

Optimierung der Gleichförmigkeit des Wirkstoffüberzuges von OROS-Tabletten

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Sarah Just

aus Köln

Düsseldorf

2013

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

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

Referent: Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Korreferent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2013

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Prozessanalytische Technologien und Quality by Design in der Entwicklung und Herstellung von Arzneiformen	1
1.2.	Wirkstoffüberzüge in der Entwicklung von Kombinationspräparaten	2
1.2.1.	Wirkstoffüberzüge	2
1.2.2.	Entwicklung einer neuen Arzneiform	2
1.2.3.	Kombinationspräparate in der Pharmakotherapie der essentiellen Hypertonie	3
1.2.4.	Kritische Qualitätsattribute und kritische Prozessparameter	5
1.2.4.1.	Gleichförmigkeit des Wirkstoffüberzuges	5
1.2.4.2.	Einfluss von Prozessparametern auf die Gleichförmigkeit des Wirkstoffüberzuges	6
1.3.	Numerische Simulationen von Überzugsprozessen	9
1.3.1.	Strategien zur Modellierung der Partikelbewegung in Überzugsprozessen	9
1.3.2.	Diskrete Elemente Methode	10
2.	Ziele der Arbeit	13
3.	Ergebnisse und Diskussion	15
3.1.	Bestimmung der Eingangsparameter für die DEM-Simulation	15
3.1.1.	Einleitung	15
3.1.2.	Material- und Kontaktparameter	15
3.1.2.1.	Elastizitätsmodul	15
3.1.2.2.	Rücksprungkoeffizient	17
3.1.2.3.	Reibungskoeffizienten	18
3.1.2.4.	Dynamischer Böschungswinkel	21
3.1.3.	Implementierung in die DEM-Simulation und Kalibrierung durch den dynamischen Böschungswinkel	25
3.1.4.	Zusammenfassung	28
3.2.	Charakterisierung der Sprayeigenschaften	30
3.2.1.	Einleitung	30
3.2.2.	Spraybreite	30
3.2.3.	Tropfendurchmesser und Tropfengeschwindigkeit	31
3.2.3.1.	Dual-Phasen-Doppler-Anemometrie	31
3.2.3.2.	Tropfengröße	33
3.2.3.3.	Tropfengeschwindigkeit	39
3.2.4.	Zusammenfassung	42
3.3.	Experimentelle Untersuchungen am Labor-Coater	43
3.3.1.	Statistische Versuchsplanung	43
3.3.1.1.	Einleitung	43
3.3.1.2.	Vollfaktorieller Versuchsplan mit zwei Sprühdüsen im Labormaßstab	43
3.3.1.3.	Vollfaktorieller Versuchsplan mit vier Sprühdüsen im Labormaßstab	47
3.3.1.4.	Einfluss der Anzahl der Sprühdüsen	50
3.3.1.5.	Vergleich mit dem Pilotmaßstab	53
3.3.1.6.	Vergleich mit der DEM-Simulation	59
3.3.2.	Versuche mit einer Sprühdüse	64

3.3.3.	Optimierung der Prozessdauer durch Maximierung der Sprührate	66
3.3.4.	Zusammenfassung	69
3.4.	Untersuchungen zum Bewegungsverhalten der Tabletten in der Coatingtrommel	70
3.4.1.	Einleitung	70
3.4.2.	Qualitative Beschreibung des Bewegungsverhaltens	70
3.4.3.	Quantitative Beschreibung des Bewegungsverhaltens.....	76
3.4.3.1.	Particle Image Velocimetry	76
3.4.3.2.	Auswertung für GITS.....	76
3.4.3.3.	Vergleich unterschiedlicher Tablettenformate.....	84
3.4.4.	Zusammenfassung	90
4.	Zusammenfassung	91
5.	Summary.....	93
6.	Experimenteller Teil	95
6.1.	Materialien.....	95
6.1.1.	Arzneistoffe und Arzneimittel.....	95
6.1.2.	Hilfsstoffe	97
6.2.	Methoden	98
6.2.1.	Herstellungsmethoden.....	98
6.2.1.1.	Wirkstoffüberzüge von GITS im Labormaßstab.....	98
6.2.1.1.1.	Zusammensetzung und Herstellung der Lacksuspension.....	98
6.2.1.1.2.	Konfiguration des Coaters und Prozessparameter.....	98
6.2.1.2.	Wirkstoffüberzüge von GITS im Pilotmaßstab	99
6.2.1.2.1.	Zusammensetzung und Herstellung der Lacksuspension.....	99
6.2.1.2.2.	Konfiguration des Coaters und Prozessparameter.....	99
6.2.1.3.	Herstellung und Überzug von Oblongtabletten	100
6.2.2.	Statistische Versuchsplanung	101
6.2.3.	Analytische Methoden	101
6.2.3.1.	Gehaltsbestimmung mittels HPLC	101
6.2.3.1.1.	HPLC-Methode 1	101
6.2.3.1.2.	HPLC-Methode 2	102
6.2.3.2.	Elastizitätsmodul	102
6.2.3.3.	Rücksprungkoeffizient.....	103
6.2.3.4.	Reibungskoeffizienten	104
6.2.3.5.	Dynamischer Böschungswinkel	105
6.2.3.6.	Bruchkraft.....	106
6.2.3.7.	Schüttdichte.....	106
6.2.4.	Charakterisierung der Sprayeigenschaften.....	106
6.2.4.1.	Spraybreite	106
6.2.4.2.	Dual-Phasen-Doppler-Anemometrie	107
6.2.5.	Bewegungsverhalten der Tabletten.....	109
6.2.5.1.	Aufnahmen mit Hochgeschwindigkeitskamera und Boreskop.....	109
6.2.5.2.	Particle Image Velocimetry	109
7.	Anhang.....	113

8. Literatur..... 119

Abkürzungsverzeichnis

α	Signifikanzniveau
AV	Akzeptanzwert (engl. acceptance value)
CFD	numerische Strömungsmechanik (computational fluid dynamics)
CV	Variationskoeffizient (engl. coefficient of variation)
D ₃₀	mittlerer Volumendurchmesser
D ₃₂	mittlerer Oberflächendurchmesser (Sauterdurchmesser)
DEM	Diskrete Elemente Methode
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FDA	Food and Drug Administration
FDC	Fixed Dose Combination
FEM	Finite Elemente Methode
FFT	fast Fourier transformation
GITS	Gastro-Intestinal Therapeutic System (Gastrointestinales Therapeutisches System)
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie (high performance liquid chromatography)
ICH	Internationale Konferenz zur Harmonisierung (engl. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
JP	Japanese Pharmacopoeia
k	Akzeptanzkonstante
KI	Konfidenzintervall
MVD	Median der Volumenverteilung
MW	Mittelwert
n	Stichprobenumfang
OROS	orales osmotisches System (engl. osmotic release oral system)
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PAT	prozessanalytische Technologie
PIV	Particle Image Velocimetry
PDA	Phasen-Doppler-Anemometrie
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch (Pharmacopoeia Europaea)
Q ²	Vorhersagegenauigkeit
QbD	Quality by Design
R	Sprayrand
R ²	Bestimmtheitsmaß
R ² _{adj.}	angepasstes Bestimmtheitsmaß

RCPE	Research Center Pharmaceutical Engineering
RMSE	root mean square error
rF	relative Feuchte
s	Standardabweichung
SP	Sprayposition
SR	Sprührate
TPI	Terahertz Pulsed Imaging
UpM	Umdrehungen pro Minute
USP	United States Pharmacopoeia
v50%	Median der Tropfengeschwindigkeitsverteilung
Z	Sprayzentrum
ZD	Zerstäuberdruck



1. Einleitung

1.1. Prozessanalytische Technologien und Quality by Design in der Entwicklung und Herstellung von Arzneiformen

In der pharmazeutischen Industrie werden seit einigen Jahren neue Ansätze im Qualitätsmanagement bei der Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln verfolgt. Die Initiative der amerikanischen Arzneimittelbehörde (United States Food and Drug Administration, FDA) zu prozessanalytischen Technologien (Process Analytical Technologies, PAT) soll dazu beitragen, die Produktqualität durch umfassendes Prozessverständnis zu sichern (FDA 2004). Die Qualität soll dabei in das Produkt hinein entwickelt werden. Voraussetzungen dafür sind die Identifikation kritischer Qualitätsattribute und Prozessparameter, Prozessverständnis sowie die Kontrolle des Herstellungsprozesses. Das Konzept „Quality by Design“ (QbD) der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) beinhaltet Prozessdesign basierend auf Produkt- und Prozessverständnis (ICH 2009). Die Kombination von QbD und PAT ermöglicht den Ersatz von Endproduktkontrollen durch Echtzeit-Prozesskontrollen mit dem Ziel der parametrischen Freigabe des Produktes (EMA 2012; Ph. Eur. 2013). Eine auf PAT und QbD basierende Kontrollstrategie stellt damit einen ganzheitlichen Ansatz dar, der sowohl Prozesskontrolle als auch Qualitätskontrolle umfasst.

Um den Qualitätsanforderungen von Arzneimitteln zu entsprechen, stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Analytische Methoden, insbesondere spektroskopische Verfahren wie Nahinfrarot-, Raman- oder Terahertz-Spektroskopie, wurden bereits als prozessanalytische Technologien in der pharmazeutischen Herstellung eingesetzt (McGoverin et al. 2008; Moes et al. 2008; De Beer et al. 2011; Knop und Kleinebudde 2013). Für die experimentelle Versuchsplanung sowie die mathematische und statistische Auswertung wurden chemometrische Verfahren wie die statistische Versuchsplanung oder die multivariate Datenanalyse angewendet. Die zunehmend steigenden Rechenleistungen ermöglichten aber auch den Einsatz numerischer Simulationen in der pharmazeutischen Industrie (Wassgren und Curtis 2006; Ketterhagen et al. 2009). Durch die Kombination von PAT und QbD mit numerischen Simulationen können mechanistisches Prozessverständnis erlangt sowie die Auswirkungen von Formulierungs- und Prozessparametern auf die Prozess- und Produktqualität untersucht werden.

1.2. Wirkstoffüberzüge in der Entwicklung von Kombinationspräparaten

1.2.1. Wirkstoffüberzüge

Das Überziehen von Tabletten im Trommelcoater ist eine der Grundoperationen in der pharmazeutischen Industrie. Filmüberzüge schützen den Tablettenkern vor äußeren Einflüssen, erhöhen die mechanische Stabilität der Tabletten oder maskieren den Geschmack von Arzneistoffen. Die Freisetzung von Arzneistoffen lässt sich ebenfalls durch Überzüge steuern. Ein weiteres Motiv ist das Überziehen mit Arzneistoffen, das zu sogenannten Wirkstoffüberzügen führt (engl. active coating). Hierbei befindet sich der Wirkstoff in einer Lösung oder Suspension und wird mit dieser auf die Tabletten aufgetragen. Wirkstoffüberzugsprozesse ermöglichen die Herstellung fixer Kombinationspräparate von mehreren Arzneistoffen oder von Arzneistoffen mit unterschiedlichen Freisetzungprofilen. Im Gegensatz zu Überzugsprozessen, die dem Tablettenkern Schutz, Stabilität oder Geschmacksmaskierung verleihen, stellt das Überziehen mit Wirkstoffen besondere Herausforderungen für die Prozesssteuerung dar. Zum einen muss der richtige Prozessendpunkt bestimmt werden, sodass der Zielgehalt des Wirkstoffes erreicht wird. Zum anderen muss die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts der einzelnen Tabletten gewährleistet sein. Bisher sind nur wenige Arzneimittel mit wirkstoffhaltigen Überzügen im Handel. In den USA ist Claritin-D[®] erhältlich, das Pseudoephedrin mit verlängerter Freisetzung im Tablettenkern enthält. Der Überzug besteht aus den schnell freisetzenden Arzneistoffen Loratadin und Pseudoephedrin (Kwan 1994). In Advicor[®], ebenfalls in den USA verfügbar, ist Lovastatin im Überzug kombiniert mit Niacin im Tablettenkern (Bova 2001). Komboglyze[®] ist seit November 2011 in Deutschland zugelassen und enthält Metformin im Tablettenkern und Saxagliptin im Überzug (Narang et al. 2012). Wirkstoffüberzugsprozesse für PPAR- α/γ -Agonisten sind in der Entwicklung (Desai 2005; Desai et al. 2012).

1.2.2. Entwicklung einer neuen Arzneiform

Ziel dieser Arbeit ist die Optimierung eines Überzugsprozesses für die Entwicklung eines innovativen fixen Kombinationspräparates bestehend aus den zwei antihypertensiven Arzneistoffen Nifedipin und Candesartan, das als Prodrug Candesartancilexetil eingesetzt wird. Im Arzneimittel Adalat[®] GITS ist der Calciumantagonist Nifedipin im Kern eines oralen osmotischen Systems (OROS) inkorporiert und wird mit einer Kinetik 0. Ordnung konstant freigesetzt. Der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist (AT₁-Antagonist) Candesartancilexetil ist als Monopräparat (Atacand[®], Blopress[®]) und in Kombination mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid (Atacand[®] Plus, Blopress[®] Plus) in Deutschland im Handel. AT₁-Antagonisten zeigten sich bei den unerwünschten Wirkungen überlegen gegenüber ACE-Inhibitoren, die aus ökonomischen Gründen bevorzugt eingesetzt werden (Schwabe 2012). Bei der neuen fixen Kombination aus Nifedipin und Candesartancilexetil wird

Adalat® GITS in einem Wirkstoffüberzugsprozess mit Candesartancilexetil überzogen (Abbildung 1). Dadurch resultiert ein Kombinationsprodukt aus dem verlängert freisetzenden Nifedipin und dem schnellfreisetzenden Candesartancilexetil (Kuhl 2011). Die Photoinstabilität von Nifedipin erfordert einen abschließenden Pigment-Überzug, um die Arzneiform vor Licht zu schützen. Die Adalat® GITS sind in Dosisstärken von 20, 30 und 60 mg Nifedipin im Handel. In dieser Arbeit wurden Adalat® GITS mit 30 mg Nifedipin (Adalat® GITS 30 mg) verwendet.

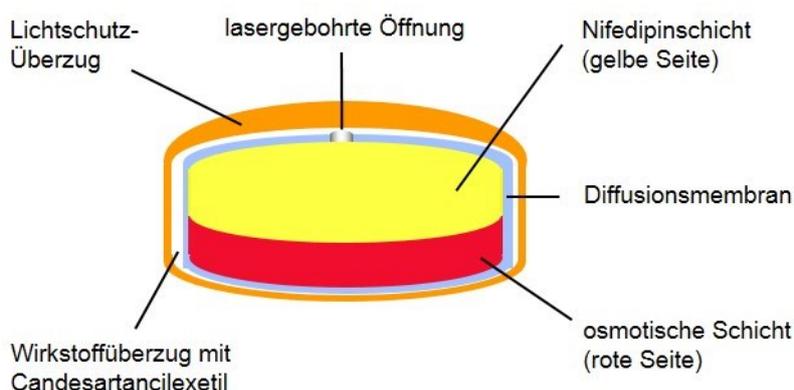


Abbildung 1: Schematische Darstellung (Querschnitt) der neuen Arzneiform

1.2.3. Kombinationspräparate in der Pharmakotherapie der essentiellen Hypertonie

Die auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbaren Kombinationspräparate sollten vor dem Hintergrund einer rationalen Arzneimitteltherapie kritisch beurteilt werden (Lüllmann 2006; Mutschler 2008). Auf der einen Seite erlauben Kombinationspräparate keine individuelle Dosisanpassung und die Nebenwirkungs- und Interaktionspotentiale können durch die gleichzeitige Anwendung steigen. Voraussetzungen für die fixe Kombination von Arzneistoffen sind daher die pharmakokinetische und pharmakodynamische Kompatibilität sowie die Verfügbarkeit verschiedener Dosiskombinationen, um eine individuelle Doseinstellung zu ermöglichen. Für Patienten mit Polymedikation sind Kombinationspräparate hingegen vorteilhaft, wenn dadurch eine Vereinfachung der Therapie, synergistische Wirkungen sowie eine Erhöhung der Adhärenz resultieren. In der antiretroviralen Therapie, der Therapie von Morbus Parkinson oder auch bei oralen Kontrazeptiva ist der Einsatz von Kombinationspräparaten pharmakologisch und pharmakokinetisch begründet. Auch für die Indikation arterielle Hypertonie wird die fixe Dosiskombination verschiedener Antihypertensiva empfohlen (ESH/ESC 2013). Aufgrund mangelnder Symptome und des fehlenden Leidensdruckes ist die Adhärenz bei Hypertonie-Patienten oft gering (ESH/ESC 2013).

Internationale Fachgesellschaften beurteilen sechs Arzneistoffgruppen (Abbildung 2) als geeignet für die Mono- und die Kombinationstherapie, wobei eine Kombinationstherapie indiziert ist, wenn die Blutdrucksenkung in einer Monotherapie nicht ausreichend effektiv ist

(ESH/ESC 2013). Die antihypertensive Kombinationstherapie zeigte sich einer Monotherapie gegenüber überlegen (Hansson et al. 1998; Dahlöf et al. 2005). In kontrollierten randomisierten Studien wurde die Wirkung der in der Leitlinie empfohlenen Arzneistoffe belegt und Metaanalysen zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Arzneistoffgruppen (Collins und Macmahon 1994; Turnbull et al. 2003; Turnbull et al. 2005; Law et al. 2009). Da der Organismus über verschiedene Regulationsmöglichkeiten des Blutdrucks verfügt, werden in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hypertonie Arzneistoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen ausgewählt. So kann von synergistischen Effekten der Arzneistoffe profitiert werden. Die Europäischen Gesellschaften für Hypertonie und Kardiologie befürworten fixe Dosiskombinationen (engl. single-pill combinations) und streben die Entwicklung der sogenannten „polypill“ an (ESH/ESC 2013). Diese besteht aus der fixen Kombination mehrerer Antihypertensiva mit einem Statin sowie niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure. Für die antihypertensive Therapie sind zahlreiche Kombinationspräparate aus Diuretika und ACE-Inhibitoren bzw. AT₁-Antagonisten, Calciumantagonisten und β-Adrenorezeptorenblockern oder Calciumantagonisten und Diuretika zugelassen (z. B. Concor® plus, Beloc-Zok® comp, Carmen® ACE). Auch fixe Kombinationen aus Calciumantagonisten und ACE-Inhibitoren bzw. AT₁-Antagonisten sind im Handel. So wurde im Januar 2007 eine Fixkombination aus dem Calciumantagonisten Amlodipin und dem AT₁-Antagonisten Valsartan eingeführt (Dafiro®, Exforge®). Eine Dreifachkombination aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid ist ebenfalls verfügbar (Exforge HCT®). Bei diesen Kombinationspräparaten handelt es sich um physikalische Mischungen der Arzneistoffe in einer Tablette.

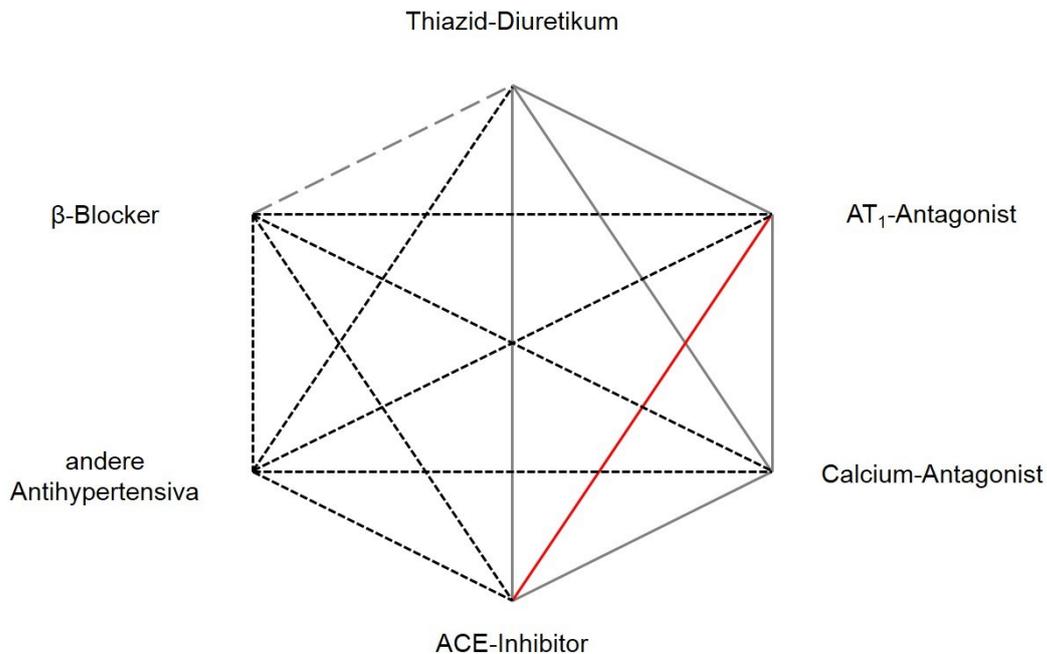


Abbildung 2: Pharmakotherapie der essentiellen Hypertonie: bevorzugte Kombinationen (grau durchgezogene Linien), mögliche Kombination (grau gestrichelte Linie), mögliche Kombinationen (schwarz gestrichelte Linien), nicht empfohlene Kombination (rot durchgezogene Linie) von Antihypertensiva; Kombination von β-Blockern mit Calciumantagonisten nur sinnvoll für Dihydropyridin-Calciumantagonisten (modifiziert nach ESH/ESC 2013)

1.2.4. Kritische Qualitätsattribute und kritische Prozessparameter

1.2.4.1. Gleichförmigkeit des Wirkstoffüberzuges

Kritische Qualitätsattribute von Tabletten mit Wirkstoffüberzügen sind der Zielgehalt sowie die Gleichförmigkeit des Gehalts. Die Gleichförmigkeit des Überzuges zwischen den einzelnen Tabletten einer Charge bestimmt die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts. Auch für Arzneistoffe in Überzügen müssen die Anforderungen der Arzneibücher an die Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen erfüllt werden (JP 2011; USP 2011; Ph. Eur. 2013). Zur Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gehalts wird der Akzeptanzwert AV berechnet:

$$AV = |M - \bar{X}| + ks \quad (1)$$

In Gleichung 1 ist \bar{X} der Mittelwert der Einzelgehalte ausgedrückt als Prozentsatz des in der Beschriftung angegebenen Wertes. M ist ein vom festgelegten Gehalt zum Zeitpunkt der Herstellung abhängiger Referenzwert, k ist die Akzeptanzkonstante und s ist die Standardabweichung der prozentualen Einzelgehalte. Die Akzeptanzkonstante k ist abhängig vom Stichprobenumfang ($k = 2,4$ für $n = 10$, $k = 2,0$ für $n = 30$). Der Term $|M - \bar{X}|$ gibt die Abweichung vom mittleren Wirkstoffgehalt an. Für $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$ gilt $M = \bar{X}$, womit sich die Berechnung des AV vereinfacht zu:

$$AV = ks \quad (2)$$

Bezogen auf den Wirkstoffüberzugsprozess berechnet sich der Akzeptanzwert nach Gleichung 2, sofern der korrekte Prozessendpunkt und damit der geforderte Zielauftrag erreicht werden. Der Akzeptanzwert ist hiermit nur von der Standardabweichung der Probe abhängig. Die Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen ist bestanden für $AV \leq 15$ bei einem Stichprobenumfang von $n = 10$ Tabletten. Vorausgesetzt, der erreichte Zielauftrag liegt zwischen $98,5\%$ und $101,5\%$, darf die Standardabweichung maximal $6,25\%$ betragen. Um die Anforderungen der Arzneibücher zu erfüllen, sind somit zum einen die korrekte Bestimmung des Prozessendpunktes und zum anderen eine niedrige Standardabweichung und damit eine hohe Gleichförmigkeit des Wirkstoffes im Überzug notwendig. Zur Bestimmung des Endpunktes von Überzugsprozessen wurden prozessanalytische Technologien wie die Nahinfrarot- und die Raman-Spektroskopie angewendet (Buchanan et al. 1996; Perez-Ramos et al. 2005; Romero-Torres et al. 2005; El Hagrasy et al. 2006a; El Hagrasy et al. 2006b; Mueller et al. 2010; De Beer et al. 2011; Gendre et al. 2011; Wirges 2012). Für den in dieser Arbeit beschriebenen Wirkstoffüberzug von OROS-Tabletten wurde eine Methode zur Endpunktbestimmung mittels Raman-Spektroskopie entwickelt (Wirges 2012).

Die Gleichförmigkeit von Überzügen wurde ebenfalls mit prozessanalytischen Technologien untersucht. So wurden die Schichtdicken der Überzüge mit Terahertz Pulsed Imaging (TPI) quantifiziert (Fitzgerald et al. 2005; Ho et al. 2007; Ho et al. 2008; Malaterre et al. 2010; May et al. 2011). Mit TPI wurde die Gleichförmigkeit des Überzuges zwischen einzelnen Tabletten einer Charge (engl. inter-tablet coating uniformity) bestimmt (May et al. 2011; Brock et al. 2012). Auch die Gleichförmigkeit des Überzuges auf einer einzelnen Tablette (engl. intra-tablet coating uniformity) wurde mit TPI analysiert (Ho et al. 2007; Brock et al. 2013). Schichtdickenverteilungen von Wirkstoffüberzügen auf OROS-Tabletten wurden von Brock (2013) mit TPI untersucht.

Als alternativer Ansatz zu den experimentellen Methoden wurden im Kontext von PAT und QbD numerische Simulationen von Überzugsprozessen entwickelt (Ketterhagen et al. 2009). Diese ermöglichten auch die Vorhersage der Gleichförmigkeit von Wirkstoffüberzügen.

1.2.4.2. Einfluss von Prozessparametern auf die Gleichförmigkeit des Wirkstoffüberzuges

Das Überziehen von Tabletten besteht aus den drei simultan ablaufenden Grundoperationen Sprühen, Mischen und Trocknen. Die Einstellungen der jeweiligen Prozessparameter haben Auswirkungen auf die Gleichförmigkeit des Überzuges. Im Folgenden wird auf die Parameter, die den Sprüh- und den Mischprozess bestimmen, näher eingegangen.

Die Prozessparameter Zerstäubedruck und Sprühdrate beeinflussen die Größe und die Geschwindigkeit der Tropfen des Sprühnebels während des Sprühens. Wird die Oberflächenspannung der Suspension durch den Zerstäubedruck überschritten, wird der Sprühstrahl in einzelne Tropfen zerrissen. Diese treffen auf die Tabletten und koaleszieren dort. Nach Nukiyama und Tanasawa (modifiziert nach Twitchell 1990) ist der mittlere Oberflächendurchmesser (Sauterdurchmesser) abhängig vom Verhältnis der Austrittsgeschwindigkeiten der Zerstäuberluft und der Flüssigkeit aus der Düse und dem Verhältnis von ausgetretenem Zerstäuberluftvolumen zum Flüssigkeitsvolumen. Je höher dieses Verhältnis ist, desto kleinere Tropfen werden von der Düse produziert. Durch eine Erhöhung des Zerstäubedrucks entstehen kleinere Tropfen, während durch eine Erhöhung der Sprühdrate größere Tropfen resultieren. Mit zunehmendem Zerstäubedruck wird die Tropfengrößenverteilung enger und zu kleineren Tropfen hin verschoben, während mit zunehmender Sprühdrate die Verteilung breiter und zu größeren Tropfen hin verschoben wird (Tobiska 2002). Für die Tropfengeschwindigkeit ist der Zusammenhang umgekehrt. Ein höherer Zerstäubedruck sowie eine niedrigere Sprühdrate erhöhen die Geschwindigkeit der Tropfen, wobei der Zerstäubedruck den größten Einfluss auf die Geschwindigkeit der Tropfen hat (Twitchell 1990; Aulton 1995; Juslin et al. 1995b; Wang et al. 2012).

Die Einstellung des Zerstäubedrucks ist damit von wesentlicher Bedeutung für die Gleichförmigkeit des Überzuges (Tobiska und Kleinebudde 2003). Infolge eines zu niedrigen Zerstäubedrucks kann zum einen die Düse verstopft werden. Zum anderen können die Tropfen bei niedrigem Zerstäubedruck sehr groß werden, was zur Überfeuchtung der

Oberfläche der Tablettenkerne führen kann. Die große Verdunstungsoberfläche sehr kleiner Tropfen begünstigt wiederum Sprühtrocknungseffekte, die die Qualität des Filmüberzuges beeinträchtigen. Aufgrund von Sprühtrocknung und Lufteinschlüssen im Film steigt die Varianz der Filmdicke von Tabletten einer Charge mit zunehmendem Zerstäuberdruck (Tobiska und Kleinebudde 2003). Die Variabilität der Filmdicke auf einer einzelnen Tablette verringert sich hingegen mit zunehmendem Zerstäuberdruck. Zur Vergrößerung der Verdunstungsoberfläche können auch höhere Tropfengeschwindigkeiten beitragen, da diese die Spreitung der Tropfen fördern. Twitchell et al. (1995) korrelierten die Rauigkeit des Films mit der Tropfengeschwindigkeit. Mit zunehmendem Zerstäuberdruck und daraus folgender höherer Tropfengeschwindigkeit nahmen die Rauigkeit des Films ab und damit die Qualität des Filmes zu.

Neben der Größe und der Geschwindigkeit der Tropfen ist die besprühte Fläche des Tablettenbettes kritisch für die Gleichförmigkeit des Überzuges. Durch die Verwendung mehrerer Sprühdüsen wird eine breite Sprühzone erreicht. Die Sprühzonen der einzelnen Sprühdüsen sollten dabei nicht überlappen, um lokale Überfeuchtungen zu vermeiden. Die Prozessparameter Zerstäuberdruck und Formierdruck beeinflussen ebenfalls die Breite der Sprühzone. Mit zunehmendem Zerstäuberdruck wird die Sprühzone breiter (Tobiska 2002). Der Formierdruck beeinflusst wiederum die Form der Sprühzone, indem die einzelnen Tropfen von der radialen Achse des Sprays abgelenkt werden. Dadurch wird eine elliptische Sprayform induziert (Twitchell 1990; Wang et al. 2012). Mit zunehmendem Formierdruck verändert sich das Sprühbild vom Rundspray hin zu einem Flachspray (Abbildung 3).

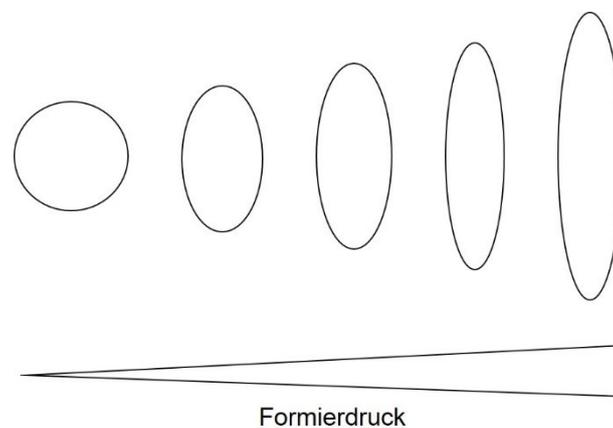


Abbildung 3: Veränderung der Sprayform mit zunehmendem Formierdruck

Durch die elliptische Sprayform wird das Sprühbild breiter und eine Überfeuchtung im Sprayzentrum wird verhindert. Mit einem breiteren Sprühbild wird die Sprühzone vergrößert und eine größere Anzahl Tabletten kann besprüht werden. Eine weitere Erhöhung des Formierdrucks über den elliptischen Flachstrahl hinaus würde zu einem hantelförmigen Flachstrahl mit Überfeuchtung der Randbereiche des Sprays führen.

Die Mischprozesse in der Coatingtrommel werden durch das Bewegungsverhalten der Tabletten vorgegeben. Mellmann (2001) klassifizierte die Bewegungsarten von Partikeln in rotierenden Zylindern in Abhängigkeit von Froudezahl, Füllgrad und Wandreibung. Der physikalische Prozess des Mischens beruht dieser Einteilung zufolge auf einer kaskadenartigen Bewegung.

In Bezug auf die Gleichförmigkeit des Überzuges sind kritische Prozessparameter, die sich auf das Bewegungs- bzw. Mischverhalten in der Coatingtrommel auswirken, zu identifizieren. Das Mischverhalten in der Trommel wird zum einen durch die Verweilzeit (engl. residence time) der Tabletten $T_{R,i}$ innerhalb der Sprühzone und zum anderen durch die durchschnittliche Zeit, während der sich die Tabletten außerhalb der Sprühzone befinden (Umlaufzeit $T_{C,i}$, engl. circulation time), beschrieben (Kalbag et al. 2008). Die durchschnittliche Verweilzeit $\overline{\Delta t_{R,i}}$ für die Tablette i und den Durchlauf p wurden von Kalbag et al. (2008) definiert als die Summe der Verweilzeiten bei jedem Durchlauf der Tablette durch die Sprühzone:

$$\overline{\Delta t_{R,i}} = \frac{T_{R,i}}{P_i} = \frac{1}{P_i} \sum_{p=1}^{P_i} \Delta t_{R,i,p} \quad (3)$$

Dabei hält sich die Tablette i im Zeitintervall $\Delta t_{R,i,p}$ in der Sprühzone auf und die Gesamtanzahl der Durchläufe wird durch P_i gegeben.

Das Zeitintervall zwischen den aufeinanderfolgenden Passagen der Sprühzone und den Aufhalten außerhalb der Sprühzone ist die durchschnittliche Umlaufzeit pro Durchlauf $\overline{\Delta t_{C,i}}$:

$$\overline{\Delta t_{C,i}} = \frac{T_{C,i}}{P_i} = \frac{1}{P_i} \sum_{p=1}^{P_i} \Delta t_{C,i,p} \quad (4)$$

Während sich die Tabletten in der Sprühzone aufhalten, sollte ein gleichmäßiges Besprühen erfolgen. Durch die Verweilzeit wird außerdem die Auftragsmenge an Wirkstoff vorgegeben. Eine möglichst enge Verweilzeitverteilung der einzelnen Tabletten in der Sprühzone begünstigt einen gleichmäßigen Wirkstoffauftrag (Dubey et al. 2011). Während der Umlaufzeit müssen die Tabletten ausreichend getrocknet werden, bevor sie erneut in die Sprühzone gelangen. Eine Sprühzone im oberen Teil des Tablettenbettes verlängert die Trocknungszeit und verhindert dadurch ein Kleben der Tabletten. In Simulationen wurde gezeigt, dass die Geschwindigkeit der Tabletten an der Oberfläche des Tablettenbettes die Verweilzeit der Tabletten in der Sprühzone und dadurch die Gleichförmigkeit des Überzuges

bestimmt (Kalbag et al. 2008). Die Umlauf- und die Verweilzeiten werden von den Prozessparametern Trommelbeladung und Trommeldrehzahl beeinflusst, wobei kürzere Umlauf- und Verweilzeiten zu einem gleichmäßigeren Überzug führen. Durch eine hohe Trommeldrehzahl können die Tabletten die Sprühzone häufiger und schneller passieren. Mit zunehmender Trommeldrehzahl und Trommelbeladung wird die Verweilzeit in der Sprühzone reduziert (Leaver et al. 1985). Die Umlaufzeit wird mit zunehmender Trommeldrehzahl und abnehmender Trommelbeladung verkürzt.

Die Prozessdauer hat ebenfalls einen Einfluss auf die Gleichförmigkeit des Überzuges. Bei langen Prozesszeiten durchqueren die Tabletten die Sprühzone häufiger und werden so gleichmäßiger überzogen. Durch die Abhängigkeit der Prozessdauer von der Sprührate ist die Sprührate ein weiterer kritischer Prozessparameter für die Mischgüte. Eine niedrige Sprührate resultiert in längeren Prozesszeiten und in gleichmäßigeren Überzügen (Rege et al. 2002).

1.3. Numerische Simulationen von Überzugsprozessen

1.3.1. Strategien zur Modellierung der Partikelbewegung in Überzugsprozessen

Neben den analytischen Methoden ist die Entwicklung numerischer Simulationen von Überzugsprozessen in den letzten Jahren fortgeschritten. Außerhalb der pharmazeutischen Industrie haben numerische Simulationen bereits vielfältige Anwendungsgebiete gefunden. Für die Simulation partikulärer Prozesse ist insbesondere die Diskrete Elemente Methode (DEM) geeignet. So wurden numerische Simulationen mit der DEM für die Schüttgutanalytik entwickelt. Hierzu wurden Untersuchungen zum Fließverhalten, zu Misch- und zu Granulationsprozessen in der Wirbelschicht durchgeführt (Kuo et al. 2002; Cleary 2009; Adam et al. 2011; Ahmadian et al. 2011; Gonzalez-Montellano et al. 2011; Gonzalez-Montellano et al. 2012). Basierend auf diesen Kenntnissen stellen Granulations-, Misch- oder Überzugsprozesse mögliche Anwendungsgebiete von DEM-Simulationen in der pharmazeutischen Industrie dar.

Zur Vorhersage der Gleichförmigkeit von Überzügen stehen verschiedene Konzepte zur Verfügung. Übersichtsartikel zu Modellierungsstrategien von Überzugsprozessen wurden in der Literatur veröffentlicht (Turton 2008; Turton 2010; Sahni und Chaudhuri 2012).

Phänomenologische Modelle betrachten den gesamten Überzugsprozess als Resultat einzelner Überzugsprozesse der Partikel (Cheng und Turton 2000a; Cheng und Turton 2000b). Der Überzug entsteht hierbei durch die Häufigkeit, mit der die Partikel die Sprühzone durchlaufen, und durch die in jedem Durchlauf aufgetragene Masse.

In Kompartimentmodellen werden die Partikel als Populationen aufgefasst, die sich zwischen verschiedenen Kompartimenten bewegen. In Bezug auf den Überzugsprozess kann das Tablettenbett in zwei Kompartimente, zwischen denen ein ständiger Austausch besteht,

getrennt werden (Denis et al. 2003). Während in einem Kompartiment der Sprühprozess erfolgt, laufen in einem anderen Kompartiment Misch- und Trocknungsprozesse ab.

In der Literatur sind umfassende Untersuchungen zu Simulationen von Überzugsprozessen in der Wirbelschicht und in Trommelcoatern mit Monte-Carlo-Methoden publiziert (KuShaari et al. 2006; Pandey et al. 2006a; Pandey et al. 2006b; Freireich und Wassgren 2010; Kandela et al. 2010). Basierend auf Zufallsexperimenten können mit Monte-Carlo-Methoden anhand von Wahrscheinlichkeitsverteilungen Vorhersagen über die Variation der Überzugsmasse getroffen werden.

In der numerischen Strömungsmechanik (computational fluid dynamics, CFD), werden strömungsmechanische Probleme mit kontinuumsmechanischen Methoden wie der Finiten Elemente Methode (FEM) gelöst. Mit CFD können beispielsweise die Interaktion der Spraytropfen mit der Tablettenoberfläche oder die Thermodynamik des Überzugsprozesses beschrieben werden, jedoch sind auf diesem Gebiet nur wenige Untersuchungen mit CFD durchgeführt worden (Turton 2010; Toschkoff et al. 2012). Im Gegensatz dazu wurde die Diskrete Elemente Methode für Simulationen von Überzugsprozessen in der Wirbelschicht und im Trommelcoater etabliert (Yamane et al. 1995; Yamane et al. 1998; Pandey et al. 2006b; Kalbag et al. 2008; Kalbag und Wassgren 2009; Ketterhagen et al. 2009; Freireich und Wassgren 2010; Freireich et al. 2011). In der zu den diskontinuumsmechanischen Verfahren gehörenden DEM wird jedes Partikel individuell simuliert. Damit können die Bewegung und Orientierung einzelner Partikel sowie deren Wechselwirkungen verfolgt werden.

1.3.2. Diskrete Elemente Methode

Die für diese Arbeit durchgeführten DEM-Simulationen wurden im Rahmen eines Kooperationsprojektes von der Research Center Pharmaceutical Engineering (RCPE) GmbH (Graz, Österreich) entwickelt. Für die Simulationen wurden eine kommerziell erhältliche DEM-Software sowie ein am RCPE programmierter MATLAB®-basierter DEM-Code verwendet.

Die Diskrete Elemente Methode wurde von Cundall und Strack eingeführt (Cundall und Strack 1979). Basierend auf den Newton'schen Bewegungsgesetzen, die für jedes Partikel numerisch gelöst werden, wird die Bewegung der Partikel modelliert. Die Translation wird durch Newton's zweites Bewegungsgesetz, die Rotation durch rotationsdynamische Gleichungen beschrieben. Die Interaktion zwischen Partikeln wird Kontakt für Kontakt mit Hilfe des Kraft-Weg-Gesetzes verfolgt.

Grundlage für die DEM-Simulation ist ein Feder-Dämpfer-Kontaktmodell, das aus den Basiselementen Feder, viskoser Dämpfer und Reibungswiderstand besteht. Der Energieverlust beim Kontakt von Partikeln wird durch das Dämpfungselement im Modell berücksichtigt. Da bei einer Scherung außerdem Energie aufgrund der Gleitreibung verloren geht, wird ein zusätzlicher Reibungswiderstand einbezogen.

In einem rein elastischen Kontaktgesetz wird die Kontaktkraft durch zwei Federn mit Steifigkeiten für die Normalrichtung und für die Scherrichtung beschrieben. Im linear-elastischen Kontaktgesetz wird zur Berechnung der Normalkraft ein Überlappungsbetrag berücksichtigt (Cundall und Strack 1979). Das Standardmodell der verwendeten DEM-Software (EDEM® 2.3, DEM Solutions Ltd., Edinburgh, Großbritannien) verwendet das nicht-lineare Feder-Dämpfungs-Kontaktgesetz (Hertz-Mindlin-Modell). In diesem Modell werden die Steifigkeiten in Abhängigkeit von den Eingangsparametern Schermodul und Poissonverhältnis, den Radien der Partikel und dem Überlappungsbetrag berechnet (Mindlin 1949).

Voraussetzungen für die Erstellung von DEM-Simulationen eines Überzugsprozesses sind Kenntnisse der Geometrie der Coatingtrommel, der Tablettenform, der Materialeigenschaften sowie der Geometrie des Sprays. Die Coatingtrommel wurde anhand der vom Hersteller zur Verfügung gestellten Daten für die Simulation nachgebaut (Abbildung 4).

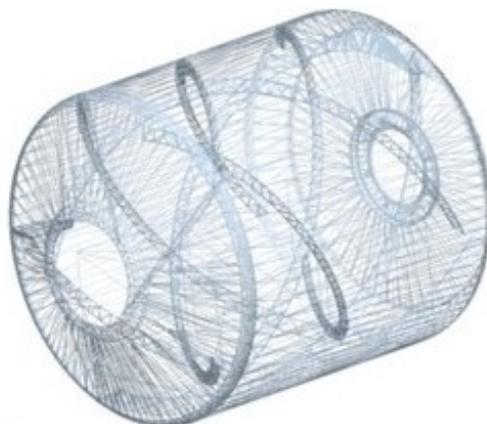


Abbildung 4: Coatingtrommel in der DEM-Simulation (EDEM®)

In der DEM werden die Partikel als Kugeln simuliert. Da Tabletten eine von der Kugelform abweichende Geometrie aufweisen und somit längere Simulationszeiten erfordern, wurde zur Vereinfachung das Bewegungsverhalten runder Partikel simuliert (Yamane et al. 1995). Es bestehen jedoch Unterschiede im Bewegungsverhalten zwischen Kugeln und tablettenförmigen Partikeln (Pandey und Turton 2005). Zur Näherung nichtkugelförmiger Partikel wurde der „glued-spheres approach“ eingeführt. Dieser Ansatz ist eine übliche Näherung zur Darstellung biplaner oder bikonvexer Tabletten (Favier et al. 1999; Song et al. 2006; Kodam et al. 2010a; Kodam et al. 2010b; Kodam et al. 2012). Hierbei wird die Tablettenform aus einzelnen Kugeln, die sich gegenseitig durchdringen, gebildet. Die in dieser Arbeit verwendeten bikonvexen Adalat® GITS wurden aus acht Kugeln zusammengesetzt (Abbildung 5).

