

# **Effizienz und Geschwindigkeit von Prozessen zur Wirkstoffbeschichtung von Pellets - ein Technologievergleich**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Lisa Ruth Suhrenbrock**

aus Cloppenburg

Düsseldorf, August 2011

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit Genehmigung der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen-Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Koreferent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2011

# Danksagung

Die vorliegende Arbeit ist aus einer Forschungsk Kooperation der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Peter Kleinebudde entstanden.

Dem Unternehmen Boehringer Ingelheim danke ich für die finanzielle Förderung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Peter Kleinebudde für seine Unterstützung und für das Interesse an diesem praxisnahen Thema. Mit seinen zahlreichen Ideen und Anregungen, basierend auf fundiertem Fachwissen und langjähriger Erfahrung, wurde diese Arbeit inhaltlich bereichert. Seine positive Grundhaltung in den Gesprächen bestärkte mich in meinem Promotionsvorhaben.

Ich danke meinen Betreuern Herrn Dr. Guido Radtke (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) und Herrn Dr. Klaus Knop (Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) für ihre anhaltende Unterstützung und Diskussionsbereitschaft. Herrn Dr. Guido Radtke danke ich besonders für die vielen wertvollen Ratschläge. Dank seiner langjährigen Erfahrung wurde diese Arbeit von Beginn an zu einem ergebnisorientierten Projekt. Klaus möchte ich besonders für seinen Einsatz, mit dem er mich bei der Erstellung wissenschaftlicher Publikationen unterstützt hat, danken.

Herrn Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Susanne, Anna, Julia, Ralf, Dennis, Natalie, Jörn und allen Kollegen aus der Prozessentwicklung Pradaxa danke ich für die herzliche Aufnahme in das Team. Ich freue mich auch in Zukunft auf eine kollegiale und freundschaftliche Zusammenarbeit und auf schöne Mittagspausen.

Den Kollegen der Pharma Produktion in Biberach, insbesondere Herrn Dr. Martin Maus, danke ich für die Unterstützung bei der Organisation der GS Coater Versuche und für die Bereitstellung der Anlage. Herrn Dietmar Hiller und Herrn Frank Sauter möchte ich zudem für die Einweisung in die Bedienung der Anlage und die Hilfestellungen bei technischen Fragen danken.

Ich danke den Kollegen Herrn Wolfgang Bootz und Herrn Bernhard Meier für die Anfertigung der REM-Aufnahmen.

Den Kollegen aus der Qualitätssicherung am Standort Ingelheim danke ich für die Durchführung der HPLC-Messungen.

Ich danke den Kollegen aus dem Partikelmesslabor, insbesondere Jens und Susanne, dass sie mir immer wieder auch kurzfristig die QICPIC für die automatische Bild-

analyse zur Verfügung gestellt haben und mich mit einer Einführung in die Messmethodik unterstützt haben.

Allen Kollegen der Firma Boehringer Ingelheim, die mich auf meinem Weg und bei meiner Arbeit unterstützt haben, möchte ich an dieser Stelle danken. Ich habe immer eine große Hilfsbereitschaft erfahren.

Ich möchte besonders der Firma Glatt GmbH in Binzen für die Bereitstellung der Wurster- und CPS-Technologie danken.

Herrn Dr. Norbert Pöllinger und Frau Dr. Annette Grave vom Technologiezentrum Binzen danke ich für die sehr gute Unterstützung und für die anregenden Diskussionen über die Einstellungen meiner Prozesse.

Herrn Roger Schütz danke ich für die Beantwortung vieler Fragen rund um das Wirbelschichtverfahren.

Herrn Detlef Ortlieb und Herrn Roland Kaiser danke ich für die Unterstützung bei technischen Fragestellungen. Beiden danke ich besonders für die freundschaftliche Zusammenarbeit, wodurch die Aufenthalte in Binzen immer sehr angenehm waren.

Herrn Joachim Fröhlich (Glatt GmbH) danke ich für die Zusammenarbeit und Hilfestellung bei der Durchführung der Tröpfchengrößenmessungen.

Herrn Stefan Gerstner der Firma Düsen-Schlick GmbH danke ich für die Leihgabe einer Düse für den GS Coater.

Meinen Freunden danke ich für die verständnisvollen und aufbauenden Gespräche und für eine schöne Zeit.

Meinen Eltern Hildegard und Günter und meinem Bruder Holger danke ich für die Motivation, die Liebe und die Unterstützung, die ich immer erfahren habe.

Meinem Christian danke ich für die Liebe, die Geduld, das Verständnis in schwierigen Phasen und die Ausgeglichenheit, mit der er mir in jeder Situation die nötige Ruhe und neue Kraft gegeben hat.

Achte darauf, dass du die richtigen Mittel wählst,  
dann wird sich das Ziel von selbst einstellen.

Mahatma Gandhi

Meinen lieben Eltern und meinem Christian



# Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i> .....	I
<i>Abkürzungsverzeichnis</i> .....	VII

<b>A. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Pellets</b> .....	<b>1</b>
1.1. Begriffsdefinition .....	1
1.2. Gründe für eine pharmazeutische Anwendung .....	1
<b>2. Pelletherstellung</b> .....	<b>2</b>
2.1. Entstehungs- und Wachstumsmechanismen .....	2
2.2. Bindungen.....	2
2.3. Pelletierverfahren.....	2
2.3.1. <i>Prozessschritte beim Pelletieren</i> .....	2
2.3.2. <i>Herstellverfahren für homogene Pellets</i> .....	3
2.3.3. <i>Beschichtung von Starterkernen zur Herstellung heterogener Pellets</i> .....	4
<b>3. Technologien für Beschichtungsverfahren</b> .....	<b>5</b>
3.1. Notwendige Grundoperationen .....	5
3.2. Kesselverfahren .....	6
3.2.1. <i>Prinzip eines Kesselverfahrens</i> .....	6
3.2.2. <i>Dragierkessel</i> .....	6
3.2.3. <i>Trommelcoater</i> .....	6
3.2.4. <i>GS Coater</i> .....	6
3.3. Wirbelschichtverfahren .....	7
3.3.1. <i>Prinzip eines Wirbelschichtverfahrens</i> .....	7
3.3.2. <i>Einteilung der Wirbelschichttechnologien</i> .....	8
3.3.3. <i>Topspray-Verfahren</i> .....	8
3.3.4. <i>Wurster-Technologie</i> .....	9
3.3.5. <i>Rotor-Technologie</i> .....	9
3.3.6. <i>CPS-Technologie</i> .....	9
3.4. Luftgleitschichtverfahren .....	10
3.5. Unterschiede der Technologien .....	11
3.5.1. <i>Gegenüberstellung</i> .....	11
3.5.2. <i>Mischen</i> .....	12
3.5.3. <i>Zerstäuben und Verteilen</i> .....	13
3.5.4. <i>Trocknen</i> .....	13

<b>4.</b>	<b>Einflussfaktoren und Prozessoptimierung.....</b>	<b>16</b>
4.1.	Prozessparameter .....	16
4.1.1.	<i>Einteilung der Prozessparameter .....</i>	<i>16</i>
4.1.2.	<i>Anlagenspezifische Parameter.....</i>	<i>16</i>
4.1.3.	<i>Allgemeine Prozessparameter .....</i>	<i>17</i>
4.2.	Formulierung und Einsatzstoffe .....	17
4.2.1.	<i>Lösungsmittel .....</i>	<i>17</i>
4.2.2.	<i>Starterkerne.....</i>	<i>18</i>
4.2.3.	<i>Wirkstoff.....</i>	<i>18</i>
4.2.4.	<i>Bindemittel.....</i>	<i>19</i>
4.2.5.	<i>Weitere Hilfsstoffe .....</i>	<i>20</i>
<b>B.</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>21</b>
<b>C.</b>	<b>Versuchsmodelle .....</b>	<b>23</b>
<b>5.</b>	<b>Auswahl eines Beschichtungsverfahrens.....</b>	<b>23</b>
<b>6.</b>	<b>Auswahl der Technologien .....</b>	<b>23</b>
<b>7.</b>	<b>Auswahl der Hilfs- und Wirkstoffe .....</b>	<b>24</b>
7.1.	Bindemittel .....	24
7.1.1.	<i>Auswahlkriterien .....</i>	<i>24</i>
7.1.2.	<i>PVA-PEG Pfropf-Copolymer .....</i>	<i>24</i>
7.1.3.	<i>Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) .....</i>	<i>25</i>
7.2.	Wirkstoffe .....	25
7.2.1.	<i>Auswahlkriterien .....</i>	<i>25</i>
7.2.2.	<i>Hydrochlorothiazid (HCTZ).....</i>	<i>25</i>
7.2.3.	<i>Dipyridamol.....</i>	<i>26</i>
7.3.	Starterkerne .....	27
7.3.1.	<i>Auswahlkriterien .....</i>	<i>27</i>
7.3.2.	<i>Starter aus mikrokristalliner Cellulose .....</i>	<i>27</i>
<b>8.</b>	<b>Auswahl der Zielgrößen .....</b>	<b>27</b>
8.1.	Qualität .....	27
8.2.	Wirtschaftlichkeit der Prozesse.....	28
<b>9.</b>	<b>Methodische Vorgehensweise.....</b>	<b>28</b>



<b>D.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>30</b>
<b>10.</b>	<b>PVA-PEG Pfropf-Copolymer als neues Bindemittel .....</b>	<b>30</b>
10.1.	Notwendige Bindemittelkonzentration .....	30
10.1.1.	<i>Literaturangaben</i> .....	30
10.1.2.	<i>Vorversuche</i> .....	30
10.1.3.	<i>Ergebnisse Versuchsplan W1</i> .....	31
10.1.4.	<i>Korrelation Auftrag und Wirkstoffgehalt der Pellets</i> .....	32
10.1.5.	<i>Diskussion</i> .....	33
10.2.	Viskosität der Suspension .....	33
10.2.1.	<i>Feststoffgehalt und Viskosität</i> .....	33
10.2.2.	<i>Diskussion</i> .....	35
10.3.	Prozesseffizienz.....	36
10.3.1.	<i>Einflussfaktor Wirkstoffpartikelgröße</i> .....	36
10.3.2.	<i>Ergebnisse Versuchsplan W2</i> .....	36
10.3.3.	<i>Diskussion</i> .....	38
10.4.	Differenzierung der Effekte für Wirkstoffpartikelgröße und Viskosität.....	38
10.4.1.	<i>Ergebnisse Versuchsplan W3</i> .....	38
10.4.2.	<i>Diskussion</i> .....	40
10.5.	Übertragbarkeit auf Dipyridamol .....	41
10.5.1.	<i>Ergebnisse Versuche W5.1, W5.2 und W5.3</i> .....	41
10.5.2.	<i>Diskussion</i> .....	42
10.6.	Zusammenfassung .....	43
<b>11.</b>	<b>Eignung der CPS-Technologie für die Wirkstoffbeschichtung von Pellets ....</b>	<b>43</b>
11.1.	Einflussfaktor Plattengeometrie .....	43
11.1.1.	<i>Vorversuche</i> .....	43
11.1.2.	<i>Ergebnisse Versuchsplan C1</i> .....	44
11.1.3.	<i>Diskussion</i> .....	45
11.2.	Prozesseffizienz im Vergleich zum Wurster .....	45
11.2.1.	<i>Einfluss der Wirkstoffpartikelgröße</i> .....	45
11.2.2.	<i>Einfluss des Sprühdruks</i> .....	46
11.2.3.	<i>Diskussion</i> .....	46
11.3.	Produkteigenschaften im Vergleich .....	46
11.3.1.	<i>Partikelgrößen, Partikelgrößenverteilung und Rundheit</i> .....	46
11.3.2.	<i>Oberflächen- und Schichtmorphologie</i> .....	47

11.3.3. Diskussion .....	49
11.4. Zusammenfassung .....	49
<b>12. Geschwindigkeit der Wirbelschichtprozesse.....</b>	<b>49</b>
12.1. Wurster .....	49
12.1.1. Ergebnisse der Versuchsreihe W4 mit veränderter Sprütrate .....	49
12.1.2. Anpassung der Luftmenge in Versuchsreihe W4 .....	51
12.1.3. Diskussion .....	51
12.2. CPS .....	52
12.2.1. Ergebnisse der Versuchsreihe C2 bei Veränderung der Sprütrate .....	52
12.2.2. Diskussion .....	54
12.3. Zusammenfassung .....	56
<b>13. Maßstabsvergrößerung .....</b>	<b>56</b>
13.1. Wurster .....	56
13.1.1. Chargengröße und Prozessparameter für die Pilotanlage .....	56
13.1.2. Düseneinstellungen in der Pilotanlage .....	57
13.1.3. Prozesseffizienz und Prozessgeschwindigkeit.....	59
13.1.4. Versuche zur Erhöhung der Prozessgeschwindigkeit .....	60
13.1.5. Diskussion .....	61
13.2. CPS .....	63
13.2.1. Prozessparameter für den Pilotmaßstab .....	63
13.2.2. Prozesseffizienz und Prozessgeschwindigkeit.....	64
13.2.3. Diskussion .....	65
13.3. Zusammenfassung .....	67
<b>14. Vergleich des Kesselverfahrens mit dem Wirbelschichtverfahren.....</b>	<b>67</b>
14.1. Der GS Coater als Alternative für die Wirkstoffbeschichtung von Pellets.....	67
14.1.1. Düseneinstellungen .....	67
14.1.2. Maximaler Prozessluftvolumenstrom und maximale Sprütrate .....	68
14.1.3. Prozesseffizienz und Prozessgeschwindigkeit.....	69
14.1.4. Eigenschaften der Pellets.....	71
14.1.5. Diskussion .....	73
14.2. Übertragbarkeit der Ergebnisse auf einen weiteren Wirkstoff .....	74
14.2.1. Prozesseffizienz mit Dipyridamol.....	74
14.2.2. Diskussion .....	76
14.3. Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ein weiteres Bindemittel .....	77

14.3.1.	<i>Austausch von PVA-PEG Pfropf-Copolymer gegen HPMC</i>	77
14.3.2.	<i>Prozesseffizienz und Prozessoptimierung mit HPMC</i>	77
14.3.3.	<i>Diskussion</i>	80
14.4.	Zusammenfassung	82
<b>E.</b>	<b>Zusammenfassung der Arbeit</b>	<b>84</b>
15.	Zusammenfassung	84
16.	Summary	87
<b>F.</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>90</b>
17.	<b>Materialien</b>	<b>90</b>
17.1.	Bindemittel	90
17.2.	Wirkstoffe	91
17.3.	MCC-Kerne	91
17.4.	Wasser	92
18.	<b>Geräte</b>	<b>92</b>
19.	<b>Durchführung der Experimente</b>	<b>94</b>
19.1.	Suspension	94
19.1.1.	<i>Herstellung</i>	94
19.1.2.	<i>Definition Feststoffgehalt</i>	94
19.1.3.	<i>Definition Bindemittelkonzentration</i>	95
19.1.4.	<i>Zusammensetzung</i>	95
19.1.5.	<i>Berechnung der Ansatzgröße</i>	95
19.2.	Beschichtungsprozess	96
19.2.1.	<i>Dosierung der Suspension</i>	96
19.2.2.	<i>Sprühprozess</i>	96
19.2.3.	<i>Prozessende und Trocknung</i>	97
20.	<b>Versuche</b>	<b>97</b>
20.1.	Versuchsbezeichnungen	97
20.2.	Statistische Versuchspläne	98
20.2.1.	<i>Durchführung und Auswertung von Faktorenversuchsplänen</i>	98
20.2.2.	<i>Versuchsplan W1</i>	98
20.2.3.	<i>Versuchsplan W2</i>	99

20.2.4.	<i>Versuchsplan W3</i>	99
20.2.5.	<i>Versuchsplan C1</i>	100
20.2.6.	<i>Versuchsplan G1</i>	100
20.3.	Weitere Versuche	100
20.3.1.	<i>Versuchsreihen W4 und C2 mit veränderter Sprütrate</i>	100
20.3.2.	<i>Versuche W5, C3 und G2 mit Dipyridamol als Wirkstoff</i>	101
20.3.3.	<i>Versuche W6, C4 und G3 mit HPMC als Bindemittel</i>	102
20.4.	Maßstabsvergrößerung	103
<b>21.</b>	<b>Auswertung</b>	<b>105</b>
21.1.	Prozesseffizienz	105
21.2.	Prozessgeschwindigkeit	106
<b>22.</b>	<b>Analytische Methoden</b>	<b>107</b>
22.1.	Wirkstoffgehalt	107
22.1.1.	<i>UV-Vis-Spektroskopie</i>	107
22.1.2.	<i>HPLC-Methode</i>	107
22.1.3.	<i>Wiederfindungsrate Wirkstoff</i>	108
22.2.	Wirkstoffpartikelgrößenverteilung	109
22.3.	Tröpfchengrößenverteilung	109
22.4.	Feuchte	110
22.5.	Viskositätsmessungen	111
22.6.	Mikroskopische Charakterisierung	112
22.7.	Pelletgröße und Pelletgrößenverteilung, Rundheit	112
22.8.	Signifikanztest	113
<b>Verwendete Formelzeichen</b>		<b>114</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>		<b>116</b>

# Abkürzungsverzeichnis

A	Fläche (Eintrittsfläche für Prozessluft; Projektionsfläche)
B	Bindemittelkonzentration
Bez.	Versuchsbezeichnung
bzw.	beziehungsweise
$c_w$	Wirkstoffkonzentration im Produkt
d	Durchmesser (Prozessanlage; Kreis; Kugel)
$d_d$	dimensionsloser Durchmesser
e	Eichgewicht
et al.	und Andere
EW	Einwaage
f	Brennweite; Anzahl der Freiheitsgrade; Faktor
FG	Feststoffgehalt
EuAB	Europäisches Arzneibuch
HCTZ	Hydrochlorothiazid
HEC	Hydroxyethylcellulose
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
Index: rel	relativ; relative (z.B. relative Standardabweichung; relative Sprütrate)
LV	Prozessluftvolumenstrom
M,m	Masse
MC	Methylcellulose
MCC	Mikrokristalline Cellulose
N	Drehzahl
n	Probenumfang
QA	Interquantiilsabstand
p	Signifikanzwert (Statistik)
PEG	Polyethylenglykol (Macrogol)
PT	Produkttemperatur
PVA	Polyvinylalkohol
PVA-PEG	Polyvinylalkohol - Polyethylenglykol
PVP	Polyvinylpyrrolidon
$R^2$	Bestimmtheitsmaß
REM	Rasterelektronenmikroskopie

s	Standardabweichung
s <sup>2</sup>	Varianz
SD	Sprühdruck
SR	Sprührate
U	Umfang; Umdrehungen
UV-Vis	elektromagnetische Wellen des ultravioletten und sichtbaren Lichts
V	Volumen (Prozessanlage; Kugel; Pellet)
$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert
x(50); x(Zahl)	Median; Quantile einer Verteilung
z.B.	zum Beispiel
$\alpha$	Irrtumsrisiko (Statistik)
$\rho$	Dichte (Prozessluft)

# A. Einleitung

---

## 1. Pellets

### 1.1. *Begriffsdefinition*

Pellets sind in unterschiedlichen Industriezweigen als Zwischenprodukt (z.B. Eisenerzpellets) oder Endprodukt (z.B. Futtermittelpellets, Holzpellets) weit verbreitet. Allgemein werden Pellets als kugelförmige Partikel definiert, die durch besondere Verfahren aus pulvrigen oder feinkörnigen Stoffen zusammengefügt wurden [1]. Nach dem Europäischen Arzneibuch (Glossar, EuAB 6.7, 2010) sind Pellets (Sphäroide) kugelförmige oder annähernd kugelförmige Granulate mit einer Größe von typischerweise 0,2mm bis 2,8mm. Sie unterscheiden sich von herkömmlichen Granulaten durch eine erhöhte mechanische Resistenz und eine glatte, gleichmäßige Oberfläche [2]. In der pharmazeutischen Fachliteratur findet man weitere Definitionen, wonach Pellets zusätzlich eine geringe Porosität und eine enge Korngrößenverteilung aufweisen. Der mittlere Durchmesser wird dabei häufig mit 0,2mm bis 2mm angegeben [3;4].

### 1.2. *Gründe für eine pharmazeutische Anwendung*

Die therapeutische Anwendung von Pellets erfolgt in der Regel peroral. Die einzelnen Pellets einer Dosis, abgefüllt in Mehrdosenbehältnissen mit Dosierhilfe, einzeldosiert in Sachets oder weiterverarbeitet zu Tabletten, Kapseln oder Suspensionen, bilden eine multipartikuläre Arzneiform. Nach der Einnahme zerfallen Tabletten und Kapseln, so dass die Pellets im Gastrointestinaltrakt einzeln vorliegen. Gegenüber monolithischen Arzneiformen zeigen multipartikuläre Arzneiformen Vorteile hinsichtlich der Pharmakokinetik, der Arzneimittelsicherheit und der Flexibilität bei der Entwicklung komplexer Arzneiformen [4;5]. Die einzelnen Partikel können den Gastrointestinaltrakt ungehindert und weitgehend unbeeinflusst vom Füllungsgrad des Magens passieren. Aus diesem Grund werden inter- und intraindividuelle Schwankungen bei der Arzneistofffreisetzung und -absorption ebenso vermindert, wie das Potential zur Erzeugung lokaler Reizwirkungen. In Abhängigkeit vom Freisetzungsprofil kann ein gleichmäßiger, schneller Wirkungseintritt erzielt werden. Bei der galenischen Entwicklung von multipartikulären Arzneiformen mit modifiziertem Freisetzungsprofil ist das Risiko einer unkontrollierten Freisetzung der Wirkstoffdosis bei einem Überzugsdefekt auf einen Bruchteil der Dosis beschränkt. Unter den multipartikulären Arzneiformen weisen Pellets gegenüber herkömmlichen Granulaten eine gleichmäßige, glatte Oberfläche und enge Korngrößenverteilung auf, wodurch eine hohe Reproduzierbarkeit der Freisetzungsprofile bei vergleichsweise niedrigem Verbrauch an Überzugsmaterial erreicht werden kann. Desweiteren können Pellets mit unterschiedlichen Freisetzungsprofilen oder chemisch-physikalisch inkompatiblen Wirkstoffen zu einer Arzneiform zusammengefügt werden [5].

Zahlreiche vielversprechende Neuentwicklungen im Bereich der festen oralen Arzneiformen gehören zu den multipartikulären Systemen, wobei Pellets aufgrund ihrer hohen Flexibilität und Arzneimittelsicherheit bei der Entwicklung kontrollierter Freisetzungssysteme eine herausragende Stellung einnehmen. Neben der Erfüllung besonderer Ansprüche und einer hohen Produktqualität ist das Interesse der pharmazeutischen Industrie auf wirtschaftliche Herstellverfahren gerichtet.

## **2. Pelletherstellung**

### **2.1. Entstehungs- und Wachstumsmechanismen**

Pelletentstehung und -wachstum sind Agglomerationsprozesse. Elementare Mechanismen dieser Agglomeration sind die Keimbildung aus Primärpartikeln, die sukzessive Beschichtung eines Keims mit Primärpartikeln und die Abrasionsübertragung oder Koaleszenz bei der Kollision von Agglomerationskeimen und kleinen Pellets. Daneben können Abbaumechanismen wie Abrieb, Bruch oder Keimzerfall stattfinden und wiederum neue Primärteilchen oder Keime für das Wachstum liefern [6;7].

### **2.2. Bindungen**

Initialschritt eines jeden Agglomerationsprozesses ist die Erzeugung eines Kontakts zwischen Primärpartikeln oder bereits gebildeten Keimen. Physikalische Bindungskräfte zwischen Partikeln begünstigen einen initialen Partikelkontakt. Hierzu gehören molekulare, elektrostatische oder magnetische Anziehungskräfte, adhäsive und kohäsive Wechselwirkungen partikelumschließender Wassersorptionshüllen und Grenzflächenkräfte in Mehrphasensystemen. Partikel, die über eine mobile Flüssigkeitsbrücke miteinander in Kontakt stehen, werden aufgrund der Oberflächenspannung der Flüssigkeit und des Kapillareffekts zusammen gehalten. Bei Verwendung hochviskoser Flüssigkeiten, zeigen diese Bindungen bereits ähnliche Eigenschaften wie eine Feststoffbrücke und sie sind nicht mehr frei beweglich. Durch Druck- oder Temperatureinwirkung kann eine Phasenänderung einzelner Komponenten einer Flüssigkeitsbrücke eintreten. Kommt es zur Evaporation eines Lösungsmittels, können gelöste Komponenten und Bindemittel zu Feststoffbrücken auskristallisieren oder aushärten. Besteht die Brücke aus geschmolzenen Komponenten, so verfestigt sich die Bindung beim Abkühlen unter den Schmelzpunkt. Neben Feststoffbrücken können feste Bindungen auch durch Formschluss während einer Druckeinwirkung entstehen [6].

### **2.3. Pelletierverfahren**

#### **2.3.1. Prozessschritte beim Pelletieren**

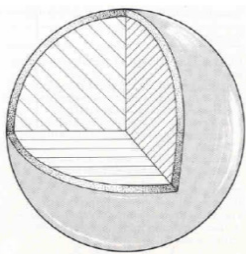
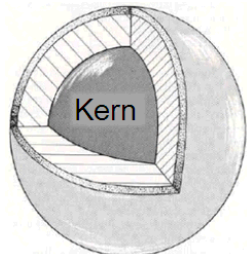
Geeignete Agglomerationsverfahren zum Pelletieren unterscheiden sich von der herkömmlichen Granulierung durch die Einführung von Prozessschritten zur Formgebung, Verdichtung und Begrenzung der Korngrößenverteilung. Dabei wird der Partikelkontakt bevorzugt durch



rotierende oder rollierende Bewegung des Pelletierguts oder durch eine mechanische Verdichtung unter Druckeinwirkung erzielt [6]. Um Bindungen zu initiieren wird das trockene partikuläre Pelletiergut häufig in einem vorangestellten Prozessschritt oder während des Pelletierens mit einer flüssigen Phase vermengt. Die flüssige Phase kann ein Transportvehikel für Primärpartikel oder Bindemittel sein. Feste Pellets entstehen bei Verwendung flüssiger Phasen erst durch Trocknungs- oder Abkühlprozesse. Der mechanistische Verlauf der Agglomeration nach Absatz 2.1 wird bei einem Pelletierverfahren durch die Anzahl der Phasen, den Flüssigkeitssättigungsgrad, die Art und Intensität der Durchmischung oder Druckausübung, die Geschwindigkeit der Phasenänderung flüssig-fest, die mechanische Stresseinwirkung, die Prozessdauer und die Eigenschaften der Primärpartikel und Hilfsstoffe bestimmt.

Grundsätzlich können Pelletierverfahren unterschieden werden, die wie in Tabelle 1 dargestellt zu einem homogenen oder heterogenen Pelletaufbau führen [8].

**Tabelle 1: Einteilung der Pelletierverfahren anhand des Pelletaufbaus**

<i>Pelletaufbau</i>	<i>Homogen</i>	<i>Heterogen</i>
<i>Beschreibung</i>	Wiederkehrendes Muster in der Zusammensetzung über den gesamten Querschnitt	Unterscheidung von Kern- und Schichtmaterial
<i>Darstellung entnommen aus [8]</i>		
<i>Pelletierverfahren</i>	Direktpelletierung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feuchtgranulierung</li> <li>• Schmelzgranulierung</li> </ul> Extrusion/Sphäronisation Tablettierung Weitere Verfahren	Beschichtung von Starterkernen

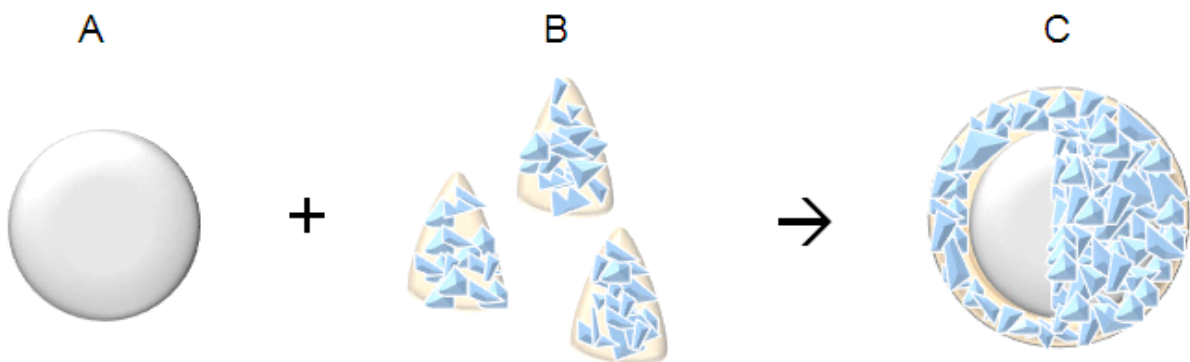
### 2.3.2. Herstellverfahren für homogene Pellets

Homogene Pellets besitzen eine einheitliche Struktur über den gesamten Querschnitt. Die Verteilung aller formgebenden Komponenten folgt dabei einem wiederkehrenden Muster, wobei idealerweise hohe Wirkstoffbeladungen erreicht werden. Grundsätzlich kann die Feucht- oder Schmelzgranulierung als Verfahren zur Direktpelletierung eingesetzt werden. Annähernd runde Granulate werden bei der Verwendung von Pelletiertellern, -trommeln [7;9] und Rotorgranulatoren [10;11] erhalten. Wirbelschichtgranulatoren [11;12] und Schnellmischer [13] führen im Vergleich zu weniger runden Agglomeraten oder zu einer geringeren Dichte [11]. Die Herausforderung bei der Direktpelletierung liegt darin, den Prozess auf eine gewünschte enge Korngrößenverteilung hin zu steuern. Ein weiteres Verfahren zur Herstel-

lung homogener Pellets ist die Extrusion/Sphäronisation. Das Extrudieren einer plastischen Masse durch eine Öffnung definierter Größe führt zu dichten Extrudaten die nach der Ausrundung eine enge Korngrößenverteilung aufweisen. Grundsätzlich kann auch die Tablettierung zu Agglomeraten führen, die der pharmazeutischen Definition für Pellets weitgehend entsprechen. Minitabletten sind entsprechend klein, annähernd rund oder zylindrisch und weisen eine einheitliche Korngröße auf. Weitere Pelletierverfahren, sind in der Literatur beschrieben, spielen jedoch in der Praxis eine untergeordnete Rolle [5;14].

### 2.3.3. *Beschichtung von Starterkernen zur Herstellung heterogener Pellets*

Heterogene Pellets entstehen bei der Beschichtung von Starterkernen [8]. Der Wirkstoff wird entweder in einer Bindemittellösung gelöst oder suspendiert und auf ein rundliches Kernmaterial aufgesprüht oder separat von der aufgesprühten Bindemittellösung als Pulver eingestreut. Das Prinzip einer Wirkstoffbeschichtung mit Suspensionen ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1: Prinzip der Wirkstoffbeladung bei einer Beschichtung mit Suspensionen: Starterkern (A), Flüssigkeitströpfchen mit dispergiertem Wirkstoff (B), Pellet mit Schichtstruktur (C)**

Die Anzahl der resultierenden Pellets wird durch die Anzahl der Kerne vorgegeben. Auch die Form, Größe und Korngrößenverteilung des Produkts hängt bei einer gleichmäßigen Beschichtung idealerweise von der Form und Größe des Startermaterials, dem Beladungsgrad und der Dichte der Auftragschicht ab. Verfahrenstechnische Herausforderungen bei einer Wirkstoffbeschichtung sind, eine gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffs auf dem Kernmaterial zu erreichen, den Beladungsgrad zu maximieren, einen vollständigen Auftrag zu erzielen und unerwünschte Mechanismen, die die Anzahl der Partikel im Prozess verändern, zu unterbinden. Zu diesen Mechanismen gehören Bruch, Abrieb und Sprühtrocknung der Wirkstoffpartikel, Keimbildung aus Wirkstoffpartikeln und eine Agglomeration mehrerer Kerne zu größeren Keimen.

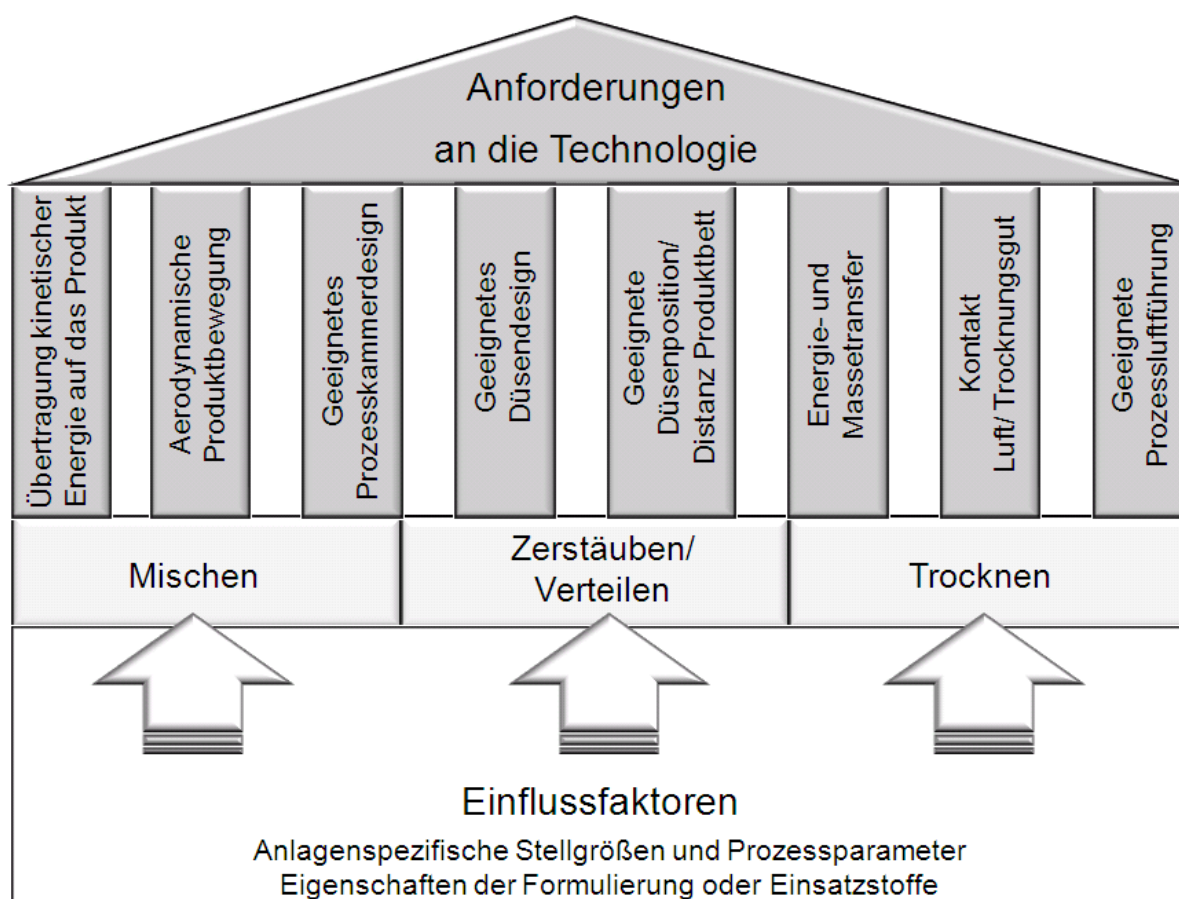
Da Wirkstoffbeschichtungen mit Lösungen/Suspensionen oder Pulvern zu den gebräuchlichsten Pelletierverfahren in der pharmazeutischen Industrie gehören, besteht ein großes Interesse, geeignete Technologien zu identifizieren und zu verbessern.

### 3. Technologien für Beschichtungsverfahren

#### 3.1. Notwendige Grundoperationen

Beschichtungsprozesse beinhalten die Grundoperationen Mischen, Zerstäuben/Verteilen und Trocknen. Mischen und Zerstäuben/Verteilen erfolgen mit dem Ziel, die Oberfläche aller Kerne gleichmäßig und vollständig mit der Flüssigkeit in Kontakt zu bringen, um den Wirkstoff zunächst über mobile Flüssigkeitsbrücken auf der Oberfläche zu binden. Erst das Trocknen ermöglicht bei einer geeigneten Auswahl der Rezepturbestandteile eine feste Bindung zwischen Wirkstoffpartikeln und Kernmaterial.

Abbildung 2 symbolisiert in Form von Säulen, welche Aspekte bei der Auswahl und Konzeptionierung einer Technologie für einen Beschichtungsprozess Beachtung finden sollten, damit die notwendigen Grundoperationen durchgeführt werden können.



**Abbildung 2: Anforderungen an eine Technologie für Beschichtungsprozesse unter Berücksichtigung der erforderlichen Grundoperationen**

Für die Wirkstoffbeschichtung von Pellets werden das Kesselverfahren, das Wirbelschichtverfahren und das Luftgleitschichtverfahren eingesetzt. Die Vielzahl der verfügbaren Technologien wurde jedoch nicht ausschließlich für Beschichtungsprozesse konzeptioniert, sondern findet in weiteren Bereichen der Pelletierung und Granulierung, der Befilmung/Lackierung

und der Trocknung Anwendung. Die Identifizierung einer geeigneten Technologie setzt zunächst das Verständnis der Verfahrensprinzipien und die Unterscheidung der zugehörigen konventionellen und innovativen Technologien voraus.

## **3.2. Kesselverfahren**

### *3.2.1. Prinzip eines Kesselverfahrens*

Bei einem Kesselverfahren rotiert ein Kessel oder eine Trommel um eine geneigte, horizontale oder vertikale Achse und generiert damit eine Umwälzung und Mischung des Produktbetts, dabei können flüssige oder feste Komponenten im Produktbett verteilt werden.

### *3.2.2. Dragierkessel*

Im Jahr 1956 war der Dragierkessel die erste Technologie, die in der pharmazeutischen Industrie zur Pelletierung durch Wirkstoffbeschichtung mit Pulvern eingesetzt wurde. Der Dragierkessel rotierte über eine geneigte Achse. Die Zugabe flüssiger Komponenten und die Trocknung mit warmer Luft erfolgten manuell über die Kesselöffnung [15]. Die ersten Dragierkessel verfügten weder über ein integriertes Sprühsystem noch über eine kontrollierte Prozessluftführung. Zahlreiche Innovationen erfolgten vor dem Hintergrund die Produktbewegung, die Trocknungseffizienz und die Verteilung der Flüssigkeit zu verbessern und mit Hilfe von Prozessüberwachungssystemen zu kontrollieren. Die konventionellen Dragierkessel sind heute mit hydraulisch oder pneumatisch gesteuerten Sprühsystemen, sowie Zu- und Abluftrohren ausgestattet, die in die Kesselöffnung eingebracht werden können [16].

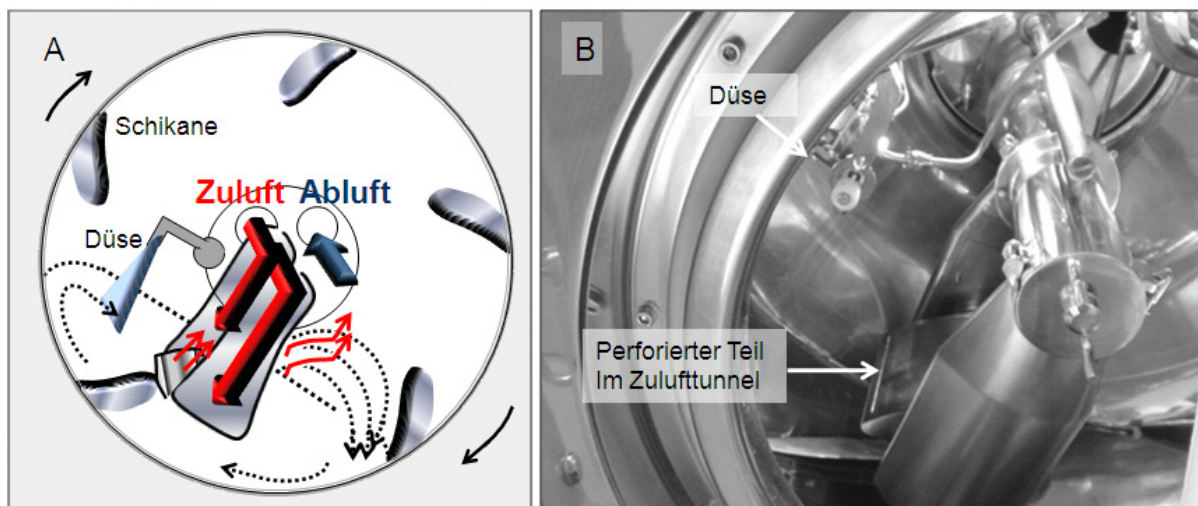
### *3.2.3. Trommelcoater*

Innovativere Technologien verwenden als Prozesskammer eine Trommel mit eingebauten Schikanen zur Verbesserung des Mischeffekts. Die Trommeln rotieren meistens um eine horizontale Achse. Voll- oder teilperforierte Trommelwände oder perforierte Tauchscherer ermöglichen eine gezieltere Zu- und Abführung der Prozessluft, so dass das Produktbett durchströmt wird und eine größere Fläche für den Energie- und Massetransfer zur Verfügung steht. Ein Sprühsystem für die Applikation von Flüssigkeiten wird in die Prozesskammer eingebracht. Auf dem Gebiet der Befilmung/Lackierung von Tablettenkernen haben die Trommelcoater den konventionellen Dragierkessel verdrängt. Die unterschiedlichen Technologien (z.B. Accela Cota, Driacoater, HiCoater, Glatt-Coater) unterscheiden sich hauptsächlich in der Prozessluftführung. Detaillierte Beschreibungen findet man in der Literatur [8;16;17].

### *3.2.4. GS Coater*

Für die Beschichtung von Pellets und insbesondere für Pulverapplikationen ist der Einsatz perforierter Anlagenteile bedingt durch die kleine Partikelgröße problematisch. Neben den konventionellen Dragierkesseln [18;19] konnten sich daher auf diesem Einsatzgebiet nur wenige innovative Technologien durchsetzen. Der GS Coater in Abbildung 3 verzichtet auf eine Perforation der Trommel. Zur Erhöhung der Trocknungseffizienz wird die Prozessluft

über perforierte Tauchschwerter oder einen speziell für Pellets entwickelten perforierten Tunnel in das Produktbett eingebracht. Die Luftgeschwindigkeit im perforierten Teil genügt, um Materialverluste zu verhindern. In der Regel wird zusätzlich ein feines Sieb über der Perforation angebracht. Die Abluft wird über eine Öffnung an der Trommelrückwand oberhalb des Betts abgeführt.



**Abbildung 3: Schematische Darstellung der Prozessführung im GS Coater (A) und Detailfotografie aus einer Prozesskammer (B)**

In Abbildung 3A ist der Aufbau eines GS Coaters mit Schikanen zur Unterstützung der Bettbewegung und einer typischen Anordnung von Düse und Zulufttunnel schematisch dargestellt. Das Produkt (gepunktete Linien) fließt über den perforierten Teil des Zulufttunnels und wird von der erwärmten Luft (rote Pfeile) aufgewirbelt und getrocknet. Eine Detailaufnahme einer leeren Prozesskammer mit eingebautem Zuluftteil ist in Abbildung 3B zu sehen.

Der GS Coater eignet sich für eine Befilmung/Lackierung von Pellets, für die Wirkstoffbeschichtung mit Lösungen/Suspensionen oder für die Beschichtung mit Pulvern unter Einsatz eines Pulverdosierers [20].

### 3.3. Wirbelschichtverfahren

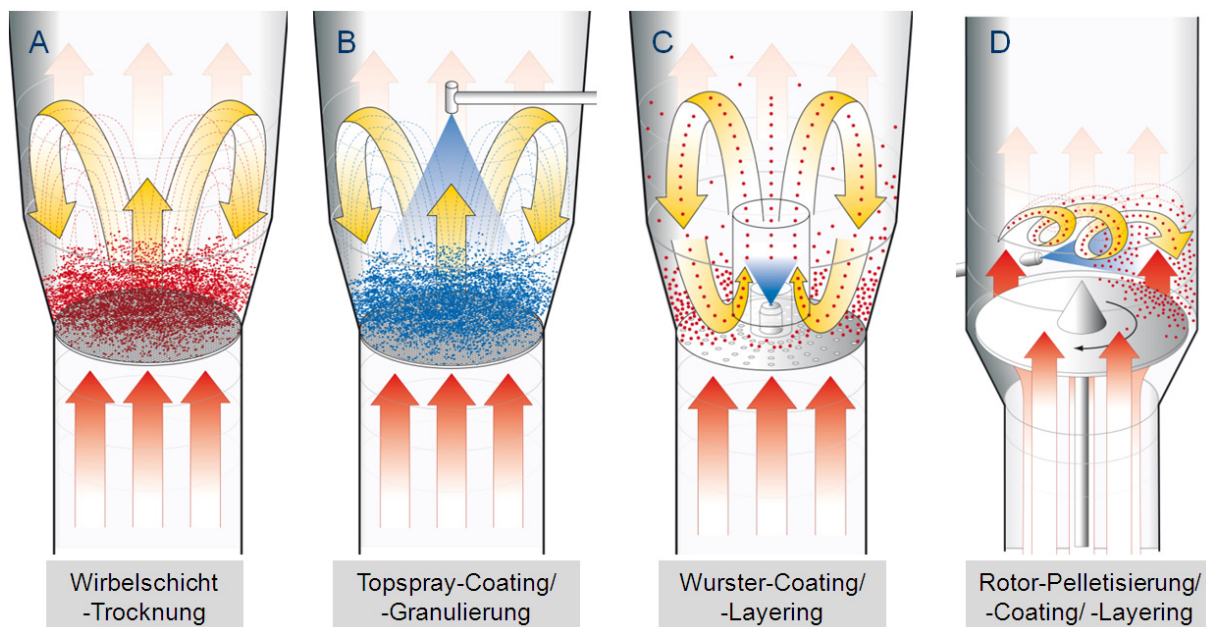
#### 3.3.1. Prinzip eines Wirbelschichtverfahrens

Das Wirbelschichtverfahren fand ursprünglich als effizientes und schonendes Trocknungsverfahren Eingang in die pharmazeutische Industrie. Über einen luftdurchlässigen meist perforierten Anströmboden wird das Produktbett von aufwärtsströmendem Gas aufgewirbelt, dabei wird die gesamte Oberfläche der einzelnen Partikel für den Energie- und Massetransfer zugänglich [21]. Bei mäßiger Luftgeschwindigkeit wird die ruhende Schüttschicht zunächst laminar durchströmt. Mit zunehmender Luftgeschwindigkeit steigt der Druckverlust und erreicht den Punkt, an dem er dem Gewicht des Produktbetts pro Fläche des Anströmbodens entspricht. Bis zu einem oberen Grenzbereich, in dem die Luftgeschwindigkeit die

unterschiedlichen Partikelgeschwindigkeiten im freien Fall überschreitet, resultiert eine Wirbelschicht. Im Wirbelzustand weist das Produktbett Fließeigenschaften wie eine Flüssigkeit auf. Oberhalb der Grenzgeschwindigkeiten werden die Partikel pneumatisch nach oben aus der Wirbelschicht heraus transportiert [22;23].

### 3.3.2. Einteilung der Wirbelschichttechnologien

Das Prinzip der Wirbelschichttrocknung ist in Abbildung 4A dargestellt. Durch die Verwendung von Sprühsystemen stehen Wirbelschichttechnologien auch für die Einsatzgebiete Pelletierung, Granulierung, Befilmung/Lackierung oder Wirkstoffbeschichtung zur Verfügung. Häufig werden Wirbelschichttechnologien entsprechend der Positionierung und Ausrichtung der Sprühdüse in Topspray-, Bottomspray-, und Tangentialspray-Verfahren eingeteilt (Abbildung 4B-D).



**Abbildung 4: Konventionelle Wirbelschichttechnologien (Quelle: Glatt GmbH)**

Zu den bedeutendsten Wirbelschichtverfahren für Wirkstoffbeschichtungsprozesse zählen das Wurster-Bottomspray-Verfahren in Abbildung 4C [24] und das Rotor-Tangentialspray-Verfahren in Abbildung 4D [25;26]. Wurster- und Rotor-Technologie bilden die Basis für viele Innovationen der Anbieter von Verfahrenstechnologien. Während zum Beispiel der Precision Coater [27;28] grundlegend auf dem Wurster-Prinzip basiert, stellt die CPS [21;29;30] eine modifizierte Rotor-Technologie dar. Eine klare Abgrenzung von den konventionellen Wirbelschichttechnologien erfordern die Luftgleitschichttechnologien (Kapitel 3.4), die über sehr spezielle Lufttreibsätze und komplexere Sprühsysteme verfügen [31-37].

### 3.3.3. Topspray-Verfahren

Beim Topspray-Verfahren in Abbildung 4B wird ein fluidisiertes Produktbett gegen den Luftstrom mit einer Flüssigkeit besprüht. Topspray-Verfahren sind neben Anwendungen zur Be-

filmung/Lackierung und Wirkstoffbeschichtung von Pellets für Anwendungen im Bereich Granulierung stark verbreitet.

#### 3.3.4. *Wurster-Technologie*

Die Wurster-Technologie in Abbildung 4C wurde 1959 von Dale Wurster eingeführt [24]. Ein nach ihm benanntes höhenverstellbares Wursterrohr ist mittig über einer perforierten Bodenplatte in die Prozesskammer eingelassen und umschließt die nach dem Bottomspray-Prinzip positionierte Düse. Die Bodenplatte ist in der Mitte stärker perforiert und bedingt dadurch eine höhere Luftgeschwindigkeit innerhalb des Wursterrohrs. Die resultierende Druckdifferenz am eingestellten Spalt zwischen Wursterrohr und Bodenplatte ermöglicht einen horizontalen Produkttransport in das Wursterrohr (Venturi-Effekt). Von dort wird das Produkt pneumatisch bis in die Entspannungszone befördert. In der Entspannungszone überwiegt die Schwerkraft und das Produkt fällt in einer umgekehrten U-Form gegen den geringeren Luftstrom im peripheren Bereich zurück in die Prozesskammer. Aufgrund der unterschiedlichen Luftgeschwindigkeiten wird eine kontrollierte Produktzirkulation, jedoch kein klassischer Wirbelbettzustand erreicht [23;38]. Die Wurster-Technologie wird vorwiegend für die Befilmung/Lackierung kleiner Partikel und Pellets oder für die Wirkstoffbeschichtung mit Lösungen/Suspensionen eingesetzt [39-43].

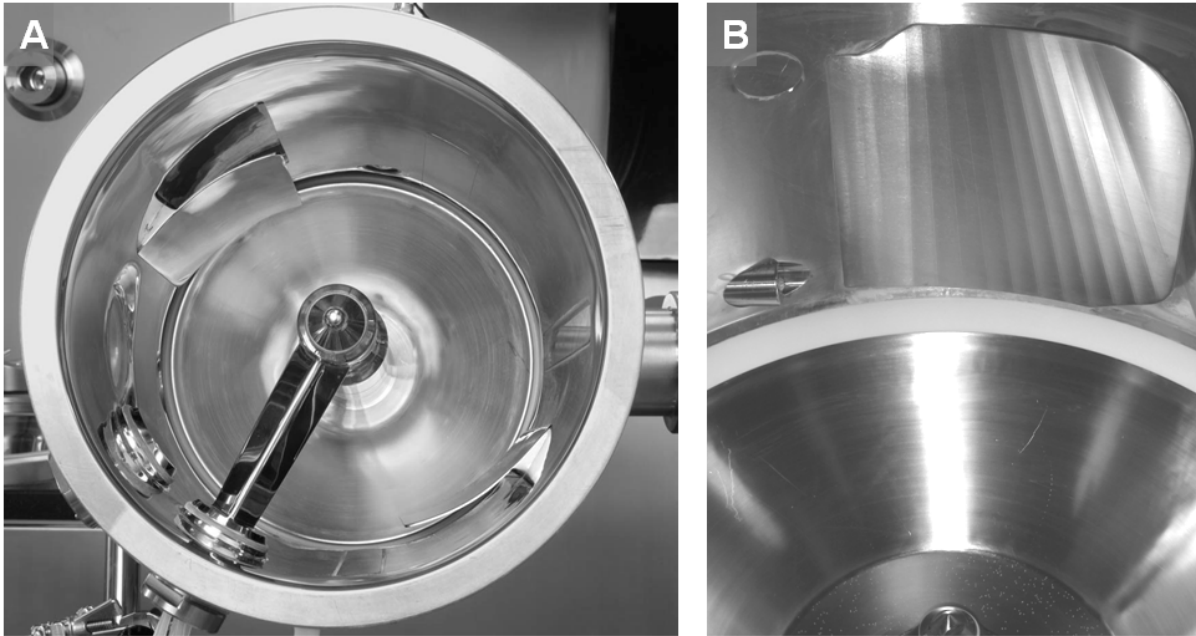
#### 3.3.5. *Rotor-Technologie*

Bei der Rotor-Technologie tritt die Prozessluft durch einen Ringspalt zwischen der Prozesskammerwand und einer nicht perforierten, rotierenden Bodenplatte ein. Das Produkt wird durch Fliehkräfte nach außen an die Prozesskammerwand, durch den Prozesslufteinlass am Ringspalt aufwärts in die Entspannungszone und durch die Schwerkraft zurück auf die Bodenplatte befördert. Das Zusammenspiel aller Kräfte erzeugt eine spiralkranzförmige Bewegung [44]. Die Düse ist meistens in die Prozesskammerwand eingelassen und sprüht entlang der Spiralkranzbewegung tangential in das Produktbett ein (Abbildung 4D). Als Abgrenzung zu den bisher genannten Wirbelschichttechnologien ist bei Verwendung der Rotor-Technologie die Applikation von Pulvern möglich [44]. Verschiedene Rotor-Technologien werden für Prozesse zur Befilmung/Lackierung [42] und Wirkstoffbeschichtung mit Lösungen/Suspensionen [45] und Pulvern [46-49] eingesetzt. Desweiteren eignen sich Rotor-Technologien aufgrund eines ausrundenden, formgebenden Effekts auf plastische Massen zur Direktpelletierung [10;11].

#### 3.3.6. *CPS-Technologie*

Eine Weiterentwicklung der konventionellen Rotor-Technologie wird von der Firma Glatt als die CPS angeboten [30], dabei steht CPS für „Complex Perfect Spheres“. Bautechnische Modifikationen der CPS zeigen die Fotos A und B der Abbildung 5. Die Rotorplatte ist konisch geneigt und die Behälterwand ist mit schaufelförmigen Leitblechen ausgerüstet. Die geneigte Rotorplatte ermöglicht eine effektivere Übertragung der zentrifugalen Kräfte in die entstehenden Pellets [21]. Das nach oben fluidisierte Produktbett wird entlang der Leitbleche

aus der einfachen Spiralkranzbewegung abgelenkt und in eine entsprechende Anzahl an Fließbettsträngen aufgeteilt. Nahe des Zentrums der Prozesskammer treffen diese unter dem Einfluss der Schwerkraft wieder zusammen und werden in Folge dessen neu durchmischt. BEHZARDI et al. ordnen diese Modifikation der Rotor-Technologie bei den vertikal rotierenden Kesseln ein [17].



