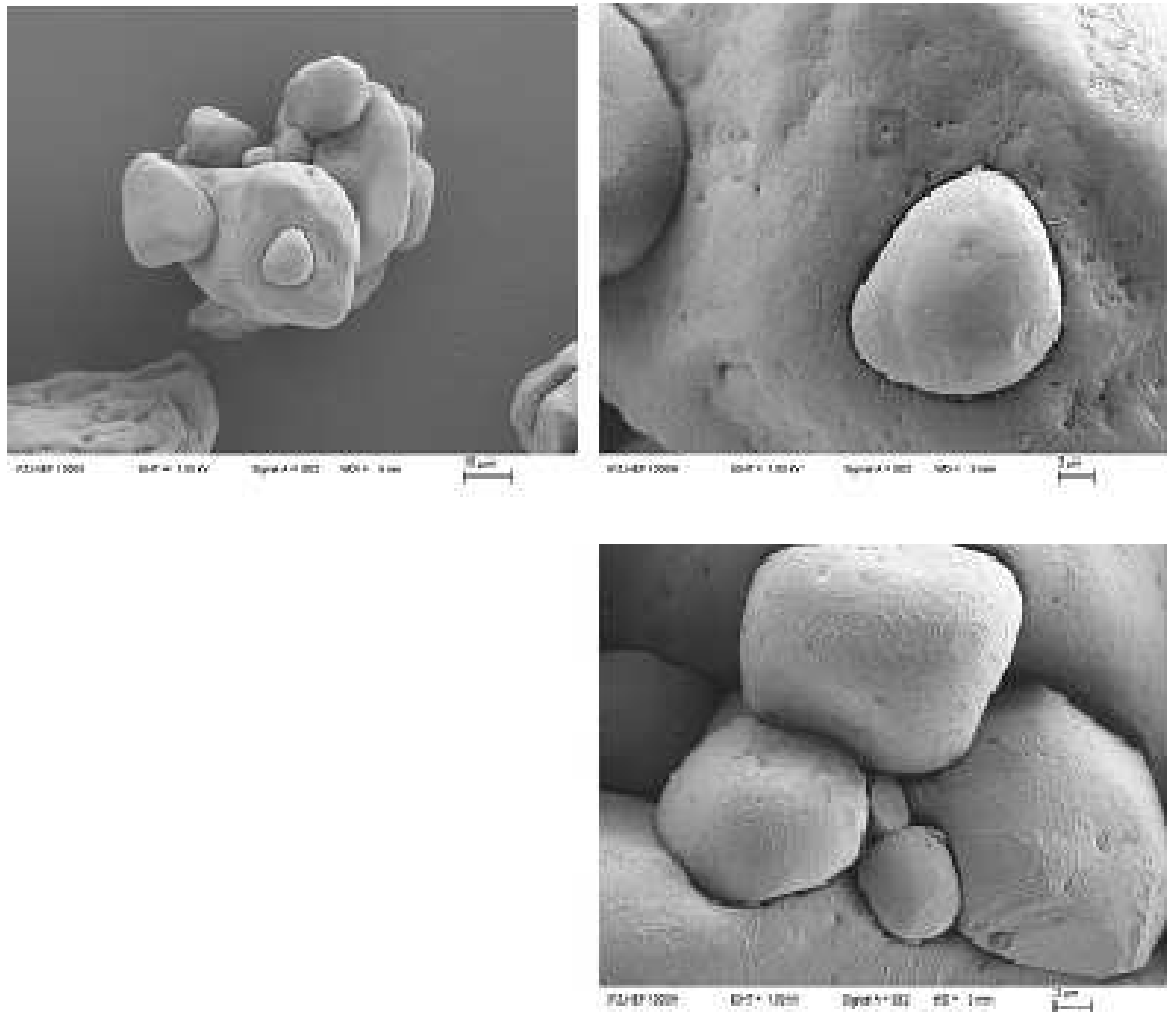


Abbildung 5-18: REM- Aufnahmen der Metformin- Qualität B, Weifa AS in unterschiedlichen Auflösungen.

Anhand der REM- Fotos in Abbildung 5-17 und 5-18 ist optisch kein Unterschied in der Oberflächenstruktur und der Kristallstruktur der beiden Metformin- Qualitäten zu erkennen. Beide Qualitäten zeigen Partikel mit relativ glatter Oberfläche.

Da im Rahmen der vorliegenden Arbeit der PAT-Ansatz auf den Granulier- und Tablettierprozess verfolgt werden soll und das unterschiedliche Verhalten beim

Einbringen der trockenen Metformin- Pulvermasse in den Prozess nicht durch Prozessparameter beeinflusst werden kann, wurde für alle weiteren Versuche ausschließlich die Metformin Qualität A der Firma Harman Finochem Ltd. verwendet. Die Qualität B der Firma Weifa AS wurde nicht weiter verwendet.

5.2.3. Metformin Formulierung

Die verwendete Zusammensetzung der Metformin Formulierung ist in Tabelle 5-5 zu sehen.

Tabelle 5-5: Zusammensetzung der verwendeten Metformin Formulierung.

	1 Tablette	5000 Tabletten
<u>Pulvermischung</u>		
Metformin Hydrochlorid (Harman Finochem Ltd.)	500 mg	2500 g
Aerosil	5 mg	25,0 g
Kollidon K25	20 mg	100,0 g
<u>Sprühlösung</u>		
PEG 4000	24,7 mg	123,5 g
entmineralisiertes Wasser		420 g
<u>äußere Phase</u>		
Magnesiumstearat	5,5 mg	27,5 g
Gesamtmasse	555,2 mg	2776 g

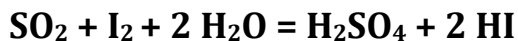
Die trockene Pulvervorlage besteht hauptsächlich aus dem Wirkstoff, außerdem wird Aerosil als Schmiermittel und Povidon K25 als Bindemittel zugesetzt. Für die Herstellung der Granulierlösung wird Polyethylenglycol 4000 in Wasser gelöst. Das Schmier- und Trennmittel Magnesiumstearat wird dem fertigen Granulat direkt vor dessen Tablettierung zugesetzt.

5.3. KALIBRIERUNG DES NIR SPEKTROMETER

Die Bestimmung der Granulatfeuchte mittels NIR- Spektroskopie stellt eine indirekte Messmethode dar. Die tatsächlich gemessene physikalische Eigenschaft ist die Lichtintensität, welche in diffuser Reflexion aufgenommen wird. Bei bestimmten Wellenlängen wird das Reflexionsspektrum relativ zu einem Referenzstandard ausgewertet, aus dem anschließend mit Hilfe geeigneter mathematischer und statistischer Methoden die gesuchte Eigenschaft Produktfeuchte abgeleitet und vorhergesagt werden kann. Da es sich bei der NIR- Spektroskopie um ein indirektes Messverfahren handelt, ist eine vorherige Kalibrierung gegen eine geeignete direkte Feuchtemessmethode unerlässlich. Als direktes Feuchtemessverfahren findet in der Arbeit die Karl Fischer Titration Anwendung. Zur Kalibrierung der Feuchtemessung müssen Produktproben mit unterschiedlichem Wassergehalt zur Verfügung stehen, wobei der im Prozess zu erwartende Feuchtebereich mit möglichst vielen Proben abgedeckt sein soll.

5.3.1. Prinzip der Karl Fischer Titration

Das Prinzip der Karl Fischer Titration basiert auf einem analytischen Verfahren. Dabei wird der Wassergehalt mit Hilfe einer chemischen Reaktion quantitativ erfasst. Der Wassergehalt in Flüssigkeiten und Feststoffen kann spezifisch und selektiv bestimmt werden, da folgende chemische Reaktion zugrunde liegt:



Die Reaktion beruht darauf, dass Iod und Schwefeldioxid nur in Anwesenheit von Wasser miteinander reagieren. Sowohl freies, oberflächlich adsorbiertes, als auch gebundenes Wasser und Kristallwasser kann bestimmt werden. Voraussetzung für die Detektion von Kristallwasser ist allerdings, dass sich die zu bestimmende Probe

vollständig im Titriermedium löst. Als Lösungsmittel bzw. Titriermedium wird wasserfreies Methanol, HYDRANAL®-Composite 5 der Firma Sigma Aldrich, München, Deutschland eingesetzt. Die Karl Fischer Titration erfolgt in der vorliegenden Arbeit nach dem volumetrischen Prinzip, d.h. eine Iodlösung wird zur Probe zu dosiert. Ist das Wasser aus der Probe vollständig umgesetzt, wird kein weiteres Jod mehr verbraucht und die Lösung schlägt nach gelb-braun um. Der Endpunkt der Titration wird potentiometrisch mit Hilfe zweier Platinelektroden detektiert. Mit der volumetrischen Titration können Feuchtegehalte von 0,1% bis 100% analysiert werden.

Zu vermessende Substanzen, die selbst mit der Karl Fischer Lösung reagieren oder sich im vorgelegten Titriermedium nicht vollständig lösen, lassen sich durch Austreiben des Wassergehaltes in einem Ofen thermisch analysieren. Der durch Hitze ausgetriebene Wasserdampf wird durch ein mit Molekularsieb getrockneten Gasstrom, meist Luft oder inerte Stickstoff, in die Titrierzelle überführt und dort wie gewohnt titriert. Durch Einstellung erhöhter Ofentemperaturen können kürzere Titrationszeiten erreicht werden. Der Ofen ermöglicht Temperaturen bis 300°C, allerdings muss auch darauf geachtet werden, dass die zu untersuchende Probe bei der eingestellten Temperatur nicht verbrennt.

5.3.2. Titration der Metformin Formulierung

Für die Titration wird der Titrierstand DL38, ein volumetrische Titrator der Firma Mettler Toledo GmbH, Giessen, Deutschland verwendet. Die Titerbestimmung des Karl Fischer Titriermediums Hydranal®- Composite 5 erfolgt vor jeder Messung mit dem Wasserstandard 10® (Sigma Aldrich, München, Deutschland). Ermittelt wird der Mittelwert aus jeweils drei unabhängigen Bestimmungen.

Die Proben zur Bestimmung der direkten Feuchtigkeit werden während des Granulierprozesses zu unterschiedlichen Prozesszeiten gezogen, somit stehen Proben

mit unterschiedlichen Feuchtegehalten zur Verfügung. Die Probensubstanzeinwaage wird so gewählt, dass ein Tritriermittel- Verbrauch von etwa 2,5 ml erreicht wird. Vor Titrationsbeginn wird jede Probe sechs Minuten im Lösemittel, welches aus 50% V/V Hydranal® Methanol Rapid und 50% V/V Formamid besteht, in der Titrierzelle gerührt. Formamid dient hierbei als zusätzlicher Löslichkeitsvermittler. Aus dem Verbrauch an Hydranal®- Composite 5 wird der Wassergehalt der Proben, mit Hilfe der LabX Titration Software (Mettler Toledo), errechnet.

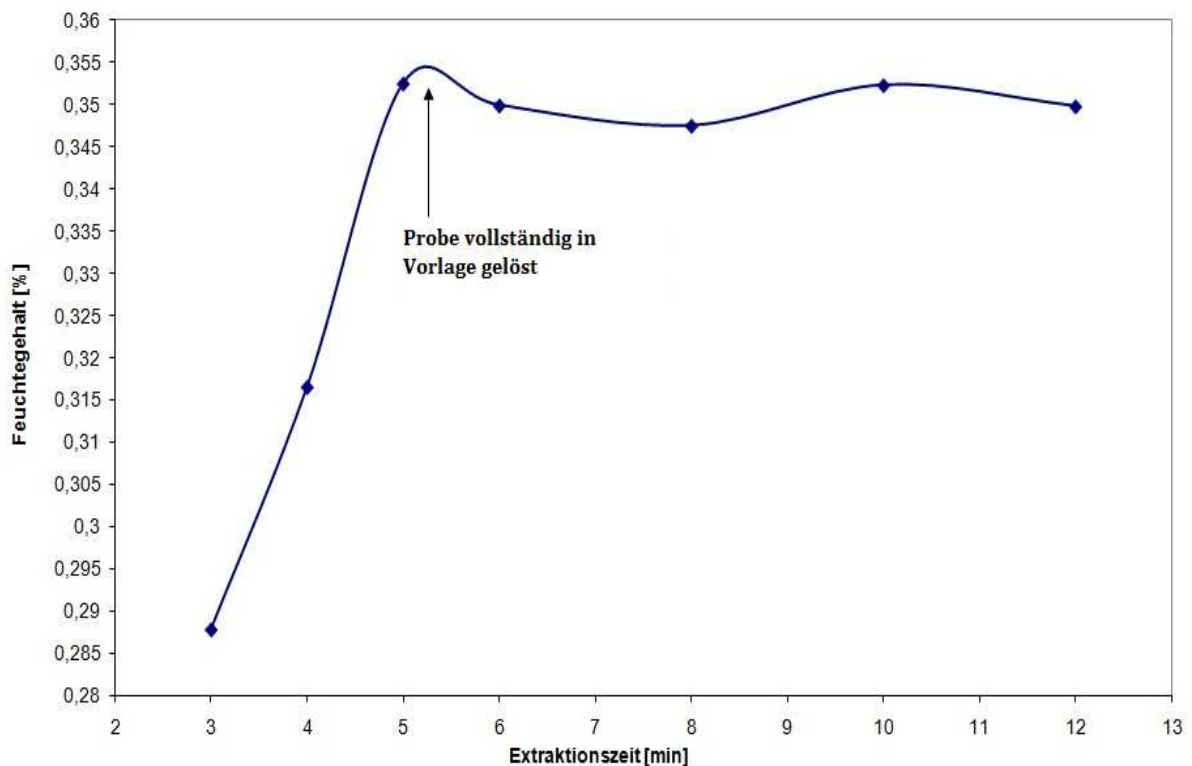


Abbildung 5-19: Methodenfindung für die Karl Fischer Titration von Metformin.

In Abbildung 5-19 ist der Feuchtegehalt der Metformin- Granulatproben in Abhängigkeit von der Extraktionszeit dargestellt. Erst ab einer Extraktionszeit von circa fünf Minuten nimmt der ermittelte Feuchtegehalt einen annähernd konstanten Wert an. Bei einer kürzeren Extraktionszeit der Probe im Titriermedium liegt somit die zu bestimmende

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Probe noch nicht vollständig gelöst vor. Der gesamte, in der Probe vorhandene Wassergehalt kann nur dann exakt bestimmt werden, wenn die Probe vollständig im Titriermedium gelöst ist. Für die Titration der Metformin-Granulate wird deshalb eine Extraktionszeit von sechs Minuten gewählt, denn so wird sichergestellt, dass der gesamte Wassergehalt in der Probe bestimmt wird.

Tabelle 5-6: Methodenvalidierung für die Karl Fischer Titration von Metformin.

Einwaage Probe [g]	Feuchte KF [%]	Extraktionszeit: 6min
0,4055	0,3223	
0,3414	0,3298	
0,4526	0,3114	
0,4574	0,2812	x = 0,2970 %
0,5343	0,2986	s = 0,0204 %
0,743	0,2744	
0,2046	0,2738	
0,1978	0,2888	
0,233	0,2923	

In Tabelle 5-6 sind die Titrations- Ergebnisse der Methodenvalidierung der Karl- Fischer Titration dargestellt, welche durch neun unabhängige Messungen bestimmt wurden. Der Mittelwert aus neun unabhängigen Messwerten entspricht einem Wassergehalt von $x = 0,2970\%$, wobei die ermittelte Standardabweichung, d.h. die Streuung der Einzelmesswerte um den Mittelwert, einen Wert von $s = 0,0204\%$ ergibt. Die angegebenen Einzelwerte wurden in unabhängigen Titrationsen ermittelt, wobei

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

unterschiedliche Probeneinwaagen gewählt wurden, um die Titrationsmethode gleichzeitig zu validieren.

5.3.3. Titration der Enalapril Formulierung

Für die Titration wird der Titrierstand DL38, ein volumetrische Titrator (Fa. Mettler Toledo GmbH, Gießen, Deutschland) inklusive dem Ofen Stromboli® verwendet. Die Enalapril- Granulatproben werden mit Hilfe der Ofenmethode titriert, da die Granulate im vorgelegten Titriermedium nicht vollständig löslich sind und so der vollständige Wassergehalt der Proben nicht „detektiert“ werden kann. Vor Titrationsbeginn wird deshalb jede Probe in ein Ofen- Gläschen eingewogen und mit einem Aluminiumdeckel verschlossen. Die Probensubstanzeinwaage wird ebenfalls so gewählt, dass ein Tritriermittel- Verbrauch von etwa 2,5 ml erreicht wird.

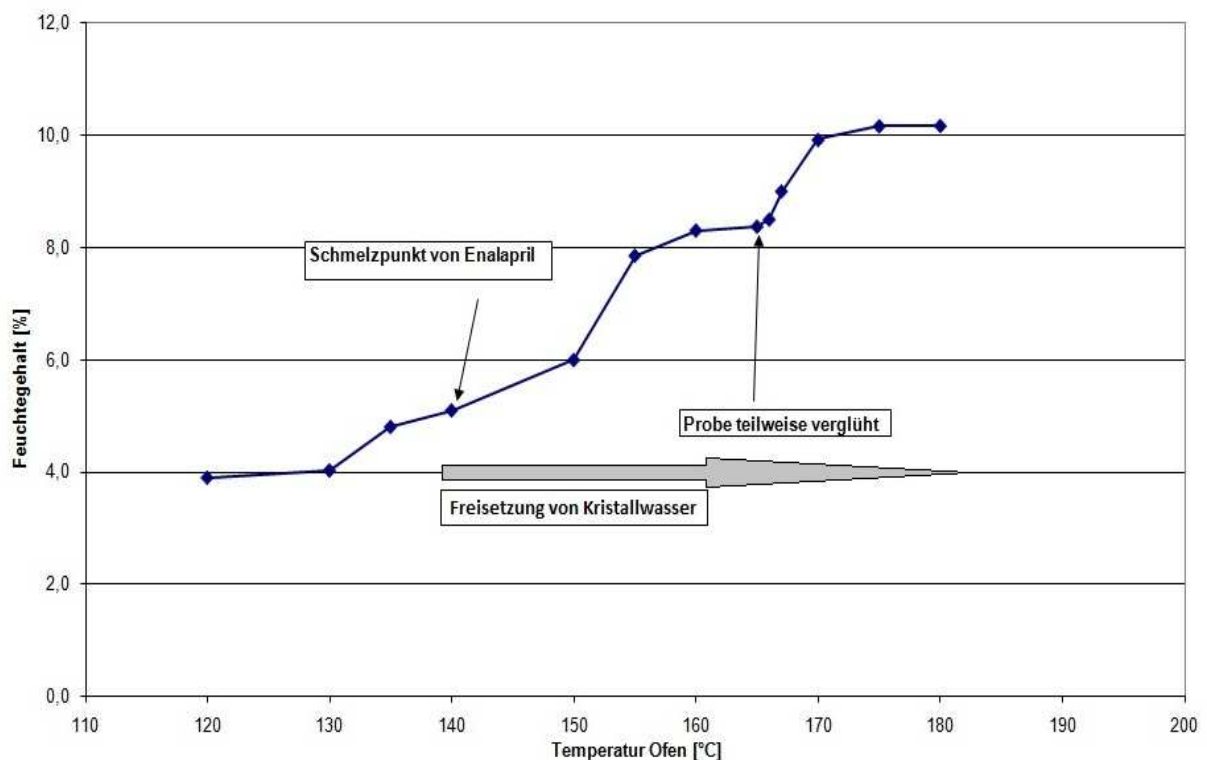


Abbildung 5-20: Methodenfindung für die Karl Fischer Titration von Enalapril.

In Abbildung 5-20 ist die Titration der Enalapril Formulierung dargestellt. Die Ofentemperatur wird auf 140°C eingestellt. Der Schmelzpunkt von Enalapril liegt bei

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

143°C bis 144,5°C. Bei höheren Temperaturen treten Verbrennungszustände der Probe auf, außerdem wird ab Temperaturen oberhalb von 140°C ebenfalls Kristallwasser, aus dem Anteil Lactose- Monohydrat in der Probe, ausgetrieben. Die Austreibung von Kristallwasser durch Wärme findet nur sehr uneinheitlich statt und führt zu keinen reproduzierbaren Ergebnissen. Eine reproduzierbare Bestimmung des Kristallwassergehalts von Lactose- Monohydrat ist nur dann möglich, wenn die Probe vollständig im Titriermedium gelöst ist.

Die Austreibungszeit des Wassers im Ofen wird auf 900 Sekunden eingestellt und durch einen inerten Stickstoffstrom in die Titrierzelle des DL38 transferiert.

Tabelle 5-7: Methodenvalidierung für die Karl Fischer Titration von Enalapril.

Einwaage Probe [g]	Feuchtegehalt [%]			
0,4055	5,5677	Luft als Spülgas	x= 5,4376	%
0,3414	5,3972		s= 0,0961	%
0,4526	5,3100			
0,4574	5,5351			
0,5343	5,4136			
0,7430	5,4022			
0,2046	5,0538	N ₂ als Spülgas	x= 5,0322	%
0,1978	5,0492		s= 0,0292	%
0,2330	4,9928			
0,3290	5,0552			
0,1216	4,9968			
1,0002	5,0454			

In Tabelle 5-7 ist das Ergebnis der Methodenvalidierung der Karl- Fischer Titration von Enalapril dargestellt. Die Ergebnisse wurden einmal mit Luft als Spülmedium und auch mit Stickstoff als Spülmedium ermittelt, um den Einfluss des Spülgases zu vergleichen. Durch die Verwendung von Stickstoff (N₂) als Spülmedium konnte eine niedrigere Standardabweichung der Titrationsen erzielt werden. Der Grund dafür ist, dass Luft einen

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

gewissen Wassergehalt besitzt, der beim Spülen der Probe im Verbrennungsofen und anschließend bei der Titration zum Teil mit bestimmt wird. Stickstoff hingegen ist ein inertes Gas, welches kein Wasser enthält und deshalb robustere Ergebnisse erzielt werden können. Der Mittelwert der Ergebnisse wurde jeweils aus sechs unabhängigen Messungen ermittelt. Bei Luft als Spülgas entspricht das einem Wassergehalt von $x = 5,4376 \%$, wobei die ermittelte Standardabweichung einen Wert von $s = 0,0961 \%$ ergibt. Bei der Verwendung von Stickstoff als Spülmedium entspricht der Mittelwert aus sechs Messungen einem Wassergehalt von $5,0322 \%$ mit einer Standardabweichung von nur $0,0292\%$. Alle Einzelwerte werden in jeweils sechs unabhängigen Titrationen ermittelt, wobei unterschiedliche Probeneinwaagen gewählt wurden, um die Robustheit der Titrationmethode zu testen.

5.3.4. Regressionsmodelle für die quantitative Spektroskopie

Mit Hilfe der chemometrischen Software SX- Plus (NIR- Online GmbH, Walldorf, Deutschland) ist es möglich verschiedene Regressionsmodelle zu erstellen und direkt zu vergleichen. Als Chemometrik werden multivariate Kalibrationsverfahren in der analytischen Chemie bezeichnet. Bei diesen Verfahren wird im Gegensatz zur klassischen univariaten Kalibration, nicht nur ein spektraler Datenpunkt sondern eine gesamte spektrale Struktur einer Probe zur Kalibration herangezogen. Der generelle Vorteil dieser Art der Kalibration ist, dass hier eine Vielzahl spektraler Informationen zur Modellbildung benutzt wird und so die Kalibration robust wird (Danzer et al 2001). Statistische Auswerteverfahren sind aus der modernen instrumentellen Analytik nicht mehr wegzudenken, sie ermöglichen die Untersuchung komplexer Systeme, welche noch vor wenigen Jahren nicht durchführbar gewesen wäre (Otto 1997).

Mit Hilfe der Regression wird ein mathematischer Zusammenhang zwischen zwei Messvariablen hergestellt. Bei der univariaten Regression wird dabei eine unabhängige Größe (z.B. Wassergehalt einer Probe) mit einer abhängigen Größe (z.B. Absorptionswert bei einer bestimmten Wellenlänge) beschrieben. Für die mathematische Darstellung gibt es unterschiedliche multivariate Kalibrationsverfahren bzw. Regressionsmethoden unter denen die „Partial Least Square“ (PLS)- Regression und die „Principle Component Regression“ (PCR) breite Verwendung finden und als Regressionsmethoden in der vorliegenden Arbeit benutzt werden. Die mathematischen Grundlagen der Regressionsmethoden werden umfassend in der Literatur beschrieben (Geladi & Kowalski 1986; Otto 1997; Ferreira et al 1999; Kessler 2007).

Zur Kalibrierung der Feuchtemessung, d.h. für die Erstellung der Regressionsmodelle werden während der Granulierung im laufenden Prozess alle 30 Sekunden Granulatproben entnommen und gleichzeitig das entsprechende Spektrum jeder einzelnen Probe durch Betätigung des Druckknopfes am NIR- Spektrometer aufgenommen. Die Produktproben werden über den kompletten Granulierprozess hinweg gezogen, um sicherzustellen, dass

Produktproben mit unterschiedlichem Wassergehalt für die Regressionsberechnung zur Verfügung stehen. Für die entnommenen Produktproben wird unmittelbar nach dem Probezug der exakte Wassergehalt durch die Karl Fischer Titration ermittelt. Die erhaltenden Datensätze mit den gemessenen Feuchtigkeitswerten werden anschließend in die Software SX-Plus eingetragen. Jedem Spektrum wird dabei der entsprechende Referenzwert aus der Karl-Fischer Titration zugeordnet.

Standardabweichung der Kalibrierung (standard error of calibration, SEC)

Die Standardabweichung der Kalibrierung, SEC, ist der mittlere quadratische Fehler aller Einzelmessungen X_i , die zur Kalibrierung herangezogen wurden und dient als Maß für die Streuung der Einzelmessungen um ihren Mittelwert X (englisch: mean). Das Quadrat der Standardabweichung wird als Varianz σ bezeichnet.

$$SEC = \sqrt{\sigma} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - X)^2}$$

Gleichung 5-1: Gleichung zur Berechnung der Standardabweichung der Kalibrierung (Kessler 2007).

Die relative Standardabweichung (englisch: relative standard deviation, s_{rel}) berechnet sich mit Hilfe der folgenden Gleichung:

$$s_{rel} = \frac{s}{X} * 100$$

Gleichung 5-2: Gleichung zur Berechnung der relativen Standardabweichung (Kessler 2007).

Standardabweichung der Vorhersage (standard error of prediction, SEP)

Zur Beurteilung der Regressionsmodelle bedient man sich Werten, die das Ausmaß des Zusammenhangs zwischen Vorhersagewert und Referenzwert auf Grundlage der Kalibrierung beschreiben. Der Standardfehler der Vorhersage, SEP, gibt die mittlere Abweichung der Vorhersagewerte ($X_{\text{Vorhersagewert}}$) von den Referenzwerten ($X_{\text{Referenzwert}}$) wider. Der SEP kann mit folgender Gleichung berechnet werden:

$$SEP = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_{\text{Vorhersagewert}} - X_{\text{Referenzwert}})^2}$$

Gleichung 5-3: Gleichung zur Berechnung des Vorhersagefehlers der Kalibrierung (Kessler 2007).

Als wahrer Wert wird für die Berechnung des SEP der gemessene Referenzwert zugrunde gelegt. Der SEP hat die gleiche Einheit wie der Vorhersagewert und kann, äquivalent zur Standardabweichung, zur Festlegung von Konfidenzintervallen herangezogen werden. Das Konfidenzintervall gibt einen Bereich an, in dem sich eine bestimmte Größe wie zum Beispiel der Mittelwert \bar{X} oder die Standardabweichung s mit einer festgelegten Wahrscheinlichkeit befinden. In der Statistik wird häufig das 95%-Konfidenzintervall verwendet, welches einer Abweichung von ca. 2σ entspricht. Eine Standardabweichung einer Größe von 3σ entspricht demzufolge einem Konfidenzintervall von 99,7 %. Das bedeutet, dass 99,7 % aller Messwerte höchstens eine Abweichung von 3σ vom Mittelwert haben.

Bestimmtheitsmaß R^2 und Bias

Das Bestimmtheitsmaß R^2 ist ein Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Messreihen. Als dimensionslose Größe kann R^2 Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Bei einem Wert von $R^2 = 1$ besteht ein vollständig linearer Zusammenhang zwischen den Merkmalen zweier Messreihen. Der Bias ist der systematische Fehler (Mittelwert aller Residuen), er gibt an um welchen Wert die Vorhersageproben über- bzw. unterschätzt werden. Bei einer guten Kalibrierung ist der Bias nahe null (Kessler 2007).

Datenvorbehandlung (data pre- treatment)

Die erhaltenen Datensätze enthalten oftmals unerwünschte Signale bzw. Fehler. Deshalb ist es nötig diese Datensätze vor der Modellerstellung zu modifizieren. Zum Beispiel können bestimmte Wellenlängenbereiche identifiziert werden, die für die spezifische Vorhersage einer Dateneigenschaft relevant sind. Diese Vorbehandlung wird durch die Angabe „Spline2 #“ dargestellt. Spline2 rechnet die gemessenen Spektren so um, dass sie im Bereich von 1050nm bis 1750nm normiert werden und somit für eine quantitative Detektion von Wasser in einer Probe spezifisch verwendet werden können. Eine weitere Möglichkeit der Datenvorbehandlung sind mathematische Methoden, zu denen die Transformation (standard normal variate transformation, SNVT) zählt. Hierbei wird von den erhaltenen Daten der Mittelwert subtrahiert und anschließend durch die Standardabweichung dividiert. Durch die SNVT Vorbehandlung wird eine genauere Kalibrierung erreicht.

5.3.4.1. *Regressionsmodell Metformin*

In Tabelle 5-8 sind unterschiedliche Regressionsmodelle für die Modells substanz Metformin dargestellt. Die Regressionsberechnungen für die aufgeführten Modelle basiert auf den Daten aus den aufgenommenen NIR- Spektren und den Referenzmesswerten aus der Karl Fischer Titration. Die Tabelle 5-8 stellt außerdem einen Vergleich der Vorhersagegenauigkeit der verschiedenen Regressionsmodelle dar. Die Regressionsberechnungen erfolgt mit unterschiedlichen Regressionsmethoden, Spektrenvorbehandlungen (Datenvorbehandlung) und Hauptkomponentenanzahl (HK). Für die Versuche soll ein robustes Modell ausgewählt werden, für welches ein niedriger SEP und ein ausreichendes R^2 wichtig sind.

Tabelle 5-8: Regressionsmodelle für Metformin.

Modell Nr.	Regression	Datenvorbehandlung	HK	SEP	R2 [%]	Bias
A1	PLS	Spline2 [#] 1050 1650	6	0,36514	93,2	0
A2	PLS	Spline2 [#] 1050 1650	10	0,32371	94,6	0
A3	PLS	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	10	0,3267	94,9	0
A4	PLS	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	6	0,37365	92,8	0
B1	PCR	Spline2 [#] 1050 1650	6	0,4335	90,4	0
B2	PCR	Spline2 [#] 1050 1650	10	0,36832	93,0	0
B3	PCR	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	10	0,38928	92,2	0
B4	PCR	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	6	0,40281	91,7	0
C1	RR	Spline2 [#] 1050 1650	-	0,34976	93,7	0
C2	RR	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	-	0,39539	94,9	0
D1	XLS	Spline2 [#] 1050 1650	6	0,3665	93,1	0
D2	XLS	Spline2 [#] 1050 1650	10	0,33394	94,3	0
D3	XLS	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	6	0,37337	92,9	0
D4	XLS	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	10	0,32794	94,5	0

Auswahl des optimalen Modells

In Tabelle 5-8 zeigen die Regressionsmodelle A1, A2, A4, B1, B2, B3, B4, C1, C2, D1, D2, D3 und D4 schlechtere SEP- Werte als die restlichen Modelle und werden deshalb in der Auswahl nicht weiter berücksichtigt. Die beiden Regressionsmodelle A3 und C2 unterscheiden sich im Grunde nur noch durch den SEP, weshalb das Modell A3 mit einem niedrigen Vorhersagefehler SEP = 0,3267% letzten Endes für die Metformin Kalibrierung ausgewählt wurde. Bei Modell C2 ist der SEP mit 0,39539 % Wassergehalt leicht größer als bei Modell A3. Aufgrund des gleichzeitig guten Bestimmtheitsmaßes

$R^2 = 94,9\%$ wird für Metformin das Regressionsmodell A3 (grau hinterlegt) auf Basis der PLS- Regression für die Kalibrierung des NIR- Spektrometers verwendet.

Kalibriermodell

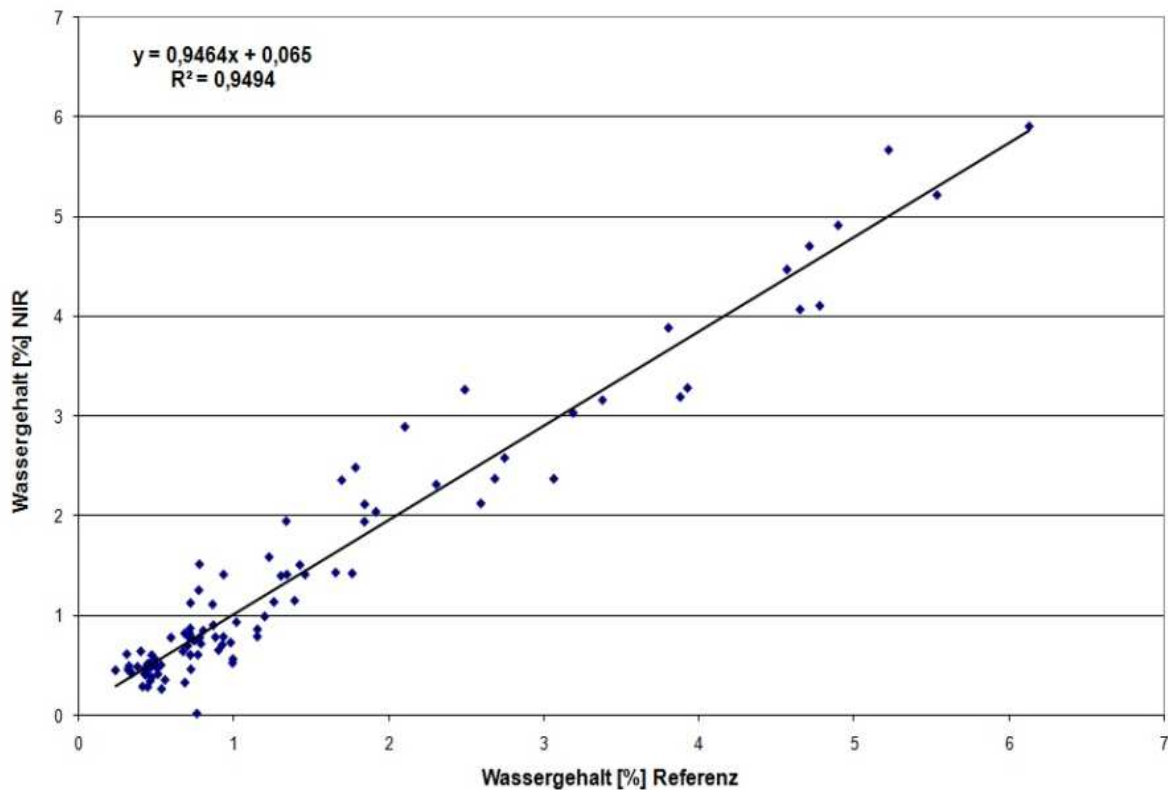
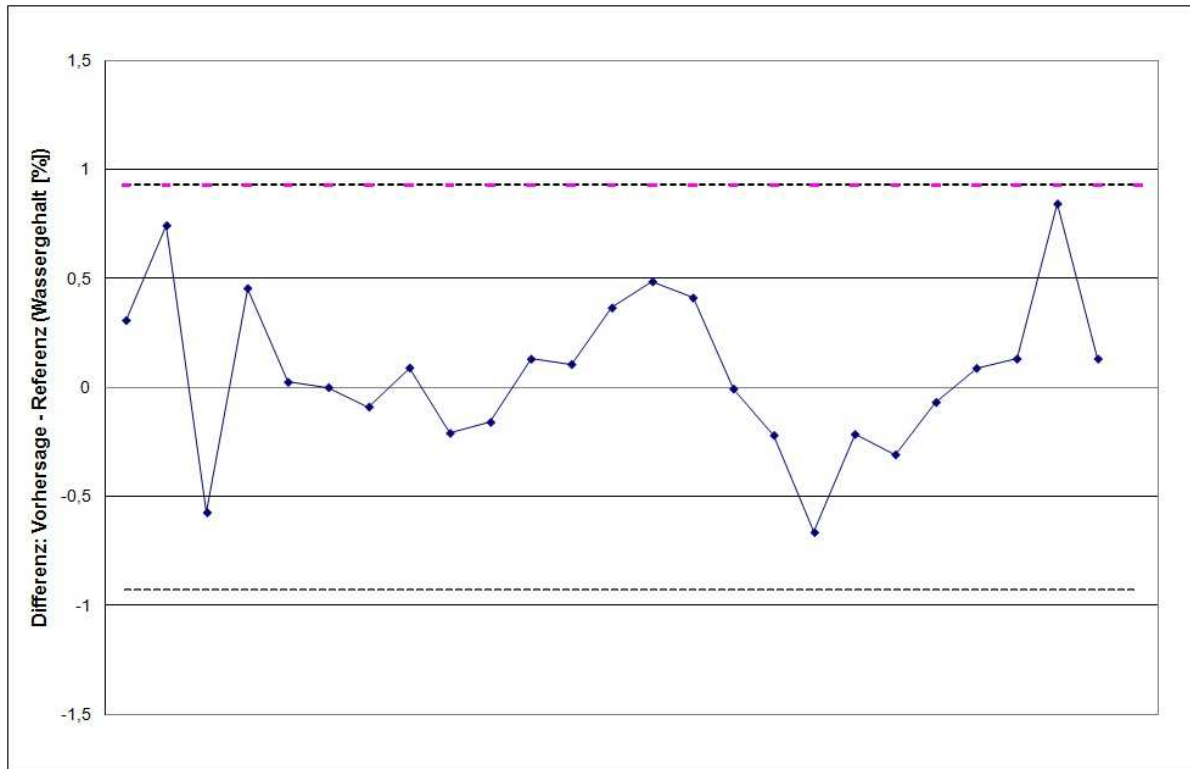


Abbildung 5-21: Kalibriermodell für Metformin mit 100 Referenzwerten.

In Abbildung 5-21 ist die PLS- Regression als Kalibriermodell für Metformin aus 100 Spektren und Karl Fischer Referenzwerten in % dargestellt. Das Kalibriermodell wurde mittels des Regressionsmodells A3 erstellt. Mit zehn Hauptkomponenten wurde ein Bestimmtheitsmaß $R^2 = 94,94\%$ erreicht.

Residuen Plot**Abbildung 5-22:** Residuenplot für die Metformin Kalibrierung.

Um die Genauigkeit der Kalibration zu testen, werden, wie in Abbildung 5-22 dargestellt, die Residuen, also die Unterschiede zwischen den Karl Fischer Referenzwerten und den prognostizierten NIR Werten aus 25 Spektren, aufgetragen.

Es ist offensichtlich, dass die erhaltene NIR-Kalibrierung sehr robust ist, da keine Ausreißer vorhanden sind und alle 25 Residuen innerhalb der 3σ - Region (99,7% Vertrauensintervall der Standardabweichung der Vorhersage) liegen. Für die Berechnung der 3σ - Region wird der Wert der Standardabweichung der Kalibrierung (standard error of calibration, SEC) mit einem Faktor von drei multipliziert. Das bedeutet, dass 99,7% der vorhergesagten NIR-Werte aus dem Kalibrier-Datensatz eine

maximale Abweichung von 3σ vom Mittelwert der Standardabweichung der Kalibrierung (SEC) haben und daher der sogenannten 3σ - Regel unterliegen. Die Richtigkeit der Kalibrierung wurde mit einem Wasserstandard 10 (Sigma Aldrich, München, Deutschland) bestimmt.

5.3.4.2. *Regressionsmodell Enalapril*

In Tabelle 5-9 sind unterschiedliche Regressionsmodelle für die Kalibrierung der Modellsubstanz Enalapril dargestellt. Die Regressionsberechnungen für die aufgeführten Modelle basiert auf den Daten aus den aufgenommenen NIR- Spektren und den Referenzmesswerten aus der Karl Fischer Titration. Die Tabelle 5-9 stellt außerdem einen Vergleich der Vorhersagegenauigkeit der verschiedenen Regressionsmodelle dar. Die Regressionsberechnungen erfolgt mit unterschiedlichen Regressionsmethoden, Spektrenvorbehandlungen (Datenvorbehandlung) und Hauptkomponentenanzahl (HK). Für die Versuche soll ein robustes Modell ausgewählt werden, für welches ein niedriger SEP und ein ausreichendes R^2 wichtig sind.

Tabelle 5-9: Regressionsmodelle für Enalapril.

Modell Nr.	Regression	Datenvorbehandlung	HK	SEP	R2 [%]	Bias
A1	PLS	Spline2 [#] 1050 1650	8	0,19512	99,4	0
A2	PLS	Spline2 [#] 1050 1650	7	0,20386	99,3	0
A3	PLS	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	7	0,19362	99,5	0
A4	PLS	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	6	0,19084	99,4	0
A5	PLS	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	5	0,22549	99,2	0
B1	PCR	Spline2 [#] 1050 1650	8	0,14779	99,8	0
B2	PCR	Spline2 [#] 1050 1650	7	0,20213	99,3	0
B3	PCR	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	7	0,26001	98,9	0
B4	PCR	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	6	0,26045	98,9	0
B5	PCR	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	8	0,18904	99,4	0
C1	RR	Spline2 [#] 1050 1650	---	0,19284	99,4	0
C2	RR	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	---	0,18456	99,4	0
D1	XLS	Spline2 [#] 1050 1650	5	0,22594	99,2	0
D2	XLS	Spline2 [#] 1050 1650	6	0,2194	99,2	0
D3	XLS	Spline2 [#] 1050 1650	7	0,20155	99,4	0
D4	XLS	Spline2 [#] 1050 1650	8	0,19078	99,4	0
D5	XLS	Spline2 [#] 1050 1650	9	0,1848	99,5	0
D6	XLS	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	6	0,19656	99,4	0
D7	XLS	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	7	0,19104	99,4	0
D8	XLS	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	8	0,17644	99,5	0
D9	XLS	Spline2 [#] 1050 1650 / SNVT	9	0,17019	99,5	0

Auswahl des optimalen Modells

In Tabelle 5-9 zeigen alle Regressionsmodelle signifikant schlechtere SEP Werte als das Modell B1, weshalb das Modell B1 (grau hinterlegt) für die Enalapril Kalibrierung ausgewählt wurde.

Aufgrund des sehr niedrigen Vorhersagefehlers der Kalibrierung $SEP = 0,14779\%$ und des gleichzeitig sehr robusten Bestimmtheitsmaßes $R^2 = 99,8 \%$ wird für Enalapril das Regressionsmodell B1 auf Basis der Hauptkomponentenanalyse (Principle Component Regression, PCR) für die Kalibrierung des NIR- Spektrometers verwendet.

Kalibriermodell

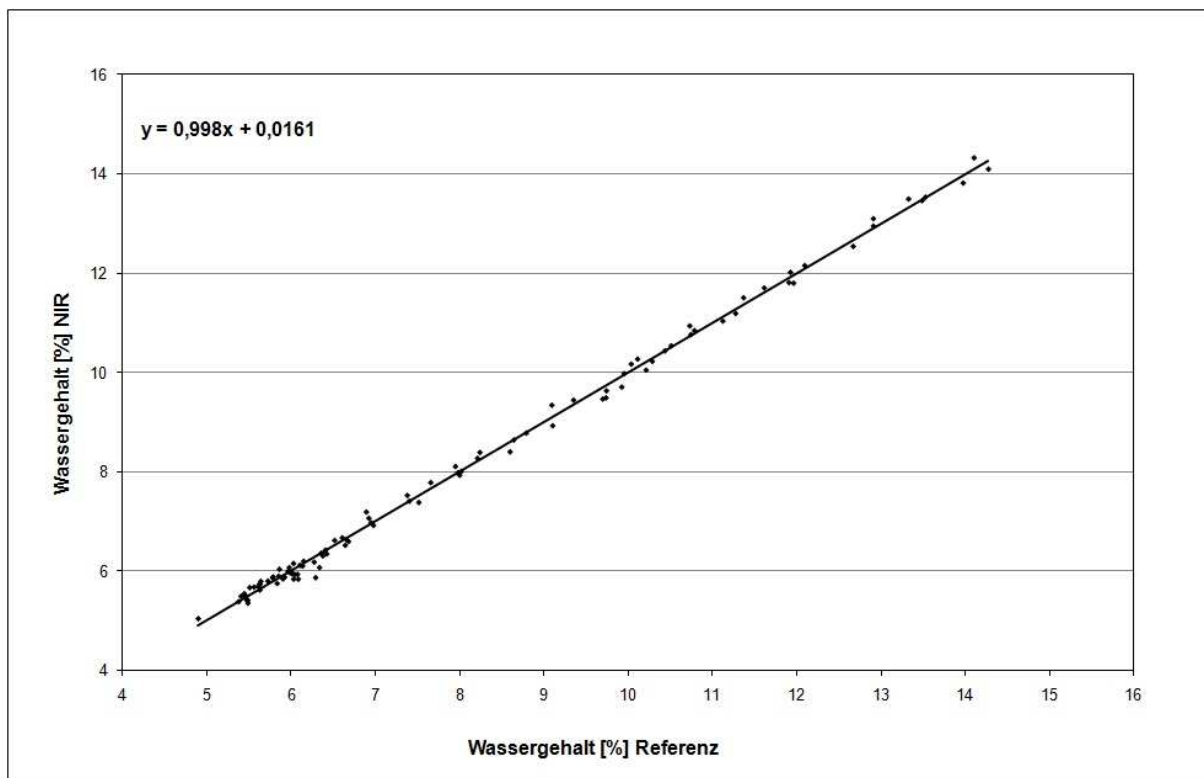


Abbildung 5-23: Kalibriermodell für Enalapril mit 100 Referenzwerten.

In Abbildung 5-23 ist die PCR als Kalibriermodell für Enalapril aus 100 Einzelspektren und Karl Fischer Referenzwerten in % dargestellt. Das Kalibriermodell wurde mittels des Regressionsmodells B1 erstellt. Mit 8 Hauptkomponenten wurde ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 99,8 \%$ erreicht.

Residuen Plot

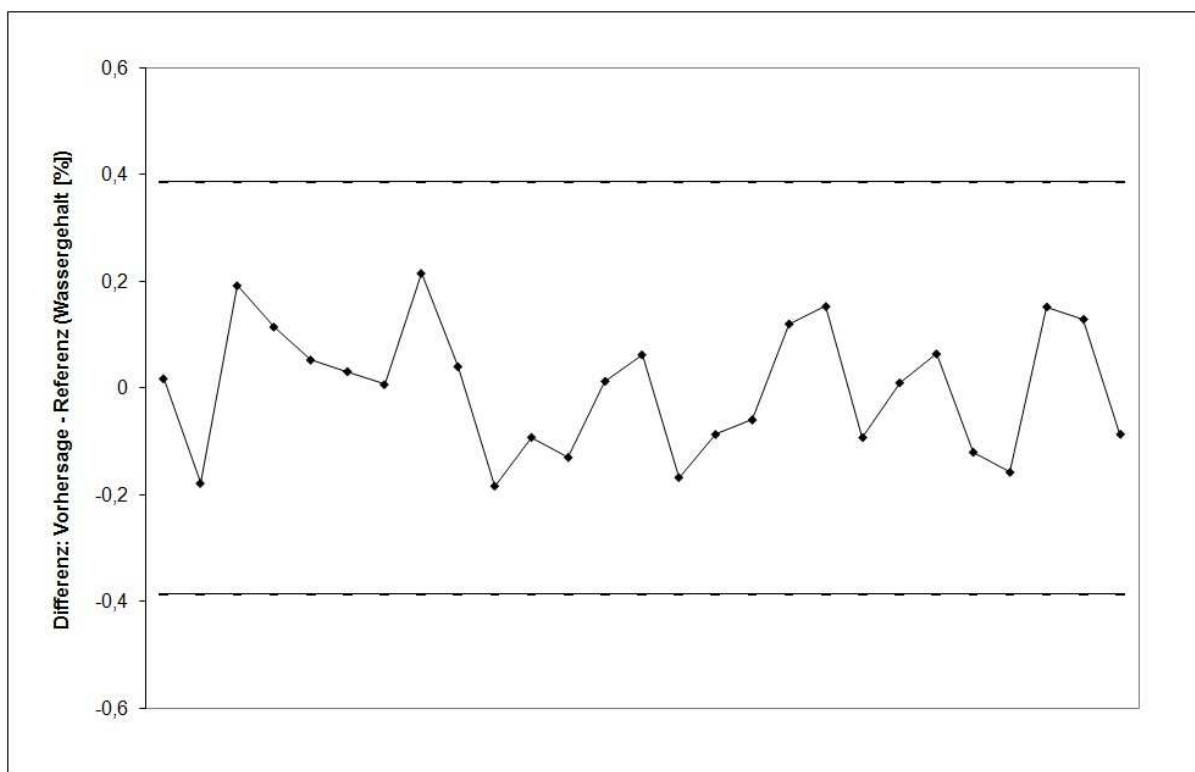


Abbildung 5-24: Residuenplot für die Kalibrierung von Enalapril.

Um die Genauigkeit der Kalibration zu testen, werden erneut wie in Abbildung 5-24 dargestellt, die Residuen, also die Unterschiede zwischen den Karl-Fischer-Referenzwert und dem vorhergesagten NIR Wert aus 27 Spektren aufgetragen. Die erhaltene Kalibrierung ist sehr präzise, da alle 27 Residuen innerhalb der 3σ - Region liegen. Das bedeutet, dass 99,7% der vorhergesagten NIR-Werte aus dem Kalibrier-Datensatz eine

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

maximale Abweichung von 3σ vom Mittelwert der Standardabweichung (SEC) haben. Die Richtigkeit der Kalibrierung wurde mit einem Wasserstandard 10 (Sigma Aldrich, München, Deutschland) überprüft.

5.4. ANALYSE DER KRITISCHEN EINFLUSSGRÖßEN DER WIRBELSCHICHTGRANULIERUNG

Um den Granulierprozess in der Wirbelschicht zu verstehen und zu beschreiben, ist es notwendig, den Einfluss unterschiedlicher Prozessparameter auf die Endproduktqualität zu kennen. Verschiedene Forschungsgruppen um Juslin (Juslin et al 1995), Schäfer (Schaefer & Worts 1977a, b, c, 1978), Aulton (Aulton & Banks 1979), Merkku (Merkku et al 1994), Ormos (Ormos et al 1973; Ormos & Pataki 1979) und Davies (Davies & Gloor 1971, 1972, 1973) berichten von einflussnehmenden Prozessparameter bei der Granulierung und deren Effekte auf die Qualität des Endproduktes. Die am häufigsten untersuchten Prozessparameter sind der Volumenstrom der Zuluft, die Zulufttemperatur, die Sprühdichte und der Sprühdruk zur Zerstäubung der Granulierlösung (Banks & Aulton 1991).

5.4.1. Einfluss der Zuluftmenge

Je höher der Volumenstrom [m^3/h] der Zuluft bei konstanter Temperatur gewählt wird, umso mehr Feuchtigkeit kann pro Zeiteinheit durch Evaporation aus dem Pulverbett ausgetragen werden. Durch die Erhöhung der Zuluftmenge nimmt die Energie im Prozess zu, wodurch die resultierende Produkttemperatur mit zunehmender Trocknungsleistung des Systems steigt. Durch die Erhöhung der Produkttemperatur verkürzt sich die Trocknungsphase. Die Partikelagglomerate sind über einen kürzeren Zeitraum hinweg der mechanischen Belastung einer Trocknung bis zur gewünschten Endprodukttemperatur ausgesetzt. Der Abrieb während der Trocknungsphase sorgt neben der Verkleinerung der Granulate für die Verbreiterung ihrer Partikelgrößenverteilung (Davies & Gloor 1971; Gupte 1973; Schaefer & Worts 1978). Die mit größerem Zuluft- Volumenstrom erhaltenen Granulate sollten deshalb weniger Feinanteil bzw. eine höhere Schütt- und Stampfdichte besitzen als solche, die mit längeren Trocknungszeiten hergestellt worden sind.

Ein Granulatkorn besteht aus einem Agglomerat aus mehreren fest verbundenen Pulverpartikeln, wobei zwischen den Pulverpartikeln immer noch Luft eingelagert ist; das Granulatkorn ist porös. Die Porosität ist definiert als das Verhältnis von Hohlraumvolumen zu Gesamtvolumen (Serno et al 2007). Mit Erhöhung der Zuluftmenge wird mehr Energie in Form von Luft in das Pulverbett eingebracht. Die Pulverpartikel sind folglich von mehr Luft umgeben und deshalb wird während der Agglomeration mehr Luft in das Granulatkorn eingelagert. Die entstehenden Granulatkörner besitzen eine höhere Porosität bei steigender Zuluftmenge. Allerdings prallen die Agglomerate bei höheren Luftströmen mit größerer kinetischer Energie aufeinander. Dies kann einen kompensierenden Effekt hinsichtlich des Abriebes mit sich bringen.

Die Gesamtluftmenge bei der Granulierung im Unilab wird vor dem Erreichen des Prozessraums geteilt, da die Zuluftführung einer besonderen Konstruktion unterliegt. Etwa 1/3 der Gesamtzuluftmenge wird zur Abreinigung der Filtersäcke benutzt, somit steht für die eigentliche Fluidisierung des Pulverbetts etwa 2/3 der eingestellten Gesamtluftmenge zur Verfügung. Um diesen Luftanteil genau zu quantifizieren, wird ein zusätzliches Flügelrad- Anemometer als Messgerät in die Zuluftleitung des Unilab eingebaut. Diese zweite Messstelle befindet sich unmittelbar vor dem Eintritt der Luft in den Prozessraum und ermittelt somit genau die Luftmenge, welche direkt durch den Diskjet- Boden in den Prozessraum eingebracht und dort für die Verwirbelung und Bewegung des Pulverbetts benutzt wird. Dieser Anteil der Gesamtluftmenge wird im Weiteren als effektive Zuluftmenge bezeichnet. Ferner wird für die weiteren Ausführungen die Luftmenge als Normluftmenge [Nm^3/h] angegeben. Die Normluftmenge bezieht sich auf die Luftmenge bei einer Temperatur von 0°C und einem Atmosphärendruck von 1013mbar.

5.4.2. Einfluss der Zulufttemperatur

Aufgrund des mit steigender Zulufttemperatur zunehmenden Wasserdampfdruckes an der Oberfläche der Granulatkörner wächst auch der Kapillardruck im Inneren eines Agglomerates. Daneben sinkt bei steigender Temperatur die Viskosität des Wassers und die Feuchteleitung in den Kapillaren nimmt zu. Der Flüssigkeitstransport bei der Kapillarwasserbewegung erfolgt aufgrund des in der Flüssigkeit herrschenden Druckunterschiedes zum hydrostatischen Druck. Somit nimmt die Geschwindigkeit des Wassertransportes innerhalb eines Granulats proportional zur Erhöhung der Zulufttemperatur zu (Wöstheinrich 2000; Ihlow 2003; Peglow 2005). Luft von hoher Temperatur vermag mehr Wasser aufzunehmen als Luft von niedrigerer Temperatur. Die Wirbelschichttrocknung erreicht hier eine Grenze bei der eine weitere Trocknung nur bis zu einem gewissen Grad wirtschaftlich in der Wirbelschichtanlage machbar ist (vgl. Kap. 2.2.2.). Die Trocknung in der Wirbelschicht erreicht somit maximal den zweiten Trocknungsabschnitt, in dem zwar das Kapillarwasser, aber nicht mehr das so genannte „Zwickelwasser“ verdunstet werden kann (Zimmermann 1998). Aus diesen Gründen sollten Granulate, die bei höheren Temperaturen getrocknet werden, ähnliche Feuchtgehalte und damit verbundene Eigenschaften aufweisen wie die, deren Trocknung bei niedrigerer Temperatur erfolgt. Denn die Transportvorgänge der Flüssigkeit und die Aufnahmekapazität der Luft passen sich der jeweiligen Temperatur an (Wöstheinrich 2000).

