Inhaltsverzeichnis

Al	bkürzuı	ngsverzeichnis	IV
Al	bbildun	gsverzeichnis	VI
Tá	abellen	verzeichnis	X
1	Einlei	tung	1
		anulate	
		irbelschichtgranulation	
	1.2.1	Prozessabschnitte	
	1.2.2	Wachstumsmechanismen	5
	1.2.3	Bindungsmechanismen	6
	1.2.4	Einflussfaktoren	7
	1.2.5	Formulierungen für die Wirbelschichtgranulation	7
	1.2.6	Energetische Vorgänge	
	1.3 Qu	ıality by Design (QbD)	9
	1.4 Pr	ozess Analytische Technologien	10
	1.4.1	Prozess Analytische Technologien in der Wirbelschicht	11
	1.4.2	Optisches Ortsfilterverfahren	12
	1.4.3	Statistische Versuchsplanung	15
	1.4.4	Prozessregelung	16
	1.5 Gr	üne Pharmazie	17
2	Ziele	der Arbeit	18
3	Ergeb	nis und Diskussion	19
	3.1 Ei	nführung und Evaluierung eines modifizierten Partikelspeichersystems	19
	3.1.1	Einleitung	19
	3.1.2	In-line Messung	20
	3.1.3	Probenposition	21
	3.1.4	Implementierung eines zeitbasierten Partikelspeichersystems	22
	3.1.5	Vergleich der Ansprechrate	25
	3.1.6	Performance Qualifizierung	26
	3.1.7	Zusammenfassung	38
	3.2 Pa	rtikelgrößenregelung	39
	3 2 1	Finleitung	39

	3.2.2	Placebo Formulierung	40
	3.2.3	Identifizierung einer geeigneten Stellgröße	40
	3.2.4	Integration eines PI-Reglers	44
	3.2.5	Zielpartikelgrößenkurve	47
	3.2.6	Wahl der Einstellwerte	48
	3.2.7	Spezifischer Funktionsbereich	52
	3.2.8	Funktionalität der Regelung	54
	3.2.9	Robustheit der Regelung	59
	3.2.10	Zusammenfassung	66
3	3.3 Vo	rteile einer Partikelgrößenregelung	67
	3.3.1	Einleitung	67
	3.3.2	Metformin-HCl	68
	3.3.3	Einfluss der Zuluftfeuchte	70
	3.3.4	Statistische Versuchsplanung	74
	3.3.5	Anpassung der Zielpartikelgrößenkurve	76
	3.3.6	Übertragung der Regelung	77
	3.3.7	Anpassung der Einstellwerte	79
	3.3.8	Partikelgrößenregelung bei Variation der Zuluftfeuchte	
	3.3.9	Anpassung der Sprührate	83
	3.3.10	Quantifizierung des Energieverbrauchs für die Zuluftkonditionierung	85
	3.3.11	Energieeinsparpotential	91
	3.3.12	Vermeidung von Fehlchargen	97
	3.3.13	Zusammenfassung	97
4	Verwe	rtung	98
5	Zusam	menfassung	98
6	Öffent	lichkeitsarbeit	101
7	Experi	menteller Teil	103
7	7.1 Ma	terialien	103
	7.1.1	Cellets	103
	7.1.2	Ausgangsmaterialien für die Granulierung	104
7	7.2 He	rstellungsmethoden	105
	7.2.1	Herstellung der Celletmischungen	105
	7.2.2	Herstellung der Granulierflüssigkeit für die Placeboformulierung	105
	7.2.3	Herstellung der Granulierflüssigkeit für die Metforminformulierung	107

Granulate

7	.2.4	Mahlen des Metformin-HCl	107
7	.2.5	Herstellung der Pulvermischung für die Granulierung	107
7.3	Pro	ozessequipment und Prozessparameter	. 107
7	.3.1	Equipment	107
7	.3.2	Fluidisieren von Cellets	108
7	.3.3	Granulieren	109
7	.3.4	Prozessparameter	110
7	.3.5	Anpassung des Volumenstromes	112
7	.3.6	Anpassung der Zielpartikelgrößenkurve	114
7	.3.7	Erhöhung der Zuluftfeuchte	114
7.4	An	alytische Methoden	. 115
7	.4.1	Laserdiffraktometrie	115
7	.4.2	Modifiziertes Ortsfilterverfahren	116
7	.4.3	Viskositätsmessung der Sprühlösung unterschiedlicher Konzentrationen	119
7.5	Da	tenanalyse	. 120
7	.5.1	Datenaufzeichnung mittels Labview	120
7	.5.2	Speicherprogrammierbare Steuerung GPCG 2	120
7	.5.3	Datenverarbeitung mittels Savitzky-Golay Glättung	121
7	.5.4	Statistische Versuchsplanung	121
8 Li	tera	turverzeichnis	123

Abkürzungsverzeichnis

α Signifikanzniveau

bzw. beziehungsweise

DoE Statistische Versuchsplanung; engl.: Design of Experiments

c_{pm} Spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck []/kg*K]

 C_{pLm} : Spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck für tr. Luft

[kJ/kgK]

 C_{pDm} : Spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck für

Wasserdampf [k]/kgK]

 h_{1+x} spezifische Enthalpie für trockene Luft [kJ/Kg tr. Luft]

HS Hilfsstoff

ICH International Council for Harmonisation of Technical Requirements

for Pharmaceuticals for Human

IR Infrarot

FDA Food and Drug Administration, US Arzneimittelbehörde

FS Füllstoff

IQR Breite der Partikelgrößenverteilung, engl.: Interquartilsrange

IR Infrarot

KI Konfidenzintervall

m Arithmetischer MittelwertMCC Mikrokristalline Cellulose

min Minute

 m_L Masse der benötigten Luft [kg]

 M_L Molare Masse der Luft [kg/mol]

n Probenumfang

n Stoffmenge [mol]

NIR Nahes Infrarot

p Luftdruck [Pa]

PI-Regler Regler aus einem Proportional- und einem Integralanteil

PAT Prozessanalytische Technologien; engl.: Process Analytical Technology

PV Prozessvariable; engl.: Process Variable

Granulate

PVP Polyvinylpyrrolidon

P² Maß für die Vorhersagekraft eines statistischen Verfahrens

Q Wärmemenge

Q² Bestimmtheitsmaß
QbD Quality by Design

 R_m allgemeine Gaskonstante [J/mol *K]

 r_n Verdampfungsenthalpie des Wassers bei 0° [kJ/kg]

RSD Relative Standardabweichung, engl.: Relative Standard Deviation

s Standardabweichung

s Sekunde

SFT Modifiziertes, optisches Ortsfilterverfahren, engl.: Spatial Filtering

Technologie

SD Sprühdruck

SG-Filter Savitzky-Golay-Filter

SP Zielpunkt; engl.: Set Point

SR Sprührate

SSE Summe der Fehlerquadrate; engl.: Sumo of Squared Errors

T: Temperatur [K]

t Zeitpunkt

V Volumen [m³]

WHO World Health Organization

WS Wirkstoff

x_{50ist} Aktuell gemessene Partikelgröße

x_{50soll} Zielwert der Partikelgröße zu einem definierten Zeitpunkt

x. Percentil einer Partikelgrößenverteilung

z.B. Zum Bespiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Schematischer Aufbau eines Wirbelschichtgranulators modifiziert nach Serno et al.

Abbildung 1.2: Übersicht der vier Stufen der Partikelbefeuchtung moduliert nach Sastry und Furstena

Abbildung 1.3: Prinzip des modifizierten Ortsfilterverfahren für die Bestimmung der Sehnenlänge x eines Partikels

Abbildung 1.4: FIFO Prinzip des Ringspeichers nach F. Folttmann

Abbildung 1.5: Installation der Parsum Sonde in den Produktbehälter am Beispiel der IPP 70 (Graphische Realisierung mittels Autodesk Inventor mit Hilfe von Dirk Zimmermann, Glatt GmbH)

Abbildung 2.1: x_{50} -Wert [μ m], IQR [μ m] und Partikelrate [Part/s] in-line (n=6) und at-line (n=3) gemessen mit der Parsum Sonde; Mittelwert \pm s

Abbildung 3.2: Prinzip des modifizierten zeitbasierten Partikelspeichers

Abbildung 3.3: x_{50} -Wert [µm] detektiert für Versuch A1 mit zeitbasiertem Partikelspeicher ohne SG-Glättung für ein Zeitintervall von 10s, 20s und 30 s und dem Ringspeicher mit 50 000 Partikeln (a) mit zeitbasiertem Partikelspeicher mit SG-Glättung für ein Zeitintervall von 10s, 20s und 30 s und dem Ringspeicher mit 50 000 Partikeln (b)

Abbildung 3.4: x_{10} [µm], x_{25} [µm], x_{50} [µm], x_{75} [µm], und x_{90} [µm], gemessen von Celltes 100 vor und nach Austausch von 5% Cellets 200 mit dem zeitbasierten Speicher (a); mit dem Ringspeicher (b); gemessen von Celltes 350 vor und nach Austausch von 5% Cellets 700 mit dem zeitbasierten Speicher (c); mit dem Ringspeicher (d)

Abbildung 3.5: x_{50} [µm] gemessen für Versuch A1, A2 und A3 mit dem Ringspeicher (50 000 Partikel) (a) und mit dem zeitbasierten Partikelspeicher (Zeitintervall 20s) (b)

Abbildung 3.6: x_{50} [μ m] gemessen mit Ringspeicher bzw. zeitbasiertem Partikelspeicher für Versuch A1 und die Abweichung dieses vom Mittelwert beider Polynomfunktionen

Abbildung 3.7: Partikelgrößen Quantile gemessen mit der Parsum Sonde unter Verwendung des zeitbasierten Partikelspeichers (a) für Cellets 100 vor und nach Austausch von 2 % Cellets 200; (b) für Cellets 350 vor und nach Austausch von 2 % Cellets 700

Abbildung 3.8: x_{50} [µm] und IQR [µm] gemessen bei steigenden Produkttemperaturen verglichen zur at-line Messung, Mittelwert \pm s, n=6 (in-line) n=3 (at-line) (a); x_{50} [µm] und Partikelrate [Part/s] gemessen bei steigenden Volumenströmen Mittelwert \pm s, n=6 (in-line) n=3 (at-line) (b)

- **Abbildung 3.9:** x_{50} [µm] und IQR [µm] gemessen bei steigenden Abluftfeuchten stellvertretend für eine steigende Prozessfeuchte, Mittelwert \pm s, n=6 (a); x_{50} [µm] und IQR [µm] gemessen bei steigenden Sprühraten, Mittelwert \pm s, n=6 (b)
- **Abbildung 3.10:** x_{50} [µm] gemessen für variierende Einstellungen von SR und SD gegen die gesprühte Menge Granulierflüssigkeit
- **Abbildung 3.11:** Koeffizientendiagramm für Einfluss der untersuchten Faktoren SD und SR auf die Zielgröße x_{50} [μ m] gemessen nach 1091 g Granulierfrlüssigkeit dargestellt jeweils mit dem 95% -Konfidenzintervall als Fehlerbalken
- Abbildung 3.12: Blockschema des geschlossenen Regelkreises
- Abbildung 3.13: Blockschaltbild des PI-Reglers
- **Abbildung 3.14:** Zielpartikelgrößenkurve mit Darstellung von t_0 ; t_1 ; t_2 und t_3 basierend auf x_{50} [µm] gemessen für den Zentralpunkt mit Experiment 5, 6 und 7 (Tabelle 6.10; Kapitel 6.5.4)
- **Abbildung 3.15:** x_{50soll} [µm]; Sprühdruckanpassung [bar] und x_{50ist} [µm] gemessen bei Versuch A4 für $K_P = 10$ (a) und Versuch A5 für $K_P = 0.5$ (b)
- **Abbildung 3.16:** x_{50soll} [µm]; Sprühdruckanpassung [bar] und x_{50ist} [µm] gemessen bei den finalen Einstellwerten $K_P = 10$ und $K_I = 0.4$ für Versuch A6 (a), A7 (b) und A8 (c)
- **Abbildung 3.17:** x_{50ist} [µm] gemessen für Versuch A9 bei einem SD von 1,0 bar und für Versuch A10 bei einem SD von 2,0 bar vergleichen mit der Zielpartikelgrößenkurve $(x_{50soll}$ [µm])
- **Abbildung 2.18:** x_{50ist} [µm] und Anpassung des SD bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit x_{50soll} als Zielpartikelgrößenkurve für eine Zielpartikelgröße von 613 µm in Versuch A11 (a); Versuch A12 (b) und Versuch A13 (c) und mit einer Zielartikelgröße von 590 µm in Versuch A14 (d) und Versuch A15 (e)
- **Abbildung 3.19:** x_{50ist} [µm] und Anpassung des SD bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit x_{50soll} als Zielpartikelgrößenkurve für eine Zielpartikelgröße von 513 µm in Versuch A16 (a); Versuch A17 (b) und Versuch A18 (c)
- **Abbildung 3.20:** x_{50ist} [µm] und Anpassung des SD bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit x_{50soll} als Zielpartikelgrößenkurve sowie zum Vergleich $x_{50soll_standard}$ als Standardzielpartikelkurve aus Kapitel 3.2.5 für eine Zielpartikelgröße von 663 µm in Versuch A19 (a) und einer Zielpartikelgröße von 463 µm in Versuch A20 (b)
- **Abbildung 3.21:** x_{50ist} [µm] und Anpassung des SD bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit x_{50soll} als Zielpartikelgrößenkurve für eine Zielpartikelgröße von 563 µm und einer SR von 15 g/min in Versuch A21 (a) und Versuch A22 (b) und einer SR von 17 g/min in Versuch A23 (c), Versuch 24 (d) und Versuch 25 (e)
- **Abbildung 3.22:** Viskosität einer wässrigen PVP 90 Lösung der Konzentration (w/w) 5.5%; 7.0% und 8.5% gemessen bei einer Scherrate von $1000 \, \text{s}^{-1}$

- **Abbildung 3.23:** x_{50} [µm] in-line gemessen für Versuch A26 und A27 während der Granulation mit 7,0 %igen PVP 90-Lösung als Granulierflüssigkeit verglichen mit der Standardzielpartikelgröße von 563 µm
- **Abbildung 3.24:** x_{50ist} [µm] und Anpassung des SD bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit x_{50soll} als Zielpartikelgrößenkurve für eine Zielpartikelgröße von 563 µm und einer PVP 90 Konzentration von 7,0 % in Versuch A28 (a) und Versuch A29 (b) und einer PVP 90 Konzentration von 8,5 % in Versuch A30 (a) und A31 (b)
- **Abbildung 3.25**: Mittels Laserdiffraktometrie gemessene Partikelgrößenquantile [μm] des gemahlenen Metformins nach 1, 2 3, 4 und 5 Tagen Lagerung; m±s; n=3
- **Abbildung 3.26:** x_{50} [µm] in-line gemessen bei unterschiedlichen ø Zuluftfeuchten und einem SD von 1,5 bar für Versuch A32, A33, A34 und A35
- **Abbildung 3.27**: x_{50} [µm] in-line gemessen bei variierenden Zuluftfeuchtenm, bestimmt als Durchschnitt während des Sprühens und einem SD von 1,5 bar für Versuch B1, B2, B3, B4 und B5
- **Abbildung:** 3.28: x_{50} [µm] gemessen für variierende Einstellungen von SR und SD in Abhängigkeit der gesprühten Menge Granulierflüssigkeit, dargestellt mit linearer Anpassung zwischen 250 und 600 g Granulierflüssigkeit
- **Abbildung 3.29**: Koeffizientendiagramm für Einfluss der Faktoren SD und SR auf die Zielgröße x_{50} [μ m] gemessen nach Beenden des Sprühens dargestellt jeweils mit dem 95 %-Konfidenzintervall als Fehlerbalken
- **Abbildung 3.30:** Zielpartikelgrößenkurve mit Darstellung von t_0 ; t_1 ; t_2 und t_3 basierend auf x_{50} [µm] gemessen für Versuch B1 und B2 (Tabelle 6.10; Kapitel 6.5.4)
- **Abbildung 3.31:** x_{50ist} [µm] und Anpassung des SD bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit x_{50soll} als Zielpartikelgrößenkurve für eine Zielpartikelgröße von 330 µm für Versuch B6 (a); Versuch B7 (b) und Versuch B8 (c)
- **Abbildung: 3.32:** x_{50ist} [µm] und Sprühdruckanpassung [bar] bei Anwendung der Partikelgrößenregelung für x_{50soll} [µm] als Zielpartikelkurve gemessen bei $K_P = 5$ und $K_I = 0,4$ für Versuch B9 (a), $K_I = 0,8$ für Versuch B10 (b), $K_I = 1,4$ für Versuch B11 (c) und $K_I = 1,2$ für Versuch B12 (d)
- **Abbildung 3.33**: x_{50} [µm] in-line gemessen für Versuch B1, B2 B4 und B5 ohne Partikelgrößenregelung und $x_{50 ist}$ in-line gemessen für Versuch B12 mit Partikelgrößenregelung mit $x_{50 soll}$ als Zielpartikelkurve
- **Abbildung 3.34:** x_{50ist} [µm] und Sprühdruckanpassung [bar] bei Anwendung der Partikelgrößenregelung für x_{50soll} [µm] als Zielpartikelkurve gemessen bei verringerter Zuluftfeuchte für Versuch B12 (a), Versuch B13 (b) und Versuch B14(c)
- **Abbildung 3.35:** x_{50ist} [µm] und Sprühdruckanpassung [bar] bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit x_{50soll} [µm] als Zielpartikelkurve und erhöhter SR für Versuch B15 (a) und Versuch B16 (b)

Abbildung 3.36: Zuluftfilter 1, Frostschutzheizung, Befeuchtung, Entfeuchtung, Heizung und Zuluftfilter 2 als variabel einsetzbare Elemente für die Zuluftkonditionierung der Frischluft

Abbildung 3.37: Theoretischer Energieverbrauch für die Zuluftkonditionierung mittels Kondensator, Adsorptionstrockner und Heizung bei 21°C und 45 % rel. Luftfeuchte (a); Energieeinsparpotential bei Vereinfachung durch Verzicht auf Adsorptionstrockner (b) Energieeinsparpotential bei Verzicht auf Kondensator und Adsorptionstrockner (c)

Abbildung 3.38: Theoretischer Energieverbrauch für die Zuluftkonditionierung mittels Kondensator, Adsorptionstrockner und Heizung bei 30 °C und 70 % rel. Luftfeuchte (a); Energieeinsparpotential bei Vereinfachung durch Verzicht auf Adsorptionstrockner (b)

Abbildung 3.39: Theoretischer Energieverbrauch für die Zuluftkonditionierung mittels Kondensator, Adsorptionstrockner und Heizung bei 1°C und 50 % rel. Luftfeuchte (a); Energieeinsparpotential bei Vereinfachung durch Verzicht Befeuchtung (b)

Abbildung 3.40: Theoretischer Energieverbrauch für die Zuluftkonditionierung mittels Kondensator, Adsorptionstrockner und Heizung bei 25°C und 60 % rel. Luftfeuchte am potentiellen Produktionsstandort in Mexiko (a); Energieeinsparpotential bei Vereinfachung durch Verzicht auf Adsorptionstrockner (b)

Abbildung 6.1: Experimenteller Aufbau zur Befeuchtung der Zuluft mittels zwei Dampfreinigern der Firma Kärcher

Abbildung 6.2: Untersuchte Einbauposition 1 und 2 für die Parsum Sonde im Granulatorbehälter des GPCG2

Abbildung 6.3: Experimenteller Aufbau der at-line Partikelmessung mit der Parsum Sonde modifiziert nach Närvänen et al.

Tabellenverzeichnis

- **Tabelle 3.1:** Polynomfunktion sowie die dazugehörigen R², adj. R² und die ermittelte SSE jeweils für Versuch A1, A2 und A3 für den modifizierten zeitbasierten Speicher und den Ringspeicher
- **Tabelle 3.2**: Wiederholpräzision und Laborpräzision jeweils bestimmt für den x_{10} -, x_{50} -, x_{75} und x_{90} Wert mit und ohne Filterrütteln
- **Tabelle 3.3:** Bestanteile der Placeboformulierung in [g] pro Batch
- **Tabelle 3.4:** Bestanteile der Metforminformulierung [g] pro Batch
- **Tabelle 3.5**: x_{50} Wert [µm] final nach Beenden des Sprühens bei variierenden Ø Zuluftfeuchten gemessen für die Placeboformulierung (Versuch A32- A35) und die Metforminformulierung (Versuch B1-B5)
- **Tabelle 6.1:** Übersicht über die verwendeten Cellets mit Partikelgröße laut Spezifikation und Hersteller
- Tabelle 6.2: Anteile der für die Versuche verwendeten Cellets
- **Tabelle 6.3:** Bestandteile der verwendeten Placeboformulierung und Metforminformulierung ing und in % bezogen auf die gesamte Menge Sprühlösung bzw. Pulvermischung für die Granulation
- Tabelle 6.4: Prozessparameter für die Fluidisierung der Cellts
- **Tabelle 6.5:** Prozessparametereinstellungen für Versuche A1-A35 während des Heizen und Mischen und der Trocknung
- **Tabelle 6.6:** Prozessparametereinstellungen für Versuche A1-A35 während des Sprühens
- **Tabelle 6.7:** Prozessparametereinstellungen für Versuche B1-B16 während des Heizen und Mischen und der Trocknung
- **Tabelle 6.8:** Prozessparametereinstellungen für Versuche B1-B15 während des Sprühens
- **Tabelle 6.9:** Erhöhung des Volumenstromes in Abhängigkeit der gesprühten Menge PVP für Versuche A1- A3 und A4-A35
- **Tabelle 6.10:** Anpassung der Zielpartikelkurve bei variierenden Prozess- und Formulierungsparametern
- Tabelle 6.11: Einstellungen für den SG-Filter der durchgeführten Versuche
- **Tabelle 6.12:** Prozessparameter für Experiment 1-7 für die Placeboformulierung und die Metforminformulierung

1 Einleitung

1.1 Granulate

Die bedeutsamste Gruppe unter den Arzneiformen sind mit Pellets, Granulaten, Kapseln und Tabletten die festen Arzneiformen. Kapseln und Tabletten spielen dabei eine wichtige Rolle, wobei die Tablette mit einem Anteil von ca. 70 % als wichtigste Arzneiform gesehen werden kann [1]. Granulate haben als eigenständige Arzneiform nur eine untergeordnete Rolle, werden in der pharmazeutischen Industrie jedoch als wichtiges Zwischenprodukt für die Tablettierung bzw. Füllung von Kapseln aus Pulvern produziert [2]. Die Partikelgröße ist eine der Haupteinflussfaktoren von Feststoffpartikeln [3]. Durch die bei der Granulierung resultierende Kornvergrößerung kann die Handhabung und Dosierung von Schüttgütern vereinfacht und damit eine Erleichterung nachfolgender Prozesse erreicht werden. Besonders die Fließfähigkeit welche ein Schlüsselelement in der pharmazeutischen Produktion ist, wird durch die Granulation verbessert. Während feine Pulver aufgrund der höheren spezifischen Oberfläche vermehrt fließhemmende Haftkräfte zwischen Partikeln ausbilden, wirkt die Gewichtskraft fließfördernd, sodass die Fließfähigkeit mit steigender Granulatgröße zunimmt [4]. Weitere Vorteile gegenüber Pulvern sind unter anderem Staubfreiheit bzw. Staubarmut sowie eine reduzierte Entmischungsgefahr. Besonders bei niedrig dosierten Arzneiformen mit einer heterogenen Partikelgrößenverteilung der einzelnen Komponenten, kann durch Entmischungsvorgänge eine ungleiche Dosierung resultieren [5]. Durch Granulierung und eine damit einhergehende Immobilisierung der Mischung kann dieser Vorgang reduziert werden. Zusätzlich werden für die Handhabung weniger relevante Eigenschaften wie Benetzbarkeit, Zerfall und Auflösung von Arzneistoffen im Granulat selber, genauso wie in den hieraus hergestellten Tabletten beeinflusst [6]. In der Pharmazeutischen Industrie werden unterschiedliche Herstellungsverfahren für die Produktion von Granulaten angewendet. Diese können in Aufbauende – und Abbauende Feucht- und Trockengranulation sowie kontinuierliche und diskontinuierliche Granulation eingeteilt werden [2]. Bei der Feuchtgranulation können weiterhin Krustengranulate oder, bei Verwendung eines Bindemittels, Klebstoffgranulate unterschieden werden. Voraussetzung für Krustengranulate ist, dass sich ein Teil des zu granulierenden Produktes in der verwendeten Granulierflüssigkeit löst und somit eine konzentrierte Lösung bildet, welche dann die Partikel bindet. Nach Trocknung entsteht eine feste Kruste als Feststoffbrücke [2]. Bei den Klebstoffgranulaten entstehen durch das Aufsprühen einer viskosen Bindemittellösung Adhäsionskräfte zwischen den Partikeln. Bei der Wahl des Herstellungsprozesses spielt der Kosten- und Zeitfaktor nur eine untergeordnete Rolle. Vielmehr bestimmen die grundlegenden Eigenschaften der Ausgangsstoffe und die Formulierung den gewählten Herstellungsprozess. Anhand des 2015 vorgestellten Manufacturing Classification System wird die Komplexität dieser Überlegungen deutlich [7]. Das Ziel hierbei ist, relevante Eigenschaften von Ausgangsstoffen zu ermitteln und zu definieren, die dann wiederum genutzt werden können, um ein geeignetes Herstellungsverfahren zu identifizieren. Dargestellt als Herstellungsrouten werden diese in 4 Klasse eingeteilt, wobei die Trockengranulation als Klasse 2 einen deutlich weniger aufwendigen Prozess darstellt, als die Feuchtgranulation mit Klasse 3. Nichtsdestotrotz ist die Feuchtgranulation mit Bindemittel die meist angewendete Herstellungsmethode in der pharmazeutischen Industrie [8]. Neben der Vertikalgranulierung ist die in dieser Arbeit dargestellte Wirbelschichtgranulation eines der wichtigsten Verfahren für die Feuchtgranulierung in der pharmazeutischen Industrie gelegt [9].

1.2 Wirbelschichtgranulation

Die Technik der Wirbelschichtgranulation wurde das erste Mal im Jahr 1958 für die pharmazeutische Anwendung [10] beschrieben. Es folgten ausführliche Untersuchungen des Prozesses, chronologisch zusammenfasst von Banks und Aulton [11]. Ein Vorteil dieses Verfahren ist, dass die einzelnen Schritte Mischen, Agglomerieren, Granulataufbau und Trocknen integriert als eine Prozesskette in einer Anlage stattfinden [12]. Der Aufbau einer Wirbelschichtgranulationsanlage [13,14] ist in Abbildung 1.1 schematisch dargestellt. Die für den Prozess benötigte Luft wird als Frischluft von außen gezogen. Nach aufwendiger Konditionierung mittels Be- bzw. Entfeuchtung, sowie filtern und aufheizen dieser auf die gewählte Prozesstemperatur, strömt die Prozessluft durch eine Lochsiebplatte in den mit Produkt gefüllten Granulationsbehälter. Bei Erreichen des sogenannte Lockerungs- oder Wirbelpunkt, wird das zu granulierende Produkt von der einströmenden Prozessluft fluidisiert. Dieser wird über die minimale Fluidsierungsgeschwindigkeit als Punkt, an dem das Gewicht der Partikel vollständig durch die einströmende Luft kompensiert wird definiert [12].

Die Feststoffpartikel werden dabei in einem aufwärtsgerichteten Luftstrom in der Schwebe gehalten und verhalten sich wie eine Flüssigkeit. Es wird ein Zustand erreicht, in dem die einzelnen Teilchen keinen permanenten Kontakt mehr haben und beweglich sind, sodass sie rundum besprüht werden können. Gleichzeitig begünstigt dieser Zustand einen intensiven Wärme- und Stoffaustausch zwischen Feststoffpartikeln und Luftstrom [15]. Durch einen konisch sich nach oben öffnenden Produktbehälter und eine darüber liegende Entspannungszone nimmt die Gasgeschwindigkeit der Luft mit steigender Höhe ab, sodass das Mitreißen von Partikeln verhindert bzw. reduziert wird [1]. Üblicherweise wird die Binderlösung durch Verwendung einer sogenannten Zweisstoffdüse auf das fluidisierende Pulverbett gesprüht [16]. Die Granulierflüssigkeit wird dabei mittels einer peristaltischen Pumpe über einen Silikonschlauch durch die Düse transportiert und nach Austritt aus dem Flüssigkeitskern mittels Druckluft zerstäubt. Die Prozessluft wird nach passieren des Granulationsbehälters als Abluft aus dem Prozess geleitet. Um eine Austragung des Produktes mit der Abluft zu vermeiden, werden kleinste, eventuell mitgerissene Partikel über einen eingebauten Produktfilter eingefangen. Hierbei werden üblicherweise Schlauchförmige Textilfilter oder aber Filterpatronen aus Metall verwendet. Abhängig von Prozess und Produkt kann durch rütteln bzw. ausblasen dieser in regelmäßigen Zeitabständen aufgenommenes Produkt in den Prozess zurückgeführt und diese gereinigt werden.

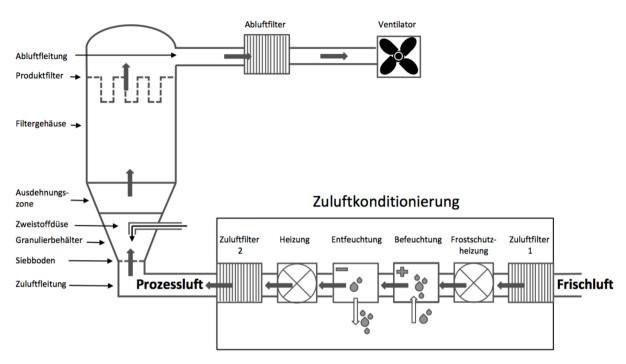


Abbildung 3.1: Schematischer Aufbau eines Wirbelschichtgranulators modifiziert nach Serno et al. [6]

1.2.1 Prozessabschnitte

Der Wirbelschichtgranulationsprozess kann grob in die drei Abschnitte Heizen und Mischen, Sprühen und Trocknen eingeteilt werden. Vor Beginn werden weiterhin das Aufheizen der Anlage sowie die Befüllung mit Produkt als vorbereitende Schritte durchgeführt. Während des Heizen und Mischens wird das im Granulationsbehälter vorliegende Produkt homogenisiert und über die einströmende Prozessluft aufgeheizt. Das Ende dieses Abschnittes wird üblicherweise über das Erreichen einer für die Formulierung spezifischen Produkttemperatur definiert. Anschließend beginnt mit dem Start des Sprühens der kritische Abschnitt des Wirbelschichtgranulationsprozesses, in der das Produkt agglomeriert und somit granuliert wird. Hierbei wird die Granulierflüssigkeit mit einer definierten Geschwindigkeit auf das zu granulierende Produkt gesprüht. Durch die Verwendung einer Zweistoffdüse wird die Flüssigkeit bei Austritt aus dem Flüssigkeitskern mittels Druckluft dispergiert, sodass sich feine Tropfen bilden. Eine gute Verteilung der Flüssigkeit im Wirbelbett und damit eine gute Durchmischung von Binder und Pulverpartikel ist dabei essentiell für ein kontrolliertes Wachstum [17]. Wurde eine gewünschte Menge Granulierflüssigkeit aufgesprüht

schließt sich die Trocknung als finaler Abschnitt an. Hierbei wird das Produkt auf die für die nachfolgenden Prozessschritte erforderliche Restfeuchte getrocknet. Meist wird der Endpunkt dieser über das Erreichen einer spezifischen Produkttemperatur bestimmt.

1.2.2 Wachstumsmechanismen

Das Granulatwachstum während des Sprühens wird durch die nebeneinander vorliegenden Phasen Keimbildung, Kernbildung, Koaleszenz und Verdichtung sowie Zerkleinerung beschrieben. Das primäre "Keimgut" wird dem Prozess als Primärpartikel von außen zugeführt (Fremdkeimgut). Gleichzeitig kann durch Sprühtrocknung und Abrieb neues Keimgut im Prozess gebildet werden (Eigenkeimbildung). Bei der Kernbildung wird dieses Keimgut in einem oder mehreren Schritten durch Agglomeration zu sogenannten "Kernen" verbunden. Durch die Kollision von Kernen miteinander sowie mit Primärpartikeln und Equipment, z.B. der Granulatorwand, vereinigen (auch Koaleszenz) und verdichten sich die zuvor gebildeten Kerne anschließend resultierend in einer Vergrößerung. Daneben finden durch Abrieb und Bruch der Agglomerate gleichzeitig Zerstörungsmechanismen statt und damit eine Verkleinerung der Partikel [6,9,15]. Welcher dieser Mechanismen hauptsächlich vorliegt hängt von der Festigkeit, also der Verformbarkeit der gebildeten Agglomerate sowie der Kornfeinheit und der Feuchtigkeitszugabe ab [18]. Die Anlagerung primärer Pulverpartikel bzw. Ausgangsgut wird auch als eine Sonderform der Koaleszenz mit dem Begriff Layering [19] oder snow-balling [18] bezeichnet. Aufgrund verschiedener Ausgangsmaterialien und Prozesskonditionen werden in der Literatur variierende Wachstumsmechanismen dargestellt [20]. Iveson et al. fasst diese als eine Variation von Vereinigungsvorgängen zusammen, die sich von Fall zu Fall durch die Größe der Partikel und die zur Verfügung stehende Feuchtigkeit unterscheiden können [17]. Das Vorhandensein von freier Flüssigkeit auf der Oberfläche der Agglomerate ist Vorrausetzung für die [9]. Durch Differenzierung Agglomeration Befeuchtungsgrades wurden die Vorgänge der Agglomeratbildung ausführlich von Sastry et al. [21] dargestellt. Bei nur wenig zur Verfügung stehender Granulierflüssigkeit verglichen mit dem füllbaren Hohlraum des porösen Agglomerates wird die Flüssigkeit nur an den Kontaktpunkten zwischen den Partikeln gebunden, sodass die verbleibenden Hohlräume kontinuierlich miteinander verbunden bleiben. Dieser Zustand wird als Pendularer Status bezeichnet. Durch Erhöhung des Anteils der Flüssigkeitsphase, bzw. der Reduktion des Volumens der Poren wird ein zusammenhängendes Flüssigkeitsnetz gebildet und gleichzeitig der verbleibende Hohlraum eingeschlossen, sodass dieser nicht mehr zusammenhängend vorliegt. Der sogenannte *Funikulare* Status ist damit erreicht. Als finaler Status wird bei vollständiger Auffüllung der Hohlräume mit Flüssigkeit der *Kapillare* Status beschrieben. Durch einen kapillaren Unterdruck werden die Pulverpartikel hierbei zusammengehalten. Abbildung 1.2 gibt eine Übersicht über die Stufen der Partikelbefeuchtung.

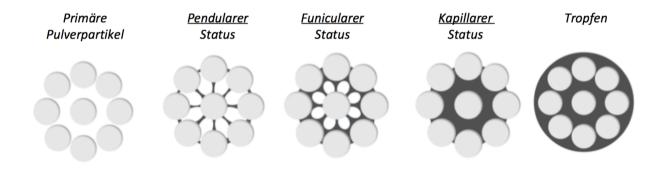


Abbildung 1.2: Übersicht der vier Stufen der Partikelbefeuchtung moduliert nach Sastry und Furstenau [21]

1.2.3 Bindungsmechanismen

Interpartikuläre Bindungen können durch Flüssigkeit, Bindemittel oder Festkörper als stoffliche Bindungen gebildet werden, oder über van-der-Waals- Kräfte und elektrostatische Wechselwirkungen ohne Materialbrücken entstehen. Oft sind mehrere Haftmechanismen beteiligt [18]. Bei der Feuchtgranulation entstehen Bindungen überwiegend durch erhärtendes Bindemittel (Klebstoffgranulat) oder auskristallisierende Verbindungen (Krustengranulat) sowie durch die Ablagerung Teilchen. Dominante Bindungsmechanismen suspendierter hierbei sind Grenzflächenkräfte und Kapillardruck. Nur bei starker Annäherung der Haftpartner können auch Anziehungskräfte zwischen Feststoffteilchen wie van-der-Waals-Kräfte und elektrostatische Kräfte wirken [2].

1.2.4 Einflussfaktoren

Die Wirbelschichtgranulation ist ein hochkomplexer Prozess bei dem schon zufällige Änderungen eine signifikante Variationen der Produktqualität zwischen einzelnen Batch verursachen können [22]. Bei Betrachtung möglicher Einflussfaktoren kann zwischen Equipment abhängigen Parameter, Formulierungsund Prozessparametern unterschieden werden [23]. Dabei sind die Einbauhöhe der Düse sowie der eingestellte Sprühwinkel entscheidende Faktoren, die durch das verwendete Equipment bestimmt werden [13,24]. Weiterhin werden die Höhe des Wirbelbettes sowie die Ausdehnung dieses und der Abstand und die Luftverteilung über der Bodenplatte als wichtige vom Equipment bestimmte Einflussfaktoren beschrieben [16]. Die Materialeigenschaften der Primärpartikel wie z.B. die Oberfläche und die Wasseraufnahmefähigkeit stellen insbesondere für das Granulatwachstum wichtige Faktoren dar [24]. Entscheidende Formulierungsparameter sind die Art, die Konzentration sowie die Menge des [25–28]. Unter anderem durch verwendeten Binders die Viskosität Granulierfüssigkeit wird die Tropfengröße und damit das Granulatwachstum sowie die resultierende Partikelgröße der Granulate beeinflusst [29]. Weitere sogenannte Schlüsselvariablen sind die Sprührate und der Sprühdruck als Prozessparameter [23] mit Einfluss auf das Partikelwachstum [13]. Variationen von Sprührate und Sprühdruck resultieren in einem veränderten Massenverhältnis zwischen Sprühluft und Sprühflüssigkeit und damit in einer größeren bzw. kleineren Tropfengröße [30]. Gleichzeitig variieren durch Änderungen der Sprührate die Produktfeuchte und Produkttemperatur, welche weitere wichtige Granulateigenschaften beeinflussen [6]. Diese wiederum werden auch durch die Zulufttemperatur, die Zuluftmenge und die Zuluftfeuchte beeinflusst und können so indirekt gesteuert werden [31].

1.2.5 Formulierungen für die Wirbelschichtgranulation

Die Eigenschaften der primären Ausgangsstoffe und die Anteile der einzelnen Komponenten sowie die Beeinflussung dieser untereinander sind wichtige zu berücksichtigende Faktoren, die nicht nur den Wirbelschichtgranulationsprozess, sondern auch nachfolgende Verarbeitungsschritte entscheidend beeinflussen können. Die Formulierung des zu granulierenden Produktes spielt deshalb eine entscheidende Rolle bei der Definition des Prozessraumes. Meist setzt diese sich aus einem/mehreren

Wirkstoffen (WS) und den weiteren benötigten Hilfsstoffen (HS) als Substanzen, die Arzneistoffe in eine Zubereitungsform bringen und Eigenschaften wie Wirkung, Wirkungsregulierung, äußere Beschaffenheit, Haltbarkeit und Geschmack verbessern können, zusammen [2]. Typische HS für die Granulierung sind Lactose-Monohydrat, im Weiteren als Lactose bezeichnet und Maisstärke als sogenannte Füllstoffe (FS) [24]. Schæfer et al. fand auf Grund der großen spezifische Oberfläche der Primärpartikel resultierend in einer höheren Bindung von Wasser, kleinere Granulate bei steigenden Anteilen Maisstärke und sinkenden Anteilen von Laktose [24]. Weiterhin weit verbreitet ist die Anwendung von Mikrokristalliner Cellulose (MCC) als Quellmittel für einen schnellen Zerfall der anschließend aus dem produzierten Granulat gepressten Tabletten. Die Anteile der HS, besonders des verwendeten FS variiert dabei in Abhängigkeit der Dosierung des WS. Ist die resultierende Arzneiform hoch dosiert, wird nur wenig HS verwendet, entsprechend bei niedrig dosierten Arzneiformen viel. Besonders für hochdosierte Arzneiformen ergibt sich daraus eine hohe Relevanz der primären WS-Eigenschaften für den Wirbelschichtgranulationsprozess. Für Klebstoffgranulate wird zusätzlich ein Binder benötigt, der meist in Form einer wässrigen Granulierflüssigkeit aufgesprüht wird, oder der primären Pulvermischung zugefügt wird. Häufig angewendete Binder sind Celluloseether und unterschiedliche Polyvinylpyrrolidone (PVP) [32]. Die Viskosität der wässrigen PVP-Lösung ist abhängig von dem jeweiligen Molekulargewicht des verwendeten PVP. Unterschiedliche PVP können über dieses und den sogenannten K-Wert hinsichtlich wichtiger Produkteigenschaften eingestuft werden [33]. Verglichen mit PVP 25 kann deshalb bei Verwendung von PVP 90 in deutlich gröberes Granulat produziert werden [28]. Abhängig von der jeweiligen Löslichkeit, Zubereitung und Dispergierung kann für jedes PVP weiterhin eine maximale Konzentration gefunden werden [29]. In dieser Arbeit wurden zwei Formulierungen für die Granulierung verwendet. Eine robuste Placeboformulierung ohne WS-Anteil bestehend aus Lactose und MCC sowie einer wässrigen PVP 90-Lösung als Granulierflüssigkeit und eine relativ kritische WS-Formulierung mit einem hohem Anteil Metformin-HCL als WS, Maisstärke als FS und einer wässrigen PVP 25-Lösung als Granulierflüssigkeit.