**Abbildung 5: CPS Prozessanlage: Aufsicht der Prozesskammer mit Fliehkraftzerstäuber (A) (Quelle: Glatt GmbH); Tangentialdüse, Schaufel und Teil einer geneigten Rotorplatte (B)**

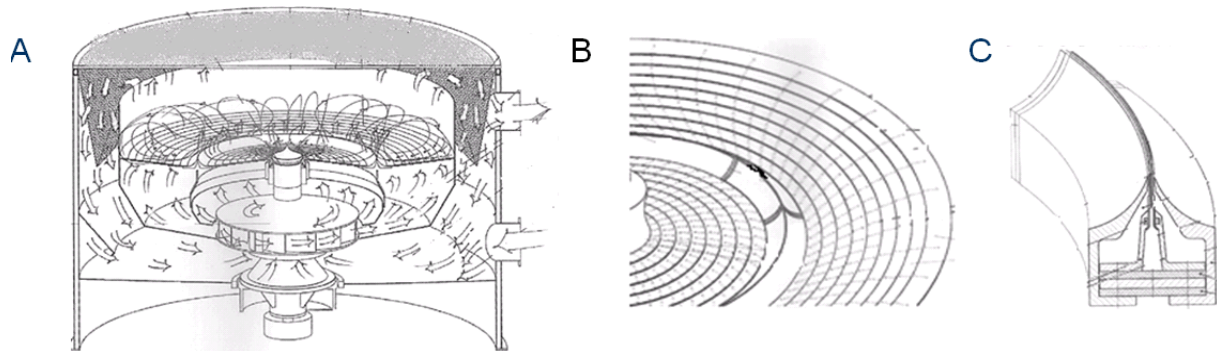
Die Entwicklung der CPS erfolgte vor dem Hintergrund ideal ausgerundete und dichte homogene Pellets mit einer glatten Oberfläche durch Direktpelletierung herzustellen. Dafür wird Granulierflüssigkeit in der Regel über den Fliehkraftzerstäuber in Abbildung 5A von oben zugegeben. Eine Tangentialspray-Düsenposition wie in Abbildung 5B ist optional vorgesehen. Nach SRIVASTAVA trägt die Prozessführung in der CPS neben der Formulierung dazu bei, ein kontrolliertes Freisetzungsprofil eines niedrig oder hoch dosierten Wirkstoffs aus einer homogenen CPS-Pelletmatrix zu erzielen [50]. Eine mögliche Anwendung der CPS-Technologie zur Befilmung/Lackierung oder Wirkstoffbeschichtung von Pellets wird postuliert [21], Beispiele oder Ergebnisse sind jedoch nicht publiziert.

### **3.4. Luftgleitschichtverfahren**

Bei den Luftgleitschichtverfahren handelt es sich nicht um konventionelle Wirbelschichtverfahren. Besondere Lufttreibsätze [32;34;35] mit schräg gestellten Lamellen oder radial angeordneten Schlitzern ermöglichen die Erzeugung von Luftgleitschichten, auf denen das Produktbett schonend wie auf einem Luftkissen umgewälzt wird. Der Kugelcoater [8;36] und die Innojet®-Technologien [37] basieren auf dem Luftgleitschichtprinzip. Ein besonderes Unterbett-Sprühsystem für diese Verfahren stellt eine zentral eingelassene Düse mit seitlich radialem Sprühspalt dar [31]. Exemplarisch für die vielfältigen Variationen der Luftgleitschicht-



technologien ist der Innojet® Aircoater® in Abbildung 6 dargestellt. Der verwendete Lufttreibsatz verfügt über eine vulkanartige Produktumbruchzone mit einem integrierten Flüssigkeits-sprühspalt [33]. Luftgleitschichttechnologien werden für Prozesse zur Befilmung/Lackierung oder zur Wirkstoffbeschichtung mit Lösungen/Suspensionen eingesetzt [37].



**Abbildung 6:** Perspektivischer Vertikalschnitt eines Innojet® Aircoaters® (A) mit Treibsatz Vulcano® (B) und Düse Lineajet® (C) entnommen aus [37]

### 3.5. Unterschiede der Technologien

#### 3.5.1. Gegenüberstellung

Die Gegenüberstellung der Technologien in Tabelle 2 erfolgte unter Berücksichtigung der notwendigen Grundoperationen. Da das Luftgleitschichtverfahren in der Fachliteratur wenig behandelt wird und dessen nähere Betrachtung nicht Ziel dieser Arbeit ist, werden die entsprechenden Technologien an dieser Stelle nicht weiter berücksichtigt.

**Tabelle 2: Umsetzung der notwendigen Grundoperationen in den verschiedenen Technologien**

Technologie	Mischen	Zerstäuben/Verteilen	Trocknen
Dragierkessel	Rotierender Kessel	Top spray mit dem Zuluftstrom; Düsenabstand optional	Bettoberfläche
GS Coater	Rotierende Trommel; Schikanen	Top spray; Sprüh- und Trocknungszone räumlich getrennt; Düsenabstand optional	Durchströmung in einer räumlich begrenzten Trocknungszone
Topspray-Coater	Wirbelschicht	Top spray gegen den Zuluftstrom; Düsenabstand variabel; geringe Produktdichte in der Sprühzone	Gleichmäßige, vollständige Durchströmung
Wurster	Kontrollierte Umlaufbahnen durch spezielle Prozessluftführung	Bottom spray mit dem Zuluftstrom; kurze Distanz zum Produkt; hohe Produktdichte in der Sprühzone	Ungleichmäßige Durchströmung des Produkts; Zonen mit unterschiedlicher Luftgeschwindigkeit
Rotor	Rotierende Scheibe; Zentrifugalkräfte; Spiralkranzbewegung	Tangentialspray senkrecht zum Zuluftstrom; Düse eingebettet; kurze Distanz zum Produkt; hohe Produktdichte in der Sprühzone	Vertikal-tangentiale Durchströmung des rotierenden Produkts am Spalt
CPS	Konische rotierende Scheibe; Leitbleche (siehe Rotor)	(siehe Rotor)	(siehe Rotor)

Durch das Zusammenspiel von Mischen, Zerstäuben/Verteilen und Trocknen soll ein gleichmäßiger und vollständiger Auftrag erreicht und Bruch, Abrieb, Sprühtrocknung und Agglomeration vermieden werden (Absatz 2.3.3). Die Art und Intensität des Mischvorgangs, die Positionierung der Düse zum Produktbett, die Prozessluftführung und die räumliche Ausdehnung von Misch-, Sprüh- und Trocknungszonen unterscheiden sich bei den verschiedenen Technologien. Die Literatur gibt Hinweise darauf, inwieweit unterschiedliche Technologien den verfahrenstechnischen Herausforderungen für eine Wirkstoffbeschichtung von Pellets gerecht werden.

### 3.5.2. *Mischen*

Die kinetische Energie zum Mischen wird von rotierenden Anlagenteilen auf das Produktbett übertragen oder durch Luftströmung generiert, so dass Teilchen pneumatisch bewegt werden oder das gesamte Produktbett in aerodynamische Wirbelzustände versetzt wird. Mischeffekte können durch den Einsatz von Schikanen, Leitblechen und speziell gestalteten Prozesskammern unterstützt werden. Für einen gleichmäßigen Auftrag sollte jedes individuelle Teilchen auf kontrollierten Umlaufbahnen die Sprühzone idealerweise mit der gleichen Wahrscheinlichkeit passieren, so dass alle Teilchen in Abhängigkeit von der Prozesszeit gleich häufig besprüht werden.

Beim Mischvorgang in rotierenden Kesseln/Trommeln können so genannte Totzonen mit geringer Partikelbewegung entstehen [17]. MEHTA und JONES zeigten anhand mikroskopischer Untersuchungen, dass ein im Dragierkessel applizierter Film Unregelmäßigkeiten aufweist [41]. Ähnliche Ergebnisse waren für die klassische Wirbelschicht im Topspray-Coater zu verzeichnen, in der die Mischvorgänge zufälliger Natur sind. Die Wurster-Technologie ist so konzeptioniert, dass jedes Teilchen eine ähnliche Umlaufbahn beschreibt und die Sprühzone mit der gleichen Regelmäßigkeit durchläuft. Diese Kontrolle ist ebenso bei der Spiralkranzbewegung im Rotor gegeben. Die Gleichmäßigkeit und Integrität eines im Wurster oder Rotor aufgetragenen Films wurde im Vergleich besser bewertet [39-42].

Der Einsatz von Schikanen unterstützt den Mischvorgang, erhöht jedoch den mechanischen Stress mit dem Risiko, Bruch und Abrieb zu erzeugen [17]. Charakteristisch für Bettbewegungen, die durch die Übertragung kinetischer Energie von einem bewegten Untergrund entstehen, sind die entgegen gerichteten Reibungskräfte. Ein intensiver Partikelkontakt ermöglicht aber auch eine Verteilung der lokal applizierten Flüssigkeit untereinander. Für das Kesselverfahren beschreibt JONES die Möglichkeit, dass größere Wirkstoffkristalle mit schlechten Hafteigenschaften durch die hohe Masse des Produktbetts und intensive Reibung vermahlen und so auf den Oberflächen verteilt werden [51].

In der klassischen Wirbelschicht sind die Partikel idealerweise einzeln in der Luft suspendiert, Partikelkontakt tritt zufällig auf und unterliegt keinem Massedruck. Beim Wurster und Rotor existiert diese in Bezug auf mechanischen Stress schonende Art von Wirbelschicht jedoch nicht. Sowohl beim Wurster als auch beim Rotor entstehen aufgrund der starken Beschleunigung im Wursterrohr oder durch die Zentrifugalkraft auf der Rotorscheibe hohe Produktgeschwindigkeiten. Beim Zusammenprall oder Aufprall auf Prozesskammerwände und -

einbauten kann daher ebenfalls Abrieb und Bruch auftreten. Bedingt durch zwei Faktoren, den intensiven Partikelkontakt und die hohe Geschwindigkeit, ordnet JONES dem Rotor das höchste Potential an mechanischem Stress im Vergleich zu anderen Technologien zu [51]. Für einen Wurster-Prozess beschreiben BEHZADI et al. ein Auftreten von Abrieb und Bruch nur bei der Verarbeitung von größeren Partikeln mit scharfen Kanten, wie z.B. einige Tabletten. Kleine Partikel profitieren hingegen von der hohen Geschwindigkeit, da sie durch Scherkräfte separiert werden, was wiederum einer Agglomeration entgegenwirkt [17].

### 3.5.3. *Zerstäuben und Verteilen*

Die Zerstäubung der Flüssigkeit erfolgt mit einer pneumatisch betriebenen Zweistoffdüse. Zerstäubungsgrad und Tröpfchengröße werden von den einstellbaren Prozessparametern Sprühdrate und Sprühdruk bestimmt. Für die Gegenüberstellung der Technologien bleibt die Positionierung der Düse relativ zur Bewegung des Produktbetts und zur Prozessluftführung zu betrachten. Ein vollständiger Auftrag setzt voraus, dass jedes Sprühtröpfchen auf eine Produktoberfläche auftrifft, bevor sich die Viskosität durch die einsetzende Lösungsmittelverdampfung erhöht und somit die Spreitung reduziert oder das Tröpfchen komplett sprühgetrocknet wird. Gleichzeitig muss durch die Verteilung der Sprühflüssigkeit im Produktbett eine Überfeuchtung verhindert werden.

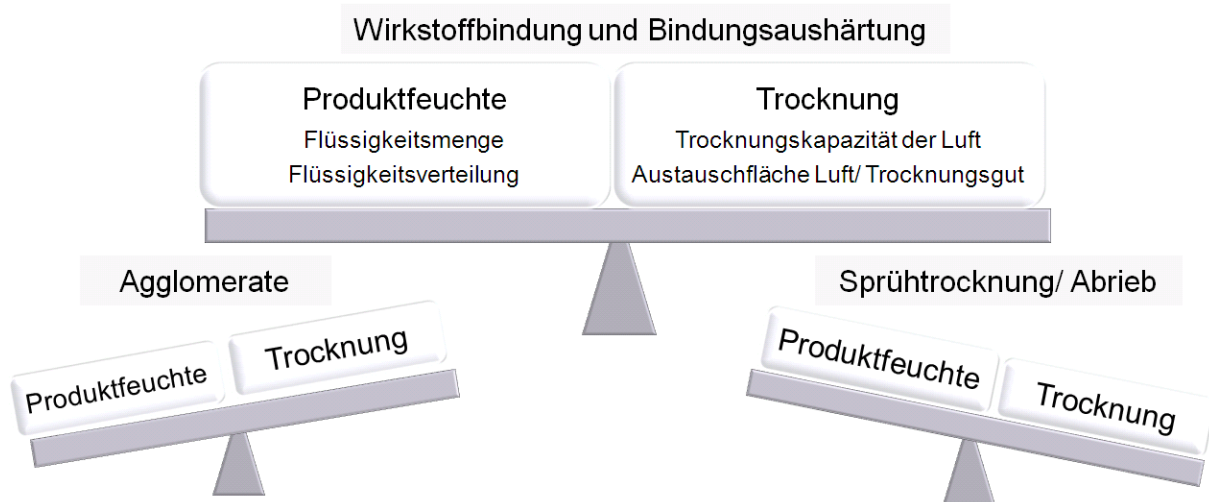
JONES sieht Vorteile in einer geringen Distanz zwischen Düse und Produktbett und einer hohen Produktdichte in der Sprühzone, während er bei einer Sprührichtung gegen den Prozessluftstrom auf eine höhere Wahrscheinlichkeit der Sprühtrocknung hinweist [51]. Im Top-spray-Coater ist aufgrund der unkontrollierten, zufälligen Produktverwirbelungen keine der Voraussetzungen erfüllt. Hingegen sind das Unterbettsprühsystem im Wurster und die Düsen einbettung im Rotor in dieser Hinsicht ideal konzeptioniert. LI et al. und IYER et al. konnten für den Topspray-Coater eine geringere Effizienz bei der Wirkstoffbeschichtung mit Lösungen/Suspensionen im Vergleich zum Wurster und Rotor experimentell nachweisen [43;45]. Bei einer räumlichen Trennung von Sprühzone und Trocknungszone im GS Coater ist die Gefahr der Sprühtrocknung möglicherweise reduziert.

Im Dragierkessel und im GS Coater kann der Düsenabstand zur Bettoberfläche eingestellt werden. Da das Risiko für lokale Überfeuchtung und Agglomeration von der besprühten Fläche abhängt und die Breite des Sprühkegels mit geringerem Abstand kleiner wird, muss die Einstellung mit dem Kompromiss erfolgen, eine ausreichend große Bettoberfläche aus einer möglichst geringen Distanz zu besprühen. Bei Unterbettsprühsystemen und eingebetteten Düsen ist die besprühte Fläche aufgrund der kurzen Distanz zum Produkt gering. Eine Anpassung der Durchsatzrate in der Sprühzone kann im Wurster und Rotor über hohe Produktgeschwindigkeiten erreicht werden und wirkt der lokalen Überfeuchtung entgegen [51]. Der Düsenabstand bleibt dabei unberührt.

### 3.5.4. *Trocknen*

In Absatz 2.2 ist sowohl ein initialer Beitrag von Flüssigkeitsbrücken als auch die Erfordernis der Lösungsmittelverdampfung zur Entstehung und dauerhaften Aushärtung von Bindungen

zwischen Partikeln erläutert. Bei der Wirkstoffbeschichtung von Pellets muss daher eine Gleichgewichtseinstellung zwischen Befeuchtungs- und Trocknungsprozessen angestrebt werden (Abbildung 7).



**Abbildung 7: Prozesslage bei unterschiedlicher Gewichtung von Befeuchtungs- und Trocknungsprozessen**

Bei hoher Produktfeuchte werden Bindungen begünstigt, wodurch jedoch auch das Risiko der Agglomeration von Kernmaterial steigt. Im Gegensatz dazu treten Sprühtrocknung und Abrieb bei ungenügender Wirkstoffbindung als Folge sehr schneller Trocknungsprozesse und geringer Produktfeuchten auf [51].

Die Effizienz eines Trocknungsprozesses hängt zunächst von der Trocknungskapazität der eingesetzten Prozessluft ab. Die Zuführung von Wärmeenergie begünstigt den Übergang des Lösungsmittels in den umgebenden Gasraum. Die Aufnahmekapazität des umgebenden Gasraums für das übergehende Lösungsmittel wird mit Erreichen des Sättigungsdampfdrucks begrenzt [52]. Die Trocknungskapazität der eingesetzten Prozessluft wird somit von drei Faktoren bestimmt: Prozessluftvolumen, Prozesslufttemperatur und Prozessluftfeuchte (Sättigungsgrad) [51]. Generell handelt es sich dabei um frei wählbare oder zumindest kontrollierbare Prozessluftparameter. Durch das Zusammenspiel von Produktbewegung und Luftströmung in einem offenen System ergeben sich jedoch für den Faktor Luftvolumenstrom für verschiedene Verfahren unterschiedliche Einstellungsgrenzen, die mit dem jeweiligen Technologie-Konzept verknüpft sind.

Die Produktbewegung in einem Wirbelschichtverfahren setzt einen Mindestvolumenstrom voraus. Bei zu hohem Volumenstrom wird das Produkt pneumatisch aus der Prozesskammer in das darüber liegende Filtergehäuse transportiert [22]. Ein geeigneter Prozessluftvolumenstrom wird nicht von der benötigten Trocknungskapazität, sondern von den Produkteigenschaften bestimmt [53]. Auch beim Kesselverfahren sollte die maximale Luftströmung keinen Effekt auf die Gleichmäßigkeit der rotierenden Bettbewegung haben. Im GS Coater kommt es bei erhöhtem Strömungswiderstand am eingebetteten Zuluftteil zu einer unerwünschten Freilegung. Sind akzeptable Prozessluftvolumenströme für den gleichen Prozess in ver-

schiedenen Prozessanlagen stark unterschiedlich, bestimmen Unterschiede in der bereitgestellten Trocknungskapazität möglicherweise den maximalen Flüssigkeitseintrag.

Neben der über die Prozessluft bereitgestellten Trocknungskapazität können lokale Ungleichgewichte die Prozesslage beeinflussen. CHRISTENSEN et al. messen der lokalen Trocknungskapazität bei dem geringeren Prozessluftvolumenstrom in der Zone außerhalb des Wursterrohrs eine besonders große Bedeutung bei [53]. JONES weist ebenfalls darauf hin, dass Agglomeration eher selten auf einen erreichten Sättigungszustand im gesamten System zurückzuführen ist. Exemplarisch führt er die Möglichkeit auf, dass eine experimentell ermittelte maximale Sprührate durch Anpassung der Anzahl der Sprühzonen oder der Produktdurchsatzrate in einer Sprühzone weiter erhöht werden kann [51]. TANG et al. zeigten für einen Prozess zur Befilmung/Lackierung von Pellets mit der Wurster-Technologie, dass selbst bei Bereitstellung einer hohen Trocknungskapazität Agglomerate auftreten können, sofern die Partikelbewegung nicht ideal ist [54].

Auch die räumliche Ausdehnung von Trocknungszonen und die Kontaktflächen zwischen Luft und Trocknungsgut bei verschiedenen Verfahren und Technologien können Unterschiede in der Trocknungseffizienz begründen. In Absatz 3.2 wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Trocknungseffizienz beim Kesselverfahren durch den Einsatz perforierter Anlagenteile erhöht wurde. Gegenüber einer Prozessluftführung entlang der Produktbettoberfläche im konventionellen Dragierkessel wird bei den innovativen Technologien das Produktbett ganz oder teilweise durchströmt. Der perforierte Zulufttunnel im GS Coater ist so positioniert, dass die lokal begrenzte Durchströmung in Richtung der Produktbettbewegung hinter der Sprühzone erfolgt und somit Luft dort bereit gestellt wird, wo der Bedarf am höchsten ist.

Betrachtet man unter dem Gesichtspunkt der bereitgestellten Austauschflächen die Wirbelschichttechnologien und vor allem die klassische Wirbelschicht im Topspray-Coater, so muss die Trocknung aufgrund der vollständigen Dispergierung des Produkts in der Luft besonders effizient verlaufen. METHA und JONES zeigten, dass alle drei Wirbelschichttechnologien, Topspray-Coater, Wurster-Technologie und Rotor-Technologie, sowohl dem Dragierkessel als auch einem für Pellets modifizierten, perforierten Trommelcoater in Hinblick auf die Trocknungseffizienz überlegen waren. Dafür analysierten sie Querschnitte von Pellets, auf die zuvor ein Film aufgetragen wurde, unter dem Mikroskop und stellten anhand der Schichtabgrenzung fest, dass im Falle beider Kesselverfahren Wasser in den Kern penetriert war [41].

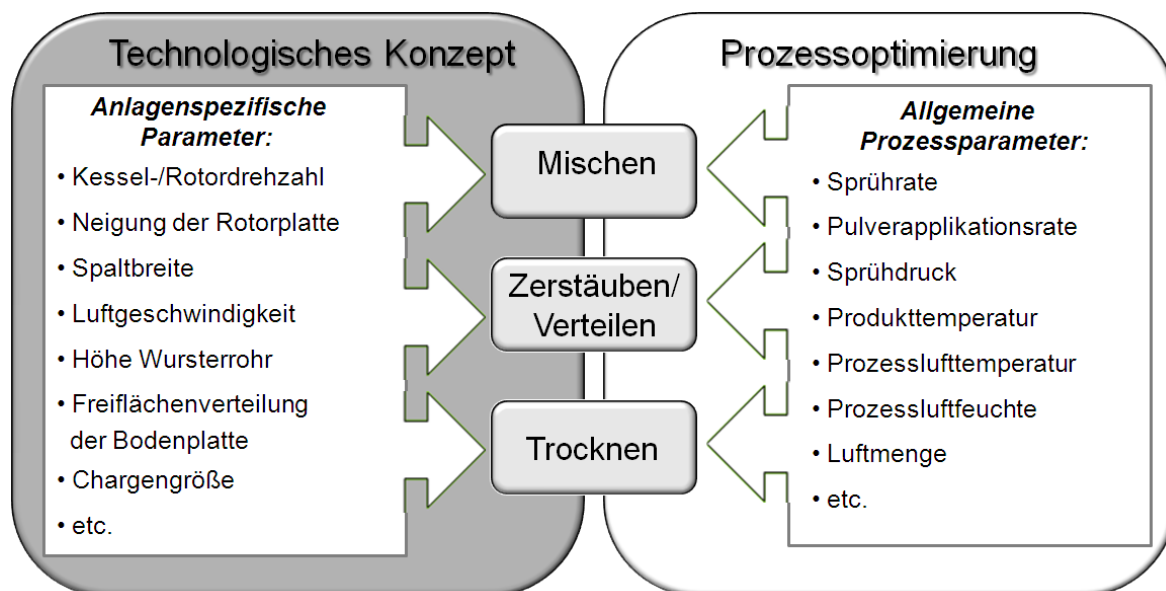
Im Topspray-Coater erfolgt die Trocknung so schnell, dass die benötigte Produktfeuchte für initiale Bindungen häufig nicht sichergestellt werden kann. In diesem Zusammenhang kann erneut auf die Experimente von LI et al. und IYER et al. verwiesen werden (siehe Absatz 3.5.3), die im Vergleich zum Wurster und Rotor einen geringeren Auftrag bei einer Wirkstoffbeschichtung im Topspray-Coater nachweisen konnten [43;45].

## 4. Einflussfaktoren und Prozessoptimierung

### 4.1. Prozessparameter

#### 4.1.1. Einteilung der Prozessparameter

Eine Vielzahl an Parametern stehen für eine Einstellung der Prozesse zur Wirkstoffbeschichtung von Pellets zur Verfügung (Abbildung 8). Unter Berücksichtigung der Anlagendimension und der Größe, Masse, Fließ- und Fluidisierungseigenschaften des Produkts, dienen anlagenspezifische Parameter der erfolgreichen Umsetzung des gewählten Technologie-Konzepts. Mithilfe weiterer Prozessparameter können Effizienz und Geschwindigkeit der Beschichtungsprozesse optimiert werden.



**Abbildung 8:** Einteilung der Stellgrößen in anlagenspezifische und prozessspezifische Parameter

#### 4.1.2. Anlagenspezifische Parameter

Ein klassischer Wirbelschichtzustand wird bei verschiedenen Produkten bei unterschiedlichen Luftgeschwindigkeiten erreicht. Der Prozessluftvolumenstrom muss daher an die Freifläche des Anströmbodens und die Partikeleigenschaften angepasst werden [22]. Bei der Produktzirkulation im Wurster ist das Zusammenspiel zwischen Luftströmung, Partikeleigenschaften und Partikelbewegung komplex. Neben dem Prozessluftvolumenstrom stehen noch die Freiflächenverteilung der Bodenplatte und die Wursterrohrhöhe als Stellgrößen zur Verfügung [53]. Die Öffnung des Rotorspalts und der Prozessluftvolumenstrom im Rotor müssen so gewählt sein, dass der Spaltdruck die kleinsten Partikel am Durchfallen hindert [55]. Während ein breiter Drehzahlbereich im Rotor zu der gewünschten Spiralkranzbewegung führt, erfolgt effizientes Mischen in einer rotierenden Trommel nur im Bereich der kaskadenartigen Produktumwälzungen [55;56]. Für ein optimales Zusammenspiel von Mischen, Zerstäu-

ben/Verteilen und Trocknen ist der Füllgrad einer Anlage nach oben und unten begrenzt. Ein anschauliches Beispiel für eine Unterfüllung ist eine fehlende Düseneinbettung im Rotor.

Grundsätzlich können anlagenspezifische Parameter nicht isoliert vom Prozess betrachtet werden, da sie die Trocknung, die Durchsatzrate des Produkts in der Sprühzone und somit die Verteilung der Sprühflüssigkeit bei der Wirkstoffbeschichtung beeinflussen. In begrenztem Maße können daher auch anlagenspezifische Parameter zur Prozessoptimierung herangezogen werden. Über die Wursterrohrhöhe und die Drehzahl kann die Produktdurchsatzrate in der Sprühzone an höhere Sprühraten angepasst werden [51]. TANG et al. veränderten den Prozessluftvolumenstrom und die Wursterrohrhöhe, um optimale Einstellungen für einen Prozess zur Befilmung von Pellets zu finden [54].

#### **4.1.3. Allgemeine Prozessparameter**

Schnelle Prozesse erfordern eine hohe Wirkstoffapplikationsrate. Mit dem Einfluss der Sprührate auf die Feuchte im Produktbett verschiebt sich das Gleichgewicht in Abbildung 7. Für eine robuste Prozesslage sind in Abhängigkeit von der jeweiligen Rezeptur optimale Temperatur- und Feuchtebedingungen im Produktbett einzuhalten. LARSEN et al. zeigten für verschiedene wässrige Formulierungen zur Befilmung von Pellets nach einer experimentellen Bestimmung einer geeigneten Produkttemperatur und der maximalen Abluftfeuchte, dass die maximale Sprührate anhand eines thermodynamischen Modells für unterschiedliche Prozessluftbedingungen berechnet werden kann [57]. In der Literatur findet man Hinweise, dass solche Modelle nur begrenzt anwendbar sind. Demnach ist es bei der Anpassung der Sprührate erforderlich, die in Absatz 3.5.4 genannten lokalen Ungleichgewichte bei der Trocknung und die Verteilungsgüte der Sprühflüssigkeit aufgrund einer begrenzten Produktdurchsatzrate in der Sprühzone zu berücksichtigen (Absatz 4.1.2).

Für die Zerstäubung der Flüssigkeit werden fast ausschließlich Zweistoffdüsen verwendet. OLSEN führt dies auf den Vorteil zurück, dass durch eine Anpassung des Sprühluftdrucks und des Sprühluftvolumens definierte Tröpfchengrößen erzeugt werden können [38]. Nach JONES orientiert sich die gewünschte Tröpfchengröße an der Größe der Kerne, da eine Benetzung mehrerer Kerne als Folge eines zu niedrigen Zerstäubungsgrads zu Agglomeration führen kann. Bei kleinen Tröpfchen besteht hingegen, aufgrund der großen Tröpfchenoberfläche im Verhältnis zum Volumen, das Risiko, dass die Benetzungs- und Spreitungseigenschaften in Folge der einsetzenden Sprühtrocknung ungünstig beeinflusst werden. Neben der Prozessluft ist die Sprühluft maßgeblich an diesem Trocknungsprozess beteiligt [40;51].

## **4.2. Formulierung und Einsatzstoffe**

### **4.2.1. Lösungsmittel**

Es besteht die Möglichkeit wässrige oder organische Lösungsmittelsysteme für die Wirkstoffbeschichtung von Pellets einzusetzen. Aufgrund der stark unterschiedlichen Verdampfungswärmen der Lösungsmittel [58] müssen Prozessparameter mit einem Einfluss auf die

Feuchtebilanz entsprechend angepasst werden. Aufgrund der hohen Verdampfungswärme von Wasser ist eine Veränderung des Feststoffgehalts bei der Wirkstoffbeschichtung mit wässrigen Lösungen/Suspensionen eine effektive Maßnahme, um die Prozessgeschwindigkeit zu verbessern. Aus diesem Grund setzt JONES für eine schnelle und hohe Wirkstoffbeladung der Pellets einen hohen Feststoffgehalt voraus. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich mit der Zusammensetzung auch die Viskosität, Spreitungs- und Benetzungseigenschaften der Tröpfchen verändern [51].

#### 4.2.2. *Starterkerne*

Partikelgröße, Größenverteilung, Masse und Fließeigenschaften der Kerne verändern die Bettbewegung und das Fluidisierungsverhalten und bedingen zur Durchführung der Grundoperation Mischen spezifische Einstellungen an einer Prozessanlage (siehe Kapitel 4.1.2).

Im Hinblick auf die elementaren Wachstumsmechanismen in Kapitel 2.1 gibt JACOB an, dass kleine Partikel bevorzugt agglomerieren, während große Partikel durch Beschichtung wachsen [59]. RASHID et al. konnten eine Zunahme der Agglomeration mit abnehmender Kerngröße bei einer Wirkstoffbeschichtung mit Pulvern bestätigen [49]. GRYZOVA et al. untersuchten den Einfluss des Kernmaterials bei einer Beschichtung mit wässrigen Lösungen. Lösliches Startermaterial wurde im Prozess an der Oberfläche angelöst und förderte die Verklebung zu Agglomeraten. Für Kerne mit geringer mechanischer Stabilität wurde in dieser Studie ein höherer Feinanteil bestimmt [60].

Für die Produkteigenschaften waren ebenfalls Effekte zu verzeichnen. Eine hohe Löslichkeit und geringe Stabilität der Starter führten in den Experimenten von GRYZOVA et al. zu einer breiteren Partikelgrößenverteilung im Produkt. Während kein Einfluss des gewählten Startermaterials auf das Abriebverhalten der aufgetragenen Schicht festgestellt werden konnte, waren Bruchfestigkeit, Dichte und Packeigenschaften des Produkts von den Startereigenschaften abhängig [60]. Grundsätzlich ist durch die Auswahl des Startermaterials eine gezielte Beeinflussung der Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform und der Resorption im Gastrointestinaltrakt möglich. Es handelt sich hierbei jedoch nicht um die handelsüblichen, sogenannten inerten Startermaterialien.

#### 4.2.3. *Wirkstoff*

Für eine Wirkstoffbeschichtung mit Suspensionen ist ein Effekt der Wirkstoffpartikelgröße auf das Binde- und Haltevermögen des Wirkstoffs auf der Kernoberfläche beschrieben. LI et al. zeigten, dass eine Mikronisierung des Wirkstoffs die Wiederfindungsrate des Wirkstoffs im Produkt erhöhte und eine glattere Produktoberfläche ermöglichte [43]. JONES stuft die Partikelgröße als den kritischsten Parameter für einen effizienten Auftrag ein. Als Voraussetzung für effiziente Prozesse fordert JONES in Suspensionen eine absolute Partikelgröße kleiner als 10µm und ein relatives Größenverhältnis des Kerns zum Wirkstoff von größer 10:1 [51].



#### 4.2.4. Bindemittel

Für eine Bindung ungelöster Wirkstoffpartikel bei einer Beschichtung mit Suspensionen oder Pulvern ist die Zugabe eines gelösten, im Prozess aushärtenden Bindemittels erforderlich (siehe Absatz 2.2). Um eine ausreichende Festigkeit zu erzielen, werden bevorzugt Filmbildner als Bindemittel eingesetzt, die eine hohe Pigmentbindungskapazität aufweisen und somit, trotz der partikulären Bestandteile, eine zusammenhängende, flexible Schicht bilden können. Schichten aus rekristallisiertem Wirkstoff sind im Gegensatz dazu häufig spröde. Da die aufgetragene Schicht der mechanischen Belastung während des Prozesses widerstehen können muss, werden Bindemittel daher meistens auch bei Beschichtungen mit Lösungen eingesetzt [6;51;61].

Für eine Wirkstoffbeschichtung mit Lösungen/Suspensionen fordert JONES im Allgemeinen eine niedrige Viskosität des Bindemittels. Dadurch wird ermöglicht, dass hohe Wirkstoffmengen in die Sprühflüssigkeit eingebracht werden können und eine hohe Wirkstoffbeladung der Pellets in einer wirtschaftlich vertretbaren Prozesszeit erzielt werden kann [51].

Neben der erforderlichen Gleichgewichtseinstellung zwischen Trocknungs- und Befeuchtungsprozessen (Abbildung 7), bestimmt das Bindevermögen und die Klebrigkeit des Bindemittels das Verhältnis von gewünschtem Auftrag zu unerwünschter Agglomeration. Nach JONES wird die maximale Sprührate, gemessen am Auftreten von Agglomeraten, häufiger durch die Klebrigkeit des Bindemittels limitiert als durch die Sättigung der Prozessluft [51]. LARSEN et al. bestätigten einen Effekt unterschiedlicher Polymerlösungen auf die maximale Sprührate bei einem Befilmungsprozess. Die Höhe der maximalen Sprührate verhielt sich dabei umgekehrt zur Klebrigkeit der Polymerfilme [57].

Die Ergebnisse von Studien zur Bindemittelcharakterisierung bei einer Wirkstoffbeschichtung von Pellets sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Literaturübersicht zur Charakterisierung von Bindemittelleinflüssen (Konzentrationsangaben beziehen sich auf den Bindemittelanteil in der Auftragsschicht)**

<i>Bindemittel</i>	<i>Konzentration</i>	<i>Prozess</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Literatur</i>
PVP (Typ K29/32)	10-15%	Beschichtung mit Pulvern	Agglomeration bei hoher Konzentration	RASHID et al. [49]
Maltodextrine (Typ M40 und Typ M100)	10-15%	Beschichtung mit Pulvern	Geringer Auftrag bei niedriger Konzentration	RASHID et al. [49]
HPMC (Typ E 5)	5-11%	Beschichtung mit Lösungen	Raue Oberfläche bei hoher Konzentration	IYER et al. [45]
PVP (Typ K29/32)	5-11%	Beschichtung mit Lösungen	Klebrigkeit; raue Oberfläche	IYER et al. [45]
Gelatine	5-11%	Beschichtung mit Lösungen	Raue Oberfläche bei hoher Konzentration	IYER et al. [45]
HPMC (Typ E15LV)	6-12%	Beschichtung mit Suspensionen Beschichtung mit Pulvern	Glatte Oberfläche und geringe Porosität bei hoher Konzentration	SINCHAIPANID et al. [62]

RASHID et al. zeigten, dass der Auftrag von Pulvern und die Agglomeration der Pellets von den Eigenschaften und von der Konzentration des eingesetzten Bindemittels beeinflusst wird [49]. Experimentelle Untersuchungen von IYER et al. und SINCHAIPANID et al. zeigten zudem, dass Art und Konzentration des Bindemittels einen Einfluss auf die Oberflächenbeschaffenheit des Produkts haben [45;62]. IYER et al. begründeten raue Oberflächen mit der Klebrigkeit der Polymere und mit einer steigenden Viskosität der Lösungen bei höheren Bindemittelkonzentrationen. Hoch viskose Lösungen zeigten demnach einen negativen Einfluss auf die Spreitung und das Koaleszieren der Tröpfchen auf der Oberfläche [45]. Im Widerspruch dazu wurden von SINCHAIPANID et al. glattere Oberflächen bei hohen Bindemittelkonzentrationen erzielt [62].

Grundsätzlich ist zu beachten, dass die Auswahl des Bindemittels das Freisetzungprofil des Wirkstoffs aus der Arzneiform beeinflussen kann [61].

#### 4.2.5. *Weitere Hilfsstoffe*

Weitere Hilfsstoffe, wie z. B. Trennmittel, Netzmittel, pH-Stabilisatoren, Zerfallsbeschleuniger oder Hilfsstoffe zur Veränderung der Freisetzung, können optional eingesetzt werden, um die Effizienz des Prozesses zu verbessern oder bestimmte Produkteigenschaften zu erzielen. Einen umfassenden Überblick geben HARRIS und GHEBRE-SELLASSIE [61].

## B. Zielsetzung der Arbeit

---

Ziel dieser Arbeit war es, einen Beschichtungsprozess zur Herstellung heterogener Pellets in unterschiedlich konzeptionierten Prozessanlagen zu analysieren. Eine hohe Prozesseffizienz und eine kurze Prozessdauer wurden dafür als Zielgrößen definiert.

Zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Pellets durch Beschichtung stehen zahlreiche konventionelle und innovative Kessel- und Wirbelschichttechnologien zur Verfügung. Unterschiede wurden in den einleitenden Kapiteln herausgestellt und unter Berücksichtigung der Fachliteratur bewertet. Nur wenige wissenschaftliche Ansätze zielten bisher darauf ab, die Wirbelschichtvarianten untereinander zu vergleichen [41-43;45]. Keine Studie beinhaltet einen Vergleich des Kesselverfahrens mit dem Wirbelschichtverfahren in Hinblick auf die Wirkstoffbeschichtung von Pellets. In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob der bevorzugte Einsatz der Wirbelschichttechnologien Wurster und Rotor gerechtfertigt ist oder ob das Kesselverfahren bei der Herstellung wirkstoffhaltiger Pellets durch Beschichtung an Bedeutung gewinnen kann.

Die Wirbelschichttechnologien Wurster und Rotor werden häufig als gleichwertige Alternativen für die Befilmung/Lackierung oder Wirkstoffbeschichtung von Pellets beschrieben [41;42;51]. Es sollte untersucht werden, ob sich verfahrenstechnische Unterschiede der Wirbelschichttechnologien Wurster und Rotor auf die Prozesseffizienz und Prozessgeschwindigkeit bei der Wirkstoffbeschichtung von Pellets auswirken können. Im Gegensatz zu einer von Luftbewegung gesteuerten Produktumwälzung im Wurster werden von einer rotierenden Rotorplatte im Rotor hohe mechanische Kräfte erzeugt, dabei wird kinetische Energie auf das Produkt übertragen. Um einen optimierten Produktfluss zu ermöglichen, ist die Rotorplatte bei der innovativen CPS-Technologie konisch geneigt [21]. Für das Direktpelletieren wurde ein positiver Effekt auf die Entstehung und Formgebung der Pellets beschrieben [50]. Ergebnisse einer Anwendung der CPS-Technologie zur Befilmung/Lackierung oder Wirkstoffbeschichtung von Pellets sind nicht publiziert. Die Eignung der innovativen CPS-Technologie für die Wirkstoffbeschichtung von Pellets sollte im Vergleich zu einer Konfiguration mit konventioneller planarer Rotorplatte geprüft werden.

In vielen wissenschaftlichen Arbeiten werden industrielle Herstellprozesse im Labormaßstab simuliert. Die Möglichkeit einer Maßstabsvergrößerung und die Auswirkungen auf die Prozesseffizienz und die Prozessgeschwindigkeit werden nur in wenigen Arbeiten berücksichtigt. Für die Prozessentwicklung und -optimierung und zur Identifizierung bedeutender Einflussfaktoren wurde in dieser Arbeit der Labormaßstab gewählt. Um die Effizienz und Geschwindigkeit einer Wirkstoffbeschichtung unter Berücksichtigung unterschiedlichen Technologien vergleichen zu können, wurden die Prozesse auf den Pilotmaßstab übertragen.

Den Schwerpunkt der Arbeit sollte der Verfahrens- und Technologievergleich bilden. Daneben sollte eine Modellformulierung identifiziert werden, mit der effiziente und zugleich schnelle Wirkstoffbeschichtungsprozesse erzielt werden können. Dem eingesetzten Bindemittel wird hinsichtlich der Prozesseffizienz und der Prozessgeschwindigkeit eine besondere Be-

deutung beigemessen, dennoch beschäftigten sich nur wenige wissenschaftliche Arbeiten mit Bindemitteln zur Wirkstoffbeschichtung von Pellets. Kenntnisse über Polymereigenschaften und -konzentrationen auf dem Gebiet der Befilmung/Lackierung von Pellets oder über Bindemittelleigenschaften und -konzentrationen auf dem Gebiet der Feuchtgranulierung von Pulvern werden für die Auswahl von Bindemitteln zur Wirkstoffbeschichtung von Pellets ersatzweise herangezogen. In dieser Arbeit wurden spezielle Anforderungen an Bindemittel für eine Wirkstoffbeschichtung mit Suspensionen berücksichtigt. PVA-PEG Pfropf-Copolymer wurde als potentiell geeignetes Bindemittel ausgewählt. Eine geeignete Bindemittelkonzentration sollte bestimmt werden, dabei sollte geprüft werden, inwieweit PVA-PEG Pfropf-Copolymer die Anforderungen für einen effizienten, robusten und schnellen Beschichtungsprozess erfüllt. Eine kritische Einflussgröße auf die Effizienz der Wirkstoffbindung auf der Kernoberfläche ist die Partikelgröße des Wirkstoffs [51]. Bei den Untersuchungen mit PVA-PEG Pfropf-Copolymer sollten Veränderungen in der Wirkstoffpartikelgröße berücksichtigt werden.

## C. Versuchsmodelle

---

### 5. Auswahl eines Beschichtungsverfahrens

Der Einfluss der Wirkstoffpartikelgröße sollte untersucht werden. Ein Beschichtungsverfahren mit Lösungen war daher ungeeignet. Für eine Pulverapplikation eignen sich nur wenige Technologien. Für den Technologievergleich wurde daher das Beschichtungsverfahren mit Suspensionen ausgewählt. Sicherheitsrisiken im Umgang mit organischen Lösungsmitteln, Toxizität des Lösungsmittelrückstands, umweltgefährdende Eigenschaften und die Anforderung aufwendiger Lösungsmittelrückgewinnung machen den Einsatz organischer Lösungsmittel in Prozessen zur Befilmung/Lackierung und Wirkstoffbeschichtung teuer und unbeliebt [63]. Um die Sicherheit bei der Durchführung der Experimente zu erhöhen, wurde ein wässriges System ausgewählt. Ein Nachteil bei der Verwendung wässriger Systeme liegt in der hohen Verdampfungswärme des Wassers. Maximale Sprühraten und minimale Prozesszeiten sind daher vom möglichen Energieeintrag abhängig. Die Prozessgeschwindigkeit wurde bei dem Technologievergleich berücksichtigt.

### 6. Auswahl der Technologien

Bei der Auswahl der Technologien wurden sowohl Innovationen als auch der aktuelle Verbreitungsgrad einzelner Technologien für die Anwendung zur Wirkstoffbeschichtung von Pellets in der pharmazeutischen Industrie berücksichtigt. Die ausgewählten Technologien sollten konzeptionell möglichst unterschiedlich sein, dabei sollten sowohl das Wirbelschichtverfahren als auch das Kesselverfahren Beachtung finden.

Mit der Auswahl der Wurster-Technologie und der CPS-Rotortechnologie wurden sowohl ein konventionelles Verfahren mit einer hohen Bedeutsamkeit hinsichtlich der Verbreitung als auch ein innovatives Verfahren berücksichtigt. Als Kesselverfahren wurde der GS Coater ausgewählt. Der Verbreitungsgrad ist gering, gegenüber dem konventionellen Dragierkessel stellt der GS Coater jedoch eine der wenigen Technologien dar, bei denen eine optimierte Prozessluftführung ermöglicht wird und die dennoch für eine Beschichtung von Pellets eingesetzt werden können.

Mit der Auswahl der Technologien Wurster, CPS und GS Coater wurden ein Bottomspray-, ein Tangentialspray- und ein Topsprayverfahren miteinander verglichen. Weitere Unterschiede betreffen die Produktbewegung und die Grundoperation Mischen, sowie die Bereitstellung von Luft zur Trocknung. Während die Produktbewegung im Wurster nur auf Luftströmungen basiert, die der Schwerkraft entgegen gerichtet sind, wirken im GS Coater mechanische Kräfte und das Produkt ist einem hohen Massedruck ausgesetzt. In der CPS sind aerodynamische und mechanische Kräfte kombiniert, wodurch in der gesamten Prozesskammer hohe Produktgeschwindigkeiten resultieren. Im Wurster variiert die Produktgeschwindigkeit in unterschiedlichen Zonen, im GS Coater ist diese annähernd gleichmäßig.

Für die Wirbelschichtverfahren wird aufgrund einer vollständigen Durchströmung des Produktbetts eine höhere Trocknungseffizienz erwartet. Zusammenhänge zwischen den Zielgrößen des Technologievergleichs und der Bewegung, Trocknung und Düsenpositionierung in der Prozessanlage können mit der Auswahl der Technologien möglicherweise erkannt werden.

## 7. Auswahl der Hilfs- und Wirkstoffe

### 7.1. Bindemittel

#### 7.1.1. Auswahlkriterien

Kriterien für die Eignung eines Bindemittels sind eine gute Löslichkeit in Wasser, ein hohes Pigmentbindungsvermögen, eine niedrige Viskosität, um die Wirkstoffeinbringung zu maximieren, sowie eine geringe Klebrigkeit, um Agglomeration zu vermeiden und hohe Sprühraten zu ermöglichen (Absatz 4.2.4). Gelatine, Saccharose, Stärkederivate und natürliche und synthetische Polymere, wie z.B. das Cellulosederivat HPMC oder PVP, werden für die Wirkstoffbeschichtung eingesetzt [61]. Die Studienergebnisse (Absatz 4.2.4) mit herkömmlichen Bindemitteln waren uneinheitlich und deuten auf eine geringe Robustheit der Prozesse bei einer Veränderung der Bindemittleigenschaften und -konzentrationen hin. Aus diesem Grund wurde die Identifizierung eines geeigneten Bindemittels als ein Ziel der Arbeit definiert.

#### 7.1.2. PVA-PEG Pfropf-Copolymer

PVA-PEG Pfropf-Copolymer ist ein Filmbildner mit Bindemittleigenschaften. Die sehr hohe Wasserlöslichkeit und die schnelle Wirkstofffreisetzung bei einer Verwendung als Filmbildner, Einbettungsmaterial oder Bindemittel ist auf die hohe Anzahl polarer Gruppen im Molekül (Strukturformel: Tabelle 29; Absatz 17.1) zurückzuführen. Dem kovalent gebundenen PEG wird eine Funktion als interner Weichmacher zugeschrieben. Weichmachereigenschaften werden als Erklärung für die experimentell ermittelte hohe Zugfestigkeit und Flexibilität der Copolymerfilme herangezogen [64].

Für die Befilmung von Tabletten stellten CECH und KOLTER Polymerlösungen aus PVA-PEG Pfropf-Copolymer, HPMC und PVA mit gleicher Viskosität her und zeigten, dass PVA-PEG Pfropf-Copolymer schnellere Prozesse bei höherer Prozessrobustheit ermöglichte [65;66]. KOLTER verglich PVA-PEG Pfropf-Copolymer mit unterschiedlichen HPMC-Typen und stellte eine niedrigere Viskosität, einen geringeren Viskositätsanstieg bei der Zugabe von Pigmenten und ein höheres Pigmentbindungsvermögen, begründet durch eine hohe Flexibilität der pigmenthaltigen Filme, als Vorteile heraus [67]. AGNESE et al. untersuchten die Eignung von PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel in der Feuchtgranulierung im Vergleich zu PVP-Typen und KOLTER analysierte das Verhalten solcher Granulate beim Verpressen im Vergleich zu Granulaten mit HPMC. Beide Studien zeigten, dass PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel für die Granulierung anstelle der herkömmlichen Bindemittel

tel verwendet werden kann [68;69]. Als Bindemittel in der Wirkstoffbeschichtung waren vor dieser Arbeit keine Anwendungen von PVA-PEG Pfropf-Copolymer bekannt. Aufgrund der guten Löslichkeit in Wasser, der hohen Prozessrobustheit bei der Befilmung von Tabletten, der niedrigen Viskosität und aufgrund des hohen Pigmentbindungsvermögens wurde PVA-PEG Pfropf-Copolymer als ein potentielles neues Bindemittel ausgewählt.

### 7.1.3. *Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)*

Als Referenzsubstanz wurde HPMC aufgrund einer hohen Relevanz als Filmbildner und als wasserlösliches Bindemittel ausgewählt. So ist zum Beispiel beschrieben, dass HPMC trotz einer gewissen Sprödigkeit der Filme die Polymerauswahl für normal oder schnell freisetzen- de Filme mit 60-70% dominiert, während die Alternativen MC, HEC, HPC, PVP und PVA aufgrund hoher Viskosität oder hoher Klebrigkeit eine geringere Bedeutung haben [70]. Da in vorangegangenen Studien zur Charakterisierung von PVA-PEG Pfropf-Copolymer (Absatz 7.1.2) häufig HPMC als Referenz verwendet wurde, kann mit der Auswahl von HPMC neben PVA-PEG Pfropf-Copolymer an bereits vorhandene Studienergebnisse aus anderen Anwendungsgebieten der Polymere angeknüpft werden.

## 7.2. **Wirkstoffe**

### 7.2.1. *Auswahlkriterien*

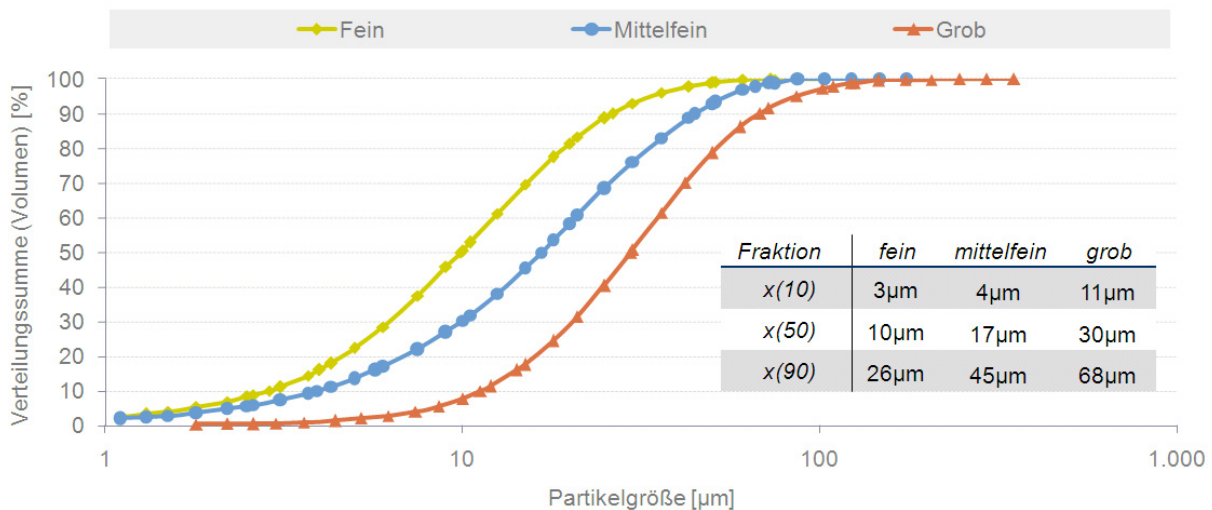
Für die Auswahl der Modellwirkstoffe wurden die Eigenschaften verschiedener oral anwendbarer Wirkstoffe betrachtet. Für die Beschichtung der Pellets mit Suspensionen sollten die Wirkstoffe praktisch unlöslich oder sehr schwer löslich in Wasser sein und in der Suspension über einen kurzen Zeitraum (<24 Stunden) stabil sein. Toxizität, Kosten und Verfügbarkeit wurden berücksichtigt. Aufgrund der Zielsetzung der Arbeit wurden die Partikelgrößen der verfügbaren Wirkstoffe untersucht. Zwei Wirkstoffe wurden ausgewählt.

### 7.2.2. *Hydrochlorothiazid (HCTZ)*

HCTZ ist sehr schwer löslich in Wasser [71]. Die Löslichkeit bei pH 6,5 und 25°C ist mit 0,6mg/ml angegeben [72].

In Wasser, insbesondere bei pH-Werten kleiner 2,7 und größer 12, kann eine hydrolytische Zersetzung unter Abspaltung von Formaldehyd eintreten. Das Stabilitätsmaximum liegt bei pH 7,2 [73]. BARNSCHEID untersuchte in seiner Arbeit die Stabilität von HCTZ-Suspensionen und konnte für verschiedene wässrige Systeme eine ausreichende Stabilität für einige Tage nach der Herstellung bestätigen [74]. Exemplarisch wurde für eine häufig verwendete Zusammensetzung der Suspension (Absatz 19.1.4) der Wirkstoffgehalt nach der Herstellung und nach 7 Tagen Standzeit gemessen (Methode: Absatz 22.1.1.). Die Wiederfindungsrate der suspendierten Wirkstoffmenge wurde nach der Herstellung mit 99,2% und nach 7 Tagen Standzeit mit 99,1% bestimmt. Bei einer Begrenzung der Standzeit der Suspension auf weniger als 24 Stunden bis zur Weiterverarbeitung wurde die Wirkstoffstabilität in Wasser als ausreichend bewertet.

In den Spezifikationen des Lieferanten wird zwischen einer feinen, einer mittelfeinen und einer groben Partikelgrößenverteilung von HCTZ unterschieden. Die unterschiedlichen Partikelgrößenverteilungen wurden mittels Laserdiffraktometrie (Methode: Absatz 22.2) bestimmt. Das Ergebnis ist in Abbildung 9 grafisch und tabellarisch dargestellt. Alle drei Lieferanten-Spezifikationen wurden für die Beschichtung der Pellets im Technologievergleich eingesetzt.