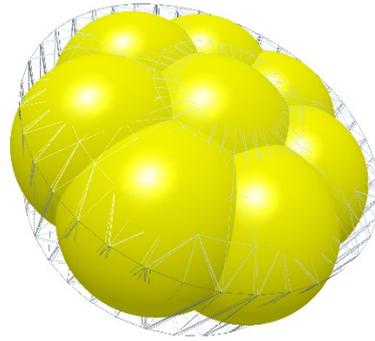


Abbildung 5: Näherung der bikonvexen Tablettenform durch den „glued-spheres approach“ (EDEM®)

Das Spray wurde in der Simulation als diskrete Tropfen dargestellt (Toschkoff et al. 2013). Die Düsen wurden analog zu Geometrie und Position im Labor-Coater definiert. In Abbildung 6 ist ein Ausschnitt einer DEM-Simulation des Überzugsprozesses dargestellt. Die Tabletten befinden sich hierbei in der Coatingtrommel und sind in Abhängigkeit von der Überzugsmasse gefärbt. Die elliptischen Sprühzonen der beiden Düsen sind türkis dargestellt.

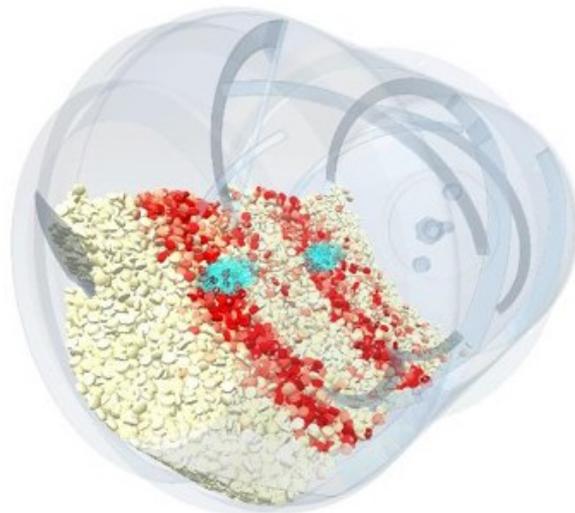


Abbildung 6: DEM-Simulation des Überzugsprozesses: Sprühzone (türkis), Farbe der Tabletten (von weiß nach dunkelrot) in Abhängigkeit von der Überzugsmasse (EDEM®)

2. Ziele der Arbeit

Das Überziehen von Tabletten mit Wirkstoffen stellt besondere Herausforderungen an die Prozesssteuerung dar. Um die Anforderungen der Arzneibücher hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Gehalts zu erfüllen, sind die korrekte Bestimmung des Prozessendpunktes und die Streuung des Wirkstoffgehalts im Überzug zwischen den einzelnen Tabletten entscheidend.

Im Rahmen eines Kooperationsprojektes sollten die experimentelle und numerische Optimierung eines Wirkstoffüberzugsprozesses von OROS-Tabletten erfolgen. Auf der Basis der in der vorliegenden Arbeit erhobenen experimentellen Daten sollten numerische Simulationen des Überzugsprozesses mit der Diskreten Elemente Methode entwickelt werden. Durch verbessertes Prozessverständnis sollte im Kontext von prozessanalytischen Technologien und Quality by Design eine optimierte Produktqualität hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Wirkstoffüberzuges resultieren.

Voraussetzung für die Entwicklung numerischer Simulationen von Überzugsprozessen sind zunächst Kenntnisse der mechanischen Eingangsparameter und der Eigenschaften der Sprühsuspension. Dazu sollten die Eingangsparameter Elastizitätsmodul, Rücksprungkoeffizient und Reibungskoeffizient für die Simulationen experimentell bestimmt werden (Kapitel 3.1). Der Sprühprozess sollte anhand der Charakterisierung der Sprayeigenschaften untersucht werden (Kapitel 3.2).

Kritische Prozessparameter, die die Gleichförmigkeit des Wirkstoffüberzuges beeinflussen, sollten in experimentellen Untersuchungen am Labor-Coater mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung evaluiert werden. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der numerischen Simulationen sollte die Vorhersage der Simulation beurteilen (Kapitel 3.3).

Prozessparameter wie die Trommelbeladung oder die Trommeldrehzahl beeinflussen das Mischverhalten der Tabletten und dadurch die Gleichförmigkeit des Überzuges. Daher sollte das Bewegungsverhalten der Tabletten in der Coatingtrommel mit einer Hochgeschwindigkeitskamera untersucht werden (Kapitel 3.4).



3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Bestimmung der Eingangsparameter für die DEM-Simulation

3.1.1. Einleitung

Eine wichtige Voraussetzung für die Erstellung numerischer Simulationen mit der DEM ist die Kenntnis der Materialeigenschaften sowie der Kontakt- und Interaktionsparameter der zu simulierenden Tabletten. Diese Simulationsgrößen werden als Eingangsparameter von der DEM-Software verlangt. Zur Beschreibung der Materialeigenschaften sind Angaben zu Dichte, Elastizitätsmodul, Schermodul und Poissonverhältnis notwendig, während die Interaktionseigenschaften durch Rücksprungkoeffizienten und Reibungskoeffizienten charakterisiert werden.

Bisher sind in der Literatur nur wenige experimentelle Untersuchungen zu den für die DEM-Simulation benötigten Tabletteneigenschaften publiziert (Bharadwaj et al. 2010b; Hancock et al. 2010; Ketterhagen et al. 2010). Für Materialien wie Glas, Stahl oder Aluminium liegen hingegen umfassendere Daten vor (Couroyer et al. 1999; Gorham und Kharaz 2000; Zhou et al. 2002; Gonzalez-Montellano et al. 2011). In vorangegangenen DEM-Simulationen von Überzugsprozessen von Tabletten wurden deshalb häufig die Standardeinstellungen der Software in Bezug auf die Simulationsparameter anstelle von experimentell validierten Werten verwendet (Ketterhagen 2011).

Für eine möglichst realistische Simulation des Überzugsprozesses wurden in dieser Arbeit zunächst der Elastizitätsmodul als Materialparameter sowie Rücksprungkoeffizient und Reibungskoeffizienten der Tabletten als Kontaktparameter experimentell bestimmt. Basierend auf diesen Daten wurden dann vom RCPE DEM-Modelle entwickelt und Simulationen durchgeführt.

3.1.2. Material- und Kontaktparameter

3.1.2.1. Elastizitätsmodul

Die Elastizität eines Materials wird durch den Elastizitätsmodul beschrieben, der die elastische Deformation unter Druckbelastung darstellt. In Abhängigkeit von den Materialeigenschaften kommt es zu einer elastischen, elastisch-plastischen oder plastischen Verformung. In der Literatur wurden Dreipunkt-Biegeversuche zur Bestimmung des Elastizitätsmoduls von Tabletten durchgeführt (Podczek 2001). Schätzungen des Elastizitätsmoduls als Eingangsparameter für DEM-Simulationen in vorausgehenden Studien liegen zwischen 0,1 MPa (Yamane et al. 1995) und 10,0 MPa (Freireich et al. 2009). In diesen Untersuchungen wurden Tabletten als Kugeln simuliert. Der vorgegebene Standardwert der

DEM-Software EDEM® von 2,5 MPa wurde ebenfalls in der Literatur verwendet (Ketterhagen 2011). In Simulationen von Polystyren-Kugeln wurde hingegen ein deutlich höherer Elastizitätsmodul von 1280 MPa verwendet (Pandey et al. 2006b).

In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen Spannung und Dehnung mit einem uniaxialen Belastungstest (Kapitel 6.2.3.2) untersucht. GITS und wirkstoffüberzogene GITS mit 32 mg Candestancilexetil wurden von der Oberseite (gelb) und der Unterseite (rot) belastet. Abbildung 7 zeigt exemplarisch aus Kraft-Weg-Diagrammen berechnete Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Oberseite der GITS.

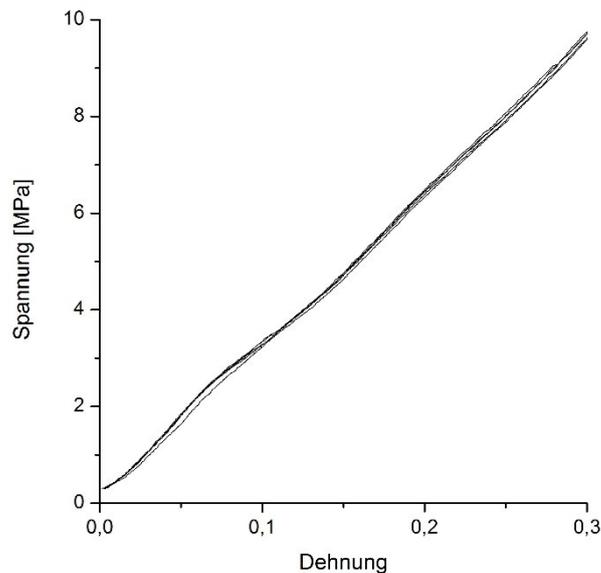


Abbildung 7: Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Oberseite der GITS; n = 5

In DEM-Simulationen können nur Kollisionen zwischen Kugeln betrachtet werden. Außerdem wird von einer konstanten Materialeigenschaft ausgegangen. Daher wurde in dieser Arbeit repräsentativ für die Kollision zwischen Kugeln der Elastizitätsmodul nach axialer Belastung (Belastung der Ober- und Unterseite) erfasst. Der Elastizitätsmodul resultierend aus einer radialen Belastung wurde vernachlässigt, obwohl unterschiedliche Werte in Abhängigkeit von der Art der Belastung zu erwarten gewesen wären.

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse des uniaxialen Belastungstests zur Bestimmung des Elastizitätsmoduls. Der Wirkstoffüberzug hatte keinen Einfluss auf die Elastizität der Tablette, da kein Unterschied zwischen GITS und wirkstoffüberzogenen GITS festgestellt wurde. Die Belastung auf den beiden Tablettenseiten führte ebenfalls nicht zu Unterschieden im Elastizitätsmodul. Diese Ergebnisse zeigten, dass der Elastizitätsmodul die Materialeigenschaften der Tablette charakterisierte und unabhängig von den Oberflächeneigenschaften der Tablette war. Der Mittelwert der Ergebnisse dieser Messungen lag bei $31,9 \pm 0,8$ MPa. Im Vergleich zu den oben genannten Standardwerten der DEM-Software lag dieser Wert höher, aber in derselben Größenordnung.

Tabelle 1: Ergebnisse des uniaxialen Belastungstests; MW \pm s, n = 5

	Tablettenseite	Elastizitätsmodul [MPa]
GITS	Oberseite	32,2 \pm 0,3
GITS	Unterseite	31,0 \pm 0,8
wirkstoffüberzogene GITS	Oberseite	31,3 \pm 1,2
wirkstoffüberzogene GITS	Unterseite	32,2 \pm 0,4

3.1.2.2. Rücksprungkoeffizient

Während des Überzugsprozesses kommt es zu ständigen Kollisionen zwischen den einzelnen Tabletten im Tablettenbett sowie mit der Wand der Coatingtrommel. In Abhängigkeit vom Material der Kollisionspartner und der Art der Kollision springen die Tabletten mit einer bestimmten Kraft und Geschwindigkeit. Dieses Verhalten kann durch den Rücksprungkoeffizienten beschrieben werden, der die Elastizität einer Kollision angibt. Plastisches Kollisionsverhalten wird durch einen Rücksprungkoeffizienten von 0, elastisches Kollisionsverhalten durch einen Rücksprungkoeffizienten von 1 charakterisiert. Aus dem Verhältnis zwischen Fall- und Rücksprunggeschwindigkeiten lässt sich der Rücksprungkoeffizient bestimmen. Hierdurch wird der Energieverlust während der Kollision beschrieben. Für DEM-Simulationen ist die Kenntnis des Rücksprungkoeffizienten als Simulationsparameter wichtig für die Berechnung von Geschwindigkeiten und Positionen der Partikel nach einer Kollision. Für die auftretenden Geschwindigkeiten wird angenommen, dass der Reibungskoeffizient unabhängig von der Aufprallgeschwindigkeit ist. Das Feder-Dämpfungs-Modell der DEM-Simulation kann daher näherungsweise das inelastische Stoßen von Körpern beschreiben. Die Körper sind dabei quasi-elastisch, sodass sie nach dem Stoß ihre makroskopische Form beibehalten.

Der Standardwert des Rücksprungkoeffizienten in der DEM-Software EDEM[®] von 0,5 wurde in verschiedenen Arbeiten verwendet (Freireich et al. 2011; Ketterhagen 2011). Ein Reibungskoeffizient von 0,81 wurde als Näherung für DEM-Simulationen mit Polystyren-Kugeln verwendet (Pandey et al. 2006b). Für Plexiglas, Stahl und Glaskugeln wurden Werte zwischen 0,6 und 0,8 gemessen (Bharadwaj et al. 2010a). In einer Studie mit Tabletten unterschiedlicher Zusammensetzung wurden Rücksprungkoeffizienten zwischen 0,4 und 0,9 experimentell bestimmt (Bharadwaj et al. 2010b). Die unterschiedlichen Tablettenformulierungen führten zu veränderten mechanischen Eigenschaften der Tabletten und damit zu unterschiedlichen Rücksprungkoeffizienten. Freireich et al. (2009) verwendeten einen Wert von 0,73, Kalbag und Wassgren (2008) von 0,6 als Rücksprungkoeffizienten.

Der Rücksprungkoeffizient kann ebenso wie der Elastizitätsmodul von der Orientierung der Tabletten abhängen. Da dies jedoch in der DEM-Software nicht berücksichtigt wird, wurden die Versuche mit der beschriebenen Orientierung durchgeführt (Kapitel 6.2.3.3). Es wurde

ein mittlerer Rücksprungkoeffizient von $0,79 \pm 0,04$ (MW \pm s, n = 3) für die GITS bestimmt. Die wirkstoffüberzogenen GITS zeigten mit einem Mittelwert von $0,80 \pm 0,03$ (MW \pm s, n = 3) keinen Unterschied zu den GITS. Die gemessenen Werte stimmen mit dem Bereich der aufgeführten Literaturwerte überein.

3.1.2.3. Reibungskoeffizienten

Der Reibungskoeffizient beschreibt die Kontaktkräfte von zwei aneinander gleitenden Oberflächen und wird durch das Verhältnis der Reibung von zwei Objekten und der Normalkraft gegeben. Die Berechnung erfolgt daher durch das Verhältnis von Tangentialkraft und Normalkraft der zwei Oberflächen.

Für die DEM-Simulation ist die Reibung ein wesentlicher Parameter (Kuo et al. 2002; Pandey et al. 2006b; Kalbag et al. 2008; Kalbag und Wassgren 2009). DEM-Simulationen zeigten, dass der Reibungskoeffizient die Häufigkeit des Erscheinens der Tabletten in der Sprühzone beeinflusste. Mit steigendem Reibungskoeffizienten erhöhten sich die Durchmischung und die Anzahl der Durchläufe durch die Sprühzone (Kalbag et al. 2008). Pandey et al. (2006b) untersuchten die Abhängigkeit des dynamischen Böschungswinkels vom Reibungskoeffizienten. Eine Erhöhung des Reibungskoeffizienten führte zu einer Erhöhung des dynamischen Böschungswinkels, da sich das Tablettenbett steiler in der Trommel orientierte, bevor die Tabletten von der Trommelwand abrutschten. Im Gegensatz dazu wurde nach einem initialen Anstieg des dynamischen Böschungswinkels bei Reibungskoeffizienten von unter 0,1 ein konstanter Wert erreicht (Yamane et al. 1998). Hancock et al. (2010) führten umfassende Untersuchungen zur Reibung durch. Kalbag et al. (2008) bestimmten die Reibungskoeffizienten nicht experimentell, sondern verwendeten Werte von 0,3 sowohl für Kugel-Kugel- als auch für Kugel-Wand-Kontakte. Ketterhagen (2011) und Freireich et al. (2009; 2011) differenzierten ebenfalls nicht zwischen der Reibung zwischen der Tablette und der Wand und der Reibung zwischen zwei Tabletten und verwendeten jeweils den Standardwert der DEM-Software von 0,5.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Reibungskoeffizienten mit einem modifizierten Rotationsviskosimeter bestimmt (Kapitel 6.2.3.4). Hancock et al. (2010) verwendeten eine ähnliche Methode und bestimmten Reibungskoeffizienten von nicht-überzogenen und von überzogenen Tabletten. Für überzogene Tabletten wurden höhere Reibungskoeffizienten der Tabletten im Kontakt mit Stahl als für nicht-überzogene Tabletten gemessen. Jedoch konnte die Größe des Reibungskoeffizienten nicht mit der Oberflächenrauigkeit korreliert werden. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass die Reibung durch die jeweilige Kombination aus Tabletten- und Oberflächeneigenschaften bestimmt wird.

Im Coulomb-Reibungsmodell ist der Reibungskoeffizient konstant für ein Materialpaar und kann aus Drehmoment, Normalkraft und Radius berechnet werden. In der Theorie ist der Reibungskoeffizient unabhängig von der Kontaktfläche, der Geschwindigkeit und der Normalkraft.

Für die DEM-Simulation muss ein Wert gefunden werden, der zu einer geeigneten Beschreibung der Tablettenbewegung innerhalb der Trommel führt. Die Messungen zur Reibung zwischen einer Tablette und der aus Edelstahl bestehenden Trommelwand zeigten, dass Veränderungen in der Normalkraft den Reibungskoeffizienten nicht beeinflussten. In der Simulation wurde eine Normalkraft im Bereich von 1 N für Tabletten im unteren Teil des Tablettenbettes bestimmt.

Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse der Messungen der Reibungskoeffizienten für Kontakte zwischen der Tablette und der Wand (Edelstahl) bei unterschiedlicher relativer Feuchte (rF). Die Feuchte hatte keinen Einfluss auf die Reibung im untersuchten Bereich.

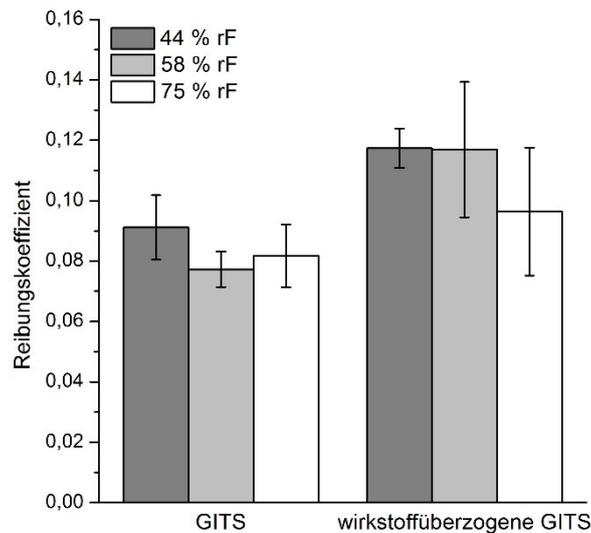


Abbildung 8: Reibungskoeffizient Tablette-Stahl von GITS und wirkstoffüberzogenen GITS in Abhängigkeit der relativen Feuchte; MW \pm s, n = 3 Tabletten, 200 Einzelmessungen/Tablette, 1 N Normalkraft

Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften der Tabletten zeigten die wirkstoffüberzogenen GITS eine höhere Reibung als die GITS. Der Reibungskoeffizient wird durch die Materialeigenschaften und die Oberflächenrauigkeit bestimmt (Hancock et al. 2010). Die Oberfläche der GITS war rauer als die Oberfläche der wirkstoffüberzogenen GITS. Deshalb wurde erwartet, dass die Oberflächen ineinandergreifen und eine höhere Reibung resultieren würden. Jedoch konnte dieser Effekt auf der glatten Stahlplatte nicht gezeigt werden. Aufgrund der ausgeprägten Reibung des Materials selbst wurde auf der glatteren Oberfläche des Wirkstoffüberzuges ein höherer Reibungskoeffizient gemessen. Hancock et al. (2010) bestimmten ebenfalls höhere Reibungskoeffizienten von überzogenen Tabletten im Vergleich zu nicht-überzogenen Tabletten.

Die Reibung zwischen zwei Tabletten wurde bestimmt, indem die Tangentialkraft als Funktion der Normalkraft gemessen wurde (Kapitel 6.2.3.4). Im Verlauf der Messung passierte die untere Tablette die obere Tablette. Normalkraft und Tangentialkraft stiegen zunächst bis zu dem Punkt, an dem beide Tabletten genau übereinander lagen, an und fielen anschließend

wieder ab, wobei der Abfall der Tangentialkraft schneller erfolgte als der Abfall der Normalkraft. Diese Auf- und Abwärtskurven führten zu einer Hysterese (Abbildung 9).

Der in dieser Messung bestimmte Reibungskoeffizient setzt sich sowohl aus Haft- als auch aus Gleitreibung zusammen. Die Steigung des linear ansteigenden Teils der resultierenden Kurven gibt den Reibungskoeffizienten an.

Es wurden gleichmäßig verlaufende Kurven der wirkstoffüberzogenen GITS aufgezeichnet (Abbildung 9). Die GITS zeigten hingegen einen fluktuierenden Kurvenverlauf, der sich auf einen Haftgleiteffekt zurückführen ließ. Der Haftgleiteffekt tritt auf, wenn die Haftreibung die Gleitreibung überwiegt. Der bei den GITS aufgetretene Haftgleiteffekt beruhte auf der raueren Oberfläche der GITS. Bei den wirkstoffüberzogenen GITS wurde nahezu kein Haftgleiteffekt beobachtet. Der Haftgleiteffekt erklärte somit den höheren Reibungskoeffizienten Tablette-Stahl für die wirkstoffüberzogenen GITS im Vergleich zu den GITS. Bei den wirkstoffüberzogenen GITS dominierte eine höhere Gleitreibung, während bei den GITS die Haftreibung überwog.

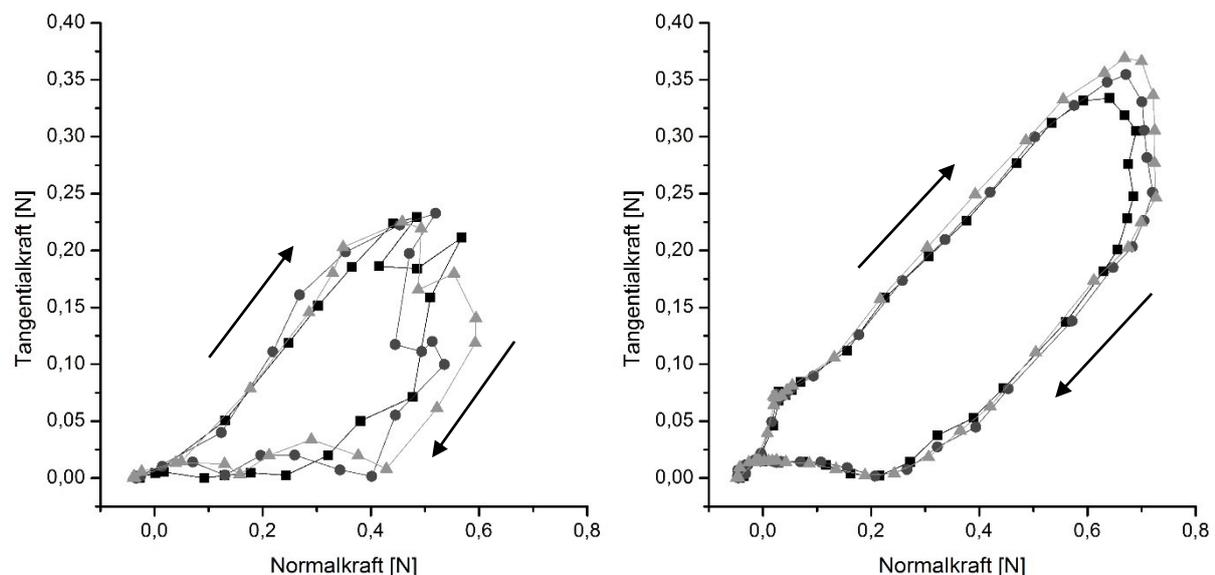


Abbildung 9: Reibung Tablette-Tablette von GITS (links) und wirkstoffüberzogenen GITS (rechts) bei 44 % rF; Messung von drei einzelnen Tabletten (schwarze Quadrate, graue Dreiecke, dunkelgraue Kreise)

Teilweise wirkstoffüberzogene GITS wurden ebenfalls untersucht. Der Reibungskoeffizient dieser Tabletten war vergleichbar mit dem der wirkstoffüberzogenen GITS. Sobald eine geschlossene Schicht des Wirkstoffüberzuges vorlag, hatte ein weiteres Auftragen des Überzugsmaterials keinen Einfluss mehr auf das Reibungsverhalten. Im Hinblick auf die DEM-Simulation sollte daher der Reibungskoeffizient der wirkstoffüberzogenen GITS als Simulationsparameter verwendet werden.

Untersuchungen zum Einfluss der Feuchte auf die Reibung Tablette-Tablette sind in Abbildung 10 dargestellt.

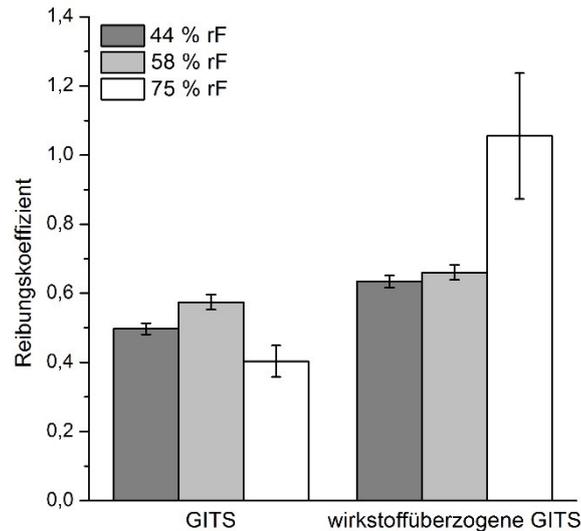


Abbildung 10: Reibungskoeffizient Tablette-Tablette von GITS und wirkstoffüberzogenen GITS in Abhängigkeit der relativen Feuchte; MW \pm s, n = 3 Tabletten

Unter den vorgegebenen Lagerbedingungen veränderte sich der Reibungskoeffizient der GITS nicht. Bei den wirkstoffüberzogenen GITS wurde bei 58 % rF keine Veränderung, bei 75 % rF dagegen ein Anstieg des Reibungskoeffizienten im Vergleich zu den anderen Lagerbedingungen gemessen. Die Unterschiede im Reibungsverhalten der GITS und der wirkstoffüberzogenen GITS unter Einfluss von Feuchte konnten auf die unterschiedliche Wasseraufnahmekapazität der Überzüge zurückgeführt werden. Der Celluloseacetat-Überzug der GITS veränderte sich nicht im Bereich der untersuchten Feuchte. Der Polyvinylalkohol-basierte Lack der wirkstoffüberzogenen GITS reagierte dagegen empfindlicher auf Feuchte, weshalb ein höherer Reibungskoeffizient resultierte. Da allerdings im Verlauf eines Überzugsprozesses eine solch hohe Feuchte nicht erreicht wird, konnte dieser Effekt vernachlässigt werden.

Im Vergleich zu den Reibungskoeffizienten der Kontakte Tablette-Stahl sind die Reibungskoeffizienten der Kontakte Tablette-Tablette deutlich höher. Hancock et al. (2010) bestimmten Reibungskoeffizienten im Bereich von 0,00 bis 0,74, fanden jedoch niedrigere Reibungskoeffizienten für Tablette-Tablette-Kontakte als für Tablette-Stahl-Kontakte, was mit den Oberflächeneigenschaften der Tabletten erklärt wurde. Der Zusatz von Schmiermitteln bei der Tablettierung könnte zu dem niedrigen Reibungskoeffizienten bei den nicht-überzogenen Tabletten beigetragen haben. Bei den überzogenen Tabletten wurde der niedrige Reibungskoeffizient durch den Zusatz eines Materials mit niedriger Reibung wie Wachs im Überzug begründet (Hancock et al. 2010).

3.1.2.4. Dynamischer Böschungswinkel

Der Böschungswinkel in einer Coatingtrommel wird durch den Winkel der Oberfläche des Tablettenbettes mit der Horizontalen beschrieben. Im Gegensatz zum statischen Böschungswinkel wird der dynamische Böschungswinkel an der rotierenden Trommel gemessen.

In einer Studie zum Bewegungsverhalten von Tabletten in einem Trommelcoater wurde der Zusammenhang zwischen Trommelbeladung, Reibung und dem dynamischen Böschungswinkel untersucht (Leaver et al. 1985). Eine höhere Beladung führte zu einer stärkeren Wandreibung der Tabletten und dadurch zu einem höheren dynamischen Böschungswinkel. Diese Ergebnisse wurden sowohl in DEM-Simulationen als auch in Experimenten mit Polystyren-Kugeln bestätigt (Pandey et al. 2006b). Mit steigender Drehzahl und Beladung der Trommel erhöhte sich der dynamische Böschungswinkel. Für kugelförmige Partikel wurde ein linearer Zusammenhang zwischen dem dynamischen Böschungswinkel und der Trommeldrehzahl gefunden. Yamane et al. (1995) zeigten, dass die Partikelform einen größeren Einfluss auf den dynamischen Böschungswinkel hatte als die Reibung. In DEM-Simulationen mit Kugeln erhöhte sich der dynamische Böschungswinkel mit steigender Roll- oder Gleitreibung sowohl für Partikel-Partikel- als auch für Partikel-Wand-Kontakte (Zhou et al. 2002).

In der vorliegenden Arbeit wurden die dynamischen Böschungswinkel von GITS und von wirkstoffüberzogenen GITS verglichen (Kapitel 6.2.3.5). Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften des jeweiligen Tablettenbettes (Tabelle 2), insbesondere der Reibung (Kapitel 3.1.2.3), resultierten Unterschiede im dynamischen Böschungswinkel.

Tabelle 2: Eigenschaften der untersuchten GITS und wirkstoffüberzogenen GITS

	GITS	wirkstoffüberzogene GITS
Masse [mg]	280	320
Durchmesser [mm]	9,1	9,4
Höhe [mm]	4,8	5,4
Bruchkraft [N]	399	380
Schüttdichte [g/l]	697	720
Füllgrad	0,15	0,14

Während der Rotation der Trommel reichten sich die Tabletten entlang der Trommelwand auf und wurden von der Trommel bis zu einem bestimmten Punkt mitgetragen. Dieser Effekt war deutlicher ausgeprägt bei den wirkstoffüberzogenen GITS als bei den GITS, was auf eine stärkere Reibung der Tabletten mit der Wand hindeutete. Dadurch wurden die wirkstoffüberzogenen GITS stärker von der Trommel mitgetragen, bildeten ein flacheres Tablettenbett und einen niedrigeren dynamischen Böschungswinkel als die GITS (Abbildung 11).

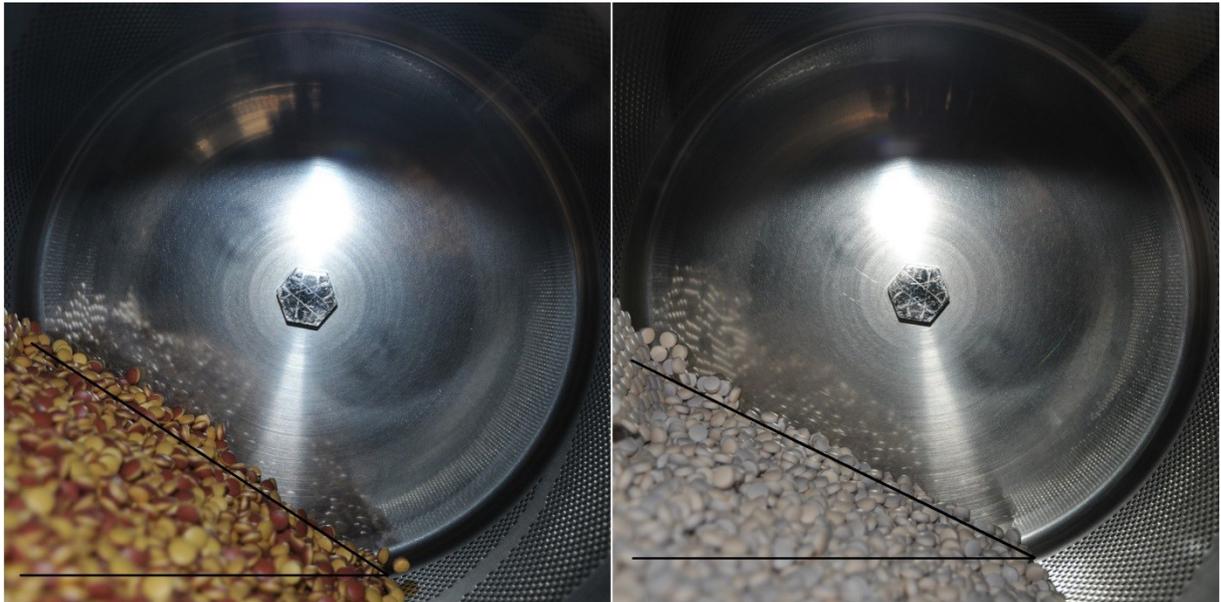


Abbildung 11: Bestimmung des dynamischen Böschungswinkels von GITS (links; 32,9°) und von wirkstoffüberzogenen GITS (rechts; 26,7°)

Bei den GITS hingegen beeinflusste vorwiegend die Reibung zwischen den einzelnen Tabletten das Bewegungsverhalten, weshalb ein steileres Tablettenbett und ein höherer dynamischer Böschungswinkel entstanden. Sowohl bei den GITS als auch bei den wirkstoffüberzogenen GITS war der dynamische Böschungswinkel unabhängig von der Trommeldrehzahl im untersuchten Bereich. Um den Einfluss der Tablettenform auf den dynamischen Böschungswinkel zu untersuchen, wurden die bikonvexen GITS mit Oblongtabletten (Tabelle 3; Kapitel 6.2.1.3) verglichen.

Tabelle 3: Eigenschaften der untersuchten Oblongtabletten

Oblongtabletten	
Masse [mg]	607
Durchmesser [mm]	8,5
Höhe [mm]	19,0
Bruchkraft [N]	160
Schüttdichte [g/l]	577
Füllgrad	0,18

Bei den Oblongtabletten stieg der dynamische Böschungswinkel bei einer Erhöhung der Trommeldrehzahl von 5 UpM auf 10 UpM an (Abbildung 12). Dieser Effekt könnte auf einer Ausrichtung der Oblongtabletten im Tablettenbett beruhen. Bei einer langsamen Trommeldrehzahl von 5 UpM konnten sich die Tabletten in eine Vorzugsrichtung ausrichten und eine höhere Packungsdichte erreichen. Dieses eng gepackte Tablettenbett bildete einen flachen dynamischen Böschungswinkel. Bei Drehzahlen ab 10 UpM war eine Ausrichtung

der Tabletten zeitlich nicht möglich und es resultierte ein steilerer dynamischer Böschungswinkel. Ab 10 UpM war dieser unabhängig von der Drehzahl.

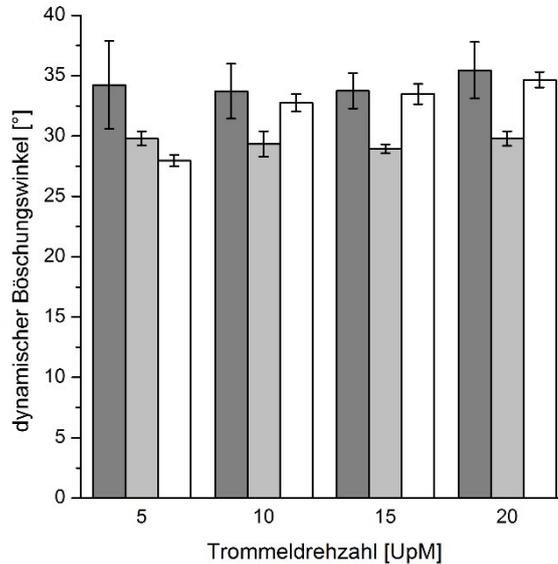


Abbildung 12: Abhängigkeit des dynamischen Böschungswinkels von der Trommeldrehzahl für jeweils 3 kg GITS (dunkelgrau), wirkstoffüberzogene GITS (grau) und Oblongtabletten (weiß); MW ± s, n = 5

Der Einfluss von Feuchte auf den dynamischen Böschungswinkel wurde untersucht, indem GITS, trockene wirkstoffüberzogene GITS und feuchte wirkstoffüberzogene GITS verglichen wurden (Kapitel 6.2.3.5). Die Werte des dynamischen Böschungswinkels der feuchten wirkstoffüberzogenen GITS lagen im Bereich zwischen denen der GITS und der trockenen wirkstoffüberzogenen GITS (Abbildung 13).

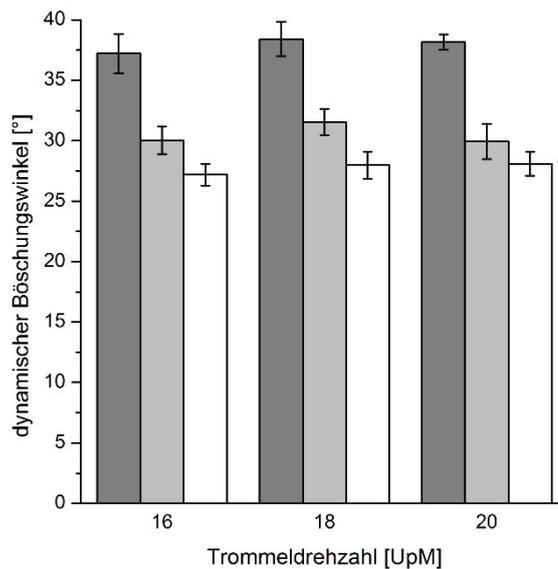


Abbildung 13: Abhängigkeit des dynamischen Böschungswinkels von der Feuchte: trockene GITS (dunkelgrau), feuchte wirkstoffüberzogene GITS (hellgrau) und trockene wirkstoffüberzogene GITS (weiß); MW ± s, n = 5

3.1.3. Implementierung in die DEM-Simulation und Kalibrierung durch den dynamischen Böschungswinkel

Die im ersten Teil der Arbeit experimentell bestimmten Werte des Elastizitätsmoduls, des Rücksprungkoeffizienten sowie der Reibungskoeffizienten wurden anschließend als Eingangsparameter in der DEM-Simulation verwendet. Weitere Parameter wie das Poissonverhältnis oder der Reibungskoeffizient der Rollreibung wurden in dieser Arbeit nicht experimentell bestimmt. Die Simulationen wurden mit einem in der Literatur etablierten Wert von 0,25 für das Poissonverhältnis durchgeführt (Ketterhagen 2011). Im Falle von nichtsphärischen Partikeln wird die Rollbewegung im Wesentlichen durch die Partikelform limitiert und hat nur einen geringen Einfluss. Daher wurde der Reibungskoeffizient der Rollreibung im Rahmen dieser Arbeit nicht gemessen. Stattdessen wurde der Standardwert der DEM-Software von 0,01 verwendet, der mit experimentell bestimmten Werten übereinstimmt (Ketterhagen et al. 2010). Der Schermodul G wurde aus Elastizitätsmodul E und Poissonverhältnis ν berechnet:

$$G = \frac{E}{2(1 + \nu)} \quad (5)$$

Die Abhängigkeit des dynamischen Böschungswinkels von Schermodul bzw. Rücksprungkoeffizienten wurde in der DEM-Simulation in einem vollfaktoriellen Versuchsplan (2^2) analysiert (Tabelle 4). Im gewählten Untersuchungsbereich beeinflussten diese beiden Parameter den dynamischen Böschungswinkel nicht. Die resultierenden Werte des dynamischen Böschungswinkels in der Simulation stimmten mit den experimentell ermittelten Werten der Tabletten überein. Diese Ergebnisse waren weiterhin konsistent mit vorausgehenden Arbeiten zur Sensitivität von DEM-Simulationen, die zeigten, dass Veränderungen in Elastizitätsmodul bzw. Schermodul sich nicht auf den dynamischen Böschungswinkel auswirkten (Zhou et al. 2002; Ketterhagen 2011).

Im Gegensatz dazu wurde die Reibung als der wichtigste Parameter im Hinblick auf die DEM-Simulation identifiziert und ihr Einfluss auf den dynamischen Böschungswinkel wurde in verschiedenen Studien untersucht (Pandey et al. 2006b; Kalbag und Wassgren 2009).

Tabelle 4: Abhängigkeit des dynamischen Böschungswinkels von Elastizitätsmodul (angegeben als Schermodul, entspricht Elastizitätsmodul von 2-62 MPa) und Rücksprungkoeffizient; Trommeldrehzahl: 18 UpM

Schermodul [MPa]	Rücksprungkoeffizient	dynamischer Böschungswinkel [°]
0,77	0,71	38,6
24,00	0,71	38,4
0,77	0,79	38,5
24,00	0,79	38,8
12,39	0,75	38,6
12,39	0,75	38,6
12,39	0,75	39,2

Für die vorliegende Arbeit wurden zunächst DEM-Simulationen mit variierenden Reibungskoeffizienten durchgeführt und der resultierende dynamische Böschungswinkel wurde bestimmt (Tabelle 5, Abbildung 14).

Tabelle 5: Abhängigkeit des dynamischen Böschungswinkels vom Reibungskoeffizienten; Trommeldrehzahl: 18 UpM

Reibungskoeffizient Tablette-Stahl	Reibungskoeffizient Tablette-Tablette	dynamischer Böschungswinkel [°]
0,1	0,5	26,0
0,9	0,5	38,2
0,1	0,9	26,2
0,9	0,9	41,9
0,1	0,7	27,3
0,9	0,7	38,7
0,5	0,5	39,2
0,5	0,9	41,2
0,5	0,7	40,5
0,5	0,7	40,5
0,5	0,7	40,5

Ein Reibungskoeffizient Tablette-Stahl von 0,1 führte jedoch nicht zu einer gleichmäßigen Bewegung der Tabletten, sondern zu einem Rutschen. Bis zu einem Reibungskoeffizienten

Tablette-Stahl von 0,45 wurde diese Rutschbewegung der Tabletten in der Simulation beobachtet. Der Übergang von der Rutsch- zur Rollbewegung ist ebenfalls in der Literatur beschrieben und wird damit erklärt, dass die Reibungskraft zwischen dem Tablettenbett und der Trommelwand ausreichend groß ist, um ein Rutschen zu verhindern (Kalbag und Wassgren 2009).

Die Messung des Reibungskoeffizienten mit der Stahlplatte des modifizierten Rotationsviskosimeters konnte daher nicht auf die perforierte Trommelwand übertragen werden und es musste ein Reibungskoeffizient Tablette-Stahl gefunden werden, der zu konsistenter Tablettenbewegung in Experiment und Simulation führte.

Dazu wurde der Reibungskoeffizient indirekt durch eine Kalibrierung der DEM-Simulation mit dem dynamischen Böschungswinkel bestimmt. Basierend auf diesen Messungen wurde in der Simulation der Simulationsparameter „Reibungskoeffizient“ derart eingestellt, dass dem Experiment entsprechende Werte des dynamischen Böschungswinkels des Tablettenbettes resultierten.