1.2.6 Energetische Vorgänge

Bei der Wirbelschichtgranulation wird die in den Prozess eingebrachte Flüssigkeit durch eine konvektive Trocknung über die Prozessluft wieder aus dem Prozess heraus getragen [15]. Dabei fungiert die Luft als Trocknungsmittel, welche in Abhängigkeit der rel. Luftfeuchte bis zur Sättigung Wasser aufnehmen kann. Bei einer Steigerung der Wasseraufnahmevermögen **Temperatur** nimmt das der Luft und Verdampfungsgeschwindigkeit des Wassers wird erhöht. Thermodynamisch kann der Prozess der Trocknung auch als eine Umkehrung der Befeuchtung gesehen werden, bei der die hierbei wirkenden Bindungskräfte durch die zur Verfügung gestellte Energie rückgängig gemacht werden [34]. Die im Granulierbehälter befindliche Produktmasse wird dafür von der aufgewärmten Prozessluft durchströmt. Dabei wird die Flüssigkeit in die Dampfphase überführt und mit der Luft anschließend aus dem Prozess abtransportiert. Zuerst wird das an der Oberfläche der Granulatkörner befindliche freie Wasser verdampft. Die Luft verlässt feuchtigkeitsgesättigt den Granulierbehälter. Ist das freie Wasser verdampft muss das im inneren des Granulatkorns befindliche Wasser an die Oberfläche diffundieren um von der Prozessluft aufgenommen zu werden. Dabei hängt die Diffusion von den Eigenschaften, wie Größe, Dichte und Material des Granulatkorns sowie den vorherrschenden Prozessbedingungen ab [1]. Der Wirbelschichtgranulationsprozess stellt damit insgesamt einen hochenergetischen und für äußere Einflüsse sehr anfälligen Prozess dar.

1.3 Quality by Design (QbD)

Das Quality by Design- Konzept der Food and Drug Administration (FDA) [35] besagt, dass Qualität nicht in das Produkt hineingeprüft werden kann, sondern bereits während der Produktion integriert und eingebaut wird. Um eine gleichbleibende Produktqualität sicherzustellen, müssen der dafür benötigte Versuchsraum und dessen Grenzen untersucht und identifiziert werden. Die Definition kritischer Prozessparameter und kritischer Qualitätsattribute sowie deren Überwachung während des Prozesses, anstatt wie konventionell üblich erst zum Ende bzw. nach der Herstellung werden weiterhin aufgeführt. In Kooperation mit der FDA entwickelte das International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human USE (ICH) drei wichtige Richtlinien ICH Q8 [36]; ICH Q9 [37] und ICH Q10 [38] um die globale Integration des QbD-Ansatzes in der Pharmazeutischen Industrie zu fördern. Eine

Übertragung dieses Ansatzes auf den hochkomplexen Wirbelschichtgranulationsprozess könnte die Prozesssicherheit deutlich steigern. Weiterhin könnte der gegenwärtige Validierungsaufwand deutlich reduziert und damit wiederum der Transfer von Prozessen sowie das Up Scaling erheblich erleichtert werden. Klassischerweise wird der Prozess für bestimmte Ausgangsmaterialien und Prozessparameter validiert, sodass diese nur in einem eingeschränkten Rahmen variiert werden können. Bei der Wirbelschichtgranulation hat besonders die Feuchtigkeit der Frischluft einen immensen Einfluss auf die Trocknungskapazität der Luft. Abhängig von dem verarbeiteten Produkt sowie dem Produktionsstandort werden Herstellungsprozesse deshalb oft für unterschiedliche Jahreszeiten validiert, sodass zwischen Winter- und Sommerprozessen unterschieden wird. Da zum einen Ausgangsprodukte sich in ihrer Qualität unterscheiden können, aber auch Prozessbedingungen durch jahreszeitlich und auch tageszeitlich bedingte Schwankungen der klimatischen Bedingungen beeinflusst werden, kann eine verminderte Qualität des Produktes trotz Validierung nicht immer verhindert werden. Im schlimmsten Fall resultiert ein Verwurf der gesamten Charge und damit ein erhöhter Ressourcen- und Energieverbrauch und damit verbunden immense Mehrkosten.

1.4 Prozess Analytische Technologien

Konventionell wird die Produktqualität durch die Überwachung spezifischer Prozessparameter während des Prozesses sowie die zeitaufwendige Prüfung kritischer Qualitätsattribute nach dem Prozess kontrolliert [14]. Wichtige Qualitätsattribute für Granulate sind dabei der Feuchtigkeitsgehalt, Schüttdichte und -volumen, Stampfvolumen, Böschungswinkel, Partikelgrößenverteilung sowie der Abrieb [6]. Der Einsatz Prozessanalytischer Technologien (PAT) ermöglicht einen effizienteren Ansatz für die Qualitätssicherung, nicht nur für die Herstellung, sondern auch für die vorausgehende Prozessentwicklung und ist damit ein wichtiges Werkzeug, auch für die Umsetzung des in Kapitel 1.3 aufgeführten QbD-Ansatzes. Um Innovation und Effizienz im Bereich der pharmazeutischen Entwicklung, Produktion und Qualitätssicherung zu fördern veröffentlichte die FDA 2004 eine als PAT Initiative bekannte Richtlinie [39]. Der Begriff PAT wird hier als "Ein System für die Gestaltung, Analyse und Kontrolle der Herstellungsprozesse mittels zeitnahen Messungen (d.h. während des Prozesses) von kritischen Qualitäts- und Leistungsattributen von Ausgangs- und Zwischenprodukten

[...] mit dem Ziel, die finale Produktqualität sicherzustellen." definiert. Die Anwendung von PAT soll ein erweitertes Prozessverständnis fördern und die Identifikation wichtiger Abhängigkeiten und Beziehungen zwischen Formulierungs- und Prozessparametern ermöglichen. Mit dem hierdurch gewonnenen Wissen können dann Prozesse entwickelt werden, welche konsistent die geforderte Produktqualität erreichen. Die FDA kategorisiert PAT Werkzeuge dabei wie folgt:

- Multivariate Werkzeuge für Design, Datenerhebung und -analyse
- Werkzeuge für die Prozessanalyse
- Werkzeuge für die Prozessregelung
- Werkzeuge für die kontinuierliche Verbesserung und Wissensverwaltung

Pharmazeutische Prozesse sind komplexe multifaktorielle Systeme. Durch die Anwendung multivariater Werkzeuge kann ein wissenschaftliches Verständnis der relevanten Multifaktoriellen Beziehungen als Wissensbasis aufgebaut und mittels Vorhersagemodelle ihre Anwendbarkeit überprüft werden. Werkzeuge für die Prozessanalyse finden sowohl für univariate als auch für multivariate Prozessmessungen für chemische, biologische und physikalische Attribute Anwendung. Dabei kann zwischen off-line, at-line, on-line und in-line Messungen differenziert werden. Eine off-line Messung findet statt, wenn die Probe dem Prozess entnommen und in einem externen Labor analysiert wird. Im Vergleich dazu wird bei der at-line Messung die Probe in unmittelbarer Nähe zum Produktionsort vermessen. Bei einer online Messung wird die Probe zur Vermessung dem Prozess abgezweigt und kann diesem wieder hinzugefügt werden. Als in-line Messung wird die Messung ohne dem Prozess eine Probe zu entziehen invasiv oder nichtinvasiv im bzw. während des Prozesses vermessen. Ein wichtiger Vorteil hierbei ist die mögliche Generierung von Daten über Produkt- und Prozesseigenschaften in Echtzeit. Dies ermöglicht nicht nur eine zeitnahe Kontrolle des Prozesses, sondern kann gleichzeitig auch als initialer Schritt für eine potentielle Regelung spezifischer Prozessattribute implementiert werden.

1.4.1 Prozess Analytische Technologien in der Wirbelschicht

In der Vergangenheit wurden bereits verschiedene PAT-Werkzeuge erfolgreich während des Wirbelschichtgranulationsprozess implementiert [14,40]. Dabei wurden vor allem die Prozessfeuchte als ein Schlüsselparameter des Prozesses sowie die

Partikelgröße als eine der wichtigsten Charakteristika von Granulaten [41] fokussiert. Konventionell indirekt über die Produkttemperatur gemessen wurde mit der Infrarot Spektroskopie eine in-line Technik zur direkten Bestimmung der Produktfeuchte in der Wirbelschicht beschrieben [42,43]. Heute ist die Nahe Infrarotspektroskopie als PAT-Werkzeug für die in-line Messung der Feuchte eine robuste, schnelle und nichtinvasive Technik die oft Anwendung findet [44–47]. Zur Charakterisierung der Partikelgröße wurden schon früh Bildverarbeitenden Methoden in die Wirbelschicht implementiert [48,49]. Mit dem in dieser Arbeit angewendeten modifizierten, optischen Ortsfilterverfahren wird eine weitere Methode zur Charakterisierung der Partikelgröße in der Wirbelschichtgranulation beschrieben, deren Applikation schon umfangreich untersucht wurden [22,50–52].

1.4.2 Optisches Ortsfilterverfahren

Das Messprinzip des modifizierten, optischen Ortsfilterverfahren (engl.: Spatial Filtering Technology, SFT) beruht auf der gleichzeitigen Bestimmung der Geschwindigkeit und der Flugzeit eines Partikels. Die Geschwindigkeit wird dabei mittels der konventionellen faseroptischen Ortsfilter Geschwindigkeitsmessung ermittelt. Die Theorie sowie die Einteilung anhand ihrer Konfiguration in die vier Gruppen Transmissions-Raster-Typ; Detektor-Typ, Spektral-Raster-Typ und Optische-Faser-Typ wurde bereits von Aizu und Asakura eingeführt [53]. Beim Durchfliegen des Messvolumens wird das Partikel von der einen Seite mittels eines parallelen Lichtstrahles beleuchtet und erzeugt dabei eine Schattenprojektion auf den aus Lichtwellenleitern bestehenden gitterartig angeordneten Ortsfilter. Über einen mit den Lichtwellenleitern verbundenen Photoempfänger wird ein Spannungssignal mit einer charakteristischen Frequenz erzeugt, die proportional zur Geschwindigkeit des Partikels ist. Über den spezifischen Abstand zwischen den Lichtwellenleitern und der ermittelten Frequenz kann anschließend die Geschwindigkeit berechnet werden [54]. Durch Modifizierung mit der sogenannte Faseroptische Einpunkt-Scan Technik (engl.: Fibre Optical Spot Scanning, FSS) kann neben der Geschwindigkeit auch die Flugzeit des Partikel bestimmt werden. Dabei trifft das erzeugte Schattenbild nur auf eine Lichtfaser und erzeugt über einen mit der Lichtfaser verbundenen Photoempfänger ein impulsartiges Spannungssignal. Die Zeit des Impulses bzw. die Breite dieses, ist abhängig von der Partikelgröße, der Partikelgeschwindigkeit und der zufälligen Position des Partikels zur Einzelfaser. Die Partikelgröße wird anschließend aus der ermittelten Impulszeit und Geschwindigkeit des Partikels als Sehnenlänge berechnet. Die Sehnenlänge ist der Abstand zwischen zwei außen liegenden Punkten des Partikels in Flugrichtung und somit ein zufälliger Schnitt durch das Partikel. Durch Erstellung eines dies berücksichtigendes Modelles, konnte die Sehnenlängen-Dichteverteilung von Glaskugeln berechnet und verglichen mit der gemessenen Sehnenlängenverteilung eine gute Übereinstimmung gefunden werden und somit des Verfahrens für die gleichzeitige Bestimmung von Geschwindigkeit und Partikelgröße in mehrphasigen Strömungen als geeignet identifiziert werden [55]. Das Messprinzip ist in Abbildung 1.3 noch einmal ausführlich dargestellt.

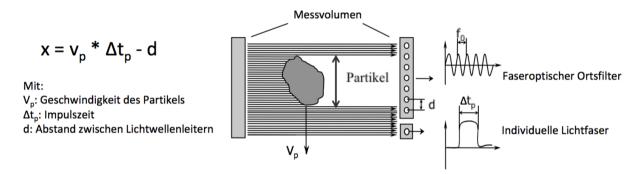


Abbildung 3.3: Prinzip des modifizierten Ortsfilterverfahren für die Bestimmung der Sehnenlänge x eines Partikels

1.4.2.1 Parsum Sonde

Mit der Parsum Sonde können Partikel nach dem oben beschriebenen Messprinzip inline vermessen werden. Um den Partikelfluss durch das Messvolumen zu verdünnen und die Partikel damit zu vereinzeln wird dieses mit einem Dispergierer ausgestattet, welcher den Messspalt umschließend installiert wird. Mittels Druckluft kann dann die Flugbahn der Partikel zentriert und gleichzeitig verdünnt werden. Weiterhin werden durch eine regelmäßige Ausblasung mit Luft, die Saphirfenster im Messvolumen freigehalten um eine Verschmutzung dieser zu erschweren. Aus den gemessenen Sehnenlängen wird die Partikelgrößenverteilung konventionell mittels eines Partikelbasierten Speichers auch Ringspeicher genannt berechnet. Dafür werden die detektierten Messwerte kontinuierlich in den Speicher geschrieben. Die Größe dieses Speichers kann vor der Messung von 1000 bis 2 Millionen individuellen Partikeln variiert werden und wird meist in Abhängigkeit des Prozesses gewählt. Sobald die

Anzahl der Partikel erreicht ist und damit der Speicher gefüllt, wird der älteste geschrieben Wert von dem neuesten Messwert überschrieben (*engl.: First in/First out*, FIFO). Das Prinzip dieses Anzahlbasierten Partikelspeichers ist in Abbildung 1.4 dargestellt.

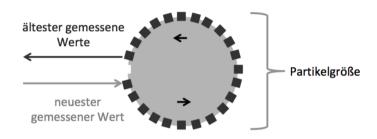


Abbildung 1.4: FIFO Prinzip des Ringspeichers nach F. Folttmann [56]

Die Partikelgrößenverteilung als Sehnenlängenverteilung wird dann über die gesamte Prozesszeit aus allen sich im Speicher befindenden Messwerten sekündlich bestimmt. Diese primär bestimmte Verteilung ist eine Anzahlverteilung. Aus ihr werden darauffolgend alle weiteren Darstellungsformen sowie die Volumenverteilungssumme Q3 und die Volumenverteilungsdichte q3 in voreinstellbaren Zeitintervallen berechnet. Die Installation der Sonde im Granulationsbehälter erfolgt über einen extra hierfür angefertigten Adapter beispielhaft dargestellt in Abbildung 1.5.

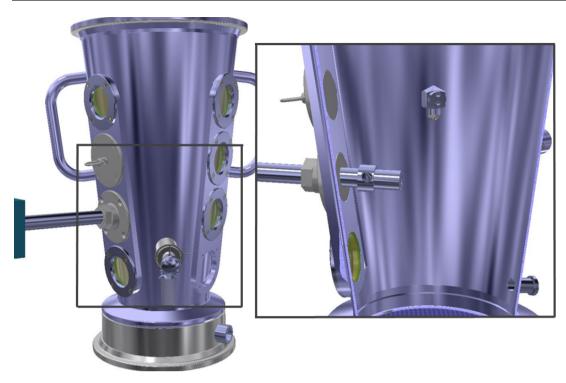


Abbildung 1.5: Installation der Parsum Sonde in den Produktbehälter am Beispiel der IPP 70 (Graphische Realisierung mittels Autodesk Inventor mit Hilfe von Dirk Zimmermann, Glatt GmbH)

1.4.3 Statistische Versuchsplanung

Ein weiteres wichtiges PAT-Werkzeug ist die statistische Versuchsplanung (engl.: Design of Experiments, DoE). Hierbei werden statistische Methoden angewendet, um gleichzeitig den Effekt mehrerer Variablen bezeichnet als Faktoren auf zuvor definierte Zielgrößen zu untersuchen und damit wichtige Einflussfaktoren auf den Prozess zu identifizieren. Weiterhin gehören auch die Planung und Durchführung der Experimente und der Versuchsaufbau, die Evaluierung der Daten sowie die anschließende Optimierung der Prozesse basierend auf den resultierenden Ergebnissen hierzu [57]. Als Ergebnis wird ein empirisches Modell erstellt, welches die Zusammenhänge zwischen den hierbei untersuchten Faktoren (Prozessparameter) und der Zielgröße (z.B. Partikelgröße) quantitativ beschreibt [58]. Im Gegensatz zum konventionell angewendeten Trial and Error –Prinzip kann zum einen die Anzahl der benötigten Versuche reduziert und weiterhin die Interaktion der Faktoren untereinander bewertet werden. In der Vergangenheit zeigte die statistische Versuchsplanung sich bereits als hilfreiches Werkzeug für die Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Prozessparameter auf gewählte Qualitätsattribute in der Wirbelschicht [59–61].

1.4.4 Prozessregelung

Als Werkzeuge für die Prozessregelung werden die Prozessüberwachung sowie die Integrierung einer geeigneten Regelstrategie beschrieben. Der Status des Prozesses wird verfolg und kann wenn nötig aktiv verändert werden, mit dem Ziel einen verlangten Zielzustand zu erreichen. Als wichtige Bestandteile der genutzten Regelstrategie müssen dabei die Eigenschaften der Ausgangsmaterialien, die Fähigkeit und die Zuverlässigkeit des Messinstrumentes kritische Qualitätsattribute zu messen sowie der zu erreichende Zielzustand berücksichtigt werden. Die FDA nennt weiterhin die Identifizierung sowie Messung wichtiger Material- und Prozesseigenschaften, das Design eines Messsystems für eine potentielle Echtzeitmessung, die Gestaltung einer Regelung mittels welcher alle kritischer Qualitätsattribute geregelt werden können sowie die Entwicklung mathematischer Modelle für die Beziehungen zwischen Qualitätsattributen des Produktes und den gemessenen kritischen Material- und Prozessattributen [39]. Eine solche Prozessregelung auf die Wirbelschichtgranulation anzuwenden wird zum einen durch die hohe Anzahl voneinander abhängiger Parameter und zum anderen durch das langsame aber konstante Fortschreiten des Prozesses erschwert [41]. Vorhersagen und Modellierungen der Entwicklung des Wirbelbettes unter Einbeziehung der fortlaufenden Trocknungs- und Agglomerationsvorgänge sind Komplex [62]. Für die bisher besonders Computergesteuerte Wirbelschichtgranulation sind deshalb Techniken beschrieben worden [41]. Eine der einfachsten und weit verbreiteten Methoden für die Prozessregelung stellt die Anwendung einer Rückkopplungsschleife (engl.: Feedbackcontrol) dar. Hierbei wird durch die Messung einer Prozessvariable (PV) und Vergleich dieser mit einem definierten Zielpunkt (engl. : Set-point, SP) die Differenz als Abweichung ermittelt. Diese stellt anschließend den Ausgangspunkt für die notwendigen Anpassung der Manipulierten Variablen (MV), auch bezeichnet als Regelantwort, dar [63]. Für die Generierung einer erfolgreichen Prozessregelung ist es dabei wichtig sowohl die richtige PV als auch die richtige MV zu wählen. Die sogenannte Fuzzy Logik stellt ein unscharfes nicht lineares Steuerungssystem für eine Rückkopplungsschleife dar [64]. Durch Integration dieser konnte bereits eine erfolgreiche Regelung der Feuchtigkeit basierend auf in-line IR-Spektroskopie [43,65] sowie die effektive Regelung des Granulatwachstums in der rotierenden Wirbelschicht [66,67] und im Vertikalgranulierer [68,69] beschrieben werden. Der Proportional Integral und Derivate Regler, kurz PID-Regler als lineares stetiges Steuersystem für die Implementierung einer Rückkopplungsschleife wird heute als einer der wichtigsten Standardregler im industriellen Bereich eingesetzt. In Abhängigkeit von den Prozesseigenschaften kann hierbei sowohl das I- als auch das D-Glied auf null gesetzt werden, sodass ein P-; PI-; oder PD-Regler entsteht [70]. Durch Integration eines solchen Reglers konnte bereits eine erfolgreiche Regelung des Partikelwachstums basierend auf der dynamischen Bildanalyse [71] sowie die Mischgüte mittels Raman-Spektroskopie [72] während der Feuchtgranulation gezeigt werden. Watano et al. beschrieb die Implementierung eines PID-Reglers für die Regelung der Feuchtigkeit in der Wirbelschicht [65].

1.5 Grüne Pharmazie

Pharmazie fällt neben der Verminderung von Unter dem Begriff Grüne Arzneimittelrückständen in der Umwelt auch die Ressourcen- und Energieeffiziente und damit Umweltfreundliche Herstellung von Arzneimitteln. So kann z.B. durch eine Prozessoptimierung mit modernen und automatisierten Prozessleitsystemen das Abfallaufkommen durch Vermeidung von Fehlchargen verringert werden [73]. In der Pharmazeutischen Industrie werden oft zeitaufwendige und Ressourcen verbrauchende Prozesse für die Produktion von Arzneimittel angewendet. Dabei stehen regulatorische Faktoren und die sichere Herstellung oft im Vordergrund und der Umweltgedanke meist im Hintergrund. Ein Beispiel hierfür ist der Wirbelschichtgranulationsprozess. Üblicherweise werden hierbei unabhängig von der hierfür benötigten Prozesszeit und dem resultierenden energetischen Aufwand, die für die Qualität des Produktes am sichersten erscheinenden Prozessparameter gewählt. Die Komplexität des Prozesses stellt dabei ein erhebliches Risiko für die Produktqualität dar. So ist eine Qualitätsminderung des Produktes und damit eine Verfehlung der Spezifikation durch nicht kalkulierbare Einflüsse auch bei validierten Prozesseinstellungen nicht auszuschließen und kann damit den Verwurf der gesamten Charge zur Folge haben. Um eine maximale Prozesssicherheit zu schaffen. wird die Zuluft deshalb oft mit hohem energetischen und ressourcenverbrauchenden Aufwand vorkonditioniert, was zwar zu einer Verminderung von Fehchargen führt, gleichzeitig aber einen erhöhten Energieverbrauch zur Folge hat.

2 Ziele der Arbeit

Der Wirbelschichtgranulationsprozess stellt ein ökonomisch bedeutsames, komplexes und hoch energetisches Verfahren in der Pharmazeutischen Industrie dar. Dabei ist die Partikelgröße ein wichtiges kritisches Qualitätsmerkmal für die Charakterisierung des Endproduktes. In dieser Arbeit soll mittels Echtzeitpartikelgrößenmessung eine Prozessregelung über eine Rückkopplungsschleife implementiert und darüber der Prozess automatisiert werden. Dieser bisher unbeschriebene Ansatz soll einerseits auf eine valide Anwendbarkeit und anschließend mit Blick auf eine mögliche energetische Optimierung von Wirbelschichtgranulationsprozessen bewertet werden.

Die Partikelgröße ist zwar ein entscheidendes Qualitätsattribut von Granulaten, jedoch wird primär das Partikelwachstum während des Prozesses durch Anpassung spezifischer Prozessparameter beeinflusst, welches dann wiederum als eine Veränderung der Partikelgröße gemessen wird. Dafür soll eine SFT (engl.: Spatial Filtering Technology) -Sonde als potentielles PAT-Werkzeug für eine Prozessregelung überprüft werden. Mit Blick auf eine mögliche Antwortverzögerung soll primär auf das zur Bestimmung der Partikelgröße verwendete Partikelspeichersystem fokussiert werden. Weiterhin soll mit einer Leistungsqualifizierung der Einfluss variierender Prozessparameter während der Granulation auf die Echtzeitmessung untersucht und somit eine verlässliche Echtzeitmessung über den gesamten Prozess sichergestellt werden.

Im zweiten Schritt soll eine potentielle Stellgröße für die Regelung identifiziert und anschließend eine geeignete Regelstrategie für die Partikelgrößenregelung implementiert werden. Anhand einer robusten Placeboformulierung soll diese hinsichtlich Funktionalität und Robustheit überprüft werden.

Ein energieeffizienter und ressourcenschonender Wirbelschichtgranulationsprozess bei gleichzeitig gesteigerter Prozesssicherheit durch Anwendung der Partikelgrößenregelung stellt das finale Ziel der Arbeit dar. Dafür soll zunächst die Regelung auf die Herstellung einer weniger robusten Formulierung transferiert werden. Anschließend soll anhand der Ergebnisse beider Formulierungen eine mögliche Vereinfachung bzw. ein Verzicht auf die sonst sehr aufwendige Zuluftkonditionierung der Frischluft diskutiert und das potentielle Energieeinsparpotential theoretisch anhand einer Labor- und eine Produktionsanlage erechnet und dargestellt werden.

3 Ergebnis und Diskussion

3.1 Einführung und Evaluierung eines modifizierten Partikelspeichersystems

3.1.1 Einleitung

Konventionell wird bei der Partikelgrößenmessung mit der Parsum Sonde die Partikelgröße mit Hilfe des Ringspeichers in voreingestellten Zeitintervallen aus der Gesamtheit aller im Speicher befindlichen Partikel bestimmt (Kapitel 1.4.2.1). Untersuchungen des Einflusses der Speichergröße in bisherigen Studien konnten einen zunehmenden Glättungseffekt bei steigenden Speichergrößen beobachten, resultierend in einer reduzierten Streuung der gemessenen Partikelgröße [74] und einer verzögerten Antwort des Messsystems [56]. Fischer et al. beschrieb eine Abhängigkeit der Antwortverzögerung von der Speichergröße des Partikelspeichers und empfahl aufgrund dessen einen kleinen Speicher speziell für besonders empfindliche Prozesse und einen großen Speicher für Granulationsprozesse [75]. Die Antwortzeit und damit die Antwortverzögerung der in-line Partikelgrößenmessung ist bei Verwendung des Ringspeichers abhängig von der Zeit die benötigt wird, um den gesamten Speicher zu erneuern. Diese wird basierend auf der gewählten Speichergröße von der Partikelrate bestimmt. Aufgrund der Agglomeration von kleinen Primärpartikeln Granulationsprozessen wird üblicherweise mit forteschreitender Prozesszeit eine sinkende Partikelrate beobachtet. Bei einer konstanten Speichergröße resultiert eine wachsende Antwortverzögerung. Für eine Prozessregelung mittels Echtzeitpartikelgrößenmessung ergab sich daraus die Notwendigkeit ein neues modifiziertes Speichersystem zu implementieren. Nachdem zunächst eine geeignete Einbauhöhe für den Sensor identifiziert wurde, konnte anschließend die Antwortzeit basierend auf dem Zeitverzug der Echtzeitmessung des konventionell genutzten Ringspeichers und des neuen modifizierten Speichersystems verglichen werden. Darauffolgend wurde eine Leistungsqualifizierung angelehnt an die ICH Richtlinie Q2 [76] durchgeführt, um die Zuverlässigkeit der in-line Messung unter Anwendung des modifizierten Speichsystems auch bei variierenden Prozessbedingungen zu prüfen. Hinsichtlich des Ziels der Prozessregelung lag der Hauptfokus hierbei auf der Präzision, der Spezifität und der Robustheit Messung.

3.1.2 In-line Messung

Die Echtzeitpartikelgrößenmessung während der Granulation mit der Parsum Sonde wurde bereits in vielen Studien untersucht. Hierbei lag der Fokus insbesondere auf der Anwendbarkeit des Sensors für unterschiedliche Prozesse sowie der Vergleichbarkeit der Messergebnisse zu etablierten at-line und off-line Methoden. So wurden in-line Messungen von Cellets 350, 500 und 1000 mit at-line Messungen durchgeführt mit Laserdiffraktometrie, eine häufig vangewendete at-line Methode für die Bestimmung der Partikelgröße, verglichen und eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse beobachtet [77]. Wiegel et al. beschrieb weiterhin die Vermessung von puren Cellets 200 und Cellets 200 mit steigendem Anteil an Cellets 1000. Dabei konnten die zu erwartenden Partikelgrößen der einzelnen Fraktionen, verglichen dazugehörigen Spezifikation von der Sonde detektiert werden [78]. Eine weitere Studie verglich off-line Partikelgrößenmessungen von Granulaten durchgeführt mit der Parsum Sonde mit der klassischen Siebanalyse sowie at-line und in-line Messungen der Sonde während des Granulationsprozesses plus off-line Partikelgrößenmessungen nach dem Prozess [52]. Eine gute Korrelation zwischen off-line Messungen durchgeführt mit der Sonde und der Siebanalyse konnte dabei gezeigt werden, wobei die off-line gemessenen Ergebnisse ca. 100 µm kleiner waren als die mittels Siebanalyse generierten Messergebnisse. Ein Vergleich der in-line, at-line und off-line ermittelten Ergebnisse zeigten eine Unterschätzung der in-line gemessenen genauso wie eine Überschätzung der at-line gemessenen Partikelgrößen. Als möglicher Grund wurden Größenverschiebungen im Wirbelbett diskutiert. Dabei war gleichzeitig eine gute Korrelation zwischen in- und off-line gemessenen Ergebnissen zu beobachten. Die Studie verdeutlichte zusätzlich, dass beim Vergleich unterschiedlicher Messmethoden nicht nur das Messprinzip sondern auch die Probenahme sowie der Zeitpunkt dieser entscheidend ist. Zusammengefasst konnte mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen bereits gezeigt werden, dass unterschiedliche Celletfraktionen mit der Parsum Sonde korrekt gemessen werden können und die Bestimmung bimodaler Partikelgrößenverteilungen möglich ist. Eine Validierung Echtzeitpartikelgrößenmessung mit der Parsum Sonde wurde deshalb in dieser Arbeit nicht durchgeführt.

3.1.3 Probenposition

Die Definition der am besten geeigneten Einbauposition der Sonde wird auch als eine der größten Herausforderungen der in-line-Messung beschrieben [61]. In dieser Arbeit wurden basierend auf den durch das Equipment vorgegeben Möglichkeiten 2 potentielle Einbauhöhen, Position 1 mit einem Abstand von 48 cm von der Bodenplatt und Position 2 mit einem Abstand von 19 cm von der Bodenplatte evaluiert. Die genauen Positionen sind in Kapitel 6.4.2.2 dargestellt. Als Vergleich zu den in-line detektierten Ergebnissen wurde weiterhin eine at-line Messung mit der Parsum Sonde durchgeführt. Dafür wurde diese wie in Kapitel 6.4.2.3 beschrieben basierend auf [59] installiert. Als Ergebnis wurden die Partikelrate, die Partikelgröße (x50-Wert [µm]) sowie die Interquartilsbreite (engl.: Interquartilrange, IQR) als Breite der Partikelgrößenverteilung betrachtet, dargestellt in Abbildung 3.1. Die Standardabweichung wurde jeweils als Maß für die Streuung der Messergebnisse berechnet. Für die untere Position konnte eine gute Übereinstimmung der in-line detektierten Messergebisse (x_{50} -Wert: $400 \pm 11 \mu m$) verglichen mit den at-line generierten Ergebnissen ($x_{50} = 409 \pm 4 \mu m$) beobachtet werden. Mit ~200 Part/s wurde eine deutlich höhere Anzahl an Partikeln pro Sekunde von der Sonde in Position 2 detektiert als in Position 1 (~5 Partikeln pro Sekunde). Für die obere Position wurde weiterhin mit einem x_{50} -Wert von 171 \pm 44 μm eine deutlich unterbewerte Partikelgröße gemessen. Aufgrund der Masse konnten nur vereinzelt kleine Partikel diese Höhe erreichen und von der Sonde detektiert werden. Die Ergebnisse gemessen in der unteren Position zeigten zusätzlich, erkennbar an der Standardabweichung, eine deutlich geringere Streuung. Roßteuscher-Carl et al. untersuchte zuvor zwei unterschiedliche Einbaupositionen bei gleichzeitiger Variation von Rotationswinkel und Eintauchtiefe der Sonde und beschrieb zwei grundlegende Probleme: Bei Installation der Sonde im unteren Teil des Produktbehälters können potentielle Verschmutzungen der Sonde die in-line Messung beeinflussen. Bei Einbau der Sonde in eine höhere Position wiederum führen Größenverschiebungen im Wirbelbett und unterschiedliche Massen der einzelnen Partikel zu einer unterbewerteten Partikelgröße [79]. Vergleichbare Beobachtungen bezogen auf die Einbauposition wurden auch von Närvänen et al. [59] und Schmidt-Lehr et al. [50] beschrieben.

In dieser Studie konnte insgesamt eine gute Übereinstimmung der in Position 2 generierten Ergebnisse mit den at-line gemessenen Ergebnissen sowie eine geringere Streuung verglichen zu Position 1 gezeigt werden. Da für eine Prozessregelung weiterhin eine hohe Datenrate unbedingt notwendig ist wurde basierend auf den gezeigten Ergebnissen Position 2 als geeignete Position identifiziert. Die Sonde wurde für alle weiteren Versuche in dieser Position installiert.

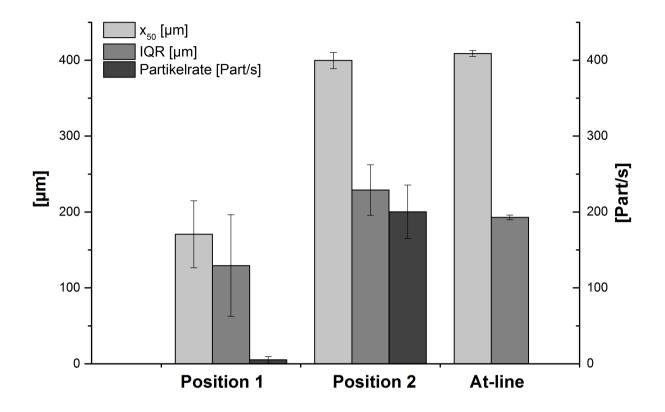


Abbildung 4.1: x_{50} -Wert [μ m], IQR [μ m] und Partikelrate [Part/s] in-line (n=6) und at-line (n=3) gemessen mit der Parsum Sonde; $m \pm s$

3.1.4 Implementierung eines zeitbasierten Partikelspeichersystems

Ein modifiziertes Speichersystem für die Minimierung des Einflusses der Partikelrate auf die Echtzeitpartikelgrößenmessung könnte vorteilhaft für eine Prozessregelung sein. Im Folgenden wurde deshalb ein zeitbasierter Partikelspeicher für die Echtzeitpartikelgrößenmessung eingeführt. Hierbei werden die detektierten Daten, genauso wie für den Ringspeicher kontinuierlich gespeichert (Kapitel 1.2.4.2). Die Partikelgröße wird dann in individuell definierbaren Zeitintervallen, aus den in diesem Zeitraum detektierten Partikeln bestimmt. Anschließend wird der gesamte Speicher gelehrt und im darauffolgenden Zeitintervall neu beschrieben. Damit ist die Zeit, die benötigt wird um den gesamten Speicher zu erneuern nicht mehr von der Partikelrate

und der gewählten Speichergröße, sondern einzig von dem vorab definierten Zeitintervall abhängig. Die Partikelgröße wird dabei basierend auf dem gewählten Zeitintervall und der Partikelrate aus einer variierenden Anzahl von Daten bestimmt. Das Prinzip des modifizierten Speichersystems ist in Abbildung 3.2 schematisch dargestellt.

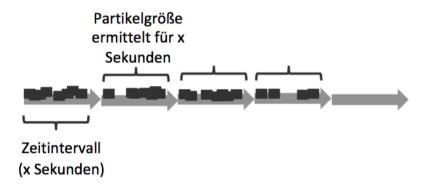


Abbildung 3.2: Prinzip des modifizierten zeitbasierten Partikelspeichers

Abbildung 3.3a) zeigt die während eines Granulationsprozesses (Versuch A1) mittels modifizierten Partikelspeicher detektierten x_{50} -Werte für unterschiedlich eingestellte Zeitintervalle (30 s, 20 s und 10 s). Grundsätzlich werden verglichen mit einem längeren Zeitintervall bei kurzen Zeitintervallen schneller Daten generiert. Basierend auf einer geringeren Anzahl individuell gemessener Partikel, resultieren jedoch größere Schwankungen der Partikelgröße. So wurde eine deutlich höhere Streuung der Ergebnisse für ein Zeitintervall von 10 s und 20 s verglichen mit einem 30 s Zeitintervall beobachtet. Um das Risiko potentieller Überreaktionen der Regelung, ausgelöst durch hohe Schwankungen der Messwerte zu minimieren wurde nachfolgend ein Savitzky-Golay-Filter (SG-Filter) für die Datenverarbeitung eingeführt [80]. Das Hauptprinzip hierbei ist, dass eine definierte Anzahl von Punkten, auch Fensterpunkte oder Glättungsfenster genannt, über eine Polynomfunktion geglättet wird. Dabei setzten sich die Fensterpunkte aus einem Zentralpunkt und einer auf jeder Seite des Zentralpunktes identischen Anzahl von Seitenpunkten zusammen. Für jedes Glättungsfenster wird nur der Zentralpunkt entlang der y-Ordinate auf die entsprechend ermittelte

Polynomfunktion verschoben. Anschließend wird das Glättungsfenster um einen Punkt versetzt, in dem der nächste Messpunkt hinzugenommen und der zuletzt gemessene wegfällt. Die beschriebene Prozedur wird dann für den so neu entstandenen Zentralpunkt wiederholt. In Abhängigkeit des gewählten Zeitintervalls und der Anzahl an Seitenpunkten resultiert eine konstante Zeitverzögerung von Zeitintervall [s] * (Anzahl der Seitenpunkte +1). Um eine vergleichbare Zeitverzögerung der Echtzeitmessung bei unterschiedlich gewählten Zeitintervallen zu erreichen, wurde die Anzahl der Fensterpunkte in Abhängigkeit der eingestellten Zeitintervalle definiert. Somit wurden 13 Fensterpunkte für das 10 s Zeitintervall, 7 Fensterpunkte für das 20 s Zeitintervall und 5 Fensterpunkte für das 30 s Zeitintervall gewählt. Daraus ergab sich jeweils eine Zeitverzögerung von 1,2 min; 1,3 min und 1,5 min. Die Ergebnisse nach Datenbearbeitung mittels SG-Filter, dargestellt in Abbildung 3.3b) zeigten eine deutliche Reduktion der ursprünglich beobachteten Streuung. Alle drei Partikelgrößenkurven lagen beinahe identisch aufeinander, sodass fast keine sichtbaren Unterschiede zwischen dem 10 s, 20 s und 30 s Zeitintervallen erkennbar war. Um möglichst hohe Datenraten bei gleichzeitig ausreichender Datenmenge generieren zu können, wurde für die nachfolgende Leistungsqualifizierung ein Zeitintervall von 30 s gewählt. Für die Datenaufbereitung mittels SG-Filter wurde weiterhin eine Polynomfunktion 1. Gerades sowie eine Anzahl von 5 Fensterpunkten festgelegt.