**Abbildung 9: Partikelgrößenverteilung von HCTZ (drei Lieferanten-Spezifikationen)**

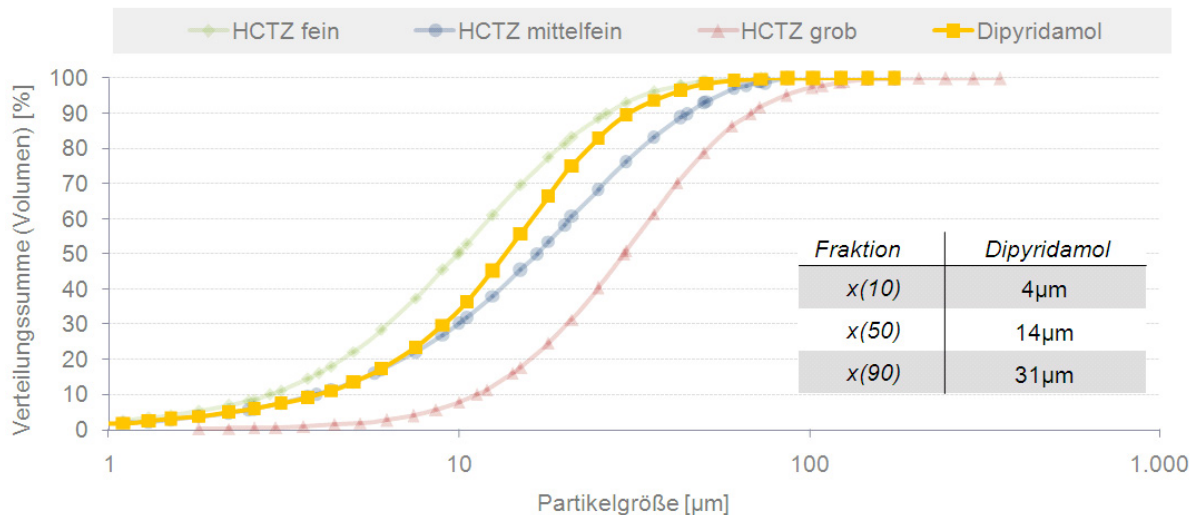
### 7.2.3. Dipyridamol

Dipyridamol ist praktisch unlöslich in Wasser [71]. Löslichkeits- und Stabilitätsdaten wurden von Boehringer Ingelheim im Rahmen einer physikochemischen Charakterisierung des Wirkstoffs bestimmt. Die Löslichkeit der freien Base in Wasser wurde bei Raumtemperatur mit 0,005mg/ml angegeben. Im sauren Milieu verschiebt sich das Gleichgewicht in Richtung des Monokations. Ein Anstieg der Löslichkeit wurde beobachtet [75].

In Wasser war Dipyridamol bei verschiedenen pH-Werten über einen untersuchten Zeitraum von 3 Tagen stabil. Nur im stark sauren Milieu wurden maximal 2% abgebaut. Die Einwirkung von UV-Strahlung und Peroxiden führte hingegen zu einem vollständigen Abbau [75]. Mit Bezug auf diese Angaben wurde die Stabilität des Wirkstoffs in wässrigen Suspensionen bei einer Standzeit von weniger als 24 Stunden unter Ausschluss von Licht als ausreichend angesehen.

Die Wirkstoffpartikelgrößenverteilung wurde mittels Laserdiffraktometrie (Methode: Absatz 22.2) bestimmt. In Abbildung 10 ist die Partikelgrößenverteilung grafisch und tabellarisch dargestellt. Die Partikelgrößenverteilung von Dipyridamol lag zwischen den Partikelgrößenverteilungen von feinem HCTZ und mittelfeinem HCTZ, so dass Dipyridamol in Hinblick auf die Partikelgröße eine geeignete Referenzsubstanz darstellte, um die Übertragbarkeit von Ergebnissen einer Beschichtung mit HCTZ zu prüfen.





**Abbildung 10: Partikelgrößenverteilung von Dipyridamol im Vergleich zu HCTZ**

### 7.3. Starterkerne

#### 7.3.1. Auswahlkriterien

Um günstige Voraussetzungen für einen schnellen Auftrag in einem wässrigen Prozess zu schaffen und die Verarbeitung in Technologien mit unterschiedlichem mechanischem Stress zu ermöglichen, wurden die Starterkerne nach den Kriterien einer geringen Löslichkeit in Wasser und einer hohen mechanischen Stabilität ausgewählt (Absatz 4.2.2). Zur Auswahl standen die handelsüblichen Startermaterialien für pharmazeutische Anwendungen aus Laktose, Saccharose, Saccharose/Stärke oder mikrokristalliner Cellulose (Beispiele: Suglets<sup>®</sup>, NU-Pareil<sup>®</sup>, Cellets<sup>®</sup>, Celphere<sup>®</sup>).

#### 7.3.2. Starter aus mikrokristalliner Cellulose

MCC wurde als Startermaterial ausgewählt. In einer Studie von GRYZOVA et al. zeigte MCC die höchste mechanische Stabilität und praktisch keine Löslichkeit [60]. LARSEN et al. konnten bei Verwendung von MCC-Pellets im Vergleich zu Zuckerpellets höhere maximale Sprühraten in einem wässrigen Prozess realisieren [57]. MCC-Starterkerne sind in unterschiedlichen Partikelgrößen verfügbar. Eine Partikelgrößenverteilung zwischen 500-700µm wurde gewählt.

## 8. Auswahl der Zielgrößen

### 8.1. Qualität

Grundsätzlich sind hohe Qualitätsansprüche bei der Arzneimittelproduktion unverzichtbar und dürfen in keinem Fall durch den Herstellprozess beeinträchtigt werden. Es ist daher wichtig zu betrachten, ob die verschiedenen Technologien geeignet sind, Pellets mit definier-

ten Eigenschaften reproduzierbar herzustellen. Für die Bewertung der Qualität wurden folgende Zielgrößen herangezogen:

- Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung
- Rundheit
- Oberflächen- und Schichtmorphologie

Die Anforderungen an die genannten Zielgrößen sind in der Definition für Pellets hinterlegt (Absatz 1.1). Pellets sollten rund sein, eine enge Partikelgrößenverteilung aufweisen und eine glatte Oberfläche besitzen.

## **8.2. Wirtschaftlichkeit der Prozesse**

Mit einer größeren Gewichtung wurden die Prozesseffizienz und die Prozessgeschwindigkeit als Zielgrößen der Arbeit definiert. Diese gehen aus dem wirtschaftlichen Interesse der pharmazeutischen Industrie hervor, den Einfluss der Technologieauswahl auf die Produktionskosten zu erfassen. Prozessbedingte Verluste von teuren Einsatzstoffen (z.B. Wirkstoffe), hoher Produktausschuss und lange Prozesszeiten sind für die Wirtschaftlichkeit eines Herstellprozesses nachteilig zu bewerten. Für die Beurteilung der Effizienz wurden drei Kriterien ausgewählt:

- Ausbeute, definiert als das Produkt in der Siebfraktion zwischen 500µm und 1000µm mit einer Spezifikation von  $\geq 95\%$
- Auftrag, definiert als der erzielte Massenzuwachs der Pellets im Verhältnis zum aufgesprühten Feststoff mit einer Spezifikation  $\geq 95\%$
- Agglomerate, definiert als die Siebfraktion  $> 1000\mu\text{m}$  mit einer Spezifikation  $< 5\%$

Die Differenzierung der drei Effizienzkriterien (Methode: Absatz 21.1) wurde gewählt, um neben der erzielten Ausbeute, die prozessbedingten Materialverluste (Auftrag) und den Produktausschuss (Agglomerate) separat erfassen zu können. Prozesse innerhalb der festgelegten Spezifikationen wurden als effizient bezeichnet.

Für die Beurteilung der Prozessgeschwindigkeit wurden zwei Kriterien ausgewählt, die jeweils für den direkten Vergleich der Geschwindigkeit effizienter Prozesse in unterschiedlichen Technologien und Anlagendimensionen geeignet waren:

- maximale Sprütrate normiert auf die eingesetzte Startermasse (Absatz 21.2)
- Prozessdauer bei dieser maximalen relativen Sprütrate

## **9. Methodische Vorgehensweise**

Ein Vergleich der Prozesseffizienz bei Verwendung verschiedener Technologien setzt voraus, dass sich die Prozesseinstellungen zumindest annähernd im Optimum befinden. Um für eine Prozessoptimierung die Effekte mehrerer Einflussgrößen auf die Zielgrößen gleichzeitig untersuchen und bewerten zu können, wurde die Methodik der statistischen Versuchs-

pläne gewählt [76]. Da aufgrund des Umfangs nicht alle Prozessparameter und Formulierungsvariablen in jeder Anlage untersucht werden konnten, waren Vorversuche notwendig, um anlagenspezifische Einstellungen festzulegen und um den Einstellbereich für relevante Prozessparameter und Formulierungsvariablen abzuschätzen. Die untersuchten Faktoren und die gewählten Faktorstufen sind in Kapitel 20.2 beschrieben.

# D. Ergebnisse

---

## 10. PVA-PEG Pfropf-Copolymer als neues Bindemittel

### 10.1. Notwendige Bindemittelkonzentration

#### 10.1.1. Literaturangaben

Die üblichen Bindemittelkonzentrationen für die Wirkstoffbeschichtung von Pellets sind mit 2-10% angegeben [61]. In einzelnen Studien wurden abweichende Bindemittelkonzentrationen von bis zu 15% verwendet (Tabelle 3; Absatz 4.2.4). RASHID et al. testeten Bindemittelseigenschaften von PVP und Maltodextrinen in Konzentrationen von 10-15%. Bei PVP waren niedrige Konzentrationen geeignet, für hohe Konzentrationen wurde eine Zunahme der Agglomerate beobachtet. Bei Maltodextrinen hingegen wurden hohe Konzentrationen benötigt, um einen ausreichenden Auftrag zu erzielen [49]. Exemplarisch wurde gezeigt, dass in einem identischen Prozess für verschiedene Bindemittel unterschiedliche Konzentrationen geeignet sein können. AGNESE et al. und KOLTER verwendeten PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel in der Feuchtgranulierung in Konzentrationen von 1,5%, 3,0% und 5,0% im Granulat. Die Konzentrationen wurden analog zu PVP- und HPMC-Konzentrationen gewählt und zeigten in diesem Konzentrationsbereich vergleichbare, gute Bindemittelseigenschaften [68;69]. Eine Eignung von PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel für eine Wirkstoffbeschichtung wurde daher zunächst für den üblichen Konzentrationsbereich kleiner 15% erwartet.

#### 10.1.2. Vorversuche

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse für PVA-PEG Pfropf-Copolymer Konzentrationen von 5%, 20% und 30% aufgeführt. Die Vorversuche wurden in der Wurster Laboranlage (Tabelle 31; Kapitel 18) durchgeführt. Die verschiedenen Prozesseinstellungen wurden in den üblichen Bereichen für Beschichtungsprozesse in dieser Prozessanlage variiert. Die niedrigen und hohen Bindemittelkonzentrationen wurden ausgewählt, um einen geeigneten Konzentrationsbereich zu identifizieren. Ein geringer Auftrag und eine Zunahme von Agglomeraten wurden als Indizien für eine zu niedrige oder zu hohe Bindemittelkonzentration herangezogen.

Bei einer Bindemittelkonzentration von nur 5% lag der Auftrag mit 71,4% weit außerhalb der Spezifikation ( $\geq 95\%$ ) und ein sichtbarer Staubanteil blieb im Filter und in der Prozessanlage zurück. Bei ungünstigen Prozesseinstellungen und der hohen Bindemittelkonzentration von 30% machten Agglomerate bereits mehr als die Hälfte des Produkts aus. Mit der Bindemittelkonzentration von 20% war es möglich einen effizienten Prozess zu erzielen (Kennzeichnung ★; Tabelle 4). Bei zwei weiteren Prozesseinstellungen mit einer höheren Produkttemperatur wurde trotz einer Bindemittelkonzentration von 20% die Spezifikation für den Auftrag nicht erreicht. Ein Einfluss der Produkttemperatur auf den Auftrag wurde vermutet.

**Tabelle 4: Versuchseinstellungen und Ergebnisse der Vorversuche (FG = Feststoffgehalt; SR = Sprühdrate; PT = Produkttemperatur; SD = Sprühdruk; LV = Prozessluftvolumenstrom; ★ = Einstellungen mit bestem Ergebnis)**

Bindemittelkonz. [%]	FG [%]	SR [kg/h]	PT [°C]	SD [bar]	LV [m³/h]	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]
5	20	1,8	30	2,0	70	90,5	71,4	0,0
★ 20	40	1,7	36	3,5	60	96,0	89,3	0,0
	40	1,2	36	2,8	60	96,5	90,7	0,1
	40	1,5	32	3,1	60	98,8	97,2	0,1
30	40	1,8	36	2,5	70	47,8	99,1	52,0
	30	1,0	40	3,8	60	95,1	91,9	1,5

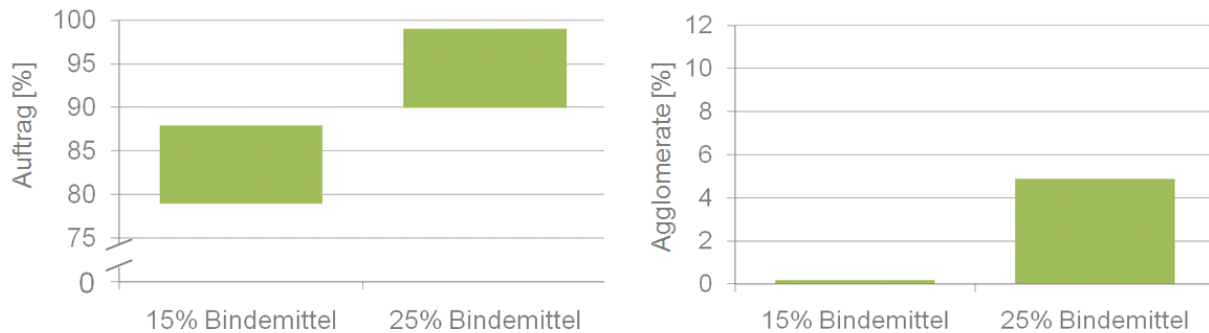
### 10.1.3. Ergebnisse Versuchsplan W1

Im Versuchsplan W1 wurden die Produkttemperatur und die Sprühdrate in Verbindung mit dem Sprühdruk neben der Bindemittelkonzentration und dem Feststoffgehalt systematisch verändert (Versuchsplan: Tabelle 34; Absatz 20.2.2). Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 angegeben.

**Tabelle 5: Ergebnisse des Versuchsplans W1**

Bez.	1 Bindemittelkonz. [%]	2 Feststoffgehalt [%]	3 Produkttemp. [°C]	4 Sprühdrate[kg/h] (Sprühdruk [bar])	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]
W1.1	15	35	32	0,9 (2,5)	95,4	87,1	0,1
W1.2	15	35	40	1,5 (3,1)	93,9	82,8	0,0
W1.3	15	45	32	1,5 (3,1)	95,6	87,7	0,0
W1.4	15	45	40	0,9 (2,5)	92,6	79,3	0,1
W1.5	25	35	32	1,5 (3,1)	94,7	99,1	4,9
W1.6	25	35	40	0,9 (2,5)	96,0	90,2	0,1
W1.7	25	45	32	0,9 (2,5)	95,9	97,2	3,0
W1.8	25	45	40	1,5 (3,1)	95,8	96,2	2,7
W1.9 (n=3)	20	40	36	1,2 (2,8)	96,8	95,9	1,6
	20	40	36	1,2 (2,8)	97,6	96,7	1,1
	20	40	36	1,2 (2,8)	97,3	95,5	1,0
$\bar{x} \pm s$					97,2±0,4	96,0±0,6	1,2±0,3

Im Zentralversuch (W1.9) mit einer Bindemittelkonzentration von 20% wurden die Spezifikationen für Ausbeute ( $\geq 95\%$ ), Auftrag ( $\geq 95\%$ ) und Agglomerate ( $< 5\%$ ) reproduzierbar erfüllt. Die Spannweiten der Ergebnisse für Auftrag und Agglomerate der übrigen Versuche (W1.1 bis W1.8) sind in Abbildung 11 kategorisiert nach Bindemittelkonzentration in Form von schwebenden Balken dargestellt.

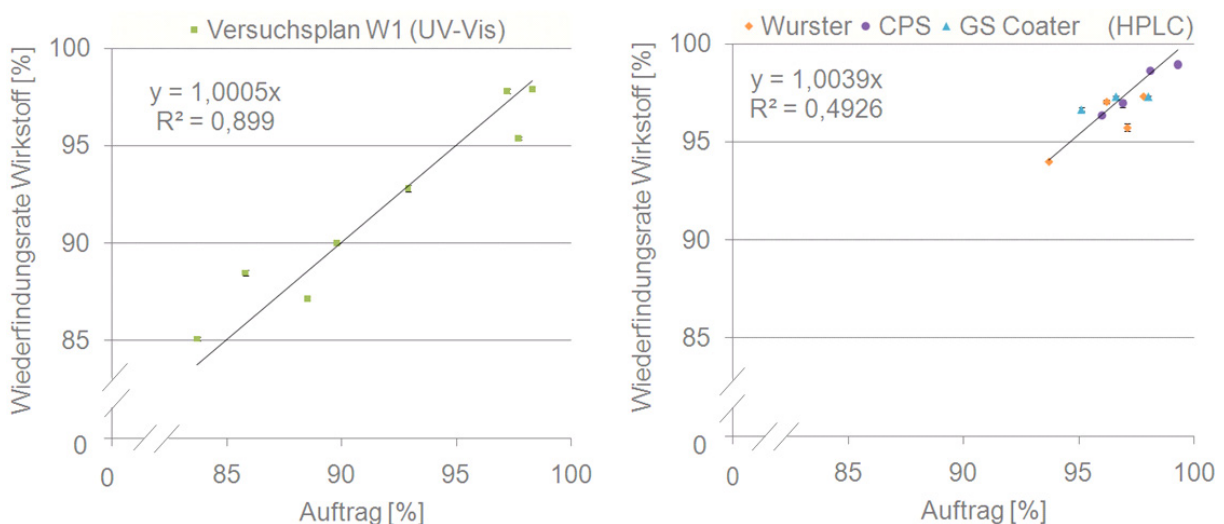


**Abbildung 11: Auftrag und Agglomerate im Versuchsplan W1, kategorisiert nach Bindemittelkonzentration**

In keinem der Versuche mit einer Bindemittelkonzentration von 15% wurde die Zielspezifikation für den Auftrag ( $\geq 95\%$ ) erreicht. Bei einer Bindemittelkonzentration von 25% traten bei verschiedenen Prozesseinstellungen Agglomerate auf. Grundsätzlich führte die hohe Bindemittelkonzentration jedoch zu effizienteren Prozessen, so dass für zwei von vier Prozesseinstellungen die Kriterien Ausbeute, Agglomerate und Auftrag innerhalb der Spezifikationen lagen (Tabelle 5; W1.7 und W1.8).

#### 10.1.4. Korrelation Auftrag und Wirkstoffgehalt der Pellets

Der Auftrag ist definiert als der erzielte Massenzuwachs der Pellets im Verhältnis zum aufgesprühten Feststoff. Ein geringer Auftrag wurde als Indiz für ein ungenügendes Feststoffbindevermögen und für Verluste durch Sprühtrocknung oder Abrieb herangezogen. Die gravimetrische Bestimmung des aufgetragenen Feststoffs (Auftrag: Formel 15; Absatz 21.1) sollte dabei mit der Wiederfindungsrate des Wirkstoffs nach einer Gehaltsbestimmung linear korrelieren (Abbildung 12).



**Abbildung 12: Korrelation einer gravimetrischen Bestimmung des Auftrags mit der Wiederfindungsrate für den Wirkstoff nach einer Gehaltsbestimmung ( $\bar{x} \pm s$ ;  $n=3$  (UV-Vis);  $n=2$  (HPLC))**

Der Wirkstoffgehalt der Pellets wurde im Versuchsplan W1 (W1.1 bis W1.8) nach der UV-Vis-Methode (Absatz 22.1.1) bestimmt und auf den theoretischen Wirkstoffanteil von 30% normiert (Wiederfindungsrate). Eine Korrelation mit den Ergebnissen für den gravimetrisch bestimmten Auftrag wurde bestätigt (Abbildung 12 links).

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde die Gehaltsbestimmung auf eine HPLC-Methode (Absatz 22.1.2) umgestellt. Der Gehalt von vier weiteren Chargen aus dem Wurster (W2.7; W2.9; W4.1; W4.5), aus der CPS (C1.3; C1.9; C2.1; C2.9) und aus dem GS Coater (G1.1; G1.3; G1.4; G1.5) wurde mit dieser Methode bestimmt (Abbildung 12 rechts). Mit Ausnahme einer Charge (93,7% Auftrag) lag der erzielte Auftrag der ausgewählten Chargen innerhalb der Spezifikation ( $\geq 95\%$ ). Die Korrelation des Auftrags mit der Wiederfindungsrate des Wirkstoffs war in diesem Bereich zwar weniger gut, dennoch konnte bei den Chargen mit einem Auftrag größer 95% auch mehr als 95% vom eingesetzten Wirkstoff bei der Gehaltsbestimmung wiedergefunden werden. Die Methode, den gravimetrisch ermittelten Auftrag mit einer Spezifikationsgrenze bei 95% als Bewertungskriterium für den Erfolg der Wirkstoffbindung heranzuziehen, wurde unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse für zulässig erachtet.

Das Zersetzungsprodukt wurde bei allen Proben mit weniger als 0,2% bestimmt, eine Zersetzung in diesem geringen Ausmaß kann bei der Aufbereitung der Proben auftreten (Methode: Absatz 22.1.2). Mit diesem Ergebnis wurde bestätigt, dass die Wirkstoffstabilität in der wässrigen Suspension bei einer Standzeit von weniger als 24 Stunden ausreichend war (Absatz: 7.2.2).

#### *10.1.5. Diskussion*

Die Eignung von PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel für die Wirkstoffbeschichtung von Pellets wurde bestätigt. Die benötigte Konzentration war höher als die in der Literatur angegebenen Konzentrationen für die herkömmlichen Bindemittel. Um ausreichend Feststoff auf der Pelletoberfläche zu binden, wurden PVA-PEG Pfropf-Copolymer Konzentrationen oberhalb von 15% benötigt. Grundsätzlich sinkt mit einer höheren Bindemittelkonzentration einhergehend die erzielte Wirkstoffbeladung bei gleichem Massenzuwachs der Pellets. Der Zusammenhang zwischen Wirkstoffanteil im Produkt, Bindemittelgehalt und Massenzuwachs ist in Formel 5 in Absatz 19.1.5 dargestellt. Bei einer Beschichtung von wirkstofffreien Starterkernen zur Pelletherstellung müssen die benötigte Wirkstoffbeladung im Produkt und der mögliche Massenzuwachs (maximaler Beladungsgrad der Prozessanlage, gewünschte Pelletgröße) bekannt sein, bevor PVA-PEG Pfropf-Copolymer in der notwendigen hohen Konzentration als Bindemittel für einen Beschichtungsprozess ausgewählt wird.

## **10.2. Viskosität der Suspension**

### *10.2.1. Feststoffgehalt und Viskosität*

Eine niedrige Viskosität wurde als Auswahlkriterium für das Bindemittel definiert (Absatz 7.1.1). Den Vorteil einer niedrigen Viskosität begründet JONES damit, dass ein höherer Feststoffgehalt der Sprühsuspension möglich ist und somit eine hohe Wirkstoffbeladung im

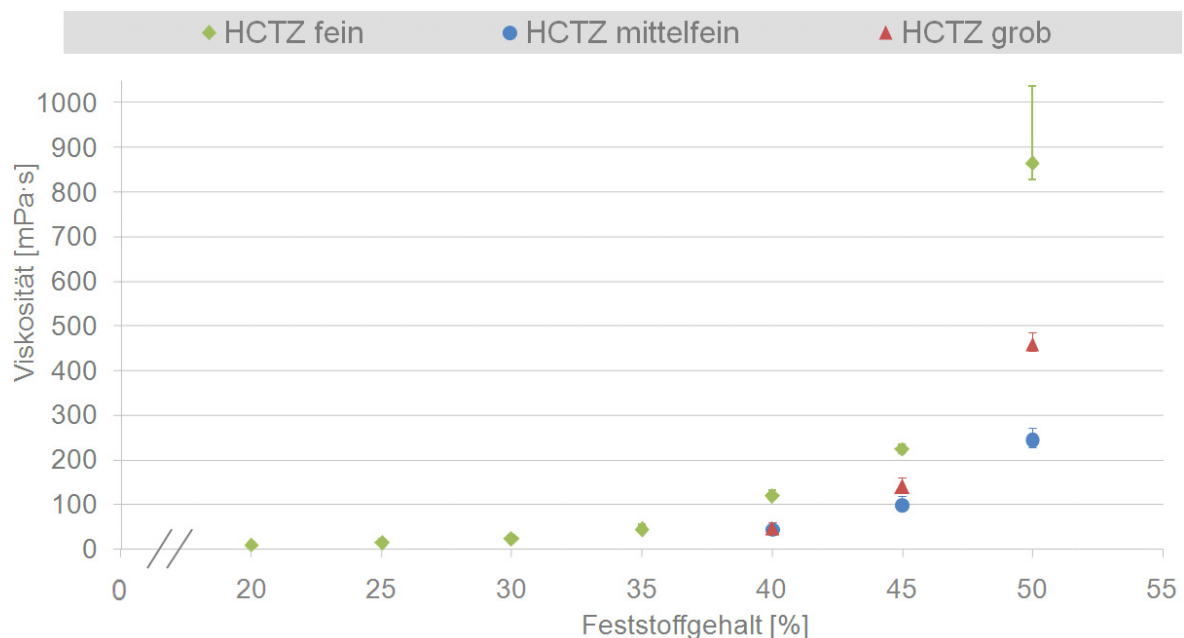
Produkt in einer vertretbaren Prozesszeit erreicht werden kann [51]. Die technische Toleranzgrenze für die Viskosität ist generell erreicht, wenn die Sprühflüssigkeit von der eingesetzten Pumpe und Düse nicht mehr angemessen gefördert oder zerstäubt wird. KOLTER empfiehlt daher eine Viskosität von kleiner 250mPa·s [77].

Für Lösungen von bis zu 25% PVA-PEG Pfropf-Copolymer in Wasser wird von BÜHLER eine Viskosität kleiner 250mPa·s angegeben [64]. Die Viskosität  $\eta_{\text{Sus}}$  einer Suspension hängt jedoch nicht nur von der Viskosität  $\eta_0$  der Bindemittellösung als kontinuierliche Phase ab, sondern steigt mit dem Volumenanteil  $\Phi$  der dispersen Phase nach der Einstein Gleichung in Formel 1.

$$\eta_{\text{Sus}} = \eta_0 \cdot (1 + 2,5 \cdot \Phi) \quad (1)$$

Diese lineare, mathematische Beziehung hat grundsätzlich nur Gültigkeit bei der Betrachtung verdünnter Suspensionen, in denen die suspendierten Partikel weit genug voneinander entfernt sind, um nicht miteinander in Wechselwirkung treten zu können. Mit zunehmendem Feststoffgehalt werden Teile der kontinuierlichen Phase zwischen interagierenden Feststoffpartikeln eingeschlossen und werden effektiv dem dispersen Volumenanteil  $\Phi$  zugeordnet. Gleichzeitig sinkt der Anteil der kontinuierlichen Phase, der zur Reduktion der Partikelwechselwirkungen beitragen könnte [78].

Die Mittelwerte und Spannweiten von Viskositätsmessungen bei unterschiedlichem Feststoffgehalt sind in Abbildung 13 dargestellt (Methode: Absatz 22.5).



**Abbildung 13: Viskositätsanstieg bei einer Zunahme des Feststoffgehalts einer wässrigen Suspension mit gelöstem PVA-PEG Pfropf-Copolymer in der kontinuierlichen Phase und suspendiertem HCTZ**



Der Feststoffgehalt wurde definiert als der Massenanteil gelöster und suspendierter Feststoffe (Absatz 19.1.2). Eine Bindemittelkonzentration von 20% bezogen auf den Feststoff wurde eingesetzt (Absatz 19.1.3). Für Suspensionen mit mittelfeinem HCTZ und grobem HCTZ wurden keine Viskositätsmessungen bei Feststoffgehalten kleiner 40% durchgeführt. Die Messwerte dieser HCTZ-Spezifikationen bei einem Feststoffgehalt von 40% liegen übereinander. Die Spannweite ist nach der gewählten Methode der Viskositätsbestimmung ein Maß für die Abweichung vom idealviskosen Fließverhalten (Methode: Absatz 22.5), dieses war bei der Suspension mit feinem HCTZ und einem Feststoffgehalt von 50% nicht mehr gegeben.

Eine Zunahme der Viskosität in Abhängigkeit vom Feststoffgehalt wurde für Suspensionen mit dem Bindemittel PVA-PEG Pfropf-Copolymer in der kontinuierlichen Phase bei einer Verwendung verschiedener Wirkstoffpartikelgrößen von HCTZ in der dispersen Phase nachgewiesen. Die empfohlene Viskosität von kleiner 250mPa·s wurde unabhängig von der eingesetzten HCTZ-Partikelgröße bis zu einem untersuchten Feststoffgehalt von 45% nicht überschritten.

#### 10.2.2. *Diskussion*

Die niedrige Viskosität von konzentrierten PVA-PEG Pfropf-Copolymer Lösungen und der geringe Viskositätsanstieg bei einer Zugabe von Pigmenten wurden in vorangegangenen Studien bereits als Vorteile postuliert [67;79]. Bei den genannten Studien stand eine Beschichtung mit dem Polymer (67% vom Feststoff) im Vordergrund. Der Anteil an suspendierten Feststoffen (Pigmente; 33% vom Feststoff) wurde bei einem Feststoffgehalt in der Suspension von 30% sehr gering gewählt [67]. Bei der Verwendung von PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel für eine Wirkstoffbeschichtung lag der Anteil an suspendierten Feststoffen (HCTZ; 80% vom Feststoff) bei einer effektiven Bindemittelkonzentration von 20% deutlich höher. Auch bei Suspensionen dieser Zusammensetzung konnte eine ausreichend niedrige Viskosität für verschiedene Wirkstoffpartikelgrößen und deutlich höhere Feststoffkonzentrationen in der Suspension bis 45% bestätigt werden, so dass der bedeutende Vorteil einer hohen Auftragsrate mit kurzen Prozesszeiten bei der Verwendung von PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel grundsätzlich gegeben ist.

Bei gleichem Feststoffgehalt wurde die höchste Viskosität jeweils für die Suspension mit feinem HCTZ beobachtet. Mit dem Mikronisierungsgrad werden die Partikelanzahl und die Gesamtheit der Partikeloberflächen größer, so dass die Anzahl an Wechselwirkungen zwischen einzelnen Partikeln und damit der effektive Volumenanteil  $\Phi$  der dispersen Phase innerhalb der Suspension zunehmen [78]. Diese Abhängigkeit zwischen Viskosität und Partikelgröße hat jedoch keine generelle Gültigkeit, wenn man die höhere Viskosität von Suspensionen mit grobem HCTZ im Vergleich zu Suspensionen mit mittelfeinem HCTZ in Abbildung 13 betrachtet. In der Literatur ist in diesem Zusammenhang beschrieben, dass sowohl ein kleiner Feinanteil in einer Partikelgrößenverteilung als auch eine rundlichere Partikelform den effektiven Volumenanteil der dispersen Phase reduzieren können [78]. Die Veränderung der Partikelform und die Zunahme des Feinanteils bei der ersten Mikronisierung des Syntheseprodukts „HCTZ grob“ zu mittelfeinem HCTZ könnte die niedrigere Viskosität der Suspensio-

nen mit dem mittelfeinen HCTZ begründen. Aufgrund der Vielzahl möglicher Erklärungen und der fehlenden Relevanz für diese Arbeit wurde die Ursache des beobachteten Viskositätsunterschieds nicht weiter untersucht.

### 10.3. Prozesseffizienz

#### 10.3.1. Einflussfaktor Wirkstoffpartikelgröße

JONES fordert für eine Wirkstoffbeschichtung mit Suspensionen eine Wirkstoffpartikelgröße kleiner  $10\mu\text{m}$  und ein Größenverhältnis Kern/Wirkstoff von mindestens 10:1 [51]. Ein Einfluss der Wirkstoffpartikelgröße auf die Prozesseffizienz wurde mit der Studie von LI et al. belegt. Für den Wirkstoff Indomethazin wurde gezeigt, dass bei einer Wirkstoffpartikelgrößenverteilung zwischen  $1\mu\text{m}$  und maximal  $13\mu\text{m}$  ein Auftrag von 97% erzielt werden konnte, während bei einer Wirkstoffpartikelgrößenverteilung mit nur 70% kleiner  $10\mu\text{m}$  nur noch 88% des Wirkstoffs im Produkt wiedergefunden wurde [43]. In Tabelle 6 sind die drei Spezifikationen von HCTZ entsprechend den von JONES gestellten Anforderungen bewertet. Die Wirkstoffpartikelgröße wurde mit der Methode 22.2 bestimmt. Für die Berechnung des relativen Größenverhältnisses wurde die ungünstigste Konstellation aus minimaler Startergröße laut Spezifikation ( $500\mu\text{m}$ ) und maximaler Wirkstoffpartikelgröße ( $x(99)$  der Verteilung) verwendet.

**Tabelle 6: Bewertung der Partikelgrößenverteilung der HCTZ-Spezifikationen für eine Verwendung zur Wirkstoffbeschichtung von Pellets**

<i>Bewertungskriterien nach Jones [51]</i>	<i>HCTZ fein</i>	<i>HCTZ mittelfein</i>	<i>HCTZ grob</i>
<i>Anteil der Partikel <math>&lt;10\mu\text{m}</math></i>	50%	30%	8%
<i>Relatives Größenverhältnis Kern/Wirkstoff</i>	$\geq 10:1$	$\geq 7:1$	$\geq 4:1$

Bei einer Beschichtung der gewählten Starterkerngröße mit feinem HCTZ resultiert ein akzeptables Größenverhältnis vom Kern zum Wirkstoff. Nur die Hälfte des eingesetzten Wirkstoffs besitzt jedoch eine ausreichend kleine Partikelgröße. Die Spezifikationen „HCTZ mittelfein“ und „HCTZ grob“ erfüllen keines der genannten Kriterien zufriedenstellend, so dass insbesondere für diese Wirkstoffpartikelgrößen keine gute Auftragseffizienz zu erwarten war.

#### 10.3.2. Ergebnisse Versuchsplan W2

Der Versuchsplan W2 wurde ausgewählt, um einen Einfluss der Wirkstoffpartikelgröße auf die Prozesseffizienz zu untersuchen und geeignete Prozesseinstellungen im Wurster zu identifizieren. Ergebnisse aus Vorversuchen und des Versuchsplans W1 wurden bei der Wahl der Suspensionszusammensetzung (Absatz 19.1.4) und der Faktorstufen der Prozessparameter berücksichtigt (Versuchsplan: Tabelle 35; Absatz 20.2.3). Die Ergebnisse der einzelnen Versuche können der Tabelle 7 entnommen werden. Die Effekte der untersuchten Einflussfaktoren 1-3 auf die drei Kriterien der Prozesseffizienz sind in Abbildung 14 dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse des Versuchsplans W2

Bez.	1 Wirkstoff- partikelgröße x(90) [ $\mu\text{m}$ ]	2 Sprüh- druck [bar]	3 Produkt- temperatur [ $^{\circ}\text{C}$ ]	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]
W2.1	26	1,6	30	63,3	98,8	36,3
W2.2	26	1,6	38	81,7	98,5	17,7
W2.3★	26	3,4	30	97,9	98,1	1,5
W2.4	26	3,4	38	96,2	93,8	1,4
W2.5	68	1,6	30	95,8	98,6	3,7
W2.6	68	1,6	38	97,0	94,7	0,9
W2.7	68	3,4	30	98,5	96,2	0,1
W2.8	68	3,4	38	96,1	89,8	0,0
W2.9 (n=3)	45	2,2	34	97,2	96,8	1,6
	45	2,2	34	97,5	97,1	1,4
	45	2,2	34	96,9	97,3	2,1
$\bar{x} \pm s$				97,2 $\pm$ 0,3	97,1 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,4

Das beste Ergebnis (W2.3★) wurde für die gewählte Zusammensetzung mit feinem HCTZ bei dem hohen Sprühdruck von 3,4bar und der niedrigen Produkttemperatur von 30°C erzielt. Für den Zentralversuch wurde zudem reproduzierbar eine hohe Prozesseffizienz nach allen drei Beurteilungskriterien erreicht.

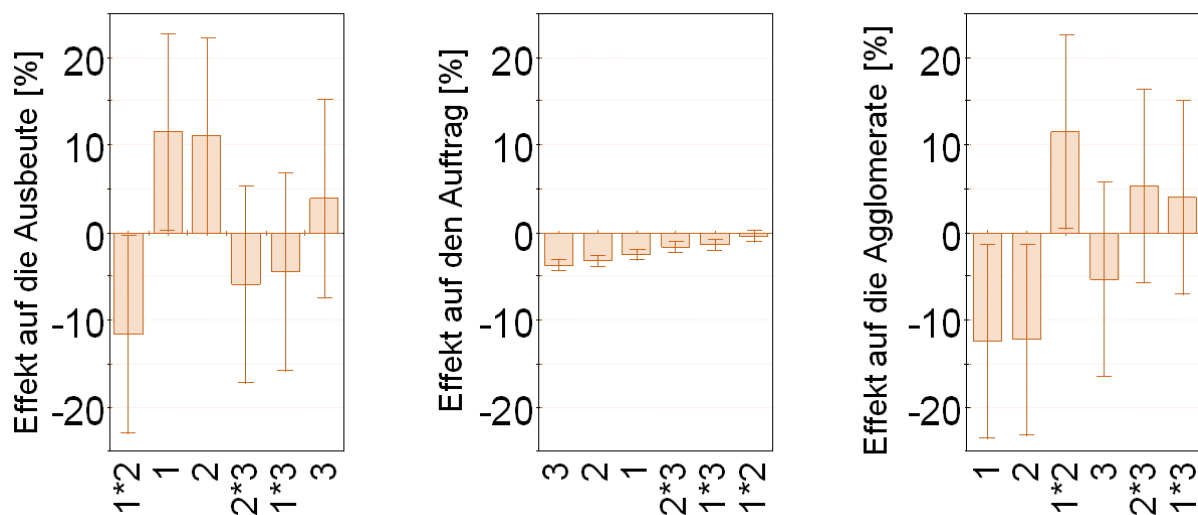


Abbildung 14: Effektplots des Versuchsplans W2

Auswertung mit Modde 8.0.1. Effekte ( $p < 0,1$ ) resultieren aus einer Änderung der Faktorstufen von -1 auf +1 der Faktoren 1 (= Wirkstoffpartikelgröße), 2 (= Sprühdruck) und 3 (= Produkttemperatur) mit den jeweiligen Wechselwirkungen.

Die größten Effekte wurden für die Faktoren Wirkstoffpartikelgröße und Sprühdruck auf die Agglomerate und die Ausbeute ermittelt (Abbildung 14). Versuche, in denen beide Faktoren

auf der niedrigen Stufe (26 $\mu$ m; 1,6bar) gewählt wurden (W2.1 und W2.2), zeigten keine ausreichende Prozesseffizienz für diese Kriterien.

Der erzielte Auftrag wurde bei einer hohen Produkttemperatur, einem hohen Sprühdruk und bei der Verwendung großer Wirkstoffpartikel mit abnehmender Effektstärke in der genannten Reihenfolge verringert. Bei Versuchen, in denen neben der Produkttemperatur mindestens ein weiterer Faktor auf der hohen Faktorstufe eingestellt war (W2.4, W2.6 und W2.8), lag die Ausbeute unterhalb der Spezifikationsgrenze von 95%. Im ungünstigsten Fall wurde dennoch knapp 90% Auftrag erzielt (W2.8).

### *10.3.3. Diskussion*

PVA-PEG Pfpfropf-Copolymer zeigte insgesamt sehr gute Bindemittleigenschaften für eine Beschichtung mit verschiedenen Wirkstoffpartikelgrößen. Der erwartete Einfluss der Wirkstoffpartikelgröße auf die Auftragseffizienz wurde mit einer nur sehr geringen Effektstärke bestätigt. Bei geeigneten Prozesseinstellungen wurde selbst bei einer Beschichtung mit grobem HCTZ mit nur 8% der Partikel kleiner 10 $\mu$ m ein sehr guter Auftrag von 98,6% erzielt. Obwohl LI et al. [43] experimentell bestätigen konnten, dass die Wirkstoffpartikelgröße bestimmte Mindestanforderungen wie z.B. die Vorgaben von JONES [51] erfüllen muss, konnte für PVA-PEG Pfpfropf-Copolymer als Bindemittel gezeigt werden, dass große Partikel nicht generell ungeeignet sind.

Bei einer guten Reproduzierbarkeit und einer hohen Prozesseffizienz im Zentralversuch wurde die Wirkstoffbeschichtung mit PVA-PEG Pfpfropf-Copolymer im Wurster für robust gehalten. Abweichungen von den Spezifikationen wurden nur beobachtet, wenn mindestens zwei Faktoren in einem weiten Faktorenversuchsraum geändert wurden. Mit der gewählten Rezeptur und der feinen HCTZ-Partikelgröße konnten auf der Basis des Versuchsplans nahezu optimale Prozesseinstellungen für die Wirkstoffbeschichtung im Wurster identifiziert werden.

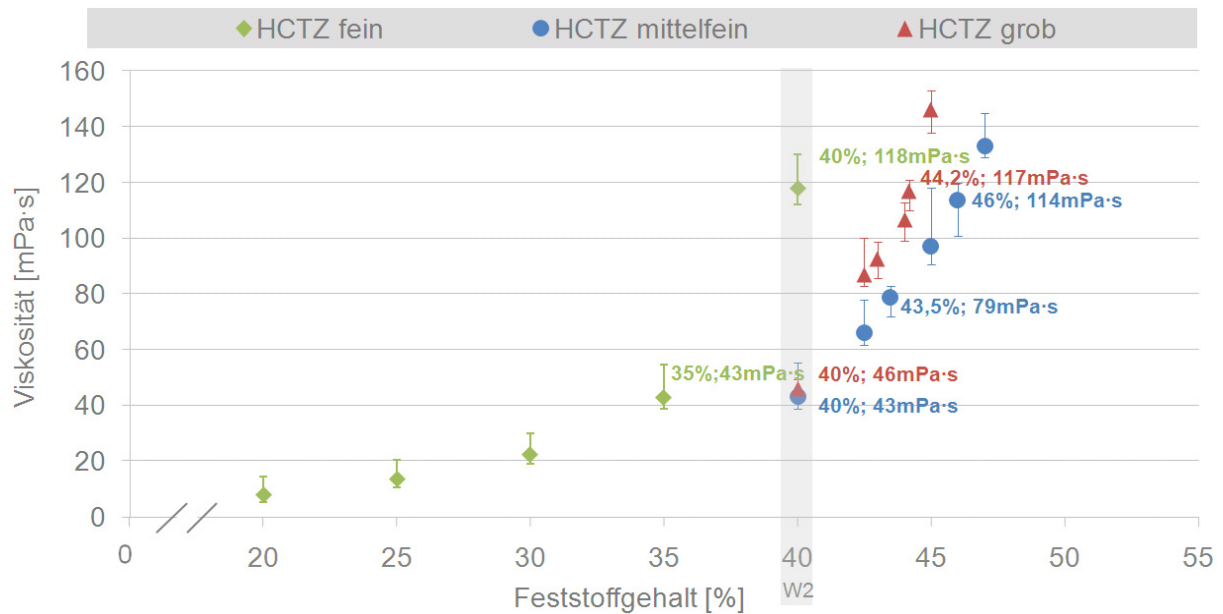
Der beobachtete große Effekt der Wirkstoffpartikelgröße auf die Agglomerate ist in der Literatur bisher für keinen Wirkstoff beschrieben. Mit Verweis auf Abbildung 13 wurde für die Suspension mit feinem HCTZ bei dem eingesetzten Feststoffgehalt von 40% bereits ein deutlicher Unterschied in der Viskosität gemessen. Generell können Viskositätseffekte bei der Bildung von Agglomeraten eine Rolle spielen. Viskose Flüssigkeitsbrücken zwischen Partikeln weisen eine geringe Beweglichkeit auf und können schlechter durch die agierenden Scherkräfte voneinander getrennt werden. Da die Viskosität der Suspension mit feinem HCTZ in Absatz 10.2 jedoch nicht kritisch bewertet wurde, war eine Differenzierung des beobachteten Wirkstoffpartikelgrößeneffekts von einem möglichen Viskositätseffekt notwendig.

## **10.4. Differenzierung der Effekte für Wirkstoffpartikelgröße und Viskosität**

### *10.4.1. Ergebnisse Versuchsplan W3*

Ein niedriger Sprühdruk und eine niedrige Produkttemperatur wurden gewählt, um die Entstehung von Agglomeraten im Versuchsplan W3 (Tabelle 36; Absatz 20.2.4) zu begünstigen und somit mögliche Effekte zu verdeutlichen.

Die Viskosität wurde über den Feststoffgehalt eingestellt (Tabelle 37; Absatz 20.2.4). Die Ergebnisse der durchgeführten Viskositätsmessungen (Mittelwert und Spannweite) für die Einstellung der Viskosität über den Feststoffgehalt sind in Abbildung 15 dargestellt. Der Feststoffgehalt der gekennzeichneten Messpunkte wurde für die Faktorstufen -1 (~45mPa·s), 0 (~80mPa·s) und +1 (~120mPa·s) verwendet.

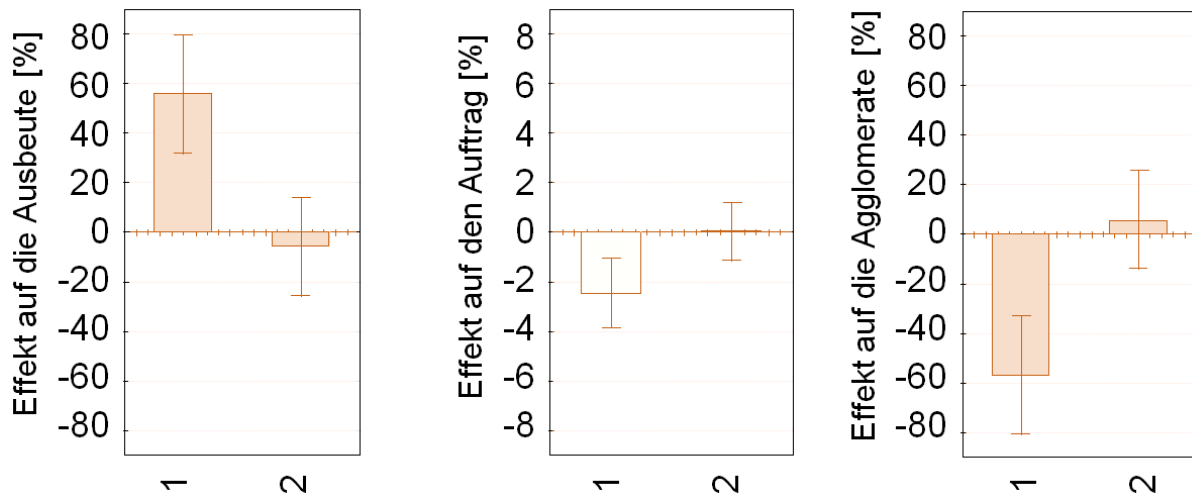


**Abbildung 15: Viskositätsunterschied im Versuchsplan W2 bei 40% Feststoffgehalt (grau hinterlegt) und Einstellung der Viskositätsstufen im Versuchsplans W3 über den Feststoffgehalt**

Die Ergebnisse der einzelnen Versuche können der Tabelle 8 entnommen werden. Die Effekte der untersuchten Einflussfaktoren 1 und 2 auf die drei Kriterien der Prozesseffizienz sind in Abbildung 16 dargestellt.

**Tabelle 8: Ergebnisse des Versuchsplans W3**

Bez.	1 Wirkstoffpartikel- größe $x(90)$ [ $\mu\text{m}$ ]	2 Suspensions- viskosität [mPa·s]	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]
W3.1	26	45	45,2	99,2	54,5
W3.2	26	120	30,3	99,2	69,5
W3.3	45	45	83,4	97,6	15,7
W3.4	45	120	80,5	98,6	19,0
W3.5	68	45	95,0	97,2	3,9
W3.6	68	120	96,0	96,4	2,6
W3.7 (n=3)	45	80	74,6	98,4	24,8
	45	80	75,4	99,1	24,2
	45	80	73,4	98,9	26,2
$\bar{x} \pm s$			74,5 $\pm$ 1,0	98,8 $\pm$ 0,4	25,1 $\pm$ 1,0



**Abbildung 16: Effektplots des Versuchsplans W3**

*Auswertung mit Modde 8.0.1. Effekte ( $p < 0,05$ ) resultieren aus einer Änderung der Faktorstufen von -1 auf +1 der Faktoren 1 (= Wirkstoffpartikelgröße) und 2 (= Suspensionsviskosität). Die farbliche Abstufung im Effektplot Auftrag wurde zur Verdeutlichung einer abweichenden Skalierung gewählt.*

Für die Wirkstoffpartikelgröße wurde ein sehr großer Effekt auf die Agglomerate und die Ausbeute beobachtet. Bei den gewählten Faktorstufen für die Suspensionsviskosität wurde hingegen kein signifikanter Effekt auf die Prozesseffizienz festgestellt. Ein Effekt der Wirkstoffpartikelgröße auf den Auftrag war signifikant, jedoch unter den eingestellten Prozessbedingungen in Hinblick auf die Prozesseffizienz nicht bedeutend. Die Spezifikation von mindestens 95% Auftrag wurde somit in jedem Versuch erfüllt.

#### 10.4.2. Diskussion

Bei der insgesamt sehr niedrigen Viskosität hochkonzentrierter PVA-PEG Pfropf-Copolymer Suspensionen sind Viskositätsunterschiede aufgrund von Veränderungen der Feststoffeigenschaften für die Prozesseffizienz nicht von Bedeutung. Eine deutliche Zunahme der Agglomerate und eine Verringerung der Ausbeute mit steigendem Mikronisierungsgrad von HCTZ wurden jedoch bestätigt.

Die Intensität physikalischer Bindungskräfte bei einem Kontakt zwischen zwei Partikeln wird durch die Oberflächeneigenschaften der Partikel beeinflusst. Abbildung 17 zeigt die Darstellung der beschichteten Pelletoberflächen mit einem Elektronenmikroskop.

Die Oberflächen der Pellets nach einer Beschichtung mit feinem HCTZ in Abbildung 17 links und grobem HCTZ in Abbildung 17 rechts weisen sichtbare Unterschiede in der Struktur auf und können möglicherweise das unterschiedliche Agglomerationsverhalten bei einer ungünstigen Prozesslage erklären. In der Literatur wurde ein Effekt der Wirkstoffpartikelgröße auf die Agglomerate bisher nicht beschrieben. Auf der Basis dieser Ergebnisse kann daher nur für HCTZ eine Abhängigkeit bestätigt werden.

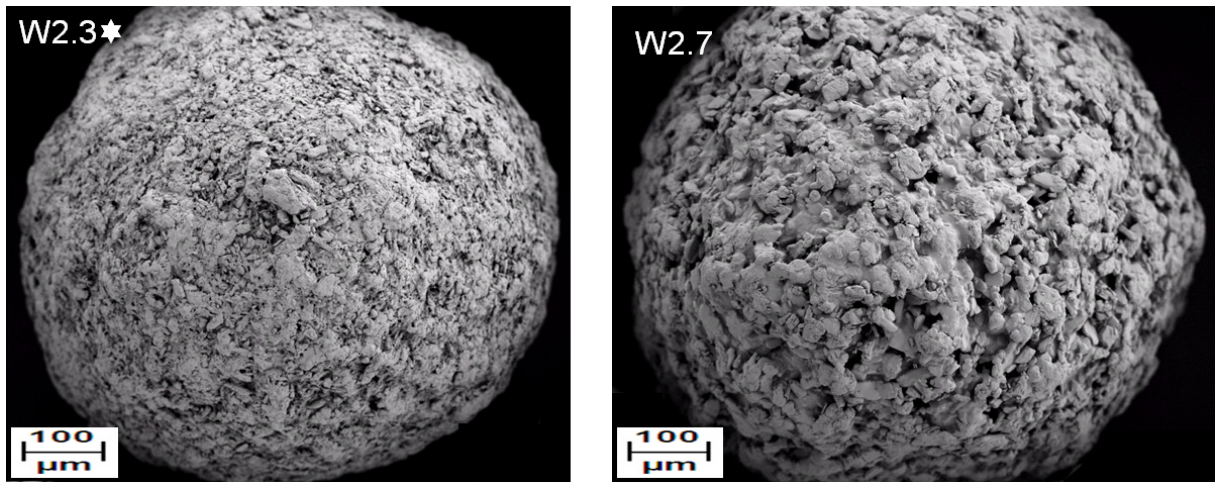


Abbildung 17: REM-Aufnahmen beschichteter Oberflächen von HCTZ-Pellets bei Verwendung von „HCTZ fein“ (W2.3★; links) und „HCTZ grob“ (W2.7; rechts)

## 10.5. Übertragbarkeit auf Dipyridamol

### 10.5.1. Ergebnisse Versuche W5.1, W5.2 und W5.3

In Abbildung 18A-C werden Wirkstoffbeschichtungen mit HCTZ und Dipyridamol bei drei verschiedenen Prozesseinstellungen miteinander verglichen. Die PVA-PEG Pfropf-Copolymer Konzentration von 20% und der hohe Feststoffgehalt von 40% wurden dabei nicht geändert.