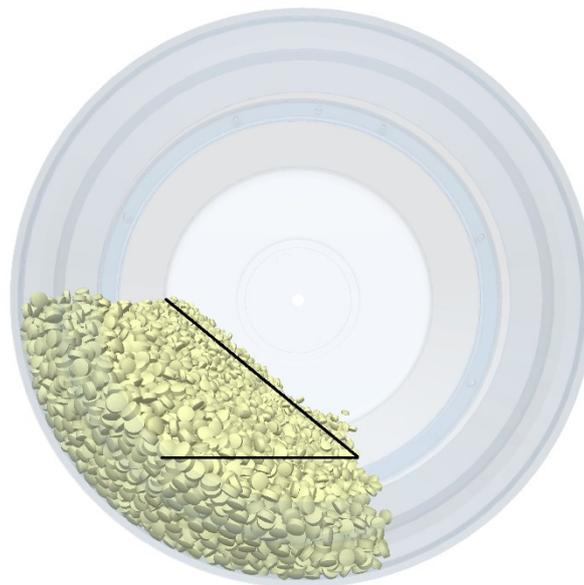


Abbildung 14: Kalibrierung der DEM-Simulation durch die Messung des dynamischen Böschungswinkels des Tablettenbettes in der Coatingtrommel (EDEM®)

Für ein Tablettenbett bestehend aus GITS wurde ein dynamischer Böschungswinkel von 39° gemessen. Dieser Wert wurde auch in der Simulation für Reibungskoeffizienten von 0,5 und 0,9 (Tablette-Stahl) und 0,5, 0,7 und 0,9 (Tablette-Tablette) erhalten. Im Gegensatz zum Reibungskoeffizienten Tablette-Stahl war der Reibungskoeffizient Tablette-Tablette aus dem Experiment geeignet, um eine gleichmäßige Tablettenbewegung in der Simulation zu erzielen.

Ein dynamischer Böschungswinkel von 27° wurde im Experiment mit einem Tablettenbett aus wirkstoffüberzogenen GITS gemessen. Analog zu den GITS war ein Minimalwert des Reibungskoeffizienten Tablette-Stahl von 0,5 in der Simulation für eine gleichmäßige Tablettenbewegung notwendig. Im Vergleich zum Experiment musste der Reibungskoeffizient Tablette-Tablette in der Simulation verringert werden. Anstelle des experimentell bestimmten Wertes von 0,5 wurde bei einem Wert von 0,13 eine gute Übereinstimmung zwischen Experiment und Simulation erreicht. Als Eingangsparameter in die DEM-Simulation wurden für die Interaktion Tablette-Stahl zwei verschiedene Parameter gewählt. Für die perforierte Trommelwand des Coaters wurde der aus der Kalibrierung ermittelte Reibungskoeffizient verwendet. Für nicht-perforierte Bestandteile der Trommel wie die Spiralbänder wurden in der Simulation die Reibungskoeffizienten aus der direkten Bestimmung mit dem Rotationsviskosimeter eingesetzt.

Die durchgeführten DEM-Simulationen zum dynamischen Böschungswinkel zeigten, dass die experimentell ermittelten Reibungskoeffizienten die Bewegung der Tabletten in einer perforierten Trommel nicht vollständig beschreiben konnten. Die Kalibrierung der DEM-Simulation durch den dynamischen Böschungswinkel führte jedoch zu Konsistenz zwischen Experiment und Simulation.

3.1.4. Zusammenfassung

Die für die DEM-Simulation eines Überzugsprozesses relevanten Material- und Kontakteigenschaften der Tabletten wie Elastizitätsmodul, Rücksprungkoeffizient und Reibungskoeffizienten wurden experimentell bestimmt. Für Elastizitätsmodul und Rücksprungkoeffizient wurden gute Übereinstimmungen zwischen Experiment und Simulation erhalten. Die direkte Methode zur Bestimmung des Reibungskoeffizienten mit dem modifizierten Rotationsviskosimeter führte hingegen zu Werten, mit denen die Simulation die Tablettenbewegung in der rotierenden Trommel nicht wiedergeben konnte. Daher wurde eine Kalibrierung der Simulation durchgeführt, indem der dynamische Böschungswinkel zunächst im Experiment bestimmt wurde. Anschließend wurde der Parameter Reibungskoeffizient in der Simulation so angepasst, dass die Böschungswinkel des Tablettenbettes dem Experiment entsprachen. Mit den durch die Kalibrierung erhaltenen Reibungskoeffizienten wurden DEM-Simulationen durchgeführt, die zu konsistenten Ergebnissen führten.

Tabelle 6 zeigt die Basiswerte, mit denen im Folgenden die DEM-Simulationen durchgeführt wurden.

Tabelle 6: Basiswerte für die DEM-Simulation; ¹ Wert aus Kalibrierung (für perforierte Teile der Trommelwand), ² Wert aus direkter Bestimmung mit dem Rotationsviskosimeter (für nicht-perforierte Teile der Trommelwand und Spiralbänder); Schermodul berechnet aus Elastizitätsmodul und Poissonverhältnis

Materialeigenschaften Coatergeometrie (Stahl)	
Poissonverhältnis	0,25
Schermodul [Pa]	$7,93 \times 10^{10}$
Dichte [kg/m^3]	7850
Materialeigenschaften Tabletten (GITS)	
Poissonverhältnis	0,29
Schermodul [Pa]	$2,92 \times 10^{10}$
Dichte [kg/m^3]	1150
Interaktion Tablette-Wand (Stahl)	
Rücksprungkoeffizient	0,8
Reibungskoeffizient Haftreibung	$0,45^1 / 0,15^2$
Reibungskoeffizient Rollreibung	0,01
Interaktion Tablette-Tablette	
Rücksprungkoeffizient	0,8
Reibungskoeffizient Haftreibung	0,39 (GITS) 0,13 (wirkstoffüberzogene GITS)
Reibungskoeffizient Rollreibung	0,01
Simulation	
Zeitabschnitt [s]	$6,00 \times 10^{-5}$
Zellgröße [m]	0,006

3.2. Charakterisierung der Sprayeigenschaften

3.2.1. Einleitung

Neben den Einflussfaktoren auf die Tablettenbewegung im Coater bestimmen auch die Einstellungen der Düsenprozessparameter Zerstäuberdruck, Formierdruck, Sprütrate, der Abstand Düse-Tablettenbett sowie das Düsenmodell die Gleichförmigkeit des Überzuges. Die Form des Sprühkegels und die Fläche der Sprühzone sind vom Formierdruck abhängig. Zerstäuberdruck und Sprütrate bestimmen die Tropfengröße durch das Verhältnis zwischen Zerstäuberluftvolumen und Flüssigkeitsvolumen sowie durch das Verhältnis zwischen den Austrittsgeschwindigkeiten der Zerstäuberluft und der Flüssigkeit (Twitchell 1990). In der Literatur wurden Tropfengrößenverteilungen mit der Laser-Diffraktometrie sowie mit der Phasen-Doppler-Anemometrie untersucht (Tobiska 2002; Müller und Kleinebudde 2006; Müller und Kleinebudde 2007a). Zur Charakterisierung der Sprayeigenschaften der Lacksuspension für den Wirkstoffüberzug der GITS wurden die Geometrie des Sprays sowie Tropfengröße und Tropfengeschwindigkeit gemessen, um geeignete Einstellungen für den Überzugsprozess zu ermitteln. Im Hinblick auf die Erstellung der DEM-Simulation sind ebenfalls die Eigenschaften der Spraytropfen und das Verhalten der Tropfen beim Auftreffen auf die Tabletten von Bedeutung.

3.2.2. Spraybreite

Um Tropfen einheitlicher Größe und Geschwindigkeit zu gewinnen, muss eine geeignete Kombination aus Zerstäuberdruck und Formierdruck bestimmt werden. Ohne bzw. mit einem zu niedrigen Formierdruck resultiert ein Rundspray mit Überfeuchtung im Sprayzentrum. Ein zu hoher Formierdruck führt wiederum zu einem hantelförmigen Flachspray mit Überfeuchtung der Randbereiche des Sprays. In der DEM-Simulation wurde die Größe der Sprayzone in x-Richtung (Spraybreite) und y-Richtung (Sprayhöhe) um jeweils $\pm 20\%$ variiert. Eine Vergrößerung der Spraybreite führte dabei zu besserer Gleichförmigkeit des Überzuges als eine Vergrößerung der Sprayhöhe.

Ziel war es daher, durch Anpassung des Formierdrucks ein ellipsenförmiges Sprühbild bei einer maximalen Spraybreite zu erhalten. In den Sprühtests (Kapitel 6.2.4.1) wurden das Sprühbild und die Spraybreite beurteilt. Die gewählten Sprühtaten waren geeignet für die Coater im Labormaßstab (BFC 5 mit 3 kg und 8 kg Beladung, zwei Sprühdüsen) und im Pilotmaßstab (BFC 50 mit 40 kg Beladung, fünf Sprühdüsen). Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der Sprühtests mit den an den jeweiligen Zerstäuberdruck angepassten Werten des Formierdrucks.

Tabelle 7: Anpassung des Formierdrucks an den Zerstäuberdruck; Sprühdüse bezogen auf die Sprühdüse pro Düse, 10 cm Abstand Sprühdüse-Tablettenbett

	Sprühdüse [g/min]	Zerstäuberdruck [bar]	Formierdruck [bar]	Spraybreite [mm]
BFC 5 3 kg	4	-	-	-
	6	0,8	0,7	90
	8	0,9	0,8	90
BFC 5 8 kg	12	1,0	0,9	90
	15	1,1	1,1	100
	18	1,2	1,2	105
BFC 50 40 kg	12	1,7	1,5	90
	18	1,8	1,6	100
	24	1,9	1,7	100

Das Sprühbild konnte bei einer Sprühdüse von 4 g/min nicht untersucht werden, da erst Sprühdüsen ab 6 g/min eingestellt werden konnten. Es ergaben sich somit für den Überzugsprozess geeignete Kombinationen von Zerstäuberdruck und Formierdruck. In den nachfolgenden experimentellen Untersuchungen am Labor-Coater BFC 5 wurden ein Zerstäuberdruck von 0,8 bar und ein Formierdruck von 0,7 bar gewählt. Für eine Sprühdüse von 6 g/min pro Düse führte diese Kombination zu einem optimalen Sprühbild bei einer maximalen Spraybreite. Auf Basis dieser Daten wurde in der DEM-Simulation die Sprühzone definiert. Die Kenntnis der Spraybreite war zudem Voraussetzung für die Bestimmungen von Tropfengröße und Tropfengeschwindigkeit, da hierfür das Spray an verschiedenen Positionen entlang der Spraybreite vermessen wurde.

3.2.3. Tropfendurchmesser und Tropfengeschwindigkeit

3.2.3.1. Dual-Phasen-Doppler-Anemometrie

Die Dual-Phasen-Doppler-Anemometrie (Dual-PDA) ermöglicht die simultane Messung von Tropfengrößen und Tropfengeschwindigkeiten. Das Prinzip der Phasen-Doppler-Anemometrie beruht auf Wechselwirkungen des Lichts mit Tropfen. Trifft ein Lichtstrahl auf einen Tropfen mit einer höheren Brechzahl als das Umgebungsmedium, entsteht ein Streulichtanteil durch Brechung und Reflexion. Durchquert ein Tropfen Interferenzstreifen, werden unterschiedliche Lichtstreifenabstände in Abhängigkeit vom Tropfendurchmesser erzeugt. Ein Detektor erfasst das Streulicht phasenverschoben zum reflektierten Lichtstrahl. Die durch den Tropfen projizierten Interferenz-Streifenmuster definieren anhand ihres

räumlichen Abstandes die Tropfengröße, während die Frequenz der Dopplersignale proportional zur Tropfengeschwindigkeit ist.

Bei der Dual-PDA wird ein Laserstrahl in vier einzelne Strahlen geteilt. Diese schneiden sich in einem Punkt (Messvolumen). Der Streukegel der Düse wird durch dieses Messvolumen bewegt, indem die Düsenposition während der Messung vertikal verstellt wird. Die Laserstrahlen schneiden sich im Messvolumen und ihre Strahlen erzeugen durch Interferenz ein Muster aus hellen und dunklen Interferenzstreifen. Passiert ein Tropfen diesen Bereich, wird eine Sequenz von Streulichtsignalen (Dopplersignalen) erzeugt. Diese Dopplersignale werden von zwei in definiertem Abstand angeordneten Detektoren zeitlich versetzt empfangen und analysiert. Aus der Phasenverschiebung der Dopplersignale kann unter der Annahme von kugelförmigen Tropfen der Tropfendurchmesser berechnet werden.

In drei separaten vollfaktoriellen Versuchsplänen (2^2) wurden die Einflüsse von Zerstäubedruck und Sprühdrate auf die Eigenschaften des Sprays für verschiedene Coatingtrommeln untersucht (Tabellen 44-46, Kapitel 7). Basierend auf Vorversuchen wurden nur prozessrelevante Faktorstufen gewählt, weshalb ein enger Untersuchungsbereich resultierte. Die Messungen wurden an verschiedenen Positionen entlang der gesamten Spraybreite durchgeführt. Bei einer Spraybreite von beispielsweise 90 mm wurde von -45 mm bis +45 mm gemessen. Die Einstellungen wurden sowohl für den Labormaßstab (BFC 5 mit 3 kg und 8 kg Beladung) als auch für den Pilotmaßstab (BFC 50 mit 40 kg Beladung) gewählt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Faktoren und Faktorstufen für die Dual-PDA für BFC 5 (2 Düsen; 3 kg, 8 kg) und BFC 50 (5 Düsen; 40 kg)

	Faktorstufe	Sprühdrate [g/min]	Zerstäubedruck [bar]
BFC 5 3 kg	-1	8	0,7
	0	12	0,8
	1	16	0,9
BFC 5 8 kg	-1	24	1,0
	0	30	1,1
	1	36	1,2
BFC 50 40 kg	-1	60	1,7
	0	90	1,8
	1	120	1,9

Die untere Faktorstufe der Sprühdrate für 3 kg Beladung (8 g/min Gesamtsprühdrate bzw. 4 g/min Sprühdrate pro Düse) konnte in den Versuchen nicht eingestellt werden (Kapitel 3.2.2), weshalb die Sprühdrate in diesen Versuchen nur auf der Zentralpunktstufe und der oberen Faktorstufe untersucht wurde.

Der hohe Feststoffanteil der wirkstoffhaltigen Sprühsuspension von 30 % (Kapitel 6.2.1.1.1) führte allerdings zur Fehlinterpretation der Signale, sodass eine Auswertung der Dual-PDA-Versuche nicht möglich war. Um den Feststoffanteil zu reduzieren, wurden die Versuche stattdessen mit einer wirkstofffreien Opadry®-Suspension durchgeführt. Diese Placebo-Suspension wurde auf die Viskosität der ursprünglichen Wirkstoffsuspension von 600 mPas eingestellt, indem der Anteil an Opadry® von 18 % auf 24 % erhöht wurde.

Zur Bestimmung der Tropfengröße wurden der mittlere Volumendurchmesser (D_{30}), der mittlere Oberflächendurchmesser (Sauterdurchmesser, D_{32}) und der Median der Volumenverteilung (MVD) berechnet (Kapitel 6.2.4.2). Die Tropfengeschwindigkeit wurde durch den Median der Geschwindigkeitsverteilung ($v_{50\%}$) quantifiziert.

3.2.3.2. Tropfengröße

Zur Auswertung der Versuche wurden verschiedene Verteilungen beurteilt. Aus der relativen Summenhäufigkeit der Volumenverteilung wurde der Median der Volumenverteilung (MVD) berechnet. In Abbildung 15 beträgt der MVD 70 μm am Sprayrand (Position -45 mm) und 47 μm im Sprayzentrum (Position 0 mm). Das bedeutet, dass 50 % des Gesamttropfenvolumens auf Tropfen mit einem Durchmesser von höchstens 70 μm bzw. 47 μm beruhen.

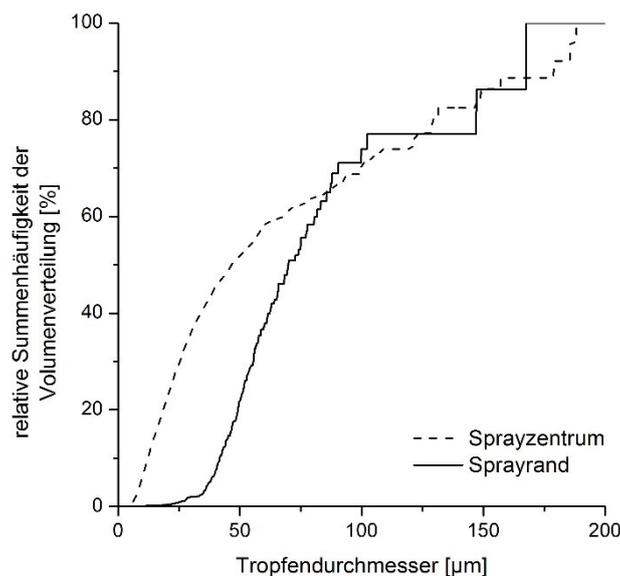


Abbildung 15: Relative Summenhäufigkeit der Volumenverteilung für Sprayzentrum (0 mm) und Sprayrand (-45 mm); BFC 5 3 kg, 0,8 bar Zerstäuberdruck, 12 g/min Sprühdrate

Die gemessenen Tropfengrößen waren am Sprayrand größer als im Sprayzentrum. In Abbildung 16 ist der Tropfendurchmesser in Abhängigkeit vom Abstand zum Sprayzentrum

dargestellt. Die Tropfengröße nahm vom Sprayrand zum Sprayzentrum hin ab. Der mittlere Volumendurchmesser (D_{30}) war kleiner als der mittlere Oberflächendurchmesser (D_{32}), da eine große Anzahl kleiner Tropfen stärker gewichtet wurde.

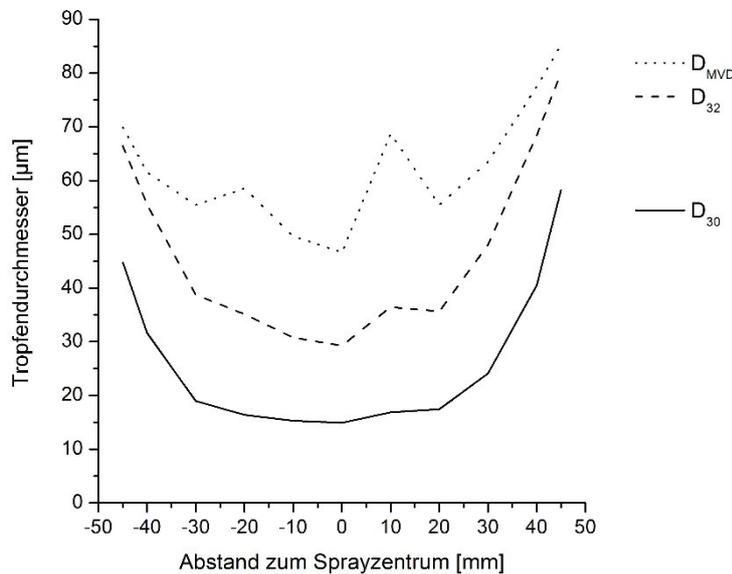


Abbildung 16: Tropfendurchmesser D_{30} , D_{32} und MVD in Abhängigkeit vom Abstand zum Sprayzentrum; BFC 5 3 kg, 0,8 bar Zerstäuberdruck, 12 g/min Sprüherate

Um die Tropfengröße im Sprayzentrum und am Sprayrand zu untersuchen, wurden die Faktoren Zerstäuberdruck und Sprüherate in 2^2 -Versuchsplänen mit vier (BFC 5, 3 kg) bzw. drei (BFC 5, 8 kg; BFC 50, 40 kg) Wiederholungen am Zentralpunkt analysiert (Tabellen 44-46, Kapitel 7).

In den Tabellen 9-11 sind die Kenngrößen, die die Qualität der aus den Versuchsplänen berechneten statistischen Modelle beschreiben, dargestellt. Um die Qualität der Modelle zu verbessern, wurde eine Rückwärtsregression (engl. backward regression) durchgeführt, bei der insignifikante Einflussgrößen schrittweise aus dem Modell entfernt wurden. Das Bestimmtheitsmaß der linearen Regression R^2 und die Vorhersagbarkeit des Modells Q^2 erreichen in einem idealen Modell den Wert 1. Nach Eriksson (2008) sollte Q^2 in einem guten Modell mindestens 0,5 betragen und die Differenz zwischen R^2 und Q^2 sollte nicht größer als 0,2 sein. Der Anpassungsfehler (engl. lack of fit) beschreibt die Modellvalidität durch die Differenz zwischen Messwert und vorhergesagtem Wert, die nicht durch die zufällige Streuung entsteht, und sollte größer als 0,05 sein. Die Reproduzierbarkeit erreicht in einem idealen Modell ebenfalls den Wert 1 und sollte mindestens 0,5 betragen (Eriksson L. 2008). Nicht den Anforderungen entsprechende Kenngrößen sind in den nachfolgenden Tabellen kursiv dargestellt.

Die Qualität der berechneten Modelle für die Tropfengröße im Sprayzentrum war mit Ausnahme des Modells für den D_{30} im BFC 50 nicht ausreichend. Für den Sprayrand resultierten Modelle mit gutem Bestimmtheitsmaß und hoher Vorhersagekraft für die Einstellungen im BFC 5 mit 3 kg Beladung. Für die Einstellungen im BFC 5 mit 8 kg und im

BFC 50 mit 40 kg Beladung konnten keine die Anforderungen erfüllenden Modelle erstellt werden.

Tabelle 9: Kenngrößen zur Beschreibung der Qualität der statistischen Modelle (BFC 5, 3 kg)

	D ₃₀		D ₃₂		MVD	
	Zentrum	Rand	Zentrum	Rand	Zentrum	Rand
$R^2_{adj.}$	0,489	0,937	-0,367	0,758	-0,052	0,625
Q^2	0,174	0,942	-2,245	0,790	-1,037	0,578
$R^2_{adj.} - Q^2$	0,315	0,005	1,878	0,032	0,985	0,047
Anpassungsfehler	0,212	0,768	0,044	0,839	0,025	0,595
Reproduzierbarkeit	0,729	0,918	0,717	0,683	0,872	0,553

Tabelle 10: Kenngrößen zur Beschreibung der Qualität der statistischen Modelle (BFC 5, 8 kg)

	D ₃₀		D ₃₂		MVD	
	Zentrum	Rand	Zentrum	Rand	Zentrum	Rand
$R^2_{adj.}$	0,717	0,201	0,233	-0,099	-0,197	-0,002
Q^2	0,143	-0,335	-0,226	-0,797	-0,808	-0,673
$R^2_{adj.} - Q^2$	0,574	0,536	0,459	0,698	0,611	0,671
Anpassungsfehler	0,083	0,010	0,341	0,041	0,388	0,016
Reproduzierbarkeit	0,953	0,987	0,953	0,924	0,165	0,973

Tabelle 11: Kenngrößen zur Beschreibung der Qualität der statistischen Modelle (BFC 50, 40 kg)

	D ₃₀		D ₃₂		MVD	
	Zentrum	Rand	Zentrum	Rand	Zentrum	Rand
$R^2_{adj.}$	0,740	0,511	0,356	0,615	-0,090	0,499
Q^2	0,563	0,198	-0,075	0,351	-0,628	0,275
$R^2_{adj.} - Q^2$	0,177	0,313	0,431	0,264	0,538	0,224
Anpassungsfehler	0,206	0,139	0,221	0,275	0,389	0,734
Reproduzierbarkeit	0,908	0,884	0,753	0,815	0,237	0,265

Die Koeffizienten-Plots der aus dem Versuchsplan berechneten Modelle für 3 kg im BFC 5 sind in Abbildung 17 dargestellt. Die Koeffizienten geben die Veränderung der Zielgröße bei

einer Erhöhung eines Faktors vom Zentralpunkt auf die Faktorstufe 1 an, während die restlichen Faktoren auf dem Zentralpunkt konstant gehalten werden. Am Sprayrand wurde ein signifikanter Einfluss auf den D_{30} und den D_{32} gesehen. Eine Erhöhung des Zerstäubendrucks führte zu kleineren Tropfen. Die Sprührate hatte einen signifikanten Einfluss auf den D_{30} am Sprayrand. Durch eine Erhöhung der Sprührate wurden die Tropfen kleiner.

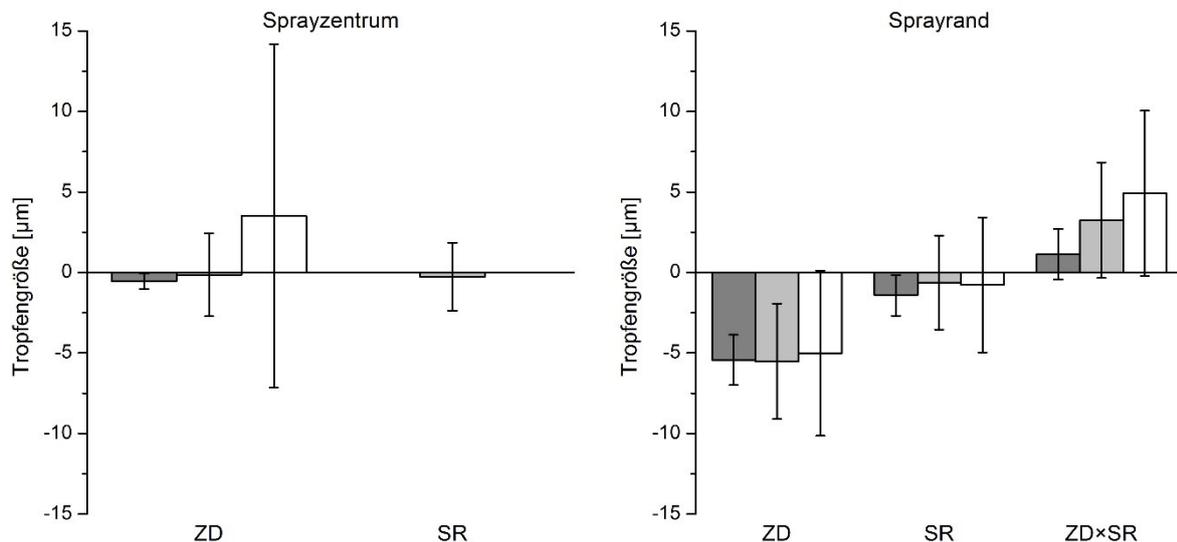


Abbildung 17: Koeffizienten-Plots der optimierten Modelle für die Faktoren Zerstäubendruck (ZD) und Sprührate (SR) auf den D_{30} (dunkelgrau), D_{32} (hellgrau) und MVD (weiß) im Sprayzentrum (links) und am Sprayrand (rechts), Einstellungen für BFC 5 3 kg; Koeffizient \pm KI, $\alpha = 0,05$

Um die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Sprayposition zu untersuchen, wurden die Messergebnisse in einem weiteren Versuchsplan ausgewertet. Es wurde ein vollfaktorieller gemischter Versuchsplan mit dem Faktor Sprayposition auf sechs Faktorstufen gewählt (Tabellen 47-49, Kapitel 7). Ausgehend von einem symmetrischen Spray wurden nur die Spraypositionen von einem Sprayrand (-45 mm) bis zum Sprayzentrum (0 mm) betrachtet. Zur Verbesserung der Qualität der Modelle wurde jeweils eine Rückwärtsregression durchgeführt. Die die Qualität der Modelle beschreibenden Kenngrößen sind in Tabelle 12 aufgeführt. Für die Zielgrößen D_{30} und D_{32} wurde teilweise die geforderte Modellvalidität nicht erreicht, während für den MVD Bestimmtheitsmaß und Vorhersagbarkeit nicht ausreichend waren.

Tabelle 12: Kenngrößen zur Beschreibung der Qualität der statistischen Modelle

	D ₃₀			D ₃₂			MVD		
	3 kg	8 kg	40 kg	3 kg	8 kg	40 kg	3 kg	8 kg	40 kg
R ² _{adj.}	0,654	0,443	0,631	0,746	0,522	0,704	0,275	0,202	0,290
Q ²	0,589	0,301	0,538	0,701	0,404	0,634	0,165	0,115	0,166
R ² _{adj.} – Q ²	0,065	0,142	0,093	0,045	0,118	0,070	0,110	0,087	0,124
Anpassungsfehler	0,003	0,008	0,048	0,005	0,082	0,212	0,073	0,436	0,229
Reproduzierbarkeit	0,999	0,995	0,980	0,999	0,955	0,923	0,941	0,510	0,798

Da im untersuchten Bereich kein signifikanter Einfluss der Sprührate auf die Tropfengröße gesehen wurde, wurde diese aus den Modellen entfernt. Aufgrund fehlender Signifikanz wurde für den MVD auch der Zerstäuberdruck eliminiert. Die Sprayposition hatte bei allen drei Zielgrößen einen signifikanten Einfluss. Abbildung 18 zeigt exemplarisch den Koeffizienten-Plot des aus dem Versuchsplan berechneten Modells für 3 kg Trommelbeladung im BFC 5 nach einer Rückwärtsregression. Der D₃₂ wurde bei einer Erhöhung des Zerstäuberdrucks signifikant verringert, während für den D₃₀ und den MVD dieser Effekt nicht signifikant war.

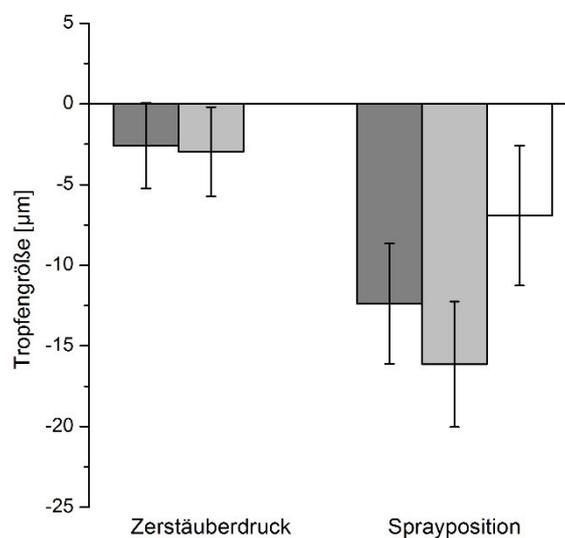


Abbildung 18: Koeffizienten-Plot des optimierten Modells für die Faktoren Zerstäuberdruck und Sprayposition auf D₃₀ (dunkelgrau), D₃₂ (hellgrau) und MVD (weiß), Einstellungen für BFC 5 3 kg; Koeffizient ± KI, $\alpha = 0,05$

In dieser Arbeit wurden die Faktoren Zerstäuberdruck und Sprührate in den Versuchsplänen nur innerhalb eines engen Bereiches untersucht. Die Faktorstufen lagen nicht weit genug auseinander, um signifikante Unterschiede für alle Zielgrößen zu finden. Auf der anderen Seite wurde in den Versuchen die Robustheit des Sprühprozesses demonstriert, da innerhalb der untersuchten Bereiche keine Effekte der Faktoren nachgewiesen wurden. Es konnten nur

für einige Einstellungen Modelle von ausreichender Qualität erstellt werden, weshalb die Signifikanz der Effekte kritisch beurteilt werden muss. Die Tendenzen der Faktoren stimmten aber mit Ergebnissen aus der Literatur überein. Eine Erhöhung des Zerstäubedrucks reduzierte die Tropfengröße, da durch die höhere dynamische Kraft kleinere Tropfen entstanden (Juslin et al. 1995a). Mit zunehmendem Zerstäubedruck wurden eine geringere Anzahl und ein geringeres Volumen großer Tropfen gemessen. Eine Erhöhung der Sprütrate vergrößerte dagegen die Tropfen, weil die dynamische Kraft der Druckluft nicht ausreichend war, um die Tropfen bei höherer Sprütrate zu versprühen (Juslin et al. 1995b). Eine höhere Sprütrate führte zu einem kleineren Verhältnis von Luftmenge zu Flüssigkeitsmenge, was in weniger für die Zerstäubung der Flüssigkeit zur Verfügung stehender Energie und dadurch in größeren Tropfen resultierte (Aulton 1995). Müller und Kleinebudde (2007a) zeigten, dass die Tropfengröße am Sprayrand stärker von den Faktoren beeinflusst wird als die Tropfengröße im Sprayzentrum. Unter den gewählten Einstellungen waren die erzeugten Tropfen bereits sehr klein, sodass eine Erhöhung des Zerstäubedrucks nicht zu einer weiteren Reduktion der Tropfengröße führte. Da am Sprayrand größere Tropfen gemessen wurden, wurde hier die Tropfengröße stärker vom Zerstäubedruck beeinflusst und konnte durch eine Erhöhung des Zerstäubedrucks reduziert werden (Müller und Kleinebudde 2007a).

3.2.3.3. Tropfengeschwindigkeit

Analog zur Tropfengröße wurde der Median aus der Geschwindigkeitsverteilung ($v_{50\%}$) in Abhängigkeit von der Sprayposition untersucht. Am Sprayrand wurden negative Werte der Tropfengeschwindigkeiten gemessen, was darauf zurückgeführt werden konnte, dass Tropfen teilweise zweimal durch den Laserstrahl geflogen waren und daher doppelt vermessen wurden. Diese negativen Werte wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Abbildung 19 zeigt einen $v_{50\%}$ von 1 m/s am Sprayrand und einen $v_{50\%}$ von 22 m/s im Sprayzentrum.

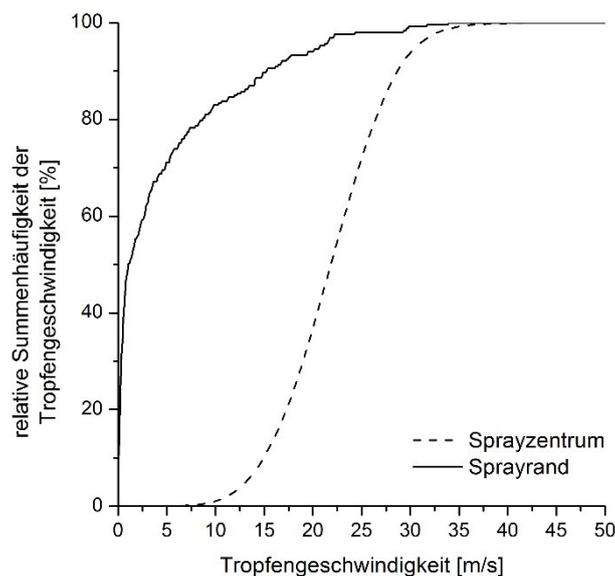


Abbildung 19: Kumulative Häufigkeit der Geschwindigkeitsverteilung der Tropfen für Sprayzentrum (0 mm) und Sprayrand (-45 mm); BFC 5 3 kg, 0,8 bar Zerstäuberdruck, 12 g/min Sprührate

Die Geschwindigkeiten der Tropfen stiegen vom Sprayrand zum Sprayzentrum hin an, sodass die maximalen Geschwindigkeiten im Sprayzentrum erreicht wurden (Abbildung 20). Die niedrigeren Geschwindigkeiten am Rand beruhten auf einer effektiveren Verlangsamung der Tropfen.

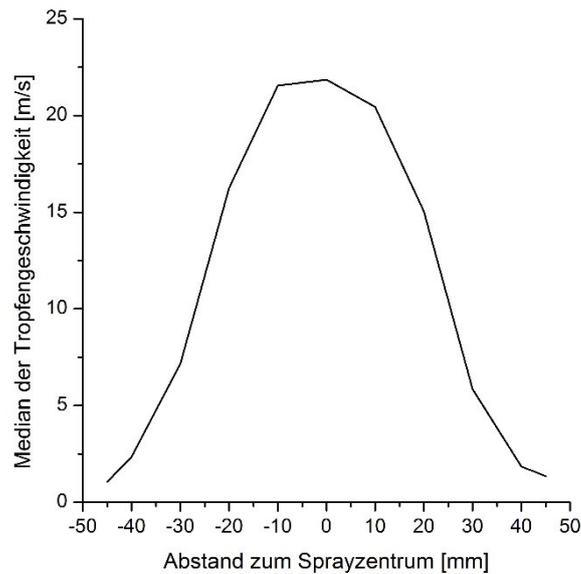


Abbildung 20: Tropfengeschwindigkeit v50% in Abhängigkeit vom Abstand zum Sprayzentrum; BFC 5 3 kg, 0,8 bar Zerstäuberdruck, 12 g/min Sprührate

Die Tropfengeschwindigkeiten im Sprayzentrum und am Sprayrand wurden in einem 2²-Versuchsplan untersucht (Tabellen 44-46, Kapitel 7). Nur für die Tropfengeschwindigkeit im Sprayzentrum konnten Modelle von guter Qualität erstellt werden (Tabelle 13).

Tabelle 13: Kenngrößen zur Beschreibung der Qualität der statistischen Modelle

	v50% Sprayzentrum			v50% Sprayrand		
	3 kg	8 kg	40 kg	3 kg	8 kg	40 kg
$R^2_{adj.}$	0,952	0,978	0,912	-0,185	0,580	-0,102
Q^2	0,917	0,970	0,835	-0,452	0,295	-0,697
$R^2_{adj.} - Q^2$	0,035	0,008	0,077	0,267	0,285	0,880
Anpassungsfehler	0,374	0,686	0,086	0,535	0,098	0,265
Reproduzierbarkeit	0,962	0,970	0,987	-0,200	0,931	0,490

Im Sprayzentrum hatte nur der Zerstäuberdruck einen signifikanten Einfluss auf die Geschwindigkeit. Die Sprührate und die Wechselwirkung wurden durch Rückwärtsregression aus dem Modell entfernt (Abbildung 21).

Eine Erhöhung des Zerstäuberdrucks führte zu einer höheren Geschwindigkeit der Tropfen im Sprayzentrum für alle untersuchten Einstellungen. Am Sprayrand wurde nur für die Einstellung BFC 5 mit 8 kg Beladung eine signifikante Erhöhung der Geschwindigkeit gemessen. Da die Qualität des zugrundeliegenden Modells jedoch nicht den Anforderungen entspricht, ist dieser Effekt kritisch zu bewerten. Die Sprührate war kein signifikanter Faktor im untersuchten Bereich. Müller und Kleinebudde (2007a) fanden ebenfalls einen Anstieg der Geschwindigkeit mit steigendem Zerstäuberdruck. Eine höhere Sprührate führte hier zu einer Verringerung der Geschwindigkeit im Zentrum und am Rand.

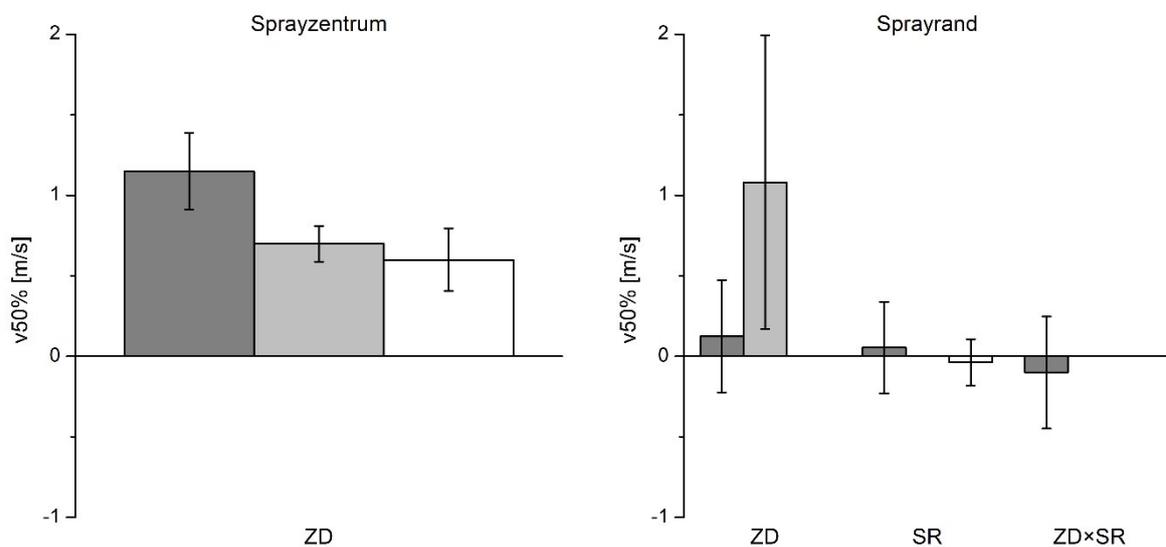


Abbildung 21: Koeffizienten-Plot der optimierten Modelle für die Faktoren Zerstäuberdruck (ZD) und Sprührate (SR) auf die Tropfengeschwindigkeit im Sprayzentrum (links) und am Sprayrand (rechts), Einstellungen für BFC 5 3 kg (dunkelgrau), BFC 5 8 kg (hellgrau) und BFC 50 40 kg (weiß); Koeffizient \pm KI, $\alpha = 0,05$

Aufgrund des engen Untersuchungsbereiches wurden analog zur Tropfengröße nur geringe Unterschiede in den Tropfengeschwindigkeiten nach Veränderung der Faktoren gesehen. Der Sprühprozess war damit auch hinsichtlich der Tropfengeschwindigkeiten robust. Um deutliche Effekte zu beobachten, hätte ein breiterer Bereich der Faktorstufen gewählt werden müssen.

3.2.4. Zusammenfassung

Das Spray wurde im Hinblick auf Sprühbild, Tropfengröße und Tropfengeschwindigkeit charakterisiert. Es wurden geeignete Kombinationen aus Zerstäuberdruck und Formierdruck ermittelt, die eine maximale Spraybreite ergaben. Dadurch wurde eine große Sprühzone erhalten, die die Gleichförmigkeit des Wirkstoffüberzuges unterstützt. Die Daten der Spraygeometrie wurden außerdem in der DEM-Simulation verwendet, um die Größe der Sprühzone zu definieren. In Dual-PDA-Messungen wurden die Einflüsse von Zerstäuberdruck und Sprührate auf die Tropfengröße und Tropfengeschwindigkeit untersucht. Da die beiden Faktoren nur innerhalb eines engen Bereiches variiert wurden, führten die gewählten Faktorstufen zu keinen deutlichen Unterschieden in den Zielgrößen. Aufgrund der Robustheit des Sprühprozesses hatten geringe Variationen von Zerstäuberdruck und Sprührate nur untergeordnete Einflüsse auf die Tropfengröße und die Tropfengeschwindigkeit im Überzugsprozess. Für die DEM-Simulationen waren die Kenntnis der Auswirkungen von Zerstäuberdruck und Sprührate und die Robustheit des Prozesses ebenfalls von Bedeutung. Basierend auf den Verteilungen der Größe und der Geschwindigkeit der Tropfen konnten erste DEM-Simulationen erstellt werden.

3.3. Experimentelle Untersuchungen am Labor-Coater

3.3.1. Statistische Versuchsplanung

3.3.1.1. Einleitung

Ein kritisches Qualitätsattribut von Tabletten mit Wirkstoffüberzügen stellt die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts im Überzug dar. In experimentellen Untersuchungen am Labor-Coater wurde der Einfluss von Prozessparametern auf die Gleichförmigkeit des Wirkstoffüberzuges analysiert. Dazu wurden zunächst zwei vollfaktorielle Versuchspläne (2^3) mit unterschiedlicher Anzahl von Sprühdüsen durchgeführt und die Einflüsse verschiedener Prozessparameter im Hinblick auf die Gleichförmigkeit des Wirkstoffes im Überzug untersucht. Ergebnisse aus einem bei Bayer Pharma (Global Chemical and Pharmaceutical Development, Formulation Development II, Berlin, Deutschland) im Pilotmaßstab (BFC 50, 38-43 kg Beladung) durchgeführten Versuchsplan zeigten signifikante Einflüsse der Faktoren Trommelbeladung, Trommeldrehzahl, Sprühdrate und Sprühzeit (Brock et al. 2013). Der Sprühdruk war kein signifikanter Faktor im untersuchten Bereich. Durch die Kombination der Faktoren Sprühdrate und Sprühzeit resultierten unterschiedliche Wirkstoffaufträge in den jeweiligen Versuchen. Für den Labormaßstab wurde ein konstanter Zielauftrag von 16 mg Candesartancilexetil festgelegt. Aufgrund der Korrelation zwischen Sprühdrate und Sprühzeit konnte der Versuchsplan damit auf die Faktoren Trommelbeladung, Trommeldrehzahl und Sprühdrate reduziert werden.

Die Gleichförmigkeit des Überzuges wurde durch die Gleichförmigkeit des Candesartancilexetil-Gehalts in der Überzugsschicht der einzelnen Tabletten charakterisiert und durch den Variationskoeffizienten des Gehalts (CV) beschrieben. Zur Bestimmung der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen wurde der Akzeptanzwert (AV) berechnet (Ph. Eur. 2013).