5.4.3. Einfluss der Sprütrate

Die Sprütrate ist definiert als die Masse der Granulierflüssigkeit, die pro Zeiteinheit auf die Pulvermenge im Prozessraum aufgetragen wird, sie wird in [g/min] angegeben. Eine Änderung der Sprütrate bei sonst unveränderten Prozessparametern führt zu einer höheren Feuchtigkeit des Wirbelbetts und zudem zu einer Veränderung der Tröpfchengröße der zerstäubten Granulierflüssigkeit. Bei unverändertem Sprühdruk

führt eine Erhöhung der Sprührate zu einer Zunahme der Tröpfchengröße (vgl. Kap. 5.4.4.).

5.4.4. Einfluss des Volumenstroms der Sprühluft

Davies (Davies & Gloor 1971), Juslin (Juslin et al 1995) und Schaafsma (Schaafsma et al 2000) bestätigen mit ihren Versuchen die Annahme, dass mit zunehmendem Sprühluftdruck die Tröpfchengröße der Sprühdüse kleiner wird. Sie erzielten in ihren Versuchen mit einer kleineren Tröpfchengröße Partikelagglomerate von geringerer Größe. Schaefer (Schaefer & Worts 1977b) behauptet sogar, dass der Sprühluftdruck die beste Möglichkeit darstellt, um auf die Granulatgröße Einfluss zu nehmen. Andererseits fanden aber auch andere Forscher wie beispielsweise Ormos (Ormos et al 1973; Ormos & Pataki 1979) keinen Einfluss des Sprühluftdrucks auf die Größe der Agglomerate.

In der vorliegenden Arbeit wird für die Auswertungen der Volumenstrom der Sprühluft $[\text{Nm}^3/\text{h}]$ und nicht der Sprühluftdruck $[\text{bar}]$ verwendet. Mit der Berechnung des Volumenstroms der Sprühluft werden die Massenverhältnisse der Luftströme im Prozess normiert. Durch die Verwendung des Volumenstroms der Sprühluft wird demzufolge eine Variation des Sprühluftstroms durch Verwendung verschieden großer Sprühluftkappen normiert.

5.4.4.1. Bedeutung der MassRatio

Die MassRatio (MR) ist ein dimensionsloser Faktor, der das Verhältnis von Volumen- bzw. Massenstrom der Sprühluft zum Massenfluss der Sprühdüse (Sprührate) verkörpert. Die MassRatio repräsentiert demzufolge die Zerstäubungsleistung der Sprühdüse, sie kann mit Hilfe der folgenden Gleichung berechnet werden:

$$Mr (\text{MassRatio}) = \frac{M_{\text{air}}}{M_{\text{liquid}}} = \frac{\text{Massenstrom Sprühluft} \left[\frac{\text{cm}^3}{\text{min}} \right] * \text{Dichte der Luft bei } 0^\circ\text{C} \left[\frac{\text{g}}{\text{cm}^3} \right] * 1000}{\text{Sprührate} \left[\frac{\text{g}}{\text{min}} \right] * 60}$$

Gleichung 5-4: Gleichung zur Berechnung der "MassRatio" als dimensionslose Größe.

Aus Gleichung 5-4 geht indirekt hervor, dass die Tröpfchengröße einer versprühten Granulierflüssigkeit von der MassRatio abhängt. So bedeutet eine hohe MassRatio bei gleichbleibender Sprührate, einen hohen Volumenstrom der Sprühluft und ferner eine feinere Zerstäubung der Granulierflüssigkeit. Eine feinere Zerstäubung bedeutet außerdem eine kleine Tröpfchengrößenverteilung. Im umgekehrten Fall bedeutet eine niedrige MassRatio bei unveränderter Sprührate einen niedrigen Volumenstrom der Sprühluft, woraus eine grobe Tröpfchengröße resultiert. Durch weniger Volumenstrom der Sprühluft wird eine grobere Zerstäubung der Granulierflüssigkeit erzeugt.

Ferner besitzt die Viskosität der versprühten Granulierflüssigkeit einen Einfluss auf die entstehende Tröpfchengröße. Durch die Zerstäubung von Flüssigkeiten hoher Viskosität entsteht an der Düsen Spitze eine lokale Energiedissipation, welche durch den Reibungsdruck in der Düse entsteht. An der Düsen Spitze besteht ferner ein geringerer Druckverlust, wodurch sich größere Sprühtröpfchen ausbilden können.

Durch die Zerstäubung von Lösungen niedriger Viskosität (z.B. reines Wasser) hingegen, entsteht kaum Reibungsdruck. Die resultierende Größe der Sprühtröpfchen ist kleiner und sie besitzen außerdem eine höhere Geschwindigkeit, wenn sie aus der Sprühdüse austreten. Die Viskositäten der verwendeten Granulierflüssigkeiten in der vorliegenden Arbeit bleiben konstant und werden nicht geändert, deshalb können sie für die Berechnung der MassRatio gemäß Gleichung 5-2 außer Acht gelassen werden.

5.4.5. Einfluss des Mikroklimadrucks

Das sogenannte Mikroklima sorgt für eine bestmögliche Ausbildung des Sprühkegels vor der Sprühdüse. Außerdem sorgt das Mikroklima dafür, dass die Sprühdüse frei von Produktanhaftungen bleibt. Der Mikroklimadruck wird in der vorliegenden Arbeit konstant auf 0,2 bar eingestellt und wird deshalb in den weiteren Untersuchungen nicht als einflussnehmender Prozessparameter behandelt.

5.5. STATISTISCHE VERSUCHSPLANUNG FÜR DIE GRANULIERUNG VON ENALAPRIL

Ziel der folgenden Untersuchungen ist es, erstmals einen systematischen Zusammenhang zwischen dem Einfluss der Prozessparameter bei der Granulierung von Enalapril auf die Granulateigenschaften, unter Anwendung von DoE, zu erhalten. Die erhaltenen Erkenntnisse sollen ein vertieftes Prozessverständnis für den Wirbelschicht-Granulierungsprozess von Enalapril ermöglichen.

Um den Einfluss der gewählten Prozessparameter bei der Granulierung von Enalapril systematisch zu untersuchen, wird ein 2^4 -Faktorenversuchsplan (vgl. Kap. 2.5.1.) verwendet. Dieser Designplan erlaubt es, lineare Effekte der Einflussfaktoren und ihrer Wechselwirkungen zu erkennen und zu bewerten.

5.5.1. Erstellung des statistischen Modells

Zur Erstellung und Auswertung des statistischen Versuchsplans wird die Software MODDE 9 (Umetrics AB, Umeå, Schweden) verwendet. Für den Faktorenlversuchsplan 2^4 werden die vier Einflußfaktoren: effektive Zuluftmenge (Nm^3/h), Zulufttemperatur ($^\circ\text{C}$), Sprühdhate der Granulierungslösung (g/min) und MassRatio eingesetzt. Zur Abschätzung der Versuchsstreuung werden jeweils vier Versuche am Zentralpunkt durchgeführt. Das verwendete Design besteht insgesamt aus $2^4 + 4 = 20$ Einzelversuchen, die randomisiert durchgeführt werden.

Die Zielgrößen bzw. die untersuchten Granulateigenschaften des statistischen Versuchsdesigns sind: Partikelgrößenverteilungen des Granulates D10, D50 und D90, die Maximalfeuchte des Granulates, die Granulat-Restfeuchte und die Stampfdichte des Granulates. Die Maximalfeuchte des Granulates stellt den Feuchtegehalt des Granulats dar, nachdem die gesamte Menge an Granulierungslösung auf das Pulverbett aufgesprüht wurde.

Die Niveaus der Einflussfaktoren werden so bestimmt, dass alle Versuche des Versuchsdesigns zu einer erfolgreichen Granulation führen, d.h. keine zu staubigen

Granulate entstehen und auch kein Zusammenbrechen des Wirbelbettes aufgrund einer zu hohen Feuchtigkeit auftritt. Die dargestellten Faktorenwerte werden während der vierten Phase der Granulierung, dem Sprühvorgang, eingestellt. Für die Prozessschritte Behälteraufheizung, Produktbefüllung und – erwärmung, Trocknung sowie Entleerung werden für alle Versuche des Versuchsplans einheitliche Werte für die Prozessparameter eingestellt, siehe Tabelle 5-10.

Tabelle 5-10: Parametereinstellungen bei unterschiedlichen Phasen der Granulierung.

Prozessschritt	Zuluft- menge [m ³ /h]	Zuluft- temperatur [°C]	Filter- taktzeit [sec]	Sprüh- rate [g/min]	Sprüh- druck [bar]	Mikroklima- druck [bar]
Prozessbehälter aufheizen	200	65	0	0	0.15	0.05
Produkt einfüllen	200	50	0	0	0.15	0.05
Produkt aufwärmen	200	50	1	0	0.15	0.05
Sprühphase	Prozessparameter gemäß statistischem Versuchsplan					
Trocknung und Entleerung	100	40	1	0	0.15	0.05

Der Sprühvorgang wurde nach Erreichen einer Produkttemperatur von 28 °C gestartet. Zur Förderung der Sprühlösung wird eine Schlauchpumpe mit drei Pumpenköpfen (Watson Marlow, Rommerskirchen, Deutschland) verwendet. Die eingesetzten Silikonschläuche haben einen Durchmesser von 3,2 mm und eine Wanddicke von 1,6 mm

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

(3,2 X 1,6). Es kommen Flüssigkeitskappen mit einem Durchmesser von 1.0 mm zum Einsatz. Die Filtertaktzeit wird während der Sprühphase auf 1 Sekunde eingestellt.

Tabelle 5-11 gibt einen Überblick über unabhängige Faktoren des 2⁴- Versuchsplans und deren Niveaus.

Tabelle 5-11: Versuchsmatrix mit Niveaus der Einflussfaktoren.

Geordnete Versuchs- nummer	Randomisierte Versuchs- nummern	Effektive Zuluftmenge [Nm³/h]	Zuluft- temperatur [°C]	Sprütrate [g/min]	MassRatio
N1	16	140	35	30	1,29
N2	17	200	35	30	1,29
N3	20	140	65	30	1,29
N4	7	200	65	30	1,29
N5	12	140	35	60	1,29
N6	13	200	35	60	1,29
N7	1	140	65	60	1,29
N8	11	200	65	60	1,29
N9	8	140	35	30	7,74
N10	3	200	35	30	7,74
N11	5	140	65	30	7,74
N12	6	200	65	30	7,74
N13	10	140	35	60	7,74
N14	15	200	35	60	7,74
N15	2	140	65	60	7,74
N16	14	200	65	60	7,74
N17	4	170	50	45	4,54
N18	18	170	50	45	4,54
N19	19	170	50	45	4,54
N20	9	170	50	45	4,54

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Bestimmung der Partikelgrößenverteilungen D10, D50 und D90 erfolgte mit der inline Partikelgrößensonde Parsum®. Die Bestimmung der Granulat- Restfeuchte und der Maximalfeuchte während der Granulierung erfolgte mittels inline NIR-Spektroskopie. Direkt im Anschluss an die Granulierung wurde die Stampfdichte der erhaltenen Granulate mit einem Stampfvolumeter SVM101 der Firma Erweka (Heusenstamm, Deutschland) ermittelt.

In Tabelle 5-12 sind die Ergebnisse der Zielgrößenparameter der erhaltenen Granulate dargestellt.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Tabelle 5-12: Ergebnisse der Zielgrößen für die hergestellten Enalapril- Granulate.

geordnete Versuchs- nummern	randomisierte Versuch- nummern	D10 [µm]	D50 [µm]	D90 [µm]	Restfeuchte [%]	Maximalfeuchte [%]	Stampfdichte [g/cm ³]	Schüttdichte [g/cm ³]
N1	16	31	51	101	5,65	6,59	0,752	0,632
N2	17	34	58	110	5,97	6,73	0,607	0,534
N3	20	35	64	127	6,17	6,31	0,73	0,637
N4	7	32	50	102	6,9	6,93	0,489	0,438
N5	12	58	121	246	6,73	16,65	0,693	0,632
N6	13	34	56	110	7,72	10,05	0,681	0,631
N7	1	36	60	118	6,9	7,27	0,507	0,475
N8	11	28	42	57	5,6	7,44	0,712	0,604
N9	8	30	47	90	5,49	6,42	0,67	0,548
N10	3	34	57	110	5,95	6,94	0,695	0,584
N11	5	32	51	98	6,34	6,56	0,626	0,541
N12	6	61	120	217	5,82	5,99	0,782	0,657
N13	10	56	105	180	14	10,7	0,672	0,618
N14	15	69	154	255	10,37	15,88	0,68	0,648
N15	2	69	152	270	6,65	7,69	0,677	0,585
N16	14	32	51	98	5,83	6,4	0,657	0,573
N17	4	30	47	93	5,79	6,54	0,674	0,555
N18	18	33	56	112	5,9	6,69	0,671	0,551
N19	19	35	58	110	5,78	6,43	0,675	0,572
N20	9	33	55	108	5,76	6,54	0,67	0,554

5.5.2. Auswertung des statistischen Modells

Die erhaltenen Ergebnisse werden in das statistische Versuchsmodell eingegeben und anschließend mit Hilfe der multilineareren Regression (MLR) ausgewertet. Die mathematischen Grundlagen der multilineareren Regression werden umfassend in der Literatur beschrieben (Ferreira et al 1999; Kessler 2007).

Um das Versuchsmodell zu vereinfachen, werden nicht signifikante Faktorenwechselwirkungen entsprechend der Höhe ihres p-Wertes aus dem Modell entfernt. Der p-Wert ist die Wahrscheinlichkeit dafür, dass der beobachtete Effekt nur zufällig auftritt (Kleppmann 2006). Haupteffekte der Einflussfaktoren werden nicht aus dem Versuchsmodell entfernt.

Zuerst werden die Koeffizientenplots der Einflussgrößen und deren signifikante Wechselwirkungen auf die Zielgröße dargestellt, um einen Überblick über ihre Einflussstärke zu erhalten. Die Koeffizienten bestimmen den Zusammenhang zwischen einem Einflussparameter und dem Ergebnis. Sie geben an, wie sich der untersuchte Zielgrößenparameter ändert, wenn die Einflussfaktoren von Niveau -1 auf Niveau 0 bzw. von Niveau 0 auf Niveau +1 eingestellt werden.

Im zweiten Schritt werden die Einflussgrößen mit den größten Effekten auf die untersuchte Zielgröße mit Hilfe von Höhenlinien- und Oberflächenplots näher betrachtet und interpretiert.

5.5.2.1. *Korngrößenverteilungen D10, D50 und D90*

Bei der Auswertung der Partikelgrößenverteilung der Granulate werden die D10, die D50 und die D90- Verteilung als Zielgröße eingesetzt. Im Folgenden werden die Effekte der Hauptfaktoren und ihre Wechselwirkung auf die Kornverteilung der Granulate dargestellt und diskutiert.

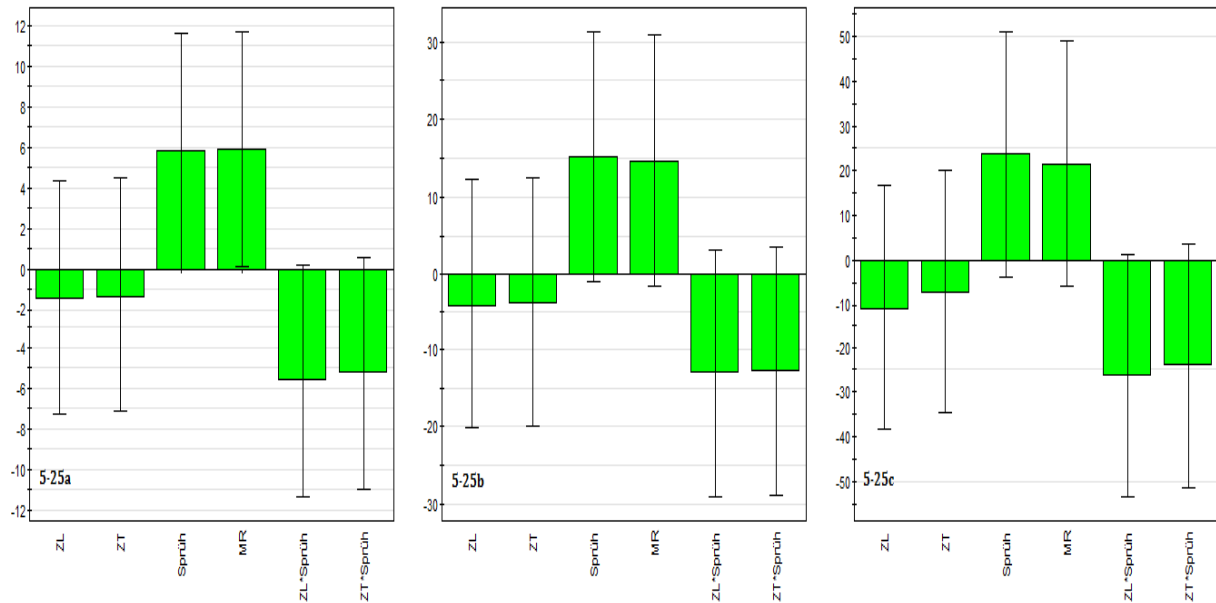
Koeffizientenplots für die Korngrößenverteilungen D10, D50 und D90.

Abbildung 5-25a-c: Koeffizientenplots für die D10 (5-25a), D50 (5-25b) und D90 (5-25c)- Kornverteilung der Enalapril- Granulate.

Die Einflussparameter mit dem größten Einfluss auf die Korngrößenverteilung der Granulate sind die Sprütrate (Sprüh) und die MassRatio (MR). Mit steigender Sprütrate und steigender MassRatio nehmen die Korngrößenverteilungen der erhaltenen Granulate zu (Abbildung 5-25a-c). Außerdem haben die Wechselwirkungen zwischen Sprütrate (Sprüh) und Zulufttemperatur (ZT) und effektiver Zuluftmenge (ZL) einen großen Einfluss auf die Partikelgrößenverteilungen. Durch die Wechselwirkungen zwischen effektiver Zuluftmenge (ZL) und Sprütrate (Sprüh), sowie zwischen Zulufttemperatur (ZT) und Sprütrate (Sprüh) nimmt die Granulatgröße innerhalb der D10-, der D50- und der D90- Verteilung ab. Die Hauptfaktoren effektive Zuluftmenge (LM) und Zulufttemperatur (ZT) zeigen nur einen geringen Einfluss auf die untersuchten Zielgrößen.

Abhängigkeit der D10-, D50- und D90- Kornverteilung von der MassRatio und der Sprütrate.

Die MassRatio ist ein Einflussfaktor, der die Zerstäubungsleistung der Sprühdüse verkörpert. So bedeutet eine hohe MassRatio bei gleichbleibender Sprütrate, einen hohen Volumenstrom der Sprühluft und ferner eine feinere Zerstäubung der versprühten Granulierflüssigkeit. Eine feinere Zerstäubung bedeutet außerdem eine kleinere Tröpfchengrößenverteilung der Sprühlösung. Im umgekehrten Fall bedeutet eine niedrige MassRatio bei unveränderter Sprütrate, einen niedrigen Volumenstrom der Sprühluft, woraus größere Sprühtröpfchen resultieren. Durch weniger Volumenstrom der Sprühluft und demzufolge eine niedrige MassRatio kommt es zu einer gröberen Zerstäubung der versprühten Granulierflüssigkeit.

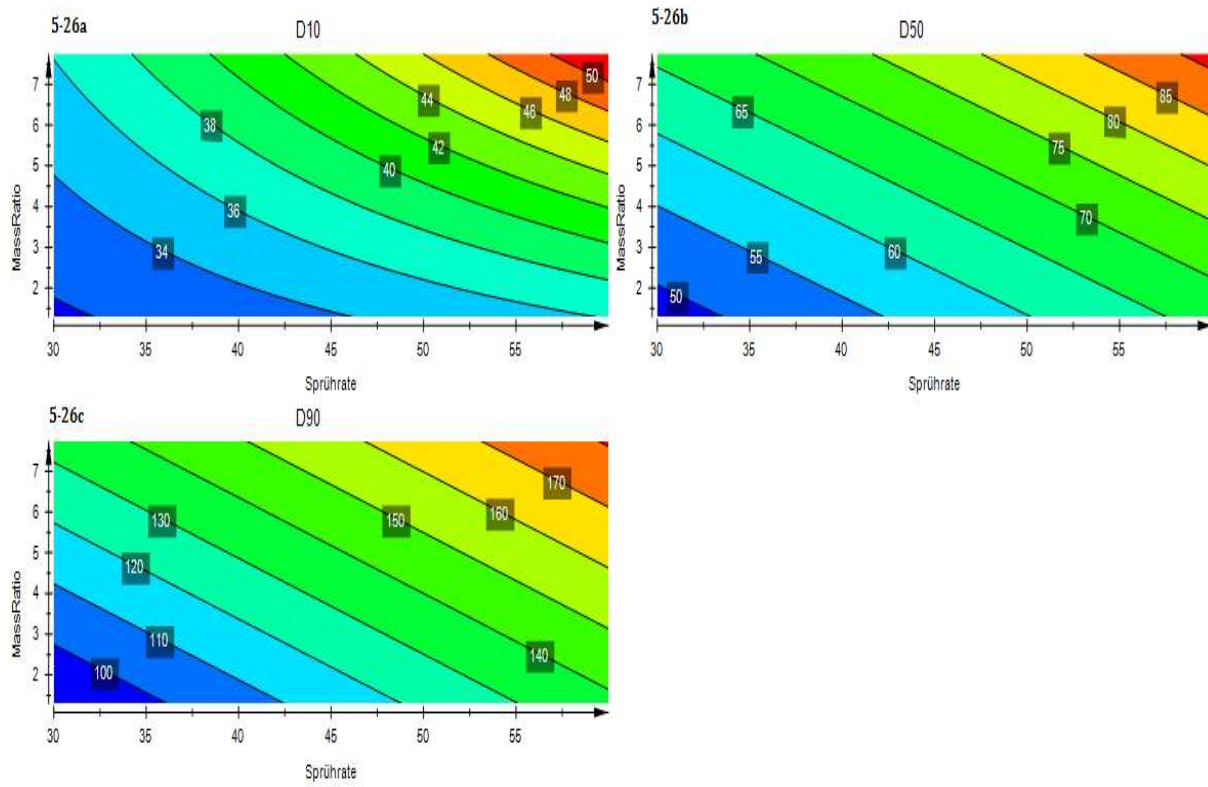


Abbildung 5-26a-c: Höhenlinienplots für die D10 (5-26a), D50 (5-26b) und D90 (5-26c)- Kornverteilung in Abhängigkeit von den Faktoren MassRatio und Sprütrate. Die Faktoren effektive Zuluftmenge und Zulufttemperatur und werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

In Abbildung 5-26a-c sind die Korngrößenverteilungen D10, D50 und D90 der erhaltenen Enalapril- Granulate in Abhängigkeit von der MassRatio und der Sprütrate dargestellt. Es ist zu erkennen, dass mit zunehmender MassRatio und zunehmender Sprütrate die dargestellten Partikelgrößenverteilungen der Granulate zunehmen. Durch Erhöhung des Zerstäubungsdrucks der Granulierflüssigkeit wird die Tröpfchengröße der versprühten Flüssigkeit verkleinert, gleichzeitig wird allerdings die Zerstreuung der Flüssigkeit im Pulverbett erhöht. Eine feinere Zerstäubung der Flüssigkeit führt demzufolge zu einer homogeneren Verteilung der Granulierlösung im Wirbelbett, wodurch mehr Pulverpartikel in gleicher Zeit von der Granulierflüssigkeit

getroffen werden und von dieser oberflächlich benetzt werden. Die Chance, dass sich benetzte Pulverpartikel treffen und nach Kontakt Flüssigkeitsbrücken ausbilden, nimmt zu. Die Flüssigkeitsbrücken werden in der anschließenden Trocknungsphase in Feststoffbrücken überführt. Der beschriebene Wachstumsmechanismus für die Enalapril-Granulate führt letztendlich zu einer größeren Kornverteilung bei höherem MassRatio. Durch eine Zunahme der Sprütrate wird dem Prozess zusätzlich mehr Granulierflüssigkeit in der gleichen Zeit für eine Agglomeration der Partikel bereit gestellt, weshalb ebenfalls die Partikelgröße der Granulatkörner zunimmt.

Die D10- Kornverteilung (Abb. 5-26a) stellt den Feinanteil der erhaltenen Granulate dar. Der Feinanteil ist definiert für Granulatpartikel mit einer Größe $< 60 \mu\text{m}$. Innerhalb der D10- Verteilung nimmt die Partikelgröße von $35 \mu\text{m}$ (blauer Kurvenbereich) auf $65 \mu\text{m}$ (roter Kurvenbereich) zu. Die Partikelgröße innerhalb der D10- Verteilung steigt mit zunehmender MassRatio und mit zunehmender Sprütrate, wobei die Abhängigkeit der D10- Verteilung von der MassRatio und der Sprütrate sich nicht linear verhält. Eine Erklärung für die nicht lineare Abhängigkeit der D10- Verteilung ist der besondere Agglomerationsmechanismus der feinen Partikel, welcher vorwiegend durch Nucleation (vergl. Kapitel 2.1.3.) gelenkt wird. In der Nucleationsphase findet das Wachstum der Primärpartikel, d.h. die Keimbildung statt. Wie bereits von Sastry et al. (Sastry & Fuerstenau 1973) beschrieben, ist die Keimbildung gekennzeichnet durch eine Änderung von Masse und Anzahl der Keime als Funktion der Zeit.

Die D50- Verteilung (Abb. 5-26b) der Granulate wird durch eine Partikelgröße zwischen $60 \mu\text{m}$ (blauer Kurvenbereich) und $140 \mu\text{m}$ (oranger Kurvenbereich) definiert. Die Partikelgröße innerhalb der D50- Verteilung steigt ebenfalls mit zunehmender MassRatio und mit zunehmender Sprütrate. Die Abhängigkeit der D50- Verteilung von der MassRatio und der Sprütrate ist nahezu linear.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Innerhalb der D90- Verteilung (Abb. 5-26c) der Granulate nimmt die Partikelgröße von 100 μm (blauer Kurvenbereich) auf 180 μm (roter Kurvenbereich) zu. Die D90- Verteilung stellt den Grobanteil der erhaltenen Granulate dar. Der Grobanteil betrifft Partikel, die größer als 140 μm (grüner Kurvenbereich) sind. Analog zur D10- und D50- Verteilung nimmt auch die Partikelgröße innerhalb der D90- Verteilung mit steigender MassRatio und zunehmender Sprütrate zu. Die Abhängigkeit der D90- Verteilung von der MassRatio und der Sprütrate ist ebenfalls linear.

Abhängigkeit der D10- Kornverteilung von der effektiven Zuluftmenge und der Sprütrate.

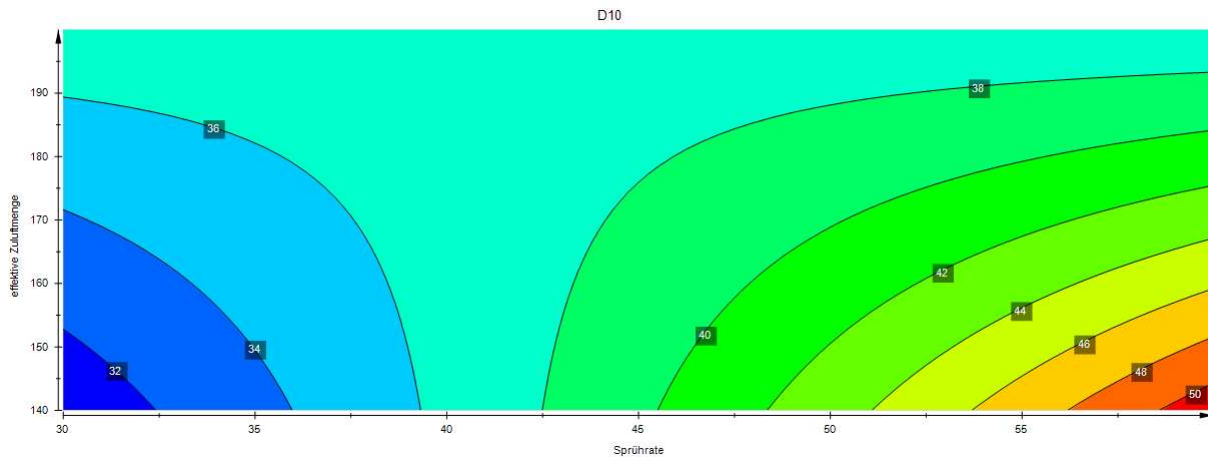


Abbildung 5-27: Höhenlinienplot für die D10- Kornverteilung in Abhängigkeit von den Faktoren Sprütrate (x-Achse) und effektiver Zuluftmenge (y-Achse). Die Faktoren Zulufttemperatur und MassRatio werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Der Höhenlinienplot für die D10- Kornverteilung der Granulate in Abbildung 5-27 zeigt, dass erst ab einer Sprütrate > 45 g/min ein signifikantes Wachstum der Partikel stattfindet. Unterhalb dieser „kritischen Sprütrate“ nimmt die D10- Kornverteilung der Granulate nicht zu, sondern eher ab. Das Partikelwachstum ist abhängig von der Feuchtigkeit im Wirbelbett. Unterhalb der kritischen Sprütrate ist das Gleichgewicht zwischen Trocknung und Befeuchtung im Wirbelbett zur Seite der Trocknung verschoben. Bei einer Sprütrate < 45 g/min ist die Befeuchungsrate zu gering um mehrere Partikel oberflächlich zu benetzen, damit sich zwischen ihnen Flüssigkeitsbrücken und später Feststoffbrücken ausbilden können. Es findet Sprühtrocknung statt. Die Wechselwirkung der Sprütrate mit der effektiven Zuluftmenge verdeutlicht den Effekt zusätzlich, denn bei unterkritischer Sprütrate < 40 g/min besitzt die effektive Zuluftmenge nahezu keinen Einfluss auf die Zielgröße.

Die angegebenen Zahlen im Höhenlinienplot stehen für die jeweilige Partikelgröße bei entsprechender Contourlinie. Sobald die Sprühdrate 45 g/min übersteigt, beginnt das Partikelwachstum, parallel nimmt dann auch der Effekt der effektiven Zuluftmenge zu. Die größte D10- Korngrößenverteilung wird somit bei hoher Sprühdrate (> 45 g/min) und gleichzeitig niedriger effektiver Zuluftmenge (< 180 Nm³/h) erzielt.

Abhängigkeit der D50- Kornverteilung von der effektiven Zuluftmenge und der Sprühdrate.

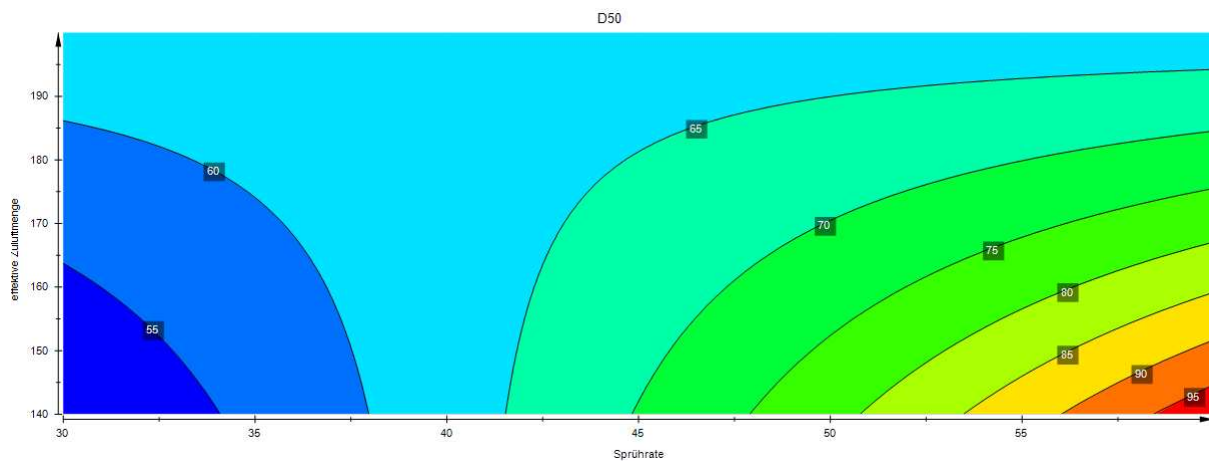


Abbildung 5-28: Höhenlinienplot für die D50- Kornverteilung in Abhängigkeit von den Faktoren Sprühdrate (x-Achse) und effektive Zuluftmenge (y-Achse). Die Faktoren Zulufttemperatur und MassRatio werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Die Erläuterungen zur Abhängigkeit des Partikelgrößenwachstums für die D10-Kornverteilung der Granulate (Abb. 5-27) von der Sprühdrate und der effektiven Zuluftmenge sind parallel übertragbar auf die D50-Kornverteilung der Granulate in Abbildung 5-28. Auch innerhalb der D50-Korngrößenverteilung beginnt ein

signifikantes Wachstum erst ab einer Sprütrate > 45 g/min und einer effektiven Zuluftmenge < 180 Nm³/h.

Abhängigkeit der D90- Kornverteilung von der effektiven Zuluftmenge und der Sprütrate.

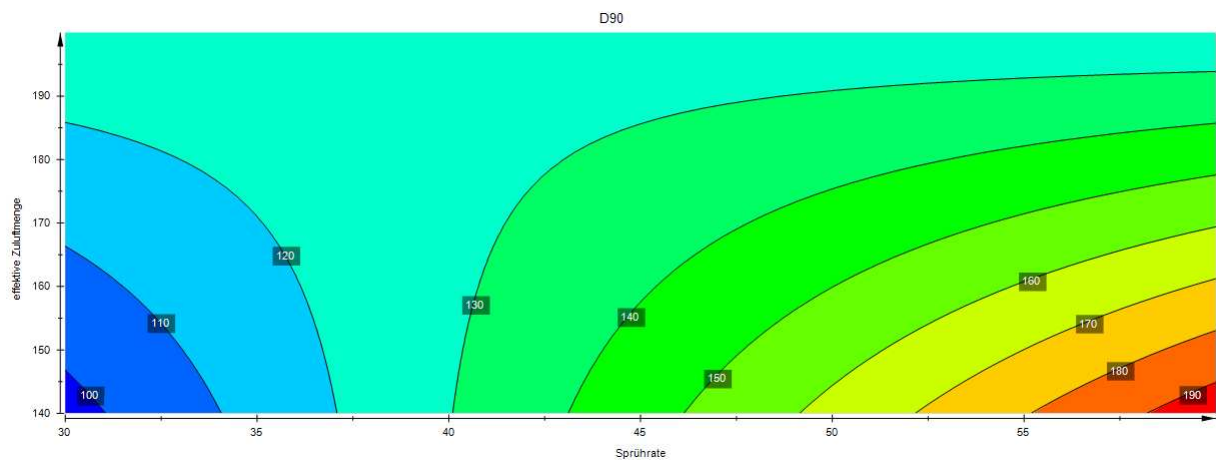


Abbildung 5-29: Höhenlinienplot für die D90- Kornverteilung in Abhängigkeit von den Faktoren Sprütrate (x-Achse) und effektive Zuluftmenge (y-Achse). Die Faktoren Zulufttemperatur und MassRatio werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

In Abbildungen 5-29 ist ebenfalls erkennbar, dass die D90- Korngrößenverteilung der Granulate erst ab einer Sprütrate von etwa 45 g/min signifikant zunimmt. Zudem steigt die Korngrößenverteilung ab einer effektiven Zuluftmenge > 180 Nm³/h nicht mehr deutlich.

Es lässt sich schlussfolgern, dass unterhalb der kritischen Sprütrate von 45 g/min ein Sprühtrocknungseffekt auftritt. Bei Unterschreitung der kritischen Sprütrate kann die Bedeutung der effektiven Zuluftmenge auf die Granulatgröße vernachlässigt werden. Während der Sprühtrocknung wird die in das Wirbelbett eingebrachte

Granulierflüssigkeit sofort durch Verdunstungsvorgänge getrocknet, sodass keine Flüssigkeit für die Brückenbildung und die Agglomeration der Partikel zur Verfügung steht. In diesem Fall ist die Verdampfungsleistung des Prozesses bzw. die Gesamtenergie durch die eingebrachte effektive Zuluftmenge so hoch, dass kein Gleichgewicht zwischen Befeuchtung und Trocknung im Wirbelbett existiert. Das Gleichgewicht ist in diesem Fall zur Seite der Trocknung verschoben.

Abhängigkeit der D10- Kornverteilung von der Zulufttemperatur und der effektiven Zuluftmenge.

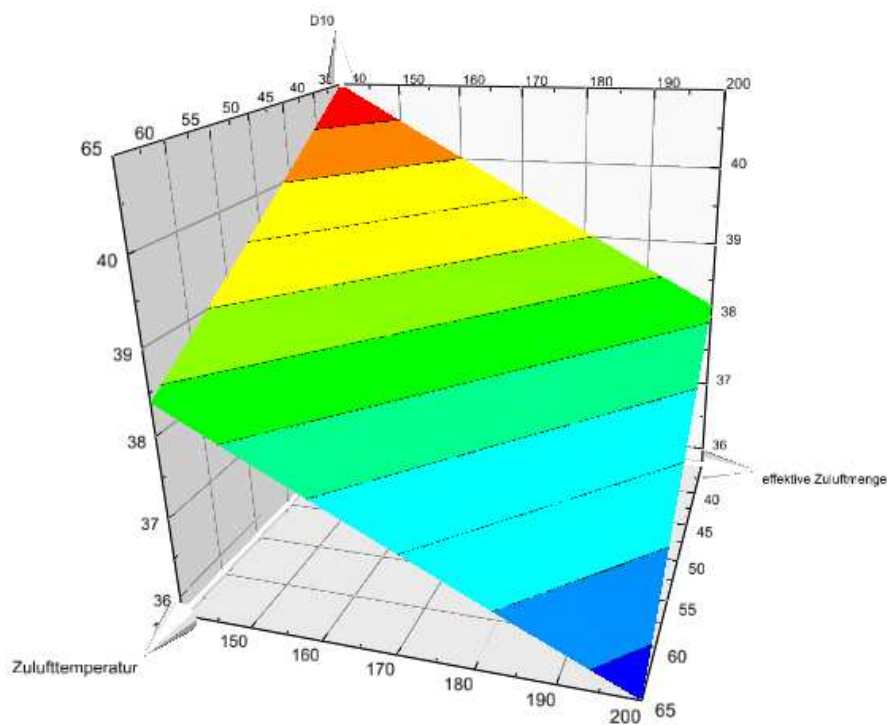


Abbildung 5-30: Oberflächenplot für die D10- Kornverteilung in Abhängigkeit der Faktoren effektive Zuluftmenge und Zulufttemperatur. Die Faktoren Sprührate und MassRatio werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

In Abbildung 5-30 ist der Oberflächenplot für die D10- Kornverteilung der erhaltenen Granulate in Abhängigkeit von der effektiven Zuluftmenge und der Zulufttemperatur dargestellt. Der Feinanteil der Granulate besitzt eine Partikelgröße $< 60 \mu\text{m}$. Im Oberflächenplot ist zu erkennen, dass die D10- Kornverteilung zunimmt (von blau nach rot), wenn eine niedriger effektive Zuluftmenge und eine niedrige Zulufttemperatur eingestellt werden. Das Kornwachstum ist wie bereits erwähnt von der Feuchtigkeit im Wirbelbett abhängig. Mit niedriger effektiver Zuluftmenge und niedriger Zulufttemperatur liegt eine hohe Feuchtigkeit im Wirbelbett vor, d.h. die eingebrachte Granulierlösung steht vollständig für die Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken zur Verfügung. Im Oberflächenplot ist ebenfalls erkennbar, dass mit höherer Zulufttemperatur bzw. mit höherer effektiver Zuluftmenge die D10- Kornverteilung der Granulate abnimmt (von rot nach blau), da infolgedessen der Energieeintrag und die Verdampfungsleistung im Prozess steigt. Somit steht nicht mehr die gesamte Granulierflüssigkeit für eine Agglomeration der Partikel zur Verfügung. Ein Teil der eingebrachten Flüssigkeit verdunstet und wird mit der Abluft aus dem Prozess ausgetragen.

Zudem bringt eine Zunahme der effektiven Zuluftmenge auch mehr mechanische Energie in den Prozess. Die Partikel werden durch den höheren Volumenstrom der Zuluft stärker und schneller fluidisiert, wobei es vorkommt, dass bereits agglomerierte Partikel wieder auseinanderbrechen. Außerdem sinkt mit höherer Luftmenge die Chance, dass sich benetzte Partikel treffen und Flüssigkeitsbrücken ausbilden. Der Feinanteil im Granulat nimmt in beiden Fällen zu.

Abhängigkeit der D50- Kornverteilung von der Zulufttemperatur und der effektiven Zuluftmenge.

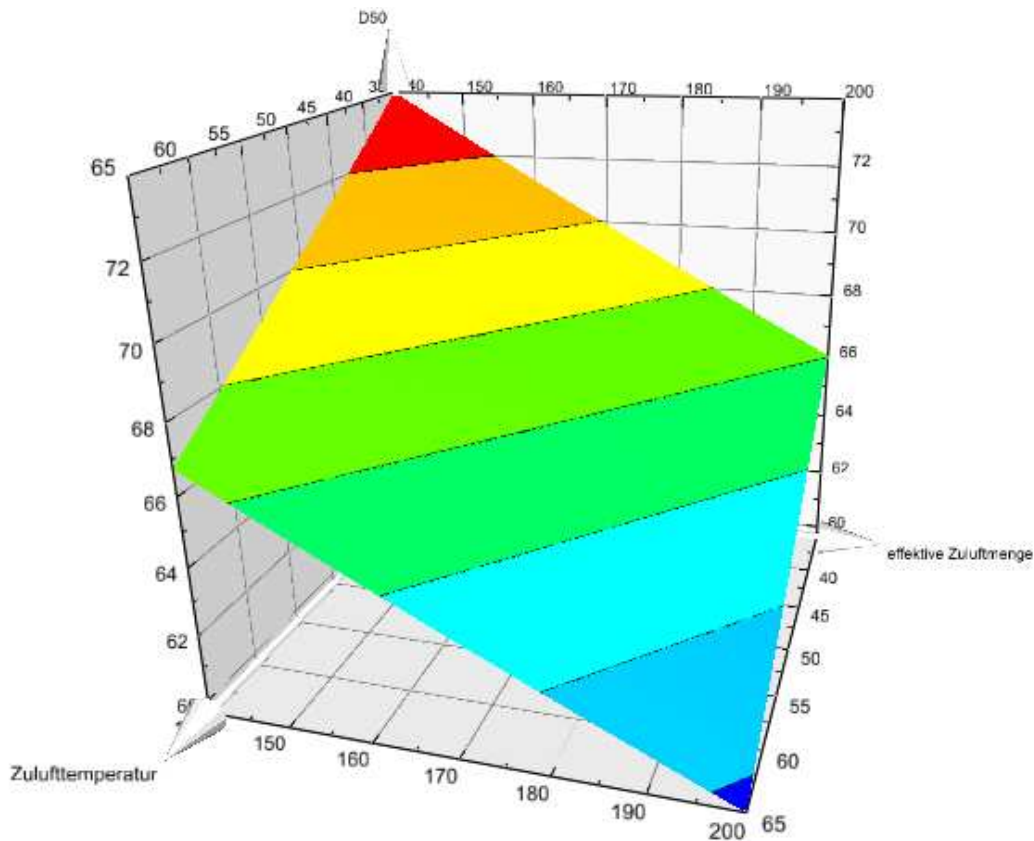


Abbildung 5-31: Oberflächenplot für die D50- Kornverteilung in Abhängigkeit von den Faktoren effektive Zuluftmenge und Zulufttemperatur. Die Faktoren Sprührate und MassRatio werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Der geschilderte Einfluss der effektiven Zuluftmenge und der Zulufttemperatur auf die D10- Korngrößenverteilung der Granulate trifft ebenfalls für die D50- Verteilung zu, welche in Abbildung 5-31 dargestellt ist. Die D50- Kornverteilung der Granulate nimmt mit abnehmender effektiver Zuluftmenge und abnehmender Zulufttemperatur zu, da die

Feuchtigkeit im Wirbelbett steigt und viel Flüssigkeit für die Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken zur Verfügung steht.

Abhängigkeit der D90- Kornverteilung von der Zulufttemperatur und der effektiven Zuluftmenge.

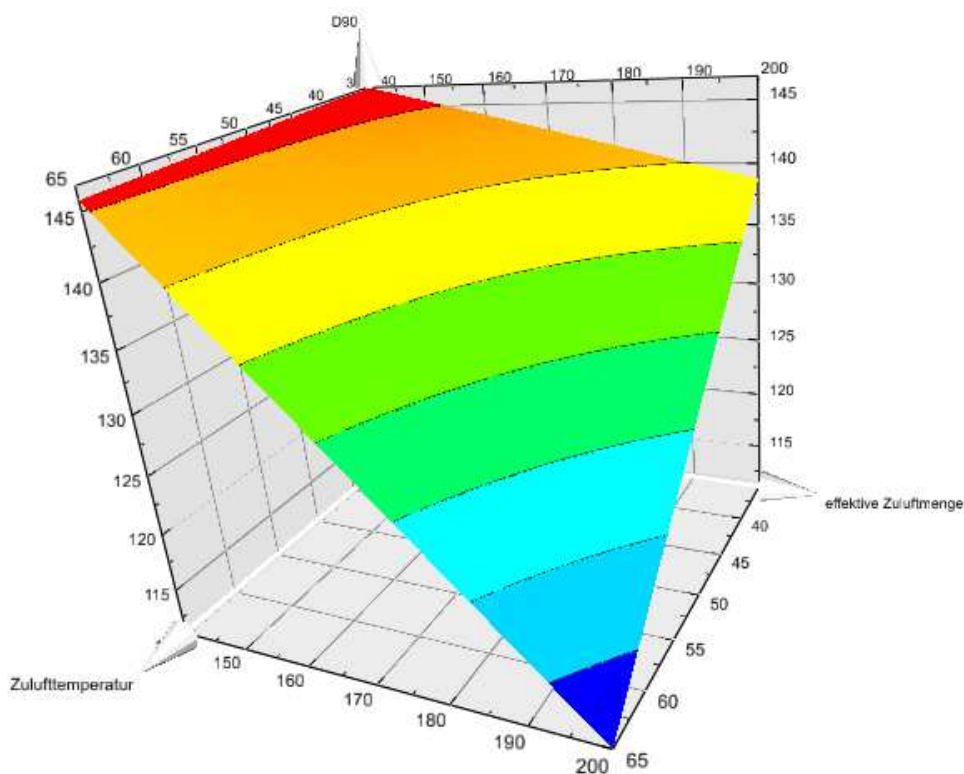


Abbildung 5-32: Oberflächenplot für die D90- Kornverteilung in Abhängigkeit von den Faktoren effektive Zuluftmenge und Zulufttemperatur. Die Faktoren Sprührate und MassRatio werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Abbildungen 5-30 bis 5-32 zeigen, dass die D10-, D50- und D90- Kornverteilungen der Enalapril- Granulate mit niedriger effektiver Zuluftmenge und niedriger

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Zulufttemperatur zunehmen. Bei hoher effektiver Zuluftmenge und hoher Zulufttemperatur resultieren niedrige D10-, D50- und D90- Kornverteilungen. Die Partikelgrößenverteilung der Granulate wird durch die Feuchtigkeit im Wirbelbett beeinflusst. Ist die Feuchtigkeit im Wirbelbett gering, bilden sich an der Oberfläche der Pulverpartikel wenige Flüssigkeitsbrücken aus, die anschließend nicht zu Feststoffbrücken aushärten. Bei geringer Feuchtigkeit im Wirbelbett und somit trockenen Prozessbedingungen resultiert eine kleinere Partikelgröße der erhaltenen Granulate. Ist die Feuchtigkeit im Wirbelbett hingegen hoch, sodass viele Flüssigkeitsbrücken an der Oberfläche der Pulverpartikel ausgebildet werden können, resultieren größere Granulatkörner.

Die Auswertung der Oberflächenplots lässt schlussfolgern, dass für ein erkennbares Größenwachstum der Partikel eine Zulufttemperatur $< 55\text{ °C}$ und eine effektive Zuluftmenge $< 180\text{ Nm}^3/\text{h}$ eingestellt werden muss.

5.5.2.2. Restfeuchte der Granulate und Maximalfeuchtigkeit während der Granulierung

In diesem Abschnitt werden die Effekte der Hauptfaktoren und ihre Wechselwirkung auf die Granulat- Restfeuchte und die Maximalfeuchte während der Granulierung dargestellt und diskutiert.

Koeffizientenplot für die Granulat- Restfeuchte und die Maximalfeuchte während der Granulierung.

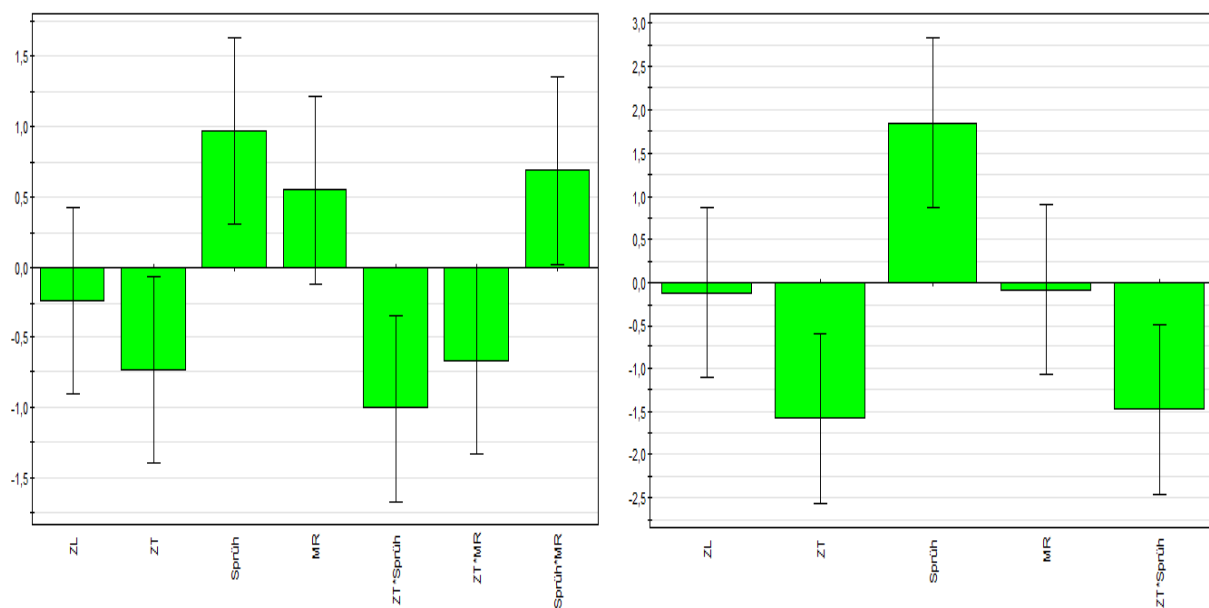


Abbildung 5-33: Koeffizientenplots für die Granulat- Restfeuchte (5-33a) und die Maximalfeuchte während der Granulierung (5-33b).

Die Haupteinflussparameter mit dem größten Effekt auf die Granulat- Restfeuchte sind die Sprütrate (Sprüh) und die Zulufttemperatur (ZT). Ferner besitzen die Wechselwirkungen zwischen Sprütrate (Sprüh) und Zulufttemperatur (ZT), zwischen

Sprührate (Sprüh) und MassRatio (MR) sowie zwischen Zulufttemperatur (ZT) und MassRatio (MR) einen signifikanten Effekt auf die Granulat- Restfeuchte, siehe Abbildung 5-33a.

Die Hauptfaktoren mit dem größten Einfluss auf die Maximalfeuchte während der Granulierung sind die Zulufttemperatur (ZT) und die Sprührate (Sprüh), wie in Abbildung 5-33b dargestellt. Ferner besitzt die Wechselwirkung zwischen den beiden Parametern einen signifikanten Effekt auf die Granulat- Maximalfeuchte. Im Gegensatz zur Granulat- Restfeuchte hat die MassRatio und demzufolge die Tröpfchengröße der versprühten Granulierflüssigkeit nahezu keinen Effekt auf die Maximalfeuchte während der Granulierung von Enalapril.

Abhängigkeit der Granulat- Restfeuchte von der Sprührate und der Zulufttemperatur.

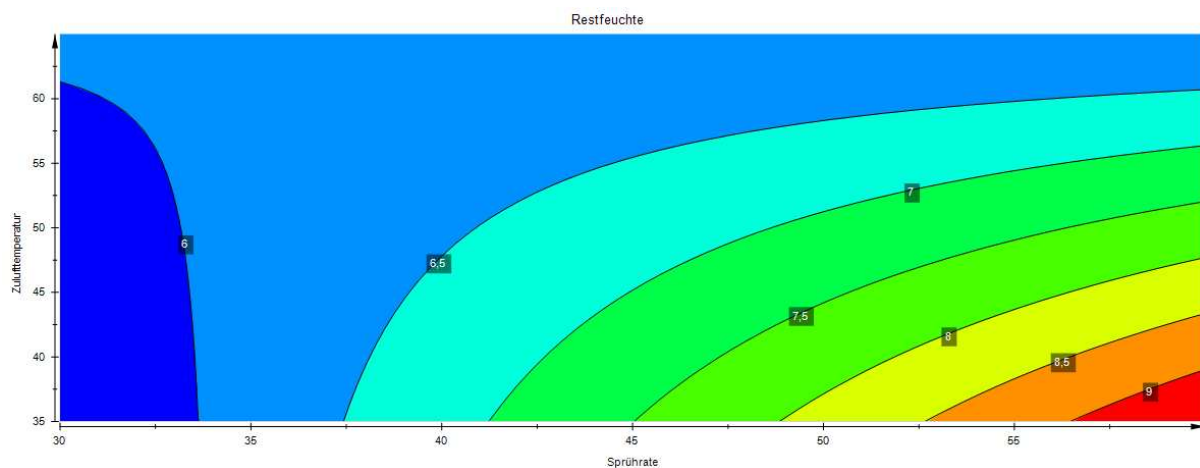


Abbildung 5-34: Höhenlinienplot für die Granulat- Restfeuchte in Abhängigkeit von den Faktoren Sprührate (x-Achse) und Zulufttemperatur (y-Achse). Die Faktoren effektive Zuluftmenge und MassRatio werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

In Abbildung 5-34 ist zu sehen, dass die Granulat- Restfeuchte erst ab einer Sprühdrate > 45 g/min signifikant zunimmt. Unterhalb dieser kritischen Sprühdrate findet ohnehin keine vollständige Befeuchtung des Wirbelbetts statt, der Einfluss der Zulufttemperatur ist deshalb vernachlässigbar. Der geschilderte Effekt für die Granulat- Restfeuchte lässt sich auch auf den bereits erwähnten Sprühtrocknungseffekt zurückführen. Wenn die Feuchtigkeit im Wirbelbett mit zunehmender Sprühdrate steigt, nimmt der Einfluss der Zulufttemperatur zu. So kann z.B. eine Sprühdrate von 55 g/min bei gleichzeitiger Einstellung einer Zulufttemperatur > 45°C so ausgeglichen werden, dass eine Granulat- Restfeuchte zwischen 7 und 7,5 % erhalten werden kann.

Abhängigkeit der Granulat- Restfeuchte von der Zulufttemperatur und der effektiven Zuluftmenge.