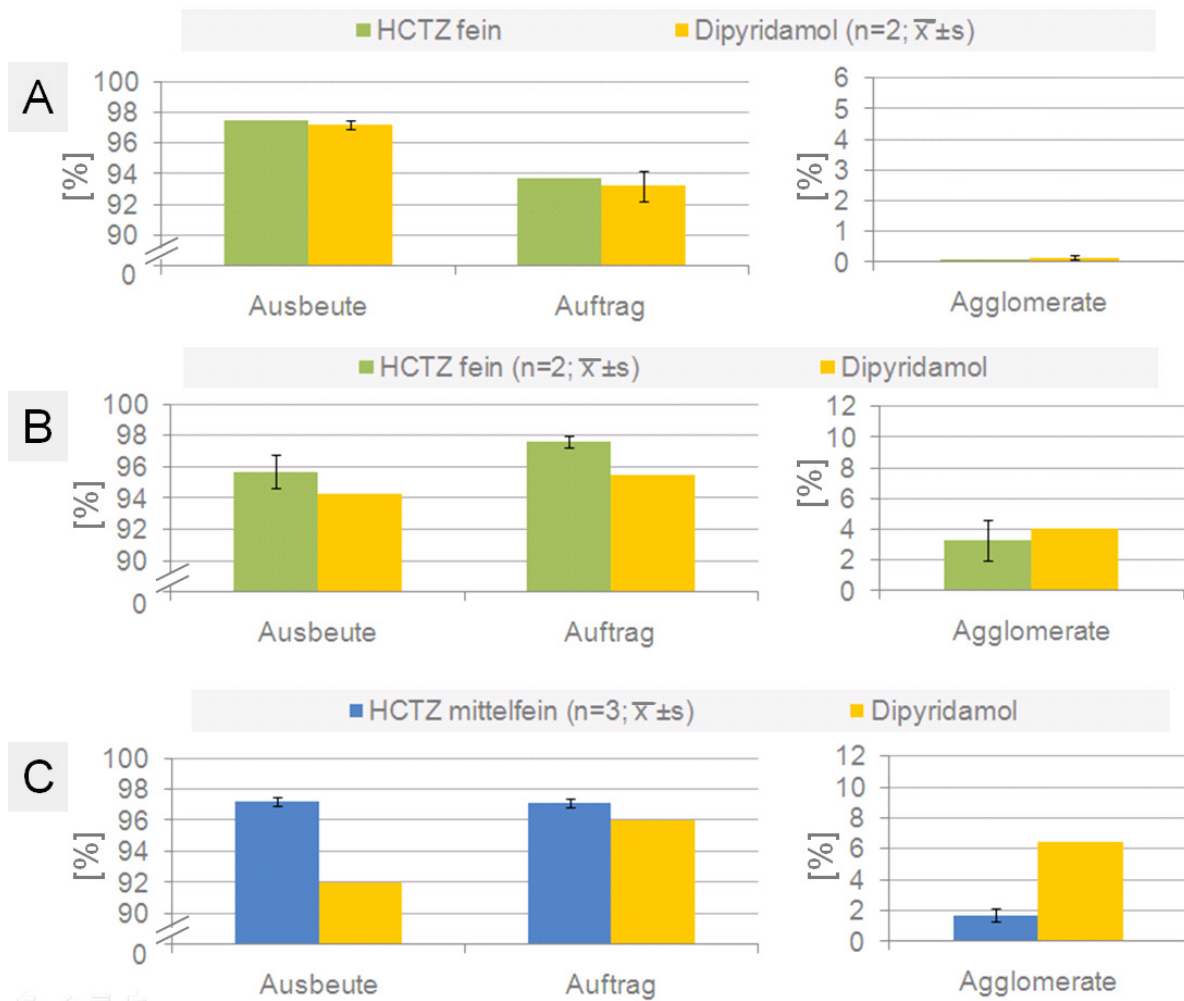
Die Prozesseinstellungen A-C für die Übertragbarkeitsversuche sind in Kapitel 20.3.2 angegeben. (A: Versuch W5.1 (Dipyridamol;  $n=2$ ) und Versuch W4.1 (HCTZ fein); B: Versuch W5.2 (Dipyridamol; Sprühdichte 2,7kg/(h·kg)) und Versuch W4.5 (HCTZ fein; Sprühdichte 2,7kg/(h·kg);  $n=2$ ); C: Versuch W5.3 (Dipyridamol) und Versuch W2.9 (HCTZ mittelfein;  $n=3$ ))

Die Partikelgrößenverteilung von Dipyridamol liegt mit einem  $x(90)$  von  $31\mu\text{m}$  zwischen den in vorangegangenen Versuchen eingesetzten feinen und mittelfeinen HCTZ-Partikelgrößenverteilungen (Abbildung 10; Absatz 7.2.3). Die in den Versuchen aus Abbildung 18A und B verwendete Wirkstoffcharge von „HCTZ fein“ wies gegenüber der ersten „HCTZ fein“-Charge eine breitere Partikelgrößenverteilung auf. Mit einem  $x(90)$  von  $34\mu\text{m}$  war sie der Partikelgrößenverteilung von Dipyridamol am ähnlichsten.

Für alle drei Kriterien der Prozesseffizienz (Ausbeute, Auftrag, Agglomerate) wurde bei der Prozesseinstellung A für die Beschichtung mit feinem HCTZ und Dipyridamol mit ähnlichen Partikelgrößenverteilungen vergleichbare Ergebnisse erzielt. Die Spezifikation des Auftrags ( $\geq 95\%$ ) wurde mit dieser Einstellung jedoch für beide Wirkstoffe nicht ganz erreicht.

Bei der Prozesseinstellung B wurden für einen einzelnen Versuch mit Dipyridamol eine geringere Ausbeute und ein geringerer Auftrag beobachtet.

Gegenüber mittelfeinem HCTZ mit einem  $x(90)$  von  $45\mu\text{m}$  war der Anteil der Agglomerate bei der Prozesseinstellung C für Dipyridamol in einem einzelnen Versuch erhöht.



**Abbildung 18: Vergleich der Prozesseffizienz einer Beschichtung mit HCTZ und Dipyridamol bei Verwendung von PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel im Wurster**

### 10.5.2. Diskussion

Die Spezifikationen für die drei Kriterien der Prozesseffizienz wurden ohne eine Prozessoptimierung bei einem Austausch des Wirkstoffs von HCTZ gegen Dipyridamol in keinem Versuch ganz erreicht. Die Abweichungen von der Spezifikation waren jedoch bei verschiedenen Prozesseinstellungen gering, so dass grundsätzlich gezeigt werden konnte, dass PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel für eine Beschichtung mit Dipyridamol geeignet ist. Die für HCTZ-Beschichtungen ermittelte notwendige Bindemittelkonzentration und der hohe Feststoffgehalt waren auf den Beschichtungsprozess mit dem Wirkstoff Dipyridamol übertragbar.

Unterschiede bei einer Beschichtung mit feinem HCTZ und mittelfeinem HCTZ gegenüber Dipyridamol sind aufgrund der fehlenden Wiederholungsversuche bei den Prozesseinstellungen B und C nicht eindeutig belegt. Möglicherweise sind die Versuchsergebnisse mit der verwendeten „HCTZ fein“-Charge aufgrund der Ähnlichkeit der Partikelgrößenverteilungen jedoch besser auf Dipyridamol übertragbar als Ergebnisse einer Beschichtung mit mittelfeinem HCTZ.



## **10.6. Zusammenfassung**

In hohen Konzentrationen eignete sich PVA-PEG Pfpfropf-Copolymer als Bindemittel für die Wirkstoffbeschichtung von Pellets. Die niedrige Viskosität der Wirkstoffsuspension war dabei von Vorteil, da hohe Feststoffanteile von bis zu 45% eingesetzt werden konnten. PVA-PEG Pfpfropf-Copolymer zeigte sehr gute Bindemittleigenschaften für verschiedene Wirkstoffpartikelgrößen. Große Partikel sind bei der Verwendung von PVA-PEG Pfpfropf-Copolymer als Bindemittel nicht mehr generell ungeeignet. Die gewünschte Prozesseffizienz wurde im Wurster mit verschiedenen Einstellungen erreicht, die Reproduzierbarkeit effizienter Prozesse war sehr gut. Das beste Ergebnis bei optimierten Prozesseinstellungen wurde mit feinem HCTZ erzielt. Bei ungünstigen Prozesseinstellungen wurden jedoch eine deutliche Zunahme der Agglomerate und eine Verringerung der Ausbeute mit steigendem Mikronisierungsgrad von HCTZ beobachtet. Eine gröbere Wirkstoffqualität kann eine gute Alternative darstellen, da die generell erwarteten Auftragsverluste durch die Wahl des Bindemittels PVA-PEG Pfpfropf-Copolymer erfolgreich minimiert werden können. Mit dem Referenzwirkstoff Dipyridamol konnte gezeigt werden, dass PVA-PEG Pfpfropf-Copolymer als Bindemittel für eine Beschichtung mit weiteren Wirkstoffen grundsätzlich geeignet ist. Im Folgenden wurde untersucht, ob sich weitere Technologien für eine Wirkstoffbeschichtung von Pellets mit dem neuen Bindemittel eignen.

## **11. Eignung der CPS-Technologie für die Wirkstoffbeschichtung von Pellets**

### **11.1. Einflussfaktor Plattengeometrie**

#### *11.1.1. Vorversuche*

Die anlagenspezifischen Parameter Startermenge, Rotordrehzahl, Luftvolumenstrom und der notwendige Spaltdruck wurden für die Laboranlage empirisch ermittelt. Die notwendigen Vorversuche wurden mit einer planaren Rotorplatte (0°) und mit den geneigten CPS Rotorplatten (30° und 45°) durchgeführt. Die Parameter wurden so gewählt, dass für jede Platte eine vollständige Düseneinbettung und ein gleichmäßiger Produktfluss erreicht wurde, damit diese Einstellungen im Versuchsplan C1 mit den genannten drei Faktorstufen für die Plattengeometrie (Versuchsplan: Tabelle 38; Absatz 20.2.5) konstant gehalten werden konnten. Aufgrund der Zunahme des Prozesskammervolumens bei Verwendung einer zur Mitte hin abfallenden Rotorplatte wurde eine Startermenge von 1,8kg als Mindestfüllgrad der Konstellation mit der 45° Platte identifiziert. Ein im Vergleich zum Wursterprozess doppelt so hoher Prozessluftvolumenstrom von 120m<sup>3</sup>/h wurde benötigt, um der größeren Produktmasse am Spalt einen ausreichenden Widerstand entgegenzusetzen und das Produkt so am Durchfallen zu hindern (Einstellungen in verschiedenen Prozessanlagen: Tabelle 33; Absatz 19.2.2).

### 11.1.2. Ergebnisse Versuchsplan C1

Mit dem Versuchsplan C1 wurde der Einfluss der Plattengeometrie auf die Prozesseffizienz bei Verwendung unterschiedlicher Wirkstoffpartikelgrößen von HCTZ und PVA-PEG Ppropf-Copolymer als Bindemittel untersucht (Versuchsplan: Tabelle 38; Absatz: 20.2.5). Im Wurster (Versuchsplan W2) hatte der Sprühdruk neben der Wirkstoffpartikelgröße einen großen Effekt auf die Ausbeute und die Agglomerate. Um optimale Einstellungen für den Beschichtungsprozess mit der CPS-Technologie zu finden, wurde der Einflussfaktor Sprühdruk in den Versuchsplan C1 erneut aufgenommen.

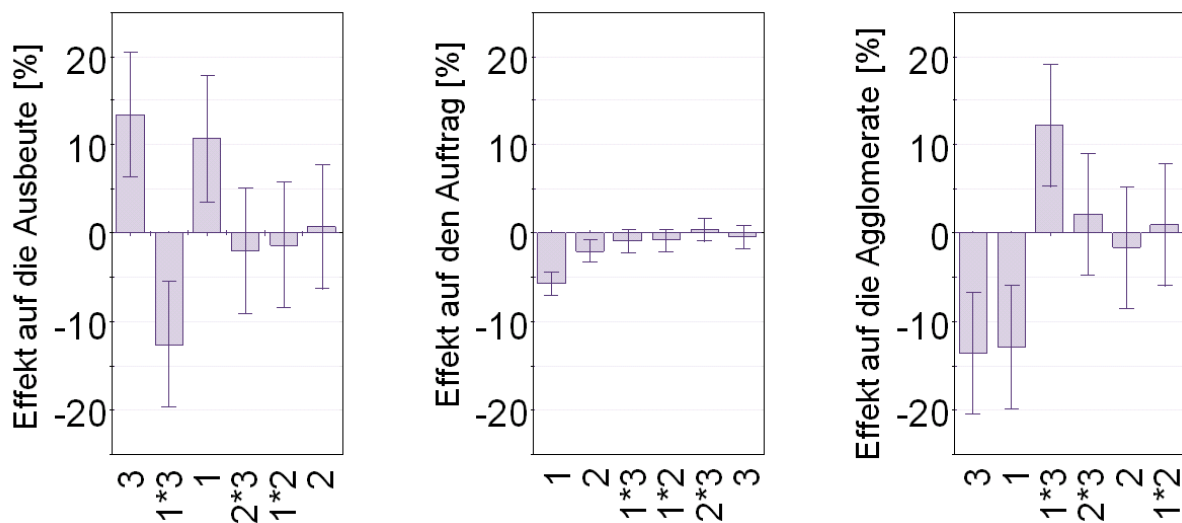
Die Ergebnisse der einzelnen Versuche können der Tabelle 9 entnommen werden. Die Effekte der untersuchten Einflussfaktoren 1-3 auf die drei Kriterien der Prozesseffizienz sind in Abbildung 19 dargestellt.

**Tabelle 9: Ergebnisse des Versuchsplans C1**

Bez.	1 Wirkstoff- partikelgröße x(90) [ $\mu\text{m}$ ]	2 Sprüh- druck [bar]	3 Neigung Rotorplatte [°]	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]
C1.1	26	1,6	0	69,8	98,5	29,7
C1.2★	26	1,6	45	97,9	98,5	1,5
C1.3	26	3,4	0	75,7	96,9	23,1
C1.4★	26	3,4	45	98,1	97,9	1,1
C1.5	68	1,6	0	95,9	94,5	2,0
C1.6	68	1,6	45	96,6	92,8	0,7
C1.7	68	3,4	0	96,7	91,4	0,0
C1.8	68	3,4	45	96,3	90,4	0,0
C1.9	45	2,2	30	97,9	96,8	0,8
(n=3)	45	2,2	30	97,2	96,0	1,3
	45	2,2	30	97,1	95,1	1,1
$\bar{x} \pm s$				97,4 $\pm$ 0,4	96,0 $\pm$ 0,9	1,1 $\pm$ 0,3

Die besten Ergebnisse (C1.2★ und C1.4★) wurden bei der Beschichtung mit feinem HCTZ bei Verwendung der 45° Platte erzielt. Der Zentralversuch mit der 30° Platte führte ebenfalls reproduzierbar zu einer guten Prozesseffizienz nach allen drei Bewertungskriterien. Mit einer Vergrößerung des Neigungswinkels der Rotorplatte wurden Agglomerate reduziert und die Ausbeute erhöht. Für die Beschichtung mit feinem HCTZ war dieser Effekt von großer Bedeutung, da der Produktauschluss von über 20% (C1.1 und C1.3) durch einen Austausch der planaren Platte gegen die 45° Platte (C1.2★ und C1.4★) nahezu vollständig behoben werden konnte. Bei der Beschichtung von Pellets mit grobem HCTZ wurde kein ausgeprägtes Agglomerationsverhalten festgestellt, so dass eine Veränderung der Plattengeometrie in diesen Versuchsanordnungen (C1.5 bis C1.8) kaum eine Verbesserung der Prozesslage durch Reduktion der Agglomerate hervorrufen konnte. Für einen Effekt der Plattengeometrie

auf den Auftrag konnte keine Signifikanz festgestellt werden (Abbildung 19). Weitere Effekte auf die Prozesseffizienz werden in Absatz 11.2 diskutiert.



**Abbildung 19: Effektplots des Versuchsplans C1**

Auswertung mit Modde 8.0.1. Effekte ( $p < 0,05$ ) resultieren aus einer Änderung der Faktorstufen von -1 auf +1 der Faktoren 1 (= Wirkstoffpartikelgröße), 2 (= Sprühdruk) und 3 (= Neigung der Rotorplatte) mit den jeweiligen Wechselwirkungen.

### 11.1.3. Diskussion

Für eine Direktpelletierung aus pulverförmigen Substanzen werden die Vorteile der innovativen CPS in einem optimierten Produktfluss und einer effektiveren Übertragung der zentrifugalen Kräfte auf die Ausrundung der Pellets gesehen [21]. Für die Wirkstoffbeschichtung von Pellets konnte gezeigt werden, dass mit der geeigneten Rotorplatte einer Entstehung von Agglomeraten sehr effektiv entgegengewirkt werden konnte. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass die Produktbewegung in der Prozesskammer gegenüber einem konventionellen Rotor optimiert ist und bei gleichen Prozessbedingungen eine gleichmäßigere Übertragung der kinetischen Energie und der Scherkräfte auf das Produktbett erreicht wird.

## 11.2. Prozesseffizienz im Vergleich zum Wurster

### 11.2.1. Einfluss der Wirkstoffpartikelgröße

Die deutlichen Effekte der Wirkstoffpartikelgröße auf die Agglomerate und die Ausbeute bei einer Beschichtung im Wurster wurden für die Versuche in der CPS mit vergleichbaren Effektstärken bestätigt (Wurster: Abbildung 14; CPS: Abbildung 19). Der negative Effekt der größeren Wirkstoffpartikel auf den Auftrag war in der CPS stärker ausgeprägt, so dass die Spezifikation von 95% bei der Verwendung von grobem HCTZ in der CPS nicht ganz erreicht wurde. Insgesamt wurde in der CPS jedoch auch mit diesen Wirkstoffpartikeln eine Auftrags-effizienz von 90% in jedem Fall erreicht.

### 11.2.2. *Einfluss des Sprühdrucks*

Bei dem niedrigen Sprühdruck wurde im Wurster die Entstehung von Agglomeraten stark begünstigt und die Ausbeute reduziert, hingegen verursachte ein hoher Sprühdruck eine geringfügige Verminderung der Auftragseffizienz (Abbildung 14). Für den Prozess in der CPS wurde ein Effekt des Sprühdrucks auf den Auftrag bestätigt. Die starken Effekte auf die Entstehung von Agglomeraten und die Ausbeute wurden für den Beschichtungsprozess in der CPS jedoch nicht beobachtet.

### 11.2.3. *Diskussion*

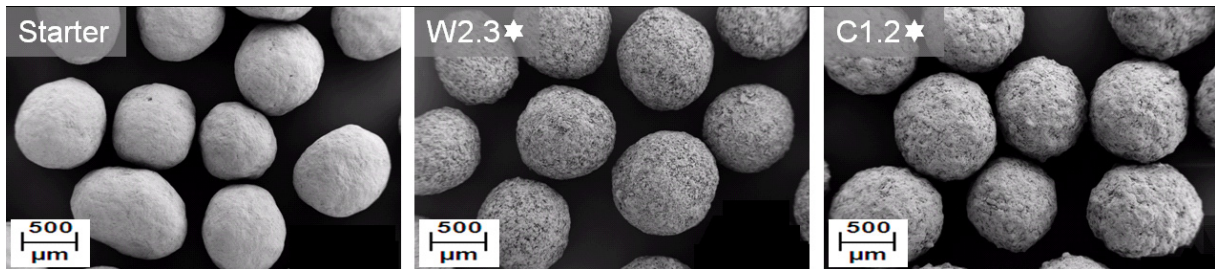
Die Rotor-Technologie wird in der Literatur als eine gleichwertige Alternative zur Wurster-Technologie für die Befilmung/Lackierung oder Wirkstoffbeschichtung von kleinen Partikeln beschrieben, dabei ist das Produkt im Rotor jedoch einer hohen mechanischen Belastung ausgesetzt und sollte dieser widerstehen können [51]. Für eine Wirkstoffbeschichtung von Pellets mit feinem HCTZ und dem Bindemittel PVA-PEG Pfropf-Copolymer war die Prozesseffizienz im Wurster und in der CPS mit der 45° Rotorplatte vergleichbar gut.

Die Technologien unterscheiden sich unter anderem durch die Düsenposition. Beim Tangentialspray-Verfahren mit einer in ein rotierendes Produktbett eingebetteten Düse wurde kein signifikanter Effekt des Sprühdrucks auf die Agglomerate und die Ausbeute festgestellt. Aus diesem Grund wurde der CPS-Prozess im Vergleich zum Wursterprozess für weniger stör anfällig und sehr robust befunden. Eine Beschichtung mit grobem HCTZ und dem Bindemittel PVA-PEG Pfropf-Copolymer konnte mit geringen Verlusten beim Auftrag auch in der CPS durchgeführt werden. Der Einfluss der Produkttemperatur wurde in der CPS nicht untersucht. Im Wurster (Versuchsplan W2) konnte ein ausreichender Auftrag von grobem HCTZ bei den Einstellungen mit einer niedrigen Produkttemperatur (30°C) erreicht werden. Bei einem niedrigen Sprühdruck war die Auftragseffizienz im Wurster trotz einer hohen Produkttemperatur (38°C) ebenfalls besser als im Versuchsplan C1 bei einer unveränderten mittleren Produkttemperatur (34°C). Möglicherweise können ein Temperatureinfluss und ein höherer mechanischer Abrieb den etwas geringeren Auftrag der großen Wirkstoffpartikel in der CPS begründen.

## 11.3. *Produkteigenschaften im Vergleich*

### 11.3.1. *Partikelgrößen, Partikelgrößenverteilung und Rundheit*

Die Partikelgrößenverteilung und die Rundheit der Pellets nach einer Beschichtung im Wurster oder in der CPS wurden als Qualitätskriterien herangezogen. In Abbildung 20 sind REM-Aufnahmen der eingesetzten Starterkerne und die hinsichtlich der Prozesseffizienz besten Versuchschargen aus dem Wurster und der CPS gegenübergestellt. Das Ergebnis der automatischen Bildanalyse (Methode: Absatz 22.7) ist in Tabelle 10 angegeben. Für den Vergleich wurden nur diejenigen Versuchschargen aus dem Versuchsplan W2 und C1 berücksichtigt, die hinsichtlich der Prozesseffizienz die Spezifikationen erfüllten.



**Abbildung 20: REM-Aufnahmen von Starterkernen (links) und beschichteten Pellets aus dem Wurster (Mitte) und der CPS (rechts)**

In Abbildung 20 weisen sowohl die beschichteten Pellets aus dem Wurster als auch diejenigen aus der CPS eine sehr runde und gleichmäßige Form auf.

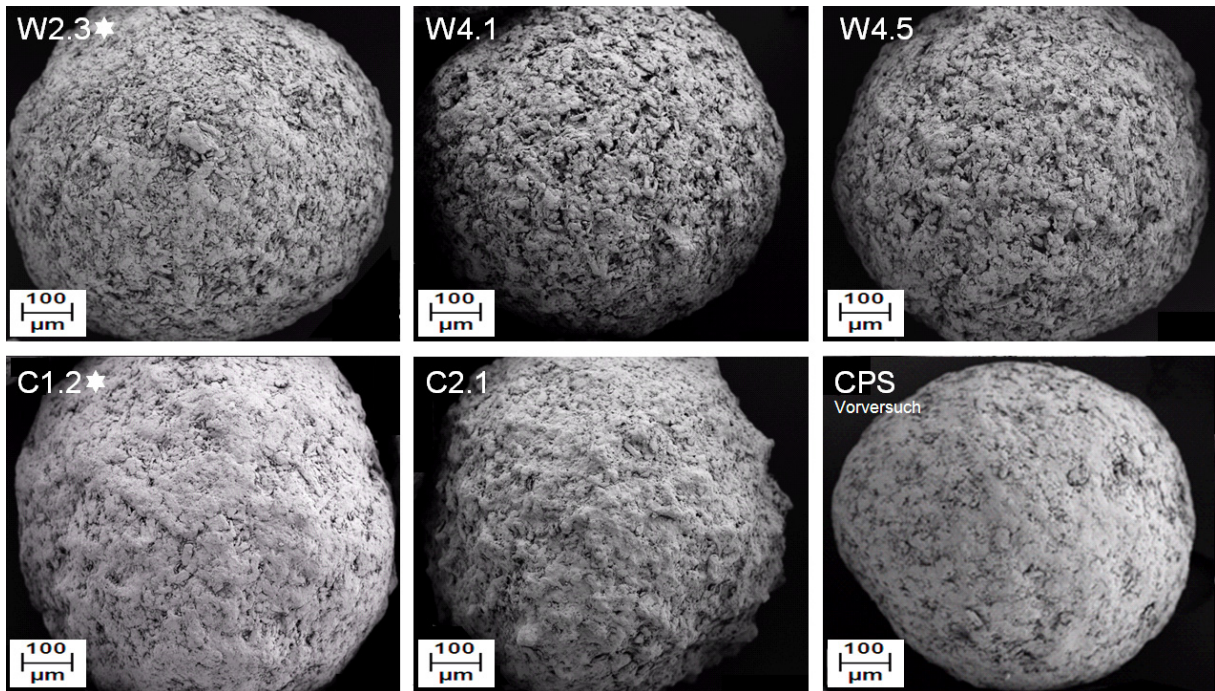
**Tabelle 10: Ergebnisse der Bildanalyse von Starterkernen und ausgewählten Versuchschargen aus den Versuchsplänen W2 und C1 im Vergleich (Auswahlkriterium Prozesseffizienz)**

Untersuchte Chargen	Pelletgröße $x(50)$ [µm]	Partikel im 10%-Intervall ( $0,9 < d_d < 1,1$ ) [%]	Rundheit
Starterkerne (n=3; $\bar{x} \pm s$ )	651 ± 5	74 ± 4	0,94 ± 0,00
W2.3★; W2.5; W2.7; W2.9 (je n=3; Spannweite $\bar{x}$ )	777 bis 825	71 bis 79	0,93 bis 0,94
W2.3★ (n=3; $\bar{x} \pm s$ )	777 ± 1	75 ± 1	0,94 ± 0,00
C1.2★; C1.4★; C1.9 (je n=3; Spannweite $\bar{x}$ )	770 bis 772	81 bis 83	0,93
C1.2★ (n=3; $\bar{x} \pm s$ )	772 ± 3	83 ± 2	0,93 ± 0,00
C1.4★ (n=3; $\bar{x} \pm s$ )	772 ± 2	81 ± 2	0,93 ± 0,00

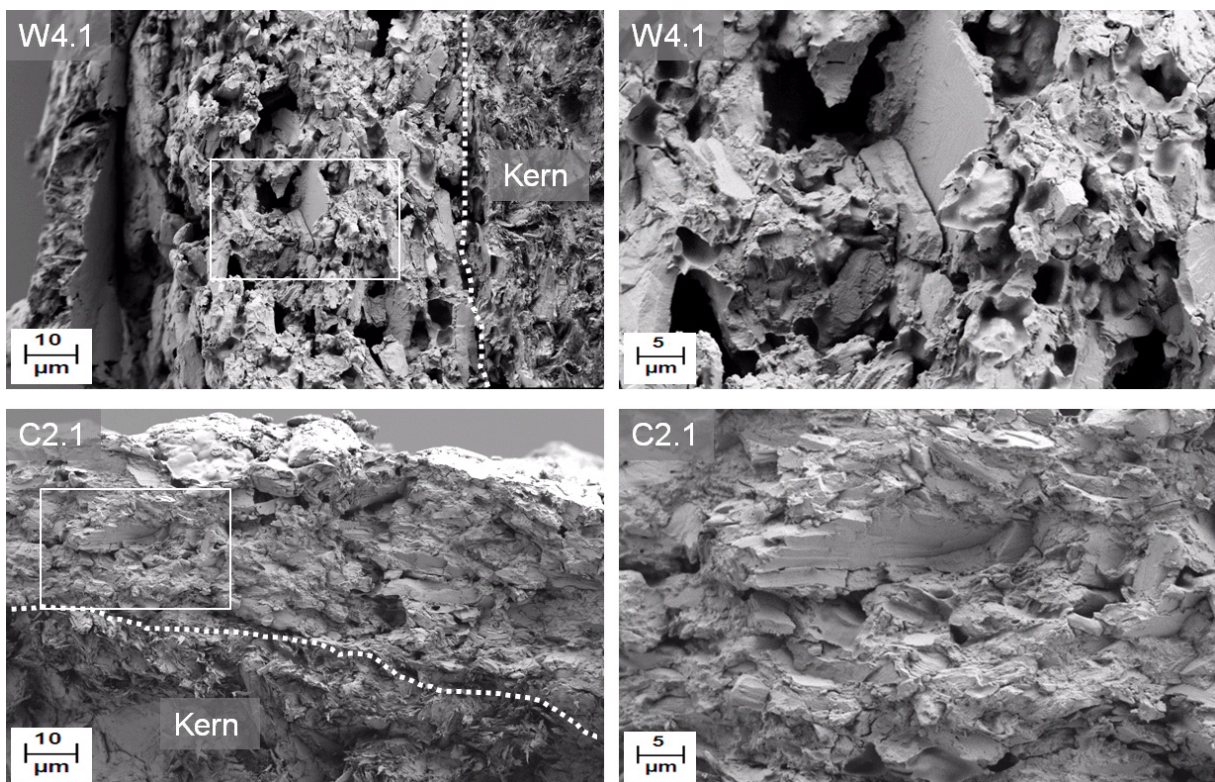
Mit einer zweidimensionalen Bildanalyse konnte eine vergleichbare, hohe Rundheit der Pellets für beide Technologien bestätigt werden (rund=1). Eine Partikelgrößenverteilung, bei der 50-75% der Partikel im 10%-Intervall ( $0,9 < d_d < 1,1$ ) liegen, ist gut zu bewerten, liegen mehr als 75% der Partikel im 10%-Intervall, so ist die Partikelgrößenverteilung hervorragend [80]. Die eingesetzten Starterkerne waren hinsichtlich der Verteilungsbreite als gut zu bewerten. Mit der Beschichtung im Wurster wurden in Hinblick auf die Partikelgrößenverteilung gute bis hervorragende Ergebnisse erzielt. In der CPS wurde bei allen Versuchen eine hervorragende, enge Partikelgrößenverteilung erreicht.

### 11.3.2. Oberflächen- und Schichtmorphologie

Abbildung 21 zeigt Pelletoberflächen nach einer Beschichtung mit feinem HCTZ und PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel. Nach einer Beschichtung im Wurster verbleiben auf der Oberfläche offene Poren zurück. Im Vergleich sehen die Oberflächen der Pellets aus der CPS stärker verdichtet aus. Auf den Pelletoberflächen der Charge C2.1 fielen Unebenheiten auf, diese wurden auch bei weiteren CPS-Chargen bemerkt. Die Verdichtung der Schicht bei der Prozessführung in der CPS wird bei einem Vergleich der Querschnitte der Auftragschichten in Abbildung 22 verdeutlicht (Chargen W4.1 und C2.1).



**Abbildung 21: REM-Aufnahmen beschichteter Oberflächen von HCTZ Pellets aus dem Wurster (oben) und aus der CPS (unten)**



**Abbildung 22: REM-Aufnahme eines Querschnitts durch die Auftragsschicht von HCTZ Pellets aus dem Wurster (oben) und aus der CPS (unten)**

Die für die Querschnitte in Abbildung 22 ausgewählten Chargen wurden bei der gleichen Produkttemperatur (34°C) und dem gleichen Sprühdruk (3,4bar) mit feinem HCTZ beschichtet (Kapitel 12).

### 11.3.3. *Diskussion*

Wirkstoffbeschichtete Pellets werden in der Regel mit funktionellen Überzügen versehen. Intakte Überzüge und eine gleichmäßige Schichtdicke sind dabei für eine sichere Anwendung des Arzneimittels unbedingt erforderlich und setzen eine glatte, definierte Oberfläche der beschichteten Pellets voraus. Mit der runden Form und den guten bis hervorragenden Partikelgrößenverteilungen eignen sich sowohl die Pellets aus dem Wurster als auch die aus der CPS für solche Überzüge. Weder im Wurster noch in der CPS war jedoch die Oberfläche der beschichteten Pellets besonders glatt. Insbesondere bei den porösen Oberflächenstrukturen der Wurster Pellets muss mit einem erhöhten Verbrauch an Überzugsmaterial gerechnet werden.

### 11.4. *Zusammenfassung*

Die CPS-Technologie eignete sich sehr gut für eine Wirkstoffbeschichtung von Pellets. Gegenüber der konventionellen planaren Rotorplatte wurde mit der modifizierten, geneigten Rotorplatte der CPS eine Erhöhung der Prozesseffizienz aufgrund einer Verminderung der Agglomeration und einer Erhöhung der Ausbeute beobachtet. Mit feinem HCTZ wurde sowohl im Wurster als auch in der CPS eine vergleichbare, sehr gute Prozesseffizienz erzielt, während für die großen Wirkstoffpartikel der Spezifikation „HCTZ grob“ in der CPS etwas höhere Auftragsverluste zu verzeichnen waren. Hinsichtlich einer Veränderung des Sprühdruks war der Prozess einer Wirkstoffbeschichtung in der CPS im Gegensatz zu einer Beschichtung im Wurster sehr robust. Die Produktqualität entsprach aufgrund der runden Form und engen Partikelgrößenverteilung bei beiden Technologien grundsätzlich den Anforderungen für Pellets. Die Oberflächen der CPS-Pellets waren dabei nicht immer sehr glatt, insgesamt jedoch weniger porös als die Oberflächen und Auftragsschichten der Pellets nach einer Beschichtung im Wurster. Die Wirkstoffbeschichtung in den Versuchen W2.3★ und C1.2★ dauerten jeweils 67 Minuten. Im Folgenden wurden im Wurster und in der CPS jeweils die maximale relative Sprührate und die minimale Prozessdauer für einen effizienten Beschichtungsprozess im Labormaßstab ermittelt.

## 12. **Geschwindigkeit der Wirbelschichtprozesse**

### 12.1. *Wurster*

#### 12.1.1. *Ergebnisse der Versuchsreihe W4 mit veränderter Sprührate*

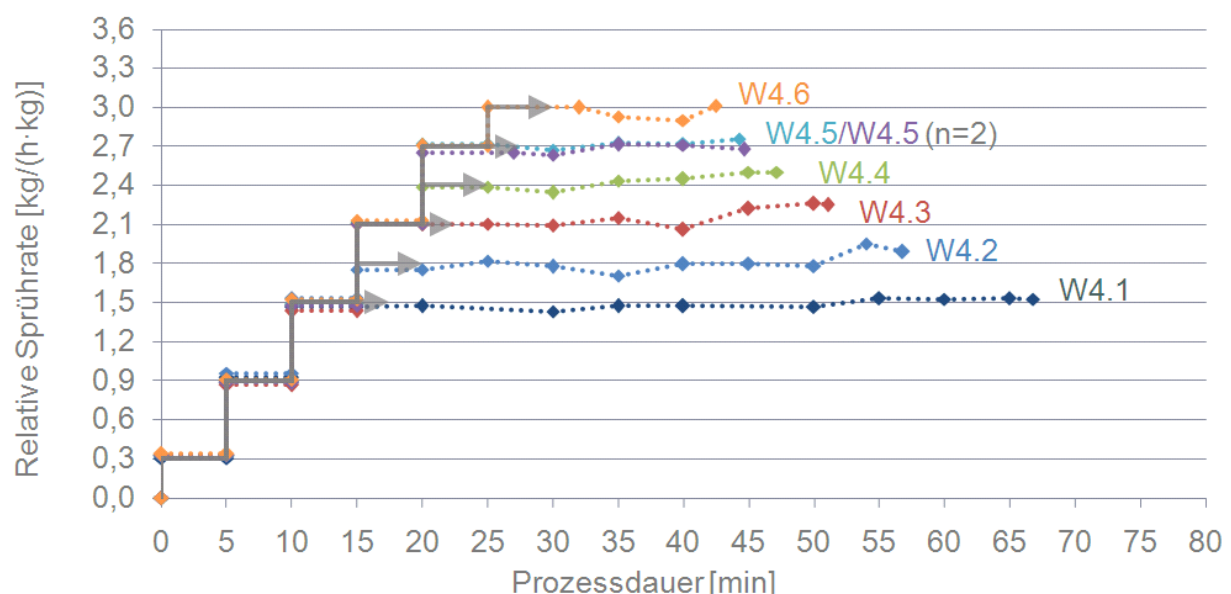
Über eine Veränderung der Sprührate wurde die maximale Sprührate für einen Beschichtungsprozess im Wurster mit einer wässrigen, wirkstoffhaltigen Suspension und PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel bestimmt (Durchführung: Absatz 20.3.1). Die Sprührate wurde als relative Sprührate normiert auf die eingesetzte Startermasse angegeben (Erläuterung: Absatz 21.2). In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der Versuchsreihe W4 (W4.1 bis W4.6) aufgeführt.

**Tabelle 11: Ergebnisse der Versuchsreihe W4 mit einem relativen Prozessluftvolumenstrom von  $60\text{m}^3/(\text{h}\cdot\text{kg})$  normiert auf die Startermasse**

Bez.	Relative Sprühdrate [kg/(h·kg)]	Zuluft-temp. [°C]	Abluft-feuchte [%]	Abluft-feuchte [g/kg <sub>Luft</sub> ]	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]	Dauer [min]
W4.1	1,5	73-75	55-57	13,2-13,7	97,5	93,7	0,1	67
W4.2	1,8	80-82	63-66	15,4-16,1	98,5	96,5	0,2	57
W4.3	2,1	88-90	70-73	16,4-17,3	98,5	97,0	0,3	51
W4.4	2,4	93-95	74-77	17,9-18,3	98,0	97,6	1,1	47
W4.5☆ (n=2)	2,7	100	78-79	19,2-20,1	96,5	97,3	2,4	44
	2,7	100	80-81	19,1-19,8	94,9	97,8	4,2	44
$\bar{x} \pm s$					95,7±1,1	97,6±0,4	3,3±1,3	44±0
W4.6	3,0	100	83-86	19,2-20,1	89,5	97,2	9,4	42

Mit der Erhöhung der Sprühdrate konnte eine Zunahme der Agglomerate beobachtet werden. Bei einer relativen Sprühdrate von  $3,0\text{kg}/(\text{h}\cdot\text{kg})$  wurde die Spezifikation für Agglomerate ( $<5\%$ ) nicht mehr erfüllt und die gewünschte Produkttemperatur von  $34^\circ\text{C}$  wurde bei einer Zulufttemperatur von  $100^\circ\text{C}$  (technisches Limit) unterschritten (Versuch W4.6). Unter Berücksichtigung der Effizienzkriterien und der Vorgabe für die Produkttemperatur ( $34^\circ\text{C}$ ) war eine relative Sprühdrate von  $2,7\text{kg}/(\text{h}\cdot\text{kg})$  unter den Versuchsbedingungen maximal (Versuch W4.5☆; n=2).

Der Sprühdratenverlauf der einzelnen Versuche ist in Abbildung 23 dargestellt. Die Angaben zur benötigten Zulufttemperatur und zur Abluftfeuchte in Tabelle 11 beziehen sich auf den Gleichgewichtszustand nach Erreichen des jeweiligen Zielwerts für die relative Sprühdrate.



**Abbildung 23: Sprühdatenverlauf und Prozessdauer in der Versuchsreihe W4**



Der nicht lineare Zusammenhang zwischen der eingestellten relativen Sprütrate und der Prozessdauer in Tabelle 11 liegt in dem stufenförmigen Sprüratenverlauf bis zum Erreichen des jeweiligen Zielwerts für die relative Sprütrate begründet. Eine sukzessive Erhöhung der Sprütrate wurde gewählt, um die Produkttemperatur im Prozessverlauf kontrollieren zu können (Methode: Absatz 20.3.1). Für einen gewünschten Wirkstoffanteil im Produkt von 30% wurde unter den Versuchsbedingungen und unter Berücksichtigung der Spezifikationen der Prozesseffizienz eine Prozessdauer von mindestens 44 Minuten benötigt (W4.5☆).

### 12.1.2. Anpassung der Luftmenge in Versuchsreihe W4

Neben der Zulufttemperatur wird die Trocknungskapazität auch von der zur Verfügung gestellten Luftmenge bestimmt (Absatz 3.5.4). Unter Berücksichtigung einer geeigneten Fluidisierung konnte der relative Prozessluftvolumenstrom auf  $75\text{m}^3/(\text{h}\cdot\text{kg})$  erhöht werden. Die Ergebnisse für die Versuche W4.7 bis W4.9 sind in Tabelle 12 aufgeführt.

**Tabelle 12: Ergebnisse der Versuchsreihe W4 mit einem relativen Prozessluftvolumenstrom von  $75\text{m}^3/(\text{h}\cdot\text{kg})$  normiert auf die Startermasse**

Bez.	Relative Sprütrate [kg/(h·kg)]	Zulufttemperatur [°C]	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]	Dauer [min]
W4.7	3,0	91-93	97,1	95,5	1,2	42
W4.8☆	3,3	95-98	95,7	95,7	2,6	41
W4.9	3,6	100	92,6	95,9	5,8	40

Die relative Sprütrate konnte auf  $3,3\text{kg}/(\text{h}\cdot\text{kg})$  erhöht werden, die Prozessdauer verkürzte sich damit auf 41 Minuten (W4.8☆). Bei einer weiteren Erhöhung der Sprütrate auf  $3,6\text{kg}/(\text{h}\cdot\text{kg})$  konnte die gewünschte Produkttemperatur mit einer Zulufttemperatur von  $100^\circ\text{C}$  zwar sichergestellt werden, der Anteil an Agglomeraten stieg jedoch über die Spezifikationsgrenze hinaus an und die Spezifikation für die Ausbeute ( $\geq 95\%$ ) wurde nicht erfüllt (W4.9).

### 12.1.3. Diskussion

Mit einem höheren Prozessluftvolumenstrom wurde eine größere Trocknungskapazität bereitgestellt und die Sprütrate konnte weiter erhöht werden. Zwar wurde die Spezifikation für den Auftrag ( $\geq 95\%$ ) bei dem höheren relativen Prozessluftvolumenstrom von  $75\text{m}^3/(\text{h}\cdot\text{kg})$  und einer maximalen relativen Sprütrate von  $3,3\text{kg}/(\text{h}\cdot\text{kg})$  mit  $95,7\%$  erfüllt, abgesehen von Versuch W4.1 wurden jedoch mit dem relativen Prozessluftvolumenstrom von  $60\text{m}^3/(\text{h}\cdot\text{kg})$  bessere Ergebnisse mit bis zu  $97,6\%$  Auftrag erzielt (W4.4 und W4.5☆). Der geringere Prozessluftvolumenstrom wurde daher hinsichtlich der Wirkstoffverluste durch Sprühtrocknung besser bewertet.

HARRIS und GHEBRE-SELLASSIE geben in einigen Beispielen für eine Wirkstoffbeschichtung mit Lösungen/Suspensionen im Wirbelschichtverfahren (Labormaßstab) übliche relative Sprürraten zwischen  $0,5\text{kg}/(\text{h}\cdot\text{kg})$  und  $2\text{kg}/(\text{h}\cdot\text{kg})$  an [61]. Diese Angaben stimmen mit den

relativen Sprühraten überein, die in Studien anderer Autoren angewendet wurden [45;60;62]. LARSEN et al. zeigten für eine Befilmung von Pellets, dass maximal mögliche Sprühraten von den Eigenschaften der Polymere in der Sprühflüssigkeit (Ethylcellulose; Eudragit RS 30D; Eudragit NE 30D) bestimmt werden und führten dies auf eine unterschiedliche Klebrigkeit der Polymere zurück. Bei einem Wechsel des Wirbelschichtverfahrens (Topspray-Coater; Precision Coater) konnten sie keinen Einfluss auf die maximale Sprührate feststellen. Um die maximal erzielten Sprühraten bei unterschiedlichen Zusammensetzungen der Formulierungen und verschiedenen Prozessbedingungen vergleichen zu können, betrachteten LARSEN et al. die jeweils eingetragenen Feuchten (versprühte Mengen Wasser in Gramm pro Kilogramm Luft). Bis zu einer Unterbrechung der gleichmäßigen Bettbewegung (maximale Sprührate in dieser Studie) konnten in Abhängigkeit vom Polymer zwischen 1,8g/kg<sub>Luft</sub> und 29,2g/kg<sub>Luft</sub> eingetragen werden [57].

Mit der Formel 2 kann die eingetragene Feuchte (versprühte Menge Wasser in Kilogramm pro Kilogramm Luft) aus den angegebenen Versuchseinstellungen berechnet werden. Dabei ist  $SR_{rel}$  die jeweilige relative Sprührate (normiert auf die Startermasse),  $FG$  der Feststoffgehalt (40%),  $LV_{rel}$  der relative Prozessluftvolumenstrom (normiert auf die Startermasse) und  $\rho$  die Prozessluftdichte (1,19kg/m<sup>3</sup>; Quelle Glatt GmbH). Um den Luftmassendurchsatz  $LM_D$  bei 3,4bar (8,3kg/h; Quelle: Glatt GmbH) in dieser Gleichung zu berücksichtigen, muss auch dieser auf die eingesetzte Startermasse  $M$  (1kg) normiert werden.

$$\text{Feuchte (kg/kg}_{Luft}) = \frac{SR_{rel} \cdot (1 - FG)}{LV_{rel} \cdot \rho + LM_D \cdot M^{-1}} \quad (2)$$

In den Versuchen W4.5☆ und W4.8☆ konnten aufgrund unterschiedlicher Prozessluftvolumina unterschiedliche maximale relative Sprühraten erreicht werden. Die maximale Sprührate wurde dabei in beiden Versuchen mit einem Feuchteeintrag von 20,3g/kg<sub>Luft</sub> erreicht, dabei wurde die Spezifikation für Agglomerate kleiner 5% erfüllt und die gleichmäßige Bettbewegung nicht beeinflusst.

Im Vergleich zu den üblichen relativen Sprühraten bei einer Wirkstoffbeschichtung von Pellets [45;60-62] und im Vergleich zu den eingetragenen Feuchten in der Studie von LARSEN et al. [57] war die im Wurster erzielte maximale relative Sprührate von 3,3kg/(h·kg) bzw. der Feuchteeintrag von 20,3g/kg<sub>Luft</sub> sehr hoch. Berücksichtigt man, dass neben einem hohen Feuchteeintrag auch die Vorteile eines hohen Feststoffgehalts genutzt wurden (Kapitel 10.2), ist die Prozessgeschwindigkeit einer Wirkstoffbeschichtung mit PVA-PEG Ppropf-Copolymer als Bindemittel sehr gut zu bewerten.

## 12.2. CPS

### 12.2.1. Ergebnisse der Versuchsreihe C2 bei Veränderung der Sprührate

In Tabelle 13 sind analog zu Kapitel 12.1 die Ergebnisse der Versuchsreihe C2 bei einer Veränderung der Sprührate in der CPS aufgeführt (Durchführung: Absatz 20.3.1).

Die relative Sprühdrate wurde im untersuchten Bereich nicht durch die Spezifikationen für Ausbeute, Auftrag und Agglomerate limitiert, diese wurden in allen Versuchen erfüllt. Bei der Siebung der Versuchschargen C2.3, C2.4 und C2.5 mit 4-5% Agglomeraten wurde keine deutliche Zunahme der Zwillinge und Drillinge festgestellt, wie es für eine Überfeuchtung üblich wäre, stattdessen wurden einige größere, länglich geformte Agglomerate im Produkt gefunden. Während des Sprühprozesses wurde beobachtet, dass aufgrund der sehr kurzen Distanz der Tangentialspray-Düse zur Prozesskammerwand in einigen Versuchen die Wand so besprüht wurde, dass sich sukzessiv Produkt anlagern und nach einiger Zeit wieder abbrechen konnte. Für die Menge an produzierten Bruchstücken konnte kein Zusammenhang mit der Sprühdrate hergestellt werden, diese machten jedoch in jedem Fall weniger als 5% des Produkts aus.

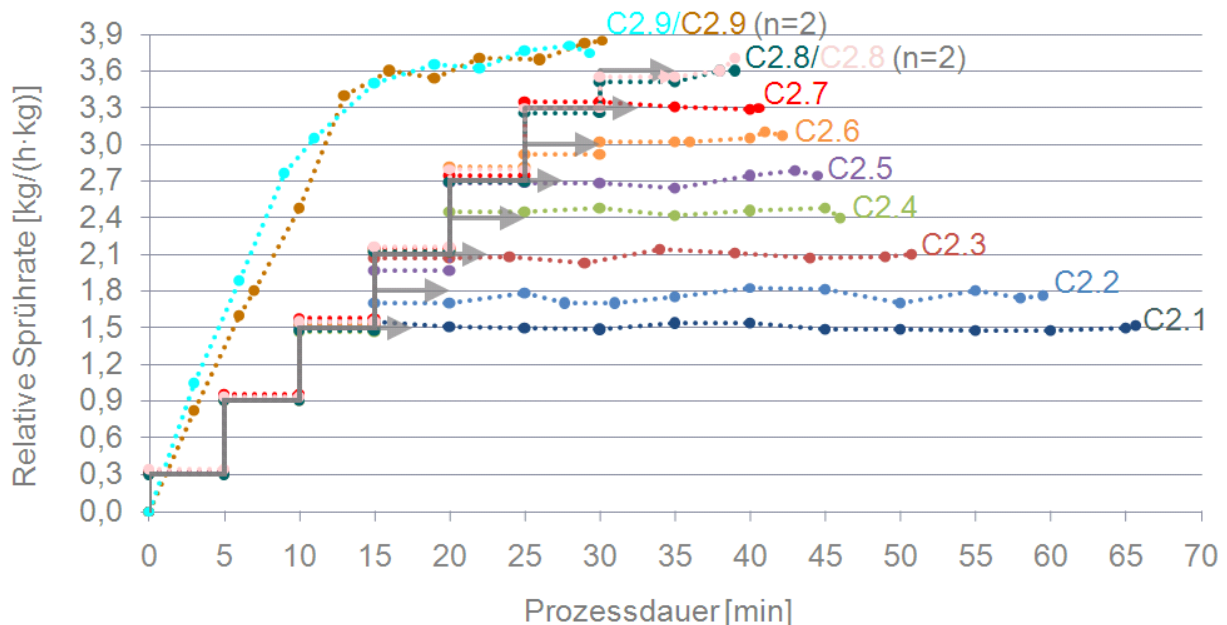
**Tabelle 13: Ergebnisse der Versuchsreihe C2 mit einem relativen Prozessluftvolumenstrom von  $67\text{m}^3/(\text{h}\cdot\text{kg})$  normiert auf die Startermasse**

Bez.	Relative Sprühdrate [kg/(h·kg)]	Zuluft-temp. [°C]	Abluft-feuchte [%]	Abluft-feuchte [g/kg <sub>Luft</sub> ]	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]	Dauer [min]
C2.1	1,5	58-62	39-42	10,6-11,4	96,7	98,1	2,6	66
C2.2	1,8	62-65	41-43	11,8-12,3	96,7	97,8	2,7	59
C2.3	2,1	68-71	48-50	14,1-14,5	95,1	99,5	4,7	51
C2.4	2,4	76-79	60-61	16,2-16,5	95,1	97,7	4,0	46
C2.5	2,7	81-83	61-63	17,8-18,0	95,2	98,8	4,3	44
C2.6	3,0	86-88	66-68	18,8-19,3	97,7	98,7	1,8	42
C2.7	3,3	93-96	73-74	20,8-21,1	97,4	98,8	2,1	41
C2.8	3,6	98-100	76-78	21,7-22,1	98,0	98,9	1,6	39
(n=2)	3,6	98-100	76-79	21,6-22,4	98,0	98,2	1,3	41
$\bar{x} \pm s$					98,0±0,0	98,6±0,5	1,5±0,2	40±1
C2.9☆	3,8	100	80-83	23,2-23,3	98,3	98,8	1,2	29
(n=2)	3,8	100	80-81	23,2-23,3	98,4	99,3	1,3	29
$\bar{x} \pm s$					98,4±0,1	99,1±0,4	1,3±0,1	29±0

Bei einer relativen Sprühdrate von  $3,6\text{kg}/(\text{h}\cdot\text{kg})$  wurde bereits die maximale Zulufttemperatur ( $100^\circ\text{C}$ ) benötigt, um die Vorgabe für die Produkttemperatur ( $34^\circ\text{C}$ ) einzuhalten (C2.8; n=2). Hinsichtlich der Zielkriterien (Ausbeute, Auftrag und Agglomerate) war der Prozess bei dieser hohen Sprühdrate sehr effizient, eine deutliche Verkürzung der Prozessdauer wurde jedoch aufgrund des stufenförmigen Sprühdratenverlaufs zu Beginn mit einer nur langsamen Annäherung an die hohe Sprühdrate und einer nur geringen Restsprühzeit mit dieser hohen Sprühdrate nicht mehr erreicht (Abbildung 24).

Um die Prozessdauer weiter zu verkürzen, wurde in Versuch C2.9☆ (n=2) von der in Absatz 20.3.1 beschriebenen Methode zur Annäherung an die Zielsprühdrate abgewichen. Die

Zulufttemperatur wurde bei Sprühbeginn direkt auf 100°C Sollwert gesetzt. Die Sprührate wurde bis zum Erreichen dieser maximalen Zulufttemperatur (Istwert) kontinuierlich erhöht, so dass eine Produkttemperatur von 34°C eingehalten werden konnte (Abbildung 24). Am Ende wurde eine relative Sprührate von 3,8kg/(h·kg) erreicht, die Prozessdauer für eine Beschichtung mit einem Wirkstoffanteil im Produkt von 30% konnte auf 29 Minuten verkürzt werden, die Prozesseffizienz wurde dabei noch verbessert.



**Abbildung 24: Sprühratenverlauf und Prozessdauer der Versuchsreihe C1**

Im Versuch C2.9☆ mit einer Startermenge von 1,8kg und einem Prozessluftvolumenstrom von  $67\text{m}^3/(\text{h}\cdot\text{kg})$  lag der Feuchteeintrag nach Formel 2 bei  $27,0\text{g}/\text{kg}_{\text{Luft}}$ .

### 12.2.2. Diskussion

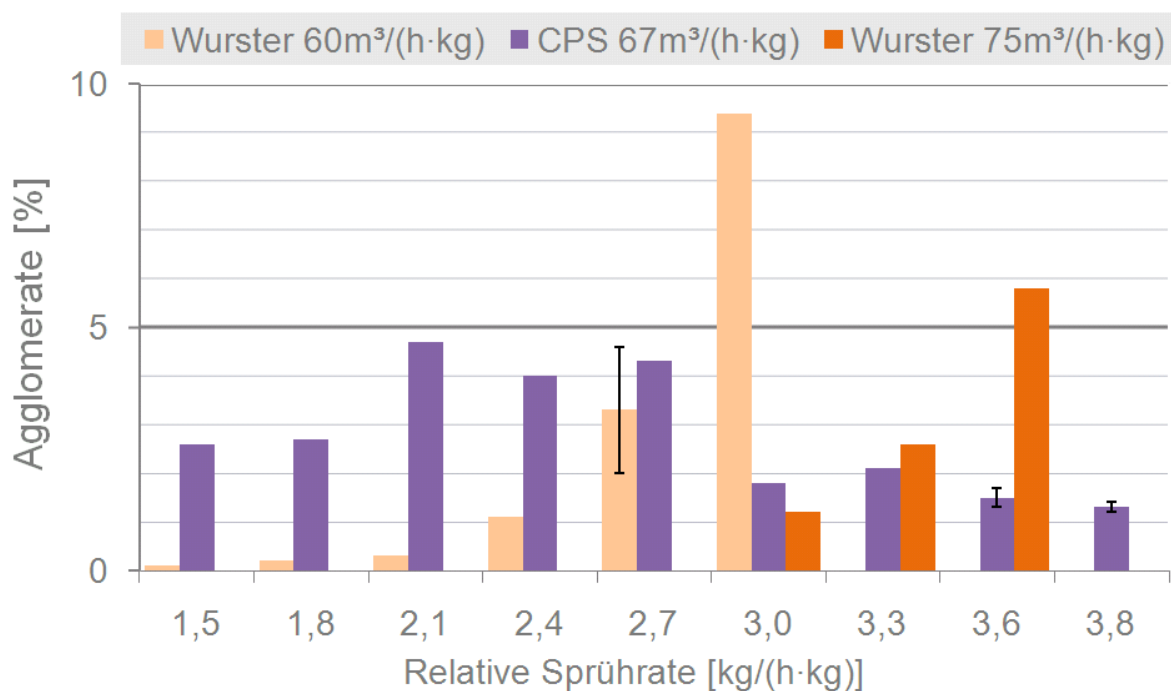
In der CPS wurden eine höhere maximale relative Sprührate und eine kürzere Prozessdauer erzielt als bei einer Wirkstoffbeschichtung im Wurster. Für ein Wirbelschichtverfahren im Topspray-Coater und im Precision Coater (modifizierter Wurster) konnten LARSEN et al. keine Unterschiede in den maximalen Sprühraten feststellen [57]. Andere Autoren machten jedoch bereits darauf aufmerksam, dass für ein Wirbelschichtverfahren im Rotor hohe Sprühraten und kurze Prozesszeiten zu erwarten sind [41;51].