3.3.1.2. Vollfaktorieller Versuchsplan mit zwei Sprühdüsen im Labormaßstab

In einem ersten vollfaktoriellen Versuchsplan (2^3) mit zwei Sprühdüsen wurden die Faktoren Trommelbeladung, Trommeldrehzahl und Sprühdrate variiert (Tabelle 14). Der Zentralpunkt wurde zweimal wiederholt.

Tabelle 14: Faktoren und Faktorstufen für die 2^3 -Versuchspläne mit zwei bzw. vier Sprühdüsen

Faktor		Faktorstufe		
		-1	0	1
Trommelbeladung [kg]	x_1	3	3,5	4
Trommeldrehzahl [UpM]	x_2	16	18	20
Sprühdrate [g/min]	x_3	8	12	16

Für die Zielgröße Variationskoeffizient wurde ein Regressionsmodell erstellt. Insignifikante Wechselwirkungen wurden in einer Rückwärtsregression aus dem Modell entfernt, um eine hohe Modellqualität zu erreichen. Das lineare Modell vereinfachte sich dadurch zu:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{13} x_1 x_3 \quad (6)$$

Das Regressionsmodell war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Das Modell konnte die Zielgröße Variationskoeffizient gut beschreiben und vorhersagen (Tabelle 15). Hohe Modellvalidität und Reproduzierbarkeit wurden erreicht.

Tabelle 15: Kenngrößen zur Beschreibung der Qualität des statistischen Modells für die Zielgröße Variationskoeffizient (CV)

	CV
$R^2_{\text{adj.}}$	0,964
Q^2	0,956
$R^2_{\text{adj.}} - Q^2$	0,008
Anpassungsfehler	0,956
Reproduzierbarkeit	0,914

Neben dem Variationskoeffizienten wurden der Wirkstoffgehalt im Überzug und der Akzeptanzwert nach Ph. Eur. berechnet (2013). Der Candestartancilexetil-Gehalt im Überzug wurde von 20 Tabletten bestimmt. Von diesen 20 Tabletten wurden 10 Tabletten für die Berechnung des Akzeptanzwertes ausgewählt.

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse des Versuchsplans. Der höchste Variationskoeffizient von 13,4 % wurde mit hoher Beladung, niedriger Drehzahl sowie hoher Sprühdichte erhalten. Der niedrigste Variationskoeffizient von 4,5 % wurde dagegen mit niedriger Beladung, hoher Drehzahl und niedriger Sprühdichte erreicht.

Tabelle 16: Ergebnisse des statistischen Versuchsplans mit zwei Sprühdüsen: Variationskoeffizient (CV), Gehalt und Akzeptanzwert (AV), n = 20 (CV und Gehalt), n = 10 (AV)

Versuch	Beladung [kg]	Drehzahl [UpM]	Sprührate [g/min]	CV [%]	Gehalt [mg]	AV [%]
1	3	16	8	6,8	16,4	17,0
2	4	16	8	7,2	15,6	17,3
3	3	20	8	4,5	15,7	12,5
4	4	20	8	4,6	16,3	13,7
5	3	16	16	9,9	17,7	33,9
6	4	16	16	13,4	16,0	26,4
7	3	20	16	6,7	16,0	17,4
8	4	20	16	10,8	17,1	30,5
9	3,5	18	12	7,3	16,7	23,6
10	3,5	18	12	8,8	16,4	19,8
11	3,5	18	12	8,5	16,8	18,5

Die Sprührate hatte den größten Einfluss auf die Gleichförmigkeit, gefolgt von Drehzahl und Beladung (Abbildung 22).

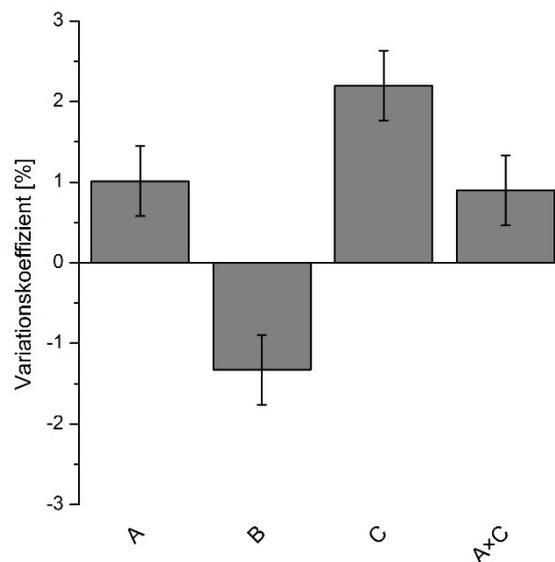


Abbildung 22: Koeffizienten-Plot des optimierten Modells für die Zielgröße Variationskoeffizient; Faktoren Trommelbeladung (A), Trommeldrehzahl (B) und Sprührate (C) sowie Wechselwirkung zwischen Trommelbeladung und Sprührate; Koeffizient \pm KI, $\alpha = 0,05$

Eine Verringerung der Beladung, eine Erhöhung der Drehzahl sowie eine Verringerung der Sprührate resultierten in einem niedrigeren Variationskoeffizienten und damit in einer höheren

Gleichförmigkeit des Überzuges. Infolge einer niedrigeren Beladung konnten die Tabletten besser durchmischelt und dadurch gleichmäßiger überzogen werden. Eine hohe Drehzahl unterstützte die Durchmischung, da die Tabletten bei einer kürzeren Verweilzeit die Sprühzone häufiger durchlaufen konnten. Eine Verlängerung der Prozesszeit durch eine langsamere Sprührate erhöhte ebenfalls die Häufigkeit, mit der die Tabletten die Sprühzone passierten.

Um eine hohe Gleichförmigkeit des Überzuges zu erzielen, sind die Verweilzeit der Tabletten innerhalb der Sprühzone sowie die Umlaufzeit kritische Parameter. Eine hohe Drehzahl ist notwendig, um kurze Verweilzeiten in der Sprühzone und kurze Umlaufzeiten zu erreichen, die die Gleichförmigkeit des Überzuges erhöhen. Mit zunehmender Beladung wurden die durchschnittliche Verweilzeit pro Durchlauf der Sprühzone erhöht und die Umlaufzeit mit abnehmender Beladung reduziert (Kalbag und Wassgren 2009). Zwischen Beladung und Sprührate wurde eine signifikante Wechselwirkung gefunden. Bei einer niedrigen Sprührate führten sowohl eine hohe als auch eine niedrige Beladung zu einem niedrigen Variationskoeffizienten. Eine hohe Sprührate hingegen resultierte bei geringer Beladung in niedrigeren, bei hoher Beladung in höheren Variationskoeffizienten (Abbildung 23).

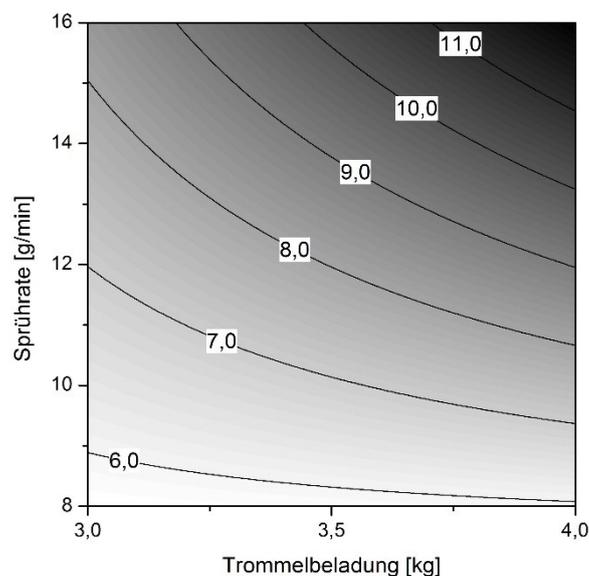


Abbildung 23: Höhenliniendarstellung (Kontur-Plot): Einfluss von Trommelbeladung und Sprührate auf den Variationskoeffizienten [%]; Trommeldrehzahl: 18 UpM

In der Mehrzahl der Versuche wurde der Prozessendpunkt nicht korrekt bestimmt, da der Zielgehalt von 16 mg Candesartancilexetil überschritten wurde. Der bei der Herstellung der Sprühsuspension berücksichtigte Überschuss von 1,5 % auf die theoretische Lackmenge konnte die Abweichungen der Wirkstoffgehalte von den Zielgehalten nicht erklären. Die Bestimmung des korrekten Prozessendpunktes war jedoch nicht Ziel dieser Arbeit. Die Prozessüberwachung und Bestimmung des Prozessendpunktes bei Wirkstoffüberzügen von OROS-Tabletten mittels Raman-Spektroskopie wurden von Wirges untersucht (2012).

Unter der Voraussetzung, dass der korrekte Zielauftrag erreicht wird, darf der Variationskoeffizient maximal 6,25 % (n = 10 Tabletten) betragen, um den Anforderungen des Arzneibuches bezüglich des Akzeptanzwertes zu entsprechen (Ph. Eur. 2013). Mit Akzeptanzwerten von 12,5 % und 13,7 % wurden die Anforderungen der Arzneibuchmonographie (AV ≤ 15 %) nur in den Versuchen 3 und 4 erfüllt (Tabelle 16). In diesen Versuchen lagen die Variationskoeffizienten unter 6,25 % und Wirkstoffgehalte von 15,7 mg bzw. 16,3 mg wurden erreicht.

3.3.1.3. Vollfaktorieller Versuchsplan mit vier Sprühdüsen im Labormaßstab

Die Ergebnisse des ersten Versuchsplans mit zwei Sprühdüsen zeigten, dass eine niedrige Sprütrate zu gleichmäßigeren Überzügen führte als eine hohe Sprütrate. Niedrige Sprürraten bedingen lange Prozesszeiten, die jedoch aus wirtschaftlichen Gründen möglichst reduziert werden sollten. Für den Überzugsprozess muss daher ein Kompromiss zwischen kurzen Prozesszeiten und einer die Anforderungen der Behörden erfüllenden Qualität des Überzuges gefunden werden. Eine Möglichkeit hierfür stellt die Erhöhung der Anzahl der Sprühdüsen dar. Mit einer größeren Anzahl an Sprühdüsen können Überzüge mit niedrigeren Sprürraten bezogen auf die einzelne Düse in kurzen Prozesszeiten aufgetragen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals ein mit vier Düsen ausgestatteter Sprüharm im Labormaßstab systematisch getestet. Dafür wurde der mit zwei Düsen durchgeführte Versuchsplan mit vier Düsen wiederholt. Die Stufen der Faktoren Trommelbeladung, Trommeldrehzahl und Sprütrate wurden beibehalten (Tabelle 14). Dadurch wurde bei unveränderter Prozesszeit die Sprütrate jeder einzelnen Düse halbiert.

Aufgrund fehlender Signifikanz wurde in der Rückwärtsregression die Wechselwirkung zwischen der Beladung und der Drehzahl aus dem Modell entfernt. Die Wechselwirkung zwischen Drehzahl und Sprütrate war zwar nicht signifikant, wurde aber nicht ausgeschlossen, da sich dadurch das Modell verschlechtert hätte. Es resultierte folgende Modellgleichung:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{13} x_1 x_3 + \beta_{23} x_2 x_3 \quad (7)$$

Die Zielgröße Variationskoeffizient konnte gut an das Modell angepasst werden (p = 0,013), jedoch konnte keine ausreichende Vorhersagbarkeit erreicht werden (Tabelle 17).

Tabelle 17: Kenngrößen zur Beschreibung der Qualität des statistischen Modells für die Zielgröße Variationskoeffizient (CV)

	CV
$R^2_{adj.}$	0,816
Q^2	0,462
$R^2_{adj.} - Q^2$	0,354
Anpassungsfehler	0,233
Reproduzierbarkeit	0,925

Die Ergebnisse des Versuchsplans sind in Tabelle 18 zusammengefasst. Der höchste Variationskoeffizient von 6,4 % wurde mit niedriger Beladung, niedriger Drehzahl und hoher Sprühdüse erzielt. Die niedrigsten Werte des Variationskoeffizienten lagen im Bereich zwischen 2,3 % und 2,7 % (Versuche 3, 4, 8) und wurden mit hoher Drehzahl erreicht. Die Versuche 3 und 4 unterschieden sich nur in der Beladung. Versuch 8 wurde mit hoher Sprühdüse und hoher Beladung durchgeführt.

Tabelle 18: Ergebnisse des statistischen Versuchsplans mit vier Sprühdüsen: Variationskoeffizient (CV), Gehalt und Akzeptanzwert (AV), n = 20 (CV und Gehalt), n = 10 (AV)

Versuch	Beladung [kg]	Drehzahl [UpM]	Sprühdüse [g/min]	CV [%]	Gehalt [mg]	AV [%]
1	3	16	8	3,1	16,5	8,2
2	4	16	8	3,4	16,3	11,8
3	3	20	8	2,7	15,3	8,7
4	4	20	8	2,6	15,4	8,7
5	3	16	16	6,4	15,8	7,3
6	4	16	16	5,1	15,3	13,8
7	3	20	16	4,8	16,4	9,7
8	4	20	16	2,3	16,5	7,2
9	3,5	18	12	3,1	16,3	6,2
10	3,5	18	12	2,9	16,9	11,5
11	3,5	18	12	3,5	16,4	10,1

Diese Ergebnisse deuten auf Wechselwirkungen der Sprühdüse mit anderen Faktoren des Versuchsplans hin. Die Wechselwirkung zwischen der Beladung und der Sprühdüse sowie die Faktoren Sprühdüse und Drehzahl hatten einen signifikanten Einfluss auf den Variationskoeffizienten (Abbildung 24).

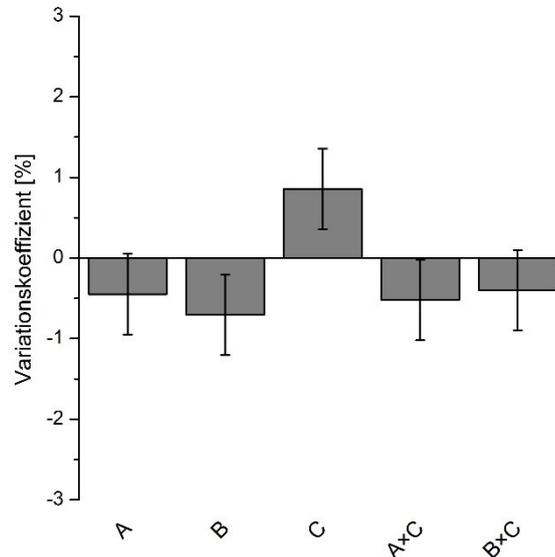


Abbildung 24: Koeffizienten-Plot des optimierten Modells für die Zielgröße Variationskoeffizient; Faktoren Trommelbeladung (A), Trommeldrehzahl (B) und Sprühdüse (C) sowie Wechselwirkungen; Koeffizient \pm KI, $\alpha = 0,05$

Die im Vergleich zu dem Versuchsplan mit zwei Sprühdüsen resultierende schlechtere Qualität des Modells lässt sich dadurch erklären, dass im untersuchten Bereich mit vier Sprühdüsen die Variation der Faktoren nur zu geringen Unterschieden im Variationskoeffizienten führte. Die Variationskoeffizienten lagen innerhalb eines engen Bereiches zwischen 2,3 % und 6,4 %. Mit zwei Sprühdüsen wurden Werte zwischen 4,5 % und 13,4 % erhalten. Auch im Versuchsplan mit vier Sprühdüsen war die Sprühdüse der größte Einflussfaktor, gefolgt von der Drehzahl. Eine niedrige Sprühdüse sowie eine hohe Drehzahl führten zur Reduktion des Variationskoeffizienten. Dieses Ergebnis wurde bereits in zahlreichen experimentellen und numerischen Studien publiziert (Rege et al. 2002; Pandey et al. 2006a; Sahni und Chaudhuri 2011; Dubey et al. 2012).

Auch mit hoher Sprühdüse wurden in Kombination mit hoher Beladung und hoher Drehzahl Variationskoeffizienten unter 6,25 % erhalten (Abbildung 25). Die Beladung hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Variationskoeffizienten im untersuchten Bereich. Bei einer niedrigen Sprühdüse führten sowohl eine niedrige als auch eine hohe Beladung zu niedrigen Variationskoeffizienten. Eine hohe Sprühdüse führte hingegen in Kombination mit einer hohen Beladung zu niedrigeren Variationskoeffizienten als in Kombination mit einer geringen Beladung. Die Tendenz des Faktors Beladung war daher entgegengesetzt zu den Ergebnissen mit zwei Düsen.

In DEM-Simulationen eines Überzugsprozesses wurde bei einer Beladung von 100 % ein niedrigerer Variationskoeffizient gemessen als bei einer Beladung von 67 % (Dubey et al. 2011). Dies wurde mit dem schlechteren Mischverhalten in einer nur zu zwei Drittel gefüllten Trommel erklärt. Im BFC 5 entspricht eine Beladung von 3 kg einem Füllvolumen von 72 %, 4 kg entsprechen 95 %.

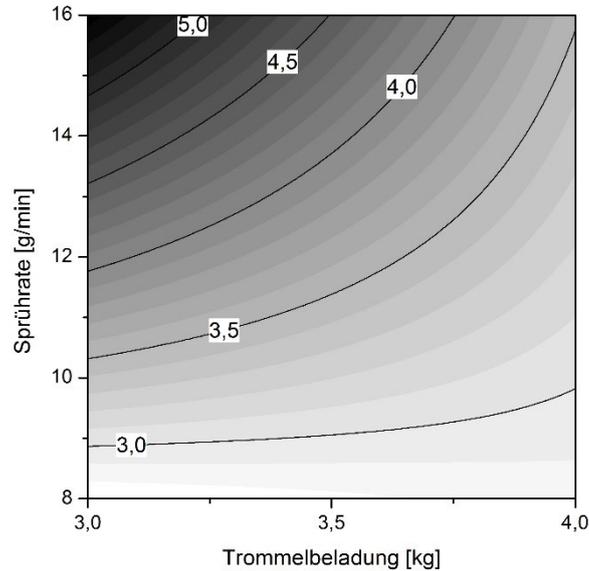


Abbildung 25: Höhenliniendarstellung (Kontur-Plot): Einfluss von Trommelbeladung und Sprühdrehzahl auf den Variationskoeffizienten [%]; Trommeldrehzahl: 18 UpM

Eine niedrige Sprühdrehzahl führte unabhängig von der Drehzahl zu einem gleichmäßigen Filmauftrag. Eine hohe Sprühdrehzahl und eine niedrige Drehzahl resultierten in größeren Variationskoeffizienten verglichen mit einer hohen Sprühdrehzahl und einer hohen Drehzahl.

Die Zielgehalte wurden auch im Versuchsplan mit vier Sprühdüsen unter- oder überschritten (Tabelle 18). Aufgrund der niedrigen Variationskoeffizienten wurden die Anforderungen der Arzneibuchmonographie ($AV \leq 15\%$) trotzdem in allen Versuchen erfüllt.

3.3.1.4. Einfluss der Anzahl der Sprühdüsen

Der Vergleich der in dieser Arbeit durchgeführten Versuchspläne zeigte eine signifikante Verringerung des Variationskoeffizienten durch die Verwendung von vier anstelle von zwei Sprühdüsen. Die Faktoren Trommelbeladung, Trommeldrehzahl und Sprühdrehzahl wurden auf den gleichen Faktorstufen untersucht. Beide Versuchspläne unterschieden sich nur in der Anzahl der Düsen. Eine Verbesserung der Gleichförmigkeit des Überzuges durch eine Erhöhung der Anzahl der Sprühdüsen wurde in der Literatur beschrieben (Porter et al. 1997). Bei einer konstanten Gesamtsprühdrehzahl wird durch eine doppelte Anzahl an Düsen bei gleicher Prozessdauer zum einen die Sprühdrehzahl jeder einzelnen Düse halbiert und so die Gleichförmigkeit erhöht. Zum anderen wird die Fläche der Sprühzone verdoppelt, sodass mehr Tabletten vom Spray erfasst werden und die Tabletten häufiger die Sprühzone passieren können. Auf diese Weise werden die Tabletten ebenfalls gleichmäßiger

überzogen. Der Sprühdruk war in beiden Versuchsplänen konstant. Bei der Verwendung von vier Düsen resultierte eine geringere Sprühdrate pro Düse, wodurch kleinere Tropfen entstanden. Der höchste Variationskoeffizient wurde von 13,4 % (zwei Düsen) auf 6,4 % (vier Düsen) reduziert. Der niedrigste Variationskoeffizient wurde von 4,5 % (zwei Düsen) auf 2,3 % (vier Düsen) verringert.

Für die weitere Interpretation wurden die Versuchsergebnisse der beiden 2^3 -vollfaktoriellen Versuchspläne zu einem 2^4 -vollfaktoriellen Versuchsplan mit der Anzahl der Sprühdüsen als viertem Faktor (x_4) kombiniert. Beide Zentralpunkte mit den jeweils zwei Wiederholungen wurden berücksichtigt. Aus der Modellgleichung mit vier Faktoren und sechs binären Wechselwirkungen wurden in einer Rückwärtsregression insignifikante Wechselwirkungen entfernt, sodass das Regressionsmodell vereinfacht wurde:

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_3x_3 + \beta_4x_4 + \beta_{14}x_1x_4 + \beta_{34}x_3x_4 \quad (8)$$

Das resultierende Modell ($p < 0,001$) wies ein hohes Bestimmtheitsmaß sowie gute Vorhersagekraft auf (Tabelle 19). Der relativ niedrige, aber den Anforderungen entsprechende Wert des Anpassungsfehlers kann durch die hohe Reproduzierbarkeit erklärt werden. Da Modellfehler und Wiederholungsfehler für die Bestimmung des Anpassungsfehlers verglichen werden, können aus einem sehr niedrigen Wiederholungsfehler ein großer Modellfehler und dadurch eine geringere Modellvalidität resultieren.

Tabelle 19: Kenngrößen zur Beschreibung der Qualität des statistischen Modells für die Zielgröße Variationskoeffizient (CV)

	CV
$R^2_{adj.}$	0,895
Q^2	0,807
$R^2_{adj.} - Q^2$	0,088
Anpassungsfehler	0,130
Reproduzierbarkeit	0,961

Die Anzahl der Sprühdüsen hatte den größten Einfluss auf den Variationskoeffizienten (Abbildung 26). Dieser konnte durch Erhöhung der Düsen von zwei auf vier signifikant reduziert werden. Die Sprühdrate hatte den zweitgrößten Einfluss, gefolgt von der Drehzahl. Eine niedrige Sprühdrate sowie eine hohe Drehzahl erhöhten die Gleichförmigkeit. Die Beladung war kein signifikanter Faktor im 2^4 -Versuchsplan. In den beiden 2^3 -Versuchsplänen waren die Effekte der Beladung entgegengesetzt und im Versuchsplan mit vier Düsen war die Beladung nicht signifikant.

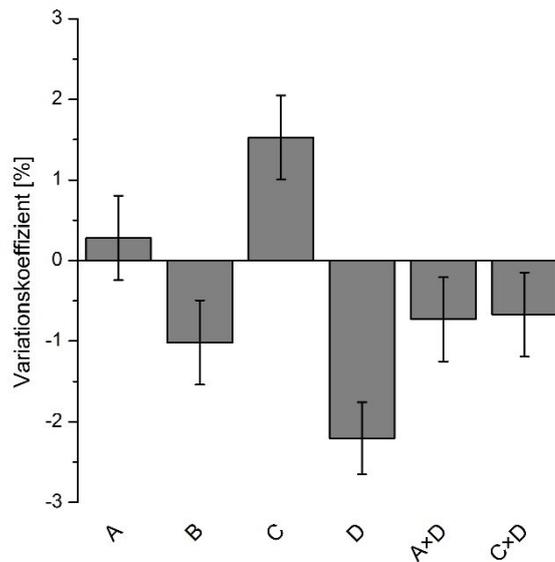


Abbildung 26: Koeffizienten-Plot des optimierten Modells für die Zielgröße Variationskoeffizient: Faktoren Trommelbeladung (A), Trommeldrehzahl (B), Sprühdrehzahl (C) und Anzahl der Sprühdüsen (D) sowie Wechselwirkungen; Koeffizient \pm KI, $\alpha = 0,05$

In den Versuchen mit zwei Sprühdüsen wurde die Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen nach der Arzneibuchmonographie ($AV \leq 15\%$) nur in zwei Versuchen bestanden. Mit vier Sprühdüsen wurden die Anforderungen hingegen in allen Versuchen erfüllt (Abbildung 27).

In der Literatur wurde eine Verbesserung der Gleichmäßigkeit des Überzuges mit längeren Prozesszeiten in Versuchen zum Überziehen von Glaskugeln gezeigt (Chang und Leonzio 1995). Nach 120 Minuten wurde ein Variationskoeffizient von 10,75 % erhalten, der somit die Anforderungen der Arzneibücher nicht erfüllte.

Bisher sind keine Ergebnisse zu Wirkstoffüberzügen publiziert, in denen im Labormaßstab bei kurzer Prozessdauer reproduzierbar Variationskoeffizienten unter 6 % erreicht wurden. Rege et al. (2002) befilmten Tablettenkerne (800 mg) in einem 24“ Accela-Cota (8 kg Beladung) mit einer wasserlöslichen Farbstofflösung (5 mg Farbstoff). Der Farbstoff wurde als Surrogat für einen Wirkstoff verwendet. Nach zwei bzw. vier Stunden wurden Variationskoeffizienten zwischen 3,3 % und 11,5 % erzielt. Chen et al. (2010) validierten ein Modell zur Vorhersage der Gleichförmigkeit eines Wirkstoffüberzuges mit experimentellen Daten eines Überzugsprozesses. Im Entwicklungs- und im Produktionsmaßstab (BFC 50 bzw. BFC 400) wurden nach Prozesszeiten von 170 Minuten Variationskoeffizienten von unter 6,25 % erreicht. Nach langen Prozesszeiten zwischen 400 und 1000 Minuten wurden Variationskoeffizienten bis 2 % erzielt. Aufgrund der deutlich längeren Prozesszeiten sind diese Ergebnisse nicht vergleichbar mit den Daten der vorliegenden Arbeit aus dem Labormaßstab. US Patent Nr. 2005/0214373 beansprucht einen Wirkstoffüberzugsprozess von PPAR- α/γ -Agonisten (Desai 2005). Das Überziehen mit 0,5 mg bis 8 mg Wirkstoff dauerte 180 bis 315 Minuten (14-17 kg Beladung) und es wurden Variationskoeffizienten

zwischen 1,8 % und 2,8 % erhalten. Für einen Wirkstoffauftrag von 10 mg in 132 Minuten (0,6 kg Beladung) wurden Variationskoeffizienten von 1,5 % deklariert.

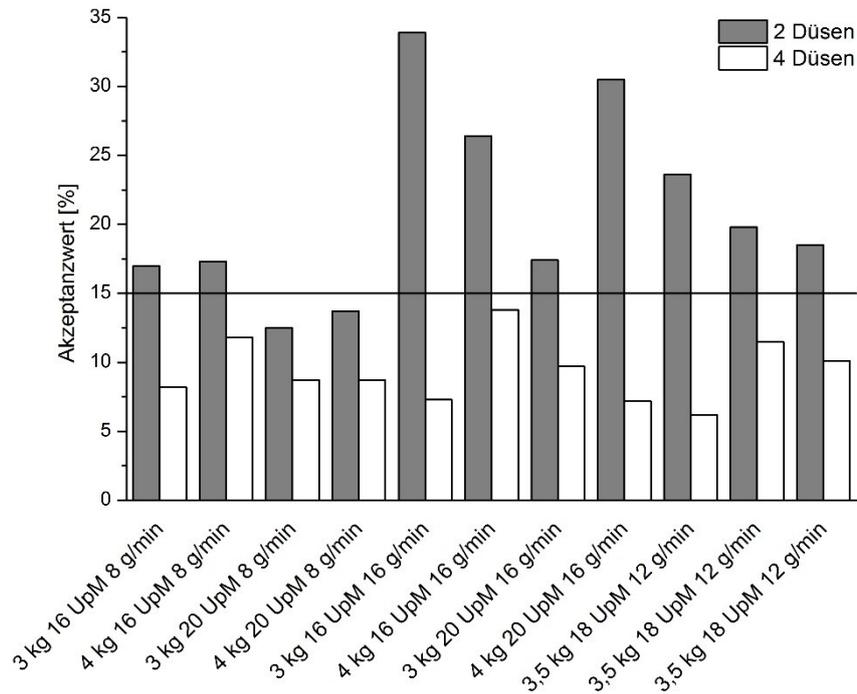


Abbildung 27: Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen: Akzeptanzwerte der Versuche mit zwei und vier Düsen, n = 10 Tabletten

3.3.1.5. Vergleich mit dem Pilotmaßstab

Die Gleichförmigkeit des Wirkstoffüberzuges wurde auch im Pilotmaßstab untersucht. Dazu wurde ein fraktionell faktorieller Versuchsplan (2^{5-1}) von Bayer Pharma (Global Chemical and Pharmaceutical Development, Formulation Development II, Berlin, Deutschland) durchgeführt (Brock et al. 2013). Die Faktoren Trommelbeladung, Trommeldrehzahl, Sprühdrehzahl, Sprühzeit und Sprühdrehzahl wurden auf drei Stufen variiert (Tabelle 20).

Tabelle 20: Faktoren und Faktorstufen für den 2^{5-1} -Versuchsplan im Pilotmaßstab (Angabe der Trommelbeladung als Anzahl der Tabletten)

Faktor		Faktorstufe		
		-1	0	1
Trommelbeladung [Tabl.]	x ₁	133000	143000	153000
Trommeldrehzahl [UpM]	x ₂	12	13	14
Sprühdrehzahl [g/min]	x ₃	60	90	120
Sprühzeit [min]	x ₄	150	225	300
Sprühdrehzahl [bar]	x ₅	1,7	1,8	1,9

Der Zielauftrag von Candesartancilexetil resultierte aus der jeweiligen Kombination aus Sprührate und Sprühzeit und war daher im Vergleich zu den Versuchsplänen im Labormaßstab nicht konstant. Die Tabletten wurden in einem Trommelcoater (BFC 50), der mit fünf Sprühdüsen ausgestattet war, überzogen. Nach der Rückwärtsregression wurde folgende Modellgleichung erhalten:

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_3x_3 + \beta_{12}x_1x_2 + \beta_{13}x_1x_3 + \beta_{14}x_1x_4 + \beta_{23}x_2x_3 + \beta_{25}x_2x_5 + \beta_{34}x_3x_4 + \beta_{45}x_4x_5 \quad (9)$$

Die Qualität des Modells ist in Tabelle 21 beschrieben. Die Anforderungen an die jeweiligen Parameter wurden erfüllt.

Tabelle 21: Kenngrößen zur Beschreibung der Qualität des statistischen Modells für die Zielgröße Variationskoeffizient (CV)

	CV
$R^2_{adj.}$	0,966
Q^2	0,947
$R^2_{adj.} - Q^2$	0,019
Anpassungsfehler	0,795
Reproduzierbarkeit	0,938

Die Variationskoeffizienten lagen zwischen 2,7 % und 11,1 % (Tabelle 22). Diese Werte liegen in der gleichen Größenordnung wie im Labormaßstab. Im Pilotmaßstab resultierte der höchste Wert aus hoher Beladung, niedriger Drehzahl, hoher Sprütrate, kurzer Sprühzeit und hohem Sprühdruck, der niedrigste Wert wurde mit hoher Beladung, hoher Drehzahl, niedriger Sprütrate, langer Sprühzeit sowie niedrigem Sprühdruck erhalten.

Tabelle 22: Ergebnisse des statistischen Versuchsplans im Pilotmaßstab: Variationskoeffizient (CV) und Gehalt, n = 30

Versuch	Beladung [Tabl.]	Drehzahl [UpM]	Sprütrate [g/min]	Sprühzeit [min]	Sprühdruck [bar]	CV [%]	Gehalt [mg]
1	133000	12	60	150	1,9	5,3	6,8
2	153000	12	60	150	1,7	5,8	6,6
3	133000	14	60	150	1,7	4,0	6,7
4	153000	14	60	150	1,9	4,7	6,7
5	133000	12	120	150	1,7	6,5	16,1
6	153000	12	120	150	1,9	11,1	13,6
7	133000	14	120	150	1,9	6,1	16,2
8	153000	14	120	150	1,7	6,9	14,3
9	133000	12	60	300	1,7	4,3	14,8
10	153000	12	60	300	1,9	4,1	13,4
11	133000	14	60	300	1,9	3,2	15,0
12	153000	14	60	300	1,7	2,7	13,2
13	133000	12	120	300	1,9	5,5	32,0
14	153000	12	120	300	1,7	8,2	27,8
15	133000	14	120	300	1,7	5,4	31,4
16	153000	14	120	300	1,9	4,3	27,3
17	144507	13	90	225	1,8	5,6	16,4
18	143000	13	90	225	1,8	5,3	16,1
19	143000	13	90	225	1,8	4,7	15,8

Bei der Rückwärtsregression wurden nicht alle insignifikanten Wechselwirkungen ausgeschlossen, da sich die Qualität des Modells ansonsten verringert hätte (Abbildung 28). Die Sprütrate hatte den größten Einfluss auf den Variationskoeffizienten. Wie im Labormaßstab führten eine niedrige Sprütrate und eine hohe Drehzahl zu einem

gleichmäßigeren Filmauftrag. Der Sprühdruck war nicht signifikant, jedoch bestand eine signifikante Wechselwirkung zwischen Sprühzeit und Sprühdruck.

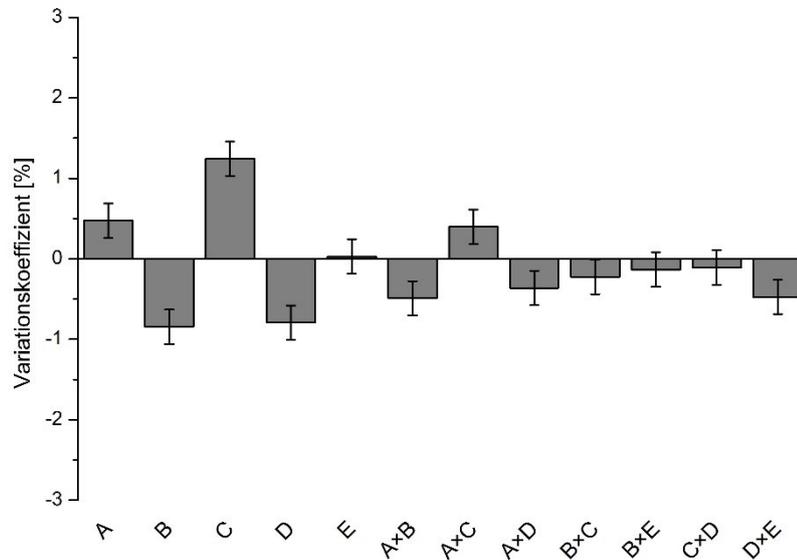


Abbildung 28: Koeffizienten-Plot des optimierten Modells für die Zielgröße Variationskoeffizient: Faktoren Trommelbeladung (A), Trommeldrehzahl (B), Sprühdrehzahl (C), Sprühzeit (D) und Sprühdruck (E) sowie Wechselwirkungen; Koeffizient \pm KI, $\alpha = 0,05$

Mit zunehmender Sprühzeit wurde die Gleichförmigkeit erhöht, da die Tabletten die Sprühzone häufiger durchquerten und die Durchmischung verbessert wurde. Dieser Effekt wurde durch einen hohen Sprühdruck vergrößert (Abbildung 29). Bei einer kurzen Sprühzeit führte ein hoher Sprühdruck jedoch zu höheren Variationskoeffizienten als ein niedriger Sprühdruck. Signifikante Wechselwirkungen bestanden zwischen der Beladung und weiteren Hauptfaktoren. Bei einer hohen Drehzahl verbesserten sowohl eine hohe als auch eine niedrige Beladung die Gleichförmigkeit des Überzuges. Eine niedrige Drehzahl in Kombination mit einer niedrigen Beladung führte hingegen zu niedrigeren Variationskoeffizienten als in Kombination mit einer hohen Beladung. Für die Wechselwirkungen der Beladung mit der Sprühdrehzahl und der Sprühzeit wurde dieser Zusammenhang ebenfalls gefunden. Eine niedrige Sprühdrehzahl sowie eine lange Sprühzeit führten unabhängig von der Beladung zu einer Reduktion des Variationskoeffizienten. Im Gegensatz dazu führten eine niedrige Beladung und eine hohe Sprühdrehzahl bzw. lange Sprühzeit zu höherer Gleichförmigkeit als eine hohe Beladung. Die Wechselwirkung zwischen Beladung und Sprühdrehzahl entsprach der Wechselwirkung im Labormaßstab mit zwei Düsen. Für vier Düsen war der Zusammenhang bei hoher Sprühdrehzahl umgekehrt. Im Pilotmaßstab hatte die Beladung somit einen Einfluss in Kombination mit der für die Gleichförmigkeit ungünstigen Stufe des jeweils wechselwirkenden Faktors.

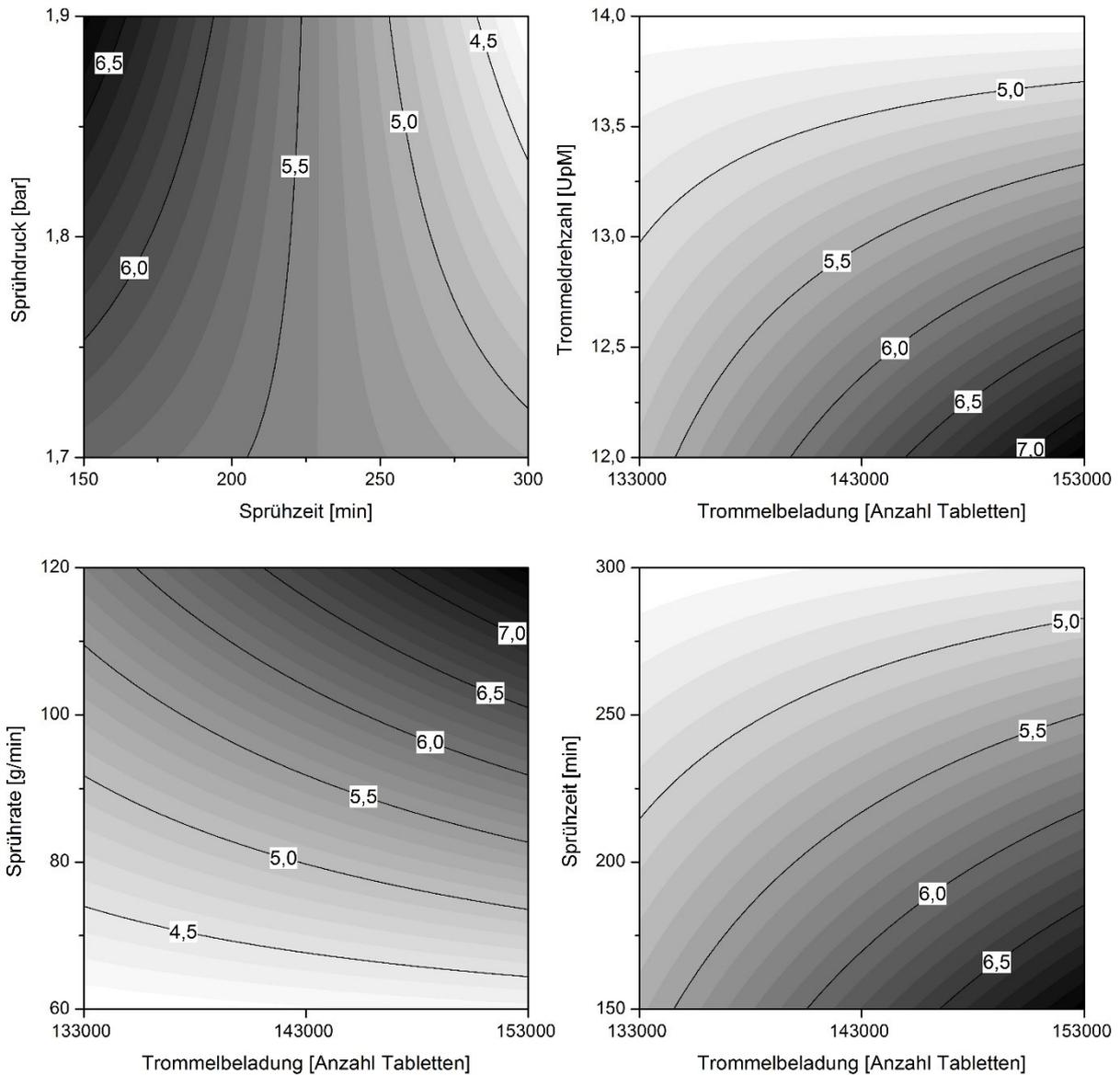


Abbildung 29: Höhenliniendarstellungen (Kontur-Plots): Einfluss der Wechselwirkungen auf den Variationskoeffizienten [%]; übrige Faktoren auf Zentralpunktstufe

Nur in den Versuchen 5, 6, 8 und 14 lagen die Variationskoeffizienten über 6,25 %. Auch bei der Versuchsreihe im Pilotmaßstab wichen die tatsächlich erzielten Gehalte teilweise ab von den theoretischen Zielgehalten des Wirkstoffes. Diese waren dem Versuchsplan entsprechend aus Beladung, Sprührate und Sprühzeit berechnet worden. Wie bereits bei den Versuchsreihen im Labormaßstab diskutiert, war die Endpunktkontrolle des Überzugsprozesses nicht Ziel der Versuchsreihen, weshalb die Abweichungen nicht näher untersucht wurden. In der Mehrzahl der Versuche wurden bei der Berechnung des Akzeptanzwertes nach Ph. Eur. mit einem Stichprobenumfang von 10 Tabletten die Anforderungen ($AV \leq 15\%$) erfüllt (Abbildung 30).

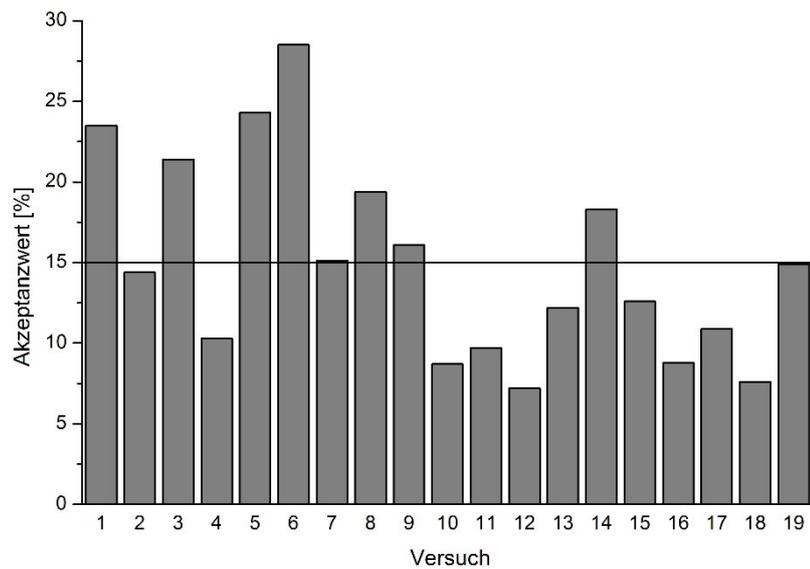


Abbildung 30: Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen: Akzeptanzwerte der Versuche im Pilotmaßstab, n = 10 Tabletten

3.3.1.6. Vergleich mit der DEM-Simulation

Parallel zu den experimentellen Untersuchungen im Labormaßstab wurden DEM-Simulationen des Überzugsprozesses durchgeführt. Es wurde ein statistischer Versuchsplan mit den Faktoren und Faktorstufen aus dem Experiment simuliert (Tabelle 14, Kapitel 3.3.1.2; Tabelle 23).