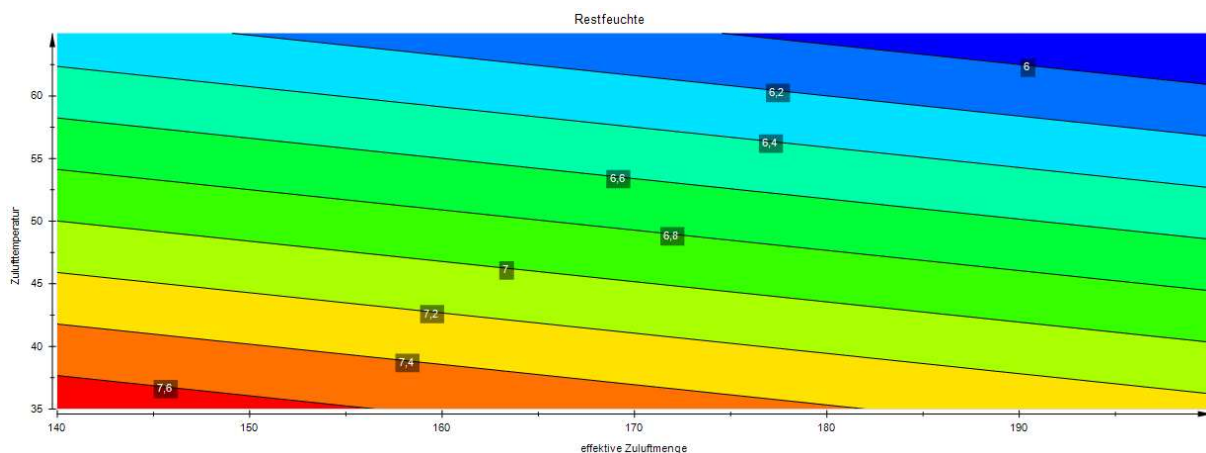


Abbildung 5-35: Höhenlinienplot für die Granulat- Restfeuchte in Abhängigkeit von den Faktoren effektive Zuluftmenge (x-Achse) und Zulufttemperatur (y-Achse). Die Faktoren Sprühdrate und MassRatio werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Die Auswertung des Höhenlinienplots der Granulat- Restfeuchte in Abhängigkeit von der Wechselwirkung zwischen effektiver Zuluftmenge und Zulufttemperatur in Abbildung 5-35 bestätigt, dass auch die Restfeuchte der Granulate von der Energie im Granulierprozess abhängt. Mit zunehmender effektiver Zuluftmenge und zunehmender Zulufttemperatur nimmt die eingehende Energie zu und somit steigt die Trocknungsleistung im Prozess. Dadurch nimmt die Feuchtigkeit im Prozess ab und es resultiert eine niedrige Granulat- Restfeuchte.

Die angegebenen Zahlen im Höhenlinienplot stehen für die jeweilige Granulat- Restfeuchte bei der entsprechenden Contourlinie. Wird eine Granulat- Restfeuchte von circa 6,5 % angestrebt und die effektive Zuluftmenge auf 170 Nm³/h eingestellt, sollte die Zulufttemperatur nicht höher als 60°C gewählt werden. Wird jedoch eine Granulat- Restfeuchte von circa 7,0 % angestrebt und die Zulufttemperatur auf 50 °C eingestellt, sollte eine effektive Zuluftmenge < 180 Nm³/h gewählt werden.

Abhängigkeit der Granulat- Restfeuchte von der MassRatio und der Sprütrate.

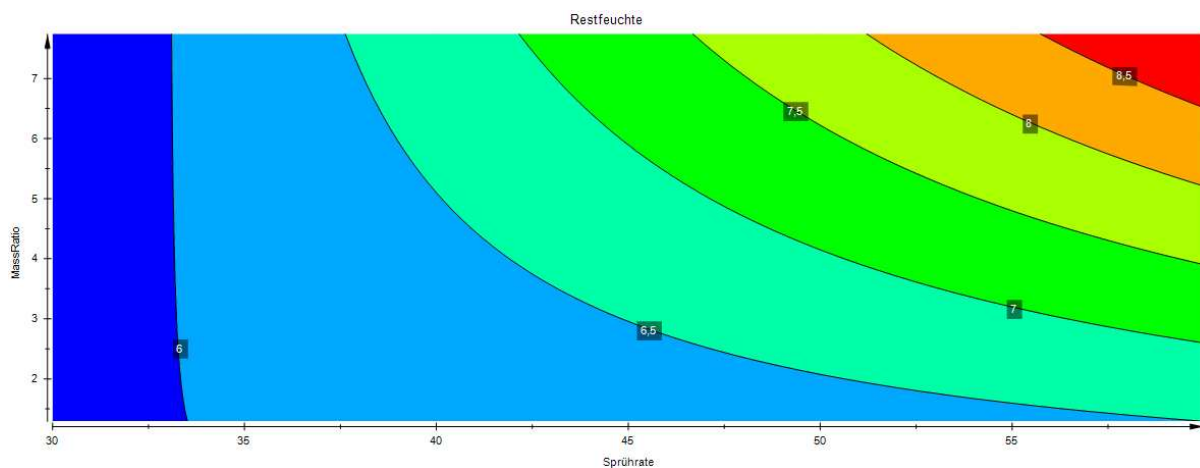


Abbildung 5-36: Höhenlinienplot für die Granulat- Restfeuchte in Abhängigkeit von den Faktoren MassRatio(y-Achse) und Sprütrate (x-Achse). Die Faktoren Zulufttemperatur und effektive Zuluftmenge werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Abbildung 5-36 zeigt die Antwortfläche der Granulat- Restfeuchte in Abhängigkeit von der MassRatio und der Sprühdrate. Die Grafik zeigt, dass bei niedriger Sprühdrate < 40 g/min der Einfluss der MassRatio, und damit die Tröpfchengröße, auf die Granulat-Restfeuchte vernachlässigbar ist. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist erneut das Auftreten von Sprühtrocknung bei niedriger Sprühdrate. Erst bei einer Erhöhung der Sprühdrate > 40 g/min führt eine Zunahme der MassRatio ebenfalls zu einer Zunahme der Restfeuchte. Bei niedriger MassRatio sind die Zerstäubungströpfchen der Granulierflüssigkeit relativ groß. Große Tröpfchen werden jedoch nur moderat im Pulverbett verteilt. Es erfolgt lediglich eine punktuelle Befeuchtung des Pulverbetts. Bei hoher MassRatio hingegen entstehen kleinere Zerstäubungströpfchen, welche bei gleicher Sprühdrate weitaus breiter im Pulverbett verteilt werden. Hierbei können in gleicher Zeit mehrere Pulverpartikel oberflächlich benetzt werden und bei Kontakt Flüssigkeitsbrücken miteinander ausbilden. Eine höhere MassRatio führt somit zu einer größeren Partikelgröße für die erhaltenen Enalapril- Granulate.

Abhängigkeit der Maximalfeuchte während der Granulierung von der Sprütrate und der effektiven Zuluftmenge.

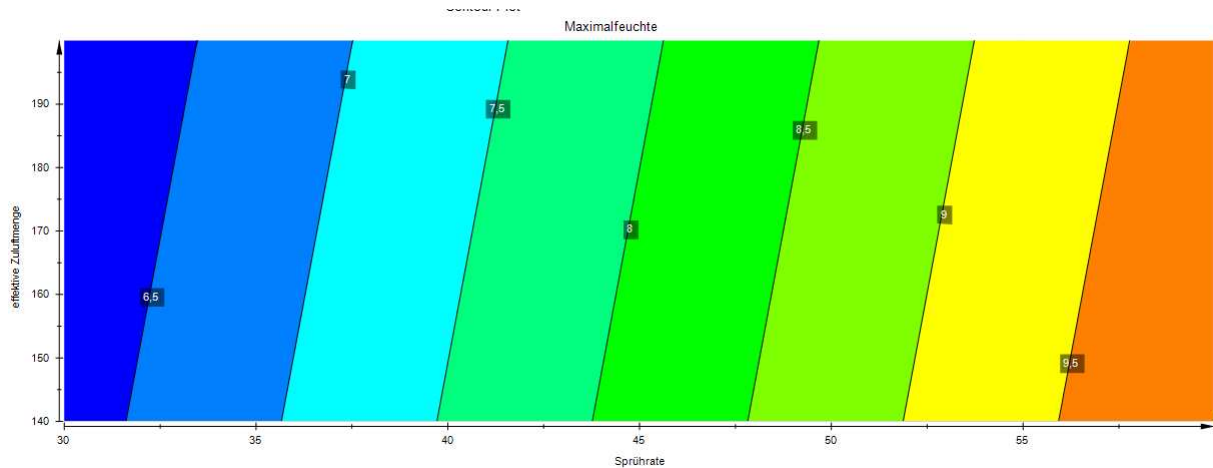


Abbildung 5-37: Höhenlinienplot für die Maximalfeuchte während der Granulierung in Abhängigkeit von den Faktoren Sprütrate (x-Achse) und effektive Zuluftmenge (y-Achse). Die Faktoren Zulufttemperatur und MassRatio werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Die Maximalfeuchte während der Granulierung nimmt mit steigender Sprütrate zu. Wie in Abbildung 5-37 zu sehen ist, hat die effektive Zuluftmenge keinen signifikanten Einfluss auf die Maximalfeuchte der Granulierung, im Vergleich zur Granulat-Restfeuchte. Sobald die gesamte Granulierflüssigkeit auf das Wirbelbett gesprüht wurde, ist die Feuchtigkeit im Prozess relativ hoch. In diesem Moment besitzt die Energie, welche durch die Zuluft in den Prozess eingetragen wird, nur noch wenig Effekt auf die resultierende Maximalfeuchte während der Granulierung.

Abhängigkeit der Maximalfeuchte während der Granulierung von der MassRatio und der Sprühdrate.

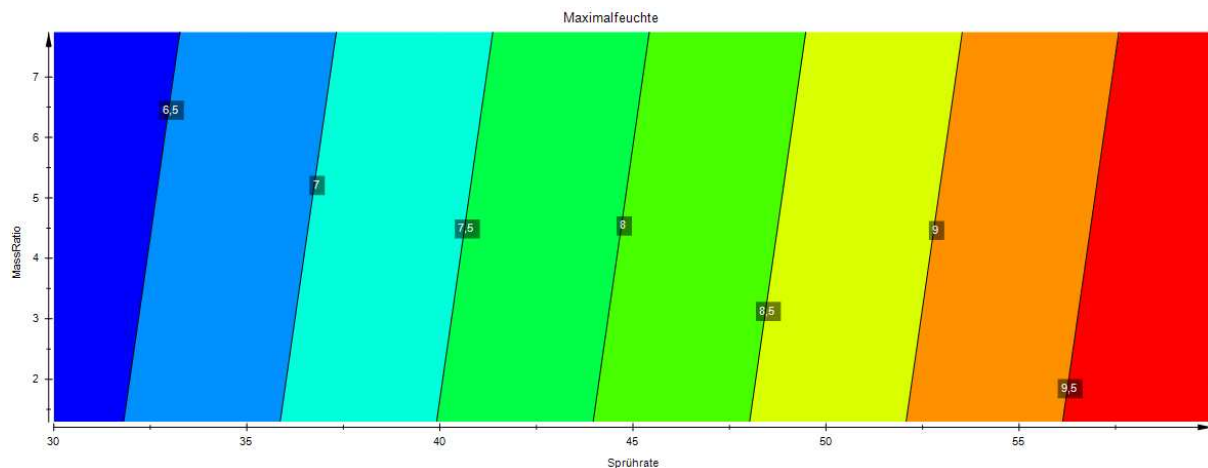


Abbildung 5-38: Höhenlinienplot für die Maximalfeuchte während der Granulierung in Abhängigkeit von den Faktoren MassRatio (y-Achse) und Sprühdrate (x-Achse). Die Faktoren Zulufttemperatur und effektive Zuluftmenge werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

In Abbildung 5-38 ist die Antwortfläche der Maximalfeuchte während der Granulierung in Abhängigkeit von der MassRatio und der Sprühdrate aufgetragen. Die Auswertung des statistischen Modells zeigt, dass der Einfluss der MassRatio auf die Maximalfeuchte während der Granulierung vernachlässigbar ist. Die Tröpfchengröße der versprühten Granulierflüssigkeit besitzt demzufolge keinen nennenswerten Einfluss auf die Maximalfeuchte während der Granulierung. Eine Erhöhung der Sprühdrate hingegen bewirkt eine Zunahme der Maximalfeuchte während der Granulierung. Die maximale Feuchtigkeit während der Granulierung ist vom Gleichgewicht zwischen Befeuchtung und Trocknung abhängig. Ab einer bestimmten „überkritischen“ Sprühdrate wird das Gleichgewicht zur Seite der Befeuchtung verschoben, wobei es zur Überfeuchtung des Wirbelbetts und weiter zum Zusammenbrechen des Wirbelbetts kommen kann. Bei Unterschreitung der kritischen Sprühdrate hingegen verschiebt sich das Gleichgewicht

zur Seite der Trocknung, wobei der bereits geschilderte Sprühtrocknungseffekt ermöglicht wird.

Abhängigkeit der Maximalfeuchte während der Granulierung von der Zulufttemperatur und der effektiven Zuluftmenge.

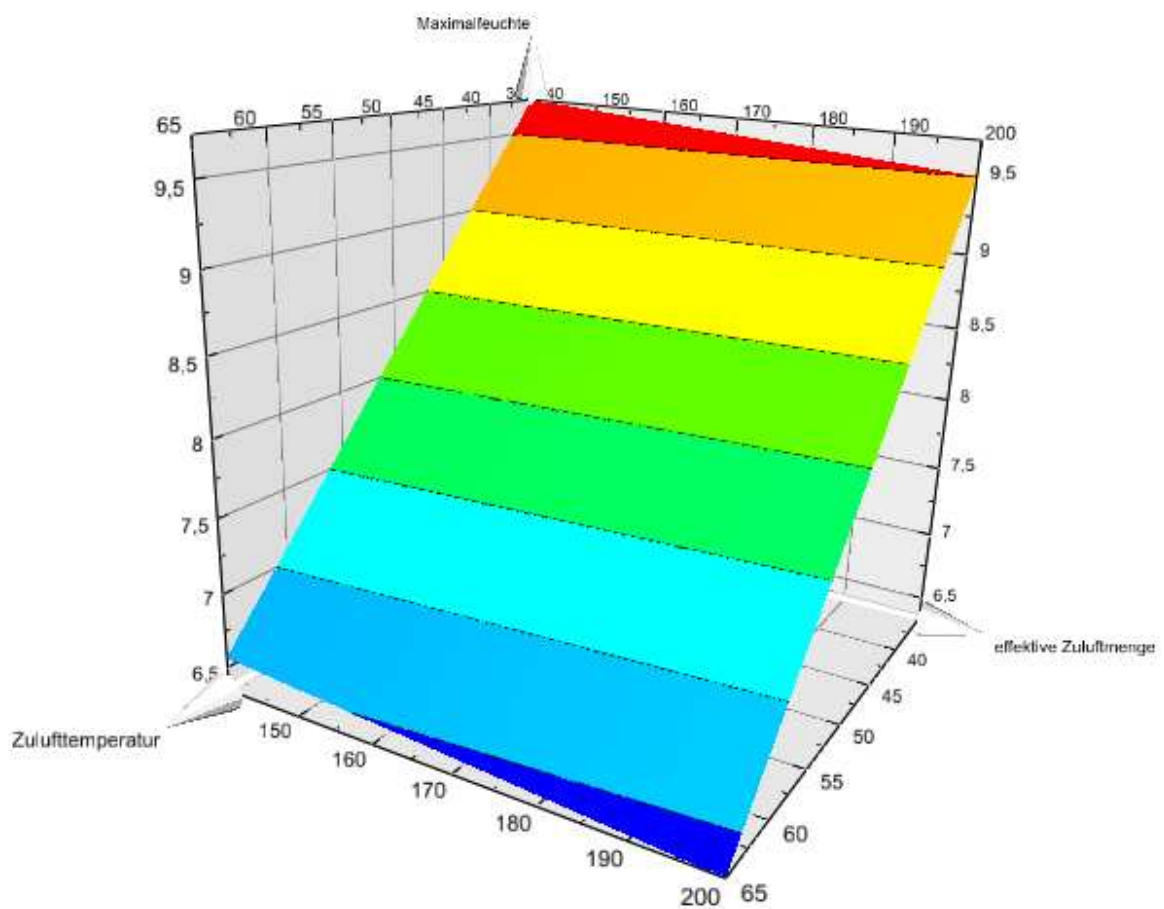


Abbildung 5-39: Oberflächenplot für die Maximalfeuchte während der Granulierung in Abhängigkeit von den Faktoren effektive Zuluftmenge und Zulufttemperatur. Die Faktoren Sprührate und MassRatio werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

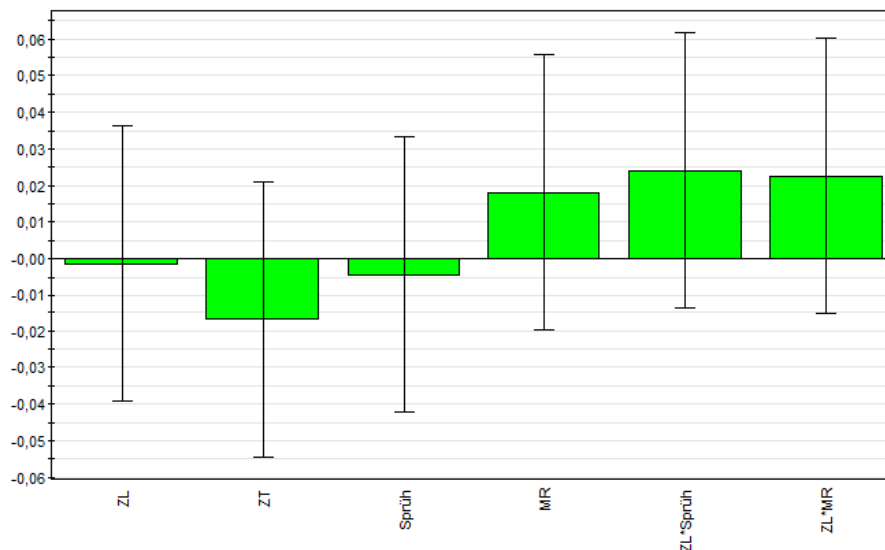
5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Abbildung 5-39 verdeutlicht, dass die Maximalfeuchte während der Granulierung von der Energie im Granulierprozess abhängig ist, wenn zusätzlich zur effektiven Zuluftmenge auch die Zulufttemperatur zunimmt. Hierbei steigt die Trocknungsleistung bzw. die Verdampfungsleistung im Prozess rapide an. Die Feuchtigkeit im Prozess nimmt ab und es stellt sich demzufolge eine niedrige Maximalfeuchte während der Granulierung ein.

5.5.2.3. Schütt- und Stampfdichte

In diesem Kapitel werden die Effekte der Hauptfaktoren und ihre Wechselwirkung auf die resultierende Schütt- und Stampfdichte der erhaltenen Enalapril- Granulate dargestellt und interpretiert. Die Bulkdichten eines Haufwerks haben große Bedeutung für die technologische Charakterisierung von Granulaten, da sie nachfolgende Prozessschritte wie z.B. die Tablettierung beeinflussen (Ridgway et al 1971; Ridgway & Williams 1977; Parikh 2005). Die Granulat- Bulkdichten sind volumenbezogene Messungen und außerdem von der Partikelgrößenverteilung, der Teilchenstruktur (Porosität) und der Oberflächenbeschaffenheit der Granulatkörnchen (Morphologie) abhängig (Schulze 2006).

Koeffizientenplot für die Stampfdichte der Granulate.



Abbildungen 5-40: Koeffizientenplot für die Stampfdichte der Granulate.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Abbildung 5-40 zeigt, dass die Hauptfaktoren MassRatio (MR) und Zulufttemperatur (ZT) einen großen Effekt auf die Granulat- Stampfdichte haben. Mit steigender MassRatio nimmt die Stampfdichte der hergestellten Granulate zu (Närvänen et al 2009b). Eine Erhöhung der Zulufttemperatur führt zu niedriger Stampfdichte. Die Stampfdichte wird weiter von der Wechselwirkung zwischen effektiver Zuluftmenge (ZL) und Sprütrate (Sprüh) sowie zwischen effektiver Zuluftmenge (ZL) und MassRatio (MR) beeinflusst. Daneben besitzt die Sprütrate (Sprüh) einen geringen Effekt auf die Zielgröße, denn die Granulat- Stampfdichte sinkt mit zunehmender Sprütrate. Der Einfluss der Zuluftmenge (ZL) ist sehr gering und kann deshalb als Hauptfaktoreffekt vernachlässigt werden.

Abhängigkeit der Granulat- Stampfdichte von der Sprühdichte und der effektiven Zuluftmenge.

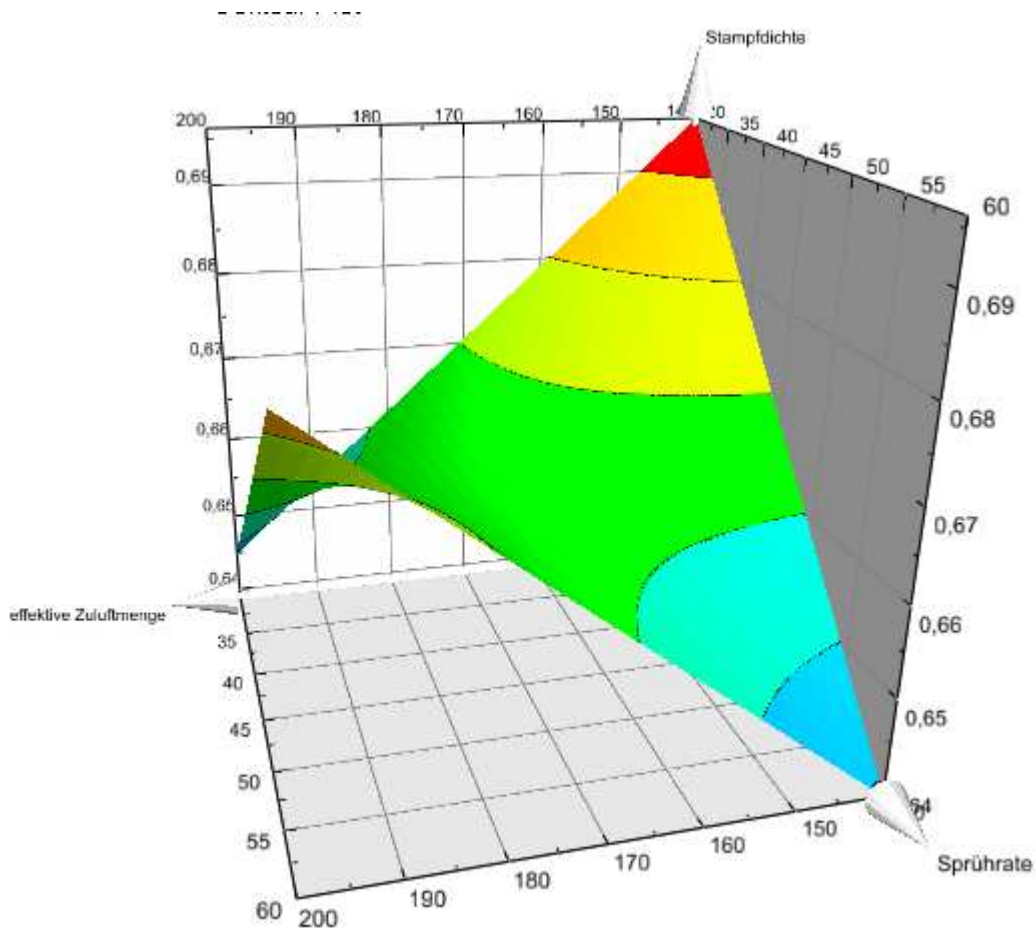


Abbildung 5-41: Oberflächenplot für die Granulat Stampfdichte in Abhängigkeit von den Faktoren Sprühdichte und effektive Zuluftmenge. Die Faktoren Zulufttemperatur und MassRatio werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Im Gegensatz zu den Ausführungen von Niskanen et al (Niskanen et al 1990a) lässt sich in der vorliegenden Untersuchung die Stampfdichte der Granulate mit Hilfe der Sprühdichte beeinflussen. In Abbildung 5-41 ist zu sehen, dass mit abnehmender Sprühdichte die Stampfdichte der Granulate zunimmt. Weiter steigt die Stampfdichte

ebenfalls mit abnehmender effektiver Zuluftmenge. Beide Prozessparameter regeln indirekt die Feuchtigkeit im Wirbelbett und beeinflussen somit die Partikelgrößenverteilung und Kornstruktur der Granulate. Mit zunehmender Sprühdichte steigt die Feuchtigkeit im Wirbelbett und es findet eine ausgeprägte Agglomeration durch Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken zwischen den Partikeln statt; die Korngröße der Granulate nimmt zu. Mit zunehmender effektiver Zuluftmenge verändert sich durch einen höheren Energieeintrag die Teilchenstruktur der Granulate, d.h. die Porosität der Granulat Körner nimmt zu (Herting 2007; Tomuta et al 2009). Folglich nehmen die einzelnen Granulat Körner durch die Zunahme ihrer Größe bei gleicher Masse ein größeres Volumen ein; die Stampfdichte sinkt.

Liegen im Wirbelbett allerdings trockene Bedingungen (eine niedrige Feuchtigkeit) vor, dann resultieren Granulate von kleiner Größe, da in diesem Fall wenig Flüssigkeit für die Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken zur Verfügung steht. Die erhaltenen Granulat Körnchen sind zudem sehr dicht und wenig porös und besitzen eine ebene Oberflächenbeschaffenheit. Durch die glatte Oberflächenstruktur können die Körnchen bei Ermittlung der Stampfdichte leicht aneinander vorbeigleiten. Die Granulat Körnchen nehmen somit im Bulk einen hohen Ordnungszustand ein, wodurch eine hohe Stampfdichte resultiert (Sandler & Wilson 2010).

In Abbildung 5-41 ist weiter zu erkennen, dass mit Zunahme der Sprühdichte und Zunahme der effektiven Zuluftmenge die Stampfdichte der Granulate sinkt. Der Effekt ist darauf zurückzuführen, dass mit zunehmender Sprühdichte die Feuchtigkeit im Wirbelbett steigt und somit größere Granulatpartikel erhalten werden. Durch eine Zunahme der Luftmenge hingegen werden durch den höheren Energieeintrag in den Prozess poröse Granulat Körner erhalten. Poröse Granulate besitzen eine kleinere Masse bei gleichem Volumen, somit fällt die Stampfdichte niedriger aus.

Ursprünglich ging man bei der Stampfdichte der Granulate davon aus, dass diese Eigenschaft nicht genau mit Hilfe von Prozessparametern eingestellt werden kann, da

sie wiederum von anderen Eigenschaften, wie bereits erwähnt von der Korngrößenverteilung und der Oberflächenbeschaffenheit abhängt. Jones (Jones 1985) beschreibt so z.B. eine kontrollierte Einstellung der Stampfdichte von Granulaten, indem die Feuchtigkeit im Prozess und der Volumenstrom der Zuluft geregelt wird. Niskanen et al (Niskanen et al 1990a) fand in seinen Studien hingegen keine signifikante Änderung der Bulkdichten von Granulaten bei Variation der Sprühdichte heraus. In der vorliegenden Untersuchung hingegen lassen sich mit Veränderung der Sprühdichte und Veränderung der effektiven Zuluftmenge gewünschte Granulat- Stampfdichten einstellen.

Abhängigkeit der Granulat- Stampfdichte von der MassRatio und der Sprühdichte.

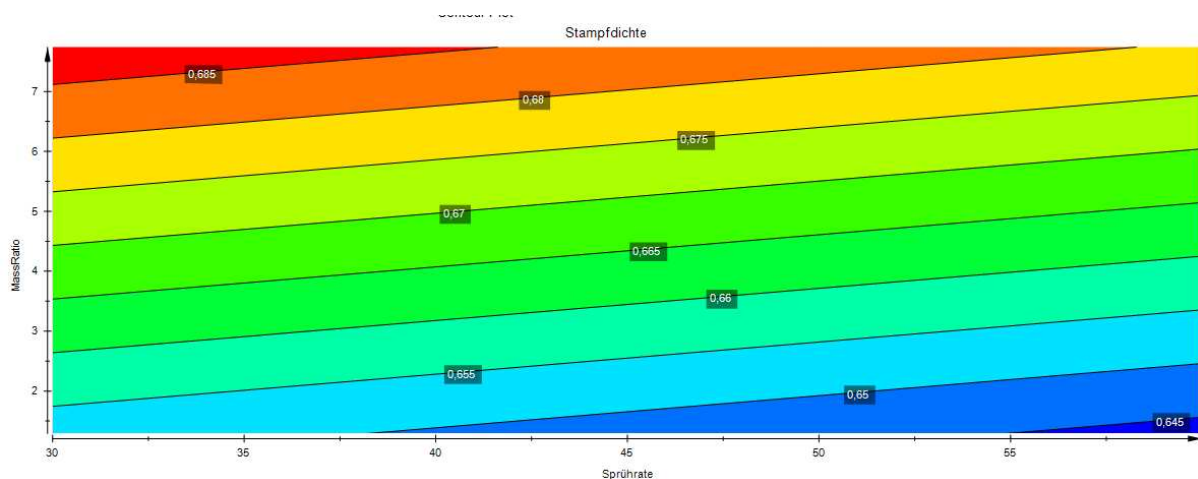


Abbildung 5-42: Höhenlinienplot für die Granulat- Stampfdichte in Abhängigkeit von den Faktoren MassRatio und Sprühdichte. Die Faktoren Zulufttemperatur und effektive Zuluftmenge werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Abbildung 5-42 zeigt den Einfluss der MassRatio in Abhängigkeit der Sprühdichte auf die Stampfdichte der Granulate, als abhängige Variable. Mit hoher MassRatio und gleichzeitig niedriger Sprühdichte wird eine hohe Granulat- Stampfdichte erhalten. Durch zunehmende MassRatio wird die versprühte Granulierflüssigkeit feiner zerstäubt; es

resultiert eine kleine Tröpfchengröße. Wird gleichzeitig eine niedrige Sprührate (30 g/min) eingestellt, so kommt es zu trockenen Bedingungen im Wirbelbett, da die eingebrachte Flüssigkeit sofort wieder verdunstet; das Auftreten von Sprühtrocknung wird ermöglicht. Mit zunehmender Sprührate sinkt das Risiko der Sprühtrocknung; die Feuchtigkeit im Bett steigt und die Granulatkörner werden größer. Die Granulate bekommen durch ihren Größenzuwachs eine poröse Struktur, weshalb die Stampfdichte abnimmt. Eine Zunahme der MassRatio hingegen bewirkt eine Zunahme der Stampfdichte, da simultan zum Größenzuwachs der Granulate auch der Feinanteil im Haufwerk zunimmt. Bei Ermittlung der Stampfdichte können sich die feinen Körnchen in die Hohlräume zwischen die großen Granulatkörner einlagern und dementsprechend kann das Haufwerk einen Zustand höherer Ordnung einnehmen.

Koeffizientenplot für die Schüttdichte der Granulate.

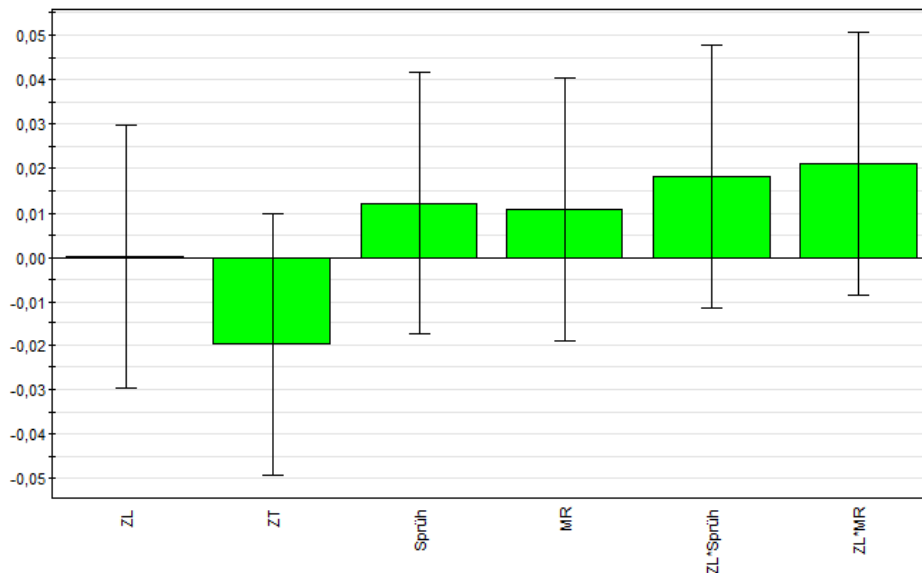


Abbildung 5-43: Koeffizientenplot für die Schüttdichte der Granulate.

Abbildung 5-43 zeigt, dass die Hauptfaktoren Zulufttemperatur (ZT), Sprühdichte (Sprüh) und MassRatio (MR) und den größten Einfluss auf die Schüttdichte der Granulate haben. Der Hauptfaktor Zuluftmenge (ZL) hat keinen Einfluss auf die Zielgröße. Eine Erhöhung der Zulufttemperatur führt zu niedriger Schüttdichte. Mit steigender MassRatio hingegen nimmt die Schüttdichte der hergestellten Granulate zu. Eine Erhöhung der Sprühdichte bewirkt, im Gegensatz zur Granulat- Stampfdichte, eine Zunahme der Schüttdichte. Ferner haben die Wechselwirkungen zwischen effektiver Zuluftmenge (ZL) und Sprühdichte (Sprüh), sowie effektiver Zuluftmenge (ZL) und MassRatio (MR) Einfluss auf die untersuchte Zielgröße.

Abhängigkeit der Granulat- Schüttdichte von der Zulufttemperatur und der MassRatio.

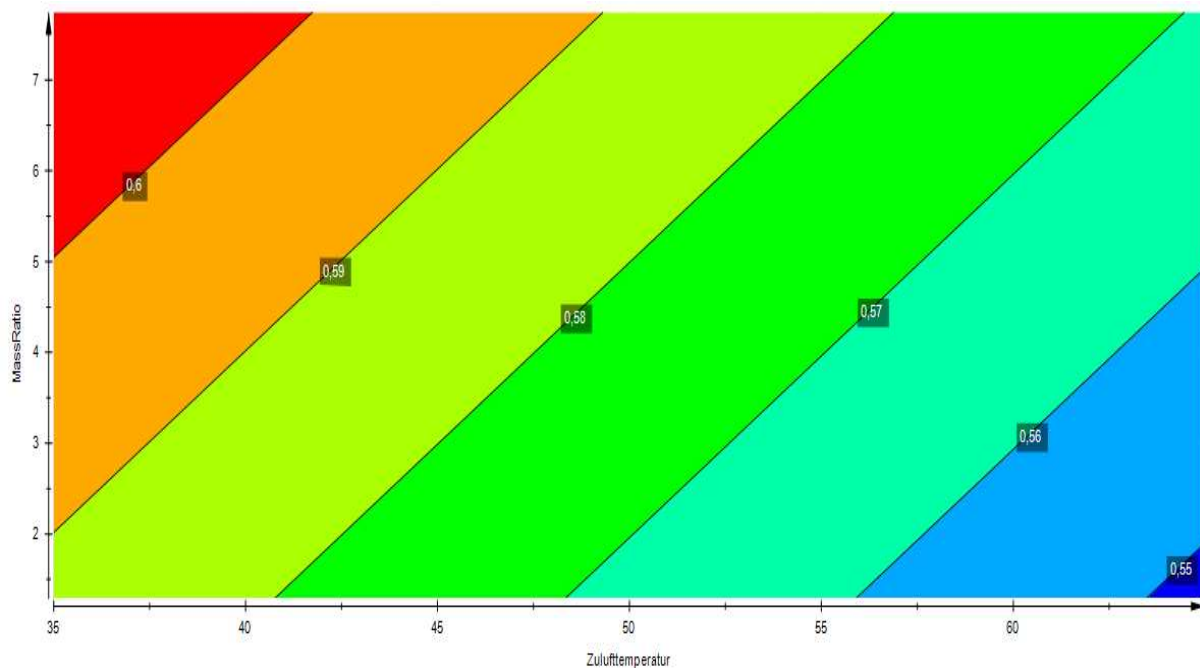


Abbildung 5-44: Höhenlinienplot für die Granulat- Schüttdichte in Abhängigkeit von den Faktoren MassRatio und Zulufttemperatur. Die Faktoren Sprühdichte und effektive Zuluftmenge werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Abbildung 5-44 zeigt den Einfluss der MassRatio in Abhängigkeit von der Zulufttemperatur auf die Granulat- Schüttdichte als abhängige Variable. Mit hoher MassRatio und gleichzeitig niedriger Zulufttemperatur liegt eine hohe Schüttdichte der Granulate vor. Durch eine niedrige Zulufttemperatur liegt eine hohe Feuchtigkeit im Wirbelbett vor, wodurch es zu einer Zunahme der Granulatgröße kommt. Eine feine Zerstäubung der versprühten Granulierflüssigkeit durch eine hohe MassRatio resultiert in einer Abnahme der Tröpfchengröße. Eine Zunahme der MassRatio bewirkt eine demzufolge eine Zunahme der Granulatgröße, allerdings nimmt gleichzeitig auch der Feinanteil zu. Simultan zur Ermittlung der Stampfdichte können sich bei Bestimmung der Schüttdichte die feinen Körnchen in die Hohlräume zwischen die großen Granulatkörner einlagern, was zu einer Zunahme der Granulat- Schüttdichte führt.

Abhängigkeit der Granulat- Schüttdichte von der effektiven Zuluftmenge und der Sprütrate.

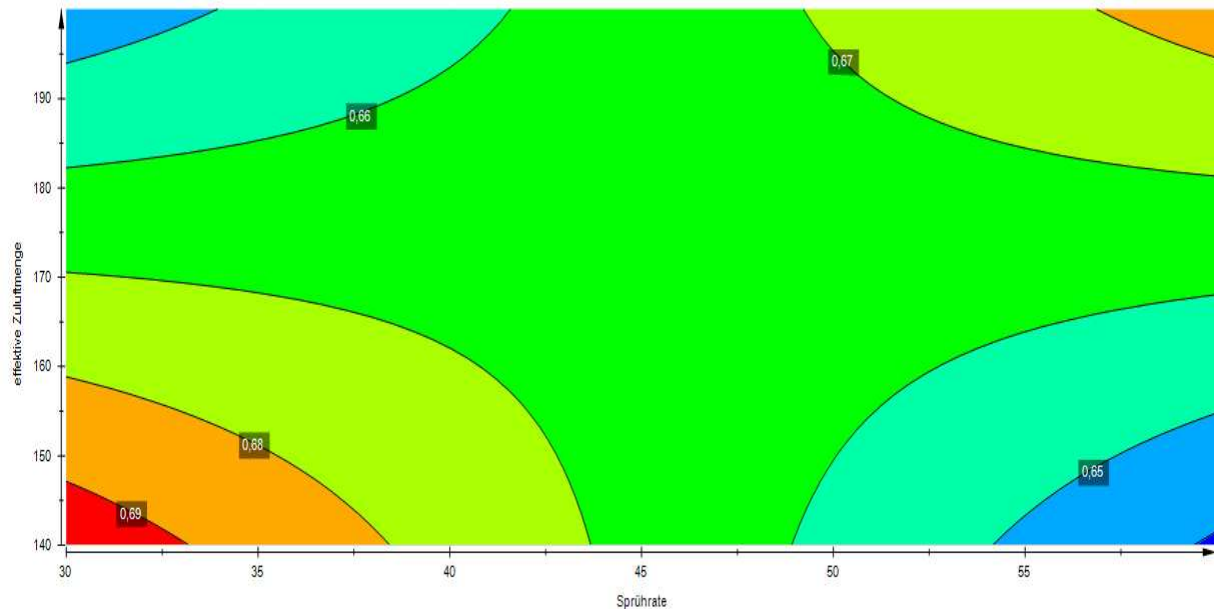


Abbildung 5-45: Höhenlinienplot für die Granulat- Schüttdichte in Abhängigkeit von den Faktoren Sprütrate und effektive Zuluftmenge. Die Faktoren MassRatio und Zulufttemperatur werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Abbildung 5-45 zeigt die Antwortfläche der Granulat- Schüttdichte in Abhängigkeit von der effektiven Zuluftmenge und der Sprütrate. Die Grafik zeigt, dass bei einer Sprütrate zwischen 43 g/min und 48 g/min der Einfluss der effektiven Zuluftmenge vernachlässigbar ist. Ausserhalb dieses Bereichs für die Sprütrate, d.h. bei einer Sprütrate < 43 g/min bzw. > 48 g/min steigt die Bedeutung der effektiven Zuluftmenge auf die Granulat- Schüttdichte. Wie bereits in Kapitel 5.5.2.2. dargestellt, liegt die kritische Sprütrate bei der Enalapril- Granulierung bei circa 45 g/min. Unterhalb der kritischen Sprütrate findet keine vollständige Befeuchtung des Wirbelbetts statt, es kommt zu einem Sprühtrocknungseffekt. Bei niedriger Sprütrate und zeitgleich hoher Zuluftmenge (> 170 Nm³/h) entstehen demzufolge kleine, poröse Granulartpartikel von

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

ebenmäßiger Oberflächenstruktur und geringerem Gewicht. Bei Ermittlung der Schüttdichte nehmen diese Granulatpartikel bei niedriger Masse ein großes Volumen ein, weshalb eine niedrigere Schüttdichte resultiert. Bei niedriger Sprühdichte und gleichzeitig niedriger Zuluftmenge ($< 170 \text{ Nm}^3/\text{h}$) entstehen ebenfalls kleine Granulatpartikel, die aber insgesamt weniger porös sind und deshalb ein höheres Gewicht haben. Bei Ermittlung der Schüttdichte besitzen diese Partikel bei gleichem Volumen eine höhere Masse, weshalb eine höhere Schüttdichte resultiert.

Bei Einstellung einer hohen Sprühdichte $> 48 \text{ g/min}$ und einer gleichzeitig hohen Zuluftmenge ($> 170 \text{ Nm}^3/\text{h}$) ergeben sich große, poröse Granulatkörner von ebenmäßiger Oberflächenbeschaffenheit (Abb. 5-46b) und geringerem Gewicht.

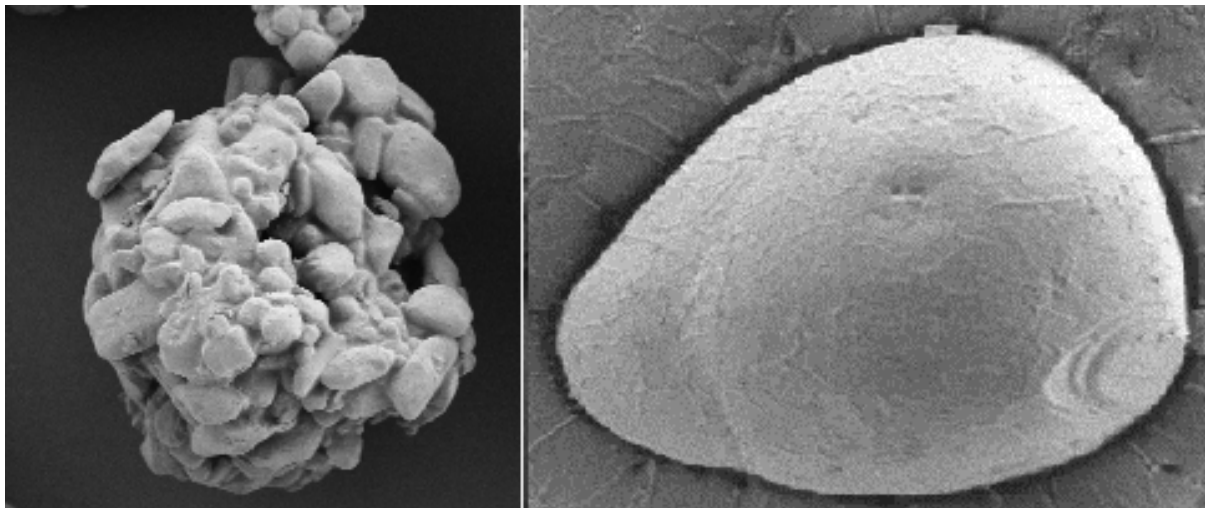


Abbildung 5-46a-b: Granulatpartikel mit grober (5-46a, links, Auflösung = $100\mu\text{m}$) und ebenmäßiger (5-46b, rechts, Auflösung = $2\mu\text{m}$) Oberflächenbeschaffenheit.

Abbildung 5-46 zeigt Granulatpartikel von unterschiedlicher Oberflächenbeschaffenheit; in 5-46a mit eher rauer, grober Oberflächenstruktur und in 5-46b mit relativ glatter, ebenmäßiger Oberfläche.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Schüttdichte der Granulate aus Abbildung 5-46b fällt somit höher aus, da diese Granulate durch die glatte Oberflächenstruktur leicht aneinander vorbeigleiten können und somit ein Haufwerk von kleinerem Volumen bei gleicher Masse entsteht. Ferner können diese Granulatpartikel im Bulk einen Zustand höherer Ordnung einnehmen (Ridgway & Williams 1977).

Bei Einstellung einer Sprühdichte $> 48 \text{ g/min}$ und einer Zuluftmenge $< 170 \text{ Nm}^3/\text{h}$ entstehen Granulatpartikel von ungleichmäßiger, grober Oberfläche. Die Schüttdichte dieser Granulate fällt niedriger aus, da diese Granulatpartikel durch die grobe Oberflächenstruktur weniger leicht aneinander vorbeigleiten können, sondern sich vielmehr beim Einfüllen in den graduierten Zylinder zur Bestimmung der Schüttdichte verhaken und aneinander hängenbleiben.

5.5.2.4. Zusammenfassung

Durch die statistische Untersuchung der Einflüsse von Prozessparametern und ihrer Wechselwirkungen bei der Granulierung von Enalapril konnten mit Hilfe statistischer Modelle Zusammenhänge zwischen Prozessparametern und vor allem Abhängigkeiten wichtiger Granulateigenschaften von Prozessparametern aufgestellt werden.

Die Versuche bestätigen, dass durch eine feinere Zerstäubung der Granulierflüssigkeit deutlich größere Granulat Körnchen erhalten werden. Eine Erhöhung der MassRatio verringert die Tröpfchengröße, die zu größeren Granulaten führt (Hartung et al 2011b).

Wenn also beispielsweise Enalapril- Granulate mit einem gewünschten D50- Kornverteilung zwischen 100 und 140 μm hergestellt werden sollen, dann muss die MassRatio auf hohem Niveau eingestellt werden. Sollen Enalapril- Granulate mit einem D50- Wert zwischen 80 und 120 μm erhalten werden, so muss die MassRatio auf niedrigem Niveau eingestellt sein. Durch die Variation von Sprühdichte und effektiver Zuluftmenge lässt sich zusätzlich eine gewünschte Granulat- Stampfdichte einstellen.

Zur Herstellung von Granulaten mit einer gewünschten Restfeuchte von 6,5% ist die Sprühdichte von untergeordneter Bedeutung, wenn die MassRatio gesteuert wird. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie verdeutlichen, dass die MassRatio ein wichtiger Parameter ist und zur Steuerung der Partikelgröße der Granulate eingesetzt werden kann; unter der Voraussetzung dass alle anderen Prozessparameter konstant gehalten werden.

5.6. STATISTISCHE VERSUCHSPLANUNG FÜR DIE TABLETTIERUNG DER ENALAPRIL GRANULATE

Auf Basis der Einflüsse der Prozessparameter auf die Granulateigenschaften, welche in Kapitel 5.5. untersucht wurden, soll nun im folgenden Kapitel ein systematischer Zusammenhang zu den Eigenschaften der erhaltenen Tabletten, ebenfalls unter Einsatz von DoE, aufgestellt werden. Anschließend können in einem zweiten Schritt die Bedingungen zur Granulatherstellung anhand gewünschter Tabletteneigenschaften optimiert werden, sodass am Ende der Prozesskette immer hochwertige Tabletten in vorhersagbarer Qualität vorliegen.

Zur Erstellung und Auswertung des statistischen Versuchsplans wird die Software MODDE 9 von Umetrics verwendet. Für den fraktionellen Faktorenversuchsplan 2^{4-1} werden die vier Einflußfaktoren: effektive Zuluftmenge (Nm^3/h), Zulufttemperatur ($^{\circ}\text{C}$), Sprühdrate der Granulierlösung (g/min) und MassRatio verwendet. Zur Abschätzung der Versuchsstreuung werden jeweils drei Versuche am Zentralpunkt durchgeführt. Das verwendete Design besteht somit insgesamt aus $2^{4-1} + 3 = 11$ Einzelversuchen, die in randomisierter Reihenfolge durchgeführt werden. Die Einstellungen der Prozessparameter sowie ihre Niveaus sind in Tabelle 5-13 zusammengefasst.

Tabelle 5-13: Versuchsmatrix mit Niveaus der untersuchten Prozessparameter.

Geordnete Versuchs- nummern	Randomisierte Versuchs- nummern	Effektive Zuluftmenge [Nm³/h]	Zuluft- temperatur [°C]	Sprührate [g/min]	MassRatio
90	8	170	50	45	4,54
91	11	140	65	60	1,29
92	5	140	35	60	7,74
93	4	220	35	30	7,74
94	3	220	35	60	1,29
95	1	170	50	45	4,54
96	10	220	65	60	7,74
97	7	140	35	30	1,29
98	6	220	65	30	1,29
99	2	180	50	45	4,54
100	9	140	65	30	7,74

Direkt im Anschluss an die Granulierung werden die erhaltenen Granulate auf der Rundläufer- Tablettenpresse XS-Press komprimiert. Die Presskraft für die Komprimierung beträgt einheitlich 12kN. Direkt im Anschluss an die Tablettierung werden die erhaltenen Tabletten einem Bruchfestigkeits- und Friabilitätstest unterzogen. Die Bruchfestigkeit und die Friabilität der erhaltenen Tabletten stellen auch gleichzeitig die Zielgrößen des statistischen Versuchsdesigns dar.

In Tabelle 5-14 sind die Ergebnisse der Zielgrößen der erhaltenen Tabletten dargestellt. Die Bruchfestigkeit und Friabilität der erhaltenen Tabletten wurde direkt im Anschluss an die Tablettierung getestet.

Tabelle 5-14: Ergebnisse der Zielgrößen für die erhaltenen Enalapril- Tabletten.

geordnete Versuchs- nummern	randomisierte Versuchs- nummern	Bruchfestigkeit [N]	Friabilität [%]
90	8	95	0,15
91	11	17	40,45
92	5	n.a.	99
93	4	115	0,195
94	3	27	50,25
95	1	95	5,4
96	10	116	0,03
97	7	50	50,59
98	6	130	0,029
99	2	77	15,93
100	9	130	0,106

5.6.1. Auswertung des statistischen Modells

Die erhaltenen Ergebnisse werden in das statistische Versuchsmodell eingegeben und anschließend mit Hilfe der MLR ausgewertet. Um das Versuchsmodell zu vereinfachen, werden nur die Haupteffekte der Einflussfaktoren im Versuchsmodell untersucht. Abbildung 5-47 zeigt die Koeffizientenplots für die Bruchfestigkeit und die Friabilität der erhaltenen Tabletten.

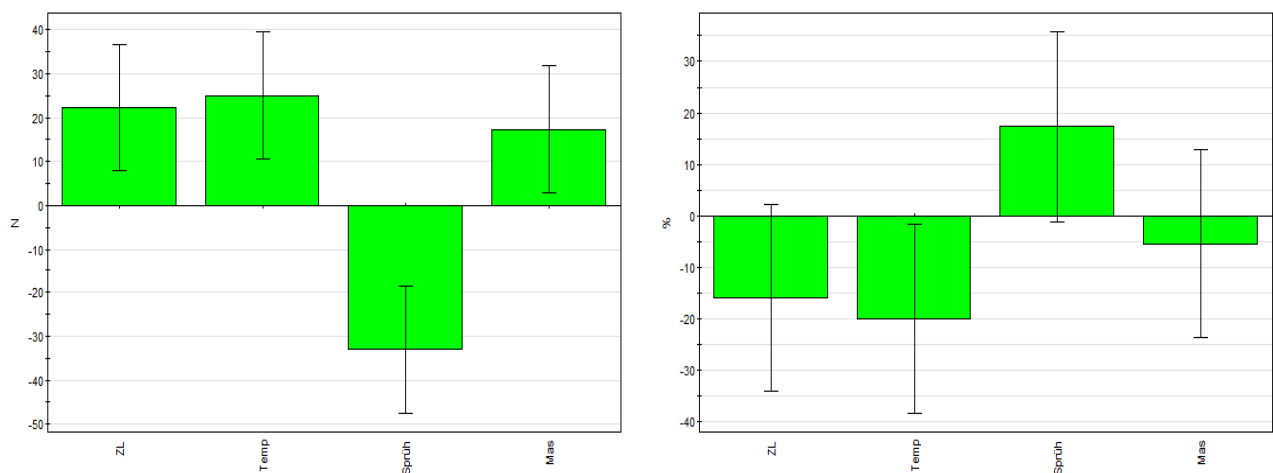


Abbildung 5-47a-b: Koeffizientenplots für die Bruchfestigkeit (5-47a) und die Friabilität (5-47b) der erhaltenen Tabletten.

Den größten Einfluss auf die Bruchfestigkeit der Tabletten zeigt die Sprühdichte (Sprüh). Mit steigender Sprühdichte nimmt die Bruchfestigkeit ab, wohingegen mit steigender effektiver Zuluftmenge (ZL) und Zulufttemperatur (Temp) die Bruchfestigkeit zunimmt, siehe Abbildung 5-47a. Die Friabilität der erhaltenen Tabletten verhält sich analog; die Prozessparameter, welche die Bruchfestigkeit der Tabletten erhöhen, reduzieren logischerweise gleichzeitig deren Friabilität, siehe Abbildung 5-47b.

Abhängigkeit der Bruchfestigkeit und der Friabilität von der MassRatio und der Sprührate.

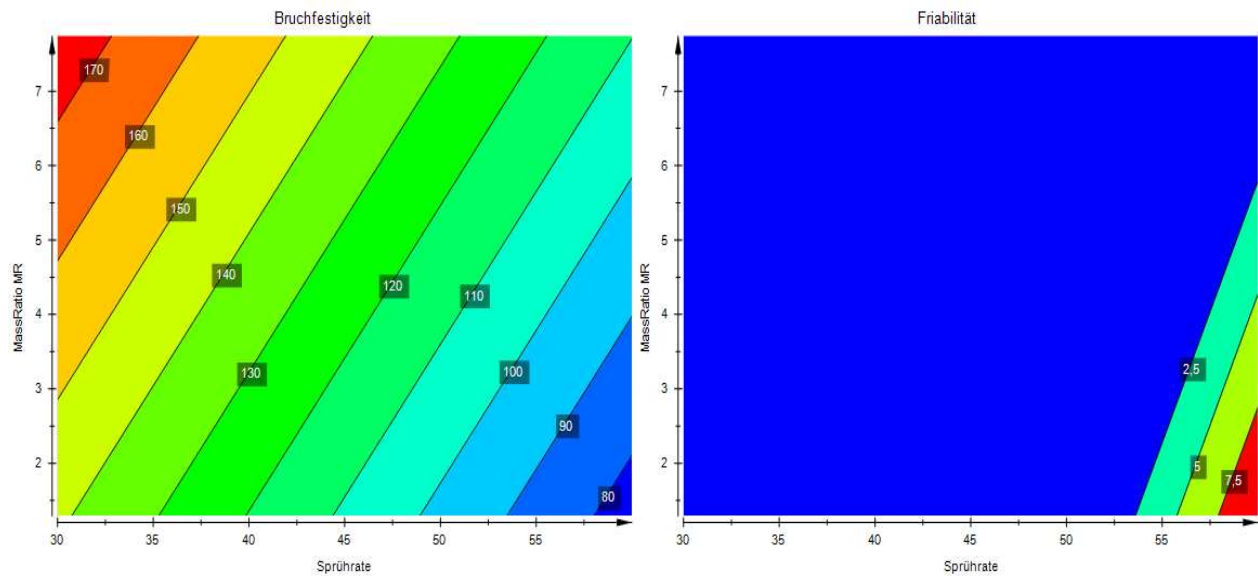


Abbildung 5-48a-b: Höhenlinienplots für die Bruchfestigkeit (5-48a) und die Friabilität (5-48b) der erhaltenen Tabletten in Abhängigkeit von den Faktoren Sprührate und MassRatio. Die Faktoren Zulufttemperatur und effektive Zuluftmenge werden jeweils auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Die Bruchfestigkeit der hergestellten Tabletten nimmt mit abnehmender Sprührate und steigender MassRatio zu, siehe Abbildung 5-48a. Parallel zur steigenden Bruchfestigkeit nimmt die Friabilität der Tabletten ab. Wie in Kapitel 5.5. erläutert, besitzen beide Parameter Einfluss auf die Granulierung. Mit abnehmender Sprührate sinkt die Feuchtigkeit im Wirbelbett. Mit steigender MassRatio nimmt die Zerstäubung der Granulierflüssigkeit zu, es werden kleinere Sprühtröpfchen erzeugt, die sich gleichmäßiger im Pulverbett verteilen. Insgesamt nimmt die Partikelgröße der Granulate mit steigender MassRatio zu und mit sinkender Sprührate ab. Im Hinblick auf die Tablettenqualität lässt sich somit schlussfolgern,

dass z.B. eine gewünschte Bruchfestigkeit > 100 N dann erzielt wird, wenn eine MassRatio > 2 und eine Sprütrate < 50 g/min eingestellt wird.