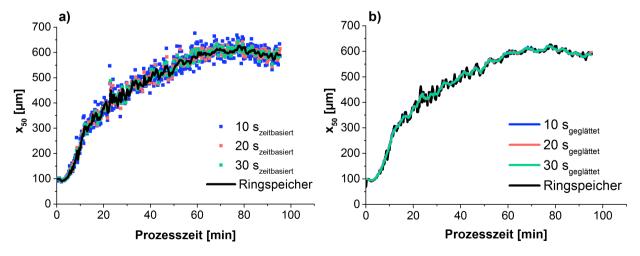


Abbildung 3.3: x_{50} -Wert [µm] detektiert für Versuch A1 mit zeitbasiertem Partikelspeicher ohne SG-Glättung für ein Zeitintervall von 10s, 20s und 30 s und dem Ringspeicher mit 50 000 Partikeln (a) mit zeitbasiertem Partikelspeicher mit SG-Glättung für ein Zeitintervall von 10s, 20s und 30 s und dem Ringspeicher mit 50 000 Partikeln (b)

3.1.5 Vergleich der Ansprechrate

Nachfolgend wurde die Ansprechrate der Echtzeitpartikelgrößenmessung bei Anwendung des modifizierten Partikelgrößenspeichers und des Ringspeichers untersucht und vergleichen. Dafür wurden Cellets 100 stellvertretend für kleine Partikel sowie Cellets 350 stellvertretend für große Partikel ca. 20 min fluidisiert und anschließend durch 5 % Cellets 200 bzw. Cellets 700 ersetzt. (Kapitel 6. 3.2). Als Ergebnisse sind die jeweils gemessenen x_{10} -; x_{25} -; x_{50} -; x_{75} - und x_{90} -Werte in Abbildung 3.4 a) und b) für kleine Cellets sowie in Abbildung 3.4 c) und d) für große Cellets dargestellt. Für kleine Cellets konnten keine sichtbaren Unterschiede der Antwortzeit beobachtetet werden. Für beide Speichersystem konnte ein deutlich sichtbarer Anstieg der gemessenen x₉₀- und x₇₅-Werte sowie eine nur schwer erkennbare Steigerung der x₅₀-Werte ohne erhebliche Zeitverzögerung nach Austausch beobachtet werden (Abbildung 3.4 a) und b)). Für große Cellets resultierte im Gegenzug dazu ein sichtbarer Unterschied der Antwortzeit nach Austausch der Cellets. Auch hier konnte ein deutlicher Anstieg ausschließlich in den detektierten x₇₅-und x₉₀-Werten beobachtet werden. Dabei zeigten die Ergebnisse bei Anwendung des zeitbasierten Speichers eine sichtbar schnellere Antwortzeit (Abbildung 3.4 c) und d)), während für die Partikelgrößen gemessen mit dem Ringspeicher eine ca. 15 minütige Verzögerung nach Austausch beobachtete werden konnte. Grund für diese Beobachtung war die verringerte Partikelrate. Bei gleicher Batchgröße variiert die Anzahl der in dieser Menge vorliegenden Partikel abhängig von der Partikelgröße. Mit steigender Größe nimmt die Anzahl der Partikel ab, sodass für kleine Partikel höhere Partikelraten erreicht werden, verglichen mit großen Partikeln (Cellets 100/200: ~ 700 Part/s; Cellets 350/700: ~ 50 Part/s). Bei einer Ringspeichergröße von 50 000 Partikeln sind basierend auf der reduzierten Partikelrate ca. 16 min notwendig, um bei fluidisation der großen Cellets den gesamten Speicher zu erneuern. Es resultierte eine sichtbare Antwortverzögerung. Weiterhin zeigten aufgrund der reduzierten Partikelrate, die mit dem zeitbasierten Speicher generierten x₇₅- und x₉₀-Werte trotz Datenbearbeitung mittels SG-Filters eine sichtbar größere Streuung der Messdaten, verglichen mit den Messergebnissen des Ringspeichers. Für beide Speicher war kein Anstieg in den gemessenen x_{50} -, x_{25} - und x_{10} -Werten erkennbar. Insgesamt konnte eine konstante Zeitverzögerung der Echtzeitpartikelgrößenmessung bei Verwendung des zeitbasierten Partikelspeichers erreicht werden, während für den konventionell genutzten Ringspeicher eine deutlich von der Partikelrate abhängige Zeitverzögerung gefunden wurde. Sehr niedrige Partikelraten führten weiterhin zu relativ großen Schwankungen bei Anwendung des modifizierten Partikelspeichers. Eine konstante Zeitverzögerung während des gesamten Prozesses unabhängig von der Partikelrate ist essentiell für eine Prozessregelung, um basierend auf einer ausreichenden Datenrate eine effiziente und schnell reagierende Regelung zu generieren. Der modifizierte Partikelspeicher wurde deshalb hinsichtlich der geplanten Regelung als vorteilhaft bewertet.

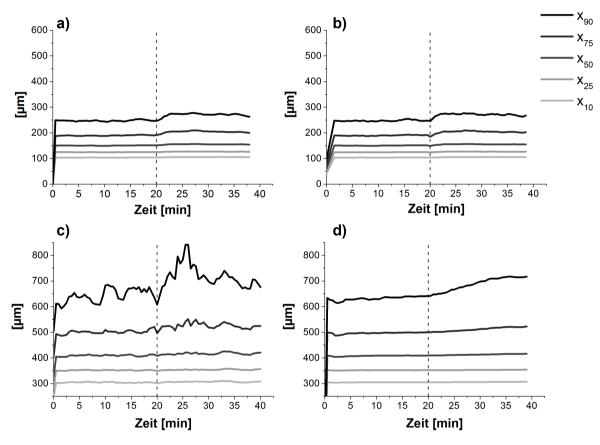


Abbildung $3.4~x_{10}~[\mu m],~x_{25}~[\mu m],~x_{50}~[\mu m],~x_{75}~[\mu m],~und~x_{90}~[\mu m],~gemessen~von~Celltes~100~vor~und~nach~Austausch~von~5%~Cellets~200~mit~dem~zeitbasierten~Speicher~(a);~mit~dem~Ringspeicher~(b);~gemessen~von~Celltes~350~vor~und~nach~Austausch~von~5%~Cellets~700~mit~dem~zeitbasierten~Speicher~(c);~mit~dem~Ringspeicher~(d)$

3.1.6 Performance Qualifizierung

Im Weiteren wurde der Einfluss variierender Prozessbedingungen auf die Echtzeitpartikelgrößenmessung unter Anwendung des modifizierten zeitbasierten Speichersystems untersucht. Die Anpassung von Prozessparametern sowie die Erhöhung des Volumenstromes, um über den gesamten Prozess ein stabiles Wirbelbett

sicherstellen zu können oder die Steigerung der Zulufttemperatur sind während eines Wirbelschichtgranulationsprozesses üblich und notwendig [12,23]. Für eine Prozessregelung muss auch bei variierenden Prozessparametern eine akkurate Partikelgrößenmessung gegeben sein. Um dies zu überprüfen wurde im Folgenden eine Leistungsqualifizierung (engl.: Performance Qualification) in Anlehnung an die ICH Richtlinie Q2 [81] durchgeführt. Diese Richtlinie betrachtet wichtige zu beachtende Merkmale für die Validierung analytischer Verfahren. Dabei werden primär häufig vorkommende analytische Verfahren wie die Identitätsprüfungen und Gehaltsbestimmungen adressiert. Ein direkter Transfer auf die Partikelgrößenmessung ist schwierig. Unter Betrachtung der wesentlichen Anforderungen hinsichtlich einer Prozessregelung wurden nachfolgend insbesondere die Präzision, die Spezifität sowie die Robustheit als wichtige Qualitätsmerkmale fokussiert. Die in der Richtlinie aufgeführte Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze werden bereits durch das Messprinzip sowie das verwendete Equipment bestimmt und wurden nachfolgend nicht näher betrachtet.

3.1.6.1 Präzision

3.1.6.1.1 Vergleich beider Speichersysteme

Für den Vergleich Präzision beider Speichersysteme der wurden drei Granulationsprozesse mit identischen Parametereinstellungen (Versuch A1, A2 und A3; Kapitel 6.3.3) durchgeführt und die Partikelgröße in-line mit der Parsum Sonde gemessen. Dabei wurden beide Speichersysteme gleichzeitig angewendet, sodass für jeden Prozess zwei Messreihen vorlagen (Kapitel 6.4.2.1). Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.5 a) für den Ringspeicher und in Abbildung 3.5 b) für den modifizierten zeitbasierten Speicher dargestellt. Visuell zeigten die mit dem Ringspeicher ermittelten x₅₀-Werte deutlich höhere Fluktuationen verglichen zu den mit dem zeitbasierten Speicher generierten Ergebnissen.

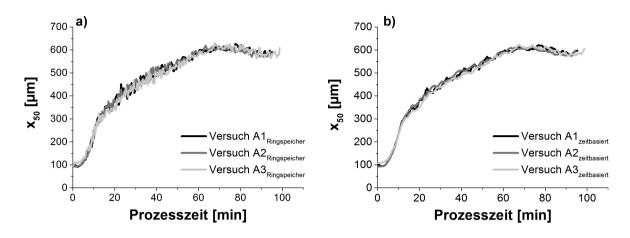


Abbildung 3.5: x_{50} [µm] gemessen für Versuch A1, A2 und A3 mit dem Ringspeicher (50 000 Partikel) (a) und mit dem zeitbasierten Partikelspeicher (Zeitintervall 20s) (b)

Die Richtlinie Q2 [81] beschreibt die Präzision einer analytischen Methode als "die Übereinstimmung (Grad der Streuung) einer Messreihe erhalten bei mehrfacher Probennahem aus der selben homogenen Mischung". Um die Streuung der Ergebnisse nicht nur visuell beurteilen zu können, wurde nachfolgend ein Polynomfit basierend auf einem minimal eingestellten R² (engl.: minimum adjusted R²) von 0,99 durchgeführt. Es resultierten Polynomfunktionen 4. Ordnung für den zeitbasierten Speicher sowie Polynomfunktionen 5. Ordnung für den Ringspeicher. Für jeden Prozess (versuch A1, A2 und A3) wurde der Mittelwert beider Polynomfunktionen bestimmt und die jeweilige Abweichung der gemessenen x50-Werte von diesem berechnet. Die Ergebnisse sind beispielhaft für Versuch A1 in Abbildung 3.6 dargestellt. Erkennbar an den höheren Schwankungen zeigten die Ergebnisse für den Ringspeicher deutlich größere Abweichungen vom Mittelwert dargestellt als schwarze Kurve und bestätigten damit die zuvor beschriebene visuelle Beobachtung. in einem weiteren Schritt wurde die Summe der Fehlerquadrate (engl. Sum of Squared Errors (SSE)) betrachtet.

Tabelle 3.1: Polynomfunktion sowie die dazugehörigen R², adj. R² und die ermittelte SSE jeweils für Versuch A1, A2 und A3 für den modifizierten zeitbasierten Speicher und den Ringspeicher

Speicher-	Polynomfunktion	R ²	adj. R²	SSE				
system								
Versuch A1								
zeit-	$y = Intercept + B1*x^1 + B2*x^2 + B3*x^3 + B4*x^4$	0,991	0,991	149 918				
basiert								
Partikel-	$y = Intercept + B1*x^1 + B2*x^2 + B3*x^3 + B4*x^4 + B5*x^5$	0,9903	0,9903	236 908				
basiert								
Versuch A 2								
zeit-	$y = Intercept + B1*x^1 + B2*x^2 + B3*x^3 + B4*x^4$	0,9911	0,9911	140 396				
basiert								
Partikel-	$y = Intercept + B1*x^1 + B2*x^2 + B3*x^3 + B4*x^4 + B5*x^5$	0,9913	0,9912	203 435				
basiert								
Versuch A3								
zeit-	$y = Intercept + B1*x^1 + B2*x^2 + B3*x^3 + B4*x^4$	0,9926	0,9926	122 788				
basiert								
Partikel-	$y = Intercept + B1*x^1 + B2*x^2 + B3*x^3 + B4*x^4 + B5*x^5$	0,9904	0,9903	235644				
basiert								

Tabelle 3.1 zeigt die jeweils für beide Speichersysteme ermittelte Polynomfunktionen sowie dazugehörige R² und adj. R² und die ermittelte SSE. Für den Ringspeicher konnten sichtbar höhere SSEs ermittelt werden, verglichen mit den für den zeitbasierten Speicher berechneten SSEs. Dabei zeigte Versuch A3 einen besonders deutlichen Unterschied. Insgesamt konnte für die Echtzeitpartikelgrößenmessung unter Anwendung des modifizierten, zeitbasierten Speichers nach Datenverarbeitung mittels SG-Glättung eine sichtbar geringere Streuung visuell beobachtet und auch anschließend ermittelt werden und somit eine höhere Präzision der Echtzeitpartikelgrößenmessung unter Anwendung dieses Speichersystems gefunden werden. Nachfolgende Untersuchungen wurden auf Grundlage dieser Ergebnisse mit dem zeitbasierten Partikelspeicher durchgeführt.

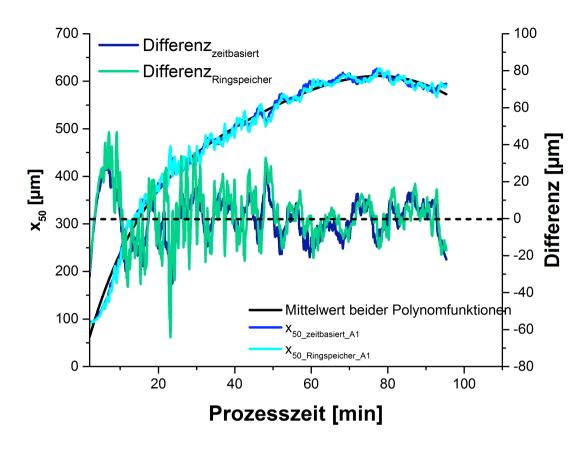


Abbildung 3.6: x_{50} [µm] gemessen mit Ringspeicher bzw. zeitbasiertem Partikelspeicher für Versuch A1 und die Abweichung dieses vom Mittelwert beider Polynomfunktionen

3.1.6.1.2 Wiederholpräzision und Laborpräzision

In Abhängigkeit der Primärpartikel des Ausgangsproduktes liegt insbesondere zu Beginn eines Granulationsprozesses üblicherweise ein relativ hoher Anteil feinstes Pulver vor, welches von dem eingestellten Luftstrom in die Filter geblasen wird. Um eine Blockade der Filter und weiterhin hohe Produktverluste zu vermeiden, werden diese in Abhängigkeit des verwendeten Equipments in definierten Zeitabständen asynchron gerüttelt. Um einen potentiellen Einfluss des Filterrüttelns auf die Präzision der Echtzeitpartikelgrößenmessung ausschließen zu können, wurde nachfolgend die Präzision mit und ohne Filterrütteln untersucht (Kapitel 6.3.2). Die Richtlinie Q2 [81] unterteilt die Präzision in Wiederholpräzision, Laborpräzion und Reproduzierbarkeit. Die Wiederholpräzision ist die Präzision einer Methode bei Durchführung unter gleichen Konditionen innerhalb eines kurzen Zeitintervalls. Die Laborpräzision wiederum ist die Präzision einer Methode bei Durchführung unter geänderten Bedingungen innerhalb

eines Labors, beispielsweise an unterschiedlichen Tagen, oder durchgeführt von verschiedenen Personen. Die Reproduzierbarkeit ist die Präzision einer Methode durchgeführt in unterschiedlichen Laboren. Nachfolgend wurde die Wiederhol- und die Laborpräzision betrachtet, die Laborpräzision wurde in dieser Studie nicht untersucht. In Anlehnung an die Richtlinie wurde dafür die relative Standardabweichung (engl.: relative standard deviation (RSD)) der detektierten x_{10} -, x_{50} - x_{75} - und x_{90} -Werte berechnet und verglichen. Die geringste Präzision zeigten aufgrund der typisch starken Schwankungen die gemessenen x90-Werte mit (Wiederholpräzision: RSD: 3,02 %; Laborpräzision: 4,45 %) und ohne Filterrütteln (Wiederholpräzision: RSD: 3,46 %; Laborpräzision: 6,6 %). Für die weiterhin betrachteten x_{10} -; x_{50} - und x_{75} -Werte konnte jeweils eine Wiederhol- und Laborpräzision von unter 2,0 % ermittelt werden. Dabei waren Wiederhol- und Laborpräzion vergleichbar. Die Ergebnisse zeigten weiterhin keine bedeutsamen Unterschiede mit und ohne Filterrütteln. Minimal höhere RSDs wurden für die Laborpräzision ohne Filterrütteln ermittelt. Mit Ausnahme des x90-Wertes befanden sich somit alle ermittelten Ergebnisse in einem für den Wirbelschichtgranulationsprozess akzeptablen Bereich. Da das Q₉₀-Quantil basierend auf einer relativ kleinen Datenmenge ermittelt wird, wurden hierfür die höchsten Schwankungen beobachtet und folglich eine geringere Präzision verglichen mit den Ergebnissen der x_{10} -, x_{50} - und x_{75} -Werte bestimmt. Der x_{90} -Wert wurde daraufhin als potentielle PV für eine Partikelgrößenregelung ausgeschlossen. Als potentielle Prozessvariable identifiziert werden, konnte im Gegenzug dazu der x₇₅-Wert. Wiederhol- und Laborpräzision waren in einem geeigneten Bereich. Darüber hinaus stellt dieser Wert wie bereits in Kapitel 3.1.5 beschrieben, einen guten Indikator für kleine Prozessvariationen dar. Die Ergebnisse für Wiederhol- und Laborpräzision sind zusammengefasst in Tabelle 3.2 dargestellt.

Tabelle 3.2: Wiederholpräzision und Laborpräzision jeweils bestimmt für den x_{10} -, x_{50} -, x_{75} - und x_{90} - Wert mit und ohne Filterrütteln

		x ₁₀ [μm]		
		S	RSD [%]	KI _{0,95}
Ohne	Wiederholpräzision	1.85	1.17	1.21
Filterrütteln	Laborpräzion	3.27	2.03	1.51
Mit	Wiederholpräzision	1.34	0.83	0.87
Filterrütteln	Laborpräzion	3.14	1.91	1.45
		x ₅₀ [μm]		
		S	RSD [%]	KI _{0,95}
Ohne	Wiederholpräzision	2.61	0.74	1.71
Filterrütteln	Laborpräzion	3.01	0.85	1.39
Mit	Wiederholpräzision	2.33	0.66	1.52
Filterrütteln	Laborpräzion	2.35	0.66	1.09
		x ₇₅ [μm]		
		S	RSD [%]	KI _{0,95}
Ohne	Wiederholpräzision	3.62	0.86	2.36
Filterrütteln	Laborpräzion	6.25	1.48	2.89
Mit	Wiederholpräzision	4.20	0.99	2.75
Filterrütteln	Laborpräzion	6.58	1.54	3.04
		x ₉₀ [μm]		
		S	RSD [%]	CI
Ohne	Wiederholpräzision	21.92	3.46	14.32
Filterrütteln	Laborpräzion	42.96	6.60	19.85
Mit	Wiederholpräzision	19.32	3.02	12.62
Filterrütteln	Laborpräzion	29.41	4.45	13.59

3.1.6.2 Spezifität

"Die Fähigkeit einen Analyten auch unter Anwesenheit anderer möglicher Bestandteile eindeutig zu bestimmen" wird in der ICH Richtlinie Q2 als Spezifität beschrieben [81]. Als weitere mögliche Bestandteile werden hierbei üblicherweise Verunreinigungen, Abbauprodukte oder auch die Matrix genannt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die

Spezifität der Sonde in Anlehnung an die Richtlinie Q2 als die Fähigkeit eine geringe Anzahl großer Partikel in Anwesenheit kleiner zu detektieren definiert. Dafür wurden in einem ersten Experiment 2 % Cellets 100 durch Cellets 200 und in einem zweiten Experiment 2 % Cellets 350 durch Cellets 700 ersetzt (siehe auch Kapitel 3.1.5) und die Veränderung der Partikelgröße mit der Parsum Sonde in-line gemessen. Für beide Experimente konnte nach Austausch der Cellets ein leichter Anstieg in den gemessenen x₇₅- und x₉₀-Werten (Abbildung 3.7 a) und b)) detektiert werden. Größere Partikel bei gleicher Batchgröße resultieren in einer verringerten Partikelanzahl und damit einer Partikelrate. Eine sichtbar größere Streuung reduzierten der gemessenen Partikelgrößen konnte deshalb in Experiment 2 insbesondere für den x₉₀-Wert, bestimmt basierend auf einer nur geringen Datenmengen, beobachtet werden. Wiegel et al. untersuchte in einem ähnlichen Experiment die Detektion von Agglomeraten mit Hilfe der Sonde unter Anwendung des Ringspeichers und beobachtete in ausgewählten Schnappschüssen der volumenbasierten Dichteverteilung einen sinkenden Peak bei 290 µm, repräsentativ für die Cellets 200 und mit steigendem Anteil der Cellets 1000 einen wachsenden Peak bei 1178 µm, repräsentativ für diese [78]. Es konnte damit bereits gezeigt werden, dass die Parsum Sonde nebeneinander liegende Fraktionen detektieren kann. Die hierbei angewendete off-line Auswertung für definierte Zeitpunkte kann jedoch nicht für eine Partikelgrößenregelung basierend auf einer Echtzeitmessung angewendet werden. In dieser Studie konnte die Fähigkeit Fraktionen großer Cellets in einer Gesamtheit kleiner Cellets unter Anwendung des modifizierten zeitbasierten Speichersystems zu detektieren nur für den x₇₅- und x₉₀-Wert beobachtet werden. Unabhängig von der Partikelgröße zeigten beide Experimente einen sichtbaren Anstieg der Partikelgröße nur in den gemessenen x₇₅- und x₉₀-Werten. Um eine Regelung zu generieren, die auf solch kleine Prozessvariationen reagieren kann, muss folglich der x₇₅- oder aber der x₉₀-Wert als mögliche PV gewählt werden. Mit Blick auf die zuvor bestimmte Präzision wird deutlich (Kapitel 3.4.1.2), dass aufgrund der hohen Schwankungen des x90-Wertes nur der x75- Wert hierfür potentiell geeignet ist. Insgesamt lagen die hier untersuchten Änderungen der Partikelgröße in einem sehr niedrigen Bereich. Die Detektion solch kleiner Änderungen im Rahmen einer Prozessregelung wird nur in Abhängigkeit der vorliegenden Streuung möglich sein. Die zuvor dargestellten Ergebnisse in Kapitel 3.1.5 zeigten im Gegenzug eine sichere Bestimmung der Partikelgrößenänderung bei Austausch von 5 % Cellets. Diese Beobachtung konnte bei Austausch von 2 % Cellets nicht bestätigt werden.

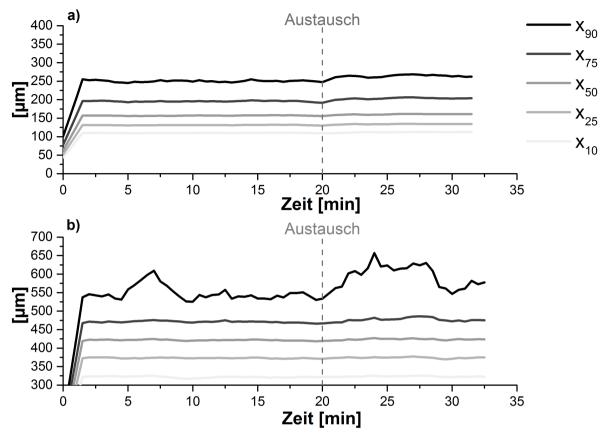


Abbildung 3.7: Partikelgrößen Quantile gemessen mit der Parsum Sonde unter Verwendung des zeitbasierten Partikelspeichers (a) für Cellets 100 vor und nach Austausch von 2 % Cellets 200; (b) für Cellets 350 vor und nach Austausch von 2 % Cellets 700

3.1.6.3 Robustheit

3.1.6.3.1 Produkttemperatur

In-line Partikelgrößenmessungen bei Produkttemperaturen von 27 °C (x_{50} : 392 ± 6 µm), 40 °C (x_{50} : 399 ± 7 µm) und 55 °C (x_{50} : 388 ± 12 µm) zeigten verglichen mit der at-line gemessenen Partikelgröße (x_{50} : 409 ± 4 µm) eine gute Übereinstimmung. Eine gute Korrelation konnte auch zwischen der in-line und at-line bestimmten IQR beobachtet werden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.8 a) dargestellt. Insgesamt konnten kein Einfluss der hier untersuchten Produkttemperaturen auf die in-line Messung mit der Parsum Sonde beobachtet werden.

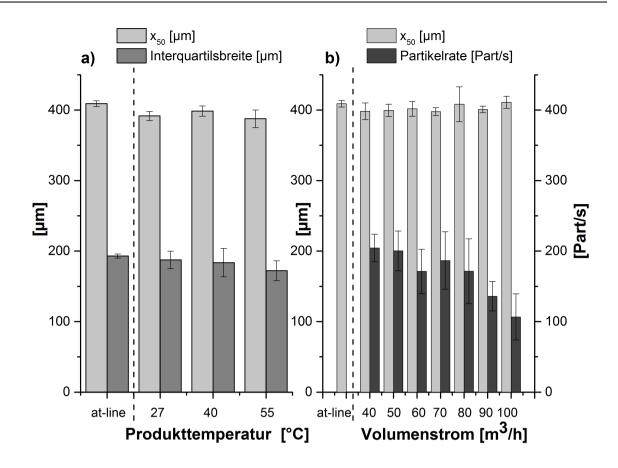


Abbildung 3.8: x_{50} [µm] und IQR [µm] gemessen bei steigenden Produkttemperaturen verglichen zur atline Messung, $m \pm s$, n=6 (in-line) n=3 (at-line) (a); x_{50} [µm] und Partikelrate [Part/s] gemessen bei steigenden Volumenströmen $m \pm s$, n=6 (in-line) n=3 (at-line) (b)

3.1.6.3.2 Volumenstrom

Abbildung 3.8 b) zeigt die in-line mit der Parsum Sonde bei ansteigenden Volumenströmen gemessenen Ergebnisse als x_{50} -Werte und Partikelrate, verglichen mit dem at-line ermittelten x_{50} -Wert. Dabei zeigten die in-line und at-line (409 ± 7 µm) bestimmten x_{50} -Werte eine gute Übereinstimmung. Mit Blick auf die Partikelrate konnten bei steigenden Volumenströme von 40 m³/h (~ 204 Part/s) auf 80 m³/h (~ 187 Part/s) keine bedeutenden Unterschiede beobachtet werden. Eine weitere Steigerung des Volumenstromes auf 100 m³/h resultierte in einem signifikanten (p = 0,05) Abfall der Partikelrate auf 107 ± 41 Partikel pro Sekunde. Durch eine geringe Masse wurden insbesondere kleinere Partikel bei gesteigertem Volumenstrom in den oberen Teil des Produktbehälters transportiert, sodass die Anzahl der Partikel, die im unteren Teil des Behälters von der Sonde detektierte werden sank. Da die Volumenverteilung, basierend auf dem Volumen als dominante Größe berechnet wird, hatte dies nahezu keinen Effekt

auf die gemessenen x_{50} -Werte. Der Einfluss des Volumenstromes auf die Partikelrate wurde bereits von F. Folttman [56] beschrieben und konnte mit den hier beobachteten Ergebnissen bestätigt werden. Zusammengefasst konnte kein für eine Prozessregelung relevanter Einfluss von variierenden Volumenströme auf die Echtzeitpartikelgrößenmessung bei Anwendung des modifizierten, zeitbasierten Speichersystems gefunden werden.

3.1.6.3.3 Abluftfeuchte

Während eines Wirbelschichtgranulationsprozesses ist das Granulatwachstum unter anderem stark abhängig von der im Wirbelbett generierten Prozessfeuchte [23]. Diese wiederum wird von der Sprührate, der Zulufttepmeratur und dem Volumenstrom beeinflusst und variiert somit während des Prozesses in Abhängigkeit der Prozessparametereinstellungen. Um eine robuste in-line Messung auch bei variierender Feuchte sicherstellen zu können, wurde nachfolgend der Einfluss steigender Zuluftfeuchten auf die Echtzeitpartikelgrößenmessung untersucht. Da die in dieser Studie verwendete Anlage nicht über einen Zuluftfeuchtesensor, dafür aber über einen Abluftfeuchtesensor verfügte, wurde diese nachfolgend als Ersatzparameter stellvertretend für die Zuluftfeuchte betrachtet. Abluftfeuchten von 12 bis 58 % wurden generiert und die Partikelgröße in-line gemessen. Hierbei dienten die Ergebnisse gemessen für eine rel. Abluftfeuchte von 12 % als Vergleichsmessung. Verglichen mit diesen (x_{50} : 162 ± 2 µm, IQR: 76 ± 2 µm) konnte eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse bei ansteigenden Abluftfeuchte beobachtet werden. Auch die Daten gemessen bei einem relativ hohen Feuchtelevel von 58 % (x_{50} : 157 ± 1 µm, IQR: 73 ± 3 um) zeigten eine gute Korrelation. Insgesamt wurden keine relevanten Unterschiede bei variierenden Abluftfeuchten bis hin zu 58 % beobachtet.

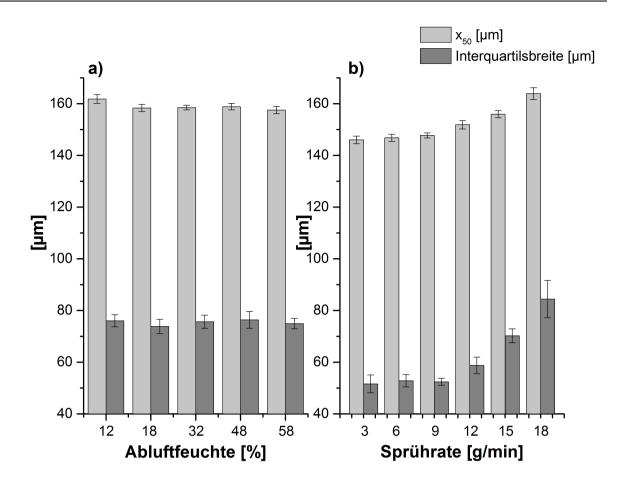


Abbildung 3.9: x_{50} [µm] und IQR [µm] gemessen bei steigenden Abluftfeuchten stellvertretend für eine steigende Prozessfeuchte, $m \pm s$, n=6 (a); x_{50} [µm] und IQR [µm] gemessen bei steigenden Sprühraten, $m \pm s$, n=6 (b)

3.1.6.3.4 Sprührate

In-line Partikelgrößenmessungen der Cellets ohne Sprühen zeigten eine leicht erhöhte Partikelgrößenverteilung aufgrund von elektrostatischer Aufladung dieser während des Fluidisierens. Bei sprühen von Wasser und dem damit verbundenen Einbringen von Feuchtigkeit, wurde dieser Effekt minimiert, sodass eine leicht verringerte Partikelgröße resultierte. Messungen generiert bei einer Sprührate von 3 g/min dienten deshalb im Folgenden als Referenzmessung (x_{50} : $146 \pm 2 \mu m$, IQR: $52 \pm 3 \mu m$). Verglichen mit diesen wurde ein signifikanter Anstieg der Partikelgröße und der Interquartilsbreite bei eingestellten Sprührate von $12 g/min (x_{50}$: $152 \pm 2 \mu m$, IQR: $59 \pm 3 \mu m$), $15 g/min (x_{50}$: $156 \pm 1 \mu m$, IQR: $70 \pm 3 \mu m$) und $18 g/min (x_{50}$: $164 \pm 2 \mu m$, IQR: $84 \pm 7 \mu m$) beobachtet. Einzig die Ergebnisse gemessen bei einer Sprührate von $6 g/min (x_{50}$: $147 \pm 1 \mu m$, IQR: $53 \pm 2 \mu m$) zeigten keinen signifikanten Unterschied. Für eine

Sprührate von 9 g/min wurde ein signifikanter Anstieg der Partikelgröße (x_{50} : 148 ± 1 μ m) nicht aber der IQR (IQR: 53 ± 1 μ m) ermittelt. Insgesamt führten steigende Sprühraten zu wachsende Partikelgrößen. Diese Beobachtung ließ auf eine möglich Agglomeration der Cellets schließen. Eine Aussage über den Einfluss steigender Sprühraten war auf Grundlage dieser Ergebnisse nicht möglich.

3.1.7 Zusammenfassung

Es konnte eine konstante Zeitverzögerung der Echtzeitmessung auch bei variierenden Partikelraten für den neu eingeführten modifizierten Partikelspeicher beobachtet und damit ein reduzierter Einfluss der Partikelrate gezeigt werden. Damit konnten die Vorteile des modifizierten Partikelspeichers gegenüber dem konventionell genutzten Ringspeicher hinsichtlich einer Prozessregelung mittels Echtzeitpartikelgrößenmessung gut dargestellt werden. Eine nachfolgend durchgeführte Leistungsqualifizierung der Parsum Sonde bei Anwendung des modifizierten, zeitbasierten Speichersystems zeigte weiterhin gute Ergebnisse für die Präzision, die Spezifität und die Robustheit. Zusammenfassend den dargestellten konnte mit Ergebnissen die Echtzeitpartikelgrößenmessung mit der Parsum Sonde unter Anwendung des modifizierten Speichers als geeignetes System für eine Prozessregelung identifiziert werden.

3.2 Partikelgrößenregelung

3.2.1 Einleitung

Prozessregelung basierend Eine auf Echtzeitmessungen von kritischen Qualitätsmerkmalen ermöglicht es Abweichungen schon während des Prozesses zu erkennen und zu minimieren bzw. verhindern zu können. Damit kann über eine Steigerung der Reproduzierbarkeit des Prozesses die Prozesssicherheit erhöht und im besten Fall eine definierte Produktqualität sichergestellt werden. Mit den in dieser Arbeit dargestellten Ergebnissen konnte bereits die Echtzeitpartikelgrößenmessungen mit der Parsum Sonde unter Anwendung eines modifizierten, zeitbasierten Partikelspeichers als geeigneter initialer Schritt für eine Partikelgrößenregelung identifiziert werden. Um einen geeigneten Prozessparameter als Stellgröße der Regelung zu evaluieren, wurde nachfolgend mittels statistischer Versuchsplanung (engl: Design of Experiments, DoE) ein 22 voll faktorieller Versuchsplan mit drei Wiederholungen am Zentralpunkt durchgeführt. Die Sprührate (SR) und der Sprühdruck (SD) wurden dabei als variable Faktoren variiert. Eine Übersicht über den gewählten Versuchsraum gibt Tabelle 6.10 in Kapitel 6.5.4 Insgesamt wurden im Rahmen dieses sieben Experimente durchgeführt. Anschließend wurde für die Rückkopplungsschleife ein einfacher PI-Regler integriert. Dieser kompensiert die Abweichung zwischen eines in-line ermittelten ist- und einem definierten Soll-Wert berechnet als kumulativer Fehler über die Zeit, ohne dabei eine bleibende Regelabweichung zu generieren. Um ein möglichst günstiges Regelverhalten über die Regelstrecke erreichen zu können, mussten hierfür zunächst die geeigneten Einstellwerte ermittelt werden. Anschließend wurde in Abhängigkeit der verwendeten Formulierung ein spezifischer Funktionsbereich definiert. Darauffolgend konnte die Funktionalität anhand von variierenden Zielpartikelgrößen, sowie die Robustheit der Partikelgrößenregelung bei gesteigerter Sprührate und erhöhter PVP-Konzentration getestet werden. Alle Versuche wurden mit einer robusten Placeboformulierung durchgeführt und so das Gesamtkonzept der Partikelgrößenregelung in der Wirbelschicht mittels implementiertem PI-Regler überprüft.

3.2.2 Placebo Formulierung

Als Placeboformulierung wurde eine Mischung von Laktose und MCC (1:2) mit einer wässrigen PVP 90-Lösung granuliert. Die genaue Zusammensetzung pro Batch ist in Tabelle 3.3 dargestellt. Als eine Formulierung ohne WS-Anteil reagierte diese Formulierung sehr robust gegenüber schwankenden Umwelteinflüssen und Prozessparametern und war deshalb sehr gut geeignet, um die hier angewendete Regelstrategie zu überprüfen.

Tabelle 3.3: Bestanteile der Placeboformulierung in [g] pro Batch

Material	Menge [g]
Laktosemonohydrat	1000
MCC	500
PVP 90	60

3.2.3 Identifizierung einer geeigneten Stellgröße

Als Ergebnis wurden die für Experiment 1-7 in-line gemessenen x50-Werte gegen die gesprühte Menge Sprühlösung aufgetragen (Abbildung 3.10). Dafür wurde ausgehend von der jeweiligen Sprührate die Sprühmenge, die pro Zeiteinheit aufgetragen wurde berechnet und aufaddiert. Für alle 7 Experimente konnte ein zweiphasiger Kurvenverlauf mit einem zu Beginn der Sprühphase schnellen und steilen Anstieg der Partikelgröße und einem abgeschwächten langsamen aber stetigen Wachstum in der zweiten Phase beobachtet werden. In Abhängigkeit der jeweiligen Einstellungen für Sprühdruck und Sprührate unterschieden sich die Ausprägung und Länge beider Phasen. Bei einem Sprühdruck von 1,0 bar und einer Sprührate von 15 g/min konnte eine besonders stark ausgeprägte Phase eins beobachtet werden, sodass dieser Versuch das steilste Partikelgrößenwachstum über den längsten Zeitraum zeigte. Für einen Sprühdruck von 2,0 bar und eine Sprührate von 11 g/min war Phase eins wiederum am geringsten ausgeprägt. Schaefer et al. führte das starke Granulatwachstum zu Beginn auf die anfängliche Kernbildung aus den primären Pulverpartikel zurück, welches nach Zugabe einer bestimmten Bindermenge aufgrund eines verminderten Feinanteil abschwächt [20]. In Abhängigkeit der Tropfengröße entstehen durch Beginn Kerne bestehend aus zwei oder mehreren Flüssigkeitsbrücken zu

Primärpartikeln. Die verbleibenden Primärpartikel werden an diese Kerne meist über Pendulare Bindungen gebunden. Da die Festigkeit der Bindung umgekehrt proportional zum Durchmesser des Partikels ist [18], können Primärpartikel eher mit anderen Primärpartikeln oder an einen schon bestehenden Kern gebunden werden, als zwei Kerne miteinander. Mit abnehmender Anzahl Primärpartikel sinkt die Wachstumsrate, erkennbar in einer Abschwächung der Wachstumskurve. Große Tropfen können nicht nur eine höhere Anzahl von Primärpartikeln binden sondern aufgrund der Formation von Funikularen und Kappilaren Bindungen auch größere Partikel miteinander verbinden. Die größte Abschwächung des Wachstums wurde deshalb für die größten Tropfen beschrieben [28]. Die hier dargestellten Ergebnisse stimmen gut mit den Beschreibungen der Literatur überein.