Tabelle 23: Ergebnisse der statistischen Versuchspläne von Experiment und Simulation für die Zielgröße Variationskoeffizient (CV)

Versuch	Beladung [kg]	Drehzahl [UpM]	Sprührate [g/min]	Anzahl Düsen	CV Experiment [%]	CV Simulation [%]
1	3	16	8	2	6,8	7,0
2	4	16	8	2	7,2	7,8
3	3	20	8	2	4,5	6,1
4	4	20	8	2	4,6	6,7
5	3	16	16	2	9,9	9,9
6	4	16	16	2	13,4	11,0
7	3	20	16	2	6,7	8,6
8	4	20	16	2	10,8	9,5
9	3	16	8	4	3,1	2,7
10	4	16	8	4	3,4	3,1
11	3	20	8	4	2,7	2,3
12	4	20	8	4	2,6	2,6
13	3	16	16	4	6,4	3,9
14	4	16	16	4	5,1	4,3
15	3	20	16	4	4,8	3,3
16	4	20	16	4	2,3	3,6
17	3,5	18	12	2	7,3	8,2
18	3,5	18	12	2	8,8	8,4
19	3,5	18	12	2	8,5	8,0
20	3,5	18	12	4	3,1	3,2
21	3,5	18	12	4	2,9	3,3
22	3,5	18	12	4	3,5	3,1

Der Vergleich der Koeffizienten-Plots der 2⁴-Versuchspläne von Experiment und Simulation vor der Durchführung einer Rückwärtsregression zeigte gleiche Tendenzen aller Faktoren und Wechselwirkungen (Abbildung 31). Für Experiment und Simulation wurden gute Übereinstimmungen erzielt. Unterschiede bestanden in den Effektgrößen und in den Konfidenzintervallen der Faktoren und Wechselwirkungen. In der Simulation hatte die Beladung außerdem einen signifikanten Effekt. Eine niedrige Beladung führte hier zur Verbesserung der Gleichförmigkeit des Überzuges. Die Unterschiede in den Konfidenzintervallen wurden auf die größeren Unsicherheiten der experimentellen Versuche zurückgeführt. Neben den untersuchten Faktoren konnten auch andere Größen, die im Experiment nicht systematisch erfasst wurden, die Versuche beeinflussen. Die Simulation ermöglichte hingegen die Vorhersage von Effekten, die nur auf den untersuchten Faktoren beruhen.

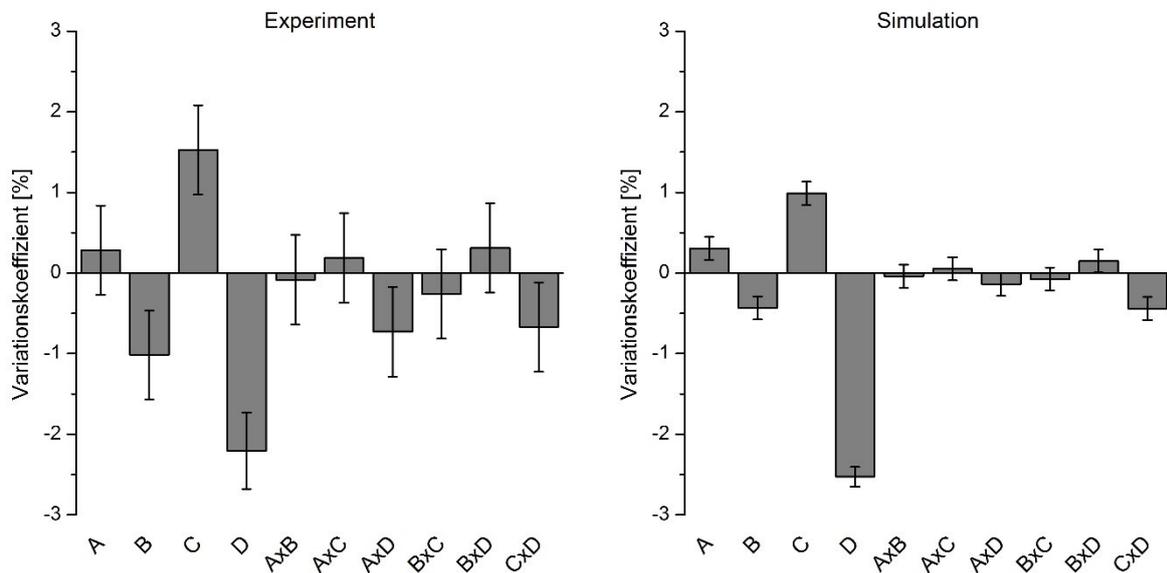


Abbildung 31: Koeffizienten-Plots von Experiment und Simulation für die Zielgröße Variationskoeffizient: Faktoren Trommelbeladung (A), Trommeldrehzahl (B), Sprühdrehzahl (C) und Anzahl der Sprühdüsen (D) sowie Wechselwirkungen; Koeffizient ± KI, $\alpha = 0,05$

Um die Modellqualität der Simulation zu erhöhen, wurden insignifikante Wechselwirkungen in einer Rückwärtsregression entfernt, bis sich das Modell durch weitere Elimination wieder verschlechtert hätte. Die Modellgleichung lautete:

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_3x_3 + \beta_4x_4 + \beta_{14}x_1x_4 + \beta_{24}x_2x_4 + \beta_{34}x_3x_4 \quad (10)$$

Für die Simulation resultierte ein Modell mit hoher Qualität (Tabelle 24).

Tabelle 24: Kenngrößen zur Beschreibung der Qualität der statistischen Modelle für die Zielgröße Variationskoeffizient (CV)

	CV Experiment	CV Simulation
$R^2_{adj.}$	0,895	0,992
Q^2	0,807	0,990
$R^2_{adj.} - Q^2$	0,088	0,002
Anpassungsfehler	0,130	0,956
Reproduzierbarkeit	0,961	0,983

Die beiden optimierten Modelle von Experiment und Simulation unterschieden sich zum einen in der Anzahl und der Signifikanz der Wechselwirkungen und zum anderen im Faktor Trommelbeladung (Abbildung 32). Waren im Experiment die Wechselwirkungen zwischen der Beladung und der Anzahl der Düsen sowie zwischen der Sprührate und der Anzahl der Düsen signifikant, so war in der Simulation nur Letztere signifikant. Der Faktor Beladung hatte in der Simulation einen signifikanten Einfluss. Analog zum Labormaßstab mit zwei Düsen und zum Pilotmaßstab führte eine Erhöhung der Beladung zu höheren Variationskoeffizienten.

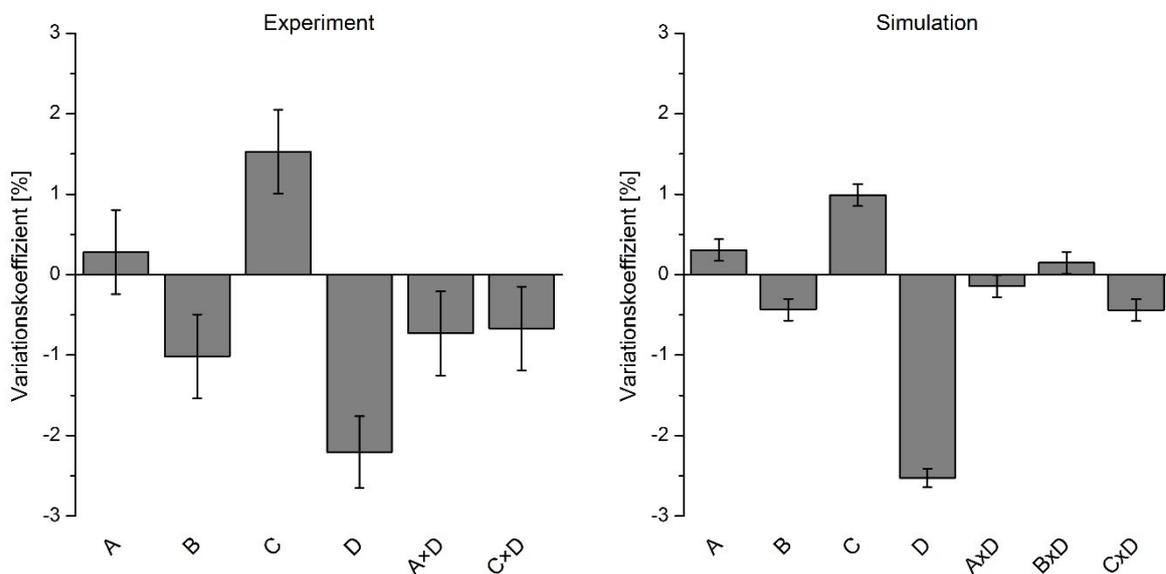


Abbildung 32: Koeffizienten-Plots der optimierten Modelle von Experiment und Simulation für die Zielgröße Variationskoeffizient: Faktoren Trommelbeladung (A), Trommeldrehzahl (B), Sprührate (C) und Anzahl der Sprühdüsen (D) sowie Wechselwirkungen; Koeffizient \pm KI, $\alpha = 0,05$

Um die Simulationsdaten mit den experimentellen Daten zu korrelieren, wurde eine lineare Anpassung durchgeführt (Abbildung 33).

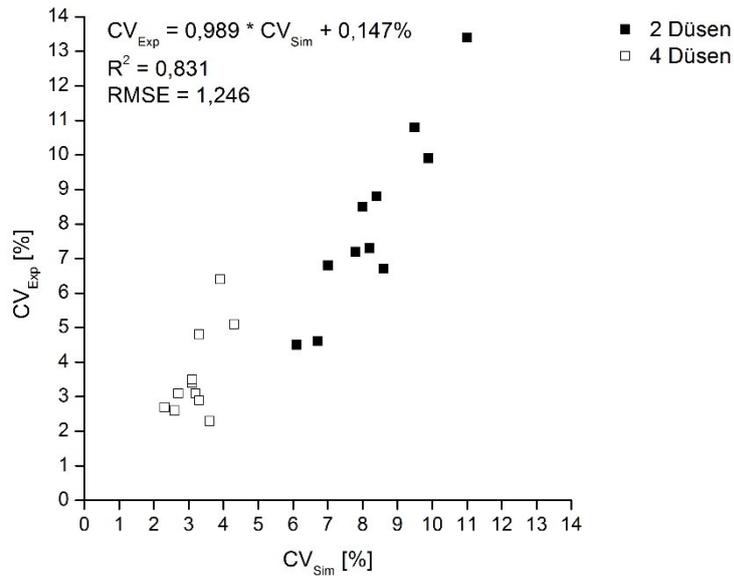


Abbildung 33: Korrelation der Variationskoeffizienten von Experiment (CV_{Exp}) und Simulation (CV_{Sim})

Mit Ausnahme von zwei Versuchen, die mit vier Sprühdüsen durchgeführt wurden, stimmten Experiment und Simulation gut überein. Bei einer Beladung von 3 kg, einer Drehzahl von 16 bzw. 20 UpM und einer Sprühdosis von 16 g/min (Versuche 13 und 15) unterschieden sich die Variationskoeffizienten von Experiment und Simulation. Der Überzugsprozess und die Analytik konnten als Ursache für die Unterschiede ausgeschlossen werden. Die Faktorstufenkombinationen bedingten jedoch eine hohe Feuchte während des Überziehens der Tabletten in Versuch 13, was eine mögliche Erklärung für die Abweichungen sein könnte. Für Versuch 15 wurde allerdings keine erhöhte Feuchte gemessen. Dennoch wurden die Auswirkungen untersucht, indem die zwei abweichenden Versuche aus dem Modell ausgeschlossen wurden. Ein Ausschluss nur von Versuch 13 führte zu keiner Veränderung des Modells. Dagegen verbesserte sich die Qualität des Modells durch den Ausschluss der beiden Versuche. Nach der Rückwärtsregression resultierte ein Modell mit hohem Bestimmtheitsmaß und hoher Vorhersagekraft (Tabelle 25).

Eine weitere Elimination insignifikanter Faktoren hätte das Modell wieder verschlechtert. Das Modell wurde durch folgende Gleichung beschrieben:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4 + \beta_{13} x_1 x_3 + \beta_{23} x_2 x_3 + \beta_{24} x_2 x_4 + \beta_{34} x_3 x_4 \quad (11)$$

Tabelle 25: Kenngrößen zur Beschreibung der Qualität der statistischen Modelle für die Zielgröße Variationskoeffizient (CV)

	CV Experiment mit Versuchen 13 und 15	CV Experiment ohne Versuche 13 und 15	CV Simulation ohne Versuche 13 und 15
$R^2_{adj.}$	0,895	0,970	0,996
Q^2	0,807	0,936	0,994
$R^2_{adj.} - Q^2$	0,088	0,034	0,002
Anpassungsfehler	0,130	0,645	0,608
Reproduzierbarkeit	0,961	0,964	0,996

Die Beladung wurde ein signifikanter Faktor nach Ausschluss der beiden Experimente (Abbildung 34). Eine niedrigere Beladung führte nun zu einem niedrigeren Variationskoeffizienten.

Die Wechselwirkung zwischen der Beladung und der Anzahl der Düsen war im neuen Modell nicht mehr signifikant und wurde daher entfernt. Stattdessen hatte, wie im Pilotmaßstab, die Wechselwirkung zwischen der Beladung und der Sprühdüse einen signifikanten Einfluss. Unabhängig von der Beladung wurde bei einer niedrigen Sprühdüse ein niedriger Variationskoeffizient erhalten. Hingegen wurde die Gleichförmigkeit bei einer hohen Sprühdüse von der Beladung beeinflusst. Eine niedrige Beladung zusammen mit einer hohen Sprühdüse führte zu besserer Gleichförmigkeit als eine hohe Beladung mit hoher Sprühdüse.

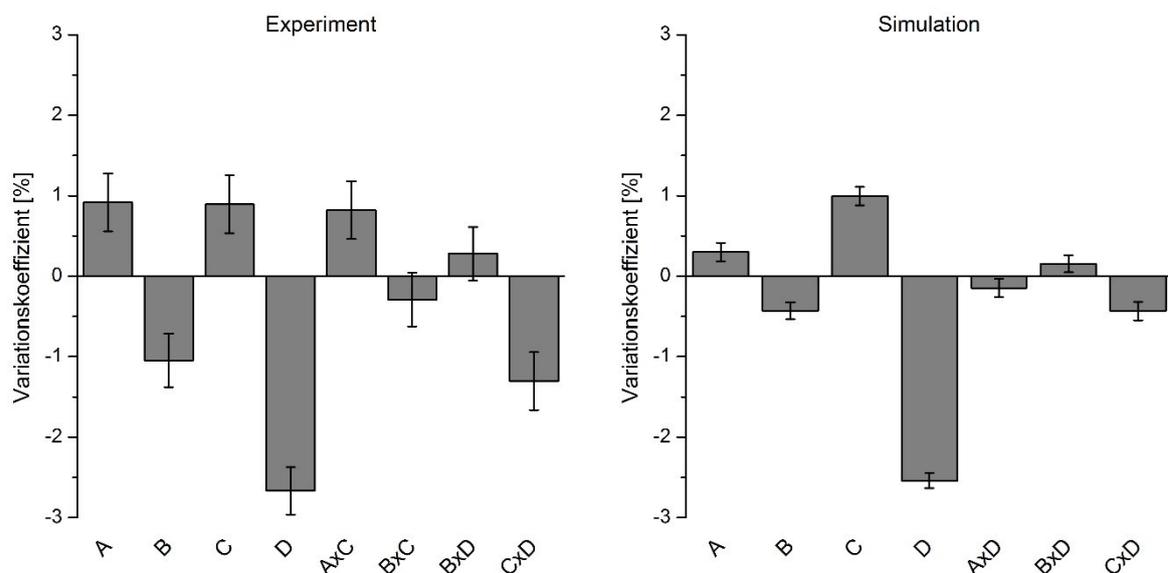


Abbildung 34: Koeffizienten-Plots der optimierten Modelle von Experiment und Simulation für die Zielgröße Variationskoeffizient nach Ausschluss der im Experiment abweichenden Versuche: Faktoren Trommelbeladung (A), Trommeldrehzahl (B), Sprühdüse (C) und Anzahl der Sprühdüsen (D) sowie Wechselwirkungen; Koeffizient \pm KI, $\alpha = 0,05$

Da nur in Versuch 13 eine hohe relative Feuchte gemessen wurde, konnten die Unterschiede zwischen Experiment und Simulation somit nicht vollständig erklärt werden. Anscheinend traten im Experiment unbekannte Effekte auf, die in der Simulation nicht berücksichtigt wurden. Ein infolge erhöhter Feuchte auftretender Materialtransfer zwischen den Tabletten wurde beispielsweise in der Simulation vernachlässigt. Eine Wiederholung der experimentellen Versuche 13 und 15 könnte dazu beitragen, Erklärungen für die Abweichungen zu liefern.

3.3.2. Versuche mit einer Sprühdüse

Für die Auswertung der DEM-Simulation des Versuchsplans mit zwei Sprühdüsen wurde jede Düse einzeln betrachtet. Dabei wurden Unterschiede zwischen den beiden Düsenpositionen festgestellt. Wurde mit der vorderen Düse gesprüht, resultierten höhere Variationskoeffizienten und somit eine schlechtere Gleichförmigkeit im Vergleich zum Sprühen mit der hinteren Düse. Daraufhin wurden in der DEM-Simulation drei unterschiedliche Abstände zwischen den Düsen untersucht. Der Abstand wurde dabei von 15 cm (Abstand zwischen den beiden Düsen im BFC 5) über 6 cm bis zur Überlagerung beider Düsen (0 mm Abstand) reduziert, indem die vordere Düse nach hinten verschoben wurde. Die Position der hinteren Düse wurde nicht verändert. Mit geringer werdendem Abstand näherte sich der Variationskoeffizient der vorderen Düse dem der hinteren Düse bis zur Übereinstimmung an. Die Simulation zeigte, dass die beiden Düsenpositionen unterschiedlich von der Trommelbeladung beeinflusst wurden. Bei der vorderen Düse führte eine Erhöhung der Beladung zu einer Erhöhung, bei der hinteren Düse zu einer Verringerung des Variationskoeffizienten. Der Effekt der vorderen Düse war größer, sodass insgesamt der Einfluss der vorderen Düse den der hinteren überwog. Der unterschiedliche Einfluss der Beladung auf die Düsenposition war auf die Tablettenbewegung in der Trommel zurückzuführen. Innerhalb der Simulationszeit von 90 Sekunden wurde beobachtet, dass sich einige Tabletten ausschließlich im hinteren Teil der Trommel aufhielten, dadurch häufiger die hintere Sprühzone durchliefen und nicht in den Bereich der vorderen Sprühzone gelangten.

Um diesen in der Simulation beobachteten Unterschied experimentell zu überprüfen, wurden Versuche mit einer Sprühdüse durchgeführt, in denen jeweils einmal an der vorderen und einmal an der hinteren Düsenposition gesprüht wurde. Für die Versuche wurden die Zentralpunkteinstellungen aus den Versuchsplänen gewählt. Die Sprühdose betrug daher 6 g/min pro Düse und der Zielgehalt wurde auf 8 mg Candestartancilexetil festgesetzt. Auch im Experiment wurde ein deutlicher Unterschied von fünf Prozentpunkten zwischen den beiden Düsenpositionen gefunden (Abbildung 35).

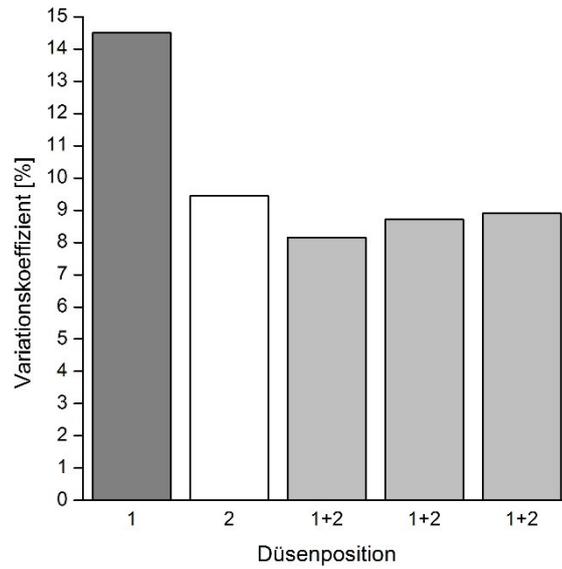


Abbildung 35: Einfluss der Düsenposition auf den Variationskoeffizienten; Vergleich von vorderer Düse (1, dunkelgrau), hinterer Düse (2, weiß) und der Ergebnisse der Zentralpunkteinstellungen mit zwei Düsen (1+2, hellgrau)

3.3.3. Optimierung der Prozessdauer durch Maximierung der Sprühdüse

Mit einem Variationskoeffizienten von maximal 6,25 % (n = 10 Tabletten) wird den Anforderungen der Arzneibücher bezüglich der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen entsprochen, sofern der jeweilige Zielauftrag erreicht wird (Ph. Eur. 2013). Dieses Akzeptanzkriterium wurde in allen Versuchen mit vier Sprühdüsen mit Ausnahme von Versuch 5 mit einem Variationskoeffizienten von 6,4 % erfüllt (Abbildung 36). In den Versuchen mit niedriger Sprühdüse und vier Sprühdüsen wurden reproduzierbar Variationskoeffizienten von unter 4 % erhalten.

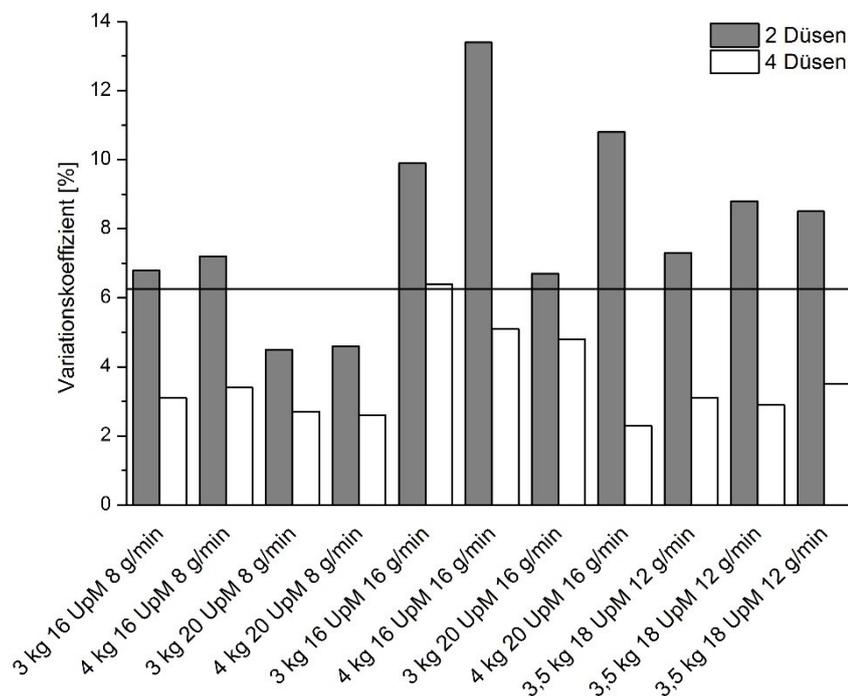


Abbildung 36: Vergleich der Variationskoeffizienten mit zwei und vier Düsen; durchgezogene Linie: Variationskoeffizient (6,25 %) entsprechend dem Akzeptanzwert

Die Ergebnisse der Versuchspläne bestätigten die Bedeutung der Anzahl der Sprühdüsen auf die Gleichförmigkeit des Überzuges. Die beiden Versuchspläne mit zwei und vier Düsen unterschieden sich nicht in der Gesamtsprühdüse, sondern nur in der Sprühdüse jeder einzelnen Düse. Mit einer doppelten Anzahl Düsen ist es aber auch möglich, mit im Vergleich zu zwei Düsen konstanter Sprühdüse jeder einzelnen Düse zu sprühen. Dadurch können die Sprühdüse verdoppelt und die Prozesszeit halbiert werden (Abbildung 37).

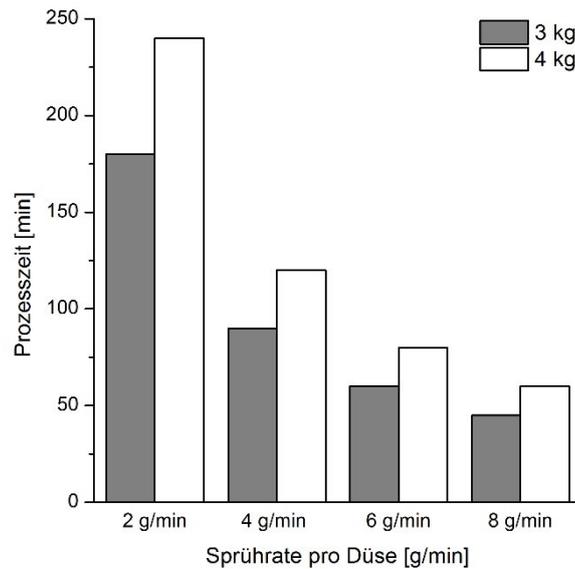


Abbildung 37: Berechnete Prozesszeiten in Abhängigkeit von der Sprührate pro Düse für 3 kg und 4 kg Beladung

Ziel war es daher, den Überzugsprozess hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts im Überzug und der Prozesszeit zu optimieren. Der niedrigste Variationskoeffizient mit zwei Düsen wurde bei einer Sprührate von 8 g/min erhalten. Dies entspricht einer Sprührate von 4 g/min pro Düse und einer Gesamtsprührate von 16 g/min bei der Verwendung von vier Düsen (Abbildung 38).

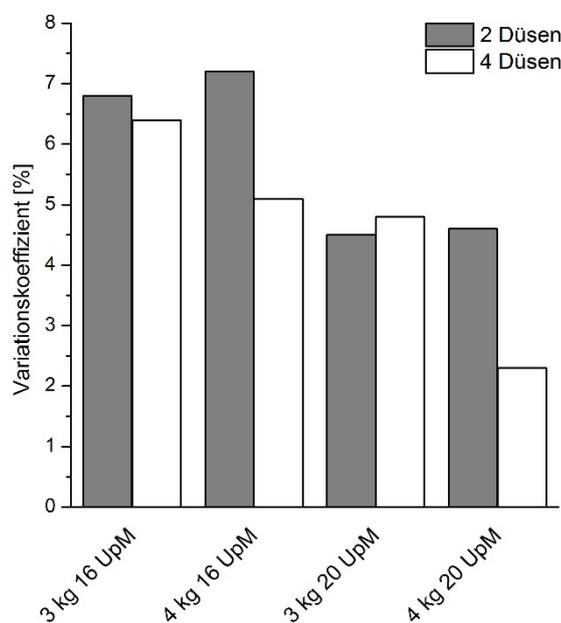


Abbildung 38: Vergleich der Variationskoeffizienten von zwei und vier Düsen bei einer Sprührate von 4 g/min pro Düse

In den durchgeführten Versuchsplänen wurde somit gezeigt, dass die Verbesserung der Gleichförmigkeit mit höherer Düsenanzahl nicht nur auf dem Effekt der Sprührate beruhte, infolgedessen eine geringere Sprührate pro Düse zu einem gleichmäßigeren Auftrag führte.

Durch die größere Anzahl an Düsen wurde zusätzlich die Sprühzone vergrößert. Dieser Effekt wurde durch eine hohe Beladung verstärkt (Abbildung 39). Bei einer hohen Beladung konnten mehr Tabletten die größere Sprühzone durchlaufen.

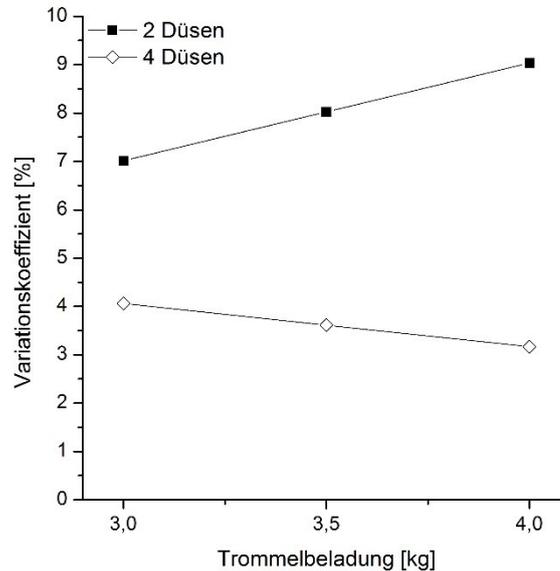


Abbildung 39: Wechselwirkung zwischen der Trommelbeladung und der Anzahl der Sprühdüsen

Die Prozesszeit für den Überzug von 3 kg Tabletten mit zwei Düsen und einer Gesamtsprührate von 8 g/min betrug 180 Minuten. Mit vier Düsen wurde die Prozesszeit auf 90 Minuten reduziert. Für eine Beladung von 4 kg Tabletten wurde die Prozesszeit von 240 Minuten auf 120 Minuten halbiert. Durch die doppelte Anzahl von Düsen konnte somit die Prozesszeit um die Hälfte verkürzt werden.

Um zu untersuchen, ob die Prozesszeiten noch weiter reduziert werden konnten, während die Variationskoeffizienten weiterhin den Anforderungen der Arzneibücher entsprachen, wurden Versuche mit vier Sprühdüsen und höherer Sprührate durchgeführt.

Zunächst wurde die Sprührate von 16 g/min auf 32 g/min erhöht, wodurch die Prozesszeit halbiert wurde. Allerdings klebten die Tabletten während des Prozesses aneinander sowie an der Trommelwand und an den Spiralbändern. Bei einer Ablufttemperatur von 39 °C wurde eine relative Feuchte von 31 % gemessen. Daher war noch ausreichend Abstand zur Taupunktkurve und somit auch ausreichend Trocknungskapazität vorhanden. Dennoch kam es wahrscheinlich zu lokaler Überfeuchtung der Tabletten. Damit genügend Trocknungsluft zur Verfügung steht, sollte das Verhältnis zwischen Sprührate und Zuluftmenge konstant gehalten werden (Pandey et al. 2006c). Die Zuluftmenge hätte demnach um den Faktor zwei erhöht werden sollen. Mit der vorhandenen Luftführung war dies jedoch nicht möglich und die Zuluftmenge konnte nur von 160 Nm³/h auf 220 Nm³/h erhöht werden.

Anschließend wurde eine Sprührate von 24 g/min gewählt. Die Zuluftmenge wurde auf den maximal möglichen Wert von 220 Nm³/h eingestellt. Dadurch wurde die Prozesszeit von 90 Minuten auf 60 Minuten (3 kg Beladung) bzw. von 120 Minuten auf 80 Minuten (4 kg

Beladung) reduziert, was einer Verkürzung um ein Drittel entsprach. Die Variationskoeffizienten von 4,4 % (3 kg, 20 UpM) bzw. 5,5 % (4 kg, 20 UpM) lagen unter dem Maximalwert von 6,25 % (Abbildung 40).

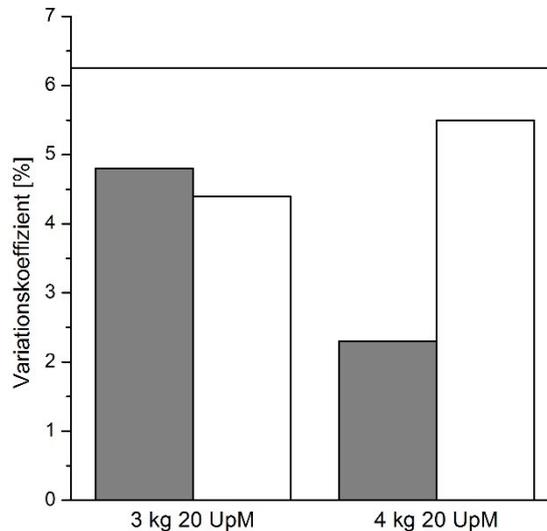


Abbildung 40: Vergleich der Variationskoeffizienten bei Sprühdosen von 16 g/min (grau) und 24 g/min (weiß) mit vier Sprühdüsen; durchgezogene Linie: Variationskoeffizient (6,25 %) entsprechend dem Akzeptanzwert

3.3.4. Zusammenfassung

Die Einflüsse von Prozessparametern auf die Gleichförmigkeit zwischen den einzelnen Tabletten einer Charge wurden im Labormaßstab untersucht. Die Ergebnisse wurden verglichen mit Daten aus dem Pilotmaßstab und aus der DEM-Simulation. Die von der DEM-Simulation vorhergesagten Effekte stimmten mit den experimentellen Ergebnissen überein. Eine geringe Sprühdose sowie eine hohe Trommeldrehzahl verbesserten signifikant die Gleichförmigkeit des Wirkstoffüberzuges. Der Einfluss der Trommelbeladung konnte nicht vollständig geklärt werden. In der Mehrzahl der Versuche führte eine niedrige Beladung zu einem gleichmäßigeren Wirkstoffauftrag. Im Labormaßstab wurde jedoch auch beobachtet, dass eine höhere Beladung den Variationskoeffizienten reduzierte. Die Trommelbeladung war an Wechselwirkungen mit den Hauptfaktoren der Modelle beteiligt. Diese Wechselwirkungen waren in den Versuchsreihen nicht einheitlich. Die Anzahl der Sprühdüsen war die Haupteinflussgröße auf die Gleichförmigkeit des Überzuges. Mit vier Düsen wurden in allen Versuchen Variationskoeffizienten unter 6,5 % erhalten. Die Akzeptanzwerte entsprachen in allen Versuchen mit vier Düsen den Anforderungen der Arzneibücher bezüglich der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen. Außerdem war es möglich, den Überzugsprozess in Bezug auf die Prozesszeit zu optimieren. Unter Erfüllung des Akzeptanzkriteriums der Arzneibücher konnte die Prozesszeit bei der Verwendung von vier Düsen um ein Drittel reduziert werden.

3.4. Untersuchungen zum Bewegungsverhalten der Tabletten in der Coatingtrommel

3.4.1. Einleitung

Das Bewegungsverhalten der Tabletten in der Coatingtrommel ist von wesentlicher Bedeutung für die Gleichförmigkeit des Wirkstoffüberzuges. Prozessparameter wie die Trommelbeladung oder die Trommeldrehzahl bestimmen das Mischverhalten der Tabletten und dadurch die Gleichförmigkeit des Überzuges. Auch die Sprütrate hat Auswirkungen auf das Mischverhalten, da sie die Feuchte des Coatingprozesses beeinflusst. Eine Verbesserung der Gleichförmigkeit des Überzuges durch Optimierung dieser Prozessparameter beruht somit auf einer Verbesserung des Mischens der Tabletten. Die Prozessparameter Trommeldrehzahl und Trommelbeladung bestimmen die Verweilzeit der Tabletten innerhalb der Sprühzone sowie die Umlaufzeit und damit das Mischverhalten in der Coatingtrommel. Die Gleichförmigkeit des Überzuges wird ebenfalls durch die Tablettenform beeinflusst (Wilson und Crossman 1997). Je mehr die Tablette einer sphärischen Form angenähert wird, desto zufälliger ist die Orientierung in der Sprühzone und desto gleichmäßiger ist die Tablettenoberfläche dem Spray ausgesetzt. Je flacher und breiter die Tabletten hingegen werden, desto wahrscheinlicher ist eine bevorzugte Orientierung.

Zur Charakterisierung des Bewegungsverhaltens in der Trommel wurden Videos mit einer Hochgeschwindigkeitskamera aufgenommen. Die Hochgeschwindigkeitskamera war mit einem Boreskop verbunden, sodass das Sichtfenster des Boreskops im Inneren der Coatingtrommel auf Höhe der Position der Sprühdüsen lag. Der Abstand zum Tablettenbett betrug entsprechend 10 cm. Die Trommel wurde in allen Versuchen mit 3 kg beladen. Bikonvexe Tabletten und Oblongtabletten jeweils mit und ohne Überzug wurden für die Versuche ausgewählt. Das Bewegungsverhalten der Tabletten wurde zunächst qualitativ in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl beschrieben. Die quantitative Auswertung erfolgte mit der Particle Image Velocimetry.

3.4.2. Qualitative Beschreibung des Bewegungsverhaltens

Die qualitative Auswertung der Hochgeschwindigkeitsaufnahmen zeigte deutliche Unterschiede im Bewegungsverhalten der Tabletten auf der Oberfläche des Tablettenbettes im Vergleich zu Bereichen innerhalb des Tablettenbettes. Bei Drehzahlen zwischen 1 UpM und 5 UpM wurde anstelle einer gleichmäßigen Bewegung eine abrutschende Bewegung des Tablettenbettes beobachtet. Das Tablettenbett war bei 1 UpM fast statisch. Einzelne Tabletten rutschten auf dem Steg oder auf der Ober- bzw. Unterseite entlang der Oberfläche des Tablettenbettes nach unten und rotierten dabei (Abbildung 41). Die Passage der Spiralbänder durch das Tablettenbett führte zu einer ruckartigen und schnelleren Bewegung des Tablettenbettes. Die sich vor den Spiralbändern befindenden Tabletten wurden durch diese in entgegengesetzter Richtung an die Oberfläche des Tablettenbettes befördert.

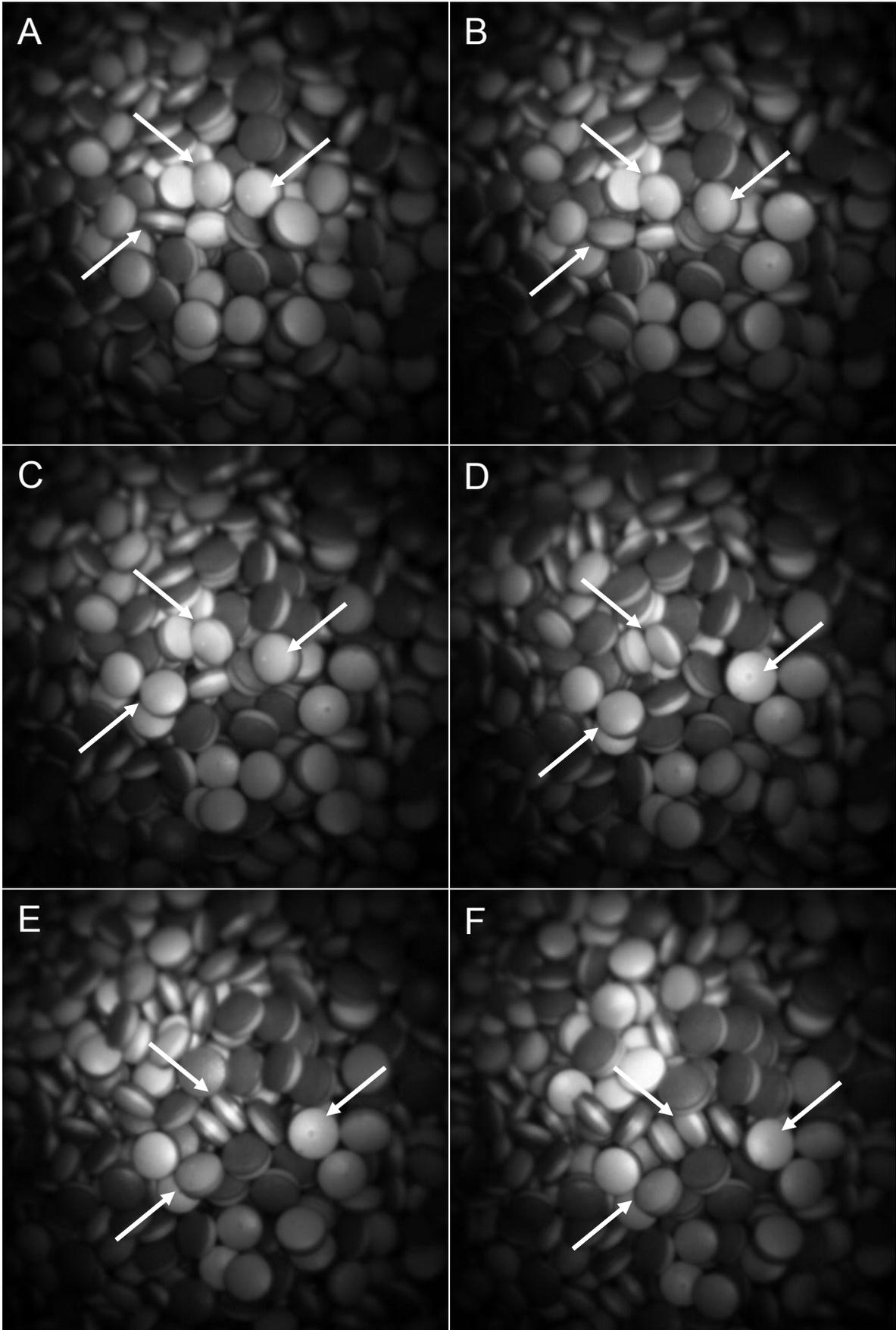


Abbildung 41: Bewegung der GITS bei 1 UpM; 0,1 s Zeitabstand der dargestellten Bilder

Bei einer Drehzahl von 5 UpM wurde ebenfalls ein Abrutschen der Tabletten beobachtet. Durch die höhere Drehzahl bewegten sich die Tabletten schneller und die Spiralbänder durchquerten das Tablettenbett in kürzeren Abständen. Rotationen der Tabletten und Kollisionen zwischen den Tabletten auf der Oberfläche des Tablettenbettes waren auf den Aufnahmen zu erkennen.

Ab 10 UpM wurde die Tablettenbewegung gleichmäßiger. Mit zunehmender Drehzahl nahmen die durch die Spiralbänder hervorgerufenen Turbulenzen ab. Die Tabletten bewegten sich entlang der Oberfläche des Tablettenbettes von oben nach unten und wurden in entgegengesetzter Richtung zu den Spiralbändern vom vorderen in den hinteren Teil der Trommel transportiert (Abbildung 42). Die Tabletten rotierten während der Passage durch den Bildausschnitt, sodass neben der Ober- und Unterseite auch die Stege der Sprühdüse zugewandt wurden. Bei der höchsten untersuchten Drehzahl von 20 UpM bewegten sich vereinzelt Tabletten mit deutlich höheren Geschwindigkeiten oberhalb des Tablettenbettes.

Anhand der Kameraaufnahmen konnte visuell keine bevorzugte Orientierung der GITS erkannt werden. Untersuchungen von bikonvexen überzogenen Tabletten mit Terahertz Pulsed Imaging ergaben Unterschiede in den Schichtdicken zwischen der Ober- und der Unterseite der Tabletten von bis zu 10 μm (Ho et al. 2007). Für wirkstoffüberzogene GITS wurden unterschiedliche Schichtdicken der gelben und der roten Tablettenseite gemessen (Brock et al. 2013). In der Mehrzahl der 19 untersuchten Chargen hatte dabei die gelbe Seite höhere Schichtdicken als die rote Seite. Die durchschnittliche Schichtdicke der gelben Seite war ebenfalls höher. Diese Unterschiede waren jedoch nur in zwei Chargen signifikant. Als mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Schichtdicken wurde eine bevorzugte Orientierung der Tablettenkerne in der Coatingtrommel postuliert. Diese könnte auf Unterschieden in der Dichte der jeweiligen Tablettenschichten beruhen, wodurch die Schwerpunkte der Tabletten variieren könnten.

Um die Geschwindigkeiten der Tabletten während des Sprühprozesses zu untersuchen, wurden 8 mm bikonvexe Tablettenkerne (Tabelle 26; Tabelle 33, Kapitel 6.1.1) mit einer wirkstofffreien Lacksuspension bestehend aus 20 % Opadry® überzogen und die Geschwindigkeiten der Tabletten während des Sprühens wurden untersucht. Die Kameraaufnahmen zeigten die durch den Düsendruck (0,8 bar) entstehende Vertiefung in der Sprühzone im Tablettenbett (Abbildung 43).