Die eingetragene Feuchte war in der CPS im Versuch C2.9☆ (n=2) mit  $27\text{g}/\text{kg}_{\text{Luft}}$  höher als im Wurster in den Versuchen W4.5☆ (n=2) und W4.8☆ mit nur  $20,3\text{g}/\text{kg}_{\text{Luft}}$ . Eine effizientere Nutzung der Trocknungskapazität in der CPS und/oder eine höhere Toleranz des Prozesses in der CPS gegenüber hohen Sprühraten und Produktfeuchten können als Erklärung herangezogen werden.

Ein Vergleich der eingetragenen Feuchten mit den Abluffeuchten zeigte, dass die höhere maximale Sprührate in der CPS nicht allein auf eine effizientere Nutzung der bereitgestellten Trocknungskapazität zurückzuführen war, da die Unterschiede in den Abluffeuchten der

Versuche C2.9☆ (n=2) mit 80-83% (absolut: 23,2-23,3g/kg<sub>Luft</sub>) und W4.5☆ (n=2) mit 78-81% (absolut: 19,1-20,1g/kg<sub>Luft</sub>) in Hinblick auf einen deutlich höheren Feuchteeintrag in C2.9☆ (n=2) gering waren.

Mit dem Versuchsplan C1 wurde bereits angenommen, dass mit der 45° Rotorplatte in der CPS eine gleichmäßige Übertragung kinetischer Energie auf das Produktbett erfolgt (Kapitel 11). Bewegliche Flüssigkeitsbrücken zwischen individuellen Partikeln können durch hohe Scherkräfte bei hohen Geschwindigkeiten getrennt werden, dabei wird die Kontaktzeit, die für eine Entstehung fester Bindungen zwischen diesen Partikeln benötigt wird, reduziert. Im Wurster sind hohe Scherkräfte nur während der Beschleunigung der Partikel im Wursterrohr wirksam. In der Zone außerhalb des Wursterrohrs ist die Luftgeschwindigkeit gering, das Produktbett befindet sich annähernd im Schüttzustand wird jedoch noch von Prozessluft durchströmt und bewegt. In diesem Zustand stehen individuelle Partikel miteinander in Kontakt und können in Abhängigkeit von den Feuchte- und Trocknungsbedingungen beständige Agglomerate bilden [53]. In Abbildung 25 werden die Ergebnisse für die Agglomerate der Versuchsreihen W4 und C2 gegenübergestellt.



**Abbildung 25: Agglomerate im Wurster (Versuchsreihe W4) und in der CPS (Versuchsreihe C2) bei veränderter Sprütrate**

Im Wurster wurde eine Zunahme der Agglomeratanteile im Produkt mit zunehmender Sprütrate bei verschiedenen relativen Prozessluftvolumenströmen beobachtet. In der CPS wurde kein Anstieg von Agglomeraten in Abhängigkeit von der Sprütrate festgestellt. Als Begründung wurden die unterschiedlichen kinetischen Zustände der individuellen Partikel in der CPS und in der Zone außerhalb des Wursterrohrs angenommen, danach ist die Toleranz gegenüber hohen Sprürraten bei einer Wirkstoffbeschichtung in der CPS höher.

Generell sind mit der höheren Sprühdrate höhere Prozessgeschwindigkeiten realisierbar, die Verkürzung der Prozessdauer wird jedoch erst bedeutend, wenn ein großer Massenzuwachs angestrebt wird oder die maximale Sprühdrate schnell erreicht wird, so dass aus einem dieser Gründe die Sprühzeit mit der maximalen Sprühdrate gegenüber der Sprühzeit bis zum Erreichen dieser Sprühdrate entsprechend lang ist.

### **12.3. Zusammenfassung**

Die Wirkstoffbeschichtung mit Suspensionen und PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel erfolgte insgesamt mit einer hohen Prozessgeschwindigkeit. Im Wurster wurde die maximale relative Sprühdrate durch die Entstehung von Agglomeraten limitiert. Eine Optimierung wurde über eine Anpassung des Prozessluftvolumenstroms erreicht, wirkte sich jedoch negativ auf die Auftragseffizienz aus. In der CPS waren höhere Sprühdraten möglich als im Wurster, die Prozessdauer konnte weiter verkürzt werden. Aufgrund kinetischer Effekte in der CPS wurde die Entstehung von Agglomeraten auch bei hohen Sprühdraten effektiv verhindert. Für beide Wirbelschichtprozesse wurde im Folgenden geprüft, inwieweit Prozesseffizienz und Prozessgeschwindigkeit auf den Pilotmaßstab übertragbar sind.

## **13. Maßstabsvergrößerung**

### **13.1. Wurster**

#### *13.1.1. Chargengröße und Prozessparameter für die Pilotanlage*

Die Veränderung der Anlagengeometrie und -dimension bei einer Maßstabsvergrößerung (Arbeitsvolumen, Durchmesser etc.) kann über Multiplikationsfaktoren ausgedrückt werden. Die Anlagendimensionen der verwendeten Prozessanlagen sind in Tabelle 41 (Kapitel 20.4) angegeben, die Auswahl bestimmter Multiplikationsfaktoren und die benötigten Formeln zur Berechnung von Startermasse und Prozesseinstellungen für die Pilotanlage sind in Kapitel 20.4 erläutert. Folgende Regeln wurden beachtet:

- Startermasse proportional zum Arbeitsvolumen: Faktor 29,1
- Prozessluftvolumenstrom proportional zur Eintrittsfläche der Luft: Faktor 8,2
- Sprühdrate proportional zum Prozessluftvolumenstrom: Faktor 8,2

Im Versuch W4.8☆ (Tabelle 12; Absatz 12.1.2) war die relative Sprühdrate für eine Wirkstoffbeschichtung in der Laboranlage (6 Zoll Wurster) maximal. Die Versuchseinstellungen wurden ausgewählt, um die Übertragbarkeit auf die Pilotanlage (18 Zoll Wurster) zu prüfen. Für die Pilotanlage wurden dafür die in Tabelle 14 aufgeführten Einstellungen berechnet.

Anlagenspezifische Einstellungen (Wursterrohrhöhe, Freifläche der gewählten Bodenplatte) und die Produkttemperatur wurden bei der Maßstabsvergrößerung nicht verändert. Die Einstellung des Sprühdruks wird in Absatz 13.1.2 beschrieben.

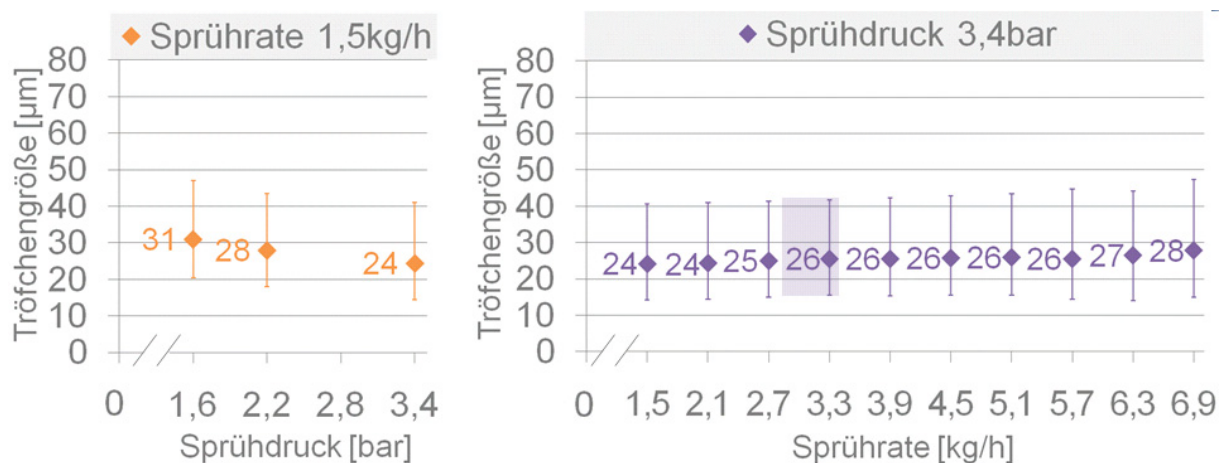
**Tabelle 14: Anpassung der Prozessparameter an die Anlagendimensionen der Wurster Pilotanlage über Multiplikationsfaktoren**

Maßstab	Startermasse [kg]	Prozessluftvolumenstrom [m <sup>3</sup> /h]	Absolute Sprühdrate [kg/h]
Laboranlage (W4.8 $\times$ t)	1	75	3,3
Pilotanlage (Theorie)	29,1	615	27,1

Die Sprühdrate wurde in einem Orientierungsversuch mit 22,2kg/h zunächst niedriger gewählt, alle anderen Parameter wurden den berechneten Werten entsprechend eingestellt. Unter Berücksichtigung der gewünschten Produkttemperatur (34°C) und der maximalen Zulufttemperatur (100°C; technisches Limit) konnte die Sprühdrate in einem zweiten Versuch maximal auf 25,8kg/h erhöht werden. Die berechnete Sprühdrate von 27,1kg/h (Tabelle 14) wurde mit diesen Temperaturvorgaben in der Praxis nicht erreicht. Höhere Wärmeverluste über die größere Oberfläche der Prozessanlage können eine Ursache sein.

### 13.1.2. Düseneinstellungen in der Pilotanlage

Über die Wahl des Sprühdruks in der Pilotanlage sollte eine ähnliche Tröpfchengrößenverteilung erzielt werden wie mit den Düseneinstellungen in der Laboranlage [81]. Abbildung 26 und Abbildung 27 zeigen jeweils den Median  $x(50)$  und den Interquantilsabstand  $QA_{0,1}$   $x(10)$  bis  $x(90)$  der gemessenen Tröpfchengrößenverteilungen für verschiedene Düseneinstellungen an der Labor- und Pilotdüse (Methode: Absatz 22.3).

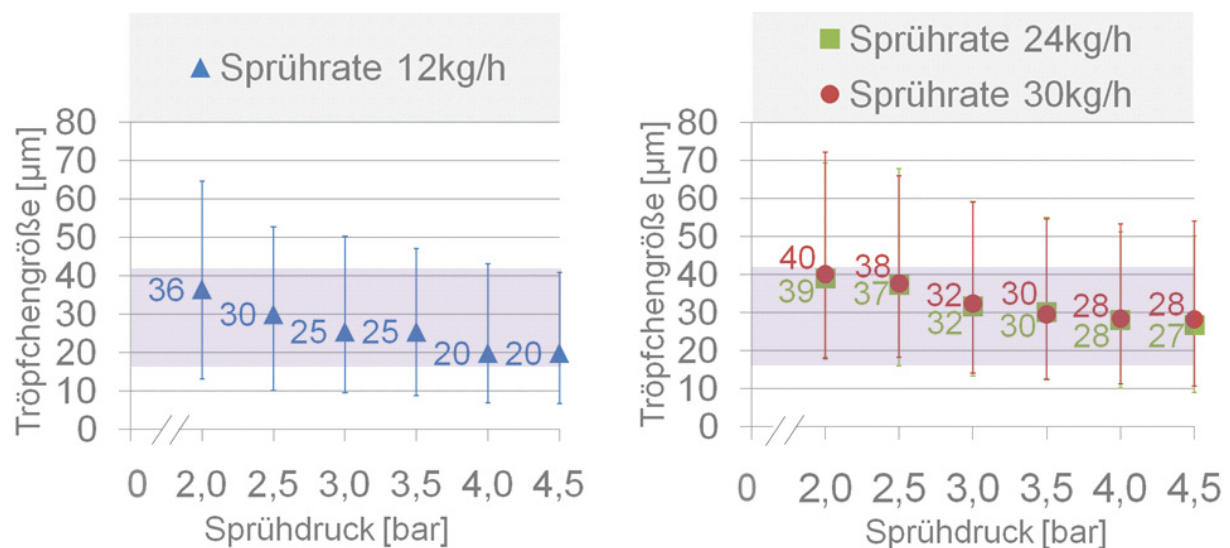


**Abbildung 26: Düse S970 (Labordüse): Median  $x(50)$  und Interquantilsabstand  $QA_{0,1}$   $x(10)$  bis  $x(90)$  der Tröpfchengrößenverteilung in Abhängigkeit vom Sprühdruk (links) und von der Sprühdrate (rechts)**

Große Tröpfchen können durch eine gleichzeitige Benetzung mehrerer Kerne Agglomerate produzieren, bei kleinen Tröpfchen steigt das Risiko einer Sprühtrocknung (Absatz 4.1.3). Im Versuchsplan W2 (Kapitel 10.3; Wurster Laboranlage) wurden signifikante Effekte des Sprühdruks auf die Entstehung von Agglomeraten und auf die Auftragseffizienz beobachtet. Der Unterschied in der Tröpfchengrößenverteilung für die Düseneinstellungen im Faktorenvorsuchsraum W2 (Abbildung 26 links,  $n=2$ ,  $x(50)$ -Werte ( $\bar{x} \pm s$ ): 1,6bar:  $31 \pm 0 \mu\text{m}$ ; 3,4bar:

24±0µm) wurde hinsichtlich einer Benetzung mehrerer Kerne (Spezifikation: >500µm; [82]) nicht für relevant erachtet. Die signifikante Reduktion von Agglomeraten mit einer Erhöhung des Sprühdruks im Versuchsplan W2 wurde daher auf den höheren Luftdurchsatz an der Düse und die größere mechanische Krafteinwirkung bei hohem Sprühdruks zurückgeführt.

Eine Veränderung der Sprühdruks an der Labordüse um jeweils 0,6kg/h zeigte keinen signifikanten Effekt auf die Tröpfchengrößenverteilung (Abbildung 26 rechts). Die Tröpfchengrößenverteilung bei den Düseneinstellungen mit der maximalen Sprühdruks im Versuch W4.8☆ (S970; 3,4bar; 3,3kg/h) sollte durch eine geeignete Wahl des Sprühdruks auf die Pilotdüse HS 0/4-S107 übertragen werden (Abbildung 26 rechts und Abbildung 27; violette Schattierung; x(50): 26µm).



**Abbildung 27: Düse HS 0/4-S107 (Pilotdüse): Median  $x(50)$  und Interquartilsabstand  $QA_{0,1}$   $x(50)$  bis  $x(90)$  der Tröpfchengrößenverteilung in Abhängigkeit vom Sprühdruks bei einer Sprühdruksrate von 12kg/h (links) und bei Sprühdruksraten von 24kg/h und 30kg/h (rechts) jeweils im Vergleich zu der gesuchten Tröpfchengrößenverteilung aus dem Labormaßstab (violette Schattierung)**

Für verschiedene Düseneinstellungen an der HS 0/4-S107 war das produzierte Tröpfchenspektrum deutlich breiter und es wurde keine Übereinstimmung mit der gewünschten Tröpfchengrößenverteilung gefunden. Bei einer niedrigen Sprühdruksrate von 12kg/h wurde mit einem  $x(50)$  von 25µm bei einem Sprühdruks von 3,0bar und 3,5bar die beste Übereinstimmung mit dem  $x(50)$  von 26µm der Tröpfchengrößenverteilung bei den Einstellungen an der Labordüse erreicht. Bei Sprühdruksraten zwischen 24kg/h und 30kg/h (Zielsprühdruksrate Pilotanlage: 27,1kg/h; Tabelle 14) lag jedoch ein  $x(50)$  von 28µm bei einem Sprühdruks von 4,0bar und 4,5bar dem Zielwert am nächsten.

Da Effekte bei einer Veränderung des Sprühdruks nicht nur auf die Tröpfchengröße zurückgeführt werden konnten (Versuchsplan W2; Abbildung 26 links), wurde zur weiteren Entscheidungsfindung das Verhältnis der Sprühdruksmenge zur Flüssigkeitsmenge berechnet (Tabelle 15), außerdem wurde in einem Vorversuch der Effekt verschiedener Sprühdruks auf die Partikelbeschleunigung in der Pilotanlage beobachtet.



Tabelle 15 ist zu entnehmen, dass der Sprühdruk in der Pilotanlage für ein konstantes Verhältnis von Sprühluftmenge und Flüssigkeitsmenge zwischen 3,0bar und 3,5bar eingestellt werden müsste. Der Median der Tröpfchengrößenverteilung zeigte bei einer gewünschten Sprührate zwischen 24kg/h und 30kg/h mit Sprühdrukken ab 4,0bar die beste Übereinstimmung. Bei Sprühdrukken von 4,0bar und 4,5bar wurde jedoch beobachtet, dass einige Partikel aus der Entspannungszone heraus bis in das Filtergehäuse beschleunigt wurden.

**Tabelle 15: Berechnung der Sprühluftmenge zur Flüssigkeitsmenge**

Düsenparameter	Labordüse S970 Sprührate: 3,3kg/h	Pilotdüse HS 0/4-S107 Sprührate: 27,1kg/h					
Sprühdruk [bar]	3,4	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5
Luftdurchsatz [kg/h]	8,3	49,7	58,8	66,3	76,1	86,2	97,0
Luftdurchsatz/ Sprührate [kg <sub>Luft</sub> / kg <sub>Flüssigkeit</sub> ]	2,5	1,8	2,2	2,4	2,8	3,2	3,6

Auf der Basis aller Betrachtungen wurde für die Versuche in der Pilotanlage ein Sprühdruk von 3,5bar gewählt.

### 13.1.3. Prozesseffizienz und Prozessgeschwindigkeit

Die Ergebnisse für die Prozesseffizienz und die Prozessgeschwindigkeit beim Transfer des Beschichtungsprozesses W4.8☆ aus der Laboranlage auf die Pilotanlage sind in Tabelle 16 aufgeführt.

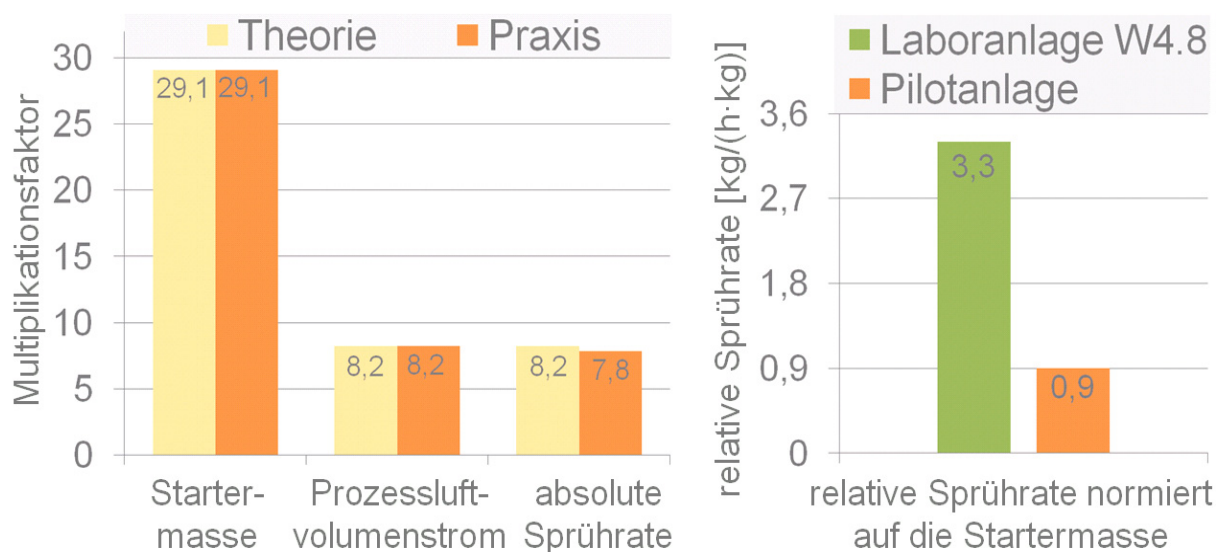
**Tabelle 16: Vergleich der Prozesseffizienz und der Prozessgeschwindigkeit beim Transfer auf den Pilotmaßstab (Wurster)**

Maßstab	Starter- masse [kg]	Luftvolu- menstrom [m <sup>3</sup> /h]	Absolute Sprührate [kg/h]	Relative Sprührate [kg/(h·kg)]	Aus- beute [%]	Auftrag [%]	Agglo- merate [%]	Dauer [min]
Laboranlage W4.8☆	1	75	3,3	3,3	95,7	95,7	2,6	41
Pilotanlage	29,1	615	22,2	0,8	98,3	97,9	0,9	128
Pilotanlage (n=2)	29,1	615	25,8	0,9	95,4	99,8	4,5	114
	29,1	615	25,8	0,9	97,4	100,1	2,6	114
$\bar{x} \pm s$					96,4±1,4	100±0,2	3,6±1,3	114±0

Die Spezifikationen für Ausbeute ( $\geq 95\%$ ), Auftrag ( $\geq 95\%$ ) und Agglomerate ( $< 5\%$ ) wurden in der Pilotanlage bei beiden Sprühraten erfüllt. Bei der niedrigeren Sprührate von 22,2kg/h wurde hinsichtlich der drei Kriterien gegenüber dem Versuch in der Laboranlage ein besseres Ergebnis erzielt. Bei der hohen Sprührate von 25,8kg/h war der Anteil an Agglomeraten innerhalb der Spezifikation erhöht. Die Filter der Pilotanlage wurden zwischen einzelnen Versuchsläufen abgerüttelt und ausgesaugt. Geringe Mengen an Stäuben blieben jedoch im

Filtergewebe zurück und begründen, warum ein Auftrag von  $100\pm 0,2\%$  erzielt werden konnte.

Methodisch orientierte sich die Maßstabsvergrößerung (Absatz 13.1.1 und Absatz 20.4) an übereinstimmenden Empfehlungen verschiedener Autoren [81;83;84]. Dabei wurden für die Maßstabsvergrößerung der Startermasse, des Prozessluftvolumenstroms und der Sprütrate unterschiedliche Multiplikationsfaktoren ermittelt (Abbildung 28 links). Diese Multiplikationsfaktoren eigneten sich zur Berechnung der Einstellungen an der Pilotanlage. Abgesehen von einem geringen Unterschied in der tatsächlich erreichten Sprütrate, war ein Beschichtungsprozess mit den berechneten Einstellungen effizient. Ein Nachteil zeigte sich jedoch in einer geringeren Prozessgeschwindigkeit im Vergleich zu dem Versuch aus der Laboranlage (W4.8☆). Bei einem gleichen Massenzuwachs der Pellets dauerte die Beschichtung 41min in der Laboranlage (W4.8☆) und 114min in der Pilotanlage (Tabelle 16). Die Auswirkung auf die Prozessgeschwindigkeit liegt darin begründet, dass der Prozessluftvolumenstrom und die Sprütrate nicht proportional zur Startermasse erhöht wurden (Abbildung 28 links), dadurch wurde die geschwindigkeitsbestimmende relative Sprütrate (normiert auf die Startermasse) des Versuchs W4.8☆ mit  $3,3\text{kg}/(\text{h}\cdot\text{kg})$  beim Transfer auf die Pilotanlage nicht konstant gehalten (Abbildung 28 rechts).



**Abbildung 28: Multiplikationsfaktoren für die Maßstabsvergrößerung im Wurster (links) und die resultierende Veränderung der relativen Sprütrate (rechts)**

#### 13.1.4. Versuche zur Erhöhung der Prozessgeschwindigkeit

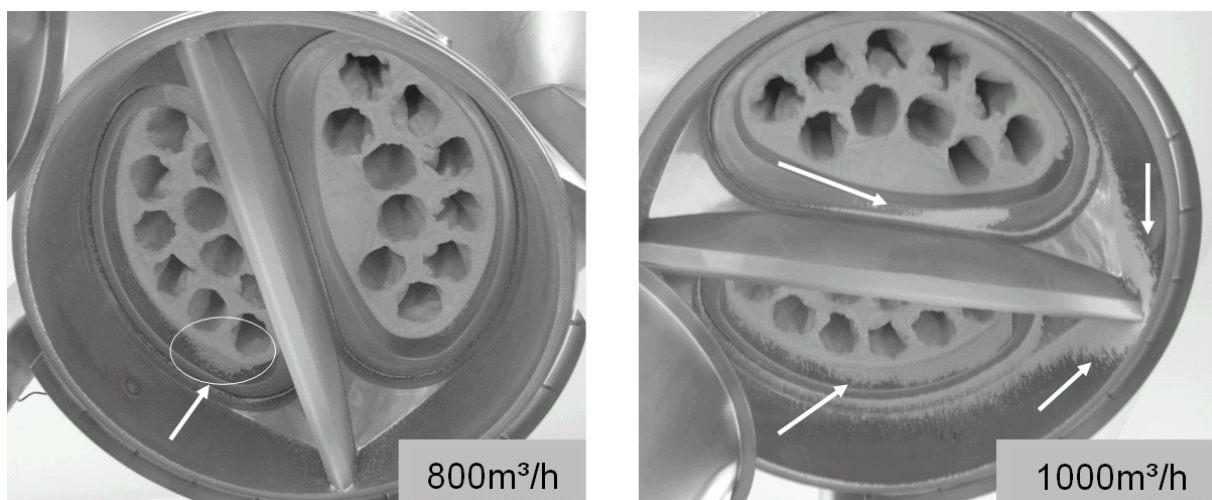
Der Prozessluftvolumenstrom (berechneter Wert:  $615\text{m}^3/\text{h}$ ) wurde in zwei weiteren Versuchen auf  $800\text{m}^3/\text{h}$  (Faktor 10,7) bzw.  $1000\text{m}^3/\text{h}$  (Faktor 13,3) eingestellt, um eine höhere Trocknungskapazität bereitzustellen und damit die Sprütrate proportional anpassen zu können. Diese wurde unter Berücksichtigung der Produkttemperatur soweit wie möglich erhöht (Zulufttemperatur  $100^\circ\text{C}$ ). Die Ergebnisse für die erzielten Sprütraten, die Prozesseffizienz und die Prozessgeschwindigkeit dieser Versuche sind in Tabelle 17 angegeben. Die relative Abluffeuchte lag in diesen Versuchen bei 50-60%.

**Tabelle 17: Ergebnisse einer Wirkstoffbeschichtung in einer Wurster-Pilotanlage bei höheren Prozessluftvolumina und proportional angepassten höheren Sprühdichten**

Maßstab	Starter- masse [kg]	Luftvolu- menstrom [m <sup>3</sup> /h]	Absolute Sprühdichte [kg/h]	Relative Sprühdichte [kg/(h·kg)]	Aus- beute [%]	Auf- trag [%]	Agglo- merate [%]	Dauer [min]
Laboranlage W4.8☆	1	75	3,3	3,3	95,7	95,7	2,6	41
Pilotanlage	29,1	800	34,6	1,2	85,8	100,5	14,4	109
Pilotanlage	29,1	1000	43,2	1,5	59,7	98,6	39,7	69

Mit einer Erhöhung der Prozessgeschwindigkeit wurde die Prozesseffizienz vermindert. Obwohl die Sprühdichte proportional zum Prozessluftvolumenstrom erhöht wurde, lagen die Ergebnisse für die Ausbeute und die Agglomerate deutlich außerhalb der Spezifikation.

Abbildung 29 zeigt jeweils das Filtergehäuse der Pilotanlage nach dem Beschichtungsprozess mit den jeweiligen Einstellungen aus Tabelle 17 (Prozessluftvolumenstrom 800m<sup>3</sup>/h und 1000m<sup>3</sup>/h). Das Produkt wurde mit zunehmendem Prozessluftvolumenstrom infolge einer unkontrollierten Fluidisierung in das Filtergehäuse und in die Filterstrümpfe befördert.



**Abbildung 29: Filtergehäuse der Pilotanlage nach dem Beschichtungsprozess mit dem Prozessluftvolumenstrom von 800m<sup>3</sup>/h (links) und 1000m<sup>3</sup>/h (rechts)**

### 13.1.5. Diskussion

Die Prozessgeschwindigkeit verringerte sich mit der Vergrößerung des Maßstabs. Um eine relative Sprühdichte von 3,3kg/(h·kg) (Laboranlage; W4.8☆) während der Maßstabsvergrößerung konstant zu halten, ist eine so genannte lineare Maßstabsvergrößerung mit proportionaler Erhöhung von Startermasse und Sprühdichte anzustreben. Zwei Voraussetzungen gilt es dabei zu erfüllen:

- Gleichmäßige Verteilung der größeren Menge an Sprühflüssigkeit im Produktbett
- Anpassung der Trocknungskapazität an die absolute Sprühdichte

Mit den Ergebnissen aus Tabelle 17 (Absatz 13.1.4) wurde gezeigt, dass bereits bei relativen Sprühdichten von 1,2kg/(h·kg) und 1,5kg/(h·kg) Agglomerate produziert wurden, obwohl die Trocknungskapazität der eingesetzten Prozessluft bei einer Abluftfeuchte von 50-60% nicht ausgeschöpft war. JONES beschreibt, dass bei einer Erhöhung der Sprühdichte neben der Trocknungskapazität und der Klebrigkeit der Sprühflüssigkeit auch die Produktdurchsatzrate in der Sprühzone berücksichtigt werden muss [51]. TANG et al. zeigten für eine Befilmung von Pellets im Wurster, dass trotz einer hohen Trocknungskapazität Agglomerate auftraten, wenn die Partikelbewegung in der Sprühzone nicht ausreichend war [54]. Die Zunahme der Agglomerate bei den relativen Sprühdichten von 1,2kg/(h·kg) und 1,5kg/(h·kg) in Absatz 13.1.4 wurde auf eine lokale Überfeuchtung aufgrund einer schlechten Verteilung der Sprühflüssigkeit über eine Düse in nur einem Wursterrohr zurückgeführt.

Mit dem Durchmesser des Wursterrohrs nehmen die Anzahl der Partikel in der Sprühzone und der Abstand der mittig angeordneten Düse zu diesen Partikeln zu. Die verwendete 18 Zoll Pilotanlage (Durchmesser der Bodenplatte) ist die maximale Dimension für eine Konfiguration mit nur einem Wursterrohr und einer Düse. In der Literatur ist beschrieben, dass bei dem entsprechenden Durchmesser des Wursterrohrs ( $1/2 \cdot 18$  Zoll) noch alle Partikel in der Sprühzone vom Sprühkegel effektiv erreicht werden können [81]. Für eine gleichmäßige Beschichtung ist eine Benetzung aller Partikel in der Sprühzone grundsätzlich erforderlich. Für eine proportionale Erhöhung der Sprühdichte mit der Startermasse ist jedoch vor allem zu bewerten, ob mit dem maximalen Durchmesser eines Wursterrohrs eine dem größeren Maßstab entsprechende Erhöhung der Produktdurchsatzrate in der Sprühzone erreicht wird. Generell kann die Produktdichte und die Produktgeschwindigkeit in der Sprühzone über eine Feinabstimmung der Wursterrohrhöhe und der Freifläche der Bodenplatte optimiert werden [27]. Eine bessere Verteilung der doppelten Menge an Sprühflüssigkeit ist jedoch sehr wahrscheinlich nicht realisierbar, solange die Verteilung nicht über eine größere Anzahl an Sprühzonen erfolgt. Eine solche Maßnahme ist erst bei größeren Anlagen (32 Zoll: 3 Wursterrohre; 46 Zoll: 7 Wursterrohre) vorgesehen [38;81;83].

Für eine lineare Maßstabsvergrößerung mit konstanter relativer Sprühdichte ist das Wursterprinzip demnach nicht geeignet. Neben der Feststellung, dass die Konfiguration mit nur einem Wursterrohr ab einer gewissen Sprühdichte nicht mehr geeignet ist, eine gleichmäßige Verteilung der Sprühflüssigkeit zu erfüllen, ist auch eine Erhöhung des Prozessluftvolumenstroms zur Anpassung der Trocknungskapazität an die Sprühdichte nicht unbegrenzt möglich. Die Produktrückstände im Filtergehäuse in Abbildung 29 zeigten, dass ein Prozessluftvolumenstrom von 800m<sup>3</sup>/h bereits einen unerwünschten Effekt auf die Fluidisierung hatte. Nach den üblichen Methoden zur Berechnung der Prozesseinstellungen für die Pilotanlage werden sowohl das Arbeitsvolumen (Füllgrad) als auch die Eintrittsfläche der Luft (Prozessluftvolumenstrom, Sprühdichte) zur Berechnung von Multiplikationsfaktoren für die Maßstabsvergrößerung herangezogen, so dass sich die lineare Luftgeschwindigkeit (Formel 11; Absatz 20.4) in beiden Prozessanlagen nicht verändert und bei einem gleichen Füllgrad eine vergleichbare Fluidisierung erhalten wird [81;83]. Berücksichtigt man den Zusammenhang von Füllgrad, Prozessluftvolumenstrom und geeigneter Fluidisierung nach dieser Methode und akzeptiert dabei eine Verlängerung der Prozessdauer aufgrund einer Anpassung der

Sprührate an die Trocknungskapazität der maximal bereitgestellten Luftmenge, so kann ein im Labormaßstab effizienter Beschichtungsprozess mit nur wenigen Versuchen auf den Pilotmaßstab übertragen werden (Absatz 13.1.3).

Eine weniger geeignete Methode wird in der Literatur für die Einstellung des Sprühdruks in der Pilotanlage vorgeschlagen. Danach soll ein gleicher Median der Tröpfchengrößenverteilung mit den Düseneinstellungen der Labor- und Pilotdüse erreicht werden [81]. Zum einen kann die Zerstäubungsleistung bei großen Düsen unterschiedlich sein und bei einem ähnlichen Median eine breitere Verteilung aufweisen (Abbildung 26 und Abbildung 27; Absatz 13.1.2), zum anderen wurde gezeigt, dass sich eine Veränderung des Sprühdruks bereits signifikant auf die Prozesseffizienz auswirkt, während die Tröpfchengrößenverteilung sich nicht bedeutend ändern muss (Tröpfchengrößen Abbildung 26 links; Effekte des Sprühdruks in Versuchsplan W2: Absatz 10.3.2). Aus diesem Grund ist es besonders wichtig neben der Tröpfchengrößenverteilung auch den Luftdurchsatz an der Düse und den Effekte des Sprühdruks auf die Fluidisierung zu berücksichtigen.

## 13.2. CPS

### 13.2.1. *Prozessparameter für den Pilotmaßstab*

Verwendet man die Methode, die sich bei der Maßstabsvergrößerung im Wurster bewährt hat auch für den Transfer des Versuchs C2.9☆ (maximale relative Sprührate) aus der Laboranlage (CPS 3) auf die CPS Pilotanlage (CPS 30), so ergeben sich aufgrund der unterschiedlichen Anlagendimensionen (Tabelle 41; Absatz 20.4) die folgenden Multiplikationsfaktoren für Startermasse, Prozessluftvolumenstrom und Sprührate:

- Startermasse proportional zum Arbeitsvolumen: Faktor 18,3
- Prozessluftvolumenstrom proportional zur Eintrittsfläche der Luft: Faktor 2,5
- Sprührate proportional zum Prozessluftvolumenstrom: Faktor 2,5

Zusätzlich musste die Drehzahl an die größere Prozessanlage angepasst werden. Grundsätzlich sind in der Literatur zwei Methoden zur Berechnung der Drehzahl bei einer Maßstabsvergrößerung von Rotorprozessen beschrieben, dabei wird entweder die Umlaufgeschwindigkeit über eine reziproke Proportionalität zum Durchmesser der Rotorplatte konstant gehalten [40;85] oder die Zentrifugalkraft [10;85;86]. BOUFFARD et al. zeigten beim Vergleich beider Methoden, dass mit einer konstanten Umlaufgeschwindigkeit die Übertragbarkeit auf den Pilotmaßstab bei einer Direktpelletierung im Rotor besser war [85]. Diese Methode wurde ausgewählt. Unter Berücksichtigung des Durchmessers (Tabelle 41; Absatz 20.4) ergibt sich der folgende Multiplikationsfaktor:

- Drehzahl umgekehrt proportional zum Durchmesser: Faktor  $2,6^{-1}$

Der Sprühdruk zeigte in der CPS Laboranlage (Versuchsplan C1; Absatz 11.2.2) bereits keinen Effekt auf die Prozesseffizienz. Aus diesem Grund wurde der Sprühdruk bei der

Maßstabsvergrößerung nicht weiter berücksichtigt (3,4bar). Hingegen wurde die Möglichkeit genutzt, die Anzahl der Sprühzonen zu verdoppeln.

Für die Pilotanlage wurden die in Tabelle 18 aufgeführten Einstellungen berechnet.

**Tabelle 18: Anpassung der Prozessparameter an die Anlagendimensionen über Multiplikationsfaktoren und mögliche Anzahl der Düsen in der CPS-Pilotanlage**

Maßstab	Starter- masse [kg]	Prozessluft- volumenstrom [ $m^3/h$ ]	Absolute Sprührate [kg/h]	Drehzahl [U/min]	Anzahl Düsen
Laboranlage (C2.9☆)	1,8	120	6,8	600	1
Pilotanlage (Theorie)	33	300	17,0	230	2

Abweichend von der Theorie wurde in einem Vorversuch mit Starterbefüllung (33kg) beobachtet, dass der Prozessluftvolumenstrom von  $300m^3/h$  nicht ausreichte, um den erforderlichen Spaltdruck von 3kPa einzustellen, so dass Produkt in das Unterteil der Prozessanlage (Getriebeeinheit) durchfallen konnte. Hingegen war in der Praxis ein Prozessluftvolumenstrom von  $1600m^3/h$  möglich, ohne dass Produkt in den Filter transportiert oder die Gleichmäßigkeit der Fluidisierung beeinflusst wurde. In einem Orientierungsversuch wurde mit diesen Einstellungen zunächst eine absolute Sprührate von  $57,0kg/h$  getestet. Anschließend sollte die Sprührate unter Berücksichtigung der Produkttemperatur ( $34^\circ C$ ) und der maximalen Zulufttemperatur ( $100^\circ C$ ; technisches Limit) proportional an den Prozessluftvolumenstrom angepasst werden. Tatsächlich wurde eine Sprührate von  $84,9kg/h$  eingestellt (Dosierung über 2 Pumpenköpfe Typ 505L; Pumpendrehzahl  $\pm 1\%$  =  $2-3kg/h$ ), dabei wurde entsprechend dem Versuch C2.9☆ (Laboranlage) die maximale Zulufttemperatur von  $100^\circ C$  eingestellt. Die Produkttemperatur lag mit  $35^\circ C-36^\circ C$  im Gleichgewichtszustand bei erreichter Sprührate geringfügig über dem Sollwert ( $34^\circ C$ ).

### 13.2.2. Prozesseffizienz und Prozessgeschwindigkeit

Die Ergebnisse für die Prozesseffizienz und die Prozessgeschwindigkeit beim Transfer des Beschichtungsprozesses C2.9☆ aus der Laboranlage auf die CPS-Pilotanlage sind in Tabelle 19 aufgeführt.

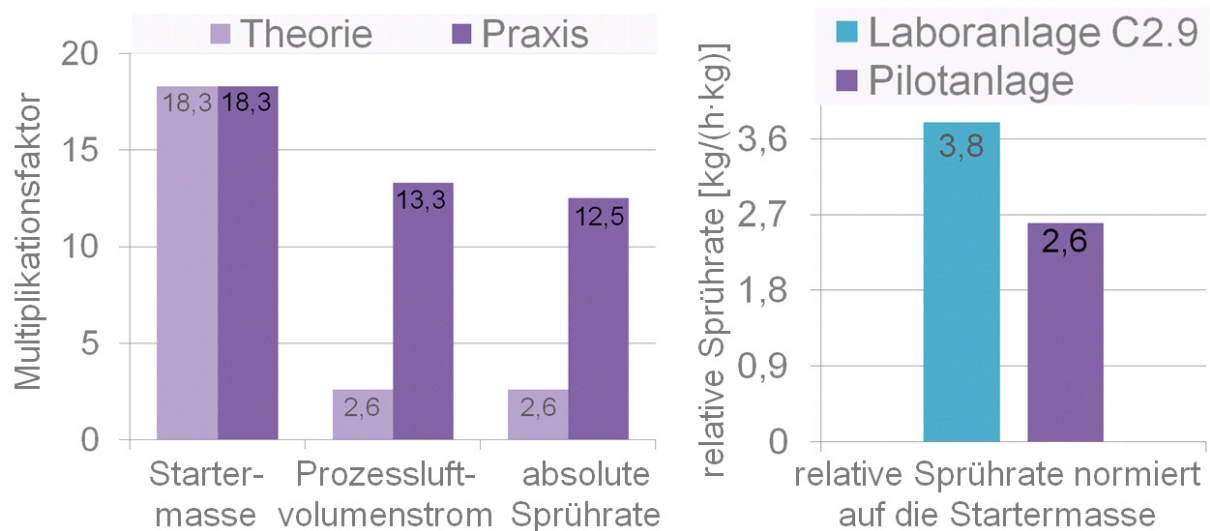
Hinsichtlich der Prozesseffizienz wurden mit annähernd 100% Ausbeute und Auftrag sowie 0% Agglomeraten maximale Ergebnisse erzielt. Die relative Abluffeuchte lag bei etwa 70%.

Abbildung 30 links zeigt im Vergleich zu den theoretischen Multiplikationsfaktoren (Absatz 13.2.1), die Multiplikationsfaktoren auf Basis eines empirisch ermittelten Prozessluftvolumenstroms ( $1600m^3/h$ ) und einer in der Praxis erfolgreich angewendeten absoluten Sprührate ( $84,9kg/h$ ). Diese Faktoren nähern sich dem Multiplikationsfaktor für die Startermasse an. Die maximal getestete relative Sprührate in der Pilotanlage unterscheidet sich mit  $2,6kg/(h \cdot kg)$  von der maximal möglichen relativen Sprührate von  $3,8kg/(h \cdot kg)$  im Versuch C2.9☆ in der Laboranlage (Abbildung 30 rechts). Im Pilotmaßstab wurde daher eine Pro-

zessdauer von 44min gegenüber 29min in der Laboranlage benötigt, um den gleichen Auftrag zu erzielen.

**Tabelle 19: Vergleich der Prozesseffizienz und der Prozessgeschwindigkeit beim Transfer auf den Pilotmaßstab (CPS)**

Maßstab	Startermasse [kg]	Luftvolumenstrom [m³/h]	Absolute Sprühdrate [kg/h]	Relative Sprühdrate [kg/(h·kg)]	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]	Dauer [min]
Laboranlage C2.9☆(n=2)	1,8	120	6,8	3,8	98,3	98,8	1,2	29
	1,8	120	6,8	3,8	98,4	99,3	1,3	29
$\bar{x} \pm s$					98,4±0,1	99,1±0,4	1,3±0,1	29±0
Pilotanlage	33	1600	57,0	1,7	99,5	98,6	0,0	64
Pilotanlage (n=2)	33	1600	84,9	2,6	100,0	100,0	0,0	44
	33	1600	84,9	2,6	99,9	99,7	0,0	44
$\bar{x} \pm s$					99,9±0,1	99,9±0,2	0±0,0	44±0



**Abbildung 30: Multiplikationsfaktoren für die Maßstabsvergrößerung in der CPS (links) und die resultierende Veränderung der relativen Sprühdrate (rechts)**

### 13.2.3. Diskussion

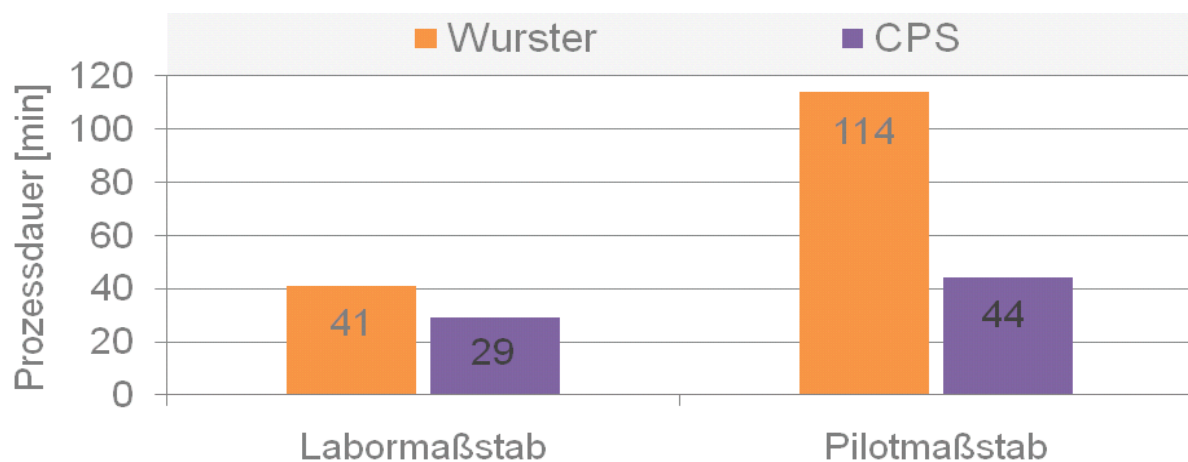
Die Anpassung der Startermasse und der Sprühdrate an den größeren Maßstab erfolgte in der CPS ebenfalls nicht mit dem gleichen Multiplikationsfaktor, so dass auch hier die Prozessgeschwindigkeit gegenüber einem Beschichtungsprozess in der Laboranlage verringert wurde. Die Voraussetzungen für eine lineare Maßstabsvergrößerung werden in der CPS jedoch tendenziell besser erfüllt als im Wurster:

- Die gleichmäßige Verteilung der größeren Menge an Sprühflüssigkeit im Produktbett wird über eine Verdopplung der Sprühzonen und über kinetische Effekte erreicht.
- Die Trocknungskapazität ist aufgrund eines hohen Prozessluftvolumenstroms besser an eine hohe Sprühdrate angepasst.

In Laborversuchen wurde bereits gezeigt, dass selbst bei hohen Sprühdichten eine Entstehung von Agglomeraten aufgrund kinetischer Effekte verhindert wurde (Versuchsreihe C2; Kapitel 12.2). Nachteilig zeigte sich hinsichtlich der Agglomerate ein möglicher Wandaufbau (<5%), der in der Laboranlage auf den geringen Abstand der Düse zur Prozesskammerwand zurückgeführt wurde. Die Übertragung der kinetischen Energie auf das Produkt war auch in der größeren Prozesskammer der Pilotanlage sehr gut, so dass bei einer absoluten Sprühdichte von 84,9kg/h keine Agglomerate im Produkt zu finden waren. Ein Wandaufbau trat zudem mit einem größeren Abstand der Düse zur Prozesskammerwand bei den Anlagenabmessungen der Pilotanlage nicht mehr auf.

Die Prozessluft passiert das Produkt vertikal-tangential am Rotorspalt und hindert das Produkt daran, die Prozesskammer über den Spalt nach unten zu verlassen. Die Produktbewegung wird hauptsächlich von Zentrifugalkräften bestimmt, dabei wird das Produkt über die Gestaltung der Prozesskammer (geneigte Platte/ Leitbleche) in gleichmäßige Umlaufbahnen gelenkt (Absatz 3.3.6). Über den Prozessluftvolumenstrom wird das Fluidisierungsverhalten zwar generell beeinflusst, der Effekt auf die Produktbewegung war bis zu einem Prozessluftvolumenstrom von 1600m<sup>3</sup>/h jedoch nicht limitierend, so dass insgesamt eine hohe Trocknungskapazität bereitgestellt werden konnte. Im Wurster hingegen wird die Produktbewegung ausschließlich durch Luftströmungsunterschiede innerhalb und außerhalb des Wursterrohrs geregelt (Absatz 3.3.4). Eine Veränderung des Prozessluftvolumenstroms zeigte daher bereits bei 800m<sup>3</sup>/h ungünstige Auswirkungen auf die gleichmäßige Fluidisierung (Absatz 13.1.4).

Ein Vergleich der Prozessdauer in Abbildung 31 zeigt, dass es mit der CPS-Pilotanlage möglich war, die Wirkstoffbeschichtung größerer Mengen in einer angemessenen Zeit zu erzielen.



**Abbildung 31: Vergleich der Prozessdauer im Wurster und in der CPS unter Berücksichtigung der Maßstabsvergrößerung**

Der Beschichtungsprozess im Wurster war bereits im Labormaßstab bei hohen Sprühdichten anfällig für die Entstehung von Agglomeraten, so dass die Prozessgeschwindigkeit im Vergleich zu einer Wirkstoffbeschichtung mit der CPS geringer war (Kapitel 12). Bei einer Maß-



stabsvergrößerung auf eine Pilotanlage wurde die benötigte Prozessdauer im Wurster noch deutlich verlängert (Abbildung 31).

### **13.3. Zusammenfassung**

Mit nur wenigen Versuchen wurden für beide Wirbelschichttechnologien jeweils geeignete Prozessparameter identifiziert, mit denen sich die Prozesse zur Wirkstoffbeschichtung von Pellets auf einen größeren Maßstab übertragen ließen. Die Kriterien der Prozesseffizienz wurden jeweils erfüllt. Während der Wursterprozess hinsichtlich der Entstehung von Agglomeraten bei höheren Sprühraten weniger robust war, wurden in der CPS-Pilotanlage keine Agglomerate produziert und zugleich ein vollständiger Auftrag (99,9%) erzielt.

Eine lineare Maßstabsvergrößerung unter Beibehaltung der Prozessgeschwindigkeit konnte für beide Wirbelschichttechnologien nicht realisiert werden. Mit der CPS-Technologie wurden hinsichtlich der Prozessgeschwindigkeit jedoch auch in der Pilotanlage gute Ergebnisse erzielt. Die hohen Flüssigkeitsmengen konnten mit einer doppelten Anzahl an Sprühzonen in der CPS-Pilotanlage und aufgrund kinetischer Effekte verteilt werden. Eine Veränderung der Dimension der Sprühzone über den Durchmesser des Wursterrohres war für eine Anpassung der Sprührate an den Maßstab weniger geeignet, so dass in der Wurster-Pilotanlage nicht die gewünschten hohen Sprühraten erreicht wurden. Zudem konnte die Bereitstellung von Trocknungskapazität in der CPS über eine Anpassung des Prozessluftvolumenstroms erfolgen. Im Wurster hingegen war diese Möglichkeit aufgrund eines ungünstigen Effekts auf die gleichmäßige Produktbewegung stark limitiert.

Unterschiedliche Einflüsse der Wirbelschichtverfahren Wurster und CPS auf die Prozesseffizienz und Prozessgeschwindigkeit wurden im Pilotmaßstab besonders deutlich. Um das Kesselverfahren mit den Wirbelschichtverfahren vergleichen zu können, wurde der gleiche Beschichtungsprozess direkt auf eine GS Coater Pilotanlage übertragen.

## **14. Vergleich des Kesselverfahrens mit dem Wirbelschichtverfahren**

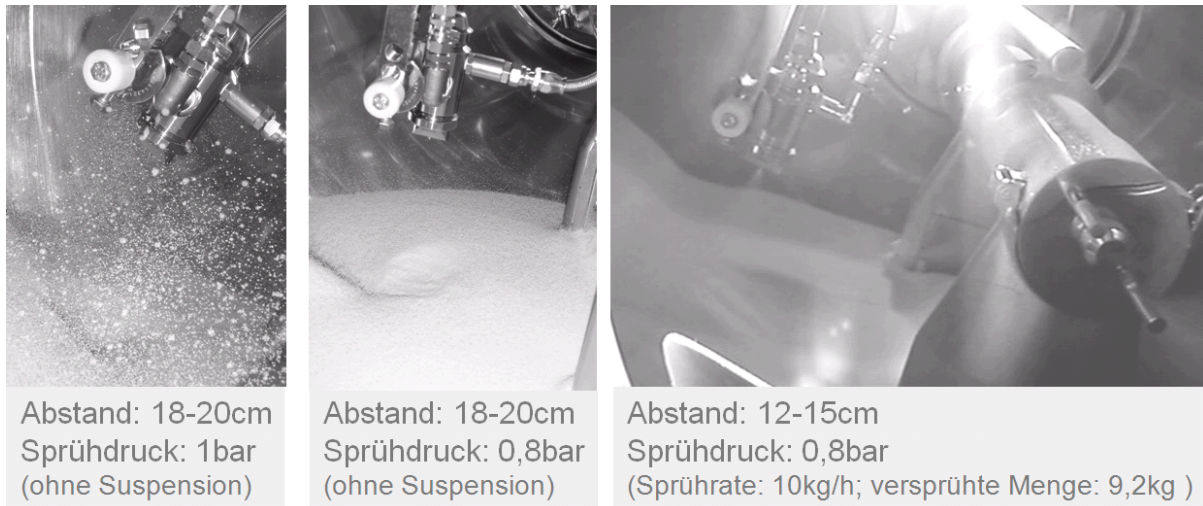
### **14.1. Der GS Coater als Alternative für die Wirkstoffbeschichtung von Pellets**

#### *14.1.1. Düseneinstellungen*

Im Wurster Wirbelschichtverfahren führte ein niedriger Sprühdruck von 1,6bar zu einer signifikanten Erhöhung der Agglomerate (Versuchsplan W2; 10.3.2). Hingegen war der Beschichtungsprozess in der CPS gegenüber der Entstehung von Agglomeraten bei einer Veränderung des Sprühdrucks zwischen 1,6bar und 3,4bar robust (Versuchsplan C1; Absatz 11.2.2). Für den Beschichtungsprozess im GS Coater wurden mögliche Düseneinstellungen in Vorversuchen getestet (Abbildung 32).

Bereits bei niedrigen Sprühdrukken wurden beim Kesselverfahren mit Topspray-Düsenposition die Pellets an der Bettoberfläche aus der gleichmäßigen Bettbewegung herausgeschlagen (Abbildung 32 links). Viele Einstellungen waren auf der Basis visueller Beurteilungskriterien grundsätzlich nicht geeignet, so dass trotz des Effekts im Wurster auf die Aufnahme des Sprühdrukks in einen Faktorenversuchsplan für den GS Coater verzichtet wurde.

Mit nur einem geringen Effekt auf die Bettoberfläche wurde ein maximaler Sprühdruk von 0,8bar ermittelt (Abbildung 32 Mitte), dieser wurde gewählt, um eine feine Zerstäubung auch bei hohen Sprühdrukken erreichen zu können.



**Abbildung 32: Verschiedene Düseneinstellungen in der GS Coater Pilotanlage**

Der Bettabstand von 12-15cm wurde so gewählt, dass ein möglichst breiter Sprühkegel erzeugt wurde, dieser gleichzeitig jedoch nicht so breit war, dass das befeuchtete Produkt an der Trocknungszone zwischen den Tauchschwertern vorbeifließen konnte oder Schwerter und Wände besprüht wurden (Abbildung 32 rechts).

#### 14.1.2. *Maximaler Prozessluftvolumenstrom und maximale Sprühdrate*

Eine gleichmäßige Produktbewegung basiert in den betrachteten Wirbelschichtverfahren auf unterschiedlichen mechanischen oder aerodynamischen Faktoren. Ungünstig war eine starke Abhängigkeit zwischen Prozessluftvolumenstrom und Fluidisierung im Wursterverfahren, da somit insbesondere in der Pilotanlage nur begrenzte Luftmengen für den Trocknungsprozess zur Verfügung gestellt werden konnten (Absatz 13.1.4). Beim Kesselverfahren im GS Coater beeinflusst der Prozessluftvolumenstrom lediglich die Produktbewegung über dem Zuluftteil. Da eine effiziente Trocknung jedoch eine Durchströmung des Produkts in diesem Bereich erfordert, darf das Zuluftteil dabei nicht freigeblasen werden. Der maximale Prozessluftvolumenstrom wurde in einem Vorversuch mit 300m<sup>3</sup>/h bei Prozessbeginn bestimmt (trockene Starterkerne), dieser konnte nach wenigen Minuten auf 500m<sup>3</sup>/h erhöht werden (feuchtes Produktbett). Die Zulufttemperatur wurde in einem Vorversuch zusammen mit der Sprühdrate bis zum Erreichen des technischen Limits von 100°C erhöht. Bei einer maximalen Sprühdrate von 10kg/h konnte die vorgegebene Produkttemperatur von 34°C über die Anpas-

sung der Zulufttemperatur noch sichergestellt werden. Diese maximale Sprühdrate wurde bei der Wahl der Faktorstufe +1 im Versuchsplan G1 berücksichtigt (Absatz 20.2.6).