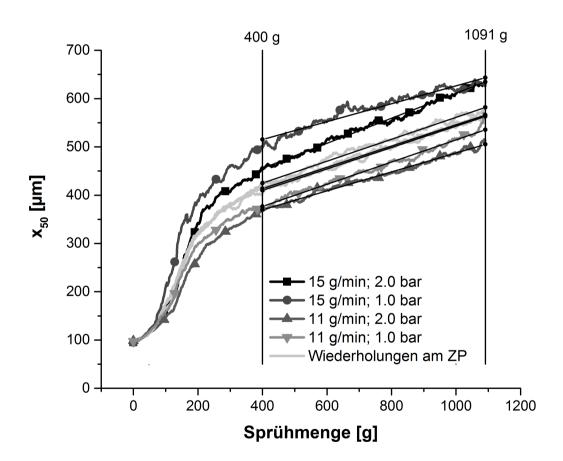


Abbildung 3.10: x_{50} [μ m] gemessen für variierende Einstellungen von SR und SD gegen die gesprühte Menge Granulierflüssigkeit

Nach dem Übergang von Phase eins in Phase zwei, erkennbar durch eine deutlich geringere Steigung der Partikelgrößenkurve konnte für alle Experimente ein annähernd lineares Partikelgrößenwachstum beobachtet werden. Die zufällige Streuung der Ergebnisse konnte deshalb mittels einer linearen Anpassung minimiert und so die Vergleichbarkeit der Ergebnisse optimiert werden. Als Zielgrößen wurde der x50-Wert auf Grundlage der ermittelten Gleichungen nach einer gesprühten Zielmenge von 1091 g berechnet. Um die Zusammenhänge zwischen Prozessparameter und Partikelgröße für den untersuchten Prozessraum zu evaluiere konnte für den x50-Wert nach 1091 g Sprühmenge ein lineares Regressionsmodell mit ausreichender Güte erstellt werden (Gleichung 6.1, Kapitel 6.5.4). Das Modell zeigte einen statistisch signifikanten (p < 0.05) negativen Einfluss des SD (R² = 0,967; Q² = 0,874). Das Ergebnis ist als Koeffizientendiagramm in Abbildung 3.11 gezeigt, wobei die Fehlerbalken jeweils das 95 %-Konfidenzintervall des Faktors darstellen. Die vorliegenden Ergebnisse implizieren, dass bei einem zunehmenden SD kleinere Granulate produziert werden. Variationen des Sprühdruckes bei gleichzeitig konstanter Sprührate resultieren in einem veränderten Massenverhältnis zwischen Sprühluft und Flüssigkeit und damit in einer geänderten Tropfengröße bei Zerstäubung der Binderlösung. Die hier dargestellten Ergebnisse sind in Einklang mit dem in der Literatur beschriebenen Einfluss des SD auf das Partikelwachstum. Größere Tropfen führen zu gröberen und dichteren Granulaten, während zu feine Tropfen im Gegenzug zu Sprühtrocknung führen können und damit die Produktion von feinen Granulaten fördern [23]. Eine lineare Korrelation zwischen der Tropfengröße und der Größe des Granulates wurde von Schæfer et al [28] demonstriert, woraufhin die Variation der Sprühluftmenge als bestgeeigneter Weg für die Kontrolle der finalen Granulatgröße beschrieben wurde. Das relative Verhältnis zwischen Tropfengröße und Größe der primären Pulverpartikel ist ein entscheidender Einflussfaktor für den Kernbildungsmechanismus [17]. In Abhängigkeit dieses werden zwei unterschiedliche Kernbildungsmechanismen dargestellt. Bei großen Tropfen bezogen auf die Partikelgröße wird die Kernbildung als Immersion, dem Eintauchen der kleinen Partikel in den großen Tropfen beschrieben. Es werden Kerne mit Flüssigkeitsgesättigten Poren gebildet. Sind die Tropfen relativ klein bezogen auf die Partikelgröße findet die Keimbildung durch Distribution, also der Verteilung dieser auf der Oberfläche der Partikel statt, welche sich dann wiederum vereinigen. Dabei werden sehr wahrscheinlich Kerne mit Lufteinschlüssen gebildet

[82,83]. Ein großer Tropfen kann verglichen mit einem kleinen Tropfen mehr Partikel zusammenbinden was wiederum in einer geringeren Anzahl größerer Kerne resultiert [20]. Der Dispersionsgrad der Granulierflüssigkeit, der die Vermischung von Binder und Partikeln beschreibt ist ein weiterer wichtiger Faktor für das Granulatwachstum [17], welcher von SD und SR beeinflusst wird. Überaschenderweise zeigte das ermittelte Modell keinen signifikanten Einfluss der SR auf die Partikelgröße. In der Literatur wird bei Erhöhung der SR eine gesteigerte mittlere Partikelgröße beschrieben [17]. Schæfer et al. fand weiterhin einen direkt proportionalen Einfluss der Sprührate auf die Partikelgröße und begründete dies durch den gesteigerten Wasseranteil und der dadurch gesteigerten Anzahl von potentiellen Flüssigkeitsbrücken auf der Oberfläche der Partikel [31]. In der Literatur werden zwei gleichzeitig die Partikelgröße beeinflussende Effekte bei Erhöhung der SR dargestellt. Durch eine gesteigerte Feuchte im Wirbelbett werden zum einen eine größere Anzahl Flüssigkeitsbrücken gebildet und damit ein gesteigerten Bindungspotential zwischen den Partikeln erreicht [23]. Zweitens wird durch Variationen der SR bei gleichbleibendem SD das Massenverhältnis zwischen Sprühluft und Flüssigkeit verändert. Es resultiert eine kleinere bzw. größere Tropfengröße der Binderlösung, welche wiederum das Granulatwachstum beeinflusst, sodass kleinere bzw. größere Granulatpartikel gebildet werden. Um den alleinigen Einfluss von zunehmender Feuchte im Wirbelbett zu untersuchen wird deshalb empfohlen die Tropfengröße bei variierenden Sprühraten konstant zu halten [31]. Ormos et al. konnte durch Erhöhung beider Parameter, der SR und des SD eine nahezu gleichbleibende Flüssigkeitsdispersion erreichen und beobachtete dabei eine leicht verminderte Partikelgröße [84]. In dieser Arbeit wurde der veränderte Dispersionsgrad der Flüssigkeit bei Veränderungen der SR nicht mit einbezogen. Folglich führte eine Erhöhung der SR zu einer geringeren Dispersion und somit zu größeren Tropfen. Mögliche Erklärungen für das resultierte Ergebnis sind der gewählte Versuchsraum, der zu schmal gewählt worden sein könnte sowie die verwendete Placeboformulierung, welche möglicherweise besonders auf Änderungen des Feuchtegehaltes sehr robust reagiert.

Insgesamt konnten die für den hier gewählten Versuchsraum vorliegenden Ergebnisse den SD als eine mögliche Stellgröße einer Prozessregelung mittels Echtzeitpartikelgrößenmessung identifizieren.

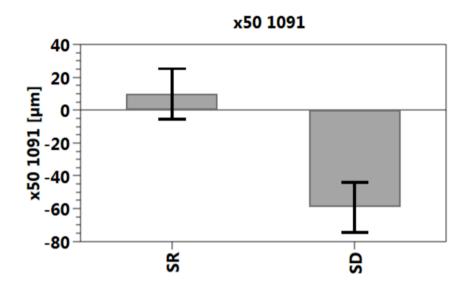


Abbildung 3.11: Koeffizientendiagramm für Einfluss der untersuchten Faktoren SD und SR auf die Zielgröße x_{50} [μ m] gemessen nach 1091 g Granulierfrlüssigkeit dargestellt jeweils mit dem 95% - Konfidenzintervall als Fehlerbalken

3.2.4 Integration eines PI-Reglers

Für die Regelung eines Wirbelschichtgranulationsprozesses wurde nachfolgend ein PI-Proportional-Regler bestehend aus einem und Integral-Glied in die Speicherprogrammierbare Steuerung genannt ProcessView (Glatt Version 2) des Wirbelschichtgranulators (GPCG2) integriert. Das Grundprinzip der Regelung ist, dass eine Zielpartikelgrößenkurve nachverfolgt wird, um nach Sprühen einer spezifischen Menge Granulierflüssigkeit eine gewünschte finale Zielpartikelgröße zu erreichen. Vorherige Ergebnisse (Kapitel 3.1.5 und 3.1.6.1.2) konnten den x₇₅-Wert als potentielle Prozessvariable identifizieren. Aufgrund der relativ hohen Schwankungen wird dieser eher selten als charakteristischer Wert der Partikelgröße betrachtet. Eine wichtige Kenngröße ist dagegen der x₅₀-Wert als mediane Partikelgröße, welcher im Folgenden als PV für die Partikelgrößenregelung festgelegt wurde. In-line mit der Parsum Sonde detektiert, wird der ermittelte x50-Wert von einer externen in LabVIEW programmierten Steuerung gespeichert und mittels einem integriertem SG-Filter geglättet. Anschließend wird der so aktuell gemessener Wert, im Folgenden bezeichnet als x_{50ist}-Wert an die integrierte Regelung weitergeleitet. Diese vergleicht kontinuierlich Zielpartikelgröße, welche über die Zielpartikelgrößenkurve zugehörig zu einem bestimmten Zeitpunkt bestimmt wird, (SP = sp(t)) mit dem x_{50ist} -Wert als (PV = x_{50ist} (t))

und berechnet die Differenz beider (SP-PV) als Regelabweichung e(t). Über diese wird dann der Regelausgang als eine Anpassung der Stellgröße generiert um die vorher bestimmte Abweichung zu minimieren.

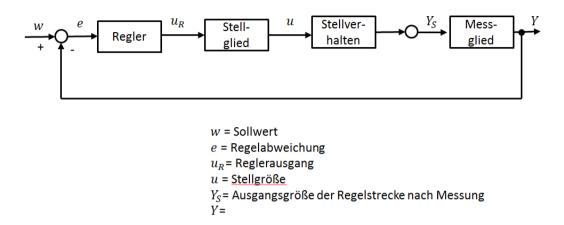
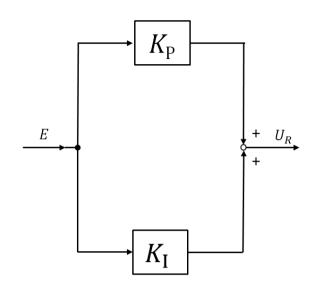


Abbildung 3.12: Blockschema des geschlossenen Regelkreises

Abbildung 3.12 zeigt das Grundprinzip solch eines Regelkreises als Blockschema. In Kapitel 3.2.3 konnte der SD als geeignete Stellgröße identifiziert werden. Dieser wird basierend auf der Übertragungsfunktion des PI-Reglers (Gleichung 1), welche sich aus dem P- und I- Glied zusammensetzt verstellt. Abbildung 3.13 zeigt die prinzipielle Wirkungsweise eines PI-Reglers als Parallelschaltung des P- und I- Gliedes. Das P-Glied kann hierbei als Hauptregler gesehen werden, welcher durch Multiplikation des Fehlers mit dem Verstärkungsfaktor K_P einen Ausgang proportional zur ermittelten Abweichung generiert (Gleichung 2). Bei reinen P-Reglern ist immer ein Fehler ungleich null notwendig um eine Regelantwort zu erhalten und somit eine bleibenden Regelabweichung e_{∞} unvermeidlich. Durch Hinzunehmen des I-Gliedes wird diese reduziert oder eliminiert. Das I-Glied ist definiert als die Integration der addierten Abweichung eines definierten Zeitintervalls und bezieht damit die Vergangenheit mit ein. Die über die Zeit akkumulierte Abweichung wird mit dem I-Glied multipliziert (Gleichung 3) und so der Prozess langfristig Richtung Zielpunkt forciert.



E = Regelabweichung

 K_P = Verstärkungsfaktor des P-Glied

 $K_{\rm I}$ = Verstärkungsfaktor des I-Glied

 U_R = Reglerausgang auf Stellglied wirkend

Abbildung 3.13: Blockschaltbild des PI-Reglers

$$G_R = K_P + K_I \tag{1}$$

$$u_{\rm R}(t) = K_{\rm P}e(t) \tag{2}$$

$$u_{\rm R}(t) = \frac{\kappa_{\rm I}}{\tau_{\rm I}} \int_0^t e(\tau) d\tau \tag{3}$$

Der Granulationsprozess kann in die drei Abschnitte Heizen und Mischen, Sprühen und Trocknen unterteilt werden (Kapitel 1.2.1). Die in dieser Arbeit integrierte Partikelgrößenregelung ist aufgrund der gewählten Stellgröße nur während der Sprühphase anwendbar. Auch als kritische Phase bezeichnet, in welcher durch der Granulierflüssigkeit das Produkt agglomeriert wird, Aufsprühen Partikelwachstum alleinig in diesem Kapitel des Prozesses statt. Die dabei ansteigende Partikelgröße bei Fortschreiten des Prozesses stellt eine bereits erwähnte Problematik für die Regelung des Wirbelschichtgranulationsprozesses dar [41]. Im Gegensatz zu einem Standard PI-Regler wird deshalb die Zielgröße mittels einer Zielkurve kontinuierlich in einem definierten Zeitintervall verändert und stellte somit keinen konstanten Zielwert dar. Der modifizierte Partikelspeicher ermöglicht die Ermittlung der Partikelgröße nach konstanten individuell definierbaren Zeitintervallen. In Abhängigkeit dieses wird die Partikelgröße auf Basis einer variierenden Datenmenge bestimmt (Kapitel 3.1.4). Für die zuvor durchgeführte Leistungsqualifizierung (Kapitel 3.1.6) wurde ein Zeitintervall von 30 s als Kompromiss zwischen Datenmenge und Datenrate gewählt. Um eine maximale Datenrate generieren zu können und damit eine

effektive Prozessregelung zu realisieren wurde nachfolgend ein Zeitintervall von 5 s für den zeitbasierten Partikelspeicher eingestellt. Somit wird der x_{50ist} -Wert als PV alle 5 s gemessen und nach SG-Glättung an die Regelung weitergeleitet. Aus der Differenz zwischen dem x_{50ist} -Wert und der zu diesem Zeitpunkt von der Regelung über die Zielkurve generierten Zielpartikelgröße wird die Regelabweichung berechnet. Um eine Regelung des Prozesses in einem realisierbaren Prozessraum sicherzustellen wird der SD als Stellgröße in einem fixierten Bereich von 1,0-2,0 bar variiert. Der gewählte Bereich ist nur für die hier verwendete Laboranlage gültig und muss bei Up-Scaling der Regelung auf Pilot- oder Produktionsmaßstab neu definiert werden.

3.2.5 Zielpartikelgrößenkurve

Die Zielpartikelgrößenkurve wurde basierend auf den Ergebnissen der Wiederholungen am Zentralpunkt dargestellt in Kapitel 3.2.3 erstellt (Experiment 5-7). Dafür wurden drei x50-Werte zugehörig zu einem bestimmten Zeitpunkt (t0, t1 und t3) verknüpft, sodass zwei miteinander verbundene Geraden entstanden. Aufgrund der limitierten Sprühratenregelung resultierend in minimalen Unterschieden der Sprühzeit wurde zusätzlich ein vierter Zeitpunkt (t₃) hinzugenommen, der die Kompensation dieser erlaubte. Durch die Verbindung von t2 und t3 über eine Horizontale steigt die Zielpartikelgröße nach Erreichen von t2 nicht weiter an, sondern bleibt konstant. Der Zeitpunkt t₃ definiert den Endpunkt des Sprühens und damit den Endpunkt der Partikelgrößenregelung. Um die Anwendung der Regelung so einfach wie möglich zu gestalten, wurde die hier beschriebene Kurve manuell erstellt. Dabei wurden insbesondere die Steigung der experimentell ermittelten Kurven sowie der initial detektierte x₅₀-Wert von ungefähr 100 µm berücksichtigt Es resultierte eine Zielpartikelkurve, die nicht exakt die tatsächlich in-line gemessenen x50-Werte in t1 trifft, dargestellt in Abbildung 3.14. Der Kurvenverlauf zeigt die in Kapitel 3.2.3 beschrieben typischen zwei Prozessphasen mit einem ersten schnell ansteigenden Teil, gefolgt von einer langsam aber stetig wachsenden Zielpartikelgröße. Mit dem Ziel die Partikelgröße nach Erreichen des finalen Wertes konstant zu halten, bis die Sprühphase abgeschlossen ist schließt sich als dritter Teil eine konstante Gerade als finale Phase an.

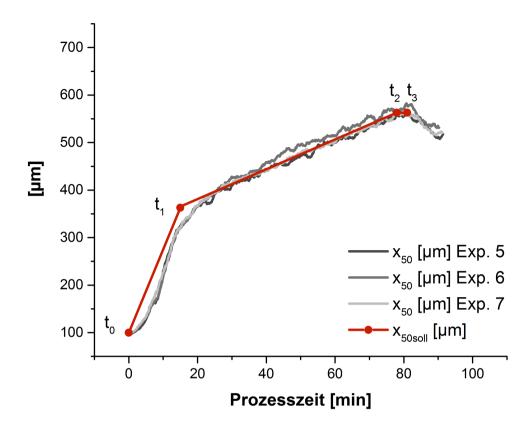


Abbildung 3.14: Zielpartikelgrößenkurve mit Darstellung von t_0 ; t_1 ; t_2 und t_3 basierend auf x_{50} [µm] gemessen für den Zentralpunkt mit Experiment 5, 6 und 7 (Tabelle 6.10; Kapitel 6.5.4)

3.2.6 Wahl der Einstellwerte

Damit ein Regler sein Verhalten der Regelstrecke so anpassen kann, dass ein möglichst günstiges Regelverhalten entsteht ist eine gute Wahl der Einstellwerte des Reglers, auch Regelparameter genannt, erforderlich. Für die Identifizierung der idealen Einstellwerte eines Reglers werden in der Literatur unterschiedliche Methoden beschrieben. Eine optimale Herangehensweise existiert hierbei nicht, am häufigsten angewendet werden die Methode nach Ziegler und Nicholas [85] auch als Closed-Loop Tuning beschrieben, sowie die Methode nach Cohen und Coon (Open-Loop Tuning) und die Methode über das Zeitintegral des Fehlers [86]. Da die hier implementierte Regelung sich aufgrund eines kontinuierlich ansteigenden Sollwertes von einem herkömmlichen PI-Regler unterscheidet, konnte eine solche Methode nicht angewendet werden. Nachfolgend wurde stattdessen nach dem sogenannte "Trial and Error Verfahren" vorgegangen [63]. Dabei wird das P-Glied als Hauptelement definiert. Das I-Glied wird erst später

hinzugenommen, um die über die reine P-Verstärkung erhaltene Regelantwort zu trimmen. Typischerweise startet die Optimierung deshalb nur mit einem für das proportionale Regelverhalten gewählten Wert, während das I-Glied auf null gesetzt bleibt. Basierend auf Erfahrungswerten wurde in dieser Arbeit als Startpunkt K_P = 10 und K_I = 0 gewählt. Durch kontinuierliches halbieren wurden anschließend schrittweise abnehmende K_P -Werte bis $K_P = 0.5$ bei gleichbleibendem K_I ($K_I = 0$) getestet. Die Regelverstärkung bestimmt die Änderung der Stellgröße für einen bestimmten Fehler. Ein reiner P-Regler ist durch eine schnelle und damit dynamisch günstige Ausregelung charakterisiert, die mit einer gleichzeitig bleibenden Regeldifferenz verbunden ist. Eine hohe proportionale Verstärkung resultiert in einer starken Änderung der Stellgröße als Regelantwort und einer großen maximalen Überschwingung, während eine kleine P-Verstärkung nur eine geringe Änderung zur Folge hat und damit weniger sensitiv auf die berechnete Abweichung reagiert. Je größer die eingestellte P-Verstärkung, desto geringer wird die bleibende Regeldifferenz. Dabei muss beachtet werden, dass eine zu hoch gewählte P-Verstärkung, auch maximale Verstärkung genannt, Prozessschwingungen verursacht und einen instabilen Prozess zur Folge hat [70]. Abbildung 3.15a) und b) zeigt die Ergebnisse generiert für eine relativ hohe P-Verstärkung von 10 bei Versuch A4 und einer im Vergleich dazu geringen P-Verstärkung von 0,5 in Versuch A5. Dargestellt sind die Zielpartikelkurve in rot, die gemessenen x_{50ist}-Werte in schwarz sowie die Anpassung des SD in grau. Für beide Versuche konnte eine gute Übereinstimmung zwischen der finalen Zielpartikelgröße ($x_{50soll} = 563 \mu m$) und dem final gemessenen x_{50ist} -Wert (x_{50ist} -A4 = 569 µm; x_{50ist} -A5 = 577 µm) nach vollständigem Aufsprühen der Granulierflüssigkeit beobachtet werden.

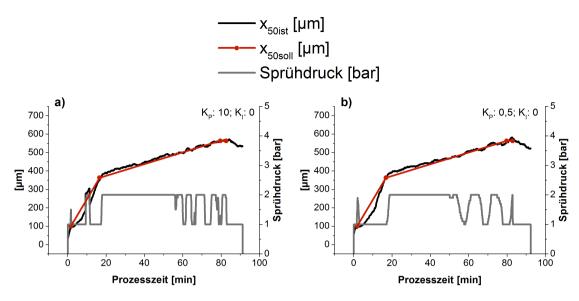


Abbildung 3.15: x_{50soll} [µm]; Sprühdruckanpassung [bar] und x_{50ist} [µm] gemessen bei Versuch A4 für $K_P = 10$ (a) und Versuch A5 für $K_P = 0.5$ (b)

Die Ergebnisse verdeutlichen die aufgrund des fixierten Anpassungsbereiches der Stellgröße begrenzte Regelung der Partikelgröße. So wurde bei beiden Prozessen in den ersten 55 Minuten nur bedingt geregelt. Vielmehr konnte ein konstanter bzw. beinahe konstanter SD von 1,0 bar als Minimum der Regelantwort bis t₁ sowie ein darauffolgend konstanter SD von 2,0 bar als Maximum der Regelantwort beobachtet werden. Phase eins ist charakterisiert durch ein steiles Partikelwachstum zu Beginn der Granulation hervorgerufen durch die initiale Kernbildung (Kapitel 3.2.3) [20,62]. Trotz einer minimalen SD Einstellung konnte die Zielkurve in dieser Phase nur mit sichtbarer Abweichung verfolgt werden. Dieser verringerte sich mit zunehmender Prozesszeit bis bei beiden Versuchen die gemessenen x_{50ist}-Werte bei t₁ die Zielkurve erreichten. Anschließend zeigten beide Prozesse sichtbare Überschwingen der x_{50ist}-Werte, woraufhin eine Regelung des SD auf 2,0 bar resultierte. Für beide Versuche wurde auf Basis dieser Beobachtung für Phase eins sowie dem Übergang zu Phase zwei nur ein geringer Einfluss der SD Anpassung in diesem fixierten Bereich auf das Partikelwachstum vermutet. Nach Überschwingen konnte die Zielkurve erst nach einer Prozesszeit von 55 Minuten erreicht werden. Es wurde vermutet, dass abhängig von der Prozessphase und dem dominierenden Wachstumsmechanismus das Partikelwachstum unterschiedlich stark über die Stellgröße beeinflusst werden kann. Weiterhin begrenzt der Einstellungsbereich des SD die mögliche Kompensation. Eine weiterer Faktor ist die Formulierung, Prozessbeginn welche besonders zu sehr robust auf Sprühdruckänderungen zu reagieren. In Abbildung 3.15 a) zeigte der sichtbar höher frequentierte Wechsel zwischen Maximum und Minimum der Stellgröße die stärkere Dynamik der Regelung bei höher eingestellter P-Verstärkung. Eine geringere P-Verstärkung führte wie dargestellt in Abbildung 3.15 b) für $K_P = 0,5$ zu einer deutlich trägeren Regelung. Die für den reinen P-Regler typischerweise beschriebene bleibende Regelabweichung wurde für beide Versuche sehr wahrscheinlich aufgrund der sich kontinuierlich verändernden Zielgröße nicht beobachtet Die Detektion von einem/mehreren großen Partikeln zu Beginn der Sprühphase bei Versuch A4 resultierte in einer direkten Anpassung der Stellgröße auf das Maximum von 2,0 bar. Im Endprodukt wurden keine Klumpen gefunden.

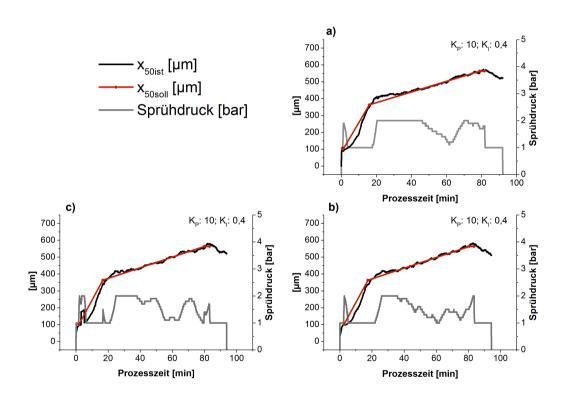


Abbildung 3.16: x_{50soll} [µm]; Sprühdruckanpassung [bar] und x_{50ist} [µm] gemessen bei den finalen Einstellwerten $K_P = 10$ und $K_I = 0.4$ für Versuch A6 (a), A7 (b) und A8 (c)

Durch Hinzunahme der I-Verstärkung, begonnen mit 0,2 und aufsteigend bis 0,8, konnte eine präzisere Regelung erreicht werden. Wie in der Literatur für einen PI-Regler beschrieben wurde die Reaktionszeit der Regelung verglichen mit dem reinen P-Regler verlängert. Es resultierte eine langsamere stufenweise Anpassung der Stellgröße. Die

Ergebnisse generiert für die final gewählten Einstellwerte der P- und I-Verstärkung (KP = 10; K_I = 0,4) sind mit Versuch A6 sowie den beiden Wiederholungen Versuch A7 und A8 in Abbildung 3.16 a) b) und c) dargestellt. Diese Einstellung wurde gewählt, um eine relativ schnell reagierende und damit sensitive Regelung resultierend aus der über die Zeit kumulierten Abweichung zu ermöglichen und damit hochfrequente Schwankungen/Schwingungen der angepassten Stellgröße zu vermeiden. Hierbei konnte das nach t₁ beobachtete Überschwingen des x_{50ist}-Wertes nur geringfügig reduziert werden. In den ersten 30 Minuten wurde für alle drei Prozesse eine nur bedingte Regelung der Partikelgröße beobachtet wurde. Der Prozessverlauf war nahezu identisch mit dem bereits in 3.15 a) und b) gezeigten Verlauf. Weiterhin wurde für alle Prozesse eine Partikelgrößenreduktion während der Trocknungsphase beobachtet. Durch Abrieb und Bruch in Abhängigkeit der Eigenschaften der gebildeten Agglomerate wie Festigkeit und Porosität wird in dieser Phase üblicherweise eine Zerkleinerung der gebildeten Granulate beobachtet. Insgesamt zeigten die Ergebnisse eine in Abhängigkeit der Prozessphase und der festgelegten Grenzen des SD begrenzte Regelung der Partikelgröße.

3.2.7 Spezifischer Funktionsbereich

Um in Abhängigkeit des fixierten Bereichs der Stellgröße die maximal und minimal zu ermitteln realisierbare Zielpartikelgröße und damit einen spezifischen Funktionsbereich für die integrierte Regelung im Rahmen der verwendeten Placeboformulierung zu identifizieren, wurde ein Granulationsprozess mit durchgehend 1,0 bar (Versuch A9) sowie mit 2,0 bar (Versuch A10) durchgeführt. Ein niedriger SD resultiert in großen Tropfen und einem erhöhten Partikelwachstum was zu gröberen Granulaten führt. Im Vergleich dazu werden durch einen hohen SD kleine Tropfen gebildet wodurch wiederum das Partikelwachstum verringert wird sodass feinere Granulate gebildet werden (Kapitel 3.2.3). Es resultierten gemessen nach Beenden der Sprühphase ein x_{50ist}-Wert von ca. 603 μm für Versuch A9 und ein x_{50ist}-Wert von ca. 501 μm für Versuch A10 bei 2,0 bar. Die Ergebnisse sind zusammen mit der in Kapitel 3.2.5 erstellten Zielpartikelgrößenkurve zum Vergleich in Abbildung 3.17 dargestellt. Beide Kurven zeigten den charakteristischen zweiphasigen Kurvenverlauf, wobei für Versuch A9 mit einem SD von 1,0 bar Phase ein deutlich steileres Partikelwachstum in Phase eins beobachtet werden konnte. Interessanterweise konnte für beide Kurven nach Erreichen von Phase zwei annähernd dieselbe Steigung der Partikelgröße und damit ein annähernd gleiches Partikelwachstum beobachtet werden. Bei Betrachtung der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Daten auf Grundlagen von je nur einem Versuch ermittelt wurden. Weiterhin wird die Partikelgröße nicht alleine vom Sprühdruck bestimmt. Die hier dargestellten Werte sind deshalb nicht als absolute Grenzen gültig, sondern dienen vielmehr als ungefähre Richtwerte für die minimal und maximal erreichbare Zielpartikelgröße. Nichts desto trotz kann auf Grundlage der hier ermittelten Ergebnisse geschlussfolgert werden, dass die in dieser Arbeit implementierte Partikelgrößenregelung auf einen spezifischen Funktionsbereich begrenzt ist, welcher in Abhängigkeit der gewählten Prozesseinstellung, Formulierung und Grenzen der Stellgröße gültig ist.

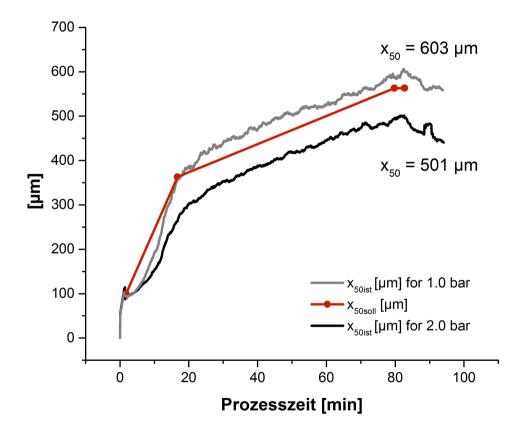


Abbildung 3.17: x_{50ist} [µm] gemessen für Versuch A9 bei einem SD von 1,0 bar und für Versuch A10 bei einem SD von 2,0 bar vergleichen mit der Zielpartikelgrößenkurve (x_{50soll} [µm])

3.2.8 Funktionalität der Regelung

Basierend auf den zuvor in Kapitel 3.2.7 generierten Ergebnissen wurde im Folgenden die Funktionalität der Regelung evaluiert. Hierfür wurde untersucht, ob durch Anwendung der implementierten Partikelgrößenregelung bei konstanten Prozessparametereinstellungen eine gewünschte Zielpartikelgröße erreicht werden kann. Durch Anpassung von t_2 und t_3 wurde dafür zunächst nur die finale Zielpartikelgröße um 50 μ m erhöht bzw. erniedrigt. Durch Veränderung der gesamten Zielpartikelgrößenkurve über eine zusätzlichen Anpassung von t_1 , wurde in einem zweiten Schritt untersucht, ob so auch Zielpartikelgrößen erreicht werden können, die nicht in dem zuvor beschriebenen Funktionsbereich liegen.

3.2.8.1 Anpassen der Zielpartikelgröße

Durch Anpassung von t₂ und t₃ wurde zunächst die finale Zielpartikelgröße auf x_{50soll} = 613 µm erhöht. Insgesamt wurden 3 Versuche (A12; A13 und A14) mit dieser Einstellung durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.18 a) b) und c) dargestellt. Alle Versuche zeigten den bereits beschriebenen typischen Prozessverlauf während Phase eins sowie ein sichtbares Überschwingen der gemessenen x_{50ist}-Werte nach t₁. Nach einer Prozesszeit von ca. 30 min konnte jeweils die Zielpartikelgrößenkurve erreicht und verfolgt werden. Dabei wurde der SD bei allen Versuchen ca. ab Minute 40 konstant auf 1,0 bar gehalten. Um bei konstanten Prozessparametern eine verglichen zum Standard (563 µm) größere Zielpartikelgröße zu erreichen, wurde der SD reduziert und so größere Tropfen erzeugt, resultierend in einem gesteigerten Partikelwachstum. Trotz Einstellung des SD auf den minimalen Wert des fixierten Einstellbereiches, wurde bei allen drei Versuchen mit fortschreitender Prozesszeit eine wachsende Abweichung zwischen Zielpartikelgröße und in-line gemessenen x_{50ist}-Werten beobachtet. Eine Regelung der Partikelgröße und damit Minimierung der resultierenden Differenz zwischen SP und PV war nicht möglich. Für Versuch A11 konnte mit einem finalen x50ist-Wert von 606 µm die Zielpartikelgröße von 613 µm annähernd erreicht werden. Bei Versuch A12 resultierte verglichen mit der Zielpartikelgröße von 613 µm mit einem finalen x_{50ist}-Wert von 588 μm eine sichtbar geringere finale Partikelgröße. Mit einem final gemessenen x_{50ist}-Wert von 582 µm zeigte auch Versuch A13 eine deutliche Abweichung. Insgesamt konnte bei allen Versuchen trotz konstanter Prozessparameter deutliche Steigerung der finalen Partikelgröße durch Erhöhung eine

Zielpartikelgröße auf 613 µm beobachtet werden. Die vorgegebene Zielpartikelgröße wurde jedoch nur bei Versuch A11 mit adäquater Abweichung erreicht.

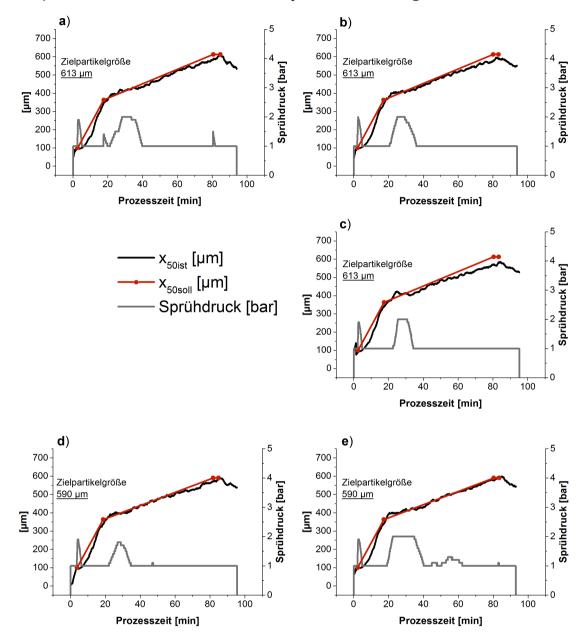


Abbildung 4.18: x_{50ist} [µm] und Anpassung des SD bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit x_{50soll} als Zielpartikelgrößenkurve für eine Zielpartikelgröße von 613 µm in Versuch A11 (a); Versuch A12 (b) und Versuch A13 (c) und mit einer Zielartikelgröße von 590 µm in Versuch A14 (d) und Versuch A15 (e)

Die Zielpartikelgröße wurde daraufhin auf 590 μ m reduziert und mit Versuch A14 und A15 zwei weitere Prozesse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.18 e) und d) dargestellt. Die gemessenen x_{50ist} -Werte konnten der Zielpartikelgrößenkurve gut folgen. Die final gemessene Partikelgröße zeigte für beide Versuche mit x_{50ist} -A14 = 583 μ m und x_{50ist} -A15 = 593 μ m eine gute Übereinstimmung mit der Zielpartikelgröße von

590 μm. Beide Kurven zeigten den typischen Prozessverlauf in Phase eins mit einem Überschwingen nach Erreichen von t₁. Während die Partikelgröße bei Versuch A15 ungefähr bis Minute 65 geregelt wurde, konnte für Versuch A14 mit Ausnahme eines kurzen Peaks bereits ab Minute 35 keine Regelung der Partikelgröße beobachtet werden. Der SD wurde konstant bei 1,0 bar als minimale Einstellung gehalten, um die im Vergleich zur Standardpartikelkurve erhöhte Zielpartikelgröße erreichen zu können. In einem anschließenden Schritt wurde die finale Zielpartikelgröße auf 513 μm gesenkt und mit Versuch A16, A17 und A18 in 3 weiteren Prozessen untersucht, ob eine reduzierte Partikelgröße über die Partikelgrößenregelung erreicht werden kann.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.19 a) b) und c) aufgeführt. Bei allen Versuchen konnte nach Erreichen der Zielpartikelgrößenkurve diese dicht verfolgt werden. Für Versuch A16 und A17 wurde eine hohe Übereinstimmung der x_{50ist}-Werte gemessen in t₃ (x_{50ist}_A16: 520 μm; x_{50ist}_A17: 517 μm) mit der finalen Zielpartikelgröße (513 μm) beobachtet. Mit einem finalen x_{50ist}-Wert von 537 µm zeigte Versuch A18 eine relativ große Abweichung. Aufgrund einer maximalen Reduktion des SD kurz vor Erreichen (ca. Minute 80) von t₃ auf 1,0 bar, resultierte verzögert ein verstärktes Partikelwachstum und dadurch ein sichtbares Überschießen des gemessenen x_{50ist}-Wertes. Die daraufhin beobachtete Abweichung konnte zu diesem Zeitpunkt nicht mehr durch die Regelung kompensiert werden. Insgesamt konnte sowohl bei Vergrößerung als auch bei Verkleinerung der Zielpartikelgröße eine gesteigerte bzw. eine reduzierte finale Partikelgröße trotz konstanter Prozessparameter bei Anwendung der Regelung erreicht werden. Für die Zielpartikelgröße von 590 µm und 513 µm konnte weiterhin eine gute Übereinstimmung der Partikelgröße in t₃ mit der Zielpartikelgröße beobachtete werden. Unter Anwendung der implementierten Partikelgrößenregelung können somit begrenzt durch den beschriebenen Funktionsbereich variierende Zielpartikelgrößen erreicht werden. Dieser ist abhängig von den Einstellungen der Stellgröße sowie der Formulierung.

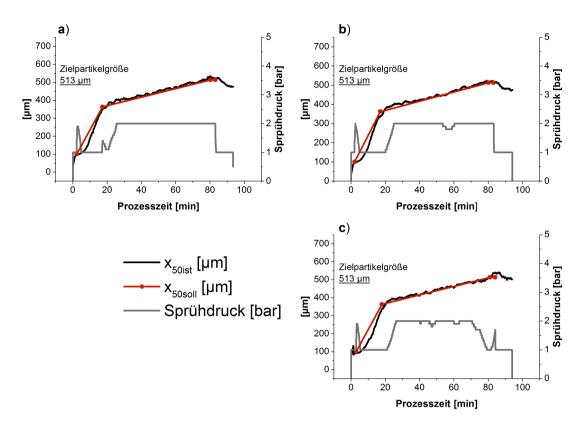


Abbildung 3.19: x_{50ist} [µm] und Anpassung des SD bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit x_{50soll} als Zielpartikelgrößenkurve für eine Zielpartikelgröße von 513 µm in Versuch A16 (a); Versuch A17 (b) und Versuch A18 (c)

3.2.8.2 Veränderung der Zielpartikelkurve

Im Weiteren wurde untersucht inwieweit sich Phase eins des Prozesses unter Anwendung der implementierten Partikelgrößenregelung verkürzen bzw. verlängern lässt und so eine größere bzw. kleinere Zielpartikelgröße außerhalb des zuvor ermittelten Funktionsbereiches erreicht werden kann. Dafür wurden nicht nur t_2 und t_3 , sondern zusätzlich auch t_1 und somit die gesamte Zielpartikelgrößenkurve verändert. Durch eine Verkürzung von Phase eins mit einem neu definierten t_1 von 300 μ m bei 785 s sollte eine um 100 μ m kleinere finale Partikelgröße von 463 μ m bei 4680 s in t_2 in Versuch A19 erreicht werden und durch eine Verlängerung von Phase eins mit t_1 nach 1110 s bei 425 μ m die finale Partikelgröße mit 663 μ m bei 4860 s in t_2 um 100 μ m in Versuch A20 vergrößert werden. Dabei wurde die Kurve bei beiden Prozessen so verändert, dass die Steigung in Phase zwei nahezu gleich blieb. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.20 a) und b) zusammen mit der "Standardzielkurve" (Kapitel 3.2.5) als gestrichelte rote Linie in aufgeführt.