Tabelle 26: Eigenschaften der untersuchten 8 mm bikonvexen Tabletten

8 mm Tabletten	
Masse [mg]	200
Durchmesser [mm]	8,0
Höhe [mm]	3,8
Bruchkraft [N]	129
Schüttdichte [g/l]	796
Füllgrad	0,13

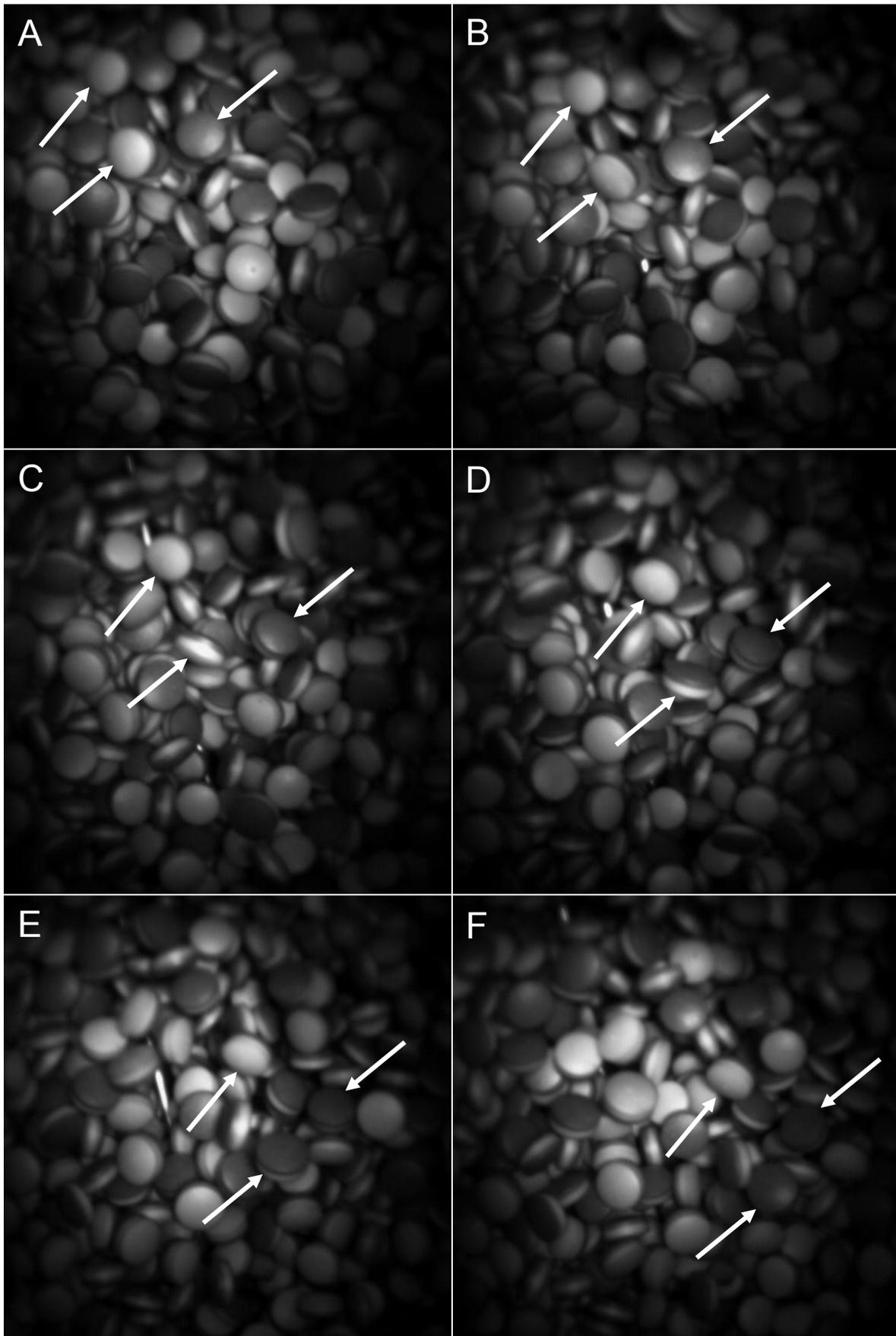


Abbildung 42: Bewegung der GITS bei 15 UpM; 0,01 s Zeitabstand der dargestellten Bilder

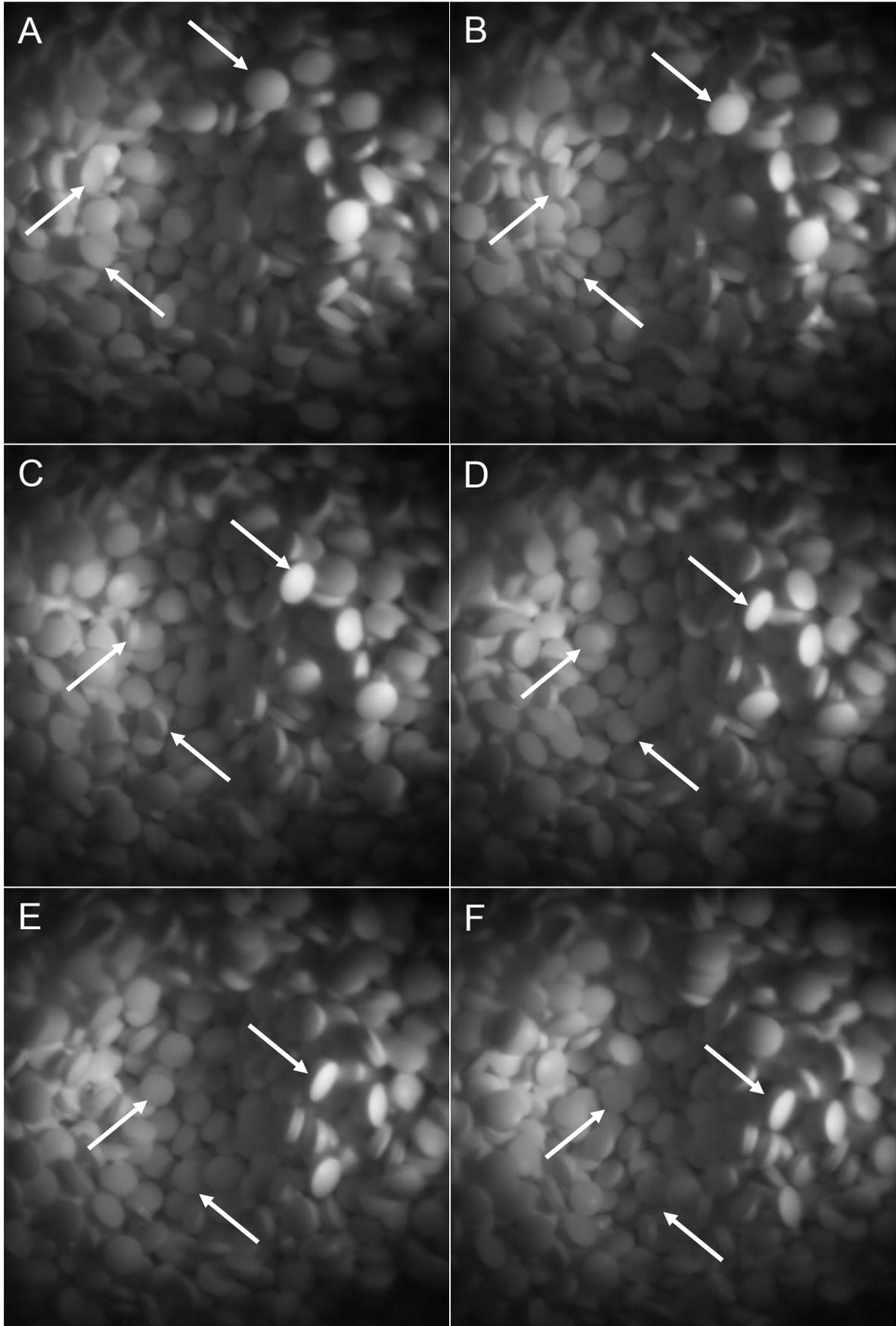


Abbildung 43: Sprühzone beim Überzugsprozess von 8 mm bikonvexen Tabletten bei 15 UpM; 0,01 s Zeitabstand der dargestellten Bilder

3.4.3. Quantitative Beschreibung des Bewegungsverhaltens

3.4.3.1. Particle Image Velocimetry

Die Particle Image Velocimetry (PIV) ist eine Methode zur Bestimmung von Geschwindigkeitsvektorfeldern. Die Bewegung von Partikeln zu zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten wird hierbei auf digitalen Bildern aufgenommen. Im Zeitintervall zwischen zwei Aufnahmen legen die Partikel eine bestimmte Entfernung zurück. Die Veränderungen der Partikelpositionen in einem zuvor definierten Gitter werden mit Kreuzkorrelationsalgorithmen berechnet. Auf diese Weise werden Bewegungsrichtung und Geschwindigkeit der Partikel ermittelt. Die Mittelwerte der Verschiebungsvektoren werden in Geschwindigkeitsvektorfeldern dargestellt.

Mit der PIV können keine Geschwindigkeiten einzelner Partikel bestimmt werden, sondern nur die Mittelwerte der Geschwindigkeiten in den jeweiligen Gittern. Die Ergebnisse der PIV-Messungen werden in dieser Arbeit als „Tablettengeschwindigkeiten“ bezeichnet, obwohl es sich dabei nicht um die Geschwindigkeiten einzelner Tabletten handelt.

In einer Kreuzkorrelation werden zwei verschiedene Bilder übereinander gelegt und die Ähnlichkeit der beiden Bilder wird beurteilt. Die Berechnung der Vektorfelder erfolgt daher aus korrespondierenden Bilderpaaren. Jeder Punkt wird in einem bestimmten Zeitschritt t_n horizontal und vertikal bewegt und gleichzeitig rotiert. Der Geschwindigkeitsvektor resultiert aus der Entfernung zwischen dem Startpunkt und dem Punkt mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für eine Überlagerung im Zeitschritt t_{n+1} . Die berechneten Vektoren beschreiben die relative Verschiebung der Tabletten zwischen zwei Bildern. Das Ergebnis der Kreuzkorrelation stellt die höchste Wahrscheinlichkeit für eine Übereinstimmung dar. Durch die Kreuzkorrelation eines Bilderpaares wird eine Korrelationsfunktion erstellt, aus der jeder Vektor in ein Geschwindigkeitsvektorfeld extrahiert wird.

In dieser Arbeit wurde eine angepasste Kreuzkorrelation durchgeführt. Hierbei erfolgen zwei Kreuzkorrelationen nacheinander. In einer ersten Kreuzkorrelation zwischen zwei Bildern wird die Versetzung der Partikel in quadratischen Bildbereichen berechnet. Die zweite angepasste Kreuzkorrelation verwendet die Ergebnisse der ersten übergeordneten Kreuzkorrelation, wodurch Verschiebungen über das Auswertefenster hinaus erkannt werden können. Basierend auf dem in der Kreuzkorrelation zuvor generierten Vektorfeld wird die Suche nach übereinstimmenden Bildern verfeinert, bis eine Annäherung über das gesamte Vektorfeld erreicht wird. Das resultierende Geschwindigkeitsvektorfeld beschreibt die mittlere Verschiebung der Tabletten.

3.4.3.2. Auswertung für GITS

Die Geschwindigkeit des Tablettenbettes bestehend aus GITS wurde mit der PIV analysiert. Zunächst wurde der Mittelwert aus den mittleren Geschwindigkeiten (Vektorbeträgen) in jedem Gitter, ohne Berücksichtigung der Richtung, für jedes einzelnes Bild berechnet. Diese

Mittelwerte der Einzelbilder wurden für alle 1478 Bilder gebildet (Abbildung 44). Da 1478 Bilder mit einer Frequenz von 100 Bildern pro Sekunde aufgenommen wurden, entsprach dies einer Zeit von 14,78 s.

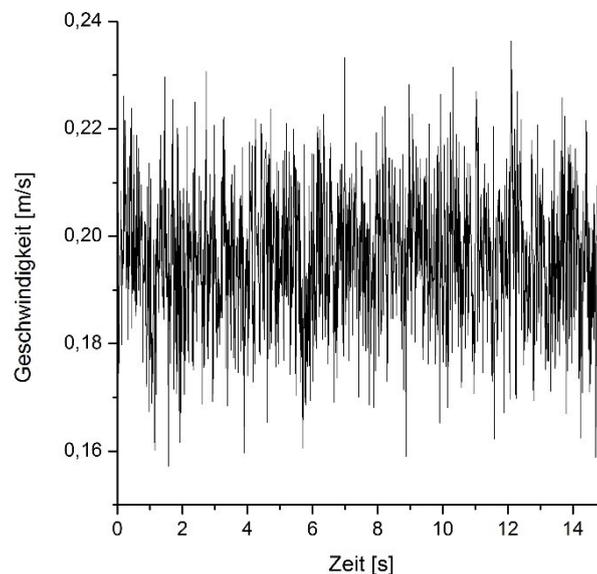


Abbildung 44: Mittelwerte der Geschwindigkeiten (Vektorbeträge) der 1478 Einzelbilder (GITS, 20 UpM)

Diese Daten wurden einer schnellen Fourier-Transformation (engl. fast Fourier transformation, FFT) unterzogen. Bei einer FFT wird nach periodisch wiederkehrenden Mustern in Signalen gesucht. Bei einer Trommeldrehzahl von 20 UpM wurde bei einer Frequenz von 1 Hz ein schwaches Signal gefunden (Abbildung 45).

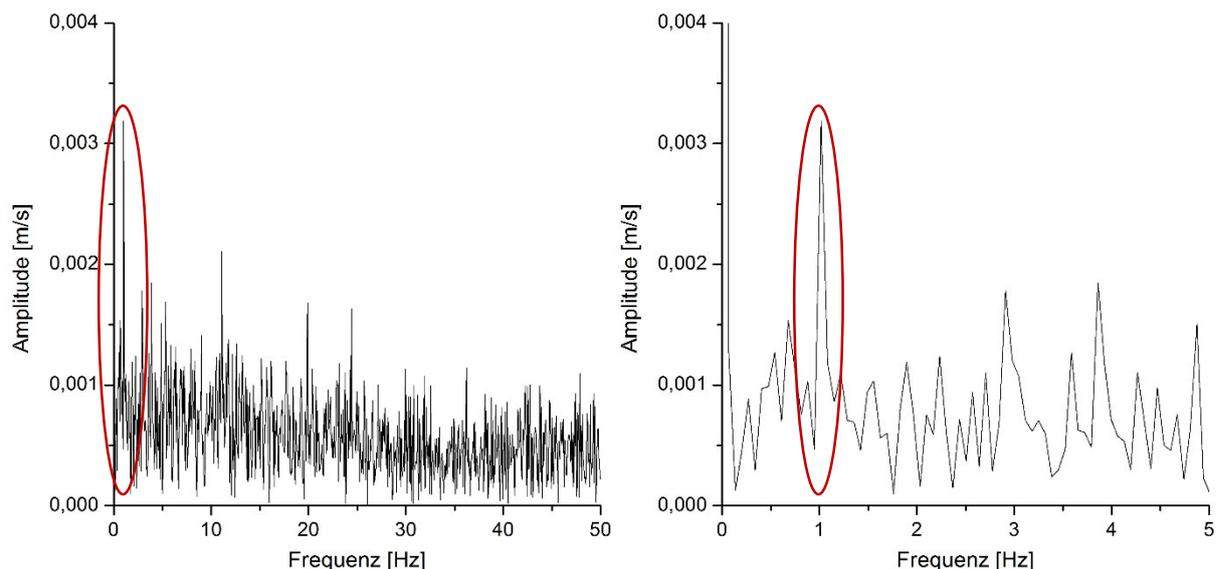


Abbildung 45: FFT-Analyse (GITS, 20 UpM) im Bereich bis 50 Hz (links) und Vergrößerung bis 5 Hz (rechts)

An die gemessenen Daten wurde eine Sinusfunktion angepasst (Abbildung 46). Das Signal wurde bei einer Periodendauer von 0,97 s gemessen. Bei einer Trommeldrehzahl von

20 UpM entsprach dies dem Zeitabstand, mit dem zwei aufeinanderfolgende Spiralbänder den Bildausschnitt durchquerten.

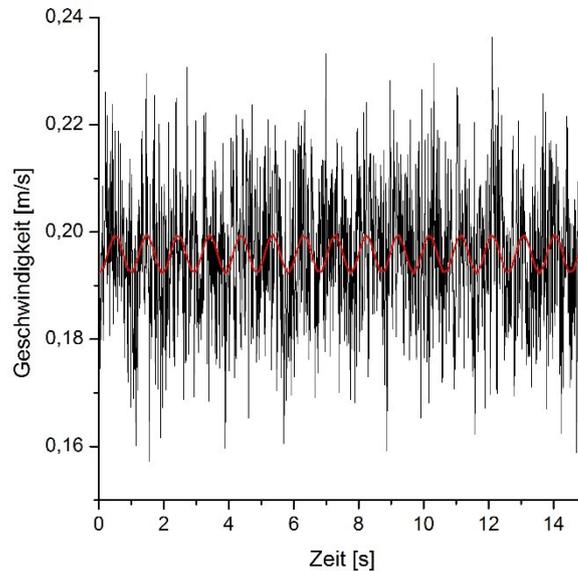


Abbildung 46: Anpassung einer Sinusfunktion an die Mittelwerte der Geschwindigkeiten (GITS, 20 UpM)

Die Passage der Spiralbänder durch das Tablettenbett veränderte das Bewegungsverhalten, da durch die Spiralbänder Turbulenzen im Tablettenbett entstanden. Der Zeitabstand zwischen den Spiralbändern wurde visuell bestimmt, indem die Positionen der Spiralbänder auf den Einzelbildern verglichen wurden. Dazu wurde nach Bildern gesucht, in denen sich die Spiralbänder nach einem Durchlauf wieder an der gleichen Position im Bildausschnitt befanden. Die Zeit zwischen diesen Bildern mit gleicher Position der Spiralbänder wurde bestimmt. Für 20 UpM befand sich ein Spiralbänder nach 100 Bildern bzw. nach einer Sekunde wieder an der gleichen Position (Abbildung 47).

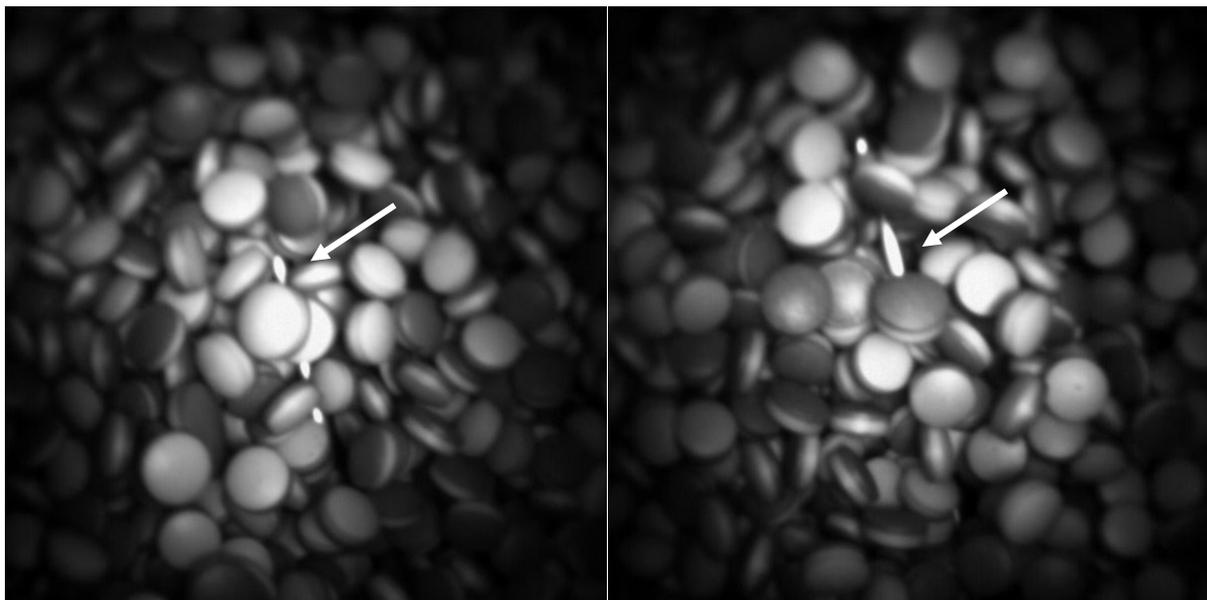


Abbildung 47: Passage der Spiralbänder bei 20 UpM; 1 s Zeitabstand der dargestellten Bilder

Die FFT wurde anschließend auch für den Bereich der Trommeldrehzahlen von 2,5 UpM bis 15 UpM durchgeführt. Für 1 UpM konnte das Spiralband aufgrund des fast statischen Tablettenbettes auf den Bildern nicht identifiziert werden. Die berechnete Periode betrug 11,6 s, was bei einer Aufnahmedauer von 14,78 s einer Passage des Spiralbandes durch den Bildausschnitt entsprach.

Die aus der Sinusfunktion berechneten Frequenzen wurden mit dem Zeitabstand der Spiralbänder korreliert (Abbildung 48). Veränderungen der Geschwindigkeit infolge des Durchlaufens der Spiralbänder durch den Bildausschnitt wurden somit detektiert.

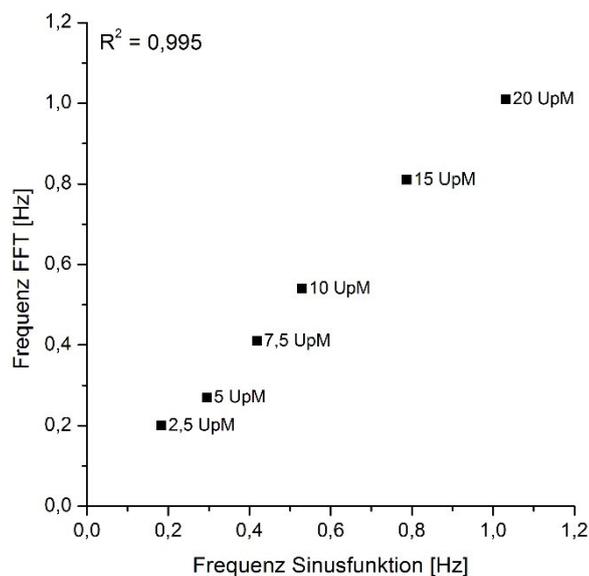


Abbildung 48: Korrelation von Sinusfunktion und FFT

Anschließend wurden Geschwindigkeitsvektorfelder erstellt, in denen sowohl die Richtung als auch die Geschwindigkeit der Tabletten einbezogen wurden. Die angepasste Kreuzkorrelation wurde für alle 1477 Bilderpaare durchgeführt. Für jedes Gitter des Auswertefensters wurde ein Mittelwert der Vektoren in diesem Gitter berechnet, der aus Richtung und Geschwindigkeit gebildet wurde. Das Geschwindigkeitsvektorfeld setzte sich damit aus den Mittelwerten jedes Gitters über die gesamte Anzahl an Bildern zusammen (Abbildung 49).

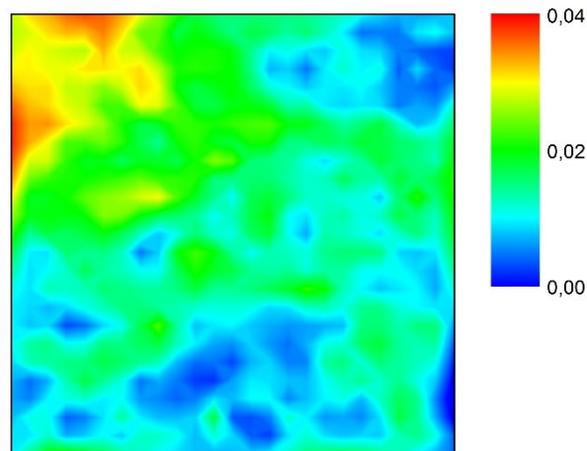


Abbildung 49: Farbkodiertes Vektorfeld [m/s] unter Berücksichtigung von Richtung und Geschwindigkeit (GITS, 20 UpM)

Unter Berücksichtigung der Geschwindigkeiten und der Bewegungsrichtungen der Tabletten (Mittelwerte der Vektoren) für die Berechnung des Vektorfeldes resultierten niedrige Mittelwerte der Geschwindigkeiten. Da die Tabletten während der Bewegung teilweise rotierten und aufgrund von Kollisionen nicht frei fielen (Kapitel 3.4.2), waren die Geschwindigkeiten niedriger als die Geschwindigkeiten ohne Berücksichtigung der Richtung.

Bei Betrachtung der absoluten Geschwindigkeiten ohne Berücksichtigung der Bewegungsrichtungen (Mittelwerte der Vektorbeträge), resultierten höhere Geschwindigkeiten der GITS. Im Bereich von 1 UpM bis 10 UpM stiegen die absoluten Geschwindigkeiten mit zunehmender Trommeldrehzahl an (Abbildung 50). Ab einer Drehzahl von 10 UpM erhöhte sich die Geschwindigkeit nicht weiter.

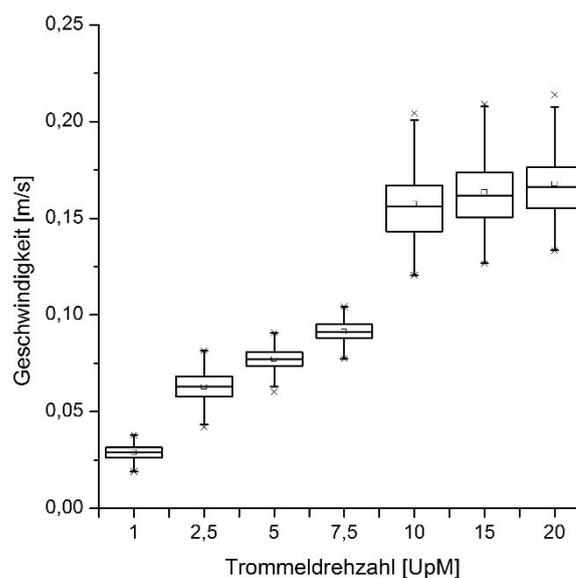


Abbildung 50: Box-Plot der Geschwindigkeiten (Vektorbeträge) der GITS in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl; Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, unteres und oberes Quartil; n = 1478 Bilder

Die Geschwindigkeiten der wirkstoffüberzogenen GITS unterschieden sich nicht von den Geschwindigkeiten der GITS (Abbildung 51). Durch den Überzug hatten die wirkstoffüberzogenen GITS eine höhere Masse. Es wurde jedoch in allen Versuchen eine konstante Beladung von 3 kg verwendet, weshalb sich nur die Anzahl an Tabletten veränderte.

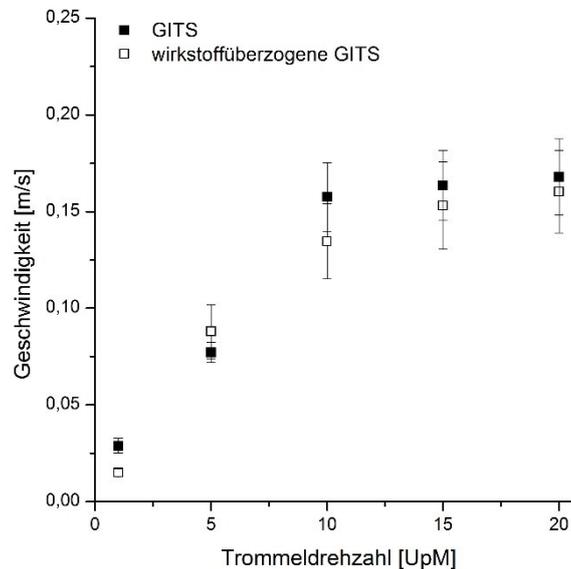


Abbildung 51: Vergleich der Geschwindigkeiten (Vektorbeträge) von GITS und wirkstoffüberzogenen GITS in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl; MW \pm s, n = 1478 Bilder

Ein Vergleich der Umfangsgeschwindigkeiten, die den theoretischen Geschwindigkeiten der Tabletten an der Trommelwand entsprechen, mit den gemessenen absoluten Geschwindigkeiten der GITS zeigte höhere Geschwindigkeiten des Tablettenbettes für 1 UpM und 2,5 UpM (Abbildung 52). Ab einer Drehzahl von 5 UpM war die jeweilige Tablettengeschwindigkeit niedriger als die Umfangsgeschwindigkeit. Ein Anstieg der Tablettengeschwindigkeiten mit zunehmender Trommeldrehzahl wurde bis 10 UpM gemessen. Im Gegensatz zu den mit der Trommeldrehzahl steigenden Umfangsgeschwindigkeiten stiegen die Tablettengeschwindigkeiten nicht weiter an. Die bei höheren Drehzahlen beobachtete schnellere Bewegung und das teilweise freie Fallen der Tabletten (Kapitel 3.4.2), konnten mit der PIV nicht quantitativ erfasst werden. Mit der PIV wurden keine Geschwindigkeiten einzelner Tabletten, sondern Bewegungsmuster in definierten quadratischen Gittern untersucht. Für jedes Gitter wurde von der Software ein Mittelwert der Bewegung in diesem Gitter berechnet. Da die Fläche dieser Gitter kleiner war als die der Tabletten, war es möglich, dass teilweise nur ein Teil der Bewegung einer Tablette erfasst wurde. Dadurch konnten bei der Berechnung der Geschwindigkeiten aus den Bewegungsverschiebungen niedrigere Geschwindigkeiten resultieren.

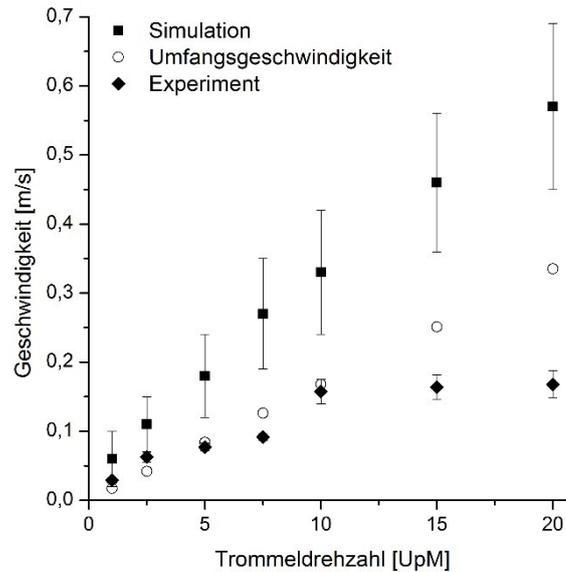


Abbildung 52: Vergleich der im Experiment (Vektorbeträge) und der in der Simulation bestimmten Geschwindigkeiten der Tabletten mit den berechneten Umfangsgeschwindigkeiten (Trommeldurchmesser: 0,32 m); Experiment: MW \pm s, n = 1478 Bilder, Simulation: MW \pm s, n > 1000 Tabletten

Müller und Kleinebudde (2007b) bestimmten die Geschwindigkeiten von Markertabletten an der Oberfläche des Tablettenbettes in einem Labor-Coater (BFC 5) mit einer Videokamera. Ein Anstieg der Trommeldrehzahl im Bereich von 10 UpM bis 30 UpM führte zu steigenden Geschwindigkeiten der einzelnen Tabletten. Auch in weiteren Studien wurden Markertabletten mit einer Videokamera verfolgt und steigende Geschwindigkeiten mit steigenden Trommeldrehzahlen bestimmt (Sandadi et al. 2004; Pandey und Turton 2005). Da in diesen Untersuchungen jedoch die Geschwindigkeiten einzelner Markertabletten an der Oberfläche des Tablettenbettes bestimmt wurden, können diese Ergebnisse nicht direkt mit den Ergebnissen der PIV verglichen werden. Auch in DEM-Simulationen der Partikelbewegung in einem Trommelcoater führte ein Anstieg der Drehzahl zu höheren Geschwindigkeiten aufgrund der höheren potentiellen Energie der Partikel (Pandey et al. 2006b; Suzzi et al. 2012).

DEM-Simulationen ermöglichen die Berechnung der Geschwindigkeit jeder einzelnen Tablette. Für die in den Experimenten gewählten Trommeldrehzahlen und eine Beladung von 3 kg wurden vom RCPE DEM-Simulationen durchgeführt und die Geschwindigkeiten der einzelnen Tabletten berechnet (Abbildung 52). Analog zum vom Boreskop erfassten Bereich des Tablettenbettes wurden in der Simulation alle Tabletten, die diesen Bereich passierten, in die Berechnung der Geschwindigkeiten einbezogen. Die Geschwindigkeiten der einzelnen Tabletten waren höher als die Umfangsgeschwindigkeiten und nahmen mit steigender Drehzahl zu.

Außerdem wurde ein vollfaktorieller Versuchsplan (2^2) mit den Faktoren Trommelbeladung und Trommeldrehzahl simuliert (Tabelle 27).

Tabelle 27: Faktoren und Faktorstufen für den 2²-Versuchsplan der DEM-Simulation

Faktor	Faktorstufe		
	-1	0	1
Trommelbeladung [kg]	3	3,5	4
Trommeldrehzahl [UpM]	16	18	20

Aufgrund fehlender Signifikanz wurde die Wechselwirkung der Beladung mit der Drehzahl in einer Rückwärtsregression aus dem Modell entfernt. Die Kenngrößen zur Beschreibung der Qualität des optimierten Modells sind in Tabelle 28 angegeben.

Tabelle 28: Kenngrößen zur Beschreibung der Qualität des statistischen Modells für die Zielgröße Geschwindigkeit der Tabletten

	Geschwindigkeit
$R^2_{adj.}$	0,807
Q^2	0,797
$R^2_{adj.} - Q^2$	0,010
Anpassungsfehler	0,937
Reproduzierbarkeit	0,639

Während die Beladung keinen signifikanten Einfluss hatte, führte eine Erhöhung der Drehzahl zu einer signifikanten Erhöhung der Geschwindigkeit der Tabletten (Abbildung 53).

Der Einfluss der Trommeldrehzahl auf die Gleichförmigkeit des Überzuges wurde in der vorliegenden Arbeit in statistischen Versuchsplänen untersucht (Kapitel 3.3.1). Die Erhöhung der Trommeldrehzahl von 16 UpM auf 20 UpM erhöhte hierbei signifikant die Gleichförmigkeit des Überzuges. Mit der PIV konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Der dargestellte Einfluss der Trommeldrehzahl konnte nicht durch Unterschiede in den Tablettengeschwindigkeiten erklärt werden, da die Tablettengeschwindigkeiten nur im unteren Drehzahlbereich von 1 UpM bis 10 UpM anstiegen. Allerdings wurden in der PIV nur Mittelwerte von Vektorbeträgen als Geschwindigkeiten bestimmt. Es war nicht möglich, die Geschwindigkeiten einzelner Tabletten zu quantifizieren. Diese Mittelwerte setzten sich aus den Beträgen der Geschwindigkeitsvektoren in zuvor definierten Untersuchungsfenstern zusammen. Die PIV-Software erfasste sowohl die Bewegung auf der Oberfläche des Tablettenbettes als auch teilweise die Bewegung unterhalb der Oberfläche.

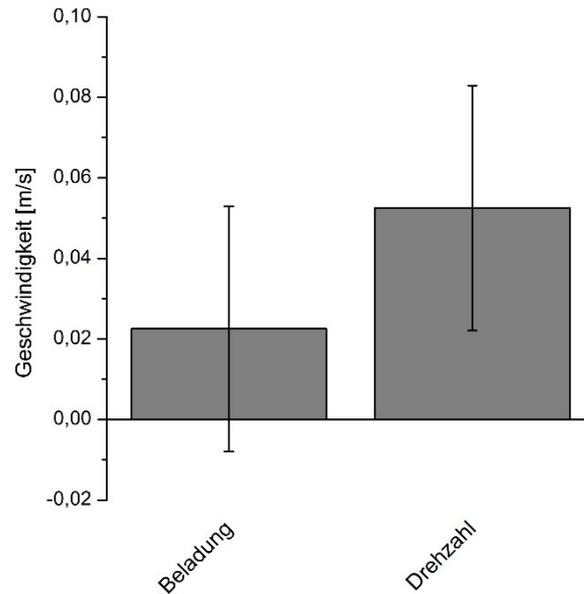


Abbildung 53: Koeffizienten-Plot des optimierten Modells für die Zielgröße Geschwindigkeit; Koeffizient \pm KI, $\alpha = 0,05$

Da insbesondere bei höheren Trommeldrehzahlen systematisch niedrigere Tablettengeschwindigkeiten ermittelt wurden als in experimentellen Versuchen in der Literatur und in Simulationen, ist die Auswertung mit der PIV ungeeignet zur Messung von Geschwindigkeiten einzelner Tabletten. In Zukunft sollte daher nach alternativen Auswertalgorithmen und Möglichkeiten der direkten Verfolgung und Geschwindigkeitsbestimmung einzelner Tabletten gesucht werden.

3.4.3.3. Vergleich unterschiedlicher Tablettenformate

Obwohl die mittels PIV bestimmten Tablettengeschwindigkeiten von den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen und den Berechnungen aus DEM-Simulationen abwichen, wurden weitere Experimente mit überzogenen und nicht-überzogenen Tablettenformaten durchgeführt. Dabei sollten relative Änderungen in den Geschwindigkeiten in Abhängigkeit von Größe, Form und Überzug untersucht werden.

Zunächst wurden 8 mm bikonvexe Tablettenkerne untersucht (Tabelle 26, Kapitel 3.4.2; Tabelle 33, Kapitel 6.1.1). Analog zu den GITS wurde auch bei den 8 mm bikonvexen Kernen ein Anstieg der Geschwindigkeiten bis zu einer Trommeldrehzahl von 10 UpM gemessen (Abbildung 54). Bei höheren Drehzahlen erhöhten sich die Geschwindigkeiten nicht weiter.

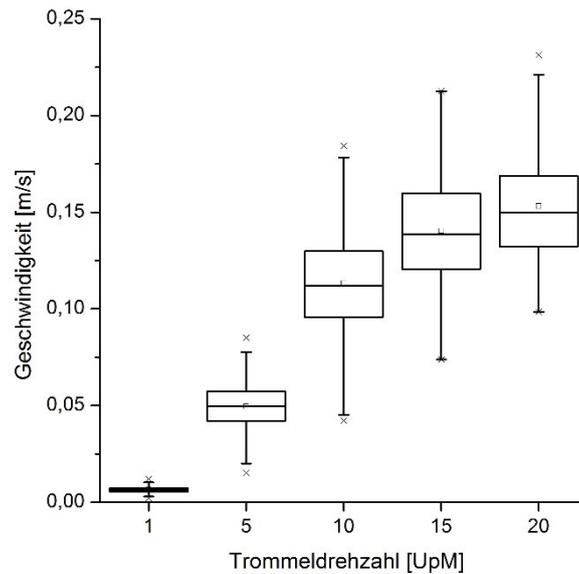


Abbildung 54: Box-Plot der Geschwindigkeiten (Vektorbeträge) der 8 mm bikonvexen Tabletten in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl; Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, unteres und oberes Quartil; n = 1478 Bilder

In Abbildung 55 werden die 8 mm bikonvexen Tablettenkernen mit den GITS und mit den 8 mm Tabletten während des Sprühens verglichen. Die Geschwindigkeiten der 8 mm Kerne waren niedriger als die Geschwindigkeiten der GITS. Während des Sprühens bewegten sich die Kerne mit Ausnahme der Drehzahl von 5 UpM mit niedrigeren Geschwindigkeiten.

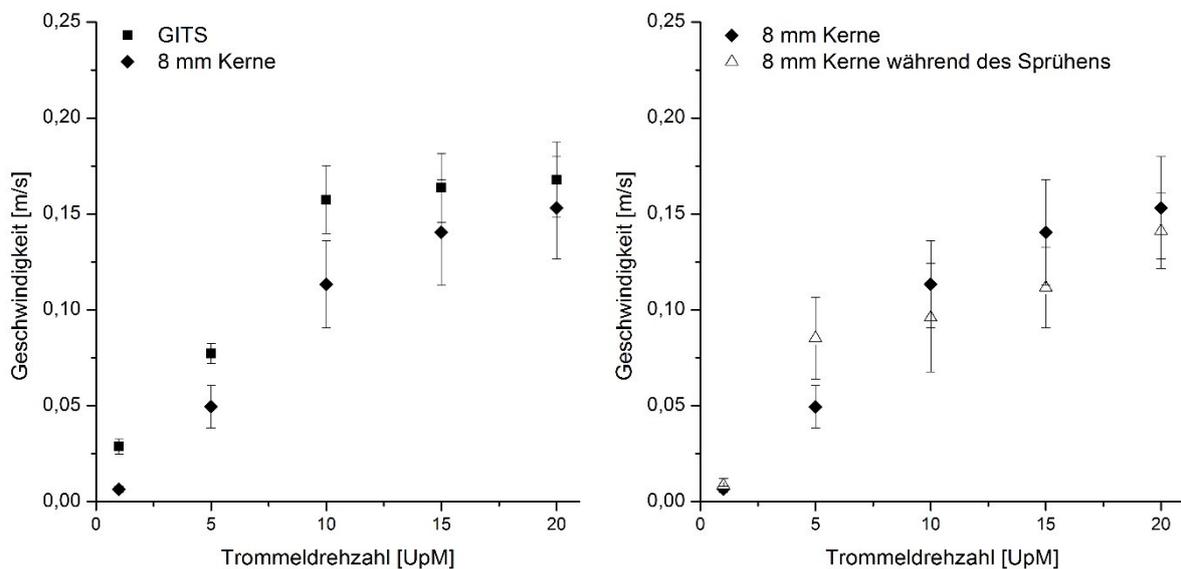


Abbildung 55: Vergleich der Geschwindigkeiten (Vektorbeträge) von 8 mm bikonvexen Tablettenkernen mit GITS (links) sowie mit 8 mm bikonvexen Tablettenkernen während des Sprühens (rechts) in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl; MW \pm s, n = 1478 Bilder

Leaver et al. (1985) untersuchten die Abhängigkeit der Tablettengeschwindigkeit von der Trommelbeladung. Steigende Tablettengeschwindigkeiten mit zunehmender Trommelbeladung wurden auf eine erhöhte Reibung zwischen dem Tablettenbett und der Trommelwand zurückgeführt. Infolge der erhöhten Reibung war der dynamische Böschungswinkel steiler, weshalb die Tabletten mit größerer Geschwindigkeit den untersuchten Bereich durchquerten. Dieser Zusammenhang wurde auch mit bikonvexen Markertabletten unterschiedlicher Größe gezeigt (Sandadi et al. 2004). Die Größe der Tabletten hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf die Tablettengeschwindigkeit. Ein Vergleich des Bewegungsverhaltens von Kugeln und Tabletten zeigte höhere Geschwindigkeiten der Tabletten, was mit steileren dynamischen Böschungswinkeln erklärt wurde (Pandey und Turton 2005). Die höhere Geschwindigkeit der GITS im Vergleich zu den 8 mm Kernen bei 5 UpM wurde durch den höheren dynamischen Böschungswinkel erklärt (Abbildung 56). Durch den steileren Winkel, den das Tablettenbett in der Trommel bildete, erreichten die Tabletten einen höheren Punkt der Trommelwand und fielen mit höherer Geschwindigkeit von der Wand ab.

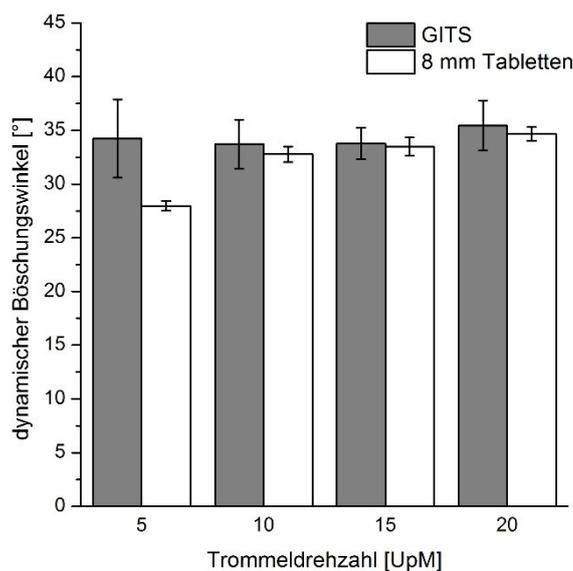


Abbildung 56: Dynamischer Böschungswinkel der GITS und der 8 mm bikonvexen Tabletten; MW \pm s, n = 5

Um relative Änderungen in den Geschwindigkeiten in Abhängigkeit der Tablettenform zu untersuchen, wurden Oblongtabletten hergestellt (Kapitel 6.2.1.3). Tabelle 29 stellt die Eigenschaften der Oblongtabletten dar.