Abhängigkeit der Bruchfestigkeit und Friabilität von der effektiven Zuluftmenge und der Zulufttemperatur.

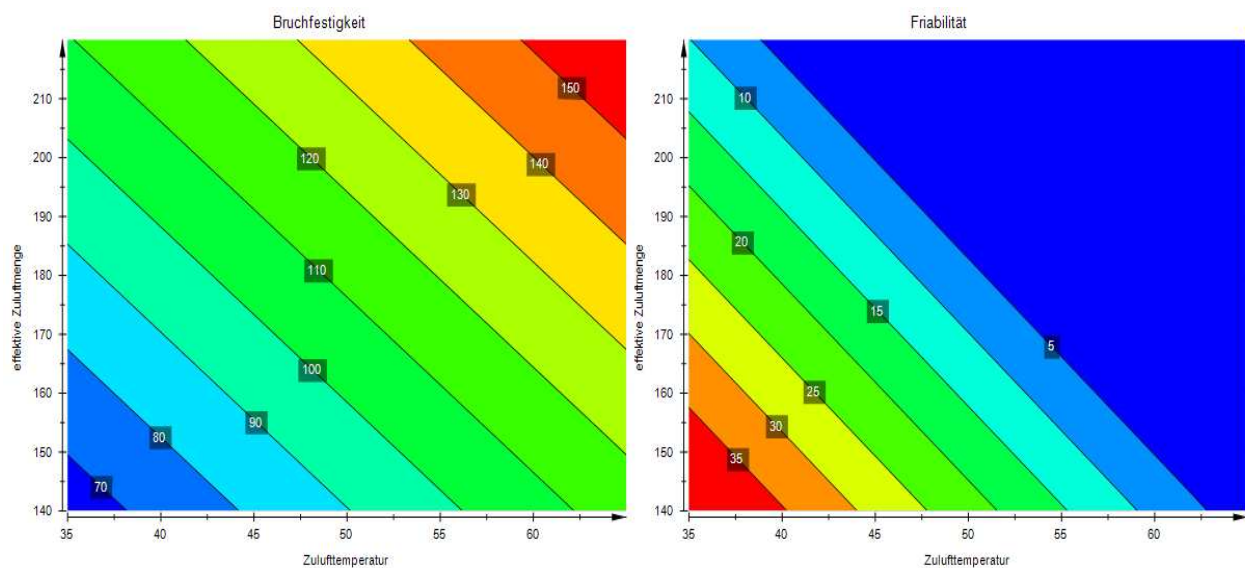


Abbildung 5-49a-b: Höhenlinienplots für die Bruchfestigkeit (5-49a) und die Friabilität (5-49b) der erhaltenen Tabletten in Abhängigkeit von den Faktoren Zulufttemperatur und effektive Zuluftmenge. Die Faktoren Sprütrate und MassRatio werden jeweils auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Die Bruchfestigkeit der hergestellten Tabletten nimmt mit steigender Zuluftmenge und zunehmender Zulufttemperatur zu, siehe Abbildung 5-49a. Parallel zur steigenden Bruchfestigkeit nimmt die Friabilität der Tabletten ab, siehe Abbildung 5-49b.

Mit zunehmender Zulufttemperatur und zunehmender effektiver Zuluftmenge sinkt die Feuchtigkeit im Wirbelbett. Mit sinkender Feuchtigkeit im Pulverbett bilden sich an der

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Oberfläche der Pulverpartikel wenige Flüssigkeitsbrücken aus, die anschließend nicht zu Feststoffbrücken aushärten; es resultiert eine kleinere Partikelgröße der Granulate. Im Hinblick auf die Tablettenqualität lässt sich somit schlussfolgern, dass z.B. eine gewünschte Bruchfestigkeit > 100 N dann erzielt wird, wenn eine Zulufttemperatur von mindestens 50 °C und eine effektive Zuluftmenge von gleichzeitig > 170 Nm³/h eingestellt wird.

5.6.2. Optimierung der Granulationsbedingungen anhand gewünschter Tabletten-Eigenschaften

Mit Hilfe der Höhenlinienanalyse kann eine bestimmte Produkteigenschaft als abhängige Variable zweier Einflussfaktoren beschrieben werden. In den vorliegenden Untersuchungen wird der Effekt mehrerer Einflussfaktoren auf die Tabletteneigenschaften Bruchfestigkeit und Friabilität als abhängige Variablen dargestellt. Bei gleichzeitiger Betrachtung mehrerer Einflussgrößen werden die einzelnen Höhenliniendiagramme übereinander gelegt. Durch die Überlagerung von Höhenlinienplots ergibt sich eine Schnittmenge, die für die betrachtete Produkteigenschaft (Zielgröße) einen optimalen Bereich darstellt. Die Schnittmenge gibt ferner den optimalen Bereich für die Einstellungen der Prozessparameter (Einflussgrößen) wider, welche bei der Herstellung zur gewünschten Granulat- und Tablettenqualität führen.

Anhand der Lage und der Größe der Schnittmenge können die Grenzen der Prozessparameter zur Herstellung der Enalapril- Granulate bestimmt werden. In Abbildung 5-50 ist das Ergebnis der Optimierung der Granulierung und Tablettierung von Enalapril anhand der Höhenlinien- Schnittmengen für die gewünschten Tabletteneigenschaften dargestellt. Die Höhenlinien- Schnittmengen sind als blaue Bereiche in Abbildung 5-50 dargestellt.

Abbildung 5-50 zeigt neun Höhenlinienplots, wobei jeder einzelne Höhenlinienplot die Abhängigkeit der Zielgrößen Tablettenbruchfestigkeit und Friabilität von der effektiven Zuluftmenge (x- Achse) und der Zulufttemperatur (y- Achse) beschreibt. Um auch den Einfluss der Sprütrate (x_2 - Achse) auf die Zielgrößen zu ermitteln, werden die Höhenlinienplots 1 bis 3 in Abbildung 5-50 jeweils bei einer Sprütrate von 30 g/min, für die Höhenlinienplots 4 bis 6 bei einer Sprütrate von 45 g/min und für die Höhenlinienplots 7 bis 9 bei einer Sprütrate von 60 g/min dargestellt. Ferner wird innerhalb der Abbildung 5-50 auch der Einfluss der MassRatio (y_2 - Achse) auf den optimalen Bereich präsentiert. Hierbei zeigen die Höhenlinienplots 1, 4 und 7 den Einfluss der MassRatio bei 7.74, die

Höhenlinienplots 2, 5 und 8 den Effekt der MassRatio bei 4.54 und die Höhenlinienplots 3, 6 und 9 die Wirkung der MassRatio bei 1,29.

Die Bedingungen der optimalen Tabletteneigenschaften zur Bestimmung der bestmöglichen Prozessparametereinstellungen während der Granulierung werden wie folgt gewählt:

- Die Bruchfestigkeit der Tabletten soll mindestens 80 N und maximal 130 N betragen.
- Die Tabletten sollen eine Friabilität von maximal 1 % besitzen (gem. PhEur).

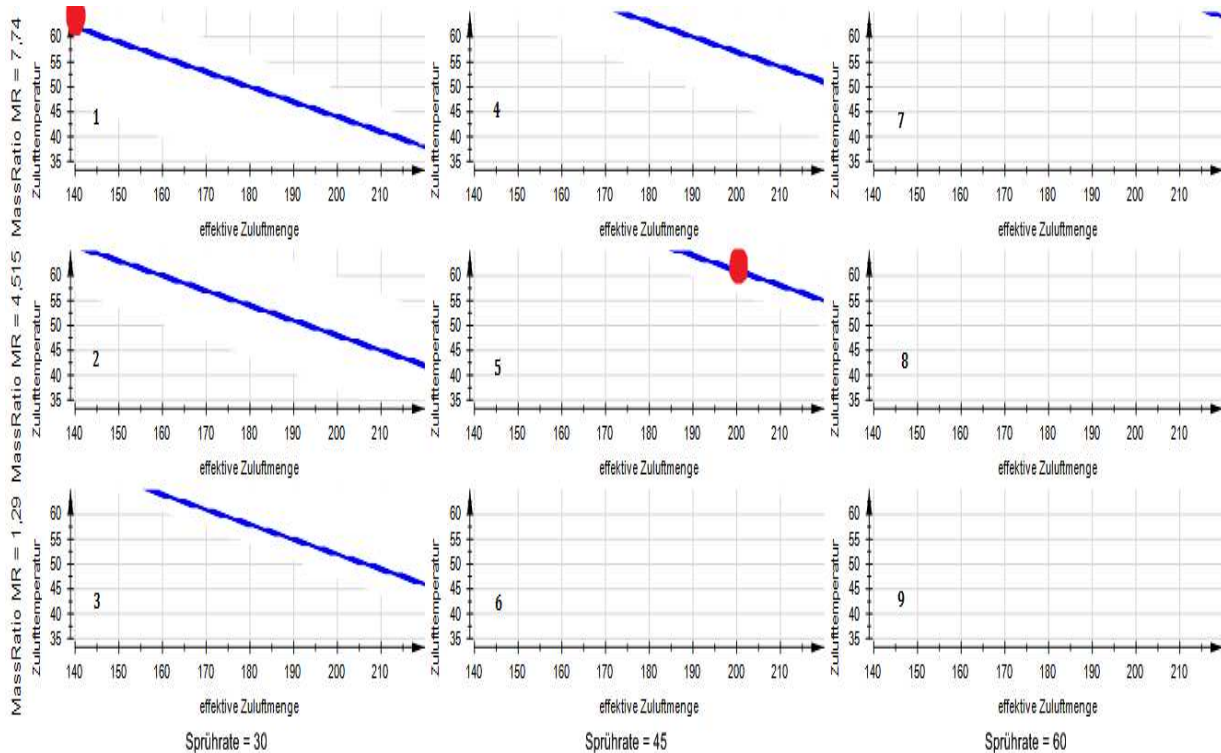


Abbildung 5-50: Schnittmengenplot der Prozessbedingungen für die Enalapril-Granulierung anhand der gewünschten Tabletteneigenschaften. Die blauen Bereiche stellen Bereiche für optimale Prozessparametereinstellungen dar, bei denen eine hochwertige Produktqualität erzeugt wird. Exemplarisch werden zwei Granulierungen mit Einstellungen der Prozessparameter der rot markierten Stellen durchgeführt.

Die größte Überlagerung der Schnittmengen, als blauer Bereich dargestellt, befindet sich bei einer hohen MassRatio von 7.74 und einer niedrigen Sprühdrate von 30 g/min. Eine deutliche Verringerung der Schnittmengenüberlagerung und somit des optimalen Bereichs ist mit steigender Sprühdrate zu erkennen. Mit steigender Sprühdrate wird der optimale Bereich zu einer hohen effektiven Zuluftmenge und hoher Zulufttemperatur verschoben. Dieses Verhalten ist für jede Einstellung der MassRatio zu beobachten. Bei einer Sprühdrate von 60 g/min und einer MassRatio von 1.29 bzw. 4.54 verschwindet der optimale Bereich vollständig, d.h. es können bei diesen Einstellungen der Prozessparameter keine Granulate hergestellt werden, welche anschließend qualitativ hochwertige Tabletten ergeben und die gewünschten Anforderungen (Bruchfestigkeit zwischen 80 N und 130 N; Friabilität < 1 %) erfüllen. Bei Erhöhung der MassRatio erkennt man bei einer Sprühdrate von 30 g/min eine leichte Vergrößerung des optimalen Bereichs.

Es lässt sich schlussfolgern, dass bei geringer Sprühdrate die größten Variationsmöglichkeiten für die Prozessparameterkombinationen zur Herstellung der Enalapril- Granulate vorliegen. Bei niedriger Sprühdrate befindet sich die größte Schnittmenge der Höhenlinienplots. Werden die Prozessparametereinstellungen innerhalb dieser Schnittmenge bzw. innerhalb des optimalen Bereichs gehalten, werden mit größter Sicherheit qualitativ hochwertige Tabletten erhalten.

In der Praxis bedeutet dies: Um qualitativ hochwertige Enalapril Tabletten herzustellen, sollte die Enalapril- Granulation mit niedriger Sprühdrate, hoher MassRatio, einer Zulufttemperatur von mindestens > 50 °C und einer effektiven Zuluftmenge < 180 Nm³/h durchgeführt werden. Wird hingegen eine Sprühdrate von 45 g/min und eine mittlere MassRatio von 4.54 eingestellt, so muss die effektive Zuluftmenge mindestens 200 Nm³/h und die Zulufttemperatur mindestens 60 °C betragen, um eine hohe Produktqualität zu erhalten.

Mit Hilfe der graphischen Optimierung der Granulationsbedingungen anhand der gewünschten Tabletteneigenschaften kann ferner eine Art Berechenbarkeitstheorie der

Effekte der Prozessparameter bei der Granulierung von Enalapril aufgestellt werden. Außerdem kann die gewünschte Produktqualität vorhergesagt werden, wenn die Granulierungen innerhalb des optimalen Bereichs des Schnittmengenplots durchgeführt werden.

5.6.3. Überprüfung der optimalen Granulationsbedingungen anhand von Inline-Parametern

Voraussetzung für eine erfolgreiche Prozessentwicklung im Sinne des PAT- Ansatzes ist die Messung von Produkteigenschaften bei der Herstellung, um einen Zusammenhang zwischen den gemessenen Produkteigenschaften und der Produktqualität aufstellen zu können. In den folgenden Versuchen werden die Prozessprofile während der Granulierung erfasst und damit der Zusammenhang zwischen Granulat- und Tablettenqualität beschrieben. Um die Eigenschaften der Granulate während der Granulierung zu beschreiben, werden die Prozessprofile mit Hilfe der Inline- NIRS aufgenommen. Die Prozessprofile stellen einen zeitlichen Verlauf der Feuchte des Granulats während des Prozesses dar und werden hier als Feuchteprofile präsentiert. Das Feuchteprofil ist somit ein direkter Qualitätsparameter des erhaltenen Granulats und korreliert deshalb mit nachfolgenden Prozessschritten, wie der Tablettierung.

Um zu prüfen, ob Granulierungen, die innerhalb des optimalen Bereichs durchgeführt werden im nachfolgenden Verfahrensschritt auch wirklich zu hochwertiger und vorhersagbarer Tablettenqualität führen, werden zwei Granulierungen mit Prozessparameterkombinationen an zwei definierten Stellen im optimalen Bereich des Schnittmengenplots (siehe Abb. 5-50) durchgeführt. Die Granulatchargen werden unter Verwendung der entsprechenden Prozessparametereinstellungen hergestellt. Die gemessenen Inline- Feuchteprofile der beiden Granulierungen werden anschließend gegenübergestellt. Die entsprechenden Parameterkombinationen für die Herstellung der

beiden Granulatchargen liegen im definierten optimalen Bereich des Schnittmengenplots, sie sind in Abbildung 5-50 jeweils mit einem roten Punkt gekennzeichnet.

Zur besseren Veranschaulichung sind die Prozessparametereinstellungen zur Herstellung der beiden Granulatchargen zusätzlich in Tabelle 5-15 aufgeführt.

Tabelle 5-15: Parameter zur Herstellung der Granulatchargen E_71 und E_76.

	Prozessparameter	Behälter und Produkt			
		aufheizen	Sprühen	Trocknen	Entleeren
E_71	Zuluftmenge [Nm ³ /h]	200	140	200	100
	Zulufttemperatur [°C]	65	60	65	40
	Sprührate [g/min]	0	30	0	0
	MassRatio	4,54	7,74	4,54	0
E_76	Zuluftmenge [Nm ³ /h]	200	200	200	100
	Zulufttemperatur [°C]	65	60	65	40
	Sprührate [g/min]	0	45	0	0
	MassRatio	4,54	4,54	4,54	0

Die Prozessparameterkombination zur Herstellung der Granulatcharge E_71 befindet sich im Schnittmengenplot (siehe Abb. 5-50) im blauen, optimalen Bereich des Höhenliniendiagramms 1. Die definierten Prozessbedingungen zur Herstellung der Granulatcharge E_76 können im Schnittmengenplot im blauen Bereich (Abb. 5-50) des Höhenliniendiagramms 5 gefunden werden. Die beiden Stellen sind in Abbildung 5-50 jeweils mit einem roten Punkt markiert.

In Abbildung 5-51 sind die mit Hilfe der Inline- NIRS aufgenommenen Feuchteprofile der beiden Granulatchargen E_71 und E_76 dargestellt.

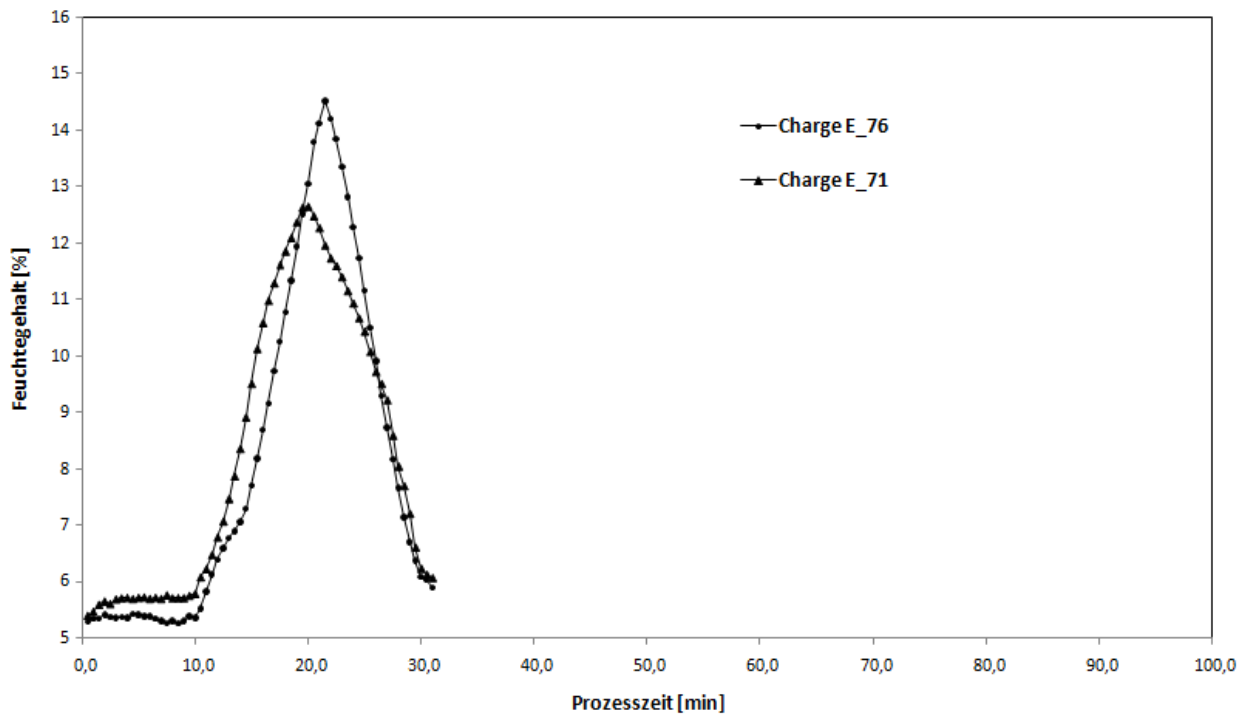


Abbildung 5-51: Feuchteprofile der Granulatchargen E_71 und E_76.

In Abbildung 5-51 sind die Feuchteprofile als Funktion des Feuchtegehalts [%] und der Prozesszeit [min] dargestellt. Die Feuchteprofile der beiden Granulatchargen sind ähnlich, sie unterscheiden sich nur im maximalen Feuchtegehalt. Die Granulatchargen besitzen den gleichen Restfeuchtegehalt von ca. 6%. Die Maximalfeuchte von E_71 liegt bei ca. 12,5%, die Maximalfeuchte von E_76 beträgt etwa 15%.

Unmittelbar nach der Herstellung werden die beiden Granulatchargen verpresst, um ihre Tablettiereigenschaften zu untersuchen. Die eingestellte Hauptpresskraft (HPK) für die Komprimierung beträgt für beide Chargen 15 kN.

Die erhaltenen Tabletten werden anschließend einem Bruchfestigkeitstest unterzogen. Es wird der Mittelwert der Bruchfestigkeit aus 10 Einzelmessungen angegeben.

Die ermittelte Bruchfestigkeit der Tabletten aus Granulatcharge E_71 beträgt 81 N, während die Bruchfestigkeit der Tabletten aus Granulatcharge E_76 88 N beträgt. Die beiden Granulatchargen besitzen eine gute Tablettiereigenschaft, da auch die Friabilität der Tabletten innerhalb der gewünschten Spezifikation von < 1% liegt.

Die durchgeführten Versuche bestätigen, dass eine vorhersagbare Tablettenqualität hergestellt werden kann, indem die Prozessparameter zur Herstellung der Granulate im optimalen Bereich gehalten werden. Der optimale Bereich für der Granulierung ergibt sich aus der multidimensionalen Kombination von Prozessparametern, was genau der Definition für den „Design Space“ gemäß ICH Q8- Guideline entspricht (International Conference on Harmonisation (ICH) 2009). Der optimale Bereich der Granulierung stellt somit einen „Design Space“ bei der Herstellung von Enalapril- Tabletten von gewünschter hochwertiger Qualität dar.

5.7. EINFLUSS DES FEUCHTEPROFILS BEI DER GRANULIERUNG VON ENALAPRIL

Werden bei der Granulierung von Enalapril die kritischen Prozessparameter so geregelt, dass das „optimale Prozess- Profil“ im Design Space gehalten wird, werden am Ende immer qualitativ hochwertige Tabletten erzeugt. In den folgenden Versuchen soll nun der Einfluss des Feuchte- bzw. Prozessprofils detaillierter untersucht werden. Weiter soll der Einfluss der üblicherweise als kritisch betrachteten Zielgröße Restfeuchte des Granulates vom Einfluss des gesamten Feuchteprofils während der Granulierung differenziert werden und der alleinige Einfluss der Granulat- Restfeuchte auf die Tablettiereigenschaften von Enalapril relativiert werden. Die mittlere Partikelgröße der hergestellten Granulate wird in den folgenden Versuchen nahezu konstant gehalten.

In den folgenden Untersuchungen wird außerdem gezeigt, dass die NIR- Spektroskopie ein geeignetes PAT- Instrument ist, um den Granulierprozess durch die Aufzeichnung von Inline- Messdaten zu beschreiben, zu verstehen und zu regeln.

5.7.1. Herstellung von Granulaten mit unterschiedlichen Feuchteprofilen

Zunächst wird der Einfluss der Granulat-Restfeuchte auf die Tablettierbarkeit und ferner auf die Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten untersucht. Dazu sind zunächst zwei verschiedene Granulatchargen (E_76 und E_77) mit unterschiedlicher Restfeuchtigkeit hergestellt worden. Die Prozessparameter zur Herstellung der beiden Granulatchargen sind in Tabelle 5-16 aufgeführt.

Tabelle 5-16: Parameter zur Herstellung der Granulatchargen E_76 und E_77.

Prozessparameter	Behälter und Produkt			
	Aufheizen	Sprühen	Trocknen	Entleeren
Zuluftmenge [Nm ³ /h]	200	200	200	100
Zulufttemperatur [°C]	65	60	65	40
Sprührate [g/min]	0	45	0	0
MassRatio	4,54	4,54	4,54	0

Der Unterschied zwischen Granulatcharge E_76 und Granulatcharge E_77 ist der Restfeuchtegehalt. Granulatcharge E_76 wurde mit einer Restfeuchte von etwa 6% und Granulatcharge E_77 mit einer Restfeuchte von ca. 8% hergestellt. Die Maximalfeuchte während der Granulierungen beider Chargen beträgt ca. 14,5%. In Abbildung 5-52 sind die Feuchtigkeitsprofile der beiden Granulatchargen E_76 und E_77 dargestellt.

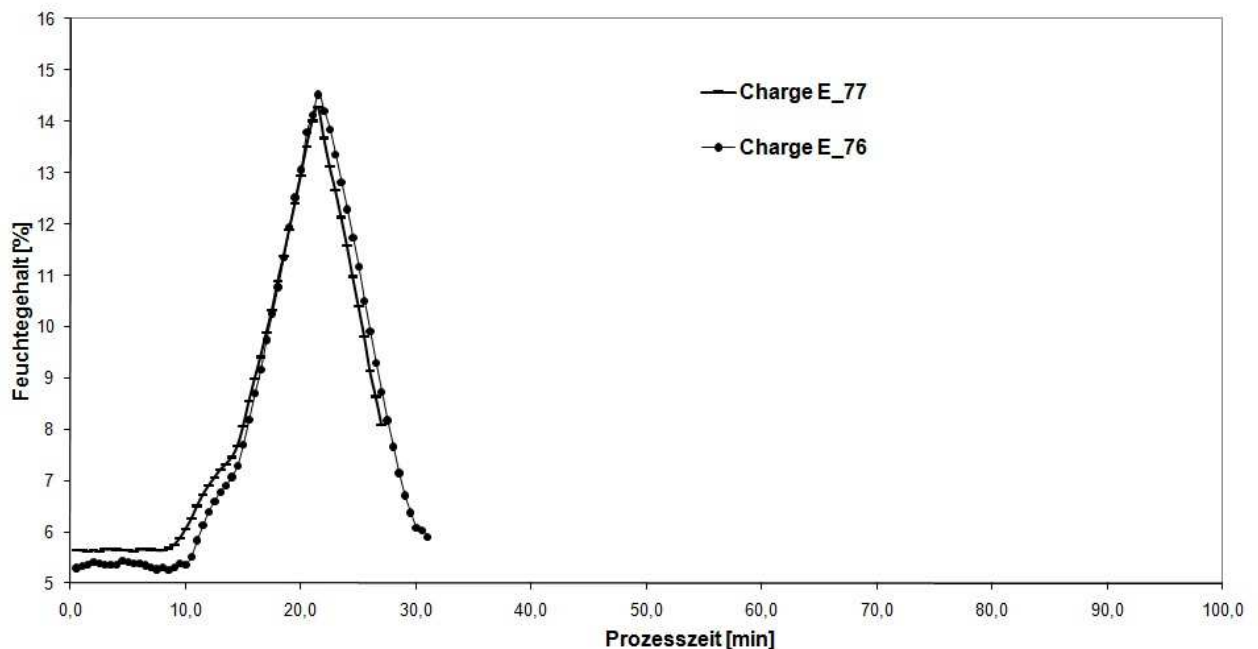


Abbildung 5-52: Feuchtigkeitsprofile der Granulatchargen E_76 und E_77

Wie in Abbildung 5-52 zu erkennen, ist das Feuchtigkeitsprofil der beiden Chargen gleich, sie unterscheiden sich lediglich in Ihrem Restfeuchtegehalt. Beide Granulatchargen wurden unmittelbar nach der Granulierung tablettiert. Die eingestellte Hauptpresskraft (HPK) zur Komprimierung beträgt $HPK=15\text{kN}$. Die erhaltenen Tabletten werden anschließend einem Bruchfestigkeitstest unterzogen.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten aus Granulatcharge E_76 beträgt 80 N, während die Bruchfestigkeit der Tabletten aus Granulatcharge E_77 nicht bestimmt werden konnte. Bei der Tablettierung der Granulatcharge E_77 konnten keine qualitativ hochwertigen Tabletten hergestellt werden, sondern Tablettenbruchstücke. Abbildung 5-53 zeigt die erhaltenen Tabletten- Bruchstücke aus Granulatcharge E_77.



Abbildung 5-53: Tablettenbruchstücke aus Granulatcharge E_77.

Die Ursache für die nicht erfolgreiche Tablettierung für E_77 kann anhand der Mechanismen während der Granulat- Bildung erklärt werden. Die eigentliche Granulierung beginnt mit der vierten Phase des Granulierprozesses (vgl. Kap. 2.2.1.), nämlich der Sprühphase, bei der eine wässrige Granulierlösung auf das trockene Pulverbett aufgebracht wird und die Granulat-

Bildung beginnt. Während dieser Prozessphase wird die wässrige Granulierlösung zunächst auf der Oberfläche einzelner Pulverpartikeln adsorbiert. Der Adsorptionsprozess wird begleitet von einer partiellen Evaporation des Wassers, bedingt durch Trocknungsvorgänge in der Wirbelschichtanlage (vgl. Kap. 2.2.2.). Das eigentliche Granulatwachstum wird somit kontrolliert durch ein Gleichgewicht zwischen der Befeuchtung des Pulverbettes und der Evaporation des Wassers aus dem Pulverbett (Tomuta et al 2009). Die Bildung der typischen Brombeerstruktur der Granulate wird unterstützt durch die initiale Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken zwischen den einzelnen Pulverpartikeln in der Nucleationsphase. Wenn nach und nach ein Teil der eingebrachten Flüssigkeit in der Transitionsphase durch Trocknung verdunstet, werden die gebildeten Flüssigkeitsbrücken in Feststoffbrücken überführt. Zeitgleich beginnt auch eine Reorganisation der Agglomerate, d.h. eine Reorganisation der inneren Struktur der Granulate. Der Sprüh- und Adsorptionsvorgang sind Gas -Diffusionsvorgänge und laufen deshalb mit relativ hoher Geschwindigkeit ab. Die Zusammenlagerung und Agglomeration von Pulverpartikeln hingegen verläuft in einer weitaus längeren Zeitspanne. Der Granulierprozess wird allerdings durch den langsamsten Schritt, nämlich durch die Agglomeration und Zusammenlagerung von einzelnen Partikeln kontrolliert (Schinzinger 2004).

Für Granulatchargen mit einem schmalen Feuchteprofil, wie die Chargen E_76 und E_77, liegt somit ein schneller Prozessablauf zugrunde. Hierbei ist die Zeitspanne für die Diffusion von wässriger Flüssigkeit in die innere Struktur der Granulate zu kurz. Große Mengen an Wasser verdunsten durch die beschriebenen Enthalpie- Vorgänge und stehen deshalb für die Flüssigkeitsbrückenbildung nicht zur Verfügung. Der beschriebene Absorptionsmechanismus von Wasser an der Oberfläche der Granulate trägt maßgeblich zum Wachstum der Agglomerate bei.

Im Folgenden wurden zwei weitere Granulatchargen hergestellt. Bei Granulatcharge E_72 wurde die Restfeuchte auf ca. 6% und bei Granulatcharge E_78 auf ca. 8% eingestellt. Allerdings wurde diesmal bei den Chargen das Feuchteprofil der Granulierung variiert. Die

Prozessparametereinstellungen der Granulierung liegen bei diesen Chargen außerhalb des optimalen Bereichs des Schnittmengenplots aus Abbildung 5-50. Die Versuche sollen zeigen, dass das Feuchteprofil der Granulierung einen großen Einfluss auf Bruchfestigkeit der hergestellten Tabletten hat. Die Prozessparameter zur Herstellung der Granulatchargen E_72 und E_78 sind in Tabelle 5-17 aufgeführt.

Tabelle 5-17: Parameter zur Herstellung der Granulatchargen E_72 und E_78.

Prozessparameter	Behälter und Produkt Aufheizen	Sprühen	Trocknen	Entleeren
Zuluftmenge [Nm ³ /h]	200	200	200	100
Zulufttemperatur [°C] Beginn	65	60	65	40
Zulufttemperatur [°C] am Ende	65	30	65	40
Sprührate [g/min] Beginn	0	45	0	0
Sprührate [g/min] am Ende	0	30	0	0
MassRatio	4,54	4,54	4,54	0

Abbildung 5-54 zeigt den Vergleich der Feuchteprofile der beiden Granulatchargen E_72 und Charge E_76, beide mit einer Restfeuchte von ca. 6%.

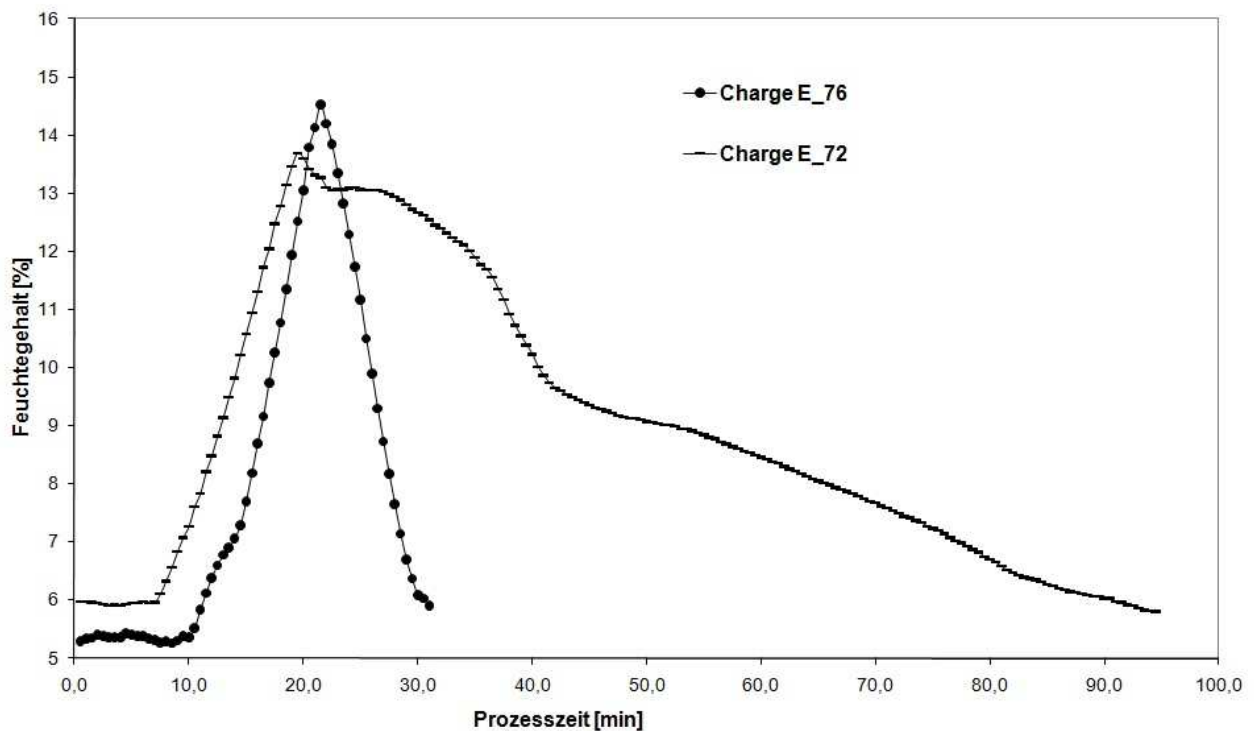


Abbildung 5-54: Feuchtigkeitsprofile der Granulatchargen E_72 und E_76.

Die Granulatcharge E_76 mit einem schmalen Feuchtigkeitsprofil (siehe Abb. 5-54) und einem Restfeuchtegehalt von ca. 6% besitzt im Vergleich zur Granulatcharge E_72 wenig adsorptiv gebundenes Wasser auf der Oberfläche ihrer Pulverpartikel. Die Pulverpartikel aus Granulatcharge E_72 mit einem breiten Feuchteprofil hingegen, besitzen wenig Wasser auf ihrer Oberfläche, denn hier ist die Zeitspanne während der Granulierung ausreichend lang, sodass Flüssigkeit in die innere Struktur der Granulate diffundieren kann. Granulate aus Charge E_72 mit einem höheren Flüssigkeitsgehalt in der inneren Granulatstruktur führen somit zu halbharten Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 40 N im Vergleich zu den Tabletten aus Charge E_76 mit einer Bruchfestigkeit von 88 N.

Das innerhalb der Granulat- Struktur eingelagerte Wasser kann sich während des Komprimiervorgangs nicht weiter verdichten und auch nicht wegdiffundieren. Hingegen kann Wasser, welches auf der Oberfläche der Granulate adsorbiert ist noch während der Komprimierung in das Innere der Granulate diffundieren, da das Sättigungsgefälle von Granulat- Außenseite zu Granulat- Innenstruktur noch nicht erschöpft ist.

Abbildung 5-55 zeigt den Vergleich der Feuchteprofile der beiden Granulatchargen E_77 und Charge E_78, beide mit einer Restfeuchte von ca. 8%.

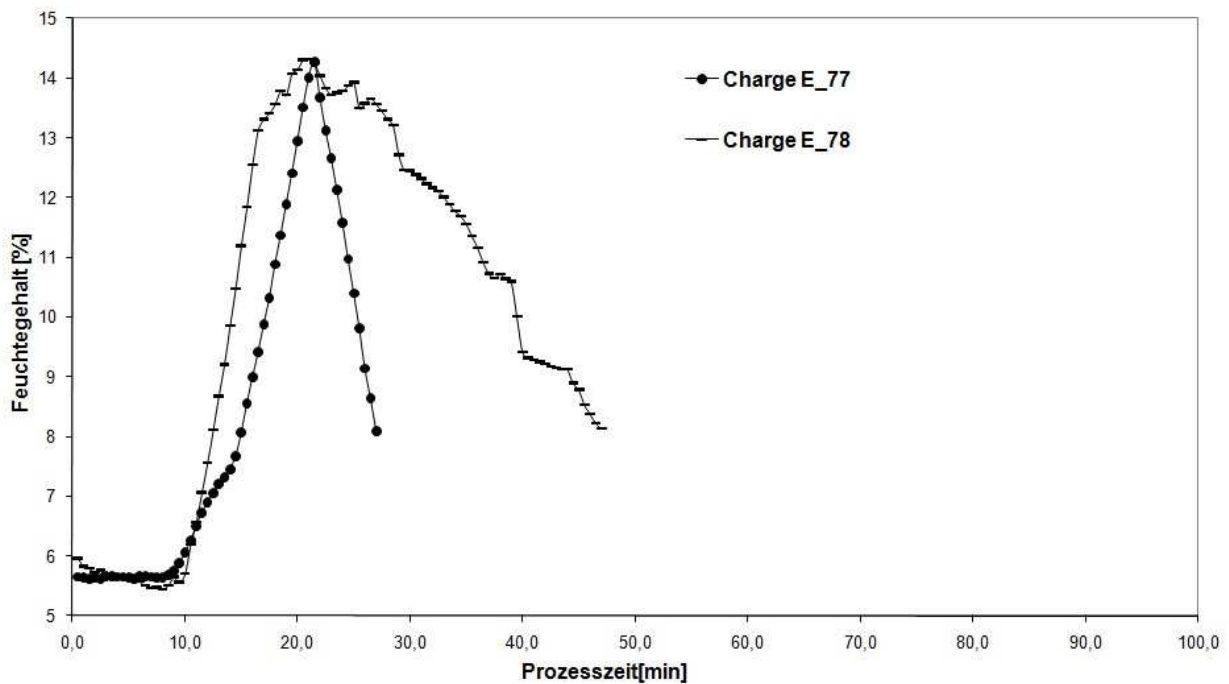


Abbildung 5-55: Feuchtigkeitsprofile der Granulatchargen E_77 und E_78

In Abbildungen 5-55 ist zu erkennen, dass sich die Granulatchargen lediglich im Feuchtigkeitsprofil unterscheiden. Granulatcharge E_78 wurde in einer längeren Prozesszeit

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

hergestellt als Charge E_77. Die Granulatchargen besitzen eine annähernd gleiche Maximalfeuchte von ca. 15%.

Beide Granulatchargen wurden unmittelbar nach der Granulierung tablettiert. Die eingestellte Hauptpresskraft (HPK) zur Komprimierung beträgt HPK=15kN. Die erhaltenen Tabletten werden anschließend einem Bruchfestigkeitstest unterzogen. Die Bruchfestigkeit der Tabletten aus Granulatcharge E_77 ist ungenügend, während die Bruchfestigkeit aus Charge E_78 40 N beträgt.

Die Versuche bestätigen somit das vermutete Modell. Die Phase der Zusammenlagerung von Partikeln läuft im Vergleich zur Gasphasendiffusion relativ langsam ab. Diffusionsvorgänge sind rasche Adsorptionsprozesse.

5.7.2. Einfluss des Maximalfeuchte während der Granulierung

Hintergrund der folgenden Experimente war es, den Einfluss der Maximalfeuchte während der Granulierung auf die Bruchfestigkeit der hergestellten Tabletten zu untersuchen. Zu diesem Zweck werden zwei weitere Granulatchargen hergestellt, wobei die Maximalfeuchte während der Granulierung variiert wird.

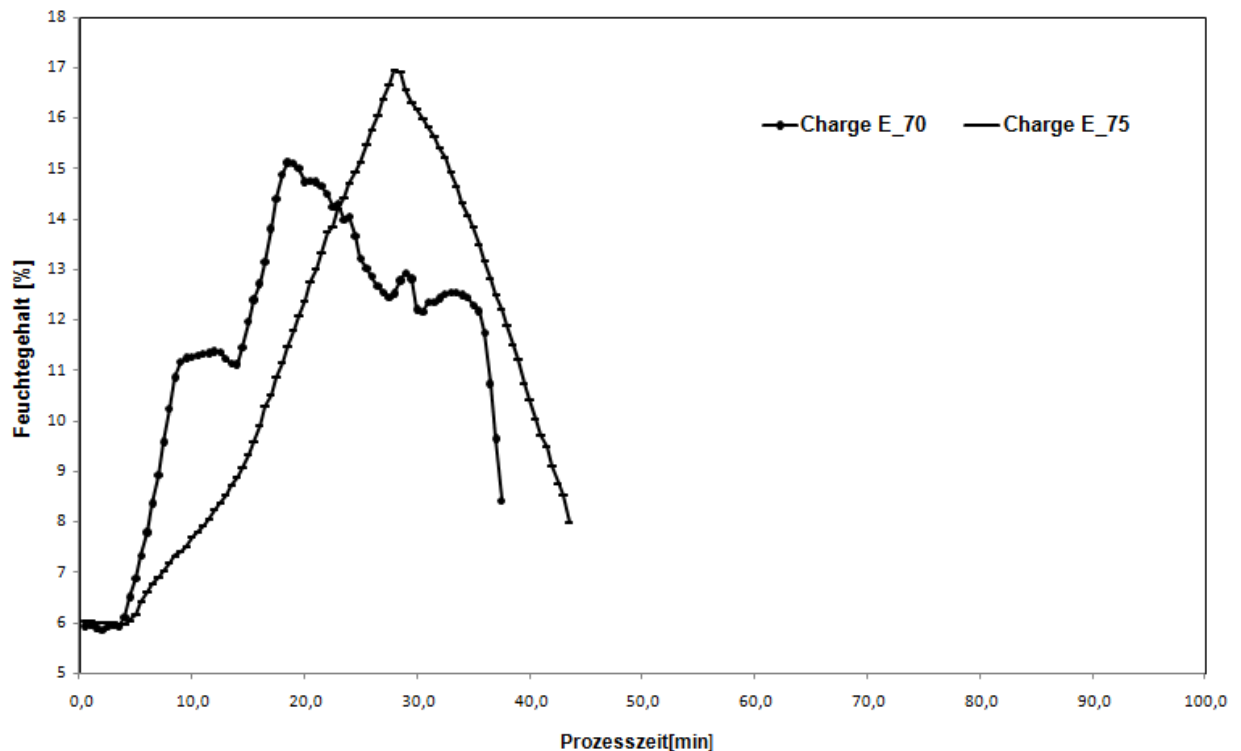


Abbildung 5-56: Feuchtigkeitsprofile der Granulatchargen E70 und E_75.

In Abbildung 5-56 werden die beiden Feuchteprofile der Granulatchargen E_70 und E_75 gezeigt. Beide Granulatchargen besitzen eine Restfeuchte von ca. 8%, sie unterscheiden sich lediglich in der Maximalfeuchte während der Granulierung. Bei Granulatcharge E_70 wird eine Maximalfeuchte von ca. 15% erzielt, während bei Granulatcharge E_75 die Maximalfeuchte von 17% erreicht wird.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Beide Granulatchargen wurden unmittelbar nach der Granulierung tablettiert. Die eingestellte Hauptpresskraft (HPK) zur Komprimierung beträgt $HPK=15kN$. Die erhaltenen Tabletten werden anschließend einem Bruchfestigkeitstest unterzogen.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten aus Granulatcharge E_70 beträgt 20 N, während die Bruchfestigkeit der Tabletten aus Granulatcharge E_75 nicht bestimmt werden konnte. Bei der Tablettierung der Granulatcharge E_75 wurden keine qualitativ hochwertigen Tabletten erhalten, sondern Tablettenbruchstücke. Die Bruchfestigkeit von 20 N aus Granulatcharge E_70 entspricht zwar nicht der vorgegebenen Spezifikation von mindestens 40N, ist jedoch nicht so schlecht wie die Bruchfestigkeit aus Granulatcharge E_75. Die Ergebnisse bestätigen zusätzlich den vorher beschriebenen Mechanismus des Granulatwachstums und sind zudem ein praktischer Beweis, dass eine In-line Überwachung des Feuchteprofils während der gesamten Granulierung von Enalapril vorteilhaft ist. Die vorliegenden Versuche demonstrieren außerdem, dass der Einfluss der üblicherweise als kritisch betrachteten Zielgröße Restfeuchte des Granulates zu vernachlässigen ist, wenn eine Kontrolle des gesamten Granulierprozesses mit PAT umgesetzt wird.

5.7.3. Kontrollversuche ohne Wirkstoff

Die folgenden Experimente werden als Kontrollversuche für die vorhergehenden Untersuchungen durchgeführt, um einen möglichen Einfluss des Wirkstoffs Enalapril bei der vorher beschriebenen Hypothese des Granulatwachstums und der Abhängigkeit der Bruchfestigkeit der hergestellten Tabletten vom Feuchteprofil während der Granulierung zu prüfen.

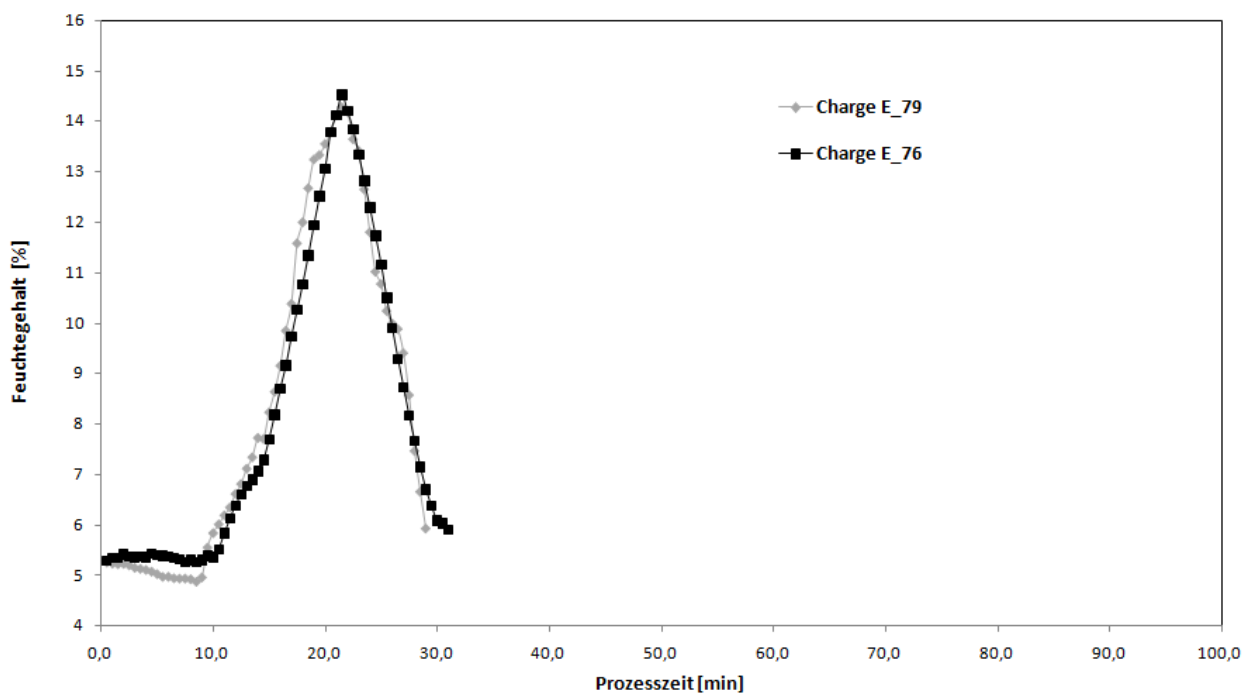


Abbildung 5-57: Feuchtigkeitsprofile der Granulatchargen E_76 und E_79.

Die Granulatcharge E_79 wird hergestellt, wobei die Charge E_76 als Referenzcharge dient. Beide Chargen besitzen das gleiche Feuchteprofil, siehe Abbildung 5-57. Die beiden Chargen E_79 und E_76 unterscheiden sich lediglich darin, dass die verwendete Formulierung für Charge E_79 keinen Aktivstoff enthält. Beide Chargen besitzen eine Restfeuchte von ca. 6,0 %.

Die beiden Granulatchargen wurden unmittelbar nach der Granulierung tablettiert. Die eingestellte Hauptpresskraft (HPK) zur Komprimierung beträgt $HPK=15kN$. Die erhaltenen Tabletten werden anschließend einem Bruchfestigkeitstest unterzogen. Die Bruchfestigkeit der Tabletten aus Granulatcharge E_76 beträgt 88 N, während die Bruchfestigkeit der Tabletten aus Granulatcharge E_79 110 N beträgt.

Im Weiteren wird die Granulatcharge E_81 hergestellt, wobei die Granulatcharge E_78 als Referenzcharge dient.

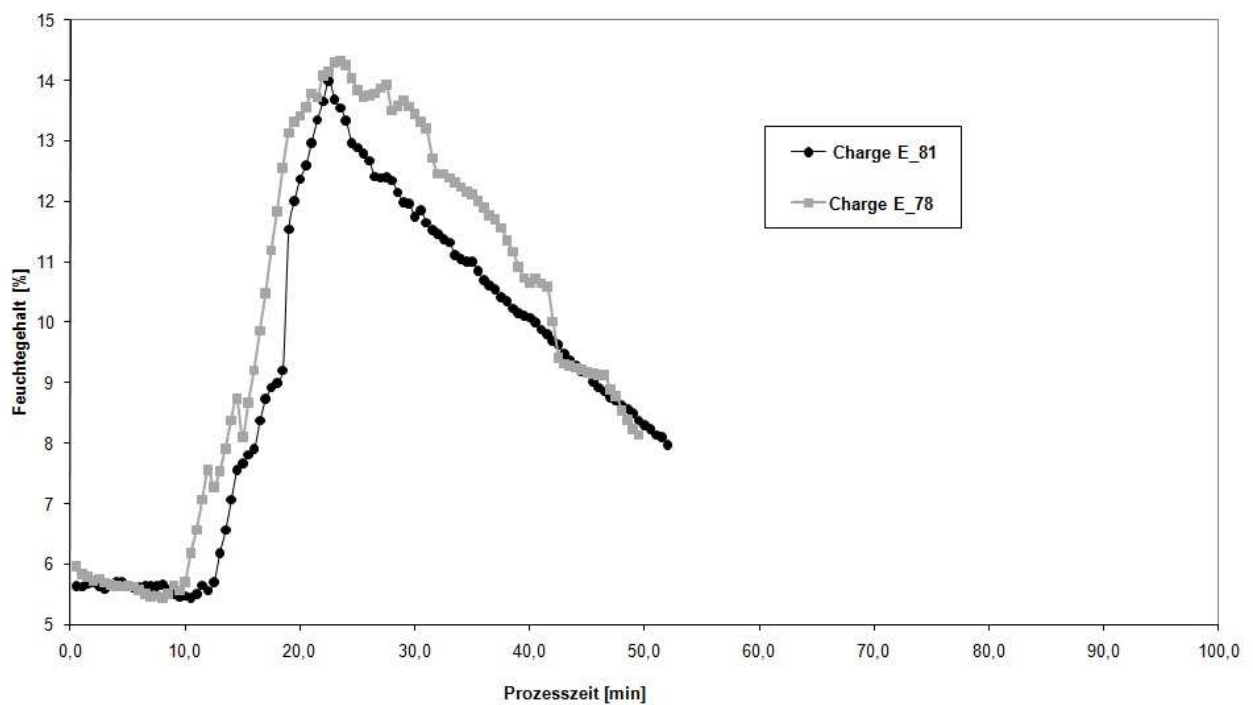


Abbildung 5-58: Feuchtigkeitsprofile der Granulatchargen E_78 und E_81.

Beide Chargen besitzen ein ähnliches Feuchteprofil, siehe Abbildung 5-58. Die beiden Chargen E_81 und E_78 unterscheiden sich lediglich darin, dass die verwendete

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Formulierung für Charge E_81 keinen Aktivstoff enthält. Beide Chargen besitzen eine Restfeuchte von ca. 8,0 %.

Die beiden Granulatchargen wurden unmittelbar nach der Herstellung tablettiert. Die eingestellte Hauptpresskraft (HPK) zur Komprimierung beträgt HPK=15kN. Die erhaltenen Tabletten werden anschließend einem Bruchfestigkeitstest unterzogen. Die Bruchfestigkeit der Tabletten aus Granulatcharge E_78 beträgt 40 N, während die Bruchfestigkeit der Tabletten aus Granulatcharge E_81 80 N beträgt.

Im Vergleich zu den Granulatchargen E_76 und E_78 mit Aktivstoff werden bei den Placebo-Granulatchargen E_79 und E_81 Tabletten mit höherer Bruchfestigkeit erhalten. Es lässt sich schlussfolgern, dass der Wirkstoff Enalapril einen Einfluss auf die resultierende Tablettenqualität besitzt und die Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten reduziert.

Gemäß Spezifikation soll die Bruchfestigkeit der Tabletten mindestens 40 N betragen. Somit ergeben die Granulatchargen E76 und E_78 mit Wirkstoff zwar weniger harte Tabletten, allerdings liegt die Bruchfestigkeit dieser Tabletten mit 80 N bzw. 40 N noch innerhalb der gewünschten Spezifikation.

5.7.4. Kontrollversuche mit Wirkstoff in Vorlage

Die folgenden Experimente werden als Kontrollversuche durchgeführt, um den Einfluss der verwendeten Herstellungsweise der Arzneistoff- Formulierung bei der vorher beschriebenen Hypothese des Granulatwachstums und der Abhängigkeit der Bruchfestigkeit der hergestellten Tabletten vom Feuchteprofil während der Granulierung zu untersuchen. Hierzu werden zwei weitere Granulatchargen hergestellt, wobei der Aktivstoff nicht wie bei der Standardformulierung in der Granulierflüssigkeit gelöst wird (vgl. Kap. 5.1.3.), sondern als Feststoff der Pulvervorlage zugegeben wird.

Die Granulatcharge E_82 wurde mit einer Restfeuchte von ca. 6,0 % hergestellt; die Granulatcharge E_83 besitzt eine Restfeuchte von ca. 8,0 %, siehe Abbildung 5-59.