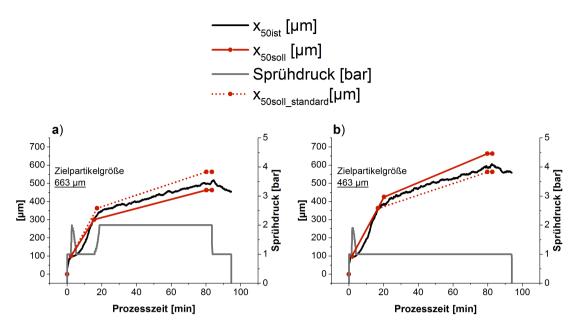


Abbildung 3.20 : x_{50ist} [µm] und Anpassung des SD bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit x_{50soll} als Zielpartikelgrößenkurve sowie zum Vergleich $x_{50soll_standard}$ als Standardzielpartikelkurve aus Kapitel 3.2.5 für eine Zielpartikelgröße von 663 µm in Versuch A19 (a) und einer Zielpartikelgröße von 463 µm in Versuch A20 (b)

In beiden Versuchen konnte die Zielpartikelgröße in t3 nicht erreicht werden. Mit x_{50ist} A19: 510 μm und x_{50ist} A20: 603 μm wurde für beide Prozesse eine deutliche Abweichung beobachtet. Versuch A19 zeigte ein starkes Überschwingen nach t₁. Verglichen mit der Standardzielkurve lagen die gemessenen x_{50ist}-Werte deutlich unter dieser. Prozessphase eins konnte geringfügig verkürzt werden. Sowohl in Phase eins als auch in Phase zwei konnte die Partikelgröße erkennbar an einem konstanten SD von 1,0 bar, bzw. 2,0 bar nur begrenzt geregelt werden. In Phase zwei wurde eine konstante Abweichung der x_{50ist}-Werte von der Zielkurve beobachtet. Diese konnte vermutlich aufgrund des fixierten Einstellungsbereiches des SD nicht minimiert werden. Auch für Versuch A20 konnte die Partikelgröße bedingt durch den Einstellungsbereich des SD nur geringfügig geregelt werden. Dieser wurde konstant auf 1,0 bar eingestellt. Es konnte kein Überschwingen der x_{50ist}-Werte nach Erreichen von t₁ beobachtete werden. Die in-line gemessene Partikelgröße zeigte eine konstante Abweichung von der Zielkurve in Phase zwei. Verglichen mit der Standardzielpartikelgrößenkurve lag diese konstant unter den ermittelten x_{50ist}-Werten. Insgesamt konnte Prozessphase eins bei gegebenen Einstellungen nur gering verlängert werden. Eine Veränderung des

Funktionsbereiches nicht möglich. Die Versuche wurden jeweils nur einmal durchgeführt.

3.2.9 Robustheit der Regelung

Beim Wirbelschichtgranulationsprozess wird die finale Produktqualität durch eine Vielzahl von Faktoren wie das Equipment, Formulierungs- und Prozessvariablen beeinflusst (Kapitel 1.2.4). Eine hohe Robustheit der integrierten Regelung gegenüber solchen Veränderungen ist essentiell um mit Hilfe dieser einen weniger empfindlichen Wirbelschichtgranulationsprozess zu ermöglichen. Im Folgenden wurde untersucht, inwieweit durch Anwendung der Partikelgrößenregelung gesteigerte Sprühraten als wichtiger Prozessparameter sowie erhöhte PVP-Konzentrationen als maßgeblicher Formulierungsfaktor kompensiert werden und somit eine gesteigerte Prozesssicherheit resultierend in einer ausreichenden Produktqualität auch bei veränderten Bedingungen erreicht werden kann.

3.2.9.1 Sprührate

In Kapitel 3.2.3 konnte ein nicht signifikanter Einfluss der SR auf die finale Partikelgröße für den untersuchten Prozessraum von 11 g/min bis 15 g/min gezeigt werden. Nichts desto trotz ist die SR ein wichtiger und oft diskutierter Prozessparameter. Im Weiteren wurde untersucht, ob eine akkurate Regelung auch bei erhöhten Sprühraten und damit verringerter Sprühzeit möglich ist. Die Sprührate wurde dafür bei gleichzeitig unveränderter Zielpartikelgröße von 563 µm in Versuch A21 und A22 auf 15 g/min sowie in Versuch A23, A24 und A25 auf 17 g/min gesteigert. Die hierfür notwendige Anpassung der Zielkurve ist in Kapitel 6.3.6 ausführlich beschrieben. Versuch A21 und A22 durchgeführt mit einer Sprührate von 15 g/min zeigten eine gute Korrelation zwischen der Zielpartikelgröße und den in-line gemessenen x50ist-Werten, dargestellt in Abbildung 3.21 a) und b). Die Zielpartikelgrößenkurve konnte dicht verfolgt werden und die finale Zielartikelgröße (563 μm) mit einem x_{50ist}_A21: 568 μm und x_{50ist}_A22: 562 μm in t₃ mit guter Übereinstimmung erreicht werden. Beide Versuche zeigten ein Überschwingen der Partikelgröße nach t_{1.} Die weitere Steigerung der Sprührate auf 17 g/min führte zu erhöhten Schwankungen der in-line gemessenen Partikelgröße, resultierend in sichtbar größeren Abweichung der x_{50ist}-Werte Zielpartikelgrößenkurve in Phase zwei dargestellt in Abbildung 3.21 c), d) und e). Dennoch konnte für Versuch A23 und Versuch A25 eine ausreichende Übereinstimmung zwischen der finalen Zielpartikelgröße (563 µm) und der Partikelgröße gemessenen bei t_3 (x_{50ist} A23 = 577 µm; x_{50ist} A25 = 579 µm) beobachtet werden. In Prozessphase eins konnte die Zielkurve verglichen mir den bisher gezeigten Ergebnissen deutlich dichter verfolgt werden. Nach Erreichen von t1 zeigten alle Prozesse ein Überschwingen der x_{50ist}-Werte. In Prozessphase zwei reagierte die Partikelgröße deutlich sensitiver auf die Änderungen des SD. Die Ergebnisse generiert für Versuch A24 zeigten mit einem final gemessenen x_{50ist}-Wert von 608 µm eine deutliche Abweichung von der finalen Zielpartikelgröße. Große Agglomerate wurden hier sowohl während des Prozesses inline detektiert, als auch im Produktbehälter nach Beenden des Prozesses beobachtet. Interessanterweise wurden die Agglomerate erst bei Erreichen von t2 am Ende der Sprühphase sowie während der Trocknungsphase detektiert. Zuvor konnte eine gute Korrelation zwischen Zielpartikelgrößenkurve und in-line gemessenen x_{50ist}-Werten beobachtet werden. Die relativ hohe Sprührate könnte möglicherweise zum Überfeuchten des Wirbelbettes und damit zur Produktion großer Agglomerate geführt haben. Aufgrund der relativ großen Masse befanden sich diese während des Prozesses am Boden des Granulierbehälters und konnten nicht von der Sonde detektiert oder visuell erkannt werden. Während der Trocknung wird dem granulierten Produkt bis zu einem Zielwert Feuchtigkeit entzogen (Kapitel 1,2,3). Es resultiert insbesondere in diesem Prozessabschnitt durch Abrieb und Bruch eine Zerkleinerung der zuvor gebildeten Agglomerate. Insgesamt verringert sich die Masse der Agglomerate. Ursprünglich schwere Partikel wurden bei gleichbleibendem Volumenstrom höher fluidisiert, sodass diese von der Sonde detektiert werden konnten.

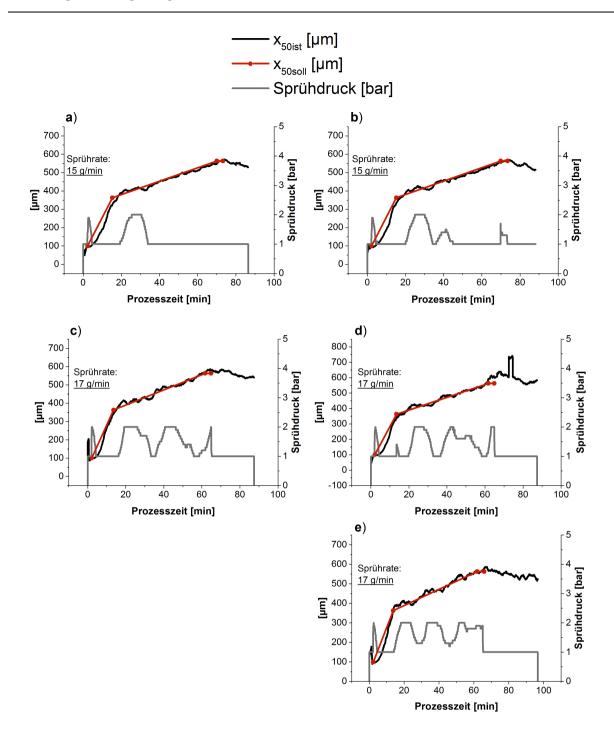


Abbildung 3.21: x_{50ist} [µm] und Anpassung des SD bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit x_{50soll} als Zielpartikelgrößenkurve für eine Zielpartikelgröße von 563 µm und einer SR von 15 g/min in Versuch A21 (a) und Versuch A22 (b) und einer SR von 17 g/min in Versuch A23 (c), Versuch 24 (d) und Versuch 25 (e)

Zusammengefasst konnte eine gute Übereinstimmung der final gemessenen Partikelgröße mit der Zielpartikelgröße auch bei Sprühraten von 15 g/min und 17 g/min beobachtet werden. Die Ergebnisse zeigten dabei für eine Sprührate von 17 g/min eine erhöhte Sensitivität der Partikelgröße auf Änderungen des SD in

Prozessphase zwei, resultierend in sichtbaren Schwankungen des x_{50ist}-Wertes und einer höheren Abweichung von der finalen Zielpartikelgröße. Generell ist eine Veränderung der Sprührate nur im Rahmen der für die Wirbelschicht maximal einstellbaren Sprührate möglich [39]. Gleichzeitig wird die Partikelgrößenregelung durch den festgelegten Einstellungsbereich der Stellgröße begrenzt. Nichts desto trotz zeigten die vorliegenden Ergebnisse, dass durch Anwendung der Partikelgrößenregelung auch bei Variationen der Sprührate eine vorgegebene Zielpartikelgröße erreicht und somit eine gute Prozesssicherheit gegeben war. Die Prozesszeit konnte trotz verkürzter Sprühzeit, verglichen mit einer Sprührate von 13 g/min nur geringfügig verringert werden. So wurde in Kapitel 3.2.6 für die Versuche A6, A7 und A8 eine Prozesszeit von durchschnittlich 93 min beobachtet. Im Vergleich dazu konnte bei Erhöhung der SR auf 15 g/min sowie auf 17 g/min für Versuch A21-A24 die Prozesszeit um ca. 6 min auf durchschnittlich 87 min verkürzt werden. das entspricht einer Prozessverkürzung um 6,5 %) Versuch A 25 zeigte mit einer Prozesszeit von 97 min sogar eine deutlich längere Prozesszeit.

3.2.9.2 PVP-Konzentration

Nachfolgend wurde untersucht, wie robust die intergierte Regelung auf eine Steigerung der Binderkonzentration reagiert und diese als eine möglich Variation der Formulierung kompensieren kann. Dafür wurden Binderlösungen mit zunehmenden PVP-Konzentrationen (w/w) von 7,0 % (Versuch A28 + A29) und 8,5 % (Versuch A30 + A31) bei gleichzeitig unveränderter Zielpartikelgröße von 563 um gesprüht. Die Anpassung der Zielkurve ist in Kapitel 6.3.6 beschrieben. Höhere Binderkonzentrationen resultieren in einer gesteigerten Viskosität der Lösung und bei konstantem Sprühdruck in größeren Tropfen [87]. Folglich kann ein gesteigertes Partikelwachstum und so die Produktion von gröberen Granulaten beobachtet werden. Dabei hat die Viskosität der Flüssigphase einen extremen Einfluss auf die interpartikulären Kräfte zwischen zwei sich relativ bewegenden Partikeln die über eine Pendulare Brücke verbunden sind [41]. Schaefer et al. fand einen direkt proportionalen Zusammenhang zwischen Konzentration eines gegebenen Binders und der Granulatgröße [32]. Hördegen beschrieb dagegen zunächst verringerte Partikelgrößen bei erhöhter PVP-Konzentration und gleichzeitig konstanter PVP-Menge resultierend durch die Verkürzung der Zeit in der dem Prozess Feuchtigkeit zugefügt wird. Erst ab einer bestimmten Binderkonzentration konnten hier steigende Agglomeratdurchmesser beobachtet werden [88]. Messungen der Viskosität der hier gesprühten Binderlösungen zeigten eine deutliche Zunahme dieser bei Steigerung der PVP-Konzentration. Dabei wurde wie in Abbildung 3.22 dargestellt für 5,5 % eine Viskosität von 0,054 ± 0,003 Pa*s, für 7,0 % eine Viskosität von $0,098 \pm 0,0015 \text{ Pa*s}$ und für 8,5% eine Viskosität von $0,16 \pm 0,0097 \text{ Pa*s}$ gemessen. Alle Messungen wurden mit einer Scherrampe mit Scherraten von 100 s-1 bis 1000 s-1 durchgeführt. Für alle drei Binderkonzentrationen konnte eine abnehmende Viskosität bei zunehmender Scherrate beobachtet werden und damit ein scherverdünnendes bzw. pseudoplastisches Fließverhalten gezeigt werden. Während des Granulationsprozesses wird die Flüssigkeit mit einer durch die SR und den Durchmesser des Flüssigkeitskernes der Düse definierten Geschwindigkeit Richtung Flüssigkeitsaustritt transportiert. Mit einer über die SD Einstellung definierten Menge Sprühluft wird diese nach Austritt zerstäubt, sodass eine möglichst homogene Verteilung der Binderlösung im Wirbelbett erfolgt. Die Viskosität der Granulierflüssigkeit zu diesem Zeitpunkt hängt von der bei Zerstäubung vorliegenden Scherrate ab [30]. Da diese nicht bekannt war, dienen die hier dargestellten Ergebnisse lediglich zum Vergleich. Die tatsächlich bei Zerstäubung vorliegende Viskosität der Granulierflüssigkeit kann hier nicht dargestellt. Aufgeführt sind die Ergebnisse gemessen bei einer Scherrate von 1000 s⁻¹.

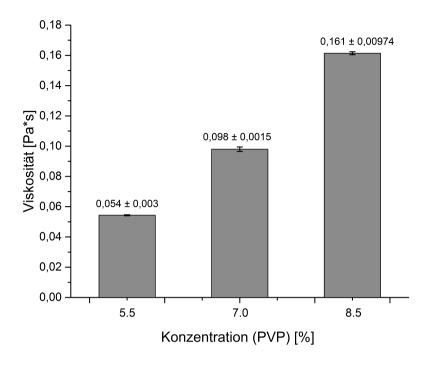


Abbildung 3.22: Viskosität einer wässrigen PVP 90 Lösung der Konzentration (w/w) 5,5 %; 7,0 % und 8,5 % gemessen bei einer Scherrate von 1000 s⁻¹; $m\pm s$ (n=3)

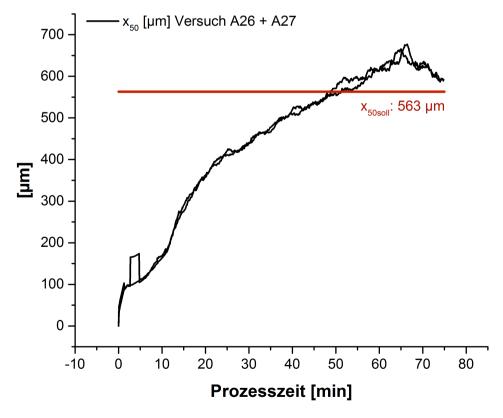
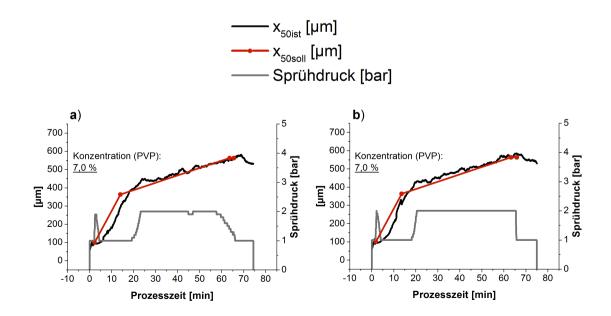


Abbildung 3.23: x_{50} [µm] in-line gemessen für Versuch A26 und A27 während der Granulation mit 7,0 %igen PVP 90-Lösung als Granulierflüssigkeit verglichen mit der Standardzielpartikelgröße von 563 µm

Vergleichsmessungen (Versuch A26 + A27) bei einem konstanten Sprühdruck von 1,5 bar, einer konstanten Bindermenge von 60 g sowie einer auf 7,0 % erhöhten Konzentration konnte den zuvor beschriebenen Einfluss der Viskosität auf die Partikelgröße bestätigen. Bei konstanter PVP-Menge konnte eine deutliche Zunahme der finalen Partikelgröße (x₅₀_A26: 666 μm; x₅₀_A27: 661 μm) beobachtet werden. Abbildung 3.23 zeigt die Ergebnisse zusammen mit der Zielpartikelgröße der Standardzielkurve. Bei anschließender Anwendung der Partikelgrößenregelung konnte eine gute Korrelation zwischen den final gemessenen x_{50ist}-Werten (x_{50ist} A28: 558 μm; x_{50ist} A29: 583 μm) gemessen bei t₃ und der Zielpartikelgröße (563 μm) bei Sprühen einer 7,0 %igen Binderlösung beobachtet werden, dargestellt in Abbildung 3.24 a) und b). Bei weiterer Steigerung der PVP-Konzentration auf 8,5 % konnte bei Versuch A30 und A31 die Partikelgröße nicht mehr auf die Zielpartikelgröße von 563 µm geregelt werden. Wie in Abbildung 3.24 c) und d) dargestellt zeigten die Ergebnisse eine deutliche Abweichung (x_{50ist}_A30: 595 μm; x_{50ist}_A31: 594 μm). Während bei Versuch A30 die Zielkurve dicht verfolgt werden konnte, wurde bei Versuch A31 eine deutliche Abweichung von dieser schon während der Sprühphase beobachtet. Dennoch wurde bei beiden Versuchen eine nahezu identische Partikelgröße bei t3 gemessen.



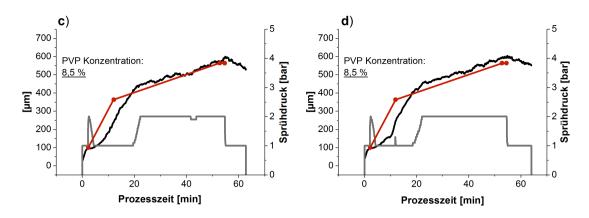


Abbildung 3.24: x_{50ist} [µm] und Anpassung des SD bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit x_{50soll} als Zielpartikelgrößenkurve für eine Zielpartikelgröße von 563 µm und einer PVP 90 Konzentration von 7,0 % in Versuch A28 (a) und Versuch A29 (b) und einer PVP 90 Konzentration von 8,5 % in Versuch A30 (a) und A31 (b)

Insgesamt zeigten alle Prozesse eine deutlich nach rechts verschobene Kurve der x_{50ist}-Werte in Prozessphase eins sowie ein Überschwingen dieser nach Erreichen von t₁. Stärker ausgeprägt war dies bei einer PVP-Konzentration von 8,5 %. Die Partikelgröße wurde nur bedingt geregelt. Aufgrund des fixierten Einstellbereichs des SD wurde dieser in Prozessphase zwei bei allen Prozessen fast ausschließlich auf 2,0 bar eingestellt. Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass durch Anwendung der Partikelgrößenregelung Variationen der PVP-Konzentrationen begrenzt kompensiert werden konnten.

3.2.10 Zusammenfassung

eine Partikelgrößenregelung mittels Echtzeitpartikelgrößenmessung Für vorausgehender Schritt konnte auf Grundlage der hier präsentierten Ergebnisse der SD als geeignete Stellgröße identifiziert werden. Nach Integration einer PI-Regelstrategie und Anpassung der Einstellwerte hingehend eines möglichst optimalen Regelverhalten konnte ein spezifischer Funktionsbereich für die Regelung in Abhängigkeit der Formulierung und des festgelegten Einstellungsbereich des SD experimentell dargestellt werden. Basierend auf diesem konnte durch Variationen der Zielpartikelgröße eine ausreichende Funktionalität für die implementierte Regelung gezeigt werden. Untersuchungen der Robustheit zeigten, dass unter Anwendung der Regelung auch bei Variationen von wichtigen Prozess- und Formulierungsparametern eine gute Reproduzierbarkeit und damit eine hohe Prozesssicherheit erreicht werden konnte. Eine tatsächliche Regelung der Partikelgröße konnte dabei bei allen Prozessen nur bedingt und hauptsächlich in Prozessphase 2 beobachtet werden.

3.3 Vorteile einer Partikelgrößenregelung

3.3.1 Einleitung

Durch Anwendung der implementierten Partikelgrößenregelung konnte bereits ein reduzierter Effekt von variierenden Prozess- und Formulierungsparameter auf die 3.2.9). Partikelgröße gezeigt werden (Kapitel Es resultierte eine gute Reproduzierbarkeit der gewünschten Produktqualität und damit eine erhöhte Prozesssicherheit. weiterer wichtiger Einflussfaktor Ein auf die Wirbelschichtgranulation ist die Zuluftfeuchte der Frischluft. Die Zuluftfeuchte wird standortbedingt nicht nur von jahreszeitlichen Schwankungen sondern auch in Abhängigkeit der Tageszeit beeinflusst. Mit unterschiedlichen Frischluftkonditionen wird eine variierende Menge Wasser in den Prozess eingebracht, welche wiederum die Trocknungskapazität der Prozessluft beeinflusst. Die Feuchtigkeit der Prozessluft wird deshalb auch als eins der größten Probleme bei der Feuchtgranulierung beschrieben [88]. Erhöhte Zuluftfeuchten führen zu größeren Granulaten [31]. Um eine hohe Prozesssicherheit und damit eine gleichbleibende Produktqualität gewährleisten zu können, werden üblicherweise hochenergetische Verfahren zur Ent- und Befeuchtung der Frischluft angewendet. Im Folgenden wurde der Einfluss der Zuluftfeuchte auf die Partikelgröße anhand der Placeboformulierung sowie einer zweiten deutlich empfindlicheren Metforminformulierung untersucht um weiterhin insbesondere mit Blick auf eine effiziente Wirbelschichtgranulation mögliche Vorteile der Anwendung einer Partikelgrößenregelung darzustellen. Dafür wurde die zuvor implementierte und anhand der Placeboformulierung untersuchte Partikelgrößenregelung auf die Metforminformulierung übertragen. Es wurde ein 22 voll faktorieller Versuchsplan mit drei Wiederholungen am Zentralpunkt durchgeführt um den SD als gewählte Stellgröße zu bestätigen (Kapitel 3.2.3). Hierbei wurden die Sprührate (SR) und der Sprühdruck (SD) als variable Faktoren fokussiert. Eine Übersicht über den gewählten Versuchsraum gibt Tabelle 6.10 in Kapitel 6.5.4 Insgesamt wurden sieben Versuche im Rahmen dieses Versuchsplanes durchgeführt. Für den Transfer der Regelung wurden anschließend die für die Placebogranulierung festgelegten Einstellwerte (Kapitel 3.2.6) als Startpunkt übernommen. Nachfolgend wurde diskutiert, inwieweit die Anwendung einer Partikelgrößenregelung eine Vereinfachung bzw. einen totalen Verzicht der Zuluftkonditionierung ermöglicht, um einen effizienten und ressourcenschonenden Wirbelschichtgranulationsprozess bei gleichbleibender Prozesssicherheit zu erreichen. Dabei wurde das sich hieraus ergebene Energieeinsparpotential in Abhängigkeit unterschiedlicher Frischluftkonditionen für eine Laboranlage und eine Produktionsanlage theoretisch quantifiziert und dargestellt.

3.3.2 Metformin-HCl

Metformin hat als orales Antidiabetikum der ersten Wahl große Bedeutung für die Therapie des Diabetis Mellitus Typ 2 [89,90]. 2012 gehörte der WS mit einem Anteil von 20 % zu den meistverbrauchten Humanarzneimitteln in Deutschland [91]. Um die therapeutische Dosis von 500–1000 mg [92] zu erreichen werden Tabletten mit hoher WS Beladung produziert. Üblicherweise wird vor der Tablettierung aufgrund der schlechten Prozesssierbarkeit durch die geringe Kompaktibilität und Fließfähigkeit resultierend aus dem hohen WS-Anteil feuchtgranuliert [93].

In dieser Studie wurde das Metforminhydrochlorid, das meist eingesetztes Salz des Metformins verwendet, welches nachfolgend vereinfacht als Metformin bezeichnet wird. Metformin hat eine hohe Agglomerationsneigung aufgrund dessen das Rohmaterial, bestehend aus harten agglomerierten "Metforminblöcken", vor der Verarbeitung mit einer konischen Mühle (GS 180, Glatt GmbH, Binzen) gemahlen wurde (Kapitel 6.2.4). Arndt et al. [94] untersuchte die Ursachen für das Agglomerationsverhalten des Metformins und schloss dabei die Partikelgröße, die Partikelform sowie eine besonders hohe Hygroskopizität aus. Die hohe Tendenz der Agglomeration des Metformins wurde als ein Resultat der eigenen Gewichtskraft beschrieben. Durch die besonders gute Verformbarkeit dieses können schon bei geringem Druck harte Agglomerate resultieren. Um die Reagglomeration des Metfomins nach dem Mahlen zu untersuchen wurde das gemahlene Produkt unter Raumbedingungen gelagert und die Partikelgröße nach eins, zwei, drei, vier und fünf Tagen mittels Laserdiffraktometrie bestimmt. Die ermittelten Partikelgrößenquantile und Standardabweichungen sind in Abbildung 3.25 dargestellt. Es konnte eine mediane Partikelgröße von ungefähr 100 µm für das gemahlene Metformin gemessen werden. Einen deutlich größeren Peak und damit eine mögliche Reagglomeration des Metformins zeigte der x99-Wert gemessen an Tag vier. Insgesamt konnte anhand der Ergebnisse eine gute Stabilität des gemahlenen Produktes über mind. 3 Tage beobachtet gezeigt werden.

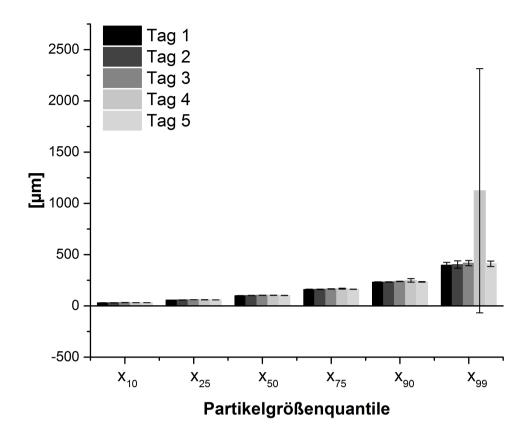


Abbildung 3.25: Mittels Laserdiffraktometrie gemessene Partikelgrößenquantile $[\mu m]$ des gemahlenen Metformins nach 1, 2 3, 4 und 5 Tagen Lagerung; m±s; n=3

3.3.2.1 Metforminformulierung

Die Bestandteile der nachfolgend angewendeten Metforminformulierung sind in Tabelle 3.4 aufgelistet. Mit einem WS-Anteil von über 90 % bestimmen hauptsächlich die Metformineigenschaften den Granulationsprozess. Als Füllstoff wurde Maisstärke und als Binder PVP 25 verwendet. Die Aminosäure Arginin wurde als zusätzliche Komponente in der wässrigen Granulierflüssigkeit gelöst und zusammen mit dem Binder aufgesprüht.

Tabelle 3.4: Bestanteile der Metforminformulierung [g] pro Batch

Material	Menge [g]
Metformin-HCL	1273,9
Maisstärke	54,1
Arginin	121,2
PVP 25	3204
H20	446,76

3.3.3 Einfluss der Zuluftfeuchte

Um den Einfluss variierender Zuluftfeuchten auf die Partikelgröße anhand der Placeboformulierung zu untersuchen, wurde diese im Folgenden mittels einer Dampfquelle erhöht. Der genaue Versuchsaufbau ist in Kapitel 6.3.7.2 ausführlich beschrieben. Die x50-Werte gemessen nach Beenden des Sprühens und nach Trocknung sind als Ergebnisse in Abbildung 3.26 dargestellt. Es wurde jeweils der Durchschnitt aus den während des Sprühens gemessenen Zuluffeuchten berechnet und dargestellt. Als Referenzmessung dienten die mit identischen Prozessparametern durchgeführten Granulationsprozesse A32 mit einer durchschnittlichen Zuluftfeuchte von 6,25 g/kg (schwarz) und A33 mit einer durchschnittlichen Zuluftfeuchte von 6,30 g/kg (grau). Bei Anwendung der Dampfquelle konnte diese auf 8,21 g/kg für Versuch A34 (dunkelrot) und 10,82 g/kg für Versuch A35 (hellrot) erhöht werden. Für alle Versuche konnte der zweiphasige Kurvenverlauf während des Sprühens mit einem steilen Partikelwachstum in Phase eins und einem abgeschwächten, kontinuierlichen Partikelwachstum in Phase zwei beobachtet werden. Alle Versuche zeigten dabei einen nahezu identischen Kurvenverlauf in Prozessphase eins. Relativ große Partikel gemessen zu Beginn bzw. am Ende des Prozesses bei Versuch A32 und A33 resultierten in erkennbaren Peaks der Partikelgrößenverteilung. Es wurden keine Klumpen im Endprodukt gefunden. Die nach vollständigem Aufsprühen der Binderlösung final gemessenen Partikelgrößen zeigten eine relativ breite Streuung aufgeführt zum Vergleich in Tabelle 3.5. Interessanterweise wurden bei höheren Zuluftfeuchten geringere Partikelgrößen nach beenden des Sprühens beobachtet. In Versuch A32 wurde bei einer durchschnittlichen Zuluftfeuchte von 6,25 g/kg ein x_{50} -Wert von 555 µm und in Versuch A33 bei einer durchschnittlichen Zuluftfeuchte von 6,30 g/kg ein x₅₀-Wert von 568 μm erreicht, während bei Erhöhung auf 8,21 g/kg (Versuch A34) ein x_{50} -Wert von 545 μ m sowie bei einer Zuluftfeuchte von 10,21 g/kg für Versuch A35 ein f x_{50} -Wert von 524 μ m nach Beenden des Sprühens gemessen wurde. Weiterhin resultierte während der Trocknung aufgrund der längeren Trocknungszeit für Versuch A34 und A35 eine deutlich stärkere Reduktion der Partikelgröße. Insgesamt konnte für die hier untersuchten Zuluftfeuchten kein Einfluss auf die Partikelgröße beobachtet werden. Die Ergebnisse ließen vermuten, dass die Placeboformulierung sehr robust gegenüber Änderungen der Zuluftfeuchte reagiert. Ein Einfluss anderer hier nicht berücksichtigter Faktoren auf die Partikelgröße konnte weiterhin nicht ausgeschlossen werden.

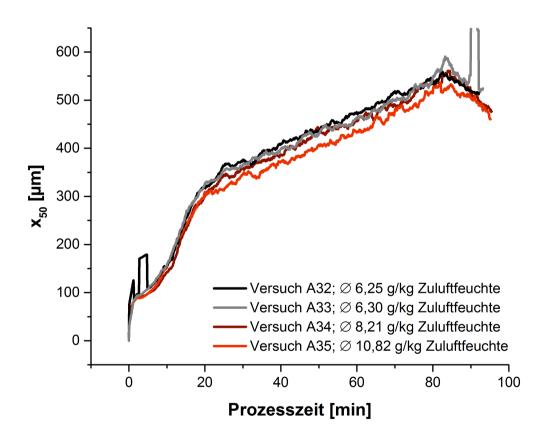


Abbildung 3.26: x_{50} [µm] in-line gemessen bei unterschiedlichen ø Zuluftfeuchten und einem SD von 1,5 bar für Versuch A32, A33, A34 und A35

Tabelle 3.5: x_{50} - Wert [μ m] final nach Beenden des Sprühens bei variierenden ø Zuluftfeuchten gemessen für die Placeboformulierung (Versuch A32- A35) und die Metforminformulierung (Versuch B1-B5)

Formulierung	Versuch	Ø Zuluftfeuchte	X50_nachSprühen	X50_final
		(absolut) [g/kg]	[µm]	[µm]
	A32	6,25	555	515
Placebo-	A33	6,3	568	524
formulierung	A34	8,21	545	476
	A35	10,82	524	460
Metformin- formulierung	B1	6,42	328	323
	B2	6,29	330	336
	В3	3,69	315	298
	B4	3,58	292	281
	B5	3,48	291	275

Um nachfolgend den Einfluss variierender Zuluftfeuchten bei Granulation der relativ kritischen Metforminformulierung zu untersuchen, wurden die zu dem Zeitpunkt vorliegenden sehr trockenen Luftbedingungen ausgenutzt. Die x₅₀-Werte gemessen nach Beenden des Sprühens und nach der Trocknung sind als Ergebnisse sind in Abbildung 3.27 dargestellt. Wie bereits für die Placeboformulierung beschrieben, wurde jeweils der Durchschnitt aus den während des Sprühens gemessenen Zuluffeuchten berechnet und dargestellt. Als Referenzmessung wurden die mit identischen Prozessparametern durchgeführten Versuche B1 (schwarz) mit einer durchschnittlichen Zuluftfeuchte von 6,42 g/kg und B2 (grau) mit einer durchschnittlichen Zuluftfeuchte von 6,29 g/kg betrachtet. Diese reduzierte sich anschließend auf durchschnittlich 3,69 g/kg für Versuch B3 (dunkelrot), 3,58 g/kg für Versuch B4 (rot) und 3,48 g/kg für Versuch B5 (hellrot). Für alle Versuche konnte der zweiphasige Kurvenverlauf während des Sprühens mit einem steilen Partikelwachstum in Phase eins und einem abgeschwächten kontinuierlichen Partikelwachstum in Phase zwei beobachtet werden. Bei reduzierter Zuluftfeuchte wurde ein sichtbar verringerter x50-Wert nach beenden des Sprühens erreicht. Besonders für Versuch B4 mit 292 µm und Versuch B5 mit 291 µm wurde ein deutlicher Unterschied verglichen mit den für die Referenzmessungen ermittelten Ergebnissen (x_{50} B1: 328 µm und x_{50} B2: 330 µm) beobachtet. Mit einem x_{50} -Wert von 315 µm war für Versuch B3 kein so deutlicher Unterschied erkennbar. Für alle Versuche zeigten die final gemessenen x50-Werte gleiche Tendenzen. Verglichen mit der Placeboformulierung konnte aufgrund der kurzen Trocknungszeit eine deutlich reduzierte Verringerung der Partikelgröße beobachtet werden. Die Versuche B1 und B2 sowie die Versuche B3, B4 und B5 zeigten jeweils einen identischen Kurvenverlauf in Phase eins. Verglichen mit Versuch B1 und B2 war dieser für Versuch B3, B4 und B5 weniger steil und verkürzt, sodass für alle Versuche eine annähernd gleiche Steigung in Phase zwei beobachtet werden konnte. Es wurde vermutet, dass besonders zu Sprühbeginn das Partikelwachstum durch Veränderungen der Zuluftfeuchte beeinflusst wird. Geringere Zuluftfeuchten resultieren bei konstanten Prozessparametern in einer niedrigeren Prozessfeuchte mit einer Verkürzung der initialen Kernbildung als mögliche Folge. Insgesamt zeigten die Ergebnisse für die Metforminformulierung eine sichtbare Tendenz zu kleineren finalen Partikelgröße bei reduzierten Zuluftfeuchten. Verglichen mit der Placeboformulierung konnte damit eine deutlich höhere Sensitivität der Metforminformulierung gegenüber variierenden Zuluftfeuchten beobachtet werden.

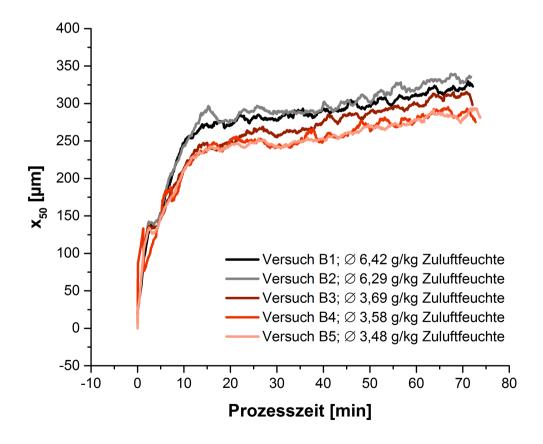


Abbildung 3.27: x_{50} [µm] in-line gemessen bei variierenden Zuluftfeuchtenm, bestimmt als Durchschnitt während des Sprühens und einem SD von 1,5 bar für Versuch B1, B2, B3, B4 und B5

3.3.4 Statistische Versuchsplanung

Die Ergebnisse der x_{50} -Werte in-line gemessene für Experiment eins bis sieben wurden dargestellt in Abbildung 3.28 gegen die gesprühte Menge Sprühlösung aufgetragen. Dafür wurde, wie bereits in Kapitel 3.2.3 beschrieben, ausgehend von der jeweiligen Sprührate, die Sprühmenge die pro Zeiteinheit aufgetragen wurde berechnet und diese aufaddiert. Die Ergebnisse zeigten, wie zuvor für die Placeboformulierung dargestellt den charakteristischen, zweiphasigen Kurvenverlauf.

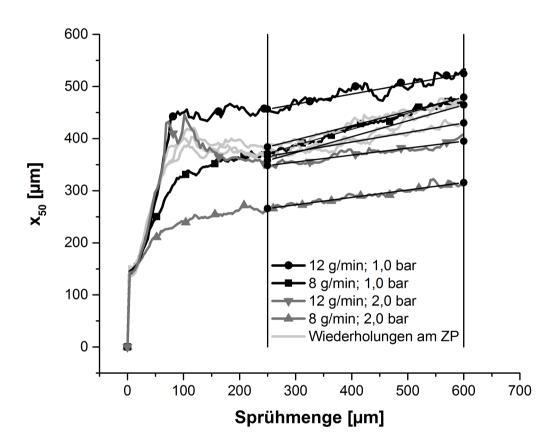


Abbildung: 3.28: x_{50} [µm] gemessen für variierende Einstellungen von SR und SD in Abhängigkeit der gesprühten Menge Granulierflüssigkeit, dargestellt mit linearer Anpassung zwischen 250 und 600 g Granulierflüssigkeit

Zu Beginn der Sprühphase konnte für alle Prozesse ein starkes Wachstum, dargestellt durch einen steilen Anstieg der in-line gemessenen Partikelgröße, beobachtetet werden. Dieses war für eine SR von 12 g/min sowie für den Zentralpunkt mit einer SR von 10 g/min deutlich stärker ausgeprägt, als für eine SR von 8 g/min. Die Ergebnisse

gemessen für den Zentralpunkt, sowie für die Faktoreneinstellung 12 g/min und 2,0 bar zeigten weiterhin einen sichtbaren Abfall der Partikelgröße nach Erreichen eines temporären Maximums. Interessanterweise wurde für die Faktoreinstellungen 12 g/min und 1,0 bar kein Partikelgrößenabfall beobachtet. Eine Vermutung war, dass in Prozessphase eins das Partikelwachstum hauptsächlich von der SR bestimmt wird. Dies könnte auch den identischen Kurvenverlauf in Prozessphase eins beider Prozesse mit einer Sprührate von 12 g/min erklären. Bei allen Prozessen war die darauffolgende Phase durch eine langsam, aber kontinuierlich wachsende Partikelgröße gekennzeichnet für. Wie bereits für die Placeboformulierung beschrieben, konnte auch hier für alle Versuche ein annähernd linearer Anstieg der Partikelgröße während Prozessphase zwei, allerdings aufgrund des beobachteten Partikelabfalls erst ab einer Sprühmenge von 250 g, beobachtet werden. Um die zufällige Streuung der in-line gemessenen Ergebnisse zu minimieren und damit die Vergleichbarkeit zu optimieren, konnte aufgrund dessen zunächst eine lineare Anpassung der Daten zwischen 250 g und 600 g durchgeführt werden. Als Zielgrößen wurde anschließend der x50-Wert gemessen nach einer gesprühten Menge von 600 g mittels der erhaltenen Gleichungen berechnet. Ein lineares Regressionsmodell mit ausreichender Güte konnte erstellt werden um die Zusammenhänge zwischen Prozessparametern und Partikelgröße für den untersuchten Prozessraum zu evaluieren. Das Modelle zeigte einen statistisch signifikanten negativen (p < 0,05) Einfluss des SD ($R^2 = 0.89$; $Q^2 = 0.64$) auf die Zielgröße. Die Ergebnisse sind als Koeffizientendiagramm in Abbildung 3.29 dargestellt. Die Fehlerbalken präsentieren jeweils das 95 %-Konfidenzintervall des Faktors. Die vorliegenden Ergebnisse konnten den Einfluss des SD auf die Partikelgröße auch für die Metforminformulierung für den untersuchten Versuchsraum bestätigen. Dieser wurde bereits ausführlich in Kapitel 3.2.3 diskutiert. Ebenfalls konnte kein signifikanter Einfluss der SR auf die Partikelgröße gefunden werden. Insgesamt konnte mit den vorliegenden Ergebnissen der SD auch bei Verwendung der Metforminformulierung als geeignete Stellgröße für die Partikelgrößenregelung identifiziert werden.