Tabelle 29: Eigenschaften der untersuchten Oblongtabletten

	Oblongtabletten	überzogene Oblongtabletten
Masse [mg]	608	694
Durchmesser [mm]	8,2	8,5
Höhe [mm]	16,3	16,5
Bruchkraft [N]	222	463
Schüttdichte [g/l]	685	783
Füllgrad	0,15	0,13

Analog zu den bikonvexen Tabletten wurde eine Erhöhung der Geschwindigkeiten bis zu einer Trommeldrehzahl von 10 UpM gemessen (Abbildung 57).

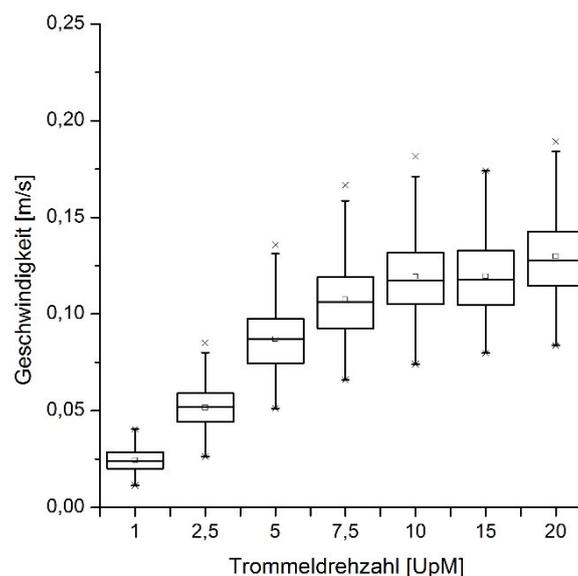


Abbildung 57: Box-Plot der Geschwindigkeiten (Vektorbeträge) der Oblongtabletten in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl; Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, unteres und oberes Quartil; n = 1478 Bilder

Abbildung 58 zeigt die mit der PIV bestimmten Geschwindigkeiten im Vergleich zu den Umfangsgeschwindigkeiten und den in DEM-Simulationen berechneten Geschwindigkeiten der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Oblongtabletten. Die mit der PIV bestimmten Geschwindigkeiten der Oblongtabletten waren ab einer Drehzahl von 7,5 UpM niedriger als die Umfangsgeschwindigkeiten. In der DEM-Simulation bewegten sich die einzelnen Tabletten ab einer Drehzahl von 1 UpM schneller als die Umfangsgeschwindigkeiten.

Müller und Kleinebudde (2007b) fanden einen Anstieg der Geschwindigkeiten von Oblongtabletten mit steigender Trommeldrehzahl im Bereich zwischen 10 UpM und 30 UpM. Auch hier wurden Markertabletten verwendet, sodass die Geschwindigkeiten einzelner

Tabletten an der Oberfläche des Tablettenbettes erfasst wurden, weshalb die Ergebnisse nicht mit den in der PIV berechneten Geschwindigkeiten verglichen werden können.

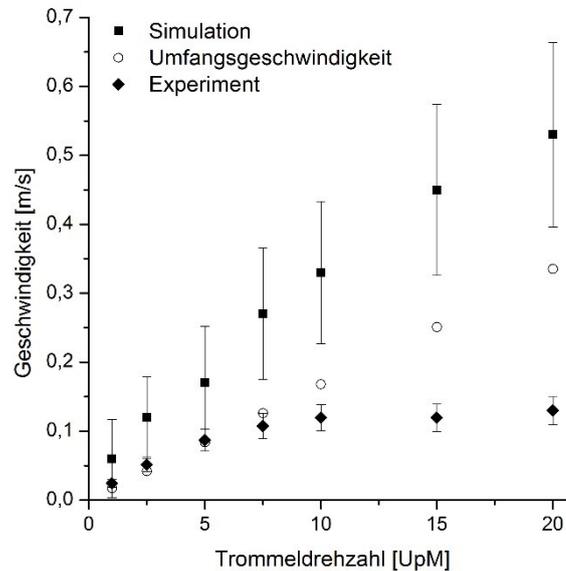


Abbildung 58: Vergleich der im Experiment (Vektorbeträge) und der in der Simulation bestimmten Geschwindigkeiten der Oblongtabletten mit den berechneten Umfangsgeschwindigkeiten (Trommeldurchmesser: 0,32 m); Experiment: MW \pm s, n = 1478 Bilder, Simulation: MW \pm s, n > 1000 Tabletten

Für Drehzahlen zwischen 1 UpM und 10 UpM waren die Geschwindigkeiten der überzogenen Oblongtabletten niedriger als die der Kerne (Abbildung 59).

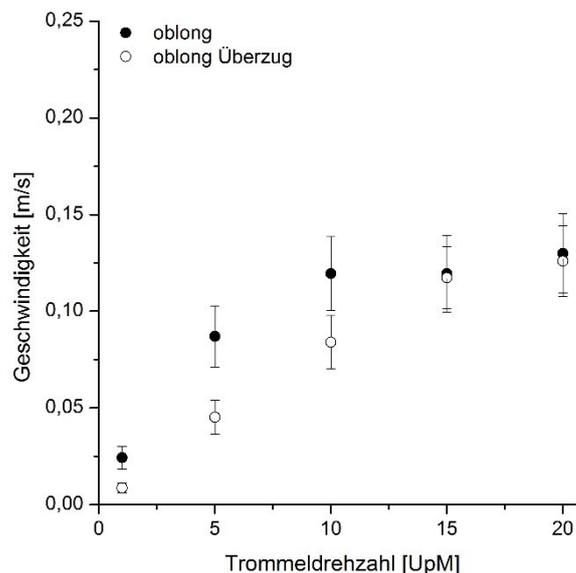


Abbildung 59: Vergleich der Geschwindigkeiten (Vektorbeträge) der Oblongtablettenkerne und der überzogenen Oblongtabletten in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl; MW \pm s, n = 1478 Bilder

Die Geschwindigkeiten der GITS und der Oblongtabletten unterschieden sich nicht im Bereich von 1 UpM bis 10 UpM (Abbildung 60). Für 15 UpM und 20 UpM waren die Geschwindigkeiten der GITS höher als die der Oblongtabletten. Die 8 mm bikonvexen

Tabletten hatten niedrigere Geschwindigkeiten als die Oblongtabletten bei 1 UpM und 5 UpM. Bei höheren Drehzahlen wurden keine Unterschiede in den Geschwindigkeiten gesehen.

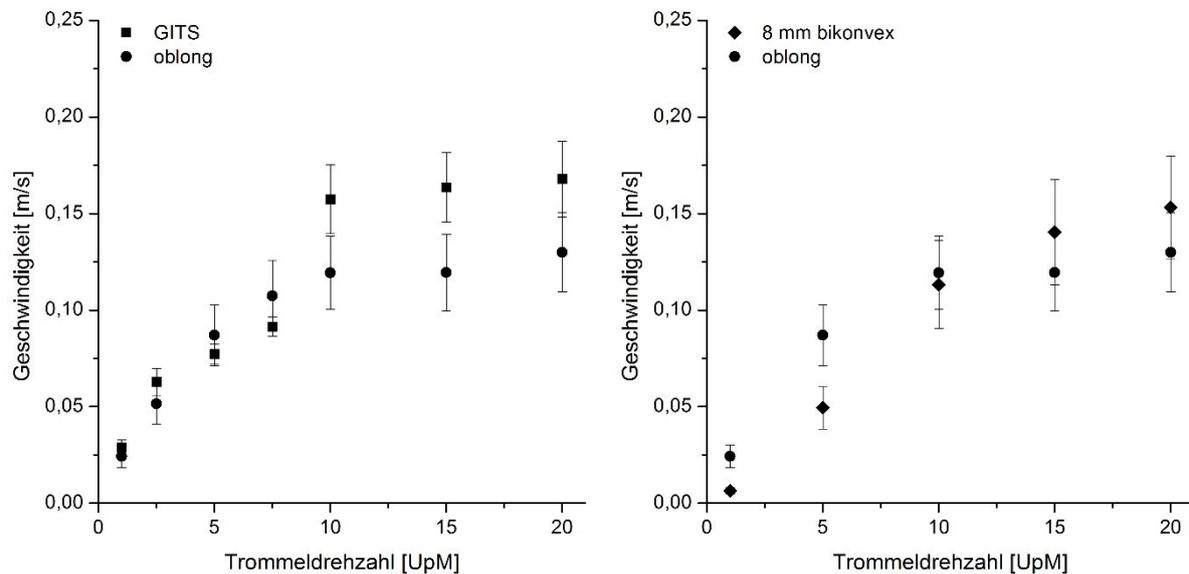


Abbildung 60: Vergleich der Geschwindigkeiten (Vektorbeträge) von Oblongtabletten mit GITS (links) sowie mit 8 mm bikonvexen Tablettenkernen (rechts) in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl; MW \pm s, n = 1478 Bilder

In der Studie von Müller und Kleinebudde (2007b) hatten die Oblongtabletten höhere Geschwindigkeiten als die bikonvexen Tabletten. Dies wurde auf den höheren statischen Böschungswinkel des Tablettenbettes der Oblongtabletten zurückgeführt.

In DEM-Simulationen wurden höhere Geschwindigkeiten von bikonvexen Tabletten als von Oblongtabletten gemessen, die mit der bei flachen Tabletten höheren Tendenz zur Rutsch- als zur Rotationsbewegung erklärt wurden (Suzzi et al. 2012). Für bikonvexe Tabletten wurden im Vergleich zu Oblongtabletten niedrigere Rotationsgeschwindigkeiten und höhere translatorische Geschwindigkeiten auf der Oberfläche des Tablettenbettes gemessen. Die Oblongform verhinderte die Rotation um die zwei Hauptachsen, wodurch eine Gleitbewegung induziert wurde.

3.4.4. Zusammenfassung

Das Bewegungsverhalten von bikonvexen Tabletten und von Oblongtabletten in der Coatingtrommel wurde untersucht. Dazu wurde eine Hochgeschwindigkeitskamera mit einem Boreskop kombiniert, sodass die Tablettenbewegung in der Trommel aufgenommen wurde. Die qualitative Auswertung zeigte Unterschiede im Bewegungsverhalten in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl. Die Einzelbilder der Videos wurden mit der PIV ausgewertet, indem mittlere Geschwindigkeiten in einem Bildausschnitt bestimmt wurden. Die Geschwindigkeiten wurden aus den Vektorbeträgen, ohne Berücksichtigung der Bewegungsrichtungen, berechnet.

In der Auswertung der mittleren Geschwindigkeiten der Einzelbilder mittels Fourier-Transformation konnten Änderungen im Bewegungsverhalten durch die periodisch das Tablettenbett durchlaufenden Spiralbänder gezeigt werden.

Die mit der PIV bestimmten Geschwindigkeiten waren niedriger als die Umfangsgeschwindigkeiten und als Geschwindigkeiten, die in der Literatur beschrieben sind. Auch die Ergebnisse von DEM-Simulationen wichen von den mittels PIV bestimmten Geschwindigkeiten ab. Da jedoch in der PIV nicht die Bewegung einzelner Tabletten verfolgt wird, sondern nach Bewegungsmustern innerhalb von definierten Bereichen gesucht wird, konnten die in dieser Arbeit bestimmten Geschwindigkeitswerte nicht mit den Werten aus der Literatur verglichen werden. Es konnten lediglich relative Änderungen in der Geschwindigkeit in Abhängigkeit von Größe, Form und Überzug untersucht werden. In weiteren Untersuchungen sollten daher alternative Auswertelgorithmen entwickelt werden.

4. Zusammenfassung

Im Kontext von prozessanalytischen Technologien und Quality by Design ermöglichen numerische Simulationen neue Ansätze in der Entwicklung und Herstellung von überzogenen Arzneiformen. Das Überziehen von Tabletten mit Wirkstoffen stellt besondere Herausforderungen an die Prozesssteuerung dar. Um die Akzeptanzkriterien der Arzneibücher hinsichtlich der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen zu erfüllen, sind die korrekte Bestimmung des Prozessendpunktes und die Streuung des Wirkstoffgehalts im Überzug entscheidend.

Ziel dieser Arbeit war die Optimierung eines Wirkstoffüberzugsprozesses von OROS-Tabletten in Bezug auf die Gleichförmigkeit des Überzuges zwischen den einzelnen Tabletten einer Charge.

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten experimentellen Untersuchungen bildeten die Basis für numerische Simulationen des Überzugsprozesses mit der Diskreten Elemente Methode (DEM). Diese wurden im Rahmen eines Kooperationsprojektes von der Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH Graz entwickelt.

Zunächst wurden die Grundlagen für die Entwicklung der DEM-Simulation gelegt. Für die Simulation der Tablettenbewegung in der rotierenden Coatingtrommel ist die Kenntnis der Materialeigenschaften als Eingangsparameter der Simulation notwendig. Dazu wurden die Material- und Kontaktparameter Elastizitätsmodul, Rücksprungkoeffizient und Reibungskoeffizient experimentell bestimmt. Die ermittelten Werte von Elastizitätsmodul und Rücksprungkoeffizient führten zu guter Übereinstimmung von Experiment und Simulation. Die mit einer direkten Methode gemessenen Reibungskoeffizienten führten zu Abweichungen von der realen Tablettenbewegung in der Simulation. Eine Kalibrierung der Simulation mit dem dynamischen Böschungswinkel ermöglichte jedoch die Bestimmung von Reibungskoeffizienten, die in konsistenter Tablettenbewegung in Experiment und Simulation resultierte.

Die experimentelle Charakterisierung des Sprays stellt eine weitere Voraussetzung für die Modellformulierung von DEM-Simulationen dar. Durch geeignete Kombinationen aus Zerstäubedruck und Formierdruck wurde die Spraybreite optimiert, sodass eine die Gleichförmigkeit des Überzuges begünstigende breite Sprühzone resultierte. Außerdem wurden die Einflüsse von Zerstäubedruck und Sprühdrate auf die Tropfengröße und die Tropfengeschwindigkeit untersucht. Innerhalb des untersuchten Bereiches der Faktoren war der Sprühprozess robust und geringe Variationen von Zerstäubedruck und Sprühdrate hatten nur einen untergeordneten Einfluss auf die Größe und Geschwindigkeit der Tropfen. In der DEM-Simulation wurden die Sprühzone und die Tropfen basierend auf den experimentellen Daten der Sprayform und den Verteilungen von Tropfengröße und Tropfengeschwindigkeit definiert.

Kritische Prozessparameter, die die Gleichförmigkeit zwischen den einzelnen Tabletten einer Charge beeinflussen, wurden im Labormaßstab (3-4 kg Beladung) untersucht. Die Ergebnisse wurden verglichen mit Daten aus Versuchsreihen im Pilotmaßstab (38-43 kg Beladung) und mit der DEM-Simulation. Die von der DEM-Simulation vorhergesagten Effekte waren konsistent mit den experimentellen Ergebnissen. Eine niedrige Sprühdüse sowie eine hohe Trommeldrehzahl verbesserten signifikant die Gleichförmigkeit des Wirkstoffüberzuges. Die Trommelbeladung war an Wechselwirkungen mit den Hauptfaktoren der Modelle beteiligt. Die Anzahl der Sprühdüsen war die Haupteinflussgröße auf die Gleichförmigkeit des Überzuges. Mit zwei Sprühdüsen wurden im Labormaßstab Variationskoeffizienten zwischen 4,5 % und 13,4 % erhalten. Mit vier Sprühdüsen resultierten in allen Versuchen Variationskoeffizienten unter 6,5 %. Unter optimalen Einstellungen wurden Variationskoeffizienten zwischen 2,3 % und 2,7 % erzielt. Die Akzeptanzwerte entsprachen in der Versuchsreihe mit vier Düsen den Anforderungen der Arzneibücher bezüglich der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen. Außerdem erfolgte eine Optimierung der Prozesszeit des Wirkstoffüberzugsprozesses. Mit vier Düsen wurde die Prozesszeit um ein Drittel reduziert.

Abschließend wurde das Bewegungsverhalten der Tabletten in der Coatingtrommel untersucht. Die Kombination einer Hochgeschwindigkeitskamera mit einem Boreskop ermöglichte Aufnahmen der Tablettenbewegung in rotierenden Trommeln. Die qualitative Analyse der Hochgeschwindigkeitsaufnahmen lieferte neue Einblicke in das Bewegungsverhalten von Tabletten. Die quantitative Analyse erfolgte mittels Particle Image Velocimetry. Dabei wurden mittlere Geschwindigkeiten der Tablettenbewegung in definierten Bildausschnitten bestimmt. Änderungen im Bewegungsverhalten durch die periodisch das Tablettenbett durchlaufenden Spiralbänder konnten gezeigt werden. Die Geschwindigkeiten wurden aus Vektorbeträgen, ohne Berücksichtigung der Bewegungsrichtungen, berechnet. Die in der vorliegenden Arbeit bestimmten Geschwindigkeiten stimmten nicht mit in der Literatur und in Simulationen bestimmten Geschwindigkeiten einzelner Tabletten überein. In weiterführenden Untersuchungen sollen daher Methoden zur direkten Geschwindigkeitsbestimmung einzelner Tabletten entwickelt werden.

Basierend auf den in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurden DEM-Simulationen eines Wirkstoffüberzugsprozesses von OROS-Tabletten entwickelt und experimentell verifiziert. Erstmals wurde ein für den Labormaßstab neu entwickelter Düsenarm mit vier Sprühdüsen eingesetzt und systematisch untersucht. Kritische Prozessparameter für die Gleichförmigkeit des Wirkstoffüberzuges zwischen den Tabletten einer Charge wurden identifiziert. Der Wirkstoffüberzugsprozess wurde hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Überzuges und der Prozesszeit optimiert. Erstmals wurden im Labormaßstab bei kurzer Prozessdauer reproduzierbar Variationskoeffizienten erreicht, die die Akzeptanzkriterien der Arzneibücher erfüllten.

5. Summary

Within the framework of the FDA's process analytical technology initiative and the concept of "Quality by Design", the pharmaceutical industry is moving towards a holistic development of processes and products. Numerical simulations have recently become a versatile tool in pharmaceutical development and manufacturing of coated solid dosage forms. The coating of tablets with active pharmaceutical ingredients (APIs) is particularly challenging with respect to process control. To fulfil the pharmacopoeias' acceptance criteria considering the uniformity of dosage units, both the determination of the process endpoint and the variation of the API content in the coating layer are crucial.

The objective of this work was the optimization of an active coating process of OROS tablets with regard to the inter-tablet coating uniformity.

The experimental investigations in this work provided the basis for numerical simulations of the active coating process using the discrete element method (DEM). The DEM simulations were developed by the Research Center Pharmaceutical Engineering Graz as part of a cooperation project.

At first, the basis for the development of DEM simulations was set. To represent the tablet movement in the rotating drum of the coater, detailed information on the material properties is required as input parameters for the simulation. The material and contact parameters Young's modulus, coefficient of restitution, and coefficient of friction were determined experimentally. The obtained values of Young's modulus and of the coefficient of restitution led to good agreement between experiment and simulation. The determination of the coefficients of friction by applying a direct method caused deviations of the tablet movement in the simulation. The calibration of the simulation with the dynamic angle of repose enabled to find coefficients of friction which resulted in consistent tablet movement in experiment and simulation.

Besides, the characterization of the spray properties is required for the development of DEM simulations. By appropriate combinations of atomizing air pressure and pattern pressure, the spray width was optimized with regard to a broad spray zone which favours the coating uniformity. Furthermore, the influences of atomizing air pressure and spray rate on the droplet size and the droplet velocity were investigated. The spraying process was robust within the chosen factor range. Slight variations in atomizing air pressure and spray rate were only of minor impact on the size and velocity of the droplets. The spray zone and the droplets were defined in the DEM simulation based on the experimental data of the spray geometry and the distributions of the droplet size and the droplet velocity.

Critical process parameters influencing the inter-tablet coating uniformity were evaluated at lab scale and compared with experimental data from pilot scale and with DEM simulations. The predictions from the DEM simulation agreed with the experimental results. A low spray

rate and a high drum speed significantly improved the coating uniformity. The effect of the drum load was subject to interactions with the main factors of the model. The number of spray nozzles was identified as the most influential factor with respect to the coating uniformity. At lab scale and with two spray nozzles, the coefficients of variation (CV) were in a range between 4.5 % and 13.4 %. With four spray nozzles, CV values below 6.5 % were obtained in all experimental runs and the acceptance values complied with the requirements of the pharmacopoeias. The optimum settings resulted in CV values between 2.3 % and 2.7 %. In addition, the process time of the active coating process was optimized. When using four spray nozzles, the process time was reduced by a third.

Since the tablet movement in the coating drum is decisive for the coating uniformity, it was analysed both qualitatively and quantitatively. By combining a high speed camera with a borescope, the tablet movement in the rotating drum was recorded. The qualitative evaluation of the records gave new insights into tablet movement characteristics. The quantitative analysis was performed by particle image velocimetry. The mean velocities of the tablet movement were determined within defined areas of interest. The velocities were calculated by vector magnitudes, not accounting for the movement directions. The resulting velocities did not agree with velocities of individual tablets from literature and simulations. Therefore, future investigations should aim for methods which enable individual tablets to be tracked, and by this leading to the determination of the tablet velocities.

Based on the present work, DEM simulations of the active coating process of OROS tablets were developed and experimentally verified. For the first time, a newly developed spraying arm with four spray nozzles was used and systematically tested. Critical process parameters affecting the inter-tablet coating uniformity were identified. The active coating process was optimized in terms of the coating uniformity and the process time. For the first time, CV values were obtained at lab scale within short process times and reproducibly fulfilling the acceptance criteria of the pharmacopoeias.

6. Experimenteller Teil

6.1. Materialien

6.1.1. Arzneistoffe und Arzneimittel

In dieser Arbeit wurden OROS-Tabletten (Adalat® GITS, Bayer Pharma, Berlin, Deutschland) als Ausgangsmaterial verwendet (Abbildung 61). Dabei handelt es sich um bikonvexe Zweischiichttabletten, die mit einer semipermeablen Membran überzogenen sind. Eine Schicht (gelb gefärbt) enthält den Arzneistoff Nifedipin in Konzentrationen von 20, 30 oder 60 mg, während die zweite Schicht (rot gefärbt) osmotisch aktive Bestandteile (Natriumchlorid, Polyethylenoxid 5000000), Gelbildner (Hypromellose) sowie ein Pigment (Eisenoxid) enthält. Die semipermeable Membran ist transparent und besteht aus Celluloseacetat und Polyethylenglycol. Der zweite Arzneistoff Candesartancilexetil wird in einem Wirkstoffüberzugsprozess auf die GITS aufgetragen. Ein abschließender Pigment-Überzug schützt die Arzneiform vor Licht.

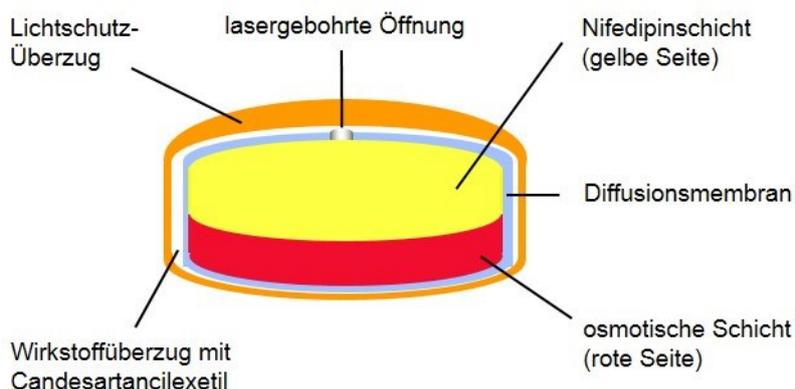


Abbildung 61: Schematische Darstellung (Querschnitt) der GITS mit Wirkstoffüberzug und Lichtschutzüberzug

Tabelle 30: Abmessungen der GITS 30 mg und der wirkstoffüberzogenen GITS für fixe Dosiskombinationen von 30 mg Nifedipin und 16 mg Candesartancilexetil (FDC 30/16) bzw. 30 mg Nifedipin und 32 mg Candesartancilexetil (FDC 30/32)

	Durchmesser [mm]	Höhe [mm]	Oberfläche Tablettenseite [mm ²]	Masse [mg]
GITS 30	9,1	4,8	67,6	280,0
FDC 30/16	9,4	5,4	72,3	320,0
FDC 30/32	9,9	5,7	80,6	360,0

Tabelle 31: Arzneistoff für den Wirkstoffüberzug

Substanz	Charge	Bezugsquelle
Candesartancilexetil	80410790	Bayer Pharma, Berlin, Deutschland
	BXR55Z5	
	BXR55Z4	

Tabelle 32: Arzneimittel

Arzneimittel	Charge	Bezugsquelle
Nifedipin GITS 30 mg	SV00015H	Bayer Pharma, Berlin, Deutschland
	SV00012E	
	SV00017S	
	SV00017T	
	BXA51F0	
	BXA51F1	
	BXA51L3	
	BXA51L5	
	BXA55BSF	
	NCA5BSE	
NCA4EZ9		

Für die Untersuchungen zum Bewegungsverhalten wurden die in Tabelle 33 aufgeführten bikonvexen Tabletten verwendet.

Tabelle 33: Zusammensetzung der 8 mm bikonvexen Tabletten (L.B. Bohle, Ennigerloh, Deutschland)

Substanz	Anteil [%]	
8 mm bikonvexe Tabletten	Saccharin-Natrium	3,3
	Mikrokristalline Cellulose	21,5
	Lactose	63,2
	Croscarmellose-Natrium	4,2
	Polyvinylpyrrolidon K25	6,2
	Hydroxypropylmethyl- cellulose 5 cP	1,1
	Magnesiumstearat	0,5

6.1.2. Hilfsstoffe

Tabelle 34: Hilfsstoffe zur Tablettierung

Substanz	Charge	Bezugsquelle
Mikrokristalline Cellulose (Avicel® PH 101)	6338C	Pharmatrans Sanaq, Schweiz
α-Lactose-Monohydrat (Flowlac® 100)	L1148 A4952	Meggle, Wasserburg, Deutschland
Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	3150063014	Evonik Degussa, Essen, Deutschland
Magnesiumstearat	3043	Baerlocher, Unterschleißheim, Deutschland

Tabelle 35: Hilfsstoff für Überzugsprozesse im Labormaßstab

Substanz	Charge	Bezugsquelle
Opadry® II 85F 19250 clear	DT570684	Colorcon, Idstein, Deutschland
	DT574393	
	SV00018L	

Tabelle 36: Hilfsstoffe für die Analytik im Labormaßstab

Substanz	Charge	Bezugsquelle
Methanol HiPerSolv CHROMANORM®	diverse	Merck, Darmstadt, Deutschland
Phosphorsäure 85 %	130598	Bernd Kraft, Duisburg, Deutschland
Wasser, gereinigt (Ph. Eur.)	-	Gewinnung mittels Destillation aus demineralisiertem Wasser

6.2. Methoden

6.2.1. Herstellungsmethoden

6.2.1.1. Wirkstoffüberzüge von GITS im Labormaßstab

6.2.1.1.1. Zusammensetzung und Herstellung der Lacksuspension

Für die Wirkstoffüberzüge wurde eine wässrige Lacksuspension mit 40 % Wirkstoffkonzentration bezogen auf den Feststoffanteil hergestellt (Tabelle 37). Der Feststoffanteil betrug 29,41 % bezogen auf die Lacksuspension. Der Wirkstoff Candesartancilexetil wurde zusammen mit dem Polyvinylalkohol-basierten Fertiglack Opadry® für 10 min gemischt (Rhönradmischer RR mini 80, J. Engelsmann, Ludwigshafen, Deutschland). Diese Wirkstoff-Hilfsstoff-Mischung wurde unter schnellem Rühren, sodass ein Vortex entstand, langsam in die vorgelegte Gesamtmenge Wasser gegeben und mit einer Dispergierscheibe (IKA Euro-ST PB, R 1302 DissolVERRührer, IKA-Werke, Staufen, Deutschland) bei 400 UpM dispergiert. Sobald eine homogene Verteilung erreicht war, wurde die Rührgeschwindigkeit so reduziert, dass eine Sedimentation der Suspension verhindert, aber keine weitere Luft eingearbeitet wurde. Die Suspension wurde über Nacht und während des Überzugsprozesses bei langsamer Rührgeschwindigkeit von 50 UpM weitergerührt, um eine Sedimentation zu vermeiden.

Ein Herstellungszuschlag von 40 % und ein Sprühverlust von 1,5 % auf die theoretische Lackmenge wurden bei der Berechnung der herzustellenden Menge an Suspension berücksichtigt.

Tabelle 37: Rezeptur der Lacksuspension

Substanz	Anteil an Feststoffmenge [%]	Anteil an Suspensionsmenge [%]
Candesartancilexetil	40	11,8
Opadry® II clear	60	17,6
Wasser, deionisiert	-	70,6

6.2.1.1.2. Konfiguration des Coaters und Prozessparameter

Die Trommel (5 l, ungeteilt) des Trommelcoaters (BFC 5, L.B. Bohle, Ennigerloh, Deutschland) wurde mit der jeweils zu überziehenden Masse an Tablettenkernen (3-4 kg) gefüllt. Der Sprüharm wurde auf die Trommel zentriert (Position 5, Neigung 40°) eingestellt, sodass ein Abstand der Düsen zum Tablettenbett von 10 cm resultierte. Es wurden zwei Sprühdüsen (Durchmesser 1,0 mm) bzw. vier Sprühdüsen (Durchmesser 0,8 mm) verwendet (ABC 970/7-1 S75, 970/7-1 S89, Düsen-Schlick, Untersiemau, Deutschland). Die Prozessparameter sind in Tabelle 38 aufgeführt. Die Aufwärmphase erfolgte bis zum

Erreichen der Ablufttemperatur von 40 °C. Im Anschluss an die Sprühphase wurden die Tabletten für 10 min getrocknet.

Tabelle 38: Prozessparameter im Labormaßstab (BFC 5)

Prozessparameter	Aufwärmen	Sprühen	Trocknen	Abkühlen
Zuluftmenge [Nm ³ /h]	160	160	160	160
Zulufttemperatur [°C]	60	55	60	25
Ablufttemperatur [°C]	40	40	40	30
Trommeldrehzahl [UpM]	5	16 – 20	18	5
Sprührate [g/min]	-	8 – 24	-	-
Zerstäuberdruck [bar]	-	0,8	-	-
Formierdruck [bar]	-	0,7	-	-

Der dimensionslose Füllgrad φ der Trommel wurde aus der Masse der Tabletten $m_{\text{Tabletten}}$, dem Trommeldurchmesser d_{Trommel} , der Zylinderlänge der Trommel l_{Trommel} und der Schüttdichte der Tabletten $\rho_{\text{Tabletten}}$ bestimmt:

$$\varphi = \frac{m_{\text{Tabletten}}}{\frac{\pi}{4} d_{\text{Trommel}}^2 l_{\text{Trommel}} \rho_{\text{Tabletten}}} \quad (12)$$

Der Trommeldurchmesser des BFC 5 betrug 32 cm, die Länge des zylindrischen Teils der Trommel betrug 36 cm.

6.2.1.2. Wirkstoffüberzüge von GITS im Pilotmaßstab

6.2.1.2.1. Zusammensetzung und Herstellung der Lacksuspension

Alle Versuche im Pilotmaßstab wurden von Bayer Pharma (Global Chemical and Pharmaceutical Development, Formulation Development II, Berlin, Deutschland) durchgeführt.

Basierend auf beabsichtigter Sprührate und Sprühzeit wurde die benötigte Menge Lacksuspension berechnet. Der Wirkstoff Candesartancilexetil wurde zunächst in Wasser dispergiert. Anschließend wurde der Fertiglack Opadry® zugegeben. Die Suspension wurde unter kräftigem Rühren für mindestens eine Stunde dispergiert (IKA Euro ST P-DV, IKA-Werke, Staufen, Deutschland) und über Nacht und während des Überzugsprozesses langsam weitergerührt.

6.2.1.2.2. Konfiguration des Coaters und Prozessparameter

Die Tabletten wurden in einem Trommelcoater (BFC 50, L.B. Bohle, Ennigerloh, Deutschland) mit fünf Sprühdüsen (Durchmesser 1,0 mm, ABC 970/7-1 S75, Düsen-Schlick,

Untersiemau, Deutschland) befilmt (Tabelle 39). Die Chargengröße betrug 38-43 kg (entsprechend 133000-153000 Tabletten). Die Aufwärmphase wurde beim Erreichen der Ablufttemperatur von 40 °C beendet. Das Abschaltkriterium der Abkühlphase war eine Ablufttemperatur von unter 35 °C.

Tabelle 39: Prozessparameter im Pilotmaßstab (BFC 50)

Prozessparameter	Aufwärmen	Sprühen	Abkühlen
Zuluftmenge [Nm ³ /h]	1000	1000	1000
Zulufttemperatur [°C]	60	55	25
Ablufttemperatur [°C]	40	42	35
Trommeldrehzahl [UpM]	10	12 – 14	8
Zerstäuberdruck [bar]	-	1,7 – 1,9	-
Formierdruck [bar]	-	1,8 – 1,9	-

6.2.1.3. Herstellung und Überzug von Oblongtabletten

Die Pulvermischungen wurden in einem Containermischer (LM 40, L.B. Bohle, Ennigerloh, Deutschland) hergestellt. Die Mischdauer betrug 10 min bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 25 UpM.

Die Oblongtabletten für die Bestimmung des Böschungswinkels wurden auf einer Exzentertablettenpresse (EK 0, Korsch, Berlin, Deutschland) mit Euro-D-Stempelwerkzeugen (19 mm x 8,5 mm) hergestellt. Die Tablettenmasse wurde auf 600 mg und die Presskraft auf 13 kN eingestellt.

Für die Aufnahmen mit der Hochgeschwindigkeitskamera wurden die Oblongtabletten aufgrund der benötigten Chargengröße (3 kg Tablettenkerne, 3 kg Tablettenkerne zum Überziehen) auf einer Rundläufertablettenpresse (Pressima, IMA Kilian, Köln, Deutschland) mit Euro-D-Stempelwerkzeugen (16 mm x 8 mm) hergestellt (Tabelle 40). Die Masse der Tabletten betrug 600 mg. Die Presskraft wurde auf 15 kN, die Drehzahlen des Matrizentischs und des Rührflügelschuhs auf 20 UpM bzw. 30 UpM eingestellt.

Tabelle 40: Zusammensetzung der Oblongtabletten

Substanz	Anteil [%]
α -Lactose-Monohydrat (Flowlac [®] 100)	68
Mikrokristalline Cellulose (Avicel [®] PH 101)	30
Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil [®] 200)	1
Magnesiumstearat	1

Für den Überzug der Oblongtabletten wurde eine wirkstofffreie Lacksuspension mit 20 % Opadry® hergestellt. Der Überzugsprozess wurde analog zum Wirkstoffüberzugsprozess durchgeführt (Kapitel 6.2.1.1.2). Die Trommeldrehzahl betrug 18 UpM und die Sprütrate wurde auf 16 g/min eingestellt.

6.2.2. Statistische Versuchsplanung

Die Einflüsse der Prozessparameter Trommelbelastung, Trommeldrehzahl und Sprütrate wurden in zwei vollfaktoriellen Versuchsplänen (2^3) mit zwei bzw. vier Sprühdüsen und zwei Wiederholungen am Zentralpunkt untersucht. Die Versuche wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Die Zielgröße war die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts im Überzug, beschrieben durch den Variationskoeffizienten am Prozessendpunkt. Für die Analytik wurden am Prozessendpunkt 20 Tabletten ausgewählt. Die Erstellung und Auswertung der Versuchspläne erfolgte mit der Software Modde (Version 9.0, Umetrics, Umeå, Schweden). Die Qualität der Modelle wurde durch das Bestimmtheitsmaß (R^2), die Vorhersagbarkeit (Q^2), den Anpassungsfehler sowie die Reproduzierbarkeit angegeben.

Solange sich die Qualität des Modells erhöhte, wurden insignifikante Faktoren bzw. Wechselwirkungen in einer Rückwärtsregression aus dem Modell entfernt.

6.2.3. Analytische Methoden

6.2.3.1. Gehaltsbestimmung mittels HPLC

6.2.3.1.1. HPLC-Methode 1

Der Gehalt von Candesartancilexetil im Überzug der im Labormaßstab hergestellten Tabletten ($n = 20$) wurde mit einer isokratischen HPLC-Analytik (LaChrom Elite®, VWR Hitachi, Darmstadt, Deutschland) bestimmt (Tabelle 41). Die Methode war basierend auf einer existierenden Gehaltsbestimmungsmethode von Bayer Pharma entwickelt und nach der Leitlinie der ICH Q2 validiert worden (Wirges 2012).

Tabelle 41: HPLC-System LaChrom Elite®

Pumpe	Autosampler	Säulenofen	Detektor
L-2130	L-2200	L-2300	L-2400

Zur Probenvorbereitung wurde ein GITS mit 10 ml Wasser versetzt und für 10 min stehen gelassen. Anschließend wurde die Probe für 20 min im Ultraschall (Sonorex Super 10 P, Bandelin, Berlin, Deutschland) behandelt, mit ca. 80 ml Methanol aufgefüllt und für weitere 20 min im Ultraschall behandelt. Danach wurde mit Methanol auf 100,0 ml aufgefüllt und bei 3000 UpM für 5 min zentrifugiert (Heraeus Multifuge 1L, Thermo Scientific, Waltham, USA). Für die Injektion wurde eine zehnpromtente (V/V) Verdünnung des Zentrifugats hergestellt und durch einen Einmalfilter (25 mm Spritzenvorsatzfilter, Polypropylen Membran, VWR,

Darmstadt, Deutschland) mit der Porengröße von 0,45 µm filtriert. 5 µl des Filtrats wurden unter Verwendung eines Autosamplers jeweils dreifach eingespritzt.

Als mobile Phase wurde eine Mischung aus Phosphatpuffer (pH 3,0; 5 mM) und Methanol im Verhältnis 20:80 (V/V) bei einer Flussrate von 0,6 ml/min verwendet. Die Auftrennung erfolgte mit einer C18-Säule (XBridge™, Waters, Eschborn, Deutschland), bestehend aus Vorsäule und Hauptsäule (Tabelle 42).

Tabelle 42: Stationäre Phase für die HPLC-Analytik

XBridge™ C18	Partikelgröße [µm]	Durchmesser / Länge [mm]
Vorsäule	3,5	3,0 x 20
Hauptsäule	3,5	3,0 x 150

Die Säulentemperatur wurde auf 40 °C eingestellt. Es resultierte ein Druck zwischen 210 und 230 bar. Die UV-Detektion wurde im Absorptionsmaximum des Analyten bei 260 nm durchgeführt. Für Candesartancilexetil betrug die Retentionszeit 3,2 min.

Der Gehalt von Candesartancilexetil wurde anhand der Peakfläche bestimmt. Nach jeweils 20 vermessenen Proben wurden fünf externe Standards mit Candesartancilexetil in unterschiedlichen Konzentrationen jeweils dreimal vermessen und auf Linearität geprüft. Der Mittelwert und der Variationskoeffizient des Gehalts von Candesartancilexetil wurden berechnet.

6.2.3.1.2. HPLC-Methode 2

Die HPLC-Analytik der im Pilotmaßstab überzogenen Tabletten wurde von Currenta (Leverkusen, Deutschland) durchgeführt. Die Probenvorbereitung der einzelnen Tabletten (n = 30) war analog zur Probenvorbereitung im Labormaßstab. Ein Volumen von 5 µl wurde in die HPLC-Apparatur (Agilent 1100, Agilent Technologies, Böblingen, Deutschland) injiziert und die enthaltenen Substanzen wurden über eine C18-Säule (Zorbax Eclipse XDB, 75 mm x 4,6 mm, 3,5 µm Partikelgröße, Agilent Technologies, Böblingen, Deutschland) aufgetrennt. Die Proben wurden bei einer Flussrate von 1,2 ml/min mit einem Gradientenprogramm aus Wasser + 0,05 % Trifluoressigsäure und Methanol analysiert. Die Ofentemperatur betrug 40 °C. Die UV-Detektion erfolgte bei 225 nm. Der Gehalt von Candesartancilexetil wurde durch externe Kalibrierung quantifiziert und Mittelwert und Variationskoeffizient wurden berechnet.

6.2.3.2. Elastizitätsmodul

Der Elastizitätsmodul wurde durch einen uniaxialen Belastungstest mit einem Zug-Prüf-Gerät (Hess H10KM Universalprüfmaschine, Richard Hess MBV, Sonsberg, Deutschland) bestimmt. Die Tabletten wurden mit der bikonvexen Seite auf einer planen Oberfläche platziert. Der Oberstempel einer Tablettenpresse mit einem den Tabletten entsprechendem

Durchmesser wurde als Messsondenaufsatz verwendet, um eine konkave Kontaktfläche zu der konvexen Tablettenseite zu definieren. Die Oberseite (gelbe Nifedipin-Schicht) und die Unterseite (rote osmotische Schicht) wurden jeweils belastet. Der Stempel wurde mit einer konstanten Geschwindigkeit von 8 mm/min auf die Tablette bewegt, bis eine Belastung von 1000 N erreicht wurde. Es wurden fünf Prüfungen von GITS und von wirkstoffüberzogenen GITS (32 mg Candesartancilexetil) auf jeweils beiden Tablettenseiten durchgeführt. Die resultierenden Kraft-Weg-Diagramme wurden aufgenommen und in Spannungs-Dehnungs-Diagramme transformiert. Der Elastizitätsmodul E wurde nach dem Hooke'schen Gesetz aus der Steigung im linearen Anfangsbereich der Kurve berechnet:

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad (13)$$

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad (14)$$

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{l_0} \quad (15)$$

Hierbei ist σ die Spannung, ε die Dehnung, F die Kraft, A die Oberfläche der Tablette (GITS: 67,6 mm²; wirkstoffüberzogene GITS: 80,6 mm²), l_0 die Länge (GITS: 4,8 mm; wirkstoffüberzogene GITS: 5,7 mm) und Δl die Längenänderung.

6.2.3.3. Rücksprungkoeffizient

Der Rücksprungkoeffizient wurde nach einer von Suzzi et al. (2012) beschriebenen Methode bestimmt. GITS und wirkstoffüberzogene GITS wurden aus 10 cm Höhe auf eine Marmorplatte fallen gelassen. Aufprall und Rückprall wurden mit einer Hochgeschwindigkeitskamera (MotionScope M3, Objektiv 35 mm, IS – Imaging Solutions, Eningen unter Achalm, Deutschland) bei einer Frequenz von 1000 Hz aufgenommen. Es wurden drei Messungen durchgeführt. Aus jedem Video wurden vier Einzelbilder ausgewählt: deutlich vor dem Aufprall, unmittelbar vor dem Aufprall, unmittelbar nach dem Aufprall und deutlich nach dem Aufprall (Abbildung 62). Zwischen den beiden Bildern vor dem Aufprall und den beiden Bildern nach dem Aufprall war ein identischer Zeitabstand.