Um einen Vergleich der Prozessbedingungen zu ermöglichen, wurden der maximale Prozessluftvolumenstrom und die erreichten Sprühdraten in den jeweiligen Pilotanlagen auf die eingesetzten Startermassen normiert (Tabelle 20).

Die Unterschiede der Wirbelschichtverfahren und die Vorzüge der CPS wurden bereits in Kapitel 13 diskutiert.

**Tabelle 20: Prozessluftvolumenstrom und Sprühdraten in den jeweiligen Pilotanlagen**

<i>Parameter</i>	<i>Wurster</i>	<i>CPS</i>	<i>GS Coater</i>
<i>Startermasse [kg]</i>	29,1	33,0	22,0
<i>Absoluter Prozessluftvolumenstrom [m<sup>3</sup>/h]</i>	615	1600	500
<i>Absolute Sprühdrate [kg/h]</i>	25,8	84,9	10
<i>Relativer Prozessluftvolumenstrom [m<sup>3</sup>/(h·kg)]</i>	21	48	23
<i>Relative Sprühdrate [kg/(h·kg)]</i>	0,9	2,6	0,5

Im Wurster und im GS Coater wurde ein vergleichbarer relativer Prozessluftvolumenstrom erreicht, dennoch war die bei einem vorgegebenen Temperaturgradienten zwischen Zuluft (100°C) und Produktbett (34°C) maximal erreichbare relative Sprühdrate im GS Coater mit 0,5kg/(h·kg) deutlich geringer.

#### 14.1.3. *Prozesseffizienz und Prozessgeschwindigkeit*

Der Versuchsplan G1 im GS Coater (Tabelle 39; Absatz 20.2.6) wurde ausgewählt, um den Einfluss der Sprühdrate auf die Prozesseffizienz zu untersuchen und die minimale Prozessdauer zu ermitteln.

Mit dem Bindemittel PVA-PEG Ppropf-Copolymer wurde im Wirbelschichtverfahren eine effiziente Wirkstoffbeschichtung mit drei verschiedenen Wirkstoffpartikelgrößen ermöglicht (Versuchsplan W2; Kapitel 10.3). Bei beiden Wirbelschichtverfahren konnten für die Wirkstoffpartikelgröße von HCTZ signifikante Effekte auf den Auftrag und insbesondere auf die Agglomerate und die Ausbeute beobachtet werden. Für die grobe Wirkstoffpartikelgröße wurde die Spezifikation für die Auftragseffizienz in der CPS (45° Rotorplatte) bei den gewählten Einstellungen nicht ganz erreicht (Auftrag: 90,4% bis 94,5%; Versuchsplan C1; Kapitel 11.2). Aufgrund deutlicher Effekte im Wirbelschichtverfahren wurde der Faktor Wirkstoffpartikelgröße im Kesselverfahren mit dem Versuchsplan G1 erneut untersucht.

Die Ergebnisse der einzelnen Versuche können der Tabelle 21 entnommen werden. Effekte der untersuchten Einflussfaktoren auf die drei Kriterien der Prozesseffizienz sind in Abbildung 33 dargestellt.

Tabelle 21: Ergebnisse Versuchsplan G1

Bez.	1 Wirkstoffpartikel- größe x(90) [ $\mu\text{m}$ ]	2 Sprührate [kg/h]	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]	Dauer [min]
G1.1	26	5	96,2	97,3	2,8	396
G1.2	26	10	95,2	97,9	4,0	202
G1.3	68	5	98,1	95,1	0,0	396
G1.4★	68	10	98,6	96,6	0,1	207
G1.5★ (n=2)	45	7,5	97,6	97,0	1,3	280
	45	7,5	97,9	98,0	1,3	267
$\bar{x} \pm s$			97,8 $\pm$ 0,2	97,5 $\pm$ 0,7	1,3 $\pm$ 0,0	274 $\pm$ 9

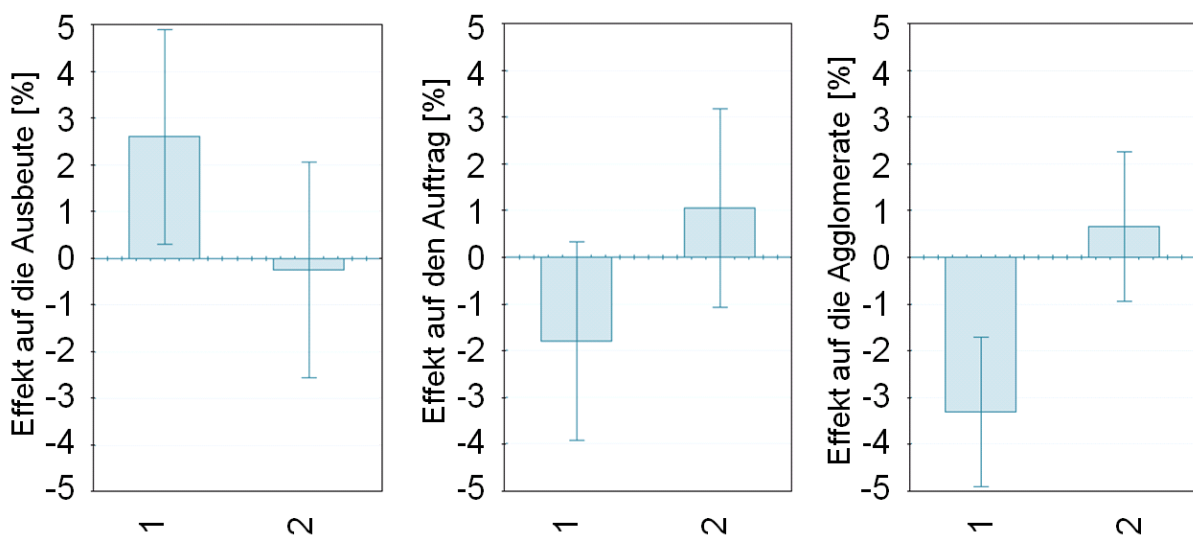


Abbildung 33: Effektplots des Versuchsplans G1

Auswertung mit Modde 8.0.1. Effekte ( $p < 0,05$ ) resultieren aus einer Änderung der Faktorstufen von -1 auf +1 der Faktoren 1 (= Wirkstoffpartikelgröße) und 2 (= Sprührate).

Die Spezifikationen für Ausbeute ( $\geq 95\%$ ), Auftrag ( $\geq 95\%$ ) und Agglomerate ( $< 5\%$ ) wurden mit den unterschiedlichen Wirkstoffpartikelgrößen von HCTZ bei einer niedrigen und bei der maximal möglichen Sprührate in allen Versuchen des Versuchsplans G1 erreicht. Für die Sprührate konnte kein signifikanter Effekt auf die drei Kriterien für die Prozesseffizienz beobachtet werden. Mit der maximalen Sprührate (G1.2 und G1.4★) wurde der theoretische Wirkstoffanteil von 30% nach einer Prozessdauer von 202min bzw. 207min erreicht.

Ein signifikanter Effekt der Wirkstoffpartikelgröße auf die Agglomerate und die Ausbeute konnte auch für das Kesselverfahren bestätigt werden. Eine Verringerung des Auftrags bei einer Wirkstoffbeschichtung mit großen Wirkstoffpartikeln wurde für das Wirbelschichtverfahren und insbesondere bei einer Wirkstoffbeschichtung in der CPS beobachtet. Im GS Coater war der Effekt der Wirkstoffpartikelgröße auf den Auftrag unter den Versuchsbedingungen nicht signifikant ( $p < 0,05$ ).

Die besten Ergebnisse wurden mit der groben HCTZ Wirkstoffpartikelgrößenverteilungen bei der hohen Sprühdrate (G1.4★) und mit mittelfeinem HCTZ bei einer mittleren Sprühdrate im Zentralversuch erzielt (G1.5★).

#### 14.1.4. Eigenschaften der Pellets

In Kapitel 11.3 wurden die Eigenschaften der Pellets aus dem Wurster- und CPS-Wirbelschichtverfahren gegenübergestellt. Die eingesetzten Starterkerne wiesen eine runde Form und eine enge Partikelgrößenverteilung auf. Auch nach einer Wirkstoffbeschichtung mit der Wurster- oder CPS-Technologie wurden diese Anforderungen erfüllt.

In Tabelle 22 sind die Ergebnisse der automatischen Bildanalyse (Methode: Absatz 22.7) für die eingesetzten Starterkerne und für die beschichteten Pellets aus dem GS Coater angegeben. Alle Chargen des Versuchsplans G1 wurden berücksichtigt, da alle Chargen die Kriterien der Prozesseffizienz erfüllten. Sowohl die eingesetzten Starterkerne als auch die beschichteten Pellets zeigten mit einem 95%-Anteil der Partikel im 10%-Intervall eine hervorragende, enge Partikelgrößenverteilung (Bewertungskriterien: Absatz 11.3.1). Mit einer zweidimensionalen Bildanalyse wurde eine annähernd perfekte Rundheit der Pellets bestimmt (rund=1).

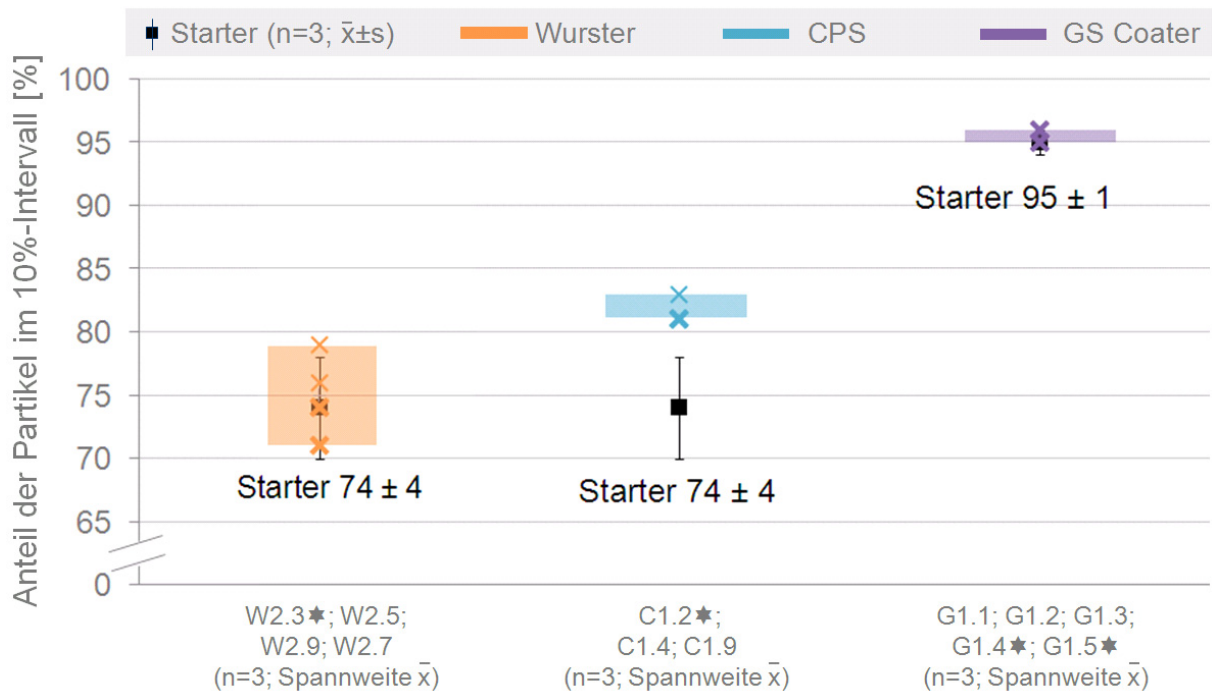
**Tabelle 22: Produktqualität der eingesetzten Starterkerne und ausgewählter Versuchschargen aus dem Versuchsplan G1 (Auswahlkriterium Prozesseffizienz)**

<i>Untersuchte Chargen</i>	<i>Pelletgröße x(50) [μm]</i>	<i>Partikel im 10%-Intervall (0,9&lt;d<sub>d</sub>&lt;1,1) [%]</i>	<i>Rundheit</i>
Starterkerne (n=3; $\bar{x} \pm s$ )	665 ± 1	95 ± 1	0,94 ± 0,00
Versuchsplan G1 gesamt (je n=3; Spannweite $\bar{x}$ )	794 bis 799	95 bis 96	0,92 bis 0,93
G1.4★ (n=3; $\bar{x} \pm s$ )	796 ± 2	96 ± 1	0,92 ± 0,01

Aufgrund eines Wechsels der Charge der Starterkerne kann der angegebene Wert für das 10%-Intervall nicht ohne Berücksichtigung der Partikelgrößenverteilung der Starterkerne mit den Ergebnissen aus dem Wurster und der CPS aus Tabelle 10 (Absatz 11.3.1) verglichen werden.

In Abbildung 34 wurde der Anteil der Partikel im 10% Intervall (n=3; $\bar{x}$ ) nach einer Beschichtung mit verschiedenen Technologien im Vergleich zu der jeweils eingesetzten Charge Starterkerne (n=3;  $\bar{x} \pm s$ ) betrachtet. Auf eine grafische Darstellung der Standardabweichungen bei Wiederholungsmessungen der beschichteten Pelletchargen wurde aufgrund der Übersichtlichkeit in Abbildung 34 verzichtet. Die Standardabweichungen lagen bei 1-2%. Es wurden nur Chargen aus den Versuchsplänen W2, C1 und G1 berücksichtigt, bei denen die Wirkstoffbeschichtung nach den Spezifikationen für Ausbeute, Auftrag und Agglomerate effizient war. Die Spannweiten der Mittelwerte von Chargen, die in der gleichen Prozessanlage beschichtet wurden, sind in Abbildung 34 farblich hinterlegt.

Es wurde geprüft, ob die Veränderung des Anteils im 10%-Intervall für die einzelnen Chargen gegenüber der jeweiligen Startercharge signifikant war (Methode: Absatz 22.8). Nur für die Chargen C1.2★ ( $\bar{x} \pm s = 83 \pm 2$ ) und C1.9 ( $\bar{x} \pm s = 81 \pm 1$ ) aus der CPS konnte eine signifikante Veränderung des 10%-Intervalls gegenüber der Startercharge ( $\bar{x} \pm s = 74 \pm 4$ ) bestätigt werden. Bei der Charge C1.4 ( $\bar{x} \pm s = 81 \pm 2$ ) und bei den Chargen aus dem Wurster und dem GS Coater konnte mit statistischen Methoden nicht von der Partikelgrößenverteilung der eingesetzten Starterkerne unterschieden werden.

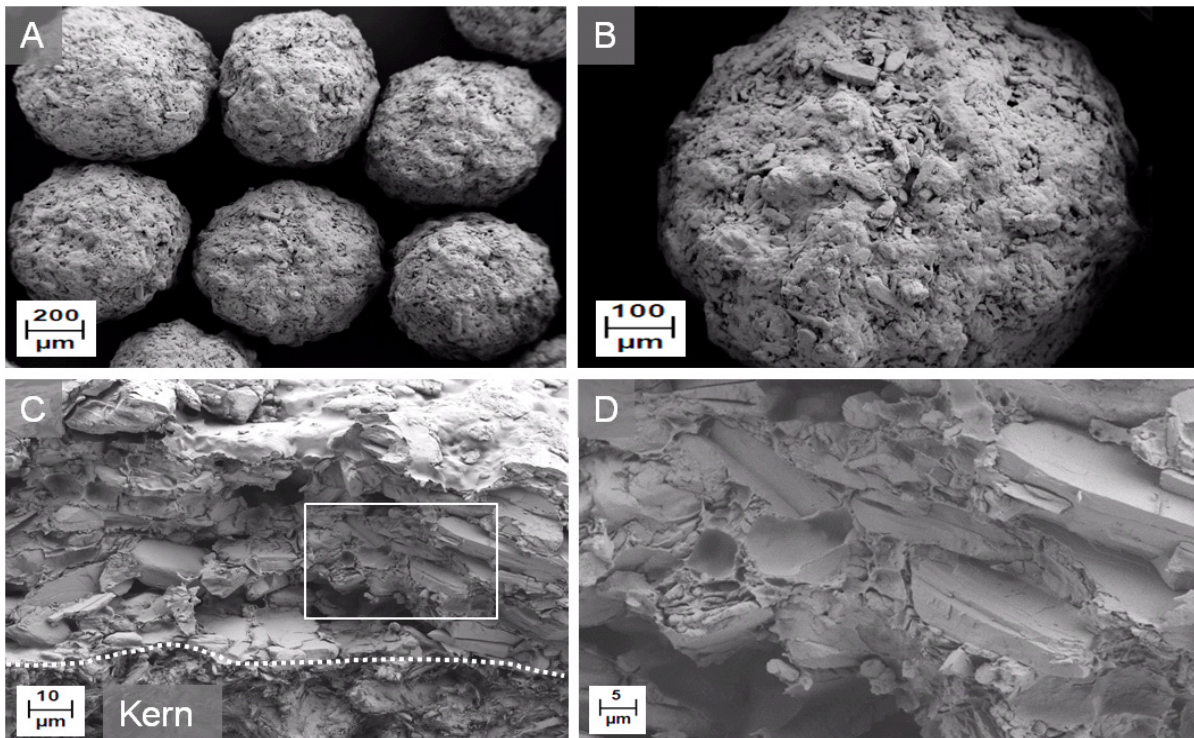


**Abbildung 34: Bewertung der Partikelgrößenverteilung nach einem effizienten Beschichtungsprozess im Wurster, in der CPS und im GS Coater durch einen Vergleich der Ergebnisse für das 10%-Intervall mit der jeweils eingesetzten Startercharge**

In Kapitel 11.3 wurden die Oberflächenbeschaffenheit und die Schichtstruktur der Pellets aus dem Wurster und der CPS verglichen. Während eine Beschichtung im Wurster zu einer porösen Schicht und Oberfläche führte, wurden die Pellets mit der CPS-Technologie stark verdichtet. Hingegen waren auf der Oberfläche der Pellets einiger CPS-Chargen Unebenheiten sichtbar, so dass mit keinem der Wirbelschichtverfahren eine perfekte glatte Oberfläche erzielt wurde.

In Abbildung 35 sind einige REM-Aufnahmen von Pellets aus dem GS Coater (G1.5★) zusammen gestellt. Auch diese Pellets wiesen nicht die gewünschte glatte Oberflächenstruktur auf. Die Wirkstoffschicht war ähnlich verdichtet wie nach einer Beschichtung in der CPS.

Da mit allen Beschichtungsverfahren die Anforderungen einer engen Partikelgrößenverteilung und einer runden, gleichmäßigen Form erfüllt wurden, jedoch keine Technologie in Hinblick auf eine glatte Oberfläche besonders vorteilhaft war, wird auf die Unterschiede in den Produkteigenschaften nicht weiter eingegangen.



**Abbildung 35: REM-Aufnahmen nach einer Wirkstoffbeschichtung im GS Coater (G1.5★): Beschichtete Pellets (A); Pelletoberfläche (B); Querschnitt durch die Auftragsschicht (C); vergrößerter Ausschnitt aus dem Querschnitt (D)**

#### 14.1.5. Diskussion

In Hinblick auf die Prozessgeschwindigkeit war das Kesselverfahren den Wirbelschichtverfahren Wurster und CPS unterlegen. In Absatz 3.5.4 wurde bereits auf eine Studie von METHA und JONES hingewiesen, wonach bei der Befilmung/Lackierung von Pellets eine effiziente Trocknung mit verschiedenen Wirbelschichtverfahren, jedoch nicht mit dem Kesselverfahren erreicht wurde [41]. Bei einem vergleichbaren relativen Prozessluftvolumenstrom und einer Zulufttemperatur von jeweils 100°C wurden in der Wurster Pilotanlage und im GS Coater unterschiedliche maximale relative Sprühdichten ermittelt. Im GS Coater wird die Prozessluft über einen eingebetteten Zulufttunnel eingebracht, dabei ist die Austauschfläche für einen Energie- und Massetransfer, im Gegensatz zum Wursterverfahren mit Luftströmungen innerhalb und außerhalb des Wursterrohrs, über die Position des Zulufttunnels räumlich begrenzt. Die geringere maximale relative Sprühdichte im GS Coater zeigte, dass bei einer vergleichbaren Bereitstellung von Prozessluft und Energie eine effiziente Nutzung der Trocknungskapazität im GS Coater nicht möglich war. Grundsätzlich wurde in Kapitel 13.1 gezeigt, dass auch im Wurster die Sprühdichte nicht proportional mit der bereitgestellten Trocknungskapazität erhöht werden konnte, ohne dass, limitiert durch den Produktdurchsatz in der Sprühzone, lokale Überfeuchtungen und Agglomerate auftraten. In dieser Arbeit wurden daher in Hinblick auf die Prozessgeschwindigkeit mit der CPS-Technologie die besten Ergebnisse erzielt. Neben einer höheren Trocknungskapazität aufgrund des bereitgestellten Prozessluftvolumenstroms in der Pilotanlage wurden kinetische Effekte herausgestellt, aufgrund derer die Entstehung von Agglomeraten bei hohen Sprühdichten verhindert wurde (Kapitel 12 und 13).

Der experimentelle Aufwand zur Prozessoptimierung im GS Coater konnte gering gehalten werden und führte dennoch zu optimalen Prozesseinstellungen mit einer Prozesseffizienz innerhalb der Spezifikationen bei allen Versuchen des Versuchsplans G1. Formulierungsparameter wie Bindemittel- und Feststoffgehalt und die für eine effiziente Beschichtung geeignete Produkttemperatur konnten direkt vom Wirbelschichtverfahren auf das Kesselverfahren übertragen werden. Weitere Prozesseinstellungen, insbesondere die Düse betreffend, konnten anhand visueller Beurteilungskriterien ausgewählt werden. Mit den gewählten Einstellungen wurden die verschiedenen Wirkstoffpartikelgrößen von HCTZ effizient aufgetragen. Beobachtete Effekte der Wirkstoffpartikelgröße stimmten mit vorangegangenen Ergebnissen aus dem Wirbelschichtverfahren grundsätzlich überein, während jedoch bei den gewählten Prozesseinstellungen in der CPS im Versuchsplan C1 (45° Rotorplatte) die großen Wirkstoffpartikel nicht effizient aufgetragen wurden (Absatz 11.2.1), war der Effekt der Wirkstoffpartikelgröße auf den Auftrag bei den gewählten Einstellungen im GS Coater nicht signifikant.

Unter Berücksichtigung der zuvor ermittelten maximalen Sprühdichte war der Beschichtungsprozess im GS Coater gegenüber einer Veränderung der Sprühdichte robust. Der Beschichtungsprozess in der CPS (45° Rotorplatte) war in Hinblick auf die Entstehung von Agglomeraten gegenüber einer Veränderung der Prozessparameter Sprühdichte und Sprühdichte robust (Absatz 11.2.2 und Kapitel 12.2). Im Wurster hingegen wurde die Prozesseffizienz von den Vorgängen in der Sprühdichtezone: dem eingestellten Sprühdichte, der Sprühdichte und der Produktdurchsatzrate bei einer Veränderung der Dimension des Wursterrohres, empfindlich beeinflusst (Kapitel 10.3.2, 12.1 und 13.1). Da die Vorgänge in der Sprühdichtezone im Gegensatz zum Kesselverfahren nicht einsehbar sind, kann im Wurster ein hoher experimenteller Aufwand erforderlich sein, um eine Feinabstimmung zur Identifizierung robuster Prozesseinstellungen zu erreichen. Damit wäre die Aussage von CHRISTENSEN et al. bestätigt, dass ein auf dem Wursterprinzip basierender Prozess komplexer als andere Wirbelschichtverfahren oder das Kesselverfahren ist, da mit einer geeigneten Einstellung verschiedener Prozessparameter zahlreiche Teilprozesse in unterschiedlichen Zonen der Prozessanlage in ein Gleichgewicht gebracht werden müssen. CHRISTENSEN et al. führen in diesem Zusammenhang weiterhin auf, dass geeignete Prozesseinstellungen im Wurster von Produkteigenschaften bestimmt werden und es daher nicht möglich ist, Standardeinstellungen für verschiedene Produkte festzulegen [53]. Die verwendete Rezeptur mit PVA-PEG Ppropf-Copolymer als Bindemittel zeigte gute Eigenschaften, da eine effiziente Wirkstoffbeschichtung in einer vertretbaren Prozesszeit grundsätzlich mit allen Technologien und Prozessanlagen in unterschiedlichen Dimensionen erreicht wurde. Die Robustheit der Verfahren gegenüber Veränderungen in der Rezeptur sollte untersucht werden.

## **14.2. Übertragbarkeit der Ergebnisse auf einen weiteren Wirkstoff**

### **14.2.1. Prozesseffizienz mit Dipyridamol**

Die Ergebnisse für eine Wirkstoffbeschichtung mit Dipyridamol und PVA-PEG Ppropf-Copolymer als Bindemittel sind in Tabelle 23 angegeben. Die Versuche im Wurster und in der CPS wurden jeweils im Labormaßstab durchgeführt. Eine niedrige und die zuvor be-



stimmte maximale relative Sprühdrate wurden jeweils getestet. Im Wurster wurde zudem der Sprühdruk verändert (Versuchsbeschreibung: Absatz 20.3.2).

Die Ergebnisse der Versuche W5.1 bis W5.3 (Wurster) wurden bereits in Kapitel 10.5 mit den Versuchsergebnissen einer Wirkstoffbeschichtung mit feinem und mittelfeinem HCTZ verglichen. Mit ähnlichen Partikelgrößenverteilungen von feinem HCTZ und Dipyridamol wurde auf der Basis weniger Versuche tendenziell eine größere Ähnlichkeit zu Beschichtungsprozessen mit der feinen HCTZ-Spezifikation vermutet.

Mit den analog zu Versuchen mit feinem HCTZ gewählten Prozesseinstellungen wurden bei einer Wirkstoffbeschichtung mit Dipyridamol nur in der CPS bei hoher Sprühdrate (C3.2★) alle Spezifikationen für die Prozesseffizienz erfüllt (Ausbeute und Auftrag:  $\geq 95\%$ ; Agglomerate:  $< 5\%$ ).

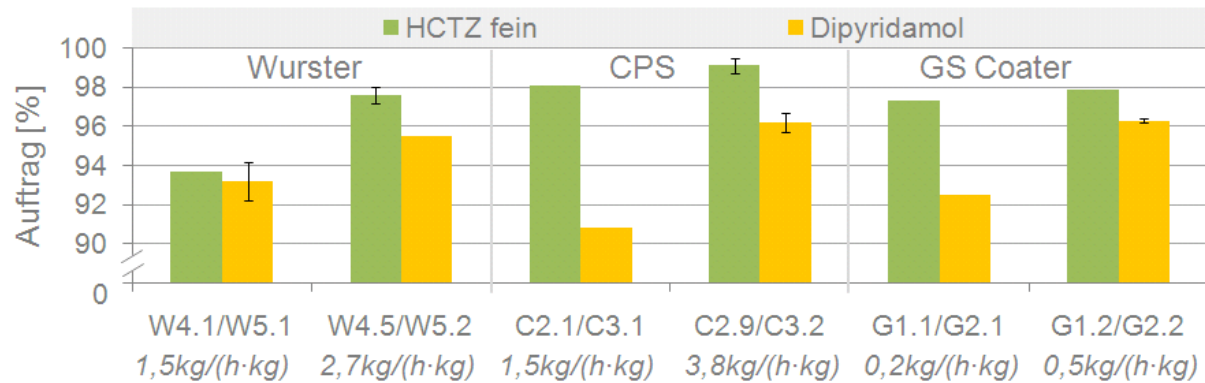
**Tabelle 23: Ergebnisse der Wirkstoffbeschichtung mit Dipyridamol**

Bez.	Relative Sprühdrate [kg/(h·kg)]	Sprühdruk [bar]	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]	Dauer [min]
W5.1	1,5	3,4	97,0	92,5	0,1	65
(n=2)	1,5	3,4	97,4	93,9	0,2	63
$\bar{x} \pm s$			$97,2 \pm 0,3$	$93,2 \pm 1,0$	$0,2 \pm 0,1$	$64 \pm 1$
W5.2	2,7	3,4	94,3	95,5	4,0	44
W5.3	1,5	2,2	92,0	96,0	6,4	65
C3.1	1,5	3,4	96,4	90,8	0,1	68
C3.2★	3,8	3,4	98,2	95,8	0,2	26
(n=2)	3,8	3,4	98,6	96,9	0,2	27
$\bar{x} \pm s$			$98,4 \pm 0,3$	$96,4 \pm 0,8$	$0,2 \pm 0,0$	$27 \pm 1$
G2.1	0,2	0,8	95,0	92,5	2,1	398
G2.2	0,5	0,8	92,3	96,3	6,2	208
(n=2)	0,5	0,8	91,8	96,4	6,9	205
$\bar{x} \pm s$			$92,1 \pm 0,4$	$96,4 \pm 0,1$	$6,6 \pm 0,5$	$207 \pm 2$

Für die Versuche im Wurster und im GS Coater wurde mit Beachtung der Spezifikationsgrenze von 5% eine bedeutende Zunahme der Agglomerate bei einer Erhöhung der Sprühdrate beobachtet (W5.1  $\rightarrow$  W5.2; G2.1  $\rightarrow$  G2.2). Mit der Zunahme der Agglomerate im Wurster und im GS Coater wurde die Ausbeute vermindert. Lediglich der CPS-Beschichtungsprozess war gegenüber einer Erhöhung der Sprühdrate in Hinblick auf die Entstehung von Agglomeraten unter Berücksichtigung einer Spezifikation kleiner 5% robust (C3.1  $\rightarrow$  C3.2★). Die hervorragende Prozessgeschwindigkeit im CPS Labormaßstab bei einer maximalen relativen Sprühdrate von 3,8kg/(h·kg) konnte demnach auch bei einer Wirkstoffbeschichtung mit Dipyridamol erreicht werden (Prozessdauer 27min).

Im Wurster wurde eine Zunahme der Agglomerate und eine Verringerung der Ausbeute mit einer Veränderung des Sprühdruicks von 3,4bar auf 2,2bar beobachtet (W5.1 → W5.3). Der Auftrag wurde dabei erhöht.

In Abbildung 36 ist die Veränderung der Auftragseffizienz gegenüber einer Beschichtung mit feinem HCTZ bei gleichen Prozesseinstellungen grafisch dargestellt. Wiederholungsversuche (n=2) sind als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben.



**Abbildung 36: Auftragseffizienz mit feinem HCTZ und Dipyridamol im Vergleich**

#### 14.2.2. Diskussion

Unabhängig von der eingesetzten Beschichtungstechnologie war der Auftrag mit Dipyridamol trotz einer ähnlichen Wirkstoffpartikelgrößenverteilung tendenziell geringer als mit feinem HCTZ. Im Wurster lag der Unterschied in der Auftragseffizienz bei niedriger Sprühdrate innerhalb der Standardabweichung. Bei den Versuchen mit hoher Sprühdrate wurde zwar für Dipyridamol eine geringere Auftragseffizienz festgestellt, dieser Versuch wurde jedoch nicht reproduziert, so dass auf der Basis der Versuche im Wurster in Kapitel 10.5 nicht eindeutig gezeigt werden konnte, dass Dipyridamol im Vergleich zu feinem HCTZ bei gleichen Prozesseinstellungen insgesamt weniger effizient aufgetragen werden konnte. In der CPS bei einer niedrigen Sprühdrate waren die Verluste beim Auftragen von Dipyridamol im Vergleich zu einer Beschichtung mit feinem HCTZ am größten.

In vorangegangenen Versuchsplänen zur Wirkstoffbeschichtung mit HCTZ im Wurster war das Ergebnis für die Agglomerate und die Ausbeute weder robust gegenüber einer Erhöhung der Sprühdrate (Absatz 12.1.1) noch gegenüber einer Verringerung des Sprühdruicks (Versuchsplan W2; Absatz 10.3.2). Die einzelnen Versuche mit Dipyridamol im Wurster bestätigten beide Effekte.

Im GS Coater war der Effekt der Sprühdrate auf die Agglomerate bei Versuchen mit unterschiedlichen Partikelgrößen von HCTZ nicht signifikant (Absatz 14.1.3; Versuchsplan G1). Mit Dipyridamol wurden die Spezifikationen für die Agglomerate (<5%) und für die Ausbeute (≥95%) bei der hohen Sprühdrate im Versuch G2.2 nicht mehr erfüllt, so dass auf Basis der Versuche mit Dipyridamol die Sprühdrate auch im GS Coater als kritischer Einflussfaktor auf die Prozesseffizienz identifiziert wurde.

Im Gegensatz zum Wurster und GS Coater wurde für eine Wirkstoffbeschichtung in der CPS bestätigt, dass neben HCTZ auch Dipyridamol mit sehr hohen Sprühdichten effizient aufgetragen werden konnte, ohne dass bedeutende Mengen an Agglomeraten produziert wurden und Verluste in der Ausbeute zu verzeichnen waren.

Neben einer Veränderung der Wirkstoffpartikelgröße (HCTZ) kann auch die Auswahl des Wirkstoffs (Dipyridamol) die Auftragseffizienz beeinflussen. Eine kritische Prozesslage unter Beachtung einer Spezifikation von mindestens 95% Auftrag wurde vor allem für niedrige Sprühdichten festgestellt. Eine robuste Prozesslage bei einer hohen Sprühdichte ist somit nicht nur in Hinblick auf die Prozessgeschwindigkeit sondern in Abhängigkeit vom Wirkstoff (z.B. Dipyridamol, „HCTZ grob“) auch in Hinblick auf die Prozesseffizienz unbedingt erforderlich. Nur der CPS-Prozess war bei hohen Sprühdichten gegenüber einer Entstehung von Agglomeraten robust.

### 14.3. Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ein weiteres Bindemittel

#### 14.3.1. Austausch von PVA-PEG Pfpf-Copolymer gegen HPMC

Für eine Wirkstoffbeschichtung mit HPMC wird eine niedrige Bindemittelkonzentration empfohlen (Absatz 20.3.3). Die feine Qualität des Wirkstoffs HCTZ wurde für diese Versuche ausgewählt. Um den gleichen Feststoffgehalt von 40% einbringen zu können, wurde ein niedrig viskoser HPMC Typ eingesetzt (Pharmacoat® 603; Typ 3mPa·s, Tabelle 29; Absatz 17.1). Mit PVA-PEG Pfpf-Copolymer und feinem HCTZ wurde bei einer hohen Bindemittelkonzentration von 20% und einem Feststoffgehalt von 40% eine Viskosität von 118mPa·s gemessen (Kapitel 10.4).

Die gemessenen Viskositäten für Suspensionen mit feinem HCTZ bei verschiedenen Bindemittelkonzentrationen von HPMC und einem Feststoffgehalt von jeweils 40% sind in Tabelle 24 angegeben. Bereits bei der mittleren Bindemittelkonzentration zeigte die Suspension eine höhere Viskosität als die Suspension mit PVA-PEG Pfpf-Copolymer bei der hohen Bindemittelkonzentration. Die Suspension mit einer hohen Bindemittelkonzentration von HPMC zeigte im Messbereich kein idealviskoses Fließverhalten, so dass mit der gewählten Methode die Viskosität nicht mehr genau bestimmt werden konnte (Methode: Absatz 22.5).

**Tabelle 24: Viskositäten von HCTZ-Suspensionen mit HPMC in unterschiedlichen Bindemittelkonzentrationen bei einem Feststoffgehalt von 40% (n=2;  $\bar{x} \pm s$ ; Methode: Absatz 22.5)**

Bindemittelkonzentration [%]	9,1 (niedrig)	14,9 (mittel)	20 (hoch)
Viskosität [mPa·s]	55 ± 0	154 ± 2	~320

#### 14.3.2. Prozesseffizienz und Prozessoptimierung mit HPMC

Die Prozesseinstellungen wurden aus den Versuchsreihen W4, C2 und G1 übernommen, dabei wurden zunächst eine niedrige Sprühdichte und die empfohlene niedrige Bindemittelkonzentration getestet. Versuche im Wurster und in der CPS wurden jeweils im Labormaßstab

durchgeführt. Aufgrund des niedrigeren Bindemittelanteils im Feststoff musste für einen theoretischen Wirkstoffanteil von 30% im Produkt eine geringere Menge an Feststoff aufgetragen werden. Die Prozessdauer ist daher nicht direkt mit den Ergebnissen für PVA-PEG Pfropf-Copolymer bei gleicher relativer Sprührate vergleichbar.

Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse der ersten Versuche mit HPMC im Wurster (W6.1), in der CPS (C4.1) und im GS Coater (G3.1).

**Tabelle 25: Erste Versuche mit HPMC in der empfohlenen niedrigen Bindemittelkonzentration**

Bez.	Relative Sprührate [kg/(h·kg)]	Sprühdruck [bar]	Produkttemperatur [°C]	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]	Dauer [min]
W6.1	1,5	3,4	34	88,4	65,9	0,0	55
C4.1	1,5	3,4	34	96,9	90,9	0,0	55
G3.1	0,2	0,8	34	97,5	93,2	0,2	330

Mit keinem Verfahren wurde bei den gewählten Prozesseinstellungen und der niedrigen Bindemittelkonzentration von HPMC ein Auftrag von 95% erzielt. Während in der CPS und im GS Coater mehr als 90% des versprühten Feststoffs aufgetragen wurde, lag der Auftrag im Wurster bei nur 65,9%.

Bei den Versuchen mit PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel wurde der Auftrag im Wurster von der Produkttemperatur, dem Sprühdruck und der Wirkstoffpartikelgröße beeinflusst (Versuchsplan W2; Absatz 10.3.2). Da im Versuch W6.1 bereits die feine HCTZ-Spezifikation verwendet wurde, stand die Wirkstoffpartikelgröße als Maßnahme zur Prozessoptimierung nicht zur Verfügung. Mit dem Ziel die Auftragseffizienz zu erhöhen, wurden eine mittlere und eine hohe Bindemittelkonzentration von HPMC getestet, zusätzlich wurden die genannten Prozessparameter variiert, für die auf Basis vorangegangener Versuche eine höhere Auftragseffizienz erwartet wurde (Tabelle 26; PT = Produkttemperatur: 34 → 30°C; SD = Sprühdruck: 3,4 → 2,2bar; SR<sub>rel</sub> = relative Sprührate; 1,5 → 2,7kg/(h·kg)).

**Tabelle 26: Prozessoptimierung mit HPMC als Bindemittel im Wurster**

Bez.	Bindemittelkonzentration	Weitere Maßnahmen	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]	Dauer [min]
W6.1	Niedrig	-	88,4	65,9	0,0	55
W6.2	Mittel	PT ↓	92,1	78,3	0,1	60
W6.3	Mittel	PT ↓; SD ↓	94,8	86,6	0,4	59
W6.4 (n=2)	Mittel	PT ↓; SD ↓; SR ↑	71,8	93,5	25,8	41
	Mittel	PT ↓; SD ↓; SR ↑	66,6	94,0	31,2	41
$\bar{x} \pm s$			69,2 ± 3,7	93,8 ± 0,4	28,5 ± 3,8	41 ± 0
W6.5	Hoch	-	95	87,2	0,1	64

In keinem Versuch wurde die Spezifikation für den Auftrag von 95% erreicht. Bei der maximalen relativen Sprühdrate, die mit PVA-PEG Pfropf-Copolymer bei einer Produkttemperatur von 34°C erreicht werden konnte, wurden in Versuch W6.4 (n=2) mit HPMC als Bindemittel in der mittleren Bindemittelkonzentration und bei einer Produkttemperatur von 30°C große Mengen Agglomerate erzeugt. Die maximale relative Sprühdrate konnte nicht auf die Versuche mit HPMC als Bindemittel und auf die gewählte niedrigere Produkttemperatur von 30°C übertragen werden.

In der CPS wurden ebenfalls die mittlere und hohe Bindemittelkonzentration von HPMC getestet. Bei allen drei Bindemittelkonzentrationen wurden zur Erhöhung der Auftragseffizienz und der Prozessgeschwindigkeit auch Versuche mit einer hohen Sprühdrate durchgeführt. (Tabelle 27;  $SR_{rel}$  = relative Sprühdrate: 1,5 → 3,3kg/(h·kg))

**Tabelle 27: Prozessoptimierung mit HPMC als Bindemittel in der CPS**

Bez.	Bindemittelkonzentration	Weitere Maßnahmen	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]	Dauer [min]
C4.1	Niedrig	-	96,9	90,9	0,0	55
C4.2	Niedrig	SR ↑	98,6	95,8	0,0	28
C4.3	Mittel	-	97,8	94,1	0,0	60
C4.4★ (n=2)	Mittel	SR ↑	98,4	98,1	0,9	30
	Mittel	SR ↑	97,6	97,0	1,4	28
$\bar{x} \pm s$			98,0 ± 0,6	97,6 ± 0,8	1,2 ± 0,4	29 ± 1
C4.5	Hoch	-	96,8	97,0	2,1	66
C4.6 (n=2)	Hoch	SR ↑	67,5	100,1	23,6	32
	Hoch	SR ↑	75,1	99,3	24,6	31
$\bar{x} \pm s$			71,3 ± 5,4	99,7 ± 0,6	24,1 ± 0,7	32 ± 1

In der CPS konnte der gewünschte Auftrag von 95% sowohl über eine Anpassung der Bindemittelkonzentration (C4.1 → C4.5), als auch über eine Erhöhung der Sprühdrate (C4.1 → C4.2; C4.3 → C4.4★) erreicht werden, dabei wurden geeignete Prozesseinstellungen für eine effiziente Wirkstoffbeschichtung mit HPMC auch unter Berücksichtigung der Spezifikationen für die Ausbeute und die Agglomerate gefunden. Die für PVA-PEG Pfropf-Copolymer ermittelten hohen Prozessgeschwindigkeiten in der CPS konnten auf eine Wirkstoffbeschichtung mit HPMC als Bindemittel übertragen werden. Bei der hohen Bindemittelkonzentration von HPMC und der hohen Sprühdrate traten hingegen erstmals für einen Prozess in der CPS mit 45° Rotorplatte Agglomerate oberhalb der Spezifikationsgrenze auf.

Im GS Coater wurde neben dem ersten Versuch mit der niedrigen Bindemittelkonzentration, die mittlere Bindemittelkonzentration von HPMC bei gleichbleibender niedriger Sprühdrate getestet (Tabelle 28).

Mit der mittleren Bindemittelkonzentration wurde im GS Coater ein nahezu vollständiger Auftrag erzielt. Infolge wurden jedoch mehr Agglomerate erzeugt, so dass bereits bei einer nied-

rigen Sprührate die Spezifikationen für Agglomerate (<5%) und Ausbeute (≥95%) nicht erfüllt wurden.

**Tabelle 28: Prozessoptimierung mit HPMC als Bindemittel im GS Coater**

Bez.	Bindemittelkonzentration	Weitere Maßnahmen	Ausbeute [%]	Auftrag [%]	Agglomerate [%]	Dauer [min]
G3.1	Niedrig	-	97,5	93,2	0,2	330
G3.2 (n=2)	Mittel	-	93,5	99,5	6,3	371
	Mittel	-	93,2	98,8	6,3	362
$\bar{x} \pm s$			93,4 ± 0,2	99,2 ± 0,5	6,3 ± 0,0	367 ± 6

### 14.3.3. Diskussion

KOLTER untersuchte bereits die Viskosität von wässrigen Lösungen mit PVA-PEG Pfropf-Copolymer im Vergleich zu niedrig viskoser HPMC (Typ 3mPa·s). Dabei zeigte HPMC in gleich konzentrierten Lösungen der Polymere eine höhere Viskosität und einen stärkeren Anstieg der Viskosität bei der Zugabe von Talkum [67;77;87]. Für HCTZ-Suspensionen mit einem hohen Feststoffgehalt wurde bestätigt, dass HPMC in der Suspension zu einer höheren Viskosität führt als PVA-PEG Pfropf-Copolymer. Dennoch war es auch mit HPMC als Bindemittel möglich, den gewünschten hohen Feststoffanteil in eine Suspensionen einzubringen, insbesondere wenn niedrige oder mittlere Bindemittelkonzentrationen eingesetzt wurden.

Nach den ersten Versuchen mit der empfohlenen Bindemittelkonzentration zu urteilen, war entweder das Bindevermögen von HPMC in der gewählten Bindemittelkonzentration nicht ausreichend, um den Feststoff vollständig aufzutragen, oder die aus den Versuchen mit PVA-PEG Pfropf-Copolymer übernommenen Prozesseinstellungen waren für einen Beschichtungsprozess mit HPMC als Bindemittel nicht geeignet.

KOLTER zeigte, dass die reinen Polymerfilme aus HPMC (Typ 3mPa·s) eine geringere Zugfestigkeit aufweisen als Polymerfilme aus PVA-PEG Pfropf-Copolymer mit oder ohne inkorporierte Feststoffpartikel (Talkum). Daraufhin wurde PVA-PEG Pfropf-Copolymer eine höhere Pigmentbindungskapazität zugesprochen als HPMC [67;77]. CECH und KOLTER untersuchten die Robustheit von Befilmungsprozessen für Tabletten mit Lösungen aus PVA-PEG Pfropf-Copolymer und HPMC (Typ 3mPa·s) in einem Trommelcoater. Die mit HPMC beschichteten Tabletten zeigten im Gegensatz zu den mit PVA-PEG Pfropf-Copolymer beschichteten Tabletten eine geringere Resistenz gegenüber mechanischen Einwirkungen. HPMC wurde deshalb als ein typischer spröder Filmbildner charakterisiert [66]. Auch in anderen Literaturstellen wurde beschrieben, dass Filme aus HPMC eher spröde sind [70].

Eine geringe Pigmentbindungskapazität von HPMC und die resultierende Sprödigkeit der Auftragsschichten können zu einer geringen Bindungsfestigkeit von HCTZ auf der Pelletoberfläche führen und die geringe Auftragseffizienz bei niedriger Bindemittelkonzentration mit allen Beschichtungsverfahren erklären. Nicht erklärt werden kann damit die deutlich geringere Auftragseffizienz im eher schonenden Wurster-Wirbelschichtverfahren gegenüber

dem CPS- und GS Coater-Verfahren, bei denen die Partikel infolge der hohen mechanischen Aktivität höheren Reibungskräften ausgesetzt waren. In der CPS und im GS Coater konnten mit höheren Bindemittelkonzentrationen die Defizite im Auftrag behoben werden. Zwar wurde auch im Wurster der Auftrag mit einer hohen Bindemittelkonzentration erhöht, die Spezifikation von 95% wurde dennoch nicht erreicht und auch weitere Maßnahmen reichten nicht aus, den Prozess in dieser Hinsicht zu optimieren.

Der Erfolg des Auftrags wird nicht nur davon bestimmt, wie resistent die aufgetragenen Schichten gegenüber mechanischen Prozesseinflüssen sind, darüberhinaus muss die Bedingung erfüllt sein, dass jedes Sprühtröpfchen auf eine Pelletoberfläche auftrifft, diese benetzt und die in der Sprühflüssigkeit suspendierten Wirkstoffpartikel solange über Flüssigkeitsbrücken mit den Pelletoberflächen in Kontakt bleiben, bis das Bindemittel infolge der einsetzenden Trocknung aushärtet und die Wirkstoffpartikel bindet. Mit einem Wechsel des Bindemittels von PVA-PEG Pfropf-Copolymer zu HPMC und mit einer anderen Bindemittelkonzentration wurden die Eigenschaften der Sprühtröpfchen verändert.

In Kapitel 3.5 wurden elementare Unterschiede der Technologien, das Mischen, Zerstäuben/Verteilen und Trocknen betreffend, aufgeführt. Eine poröse Schichtstruktur der Wirbelschichtpellets aus dem Wurster bestätigte, dass nach der Benetzung und während der Trocknung keine verdichtenden Kräfte auf die Schicht einwirken. Partikel, die die Sprühzone passieren, werden direkt in der Luft suspendiert und getrocknet. Der Erfolg des Auftrags und die Bindungsfestigkeit zwischen Wirkstoffpartikeln und Pelletoberflächen werden möglicherweise durch Veränderungen auf Tröpfchenebene beeinflusst und erfordern eine Feinabstimmung der Prozessparameter. Die ungenügende Auftragseffizienz mit HPMC im Wurster bestätigte, dass die gewählten Prozesseinstellungen nicht auf ein anderes Bindemittel und eine andere Zusammensetzung der Suspension übertragen werden konnten. Ein größerer experimenteller Aufwand wäre erforderlich, um die Benetzungs- und Trocknungsvorgänge in der Sprühzone im Wurster auf die veränderten Eigenschaften der Sprühflüssigkeit abzustimmen, womit die von CHRISTENSEN et al. für Standardeinstellungen beschriebene fehlende Robustheit bei einem Produktwechsel bestätigt wurde [53].

In der CPS und im GS Coater wird die Suspension ebenfalls auf die Pelletoberfläche aufgesprüht. Aufgrund eines intensiven Kontakts der Pellets untereinander kommt es zu einer Verteilung der Flüssigkeit im Produktbett, dabei können Wirkstoffpartikel auf benachbarte Oberflächen übertragen werden. Der Kontakt zwischen feuchten Wirkstoffpartikeln und Pelletoberflächen wird im Produktbett über einen langen Zeitraum aufrecht erhalten, dabei wird das Produktbett kontinuierlich befeuchtet und getrocknet. Die nach und nach aushärtenden Schichten werden aufgrund der einwirkenden Kräfte verdichtet. Mit einer Verdichtung der Schicht wird die Kontaktfläche und somit die Anzahl der Bindungsstellen zwischen den Wirkstoffpartikeln und Pelletoberflächen vergrößert. Beide Verfahren sind daher auch für eine Wirkstoffbeschichtung mit Pulvern geeignet. Solange sichergestellt ist, dass der Wirkstoff in das Produktbett eingetragen und das Produktbett ausreichend befeuchtet wird, sind Veränderungen auf Tröpfchenebene wie z.B. Größe, Viskosität und Geschwindigkeit der Sprühtröpfchen, möglicherweise weniger entscheidend für die Effizienz des Auftrags. Die geringe-

ren Auftragsverluste in der CPS und im GS Coater bei einer Änderung der Bindemittelkomponente und der Zusammensetzung der Sprühflüssigkeit könnten damit erklärt werden.

CECH und KOLTER zeigten, dass es bei einer Befilmung von Tabletten mit HPMC (Typ 3mPa·s) unter dem Einfluss der Temperatur (<30°C) und der Sprühdrate deutlich schneller zu Verklebungen der Tabletten kam als mit PVA-PEG Pflropf-Copolymer Lösungen [66]. Für die Wirkstoffbeschichtung im GS Coater konnte eine Zunahme der Agglomerate bereits bei niedriger Sprühdrate und der mittleren Bindemittelkonzentration von HPMC bestätigt werden, hingegen war die Prozesslage mit der hohen Bindemittelkonzentration von PVA-PEG Pflropf-Copolymer auch noch bei hohen Sprühdraten robust (Versuchsplan G1; Absatz 14.1.3).

Für das CPS Verfahren wurde eine Entstehung von Agglomeraten aufgrund der von CECH und KOLTER beschriebenen Klebrigkeit von HPMC erst bei der hohen Bindemittelkonzentration und einer hohen Sprühdrate beobachtet. Bei einer niedrigen und mittleren Bindemittelkonzentration führte eine Erhöhung der Sprühdrate zu einer Erhöhung der Auftragseffizienz, nicht jedoch zu einer Zunahme der Agglomerate. Damit wurden vorangegangene Ergebnisse bestätigt, bei denen mit dem CPS-Verfahren auch bei hohen Sprühdraten eine Entstehung von Agglomeraten verhindert wurde. Somit konnten mit der CPS-Technologie sowohl der gewünschte Auftrag von 95% als auch eine hohe Prozessgeschwindigkeit erzielt werden.

#### **14.4. Zusammenfassung**

Mit den Wirbelschichtverfahren konnten im Vergleich zum Kesselverfahren deutlich höhere Prozessgeschwindigkeiten erzielt werden. In Hinblick auf die Prozesseffizienz stellte das Kesselverfahren dennoch eine gute Alternative für eine Wirkstoffbeschichtung mit verschiedenen Partikelgrößen von HCTZ und PVA-PEG Pflropf-Copolymer als Bindemittel dar. Wurster-, CPS- und GS Coater-Verfahren waren unterschiedlich robust gegenüber Veränderungen in den Prozesseinstellungen und in der Rezeptur. Bei allen Technologien führten getestete Rezepturänderungen, den Wirkstoff oder das Bindemittel betreffend, bei einer niedrigen Sprühdrate zu einer geringen Auftragseffizienz.

Die Wirkstoffbeschichtung in der CPS zeigte den Vorteil, dass auch bei sehr hohen Sprühdraten keine Agglomerate produziert wurden. Eine Anpassung der Sprühdrate stellte in der CPS eine geeignete Möglichkeit dar, den Wirkstoffauftrag bei einem Beschichtungsprozess zu optimieren und die Prozessgeschwindigkeit zu erhöhen. Bei einer hohen Sprühdrate war mit der CPS-Technologie eine effiziente Beschichtung mit Dipyridamol und mit HPMC, einem eher spröden und zugleich klebrigen Bindemittel, möglich und erforderte keine weiteren Maßnahmen zur Prozessoptimierung.

Auch im GS Coater wurde mit einer Anpassung der Sprühdrate oder der Bindemittelkonzentration die Auftragseffizienz erhöht. Im Gegensatz zu den Ergebnissen mit dem CPS-Verfahren war das Kesselverfahren unter dem Einfluss der Sprühdrate oder der Bindemittelkonzentration jedoch nicht robust in Hinblick auf die Agglomerate.

Am wenigsten robust waren Beschichtungsprozesse im Wurster. Bei einer Beschichtung mit HCTZ und PVA-PEG Pflropf-Copolymer wurde bereits gezeigt, dass sich Veränderungen im Sprühdruk und in der Sprühdrate auf den Anteil der Agglomerate auswirkten. Diese Be-



obachtungen wurden mit Dipyridamol bestätigt. Bei einem Austausch des Bindemittels durch HPMC wurde die Auftragseffizienz so stark beeinträchtigt, dass eine Optimierung auf Basis der für die Rezeptur mit PVA-PEG Pfropf-Copolymer entwickelten Prozesse nicht möglich war.