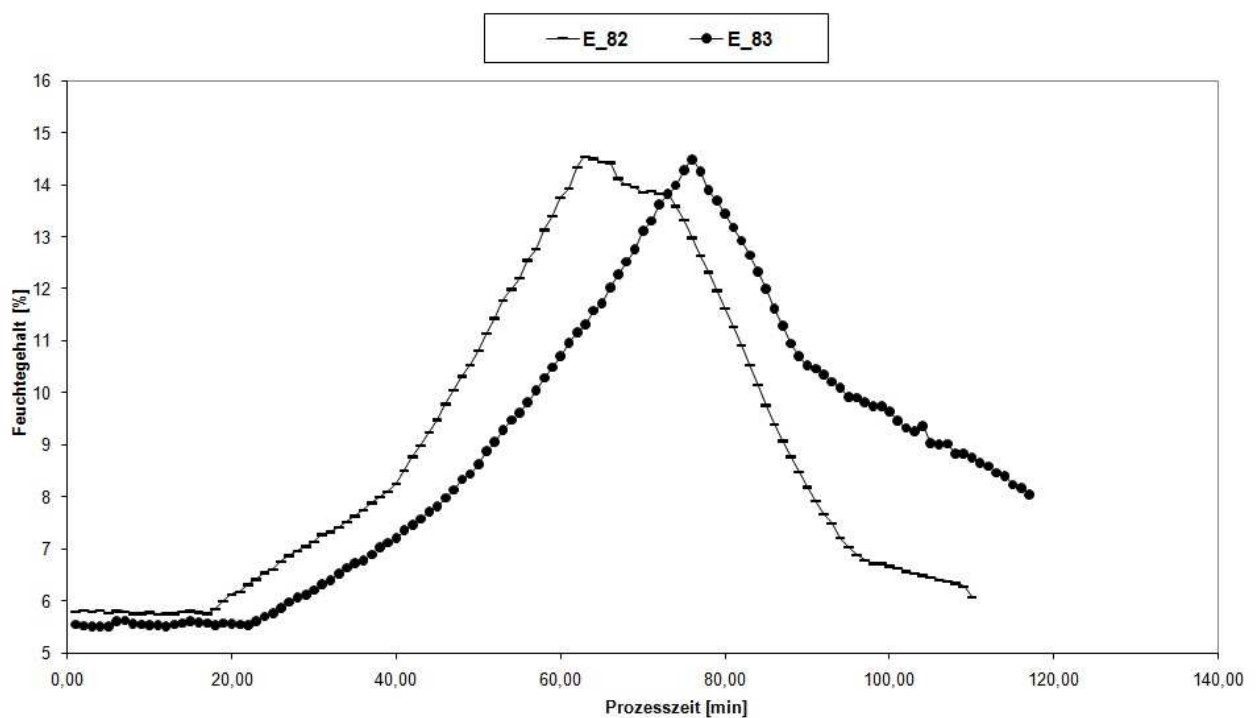


Abbildung 5-59: Feuchtigkeitsprofile der Granulatchargen E_82 und E_83.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die hergestellten Granulatchargen wurden wiederum unmittelbar nach der Granulierung tablettiert. Die eingestellte Hauptpresskraft (HPK) zur Komprimierung beträgt $HPK=15kN$. Die erhaltenen Tabletten werden anschließend einem Bruchfestigkeitstest unterzogen. Der Mittelwert der Bruchfestigkeit der Tabletten aus Granulatcharge E_82 beträgt 70 N. Die Bruchfestigkeit der Granulatcharge E_83 konnte nicht bestimmt werden, da bei der Tablettierung nur Tablettenbruchstücke erhalten wurden. Abbildung 5-60 zeigt die erhaltenen Tabletten- Bruchstücke aus Granulatcharge E_83.



Abbildung 5-60: Tabletten- Bruchstücke aus Granulatcharge E_83.

Die vorliegenden Versuche bestätigen, dass die verwendete Formulierung keinen signifikanten Einfluss auf die Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten besitzt. Bei der Standardformulierung liegt der Wirkstoff Enalapril in der Granulierflüssigkeit gelöst vor und wird mit dieser auf das Pulverbett aufgesprüht.

Bei den Granulatchargen E_82 und E_83 liegt der Wirkstoff als Feststoff vor und wird der trockenen Pulvervorlage zugegeben. Die Granulierflüssigkeit besteht in diesem Fall aus Wasser, Natriumhydrogencarbonat und Lactose. Die Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten liegt für Granulatcharge E_82 mit 70 N innerhalb der Spezifikation. Bei Granulatcharge E_83 hingegen resultieren keine qualitativ hochwertigen Tabletten, was auf

eine Restfeuchte von ca. 8% zurückzuführen ist. Im Vergleich zu Charge E_82 besitzt E_83 viel oberflächlich gebundenes Wasser. Durch die lange Prozesszeit bei Charge E_83 wird das Wasser aus der Granulierflüssigkeit zudem auch in die Granulat- Innenstruktur eingelagert. Das eingelagerte Wasser kann sich allerdings während des Komprimiervorgangs nicht weiter verdichten und auch nicht wegdiffundieren. Hinzu kommt, dass das oberflächlich gebundene Wasser während der Komprimierung auch nicht in die Innenstruktur der Granulate diffundieren kann, da das Sättigungsgefälle von Granulat- Oberfläche hin zur Granulat- Innenstruktur bereits erschöpft ist. Für E_83 resultieren somit Tablettenbruchstücke von ungenügender Qualität.

5.7.5. Zusammenfassung

Aus den durchgeführten Granuliersversuchen E_70, E_72, E_75, E_76, E_77, E_78, E_79, E_81, E_82 und E_83 lässt sich schlussfolgern, dass das Feuchteprofil der Granulierung nur dann wichtig zu sein scheint, wenn eine Granulat-Restfeuchte von 6% überschritten wird. In diesem Fall wird die Zeit wichtig, die das Wasser für die Diffusion von der Granulat-Oberfläche in die Granulat- Innenstruktur hat. Ein schmales Feuchteprofil – also eine kurze Zeit für die Diffusion –führt zu mehr adsorptiv gebundenem Wasser auf der Oberfläche der Partikel. Ein breites Feuchteprofil hingegen - also eine längere Zeit für die Diffusion - führt zu einer Einlagerung von Wasser in die innere Struktur des Granulatkorns. Ein Maximalfeuchtwert von 16% hingegen, sollte während der Granulierung nicht überschritten werden.

Die Studie beweist, dass nicht nur die Granulat- Restfeuchte einen Einfluss auf nachfolgende Prozessschritte wie Tablettierung und die daraus resultierenden physikalischen Eigenschaften der Tablette, wie Bruchfestigkeit, haben kann, sondern auch der Feuchtigkeitsverlauf während des gesamten Granulierprozesses. Eine Kontrolle der Feuchtigkeit während der gesamten Wirbelschichtgranulierung von Enalapril ist von großer Bedeutung.

Weiterhin lässt die Studie einen Rückschluss auf die in Kapitel 5.1.2. dargestellten Vermutungen zum Schmiermitteleffekt von Enalapril zu. Die geschilderten Eigenschaften während der Granulierung und Tablettierung von Enalapril basieren demzufolge nicht auf dem Schmiermitteleffekt, sondern vielmehr ist die Art und Weise der Prozessführung der Wirbelschichtgranulierung von Enalapril für eine hohe Produktqualität ausschlaggebend (Hartung et al 2011a).

5.8. IMPLEMENTIERUNG VON STÖRGRÖßEN BEI DER GRANULIERUNG VON ENALAPRIL

In diesem Teil der Arbeit soll untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß der Granulierprozess von Enalapril durch das Einbringen von künstlichen Störgrößen beeinflusst wird. Störgrößen sind Einflussgrößen, deren Wert für das Produkt bzw. den Prozess nicht vorgegeben werden kann, weil der Effekt dieser Größen nicht bekannt ist. In den folgenden Versuchen werden ausgewählte Störgrößen manuell in den Granulierprozess eingepflegt, um das optimale „Prozess Profil“, hier gegeben als Feuchteprofil während der Granulierung, zu manipulieren. Im anschließenden Schritt soll versucht werden, die manipulierten Feuchteprofile durch eine Nachregelung mit den zur Verfügung stehenden Prozessparametern wieder auszugleichen. Eine effektive Nachregelung mit Hilfe der Prozessparameter liegt somit dann vor, wenn es gelingt das gestörte Feuchteprofil wieder dem optimalen Ziel- Feuchteprofil anzugleichen.

5.8.1. Einfluss der Störgrößen auf das Feuchteprofil der Granulierung

Als Störgrößen zur Manipulation des Feuchteprofils bei der Granulierung werden die folgenden Parameter eingesetzt.

- *Zuluftbefeuchtung fällt aus*
- *Vordere Sprühdüse fällt aus*
- *Hintere Sprühdüse fällt aus*
- *Gestörte Druckverhältnisse*

Durch die Störgröße „*Zuluftbefeuchtung fällt aus*“ wird der Ausfall der Zuluftkonditionierung während der Granulierung simuliert. Ein Ausfall der Zuluftbefeuchtung während der Granulierung zeigt einen deutlichen Einfluss auf das

Feuchteprofil der Granulierung, da die normalerweise durch die Zuluft eingebrachte Luftfeuchte fehlt. Die Granulierungen mit der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ werden mit einer absoluten Zuluftfeuchte von annähernd 0,0 g/kg durchgeführt, während bei der Standardgranulierung des Zielprofils eine Zuluftfeuchte von 9,5 g/kg herrscht.

Bei den Versuchen mit dem Störgrößen- Parameter *„vordere Sprühdüse fällt aus“* wird die vordere Sprühdüse im Unilab durch einen sogenannten Dummy ersetzt. Für die übriggebliebene Sprühdüse wird ein Silikonschlauch von 4,6mm x 1,6mm anstelle von 3,2mm x 1,6mm verwendet, um zu gewährleisten, dass keine Schwankungen der Sprühdüse durch einen zu schmalen Silikonschlauch auftreten. Der Massenfluss der Sprühdüse bleibt somit gleich. Bei dem Parameter *„hintere Sprühdüse fällt aus“* wird analog verfahren, nur dass hierbei die hintere Sprühdüse im Unilab durch einen Dummy ersetzt wird.

Der Parameter *„gestörte Druckverhältnisse“* soll simulieren, wie der Granulierprozess durch einen veränderten Luftdruck der Zuluft beeinflusst wird. Hierzu wird eine Lochscheibe als Widerstand in das Zuluftrohr des Unilab, direkt vor dem Eintritt der Zuluft in das Windhaus der Wirbelschichtanlage, eingelegt. Mit Hilfe der Lochscheibe wird ein niedriger Luftdruck eingestellt. *Es ist bekannt, dass Produkte, die z.B. im Mexikanischen Hochland hergestellt werden, andere Eigenschaften besitzen als Produkte, die in Europa mit den gleichen Prozesseinstellungen hergestellt werden* (Hüttlin GmbH). Die Produktvariationen sind auf unterschiedliche Zuluftdrücke zurückzuführen, weshalb diese Störgröße im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht wird.

Der gestörten Druckverhältnisse im Prozess können über die Messung des Differenzdrucks am Diskjet- Boden überprüft werden. Die Differenzdrücke mit Lochscheibe sind höhere als die Differenzdrücke ohne Lochscheibe. Das bedeutet, dass eine höhere Luftmasse durch die Lochscheibe zurückgehalten wird. Für den eigentlichen Prozess steht somit weniger Luftmasse für die Fluidisierung des Pulverbetts zur Verfügung, bei gleichbleibendem Luftvolumen.

Beeinflussung des Feuchtigkeitsprofils durch die Störgrößen

In Abbildung 5-61 sind fünf unterschiedliche Feuchteprofile der Granulierung von Enalapril dargestellt. Das Feuchteprofil ist abhängig von der Granulatfeuchte (y- Achse) als Funktion der Zeit (x- Achse). Das Ziel- Feuchteprofil ist in rot dargestellt, während die manipulierten Feuchteprofile in grün (Zuluftbefeuchtung fällt aus), in gelb (vordere Sprühdüse fällt aus), in türkis (hintere Sprühdüse fällt aus) und in violett (gestörte Druckverhältnisse) dargestellt sind. Für die Aufzeichnung der Feuchteprofile werden die Granulierungen mit den gleichen Prozessparameter- Einstellungen durchgeführt. Der Unterschied liegt lediglich darin, dass die jeweiligen Störgrößen in den Granulierprozess implementiert werden. Die erhaltenen Granulate besitzen die gleiche Restfeuchte von 6,5%.

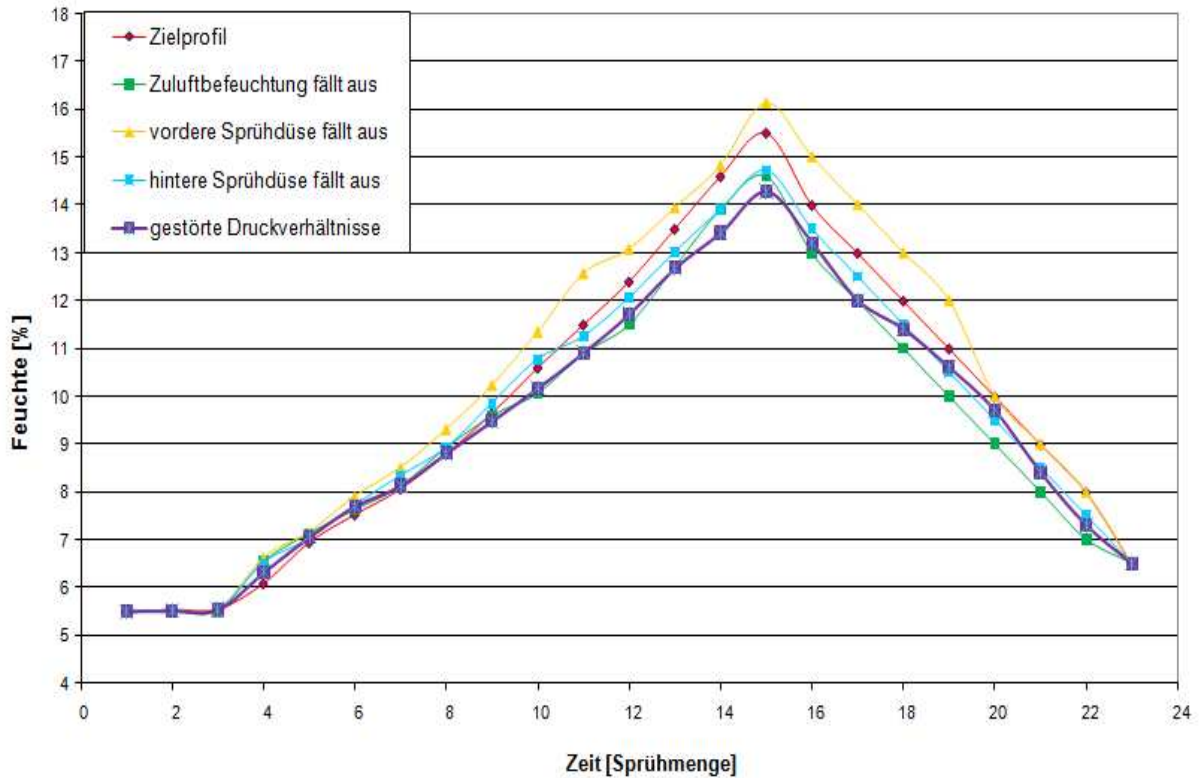


Abbildung 5-61: Feuchtigkeitsprofile der Granulierungen mit und ohne Störgrößen.

In Abbildung 5-61 ist ersichtlich, dass durch die Implementierung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ (grün) das Feuchteprofil insgesamt niedrig ausfällt. Durch eine absolute Luftfeuchte von annähernd 0,0g/kg wird keine zusätzliche Feuchtigkeit mit der Zuluft in den Prozess eingebracht, weshalb zu erwarten war, dass das Feuchteprofil auch insgesamt trockener verläuft. Die absolute Zuluftfeuchtigkeit beim Ziel- Feuchteprofil (rot) beträgt 9,5g/kg.

Die Störgröße „vordere Sprühdüse fällt aus“ (gelb) führt zu einem insgesamt höheren Feuchteprofil. Der Grund hierfür ist, dass für die übriggebliebene hintere Sprühdüse ein größerer Silikonschlauch verwendet wird und die eingestellte Sprühdüse nun ausschließlich über die hintere Düse auf das Wirbelbett gesprüht wird. Mit nur einer

funktionierenden Düse ist der Massenfluss der Granulierlösung pro Düse doppelt so hoch. Bei Benutzung von zwei Düsen hingegen wird der Massenfluss auf beide Düsen verteilt.

In Abbildung 5-62a ist ein Schema des Prozessbehälters von oben zu sehen. Die Abbildung zeigt die Anordnung der beiden Sprühdüsen und die Platzierung des Fensters des NIR- Spektrometers. Abbildung 5-62b zeigt eine Grafik der nach rechts gerichteten, torodialen Produktbewegung im Prozess.

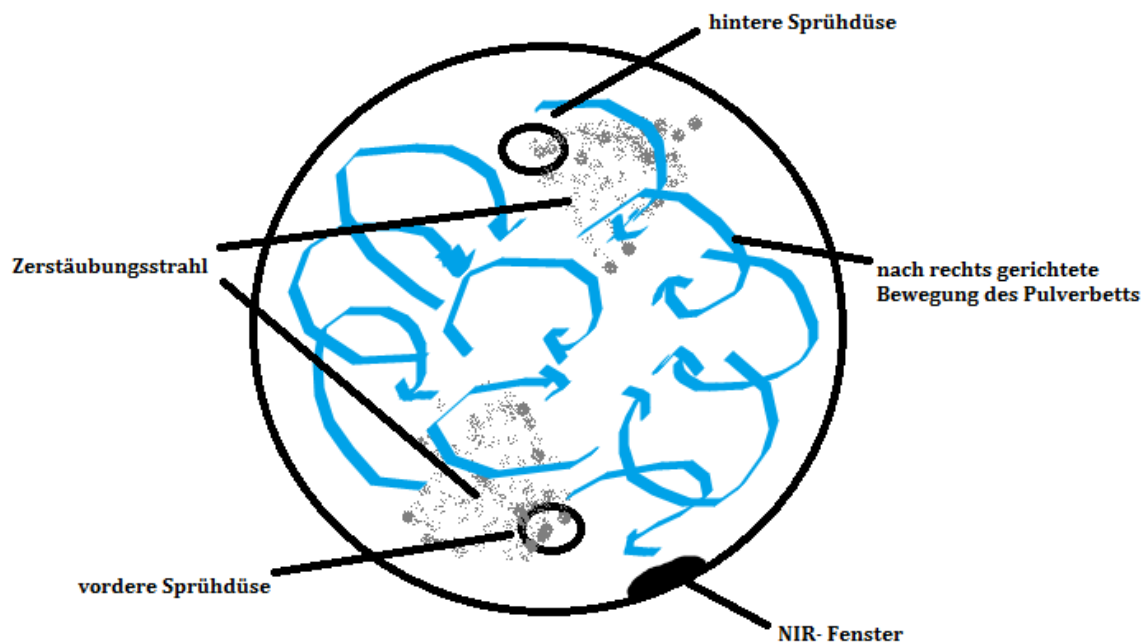


Abbildung 5-62a: Draufsicht auf den Prozessbehälter mit Anordnung des NIR- Fensters und der beiden Sprühdüsen mit Zerstäubungsstrahl.

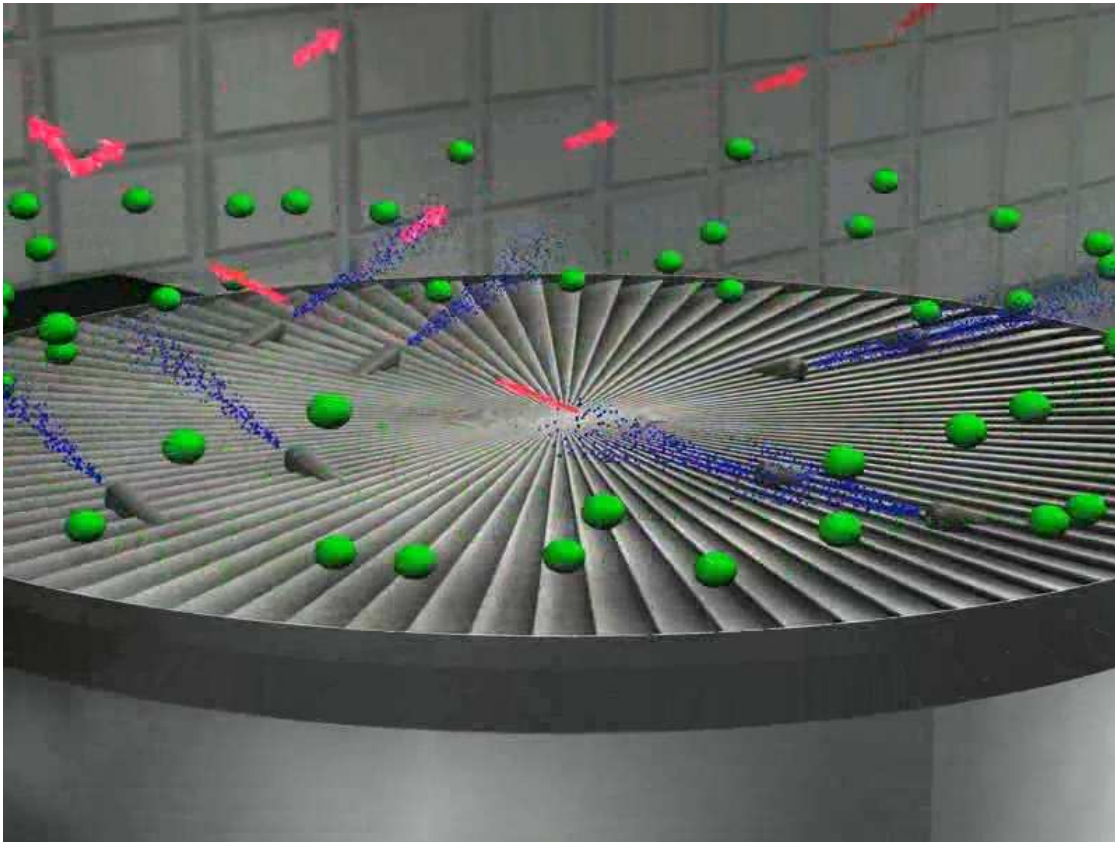


Abbildung 5-62b: Darstellung der torodialen, nach rechts gerichteten Bewegung des Wirbelbetts (Hüttlin GmbH 2008).

Bei gleichbleibendem Massenfluss der Granulierlösung und Ausfall der vorderen Sprühdüse sprüht somit die hintere Sprühdüse die doppelte Menge an Granulierlösung auf eine punktuelle Stelle im Pulverbett. Durch die nach rechts gerichtete Fluidisierung des Pulverbetts wird diese punktuell befeuchtete Stelle nun unmittelbar vor die Messstelle des NIR- Spektrometers transportiert. Die gemessenen Feuchtwerte sind deshalb höher und so liegt auch das Feuchteprofil höher als das Ziel- Feuchteprofil. Fällt hingegen die hintere Sprühdüse aus (türkis), verläuft die Befeuchtung der punktuellen Stelle im Pulverbett gleich, allerdings wird diese punktuell befeuchtete Stelle durch die nach rechts gerichtete Bewegung des Pulverbetts nicht unmittelbar direkt vor die

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Messstelle des NIR- Spektrometers transportiert. Wie in Abbildung 5-62a zu erkennen ist, dauert es eine längere Zeit, bis die feuchte Stelle vor dem Fenster des NIR-Spektrometers auftaucht. In dieser Zeit trocknet ein Teil der punktuell befeuchteten Stelle durch Verdampfungsvorgänge. Darin liegt auch die Begründung, weshalb das Feuchteprofil bei „hintere Sprühdüse fällt aus“ tendenziell niedriger ist als das Ziel-Feuchteprofil.

Durch die Störgröße „gestörte Druckverhältnisse“ (violett) wird ein niedriger Luftdruck der Zuluft simuliert. Das bedeutet, dass die Masse der eingebrachten Zuluft kleiner ist, bei gleichbleibendem Zuluftvolumen und somit auch wiederum weniger Feuchtigkeit mit der Zuluft in den Prozess eingebracht wird. Das Feuchteprofil verläuft deshalb niedriger als das Ziel- Feuchteprofil.

5.8.2. Einfluss der Störgrößen auf die Partikelgrößenverteilung der Granulate

In Abbildung 5-63 sind die Partikelwachstumsprofile der Granulierungen von Enalapril dargestellt. Die Partikelwachstumsprofile wurden unter Verwendung der Inline-Messsonde Parsum® aufgezeichnet. Das Ziel- Partikelwachstumsprofil ist in rot dargestellt, während die manipulierten Partikelwachstumsprofile in grün (Zuluftbefeuchtung fällt aus), in gelb (vordere Sprühdüse fällt aus), in türkis (hintere Sprühdüse fällt aus) und in violett (gestörte Druckverhältnisse) dargestellt sind.

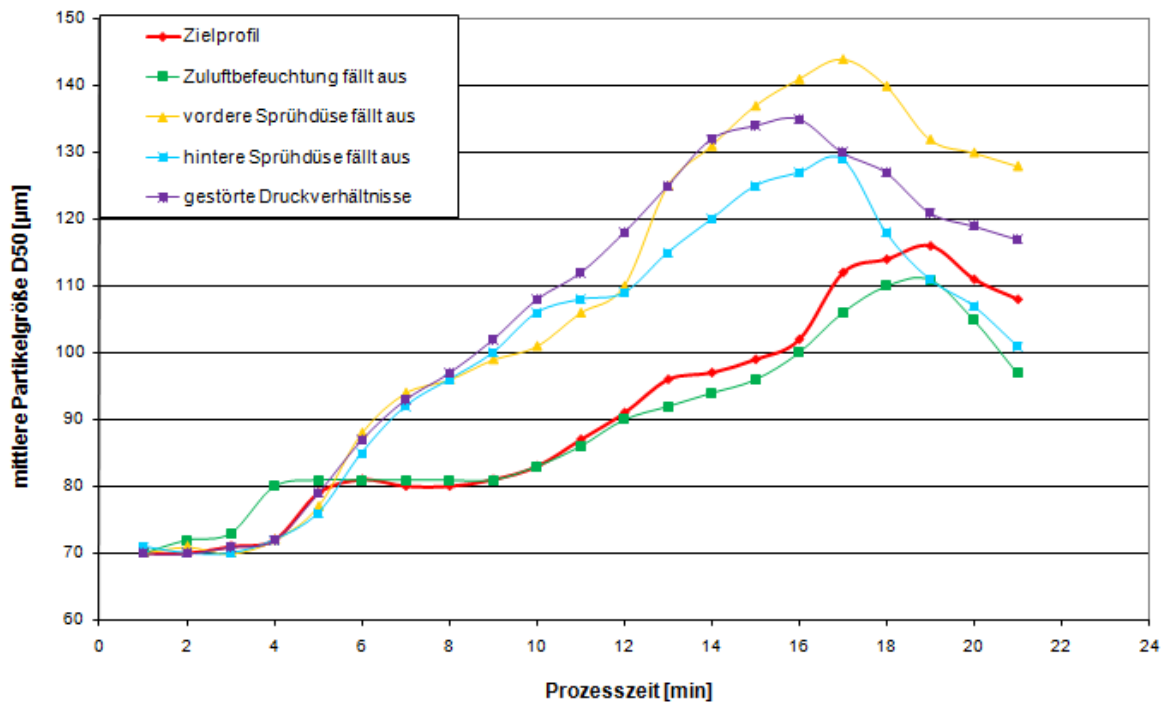


Abbildung 5-63: Partikelwachstumsprofile der Granulierungen mit und ohne Störgrößen.

Das Partikelwachstumsprofil ist abhängig von der mittleren Partikelgröße D50 in μm (y-Achse) als Funktion der Zeit (x-Achse). Der Sprühschritt ist nach einer Prozesszeit von

15 Minuten abgeschlossen und es beginnt die Trocknungsphase. In Abbildung 5-63 ist deutlich erkennbar, dass die Granulatpartikel auch noch nach Erreichen der Gesamtsprühzeit weiter wachsen. Dieses Phänomen lässt vermuten, dass auch noch in der Trocknungsphase der Granulierung Partikelagglomeration stattfindet, solange eine gewisse Feuchtigkeit im Prozess vorliegt. Eine gewisse Feuchtigkeit im Wirbelbett ist für die Bildung von Flüssigkeitsbrücken zwischen den Partikeln nötig. Erst wenn innerhalb der Trocknungsphase das Gleichgewicht auf die Seite der Evaporation verschoben ist, stagniert das Partikelwachstum und eine Schrumpfung der Partikel beginnt. In der Trocknungsphase verfestigen sich die Partikelagglomerate, es bilden sich Feststoffbrücken wodurch es zu einer Schrumpfung der Agglomerate kommt. Zusätzlich nimmt der Feinanteil während der Trocknung, durch das Aufeinanderprallen bereits gebildeter Granulate, zusätzlichen mechanischen Stress durch die Verwirbelung und thermodynamischen Stress durch höhere Temperatur in der Trocknungsphase, zu. Durch eine Erhöhung des Feinanteils nimmt die mittlere Partikelgröße D50 der gebildeten Granulate innerhalb der Partikelwachstumsprofile ab.

Mit Implementierung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ liegen, wie bereits oben beschrieben, insgesamt trockenere Prozessbedingungen vor. Durch eine niedrigere Feuchtigkeit im Wirbelbett bilden sich weniger Flüssigkeitsbrücken zwischen den Pulverpartikel aus. Es resultieren kleinere Granulatpartikel, was sich in einem niedrigeren Partikelwachstumsprofil widerspiegelt

Wie erwartet, liegt das Partikelwachstumsprofil der beiden Störgrößenprofile „Vordere Düse fällt aus“ und „Hintere Düse fällt aus“ über dem Zielwachstumsprofil. Durch die Verwendung eines dickeren Silikonschlauchs zum Sprühen der Granulierlösung wird punktuell mehr Feuchtigkeit in das Pulverbett eingebracht. Die einzelnen Partikel innerhalb der punktuell feuchteren Pulverstellen bilden mehr Flüssigkeitsbrücken untereinander aus und können somit schneller wachsen; es resultieren größere Granulatpartikel. Fällt die vordere Sprühdüse aus, wird wie im vorherigen Abschnitt

erwähnt, ein großer Anteil der eingebrachten Zuluftmenge aufgrund der anlagenspezifischen Luftführung wieder ungenutzt aus dem Prozess geführt. Dem Prozess steht daher weniger Energie für die Trocknung der eingebrachten Flüssigkeit zur Verfügung, sodass sich zwischen den Partikeln mehr Flüssigkeitsbrücken ausbilden können und das Partikelwachstumsprofil über dem Zielwachstumsprofil liegt.

Durch die Störgröße „gestörte Druckverhältnisse“ wird ein niedriger Luftdruck der Zuluft simuliert. Das bedeutet, dass die Masse der eingebrachten Zuluft kleiner ist, bei gleichbleibendem Zuluftvolumen. Durch einen niedrigeren Massenstrom der Zuluft wird zwar weniger Luftfeuchtigkeit in den Prozess gebracht, aber andererseits bedeutet weniger Luftmasse auch weniger mechanischen Stress für die Granulatpartikel. Somit resultieren größere Granulatpartikel, was sich erneut im Partikelwachstumsprofil in Abbildung 5-63 widerspiegelt.

5.8.3. Einfluss der Störgrößen auf die Bruchfestigkeit der Tabletten

Die erhaltenen Granulatchargen wurden unmittelbar im Anschluss an die Granulierung zu Tabletten verpresst. Der Komprimierung wurde bei einer Hauptpresskraft (HPK) von durchgängig 10kN durchgeführt. Während der Tablettierung wurde die Rundläufer-Tablettenpresse bei zwei unterschiedlichen Rotorgeschwindigkeiten betrieben. Die Rotorgeschwindigkeit wird in Umdrehungen pro Minute (rpm) angegeben. Bei den Rotorgeschwindigkeiten von 20rpm und 70rpm wurden jeweils Proben der gepressten Tabletten entnommen und daraus je 20 Tabletten einem Bruchfestigkeitstest unterzogen. Die Ergebnisse der Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten bei unterschiedlichen Rotorgeschwindigkeiten sind in Abbildung 5-64 aufgeführt.

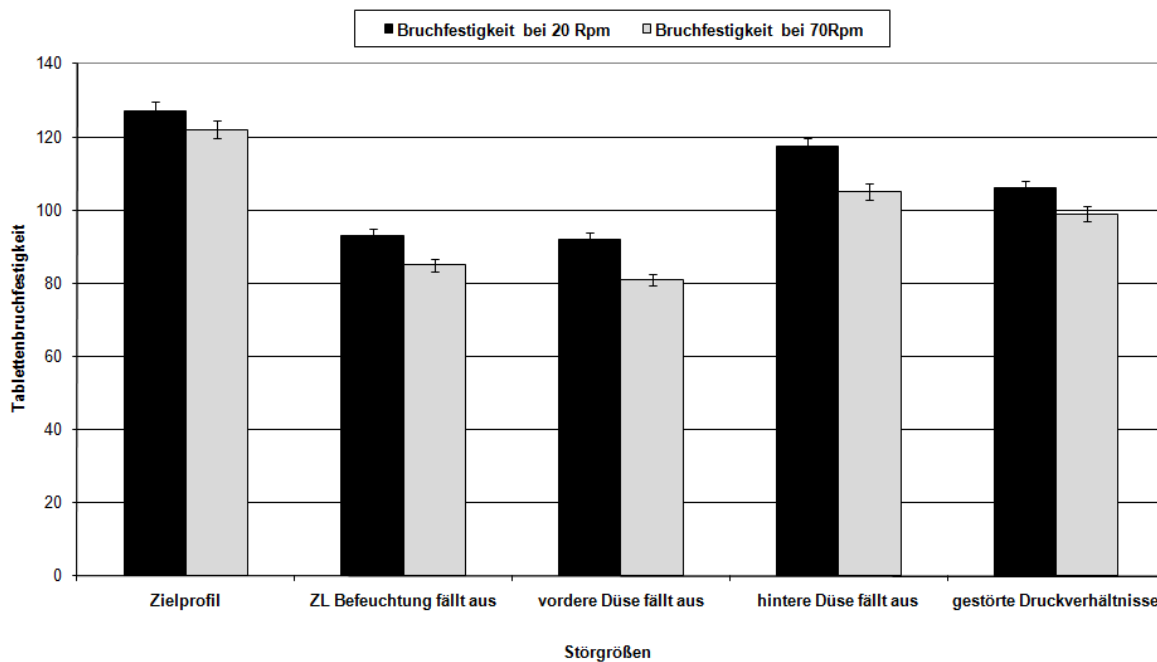


Abbildung 5-64: Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten in [N] bei 20rpm und 70rpm mit und ohne Störgrößen.

Die Bruchfestigkeit bei niedriger Rotordrehzahl von 20 rpm liegt in allen Versuchen höher als bei schneller Rotordrehzahl von 70 rpm. Bei schnellem Rotor ist die Druckhaltezeit des Oberstempels bei der Komprimierung kürzer als bei langsamer Rotordrehzahl. Durch eine kürzere Druckhaltezeit werden Tabletten mit niedrigerer Bruchfestigkeit erzielt (Ritschel & Bauer-Brandl 2002b).

Man erkennt, dass sich die Bruchfestigkeit der Tabletten bei den Störgrößen „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ und „vordere Düse fällt aus“ deutlich von der Bruchfestigkeit der „Ziel- Tabletten“ unterscheidet. Eine Erklärung findet man, wenn man sich die Granulateigenschaften aus den manipulierten Chargen genauer ansieht. Zur besseren Übersichtlichkeit sind in Tabelle 5-19 noch einmal die Granulateigenschaften in Abhängigkeit der eingepflegten Störgröße zusammengefasst.

Tabelle 5-19: Zusammenfassung der ermittelten Granulateigenschaften.

Störgröße/ Granulat- Eigenschaften	mittlere Partikelgröße D50	
	[μm]	Restfeuchte [%]
Zuluftbefeuchtung fällt aus	97	6,51
vordere Düse fällt aus	128	6,50
hintere Düse fällt aus	101	6,50
gestörte Druckverhältnisse	117	6,51
Zielprofil ohne Störgröße	108	6,50

Der Unterschied der mittleren Partikelgröße D50 ist bei den Störgrößen „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ und „vordere Düse fällt aus“ am deutlichsten. Die mittlere Partikelgröße D50 bei „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ beträgt $97\mu\text{m}$; die D50 bei „vordere Düse fällt aus“ beträgt $128\mu\text{m}$. Die Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten bei „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ beträgt für 20rpm 93N und für 70rpm 85N. Die Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten bei „vordere Düse fällt aus“ beträgt für 20rpm 92N und für 70rpm 81N. Die Bruchfestigkeiten der erhaltenen Tabletten aus dem Zielprofil betragen für 20rpm 127N und für 70rpm 122N. Die mittlere Partikelgröße des Zielgranulats beträgt $108\mu\text{m}$. Die manipulierten Chargen zeigen keinen Unterschied im Restfeuchtegehalt, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass neben dem Feuchteprofil zusätzlich auch die mittlere Partikelgröße einen entscheidenden Einfluss auf die Tablettiereigenschaften der Enalapril Granulate besitzt.

5.8.4. Nachregelung der Störgrößen

In den nachfolgenden Untersuchungen soll gezeigt werden, dass es mit Hilfe ausgewählter Prozessparameter möglich ist, die durch Störgrößen manipulierten Granulierprofile (Feuchteprofil und Partikelwachstumsprofil), mehr oder weniger effizient nachzuregeln.

Ziel ist es, durch eine Nachregelung der Störgrößenprofile mit den Prozessparametern wieder das optimale Granulat mit dem Ziel-Feuchteprofil zu erhalten, welches im Weiteren Schritt qualitativ hochwertige Tabletten ergibt. Die beiden Störgrößen „vordere Sprühdüse fällt aus“ und „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ werden für die folgenden Untersuchungen zur Nachregelung ausgewählt, da die erhaltenen Tabletten den deutlichsten Unterschied in der Bruchfestigkeit zu den Tabletten des Zielprofils ergaben, wie in Abbildung 5-64 dargestellt.

5.8.4.1. Nachregelung der Störgröße „vordere Düse fällt aus“

Abbildung 5-65 zeigt die Nachregelung der Störgröße „vordere Düse fällt aus“. Zur Nachregelung werden die Prozessparameter Zuluftmenge, Zulufttemperatur, Sprühdüse und Sprühdüse verwendet. Die Nachregelung der entsprechenden Prozessparameter erfolgte durch manuelles Verstellen des Parameterwertes während der Sprühphase des Granulierprozesses entsprechend seines Feuchteprofils.

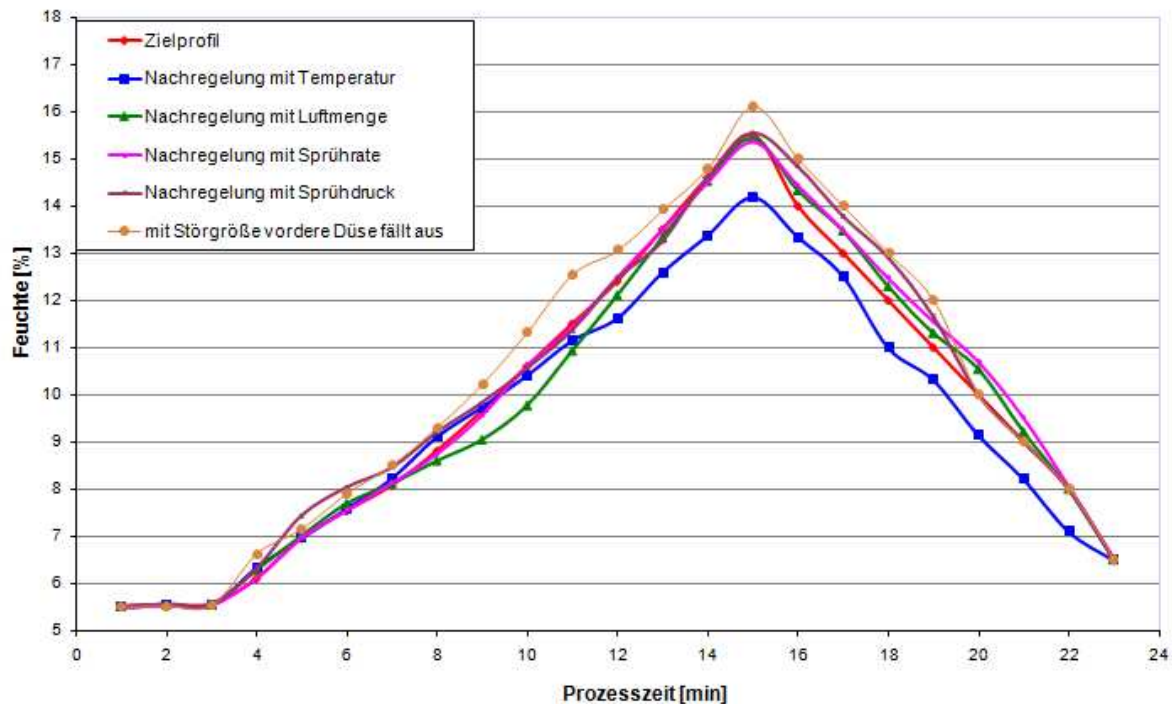


Abbildung 5-65: Feuchtigkeitsprofile für die Nachregelung der Störgröße „vordere Düse fällt aus“.

In Abbildung 5-65 wird deutlich, dass die Nachregelung mit dem Prozessparameter Zuluftmenge und Sprührate, sowie Sprühdruck am effektivsten war. Das Ziel-Feuchteprofil konnte nahezu durch die Nachregelung erreicht werden. Der Parameter Zulufttemperatur hingegen ist nicht geeignet, um das Feuchteprofil nachzuregeln. Die Temperaturregelung basiert auf einer sehr trägen Nachregelung. Wie bereits in Kapitel 4.2.2.1. aufgeführt, werden hierbei PT100 Temperaturfühler eingesetzt, die auf der Widerstandsänderung von Platin unter Temperatureinfluss basieren, diese sind relativ langsam.

Die jeweiligen eingestellten Werte der Prozessparameter zur Nachregelung der Störgröße „vordere Düse fällt aus“ sind für den besseren Überblick noch einmal in Tabelle 5-20 zusammengestellt.

Tabelle 5-20: Einstellungen der Prozessparameter zur Nachregelung.

Sprühmenge [g]	Nachregelung mit Zuluftmenge [m ³ /h]	Nachregelung mit Zulufttemperatur [°C]	Nachregelung mit Sprühdüse [g/min]	Nachregelung mit Sprühdüse [bar]
0	200	65	80	0,8
100	200	65	80	1,2
200	220	65	80	1,5
300	230	75	80	1,7
400	250	75	80	1,7
500	250	75	75	2,0
600	230	80	75	2,0
700	210	85	75	1,8
800	210	75	70	1,5
900	160	75	65	1,5
1000	160	65	65	1,5
1100	170	65	60	1,2
1200	180	65	60	1,2

In Abbildung 5-66 sind die Partikelwachstumsprofile der nachgeregelten Granulierungen dargestellt. Hier ist zu erkennen, dass durch den Prozessparameter Sprühdüse die beste Abbildung des Zielprofils möglich war. Durch den Prozessparameter Sprühdüse wird bereits zu Beginn des Prozesses die mittlere Partikelgröße deutlich minimiert, da hier natürlich auch die MassRatio geändert wird. Durch einen höheren Sprühdüse wird die MassRatio der Sprühdüse erhöht und dies resultiert, wie bereits in Kap. 5.5.2.4. diskutiert in einer Zunahme der Partikelgrößenverteilung der hergestellten Enalaprilgranulate.

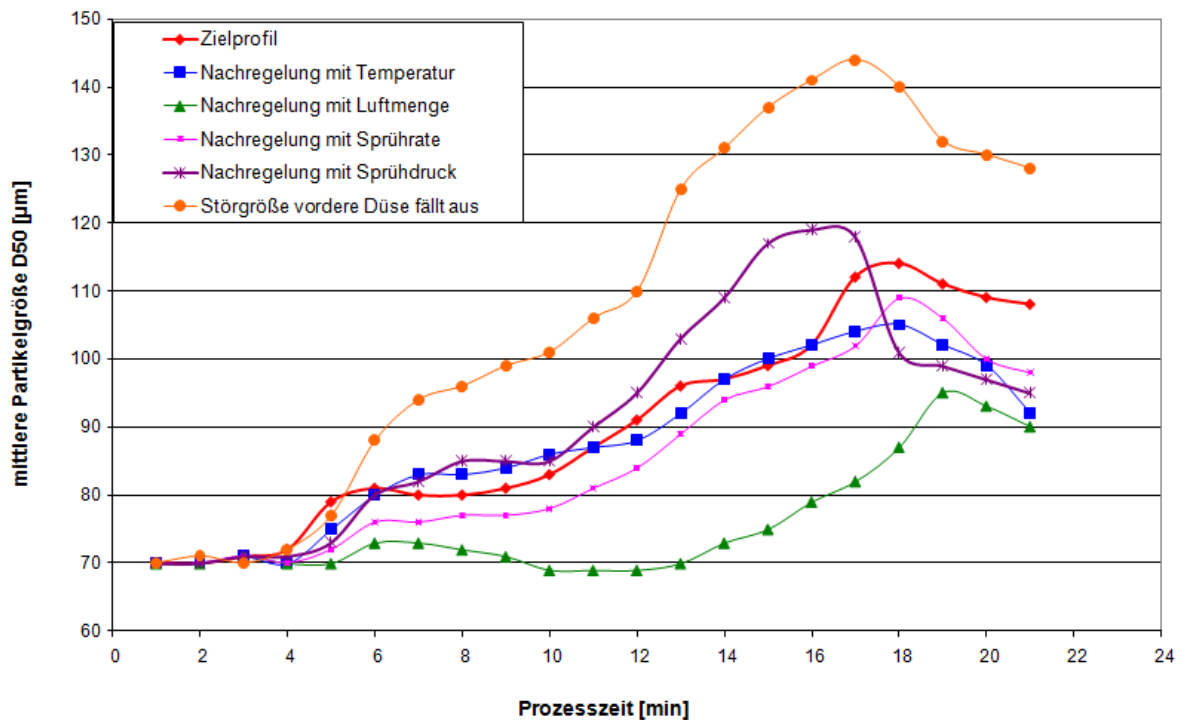


Abbildung 5-66: Partikelwachstumsprofile für die Nachregelung der Störgröße „vordere Düse fällt aus“.

Auch in Abbildung 5-66 ist sichtbar, dass die Granulatpartikel auch noch nach dem Beenden des Sprühvorgangs wachsen und erst nach einer gewissen Zeit in der Trocknungsphase kleiner werden.

Die erhaltenen Granulatchargen wurden unmittelbar im Anschluss an die Granulierung zu Tabletten verpresst. Der Komprimierung wurde bei einem Hauptpressdruck von 10kN durchgeführt. Bei 20rpm und bei 70rpm wurden Proben der gepressten Tabletten entnommen und je 20 Tabletten einem Bruchfestigkeitstest unterzogen. Die Ergebnisse der Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten bei unterschiedlichen Rotorgeschwindigkeiten sind in Abbildung 5-67 aufgeführt.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

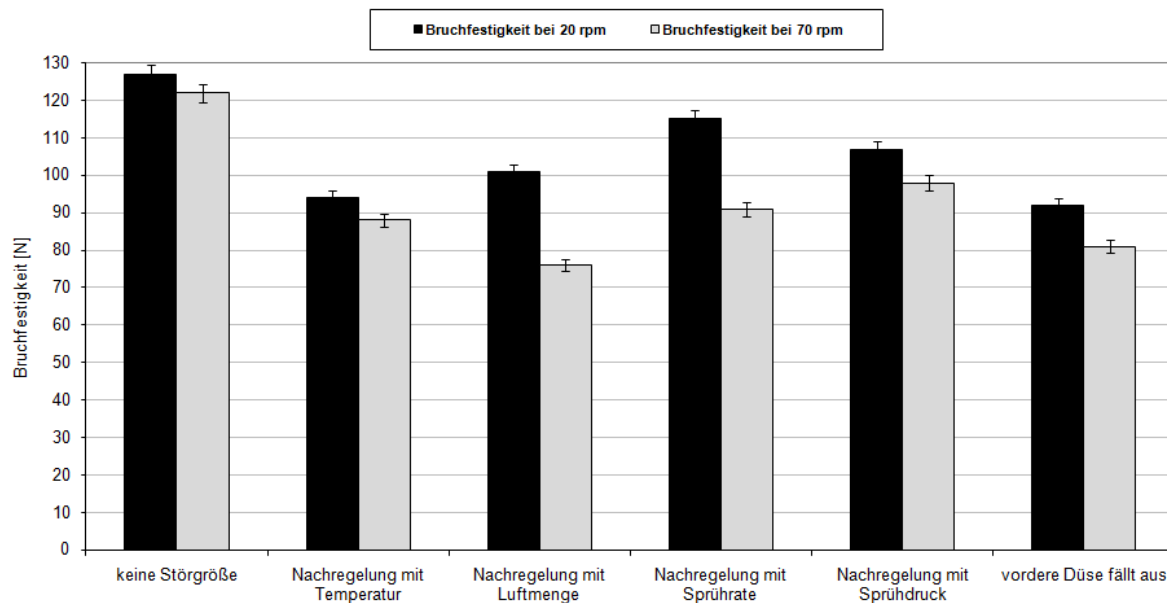


Abbildung 5-67: Bruchfestigkeiten der erhaltenen Tabletten bei 20rpm und 70rpm für die Nachregelung der Störgröße „vordere Düse fällt aus“.

Man erkennt, dass sich die Bruchfestigkeit der Tabletten durch die Nachregelung der Störgröße „vordere Düse fällt aus“ verbessert. Für die Nachregelung haben sich die Prozessparameter Sprühdrate und Sprühdruck als geeignet herausgestellt. Durch die Störgröße „vordere Düse fällt aus“ wird eine Düsenstörung simuliert, weshalb sich diese Störung durch die Düsenparameter Sprühdrate und Sprühdruck effektiv nachregeln lässt. Durch die Nachregelung mit dem Parameter Sprühdrate konnten Tabletten mit einer Bruchfestigkeit für 20rpm mit 115N und für 70rpm mit 91N erzielt werden. Durch die Nachregelung mit dem Parameter Sprühdruck wurden Tabletten mit einer Bruchfestigkeit für 20rpm mit 107N und für 70rpm mit 98N erhalten. Die Bruchfestigkeiten der erhaltenen Tabletten aus dem Zielprofil betragen für 20rpm 127N und für 70rpm 122N.

Für die Enalapril- Tabletten wird eine Bruchfestigkeit von mindestens 40 N vorausgesetzt, somit liegt die erzielte Bruchfestigkeit für alle hergestellten Tabletten

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

innerhalb der Spezifikation. Auch die Bruchfestigkeit der Tabletten, welche aus der manipulierten Granulatcharge erhalten wurden, liegt im spezifizierten Bereich. Allerdings konnte durch die Nachregelung der Störgröße „vordere Düse fällt aus“ noch zusätzlich die Bruchfestigkeit der Tabletten auf über 100 N bei einer Rotorgeschwindigkeit von 20rpm optimiert werden.

5.8.4.2. Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“

Abbildung 5-68 zeigt die Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“. Zur Nachregelung werden die Prozessparameter Zuluftmenge, Zulufttemperatur, Sprühdrate und Sprühdruck verwendet. Die Nachregelung der entsprechenden Prozessparameter erfolgte durch manuelles Verstellen des Parameterwertes während der Sprühphase des Granulierprozesses entsprechend dem Feuchteprofil.

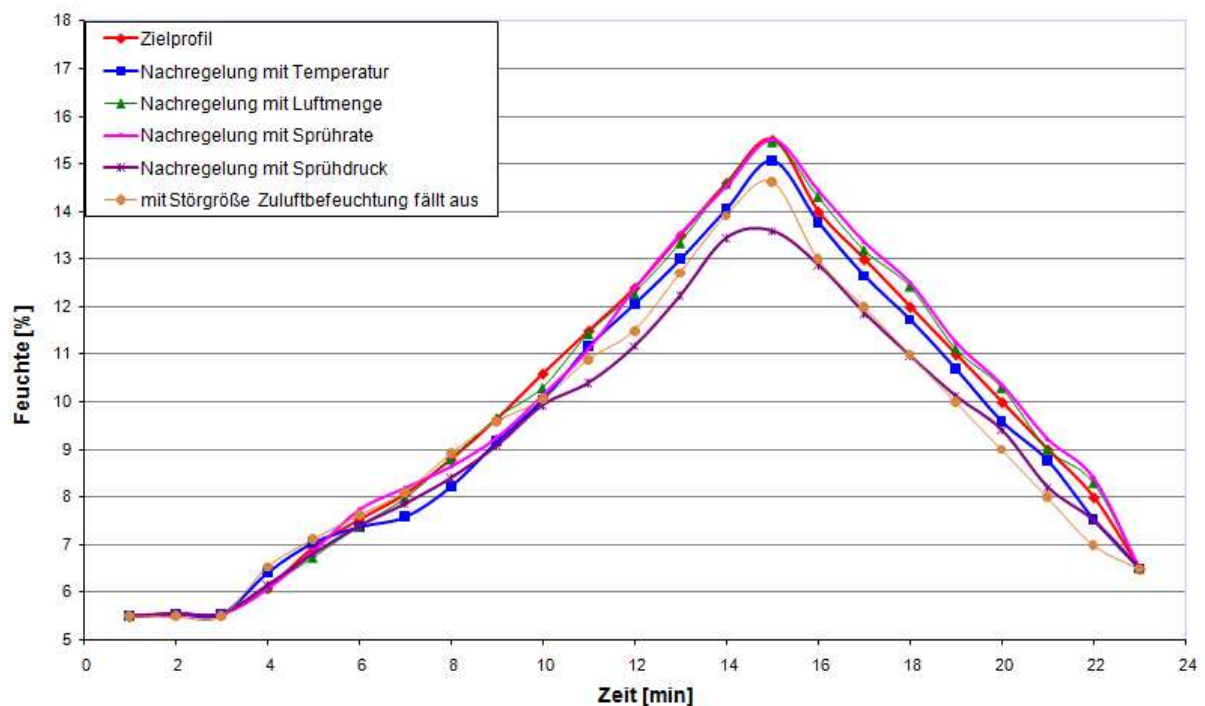


Abbildung 5-68: Feuchtigkeitsprofile für die Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“.

In Abbildung 5-68 wird deutlich, dass diesmal die Nachregelung mit dem Prozessparameter Zuluftmenge und Sprühdrate am effektivsten war, d.h. mit Hilfe der beiden Prozessparameter konnte das Ziel- Feuchteprofil durch die Nachregelung fast erreicht werden. Der Parameter Sprühdruck hingegen eignet sich weniger für die Nachregelung dieser Störgröße. Hierbei wird deutlich, dass der Parameter Sprühdruck

ein Düsenparameter ist, weshalb er auch für die Nachregelung „vordere Düse fällt aus“ sehr effektiv war und weniger zur Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ geeignet ist. Außerdem ist wiederum die sehr träge Nachregelung des Prozessparameters Zulufttemperatur erkennbar.

Die eingestellten Werte der Prozessparameter zur Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ sind für den besseren Überblick noch einmal in Tabelle 5-21 zusammengestellt.

Tabelle 5-21: Einstellungen der Prozessparameter für die Nachregelung.

Sprühmenge [g]	Nachregelung mit Zuluftmenge [m³/h]	Nachregelung mit Zulufttemperatur [°C]	Nachregelung mit Sprührate [g/min]	Nachregelung mit Sprühdruck [bar]
0	200	65	80	0,8
100	200	65	90	0,8
200	180	65	100	0,6
300	175	65	90	0,4
400	170	60	80	0,3
500	165	60	95	0,3
600	175	70	95	0,3
700	165	70	105	1,0
800	160	65	115	1,0
900	160	60	118	0,5
1000	175	50	110	0,3
1100	180	40	112	0,15
1200	185	40	112	1,3

In Abbildung 5-69 sind die Partikelwachstumsprofile der nachgeregelten Granulierungen dargestellt. Hier ist zu erkennen, dass durch den Prozessparameter Zulufttemperatur die beste Abbildung des Zielprofils ermöglicht wird.