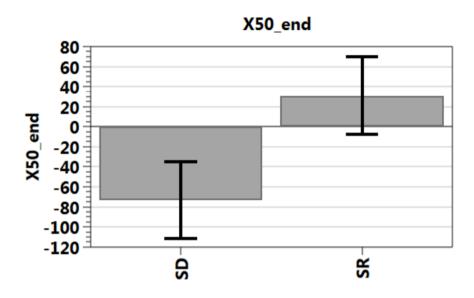


Abbildung 3.29: Koeffizientendiagramm für Einfluss der Faktoren SD und SR auf die Zielgröße x_{50} [μ m] gemessen nach Beenden des Sprühens dargestellt jeweils mit dem95 %-Konfidenzintervall als Fehlerbalken

3.3.5 Anpassung der Zielpartikelgrößenkurve

Die Zielpartikelgrößenkurve für die Metforminformulierung wurde basierend auf zwei identisch durchgeführten Granulationsprozessen manuell wie in Kapitel 3.2.4 erklärt erstellt. Aufgrund des Kurvenverlauf resultierte eine Zielkurve bestehend aus drei Teilabschnitten, mit einem kurzen schnellen Anstieg der Partikelgröße zu Beginn, gefolgt von einem langsamen und kontinuierlichen Anstieg und eine am Ende horizontal verlaufende Zielpartikelgröße, dargestellt in Abbildung 3.30.

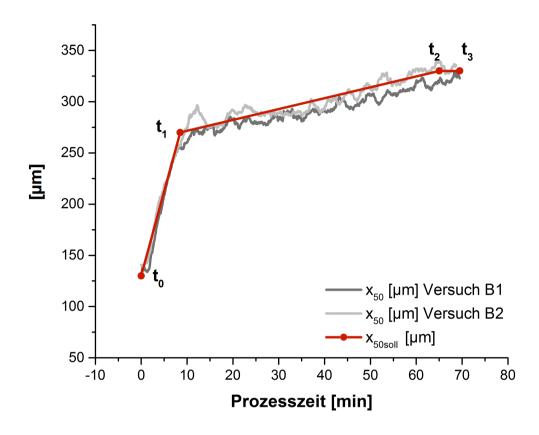


Abbildung 3.30: Zielpartikelgrößenkurve mit Darstellung von t_0 ; t_1 ; t_2 und t_3 basierend auf x_{50} [µm] gemessen für Versuch B1 und B2 (Tabelle 6.10; Kapitel 6.5.4)

3.3.6 Übertragung der Regelung

Nachfolgend wurde in drei Versuchen (Versuch B6, B7 und B8) die Metforminformulierung unter Anwendung der Partikelgrößenregelung und den zuvor festgelegten Einstellungen von $K_P = 10$ und $K_I = 0.4$ (Kapitel 3.2.6) granuliert. In Abbildung 3.31 sind die in-line gemessene x_{50ist}-Werte in schwarz, die x_{50soll}-Werte als Zielpartikelkurve in rot und die Anpassung des SD in grau als Ergebnis dargestellt. Für Versuch B6 zeigte die Partikelgröße gemessen bei t₃ (335 μm) eine gute Übereinstimmung mit der Zielpartikelgröße (330 µm). In Phase eins konnte die in-line gemessene Partikelgröße der Zielkurve gut folgen. Nach einem kurzen aber sichtbaren Überschwingen bei t₁ wurden in der darauffolgenden Prozessphase zwei leichte Schwingungen der x50ist-Werte korrelierend mit den Anpassungen der Stellgröße beobachtet. Mit einem x_{50ist}-Wert von 314 µm gemessen bei t₃ zeigte die erste

Wiederholung mit Versuch B7 eine sichtbar größere Abweichung der Zielpartikelgröße. Für Versuch B8 konnte wiederum eine gute Übereinstimmung zwischen bei t3 gemessenem x_{50ist}-Wert und Zielpartikelgröße (x_{50ist} B8: 332 µm) erreicht werden. Beide Wiederholungen zeigten deutliche Schwingungen der gemessenen Partikelgröße in Prozessphase zwei. Auch hier konnte eine klare Korrelation mit den Anpassungen des SD beobachtet werden. Bei beiden Prozessen wurden großen Agglomerate in Prozessphase eins (Versuch B7) bzw. unmittelbar nach Erreichen von t₁ (Versuch B8) von der Sonde detektiert auf die eine sofortige Reaktion der Regelung mit einer SD Anpassung folgte. Insgesamt deuteten die in Prozessphase zwei beobachteten Schwingungen auf eine deutlich höhere Sensitivität der Partikelgröße bzw. des Partikelwachstums auf Veränderungen des SD hin. Es resultierte eine verminderte Prozessstabilität und damit eine verringerte Prozesssicherheit, verdeutlicht insbesondere in Versuch B7 durch eine relativ große Abweichung von der Zielpartikelgröße. Eine Anpassung der Einstellwerte war deshalb unbedingt notwendig. Mit den dargestellten Ergebnissen konnte die Abhängigkeit der Sensitivität der Partikelgröße bzw. des Partikelwachstums von der verwendeten Formulierung auf Änderungen des SD demonstriert werden. Die Beschaffenheit der Primärpartikel ist in der Literatur als ein wichtiger Einflussfaktor auf das Partikelwachstum beschrieben. Während zu Beginn des Sprühens das Partikelwachstum hauptsächlich durch die sogenannte Kernbildung beschrieben wird, können nachfolgend in Abhängigkeit der Partikelgröße, Oberflächenbeschaffenheit, Dichte Verformbarkeit sowie der Primärpartikel unterschiedliche Wachstumsmechanismen dominieren. Weiterhin resultiert durch unterschiedliche Binder und Konzentrationen ein veränderter Effekt des SD auf die Tropfengröße und damit auf das Partikelgrößenwachstum. Insgesamt zeigten die Ergebnisse, dass sich die implementierte Partikelgrößenregelung auf eine deutlich weniger robuste Formulierung wie der hier angewendeten Metforminformulierung übertragen ließ. Neben einer Anpassung der Zielpartikelgrößenkurve müssen aufgrund der erhöhten Sensitivität weiterhin auch die Einstellwerte K_P und K_I neu definiert werden um eine effektive Partikelgrößenregelung bei guter Prozessstabilität zu erreichen.

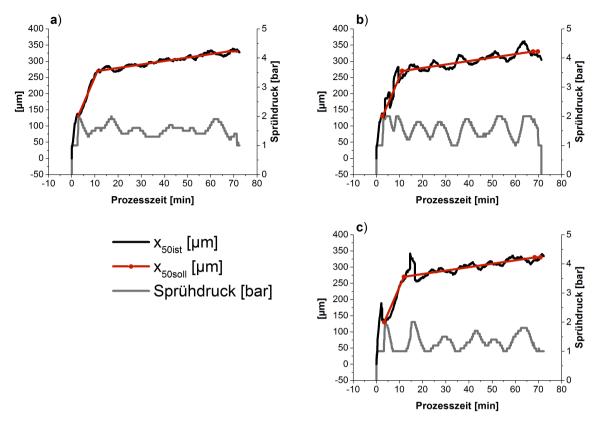


Abbildung 3.31: x_{50ist} [µm] und Anpassung des SD bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit x_{50soll} als Zielpartikelgrößenkurve für eine Zielpartikelgröße von 330 µm für Versuch B6 (a); Versuch B7 (b) und Versuch B8 (c)

3.3.7 Anpassung der Einstellwerte

Um die zuvor beobachteten Schwingungen der gemessenen x_{50ist} -Werte bei Anwendung der Partikelgrößenregelung zu reduzieren, wurden nachfolgend die Einstellwerte K_P und K_I angepasst. Dafür wurde wie zuvor für die Placeboformulierung beschrieben (Kapitel 3.2.3) ausgehend von $K_P = 10$ und $K_I = 0,4$ als initiale Einstellung, nach dem sogenannten "Trial and Error" Verfahren [63] vorgegangen. Durch halbieren von K_P in einem ersten Schritt auf 5, bei gleichzeitig konstantem K_I (0,4) konnten die beobachteten Schwingungen der in-line gemessenen x_{50ist} -Werte deutlich reduziert werden. Die Regelung reagierte deutlich träger auf ermittelte Abweichungen zwischen x_{50ist} und x_{50soll} , dargestellt in Abbildung 3.32. Für Versuch B9 Abbildung 3.32a) konnte eine gute Übereinstimmung zwischen Zielpartikelkurve und den in-line gemessenen x_{50ist} -Werten in Prozessphase eins gefolgt von deutlich reduzierten mit zunehmender

Prozesszeit abschwächenden Schwingungen der in-line gemessenen Partikelgröße in Prozessphase zwei beobachtet werden. Mit 325 µm konnte eine gute Übereinstimmung des final gemessenen x_{50ist}-Wertes mit der Zielpartikelgröße von 330 µm erreicht werden. Anschließend wurde K_I schrittweise erhöht und so die Schwingungen der x_{50ist}b)c)d) minimiert. Abbildung 3.32 die Werte zeigt Ergebnisse der Partikelgrößenregelung für $K_P = 5$ unterschiedlichen Einstellwerten für K_I mit Versuch B10, B11 und B12. Insgesamt konnte für alle Versuche eine gute Übereinstimmung mit der Zielpartikelgröße beobachtet werden (x_{50ist} B10: 333 µm; x_{50ist} B11: 330 µm; x_{50ist} B12: 328 μm). Der Einstellwert K_I legt das Zeitintervall für die Bestimmung der kumulierten Abweichung über die Zeit fest. Bei Erhöhung resultiert deshalb eine reduzierte Ansprechrate der Regelung. Mit Steigerung des K_I-Wertes konnte gleichzeitig ein abgeflachtes Partikelwachstum in Prozessphase eins und somit eine erhöhte Abweichung der x_{50ist}-Wert von der Zielpartikelgrößenkurve beobachtet werden. Als mögliche Erklärung wurde die deutlich geringere Zuluftfeuchte aufgrund geänderter Wetterbedingungen bei Versuch B11 und B12 vermutet. Dieser Zusammenhang wird in Kapitel 3.4.2 ausführlich diskutiert. Auf Basis der hier dargestellten Ergebnisse wurde, um eine maximale Reaktion auf Abweichungen, bei gleichzeitig minimierten Schwingungen der x_{50ist} -Werte zu erreichen die Einstellung $K_P = 5$ und $K_P = 1,2$ für weitere Versuche gewählt. Zusammengefasst konnte für die Metforminformulierung durch gezielte Anpassung der Einstellwerte KP und KI eine akkurate Regelung der Partikelgröße und somit eine gute Prozessstabilität und eine hohe Prozesssicherheit erreicht werden.

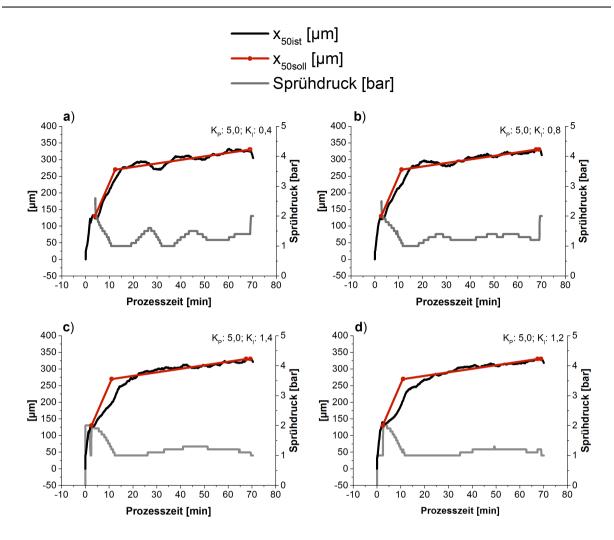


Abbildung: 3.32: $x_{50 ist}$ [µm] und Sprühdruckanpassung [bar] bei Anwendung der Partikelgrößenregelung für $x_{50 soll}$ [µm] als Zielpartikelkurve gemessen bei $K_P = 5$ und $K_I = 0.4$ für Versuch B9 (a), $K_I = 0.8$ für Versuch B10 (b), $K_I = 1.4$ für Versuch B11 (c) und $K_I = 1.2$ für Versuch B12 (d)

3.3.8 Partikelgrößenregelung bei Variation der Zuluftfeuchte

Abbildung 3.33 zeigt den Verlauf des in-line gemessenen x₅₀-Wertes für Versuch B12 3.3.7) die für die Partikelgrößenregelung (Kapitel und angewendete Zielpartikelgrößenkurve verglichen mit den Ergebnissen generiert für die manuell gesteuerten Prozesse B1, B2, B4 und B5 bei variierender Zuluftfeuchte (Kapitel3.3.3). Bei Anwendung der Partikelgrößenreglung konnte trotz einer verringerten Zuluftfeuchte auf durchschnittlich 3,53 g/kg für B4 und B5 eine gute Übereinstimmung der x_{50ist}-Werte gemessene nach Beenden des Sprühens (x_{50ist}_B12: 338 μm) mit den für die Versuche B1 und B2 bei beinahe doppelter Zuluftfeuchte (6,36 g/kg) gemessenen Ergebnissen (x_{50ist}_B1: 328 μm; x_{50ist}_B2: 330 μm) beobachtet werden. Dabei zeigte Versuch B12 verglichen mit der Zielkurve und den in Versuch B1 und B2 gemessenen

 x_{50ist} -Werten ein sichtbar abgeschwächtes Partikelwachstum in Phase eins, welches wiederum vergleichbar war mit dem Partikelwachstum in dieser Phase bei Versuch B4 und B5. Mit Versuch B13 als erste Wiederholung und Versuch B14 als zweite Wiederholung, dargestellt in Abbildung 3.34, konnten die Ergebnisse gut reproduziert werden. Für beide Prozesse wurde ein vergleichbarer Kurvenverlauf mit einem deutlich abgeschwächten Partikelwachstum in Phase eins sowie einer Verlängerung dieser beobachtet. Mit einem x_{50ist} -Wert von 324 μ m für Versuch B13 und einem x_{50ist} -Wert von 330 μ m für Versuch B14 konnte für beide Versuche eine gute Übereinstimmung der Partikelgröße gemessenen bei t_3 und der Zielpartikelgröße erreicht werden. Insgesamt demonstrieren die Ergebnisse, dass durch Anwendung der Partikelgrößenregelung auch bei verringerter Zuluftfeuchte die gewünschte finale Partikelgröße mit geringer Streuung und somit eine erhöhte Prozesssicherheit erreicht werden konnte.

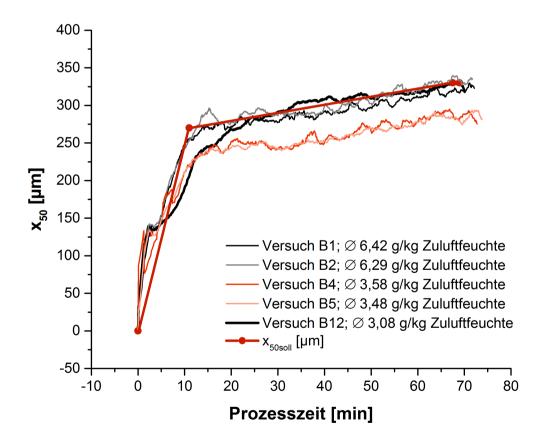


Abbildung 3.33: x_{50} [µm] in-line gemessen für Versuch B1, B2 B4 und B5 ohne Partikelgrößenregelung und $x_{50 ist}$ in-line gemessen für Versuch B12 mit Partikelgrößenregelung mit $x_{50 soll}$ als Zielpartikelkurve

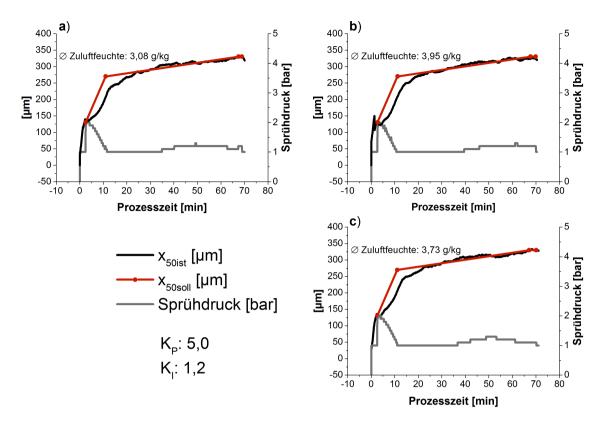


Abbildung 3.34: x_{50ist} [µm] und Sprühdruckanpassung [bar] bei Anwendung der Partikelgrößenregelung für x_{50soll} [µm] als Zielpartikelkurve gemessen bei verringerter Zuluftfeuchte für Versuch B12 (a), Versuch B13 (b) und Versuch B14(c)

3.3.9 Anpassung der Sprührate

In Kapitel 3.2.9.1 konnten für die Placeboformulierung durch Anwendung der Partikelgrößenregelung auch bei variieren der SR eine erhöhte Prozesssicherheit und damit eine gleichbleibende Produktqualität erreicht werden. Nachfolgend wurde für die Metforminformulierung die Anwendung der Regelung bei Erhöhung der SR von 8,7 g/min auf 10,5 g/min untersucht. Gleichzeitig wurden Zuluftfeuchten von durchschnittlichen 4,44 g/kg für Versuch B15 bzw. 4,41 g/kg für Versuch B16 beobachtet. Die Ergebnisse zeigten mit einem x_{50ist}-Wert von 332 μm für Versuch B15 und einem x_{50ist}-Wert von 331 μm für Versuch B16 eine gute Übereinstimmung der bei t₃ gemessenen Partikelgröße mit der Zielpartikelgröße von 330 μm, dargestellt in Abbildung 3.35. Sowohl in Phase eins als auch in Phase zwei konnte die in-line gemessene Partikelgröße der Zielpartikelgröße dicht folgen. Verglichen mit den Versuchen B12, B13 und B14 wurde für Phase eins ein deutlich steileres Partikelwachstum beobachtet. In Kapitel 3.2.9.1 konnte die Prozesszeit durch Erhöhung

der SR aufgrund einer verlängerten Trocknungszeit nur geringfügig verkürzt werden (6,5 %). Über die SR konnte lediglich die Menge Wasser die pro Zeiteinheit dem Prozess zugefügt wurde erhöht werden. Insgesamt musste bei konstanter Menge Granulierflüssigkeit die gleiche Menge Wasser verdampft werden. Bei konstanten Prozessparametern resultierte eine höhere Produktfeuchte, sodass sich die anschließende Trocknung verlängerte. Durch Anpassung der Prozessparameter wie beispielsweise Volumenstrom und Zulufttemperatur kann die Wassermenge, die pro Zeiteinheit verdampft und aus dem Prozess ausgetragen wird erhöht werden, um so annähernd Produktfeuchte zu erreichen. eine gleiche Bei gleichen Trocknungsbedingungen resultiert dann eine annähernd gleiche Trocknungszeit. Insgesamt muss jedoch die gleiche Menge Wasser verdampft und deshalb die gleiche Menge Energie aufgebracht werden, sodass nur eine geringe bis gar keine Energieersparnis möglich ist.

Bei verringerter Zuluftfeuchte wird über die Prozessluft weniger Wasser pro Zeiteinhalt in den Prozess eingebracht, sodass bei konstanter Menge Granulierflüssigkeit die zu verdampfende Menge Wasser verringert wird. Im vorangegangenen Abschnitt konnte gezeigt werden, dass durch Anwendung der Partikelgrößenregelung bei variierenden Zuluftfeuchten auch bei konstanten Prozessparametern eine gleichbleibende Produktqualität erreicht werden konnte. Über eine Massenbilanzierung des Feuchtehaushalts kann die Sprührate weiterhin den Prozessbedingungen so angepasst werden, dass auch bei Variationen die gleiche Menge Wasser in den Prozess ein- und ausgetragen wird. Köster [95] beschreibt in seiner Arbeit eine Bilanzierung des Wasserhaushaltes für eine Wirbelschichtgranulierung. Diese ermöglicht in Abhängigkeit der Außenbedingungen, sowie der Zulufttemperatur, dem Volumenstrom und den Luftdruck der Abluft die Berechnung der Masse Wasser, die mit der Fluidisierungsluft gerade noch verdunsten und aus dem Prozess rausgetragen werden kann. Darüber wiederum kann die Wassermenge ermittelt werden, die über die Sprühdüse in den Prozess gebracht werden muss, welche in der Arbeit als "kritische Sprührate" bezeichnet wird. Hördegen [88] untersuchte weiterführend dazu in ihrer Arbeit, solche Massenbilanzierung die Reproduktion inwieweit eine Granulateigenschaften verbessert und damit eine Automatisierung der Wirbelschicht ermöglicht werden kann. Durch eine Anpassung der SR mittels Massenbilanzierung an die aktuell vorliegenden Frischluftkonditionen kann ein weitestgehend identisches Feuchtigkeitsprofil für einen Prozess erreicht werden. Gleichzeitig resultiert bei konstantem SD eine Veränderung des Massenverhältnis zwischen Sprühluft und Sprühflüssigkeit und damit eine veränderte Tropfengröße, die wiederum das Partikelwachstum und so die Partikelgröße beeinflusst. In dieser Studie konnte demonstriert werden, dass durch Anwendung einer Partikelgrößenregelung bei auch bei Anpassung der Sprührate eine gleichbleibende Produktqualität erreicht werden konnte. Die Partikelgrößenregelung stellt somit ein mögliches Tool dar, um bei Anpassungen der SR z.B. im Rahmen einer Massenbilanzierung eine hohe Prozesssicherheit trotz veränderter Prozessparameter und damit eine gleichbleibende Produktqualität zu erreichen.

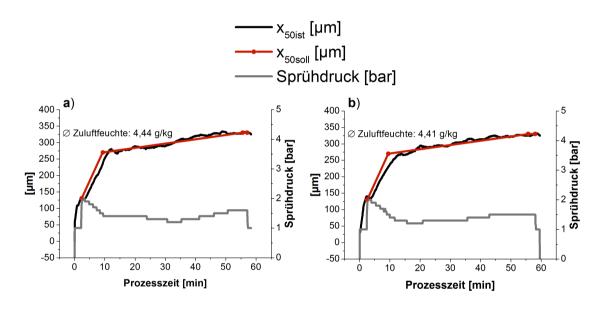


Abbildung 3.35: x_{50ist} [µm] und Sprühdruckanpassung [bar] bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit x_{50soll} [µm] als Zielpartikelkurve und erhöhter SR für Versuch B15 (a) und Versuch B16 (b)

3.3.10 Quantifizierung des Energieverbrauchs für die Zuluftkonditionierung

Um eine hohe Prozesssicherheit und damit eine gleichbleibende Produktqualität gewährleisten zu können, wird die für den Prozess verwendete Frischluft oft mit aufwendigen und energetisch ungünstigen Verfahren vorkonditioniert. Abbildung 3.36 zeigt die üblicherweise für eine effiziente und exakte Zuluftkonditionierung verwendeten Elemente. Dabei kann jedes Element als unabhängiger Baustein betrachtet werden, welches abhängig von den Bedingungen der Außenluft angewendet oder

abgeschaltet wird. Zusätzlich wird die Luft über zwei Zuluftfilter gefiltert. Durch Verzicht auf einzelne Elemente wäre eine exakte Steuerung der Zuluftfeuchte nicht mehr möglich. Andersherum ergibt sich hieraus ein hohes Potential Energie und Ressourcen einzusparen. In Abhängigkeit der verwendeten Formulierung wäre dies mit den bisherigen feststehenden Prozesseinstellungen mit einer verringerten Prozesssicherheit und variierenden Produktqualitäten verbunden. Während die Placeboformulierung sehr robust auf Variationen der Zuluftfeuchte reagierte, konnten für die empfindliche Metforminformulierung bei reduzierten Zuluftfeuchten tendenziell kleinere Partikelgrößen beobachtet werden. Die Ergebnisse in Kapitel 3.3. konnten bereits dass durch Anwendung der Partikelgrößenregelung demonstrieren, gleichbleibende Produktqualität auch bei variierenden Zuluftfeuchten erreicht werden konnte und die Anwendung die Vereinfachung der Zuluftkonditionierung auch bei gleichbleibender Prozesssicherheit ermöglichen kann.

Im Folgenden werden die einzelnen Elemente der Zuluftkonditionierung zunächst beschrieben und die Berechnung der für die Zuluftkonditionierung benötigten Menge Energie theoretisch dargestellt. Anschließend wird das Energieeinsparpotential bei Vereinfachung der Zuluftkonditionierung anhand unterschiedlicher Fallbeispiele diskutiert und dargestellt.

Zuluftkonditionierung

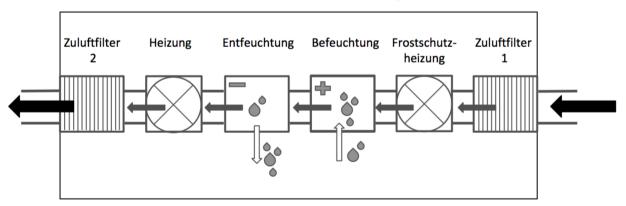


Abbildung 3.36: Zuluftfilter 1, Frostschutzheizung, Befeuchtung, Entfeuchtung, Heizung und Zuluftfilter 2 als variabel einsetzbare Elemente für die Zuluftkonditionierung der Frischluft

3.3.10.1 Frostschutzheizung

Um bei kalter Außenluft ein Gefrieren des Wassers im nachgeschalteten Kondensator zu vermeiden, wird die Frischluft zuerst mit einer Frostschutzheizung auf ca. 10 °C erwärmt. Dieser Schritt ist nur bei Temperaturen unter 10 °C notwendig und entfällt ansonsten. Über die Wärmemenge Q [kJ] wurde die hierfür benötigte Energie wie in Gleichung 3.01 dargestellt berechnet. Die Masse der benötigten Luft in Abhängigkeit der Temperatur wurde für alle Berechnungen über Umstellung der allgemeinen Gasgleichung (Gleichung 3.05) mit Gleichung 3.02 bestimmt.

$$Q = mc_{pm} \Delta T \tag{3.01}$$

mit:

Q: Wärmemenge bei gleichbleibendem Druck [kJ]

H: Enthalpie [k]/kg]

m_L: Masse der Luft [kg]

*c_{pm}: spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck []/kg*K]*

$$m_L = \frac{p * V * M_L}{R_m * T} \tag{3.02}$$

mit:

m_L: Masse der benötigten Luft [kg]

p: Luftdruck [Pa]

M_L: *Molare Masse der Luft [kg/mol]*

 R_m : allgemeine Gaskonstante []/mol *K]

T: Temperatur [K]

3.3.10.2 Kondensator

Über den Kondensator wird die zuvor erwärmte Luft anschließend in Abhängigkeit der Kühlwassertemperatur abgekühlt und entfeuchtet. Die Temperatur des Kühlwassers beträgt dabei üblicherweise 6 °C, was eine Abkühlung des Wassers auf minimal 7 °C erlaubt. Für die Berechnung der hierfür benötigten Energie wurde dieser Wert

unabhängig von der Temperatur der Außenluft als Zieltemperatur betrachtet. Als Ausgangstemperatur wurde die **Temperatur** der Außenluft bzw. eine Ausgangstemperatur von 10 °C bei Verwendung der Frostschutzheizung angenommen. Die Energie, die der Luft beim Abkühlen entzogen und deshalb hierfür aufgebracht werden muss, wurde mit Gleichung 3.03 als die Differenz der berechneten spezifischen Enthalpie der Ausgangs- und Zieltemperatur ermittelt. Multipliziert mit der benötigten Luftmenge ergab sich nach Gleichung 3.11 die Energie in kWh, die für einen Prozess aufgebracht werden muss. Die spezifische Enthalpie wurde mit Gleichung 3.04, abgeleitet aus der allgemeinen Gasgleichung (Gleichung 3.05) bestimmt. Dafür wurden die thermischen Zustandsgleichungen für die Anteile der trockenen Luft und die Anteile des Wasserdampfes in der feuchten Luft (Gleichung 3.06) und Gleichung 3.07 ins Verhältnis gesetzt, sodass sich daraus Gleichung 3.08 ergab. Die spezifische Gaskonstante für Wasserdampf RD und trockene Luft RL wurde durch Dividieren der allgemeinen Gaskonstante durch die jeweilige Molare Masse M berechnet. Über den Sättigungsdampfdruck in Abhängigkeit einer gegebenen Temperatur und der relativen Feuchte wurde die Gleichung weiter vereinfacht werden (Gleichung 3.09), sodass x über Gleichung 3.10 ermittelt wurde. Hierbei stellt die Variable x eine Verhältniszahl dar, welche die Menge H₂0 in kg pro kg trockener Luft angibt. Multipliziert mit dem Faktor 1000 ergibt die absolute Feuchte der Luft in g/kg.

$$\Delta h_{1+x} = (h1_{1+x} - h2_{1+x}) \tag{3.03}$$

$$h_{1+x} = C_{pLm}T + x^*(C_{pDm}T + r_n) \tag{3.04}$$

mit:

 h_{1+x} : spezifische Enthalpie für trockene Luft [k]/Kg tr. Luft]

 C_{pLm} : Spezifische Wärmekapazität in Abhängigkeit für tr. Luft [k]/kgK]

 C_{pDm} : Spezifische Wärmekapazität in Abhängigkeit für Wasserdampf [kJ/kgK]

 r_n : Verdampfungsenthalpie des Wassers bei 0° [k]/kg]

T: Temperatur [K]

$$p*V = n*R*T \tag{3.05}$$

mit:

p: Druck [pa]

V: Volumen [m³]

n: [mol]

R: allgemeine Gaskonstante []/mol*K]

T: Temperatur [K]

daraus folgt

für trockene Luft:
$$p_L^*V_L = m_L^* R_L^*T_L \rightarrow (p - \varphi p_s)^*V_L = m_L^* R_L^*T_L$$
 (3.06)

$$für Wasserdampf: p_D*V_D=m_D*R_D*T_D \rightarrow \varphi p_s*V_D=m_D*R_D*T_D$$
(3.07)

setzt man beide ins Verhältnis ergibt sich:

$$p_D/p_L = m_D/m_L * R_D/R_L \tag{3.08}$$

 $mit m_D/m_L als Verhältniszahl x$

daraus folgt:

$$\varphi p_s / p - \varphi p_s = x * R_D / R_L \tag{3.09}$$

$$x = 0.622 * (\varphi p_s/1 - \varphi p_s) \tag{3.10}$$

$$E = (\Delta h_{1+x} * m)/3600 \tag{3.11}$$

mit:

E: Energie [kWh]

m: Masse der Luft benötigt für einen Prozess [kg]

3.3.10.3 Adsorptiver Entfeuchter

Die Entfeuchtung der Zuluft mittels Kondensators wird durch die Temperatur des verwendeten Kühlwassers begrenzt. Um die Zuluftfeuchte exakt steuern zu können wird ein Adsorptionsentfeuchter nachgeschaltet. Mit einem Siliciumdioxidgel ("Kieselgel") als Adsorptionsmaterial kann mit diesem die gewünschte Zuluftfeuchte exakt gesteuert werden. Durch die sehr große Oberfläche und die stark hygroskopischen Eigenschaften wird Wasser reversibel adsorbiert und so der Prozessluft entzogen. Anschließend wird für die Regeneration des Kieselgels das adsorbierte Wasser mit 120 °C heißer Luft ausgetrieben, sodass anschließend neues gebunden werden kann. Üblicherweise wird

hierfür ca. ein Viertel zusätzlich zu der für den Prozess verwendeten Prozessluft benötigt. Über die Wärmemenge Q (Gleichung 3.01) wurde die Energie die für die Erwärmung der zur Regeneration benötigten Luftmenge notwendig ist berechnet. Basierend auf der Verwendung von Frischluft, wurde hierfür als Ausgangstemperatur die jeweilige Außentemperatur gewählt. Multipliziert mit dem Faktor 3600 ergab sich daraus die Leistung in kWh.

3.3.10.4 Befeuchtung

Um auch bei sehr trockenen Außenbedingungen eine gewünschte Zielfeuchte der Prozessluft erreichen zu können, wird die Frischluft mit Wasserdampf befeuchtet. Die hierfür benötigte Energie wurde mit Hilfe der Verdampfungsenthalpie bestimmt. Die Verdampfungsenthalpie ist die zum Verdampfen von 1 kg bei konstantem Druck erforderliche Energie und beträgt für Wasser bei 1,01325 bar 2257 kJ/kg. Multipliziert mit der benötigten Menge Wasser für die für den Prozess benötigte Menge Luft ergab sich die hierfür notwendige Energie in kJ und daraus die erforderliche Leistung in kWh.

3.3.10.5 **Heizung**

Als letztes wird die Luft mittels einer elektrischen Heizung auf die benötigte Prozesstemperatur aufgeheizt. Die hierfür benötigte Energie wurde über die Bestimmung der Wärmemenge Q [k]] mit Gleichung 3.01 ermittelt.

Für die nachfolgenden Berechnungen wurde eine Zielfeuchte von 4 g/kg gewählt. Nur wenn die Frischluft aufgrund der Außenbedingungen diesen Wert unterschreitet, wird die Zuluft befeuchtet. Befeuchter und Adsorptionstrockner werden jeweils benötigt, um Steuerung der Zuluftfeuchte zu erreichen. Bei Reduktion Zuluftkonditionierung auf die im Winter benötigte Frostschutzheizung sowie den Kondensator könnte diese enorm vereinfacht und Energie eingespart werden. Eine exakte Steuerung der Zuluft wäre dadurch aber nicht mehr möglich. Für eine Kühlwassertemperatur von 6 °C und einer damit möglichen Abkühlung der Frischluft auf 7 °C kann eine maximale Entfeuchtung auf 6,21 g/kg der Frischluft ermittelt werden. Das Kühlwasser nimmt hierbei die entzogene Energie auf und erwärmt sich in Abhängigkeit der Frischlufttemperatur und -menge, sodass bei variierenden Frischluftbedingungen durch unterschiedlich starke Kühlleistungen geringe Variationen der Zuluftfeuchte resultieren. Weiterhin würde bei sehr trockenen Bedingungen keine Befeuchtung der Frischluft stattfinden. Die Ergebnisse in Kapitel 3.38 konnten bereits

Zuluftfeuchten durch Anwendung der zeigen, dass auch bei variierenden implementierten Partikelgrößenregelung eine gleichbleibende Produktqualität erreicht werden konnte. Das sich hieraus ergebende Energieeinsparpotential wurde nachfolgend für den GPCG2 als Laboranlage und für den WSG 300 als potentielle Produktionsanlage dargestellt. Mit den zuvor aufgeführten Gleichungen wurde dafür zuerst die für die klassische Zuluftkonditionerung benötigte Energie berechnet und anschließend das sich durch Vereinfachung ergebende Einsparpotential Als eine bestimmt. Außenluftbedingungen wurden dafür die von der WHO [96] mit Klimazone 1 für Deutschland angegebenen Mittelwerte von 21 °C und 45 % rel. Luftfeuchte sowie die Bedingungen an einen Hochsommertag im Juli mit 30 °C und 70 % rel. Luftfeuchte und an einem Wintertag im Januar mit 1 °C und 50 % rel. Luftfeuchte als Extrema betrachtet. Weiterhin wurde für Mexiko als potentiellen Produktionsstandort des Projektpartners Boehringer-Ingelheim mit Klimazone 2 ein angegebener Mittelwert von 25 °C und 60 % rel. Luftfeuchte für die Berechnung bezogen auf den Produktionsmaßstab gewählt.

3.3.11 Energieeinsparpotential

Abbildung 3.37 a) zeigt die für die einzelnen Elemente der Zuluftkonditionierung berechneten Energiemengen bei Frischluftbedingungen von 21 °C und 45 % Luftfeuchte. Eine Aufheizung der Frischluft durch die Frostschutzheizung sowie eine Befeuchtung dieser ist nicht notwendig. Die Frischluft wurde zuerst über den Kondensator sowie anschließend mittels des Adsorptionstrockners entfeuchtet und anschließend auf Prozesstemperatur aufgeheizt. Hierbei wurde das vorausgegangene Abkühlen der Frischluft auf 7 °C berücksichtigt, sodass diese anstatt von 21 °C von 7 °C auf 65 °C aufgeheizt werden musste. Aufgrund der Kühlwassertemperatur konnte für den Kondensator nur eine sehr geringe Entfeuchtung von ursprünglich 6,94 g/kg auf 6,21 g/kg berechnet werden. Die dafür benötigte Energiemenge wurde mit 0,32 kWh für den GPCG2 und 26,85 kWh für den WSG 300 bestimmt. Die darauffolgende Entfeuchtung mittels Adsorptionsentfeuchter auf die Zielfeuchte von 4 g/kg ergab deutlich größere Energiemenge von 2,04 kWh für den GPCG2 sowie 172,85 kWh für den WSG 300 für die Aufheizung der zur Regeneration verwendeten Frischluft. Das Energieeinsparpotential bei Vereinfachung der Zuluftkonditionierung wurde durch diese Energiemenge bestimmt und ist in Abbildung 3.37 b) dargestellt.

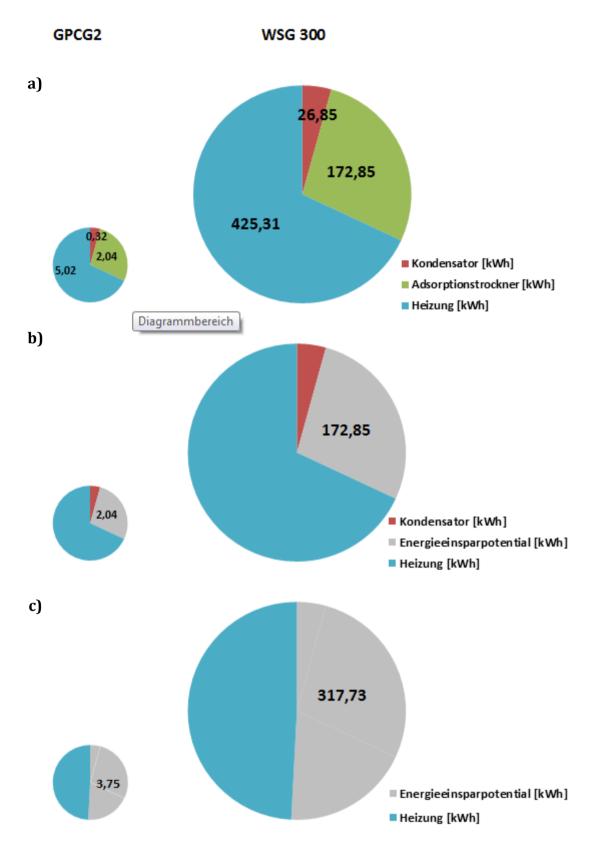


Abbildung 3.37: Theoretischer Energieverbrauch für die Zuluftkonditionierung mittels Kondensator, Adsorptionstrockner und Heizung bei 21°C und 45 % rel. Luftfeuchte (a); Energieeinsparpotential bei Vereinfachung durch Verzicht auf Adsorptionstrockner (b) Energieeinsparpotential bei Verzicht auf Kondensator und Adsorptionstrockner (c)

Im Weiteren wurde aufgrund der nur sehr geringen Entfeuchtungsleistung des Kondensators das Energieeinsparpotential bei Verzicht auf diesen ermittelt. Dieses berechnete sich dabei zusätzlich aus der Energie, die für das Abkühlen der Frischluft benötigt wurde sowie der daraus resultierenden eingesparten Heizleistung. Insgesamt ergab sich daraus ein Einsparpotential von 3,75 kWh für den GPCG2 und 317,73 kWh für den WSG 300, dargestellt in Abbildung 3.37 c). Das entspräche einem Energieeinsparpotential bis 50,8 bezogen auf die von zu gesamte Zuluftkonditionierung.