# E. Zusammenfassung der Arbeit

---

## 15. Zusammenfassung

Die Wirbelschichttechnologien Wurster und Rotor sowie ein Kesselverfahren (GS Coater) wurden für eine Wirkstoffbeschichtung von Pellets mit wässrigen Suspensionen eingesetzt. Als Rotor-Technologie wurde die innovative CPS-Technologie mit einer konisch geneigten Rotorplatte ausgewählt. Analog zur konventionellen Rotor-Technologie wurden in der CPS-Prozessanlage auch Versuche mit einer planaren Rotorplatte durchgeführt. Die Prozessentwicklung erfolgte im Wurster und in der CPS im Labormaßstab. Beide Prozesse wurden auf eine Pilotanlage übertragen. Beim Kesselverfahren wurde nur der Pilotmaßstab untersucht. Unter Berücksichtigung des Maßstabs wurden die Technologien in Hinblick auf die Effizienz und die Geschwindigkeit der Beschichtungsprozesse verglichen.

Die Prozesseffizienz wurde anhand der Kriterien Ausbeute ( $\geq 95\%$ ), Auftrag ( $\geq 95\%$ ) und Agglomerate ( $< 5\%$ ) beurteilt. Die Ausbeute ist definiert als die Masse in einer ausgewählten Siebfraktion. Der Auftrag beschreibt den erzielten Massenzuwachs der Pellets im Verhältnis zum eingesetzten Feststoff in der Suspension. Agglomerate sind in dieser Arbeit definiert als feste Partikelverbände, die mehrere Kerne enthalten und über die Größe von den einzeln vorliegenden Pellets abgetrennt werden konnten.

Die Prozessgeschwindigkeit wurde anhand der experimentell ermittelten maximalen Sprühdrate beurteilt, bei der die angegebenen Spezifikationen für die drei Kriterien der Prozesseffizienz erfüllt wurden. Für den Vergleich wurden maximale Sprühdichten auf die unterschiedlichen Startermassen normiert (relative Sprühdichte) und die jeweils benötigte Prozessdauer für einen gleichen theoretischen Massenzuwachs gemessen.

Der Filmbildner PVA-PEG Ppropf-Copolymer wurde als ein potentiell neues Bindemittel für die Wirkstoffbeschichtung von Pellets getestet. Unterschiedliche Bindemittelkonzentrationen wurden mit der Wurster-Technologie im Labormaßstab untersucht. Die Wirkstoffe Hydrochlorothiazid (HCTZ) und Dipyridamol wurden als Modellarzneistoffe eingesetzt. Bei dem Wirkstoff HCTZ wurde der Einfluss von drei unterschiedlichen Wirkstoffpartikelgrößen untersucht. Für eine feine Partikelgröße von HCTZ wurde im Vergleich zu PVA-PEG Ppropf-Copolymer Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) als Bindemittel eingesetzt. Eine Anpassung der Bindemittelkonzentration wurde vorgenommen.

Im Wurster und im Rotor wurde der Einfluss des Sprühdruks auf die Prozesseffizienz im Labormaßstab untersucht. Bei allen drei Technologien und in den verschiedenen Maßstäben wurde der Einfluss der Sprühdichte untersucht, um maximale Prozessgeschwindigkeiten für effiziente, robuste Beschichtungsprozesse zu definieren, dabei wurde nach Möglichkeit die Trocknungskapazität über den Prozessluftvolumenstrom an hohe Sprühdichten angepasst. Der Energieeintrag über die Zulufttemperatur wurde nach Bedarf bis zum Erreichen eines technischen Limits ausgereizt.

Die folgenden Ergebnisse wurden erzielt:

Aufgrund einer niedrigen Viskosität von Wirkstoffsuspensionen mit PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel wurde der Einsatz hoher Feststoffkonzentrationen von bis zu 45% ermöglicht. Damit wurde eine erste Voraussetzung für eine hohe Auftragsrate bei einer Beschichtung mit wässrigen Suspensionen erfüllt.

Eine übliche Bindemittelkonzentration von maximal 15%, bezogen auf den Feststoff in der Suspension, war für einen effizienten Auftrag von HCTZ mit dem Bindemittel PVA-PEG Pfropf-Copolymer nicht ausreichend. Mit einer Erhöhung der Konzentration auf 20% vom Feststoff wurden jedoch in allen Prozessanlagen effiziente Prozesse für eine Pelletbeschichtung mit dem Wirkstoff HCTZ erreicht.

Unterschiedliche Wirkstoffpartikelgrößen konnten mit PVA-PEG Pfropf-Copolymer als Bindemittel mit beiden Wirbelschicht- und mit dem Kesselverfahren effizient aufgetragen werden. Postulierte Auftragsverluste bei der Verwendung großer Wirkstoffpartikel wurden nur in einem geringen Ausmaß beobachtet. Dieser Effekt war bei einer Beschichtung von Pellets mit der Rotor-Technologie etwas stärker ausgeprägt als bei der Prozessführung im Wurster- oder Kesselverfahren.

Mit steigendem Mikronisierungsgrad von HCTZ wurden eine deutliche Zunahme der Agglomerate und eine Verringerung der Ausbeute sowohl bei den Wirbelschichtverfahren als auch beim Kesselverfahren beobachtet. Während dieser Effekt bei der Rotor-Technologie mit einer planaren Plattengeometrie ausgeprägt war (>20%), lag der Anteil an Agglomeraten bei Verwendung einer geneigten CPS-Rotorplatte im akzeptierten Bereich (<5%). Für weitere Versuche mit der Rotor-Technologie wurde nur noch die CPS Konfiguration mit geneigter Rotorplatte eingesetzt.

Bei der Pelletbeschichtung mit der Wurster-Technologie nach dem Bottomspray-Verfahren wurde eine vermehrte Bildung von Agglomeraten bei einem niedrigen Sprühdruk beobachtet. Das Tangentialspray-Verfahren in der CPS, mit einer in das rotierende Produktbett eingebetteten Düse, war gegenüber einer Veränderung des Sprühdruk in Hinblick auf die Entstehung von Agglomeraten robust, so dass ein niedriger Sprühdruk nicht zu einer Verminderung der Ausbeute führte.

Auch eine Erhöhung der Sprührate führte bei einer Pelletbeschichtung mit der Wurster-Technologie zu einer Zunahme der Agglomerate. Die Verteilung der Sprühflüssigkeit erfolgt in der CPS bei hohen Produktgeschwindigkeiten und -durchsatzraten in der Sprühzone. Eine Entstehung von Agglomeraten wurde dabei auch bei hohen Sprühraten verhindert. Infolge dessen konnte in der CPS eine höhere maximale relative Sprührate erreicht werden als im Wurster. Bei insgesamt kurzen Prozesszeiten im Labormaßstab waren die Auswirkungen der höheren Sprührate auf die minimale Prozessdauer jedoch unbedeutend (Wurster 41min; CPS 29min).

Bei der Übertragung auf den Pilotmaßstab wurde die hohe Geschwindigkeit eines Beschichtungsprozesses mit der CPS-Technologie annähernd aufrecht erhalten (29min → 44min). Der Auftrag war mit 99,9% vollständig, dabei wurden keine Agglomerate produziert. Mit der

Wurster-Technologie wurde unter Beachtung wichtiger Grundregeln einer Maßstabsvergrößerung zur Einstellung der Parameter Prozessluftvolumenstrom und Sprühdrate ebenfalls die gewünschte Prozesseffizienz erzielt. Die relative Sprühdrate aus dem Labormaßstab wurde dabei nicht erreicht. Infolge kam es zu einer deutlichen Verlängerung der Prozessdauer im Wurster-Pilotmaßstab (41min → 114min). Eine Anpassung der Sprühdrate an die größere Startermenge führte weit vor dem Erreichen der relativen Sprühdrate aus dem Labormaßstab zu einer vermehrten Bildung von Agglomeraten, obwohl der Prozessluftvolumenstrom zur Erhöhung der Trocknungskapazität proportional mit der Sprühdrate erhöht wurde. Zudem waren der maximale Prozessluftvolumenstrom und damit die Möglichkeiten zur Bereitstellung von Trocknungskapazität aufgrund eines ungünstigen Effekts auf die Fluidisierung im Wurster limitiert. In der CPS Pilotanlage wurde bei einem hohen Prozessluftvolumenstrom keine Beeinträchtigung der gleichmäßigen Produktbewegung festgestellt, so dass eine dem Maßstab angepasste hohe Sprühdrate und eine kurze Prozessdauer erreicht werden konnten.

Im Vergleich zu den Wirbelschichtverfahren erfolgte die Wirkstoffbeschichtung von Pellets mit dem Kesselverfahren (Pilotmaßstab) mit einer deutlich geringeren Prozessgeschwindigkeit (202min). Aufgrund einer limitierten Bereitstellung von Prozessluft in einer zudem räumlich begrenzten Trocknungszone konnte die Suspension nur mit einer geringen Sprühdrate eingebracht werden.

Dipyridamol wies eine ähnliche Partikelgrößenverteilung auf wie die feine HCTZ-Spezifikation. Bei der Beschichtung mit Dipyridamol wurde zunächst bei jedem Verfahren eine niedrige Sprühdrate gewählt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen mit feinem HCTZ bei gleichen Prozesseinstellungen wurde weder mit den Wirbelschichtverfahren noch mit dem Kesselverfahren der gewünschte Auftrag erzielt (90-94%). Die für HCTZ definierten maximalen relativen Sprühdichten führten im Wurster- und im Kesselverfahren zu dem gewünschten Auftrag von Dipyridamol, dabei kam es jedoch zu einer Zunahme der Agglomerate (4-7%). Nur mit der CPS-Technologie war der Beschichtungsprozess mit dem Wirkstoff Dipyridamol bei der hohen Sprühdichte effizient, schnell und robust gegenüber einer Entstehung von Agglomeraten.

HPMC besitzt ein niedrigeres Pigmentbindevermögen als PVA-PEG Pflanz-Copolymer. Mit der Wurster-Technologie wurde bei gleichen Prozesseinstellungen und einer üblichen niedrigen Bindemittelkonzentration von HPMC ein deutlich geringerer Auftrag von feinem HCTZ erreicht (65,9%). Weder über eine Erhöhung der Bindemittelkonzentration noch über Anpassungen von Prozessparametern konnte die Auftragseffizienz mit der Wurster-Technologie ausreichend gesteigert werden. Mit dem Kesselverfahren konnte feines HCTZ mit dem Bindemittel HPMC bereits bei einer niedrigen Bindemittelkonzentration annähernd effizient aufgetragen werden (93,2%). Eine mittlere Bindemittelkonzentration führte beim Kesselverfahren bei gleichen Prozesseinstellungen zu einer Zunahme der Agglomeration (6,3%). Für eine niedrige, eine mittlere und eine hohe Bindemittelkonzentration von HPMC konnten mit der CPS-Technologie effiziente Wirkstoffbeschichtungsprozesse erzielt werden, dabei wurde erst bei Verwendung einer hohen Bindemittelkonzentration von HPMC in Zusammenhang mit einer hohen Sprühdichte Agglomerate produziert. Eine Erhöhung der Sprühdichte bei einer nied-

rigen und mittleren Bindemittelkonzentration führte in der CPS zu einem effizienten Auftrag und zu einer hohen Prozessgeschwindigkeit.

Mit dieser Arbeit wurde gezeigt, dass sowohl die innovative CPS-Technologie als auch das neue Bindemittel PVA-PEG Pfropf-Copolymer für eine Anwendung zur Wirkstoffbeschichtung von Pellets vielversprechende Vorteile bieten.

## 16. Summary

The fluidized bed technologies Wurster and rotor and a drum coater process (GS coater) were used for drug layering of pellets with aqueous suspensions. For the first time, the innovative CPS technology with a conical inclined rotor disc has been selected as a rotor technology for pellet layering. Analogous to conventional rotor technology, additional experiments with a planar rotor disc were carried out. The process development was done in the laboratory scale Wurster and CPS equipment. Both processes were transferred to a pilot plant. For the drum coater process only the pilot scale was examined. The efficiency and speed of layering processes in different kinds of processing equipment were compared with consideration of the scale.

Criteria for process efficiency were yield ( $\geq 95\%$ ), layering efficiency ( $\geq 95\%$ ) and agglomerates ( $<5\%$ ). The yield is defined as the mass in a selected sieve fraction. The layering efficiency describes the achieved increase in mass of the pellets in relation to the solids used in the suspension. Agglomerates in this work are defined as solid particle associations, which contain multiple nuclei and could be separated from individual pellets by their bigger size.

The process speed was determined by the maximum spray rate, at which specifications for yield, layering efficiency and agglomerates were met. For the comparison irrespective of equipment and scale, the maximum spray rate was related to the starter mass (relative spray rate) and the required processing time for a defined theoretical mass increase was measured.

The film former PVA-PEG graft copolymer was tested as a potentially new binder for drug layering of pellets. Different binder concentrations were examined on a laboratory scale Wurster plant. The active ingredients hydrochlorothiazide (HCTZ) and dipyridamole were used as model drugs. The influence of three different drug particle sizes of HCTZ on the layering efficiency was investigated. For a fine particle size of HCTZ, results of experiments with hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) as a binder were compared to the results with PVA-PEG graft copolymer. An adaptation of the binder concentration was made.

In both types of fluid bed, Wurster and rotor, the influence of spray pressure on the process efficiency was investigated in the laboratory scale. For the different kinds of processing equipment and for the various scales the influence of spray rate was investigated to define the maximum processing speed for efficient and robust layering processes. The drying capacity was adapted to high spray rates by increasing the airflow, if possible. When it was necessary to increase the energy supply, the inlet air temperature was raised until a technical limit was reached.

The following results were obtained:

Due to a low viscosity of drug suspensions with PVA-PEG graft copolymer as a binder, the use of a high solid content up to 45% was possible. Thus, one of the requirements for a high application rate of aqueous layering suspensions was met.

Common binder concentrations up to 15% related to solids in the suspension were not sufficient to achieve efficient layering of HCTZ with the binder PVA-PEG graft copolymer. By increasing the binder concentration up to 20% of the solids, it was possible to reach efficient processes for pellet layering with the active ingredient HCTZ in all process plants.

Different drug particle sizes have been layered effectively with the binder PVA-PEG graft copolymer either in fluidized beds or in the drum coater. Predicted losses in the use of large drug particles were observed, but only to a small extent. With the rotor technology the effect was slightly more pronounced than in the Wurster process or in a drum coater.

With decreasing particle size of HCTZ a significant increase in the agglomerates and reduction in yield was observed for all layering processes. While the effect on agglomerates was highly pronounced with the rotor technology by the use of a planar disc design (> 20%), the amount of agglomerates, when using the inclined CPS disc, was in the accepted range (<5%). For further experiments with the rotor technology, only CPS configuration with an inclined disc was used.

For the bottom-spray mode in the Wurster technology, an increased formation of agglomerates at a low spray pressure was observed. The tangential-spray mode with embedded nozzle in the CPS was robust against a change of spray pressure with respect to the formation of agglomerates: a low spray pressure did not lead to loss in yield.

Beyond spray pressure, the increase in spray rate led to an increase of agglomerates using Wurster technology for layering. In the CPS process the distribution of the spray liquid is carried out at high particle movement and high product throughput in the spray zone. The formation of agglomerates was thereby prevented, even at high spray rates. Compared to the Wurster process, a higher maximum relative spray rate was achieved in the CPS. However with short process times in both laboratory scale processes, the impact of higher spray rate on minimum processing time was not relevant (Wurster: 41min; CPS: 29min).

At the scale enlargement of the CPS process, it was almost possible to maintain the high process speed of the experiments in laboratory scale (29min → 44min). With 99.9% of layering efficiency, no agglomerates were produced in the pilot scale processes. With respect to important basic rules of a scale-up for setting the parameters of airflow and spray rate, the desired process efficiency was also achieved in the Wurster pilot scale. However, the relative spray rate from the laboratory scale was not transferable. As a result, there was a significant extension of the duration of the process in the pilot scale Wurster process (41min → 114min). An adjustment of the spray rate to the larger amount of starters led to formation of agglomerates far before reaching the relative spray rate from the laboratory scale, although the process airflow to improve the drying capacity was increased proportionally. In addition, the maximum process airflow and thus the possibility to provide enough drying capacity were limited due to an adverse effect to the fluidization. In the CPS pilot plant, operating with a

high process airflow rate, a significant impact on the movement of product could not be detected, thus allowing high spray rates for the larger scale to reach appropriate processing time.

Compared to the fluidized bed processes, the drug layering of pellets in a drum coater (pilot scale) lasted considerably longer (202min). Due to a limited supply of air in a restricted drying zone, the suspensions could only be applied with a low spray rate.

Dipyridamole had a similar particle size distribution as the fine HCTZ quality. When layering with dipyridamole, a low spray rate was selected for each process technology. In contrast to the results with fine HCTZ at the same process settings neither in the fluid-beds nor in the drum coater the specification for layering efficiency was achieved with the drug dipyridamole (90-94%). Maximum relative spray rates defined for HCTZ led to the desired layering efficiency of dipyridamole. However in the Wurster process and in the drum coater an increase of agglomerates was observed (4-7%). Only using the CPS technology the layering process with the drug dipyridamole was efficient, fast and robust with respect to formation of agglomerates at the high spray rate.

HPMC has a lower pigment binding capacity than PVA-PEG graft copolymer. With the Wurster process technology at the same settings the layering efficiency of fine HCTZ was significantly reduced using the recommended low binder concentration of HPMC (65.9%). Neither an increase in binder concentration nor adaptations of process parameters could sufficiently increase the layering efficiency by the use of Wurster technology. In contrast, in the drum coater fine HCTZ was almost layered efficiently onto the cores with the low binder concentration of HPMC (93.2%). At the same process conditions, a medium binder concentration, however, resulted in an increase of agglomerates (6.3%). With the CPS technology it was possible to obtain efficient drug layering using low, medium, and high concentrations of the binder HPMC. Agglomerates were only produced, when a high concentration of binder was used together with a high spray rate. Increasing the spray rate at low and medium binder concentration resulted in an efficient layering and a high process speed using CPS technology.

Concluding, this work has shown that the innovative CPS technology and the new binder PVA-PEG graft copolymer showed advantages for drug layering of pellets.

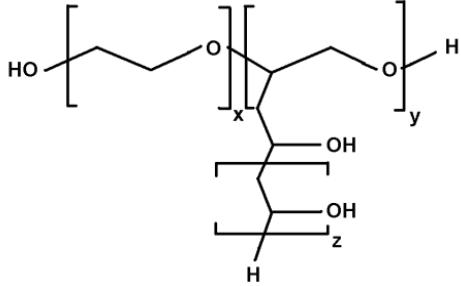
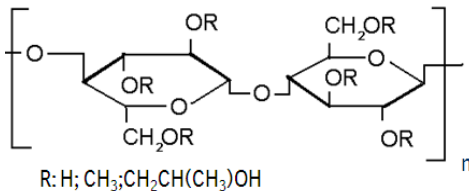
# F. Experimenteller Teil

## 17. Materialien

### 17.1. Bindemittel

In Tabelle 29 sind die eingesetzten Bindemittel den entsprechenden Monographien des Europäischen Arzneibuchs zugeordnet und die dort aufgeführten Eigenschaften der Stoffe gelistet. Neben den zugehörigen Molekülstrukturen können der Tabelle 29 Angaben zu den eingesetzten Handelspräparaten und zu den vom Hersteller genannten Einsatzgebieten entnommen werden.

**Tabelle 29: Untersuchte Bindemittel**

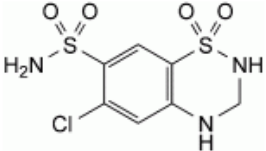
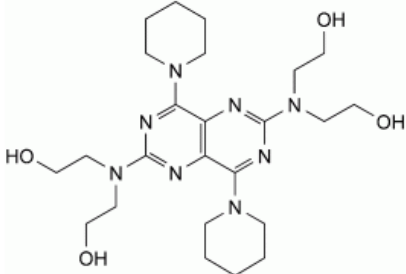
<i>Bindemittel</i>	<i>PVA-PEG Pfpopf-Copolymer</i>	<i>HPMC</i>
<i>Monographie</i>	Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pfpopf-copolymer [2]	Hypromellose [71]
<i>Aussehen</i>	Weiß oder leicht gelbliches Pulver [2]	Weißes, gelblich-weißes oder grauweißes Pulver oder Granulat, hygroskopisch [71]
<i>Löslichkeit</i>	Sehr leicht löslich in Wasser, praktisch unlöslich in wasserfreiem Ethanol und Aceton, löslich in verdünnten Säuren und Alkalihydroxidlösungen [2]	Praktisch unlöslich in heißem Wasser, Aceton, wasserfreiem Ethanol und Toluol; bildet in kaltem Wasser eine kolloidale Lösung [71]
<i>Struktur</i>		
<i>Bezugsquelle</i>	BASF, Ludwigshafen, Deutschland	HARKE Pharma, Mülheim a.d.Ruhr, Deutschland
<i>Hersteller</i>	BASF SE, Ludwigshafen, Deutschland	Shin-Etsu Chemical Co. Ltd, Tokio, Japan
<i>Handelsname</i>	Kollocoat® IR	Pharmacoat® 603
<i>Angegebene Viskosität</i>	Max. 250mPa·s (25%ige Lösung bei Raumtemperatur) [64]	3mPa·s (2%ige Lösung) [88]
<i>Einsatzgebiete laut Hersteller</i>	Filmbildner oder Porenbildner beim Überziehen fester Arzneiformen; Bindemittel zur Feuchtgranulierung; Suspensionsstabilisator; Filmbildner in Sprays und transdermalen Systemen [64]	Filmbildner beim Überziehen fester Arzneiformen; Bindemittel zur Feuchtgranulierung [88]



## 17.2. Wirkstoffe

Zwei Arzneistoffe für eine orale Anwendung dienen in der vorliegenden Arbeit als Modellsubstanzen. Tabelle 30 können die Angaben zum Aussehen, zur Löslichkeit und die Strukturformel entsprechend der Monographie im Europäischen Arzneibuch entnommen werden. Desweiteren befinden sich in Tabelle 30 Informationen zum Hersteller und Lieferanten der verwendeten Wirkstoffe, sowie zum Wirkmechanismus und zu den Indikationen.

**Tabelle 30: Modellarzneistoffe**

Wirkstoff	HCTZ	Dipyridamol
Monographie	Hydrochlorothiazid [71]	Dipyridamol [71]
Aussehen	Weißes bis fast weißes, kristallines Pulver [71]	Leuchtend gelbes, kristallines Pulver [71]
Löslichkeit	Sehr schwer löslich in Wasser, löslich in Aceton, wenig löslich in Ethanol 96%, löslich in verdünnten Alkalihydroxidlösungen [71]	Praktisch unlöslich in Wasser, leicht löslich in Aceton, löslich in wasserfreiem Ethanol, löslich in verdünnten Mineralsäuren [71]
Struktur		
IUPAC Name	6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide	2,2',2'',2'''-[[[4,8-Di(piperidin-1-yl)pyrimido-[5,4-d]pyrimidine-2,6-diyl]dinitrilo]tetraethanol
Bezugsquelle	Plantex Chemicals B.V., Mijdrecht, Holland	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Biberach, Deutschland
Hersteller	Abic Ltd.(Teva Group), Netanya, Israel	Boehringer Ingelheim Espana, S.A., Malgrat de Mar, Spanien
Wirkmechanismus	Hemmung des Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup> -Cotransporters im frühdistalen Tubulus der Niere [89]	Adenosin Reuptake-Inhibitor in Erythrozyten, Thrombozyten und Endothelzellen; Vasodilatation der Koronarien durch erhöhtes Plasma-Adenosin [89]
Indikation	Diuretikum; Ödembehandlung; Kombinationstherapie bei arterieller Hypertonie; Akute und chronische Herzinsuffizienz [89]	Antithrombotikum; Koronartherapeutikum [89]

## 17.3. MCC-Kerne

MCC-Kerne sind im Europäischen Arzneibuch nicht monographiert. Das eingesetzte Handelspräparat Cellets<sup>®</sup> 500 vom Hersteller IPC Process-Center GmbH & Co. KG, Dresden,

Deutschland, wurde von Syntapharm, HARKE Group, Müllheim a.d. Ruhr, Deutschland bezogen. In der Herstellerspezifikation werden Cellets® als weiße oder fast weiße oder beige-farbende, harte und nahezu runde Partikel charakterisiert. Die Angaben zur Löslichkeit, praktisch unlöslich in Wasser, Aceton, wasserfreiem Ethanol und Toluol, verdünnten Säuren und 50g/l Lösungen von Natriumhydroxid, entsprechen der Monographie von mikrokristalliner Cellulose, die den einzigen Bestandteil der Cellets® darstellt. Die Partikelgrößenverteilung wird mit  $\geq 85\%$  im Bereich 500-710 $\mu\text{m}$  angegeben. Die mittlere Sphärizität beträgt nach Herstellerspezifikation  $0,95 \pm 0,05$  (rund=1). Abrieb wird mit 0% angegeben [82].

#### 17.4. Wasser

Für die Suspensionsherstellung wurde gereinigtes Wasser entsprechend der Arzneibuchmonographie für gereinigtes Wasser eingesetzt [71].

### 18. Geräte

Für den Vergleich von Wurster-, CPS- und GS Coater-Technologie und für die Maßstabsvergrößerung der Wurster- und CPS-Prozesse kamen verschiedene Prozessanlagen zum Einsatz. In Abbildung 37 sind einige der verwendeten Anlagenteile abgebildet.



**Abbildung 37: Prozessanlagen: Wurster-Einsatz Laboranlage (A), CPS 3 Einsatz Laboranlage (B), CPS 30 Einsatz Pilotanlage (C) und GS Coater Pilotanlage (D)**

Die Typbezeichnungen und spezifischen Konfigurationen der verwendeten Labor- und Pilotanlagen sind in Tabelle 31 aufgeführt. Die Typbezeichnungen der Düsen beziehen sich da-

bei auf die Angaben des Herstellers Düsen-Schlick GmbH, Untersiemau/Coburg, Deutschland.

**Tabelle 31: Typbezeichnungen und Konfigurationen der eingesetzten Prozessanlagen**

<i>Technologie</i>	<i>Maßstab</i>	<i>Typ</i>	<i>Konfiguration</i>	<i>Anbieter</i>
<i>Wurster</i>	Labor	GPCG 1	Wursterinsatz (1x); Bodendurchmesser: 6 Zoll; C-Platte; Freifläche außen: 5%; Maschenweite Bodensieb: 100µm; Wursterrohrhöhe: 25mm; Düse: S 970 (Rundstrahl); Flüssigkeitskern: 1,2mm; Abluftfiltertyp T165P	Glatt GmbH, Binzen, Deutschland
<i>Wurster</i>	Pilot	GPCG 30	Wursterinsatz (1x); Bodendurchmesser: 18 Zoll; C/H-Platte; Freifläche außen/ innen: 5/28%; Maschenweite Bodensieb: 100µm; Wursterrohrhöhe 25mm; Düse: HS 0/4-S107 (Rundstrahl); Flüssigkeitskern: 1,8mm; Abluftfiltertyp T165P	Glatt GmbH, Binzen, Deutschland
<i>CPS</i>	Labor	GPCG 1	CPS 3 Einsatz; Bodenplatte: 0°/30°/45° Neigung; 4 Schaufeln; Düse: S 970 (Rundstrahl); Flüssigkeitskern: 1,2mm; Abluftfiltertyp T165P	Glatt GmbH, Binzen, Deutschland
<i>CPS</i>	Pilot	GPCG 60	CPS 30 Einsatz; Bodenplatte: 45° Neigung; 4 Schaufeln; Düsen: S941 (2x) (Rundstrahl); Flüssigkeitskern: 1,8mm; Abluftfiltertyp T165P	Glatt GmbH, Binzen, Deutschland
<i>GS Coater</i>	Pilot	GS 70	Perforierter Zulufttunnel; Düse: 930 S-45 (Flachstrahl); Flüssigkeitskern: 1,2mm; Blende Formierluft: 3mm	I.M.A. S.p.A., Ozzano dell'Emilia, Italien

Alle Prozessanlagen sind vom Hersteller mit Messeinrichtungen zur Bestimmung und Regelung der Produkt- und Zulufttemperatur, des Prozessluftvolumenstroms und der Drehzahl (nur CPS und GS Coater) instrumentiert. Die Prozessanlagen GPCG 30 und GPCG 60 verfügen zusätzlich über eine Abluftfeuchtemessung. Die Steuerung und Prozessüberwachung erfolgte jeweils manuell über die zugehörigen Steuerungsmodule.

## 19. Durchführung der Experimente

### 19.1. Suspension

#### 19.1.1. Herstellung

Die benötigten Wasser-, Bindemittel- und Wirkstoffmengen wurden getrennt eingewogen. Das Bindemittel wurde portionsweise in die gesamte Menge gereinigtes Wasser mit den in Tabelle 32 angegebenen Rührwerkzeugen eingerührt. Vor jeder weiteren Zugabe wurde der Ansatz visuell auf eine vollständige Auflösung des Bindemittels hin überprüft. In die klare Lösung wurde anschließend der schwer lösliche Wirkstoff über einen Zeitraum von 10-20min je nach Ansatzgröße unter ständigem Rühren zugegeben. Danach wurde die Suspension etwa 5min mit dem in Tabelle 32 angegebenen Dispergierwerkzeugen dispergiert. Sofern beim Umrühren mit einem Kunststoffspatel unter visueller Begutachtung unvollständig benetzte Wirkstoffnester entdeckt wurden, wurde die Dispergierung mit einer Dauer von etwa 5min 1-2mal wiederholt.

**Tabelle 32: Geräte für die Suspensionsherstellung**

Gerät	Ansatzgröße <10l	Ansatzgröße >10l
Waage	Modell Viper SW35 (e=1g); Mettler Toledo, Giessen, Deutschland	KCS 600s (e=1g)/ KC 600s (e=10g); Mettler Toledo, Giessen, Deutschland
Rührer	IKA Eurostar Basic; Propellerrührer; 75mm; IKA-Werke GmbH & Co.KG, Staufen, Deutschland	Presslufrührer PLR 11; Propellerrührer; 150mm; Gebr. Buddeberg GmbH & Co.KG, Mannheim, Deutschland
Dispergierer	Ultraturrax T25, 18mm; IKA-Werke GmbH & Co.KG, Staufen, Deutschland	Ultraturrax UTL 60B; IKA-Werke GmbH & Co.KG, Staufen, Deutschland  Ystral X50/10, LDT-1 70mm; Ystral GmbH, Ballrechten-Dottingen, Deutschland

Um Sedimentation zu vermeiden wurde die Suspension während der Prozesse kontinuierlich gerührt. Suspensionen von Dipyridamol wurden mit haushaltsüblicher Alufolie abgedeckt und lichtdurchlässige Ansatzbehälter wurden mit Alufolie ummantelt, um einen Wirkstoffabbau unter Einwirkung von Licht zu verhindern.

#### 19.1.2. Definition Feststoffgehalt

Der Feststoffgehalt ist nach Formel 3 definiert als Massenanteil der gelösten und suspendierten Feststoffe in der Suspensionsmasse  $m_{\text{Sus}}$ . Die Feststoffmasse setzt sich aus den Massen des eingesetzten Bindemittels  $m_1$  und des eingesetzten Wirkstoffs  $m_2$  zusammen.

$$\text{Feststoffgehalt}(\%) = \frac{m_1 + m_2}{m_{\text{Sus}}} \cdot 100 \quad (3)$$

### 19.1.3. Definition Bindemittelkonzentration

Die Bindemittelkonzentration ist in dieser Arbeit nach Formel 4 definiert als der Massenanteil des Bindemittels  $m_1$  bezogen auf die Feststoffmasse in der Suspension mit den Feststoffbestandteilen Bindemittel  $m_1$  und Wirkstoff  $m_2$ .

$$\text{Bindemittelkonzentration}(\%) = \frac{m_1}{m_1 + m_2} \cdot 100 \quad (4)$$

In den verwendeten Literaturstellen war die Bindemittelkonzentration häufig als Konzentration im Lösungsmittel angegeben. Um Werte vergleichen zu können, wurden diese Bindemittelkonzentrationen nach Formel 4 neu berechnet. Der Vorteil dieser Darstellung wurde darin gesehen, dass die Zusammensetzung des Feststoffs in der Suspension mit der Zusammensetzung der aufgetragenen Schicht gleich gesetzt werden kann und so direkt Rückschlüsse möglich sind, wieviel Bindemittel zur Immobilisierung einer bestimmten Menge Feststoff auf der Kernoberfläche eingesetzt wurde.

### 19.1.4. Zusammensetzung

Der Anteil des Bindemittels  $m_1$  und des Wirkstoffs  $m_2$  in der benötigten Suspensionsmenge  $m_{\text{Sus}}$  kann mithilfe der Formeln 3 und 4 für jede beliebige der in Kapitel 20 angegebenen Feststoff- und Bindemittelkonzentrationen berechnet werden. Sofern für einzelne Versuche in Kapitel 20 keine abweichenden Angaben gemacht wurden, wurde ein Feststoffgehalt von 40% verwendet, wobei feine HCTZ-Spezifikation (Absatz 7.2.2) und das Bindemittel PVA-PEG Ppropf-Copolymer mit einer Bindemittelkonzentration von 20% eingesetzt wurden. Für 100 Teile Suspension wurden dabei 8 Teile Bindemittel, 32 Teile Wirkstoff und 60 Teile Wasser benötigt.

### 19.1.5. Berechnung der Ansatzgröße

Unter Berücksichtigung des gewünschten Wirkstoffanteils im Produkt  $c_W$  und der Bindemittelkonzentration  $B$  kann zunächst der erforderliche Massenzuwachs der Starterkerne nach Formel 5 berechnet werden.

$$\text{Massenzuwachs}(\%) = \left( c_W + \frac{B \cdot c_W}{1 - B} \right) \cdot \left[ 1 - \left( c_W + \frac{B \cdot c_W}{1 - B} \right) \right]^{-1} \cdot 100 \quad (5)$$

Die gewünschte Wirkstoffkonzentration  $c_W$  im Produkt wurde für alle Versuche mit 30% festgelegt. Bei einer Bindemittelkonzentration  $B$  von 20% ist theoretisch ein Massenzuwachs von 60% erforderlich, um die Wirkstoffkonzentration  $c_W$  zu erreichen. Durch Multiplikation mit der

Masse der eingesetzten Starterkerne in der jeweiligen Prozessanlage ergibt sich die benötigte Feststoffmasse ( $m_1+m_2$ ), so dass die aufzutragende Suspensionsmenge  $m_{\text{Sus}}$  bei einem Feststoffgehalt von 40% nach Formel 3 für beliebige Chargengrößen berechnet werden kann. Je nach Ansatzgröße wurde ein angemessener Überschuss von 5-20% hergestellt, um die benötigte Suspensionsmenge  $m_{\text{Sus}}$  vollständig auftragen zu können.

## 19.2. Beschichtungsprozess

### 19.2.1. Dosierung der Suspension

Für die kontrollierte Applikation der Suspension wurden Periflow Schlauchquetschpumpen vom Typ 505S (Laboranlagen) und Typ 505L (Pilotanlagen) des Herstellers Watson Marlow GmbH, Rommerskirchen, Deutschland eingesetzt. Zur Quantifizierung der Sprührate als Sprühmenge pro Zeiteinheit wurde der Suspensionsbehälter auf eine Waage (Tabelle 32; Absatz 19.1.1) gestellt und die Abnahme der Masse in Zeitintervallen von 5min ermittelt. Beim GS Coater erfolgte die Quantifizierung über einen zwischen Pumpe und Düse eingebauten Massendurchflussmesser Micro Motion TYP RFT9739 von Emerson Process Management Europe GmbH, Baar, Schweiz. Die Sprühraten und die Sprühmengen wurden über das Steuerungsmodul des GS Coaters eingestellt und angezeigt.

### 19.2.2. Sprühprozess

Wiederkehrende Einstellungen für den Sprühprozess sind in Tabelle 33 für die verschiedenen Prozessanlagen aufgeführt.

**Tabelle 33: Wiederkehrende Einstellungen in den verschiedenen Prozessanlagen**

Parameter	Wurster Laboranlage	Wurster Pilotanlage	CPS Laboranlage	CPS Pilotanlage	GS Coater
Startermenge [kg]	1,0	29,1	1,8	33,0	22,0
Luftvolumenstrom [ $m^3/h$ ]	60±2	615±10	120±5	1600±100	500±10
absolute Sprührate [kg/h]	1,5±0,1	25,8±0,3	2,7±0,1	84,9±1,2	5,0±0,2
Sprühdruk [bar]	3,4	3,5	3,4	3,4	0,8
Produkttemperatur [°C]	34±2	34±2	34±2	35±2	34±2
Zulufttemperatur [°C]	73-75	90-100	58-62	90-100	60-70
Neigung Platte [°]	-	-	45	45	-
Rotordrehzahl [U/min]	-	-	600	230	-
Spaltdruck [kPa]	-	-	≥1,0	≥3,0	-
Kesseldrehzahl [U/min]	-	-	-	-	14
Düsenabstand [cm]	-	-	-	-	12-15

Die Einstellungen aus Tabelle 33 wurden abgesehen von einigen Vorversuchen gewählt, sofern Kapitel 20 keine abweichenden Angaben für die Durchführung der Versuche enthält.

Die vorgelegten Starterkerne wurden zunächst bei einer Zulufttemperatur von 40-50°C im Luftvolumenstrom erwärmt, bis die für den Sprühprozess gewünschte Produkttemperatur (Tabelle 33 oder Angaben in Kapitel 20) erreicht wurde.

Die Zulufttemperatur diente in allen Versuchen als variable Stellgröße, um die gewünschte Produkttemperatur bei festgelegter Sprütrate und festgelegtem Luftvolumenstrom sicherzustellen. Die Zulufttemperatur war daher grundsätzlich variabel und der angegebene Bereich in Tabelle 33 gilt nur für die dort angegebenen Einstellungen der übrigen Prozessparameter. Da die benötigten Sollwert - Einstellungen für die Zulufttemperatur im Prozess nur langsam erreicht wurden, wurde bei Sprühbeginn immer mit einer niedrigeren Sprütrate begonnen. Unter Berücksichtigung der Temperatur Ist-Werte wurde die Sprütrate schrittweise an den Zielwert angenähert (siehe Absatz 20.3.1). Die technische Grenze für die Einstellung der Zulufttemperatur lag in allen Prozessanlagen bei maximal 100°C.

### *19.2.3. Prozessende und Trocknung*

Eine theoretische Wirkstoffkonzentration von 30% im Produkt wurde angestrebt. Die hierfür benötigte Suspensionsmenge wurde entsprechend den Angaben in Absatz 19.1.5 berechnet. Der Sprühprozess wurde gestoppt, nachdem die berechnete Menge Suspension auf die Starterkerne aufgebracht wurde. Anschließend wurde das Produkt bei einer Zulufttemperatur von 34°C im Luftstrom getrocknet. Die Trocknungsdauer wurde im Wurster und in der CPS mit 10 Minuten und im GS Coater mit 30 Minuten festgelegt. Für die Trocknung wurde die Drehzahl der Rotorscheibe bei der CPS Laboranlage von 600U/min auf 300U/min und bei der Pilotanlage von 230U/min auf 120U/min gesenkt. Die Kesseldrehzahl des GS Coaters wurde von 14U/min auf 8U/min reduziert.

## **20. Versuche**

### ***20.1. Versuchsbezeichnungen***

Die Buchstaben W, C und G in den gewählten Versuchsbezeichnungen stehen jeweils für den Anfangsbuchstaben der Technologie Wurster, CPS und GS Coater mit der ein Versuch durchgeführt wurde. W und C beziehen sich immer auf den Labormaßstab. Die Pilotanlagen CPS und Wurster und die Experimente zur Maßstabsvergrößerung wurden von den systematischen Versuchsbezeichnungen ausgeschlossen. Eine Zahl hinter dem Buchstaben steht für einen Block aus mehreren Versuchen, die durch einen Versuchsplan zusammenhängen. Die Blöcke sind für die einzelnen Technologien beginnend mit 1 durchnummeriert. Zur Charakterisierung einzelner Versuche wurden diese mit dem entsprechenden Buchstaben und der Versuchsblocknummer versehen und blockweise über eine weitere durch einen Punkt abgetrennte Zahl beginnend mit 1 durchnummeriert.

## 20.2. Statistische Versuchspläne

### 20.2.1. Durchführung und Auswertung von Faktorenversuchsplänen

Bei den vollständigen  $2^n$ -Faktorenversuchsplänen W2, C1 und G1 wurden  $n$  unabhängig einstellbare Faktoren wie z.B. die HCTZ-Partikelgröße durch eine systematische Kombination von zwei Faktorstufen (-1, +1) verändert, um gleichzeitig einen Einfluss mehrerer Faktoren auf die Zielgrößen und mögliche Wechselwirkungen mit einer geringen Anzahl an Versuchen mathematisch erfassen zu können. Bei W1 handelt es sich um einen faktoriellen Teilversuchsplan vom Typ  $2^{n-1}$ . Die Einstellungen der untersuchten Faktoren bei jeweils zwei definierten Faktorstufen (-1, +1) erfolgte für die ersten drei Faktoren analog zu einem  $2^3$ -Versuchsplan. Die Faktorstufe (-1, +1) des vierten Faktors wurde so gewählt, dass in jedem Versuch jeweils zwei der vier Faktoren auf der Stufe +1 und -1 eingestellt waren oder aber alle Faktoren auf der Stufe +1 oder -1 eingestellt waren. Auf diese Weise wurde nur die Hälfte der möglichen Kombinationen mit zwei Faktorstufen ausgewählt. Der reduzierte Versuchsumfang eignet sich für eine erste Orientierung zur Bestimmung relevanter Einflussfaktoren. Wechselwirkungen können dabei nicht eindeutig von anderen Effekten abgegrenzt werden. Beim 2·3-Versuchsplan W3 wurden der Faktor Suspensionsviskosität auf zwei Stufen (+1, -1) und der Faktor HCTZ-Partikelgröße auf drei Stufen (-1, 0, +1) untersucht. Alle Versuchspläne wurden jeweils durch den Zentralversuch ( $n=3$ ) ergänzt. Die Durchführung von einzelnen Versuchen innerhalb eines Versuchsplans erfolgte in zufälliger Reihenfolge. Die Auswertung erfolgte mit dem Softwareprogramm Modde Version 8.0.1., Umetrics, Umeå, Schweden nach einem linearen Regressionsmodell.

### 20.2.2. Versuchsplan W1

**Tabelle 34:  $2^{4-1}$  - Versuchsplan W1**

Stufe	Bindemittelkonzentration [%]	Feststoffgehalt [%]	Produkttemperatur [°C]	Sprührate [kg/h] (Sprühdruck [bar])
-1	15	35	32	0,9 (2,5)
Zentralversuch	20	40	36	1,2 (2,8)
+1	25	45	40	1,5 (3,1)

Der Sprühdruck wurde zusammen mit der Sprührate verändert. Somit wurde für die Zerstäubung einer größeren Flüssigkeitsmenge ein größeres Sprühluftvolumen bereitgestellt. Grundsätzlich werden solche Anpassungen empfohlen, um die Tröpfchengröße konstant zu halten. Tröpfchengrößenmessungen in Abhängigkeit vom Sprühdruck und von der Sprührate wurden für die Einstellungen dieser ersten Versuche nicht durchgeführt.



### 20.2.3. Versuchsplan W2

**Tabelle 35: 2<sup>3</sup> - Versuchsplan W2**

Stufe	HCTZ-Partikelgröße x(90) [ $\mu\text{m}$ ]	Sprühdruck [bar]	Produkttemperatur [°C]
-1	26 (fein)	1,6	30
Zentralversuch	45 (mittelfein)	2,2	34
+1	68 (grob)	3,4	38

### 20.2.4. Versuchsplan W3

Der Versuchsplan W3 wurde abweichend von den in Tabelle 33 genannten Einstellungen bei einer Produkttemperatur von 30°C und einem Sprühdruck von 1,6bar durchgeführt.

**Tabelle 36: 2·3 - Versuchsplan W3**

Stufe	Viskosität der Suspension [mPa·s]	HCTZ-Partikelgröße x(90) [ $\mu\text{m}$ ]
-1	45	26 (fein)
0 (Zentralversuch)	(80)	45 (mittelfein)
+1	120	68 (grob)

Die Einstellung der Viskositätsstufen wurde über eine Änderung des Feststoffgehalts erreicht. Der benötigte Feststoffgehalt wurde für die Suspensionen mit unterschiedlichen HCTZ-Partikelgrößen experimentell ermittelt. Die Ergebnisse der Viskositätsmessungen zur Einstellung des Feststoffgehalts sind in Abbildung 15 in Absatz 10.4.1 dargestellt. Der benötigte Feststoffgehalt ist in Tabelle 37 angegeben.

**Tabelle 37: Feststoffgehalt [%] für die Einstellung der Viskositätsstufen im Versuchsplan W3**

Faktorstufe der Viskosität	HCTZ fein	HCTZ mittelfein	HCTZ grob
-1	35%	40%	40%
Zentralversuch	-	43,5%	-
+1	40%	46%	44,2%

### 20.2.5. Versuchsplan C1

**Tabelle 38: 2<sup>3</sup> - Versuchsplan C1**

Stufe	HCTZ-Partikelgröße $x(90)$ [ $\mu\text{m}$ ]	Sprühdruck [bar]	Neigung der Rotorplatte [ $^\circ$ ]
-1	26 (fein)	1,6	0
Zentralversuch	45 (mittelfein)	2,2	30
+1	68 (grob)	3,4	45

### 20.2.6. Versuchsplan G1

In Vorversuchen wurde zunächst die maximale Sprühdrate bestimmt, um die Faktorstufe +1 für die Sprühdrate festzulegen. Dafür wurde der Luftvolumenstrom maximal gewählt, so dass das Zuluftteil gerade noch nicht freigeblasen wurde. Zu Beginn konnte ein Prozessluftvolumenstrom von 300m<sup>3</sup>/h gewählt werden. Sobald das Produkt durchfeuchtet war, konnte dieser auf maximal 500m<sup>3</sup>/h erhöht werden. Die Zulufttemperatur wurde zusammen mit der Sprühdrate bis zum Erreichen des technischen Limits von 100°C erhöht. Bei einer maximalen Sprühdrate von 10kg/h konnte die vorgegebene Produkttemperatur von 34°C über die Anpassung der Zulufttemperatur noch sichergestellt werden (Faktorstufe +1).

**Tabelle 39: 2<sup>2</sup> - Versuchsplan G1**

Stufe	HCTZ-Partikelgröße $x(90)$ [ $\mu\text{m}$ ]	Sprühdrate [kg/h]
-1	26 (fein)	5
Zentralversuch	45 (mittelfein)	7,5
+1	68 (grob)	10

## 20.3. Weitere Versuche

### 20.3.1. Versuchsreihen W4 und C2 mit veränderter Sprühdrate

Für die Durchführung der Versuchsreihen W4 und C2 wurde zunächst eine relative Sprühdrate definiert. Die eingestellte Sprühdrate wurde dafür jeweils normiert auf die eingesetzte Startermasse angegeben. Bei den Prozesseinstellungen aus Tabelle 33 (Absatz 19.2.2) beträgt die relative Sprühdrate im Wurster- und CPS-Prozess jeweils 1,5kg/(h·kg). Der Zielwert für die relative Sprühdrate wurde bei aufeinanderfolgenden Versuchen der Versuchsreihen W4 und C2 jeweils um 0,3kg/(h·kg) erhöht. Die Annäherung an den Zielwert erfolgte schrittweise:

- Beginn: 0,3kg/(h·kg)
- Schritte: 0,6kg/(h·kg) bis zum Erreichen des Zielwerts
- Haltezeit: jeweils 5min

Unter Berücksichtigung der Zeitverzögerung (Sollwert → Istwert) bei einer Anpassung der Zulufttemperatur an die höheren Sprühraten, konnte mithilfe dieses Sprühratenverlaufs die gewünschte Produkttemperatur ( $34\pm 2^\circ\text{C}$ ) über den gesamten Prozess sichergestellt werden.

Abweichend wurde im Versuch C2.9 die Zulufttemperatur direkt nach der Aufwärmphase auf den Maximalwert von  $100^\circ\text{C}$  (technisches Limit) eingestellt. Unter Berücksichtigung der Istwerte der Zuluft- und Produkttemperatur, wurde die Sprührate kontinuierlich erhöht, so dass eine Produkttemperatur von  $34\pm 2^\circ\text{C}$  ebenfalls eingehalten wurde. Auf diese Weise wurde im Versuch C2.9 schneller eine hohe Sprührate erreicht als mit der zuvor festgelegten Methode und den angegebenen Haltezeiten (Absatz 12.2.1).

Die Versuchsreihe W4.1 bis W4.6 mit einem Prozessluftvolumenstrom von  $60\text{m}^3/\text{h}$  (Tabelle 33, Absatz 19.2.2) wurde um die Versuche W4.7 bis W4.9 mit einem Prozessluftvolumenstrom von  $75\text{m}^3/\text{h}$  ergänzt. In der Versuchsreihe C2 in der CPS wurde ein Prozessluftvolumenstrom von  $120\text{m}^3/\text{h}$  eingestellt (Tabelle 33, Absatz 19.2.2). Normiert man die bereitgestellten Luftvolumina auf die absolute Menge an Sprühflüssigkeit bei beliebigen gleichen relativen Sprühraten, so stehen mit  $60\text{m}^3/\text{h}$  im Wurster etwa 10% weniger Luft zur Verfügung als in der CPS mit  $120\text{m}^3/\text{h}$ . Bei dem höheren Prozessluftvolumenstrom von  $75\text{m}^3/\text{h}$  im Wurster wurden hingegen etwa 10% mehr Luft als in der CPS für eine gleiche absolute Menge an Flüssigkeit eingesetzt. Da die absoluten Sprühraten in den Versuchen verändert wurden und sich diese bei jeweils gleichen relativen Sprühraten um den gleichen Faktor wie die eingesetzten Startermengen unterschieden, wurde der Prozessluftvolumenstrom für einen Vergleich auf die eingesetzte Startermenge normiert (W4.1 bis W4.6:  $60\text{m}^3/(\text{h}\cdot\text{kg})$ ; W4.7 bis W4.8:  $75\text{m}^3/(\text{h}\cdot\text{kg})$ ; Versuchsreihe C2:  $67\text{m}^3/(\text{h}\cdot\text{kg})$ ).

Die Versuchsreihen wurden beendet, als ein Versuch die Spezifikationen für die Effizienzkriterien Ausbeute ( $\geq 95\%$ ), Auftrag ( $\geq 95\%$ ) oder Agglomerate ( $< 5\%$ ) nicht mehr erfüllte oder eine Zulufttemperatur von  $100^\circ\text{C}$  (technisches Limit) benötigt wurde, um die vorgegebene Produkttemperatur von  $34^\circ\text{C}$  sicherzustellen. Der Versuch aus W4 und C2 mit der höchsten relativen Sprührate und einer Prozesseffizienz innerhalb der Spezifikationen wurde jeweils reproduziert ( $n=2$ ). Die Sprühzeiten aller Versuche wurden gemessen. Für die Versuche wurde entfeuchtete Luft (absoluter Wassergehalt:  $4 \pm 0,5\text{g}/\text{kg}$ ) eingesetzt.

Ein Messgerät zur Bestimmung der Abluftfeuchte wurde hinter dem Filtergehäuse in den Abluftkanal eingebracht (Hygro-Mess Digital Transmitter, Kanalgerät Typ 46i, Messkopf Typ 463, Transmitter Typ 454, Steinbrecher Elektronik GmbH, Mülheim, Deutschland).

### 20.3.2. Versuche W5, C3 und G2 mit Dipyridamol als Wirkstoff

Bei den Versuchen W5.1, C3.1 und G2.1 wurde der Wirkstoff HCTZ durch Dipyridamol ausgetauscht. Die übrige Zusammensetzung wurde entsprechend der Angaben in Absatz 19.1.4 beibehalten. Die Prozesseinstellungen in der Wurster und CPS Laboranlage und im GS Coater wurden entsprechend der Angaben in Tabelle 33 (Absatz 19.2.2) gewählt.

Bei den Versuchen W5.2, C3.2 und G2.2 wurde die Sprührate erhöht. Die hohen Sprühraten wurden in Übereinstimmung mit der maximalen Sprührate für HCTZ-Suspensionen aus den

jeweiligen Versuchsblöcken W4, C2 und G1 (HCTZ fein) ausgewählt. Innerhalb eines Versuchsblocks wurde je ein Versuch reproduziert.

Die Versuchseinstellungen im Versuch W5.3 wurden analog zum Zentralversuch des Versuchsplans W2 gewählt, dabei wurde mittelfeines HCTZ gegen Dipyridamol ausgetauscht.

### 20.3.3. Versuche W6, C4 und G3 mit HPMC als Bindemittel

In den Versuchen W6.1, C4.1 und G3.1 wurde das Bindemittel PVA-PEG Pfropf-Copolymer für eine Beschichtung mit feinem HCTZ gegen HPMC ausgetauscht. Dabei wurde die Bindemittelkonzentration auf 9,1% gesenkt und ein Feststoffgehalt von 40% beibehalten. Die niedrigere Bindemittelkonzentration wurde in Anlehnung an eine Empfehlung des Lieferanten gewählt, wonach das Massenverhältnis von HPMC zum Wirkstoff 10% betragen sollte, und liegt entsprechend der Tabelle 3 in Absatz 4.2.4 innerhalb der üblichen Bindemittelkonzentrationen von etwa 5-12%, die bereits in anderen Studien mit HPMC für eine Wirkstoffbeschichtung gewählt wurden [45;62]. Die übrigen Prozesseinstellungen für die Wurster und CPS Laboranlage sowie den GS Coater können der Tabelle 33 entnommen werden.

Bei weiteren Versuchen mit HPMC wurden Bindemittelkonzentrationen B von 9,1%, 14,9% und 20% eingesetzt (Massenverhältnis Binder/Wirkstoff nach Formel 6: 10% (für HPMC empfohlen), 17,5% und 25%). Die hohe Bindemittelkonzentration von 20% wurde analog zu den Versuchen mit PVA-PEG Pfropf-Copolymer gewählt.

$$\text{Massenverhältnis Binder/Wirkstoff (\%)} = \frac{B}{(1 - B)} \cdot 100 \quad (6)$$

Versuchseinstellungen, die von den Angaben in Tabelle 33 abweichen und im Rahmen einer Prozessoptimierung getestet wurden, sind in Tabelle 40 aufgeführt.

**Tabelle 40: Versuchseinstellungen bei unterschiedlicher Bindemittelkonzentration von HPMC**

<i>Bindemittelkonzentration</i>	<i>Sprüh-rate</i>	<i>Produkt-temperatur</i>	<i>Sprüh-druck</i>	W6	C4	G3
Niedrig	-	-	-	W6.1	C4.1	G3.1
Niedrig	Hoch	-	-	-	C4.2	-
Mittel	-	-	-	-	C4.3	G3.2 (n=2)
Mittel	Hoch	-	-	-	C4.4 (n=2)	-
Mittel	-	30°C	-	W6.2	-	-
Mittel	-	30°C	2,2bar	W6.3	-	-
Mittel	Hoch	30°C	2,2bar	W6.4 (n=2)	-	-
Hoch	-	-	-	W6.5	C4.5	-
Hoch	Hoch	-	-	-	C4.6 (n=2)	-

Die hohen Sprühdichten im Wurster und in der CPS wurden in Übereinstimmung mit der maximalen Sprühdichte aus den jeweiligen Versuchsblöcken W4 und C2 (PVA-PEG Ppropf-Copolymer) ausgewählt. Innerhalb der Versuchsblöcke W6, W4 und G3 mit HPMC als Bindemittel wurden Versuche reproduziert.