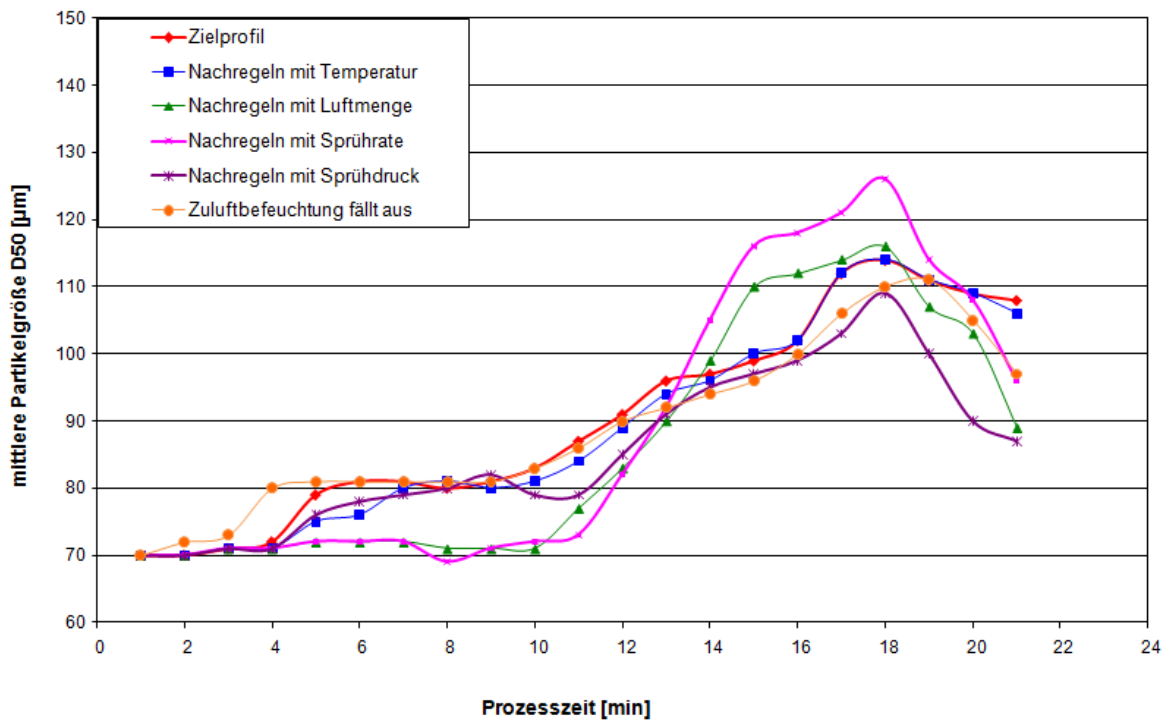


Abbildung 5-69: Partikelwachstumsprofile für die Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“.

Durch die Prozessparameter Sprühdrate und Zuluftmenge wird zunächst zu Beginn des Prozesses die mittlere Partikelgröße kleiner, dies erholt sich jedoch zum Prozessende hin. Durch einen niedrigen Sprühdruk wird wiederum die MassRatio der Sprühdüse verändert, was diesmal zu einer Abnahme der Partikelgrößenverteilung der hergestellten Enalapril- Granulate führt. Auch hier ist ersichtlich, dass die Granulatpartikel auch noch nach dem Beenden des Sprühvorgangs weiter wachsen und

erst nach einer gewissen Zeit in der Trocknungsphase schrumpfen und ihre eigentlich finale Granulatkorngröße erreichen.

Die erhaltenen Granulatchargen wurden unmittelbar im Anschluss an die Granulierung zu Tabletten verpresst. Der Komprimierung wurde bei einem Hauptpressdruck von 10kN durchgeführt. Die eingestellten Rotorgeschwindigkeiten in den folgenden Versuchen betragen erneut 20rpm und 70rpm. Bei 20rpm und bei 70rpm wurden Proben der gepressten Tabletten entnommen und je 20 Tabletten einem Bruchfestigkeitstest unterzogen. Die Ergebnisse der Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten bei unterschiedlichen Rotorgeschwindigkeiten sind in Abbildung 5-70 aufgeführt.

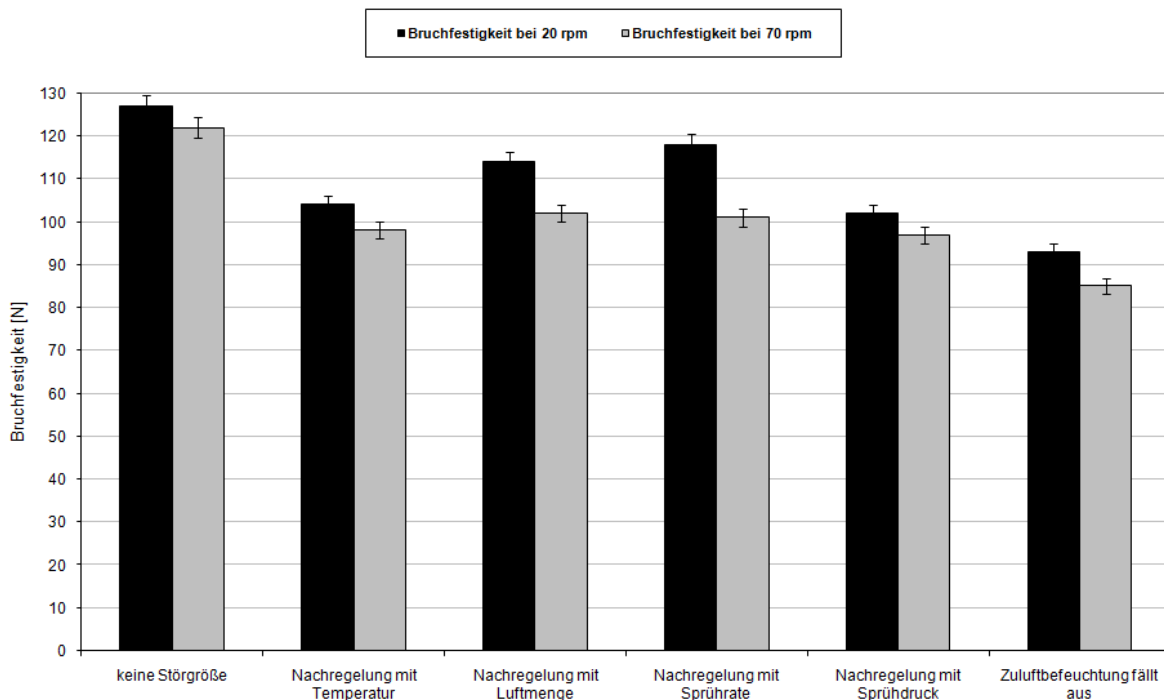


Abbildung 5-70: Bruchfestigkeiten der erhaltenen Tabletten bei 20rpm und 70rpm für die Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Man erkennt, dass sich die Bruchfestigkeit der Tabletten durch die Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ mit allen Prozessparametern verbesserte. Für die Nachregelung haben sich die Prozessparameter Sprühdrate und Zuluftmenge als geeignete Regelgrößen herausgestellt. Durch die Nachregelung mit dem Parameter Sprühdrate konnten Tabletten mit einer Bruchfestigkeit für 20rpm mit 118N und für 70rpm mit 103N erzielt werden. Durch die Nachregelung mit dem Parameter Zuluftmenge wurden Tabletten mit einer Bruchfestigkeit für 20rpm mit 114N und für 70rpm mit 102N erhalten. Die Bruchfestigkeiten der erhaltenen Tabletten aus dem Zielprofil betragen für 20rpm 127N und für 70rpm 122N.

Für die Enalapril- Tabletten wird eine Bruchfestigkeit von mindestens 40 N vorausgesetzt, somit liegt die erzielte Bruchfestigkeit für alle hergestellten Tabletten innerhalb der Spezifikation. Auch diesmal liegt die Bruchfestigkeit der Tabletten, welche aus der manipulierten Granulatcharge erhalten wurden, bereits im spezifizierten Bereich. Allerdings konnte erneut durch die Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ noch zusätzlich die Bruchfestigkeit der Tabletten auf über 100 N für beide Rotorgeschwindigkeiten verbessert werden.

5.8.5. Schlussfolgerung: Bewertung der nachgeregelten Prozessparameter nach ihrer Effizienz

Die Prozessparameter Sprühdrate und Zuluftmenge erwiesen sich für eine effektive Nachregelung als geeignete Prozessgrößen. Durch eine Nachregelung der Sprühdrate konnte sowohl für die Störgröße „vordere Düse fällt aus“ als auch für die Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ nahezu das Ziel- Feuchteprofil der Granulierung, sowie die gewünschte Tabletten- Bruchfestigkeit erreicht werden.

Die Prozessparameter Zulufttemperatur und Sprühdruk hingegen eignen sich weniger für eine Nachregelung von Störgrößen im Wirbelschichtgranulierungsprozess. Höhere Zulufttemperaturen bewirken durch einen erhöhten Flüssigkeitsaustrag eine geringere Feuchtigkeit im Wirbelbett. Das Granulier- Feuchteprofil lässt sich somit, zumindest theoretisch, gezielt durch die Zulufttemperatur steuern. Allerdings beruht die Regelung der Zulufttemperatur auf einer sehr trägen Ausführung, deshalb kommt der Prozessparameter in der Praxis für eine effektive Nachregelung nicht in Frage.

Die beiden Prozessparameter Sprühdrate und Zuluftmenge haben einen großen Einfluss auf die Enthalpie des Wirbelschicht- Granulierungsprozesses. Mit den Prozessparametern lässt sich die Feuchtigkeit im Prozess steuern. Durch eine Steuerung der Feuchtigkeit wiederum wird das Feuchteprofil der Granulierung direkt bestimmt. Bei einem höheren Volumenstrom der Zuluft kann pro Zeiteinheit mehr Feuchtigkeit aus der Wirbelschicht ausgetragen werden als bei niedrigerem Volumenstrom.

Durch Erhöhung der Sprühdrate wird pro Zeiteinheit mehr Flüssigkeit in den Prozess eingebracht. Die Sprühdrate ist somit derjenige Prozessparameter, welcher am häufigsten benutzt wird, um die Eigenschaften der Granulate und ferner das Granulier- Feuchteprofil zu steuern.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Mit dem erhaltenen Wissen über die Regeleffizienz der Prozessparameter ergibt sich ein in sich geschlossener PAT- Ansatz der gesamten Prozesskette für Enalapril, vom Pulver bis hin zur Tablette. PAT stellt den Prozess in den Fokus, mit dem Ziel, eine Optimierung noch während der laufenden Produktion zu erreichen. Mit dem erlangten Wissen kann nun in gezielter Weise bei auftretenden Störungen in den Prozess eingegriffen werden und somit die Qualität des Endprodukts immer im spezifizierten Bereich gehalten werden. Dieser Ansatz eröffnet die Möglichkeit für eine automatisierte Prozessführung unter einem PAT- Regime.

5.9. STATISTISCHE VERSUCHSPLANUNG FÜR DIE GRANULIERUNG VON METFORMIN

Ziel der folgenden Untersuchungen ist es, erstmals einen systematischen Zusammenhang zwischen dem Einfluss der Prozessparameter bei der Granulierung von Metformin auf die erhaltenen Granulateigenschaften, unter Implementierung von DoE zu erhalten. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen ein tieferes Verständnis des Wirbelschicht-Granulierprozesses von Metformin ermöglichen.

Um den Einfluss kritischer Prozessparameter und ihrer Wechselwirkungen bei der Granulierung von Metformin zu untersuchen, wird ein 2^{5-1} -Faktorenversuchsplan eingesetzt.

5.9.1. Erstellung des statistischen Modells

Zur Erstellung und Auswertung des statistischen Versuchsplans wird die Software MODDE 9 (Umetrics AB, Umeå, Schweden) verwendet. Für den fraktionellen Faktorenlversuchsplan 2^{5-1} werden die fünf Einflußfaktoren:

effektive Zuluftmenge (Nm^3/h), Zulufttemperatur ($^{\circ}\text{C}$), Sprühdhate der Granulierlösung (g/min), MassRatio und die Trocknungszeit (min) verwendet. Zur Abschätzung der Versuchsstreuung werden jeweils drei Versuche am Zentralpunkt durchgeführt. Das verwendete Design besteht insgesamt aus $2^{5-1} + 3 = 19$ Einzelversuchen, welche in randomisierter Reihenfolge durchgeführt werden.

Die Zielgrößen des statistischen Versuchsdesigns sind: die D10-, die D50- und die D90-Partikelgrößenverteilung der Granulate, die Granulat-Restfeuchte, die maximale Feuchtigkeit während der Granulierung, die Schütt- und Stampfdichte sowie die Fließgeschwindigkeit und Fließwinkel der Granulate.

Die Minimal- und Maximalwerte der Einflussfaktoren werden so bestimmt, dass alle Versuche des Versuchsdesigns zu einer erfolgreichen Granulation führen, d.h. keine zu

staubigen Granulate entstehen und auch kein Zusammenbrechen des Wirbelbettes aufgrund einer zu hohen Feuchtigkeit auftritt. Die dargestellten Faktorenwerte werden während der vierten Phase der Granulierung, dem Sprühvorgang, eingestellt. Für die Prozessschritte Behälteraufheizung, Produktbefüllung und – erwärmung, Trocknung sowie Entleerung werden für alle Versuche des Versuchsplans einheitliche Werte für die Prozessparameter eingestellt, siehe Tabelle 5-22.

Tabelle 5-22: Parametereinstellung bei unterschiedlichen Phasen der Granulierung.

Prozessschritt	Zuluft menge [m ³ /h]	Zuluft temperatur [°C]	Filtertakt zeit [sec]	Sprüh rate [g/min]	Sprüh druck [bar]	Mikroklima druck [bar]
Prozessbehälter aufheizen	180	60	0	0	0.2	0.2
Produkt befüllen	200	60	0	0	0.2	0.2
Produkt aufwärmen	200	60	1	0	0.2	0.2
Sprühphase	Prozessparameter gemäß statistischem Versuchsplan					
Trocknung und Entleerung	100	40	1	0	0.2	0.1

Der Sprühvorgang wurde nach Erreichen einer Produkttemperatur von 35 °C gestartet. Zur Förderung der Granulierlösung wird eine Schlauchpumpe mit drei Pumpenköpfen (Watson Marlow, Rommerskirchen, Deutschland) verwendet. Die eingesetzten

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Silikonschläuche haben einen Durchmesser von 3,2 mm und eine Wanddicke von 1,6 mm. Es kommen Flüssigkeitskappen mit einem Durchmesser von 1,2 mm zum Einsatz. Die Filtertaktzeit wird während der Sprühphase auf 1 Sekunde eingestellt.

In Tabelle 5-23 ist die Versuchsmatrix des statistischen Versuchsplans dargestellt, sie gibt einen Überblick über unabhängige Faktoren des 2^{5-1} - Versuchsplans und deren Niveaus.

Tabelle 5-23: Versuchsmatrix der statistischen Versuchsplanung von Metformin.

geordnete Versuchs- nummern	randomisierte Versuchs- nummern	Zuluft- menge [Nm ³ /h]	Zuluft- temperatur [°C]	Sprüh- rate [g/min]	MassRatio	Trocknungs- zeit [min]
82	9	160	30	65	1,43	6
83	7	160	80	30	1,43	6
84	16	100	30	65	1,43	2
85	17	130	55	50	3,44	4
86	11	160	30	65	8,24	2
87	4	100	30	65	8,24	6
88	2	160	80	65	8,24	6
89	19	100	30	30	8,24	2
90	3	100	30	30	1,43	6
91	14	130	55	50	3,44	4
92	15	130	55	50	3,44	4
93	8	160	80	30	8,24	2
94	13	100	80	65	8,24	2
95	10	160	30	30	1,43	2
96	1	100	80	30	1,43	2
97	12	100	80	65	1,43	6
98	6	160	80	65	1,43	2
99	5	100	80	30	8,24	6
100	18	160	30	30	8,24	6

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

In Tabelle 5-24 sind die Ergebnisse der Zielgrößenparameter der erhaltenen Granulate aufgelistet. Die Bestimmung der Inline- Partikelgrößenverteilungen D10, D50 und D90 erfolgte mit der Inline- Messsonde Parsum® (Chemnitz, Deutschland). Die Bestimmung der Granulat- Restfeuchte und der Maximalfeuchte während der Granulierung erfolgte unter Anwendung der Inline NIR-Spektroskopie. Die Schütt- und Stampfdichte wurde mit einem Stampfvolumeter SVM101 der Fa. Erweka (Heusenstamm, Deutschland) ermittelt. Die Fließgeschwindigkeit und Fließwinkel wurden mit einem Granulat- und Pulvertester GTB der Fa. Erweka bestimmt.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

geordnete Versuchsnr.	randomisierte Versuchsnr.	D10 [µm]	D50 [µm]	D90 [µm]	Restfeuchte [%]	Maximalfeuchte [%]	Fließgeschwindig- keit [sec]	Stampf- dichte [g/cm ³]	Schütt- dichte [g/cm ³]	Fließwinkel [°]
82	9	83	185	317	0,5	3	5,4	0,513	0,478	87,4
83	7	45	99	199	0,31	0,92	6,6	0,625	0,559	86,3
84	16	147	268	419	4,4	4,8	n.a.	0,504	0,457	n.a.
85	17	108	212	336	1,15	4,2	5,7	0,493	0,455	87,0
86	11	122	219	336	4,51	5	n.a.	0,524	0,485	n.a.
pp87	4	124	219	326	0,7	4,9	4,6	0,565	0,5	87,8
88	2	77	149	247	0,41	3	5,1	0,555	0,517	87,4
89	19	131	224	341	2,76	3,3	n.a.	0,437	0,393	n.a.
90	3	71	162	283	0,64	2,9	5,2	0,494	0,453	87,3
91	14	122	230	351	1,35	4	4,9	0,509	0,476	87,5
92	15	128	231	353	1,77	4,3	6,7	0,465	0,488	87,0
93	8	41	79	154	0,55	1	7,8	0,614	0,517	85,2
94	13	119	222	320	4,55	5,66	n.a.	0,505	0,455	n.a.
95	10	127	238	358	2,55	3,48	12	0,425	0,393	5,0
96	1	45	104	215	0,57	0,95	5,9	0,531	0,463	86,9
97	12	97	220	353	0,69	4,51	4,5	0,567	0,493	87,8
98	6	132	251	362	2,8	4,77	n.a.	0,521	0,422	n.a.
99	5	44	89	161	0,38	1,21	8	0,622	0,532	86,1
100	18	115	199	305	0,81	3,11	5	0,588	0,469	87,0

Tabelle 5-24: Ergebnisse der Zielgrößen für die hergestellten Metformin- Granulate.

5.9.2. Auswertung des statistischen Modells

Die erhaltenen Ergebnisse werden in das statistische Versuchsmodell eingegeben und anschließend mit Hilfe der MLR ausgewertet. Um das Versuchsmodell zu vereinfachen, werden nicht signifikante Faktorenwechselwirkungen entsprechend der Höhe ihres p-Wertes aus dem Modell entfernt, wobei für alle Effekte das Signifikanzniveau $p < 0.05$ gewählt wird. Haupteffekte der Einflussfaktoren werden nicht aus dem Versuchsmodell entfernt.

Zuerst werden die Koeffizientenplots der Einflussgrößen und deren Wechselwirkungen auf die Zielgröße dargestellt, um einen Überblick über signifikante Einflussgrößen und deren Einflussstärke zu erhalten. Die Koeffizienten bestimmen den Zusammenhang zwischen einem Einflussparameter und dem Ergebnis. Sie geben an, wie sich der untersuchte Zielgrößenparameter ändert, wenn die Einflussfaktoren von Niveau -1 auf Niveau 0 bzw. von Niveau 0 auf Niveau +1 eingestellt werden.

Im zweiten Schritt werden die Einflussgrößen mit den größten Effekten auf die Zielgröße mit Hilfe von Höhenlinien- und Oberflächenplots näher untersucht.

5.9.2.1. Partikelgrößenverteilungen D10, D50 und D90

Bei der Auswertung der Partikelgrößenverteilung der Granulate werden die D10-, die D50- und die D90- Verteilung als Zielgröße eingesetzt. Im Folgenden werden die Effekte der Hauptfaktoren und ihre Wechselwirkung auf die Kornverteilung der Granulate dargestellt und diskutiert.

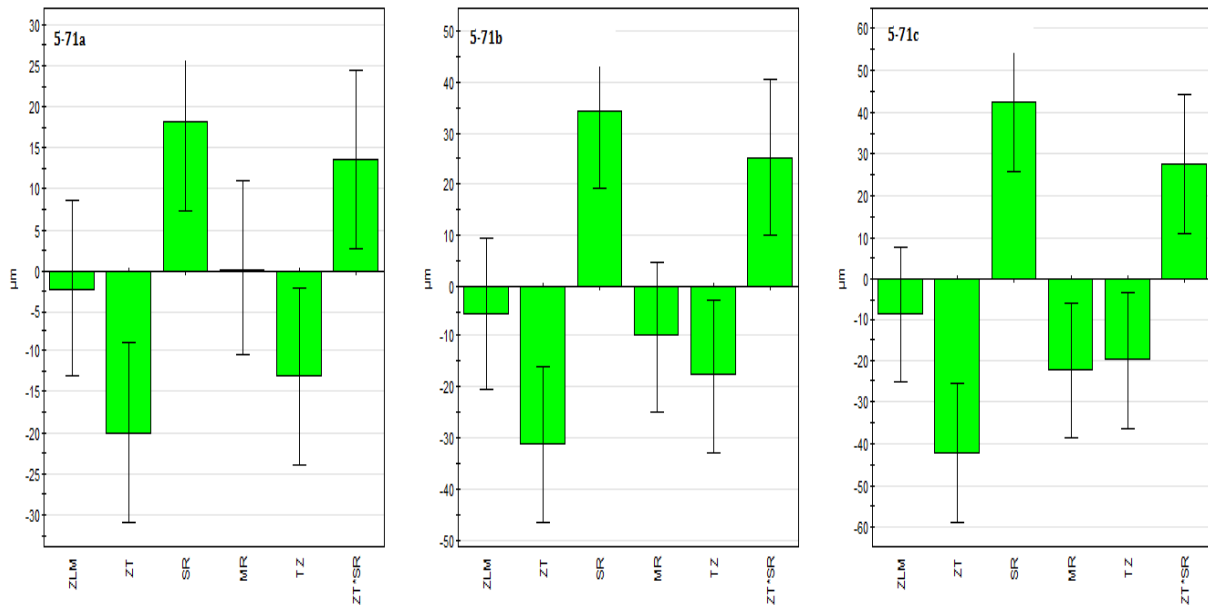
Koeffizientenplots für die Korngrößenverteilungen D10, D50 und D90.

Abbildung 5-71a-c: Koeffizientenplots für die D10- (5-71a), D50- (5-71b) und D90 (5-71c)- Kornverteilung der Enalapril- Granulate.

Die Einflussparameter mit dem größten Einfluss auf die Korngrößenverteilung der Granulate sind die Zulufttemperatur (ZT) und die Sprühdrate (SR). Wie in Abbildung 5-71 zu erkennen, nimmt mit steigender Sprühdrate die Korngrößenverteilung der erhaltenen Granulate zu. Mit zunehmender Zulufttemperatur hingegen nehmen die Korngrößenverteilungen der Granulate ab. Außerdem hat die Wechselwirkung zwischen Sprühdrate (SR) und Zulufttemperatur (ZT) einen großen Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung. Durch die Wechselwirkungen zwischen Zulufttemperatur und Sprühdrate nimmt die Granulatgröße innerhalb der D10, der D50 und der D90-Verteilung zu.

Abhängigkeit der D10-, D50- und D90- Kornverteilungen von der Sprühdrate und der Zulufttemperatur.

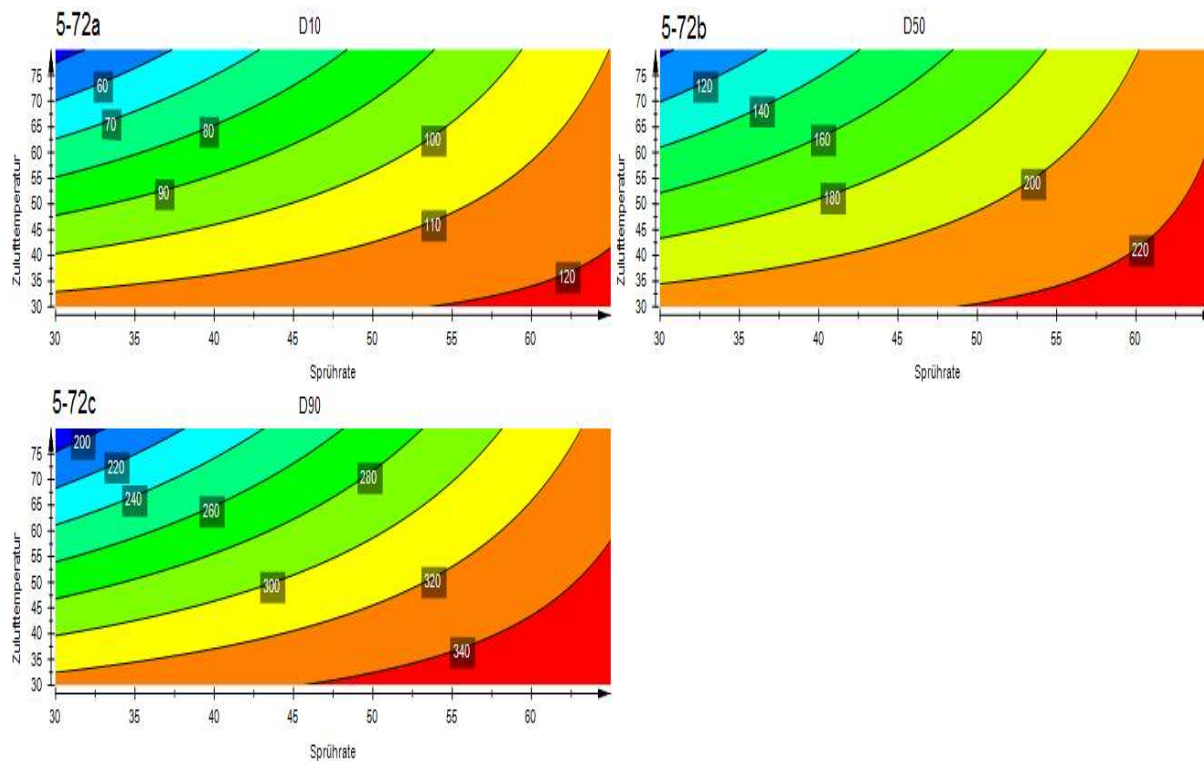


Abbildung 5-72a-c: Höhenlinienplots für die Kornverteilungen D10 (5-72a), D50 (5-72b) und D90 (5-72c) in Abhängigkeit von den Faktoren Sprühdrate und Zulufttemperatur. Die Faktoren effektive Zuluftmenge, MassRatio sowie Trocknungszeit sind jeweils auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

In Abbildung 5-72 ist zu erkennen, dass die Partikelgrößenverteilung der Granulate mit zunehmender Sprühdrate und abnehmender Zulufttemperatur wächst. Durch eine Zunahme der Sprühdrate und einer gleichzeitigen Abnahme der Zulufttemperatur nimmt die Feuchtigkeit im Wirbelbett zu. Mit steigender Feuchtigkeit im Wirbelbett bilden sich wiederum mehr Flüssigkeitsbrücken zwischen einzelnen Pulverpartikeln aus, welche

sich später zu Feststoffbrücken verfestigen, somit nimmt auch die Korngröße der Granulatpartikel zu.

Abhängigkeit der D10-, D50- und D90- Kornverteilung von der „Mass Ratio“ und der Sprütrate.

Die MassRatio ist ein Einflussfaktor, der die Zerstäubungsleistung der Sprühdüse repräsentiert. So bedeutet eine hohe MassRatio bei gleichbleibender Sprütrate, einen hohen Volumenstrom der Sprühluft und ferner eine feinere Zerstäubung der Granulierflüssigkeit. Eine feinere Zerstäubung bedeutet außerdem eine kleinere Tröpfchengrößenverteilung der versprühten Granulierlösung. Im umgekehrten Fall bedeutet eine niedrige MassRatio bei unveränderter Sprütrate, einen niedrigen Volumenstrom der Sprühluft, woraus sich größere Tröpfchen ergeben. Durch weniger Volumenstrom der Sprühluft und folglich eine niedrige MassRatio kommt es zu einer größeren Zerstäubung der Granulierflüssigkeit.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

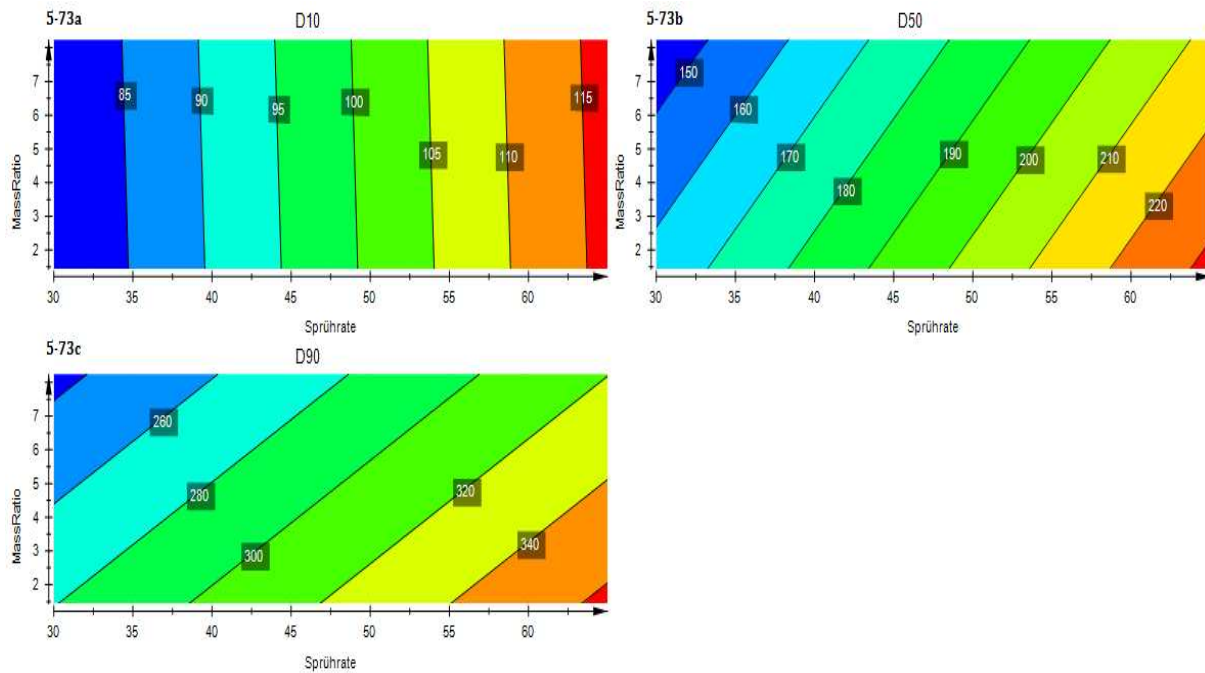


Abbildung 5-73a-c: Höhenlinienplots für die D10- (5-73a), die D50- (5-73b) und die D90 (5-73c)- Kornverteilungen der Granulate in Abhängigkeit von den Faktoren Sprütrate und MassRatio. Die Faktoren Zulufttemperatur, effektive Zuluftmenge sowie Trocknungszeit sind jeweils auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Die Höhenlinienplots für die Kornverteilungen in Abbildung 5-73 zeigen, dass sich der Wachstumsmechanismus für die D10- Kornverteilung von der D50- und der D90- Kornverteilung unterscheidet. Die angegebenen Zahlen im Plot repräsentieren die jeweilige Partikelgröße der entsprechenden Contourlinie.

Die D10- Kornverteilung stellt bekanntermaßen den Feinanteil im Granulat dar, welcher durch eine Partikelgröße $< 100 \mu\text{m}$ gekennzeichnet ist. In Abbildung 5-73a ist zu erkennen, dass der Feinanteil mit zunehmender Sprütrate und steigender MassRatio stagniert bzw. sogar leicht abnimmt, wohingegen in der D50- (Abb. 5-73b) und der D90- (Abb. 5-73c)- Verteilung ein deutlicher Einfluss der MassRatio zu erkennen ist. Mit

zunehmender Sprühdrate und steigender MassRatio nimmt die Partikelgröße in der D50- und der D90- Kornverteilung signifikant zu. Abbildung 5-74 soll das beschriebene Phänomen für den unterschiedlichen Wachstumsmechanismus des Feinanteils im Granulat veranschaulichen.

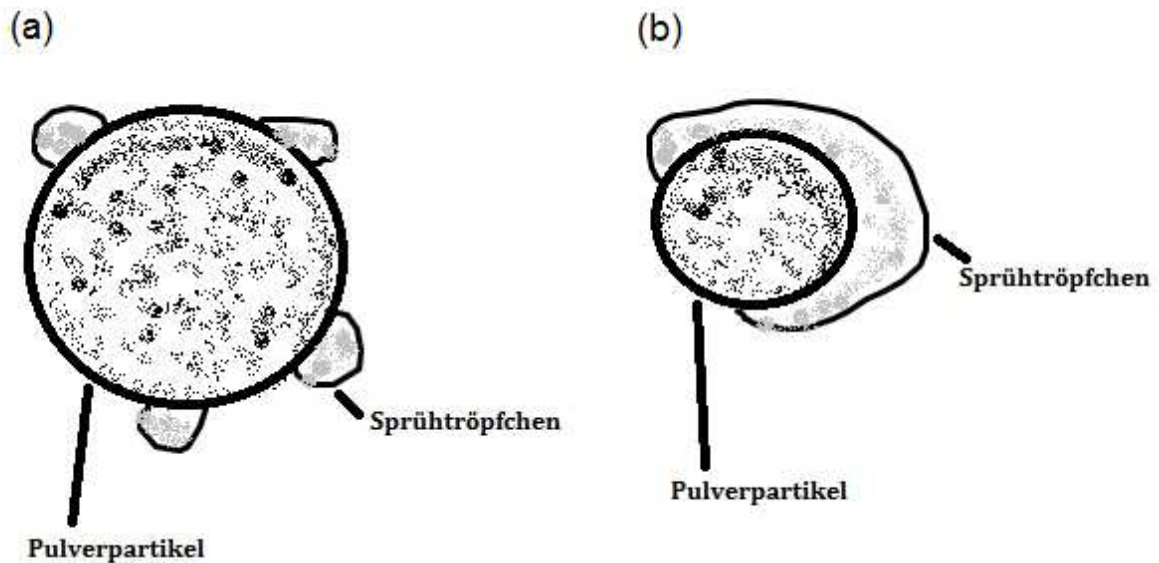


Abbildung 5-74: Partikelbenetzung durch Flüssigkeitströpfchen; links (a) für die D50- und D90- Korngrößen; rechts (b) für die D10- Korngrößen.

Die Größe der Sprühtröpfchen und die Größe der einzelnen Partikel innerhalb der D50- und der D90- Verteilung (Abb. 5-74a) ist unverhältnismäßig. Die Sprühtröpfchen sind in diesem Fall viel kleiner als die Partikel; ähnlich einem Golfball der auf einen Fußball trifft. Ein Sprühtröpfchen benetzt somit nicht die gesamte Oberfläche eines Partikels, sondern benetzt es nur punktuell. Liegt zusätzlich die Sprühdrate unterhalb der kritischen Sprühdrate von 40 g/min, findet so gut wie kein Partikelwachstum statt. Die nur punktuell benetzten Partikel können keine Flüssigkeitsbrücken ausbilden, sondern es findet vielmehr Sprühtrocknung statt. Unterhalb der kritischen Sprühdrate ist das Gleichgewicht zwischen Trocknung und Befeuchtung im Wirbelbett zusätzlich zur Seite

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

der Trocknung verschoben. Für den Wachstumsmechanismus der D50- und der D90-Kornverteilung hat somit die MassRatio einen bedeutenden Einfluss, da durch die MassRatio die Tröpfchengröße der versprühten Granulierlösung direkt gesteuert wird. Mit abnehmender MassRatio nimmt die Tröpfchengröße zu.

Innerhalb der D10- Kornverteilung (Abb. 5-74b) beträgt die Partikelgröße ca. 100 μm . Die relativ kleinen Partikel werden selbst von sehr feinen Sprühtröpfchen gut benetzt, deshalb findet sich kein signifikanter Einfluss des MassRatio innerhalb der D10-Verteilung (Abb. 5-73a).

Die folgenden Aufnahmen zeigen REM Fotos des D10- Feinanteils und des D50- Anteils eines Metformin- Granulates. Das Ziel der Fotos war es herauszufinden, wie die Granulatpartikel beschaffen sind bzw. ob ein Unterschied in der Beschaffenheit der Granulatpartikel innerhalb der D10- und der D50- Verteilung zu erkennen ist.

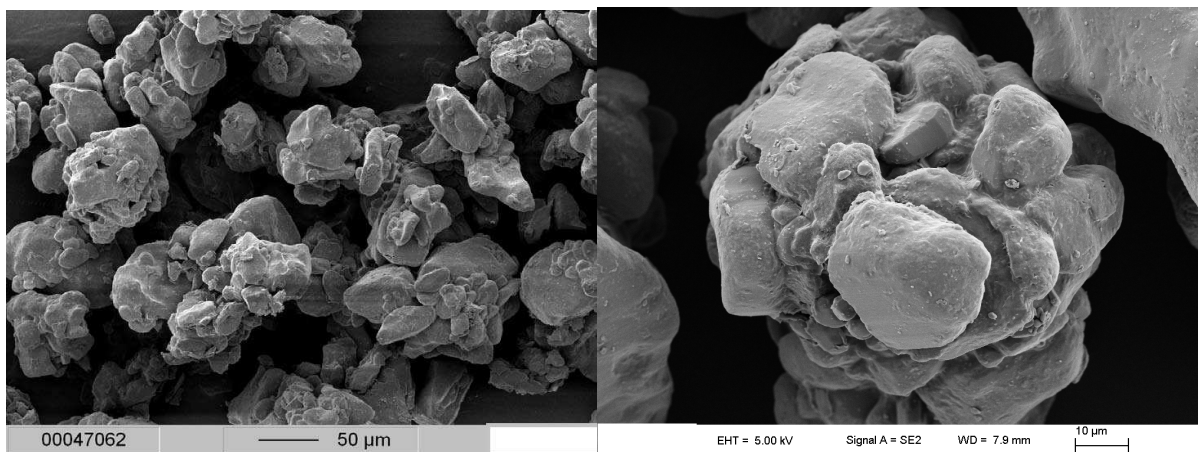


Abbildung 5-75: D10- Anteil eines Metformin- Granulats; links in der Auflösung 50 μm ; rechts in der Auflösung 10 μm .

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

In Abbildung 5-75 ist der Partikel- Feinanteil eines Metformin- Granulates zu sehen. Der Feinanteil repräsentiert Partikel $< 100 \mu\text{m}$. Man kann in 5-75 links erkennen, dass die kleinen Partikel agglomeriert sind. In Abbildung 5-75 rechts lassen sich sogar einige gebildete Feststoffbrücken zwischen den einzelnen Partikeln erkennen. Der Feinanteil des untersuchten Granulates besteht nicht aus Granulat- Bruchstücken, sondern es liegen sehr kleine agglomerierte Partikelkörnchen vor.

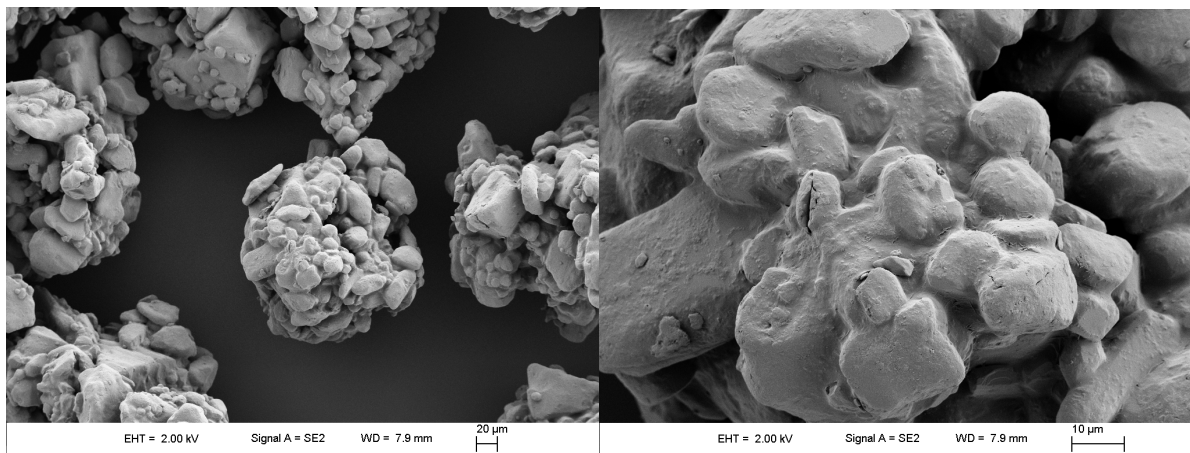


Abbildung 5-76: D50- Anteil eines Metformin- Granulats; links in der Auflösung $100\mu\text{m}$; rechts in der Auflösung $10\mu\text{m}$.

In Abbildung 5-76 ist der Partikelanteil eines Metformin- Granulates zu sehen, welcher größer als $100 \mu\text{m}$ und kleiner als $250 \mu\text{m}$ ist. Dieser Anteil stellt die D50- Fraktion des untersuchten Granulates dar. Man kann gut die agglomerierten Pulverpartikel erkennen. In Abbildung 5-76 rechts lassen sich zudem die ausgebildeten Feststoffbrücken zwischen den einzelnen Pulverpartikeln erkennen.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Anhand der REM- Fotos lässt sich schlussfolgern, dass kein Unterschied in der Beschaffenheit der Granulatpartikel innerhalb der D10- und der D50- Verteilung besteht. Weitere Ergebnisse zur Partikelgrößenverteilung der Metformin- Granulate werden anhand der folgenden Höhenlinienplots diskutiert.

Abhängigkeit der D10, D50 und D90- Kornverteilungen von der effektiven Zuluftmenge und der Zulufttemperatur.

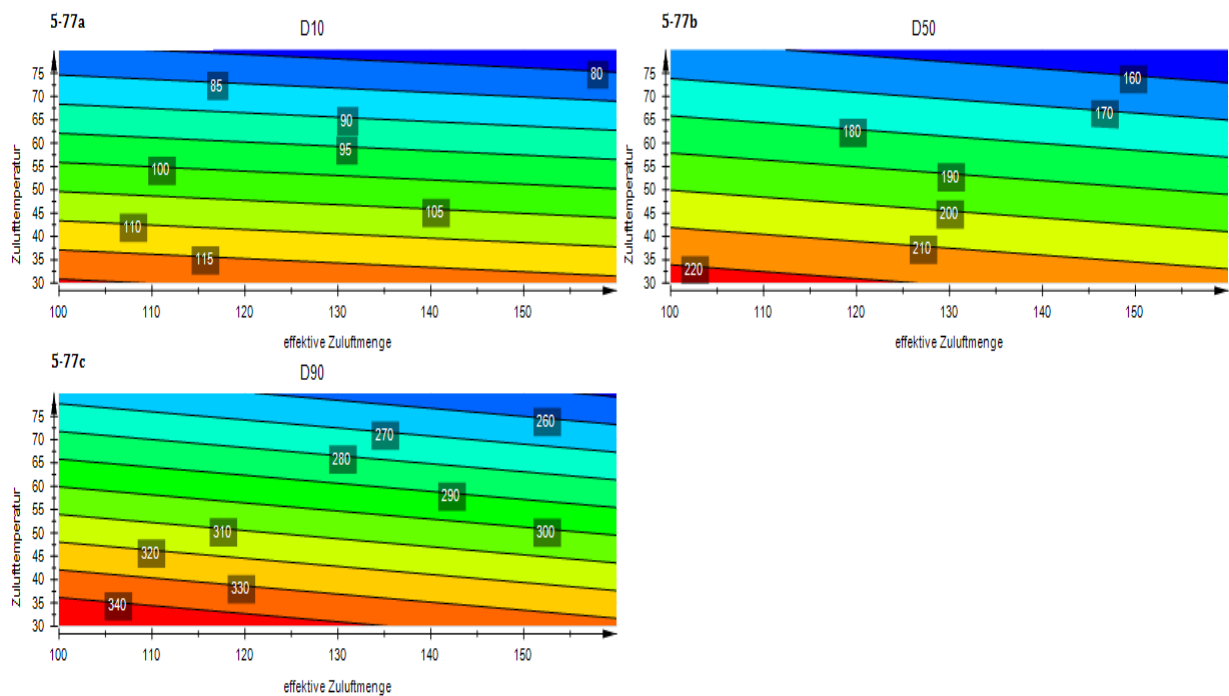


Abbildung 5-77: Höhenlinienplots für die Kornverteilungen D10 (5-77a), D50 (5-77b) und D90 (5-77c) in Abhängigkeit von den Faktoren effektive Zuluftmenge und Zulufttemperatur. Die Faktoren Sprühdichte, MassRatio sowie Trocknungszeit sind jeweils auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

In Abbildung 5-77 wird deutlich, dass die D10-, D50- und D90- Kornverteilungen mit niedriger effektiver Zuluftmenge und niedriger Zulufttemperatur am größten sind. Bei hoher effektiver Zuluftmenge und hoher Zulufttemperatur resultieren niedrige D10-, D50- und D90- Kornverteilungen. Durch die beiden Parameter Zuluftmenge und Zulufttemperatur wird die Enthalpie und damit die Verdampfungsleistung des Prozesses beeinflusst. Mit hohen Parametereinstellungen nimmt die Verdampfungsleistung des Systems zu, wobei die Feuchtigkeit im Prozess abnimmt. Die Partikelgrößenverteilung der Granulate wird größtenteils durch die Feuchtigkeit im Wirbelbett bestimmt. Ist die Feuchtigkeit im Wirbelbett sehr gering, bilden sich an der Oberfläche der Pulverpartikel wenige Flüssigkeitsbrücken aus, die anschließend nicht zu Feststoffbrücken aushärten. Bei geringer Feuchtigkeit im Wirbelbett, also einer hohen effektiven Zuluftmenge und einer hohen Zulufttemperatur, resultiert eine niedrige Partikelgrößenverteilung der erhaltenen Granulate. Ist die Feuchtigkeit im Wirbelbett hingegen hoch, also bei niedriger effektiver Zuluftmenge und niedriger Zulufttemperatur, bilden sich viele Flüssigkeitsbrücken an der Oberfläche der Pulverpartikel aus und es resultieren größere Granulate.

Die Auswertung der Höhenlinienplots lässt schlussfolgern, dass für ein erkennbares Größenwachstum der Pulverpartikel eine Zulufttemperatur $< 60\text{ °C}$ und eine effektive Zuluftmenge $< 140\text{ Nm}^3/\text{h}$ eingestellt werden muss.

5.9.2.2. Restfeuchte der Granulate und Maximalfeuchte während der Granulierung

Im Folgenden werden die Effekte der Hauptfaktoren und ihre Wechselwirkung auf die Granulat- Restfeuchte und die Maximalfeuchte während der Granulierung dargestellt und diskutiert.

Koeffizientenplot für die Granulat- Restfeuchte und die Maximalfeuchte während der Granulierung.

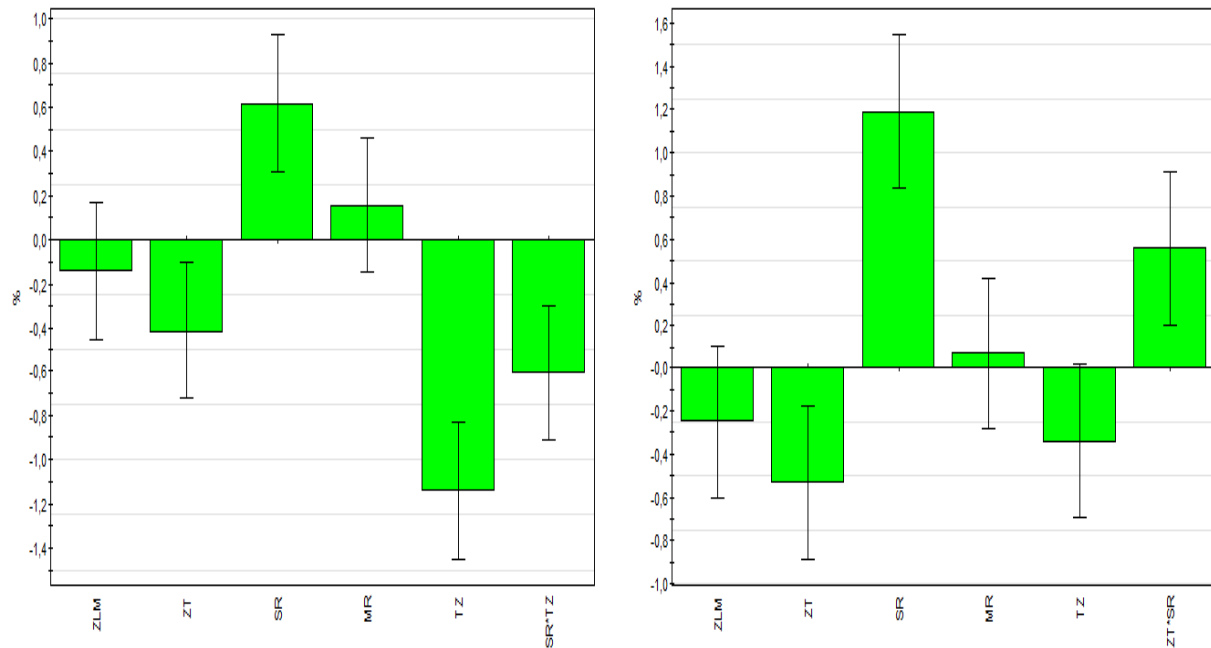


Abbildung 5-78a-b: Koeffizientenplots für die Granulat- Restfeuchte (5-78a) und die Maximalfeuchte während der Granulierung (5-78b).

Die Einflussparameter mit dem größten Einfluss auf die Granulat- Restfeuchte sind die Sprütrate (SR) und die Trocknungszeit (TZ). Ferner besitzt die Wechselwirkung

zwischen Sprütrate und Trocknungszeit einen signifikanten Effekt auf die Granulat-Restfeuchte, siehe Abbildung 5-78a.

Die Einflussparameter mit dem größten Einfluss auf die Maximalfeuchte während der Granulierung sind die Sprütrate (SR) und die Zulufttemperatur (ZT), wie in Abbildung 5-78b dargestellt. Ferner weist die Wechselwirkung zwischen den beiden Parametern einen signifikanten Effekt auf die Granulat- Maximalfeuchte auf.

Abhängigkeit der Granulat- Restfeuchte und der Maximalfeuchte während der Granulierung von der Sprütrate und der Trocknungszeit.

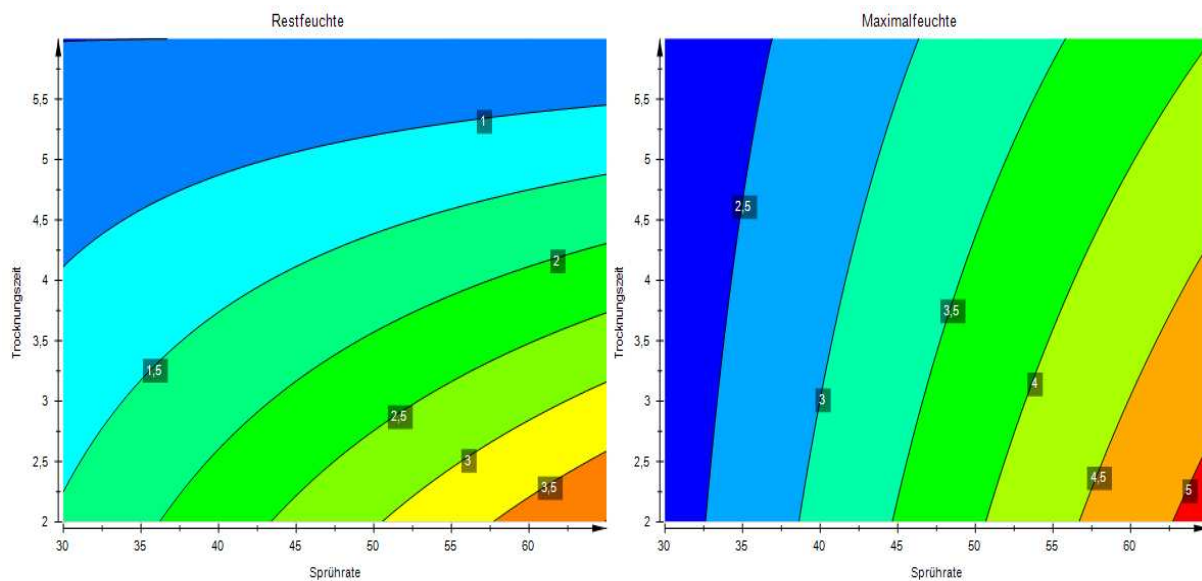


Abbildung 5-79a-b: Höhenlinienplots für die Granulat- Restfeuchte (5-79a) und die Maximalfeuchte während der Granulierung (5-79b) in Abhängigkeit von den Faktoren Sprütrate und Trocknungszeit. Die Faktoren Zulufttemperatur, MassRatio sowie effektive Zuluftmenge sind jeweils auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Mit den beiden Parametern Trocknungszeit und Sprühdrate kann die Granulat-Restfeuchte und die Maximalfeuchte während der Granulierung sehr gut kontrolliert werden. In Abbildung 5-79a nimmt die Granulat-Restfeuchte mit steigender Sprühdrate und kurzer Trocknungszeit zu. Ebenso ist die Maximalfeuchte während der Granulierung mit steigender Sprühdrate und kurzer Trocknungszeit am höchsten, vgl. Abbildung 5-79b.

Abhängigkeit der Granulat- Restfeuchte und der Maximalfeuchte während der Granulierung von der effektiven Zuluftmenge und der Zulufttemperatur.

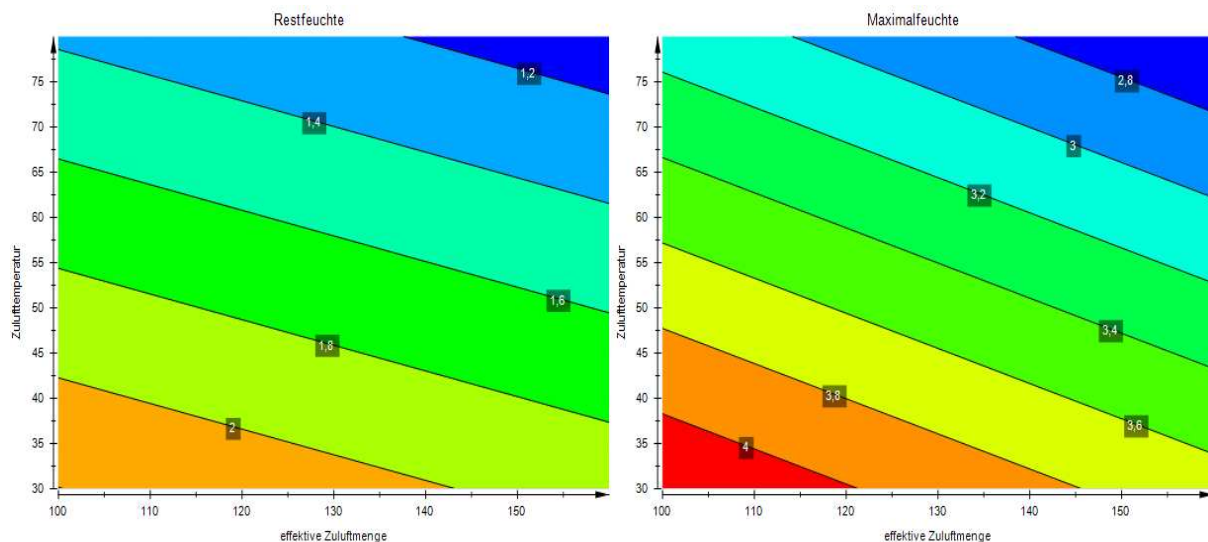


Abbildung 5-80a-b: Höhenlinienplots für die Granulat- Restfeuchte (5-80a) und die Maximalfeuchte während der Granulierung (5-80b) in Abhängigkeit von den Faktoren effektive Zuluftmenge und Zulufttemperatur. Die Faktoren Sprühdrate, MassRatio sowie Trocknungszeit sind jeweils auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Die Auswertung des Höhenlinienplots für die Granulat- Restfeuchte in Abhängigkeit von der Wechselwirkung zwischen effektiver Zuluftmenge und Zulufttemperatur in

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Abbildung 5-80 bestätigt, dass sowohl die Restfeuchte der Granulate als auch die Maximalfeuchte während der Granulierung von der Enthalpie im Granulierprozess abhängig sind. Mit zunehmender effektiver Zuluftmenge und zunehmender Zulufttemperatur steigt die Trocknungsleistung des Systems, dadurch nimmt die Feuchtigkeit im Prozess ab und es resultieren niedrige Granulat- Restfeuchten und niedrige Maximalfeuchten.