Für einen Hochsommertag in Deutschland mit 30 °C und 70 % rel. Luftfeuchte konnte eine deutliche Entfeuchtung der Zuluft von ursprünglich 18,77 g/kg auf 6,21 g/kg bestimmt werden, verbunden mit einem Energieverbrauch von 1,06 kWh für den GPCG2 und 89,79 kWh für den WSG 300, dargestellt in Abbildung 3.38 a). Die darauffolgende Entfeuchtung mittels Adsorptionstrockner ergab für die Aufheizung der zur Regeneration verwendeten Frischluft eine weitaus größere Energiemenge von 1,8 kWh für den GPCG2 beziehungsweise 152,47 kWh für den WSG 300. Das Energieeinsparpotential wurde wie zuvor beschrieben aus dem Energieverbrauch des Adsorptionstrockners, aufgeführt in Abbildung 3.38 b) bestimmt. Ein Verzicht auf den Kondensator war in diesem Fall nicht möglich, da eine deutlich höhere Luftfeuchte der Frischluft vorlag. In diesem Szenario liegt das Energieeinsparpotential bei 22,8 %.

Für einen trockenen Wintertag bei 1 °C und 50 % rel. Luftfeuchtigkeit wurde eine absolute Zuluftfeuchte von 2,02 g/kg berechnet. Eine Entfeuchtung mittels Kondensator sowie Adsorptionstrockner ist bei so geringer Feuchte der Frischluft nicht notwendig. Essentiell bei diesen Bedingungen ist die vorgeschaltete Frostschutzheizung, um eine Beschädigung der Anlage durch die kalte Luft zu vermeiden sowie die anschließende Befeuchtung, um die Zielfeuchte von 4 g/kg zu erreichen. Die hierfür ermittelten Energiemengen sind in Abbildung 3.39 a) präsentiert. Eine Vereinfachung der Zuluftkonditionierung ist hier durch den Verzicht auf die Zuluftbefeuchtung möglich, sodass ein Einsparpotential von 0,07 kWh für den GPCG2 bzw. von 6,20 kWh für den WSG 300 ermittelt wurde, dargestellt in Abbildung 3.39 b). Die Energieeinsparung läge hier bei nur 1,3 %.

Für die in Mexiko als potentieller Produktionsstandort beschriebenen Bedingungen von 25 °C und 60 % rel. Luftfeuchtigkeit konnte nachfolgend eine absolute Luftfeuchte von 11,88 g/kg berechnet werden. Fuer eine Produktionsanlage vom Typ WSG 300 ist in

diesem Fall die Verwendung der Frostschutzheizung sowie der Zuluftbefeuchtung nicht notwendig. Eine Zuluftkonditinierung mittels Entfeuchtung ist allerdings essentiell, insbesondere mit Blick auf die relativ kritische und feuchtigkeitsempfindliche Metforminformulierung. Abbildung 3.40 a) zeigt die hierfür ermittelte Energie. Durch Verzicht auf den Adsorptionstrockner wurde ein Energieeinsparpotential von 163,64 kWh (= 25,5 %) berechnet, dargestellt in Abbildung 3.40 b).

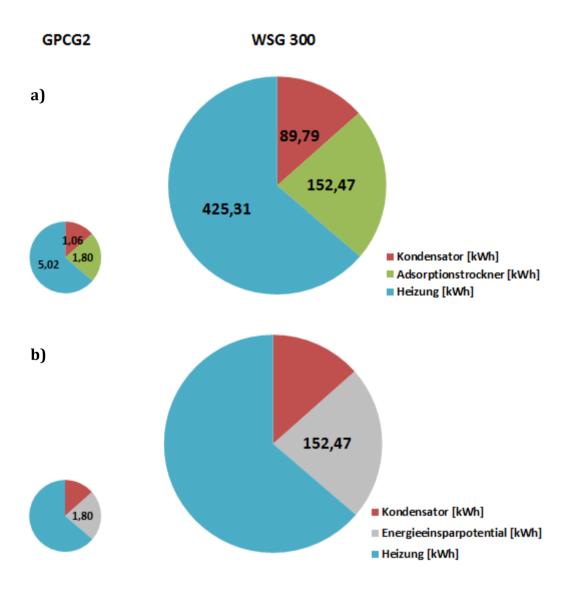


Abbildung 3.38: Theoretischer Energieverbrauch für die Zuluftkonditionierung mittels Kondensator, Adsorptionstrockner und Heizung bei 30 °C und 70 % rel. Luftfeuchte (a); Energieeinsparpotential bei Vereinfachung durch Verzicht auf Adsorptionstrockner (b)

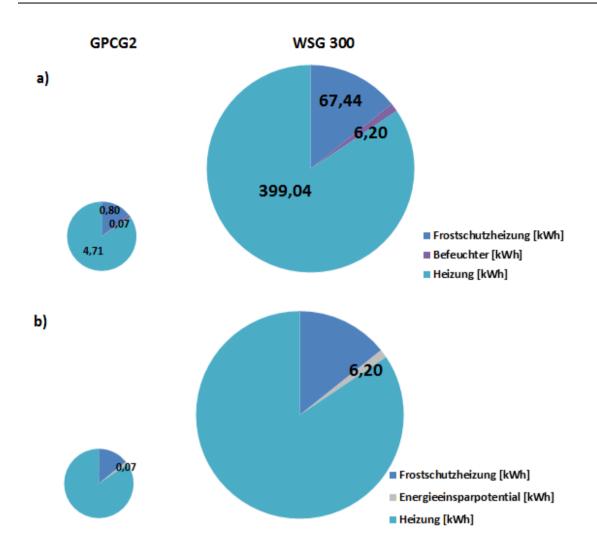


Abbildung 3.39: Theoretischer Energieverbrauch für die Zuluftkonditionierung mittels Kondensator, Adsorptionstrockner und Heizung bei 1°C und 50 % rel. Luftfeuchte (a); Energieeinsparpotential bei Vereinfachung durch Verzicht Befeuchtung (b)

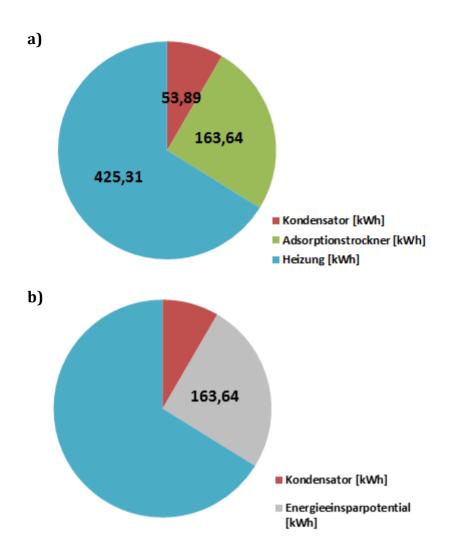


Abbildung 3.40: Theoretischer Energieverbrauch für die Zuluftkonditionierung mittels Kondensator, Adsorptionstrockner und Heizung bei 25°C und 60 % rel. Luftfeuchte am potentiellen Produktionsstandort in Mexiko (a); Energieeinsparpotential bei Vereinfachung durch Verzicht auf Adsorptionstrockner (b)

Insgesamt konnte für alle hier untersuchten Frischluftbedingungen der größte Energieanteil für die Heizung berechnet werden. In Abhängigkeit Frischlufttemperatur wurden für einen Wintertag über 80 % der insgesamt benötigten Energie hierfür bestimmt, für einen Sommertag über 60 %. Zusammengefasst konnte anhand der dargestellten Beispiele ein deutliches Energieeinsparpotential durch Vereinfachung der Zuluftkonditionierung insbesondere für die Produktionsanlage gezeigt werden. Weiterhin konnte demonstriert werden, dass eine Vereinfachung sowie das daraus resultierende Energieeinsparpotential stark von den aktuell vorliegenden Frischluftbedingungen abhängig ist. So konnte bei Verzicht auf den Adsorptionstrockner im Sommer ein deutlich größeres Energieeinsparpotential ermittelt werden, verglichen mit einem Verzicht auf die Befeuchtung im Winter. Da die Heizung der Frischluft die größte Energiemenge benötigt, wurde hier der größte Energieverbrauch, sowie das kleinste Energieeinsparpotential ermittelt. Ein Verzicht auf die Zuluftentfeuchtung mittels Kondensators kann in Abhängigkeit der Frischluftbedingungen sowie der verwendeten Formulierung erfolgen und konnte zusätzlich dargestellt werden.

3.3.12 Vermeidung von Fehlchargen

Einer der zentralen Entwicklungsaspekte pharmazeutischer Formulierungen für die industrielle Herstellung ist die Identifikation derjenigen Prozessparameter, die die größte Chance einer erfolgreichen Chargenproduktion bieten. Nachteil dieses Ansatzes ist eine Inflexibilität in laufende Prozesse korrigierend einzugreifen, wenn sich externe Einflüsse fundamental ändern. Diese Schwankungen können zu Chargen führen, die nicht den in Zulassungsdossiers spezifizierten Anforderungen entsprechen und entweder aufwendig nachbearbeitet oder nicht weiterverwendet werden können. Die vorliegende Arbeit liefert die Grundlage, automatisiert klimatisch Schwankungen der Luftfeuchte auszugleichen. Damit verbundene Fehlchargen können mit der hier entwickelten Steuerung vermieden werden. Zusätzlich können Fehlchargen verhindert oder vermindert werden, bei denen eine abweichende Partikelgröße aufgrund anderer Ursachen zu einer Ablehnung führen würden. Anzahl und Ursachen von Fehlchargen werden von pharmazeutischen Unternehmen zwar systematisch erfasst und untersucht, aber, wie schon im Projektantrag beschrieben, nicht öffentlich zugänglich gemacht. Eine Abschätzung der möglichen absoluten oder relativen Verminderung von Fehlchargen kann leider nicht durchgeführt werden.

3.3.13 Zusammenfassung

Zusammengefasst konnte gezeigt werden, dass variierende Zuluftfeuchten in Abhängigkeit von der verwendeten Formulierung die finale Partikelgröße und damit die Qualität des Endproduktes beeinflussen und somit die hohe Relevanz der Zuluftkonditionierung für die Prozesssicherheit und die finale Produktqualität demonstriert werden. Nachfolgende konnte der SD als geeignete Stellgröße für die Partikelgrößenregelung auch für die Metforminformulierung bestätigt und durch Anpassend der Zielkurve diese übertragen werden. Aufgrund einer deutlich höheren Sensitivität verglichen mit der Placeboformulierung gegenüber Anpassungen des SD war eine Anpassung der Einstellwerte unbedingt notwendig, um eine ausreichende

Prozessstabilität auch bei Anwendung der Regelung zu erreichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Regelung nicht universal einsetzbar ist, sondern in Abhängigkeit der verwendeten Formulierung die Einstellwerte überprüft und optimiert werden müssen. Nachfolgend konnte durch Anwendung der Regelung eine hohe Prozesssicherheit und somit eine gleichbleibende Produktqualität auch bei variierenden Zuluftfeuchten und angepasster SR erreicht werden. Eine Reduktion der Streuung der finalen Partikelgröße als gewähltes Qualitätsattribut durch Anwendung der Regelung konnte als wichtiger Vorteil identifiziert werden

Mit dem Ziel die Effizienz des Wirbelschichtgranulationsprozesses zu erhöhen wurde auf Grundlage dieser Ergebnisse weiterhin eine Vereinfachung bzw. ein Verzicht der sonst aufwendig durchgeführten Zuluftkonditionierung theoretisch diskutiert. Die hierfür aufgeführten Berechnungen konnten ein deutliches Energieeinsparpotential, in Abhängigkeit der Frischluftkonditionen von bis zu 50 % der insgesamt für die Zuluftkonditionierung benötigten Energie demonstrieren. Als weiterer Vorteil wurde die Anwendung der Regelung bei Anpassung der Sprührate an die aktuellen Frischluftbedingungen mittels Massenbilanzierung diskutiert.

4 Verwertung

Die in dieser Arbeit gewonnen Erkenntnisse wurden auf einer Laboranlage gewonnen, wie sie insbesondere in frühen Phasen neuer Produktentwicklungen Anwendung findet. Der Projektpartner Glatt Maschinen- und Apparatebau AG plant die Weiterentwicklung und Implementierung der Partikelgrößenregelung in Wirbelschichtreaktoren bis in den Produktionsmaßstab. In Abhängigkeit der Übertragbarkeit der Ergebnisse soll eine auf dieser Arbeit basierende Regelung in einem ca. 5 bis 7 Jahren als Option verfügbar sein.

5 Zusammenfassung

Als wichtiges Verfahren für die Feuchtgranulation ist die Wirbelschichtgranulation ein in der pharmazeutischen Industrie häufig vorkommender Prozess, z.B. bei der Herstellung von Tabletten. Dabei ist der Prozess als hochkomplexes und energetisch sehr aufwendiges Verfahren charakterisiert. Seitens der FDA gibt es heutzutage das Bestreben, die Prozesssicherheit von pharmazeutischen Produktionsprozessen zu erhöhen, um eine gleichbleibende Produktqualität zu erreichen und so weiterhin eine

ressourcen- und energieeffiziente Herstellung zu ermöglichen. Der Einsatz von PAT-Systemen vertieft das Prozessverständnis und führt zur Identifikation wichtiger Prozess- und Qualitätsattribute. Dies ermöglicht die Entwicklung und Umsetzung von Strategien für eine effiziente Prozessregelung.

In dieser Arbeit wurde erstmalig eine PAT-gesteuerte Rückkopplungsschleife für eine Echtzeitpartikelgrößenregelung in Wirbelschichtgranulationsprozesse implementiert. Dabei wurde primär das Partikelwachstum während des Prozesses durch Anpassung der Stellgröße beeinflusst, welches dann wiederum in einer unterschiedlich starken Veränderung der Partikelgröße resultierte.

Bei Evaluierung der hierfür genutzten SFT-Sonde konnte zunächst im Gegensatz zu dem konventionell genutzten Ringspeicher ein *zeit*basierter Partikelspeicher als vorteilhaft für die Echtzeitpartikelgrößenregelung identifiziert werden: Der Ringspeicher zeigte eine Antwortzeit der Echtzeitmessung abhängig von der Partikelrate. Aufgrund der bei der Granulation typischerweise, kontinuierlich sinkenden Partikelrate resultiert dadurch eine steigende Antwortzeit mit zunehmender Prozesszeit und folglich eine verlangsamte Reaktion der Partikelgrößenregelung. Bei Anwendung des modifizierten *zeit*basierten Speichersystems konnte durch eine konstante und bei kleinen Partikelraten deutlich schnellere Antwortzeit eine von der Partikelrate unabhängigen Verzögerung erreicht werden.

Durch Integration eines gewöhnlichen PI-Reglers mit der medianen Partikelgröße als Prozessvariable sowie dem Sprühdruck (SD) als Stellgröße wurde eine einfache Regelstrategie implementiert und diese anhand einer robusten Placeboformulierung überprüft. Mit einer über drei Geraden definierten Zielpartikelgrößenkurve konnte eine bei fortschreitender Prozesszeit wachsende Zielpartikelgröße realisiert werden. Diese wurde auf Basis zuvor experimentell ermittelter Daten manuell erstellt und erlaubte eine einfache Anpassung auf variierende Prozessbedingungen. Weiterhin konnte durch eine Fixierung des SD-Bereichs ein realisierbarer Prozessraum eingehalten werden. In Abhängigkeit der gewählten Prozessparameter, Regeleinstellungen und Formulierung war dadurch die Regelung der Partikelgröße nur eingeschränkt möglich. In einem für diese Bedingungen gültigen Funktionsbereich konnten dennoch bei konstanten Prozessparametern variierende Zielpartikelgrößen erreicht werden. Auch veränderte Prozess- und Formulierungsparameter konnten in limitiertem Maße über Anpassung des SD kompensiert werden. Somit konnte durch Anwendung der Regelung eine erhöhte

Prozesssicherheit für die Placeboformulierung erreicht und auch bei schwankenden Prozessbedingungen eine ausreichende Produktqualität produziert werden. Die Sensitivität der Partikelgrößenregelung war dabei stark von der verwendeten Formulierung abhängig. Die Regeleinstellungen erwiesen sich als nicht uneingeschränkt einsetzbar, sondern mussten bei Übertragung der Reglung in Abhängigkeit dieser angepasst werden. Durch Anpassung der Zielkurve und Optimierung der Einstellwerte konnte die Regelung erfolgreich auf eine wenig robuste Metforminformulierung übertragen werden. Auch bei Granulation einer solch sensibel reagierenden Formulierung konnte durch Anwendung der Partikelgrößenregelung eine erhöhte Prozesssicherheit und damit eine potentielle Reduktion von Fehlchargen erreicht werden. Eine erhöhte Prozesssicherheit auch bei variierenden Zuluftfeuchten würde weiterhin eine Vereinfachung bzw. den Verzicht der sonst energetisch aufwendigen Zuluftkonditionierung ermöglichen. In Abhängigkeit der Frischluftbedingungen konnte hierfür ein deutliches Energieeinsparpotential berechnete werden. Letztlich konnte als wichtigstes Ziel gezeigt werden, dass die implementierte Partikelgrößenregelung ein geeignetes Instrument ist, um unabhängig von der Formulierung energieeffizienteren und ressourcenschonenderen Wirbelschichtgranulationsprozess zu realisieren.

6 Öffentlichkeitsarbeit

Research Paper

T. Reimers, J. Thies, S. Dietrich, J. Quodbach, M. Pein-Hackelbusch (2019). *Evaluation of in-line particle measurement with an SFT-probe as monitoring tool for process automation using a new time-based buffer approach.* European Journal of Pharmaceutical Sciences, 128: 162-170

T. Reimers, J. Thies, . P. Stöckel, S. Dietrich, M. Pein-Hackelbusch, J. Quodbach (2019). *Implementation of real-time and in-line feedback control for a fluid bed granulation process.* International Journal of Pharmaceutics, 567:1-10

Vorträge

- J. Quodbach stellvertretend für das Projektkonsortium: *Energetische Optimierung von Wirbelschichtprozessen mittels PAT-gesteuerter Feedbackschleifen*. Statusseminar im Rahmen der Förderinitiative "Nachhaltige Pharmazie" am 28. und 29. September 2016, Osnabrück.
- T. Reimers, J. Quodbach, M. Pein-Hackelbusch, J. Thies (2018). *Influence of process parameters on in-line SFT analysis*. Making Pharmaceuticals, Coventry, Vereinigtes Königreich.
- T. Reimers, J. Quodbach, M. Pein-Hackelbusch (2017). *Different particle buffer systems of spatial filtering technique for process automation*. 8th Annual PSSRC Symposium, Graz, Österreich.

Posterbeiträge

- T. Reimers, A. Kape, J. Thies, J. Quodbach, M. Pein-Hackelbusch (2019). *Feedback control of fluid bed granulation using real-time particle size measurement.* 10th Granulation Workshop, Lausanne, Schweiz.
- T. Reimers, J. Thies und M. Pein-Hackelbusch, J. Quodbach (2018). *Comparison of two buffer systems for process automation.* 11th PBP Worldmeeting, Granada, Spanien.
- T. Reimers, J. Thies, J. Quodbach und M. Pein-Hackelbusch (2017). *Applicability of in-line SFV for process automation*. 2nd European Conference on Pharmaceutics, Krakau, Polen.

7 Experimenteller Teil

7.1 Materialien

7.1.1 Cellets

Cellets bestehend aus MCC der Firma BTC und der Firma IPC Dresden unterschiedlicher Größen wurden in dieser Arbeit in variierenden Mischungen verwendet. Die genaue Bezeichnung der verwendeten Cellets sowie Hersteller und die Partikelgröße laut Spezifikation sind in Tabelle 6.1 dargestellt. Die jeweiligen Anteile der unterschiedlichen Cellets für die verwendeten Mischungen und die Batchgröße sind in Tabelle 6.2 aufgeführt.

Tabelle 6.1: Übersicht über die verwendeten Cellets mit Partikelgröße laut Spezifikation und Hersteller

Cellets	Partikelgrößenverteilung	Hersteller
	laut Spezifikation	
	[µm]	
Cellets 100	100 - 200	Harles Dharma
Cellets 200	200 - 355	Harke Pharma,
Cellets 350a	350 - 500	Mühlheim an der Ruhr, Deutschland
Cellets 700	500 - 710	Deutschland
		IPC Process-Center
Cellets 350 ^b	250 500	GmbH & Co. KG
Cellets 350°	350 - 500	Dresden,
		Deutschland

Tabelle 6.2: Anteile der für die Versuche verwendeten Cellets

Versuch		Cellets					
		[%]			[g]		
	100	200	350	700			
3.1.3 Probenposition	20	25	50	5	2000		
3.1.5 Ansprechrate							
Für rel. kleine	1. 100	1. 0	0	0			
Partikel	2.95	2.5	0	0	1500		
Für rel. große	0	0	1. 100	1.0			
Partikel	0	0	2.95	2. 5			
3.1.6.1							
Wiederholpräzision	20	25	50	5	2000		
und Laborpräzision							
3.1.6.2 Spezifität							
Für rel. kleine	1. 100	1.0	0	0			
Partikel	2.98	2. 2	0	0	1500		
Für rel. große	0	0	1. 100	1.0			
Partikel	0	0	2. 98	2. 2			
3.1.6.3 Robustheit							
Volumenstrom	20	25	50	5			
Produkttemperatur	20	25	50	5	2000		
Zuluftfeuchte	100	0	0	0			
Sprührate	100	0	0	0			

7.1.2 Ausgangsmaterialien für die Granulierung

Die verwendeten Ausgangsmaterialien für die Placeboformulierung und für die Metforminformulierung sind in Tabelle 6.3 dargestellt. Es wird zwischen Ausgangsmaterialien für die primäre Pulvermischung und Ausgangsmaterialien zur Herstellung der Granulierflüssigkeit unterschieden. Es sind jeweils die relativen Anteile

bezogen auf die Gesamtmenge der Pulvermischung bzw. bezogen auf die Gesamtmenge der Granulierflüssigkeit und die absoluten Menge pro Batch aufgeführt. Für die Placeboformulierung wurden weiterhin variierende PVP-Konzentrationen verwendet. Dabei wurde als Standard Granulierflüssikeit A mit 5,5 % PVP eingesetzt. Als Variation wurde Granulierflüssigkeit B mit 7,0 % PVP und Granulierflüssigkeit C mit 8,5 % PVP eingesetzt. Die Metforminformulierung wurde nicht variiert.

7.2 Herstellungsmethoden

7.2.1 Herstellung der Celletmischungen

Die benötigten Mengen Cellets wurden entsprechend in einer PE-Tüte abgewogen und anschließend im GPCG2 durch Fluidisation vermischt.

7.2.2 Herstellung der Granulierflüssigkeit für die Placeboformulierung

Für die Herstellung der Granulierflüssigkeit der Placeboformulierung wurden die in Tabelle 6.3 aufgeführten Bestandteile abgewogen. Die benötigte Menge demineralisiertes Wasser (auch vollentsalztes oder VE-Wasser genannt) wurde in einem Gefäß vorgelegt. Anschließend wurde das Kollidon 90 F sukzessive mit einem vierflügeligen Propellerrührer (IKA Eurostar basic, IKA® -Werke GmbH & CO. KG, Staufen) eingerührt. Dabei wurde die Rührgeschwindigkeit so gewählt, dass in der Mitte des Gefäßes eine kegelförmige Aussparung entstand. Die Rührgeschwindigkeit wurde dafür zwischen 100 und 1300 UpM variiert, um auch bei zunehmender Viskosität der Lösung eine kegelförmige Aussparung zu erhalten. Nach Einarbeitung der benötigten Menge PVP 90 wurde die Lösung bei einer reduzierten Rührgeschwindigkeit von 200 UpM weiter gerührt, bis eine klare, Klumpen- und Rückstandsfreie Lösung vorlag. Die Ansatzgröße wurde variiert von 1200 – 2500 g. Alle Lösungen wurden vor Verwendung mindestens eine halbe Stunde stehen gelassen, um alle Luftblasen aus der Lösung zu entfernen. Die Granulierflüssigkeit wurde maximal einen Tag vorher hergestellt.

Tabelle~6.3:~Bestandteile~der~verwendeten~Placeboformulierung~und~Metforminformulierung~ing~und~in~%~bezogen~auf~die~gesamte~Menge~Spr"uhlösung~bzw.~Pulvermischung~f"ur~die~Granulation

Formulierung		Substanz	Hersteller	Anteil	Menge
		(Handelsname)		[%]	[g]
			Molkerei Meggle		
	Pulvermischung	Lactose (GranuLac® 200)	Wasserburg GmbH und Co. KG, Wasserburg, Deutschland	66,7	1000
		MCC (Avicel PH -101®)	FMC International Health and Nutrition, Philadelphia, USA	33,3	500
Placebo-	Sprühlösung A (Standard)	Povidon 90 (Kolidon® 90 F)	BTC Europe GmbH, Monheim am Rhein, Deutschland	5,5	60
formulierung		Wasser, demineralisiert	Hausleitung Glatt GmbH	94,5	1031
	Sprühlösung B	Povidon 90 (Kolidon® 90 F)	BTC Europe GmbH, Monheim am Rhein, Deutschland	7,0	60
		Wasser, demineralisiert	Hausleitung Glatt GmbH	93	797
	Sprühlösung C	Povidon 90 (Kolidon® 90 F)	BTC Europe GmbH, Monheim am Rhein, Deutschland	8,5	60
		Wasser, demineralisiert	Hausleitung Glatt GmbH	91,5	646
		Metformin-HCl	Vistin Pharma, Oslo, Norwegen	95,93	1273,9
	Pulvermischung	Maisstärke	Roquettes Fieres, Lestrem, France	4,07	54,1
Metformin- formulierung	Sprühlösung	Povidon 25	Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Deutschland	20,2	121,2
		Arginin	Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Deutschland	5,34	32,04
		Wasser, demineralisiert	Hausleitung Glatt GmbH	74,46	446,76

7.2.3 Herstellung der Granulierflüssigkeit für die Metforminformulierung

Für die Herstellung der Granulierflüssigkeit der Metforminformulierung wurden die in Tabelle 6.3 aufgeführten Bestandteile abgewogen. Die benötigte Menge VE-Wasser wurde in einem Gefäß vorgelegt und mit einem vierflügeligen Propellerrührer gerührt, sodass eine kegelförmige Aussparung entstand. Das PVP 25 wurde sukzessive eingearbeitet und die Rührgeschwindigkeit dabei von 200 – 1300 UpM variiert. Anschließend wurde die Rührgeschwindigkeit auf 200 UpM reduziert und die benötigte Menge Arginin hinzugegeben. Die Lösung wurde bei 200 UpM weiter gerührt, bis eine klare, gelblich gefärbte Klumpen- und Rückstandsfreie Lösung entstand. Es wurden 700 g Lösung hergestellt. Alle Lösungen wurden vor Verwendung mindestens eine halbe Stunde stehen gelassen, um alle Luftblasen aus der Lösung zu entfernen. Die Granulierflüssigkeit wurde maximal einen Tag vorher hergestellt.

7.2.4 Mahlen des Metformin-HCl

Um das Metformin-HCl verarbeiten zu können, wurde dieses vor der Granulierung mit einer konischen Mühle (GS 180, Glatt GmbH, Binzen) zerkleinert. Als Siebeinsatz wurde der Lochsiebeinsatz der Größe 1,5 mm * 1,5 mm verwendet. Das Metformin wurde mit einer Metallschaufel in kleinen Einheiten vom großen Block abgeschlagen, in die Mühle gegeben und bei einer konstanten Mahlgeschwindigkeit von 500 UpM gemahlen. Um ein erneutes Agglomerieren der Partikel zu vermeiden und eine einheitliche und konstante Ausgangspartikelgröße für alle Versuche zu gewährleisten wurde das Metformin täglich gesiebt.

7.2.5 Herstellung der Pulvermischung für die Granulierung

Die Ausgangstoffe für die Granulierung, dargestellt in Tabelle 6.3 wurden nacheinander in einen PE-Beutel abgewogen. Die Bestandteile wurden während des Heizen und Mischens im GPCG2 homogenisiert.

7.3 Prozessequipment und Prozessparameter

7.3.1 Equipment

Alle Versuche wurden mit dem GPCG2 (Glatt GmbH, Binzen, Deutschland), eine Wirbelschichtanlage im Labormaßstab durchgeführt. Hierfür wurde der 6L Granulierbehälter und ein 100 µm Siebgewebe als Boden verwendet. Die

Granulierflüssigkeit wurde mit einer Zweistoffdüse im Tops-spray-Verfahren von oben auf das fluidisierende Produkt gesprüht. Dafür wurde die Düse in der oberen Position mit einem Abstand von 37 cm von der Bodenplatte eingebaut. Um eine vorzeitige Verstopfung der Düse mit Produkt während des Heizen und Mischen zu Beginn des Prozesses zu vermeiden, wurde ein Freiblasdruck von 0,8 bis max. 1,0 bar eingestellt. Es wurde ein Flüssigkeitskern mit einen Durchmesser von 1,2 mm verwendet und ein Distanzring mit einer Breite von 7,5 mm. Die Granulierflüssigkeit wurde mit einer Schlauchquetschpumpe, auch Peristaltikpumpe genannt, transportiert. Dafür wurde ein Silikonschlauch mit einem Durchmesser von 2,4 mm und einer Wanddicke von 1.6 mm verwendet. Für die Placeboformulierung wurde die gewünschte Sprührate vorgegeben, welche dann mittels einer Sprühratenregelung über die integrierte Waage von der SPS (Steuerprogrammierbare Software, Siemens, Deutschland) durch Anpassung der Pumpendrehzahl geregelt wurde. Für die Metforminformulierung wurde die Sprührate direkt über die Pumpendrehzahl eingestellt. Zum Beladen und Entladen des Produktbehälters wurde dieser heraus gezogen und nach links gekippt. Vor jeder Granulation wurde die leere Anlage entsprechend vorgeheizt. Hierfür wurde ein Volumenstrom von 100 m³/h und die jeweiligen Zulufttemperatur eingestellt, sodass alle Teile der Anlage entsprechend erwärmt wurden und möglichst identische Prozessbedingungen geschaffen werden konnten. Es wurden 100 um Filter eingebaut, welche asynchron jeweils mit einer Rüttelzeit und einer Rüttelpause von 8 s für die Metforminformulierung und mit einer Rüttelzeit von 4 s und einer Rüttelpause von 15 s für die Placeboformulierung gerüttelt wurden.

7.3.2 Fluidisieren von Cellets

Die in Tabelle 6.2 dargestellten Celletmischungen wurden im GPCG2 mit den in Tabelle 6.4 aufgeführten Prozesseinstellungen fluidisiert. Dabei wurde die Partikelgröße mit der Parsum Sonde in-line gemessen

Prozessequipment und Prozessparameter

Tabelle 6.4: Prozessparameter für die Fluidisierung der Cellts

	Prozessparameter					
Versuch	Zuluft-	Zuluft-	Abluft-	Sprüh-	Kapitel	
	menge	temperatur	feuchte	rate		
	[m ³ /h]	[°C]	[%]	[g/min]		
Probenposition	50	30	-	-	3.1.3	
Ansprechrate	50	30	-	-	3.1.5	
Wiederholpräzision						
und Laborpräzision	50	30	-	-	3.1.6.1	
Spezifität	50	30	-	-	3.1.6.2	
Robustheit						
Volumenstrom	40-100	30	-	-		
Produkttemperatur	50	30-70	-	-	3.1.6.3	
Zuluftfeuchte	50	45	12-58	-		
Sprührate	50	50	-	3-18		

7.3.3 Granulieren

Für die Granulation der Placeboformulierung wurden auf 1500 g Pulvermischung 1091 g Granulierflüssigkeit (entspricht 60 g PVP) aufgesprüht. Für Granulierung der Metforminformulierung wurden insgesamt 600 g Granulierflüssigkeit (entspricht 121,2 g PVP) auf 1328 g Pulvermischung gesprüht. Die Granulierflüssigkeit wurde in beiden Fällen bei Raumtemperatur verarbeitet. Die Prozessparameter wurden unterschiedlich für beide Formulierungen gewählt und sind in Tabelle 6.5 und 6.6 für die jeweiligen Versuche mit der Placeboformulierung und in Tabelle 6.7 und 6.8 für die jeweiligen Versuche mit der Metforminformulierung aufgeführt. Hierbei wird zwischen den drei Prozessabschnitten Heizen und Mischen, Sprühen und Trocknen unterschieden.

7.3.4 Prozessparameter

7.3.4.1 Placeboformulierung

Für alle Granulationsprozesse der Placeboformulierung wurden für das Heizen und Mischen zu Beginn (maximal drei Minuten) und die Trocknung am Ende die in Tabelle 6.5 dargestellten Prozessparameter gewählt. Die Trocknung und somit der Granulationsprozess wurde bei Erreichen einer Produkttemperatur von 42 °C beendet. Die Variation der Prozessparameter während der Sprühphase ist für die einzelnen Versuche in Tabelle 6.6 aufgeführt. Bei allen Prozessen wurde der Volumenstrom wie in Kapitel 6.3.5 beschrieben und dargestellt in Abhängigkeit der versprühten Menge Binder angepasst.

Tabelle 6.5: Prozessparametereinstellungen für Versuche A1-A35 während des Heizen und Mischen und der Trocknung

Versuche	Prozessphase	Zulufttemperatur	Zuluftmenge	Sprührate	Freiblasdruck
		[°C]	[m ³ /h]	[g/min]	[bar]
	Heizen und	55	35	0	0,8
A1-A3	Mischen	55	33	U	0,0
	Trocknen	70	45	0	0,8
	Heizen und	65	35	0	0,8-1,0
A4-A35	Mischen	03	33	U	0,0-1,0
	Trocknen	65	65	0	0,8-1,0

Prozessequipment und Prozessparameter

Tabelle 6.6: Prozessparametereinstellungen für Versuche A1-A35 während des Sprühens

Versuche	Zulufttemperatur	Zuluftmenge	Sprührate	Sprühdruck	PVP-
	[°C]	[m ³ /h]	[g/min]	[bar]	Konzentration
					[%]
A1-A3	60	35-50	16	1,5	5,5
A4-A8	65	35-65	13	1-2	5,5
A11-A20					
A9	65	35-65	13	1	5,5
A10	65	35-65	13	2	5,5
A21 + A22	65	35-65	15	1-2	5,5
A23-A25	65	35-65	17	1-2	5,5
A26 + A27	65	35-65	13	1,5	7,0
A28 + 291	65	35-65	13	1-2	7,0
A30 + A31	65	35-65	13	1-2	8,5
A32-A35	65	35-65	13	1,5	5,5

7.3.4.2 Metforminformulierung

Für alle Granulationsprozesse der Metforminformulierung wurden für das Heizen und Mischen zu Beginn (maximal drei Minuten) und die Trocknung am Ende die in Tabelle 6.7 dargestellten Prozessparameter gewählt. Die Trocknung und somit der Granulationsprozess wurde nach maximal 2 Minuten beendet. Die Variation der Prozessparameter während der Sprühphase ist für die einzelnen Kapitel und Versuche in Tabelle 6.8 aufgeführt.

Tabelle 6.7: Prozessparametereinstellungen für Versuche B1-B16 während des Heizen und Mischen und der Trocknung

Prozessphase	Zulufttemperatur	Zuluftmenge	Sprührate	Freiblasdruck
	[°C]	$[m^3/h]$	[g/min]	[bar]
Heizen und Mischen	65	35	0	0,8-1,0
Trocknen	65	65	0	0,8-1,0

Tabelle 6.8: Prozessparametereinstellungen für Versuche B1-B15 während des Sprühens

Versuch	Zulufttemperatur	Zuluftmenge	Sprührate	Sprühdruck
	[°C]	$[m^3/h]$	[g/min	[bar]
B1-B5	65	35-65	8,7	1,5
B6-B14	65	35-65	8,7	1-2
B15+B16	65	35-65	10,5	1-2

7.3.5 Anpassung des Volumenstromes

7.3.5.1 Placeboformulierung

Für die Versuch A4-A35 wurde mit Beginn des Sprühens der Volumenstrom von 35 m³/h auf 45 m³/h erhöht. Anschließend wurde der Volumenstrom um möglichst identische Prozesse zu erreichen basierend auf der gesprühten Menge PVP angepasst. Bei Verwendung einer 5,5 %igen PVP-Lösung wurde der Volumenstrom nach dem Sprühen von 400 g Granulierflüssigkeit (entspricht 22 g PVP) auf 55 m³/h und nach dem Sprühen von 650 g Granulierflüssigkeit (entspricht 35,75 g PVP) auf 65 m³/h angepasst. Bei Variation der Sprührate konnte diese Anpassung des Volumenstromes übernommen werden. Bei einer PVP-Konzentration von 7,0 % in Versuch (A26-29) wurde die Anpassung entsprechend der Menge des gesprühten PVP angepasst. So wurde der Volumenstrom nach dem Sprühen von 314 g Granulierflüssigkeit (entspricht 22,98 g PVP) auf 55 m³/h und nach dem Sprühen von 511 g Granulierflüssigkeit (entspricht 35,77 g PVP) auf 65 m³/h angepasst. Entsprechend resultierte bei einer PVP-Konzentration von 8,5 % in Versuch A30 und A31 eine Anpassung nach dem Sprühen von 259 g Granulierflüssigkeit (entspricht 22 g PVP) auf 55 m³/h und nach dem Sprühen von 421 g Granulierflüssigkeit (entspricht 35,79 g PVP) auf 65 m³/h. Für die Versuche A1-A3 wurde der Volumenstrom jeweils nach Sprühen von 368g Granulierflüssigkeit (20,24g PVP) auf 45 m³/h und nach 608 g Granulierflüssigkeit (entspricht 33,44 g PVP)

auf 50 m³/h erhöht. Während der Trocknung konnte der Volumenstrom hier auf 45 m³/h gesenkt werden. Die Volumenstromanpassung wurde jeweils visuell ermittelt.

Tabelle 6.9 gibt eine ausführliche Übersicht der Volumenstromanpassung für die Placeboformulierung.

Tabelle 6.9: Erhöhung des Volumenstromes in Abhängigkeit der gesprühten Menge PVP für Versuche A1-A3 und A4-A35

	Versuch A1-A3						
Volumen-					Prozessabs	chnitt	
strom							
[m ³ /h]							
35				ŀ	leizen und M	Mischen	
35					Sta	rt sprühen-	
45	Sprühen				368	g gesprüht	
50					608	g gesprüht	
45		I			Trockne	en	
				Versu	ch A4-A35		
Volumen-	Prozess-	SF	R [g/m	in]		PVP-Konzentration	on [%]
strom	abschnitt	13	15	17	5.5	7.0	8.5
[m ³ /h]							
35				Heize	n und Misch	en	
45		Start Sprühen					
55	Sprühen	400 g gesprüht 314 g gesprüht 259 g gesprüht					
65			650 g gesprüht 511 gesprüht 421 g gesprüht				
65					Trockne	en	•

7.3.5.2 Metforminformulierung

Der Volumenstrom wurde auch für die Metforminformulierung in Abhängigkeit der gesprühten Menge PVP erhöht. Dafür wurde bei Start sprühen dieser von 35 m³/h auf 45 m³/h, bei 180 g gesprühter Menge Granulierflüssigkeit von 45 m³/h auf 55 m³/h und bei 350 g gesprühter Menge Granulierflüssigkeit von 55 auf 65 m³/h angepasst. Bei Erhöhung der Sprührate in Versuch B15 und B16 wurde diese Anpassung beibehalten.

7.3.6 Anpassung der Zielpartikelgrößenkurve

Aufgrund von variierenden Prozess- und Formulierungsparametern wurde für die Versuche A21-A25 und A28-A31 B15 und B16 die Zielpartikelkurve basierend auf der gesprühten Menge PVP angepasst. Tabelle 6.10 gibt eine ausführliche Übersicht für die Placeboformulierung, Tabelle 6.11 für die Metforminformulierung.

partikel- Spri		Gesprühte Menge		SR [g/min]			PVP Konzentration [%]		
		Sprühflüssigkeit / PVP [g]	13	15	17	5.5	7.0	8.5	
t ₀	100	0	0 s	0 s	0 s	0 s	0 s	0 s	
t ₁	363	195 / 10.7	900 s	780 s	688 s	900 s	706 s	582 s	
t ₂	563	1014 / 55.8	4680 s	4056 s	3579 s	4680 s	3677 s	3028 s	
t ₃	563	1091 / 60	4680 s	4056 s	3579 s	4680 s	3677 s	3028 s	

Tabelle 6.10: Anpassung der Zielpartikelkurve bei variierenden Prozess- und Formulierungsparametern

7.3.7 Erhöhung der Zuluftfeuchte

7.3.7.1 Leistungsqualifizierung

Für steigende Zuluftfeuchten wurde ein Metalltopf gefüllt mit Wasser mittels einer Herdplatte und einem in das Wasser eingetauchten Heizsieder erhitzt. Diese Kombination wurde mit einem für alle Versuche konstanten Abstand direkt vor der für die Zuluft vorhanden Öffnung platziert. Die Temperatur der Herdplatte wurde dabei von 400-200 °C variiert.