#### 20.4. Maßstabsvergrößerung

Wurster und CPS-Prozesse aus dem Labormaßstab wurden auf die jeweiligen Pilotanlagen übertragen. Die Formulierung und die Produkttemperatur wurden beim Transfer auf den größeren Maßstab nicht verändert. Bei den übrigen Prozessparametern erfolgte die Maßstabsvergrößerung unter Berücksichtigung der in Tabelle 41 angegebenen Anlagendimensionen.

**Tabelle 41: Anlagendimensionen (Quelle: Glatt GmbH) und Multiplikationsfaktoren**

<i>Dimensionskriterium</i>	<i>Wurster</i>			<i>CPS</i>		
	<i>Labor</i>	<i>Pilot</i>	<i>Faktor</i>	<i>Labor</i>	<i>Pilot</i>	<i>Faktor</i>
<i>Arbeitsvolumen V [l]</i>	3,5	102	29,1	3	55	18,3
<i>Durchmesser d [mm]</i>	152	457	3	300	783	2,6
<i>Anzahl der Düsen</i>	1	1	1	1	2	2
<i>Eintrittsfläche A für Prozessluft [m<sup>2</sup>]</i>	0,019	0,156	8,2	0,002	0,005	2,5

Für die CPS wurde zur Berechnung der Eintrittsfläche A für Prozessluft eine konstante Spaltbreite von 2mm in beiden Prozessanlagen angenommen. Alle anderen Werte in Tabelle 41 wurden von Glatt (Glatt GmbH, Technologiezentrum, Binzen, Deutschland) für die entsprechende Anlage angegeben.

Die Startermasse M wurde an das größere Arbeitsvolumen V der Pilotanlage angepasst, um einen gleichen Füllgrad der Prozessanlagen zu erreichen [83;84]. Die Startermasse wurde nach Formel 7 berechnet.

$$M_{\text{Pilot}} = \text{Faktor}_V \cdot M_{\text{Labor}} \quad (7)$$

Die Drehzahl N für die CPS-Pilotanlage wurde mit Formel 8 berechnet. Die theoretische Umlaufgeschwindigkeit  $v_{\text{Rotor}}$  [m/s] die nach Formel 9 proportional mit dem Durchmesser d [m] und der Drehzahl N [1/min] steigt, wurde somit trotz einer Zunahme des Durchmessers d bei der Maßstabsvergrößerung konstant gehalten [40;85]. In Formel 9 wird ein Umrechnungsfaktor  $f = 60$  [s/min] benötigt, um die Einheiten für die Zeit in der Formel zu vereinheitlichen.

$$N_{\text{Pilot}} = \frac{1}{\text{Faktor}_d} \cdot N_{\text{Labor}} \quad (8)$$

$$V_{\text{Rotor}} = \pi \cdot d \cdot \frac{N}{f} \quad (9)$$

Bei der Einstellung des Sprühdruks wurde eine vergleichbare Tröpfchengrößenverteilung angestrebt [81]. Tröpfchengrößenverteilungen wurden bei unterschiedlichen Düsenstellungen für beide Düsen (Labor-, Pilotanlage) mit der Methode 22.3. bestimmt, um einen geeigneten Sprühdruk für den Beschichtungsprozess in der Pilotanlage zu identifizieren. Darüberhinaus wurde das Verhältnis von Luftdurchsatz und eingestellter Sprührate bei den Düsenstellungen im Pilot- und Labormaßstab berücksichtigt (Absatz 13.1.2).

In der CPS wurde die Anzahl der Sprühzonen verdoppelt (2 Düsen), um die Sprühflüssigkeit in der größeren Masse besser verteilen zu können. Diese Möglichkeit war in der gewählten Wurster Pilotanlage nicht gegeben.

Die Höhe des Prozessluftvolumenstroms LV für den Beschichtungsprozess in der Pilotanlage wurde mit der Formel 10 berechnet. Über eine Anpassung des Volumenstroms an die größere Eintrittsfläche A für Prozessluft wird die lineare Luftgeschwindigkeit  $v_{\text{Luft}}$  theoretisch konstant gehalten [81]. Der Zusammenhang zwischen der linearen Luftgeschwindigkeit  $v_{\text{Luft}}$ , dem Prozessluftvolumenstrom LV und der Eintrittsfläche A ist in Formel 11 dargestellt.

$$LV_{\text{Pilot}} = \text{Faktor}_A \cdot LV_{\text{Labor}} \quad (10)$$

$$v_{\text{Luft}} = \frac{LV}{A} \quad (11)$$

Die Sprührate SR wurde bei der Maßstabsvergrößerung proportional zum Prozessluftvolumenstrom LV erhöht (Formel 12). Ein gleichbleibendes Verhältnis von eingesetztem Luftvolumen und applizierter Sprühflüssigkeit pro Zeit wird empfohlen, um die thermodynamischen Bedingungen bei der Maßstabsvergrößerung konstant zu halten [10;81;83;84]. Unterschiedlich hohe Wärmeverluste über die Anlagenoberflächen wurden bei dieser Berechnung ebenso vernachlässigt, wie zum Beispiel die Verteilung der Flüssigkeit in den unterschiedlich großen Startermassen. Aus diesem Grund wurde bei der Einstellung der Sprührate die gewünschte Produkttemperatur ( $34 \pm 2^\circ\text{C}$ ) berücksichtigt, so dass gegebenenfalls eine niedrigere Sprührate eingestellt werden musste.

$$SR_{\text{Pilot}} = \frac{LV_{\text{Pilot}}}{LV_{\text{Labor}}} \cdot SR_{\text{Labor}} \quad (12)$$

Abweichend von der Berechnung nach Formel 10 wurden in den Pilotanlagen (Wurster und CPS) Versuche mit einem höheren Prozessluftvolumenstrom durchgeführt, um die Bereitstel-

lung von Trocknungskapazität zu erhöhen. Die Sprührate wurde dem höheren Prozessluftvolumenstrom angepasst.

## 21. Auswertung

### 21.1. Prozesseffizienz

Das Produkt wurde jeweils mit Analysensieben der Maschenweite 500µm und 1000µm (Durchmesser 200mm, Retsch GmbH, Haan, Deutschland) in drei Fraktionen unterteilt. Die Siebung kleiner Chargen erfolgte manuell in Portionen von etwa 100-200g. Bei den Pilotchargen wurde zur Siebung einer Portionsgröße von etwa 5kg eine Siebmaschine KTS-V 600-2 (GKM Siebtechnik, Weibstadt, Deutschland) eingesetzt.

Die Auswahl der Maschenweiten erfolgte unter Berücksichtigung der Partikelgrößenverteilung der Starterkerne (500-710µm) und des Pelletwachstums durch die Wirkstoffbeschichtung. Die Starterkerne konnten das 500µm Sieb nicht passieren, so dass die Maschenweite von 500µm geeignet war, um kernlose Partikel und Produktstäube abzutrennen. Für den minimalen Durchmesser eines Agglomerats aus zwei Kernen wurde der doppelte Durchmesser der Starterkerne angenommen ( $\geq 1000\mu\text{m}$ ). Zwar konnte damit nicht ausgeschlossen werden, dass Agglomerate aus zwei Pellets (Zwillinge) das Sieb der Länge nach passieren, Drillinge und Mehrlinge wurden mit einer Maschenweite von 1000µm jedoch in jedem Fall erfolgreich abgetrennt.

Der Massenzuwachs der Pellets ist bei der üblichen Zusammensetzung des Produkts nach Formel 5 mit 60% (Faktor 1,6) angegeben (Absatz 19.1.5). Der Massenzuwachs ist bei einheitlicher Dichte der Zunahme des Volumens proportional. Bei Annahme der Kugelform nach Formel 13 wächst das Volumen  $V$  bei einheitlicher Dichte in der dritten Potenz zum Durchmesser  $d$ .

$$V = \frac{4}{3} \pi \left( \frac{d}{2} \right)^3 \quad (13)$$

Nach dem Kugelmodell entspricht eine Volumenzunahme um den Faktor 1,6 einer Zunahme des Durchmessers um den Faktor 1,17. Die Partikelgröße der Starterkerne wächst nach dieser Rechnung von 710µm auf 830µm an. Mit einem Sicherheitszuschlag aufgrund der unbekanntenen Schichtdichte kann nach dieser Modellrechnung davon ausgegangen werden, dass einzelne Pellets auch nach der Beschichtung eine Partikelgröße kleiner 1000µm besitzen und mit einem Sieb der Maschenweite 1000µm erfolgreich von Agglomeraten (Drillingen und Mehrlingen) abgetrennt werden können.

Der gesamte Produktaustrag und die einzelnen Fraktionen wurden nacheinander gewogen.

Alle Massen wurden durch Subtraktion der ermittelten Feuchte nach Methode 22.4 auf die Trockengewichte hin korrigiert. Nach dieser Methode waren Ergebnisse trotz unterschiedlicher Produktfeuchte vergleichbar.

In den nachstehenden Formeln 14, 15 und 16 steht  $m_p$  für die Masse des gesamten Produktaustrags,  $Q3(x)$  für die Produktmasse mit einem Durchmesser kleiner als die Maschenweite  $x$  in  $\mu\text{m}$  und  $m_1$ ,  $m_2$  und  $m_3$  für die eingesetzten Massen an Bindemittel, Wirkstoff und Kernmaterial in dieser Reihenfolge.

$$\text{Ausbeute (\%)} = \frac{Q3(1000) - Q3(500)}{m_1 + m_2 + m_3} \cdot 100 \quad (14)$$

$$\text{Auftrag (\%)} = \frac{m_p - (Q3(500) + m_3)}{m_1 + m_2} \cdot 100 \quad (15)$$

$$\text{Agglomerate (\%)} = \frac{m_p - Q3(1000)}{m_p - Q3(500)} \cdot 100 \quad (16)$$

Die Ausbeute ist somit definiert als der Produktanteil in der Zielfraktion zwischen  $500\mu\text{m}$  und  $1000\mu\text{m}$ .

Der Auftrag ist definiert als der Massenzuwachs der Starterkerne im Verhältnis zur aufgesprühten Feststoffmasse.

Die Agglomerate entsprechen der Ausschussfraktion größer  $1000\mu\text{m}$ . Diese wurden nicht auf den gesamten Produktaustrag  $m_p$  sondern auf die Differenz von Produktaustrags  $m_p$  und Feinanteil  $Q3(500)$  bezogen. Diese Methode wurde gewählt, da unterschiedliche Mengen an Filterstaub in der Anlage zurückbleiben und nicht vollständig von dem Produktaustrag  $m_p$  erfasst werden können. Um eine einheitliche Bezugsgröße für die Agglomerate herzustellen, wurde der Feinanteil im Produkt, Filterstaub und  $Q3(500)$ , nicht berücksichtigt.

## 21.2. Prozessgeschwindigkeit

In den Versuchsreihen W4 und C2, in den Vorversuchen zum Versuchsplan G1 und in den Pilotanlagen Wurster und CPS wurden jeweils die maximalen Sprühdichten bestimmt, bei der die Spezifikationen für die Effizienzkriterien Ausbeute ( $\geq 95\%$ ), Auftrag ( $\geq 95\%$ ) und Agglomerate ( $< 5\%$ ) noch erfüllt wurden und die vorgegebene Produkttemperatur von  $34^\circ\text{C}$  sichergestellt werden konnte. Die Durchführungen der Versuche sind entsprechend in den Absätzen 20.2.6, 20.3.1 und 20.4 erläutert.

Die maximale Sprühdichte ist somit immer definiert für einen effizienten Prozess. Für den Vergleich von Prozessgeschwindigkeiten wurde die maximale Sprühdichte als maximale relative Sprühdichte normiert auf ein Kilogramm der vorgelegten Startermasse ausgedrückt. Die unterschiedlichen Vorlagemengen in den verschiedenen Prozessanlagen wurden auf diese Weise berücksichtigt. Als Prozessdauer wurde die gemessene Sprühdauer bis zum Erreichen eines theoretischen Wirkstoffanteils von  $30\%$  im Produkt angegeben.



## 22. Analytische Methoden

### 22.1. Wirkstoffgehalt

#### 22.1.1. UV-Vis-Spektroskopie

Eine genau gewogene Menge von 200,0mg HCTZ wurde in Wasser/Methanol (1:4) gelöst. Für eine Kalibrierung wurden aus dieser Stammlösung drei Verdünnungen mit Wasser/Methanol (1:4) hergestellt. Der Gehalt der Verdünnungen lag bei  $x_1=0,0012\text{g}/100\text{ml}$ ,  $x_2=0,0007\text{g}/100\text{ml}$  und  $x_3=0,0003\text{g}/100\text{ml}$ . Die Kalibrierung erfolgte bei einer Messwellenlänge von 271nm in einer 10mm Quarzküvette (HELLMA GmbH & Co. KG, Müllheim, Deutschland) mit einem UV-Vis-Spektrometer (UV2102 PC, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan). Die Absorptionen  $y_{1,2,3}$  lagen zwischen 0,2 und 1. Durch lineare Regression wurde in Abhängigkeit von  $x$  folgende Kalibriergerade erhalten:  $y=681,12x$ ;  $R^2=0,9997$ .

Anschließend wurde eine HCTZ-Stammlösung vor dem Auffüllen mit 50mg PVA-PEG Ppropf-Copolymer und 500mg Starterkernen gespikt, um zu prüfen, ob die Substanzen die Messung stören. Die Lösung wurde auf eine HCTZ-Konzentration von  $0,0007\text{g}/100\text{ml}$  verdünnt. Der relative Fehler der Gehaltsbestimmung lag bei 0,39%.

Zur Gehaltsbestimmung von Pellets und Suspensionen wurde die Einwaage aus Tabelle 42 in 20ml Wasser dispergiert, anschließend mit Methanol unter Berücksichtigung der Volumenkontraktion auf 100,0ml aufgefüllt und auf einem Magnetrührer solange gerührt bis abgesehen vom Kernmaterial keine ungelösten Bestandteile mehr sichtbar waren. Anschließend wurde die Lösung mit Wasser/Methanol 1:4 wie in Tabelle 42 angegeben verdünnt, die Absorption  $y$  bei 271nm bestimmt und der Gehalt  $x$  der Probe unter Berücksichtigung der Verdünnung und des Kalibrierfaktors ( $f=681,12$ ) berechnet ( $n=3$ ).

**Tabelle 42: Probenaufbereitung und Gehaltsbestimmung von HCTZ-Pellets und Suspensionen**

<i>Probe</i>	<i>Pellets 30% HCTZ</i>	<i>Suspension 32% HCTZ</i>
<i>Einwaage EW [g]</i>	0,120	2,70
<i>Verdünnungsschritt</i>	3:100	1:100 + 1:10
<i>Gehalt x [g/100g Probe]</i>	$x = (y \cdot 10000) / (f \cdot 3 \cdot EW)$	$x = (y \cdot 100000) / (f \cdot EW)$

Im Verlauf der Arbeit wurde die Gehaltsbestimmung auf eine HPLC-Methode umgestellt, da mit einer vorangestellten chromatographischen Trennung bei der Gehaltsbestimmung zwischen Wirkstoff und Zersetzungsprodukten unterschieden werden kann.

#### 22.1.2. HPLC-Methode

Die HPLC-Methode basiert auf einer validierten Methode von Boehringer Ingelheim (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co. KG, Ingelheim, Deutschland) und wurde für die Be-

stimmung des Gehalts und der Zersetzung von HCTZ Tabletten entwickelt. Zur Aufbereitung von Pelletproben wurde die Methode geringfügig abgeändert. Der Wirkstoff aus 420,0mg Pellets mit einem HCTZ-Gehalt von 30% wurde mit 500,0ml einer 0,005M methanolischer Natriumhydroxidlösung extrahiert und die Rückstände abzentrifugiert. Die Probelösung wurde mit mobiler Phase im Verhältnis 1:5 verdünnt.

Aus den folgenden Referenzsubstanzen wurden mit 100,0ml einer 0,005M methanolischen Natriumhydroxidlösung Vergleichslösungen hergestellt, die vor der Messung in einem Verhältnis von 1:5 mit mobiler Phase verdünnt wurden.

- Vergleichslösung A enthält 0,025g HCTZ
- Vergleichslösung B enthält 0,000125g 4-Amino-6-chloro-1,3-benzoldisulfonamid (Sigma Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland)
- Vergleichslösung C enthält 0,025g HCTZ + 0,000125g 4-Amino-6-chloro-1,3-benzoldisulfonamid

Die folgenden chromatographischen Bedingungen wurden verwendet:

- HPLC: Agilent 1100 series (Agilent technologies, Waldbronn, Deutschland)
- Säule: Inertsil C8 125x4,0mm;5µm (MZ-Analysentechnik GmbH, Mainz, Deutschland)
- Temperatur Säulenofen 40°C
- Mobile Phase A: Pufferlösung pH 3,0  
B: Methanol : Acetonitril 1:1
- Verdünnungen der Proben mit mobiler Phase A/B: Verhältnis 1:1
- Gradient mit verändertem Anteil A in der Zusammensetzung 85→45→20→85 (%)
- Flussrate: 1,2ml/min
- Gesamtdauer etwa 15,5min
- Detektion: UV-Photometer bei 270nm (Photodiode array detector 2996, Waters GmbH, Eschborn, Deutschland)

Die Auflösung der Peaks aus Vergleichslösung C war größer als 2 und zeigte, dass die Substanzen HCTZ und 4-Amino-6-chloro-1,3-benzoldisulfonamid (Zersetzungsprodukt nach Abspaltung von Formaldehyd) vollständig getrennt werden konnten. In Vergleichslösung A wurde weniger als 0,2% des Zersetzungsprodukts gemessen. Dieser Anteil der Zersetzung ist auf die Aufbereitung mit Natriumhydroxidlösung zurückzuführen. Die Auswertung des HCTZ-Gehalts und die Bestimmung des Anteils an Zersetzungsprodukt in der Probelösung (n=2) erfolgte unter Verwendung der Vergleichslösungen als externer Standard (n=3;  $s_{rel}<2\%$ ).

### 22.1.3. *Wiederfindungsrate Wirkstoff*

Ein nach der UV-Vis- oder HPLC-Methode gemessener Wirkstoffgehalt der Pellets wurde auf den theoretischen Wirkstoffanteil von 30% normiert.

## 22.2. Wirkstoffpartikelgrößenverteilung

Zur Probenaufbereitung wurden etwa 150mg Wirkstoff eingewogen und innerhalb von 5-10s über eine Vibrationsrinne einer RODOS/M Sympatec-Trockendispergiereinheit zugeführt. Die Dispergierung erfolgte bei einem Überdruck von 3bar, wobei eine vollständige Desagglomeration in die Primärpartikel angenommen werden kann. Die Bestimmung der Wirkstoffpartikelgrößenverteilung erfolgte mit einem Laserdiffraktometer (HELOS, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland).

Das Messprinzip basiert auf Wechselwirkungen zwischen Licht und Partikeln, wobei unterschiedliche Partikelgrößen das Licht unterschiedlich stark beugen. Für die Auswertung wurde vom Geräteelieferanten eine spezielle Software WINDOX 5 zur Verfügung gestellt. Der gewählte hochauflösende Auswertemodus HRLD berechnet die Partikelgrößenverteilung unter Annahme einer Kugelform (Formfaktor=1) nach der Fraunhofer-Theorie [90]. Um Messbereichsüberschreitungen zu vermeiden mussten für verschiedene Wirkstoffspezifikationen Fourier-Linsen mit unterschiedlichen Brennweiten eingesetzt werden.

**Tabelle 43: Eingesetzte Linsen**

<i>Bezeichnung</i>	<i>Brennweite f</i>	<i>Messbereich</i>	<i>Wirkstoffe</i>
<i>R3</i>	100mm	0,9-175µm	HCTZ fein, HCTZ mittelfein, Dipyridamol
<i>R4</i>	200mm	1,8-350µm	HCTZ grob

Jede Substanz wurde nach dieser Methode dreimal vermessen. Das Ergebnis wurde als gemittelte, volumenbezogene Summenverteilung ausgegeben und die Mittelwerte der prozentualen Verteilung  $x(10)$ ,  $x(50)$ ,  $x(90)$  und  $x(99)$  wurden zur Charakterisierung herangezogen. Der  $x(90)$  wurde zur Auswertung von Partikelgrößeneffekten verwendet ( $n=3$ ;  $s_{rel}<5\%$ ).

## 22.3. Tröpfchengrößenverteilung

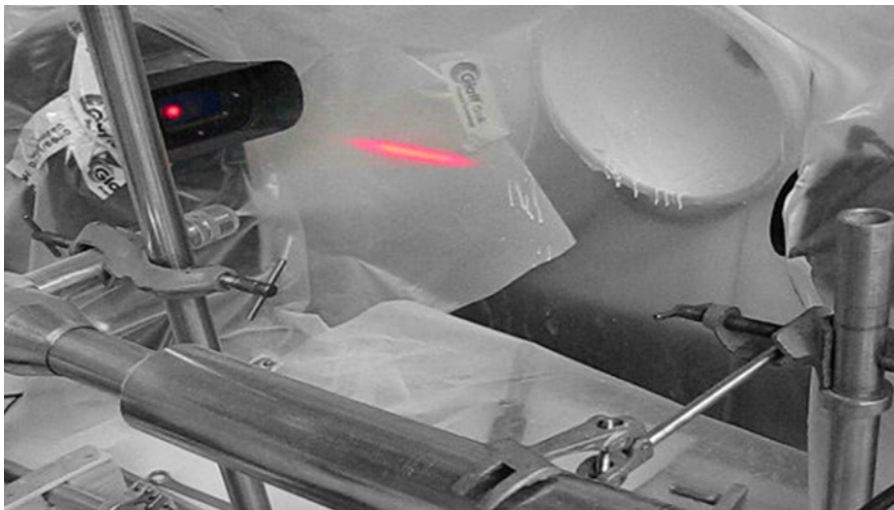
Eine Sprühsuspension der üblichen Zusammensetzung mit feinem HCTZ wurde entsprechend der Angaben in Absatz 19.1 hergestellt. Die Dosierung der Suspension erfolgte analog zu der Beschreibung in Absatz 19.2.1, bei Verwendung des dort angegebenen Pumpen- und Waagentyps für den Labormaßstab.

Für die Zerstäubung wurden die in Tabelle 44 angegebenen Düsen verwendet (Düsen-Schlick GmbH, Untersiemau/Coburg, Deutschland). Sprühdruücke und Sprühdraten aus Tabelle 44 wurden für die Bestimmung von Tröpfchengrößenverteilungen mit dem jeweiligen Düsentyp gewählt. Für den Sprühluftanschluss wurde eine Glatt Wirbelschichtanlage umgerüstet, so dass der Sprühdruück über das zugehörige Steuerungsmodul eingestellt werden konnte.

**Tabelle 44: Düseneinstellungen für Tröpfchengrößenmessungen**

Düse	Sprühdruck [bar]	Absolute Sprühdauer [kg/h]
S970	1,6/ 2,2/ 3,4	1,5
S970	3,4	1,5/ 2,1/ 2,7/ 3,3/ 3,9/ 4,5/ 5,1/ 5,7/ 6,3/ 6,9
HS 0/4-S107	2,0/ 2,5/ 3,0/ 3,5/ 4,0/ 4,5	12,0/ 24,0/ 30,0

Bei einer Sprühdauer von 10 Sekunden wurden die Tröpfchengrößenverteilungen mit einem Laserdiffraktometer bestimmt (Spraytec, Malvern Instruments, Worcestershire, Großbritannien). Die Ausrichtung der Düse erfolgte wie in Abbildung 38 dargestellt. Dabei musste die Sprühflüssigkeit eine Distanz von etwa 10-15cm zurücklegen, bevor diese den Laserstrahl passierte. Zur Reduzierung von Wirkstoffstäuben im Labor wurde eine Sprühstaubabsaugung hinter dem Strahlengang positioniert.

**Abbildung 38: Suspensionszerstäubung und Laserbeugung zur Messung der Tröpfchengrößenverteilung im Spray**

Für die Messung im Bereich von 2-2000 $\mu$ m wurde eine Linse mit einer Brennweite von 300mm ausgewählt. Der  $x(10)$ ,  $x(50)$  und  $x(90)$  der Tröpfchengrößenverteilung wurden bestimmt ( $n=2$ ; S970:  $s_{rel}<4\%$ ; HS 0/4-S107:  $s_{rel}<10\%$ ).

## 22.4. Feuchte

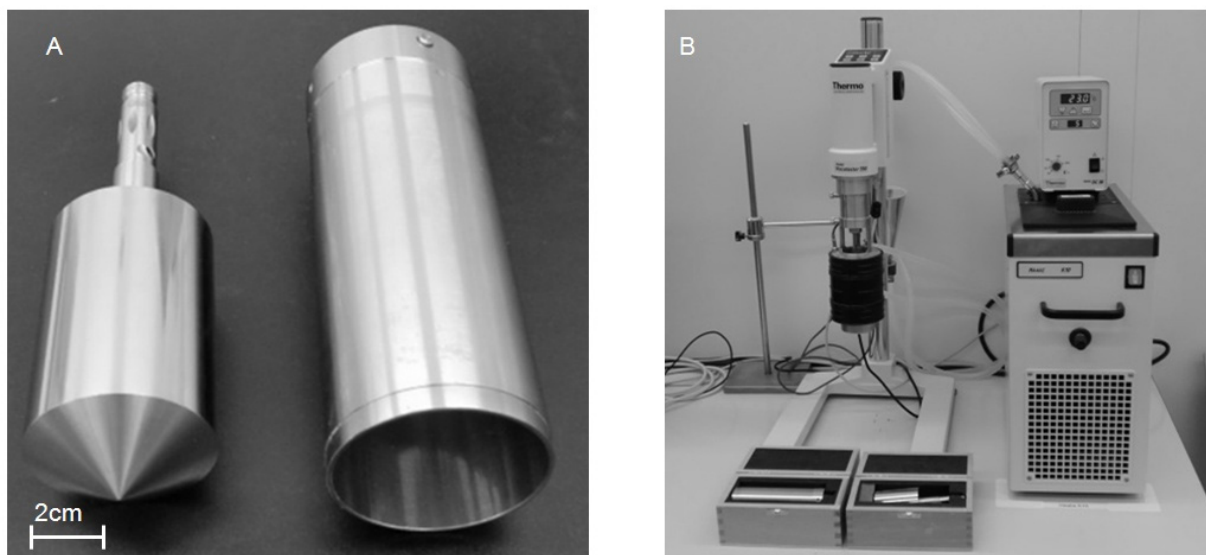
Zur Feuchtebilanzierung der Einsatzstoffe und des Produkts wurde die jeweilige Feuchte mit einem Halogentrockner bestimmt (HR83, Mettler Toledo, Giessen, Germany). Eine Probenmenge von  $7 \pm 0,35$ g wurde zur Feuchtebestimmung von Starterkernen und Produktchargen verwendet. Dabei war der Boden der Trocknungsschale mit einer 1-2 lagigen Pelletschicht bedeckt. Bei den Ausgangsstoffen Bindemittel und Wirkstoff reichte bereits eine Probenmenge von  $5 \pm 0,25$ g für eine vollständige Bedeckung des Bodens der Trocknungsschale aus. Pro Charge wurde eine Probe bei einer Temperatur von 105°C für 30min getrocknet und das Ergebnis für die Massenbilanzierung einzelner Siebfraktionen zur Bestimmung von

Ausbeute, Auftrag und Agglomerate verwendet (Absatz 21.1). Die Genauigkeit der Methode wurde exemplarisch für drei Produktchargen unterschiedlicher Feuchte bestimmt ( $n=3$ ;  $s_{\text{rel}} < 1,7\%$ ).

## 22.5. Viskositätsmessungen

Für Viskositätsmessungen wurden jeweils 100g Suspension hergestellt. Die Suspensionsherstellung erfolgte in der in Absatz 19.1.1 beschriebenen Reihenfolge. Aufgrund der geringen Ansatzmenge wurde ein Magnetrührer eingesetzt. Für die Dispergierung wurde ein kleines Dispergierwerkzeug von etwa 7mm Durchmesser eingesetzt.

Der zylindrische Messbecher (Stator) in Abbildung 39A rechts wurde zunächst bis zum ersten Drittel mit Suspension gefüllt. Anschließend wurde der zylindrische Messkörper (Rotor) Abbildung 39A links darin eingetaucht und das koaxiale Messsystem Typ MV-DIN in das Rotationsviskosimeter (Abbildung 39B; Haake VT 550, Thermo Electron GmbH, Karlsruhe, Deutschland) eingesetzt und auf 23°C temperiert.



**Abbildung 39: Rotationsviskosimeter und koaxiales Messsystem vom Searle-Typ**

Um zeit- und schergeschwindigkeitsabhängiges Verhalten der Suspensionsviskosität zu erkennen wurde das folgende Messprogramm gewählt:

- $13\text{s}^{-1} \rightarrow 300\text{s}^{-1}$ ; aufsteigend in 120s
- $300\text{s}^{-1}$ ; konstant für 60s
- $300\text{s}^{-1} \rightarrow 13\text{s}^{-1}$ ; absteigend in 120s

Ab einer Scherrate von  $50\text{s}^{-1}$  war die gemessene Viskosität einer definierten Suspensionszusammensetzung nahezu konstant. Alle Messwerte im Bereich von  $50\text{s}^{-1}$  bis  $200\text{s}^{-1}$  ( $n=100$ ) wurden gemittelt. Der Mittelwert und die Spannweite wurden als die Viskosität für die jeweilige Suspensionszusammensetzung angegeben. Die Spannweite ist dabei ein Maß für Abweichungen vom idealviskosen Fließverhalten.

Bei den Suspensionen mit HPMC wurden zwei Viskositätsbestimmungen zwischen  $50\text{s}^{-1}$  und  $200\text{s}^{-1}$  durchgeführt. Der Mittelwert und die Standardabweichung dieser zwei Messungen wurden angegeben.

## 22.6. Mikroskopische Charakterisierung

Die mikroskopische Charakterisierung von Pellets, Pelletoberflächen und Auftragsschichten erfolgte mit einem Rasterelektronenmikroskop (Gemini Supra 55VP, LEO, Elektronenmikroskopie GmbH, Oberkochen, Deutschland). Die Proben wurden auf dem Probenteller fixiert und in die Probenkammer eingebracht. Für die Charakterisierung von Auftragsschichten wurden die Pellets zuvor mithilfe einer Rasierklinge aufgebrochen.

Die von der Elektronenquelle des Mikroskops erzeugten Elektronen wurden bei einer elektrischen Feldspannung von 1-3kV beschleunigt und als gebündelter Elektronenstrahl im Hochvakuum rasterartig über die Probenoberfläche geführt. Auf eine übliche Metallbeschichtung der Probe konnte aufgrund der niedrigen Beschleunigungsspannung verzichtet werden. Sekundärelektronen wurden detektiert, diese entstehen aufgrund von Wechselwirkungen des Primärelektronenstrahls mit Atomen der Probenoberfläche und enthalten somit Informationen über die Oberflächentopographie.

In Abhängigkeit vom Untersuchungsziel wurden verschiedene Vergrößerungen gewählt (100-fach für die Abbildungen mehrerer Pellets, 300-fach für die Oberflächen einzelner Pellets und 2000-fach für die Querschnitte der Auftragsschichten). Ein Maßstab wurde jeweils angegeben und auf die Bilder übertragen.

## 22.7. Pelletgröße und Pelletgrößenverteilung, Rundheit

Von den Starterkernen und den beschichteten Pelletchargen wurden  $3 \pm 0,3\text{g}$  eingewogen und innerhalb von 15-25s über eine Vibrationsrinne einer RODOS/L Sympatec-Trockendispergiereinheit einer automatischen Bildanalyse zugeführt (QICPIC, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland). Das Messsystem besteht aus einer Hochgeschwindigkeitskamera mit einer Frequenz von 500 Bildern pro Sekunde. Um die Probe im Lichtstrahl der Kamera zu vereinzeln, wurde ein Überdruck von 0,5bar eingestellt.

Die Auswertung der Bilder erfolgte über die detektierten, zweidimensionalen Projektionsflächen  $A$  der einzelnen Partikel. Dabei wurden in jeder Messung 2000-4000 Partikel erfasst ( $n=3$ ). Für die ersten 1000 Partikel einer Messung wurden jeweils die folgenden Größen bestimmt:

- Durchmesser  $d$  eines Kreises mit gleicher Projektionsfläche  $A$

$$d = 2 \cdot \sqrt{\frac{A}{\pi}} \quad (17)$$

- Volumenbezogener Verteilungsmedian  $x(50)$  vom Durchmesser  $d$
- Dimensionsloser Durchmesser  $d_d$  [91]

$$d_d = \frac{d}{x(50)} \quad (18)$$

- Anteil der Partikel mit einem  $d_d$  kleiner 1,1 und größer 0,9 (10%-Intervall) als Maß für die Breite der Verteilung [80]
- Umfang  $U$  der Projektionsfläche zur Berechnung der Rundheit im Vergleich zu einem Kreis

$$\text{Rundheit} = 2 \cdot \frac{\sqrt{\pi \cdot A}}{U} \quad (19)$$

Pro Charge wurden drei Proben vermessen. Mittelwerte und Standardabweichungen für den Median und den Anteil im 10%-Intervall wurden bestimmt.

## 22.8. Signifikanztest

Um zu prüfen, ob sich die Verteilungsbreite (10%-Intervall) vor und nach der Beschichtung verändert hat, wurde ein zweiseitiger t-Test ( $\alpha=5\%$ ;  $f=2+2$ ;  $|t| < t_{\alpha/2;f}=2,776$ ) durchgeführt [76]. Die Mittelwerte  $\bar{x}$  und Standardabweichungen  $s$  für das 10%-Intervall bei einer Dreifachbestimmung wurden nach der Methode in Absatz 22.7 bestimmt. Die zu prüfende Hypothese lautete, dass der Mittelwert der Starterkerne ( $n=3$ ) und der Mittelwert einer Charge beschichteter Pellets ( $n=3$ ) zur gleichen Grundgesamtheit gehören. Eine Ablehnung der Nullhypothese bedeutet, dass sich die Verteilungsbreite während der Beschichtung verändert hat. Die Testgröße wurde mit Formel 20 für den Vergleich zweier Mittelwerte mit unbekannter aber gemeinsamer Varianz berechnet [76]:

$$t = \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{(n_1 + n_2) ((n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2)}} \cdot (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \quad (20)$$

Für die Varianz der Dreifachbestimmungen  $s^2$  wurde mit einem zweiseitigen F-Test ( $\alpha=10\%$ ;  $f_1=f_2=2$ ;  $F < F_{1-\alpha/2;f_1;f_2}=19,00$ ) zunächst geprüft, ob die berechneten Mittelwerte mit der gleichen Genauigkeit bestimmt wurden und somit die Voraussetzung für die Durchführung eines t-Tests gegeben ist. Die Testgröße  $F$  wurde nach Formel 21 mit der größeren Varianz im Zähler berechnet [76]:

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} \quad (21)$$

## Verwendete Formelzeichen

---

A	Projektionsfläche [m <sup>2</sup> ]
B	Bindemittelkonzentration [%]
c <sub>w</sub>	theoretische Wirkstoffkonzentration im Produkt [%]
d	Durchmesser der Prozessanlage, eines Kreises, einer Kugel [m]
d <sub>d</sub>	Durchmesser normiert auf den Median einer Verteilung; dimensionslos
f	Umrechnungsfaktor Sekunden in Minuten [s/min]
Faktor <sub>Index</sub>	Multiplikationsfaktor einer Anlagendimension; dimensionslos Index=A: Eintrittsfläche Prozessluft Index=d: Durchmesser der Bodenplatte Index=V: Arbeitsvolumen der Prozessanlage
FG	Feststoffgehalt [%]
LM <sub>D</sub>	Luftmassendurchsatz an der Düse [kg/h]
LV <sub>(Index)</sub>	absoluter Prozessluftvolumenstrom [m <sup>3</sup> /h] Index=Labor: Wert für die Laboranlage Index=Pilot: Wert für die Pilotanlage
LV <sub>rel</sub>	relativer Prozessluftvolumenstrom normiert auf die Startermasse [m <sup>3</sup> /(h·kg)]
M <sub>(Index)</sub>	Startermasse [kg] Index=Labor: Wert für die Laboranlage Index=Pilot: Wert für die Pilotanlage
m <sub>Index</sub>	Masse [kg] Index=1: Bindemittel Index=2: Wirkstoff Index=3: Starter Index=p: Produktaustrag gesamt Index=Sus: Suspension
N <sub>(Index)</sub>	Drehzahl [1/min] Index=Labor: Wert für die Laboranlage Index=Pilot: Wert für die Pilotanlage
n	Probenumfang; dimensionslos
Q3(Zahl)	Verteilungssumme kleiner Zahl [kg]
SR <sub>Index</sub>	absolute Sprührate [kg/h] Index=Labor: Wert für die Laboranlage Index=Pilot: Wert für die Pilotanlage
SR <sub>rel</sub>	relative Sprührate, normiert auf die Startermasse [kg/(h·kg)]
s <sub>Index</sub>	Standardabweichung Index 1/2: Bezeichnung der Messreihe
s <sup>2</sup> <sub>Index</sub>	Varianz Index 1/2: Bezeichnung der Messreihe
U	Umfang U der Projektionsfläche [m]
V	Volumen einer Kugel [m <sup>3</sup> ]



$V_{\text{Rotor}}$	Umlaufgeschwindigkeit [m/s]
$V_{\text{Luft}}$	lineare Luftgeschwindigkeit [m/h]
$x(50)$	Median der Partikelgrößenverteilung [m]
$\bar{x}_{\text{Index}}$	arithmetischer Mittelwert Index 1/2: Bezeichnung der Messreihe
$\eta_0$	Viskosität der kontinuierlichen Phase einer Suspension [ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ ]
$\eta_{\text{Sus}}$	Viskosität einer Suspension [ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ ]
$\pi$	Kreiszahl Pi
$\rho$	Prozessluftdichte [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ]
$\Phi$	Volumenanteil der dispersen Phase einer Suspension; dimensionslos

# Literaturverzeichnis

---

1. Duden - Das große Fremdwörterbuch. Wissenschaftlicher Rat der Dudenredaktion (Hrsg.), Mannheim. 2000.
2. Europäisches Arzneibuch, 6. Ausgabe, 7. Nachtrag. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart. 2010.
3. Knop K., Kleinebudde P. "Pharmaceutical Pellets - Definition, properties, production." *Excipients & Actives for Pharma*, 15, 2-5. 2005.
4. Knop K. "Pellets". In: Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Band 2: Methoden, 5. Auflage, Nürnberg E., Surmann P. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 827-832. 1991.
5. Ghebre-Sellassie I. "Pellets: A general overview." In: *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Ghebre-Sellassie I. (Hrsg.), Marcel Dekker, New York, 1-13. 1989.
6. Ghebre-Sellassie I. "Mechanism of pellet formation and growth." In: *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Ghebre-Sellassie I. (Hrsg.), Marcel Dekker, New York, 123-143. 1989.
7. Schubert H. "Agglomerationsprozesse." In: *Handbuch der mechanischen Verfahrenstechnik*, Schubert H. (Hrsg.), WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 433-464. 2003.
8. Rahm H., Hauer-Mechtersheimer B., Moismann P., Osanski U., Sigrist H.R., Skinner F., Stahl P.H., Völlmy C., Züger O., Stafford J. "Feste orale und perorale Arzneiformen" In: *Pharmazeutische Technologie*, 2. Auflage, Sucker H., Fuchs P., Speiser P. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 273-283, 347-368. 1991.
9. Wan L.S., Jeyabalan T. "Operating conditions for the formation of pellets." *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 33(12), 5449-5457. 1985.
10. Chukwumezie B. N., Wojcik M., Malak P., Adeyeye M.C. "Feasibility studies in spherulization and scale-up of ibuprofen microparticulates using the rotor disk fluid-bed technology." *AAPS PharmSciTech*, 3(1), 10-22. 2002.
11. Radtke G. "Herstellung von Retardmatrixpellets durch Direktpelletierung mit der wäßrigen Polymerdispersion Eudragit RS 30 D in der Wirbelschicht unter NIR-In-Prozeß-Kontrolle." Promotionsarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Shaker Verlag, Aachen. 1998.
12. Knop K., Lippold B.C. "Fluidized bed granulation as a preparation method for pellets." *Pharmazeutische Industrie*, 51(3), 302-309. 1989.
13. Fekete R., Zelko R., Marton S., Racz I. "Effect of the formulation parameters on the characteristics of pellets." *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24(11), 1073-1076. 1998.
14. Saini V., Bhatt J.K., Ahuja N., Gupta V.B. "Emerging trends in pelletization techniques." *Asian Journal of Chemistry*, 19(7), 5652-5658. 2007.

15. Blythe R. "Sympathomimetic preparation." Patent US 2738303. 1956.
16. Chambliss W.G. "Conventional and specialized coating pans." In: *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Ghebre-Sellassie I. (Hrsg.), Marcel Dekker, New York, 15-38. 1989.
17. Behzadi S.S., Toegel S., Viernstein H. "Innovations in coating technology." *Recent Patents on Drug Delivery and Formulation*, 2(3), 209-230. 2008.
18. El-Mahrouk G.M., Al-Meshal M.A., Al-Angary A.A., Mahrous G.M. "Preparation and evaluation of sustained release indomethacin nonpareil seeds." *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(15), 1903-1916. 1993.
19. Tomuta I., Leucuta S.E. "Use of experimental design for identifying the most important formulation and technological variables in pelletization by powder layering." *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 14(3), 215-221. 2004.
20. Nastruzzi C., Cortesi R., Esposito E., Genovesi A., Spadoni A., Vecchio C., Menegatti E. "Influence of formulation and process parameters on pellet production by powder layering technique." *AAPS PharmSciTech*, 1(2), 14-25. 2000.
21. Grave A., Pöllinger N. "Glatt Wirbelschichttechnologie zum Coating von Pulvern, Pellets und Mikropellets." In: *Easy Coating*, Kumpugdee-Vollrath M., Krause J.-P. (Hrsg.), Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden, 80-119. 2011.
22. Uhlemann H., Mörl L. "Wesentliche Aspekte der Fluidisation." In: *Wirbelschicht-Sprühgranulation*, Uhlemann H., Mörl L. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 23-68. 2000.
23. Dixit R., Puthli S. "Fluidization technologies: Aerodynamic principles and process engineering." *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(11), 3933-3960. 2009.
24. Wurster D.E. "Air suspension technique of coating drug particles: A preliminary report." *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 48, 451-454. 1959.
25. Funakoshi Y., Matsumura Y., Yamamoto M., Komeda H. "Verfahren und Vorrichtung zum Überziehen von Körnchenmaterial." Patent DP 2165430. 1972.
26. Bauer K.-H., Glatt W. "Wirbelschichtapparatur mit horizontalem Rotor." Patent DE 2738485. 1979.
27. Chan L.W., Tang E.S., Heng P.W. "Comparative study of the fluid dynamics of bottom spray fluid bed coaters." *AAPS PharmSciTech*, 7(2), E37. 2006.
28. Walter K. "Apparatus for coating solid particles." Patent US 5718764. 1998.
29. Willy Niklas GmbH, Niklas W. "Vorrichtung zum Beschichten von körnigem Gut." Patent DE 4411058. 1995.
30. Glatt Systemtechnik Dresden GmbH, Bretschneider F., Peter B., Brückner J. "Einrichtung zur Herstellung eines Schüttfähigen Produktes und Verfahren zur Anwendung der Einrichtung." Patent WO 0016886. 2000.
31. Hüttlin H. "Zerstäubungsdüse mit rotativem Ringspalt." Patent DE 10232863. 2004.

32. Hüttlin H. "Apparatur zur Behandlung von partikelförmigem Gut." Patent WO 2006039933. 2006.
33. Hüttlin H. "Slit nozzle for delivering liquids." Patent WO 1992017280. 1992.
34. Hüttlin H. "Vorrichtung zur Behandlung von partikelförmigem Gut." Patent WO 2002036256. 2002.
35. Hüttlin H. "Vorrichtung zur Behandlung von partikelförmigem Gut." Patent WO 2002100527. 2002.
36. Hüttlin H. "Verfahren und Vorrichtung zum Behandeln von partikelförmigen Guts." Patent WO 200331046. 2003.
37. Hüttlin H. "Coatings mittels Innojet-Verfahren." In: Easy Coating, Kumpugdee-Vollrath M., Krause J.-P. (Hrsg.), Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden, 120-132. 2011.
38. Olsen K.W. "Fluid bed equipment." In: Pharmaceutical Pelletization Technology, Ghebre-Sellassie I. (Hrsg.), Marcel Dekker, New York, 39-70. 1989.
39. Jones D.M. "Factors to consider in fluid-bed processing." *Pharmaceutical Technology*, 9(4), 50-62. 1985.
40. Jones D.M. "Air suspension coating." *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 1, 189-219. 1988.
41. Mehta A.M., Jones D.M. "Coated pellets under the microscope." *Pharmaceutical Technology*, 9(6), 52-60. 1985.
42. Mehta A.M., Valazza M.J., Abele S.E. "Evaluation of fluid bed processes for enteric coating systems." *Pharmaceutical Technology*, 10, 1-8. 1986.
43. Li S.P., Feld K.M., Kowarski C.R. "Preparation of a controlled release drug delivery system of indomethacin: Effect of process equipment, particle size of indomethacin, and size of the nonpareil seeds." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 15(8), 1137-1159. 1989.
44. Goodhart F.W. "Centrifugal equipment." In: *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Ghebre-Sellassie I. (Hrsg.), Marcel Dekker, New York, 101-122. 1989.
45. Iyer R.M., Augsburg L.L., Parikh D.M. "Evaluation of drug layering and coating: Effect of process mode and binder level." *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(9), 981-998. 1993.
46. Vuppala M.K., Parikh D.M., Bhagat H.R. "Application of powder-layering technology and film coating for manufacture of sustained-release pellets using a rotary fluid bed processor." *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23(7), 687-694. 1997.
47. Ghebre-Sellassie I., Gordon R.H., Fawzi M.B., Nesbitt R.U. "Evaluation of a high-speed pelletization process and equipment." *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 11(8), 1523-1541. 1985.
48. Gajdos B. "Rotorgranulatoren - Verfahrenstechnische Bewertung der Pelletherstellung mit Hilfe der faktoriellen Versuchsplanung." *Die Pharmazeutische Industrie*, 45(7), 722-728. 1983.

49. Rashid H.A., Heinämäki J., Antikainen O.K., Yliruusi J.K. "Povidone and maltodextrin as binders for the preparation of drug-layered pellets based on microcrystalline cellulose beads using centrifugal granulating process." *S.T.P. Pharma Sciences*, 10(5), 355-362. 2000.
50. Srivastava S., Mishra G. "Fluid bed technology: Overview and parameters for process selection." *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(4), 236-246. 2010.
51. Jones D.M. "Solution and suspension layering." In: *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Ghebre-Sellassie I. (Hrsg.), Marcel Dekker, New York, 145-164. 1989.
52. Bauer K., Frömming K.-H., Führer C. "Verfahren und Grundoperationen" In: *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie*, 7. Auflage, Bauer K., Frömming K.-H., Führer C. (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 104-165. 2002.
53. Christensen F.N., Bertelsen P. "Qualitative description of the Wurster-based fluid-bed coating process." *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23(5), 451-463. 1997.
54. Tang E.S.K., Wang L., Liew C.V., Chan L.W., Heng P.W.S. "Drying efficiency and particle movement in coating-Impact on particle agglomeration and yield." *International Journal of Pharmaceutics*, 350(1-2), 172-180. 2008.
55. Goodhart F.W., Jan S. "Dry Powder Layering." In: *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Ghebre-Sellassie I. (Hrsg.), Marcel Dekker, New York, 165-185. 1989.
56. Mellmann J. "The transverse motion of solids in rotating cylinders-forms of motion and transition behavior." *Powder Technology*, 118(3), 251-270. 2001.
57. Larsen C.C., Sonnergaard J.M., Bertelsen P., Holm P. "A new process control strategy for aqueous film coating of pellets in fluidised bed." *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(3), 273-283. 2003.
58. Lide D.R. (Hrsg.) "CRC handbook of chemistry and physics on CD ROM", CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton. 2000.
59. Jacob M. "Produktgestaltung bei Wirbelschichtprozessen - Apparate, Verfahrensvarianten, Möglichkeiten zur Einflussnahme auf Produkteigenschaften." *Symposium Produktgestaltung in der Partikeltechnologie*, Pfinztal, 33-51. 2002.
60. Gryczová E., Rabišková M., Vetchý D., Krejčová K. "Pellet starters in layering technique using concentrated drug solution." *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34(12), 1381-1387. 2008.
61. Harris M.R., Ghebre-Sellassie I. "Formulation variables." In: *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Ghebre-Sellassie I. (Hrsg.), Marcel Dekker, New York, 217-239. 1989.
62. Sinchaipanid N., Chitropas P., Mitrevej A. "Influences of layering on theophylline pellet characteristics." *Pharmaceutical Development and Technology*, 9(2), 163-170. 2004.
63. Cole G. "Introduction and overview of pharmaceutical coating" In: *Pharmaceutical coating technology*, Cole G. (Hrsg.), Taylor & Francis, London. 1995.

64. Bühler V. "Kollicoat® IR grades." In: Kollicoat® grades, Bühler V. (Hrsg.), BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, 15-65. 2007.
65. Cech T., Kolter K. "Comparison of the coating properties of instant release film coating materials using a newly developed test method - the process-parameter-chart." 3. Pharmaceutical Sciences World Congress, Amsterdam. 2007.
66. Cech T, Kolter K. "Comparison of the coating properties of Kollicoat® IR and other film forming polymers used for instant release film-coating." Excipients & Actives for Pharma, 19, 5-7. 2007.
67. Kolter K. "New instant release coating - Viscosity and pigment binding capacity of Kollicoat® IR." Excipients & Actives for Pharma, 12, 6-7. 2004.
68. Agnese T., Cech T., Muffler K., Rützler A., Wildschek F. "Investigating the influence of binder content on granule characteristics in a fluid bed process while keeping the process time constant." 7th World meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Valetta. 2010.
69. Kolter K. "Kollicoat® IR - Binding properties of the new polymer." Excipients & Actives for Pharma 10, 8-9. 2003.
70. Kumpugdee-Vollrath M., Gögebakan E., Krause J.-P., Müller U., Waßmann G. "Coatings in der pharmazeutischen Industrie." In: Easy Coating, Kumpugdee-Vollrath M., Krause J.-P. (Hrsg.), Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden, 52-79. 2011.
71. Europäisches Arzneibuch, 6. Ausgabe, Gesamtwerk. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart. 2008.
72. "Hydrochlorothiazid." Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, Band 6: Monographien G bis L, Lfg.: 30/6.0, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
73. "Hydrochlorothiazid." In: Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Band 8: Stoffe E - O, 5. Auflage, von Bruchhausen F., Dannhardt G., Ebel S., Frahm A.W., Hackenthal E., Holzgrabe U. (Hrsg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. 1993.
74. Barnscheid L. "Kindgerechte Arzneizubereitungen mit diuretischen Wirkstoffen." Promotionsarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. 2007.
75. "Physicochemical characteristics of the drug substance dipyridamol." Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, betriebsinternes Dokument. 2010.
76. Retzlaff G., Rust G., Waibel J. "Statistische Versuchsplanung." 2. Auflage, Retzlaff G. (Hrsg.), Verlag Chemie, Weinheim, 7-75. 1978.
77. Kolter K. "Kollicoat® IR - innovation in instant release film coating." Excipients & Actives for Pharma, 8, 4-5. 2002.
78. Briceno M.I. "Rheology of suspensions and emulsions." In: Pharmaceutical emulsions and suspensions, F.Nielloud, Marti-Mestres G. (Hrsg.), Marcel Dekker, New York, 557-607. 2000.
79. Dashevsky A., Kolter K., Bodmeier R. "Process parameters of instant release film coating with Kollicoat® IR." The AAPS Journal. 2002.  
[[http://www.aapsj.org/abstracts/AM\\_2002/AAPS2002-001624.pdf](http://www.aapsj.org/abstracts/AM_2002/AAPS2002-001624.pdf)]

80. Thommes M., Kleinebudde P. "Use of [kappa]-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63(1), 59-67. 2006.
81. Hall H.S. "Scaling of Fluid Bed Coating." Coating Place Inc., Technology & Services, Business briefing: Pharmatech 2004. 2004.  
[[http://www.touchbriefings.com/pdf/890/PT04\\_coating\\_tech.pdf](http://www.touchbriefings.com/pdf/890/PT04_coating_tech.pdf)]
82. "Cellets® - Pellets from microcrystalline Cellulose." Produktinformation, Syntapharm Harke Group, Gesellschaft für Pharmachemie mbH, Müllheim a.d. Ruhr. 2005.  
[[http://www.harke.com/fileadmin/images/chemicals/IPC\\_Pellets.pdf](http://www.harke.com/fileadmin/images/chemicals/IPC_Pellets.pdf)]
83. Porter S.C. "Scale-up of film coating." In: *Pharmaceutical process scale-up*, Michael Levin (Hrsg.), CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, 435-485. 2006.
84. Mehta A.M. "Scale-up considerations in the fluid-bed process for controlled-release products." *Pharmaceutical Technology*, 12(2), 46-52. 1988.
85. Bouffard J., Dumont H., Bertrand F., Legros R. "Optimization and scale-up of a fluid bed tangential spray rotogranulation process." *International Journal of Pharmaceutics*, 335(1-2), 54-62. 2007.
86. Horsthuis G.J.B., Van Laarhoven J.A.H., Van Rooij R.C.B.M., Vromans H. "Studies on upscaling parameters of the Gral high shear granulation process." *International Journal of Pharmaceutics*, 92(1-3), 143-150. 1993.
87. Kolter K., Gotsche M., Schneider T. "Physicochemical characterization of Kollicoat® IR." *The AAPS Journal; Excipients & Actives for Pharma*, 8, 2-3. 2002.  
[[http://www.aapsj.org/abstracts/AM\\_2001/881.htm](http://www.aapsj.org/abstracts/AM_2001/881.htm)]
88. "Hypromellose USP - Pharmacoat®: Film coating material and binder." Produktinformation, Shin-Etsu, Cellulose & Pharmaceutical Excipients Department, Tokio. 2008.  
[<http://www.metolose.jp/e/pharmaceutical/tc-5.shtml>]
89. Steinhilber D., Schubert-Zsilavec M., Roth H.J. "Herz und Kreislauf." In: *Medizinische Chemie*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 194-290. 2005.
90. Röthele S., Witt W. "Laser Diffraction - Millennium Link for Particle Size Analysis." *Powder Handling & Process*, 11(1). 1999.  
[[http://www.sympatec.com/docs/LaserDiffraction/publications/LD\\_2000\\_millenniumlink.pdf](http://www.sympatec.com/docs/LaserDiffraction/publications/LD_2000_millenniumlink.pdf)]
91. Kleinebudde P. "Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren/ Sphäronisieren." Habilitationsschrift, Christian-Albrechts-Universität Kiel. 1997.