Die angegebenen Zahlen im Contour Plot stehen für die jeweilige Granulat- Restfeuchte bzw. die jeweilige Maximalfeuchte während der Granulierung bei der entsprechenden Contourlinie. Wird also eine Granulatrestfeuchte von ca. 1,5 % angestrebt und die effektive Zuluftmenge auf $120 \text{ Nm}^3/\text{h}$ eingestellt, sollte die Zulufttemperatur nicht höher als 65°C gewählt werden. Wird eine Maximalfeuchte während der Granulierung von ca. 4 % angestrebt und die Zulufttemperatur auf 35°C eingestellt, so darf die effektive Zuluftmenge $110 \text{ Nm}^3/\text{h}$ nicht übersteigen.

Abhängigkeit der Granulat- Restfeuchte und der Maximalfeuchte während der Granulierung von der Sprühdrate und der MassRatio.

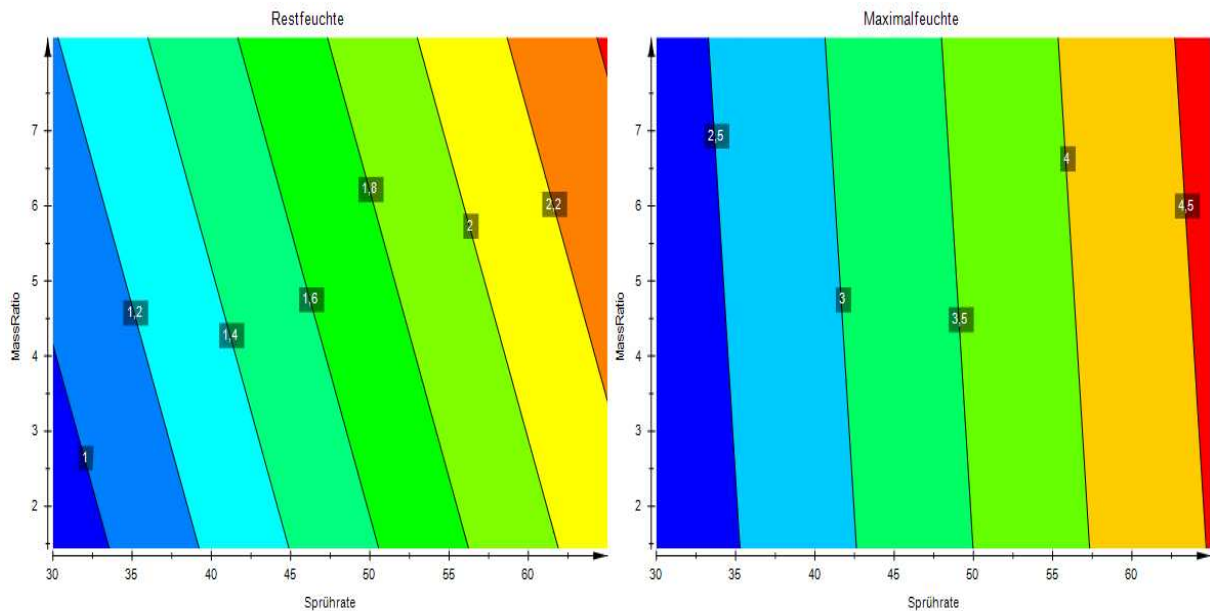


Abbildung 5-81a-b: Höhenlinienplots für die Granulat- Restfeuchte (5-81a) und die Maximalfeuchte während der Granulierung (5-81b) in Abhängigkeit von den Faktoren Sprühdrate und MassRatio. Die Faktoren Zulufttemperatur, effektive Zuluftmenge sowie Trocknungszeit sind jeweils auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

In Abbildung 5-81 ist die Abhängigkeit der Granulat- Restfeuchte und Maximalfeuchte während der Granulierung von der Wechselwirkung zwischen Sprühdrate und MassRatio dargestellt. Mit zunehmender Sprühdrate und zunehmender MassRatio steigt die Granulat- Restfeuchte (von blau nach rot). Mit Erhöhung der MassRatio findet eine feinere Zerstäubung der Sprühflüssigkeit im Wirbelbett statt, wodurch die Flüssigkeit im Wirbelbett gleichmäßig verteilt wird. Zusätzlich kommt mit steigender Sprühdrate pro Zeiteinheit mehr Feuchtigkeit in den Prozess.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

In Abbildung 5-81 ist ferner zu sehen, dass die MassRatio und damit die Tröpfchengröße der Sprühlösung auf die Maximalfeuchte während der Granulierung weniger Einfluss besitzt als auf die Granulat- Restfeuchte. Daher lässt sich schlussfolgern, dass die Maximalfeuchte während der Granulierung unabhängig von der Tröpfchengröße der Sprühlösung ist, sondern vielmehr von ihrer Sprütrate.

In der Praxis bedeutet dies, wenn ein Metformin- Granulat mit einer Restfeuchte von ca. 1,5 % erhalten werden soll und während der Granulatherstellung eine Maximalfeuchte von ca. 3,5 % erreicht werden soll, dann muss die Sprütrate auf 45 g/min und die MassRatio auf maximal 5 eingestellt werden.

5.9.2.3. Schütt- und Stampfdichte

Im diesem Abschnitt werden die Effekte der Hauptfaktoren und ihre Wechselwirkung auf die Stampf- und Schüttdichte der hergestellten Metformin- Granulate dargestellt und diskutiert. Die Bulkdichten beschreiben die Dichten eines Haufwerks einschließlich aller Hohlräume und hängen eng mit der Korngrößenverteilung, der Oberflächenbeschaffenheit und der Kornstruktur der Granulate zusammen (Ridgway et al 1971; Ridgway & Williams 1977). Isometrische, kugelförmige Partikel weisen keine bzw. nur sehr geringfügige Unterschiede zwischen Stampf- und Schüttdichte auf. Kugelförmige Körnchen nehmen bereits nach dem Einfüllen in ein Gefäß einen sehr hohen Ordnungszustand ein, der in einer dichten und somit hohen Bulkdichte endet (Bauer et al 2006).

Koeffizientenplot für die Stampf- und Schüttdichte der Granulate.

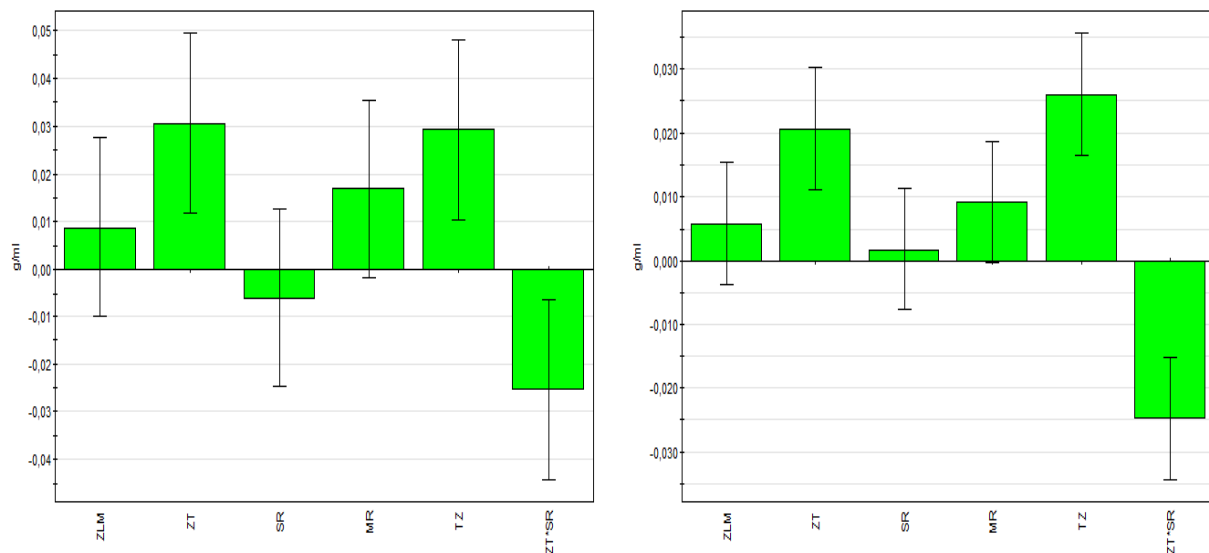


Abbildung 5-82a-b: Koeffizientenplot für die Stampf-(5-82a, links) und Schüttdichte (5-82b, rechts) der Granulate.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Einflussparameter mit dem größten Einfluss auf die Schütt- und Stampfdichte der Granulate sind die Zulufttemperatur (ZT) und die Trocknungszeit (TZ). Wie in Abbildung 5-82 zu erkennen ist, nehmen mit steigender Zulufttemperatur und mit zunehmender Trocknungszeit die Schütt- und Stampfdichte der erhaltenen Granulate zu. Weiter nehmen die Schütt- und Stampfdichte auch durch Erhöhung der MassRatio (MR) zu. Die Hauptfaktoren effektive Zuluftmenge (ZLM) und Sprühdichte (SR) besitzen nur geringen Einfluss auf die untersuchten Zielgrößen. Daneben hat die Wechselwirkung zwischen Sprühdichte und Trocknungszeit (SR+TZ) einen großen Einfluss auf die Schütt- und Stampfdichte. Durch die Wechselwirkungen zwischen Trocknungszeit (TZ) und Sprühdichte (SR) nimmt die Schütt- und Stampfdichte der Granulate ab.

Abhängigkeit der Schütt- und Stampfdichte der Granulate von der Sprühdichte und der Trocknungszeit.

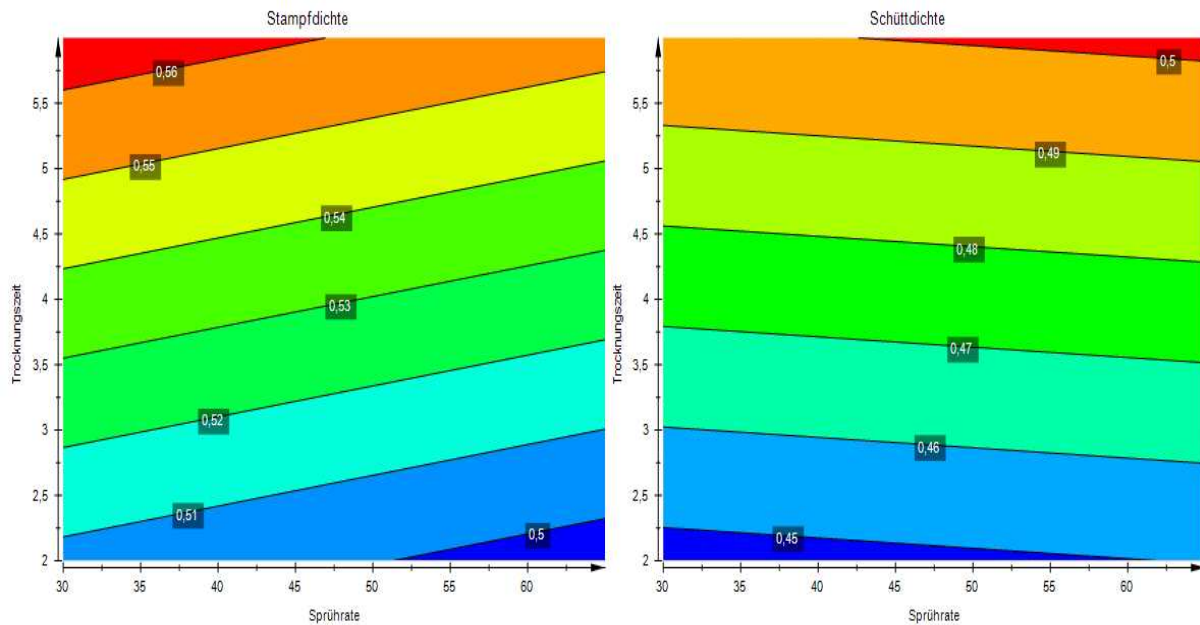


Abbildung 5-83a-b: Höhenlinienplots für die Granulat- Stampfdichte (5-83a) und die Granulat- Schüttdichte (5-83b) in Abhängigkeit von den Faktoren Sprühdichte und Trocknungszeit. Die Faktoren effektive Zuluftmenge, MassRatio sowie Zulufttemperatur werden jeweils auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

In Abbildung 5-83 sind die Schütt- und Stampfdichte der Granulate als abhängige Variablen der Wechselwirkung zwischen Sprühdichte und Trocknungszeit dargestellt. Die Stampfdichte (Abb. 5-83a) nimmt mit zunehmender Trocknungszeit und sinkender Sprühdichte zu. Bei langer Trocknungszeit und niedriger Sprühdichte liegen trockene Prozessbedingungen im Wirbelbett vor, weshalb eher kleine, feste und dichte Granulat Körnchen entstehen. Kleine Granulat Körnchen weisen überdies eine kugelförmige Form mit ebenmäßiger Oberflächenbeschaffenheit auf, weshalb sie leicht aneinander vorbei gleiten und sich im Bulk eng zusammenlagern können. Es resultiert demzufolge eine hohe Stampfdichte.

Die Schüttdichte der Granulatkörner (Abb. 5-83b) hingegen nimmt mit steigender Trocknungszeit und zunehmender Sprührate zu. Durch Einstellung einer hohen Sprührate und einer langen Trocknungszeit werden größere Granulatkörner erhalten, die zudem eine höhere Porosität besitzen. Durch die lange Trocknungszeit im Prozess reibt sich die Oberfläche der Granulatkörner nach und nach ab (vgl. Kapitel 2.2.1.), weshalb diese Partikel eine glatte Oberflächenstruktur (siehe Abb.5-46b in Kapitel 5.5.2.3.) aufweisen. Durch die glatte Oberflächenstruktur können die Granulatkörner bei Ermittlung der Schüttdichte leicht aneinander vorbeigleiten. Die Partikel nehmen somit im Bulk einen höheren Ordnungszustand ein, wodurch höhere Schüttdichten resultieren (Sandler & Wilson 2010).

Abhängigkeit der Schütt- und Stampfdichte der Granulate von der Sprührate und der Zulufttemperatur .

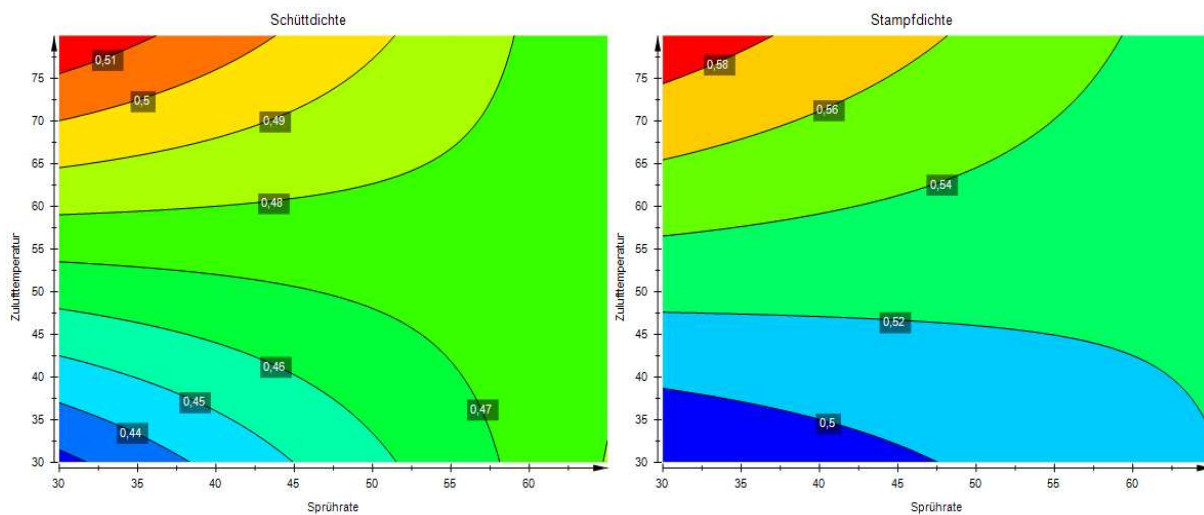


Abbildung 5-84a-b: Höhenlinienplots für die Granulat- Schüttdichte (5-84a) und die Granulat- Stampfdichte (5-84b) in Abhängigkeit von den Faktoren Sprührate und Zulufttemperatur. Die Faktoren effektive Zuluftmenge, MassRatio sowie Trocknungszeit werden jeweils auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

In Abbildung 5-84 sind die Schütt- und Stampfdichte der erhaltenen Granulate als abhängige Variablen von der Wechselwirkung zwischen Sprühdichte und Zulufttemperatur dargestellt. Es ist erkennbar, dass die Schütt- und Stampfdichte bei Einstellung einer Zulufttemperatur von 55°C die Sprühdichte keinen signifikanten Einfluss auf die Zielgrößen hat. Es ergibt sich immer eine Schüttdichte zwischen 0,47 g/ml und 0,48 g/ml bzw. immer eine Stampfdichte zwischen 0,52 g/ml und 0,54 g/ml. Bereits Niskanen et al (Niskanen et al 1990a) beobachtete einen solchen Effekt bei Variation der Sprühdichte.

Die Schütt- und Stampfdichte von Granulaten ist von weiteren Eigenschaften, wie bereits erwähnt von der Korngrößenverteilung, der Oberflächenstruktur und der Feuchtigkeit im Wirbelbett während der Granulierung, abhängig. In der vorliegenden Untersuchung lassen sich mit hoher Zulufttemperatur > 55°C und gleichzeitig niedriger Sprühdichte < 45 g/min, hohe Granulat – Schütt- und Stampfdichten erzielen. Beide Prozessparameter steuern die Feuchtigkeit im Wirbelbett und damit indirekt die Partikelgröße, die Kornform und die Oberflächenstruktur der Granulate. Durch Einstellung einer hohen Zulufttemperatur und einer niedrigen Sprühdichte werden kleine, kugelförmige Granulat Körner erzeugt, welche eine hohe Festigkeit, eine glatte Oberfläche und deshalb hohe Bulkdichten besitzen (Sandler & Wilson 2010). Größere Granulat Körner hingegen sind insgesamt poröser, besitzen somit bei gleicher Masse ein größeres Volumen. Die erhaltenen Bulkdichten fallen somit niedriger aus.

5.9.2.4. Fließeigenschaften

Die Bestimmung der Fließeigenschaften eines Partikelhaufwerks ist ein wichtiges Merkmal für ihre Weiterverarbeitung. Schlecht fließende Materialien können nachfolgende Prozesse, wie z.B. die Tablettierung negativ beeinflussen. Ein stetiger Schüttgutfluß ist die Voraussetzung für eine genaue Dosierung der Granulate (Uhlemann & Mörl 2000). In diesem Kapitel werden die Effekte der Hauptfaktoren und ihre Wechselwirkung auf das Fließverhalten der erhaltenen Granulate dargestellt. Zur Bestimmung des Fließverhaltens dienen die Fließgeschwindigkeit und der Fließwinkel (vgl. Kap. 2.3.4.).

Koeffizientenplot für die Fließgeschwindigkeit und den Fließwinkel der Granulate.

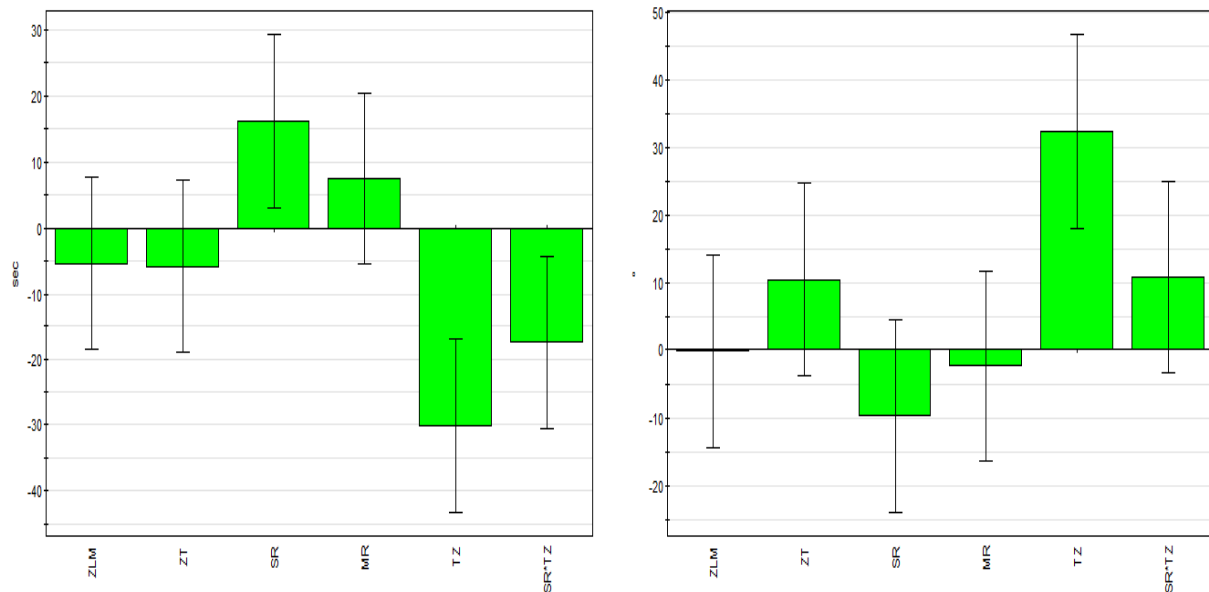


Abbildung 5-85: Koeffizientenplot für die Fließgeschwindigkeit (5-85a, links) und den Fließwinkel (5-85b, rechts) der Granulate.

Die Einflussparameter mit dem größten Einfluss auf die Fließgeschwindigkeit (Abb. 5-85a) der Granulate sind die Trocknungszeit (TZ) und die Sprütrate (SR). Wie in Abbildung 5-85a zu erkennen ist, nimmt mit steigender Trocknungszeit die Fließgeschwindigkeit der erhaltenen Granulate zu und mit zunehmender Trocknungszeit ab. Außerdem hat die Wechselwirkung zwischen Sprütrate und Trocknungszeit (SR+TZ) einen großen Einfluss auf die Fließgeschwindigkeit. Durch die Wechselwirkungen zwischen Trocknungszeit (TZ) und Sprütrate (SR) nimmt die Fließgeschwindigkeit der Granulate ab. Die Hauptfaktoren effektive Zuluftmenge (ZLM), Zulufttemperatur (ZT) und MassRatio (MR) besitzen hingegen nur geringen Einfluss auf die Zielgröße.

Der Einflussparameter mit dem größten Einfluss auf den Fließwinkel (Abb. 5-85b) der Granulate ist die Trocknungszeit (TZ). Wie in Abbildung 5-85b zu erkennen ist, nimmt mit steigender Trocknungszeit der Fließwinkel der erhaltenen Granulate zu. Durch die Wechselwirkungen zwischen Trocknungszeit (TZ) und Sprütrate (SR) nimmt der Fließwinkel der Granulate zu. Die Hauptfaktoren effektive Zuluftmenge (ZLM), Zulufttemperatur (ZT), Sprütrate (SR) und MassRatio (MR) besitzen nur geringen Einfluss auf den Fließwinkel der erhaltenen Granulate.

Abhängigkeit der Fließgeschwindigkeit und des Fließwinkel der Granulate von der Sprühdrate und der Trocknungszeit.

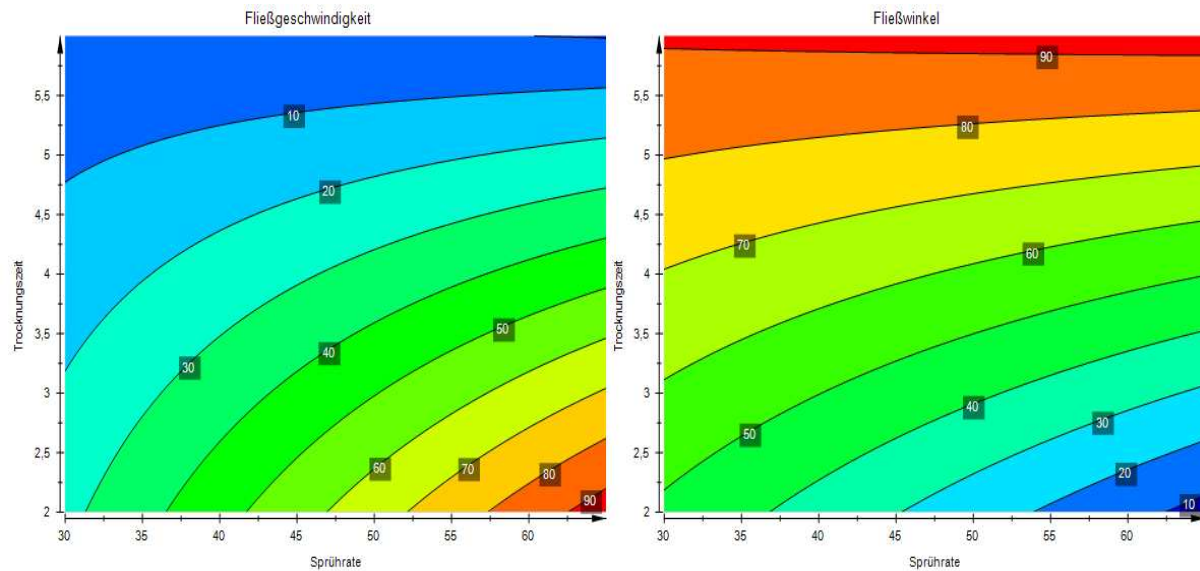


Abbildung 5-86a-b: Höhenlinienplot für die Fließgeschwindigkeit (5-86a, links) und den Fließwinkel (5-86b, rechts) der Granulate in Abhängigkeit von den Faktoren Sprühdrate und Trocknungszeit. Die Faktoren effektive Zuluftmenge, MassRatio sowie Zulufttemperatur werden jeweils auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Interpartikuläre Reibungs- und Haftkräfte sind maßgeblich für das Fließverhalten einer Granuladmischung verantwortlich. Der Grund für eine Verbesserung der Fließfähigkeit mit Zunahme der Partikelgröße liegt in einer Abnahme von Kontaktpunkten zwischen einzelnen Partikelkörnern mit Zunahme ihrer Größe.

Die Fließgeschwindigkeit der erhaltenen Granulate (Abb. 5-86a) nimmt mit steigender Sprühdrate zu, da die Partikelgröße der Granulate zunimmt. Bei Abnahme der Trocknungszeit nimmt die Fließfähigkeit der Granulate ab. Durch die Einstellung einer hohen Sprühdrate und einer gleichzeitig kurzen Trocknungszeit resultieren Granulate mit hohem Restfeuchtegehalt, wodurch die Granuladmischung kohäsives Verhalten zeigt.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Abbildung 5-86a zeigt außerdem, dass bei einer Trocknungszeit > 4 Minuten der Einfluss der Sprütrate kleiner wird. Für eine mühelose Weiterverarbeitung der Granulate ist eine Fließgeschwindigkeit von < 20 Sekunden und ein Fließwinkel von $> 70^\circ$ wünschenswert. Der Höhenlinienplot für den Fließwinkel der Granulate (Abb. 5-86b) verhält sich asynchron zum Höhenlinienplot der Fließgeschwindigkeit (Abb. 5-86a). Der Fließwinkel nimmt mit steigender Sprütrate ab. Abbildung 5-86b zeigt, dass für einen gewünschten Fließwinkel $> 70^\circ$ und einer Trocknungszeit > 4 Minuten der Einfluss der Sprütrate nahezu vernachlässigt werden kann.

5.9.2.5. Zusammenfassung

Durch die statistische Untersuchung der Einflüsse von Prozessparametern und ihrer Wechselwirkungen bei der Granulierung von Metformin konnten mit Hilfe statistischer Modelle Zusammenhänge zwischen Prozessparametern und vor allem Abhängigkeiten wichtiger Granulateigenschaften von Prozessparametern aufgestellt werden.

Anhand der Versuche wurde herausgefunden, dass sich der Wachstumsmechanismus des Feinanteils (D10- Kornverteilung) der Metformin- Granulate von dem Wachstumsmechanismus der D50- und D90- Kornverteilung unterscheidet. Der Wachstumsmechanismus der Granulate ist abhängig von der Partikelbenetzung durch die versprühten Flüssigkeitströpfchen und vom Größenverhältnis von Partikel zu Sprühtröpfchen.

Der Einfluss der MassRatio ist für die D10- Kornverteilung der Granulate vernachlässigbar. Hingegen nimmt die Partikelgröße innerhalb der D50- und der D90- Kornverteilung mit zunehmender MassRatio ab. Sollen beispielsweise Metformin-Granulate mit einer gewünschten D50- Kornverteilung zwischen 180 und 200 μm bei einer Sprütrate von 50 g/min hergestellt werden, dann muss die MassRatio auf mindestens 3 eingestellt werden. Sollen Metformin- Granulate mit einem D50- Wert $> 200 \mu\text{m}$ erhalten werden, so muss die MassRatio auf niedrigem Niveau (< 3) eingestellt sein.

Eine wünschenswerte Granulateigenschaft von Metformin ist außerdem eine Restfeuchte von ca. 1,5 %. Werden alle anderen Prozessparameter auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten, so ist die Sprütrate auf mindestens 45 g/min und die MassRatio auf maximal 5 einzustellen, um Granulate mit einer Restfeuchte von 1,5% herzustellen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie verdeutlichen, dass die MassRatio ein wichtiger Parameter ist und unter Beachtung der Sprütrate ebenfalls zur Steuerung

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

der Partikelgröße und Restfeuchte bei der Metformin Granulierung eingesetzt werden kann.

Die Maximalfeuchte während der Granulierung wird hingegen weniger von der MassRatio beeinflusst, sondern vielmehr von der Enthalpie im Prozess, die unter Anderem durch die Zulufttemperatur und die effektive Zuluftmenge gesteuert wird.

5.10. IMPLEMENTIERUNG VON STÖRGRÖßEN BEI DER GRANULIERUNG VON METFORMIN

In diesem Teil der Arbeit soll, analog zu Kapitel 5.8., untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß der Granulierungsprozess von Metformin durch das Einbringen von künstlichen Störgrößen beeinflusst wird. Störgrößen sind Einflussgrößen, deren Wert für das Produkt bzw. den Prozess nicht vorgegeben werden kann, weil der Effekt dieser Größen nicht bekannt ist. In den folgenden Versuchen werden ausgewählte Störgrößen manuell in den Granulierungsprozess eingepflegt, um das optimale „Prozess Profil“, hier gegeben als Feuchteprofil während der Granulierung, zu manipulieren. Im anschließenden Schritt soll versucht werden, die manipulierten Feuchteprofile durch eine Nachregelung mit den zur Verfügung stehenden Prozessparametern wieder auszugleichen. Eine effektive Nachregelung mit Hilfe der Prozessparameter liegt somit dann vor, wenn es gelingt das gestörte Feuchteprofil wieder dem optimalen Ziel-Feuchteprofil anzugleichen.

5.10.1. Einfluss der Störgrößen auf das Feuchteprofil der Granulierung

Als Störgrößen zur Manipulation des Feuchteprofils bei der Granulierung werden die folgenden Parameter eingesetzt.

- *Zuluftbefeuchtung fällt aus*
- *Vordere Sprühdüse fällt aus*
- *Metformin durch Sieb 1085 μ m gemahlen (anstelle 610 μ m)*
- *Gestörte Druckverhältnisse*

Durch die Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ wird der Ausfall der Zuluftkonditionierung während der Granulierung simuliert, hierbei wird der Granulierprozess durch fehlende Zuluft- Luftfeuchtigkeit beeinflusst.

Bei dem Parameter „vordere Sprühdüse fällt aus“ wird die vordere Sprühdüse im Unilab durch einen Dummy ersetzt. Für die übriggebliebene Sprühdüse wird ein dickerer Silikonschlauch mit 4,6mm x 1,6mm anstelle von 3,2mm x 1,6mm, analog zu den Untersuchungen in Kapitel 5.8. verwendet.

Vor dem eigentlichen Wirbelschichtprozess muss Metformin zerkleinert werden, da es in großen 25 kg- Blöcken vorliegt. Die Blöcke werden grob gebrochen und die benötigte Metforminmenge direkt vor der Granulierung mit Hilfe Comill 5 (Quadro, Chicago, USA) durch ein Sieb der Weite 610 μ m gemahlen. Um eine Störung zu simulieren, wird für den Störgrößen- Versuch das Metformin durch ein Sieb der Weite 1085 μ m gemahlen. Es liegt somit eine veränderte (größere) Partikelgröße des Wirkstoffs zu Beginn der Granulierung vor.

Der Parameter „gestörte Druckverhältnisse“ soll, analog zu den Störgrößen- Versuchen mit Enalapril, ein veränderter Luftdruck der Zuluft simuliert werden. Hierzu wird wiederum eine Lochscheibe in das Zuluftrohr des Unilab, direkt vor dem Eintritt der Zuluft in das Windhaus der Wirbelschichtanlage, eingelegt. Mit Hilfe der Lochscheibe wird ein niedriger Luftdruck eingestellt.

In Abbildung 5-88 sind die Feuchteprofile der Granulierung von Metformin unter Implementierung der Störgrößen dargestellt. Das Ziel- Feuchteprofil ist in rot dargestellt, während die manipulierten Feuchteprofile in blau (Zuluftbefeuchtung fällt aus), in gelb (eine Sprühdüse fällt aus), in türkis (gestörte Druckverhältnisse) und in grün (Metformin durch größeres Sieb gemahlen) dargestellt sind. Für die Aufzeichnung der Feuchteprofile werden die Granulierungen mit den gleichen Prozessparameter-Einstellungen durchgeführt. Der Unterschied liegt lediglich darin, dass die jeweiligen

Störgrößen in den Granulierungsprozess implementiert werden. Die erhaltenen Granulate besitzen die gleiche Restfeuchte von ca. 1,3 – 1,6%.

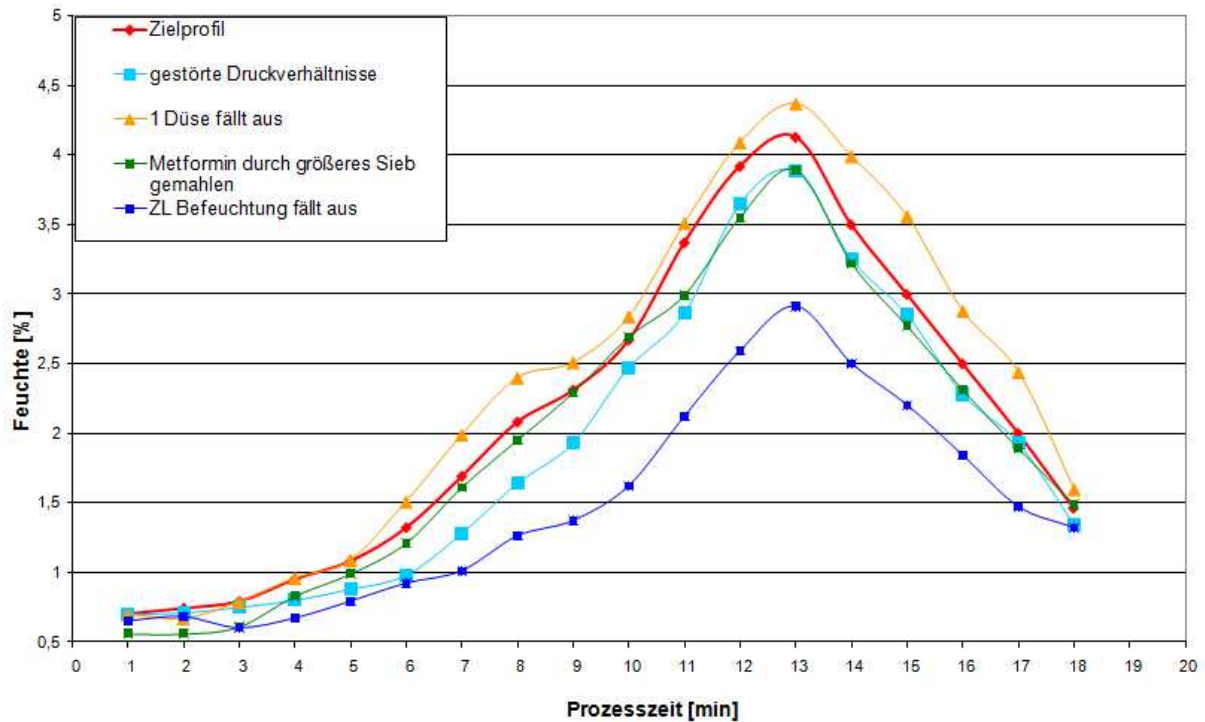


Abbildung 5-88: Feuchteprofile der Granulierungen mit und ohne Störgrößen.

Wie in Abbildung 5-88 zu erkennen ist, fällt durch die Implementierung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ das Feuchteprofil insgesamt sehr niedrig aus. Durch eine absolute Luftfeuchte von 0,0 g/kg wird keine zusätzliche Feuchtigkeit mit der Zuluft in den Prozess eingebracht, weshalb zu erwarten war, dass das Feuchteprofil auch insgesamt trockener verläuft. Die absolute Zuluftfeuchtigkeit beim Ziel- Feuchteprofil beträgt 8,4 g/kg Luft.

Die Störgröße „Sprühdüse fällt aus“ führt zu einem insgesamt höheren Feuchteprofil. Der Grund hierfür ist, wie bereits für Enalapril erwähnt, dass für die übriggebliebene hintere Sprühdüse ein dickerer Schlauch verwendet wird und die eingestellte Sprühdüse

nun ausschließlich über die hintere Düse stattfindet. Mit nur einer Düse ist somit der Massenstrom der Granulierlösung pro Düse doppelt so hoch. Die hintere Düse sprüht deshalb punktuell die doppelte Menge an Granulierlösung auf das Pulverbett. Durch die nach rechts gerichtete Bewegung des Pulverbetts wird diese punktuell befeuchtete Stelle direkt und unmittelbar vor die Messstelle des NIR- Spektrometers transportiert. Die gemessenen Feuchtwerte sind deshalb höher und so liegt auch das manipulierte Feuchteprofil höher als das Ziel- Feuchteprofil.

Durch die Störgröße „gestörte Druckverhältnisse“ wird ein niedriger Luftdruck der Zuluft simuliert. Das bedeutet, dass die Masse der eingebrachten Zuluft kleiner ist, bei gleichbleibendem Zuluftvolumen und somit auch wiederum weniger Feuchtigkeit mit der Zuluft in den Prozess eingebracht wird. Das Feuchteprofil verläuft deshalb niedriger als das Ziel- Feuchteprofil.

Die Störgröße „Metformin durch größeres Sieb gemahlen“ führt zu einem trockenerem Feuchteprofil. Durch die veränderte, in diesem Fall vergrößerte Ausgangspartikelgröße des Metformins liegt an der nun kleineren Oberfläche der Partikel weniger Feuchtigkeit vor. Durch die Reduzierung der Partikeloberfläche kann sich weniger Feuchtigkeit um die Metforminpartikel herum anlagern, was folglich zu einer Erniedrigung des Feuchteprofils führt.

5.10.2. Einfluss der Störgrößen auf die Partikelgrößenverteilung der Granulate

In Abbildung 5-89 sind fünf unterschiedliche Partikelwachstumsprofile der Granulierung von Enalapril dargestellt. Die Partikelwachstumsprofile wurden mit Hilfe der Inline- Messsonde Parsum aufgezeichnet. Das Ziel- Partikelwachstumsprofil ist in rot dargestellt, während die manipulierten Partikelwachstumsprofile in blau (Zuluftbefeuchtung fällt aus), in gelb (Sprühdüse fällt aus), in türkis (gestörte Druckverhältnisse) und in grün (Metformin durch größeres Sieb gemahlen) dargestellt sind.

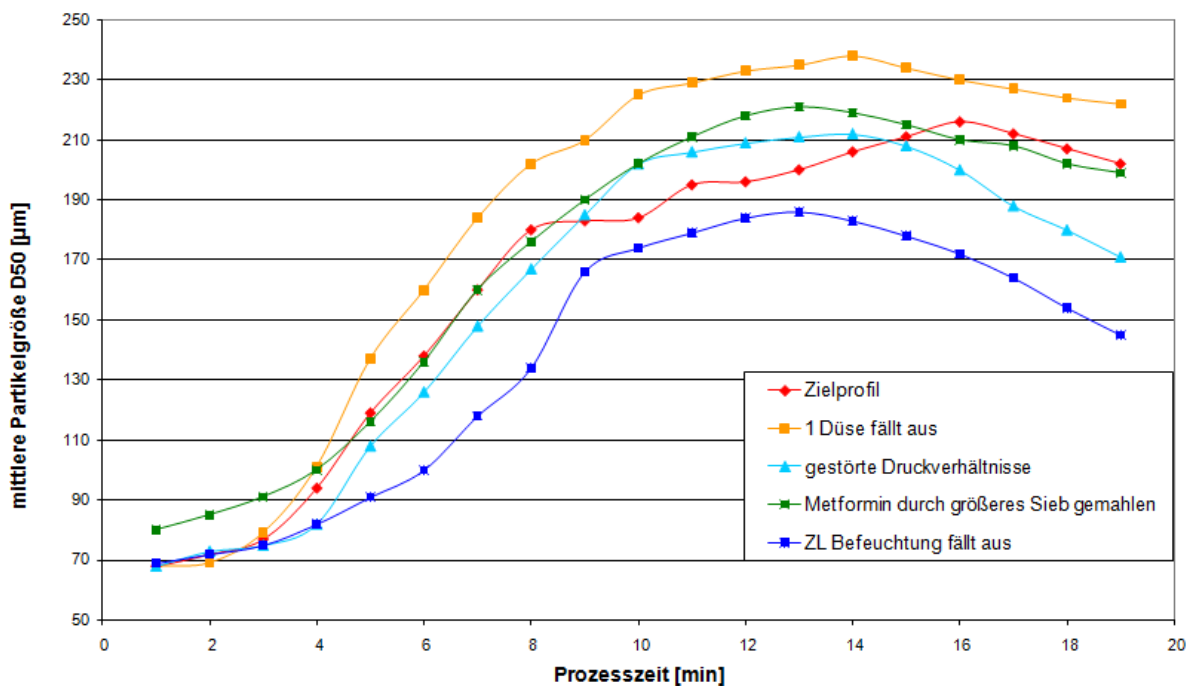


Abbildung 5-89: Partikelwachstumsprofile mit und ohne Störgrößen.

Das Partikelwachstumsprofil ist abhängig von der mittleren Partikelgröße D50 in μm (y-Achse) als Funktion der Zeit (x-Achse). Der Sprühschritt ist nach einer Prozesszeit von 10,4 Minuten abgeschlossen und es beginnt die Trocknungsphase. In Abbildung 5-89 ist

außerdem erkennbar, dass auch bei Metformin die Partikel noch nach Erreichen der Gesamtprühmenge weiter wachsen. Dieses Phänomen bestätigt wiederum, dass auch noch in der Trocknungsphase der Granulierung Partikelagglomeration stattfindet, solange eine gewisse Feuchtigkeit im Prozess vorliegt. Eine gewisse Feuchtigkeit ist nötig für die Bildung von Flüssigkeitsbrücken zwischen den Pulverpartikeln. Erst wenn in der Trocknungsphase das Gleichgewicht zur Evaporation hin verschoben ist, stagniert das Partikelwachstum und eine Schrumpfung der Partikel beginnt. Durch Aufeinanderprallen der gebildeten Granulatpartikel und zusätzlichen Stress durch die Verwirbelung und höhere Temperatur in der Trocknungsphase, nimmt auch bei Metformin der Feinanteil zu. Durch die Erhöhung des Feinanteils nimmt die mittlere Partikelgröße D50 der gebildeten Granulate ab.

Durch die Implementierung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ liegen insgesamt trockener Prozessbedingungen vor, was sich in einem niedrigeren Partikelwachstumsprofil widerspiegelt. Wie erwartet, liegt das Partikelwachstumsprofil bei Störgröße „Sprühdüse fällt aus“ über dem des Zielprofils.

Durch die Störgröße „gestörte Druckverhältnisse“ wird ein niedriger Luftdruck der Zuluft simuliert. Das bedeutet, dass die Masse der eingebrachten Zuluft kleiner ist, bei gleichbleibendem Zuluftvolumen. Durch weniger Zuluftmasse findet eine bessere Partikelagglomeration statt, was sich im Partikelwachstumsprofil widerspiegelt.

Bei der letzten Störgröße wurde Metformin durch ein größeres Sieb gemahlen, wodurch bereits zu Beginn eine größere Partikelverteilung vorliegt. Dies spiegelt sich im Partikelwachstumsprofil wider.

5.10.3. Einfluss der Störgrößen auf die Bruchfestigkeit der Tabletten

Die erhaltenen Granulatchargen wurden unmittelbar im Anschluss an die Granulierung zu Tabletten verpresst. Der Komprimierung wurde bei einem Hauptpressdruck von 20kN durchgeführt. Während der Tablettierung wurde die Rundläufer- Tablettenpresse bei zwei unterschiedlichen Rotorgeschwindigkeiten betrieben. Die Rotorgeschwindigkeit wird in Umdrehungen pro Minute (rpm) angegeben. Die eingestellten Rotorgeschwindigkeiten in den folgenden Versuchen betragen 20rpm und 70rpm. Bei 20rpm und bei 70rpm wurden Proben der gepressten Tabletten entnommen und je 20 Tabletten einem Bruchfestigkeitstest unterzogen. Die Ergebnisse der Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten bei unterschiedlichen Rotorgeschwindigkeiten sind in Abbildung 5-90 aufgeführt.

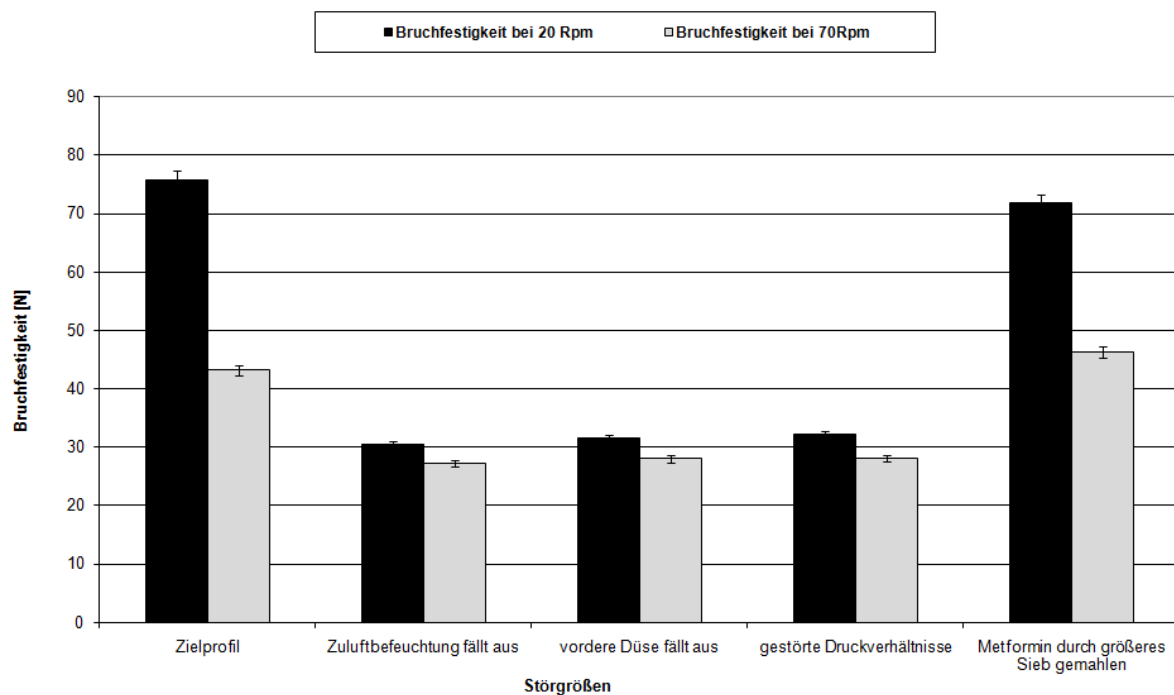


Abbildung 5-90: Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten mit implementierten Störgrößen bei 20rpm und 70rpm.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Bruchfestigkeit bei 20rpm liegt wieder in allen Versuchen höher als bei schnellerer Rotordrehzahl. Bei schnellem Rotor ist die Druckhaltezeit des Oberstempels bei der Komprimierung kürzer als bei langsamerer Rotordrehzahl. Durch eine kürzere Druckhaltezeit werden Tabletten mit niedrigerer Bruchfestigkeit erzielt.

Man erkennt, dass sich die Bruchfestigkeit der Tabletten bei den Störgrößen „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ und „gestörte Druckverhältnisse“ deutlich von der Bruchfestigkeit der „Ziel- Tabletten“ unterscheidet. Eine Erklärung findet man, wenn man sich die Eigenschaften der manipulierten Granulatchargen genauer ansieht. Zur besseren Übersichtlichkeit sind in Tabelle 5-28 noch einmal die Granulateigenschaften in Abhängigkeit der eingepflegten Störgröße zusammengefasst.

Tabelle 5-28: Zusammenfassung der ermittelten Granulateigenschaften.

Störgröße/ Granulat- Eigenschaften	mittlere Partikelgröße D50	
	[µm]	Restfeuchte [%]
Zuluftbefeuchtung fällt aus	145	1,32
Sprühdüse fällt aus	222	1,60
gestörte Druckverhältnisse	171	1,34
Metformin durch größeres Sieb	199	1,49
Zielprofil ohne Störgröße	202	1,46

Der Unterschied der mittleren Partikelgröße ist bei den Störgrößen „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ und „gestörte Druckverhältnisse“ am deutlichsten. Die mittlere Partikelgröße bei „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ beträgt 145µm; die D50 bei „gestörte Druckverhältnisse“ beträgt 171µm. Die Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten bei „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ beträgt für 20rpm 30,5N und für 70rpm 27,2N. Die Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten bei „gestörte Druckverhältnisse“ beträgt für

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

20rpm 32,3N und für 70rpm 28,2N Die Bruchfestigkeiten der erhaltenen Tabletten aus dem Zielprofil betragen für 20rpm 75,6N und für 70rpm 55,8N. Die manipulierten Chargen zeigen keine signifikanten Unterschiede im Restfeuchtegehalt, weshalb davon ausgegangen wird, dass alleine die mittlere Partikelgröße der Metformin- Granulate die Tablettiereigenschaften und Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten beeinflusst.

5.10.4. Nachregelung der Störgrößen

In den nachfolgenden Untersuchungen soll gezeigt werden, dass es mit Hilfe ausgewählter Prozessparameter möglich ist, die durch Störgrößen manipulierten Granulierprofile (Feuchteprofil und Partikelwachstumsprofil), mehr oder weniger effizient nachzuregeln.

Ziel ist es, durch die Nachregelung der Störgrößenprofile wieder das optimale Ziel-Profil zu erhalten und im Weiteren die Bruchfestigkeit der resultierenden Tabletten zu optimieren.

Für weitere Untersuchungen zur Nachregelung der Störgrößen werden analog zur den Enalapril Studien die Störgrößen „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ und „vordere Sprühdüse fällt aus“ ausgewählt. Dadurch ist es möglich einen direkten Vergleich über die Regeleffizienz der untersuchten Prozessparameter für zwei unterschiedliche Formulierungen zu erhalten.

5.10.4.1. Nachregelung der Störgröße „vordere Düse fällt aus“

Abbildung 5-91 zeigt die Nachregelung der Störgröße „vordere Sprühdüse fällt aus“. Zur Nachregelung werden die Prozessparameter Zuluftmenge, Zulufttemperatur, Sprühdüse und Sprühdüse verwendet. Die Nachregelung der entsprechenden Prozessparameter erfolgte durch manuelles Verstellen des Parameterwertes während der Sprühphase des Granulierprozesses.

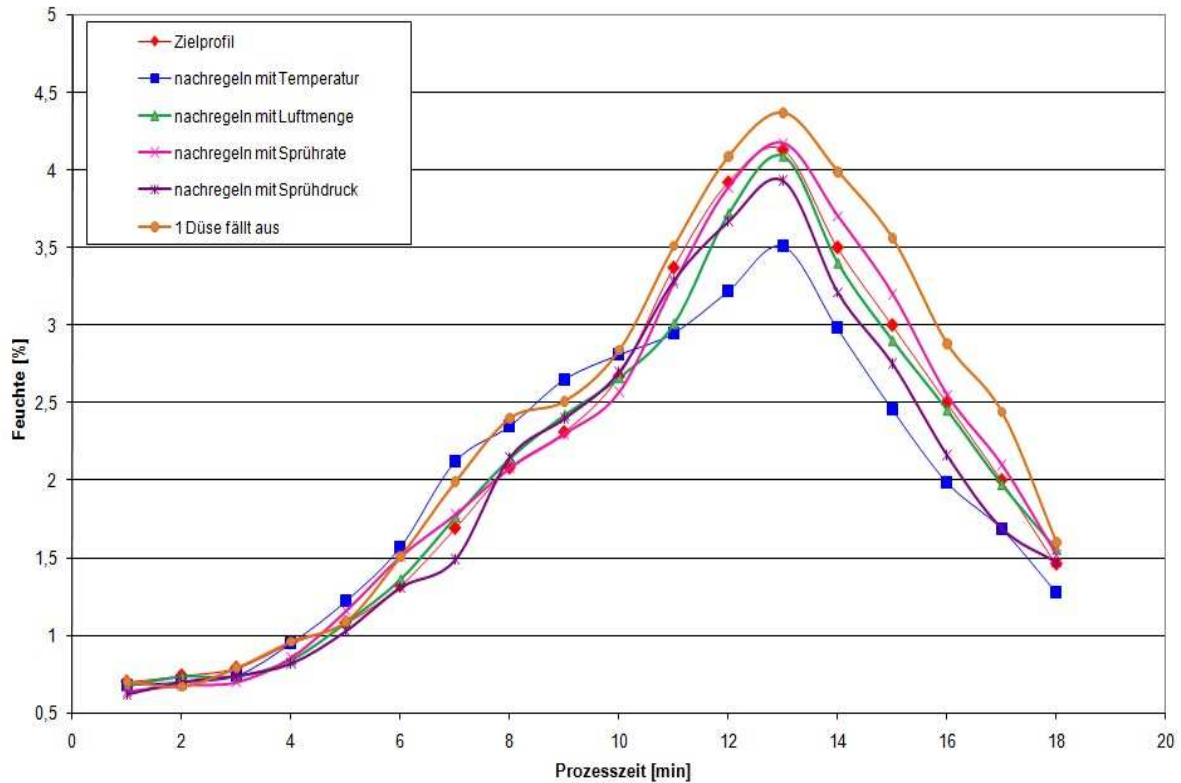


Abbildung 5-91: Feuchteprofile der Granulierungen mit Nachregelung der Störgröße „vordere Sprühdüse fällt aus“.

In Abbildung 5-91 wird deutlich, dass die Nachregelung mit dem Prozessparameter Zuluftmenge und Sprührate am effektivsten war. Das Ziel- Feuchteprofil konnte nahezu durch die Nachregelung erreicht werden. Der Parameter Zulufttemperatur hingegen basiert auf einer relativ trägen Nachregelung. Wie bereits in Kapitel 4.2.2.1. aufgeführt werden hierbei PT100 Temperaturfühler eingesetzt, die auf der Widerstandsänderung von Platin unter Temperatureinfluss basieren. Solche Widerstandstemperaturfühler sind relativ träge, da im Normalfall keine schnellen Temperaturänderungen gemessen werden.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die jeweiligen eingestellten Werte der Prozessparameter zur Nachregelung der Störgröße „vordere Sprühdüse fällt aus“ sind für den besseren Überblick noch einmal in Tabelle 5-29 zusammengestellt.

Tabelle 5-29: Prozessparameter Einstellungen zur Nachregelung der Störgrößen.