7.3.7.2 Einfluss der Zuluftfeuchte

Um die Zuluft möglichst konstant über die Prozesszeit zu befeuchten wurde mit zwei Dampfreinigern der Firma Kärcher (Alfred Kärcher Verriebs-GmbH, Winnenden, Deutschland) Wasserdampf produziert. Dieser wurde wie in Abbildung 6.1 dargestellt direkt in eine Metalltonne geleitet. Die Prozessluft wurde über den Zuluftschlauch des GPCG2 aus dieser Tonne gezogen. Als Einstellung für beide Dampfreiniger wurde 100 % Dampfproduktion bei 0 % Wasserstrahl gewählt. Der Wassertank der Dampfreiniger wurde mit VE- Wasser befüllt und mussten ca. alle 15 min aufgefüllt werden. Die Zuluftfeuchte konnte so in Abhängigkeit der vorliegenden Raumbedingungen erhöht,

aber nicht exakt gesteuert werden, sodass eine während des Sprühens \emptyset Zuluftfeuchte von 8,21 g/kg für Prozess A34 und von 10,82 g/kg für Versuch A35 erreicht werden konnte.

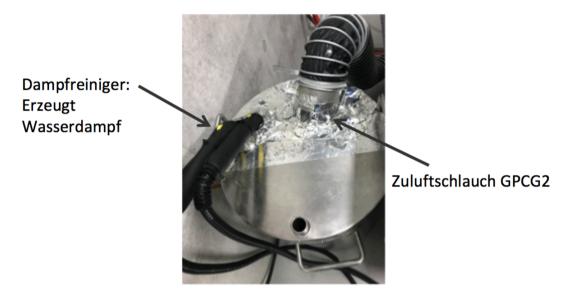


Abbildung 6.1: Experimenteller Aufbau zur Befeuchtung der Zuluft mittels zwei Dampfreinigern der Firma Kärcher

7.4 Analytische Methoden

7.4.1 Laserdiffraktometrie

Die Partikelgröße des gemahlenen Metformins wurde at-line mittels 3000, Laserdiffraktometrie (Mastersizer Malvern Instruments, Malvern, Großbritannien) nach 1, 2, 3, 4 und 5 Tagen Lagerung bei Raumtemperatur ermittelt. Dafür wurden drei Messungen pro Probe durchgeführt. Die Proben wurden über eine Rüttelrinne dem Messvolumen zugeführt, welche für eine möglichst optimale Laserabschattung manuell eingestellt wurde. Um die Partikel zu trennen ohne dabei mögliche Agglomerate zu zerstören wurde die Probe mittels des Aero S von Malvern bei 1 bar dispergiert. Die Proben wurden mit einem Ref. Index von 1,5 und einer Absorption von 0,001 vermessen. Ausgewertet wurden dann die charakteristischen Quantile der Q3-Verteilung: x₁₀, x₂₅, x₅₀, x₇₅ und x₉₀.

7.4.2 Modifiziertes Ortsfilterverfahren

7.4.2.1 In-line Partikelgrößenmessungen

In-line Partikelgrößenmessungen wurden mit der Parsum® Sonde IPP-80 (Gesellschaft für Partikel-, Strömungs-und Umwelttechnik mbH, Deutschland) und der dazugehörigen Messsoftware V8.01 durchgeführt. Das genaue Messprinzip des modifizierten Ortsfilterverfahrens wird in Kapitel 1.4.2 ausführlich beschrieben. Die von einem Computer aus den gemessenen Schattensignalen berechneten Sehnenlängen werden konventionell in einem Ringspeicher mit einer Kapazität von 1000 bis 2 Millionen individuellen Partikeln gespeichert. Durch Verwendung der sogenannten dynamischen Methode wurden nur Partikel für die Partikelgrößenverteilung berücksichtigt, die sich zum Zeitpunkt der Abfrage im Partikelspeicher befanden. Für alle Messungen die unter Verwendung des Ringspeichers durchgeführt wurden, wurde eine Speichergröße von 50 000 Partikeln gewählt. Weiterhin wurden in-line Partikelgrößenmessungen mit dem in dieser Arbeit eingeführten modifizierten, zeitbasierten Partikelspeicher durchgeführt. Das genaue Prinzip wird in Kapitel 3.1.4 ausführlich beschrieben. Für alle Messungen wurde ein Zeitintervall von 5 bzw. 30 s gewählt. Die Einstellungen sind nachfolgend ausführlich in Kapitel 6.5.3 beschrieben und in Tabelle 6.11 zusammen mit den jeweiligen Einstellungen für die SG-Glättung aufgelistet. Über vier individuelle Kontrollkanäle ermöglicht die Messsoftware mit einem Software-Paket die Überwachung des Prozesses mit bis zu vier gleichzeitig installierten Parsum®-Sonden. In Kapitel 3.1.6.1 konnte durch Benutzung von zwei der insgesamt vier Kanälen, die Partikelgrößenverteilung gleichzeitig mit dem Ringspeicher und dem zeitbasierten Speicher, bei Verwendung von nur einer Parsum®-Sonde bestimmt werden. Für alle Versuche wurde die aus der Q3-Summenverteilung erhaltenen wichtige Kenngröße x₅₀ betrachtet. Als weitere wichtige Merkmale der Q3-Summenverteilung wurden in einzelnen Versuchen weiterhin der x₁₀, x₂₅, x₇₅ und x₉₀- Wert sowie die Partikelrate betrachtet. Weiterhin wurde IQR als Differenz zwischen dem x75- und x25- Wert als Maß für die Breite der Partikelgrößenverteilung bestimmt. Alle Versuche wurden mit einer Detektor-Abtastfrequenz von 5 MHz durchgeführt. Durch Verwendung des D24 Dispergierers und einer Lufteinheit konnte mit Hilfe von Druckluft (3 bar) der Partikelstrom verdünnt und somit dispergiert werden. Dafür wurde der Dispergierer an der Spitze der Stabsonde auf den 10 mm breiten Messspalt installiert. Die Partikel wurden durch die Öffnung des Dispergieres ins Messvolumen der Sonde geleitet und vermessen. Die Größe der von der Sonde erfassbaren Partikel war somit durch den Durchmesser der Öffnung (3,8 mm) begrenzt. Die Saphirfenster im Messvolumen wurden in regelmäßigen Zeitintervallen (12 s) durch Druckluftstöße gereinigt und so von Staub befreit. Die Druckluft wird dabei durch ein System von Luftschlitzen im inneren des Dispergierers geleitet, wobei die beiden Hauptluftkanäle (interner und externer Kanal) im inneren der Sonde miteinander verbunden werden. Über die spezielle Lufteinheit wurde für den internen Kanal die Lufteinstellung auf 20 l/min und für den externen Kanal die Lufteinstellung auf 3 l/min eingestellt. Bezeichnet als Loading [%] wird von der Sonde kontinuierlich der Volumenanteil der Partikel im Messspalt bestimmt. Durch Überlagerungen von Partikeln, auch Koinzidenzen genannt, können überschätzte Partikelgrößen resultieren. Um dies zu vermeiden kann ein maximales Loading für die Messung definiert werden. Bei Überschreitung dieses, werden die zu dem Zeitpunkt gemessenen Daten nicht im Partikelspeichersystem gespeichert und werden deshalb nicht für die primär bestimmte Anzahlverteilung berücksichtigt. In dieser Arbeit wurde für alle Versuche ein maximales Loading von 30 % eingestellt. Weiterhin wurde der Partikelgrößenbereich mit einem optimalen Messbereich von 50-2000 µm für die Versuche A1-A35 und mit einem optimalen Messbereich von 50-1500 µm für die Versuche B1-B16 angegeben. Die Sonde wurde nach jedem Versuch ausgebaut und der Dispergierer sowie das Messvolumen gereinigt

7.4.2.2 Einbaupositionen der Messsonde

Für die Identifizierung einer geeigneten Messposition (Kapitel 3.1.3) wurde die Sonde in zwei unterschiedlichen Installationshöhen eingebaut, in Position 1 mit einer Installationshöhe von 48 cm und in Position 2 mit einer Installationshöhe von 19 cm (jeweils gemessen als Abstand zwischen Bodenplatte und Dispergiereröffnung). Für alle Versuche wurde die Sonde mit einer Rotation von 45 ° nach rechts installiert. Weiterhin wurde für die Fluidisierungsversuche der Cellets eine Eintauchtiefe, gemessen als Abstand zwischen Behälterwand und Spitze der Messsonde, von 11 cm gewählt. Dabei wurde der Dispergierer direkt im Sprühkegel der Düse positioniert. Um eine Verschmutzung des Messvolumens und eine daraus resultierende Beeinflussung der Partikelgröße zu vermeiden, wurde nachfolgend für alle Granulationsversuche die Eintauchtiefe der Sonde auf 6,5 cm reduziert. Die in Kapitel 3.1.3 untersuchten

Positionen 1 und 2 sind in Abbildung 6.2 graphisch dargestellt. Für alle darauffolgenden Versuche wurde die Sonde mit einer Eibauhöhe von 19 cm in Position 2 installiert.

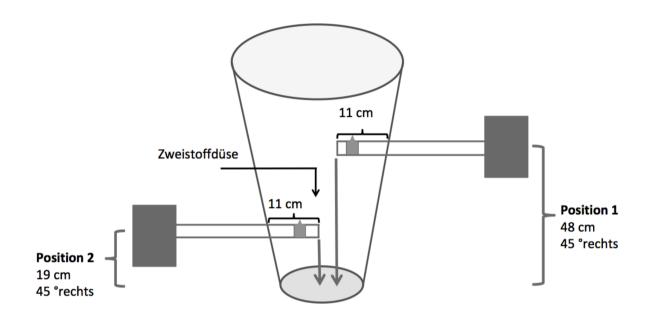


Abbildung 6.2: Untersuchte Einbauposition 1 und 2 für die Parsum Sonde im Granulatorbehälter des GPCG2

7.4.2.3 At-line Partikelgrößenmessung

Als Vergleich zur in-line Partikelgrößenmessung wurden in dieser Arbeit eine at-line Partikelgrößenmessungen mit der Parsum Sonde durchgeführt. Der experimentelle Aufbau ist in Abbildung 6.3 schematisch dargestellt. Für die Messung wurde das Produkt in kleinen Mengen durch einen Trichter auf eine Rinne gegeben. Angetrieben durch einen Vibrator (NCT 2, NetterVibration 55252 Mainz-Kastel, Deutschland) wurden die Partikel über diese langsam aber mit konstanter Geschwindigkeit durch einen zweiten, kleinen Trichter und nachfolgend durch die Öffnung des Dispergierers geleitet, um anschließend das Messvolumen der Sonde zu passieren. Für die at-line Messung wurde die gesamte Mischung (2000 g) durch die Messöffnung geleitet und vermessen. Um die Partikelgrößenverteilung aus der Gesamtheit aller gemessenen Partikel der Mischung zu bestimmen wurde hierbei die *statische Methode*, in der Software als "Batch Mode" bezeichnet, verwendet. Dabei wird die Partikelgrößenverteilung aus der Gesamtheit aller bei der Messung detektierten Partikel bestimmt. Die Versuche wurden mit einer Detektor-Abtastfrequenz von 2 MHz durchgeführt. Die so durchgeführte Messung der

Mischung wurde zweimal wiederholt. Es wurde die aus der Q3-Summenverteilung erhaltenen Kenngrößen x_{10} , x_{50} , und x_{90} sowie die jeweilige Standardabweichung als Maß für die Streuung ermittelt und verglichen. Die in regelmäßigen Zeitabständen über Druckluftstöße stattfindende Reinigung des Messvolumen wurde für die at-line Messungen deaktiviert.

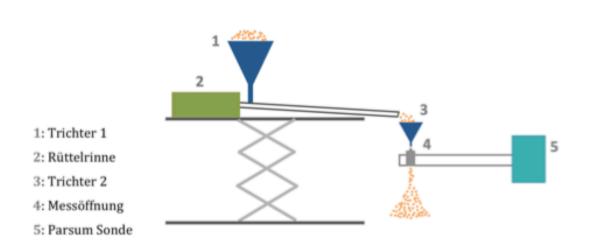


Abbildung 6.3: Experimenteller Aufbau der at-line Partikelmessung mit der Parsum Sonde modifiziert nach Närvänen et al. [59]

7.4.3 Viskositätsmessung der Sprühlösung unterschiedlicher Konzentrationen

Für die rheologische Charakterisierung unterschiedlicher PVP-Konzentrationen (5,5 %, 7,0 % und 8,5 %) wurde die Viskosität dieser mittels eines Rotationsviskosimeter, dem Kinexus pro® (Malvern Panalytical GmbH, Kassel, Germany) bestimmt. Als obere Geometry wurde ein Kegel mit einem Kegeldurchmesser von 60 mm und einem Kegelwinkel von 1 ° verwendet. Als untere Geometry diente eine Platte. Für die Messungen wurde die dazugehörige Software Version 1.61. genutzt. Die Spaltbreite wurde auf 0,0530 mm und die Temperatur auf 25 °C eingestellt. Die Messungen wurden bei einer Scherrampe mit Scherraten von 100 s⁻¹ bis 1000 s⁻¹ verteilt auf 25 Messwerte durchgeführt.

7.5 Datenanalyse

7.5.1 Datenaufzeichnung mittels Labview

Für die Granulationsversuche wurden alle benötigten Prozessdaten sowie die mit der Partikelgrößen Parsum Sonde in-line gemessenen mit dem Programmiersystem LabVIEW 2015 (National Instrument, Austin, USA) aufgenommen und in Form einer Textdatei gespeichert. Die Abfrage der Daten über die OPC Schnittstelle erfolgte dabei in einem vordefinierten Zeitintervall, welches für Prozessund Partikelgrößendaten identisch gewählt und für alle Versuche auf 5s eingestellt wurde. Dabei wurden die detektierten und aus der Q3 Summenverteilung generierten Kenngrößen x₁₀, x₅₀ und x₉₀ weiterhin mittels einem in LabVIEW realisierten Savitzky-Golay Filter geglättet. Die Daten wurden anschließend mit Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, USA) und OriginPro2016 (OriginLab Corporation, Northampton, USA) ausgewertet und graphisch dargestellt.

7.5.2 Speicherprogrammierbare Steuerung GPCG 2

Die gewünschten Prozessparameter wurden in die integrierte Speicherprogrammierbare Steuerung (SPS) ProcessView, Glatt-Version 2.0, SIMATIC S7-300 (Siemens Aktiengesellschaft, München, Deutschland) des GPCG2 eingegeben und die Soll-Werte sowie die aktuellen Ist-Werte von der Steuerung angezeigt. Über die OPC (Open Plattform Communication) Schnittstellen übernimmt die Steuerung weiterhin die Kommunikation der einzelnen Module. Über eine solche Schnittstelle wurden die aktuellen Prozessdaten (Ist-Werte) in voreingestellten Zeitintervallen an die externe LabVIEW Steuerung übermittelt. Weiterhin wurde für die Realisierung der Regelung ein PI-Regler in die SPS der Anlage integriert. Die genaue Funktion der Regelung ist in Kapitel 3.2.4 beschrieben. Die geglätteten x50-Werte wurden hierfür über die OPC-Schnittstelle als aktuell gemessener Partikelgrößenwert an die Partikelgrößenregelung übermittelt und mit dem Soll-Wert verglichen. Dieser wird in Abhängigkeit der Zeit über eine frei einstellbare Zielpartikelkurve generiert. Die Regelantwort auf die ermittelte Abweichung, auch "Error" genannt, wurde dann mittels vorprogrammierten Algorithmen generiert und der SD als sogenannte Regelausgang angepasst.

7.5.3 Datenverarbeitung mittels Savitzky-Golay Glättung

Die mit dem modifizierten zeitbasierten Partikelspeicher generierten x_{10} -, x_{50} - und x_{90} Werte wurden mittels einem in LabVIEW realisierten Savitzky-Golay Filter geglättet. Das
genaue Prinzip einer solchen Glättung wird in Kapitel 3.1.4 beschrieben. Für alle
Prozesse wurde hierfür eine Polynomfunktion 1. Ordnung gewählt. Weiterhin wurde in
Abhängigkeit des für den Partikelspeicher gewählten Zeitintervalls die Anzahl der
Fensterpunkte für die jeweiligen Versuche wie in Tabelle 6.11 dargestellt variiert.

Tabelle 6.11: Einstellungen für den SG-Filter der durchgeführten Versuche

Versuch	Zeitintervall	Seitenpunkte	Fensterpunkte
Leistungsqualifizierung	30	2	5
	10	7	13
A1-A3	20	3	7
	30	2	5
A4-A35	5	12	25
B1-B16	5	12	25

7.5.3.1 Simulation der unterschiedlichen Zeitintervalle

Für die Versuche A1, A2 und A3 wurde die Partikelgröße mit dem zeitbasierten Speicher mittels eines eingestellten Zeitintervalls von 5 s bestimmt. Ergebnisse für das 10 s, 20 s und 30 s Zeitintervall wurden nachfolgend mit Microsoft Excel ermittelt. Dafür wurde der geometrische Mittelwert aus den in diesem Zeitraum gemessenen Partikeln bestimmt. Die Ergebnisse für die unterschiedlichen Zeitintervalle wurden anschließend mit OriginPro geglättet.

7.5.4 Statistische Versuchsplanung

Für die statistische Versuchsplanung sowie die anschließende Auswertung der Daten wurde das Programm Modde® 12 (Sartorius Stedim Biotech, Umeå, Sweden) genutzt. Als Faktoren wurden die SR und der SD untersucht. Für beide Formulierungen wurde ein 2² vollfaktorieller Versuchsplan mit drei Wiederholungen am Zentrumspunkt gewählt sodass jeweils 7 Granulationsversuche randomisiert durchgeführt wurden. Um den Effekt zu maximieren, wurde in beiden Fällen ein möglichst großer Versuchsraum

gewählt. Eine Übersicht der Versuche mit den jeweiligen Faktoreinstellungen ist in Tabelle 6.12 für beide Formulierungen dargestellt. Als Zielgröße wurde der mit der Parsum®-Sonde in-line bestimmte x_{50} -Wert nach Beenden des Sprühens betrachtet. Für beide Formulierungen wurden die ermittelten Daten an ein multiples lineares Model (MLR) mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ angepasst. Mittels einer schrittweise durchgeführten Rückwärtsregression wurden anschließend nicht signifikante Koeffizienten aus der Modellgleichung entfernt um das Vorhersagemaß (Q2) zu optimieren.

Tabelle 6.12: Prozessparameter für Experiment 1-7 für die Placeboformulierung und die Metforminformulierung

Formulierung	Experiment	Sprührate	Sprühdruck
		[g/min]	[bar]
	1	11	1,0
	2	15	1,0
	3	11	2,0
Placebo	4	15	2,0
	5	13	1,5
	6	13	1,5
	7	13	1,5
	1	8	1,0
	2	12	1,0
	3	8	2,0
Metformin	4	12	2,0
	5	11	1,5
	6	11	1,5
	7	11	1,5

8 Literaturverzeichnis

- [1] G. Kutz, A. Wolff, Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 2007. doi:10.1002/9783527611133.ch1.
- [2] R. Voigt, Pharmazeutische Technologie: Für Studium und Beruf, 9th ed., Deutscher Apothekerverlag, Stuttgart, 2000.
- [3] K. Borho, R. Polke, K. Wintermantel, H. Schubert, K. Sommer, Produkteigenschaften und Verfahrenstechnik, Chemie Ing. Tech. 63 (1991) 792–808. doi:10.1002/cite.330630805.
- [4] S. Serena, C. Lan, W. Chuan-Yu, The effect of dry granulation on flow behaviour of pharmaceutical powders during die filling, Powder Technol. 337 (2018) 78–83.
- [5] R.W. Miller, Handbook of pharmaceutical Granulation Technology, 3rd Editio, Informa Healthcare USA, Inc, New Yor, London, 2005.
- [6] P. Serno, P. Kleinebudde, K. Knop, Granulieren. Grundlagen, Verfahren, Formulierungen, 2nd ed., Editio Cantor Verlag, 2016.
- [7] M. Leane, K. Pitt, G. Reynolds, J. Anwar, S. Charlton, A. Crean, R. Creekmore, C. Davies, T. DeBeer, M. De-Matas, A. Djemai, D. Douroumis, S. Gaisford, J. Gamble, E.H. Stone, A. Kavanagh, Y. Khimyak, P. Kleinebudde, C. Moreton, A. Paudel, R. Storey, G. Toschkoff, K. Vyas, A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms, Pharm. Dev. Technol. 20 (2015) 12–21. doi:10.3109/10837450.2014.954728.
- [8] T.C. Seema, N.A. Rowsona, A. Ingrama, Z. Huang, S. Yu, M. de Matas, I. Gabbottb, G.K. Reynolds, Twin screw granulation A literature review, Powder Technol. 276 (2015) 89–102. doi:10.1016/j.powtec.2015.01.075.
- [9] H.G. Kristensen, T. Schæfer, Granulation: A review on pharmaceutical wet-granulation, 1987. doi:10.3109/03639048709105217.
- [10] D.E. Wurster, Air-Suspension Technique of Coating Drug Particles, J. Am. Pharm. Assoc. (Scientific Ed.). 48 (1959) 451–454. doi:10.1002/jps.3030480808.
- [11] B. Michael, E.A. Michael, Fluidised-bed granulation: A chronology, Drug Dev. Ind. Pharm. 17 (1991) 1437–1463. doi:10.3109/03639049109026628.
- [12] L. Mörl, S. Heinrich, M. Peglow, Fluidized bed spray granulation, in: A.D. Salman, M.J. Hounslow, J.P.K. Seville (Eds.), Handb. Powder Technol., 1st ed., Elsevier B.V., Amsterdam, 2007: pp. 21–188. doi:10.1016/S0167-3785(07)80037-6.

- [13] W.L. Davies, J. Walter T. Gloor, Batch Production of Pharmaceutical Granulations in a Fluidized Bed I:Effects of Process Variables on Physical Properties of Final Granulation, J. Pharm. Sci. 60 (1971) 1869–1874.
- [14] A. Burggraeve, T. Monteyne, C. Vervaet, J.P. Remon, T. De Beer, Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: A review, Eur. J. Pharm. Biopharm. 83 (2013) 2–15. doi:10.1016/j.ejpb.2012.09.008.
- [15] L. Uhlemann, H.; Mörl, Wirbelschichtsprühgranulation, Springer-Verlag, Berlin, 2000.
- [16] Ormós Z., K. Pataki, B. Csukás, Studies on granulation in fluidized bed IV. Effects of the characteristics of the fluidized bed the atomization and the air distributor upon the physical properties of the granules, Hungarian J. Ind. Chem. 1 (1973) 475–492.
- [17] S.M. Iveson, J.D. Litster, K. Hapgood, B.J. Ennis, Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: A review, Powder Technol. 117 (2001) 3–39. doi:10.1016/S0032-5910(01)00313-8.
- [18] H. Rumpf, Die Wissenschaft des Agglomerierens, Chemie Ing. Tech. 1 (1974) 1–46.
- [19] D.M. Parikh, Handbook of Pharmazeutical Granulation Technology, 2010. doi:10.1201/9780849354953.ch17.
- [20] T. Schæfer, O. Wørts, Control of fluidized bed granulation V. Factors affecting granule growth, Arch. Pharm. Chemi, Sci. 6 (1977) 69–82.
- [21] K.V.S. Sastry, D.W. Fuerstenau, Mechanisms of agglomerate growth in green pelletization, Powder Technol. 7 (1973) 97–105. doi:10.1016/0032-5910(73)80012-9.
- [22] A. Burggraeve, T. Van Den Kerkhof, M. Hellings, J.P. Remon, C. Vervaet, T. De Beer, Batch statistical process control of a fluid bed granulation process using in-line spatial filter velocimetry and product temperature measurements, Eur. J. Pharm. Sci. 42 (2011) 584–592. doi:10.1016/j.ejps.2011.03.002.
- [23] K. Yamamoto, Z.J. Shao, Process development, optimization, and scale-up: Fluid-bed granulation, in: Dev. Solid Oral Dos. Forms Pharm. Theory Pract. Second Ed., 1st ed., Elsevier Inc., 2016: pp. 701–714. doi:10.1016/B978-0-12-802447-8.00029-7.
- [24] T. Schæfer, O. Wørts, Control of fluidized bed granulation I. Effects of spray angle,

- nozzle height and starting materials on granule size and size distribution, Arch. Pharm. Chemi, Sci. 5 (1977) 51–60.
- [25] Z. Ormós, K. Pataki, B. Csukás, Studies on granulation in a fluidized bed II. The effect of the amount of the binder on the physical properties of granules formed in a fluidized bed, Hungarian J. Ind. Chem. 1 (1973) 307–328.
- [26] Z. Ormós, Pataki K., B. Stefkó, Studies on granulation on a fluidized bed X. Effects of the relative amounts of various binders upon granule formation, Hungarian J. Ind. Chem. 7 (1979) 141–152.
- [27] W.L. Davies, J. Walter T. Gloor, Batch production of pharmaceutical granulation in a fluidized bed II: Effects of various binders and their concentration on granulation and compressed tablets, J. Pharm. Sci. 61 (1972) 618–622. doi:10.1090/mbk/077/02.
- [28] T. Schæfer, O. Wørts, Control of fluidized bed granulation IV. Effects of binder solution and atomization on granule size and size distribution, Arch. Pharm. Chemi, Sci. 6 (1978) 14–25.
- [29] Z. Ormós, K. Pataki, B. Stefkó, Studies on granulation in a fluidized bed IX. Effects of concentration of various binders upon granule formation, Hungarian J. Ind. Chem. 7 (1979) 131–140.
- [30] T. Schæfer, O. Wørts, Control of fluidized bed granulation II. Estimation of droplet size of atomized binder solutions, Arch. Pharm. Chemi, Sci. 5 (1977) 178–193.
- [31] T. Schæfer, O. Wørts, Control of fluidzed 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. Chemi, Sci. 6 (1978) 1–13.
- [32] J. Li, L. Tao, M. Dali, D. Buckley, J. Gao, M. Hubert, The Effect of the Physical States of Binders on High-Shear Wet Granulation and Granule Properties: A Mechanistic Approach Towards Understanding High-Shear Wet Granulation Process. Part I. Physical Characterization of Binders, J. Pharm. Sci. 100 (2011) 164–173. doi:10.1002/jps.22260.
- [33] V. Bühler, Kollidon® Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry, (2008) 331.
- [34] O. Krischer, W. Kast, Die Wissenschaftlichen Grundlagen der Trocknungstechnik,3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, 1978.

- [35] Food and Drug Administration, Pharmaceutical CGMPs for the 21s Century A risk-based approach, 2004.
- [36] ICH, Q8 (R2) Pharmeceutical Development: Text + Methodology, (2009).
- [37] ICH, Q9: Quality Risk Management: Text + Methodology, (2005).
- [38] ICH, Q10: ICH Pharmaceutical Quality System, (2008). doi:EMEA/CHMP/ICH/214732/2007.
- [39] FDA, Guidance for Industry; PAT A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacuring, and Quality Assurance, FDA Off. Doc. (2004) 16. doi:http://www.fda.gov/CDER/guidance/6419fnl.pdf.
- [40] C.A.M. Da Silva, J. Butzge, M. Nitz, O.P. Taranto, Monitoring and control of coating and granulation processes in fluidized beds A review, Adv. Powder Technol. 25 (2014) 195–210. doi:10.1016/j.apt.2013.04.008.
- [41] A. Faure, P. York, R.C. Rowe, Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: A review, Eur. J. Pharm. Biopharm. 52 (2001) 269–277. doi:10.1016/S0939-6411(01)00184-9.
- [42] S. Watano, K. Terashita, K. Miyanami, Moisture feedback control and process automation in fluidized bed granulation, Adv. Powder Technol. 3 (1992) 255–265.
- [43] S. Watano, Y. Sato, K. Miyanami, Control of moisture content by adaptive fuzzy control in agitation fluidized bed granulation, Adv. Powder Technol. 6 (1995) 191–199. doi:10.1016/S0921-8831(08)60527-0.
- [44] J. Rantanen, a Jørgensen, E. Räsänen, P. Luukkonen, S. Airaksinen, J. Raiman, K. Hänninen, O. Antikainen, J. Yliruusi, Process analysis of fluidized bed granulation., AAPS PharmSciTech. 2 (2001) 21. doi:10.1007/BF02830561.
- [45] G. Reich, Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications, Adv. Drug Deliv. Rev. 57 (2005) 1109–1143. doi:10.1016/j.addr.2005.01.020.
- [46] G. Hudovornik, K. Korasa, F. Vrečer, A study on the applicability of in-line measurements in the monitoring of the pellet coating process, Eur. J. Pharm. Sci. 75 (2015) 160–168. doi:10.1016/j.ejps.2015.04.007.
- [47] J. Luypaert, D.L. Massart, Y. Vander Heyden, Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis, Talanta. 72 (2007) 865–883. doi:10.1016/j.talanta.2006.12.023.
- [48] S. Watano, K. Miyanami, Image processing for on-line monitoring of granule size

- distribution and shape in fluidized bed granulation, Powder Technol. 83 (1995) 55–60. doi:10.1016/0032-5910(94)02944-J.
- [49] S. Watano, Y. Sato, K. Miyanami, Optimization and validation of an image processing system in fluidized bed granulation, Adv. Powder Technol. 8 (1997) 269–277.
- [50] S. Schmidt-Lehr, H.-U. Moritz, K.C. Jürgens, Online-control of the Particle Size during Fluid-bed Granulation / Evaluation of a novel Laser probe for a better control of particle size in fluid-bed granulation A, Pharm. Ind. 69 (2007) 478–484.
- [51] P. Stöckel, S. Dietrich, D. Petrak, Inline-Partikelmessung in der Wirbelschicht, Pharmind. 11 (2013) 1824–1832.
- [52] T. Närvänen, T. Lipsanen, O. Antikainen, H. Räikkönen, J. Heinämäki, J. Yliruusi, Gaining fluid bed process understanding by in-line particle size analysis, J. Pharm. Sci. 98 (2009) 1110–1117. doi:10.1002/jps.21486.
- [53] Y. Aizu, T. Asakura, Principles and Development of Spatial Filtering Velocimetry, Appl. Phys. B Photophysics Laser Chem. 43 (1987) 209–224.
- [54] P. Dieter, D. Stefan, E. Günter, K. Michael, In-line particle sizing for real-time process control by fibre-optical spatial filtering technique (SFT), Adv. Powder Technol. 22 (2011) 203–208. doi:10.1016/j.apt.2010.11.002.
- [55] D. Petrak, Simultaneous Measurements of Particle Size and Velocity with Spatial Filtering Technique in Comparison with Coulter Multisizer and Laser Doppler Velocimetry, in: 4th Int. Conf. Multiph. Flow, 2001: pp. 1–12.
- [56] F. Folttmann, Filmdickenbestimmung mittels in-line Raman Spektroskopie während der Pelletbeschichtung, Heinrich-Heine Universität, 2015.
- [57] D. Steigmiller, Application of Process Analytical Technology for Investigation of Fluid Bed Granulation and Active Coating During Process Development and Scale-Up, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, 2012.
- [58] S. Barimani, Integration eines Coaters mit in-line Raman Spektroskopie in eine kontinuierliche Tablettenproduktion, 2018.
- [59] T. Närvänen, T. Lipsanen, O. Antikainen, H. Räikkönen, J. Yliruusi, Controlling granule size by granulation liquid feed pulsing, Int. J. Pharm. 357 (2008) 132–138. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.01.060.
- [60] T. Närvänen, O. Antikainen, J. Yliruusi, Predicting particle size during fluid bed granulation using process measurement data., AAPS PharmSciTech. 10 (2009)

- 1268-1275. doi:10.1208/s12249-009-9310-6.
- [61] A. Burggraeve, T. Van Den Kerkhof, M. Hellings, J.P. Remon, C. Vervaet, T. De Beer, Evaluation of in-line spatial filter velocimetry as PAT monitoring tool for particle growth during fluid bed granulation, Eur. J. Pharm. Biopharm. 76 (2010) 138–146. doi:10.1016/j.ejpb.2010.06.001.
- [62] S.H. Schaafsma, P. Vonk, P. Segers, N.W.F. Kossen, Description of agglomerate growth, Powder Technol. 97 (1998) 183–190. doi:10.1016/S0032-5910(97)03399-8.
- [63] W.Y. Svrcek, D.P. Mahoney, B.R. Young, A real-time approach to process control, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2000.
- [64] L.A. Zadeh, Fuzzy sets, Inf. Control. 8 (1965) 338–353. doi:10.1016/S0019-9958(65)90241-X.
- [65] S. Watano, Y. Sato, K. Miyanami, Application of fuzzy logic to moisture control in fluidized bed granulation, J. Chem. Eng. Japan. 28 (1995) 282–287.
- [66] S. Watano, Y. Sato, K. Miyanami, Control of Granule Growth in Fluidized Bed Granulation by an Image Processing System, Chem. Pharm. Bull. 44 (1996) 1556–1560. doi:10.1248/cpb.37.3229.
- [67] S. Watano, Direct control of wet granulation processes by image processing system, Powder Technol. 117 (2001) 163–172. doi:10.1016/S0032-5910(01)00322-9.
- [68] S. Watano, T. Numa, I. Koizumi, Y. Osako, Feedback control in high shear granulation of pharmaceutical powders, Eur. J. Pharm. Biopharm. 52 (2001) 337–345. doi:10.1016/S0939-6411(01)00182-5.
- [69] S. Watano, T. Numa, K. Miyanami, Y. Osako, A fuzzy control system of high shear granulation using image processing, Powder Technol. 115 (2001) 124–130. doi:10.1016/S0032-5910(00)00332-6.
- [70] C.A. Smith, A.B. Corripio, Principles and practice of automatic process control, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., San Diego, 2015.
- [71] L. Madarász, Z.K. Nagy, I. Hoffer, B. Szabó, I. Csontos, H. Pataki, B. Démuth, B. Szabó, K. Csorba, G. Marosi, Real-time feedback control of twin-screw wet granulation based on image analysis, Int. J. Pharm. 547 (2018) 360–367. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.06.003.
- [72] B. Nagy, A. Farkas, M. Gyürkés, S. Komaromy-Hiller, B. Démuth, B. Szabó, D.

- Nusser, E. Borbás, G. Marosi, Z.K. Nagy, In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process, Int. J. Pharm. 530 (2017) 21–29. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.07.041.
- [73] Nachhaltige Chemie; Positionen und Kriterien des Umweltbundesamtes, Umweltbundesamt, 2006. doi:10.1007/BF03038966.
- [74] F. Folttmann, K. Knop, P. Kleinebudde, M. Pein, In-line spatial filtering velocimetry for particle size and film thickness determination in fluidized-bed pellet coating processes, Eur. J. Pharm. Biopharm. 25 (2014) 2–15. doi:10.1016/j.powtec.2016.06.009.
- [75] C. Fischer, M. Peglow, E. Tsotsas, Restoration of particle size distributions from fiber-optical in-line measurements in fluidized bed processes, Chem. Eng. Sci. 66 (2011) 2842–2852. doi:10.1016/j.ces.2011.03.054.
- [76] ICH, Q8(R2) Pharmaceutical Development: Text + Methodology, (2009).
- [77] A.F.T. Silva, A. Burggraeve, Q. Denon, P. Van Der Meeren, N. Sandler, T. Van Den Kerkhof, M. Hellings, C. Vervaet, J.P. Remon, J.A. Lopes, T. De Beer, Particle sizing measurements in pharmaceutical applications: Comparison of in-process methods versus off-line methods, Eur. J. Pharm. Biopharm. 85 (2013) 1006–1018. doi:10.1016/j.ejpb.2013.03.032.
- [78] D. Wiegel, G. Eckardt, F. Priese, B. Wolf, In-line particle size measurement and agglomeration detection of pellet fluidized bed coating by Spatial Filter Velocimetry, Powder Technol. 301 (2016) 261–267. doi:10.1016/j.powtec.2016.06.009.
- [79] K. Roßteuscher-Carl, S. Fricke, M.C. Hacker, M. Schulz-Siegmund, In-line monitoring of particle size in a fluid bed granulator: Investigations concerning positioning and configuration of the sensor, Int. J. Pharm. 466 (2014) 31–37. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.02.044.
- [80] A. Savitzky, M.J.E. Golay, Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Square Procedures, Anal. Chem. 36 (1964) 1627–1639. doi:10.1021/ac60214a047.
- [81] ICH, Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text + Methodology, (2005).
- [82] T. Schaefer, C. Mathiesen, Melt pelletization in a high shear mixer IX. Effects of binder particle size, Int. J. Pharm. 139 (1996) 139–148.

- [83] A.C. Scott, M.J. Hounslow, T. Instone, Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation, Powder Technol. 113 (2000) 205–213. doi:10.1016/S0032-5910(00)00354-5.
- [84] Z. Ormós, K. Pataki, B. Csukás, Studies on granulation in a fluidized bed III. Calculation of the feed rate of granulating liquid, Hungarian J. Ind. Chem. 1 (1973) 463–474.
- [85] J.G. Ziegler, N.B. Nichols, Optimum settings for automatic controllers, Trans A.S.M.E. 64 (1942) 759–765. doi:10.1115/1.2899060.
- [86] I.M. Cotabarren, D.E. Bertín, V. Bucalá, J. Piña, Feedback control strategies for a continuous industrial fluidized-bed granulation process, Powder Technol. 283 (2015) 415–432. doi:10.1016/j.powtec.2015.06.010.
- [87] P.D. Hede, P. Bach, A.D. Jensen, Two-fluid spray atomisation and pneumatic nozzles for fluid bed coating/agglomeration purposes: A review, Chem. Eng. Sci. 63 (2008) 3821–3842. doi:10.1016/j.ces.2008.04.014.
- [88] D. Hördegen, Überlegungen zu einer sich selbst steuernden wirbelschichtanlage, Bayrische-Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 2005.
- [89] P.J. King, E.H. Mamdani, The application of fuzzy control systems to industrial processes, Automatica. 13 (1977) 235–242. doi:10.1016/0005-1098(77)90050-4.
- [90] Bundesärztekammer, Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes Langfassung, 1. Auflage. Version 3., (2014). doi:DOI: 10.6101/AZQ/000203.
- [91] I. Ebert, R. Amato, A. Hein, S. Konradi, Arzneimittel in der Umwelt vermeiden, reduzieren, überwachen, Umweltbundesamt. (2014) 1–24.
- [92] M. Friedman, D. Stepensky, I. Raz, A. Hoffman, W. Srour, Preclinical evaluation of pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for oral CR metformin formulation, J. Control. Release. 71 (2002) 107–115. doi:10.1016/s0168-3659(00)00374-6.
- [93] N. Al-Zoubi, F. Odeh, I. Nikolakakis, Co-spray drying of metformin hydrochloride with polymers to improve compaction behavior, Powder Technol. 307 (2017) 163–174. doi:10.1016/j.powtec.2016.11.027.
- [94] O.-R. Arndt, P. Kleinebudde, Roll Compaction and Tableting of High Loaded Metformin Formulations Using Efficient Binders, AAPS PharmSciTech. 19 (2018) 2068–2076. doi:10.1208/s12249-018-1012-5.
- [95] U. Köster, Massenbilanzierung einer Wirbe lschichtgranulierung, Bayrische Julius-

- Maximilians-Universität Würzburg, 2001.
- [96] WHO, Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 953, Annex 2., World Heal. Organ Tech Rep Ser. (2009) 87–130.