Sprühmenge [g]	Nachregelung mit Zuluftmenge [m³/h]	Nachregelung mit Zulufttemperatur [°C]	Nachregelung mit Sprühdüse [g/min]	Nachregelung mit Sprühdüse [bar]
0	180	55	50	1,2
50	180	55	50	1,2
100	190	55	65	1,0
150	190	60	54	0,9
200	190	70	45	0,9
250	210	80	42	0,8
300	210	85	42	1,0
350	250	85	44	1,05
400	240	90	52	1,05
450	210	70	60	1,0
500	210	55	65	1,0
520	210	55	65	1,0

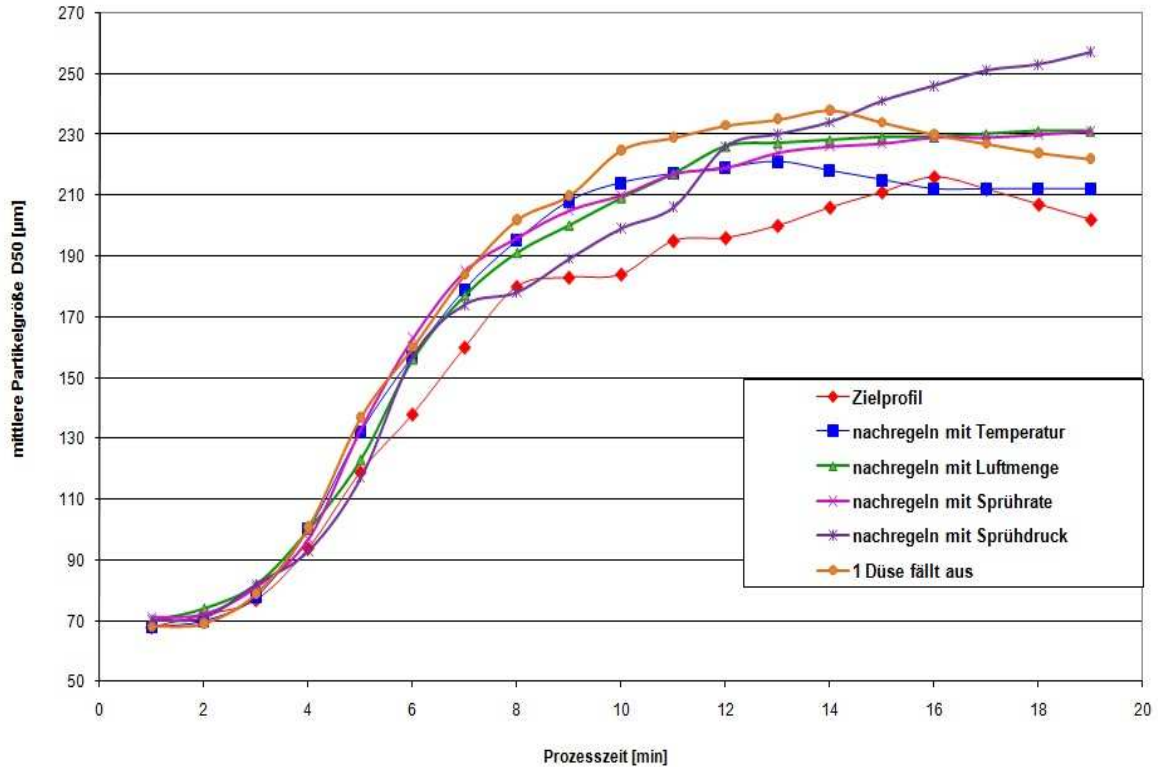


Abbildung 5-92: Partikelwachstumsprofile der Granulierungen mit Nachregelung der Störgröße „vordere Sprühdüse fällt aus“.

In Abbildung 5-92 sind die Partikelwachstumsprofile der nachgeregelten Granulierungen dargestellt. Hier ist zu erkennen, dass durch den Prozessparameter Zulufttemperatur die beste Abbildung des Zielprofils möglich war. Auch hier ist ersichtlich, dass die Granulatpartikel auch noch nach dem Beenden des Sprühvorgangs wachsen und erst nach einer gewissen Zeit in der Trocknungsphase kleiner werden und ihre finale Granulat Korngröße einnehmen.

Die erhaltenen Granulatchargen wurden unmittelbar im Anschluss an die Granulierung zu Tabletten verpresst. Der Komprimierung wurde bei einem Hauptpressdruck von 20kN durchgeführt. Die eingestellten Rotorgeschwindigkeiten in den folgenden Versuchen betragen erneut 20rpm und 70rpm. Bei 20rpm und bei 70rpm wurden Proben der gepressten Tabletten entnommen und je 20 Tabletten einem Bruchfestigkeitstest unterzogen. Die Ergebnisse der Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten bei unterschiedlichen Rotorgeschwindigkeiten sind in Abbildung 5-93 aufgeführt.

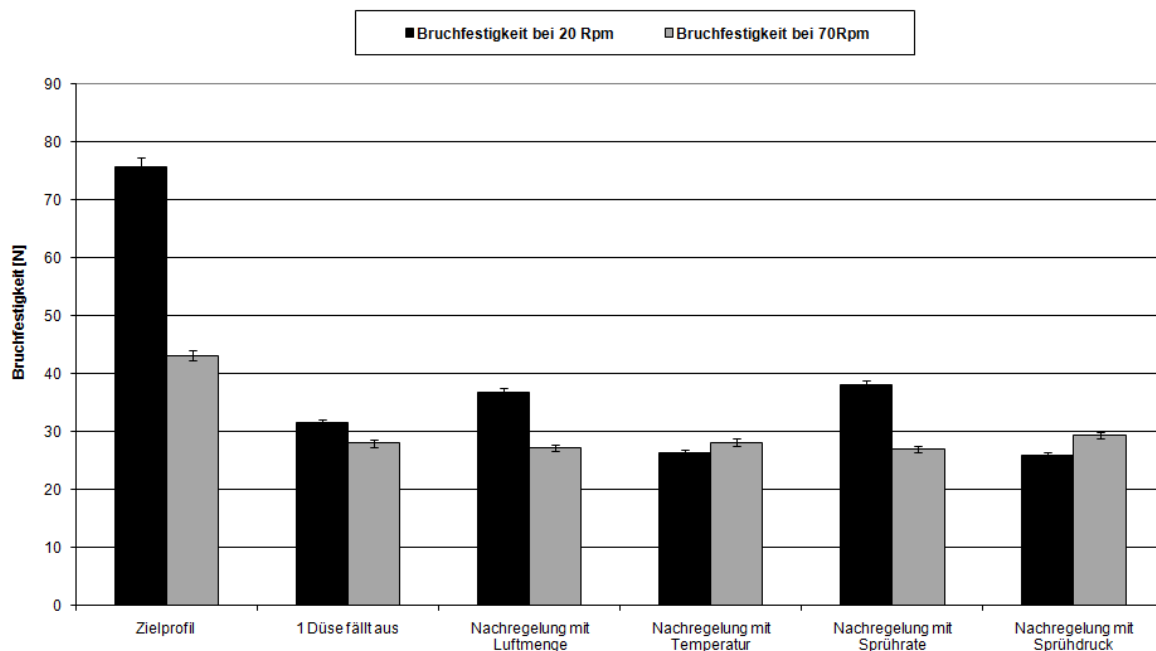


Abbildung 5-93: Bruchfestigkeiten der erhaltenen Tabletten mit Nachregelung der Störgröße „eine Düse fällt aus“.

Man erkennt, dass sich die Bruchfestigkeit der Tabletten durch die Nachregelung der Störgröße „vordere Düse fällt aus“ verbesserte. Für die Nachregelung haben sich die Prozessparameter Sprühdrate und Zuluftmenge als geeignet herausgestellt. Durch die Nachregelung mit dem Parameter Sprühdrate konnten Tabletten mit einer

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Bruchfestigkeit für 20rpm mit 38,2N und für 70rpm mit 27N erzielt werden. Durch die Nachregelung mit dem Parameter Zuluftmenge wurden Tabletten mit einer Bruchfestigkeit für 20rpm mit 36,9N und für 70rpm mit 27,3N erhalten. Die Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten aus dem Zielprofil beträgt für 20rpm 75,8N und für 70rpm 43,2N.

Für die Metformin- Tabletten wird eine Bruchfestigkeit von mindestens 70 N gefordert, somit liegt die erzielte Bruchfestigkeit nur für die Tabletten aus dem Zielprofil, welche bei einer Rotorgeschwindigkeit von 20rpm verpresst wurden, innerhalb der Spezifikation. Die Bruchfestigkeit der Tabletten, welche aus den nachgeregelten Granulatchargen erhalten wurden, liegen außerhalb des spezifizierten Bereichs. Allerdings konnte durch die Nachregelung der Störgröße „vordere Düse fällt aus“ die Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten von 31,5 N auf 38,2 N bei einer Rotorgeschwindigkeit von 20rpm optimiert werden.

5.10.4.2. Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“

Abbildung 5-94 zeigt die Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“. Zur Nachregelung werden die Prozessparameter Zuluftmenge, Zulufttemperatur, Sprühdichte und Sprühdruk verwendet. Die Nachregelung der entsprechenden Prozessparameter erfolgte durch manuelles Verstellen des Parameterwertes während der Sprühphase des Granulierprozesses.

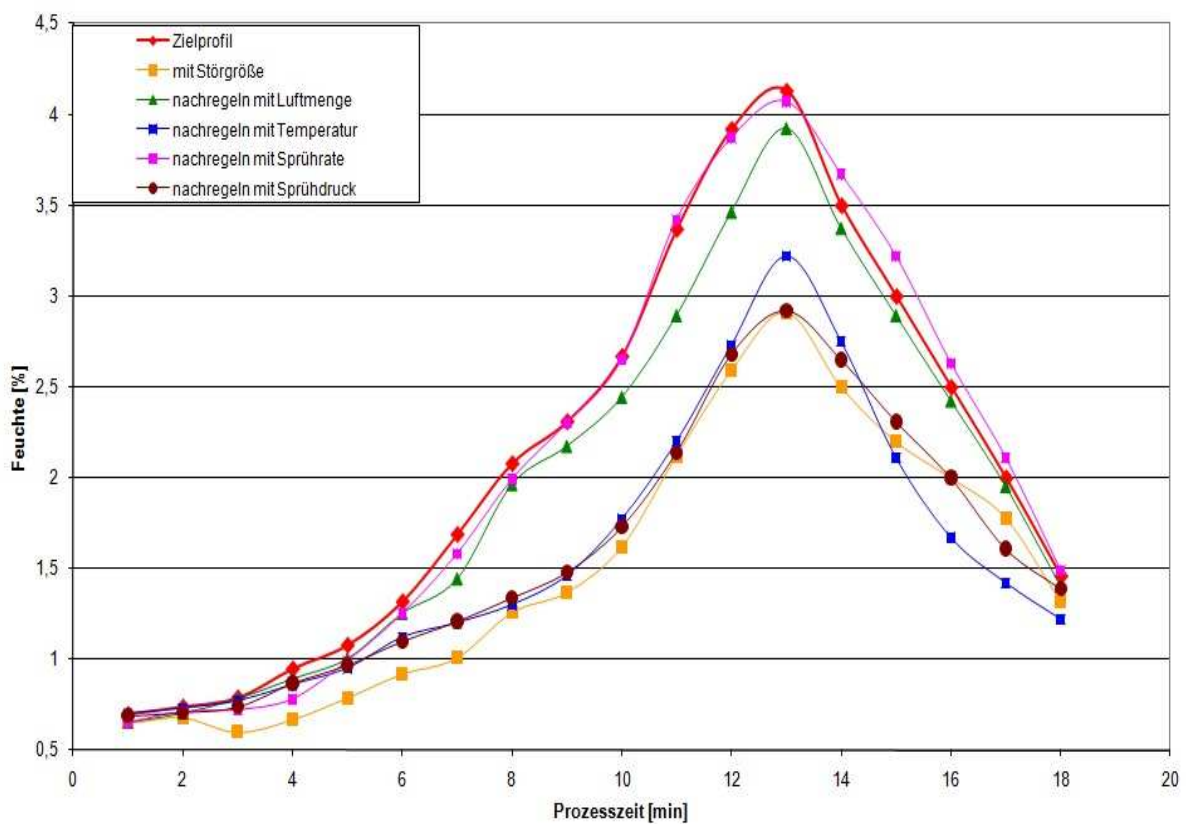


Abbildung 5-94: Feuchteprofile der Granulierungen mit Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“.

In Abbildung 5-94 wird deutlich, dass diesmal die Nachregelung mit dem Prozessparameter Sprühdichte am effektivsten war. Am zweiteffektivsten ist der

Parameter Zuluftmenge für die Nachregelung. Das Ziel- Feuchteprofil konnte nahezu durch die Nachregelung erreicht werden. Der Parameter Sprühdruck und Zulufttemperatur hingegen eignet sich weniger für die Nachregelung dieser Störgröße.

Wiederum ist die relativ träge Nachregelung des Prozessparameters Zulufttemperatur erkennbar. Die jeweiligen eingestellten Werte der Prozessparameter zur Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ sind für den besseren Überblick noch einmal in Tabelle 5-30 zusammengestellt.

Tabelle 5-30: Prozessparameter Einstellungen zur Nachregelung.

Sprühmenge [g]	Nachregelung mit Zuluftmenge [m³/h]	Nachregelung mit Zulufttemperatur [°C]	Nachregelung mit Sprührate [g/min]	Nachregelung mit Sprühdruck [bar]
0	180	55	50	1,2
50	140	40	60	0,8
100	120	40	75	0,6
150	120	40	75	0,5
200	120	35	80	0,4
250	140	35	80	0,3
300	180	35	82	0,15
350	180	35	82	0,05
400	180	35	82	0,05
450	200	35	80	0,05
500	180	30	80	0,05
520	180	30	80	0,05

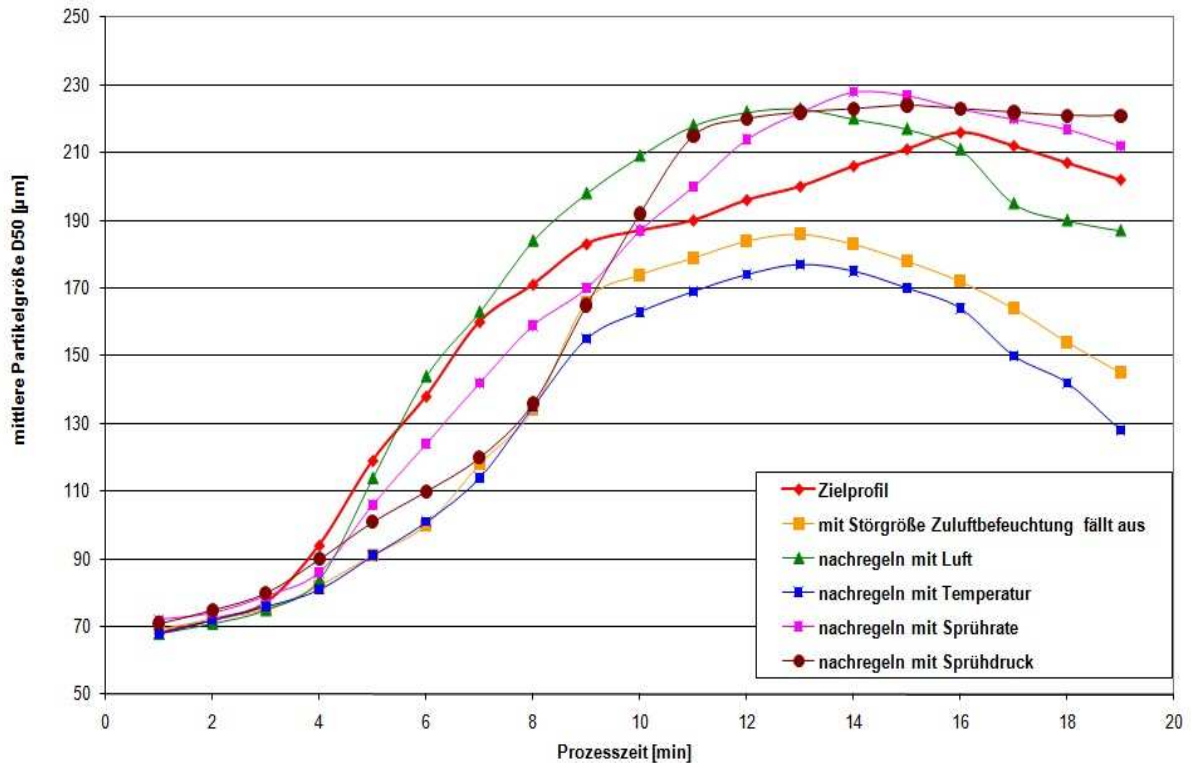


Abbildung 5-95: Partikelwachstumsprofile der Granulierungen mit Nachregelung der Störgröße „Zulufbefeuchtung fällt aus“.

In Abbildung 5-95 sind die Partikelwachstumsprofile der nachgeregelten Granulierungen dargestellt. Hier lässt sich erkennen, dass durch den Prozessparameter Zuluftmenge, Sprührate und Sprühdruck die beste Abbildung des Zielprofils ermöglicht. Auch wird ersichtlich, dass die Partikel auch noch nach dem Beenden des Sprühvorgangs weiter wachsen und erst nach einer gewissen Zeit in der Trocknungsphase kleiner werden.

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die erhaltenen Granulatchargen wurden unmittelbar im Anschluss an die Granulierung zu Tabletten verpresst. Der Komprimierung wurde bei einem Hauptpressdruck von 20kN durchgeführt. Die eingestellten Rotorgeschwindigkeiten in den folgenden Versuchen betragen erneut 20rpm und 70rpm. Bei 20rpm und bei 70rpm wurden Proben der gepressten Tabletten entnommen und jeweils 20 Tabletten einem Bruchfestigkeitstest unterzogen. Die Ergebnisse der Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten bei unterschiedlichen Rotorgeschwindigkeiten sind in Abbildung 5-96 aufgeführt.

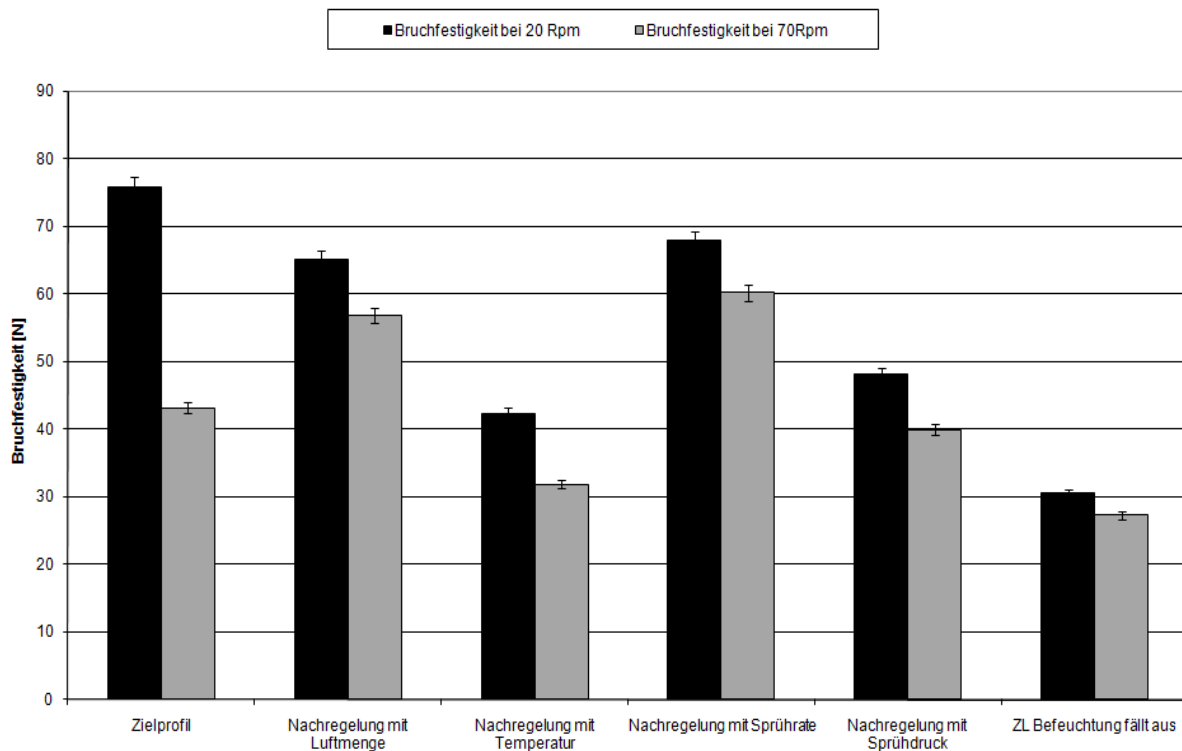


Abbildung 5-96: Bruchfestigkeiten der erhaltenen Tabletten mit Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“.

Man erkennt, dass sich die Bruchfestigkeit der Tabletten durch die Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ verbesserte. Für die Nachregelung haben sich

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

die Prozessparameter Sprühdrate und Zuluftmenge als geeignet herausgestellt. Durch die Nachregelung mit dem Parameter Sprühdrate konnten Tabletten mit einer Bruchfestigkeit für 20rpm mit 67,9N und für 70rpm mit 60,2N erzielt werden. Durch die Nachregelung mit dem Parameter Zuluftmenge wurden Tabletten mit einer Bruchfestigkeit für 20rpm mit 65,2N und für 70rpm mit 56,8N erhalten. Die Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten aus dem Zielprofil beträgt für 20rpm 75,8N und für 70rpm 43,2N.

Für die Metformin- Tabletten wird eine Bruchfestigkeit von mindestens 70 N gefordert, somit liegt die erzielte Bruchfestigkeit nur für die Tabletten aus dem Zielprofil, welche bei einer Rotorgeschwindigkeit von 20rpm verpresst wurden, innerhalb der Spezifikation. Die Bruchfestigkeit der Tabletten, welche aus den nachgeregelten Granulatchargen erhalten wurden, liegen nur knapp außerhalb des spezifizierten Bereichs. Durch die Nachregelung der Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ konnte die Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten von nur 30,5 N auf > 65 N bei einer Rotorgeschwindigkeit von 20rpm verbessert werden.

5.10.5. Schlussfolgerung: Bewertung der nachgeregelten Prozessparameter nach ihrer Effizienz

Mit Hilfe der Untersuchungen ist es nun möglich einen direkten Vergleich der Regeleffizienz der untersuchten Prozessparameter für zwei unterschiedliche Wirkstoff-Formulierungen zu erhalten. Mit Metformin wurde eine hochdosierte Wirkstoff-Formulierung gewählt; die Enalapril- Formulierung hingegen zeigt eine hohe Aktivität bei niedriger Wirkstoffkonzentration.

Die vorliegenden Versuche zeigten, analog zu den Störgrößenversuchen von Enalapril, dass sich die Prozessparameter Sprühdrate und Zuluftmenge als effiziente Größen gut zur Nachregelung von Prozessstörungen eignen. Durch die Nachregelung der Sprühdrate konnte sowohl für die Störgröße „vordere Düse fällt aus“ als auch für die Störgröße „Zuluftbefeuchtung fällt aus“ annähernd das Ziel- Feuchteprofil der Granulierung sowie die gewünschte Tabletten- Bruchfestigkeit erreicht werden.

Für die Prozessparameter Zulufttemperatur und Sprühdruk hingegen zeigte sich, dass sie weniger für eine Nachregelung von Störungen des Wirbelschicht- Granulierprozesses geeignet sind. Höhere Zulufttemperaturen bewirken durch einen erhöhten Flüssigkeitsaustrag eine geringere Feuchtigkeit im Wirbelbett. Das Granulier-Feuchteprofil lässt sich somit, zumindest theoretisch, gezielt durch die Zulufttemperatur steuern. Allerdings beruht die Regelung der Zulufttemperatur auf einer sehr trägen Ausführung, deshalb kommt der Prozessparameter in der Praxis für eine effektive Nachregelung nicht in Frage.

Mit dem erhaltenen Wissen über die Regeleffizienz der Prozessparameter ergibt sich somit auch für die gesamte Prozesskette für Metformin ein in sich geschlossener PAT-Ansatz. Mit der erlangten Prozesskenntnis kann nun in gezielter Weise bei auftretenden Störungen in den Granulierprozess eingegriffen werden und somit die Qualität des Endprodukts immer im spezifizierten Bereich gehalten werden. Dieser Ansatz eröffnet

5. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

die Möglichkeit für eine automatisierte Wirbelschichtgranulierung von Metformin unter Implementierung eines PAT- Regimes.

6. ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

„Egal wie und wodurch der Prozess beeinflusst wird, am Ende erhalte ich immer ein qualitativ hochwertiges Endprodukt.“

Dieser Leitsatz war der Ansatzpunkt der vorliegenden Arbeit. Mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung konnte in einer zielgerichteten Weise der Einfluss mehrerer Prozessparameter auf Granulateigenschaften und auf die resultierende Tablettenqualität gezeigt werden. Ferner wurden Wechselwirkungen von Prozessparametern auf das Endprodukt erkannt und verstanden.

Für die **Enalapril- Formulierung**, einer niedrig dosierten und hochaktiven Arzneistoffrezeptur, wurde herausgefunden, dass durch eine feinere Zerstäubung der Granulierflüssigkeit deutlich größere Granulatkörnchen erhalten werden. Eine Erhöhung der MassRatio verringert die Tröpfchengröße, dies führt zu größeren Granulaten. Sollen Enalapril- Granulate mit einem gewünschten D50-Kornverteilung zwischen 100 und 140 µm hergestellt werden, dann muss die MassRatio auf hohem Niveau eingestellt werden. Sollen Enalapril- Granulate mit einem D50- Wert zwischen 80 und 120 µm erhalten werden, so muss die MassRatio auf niedrigem Niveau eingestellt sein. Anhand der durchgeführten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die MassRatio ein wichtiger Parameter ist und zur Steuerung der Partikelgröße der Enalapril- Granulate eingesetzt werden kann; unter der Voraussetzung dass alle anderen Prozessparameter konstant gehalten werden.

Die Betrachtung der Schnittmengenplots gibt die Möglichkeit geeignete Einstellungen der Prozessparameter bzw. Einflussgrößen zu bestimmen, welche dann zu den gewünschten Granulat- und Tabletteneigenschaften führen. Anhand der Lage und der Größe der Schnittmenge können die Grenzen der Prozessparameter zur Herstellung der Enalapril- Granulate bestimmt werden. Werden die Grenzen bzw. der „Design Space“ der

Prozessparameter eingehalten, kann eine hochwertige Produktqualität garantiert werden.

Um qualitativ hochwertige Enalapril Tabletten mit der gewählten Formulierung herzustellen, sollte die Enalapril- Granulation mit folgenden Prozessparametern durchgeführt werden: niedrige Sprütrate, hoher MassRatio, einer Zulufttemperatur von mindestens $> 50\text{ °C}$ und einer effektiven Zuluftmenge $< 180\text{ Nm}^3/\text{h}$. Wird hingegen eine Sprütrate von $45\text{ g}/\text{min}$ und eine mittlere MassRatio von 4.54 eingestellt, so muss die effektive Zuluftmenge mindestens $200\text{ Nm}^3/\text{h}$ und die Zulufttemperatur mindestens 60 °C betragen, um eine vorhersagbar hohe Tablettenqualität zu erhalten. Qualität wird in das Arzneimittel bereits während der Herstellung implementiert, indem die Prozessparameter bei der Enalapril- Granulierung innerhalb des „Design Space“ gehalten werden.

Für die **Metformin- Formulierung**, einer hoch dosierten aber wenig aktiven Arzneistoffrezeptur wurde herausgefunden, dass sich der Wachstumsmechanismus des Feinanteils der Metformin- Granulate von dem Wachstumsmechanismus der D50- und D90- Kornverteilung unterscheidet. Der Wachstumsmechanismus der Granulate ist abhängig von der Partikelbenetzung durch die versprühten Flüssigkeitströpfchen und vom Größenverhältnis von Partikel zu Sprühtröpfchen. Der Einfluss der MassRatio ist für die D10- Kornverteilung der Granulate vernachlässigbar klein.

Mit Hilfe der **Störgrößen-** Untersuchungen konnte eine Regeleffizienz der Prozessparameter für eine niedrig dosierte (Enalapril)- und eine hoch dosierte (Metformin) Arzneistoffformulierung erarbeitet werden, wodurch eine weitgehende Automatisierung zur Verringerung von Fehlerquellen durch Nachregelung der Störgrößen ermöglicht wird. Es ergibt sich für die gesamte Prozesskette ein in sich geschlossener PAT- Ansatz. Die Prozessparameter Sprütrate und Zuluftmenge erwiesen sich als am besten geeignet. Die Nachregelung mit dem Parameter Zulufttemperatur erwies sich als träge.

6. ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Ferner wurden in der Arbeit Herstellverfahren für Granulate und Tabletten für zwei prozesssensible Wirkstoffe entwickelt. Die Robustheit der Herstellverfahren gegenüber Störgrößen konnte demonstriert werden, wodurch die Voraussetzungen für eine Echtzeitfreigabe gemäß dem PAT- Gedanken geschaffen sind. Die Kontrolle der Qualität des Produkts findet nicht am Ende der Produktions- Prozesskette statt, sondern die Kontrolle wird bereits während des Prozesses durchgeführt und basiert auf einem besseren Verständnis des Produktes und des Prozesses. Außerdem wurde durch die konsequente Verfolgung des PAT- Ansatzes die Möglichkeit zur kontinuierlichen Prozessverbesserung, zur Qualitätserhöhung und Kostenreduktion gegeben und damit das ganzheitliche Ziel des PAT- Gedankens erreicht und verwirklicht.

7. SUMMARY

*„No matter how and why the process is influenced, in the end
I always get a high quality product.“*

This guiding principle was the starting point of this work. With the help of statistical experimental design, the influence of various process parameters on the properties of granules and on the resulting quality of tablets was demonstrated in a purposeful way. Similarly, interactions of process parameters and their effect on the final product were detected and understood.

For the **enalapril maleate formulation**, a low dose and high-active drug formulation, it was found that with finer atomization of the granulation liquid much larger granules can be obtained. Increasing mass ratio lowers the droplet size of liquid binder solution which leads to larger granules for the presented enalapril formulatio. If enalapril maleate granules with a desired d50- value between 100 and 140 μm have to be produced, then the nozzle parameter mass ratio must be set at high level. If enalapril maleate granules with a d50- value between 80 and 120 μm should be obtained, then the mass ratio must be set at low level. The conducted studies showed that the parameter “mass ratio” is an important factor for controlling the particle size of enalapril granules. The results of the present work also imply that the atomization spray pressure can be used to control granule particle attributes of enalapril granules by keeping other parameters constant.

Plot intersections make it possible to determine optimal settings of process parameters which lead to the desired optimum granule and tablet properties. Based on the location and size of the intersection, the boundaries of process parameters for the production of enalapril granules are determined. To produce enalapril tablets with high quality, the enalapril granulation should be conducted with low spray rate, high mass ratio, an inlet temperature of at least $> 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ and an effective inlet air of lower than $180\text{ Nm}^3/\text{h}$.

However, if a spray rate of 45 g/min and a mass ratio of 4.54 are adjusted, then the effective inlet air volume should be set to 200 Nm³/h and the inlet air temperature should be set to 60 °C in order to obtain high and predictable quality tablets. Quality is built into the product when the process parameters during the enalapril granulation are maintained within the identified "design space".

For the **metformin formulation**, a high-dose but low active drug formulation, it has been found that the growth mechanism of the fine fraction of metformin granules is different compared to the growth mechanism of D50 and D90 particle size distribution. The growth mechanism of the granules is dependent on the particle wetting by the liquid droplets of the spraying solution and the size ratio of particle to liquid droplet. The influence of the mass ratio for the D10 particle size distribution is negligible.

With the help of experiments maintaining disturbing variables, principles for the readjustment efficiency of process parameters for both drugs were laid out, resulting in a high degree of process automation. Process automation makes it possible to reduce OOS batches by correction and readjustment of process disturbances. A control efficiency of process parameters thus results for the entire process in a self-contained PAT approach for a low-dose (enalapril) - and a high dose (metformin) drug formulation.

In the present work, production processes of granules and tablets for two process sensitive drugs were developed. The robustness of the manufacturing process against disturbances have been demonstrated, whereby the conditions for real-time release in accordance with the PAT idea are created. The quality control of the product will not be determined only at the end of the production process, but is also carried out during the process and is based on a better understanding of the product and the process. By the consistent implementation of the PAT approach, the opportunity for continuous process

improvement, quality improvement and cost reduction, and thus the holistic goal of the PAT concept can be achieved.

8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CQA	kritische Qualitätsattribute
CPP	kritische Prozessparameter
DoE	Design of Experiments
DS	Design Space
Fa	Firma
FAM	Fertigarzneimittel
FDA	US amerikanische Zulassungsbehörde, Food and Drug Administration
ICH	International Conference of Harmonisation
KF	Karl Fischer
kPa	Kilopascal
ml	Milliliter
min	Minute
MK	Mikroklimadruck
mm	Millimeter
MR	MassRatio
MVDA	Multivariate Datenanalyse
N	Newton
NIR	Nahes Infrarot
NIRS	Nahinfrarot Spektroskopie

8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

PAT	Prozess Analytische Technologie
PCR	Principle Component Regression
PEG	Polyethylenglycol
PhEur	Europäische Pharmacopöe, Europäisches Arzneibuch
PLS	Partial Least Square Regression
PT	Produkttemperatur
PVP	Polyvinylpyrrolidon
QbD	Quality by Design
RpM	Umdrehungen pro Minute
SR	Sprührate
SD	Sprühdruck
SE	Standard error
SEC	Standard error of calibration
SEP	Standard error of prediction
Sprüh	Sprührate
Temp	Zulufttemperatur
VS	Volumenstrom
WSG	Wirbelschicht Granulation
ZL	Zuluftmenge
ZT	Zulufttemperatur

9. LITERATURVERZEICHNIS

- ABBERGER, T. (1996b) Dissertation: Definition und Bedeutung der freien Feuchte bei der Wirbelschichtgranulierung. Leopold Franzens Universität Innsbruck, Austria
- ABBERGER, T. (2001) The effect of powder type, free moisture and deformation behaviour of granules on the kinetics of fluid-bed granulation. *Eur J Pharm and Biopharm* 52: 327-336
- ABBERGER, T., RANEBURGER, J. A., EGERMANN, H. (1996a) Instrumentation of a laboratory scale fluid bed granulator for control of critical spray rate and of free moisture. *J Pharm Sci* 64: 255-262
- AL-OMARI, M. M., ABDELAH, M. K., BADWAN, A. A., JABER, A. M. Y. (2001) Effect of the drug-matrix on the stability of enalapril maleate in tablet formulations. *J Pharm Biomed Anal* 25: 893 - 902
- ALCALA, M., BLANCO, M., BAUTISTA, M., GONZALEZ, J. M. (2010) On-line monitoring of a granulation process by NIR spectroscopy. *J Pharm Sci* 99: 336-345
- AULTON, M. E., BANKS, M. (1979) The Measurement of Spray droplet size distributions. *J Pharm Pharmacol* 29: p102
- BADAWY, S. I. F., MENNING, M. M., GORKO, M. A., GILBERT, D. L. (2000) Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer. *Int J Pharm* 198: 51-61
- BAKEEV, K. A. (2010) *Process Analytical Technology - Spectroscopic Tools and Implementation Strategies for the Chemical and Pharmaceutical Industries*. John Wiley & Sons, Ltd. 2. Auflage
- BANKS, M., AULTON, M. E. (1991) Fluidised Bed Granulation: A Chronology. *Drug Dev Ind Pharm* 17: 1437-1463
- BAUER, K. H., FRÖMMING, K.-H., FÜHRER, C. (2006) *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*, 8. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

- BECHER, R. D., SCHLÜNDER, E. U. (1998) Fluidized bed granulation—the importance of a drying zone for the particle growth mechanism. Chem Eng Processing 37: 1-6
- BLANCO, M., BAUTISTA, M., ALCALA, M. (2008) Preparing Calibration Sets for Use in Pharmaceutical Analysis by NIR Spectroscopy. J Pharm Sci 97: 1236-1245
- BOUCKAERT, S., MASSART, D. L., MASSART, B., REMON, J. P. (1996) Optimization of a Granulation Procedure for a Hydrophilic Matrix Tablet Using Experimental Design. Drug Dev Ind Pharm 22: 321-327
- BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM). PAT - Ein Paradigmenwechsel in der Arzneimittelherstellung und Kontrolle. (http://www.bfarm.de/cln_103/DE/Arzneimittel/2_zulassung/verfahren/pharmQual/pat/pat-inhalt.html) 17.05.2010
- COGDILL, R. P., ET AL. (2005) Process Analytical Technology Case Study Part I: Feasibility Studies for Quantitative Near-Infrared Method Development. AAPS PharmSciTech 6: E262-E272
- DANZER, K., HOBERT, H., FISCHBACHER, C., JAGEMANN, K.-U. (2001) Chemometrik: Grundlagen und Anwendungen. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
- DAVIES, W. L., GLOOR, W. T. (1971) Batch Production of Pharmaceutical Granulations in a Fluidized Bed I: Effects of Process Variables on Physical Properties of Final Granulation. J Pharm Sci 60: 1869 - 1874
- DAVIES, W. L., GLOOR, W. T. (1972) Batch Production of Pharmaceutical Granulations in a Fluidized Bed II: Effects of Various Binders and Their Concentrations on Granulations and Compressed Tablets. J Pharm Sci 61: 618 - 622
- DAVIES, W. L., GLOOR, W. T. (1973) Batch Production of Pharmaceutical Granulations in a Fluidized Bed III: Binder Dilution Effects on Granulation. J Pharm Sci 62: 170 - 171
- DIETRICH, S. (2005) Prozesskontrolle in Echtzeit – Kontinuierliche Bestimmung der Partikelgröße bei der Wirbelschichtgranulierung. CITplus - GIT Verlag GmbH & Co. KG, Darmstadt 7: 52 – 53
- DIETRICH, S. (2006) Beim Wachsen zugeschaut – Kontinuierliche Messung des Partikelwachstums während der Wirbelschicht-Granulierung. P&A-Kompodium 2006/2007, publish-industry Verlag GmbH, München

- ECKARDT, G., UNTENECKER, H. (2005) Auf's Korn genommen – Inline-Partikelmessung in Wirbelschichtprozessen. *PROCESS* 5: 72-73
- EWERS, C., MOHR, J. (2010) *Excellente Pharma Supply Chain*. Editio Candor Verlag, Aulendorf
- FERREIRA, M., ANTUNES, A., MELGO, M., ET AL. (1999) Chemometrics I: Multivariate calibration, A Tutorial. *Quimica Nova* 22: 724-731
- FINDLAY, W. P., PECK, G. R., MORRIS, K. R. (2005) Determination of Fluidized Bed Granulation End Point Using Near-Infrared Spectroscopy and Phenomenological Analysis. *J Pharm Sci* 94: 604 - 612
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). (2003) Guidance for Industry: PAT- A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance. (www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070305.pdf)
- GELADI, P., KOWALSKI, B. (1986) Partial Least Square Regression: A Tutorial. *Anal Chimica Acta* 185: 1-17
- GORODNICHEV, V. I., EL-BANNA, H. M., ANDREEV, B. V. (1981) The construction and uses of factorial designs in the preparation of solid dosage forms. Part 2: Granulation in a fluidized bed. *Pharmazie* 36: 270-273
- GRETZINGER, J., MARSHALL, W. R. (1961) Characteristics of pneumatic Atomization. *AIChE* 7: 312-318
- GUPTE, A. R. (1973) Das Granulieren in der Wirbelschicht. *Pharm Ind* 35: 17-20
- HARTUNG, A., KNOELL, M., SCHMIDT, U., LANGGUTH, P. (2011a) Role of continuous Moisture Profile Monitoring by Inline- NIR Spectroscopy during Fluid bed granulation of an Enalapril formulation. *Drug Dev Ind Pharm* 37: 274-280
- HARTUNG, A., KNOELL, M., SCHMIDT, U., LANGGUTH, P. (2011b) Relevance of air-to-liquid mass ratio effect on final granule properties of an enalapril maleate formulation. *Drug Dev Ind Pharm* doi:10.3109/03639045.2011.589451
- HEINRICH, S., PEGLOW, M., MÖRL, L. (2002) Unsteady and steady-state particle size distributions in batch and continuous fluidized bed granulation systems. *Chem Eng J* 86: 223-231

- HERDLING, T., LOCHMANN, D. (2010) Implementierung von Process Analytical Technology (PAT) in der Solida-Produktion. Pharm Ind 72: 402-408
- HERTING, M. G. (2007) Dissertation: Einfluss der Partikelgröße auf die Walzenkompaktierung und Tablettierung, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Germany
- HÜTTLIN GMBH. (2008) Interne Dokumentation. Schopfheim, Deutschland
- IHLOW, M. (2003) Dissertation: Beitrag zur Absorption in flüssigkeitsbedüsten Wirbelschichten. Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Germany
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH). (2009) Q8 (R2) Harmonised Tripartite Guideline "Pharmaceutical Development".
- JONES, D. M. (1985) Factors to consider in fluid-bed processing. Pharm Technol 9: 50-62
- JUSLIN, L., ANTIKAINEN, O., MERKKU, P., YLIRUUSI, J. (1995) Droplet size measurement: I. Effect of three independent variables on droplet size distribution and spray angle from a pneumatic nozzle. Int J Pharm: 247 - 256
- KESSLER, R. W. (2006) Prozessanalytik. Strategien und Fallbeispiele aus der industriellen Praxis. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
- KESSLER, W. (2007) Multivariate Datenanalyse für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
- KIM, K. Y., MARSHALL, W. R. (1971) Drop-Size Distributions from Pneumatic Atomizers. AIChE Journal 17
- KLEPPMANN, W. (2006) Taschenbuch Versuchsplanung. Produkte und Prozesse optimieren. Carl Hanser Verlag München Wien
- KONERTZ, A., HEINZ, S., NORWIG, J., STRAßBERGER, F. (2009) Regulatorische Aspekte bei der Beurteilung der pharmazeutischen Qualität in einem Zulassungsantrag mit PAT-Elementen. Pharm Ind 71: 1124-1133
- KRISTENSEN, H. G., SCHAEFER, T. (1987) Granulation. A review on pharmaceutical wet-granulation. Drug Dev Ind Pharm 13: 803-872

- LEWIS, E. N., SCHOPPELREI, J., LEE, E. (2004) Near- infrared Chemical Imaging and the PAT Initiative. *Spectroscopy* 19: 26-36
- LIPPS, D. M., SAKR, A. M. (1994) Characterization of Wet Granulation Process Parameters Using Response Surface Methodology. 1 Top-Spray Fluidized Bed. *J Pharm Sci* 83: 937 - 947
- LIPSANEN, T., ANTIKAINEN, O., RAIKKONEN, H., AIRAKSINEN, S., YLIRUUSI, J. (2007) Novel description of a design space for fluidised bed granulation. *Int J Pharm* 345: 101 – 107
- LIPSANEN, T., NÄRVÄNEN, T., RÄIKKÖNEN, H., ANTIKAINEN, O., YLIRUUSI, J. (2008) Particle size, moisture, and fluidization variations described by indirect in-line physical measurements of fluid bed granulation. *AAPS PharmSciTech* 9: 1070-1077
- LIST, P. H. (1976) *Arzneiformenlehre*, 1. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
- LUCAS, K. (2008) *Thermodynamik: Die Grundgesetze der Energie- und Stoffumwandlungen*. Springer- Verlag Berlin Heidelberg New York
- MENON, A., DHODI, N., MANDELLA, W., CHAKRABARTI, S. (1996) Identifying fluid-bed parameters affecting product variability. *Int J Pharm* 140: 207 - 218
- MERKKU, P., LINDQVIST, A. S., LEIVISK, K., YLIRUUSI, J. (1994) Influence of granulation and compression process variables on flow rate of granules and on tablet properties, with special reference to weight variation. *Int J Pharm* 102: 111 - 125
- MESHALI, M., EL-BANNA, H. M., EL-SABBAGH, H. (1983) Use of a fractional factorial design to evaluate granulations prepared in a fluidized bed. *Pharmazie* 38: 323-325
- MOLKEREI MEGGLE GMBH. (2000), Wasserburg, Deutschland
- MUTSCHLER, E., GEISSLINGER, G., KROEMER, H. K., SCHÄFER-KORTING, M. (2001) *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
- NÄRVÄNEN, T., ANTIKAINEN, O., YLIRUUSI, J. (2009a) Predicting Particle Size During Fluid Bed Granulation Using Process Measurement Data. *AAPS PharmSciTech* 10: 1268-1275

- NÄRVÄNEN, T., LIPSAANEN, T., ANTIKAINEN, O., RÄIKKÖNEN, H., HEINÄMÄKI, J., YLIRUUSI, J. (2009b) Gaining fluid bed process understanding by In-line particle size analysis. *J Pharm Sci* 98: 1110-1117
- NIEUWMEYER, F. J. S., DAMEN, M., GERICH, A., RUSMINI, F., VAN DER VOORT, K., MAARSCHALK, VROMANS, H. (2007) Granule Characterization During Fluid Bed Drying by Development of a Near Infrared Method to Determine Water Content and Median Granule Size. *Pharm Res* 24: 1854 - 1861
- NIR ONLINE GMBH. (2008) Walldorf, Deutschland
- NISKANEN, T., YLIRUUSI, J., NISKANEN, M., KONTRO, O. (1990a) Granulation of potassium chloride in instrumented fluidized bed granulator - part 1: Effect of flow rate. *Acta Pharm Fenn* 99: 13-22
- NYSTRÖM, C., ALDERBORN, G., DUBERG, M., KAREHILL, P. G. (1993) Bonding surface area and bonding mechanism - two important factors for the understanding of powder comparability. *Drug Dev Ind Pharm* 19: 2143-2197
- ORMOS, Z., PATAKI, K. (1979) Studies on Granulation in a fluidized bed VIII. Effect of the raw material initial particle size upon granule formation. *Hung J Ind Chem* 7: 105-116
- ORMOS, Z., PATAKI, K., CSUKAS, B. (1973) Studies on Granulation in a fluidized bed III. Calculation of the feed rate of granulating Liquid. *Hung J Ind Chem* 1: 463-474
- OTTO, M. (1997) Statistik und Computereinsatz in der Analytik. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
- PARIKH, D. M. (2005) Handbook of pharmaceutical granulation technology. Informa Healthcare (Marcel Dekker INC.), New York, London
- PARSUM GMBH. (2010) Chemnitz, Deutschland
- PEGLOW, M. (2005) Dissertation: Beitrag zur Modellbildung von eigenschaftsverteiltern dispersen Systemen am Beispiel der Wirbelschicht-Sprühagglomeration. Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Germany
- PH.EUR.6.2. (2009) Europäisches Arzneibuch 6.Ausgabe, 2.Nachtrag. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart

- RAHM, H. (1980) Ausgewählte Grundlagen der Pharmazeutischen Technologie. GSIA-Fortbildungskurs: Basel (24.01.1980)
- RAMBALI, B., ET AL. (2001b) Using experimental design to optimize the process parameters in fluidized bed granulation on a semi-full scale. *Int J Pharm* 220: 149 – 160
- RAMBALI, B., BAERT, L., THONÉ, D., MASSART, D. L. (2001a) Using Experimental Design to Optimize the process parameters in Fluidized bed Granulation. *Drug Dev Ind Pharm* 27: 47-55
- RANKELL, A. S., SCOTT, M. W., LIEBERMAN, H. A., CHOW, F. S., BATTISTA, J. V. (1964) Continuous Production of Tablet Granulations in a Fluidized Bed II. Operation and Performance of Equipment. *J Pharm Sci* 53: 320-324
- RANTANEN, J., ANTIKAINEN, O., MANNERMAA, J. P., YLIRUUSI, J. (2000) Use of the Near-Infrared Reflectance Method for Measurement of Moisture Content During Granulation. *Pharm Dev and Techn* 5: 209 – 217
- RANTANEN, J., WIKSTROM, H., TURNER, R., TAYLOR, L. S. (2005) Use of In-Line Near-Infrared Spectroscopy in Combination with Chemometrics for Improved Understanding of Pharmaceutical Processes. *Anal Chem* 77: 556 - 563
- RÄSÄNEN, E., SANDLER, N. (2007) Near infrared spectroscopy in the development of solid dosage forms. *J Pharm Pharmacol* 59: 147 - 159
- RIDGWAY, K., WILLIAMS, I. E. (1977) The effect of particle shape and size distribution on granulation bulk density and tablet weight variation. *J Pharm Pharmacol* 29: p57
- RIDGWAY, K., LAZAROU, C., SCOTTON, J. B. (1971) The effect of granule shape on bulk density, shear properties and tablet weight variation. *J Pharm Pharmacol* 23: p213
- RITSCHHEL, W. A., BAUER-BRANDL, A. (2002a) Die Tablette. Entwicklung, Herstellung und Qualitätskontrolle. 2. Auflage. Editio Cantor Verlag
- RITSCHHEL, W. A., BAUER-BRANDL, A. (2002b) Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung. ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf
- ROBERTS, R. J., ROWE, R. C. (1999) Relationships between the modulus of elasticity and tensile Strength for Pharmaceutical Drugs and Excipients. *J Pharm Pharmacol* 51: 975-977

- ROGGO, Y., CHALUS, P., MAURER, L., LEMA-MARTINEZ, C., EDMOND, A., JENT, N. (2007) A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. *J Pharm Biomed Anal* 44: 683 – 700
- SANDLER, N., WILSON, D. (2010) Prediction of granule packing and flow behavior based on particle size and shape analysis. *J Pharm Sci* 99: 958-968
- SANGEKAR, S. A., ANGEKAR, R., SARLI, M., SHETH, P. R. (1972) Effect of Moisture on Physical Characteristics of Tablets Prepared from Direct Compression Excipients. *J Pharm Sci* 61: 939 - 944
- SASTRY, K. V. S., FUERSTENAU, D. W. (1973) Mechanism of agglomerate Growth in Green-Pelletization. *Powder Techn* 7: 97-105
- SCHAAFSMA, S. H., VONK, P., KOSSEN, N. W. F. (2000) Fluid bed agglomeration with a narrow droplet size distribution. *Int J Pharm* 193: 175-187
- SCHAEFER, T., WORTS, O. (1977a) Control of fluidized bed granulation I: Effects of spray angle, nozzle height and starting materials on granule size and size distribution. *Arch Pharm Chem Sci Ed* 5: 51-60
- SCHAEFER, T., WORTS, O. (1977b) Control of fluidized bed granulation II: Estimation of droplet size of atomized binder solutions. *Arch Pharm Chem Sci Ed* 5: 178-193
- SCHAEFER, T., WORTS, O. (1977c) Control of fluidized bed granulation IV: Effects of binder solution on granule size and size distribution. *Arch Pharm Chem Sci Ed* 6: 14-25
- SCHAEFER, T., WORTS, O. (1978) Control of fluidized bed granulation III: Effects of inlet air temperature and liquid flow rate on granule size and size distribution. Control of moisture content of granules in the drying phase. *Arch Pharm Chem Sci Ed* 85: 189 - 201
- SCHINZINGER, O. (2004) Dissertation: Beschreibung des Korngrößenwachstums bei der Wirbelschicht- Sprühgranulation mittels statistischer Modelle. Eberhard Karls Universität Tübingen, Germany
- SCHMIDT-LEHR, S., MORITZ, H., JÜRGENS, K. C. (2007) Online control of particle size during fluidised bed granulation. *Pharm Ind* 69: 478-484
- SCHULZE, D. (2006) *Pulver und Schüttgüter*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg

- SERNO, P., KLEINEBUDE, P., KNOP, K. (2007) Granulieren. Grundlagen, Verfahren, Formulierungen. ECV - Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf
- STEINHILBER, D., SCHUBERT-ZSILAVECZ, M., ROTH, H. J. (2005) Medizinische Chemie. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
- STIEß, M. (1992) Mechanische Verfahrenstechnik 1. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
- STORZ, E. I. (2003) Dissertation: Untersuchung funktioneller Parameter pharmazeutischer Hilfsstoffe mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS), Rheinische Friedrich Wilhelms Universität Bonn, Germany
- SYMPATEC GMBH. (2010) Clausthal-Zellerfeld, Deutschland
- THURN, U. (1970) Dissertation: Mischen, Granulieren und Trocknen pharmazeutischer Grundstoffe in heterogenen Wirbelschichten. ETH Zürich
- TOMUTA, I., ALECU, C., RUS, L. L., LEUCUTA, S. E. (2009) Optimisation of fluid bed formulations of metoprolol granules and tablets using an experimental design. Drug Dev Ind Pharm 35: 1072-1081
- TONNELIER, J. (2008) Dissertation: Online-Überwachung der Granulateigenschaften Wassergehalt und Partikelgröße in der Wirbelschicht mit der NIR-VIS-Spektroskopie und Untersuchungen zur Porosität von Granulaten mit der Quecksilberporosimetrie, Rheinische Friedrich Wilhelms Universität Bonn, Germany
- UHLEMANN, H., MÖRL, L. (2000) Wirbelschicht- Sprühgranulation. Springer- Verlag Berlin Heidelberg New York
- VOIGT, R. (2000) Pharmazeutische Technologie, 9. Auflage. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
- VOJNOVIC, D., MONEGHINI, M., RUBESSA, F. (1995) Experimental Design for a Granulation Process with "Priori" Criterias. Drug Dev Ind Pharm 21: 823-831
- WALDIE, B. (1991) Growth Mechanism and the dependence of granule size on drop size in fluidized-bed granulation. Chem Eng Sci 46: 2781-2785

- WÄRMEATLAS. (1998) Verein deutscher Ingenieure (VDI), 5. Auflage. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. KG
- WATANO, S., MIYANAMI, K. (1995) Image processing for online monitoring of granule size distribution and shape in fluidized bed granulation. Powder Techn 83: 55-60
- WATANO, S., TERASHITA, K., MIYANAMI, K. (1992) Moisture feedback control and process automation in fluidized bed granulation. Adv Powder Techn 3: 255-265
- WÖSTHEINRICH, K. (2000) Dissertation: Einsatzmöglichkeiten des Hüttlin Kugelcoaters HKC 05-TJ unter Einbeziehung von Simulationen. Eberhard Karls Universität Tübingen, Germany.
- WURSTER, D. E. (1959) Air-suspension technique of coating drug particles – a preliminary report. J Am Pharm Ass 48: 451-456
- ZIMMERMANN, I. (1998) Pharmazeutische Technologie: Industrielle Herstellung und Entwicklung von Arzneimitteln. Springer Verlag Berlin

Publikationen

Hartung A, Knoell M, Schmidt U, Langguth P. (2010). Role of continuous moisture profile monitoring by Inline- NIR spectroscopy during fluid bed granulation of an enalapril formulation. *Drug Dev Ind Pharm* 37(3): 274-280.

Hartung A, Knoell M, Schmidt U, Langguth P. (2011). Relevance of air-to-liquid mass ratio on final granule properties of an enalapril maleate formulation. *Drug Dev Ind Pharm*, doi:10.3109/03639045.2011.589451.

Hartung A, Johansson E, Knoell M, Langguth P. (2011). "Design Space" determination of paracetamol fluid bed granulation using design of experiments. *Pharm Ind*, submitted.

Hartung A, Knoell M, Schmidt U, Langguth P. (2010). Effect of moisture profile on the tableting behaviour of enalapril maleate granules. Poster, Int. Drying Symposium, Magdeburg.

Hartung A, Knoell M, Schmidt U, Langguth P. (2010). Effect of moisture profile on the tableting behaviour of enalapril maleate granules using Inline near infrared spectroscopy. Poster, PBP World Meeting Malta 2010.

Knoell M, **Hartung A**, Schmidt U, Langguth P. (2010). Process optimization of a compression step by applying PAT tools in a fluid bed granulation. Poster, PBP World Meeting Malta 2010.

Buchbeitrag: Ewers C, Mohr J. (2010). Kapitel 8 – Analytik - in „Excellente Pharma Supply Chain“. ECV Editio Cantor Verlag, ISBN 978-3-87193-384-4.

Hartung A. (2009). PAT – Process Analytical Technology zur Steuerung von Wirbelschichtprozessen. 3. Doktorandenseminar Attendorn / ed.: B. Wenclawiak. (WIS - Weiterbildung in Siegen, 20), ISBN 978-3-932604-23-2.