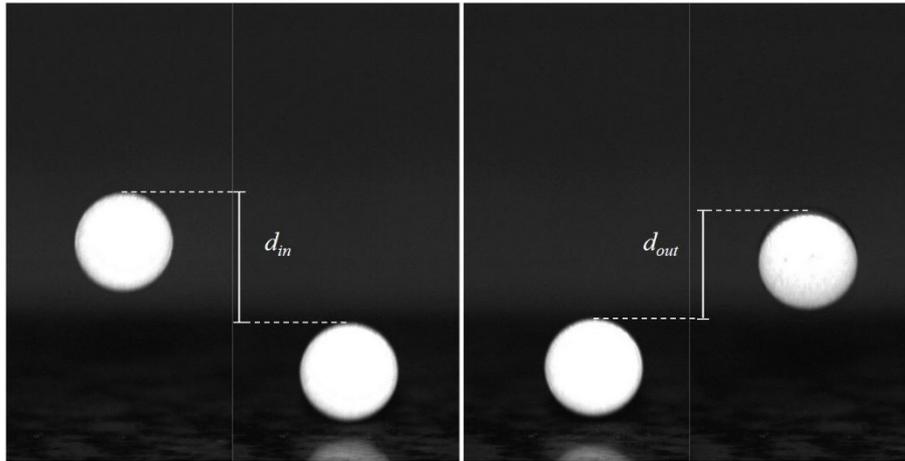


Abbildung 62: Aufnahme von Fall und Rücksprung

Die zurückgelegten Strecken zwischen den fallenden (d_{in}) und den zurückspringenden (d_{out}) Tabletten wurden berechnet und in Geschwindigkeiten umgewandelt:

$$Geschwindigkeit_{Tablette} \left[\frac{px}{frame} \right] = \frac{d_{in,out}[px]}{Zeitspanne[frame]} \quad (16)$$

Der Rücksprungkoeffizient e wurde berechnet nach:

$$e = \frac{Geschwindigkeit_{in}}{Geschwindigkeit_{out}} \quad (17)$$

6.2.3.4. Reibungskoeffizienten

Die Reibungskoeffizienten wurden mit einem modifizierten Rotationsviskosimeter (Kinexus, Malvern Instruments, Worcestershire, Großbritannien) nach einer von Suzzi et al. (2012) beschriebenen Methode bestimmt. Das Rotationsviskosimeter wurde mit einer Platte-Platte-Messgeometrie (60 mm Durchmesser) ausgestattet. Auf die untere Platte wurde in eine Öffnung der Platte eine Auflage für die Tablette (pin-on-disk) angebracht. Die Öffnung wurde mit Schaumstoff gefüllt, sodass die Auflage beweglich war. Die Reibung zwischen Tablette und Stahl sowie zwischen zwei Tabletten wurde untersucht (Abbildung 63). GITS, teilweise wirkstoffüberzogene und wirkstoffüberzogene GITS wurden vermessen. Für die Messung der Reibung Tablette-Stahl wurde eine Tablette auf die bewegliche Auflage der unteren Platte geklebt. Die obere Platte des Rotationsviskosimeters wurde bis zum Kontakt mit der Tablette herabgesenkt. Durch weiteres Herabsenken und dadurch erfolgendes Belasten der Auflage wurden konstante Normalkräfte von 1, 1,5, 2 und 3 N eingestellt. Die obere Platte rotierte während des Versuchs. Jede Messung bestand aus 200 Einzelmessungen pro Tablette und wurde zweimal wiederholt.



Abbildung 63: Modifiziertes Rotationsviskosimeter zur Bestimmung der Reibungskoeffizienten Tablette-Stahl (links) und Tablette-Tablette (rechts)

Der Reibungskoeffizient μ_s wurde berechnet aus dem Drehmoment τ , der Normalkraft F_N und der Distanz r zwischen dem Kontaktpunkt der Tablette mit der oberen Platte:

$$\mu_s = \frac{\tau}{F_N r} \quad (18)$$

Die Reibung zwischen zwei Tabletten wurde bestimmt, indem eine Tablette auf der Auflage der unteren Platte und eine Tablette auf der Unterseite der oberen Platte befestigt wurden. Die obere Platte wurde herabgesenkt bis zur Berührung der beiden Tabletten. Die Tangentialkraft wurde als Funktion der Normalkraft gemessen. Der Reibungskoeffizient μ_s wurde aus der Steigung des linear ansteigenden Teils der Kurven berechnet. Drei Messungen wurden jeweils durchgeführt.

Der Einfluss der Feuchte auf die Reibung wurde untersucht, um zum Überzugsprozess vergleichbare Bedingungen darzustellen. Vor der Messung wurden die Tabletten bei 44 %, 58 % und 75 % relativer Feuchte gelagert.

6.2.3.5. Dynamischer Böschungswinkel

Die Trommel des Coaters wurde durch eine Trommel ohne Spiralbänder ersetzt (L.B. Bohle, Ennigerloh, Deutschland) und mit 3 kg GITS bzw. wirkstoffüberzogenen GITS gefüllt. Eine Digitalkamera wurde vor dem Coater platziert und horizontal zum Tablettenbett ausgerichtet. Bei Drehzahlen von 5, 10, 15, 16, 18 und 20 UpM wurden Fotos des sich bewegenden Tablettenbettes aufgenommen. Jeweils fünf Fotos wurden zur Auswertung gewählt. Mit einem Bildanalyseprogramm (GNU Image Manipulation Program, www.gimp.org) wurde der dynamische Böschungswinkel gemessen.

Zusätzlich zu den GITS und den wirkstoffüberzogenen GITS wurden unmittelbar vorher mit Lacksuspension besprühte Tabletten untersucht.

6.2.3.6. Bruchkraft

Die Bruchkraft wurde mit einem Bruchfestigkeitstester (TBH 210, Erweka, Heusenstamm, Deutschland) bei konstanter Vorschubgeschwindigkeit von 2,3 mm/s nach Ph. Eur. (2013) geprüft.

6.2.3.7. Schüttdichte

Zur Bestimmung der Schüttdichte wurden 250 ml Tabletten in einen Zylinder gefüllt und die Masse der Tabletten wurde bestimmt. Der Quotient aus Masse und Volumen ergab die Schüttdichte. Die Bestimmung wurde zweimal wiederholt.

6.2.4. Charakterisierung der Sprayeigenschaften

6.2.4.1. Spraybreite

Die Spraybreite wurde mit Sprühtests auf Pappe bestimmt. Dazu wurde zunächst eine Pumpenkalibrierung durchgeführt, um die Pumpendrehzahl mit der Sprührate zu korrelieren. Es wurden für den Labormaßstab (BFC 5 mit 3 kg und 8 kg Beladung) und den Pilotmaßstab (BFC 50 mit 40 kg Beladung) geeignete Kombinationen aus Sprührate und Zerstäuberdruck gewählt (Tabelle 43). In beiden Maßstäben wurden die gleichen Sprühdüsen verwendet (Durchmesser 1,0 mm, ABC 970/7-1 S75, Düsen-Schlick, Untersiemau, Deutschland). Entsprechend der Entfernung Düse-Tablettenbett wurde die Düse in 10 cm Abstand zur Pappe positioniert und es wurde mit der jeweiligen Sprührate auf die Pappe gesprüht. Der Formierdruck wurde in Abhängigkeit vom jeweiligen Zerstäuberdruck so eingestellt, dass ein möglichst breites Sprühbild resultierte. Die Breite des Sprays wurde mit einem Lineal gemessen.

Tabelle 43: Versuchsplan zur Bestimmung der Spraybreite

	Faktorstufe	Sprührate [g/min]	Zerstäuberdruck [bar]	Formierdruck [bar]
BFC 5 3 kg	0	6	0,8	0,7
	0	6	0,8	1,0
	1	8	0,9	0,8
	1	8	0,9	0,9
BFC 5 8 kg	-1	12	1,0	0,9
	0	15	1,1	1,1
	1	18	1,2	1,0
	1	18	1,2	1,2
BFC 50 40 kg	-1	12	1,7	1,5
	-1	12	1,7	1,7
	0	18	1,8	1,6
	0	18	1,8	1,8
	1	24	1,9	1,7
	1	24	1,9	1,8
	1	24	1,9	1,9

6.2.4.2. Dual-Phasen-Doppler-Anemometrie

Die Tropfengröße und Tropfengeschwindigkeit wurden mit einem Dual-PDA-System (Dantec Dynamics, Ulm, Deutschland) bestimmt (Abbildung 64). Dieses System bestand aus einem Argon-Ionen-Laser (Coherent Innova 70) mit einer Wellenlänge von 514,5 nm und einem Signalprozessor (BSA P60) sowie einem Detektor zum Empfang des Streulichtes. Die Brennweite von Sende- und Empfangsoptik (der Abstand zwischen dem Laseraustritt aus dem Strahlenteiler und dem Kreuzungspunkt) betrug 500 mm bei einem Winkel $\phi_{\text{Off-axis}}$ von 30°. Der Messabstand wurde auf 100 mm eingestellt.

Um die Ränder und das Zentrum des Sprays zu vermessen, wurde die an einem Arm befestigte Düse vertikal bewegt, ohne die Messeinrichtung zu verändern.

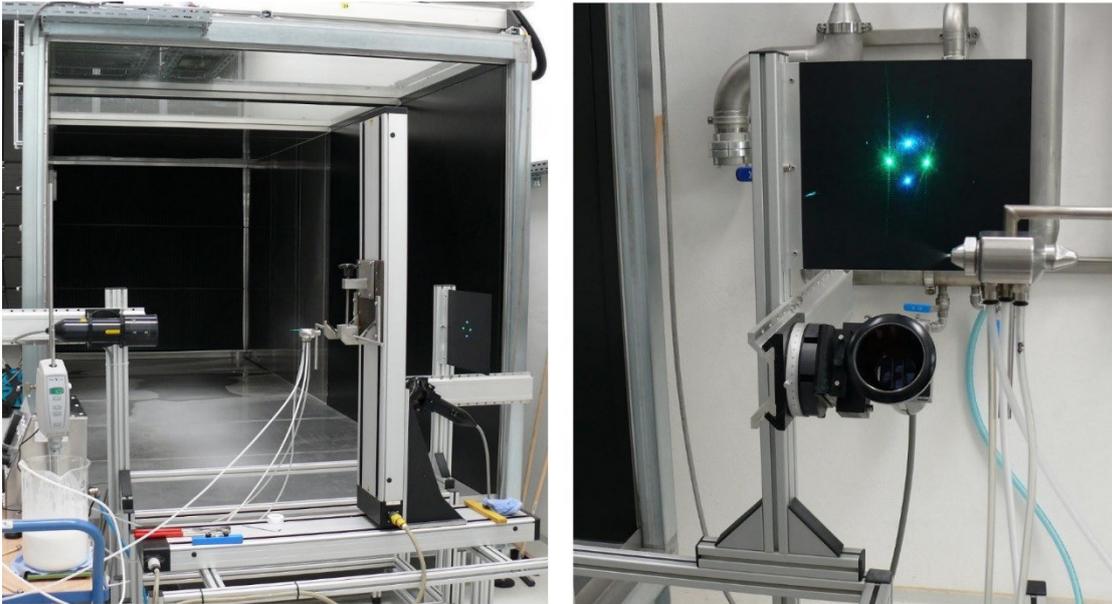


Abbildung 64: Dual-PDA: Messtunnel (links) und Messung (rechts)

Für jede Versuchseinstellung wurde das Spray an 11 Messpunkten entlang der Spraybreite (Rand – Zentrum – Rand) entweder 60 Sekunden lang oder bis zu einer Tropfenanzahl von 50000 vermessen. Der mittlere Volumendurchmesser (D_{30}), der mittlere Oberflächendurchmesser (Sauterdurchmesser, D_{32}), der Median der Volumenverteilung (MVD), und der Median der Geschwindigkeitsverteilung ($v_{50\%}$) wurden für die jeweilige Messposition berechnet.

Der D_{30} wurde aus der dritten Potenz der gemessenen Tropfendurchmesser D_i berechnet:

$$D_{30} = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N D_i^3 \right)^{\frac{1}{3}} \quad (19)$$

Der D_{32} wurde berechnet nach:

$$D_{32} = \frac{\sum_{i=1}^N D_i^3}{\sum_{i=1}^N D_i^2} \quad (20)$$

Der Median der Volumenverteilung leitet sich aus der relativen Summenhäufigkeit der Volumenverteilung ab, wobei der Volumendurchmesser D_{Vol} wie folgt berechnet wurde:

$$D_{Vol} = \frac{1}{6} \pi D_i^3 \quad (21)$$

Die gemessenen Tropfendurchmesser wurden in einem Bereich von 0 bis 300 μm (maximaler Tropfendurchmesser), die Tropfengeschwindigkeiten von 0 bis 75 m/s (maximale Tropfengeschwindigkeit) ausgewertet.

Sofern nicht anders angegeben, wurde die Tropfengröße am Sprayrand aus dem Mittelwert der Tropfengrößen der zwei äußeren Spraypositionen berechnet.

6.2.5. Bewegungsverhalten der Tabletten

6.2.5.1. Aufnahmen mit Hochgeschwindigkeitskamera und Boreskop

Die Bewegung von bikonvexen Tabletten (GITS und Tabletten mit 8 mm Durchmesser) und von Oblongtabletten, jeweils mit und ohne Überzug, in der Coatingtrommel wurde in Abhängigkeit der Trommeldrehzahl untersucht. Die Trommeldrehzahl wurde im Bereich zwischen 1 UpM und 20 UpM variiert. Die Trommelbeladung des Coaters betrug 3 kg Tabletten für jeden Versuch. Die Tabletten wurden mit einer Hochgeschwindigkeitskamera (SpeedCam EoSens mini 2, HS Vision, Karlsruhe, Deutschland) gefilmt. Die Kamera wurde außerhalb des Coaters aufgestellt und mit einem Boreskop (560 mm x 8 mm, Blickrichtung 90°, Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland) verbunden. Das Boreskop wurde durch eine Öffnung in der Frontscheibe in den Coater eingeführt und auf Höhe der Position der Düsen in 10 cm Abstand zum Tablettenbett (entsprechend dem Abstand Düse-Tablettenbett) ausgerichtet. Für die Aufnahmen während des Sprühprozesses wurde der Düsenarm mit einer Sprühdüse verwendet. Das Boreskop wurde unterhalb der Düse platziert, sodass die Sprühzone im Bildausschnitt lag. Die Auflösung betrug 1696 x 1710 bei einer Aufnahmefrequenz von 100 Bildern pro Sekunde. Die Aufzeichnungsdauer betrug 14,78 Sekunden (entsprechend 1478 Bildern). Die Steuerung der Kamera erfolgte über die Software SpeedCam Visart (HS Vision, Karlsruhe, Deutschland). Die Aufnahmen wurden im AVI-Format gespeichert und die Videodatei wurde in die einzelnen Bilder zerlegt.

6.2.5.2. Particle Image Velocimetry

Die Geschwindigkeiten der Tabletten wurden mit der Particle Image Velocimetry (PIV) bestimmt. Die Geschwindigkeitsvektorfelder wurden mit einer PIV-Software (VidPIV® 4.7, ILL, Jülich, Deutschland) berechnet. Für jede Aufnahme wurden 1478 Bilder importiert. Die Auflösung der berechneten Vektoren wird zum einen durch die Größe des Quadrates, in der die Kreuzkorrelation berechnet wird, bestimmt. Hierzu wurde ein gleichmäßig ausgeleuchteter Bildbereich definiert, in dem sich ausschließlich Tabletten befanden. Dieser Untersuchungsbereich wurde in einzelne Gitter mit einer Größe von 64 x 64 Pixel zerlegt (Abbildung 65).

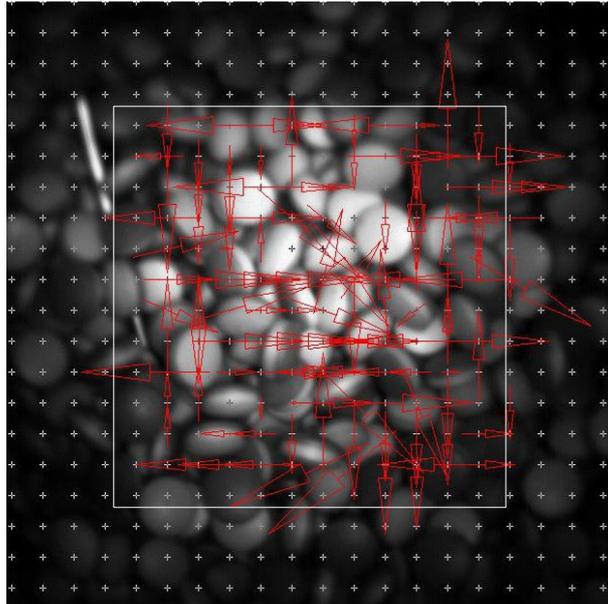


Abbildung 65: Ergebnis der Kreuzkorrelation für ein Bilderpaar

Zum anderen wird die Auflösung durch die Überlappung der Vektoren bestimmt. Der horizontale und vertikale Abstand der Punkte innerhalb eines Gitters betrug 32 Pixel. Die Bewegung in jedem Gitter wurde mittels angepasster Kreuzkorrelation berechnet. Jeder Punkt wird somit in einem bestimmten Zeitschritt t_n horizontal und vertikal bis zu einem Maximum von 16 Pixel bewegt und gleichzeitig rotiert. Um die resultierende Geschwindigkeit zu berechnen, wurde die Verschiebung in Pixel in die Verschiebung in metrischen Größen umgerechnet. Dazu wurde ein Referenzbild mit bekannten Abständen aufgenommen.

Nach Durchführung der angepassten Kreuzkorrelation wurden die Verschiebungsvektoren für jedes Bilderpaar angezeigt (Abbildung 66).

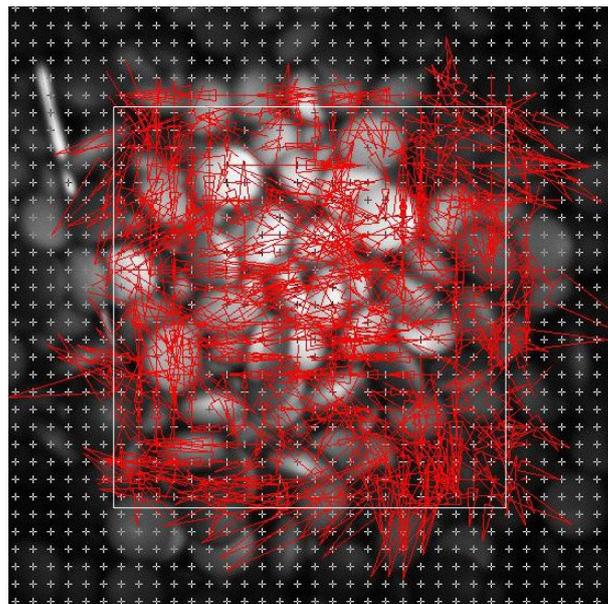


Abbildung 66: Ergebnis der angepassten Kreuzkorrelation für ein Bilderpaar

Es entstand ein Geschwindigkeitsvektorfeld, das sich aus allen Zeitschritten t_0-t_{1477} zusammensetzte und das die Mittelwerte der Geschwindigkeitsvektoren von allen 1477 Bilderpaaren beschrieb.

Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25 %- und 75 %-Quartil, Maximal- und Minimalwert der gemessenen Geschwindigkeiten wurden berechnet.

Die Umfangsgeschwindigkeit v der Coatingtrommel wurde berechnet aus dem Durchmesser der Trommel $d_{Trommel}$ und der Trommeldrehzahl $n_{Trommel}$:

$$v = \pi d_{Trommel} n_{Trommel} \quad (22)$$

7. Anhang

Tabelle 44: Dual-PDA: vollfaktorieller Versuchsplan BFC 5 3 kg; Einflüsse der Faktoren Zerstäuberdruck (ZD) und Sprühdrate (SR) auf die Zielgrößen D_{30} , D_{32} , MVD und v50% im Sprayzentrum (Z) und am Sprayrand (R)

Versuch	ZD	SR	D_{30}		D_{32}		MVD		v50%	
			Z	R	Z	R	Z	R	Z	R
1	0,7	6	16,5	58,5	32,4	81,3	56,5	89,3	21,1	1,4
2	0,9	6	15,5	45,3	33,9	63,8	71,4	69,4	23,2	1,9
3	0,7	8	16,2	53,1	31,4	73,2	50,1	76,5	20,6	1,6
4	0,9	8	15,0	44,5	29,4	68,7	49,3	76,3	23,1	1,7
5	0,8	6	15,6	49,8	30,8	67,6	50,4	71,8	22,2	1,8
6	0,8	6	15,5	52,9	30,3	74,2	50,1	78,2	21,8	1,6
7	0,8	6	15,4	51,9	28,8	72,9	44,0	81,5	21,9	1,3
8	0,8	6	14,9	51,5	29,3	73,2	46,7	77,6	21,9	1,2

Tabelle 45: Dual-PDA: vollfaktorieller Versuchsplan BFC 5 8 kg; Einflüsse der Faktoren Zerstäuberdruck (ZD) und Sprühdrate (SR) auf die Zielgrößen D_{30} , D_{32} , MVD und v50% im Sprayzentrum (Z) und am Sprayrand (R)

Versuch	ZD	SR	D_{30}		D_{32}		MVD		v50%	
			Z	R	Z	R	Z	R	Z	R
1	1	12	14,1	43,4	29,1	65,5	50,1	72,3	23,6	2,4
2	1,2	12	13,5	49,2	28,4	64,6	48,7	68,6	25,0	4,0
3	1	18	16,3	42,7	31,5	66,5	49,0	74,3	23,6	1,9
4	1,2	18	14,9	54,3	30,2	69,3	50,5	74,2	25,0	4,7
5	1,1	15	14,1	55,6	28,4	72,3	46,8	77,9	24,1	4,0
6	1,1	15	13,9	57,0	27,0	74,4	42,2	78,9	24,2	4,5
7	1,1	15	14,2	56,3	28,9	73,1	46,6	79,0	24,3	4,5

Tabelle 46: Dual-PDA: vollfaktorieller Versuchsplan BFC 50 40 kg; Einflüsse der Faktoren Zerstäuberdruck (ZD) und Sprühdrate (SR) auf die Zielgrößen D_{30} , D_{32} , MVD und v50% im Sprayzentrum (Z) und am Sprayrand (R)

Versuch	ZD	SR	D_{30}		D_{32}		MVD		v50%	
			Z	R	Z	R	Z	R	Z	R
1	1,7	12	13,7	33,0	27,2	64,0	45,7	73,1	30,8	2,4
2	1,9	12	14,4	44,4	30,5	74,8	52,5	85,8	31,9	2,5
3	1,7	24	16,4	36,7	33,5	68,1	60,0	81,7	30,9	2,4
4	1,9	24	16,2	45,4	34,0	77,7	60,5	91,7	32,2	2,4
5	1,8	18	16,2	47,3	34,9	75,5	80,8	83,2	31,2	2,3
6	1,8	18	16,1	43,7	35,9	72,8	87,9	83,5	31,3	2,2
7	1,8	18	15,6	45,7	33,0	77,1	62,5	93,4	31,3	2,2

Tabelle 47: Dual-PDA: vollfaktorieller gemischter Versuchsplan BFC 5 3 kg; Einflüsse der Faktoren Zerstäuberdruck (ZD), Sprühdrate (SR) und Sprayposition (SP) auf die Zielgrößen D₃₀, D₃₂, MVD und v50%

Versuch	ZD	SR	SP	D ₃₀	D ₃₂	MVD	v50%
1	0,7	6	-45	49,6	70,6	76,8	1,6
2	0,9	6	-45	39,5	57,8	64,9	1,9
3	0,7	8	-45	46,9	65,8	67,0	1,7
4	0,9	8	-45	37,8	58,9	69,1	1,6
5	0,7	6	-40	38,4	64,6	71,5	2,1
6	0,9	6	-40	25,9	47,2	56,5	2,3
7	0,7	8	-40	40,4	69,0	77,2	2,1
8	0,9	8	-40	27,7	54,2	70,1	2,5
9	0,7	6	-30	22,3	43,8	60,9	6,4
10	0,9	6	-30	18,7	42,0	68,0	8,0
11	0,7	8	-30	21,3	40,3	53,9	6,6
12	0,9	8	-30	18,1	39,8	63,7	8,5
13	0,7	6	-20	17,9	36,0	57,0	14,8
14	0,9	6	-20	15,6	33,4	58,6	17,2
15	0,7	8	-20	18,3	38,8	66,2	14,3
16	0,9	8	-20	15,8	33,5	58,6	18,4
17	0,7	6	-10	16,4	31,3	51,0	20,0
18	0,9	6	-10	14,8	30,4	53,7	23,2
19	0,7	8	-10	17,5	36,3	66,6	19,8
20	0,9	8	-10	14,8	28,7	45,8	23,2
21	0,7	6	0	16,5	32,4	56,5	21,1
22	0,9	6	0	15,5	33,9	71,4	23,2
23	0,7	8	0	16,2	31,4	50,1	20,6
24	0,9	8	0	15,0	29,4	49,3	23,1
25	0,8	6	-30	19,7	39,2	56,1	7,5
26	0,8	6	-30	19,2	38,2	52,2	6,9
27	0,8	6	-30	19,0	38,8	55,5	7,2

Tabelle 48: Dual-PDA: vollfaktorieller gemischter Versuchsplan BFC 5 8 kg; Einflüsse der Faktoren Zerstäubendruck (ZD), Sprühdichte (SR) und Sprayposition (SP) auf die Zielgrößen D₃₀, D₃₂, MVD und v50%

Versuch	ZD	SR	SP	D ₃₀	D ₃₂	MVD	v50%
1	1,0	12	-40	31,3	58,4	67,2	2,6
2	1,2	12	-40	22,0	47,1	57,8	3,7
3	1,0	18	-40	30,1	57,9	69,3	2,3
4	1,2	18	-40	23,9	47,8	58,1	3,8
5	1,0	12	-30	16,6	35,5	51,6	7,8
6	1,2	12	-30	15,5	37,1	76,0	11,0
7	1,0	18	-30	18,3	36,0	50,1	8,3
8	1,2	18	-30	15,4	31,3	47,8	11,2
9	1,0	12	-20	14,1	28,4	46,4	17,6
10	1,2	12	-20	13,2	27,0	45,8	21,4
11	1,0	18	-20	16,3	32,8	53,2	17,8
12	1,2	18	-20	14,9	31,2	55,2	21,1
13	1,0	12	-10	14,1	29,2	51,3	23,6
14	1,2	12	-10	13,3	27,6	48,6	25,5
15	1,0	18	-10	16,6	33,5	56,9	22,8
16	1,2	18	-10	14,9	31,1	57,4	25,1
17	1,0	12	0	14,1	29,1	50,1	23,6
18	1,2	12	0	13,5	28,4	48,7	25,0
19	1,0	18	0	16,3	31,5	49,0	23,6
20	1,2	18	0	14,9	30,2	50,5	25,0
21	1,1	15	-30	16,1	36,6	59,1	10,0
22	1,1	15	-30	15,5	33,2	49,3	10,1
23	1,1	15	-30	15,5	33,4	50,3	9,3

Tabelle 49: Dual-PDA: vollfaktorieller gemischter Versuchsplan BFC 50 40 kg; Einflüsse der Faktoren Zerstäubedruck (ZD), Sprühdrate (SR) und Sprayposition (SP) auf die Zielgrößen D₃₀, D₃₂, MVD und v50%

Versuch	ZD	SR	SP	D ₃₀	D ₃₂	MVD	v50%
1	1,7	12	-40	21,0	46,2	59,2	4,3
2	1,9	12	-40	21,9	49,7	70,6	4,3
3	1,7	24	-40	24,5	49,8	62,9	4,0
4	1,9	24	-40	21,3	47,1	65,2	4,9
5	1,7	12	-30	15,8	36,4	67,3	12,9
6	1,9	12	-30	18,1	45,2	114,5	13,7
7	1,7	24	-30	17,7	35,3	49,6	11,1
8	1,9	24	-30	18,5	42,1	73,8	12,3
9	1,7	12	-20	14,3	30,5	56,3	24,6
10	1,9	12	-20	16,0	37,4	81,3	26,5
11	1,7	24	-20	16,5	33,3	55,0	23,6
12	1,9	24	-20	16,2	34,3	60,0	25,6
13	1,7	12	-10	14,0	29,4	55,0	30,5
14	1,9	12	-10	15,0	33,5	66,2	31,5
15	1,7	24	-10	15,9	31,5	49,8	29,6
16	1,9	24	-10	16,4	35,9	75,7	31,1
17	1,7	12	0	13,7	27,2	45,7	30,8
18	1,9	12	0	14,4	30,5	52,5	31,9
19	1,7	24	0	16,4	33,5	60,0	30,9
20	1,9	24	0	16,2	34,0	60,5	32,2
21	1,8	18	-30	17,4	38,8	64,5	10,9
22	1,8	18	-30	16,7	35,5	53,3	11,1
23	1,8	18	-30	16,7	35,7	53,4	11,2

8. Literatur

- Adam, S., Suzzi, D., Radeke, C. und Khinast, J. G. (2011). *An integrated Quality by Design (QbD) approach towards design space definition of a blending unit operation by Discrete Element Method (DEM) simulation*. European Journal of Pharmaceutical Sciences 42(1-2): 106-115.
- Ahmadian, H., Hassanpour, A. und Ghadiri, M. (2011). *Analysis of granule breakage in a rotary mixing drum: Experimental study and distinct element analysis*. Powder Technology 210(2): 175-180.
- Aulton, M. E., Twitchell A. M. (1995). *Solution properties and atomization in film coating*. In: *Pharmaceutical Coating Technology*, Hrsg.: Cole, G., Hogan, J., Aulton, M. E. London: Taylor & Francis: 363-408.
- Bharadwaj, R., Ketterhagen, W. R. und Hancock, B. C. (2010a). *Discrete element simulation study of a Freeman powder rheometer*. Chemical Engineering Science 65(21): 5747-5756.
- Bharadwaj, R., Smith, C. und Hancock, B. C. (2010b). *The coefficient of restitution of some pharmaceutical tablets/compacts*. International Journal of Pharmaceutics 402(1-2): 50-56.
- Bova, J.; Dunne J. (1999). *Combinations of HMG-CoA reductase inhibitors and nicotinic acid and methods for treating hyperlipidemia once a day at night*. WO 1999/006035 A2.
- Brock, D. (2013). *Terahertz pulsed imaging for quality by design driven development of active-coated OROS tablets*. Dissertation. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- Brock, D., Zeitler, J. A., Funke, A., Knop, K. und Kleinebudde, P. (2012). *A comparison of quality control methods for active coating processes*. International Journal of Pharmaceutics 439(1-2): 289-295.
- Brock, D., Zeitler, J. A., Funke, A., Knop, K. und Kleinebudde, P. (2013) *Evaluation of critical process parameters for intra-tablet coating uniformity using terahertz pulsed imaging*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. [http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.07.004\(0\)](http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.07.004(0)).
- Buchanan, B. R., Baxter, M. A., Chen, T. S., Qin, X. Z. und Robinson, P. A. (1996). *Use of near-infrared spectroscopy to evaluate an active in a film coated tablet*. Pharmaceutical Research 13(4): 616-621.
- Chang, R. K. und Leonzio, M. (1995). *The effect of run-time on the inter-unit uniformity of aqueous film coating applied to glass-beads in a HI-coater*. Drug Development and Industrial Pharmacy 21(16): 1895-1899.
- Chen, W., Chang, S. Y., Kiang, S., Marchut, A., Lyngberg, O., Wang, J., Rao, V., Desai, D., Stamato, H. und Early, W. (2010). *Modeling of pan coating processes: Prediction of tablet content uniformity and determination of critical process parameters*. Journal of Pharmaceutical Sciences 99(7): 3213-3225.

- Cheng, X. X. und Turton, R. (2000a). *The prediction of variability occurring in fluidized bed coating equipment. I. The measurement of particle circulation rates in a bottom-spray fluidized bed coater*. *Pharmaceutical Development and Technology* 5(3): 311-322.
- Cheng, X. X. und Turton, R. (2000b). *The prediction of variability occurring in fluidized bed coating equipment. II. The role of nonuniform particle coverage as particles pass through the spray zone*. *Pharmaceutical Development and Technology* 5(3): 323-332.
- Cleary, P. W. (2009). *Industrial particle flow modelling using discrete element method*. *Engineering Computations* 26(6): 698-743.
- Collins, R. und Macmahon, S. (1994). *Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease*. *British Medical Bulletin* 50(2): 272-298.
- Couroyer, C., Ning, Z., Ghadiri, M., Brunard, N., Kolenda, F., Bortzmeyer, D. und Laval, P. (1999). *Breakage of macroporous alumina beads under compressive loading: Simulation and experimental validation*. *Powder Technology* 105(1-3): 57-65.
- Cundall, P. A. und Strack, O. D. L. (1979). *Discrete numerical model for granular assemblies*. *Geotechnique* 29(1): 47-65.
- Dahlöf, B., Sever, P., Poulter, N., Wedel, H., Beevers, D. G., Caulfield, M., Collins, R., Kjeldsen, S., Kristinsson, A., McInnes, G., Mehlsen, J., Nieminen, M., O'Brien, E., Ostergren, J. (2005). *Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial*. *The Lancet* 366(9489): 895-906.
- De Beer, T., Burggraefe, A., Fonteyne, M., Saerens, L., Remon, J. P. und Vervaet, C. (2011). *Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes*. *International Journal of Pharmaceutics* 417(1-2): 32-47.
- Denis, C., Hemati, A., Chulia, D., Lanne, J. Y., Buisson, B., Hemati, M., Daste, G. und Elbaz, F. (2003). *A model of surface renewal with application to the coating of pharmaceutical tablets in rotary drums*. *Powder Technology* 130(1-3): 174-180.
- Desai, D., Rao, V., Guo, H., Li, D., Stein, D., Hu, F. und Kiesnowski, C. (2012). *An active film-coating approach to enhance chemical stability of a potent drug molecule*. *Pharmaceutical Development and Technology* 17(2): 227-235.
- Desai, D.; Li, D. (2005). *Coated tablet formulation and method*. US 2005/0214373 A1.
- Dubey, A., Boukouvala, F., Keyvan, G., Hsia, R., Saranteas, K., Brone, D., Misra, T., Ierapetritou, M. G. und Muzzio, F. J. (2012). *Improvement of tablet coating uniformity using a quality by design approach*. *AAPS PharmSciTech* 13(1): 231-246.
- Dubey, A., Hsia, R., Saranteas, K., Brone, D., Misra, T. und Muzzio, F. J. (2011). *Effect of speed, loading and spray pattern on coating variability in a pan coater*. *Chemical Engineering Science* 66(21): 5107-5115.

- El Hagrasy, A., Chang, S. Y., Desai, D. und Kiang, S. (2006a). *Application of Raman spectroscopy for quantitative in-line monitoring of tablet coating*. American Pharmaceutical Review 9(1): 40-45.
- El Hagrasy, A. S., Chang, S. Y., Desai, D. und Kiang, S. (2006b). *Raman spectroscopy for the determination of coating uniformity of tablets: Assessment of product quality and coating pan mixing efficiency during scale-up*. Journal of Pharmaceutical Innovation 1(1): 37-42.
- EMA - European Medicines Agency (2012). *Guideline on process validation (Draft)*. EMA/CHPM/CVMP/QWP/70278/2012.
- Eriksson, L., Johansson, E., Kettaneh-Wold, N., Wikström, C., Wold, S., (2008). *Design of Experiments - Principles and Applications*. Umeå (Sweden): Umetrics Academy.
- ESH/ESC (2013) *Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal. DOI: 10.1093/eurheartj/eh151.
- Favier, J. F., Abbaspour-Fard, M. H., Kremmer, M. und Raji, A. O. (1999). *Shape representation of axisymmetrical, non-spherical particles in discrete element simulation using multi-element model particles*. Engineering Computations 16(4): 467-480.
- FDA - Food and Drug Administration (2004). *Guidance for Industry: PAT - A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance*.
- Fitzgerald, A. J., Cole, B. E. und Taday, P. F. (2005). *Nondestructive analysis of tablet coating thicknesses using terahertz pulsed imaging*. Journal of Pharmaceutical Sciences 94(1): 177-183.
- Freireich, B., Ketterhagen, W. R. und Wassgren, C. (2011). *Intra-tablet coating variability for several pharmaceutical tablet shapes*. Chemical Engineering Science 66(12): 2535-2544.
- Freireich, B., Litster, J. und Wassgren, C. (2009). *Using the discrete element method to predict collision-scale behavior: A sensitivity analysis*. Chemical Engineering Science 64(15): 3407-3416.
- Freireich, B. und Wassgren, C. (2010). *Intra-particle coating variability: Analysis and Monte-Carlo simulations*. Chemical Engineering Science 65(3): 1117-1124.
- Gendre, C., Genty, M., Boiret, M., Julien, M., Meunier, L., Lecoq, O., Baron, M., Chaminade, P. und Pean, J. M. (2011). *Development of a process analytical technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating materials during a pan coating operation*. European Journal of Pharmaceutical Sciences 43(4): 244-250.
- Gonzalez-Montellano, C., Ramirez, A., Fuentes, J. M. und Ayuga, F. (2012). *Numerical effects derived from en masse filling of agricultural silos in DEM simulations*. Computers and Electronics in Agriculture 81: 113-123.

- Gonzalez-Montellano, C., Ramirez, A., Gallego, E. und Ayuga, F. (2011). *Validation and experimental calibration of 3D discrete element models for the simulation of the discharge flow in silos*. Chemical Engineering Science 66(21): 5116-5126.
- Gorham, D. A. und Kharaz, A. H. (2000). *The measurement of particle rebound characteristics*. Powder Technology 112(3): 193-202.
- Hancock, B. C., Mojica, N., St John-Green, K., Elliott, J. A. und Bharadwaj, R. (2010). *An investigation into the kinetic (sliding) friction of some tablets and capsules*. International Journal of Pharmaceutics 384(1-2): 39-45.
- Hansson, L., Zanchetti, A., Dahlof, B., Elmfeldt, D., Carruthers, S. G., Dahlöf, B., Julius, S., Ménard, J., Rahn, K. H., Wedel, H. und Westerling, S. (1998). *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial*. HOT Study Group. The Lancet 351(9118): 1755-1762.
- Ho, L., Mueller, R., Gordon, K. C., Kleinebudde, P., Pepper, M., Rades, T., Shen, Y. C., Taday, P. F. und Zeitler, J. A. (2008). *Applications of terahertz pulsed imaging to sustained-release tablet film coating quality assessment and dissolution performance*. Journal of Controlled Release 127(1): 79-87.
- Ho, L., Mueller, R., Romer, M., Gordon, K. C., Heinamaki, J., Kleinebudde, P., Pepper, M., Rades, T., Shen, Y. C., Strachan, C. J., Taday, P. F. und Zeitler, J. A. (2007). *Analysis of sustained-release tablet film coats using terahertz pulsed imaging*. Journal of Controlled Release 119(3): 253-261.
- ICH - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use (2009). *Guidance for Industry - Pharmaceutical development (Q8)*.
- Japanese Pharmacopoeia (2011). *Monograph <6.02> Uniformity of Dosage Units*. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare.
- Juslin, L., Antikainen, O., Merkkü, P. und Yliruusi, J. (1995a). *Droplet size measurement: I. Effect of three independent variables on droplet size distribution and spray angle from a pneumatic nozzle*. International Journal of Pharmaceutics 123(2): 247-256.
- Juslin, L., Antikainen, O., Merkkü, P. und Yliruusi, J. (1995b). *Droplet size measurement: II. Effect of three independent variables on parameters describing the droplet size distribution from a pneumatic nozzle studied by multilinear stepwise regression-analysis*. International Journal of Pharmaceutics 123(2): 257-264.
- Kalbag, A. und Wassgren, C. (2009). *Inter-tablet coating variability: Tablet residence time variability*. Chemical Engineering Science 64(11): 2705-2717.
- Kalbag, A., Wassgren, C., Penumetcha, S. S. und Perez-Ramos, J. D. (2008). *Inter-tablet coating variability: Residence times in a horizontal pan coater*. Chemical Engineering Science 63(11): 2881-2894.

- Kandela, B., Sheorey, U., Banerjee, A. und Bellare, J. (2010). *Study of tablet-coating parameters for a pan coater through video imaging and Monte Carlo simulation*. Powder Technology 204(1): 103-112.
- Ketterhagen, W. R. (2011). *Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM*. International Journal of Pharmaceutics 409(1-2): 137-149.
- Ketterhagen, W. R., Bharadwaj, R. und Hancock, B. C. (2010). *The coefficient of rolling resistance (CoRR) of some pharmaceutical tablets*. International Journal of Pharmaceutics 392(1-2): 107-110.
- Ketterhagen, W. R., Ende, M. T. A. und Hancock, B. C. (2009). *Process modeling in the pharmaceutical industry using the discrete element method*. Journal of Pharmaceutical Sciences 98(2): 442-470.
- Knop, K. und Kleinebudde, P. (2013) *PAT-tools for process control in pharmaceutical film coating applications*. International Journal of Pharmaceutics. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.01.062>.
- Kodam, M., Bharadwaj, R., Curtis, J., Hancock, B. und Wassgren, C. (2010a). *Cylindrical object contact detection for use in discrete element method simulations. Part I - Contact detection algorithms*. Chemical Engineering Science 65(22): 5852-5862.
- Kodam, M., Bharadwaj, R., Curtis, J., Hancock, B. und Wassgren, C. (2010b). *Cylindrical object contact detection for use in discrete element method simulations. Part II - Experimental validation*. Chemical Engineering Science 65(22): 5863-5871.
- Kodam, M., Curtis, J., Hancock, B. und Wassgren, C. (2012). *Discrete element method modeling of bi-convex pharmaceutical tablets: Contact detection algorithms and validation*. Chemical Engineering Science 69(1): 587-601.
- Kuhl, A.; Brendel, E.; Bröcker, F.; Funke, A.; Ohm, A.; Kvesik, D.; Volkmer, T. (2009). *Pharmaceutical dosage form comprising nifedipine or nisoldipine and an angiotensin-II antagonist and/or a diuretic*. WO 2010/060564 A1.
- Kuo, H. P., Knight, P. C., Parker, D. J., Tsuji, Y., Adams, M. J. und Seville, J. P. K. (2002). *The influence of DEM simulation parameters on the particle behaviour in a V-mixer*. Chemical Engineering Science 57(17): 3621-3638.
- KuShaari, K., Pandey, P., Song, Y. X. und Turton, R. (2006). *Monte Carlo simulations to determine coating uniformity in a Wurster fluidized bed coating process*. Powder Technology 166(2): 81-90.
- Kwan, H. K.; Liebowitz, S. (1994). *Stable extended release oral dosage composition comprising loratadine and pseudoephedrine* US 5314697 A.
- Law, M. R., Morris, J. K. und Wald, N. J. (2009). *Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies*. British Medical Journal 338(7705): 1245.

- Leaver, T. M., Shannon, H. D. und Rowe, R. C. (1985). *A photometric analysis of tablet movement in a side-vented perforated drum (Accela-Cota)*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 37(1): 17-21.
- Lüllmann, H.; Mohr, K.; Hein, L. (2006). *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Malaterre, V., Pedersen, M., Ogorka, J., Gurny, R., Loggia, N. und Taday, P. F. (2010). *Terahertz pulsed imaging, a novel process analytical tool to investigate the coating characteristics of push-pull osmotic systems*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 74(1): 21-25.
- May, R., Evans, M., Zhong, S., Warr, I., Gladden, L., Shen, Y. C. und Zeitler, J. A. (2011). *Terahertz in-line sensor for direct coating thickness measurement of individual tablets during film coating in real-time*. Journal of Pharmaceutical Sciences 100(4): 1535-1544.
- McGoverin, C. M., Rades, T. und Gordon, K. C. (2008). *Recent pharmaceutical applications of Raman and terahertz spectroscopies*. Journal of Pharmaceutical Sciences 97(11): 4598-4621.
- Mellmann, J. (2001). *The transverse motion of solids in rotating cylinders - forms of motion and transition behavior*. Powder Technology 118(3): 251-270.
- Mindlin, R. D. (1949). *Compliance of elastic bodies in contact*. Journal of Applied Mechanics-Transactions of the Asme 16(3): 259-268.
- Moes, J. J., Ruijken, M. M., Gout, E., Frijlink, H. W. und Ugwoke, M. I. (2008). *Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: Blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements*. International Journal of Pharmaceutics 357(1-2): 108-118.
- Müller, J., Knop, K., Thies, J., Uerpmann, C. und Kleinebudde, P. (2010). *Feasibility of Raman spectroscopy as PAT tool in active coating*. Drug Development and Industrial Pharmacy 36(2): 234-243.
- Müller, R. und Kleinebudde, P. (2006). *Comparison study of laboratory and production spray guns in film coating: Effect of pattern air and nozzle diameter*. Pharmaceutical Development and Technology 11(4): 425-433.
- Müller, R. und Kleinebudde, P. (2007a). *Comparison of a laboratory and a production coating spray gun with respect to scale-up*. AAPS PharmSciTech 8(1): 3.
- Müller, R. und Kleinebudde, P. (2007b). *Prediction of tablet velocity in pan coaters for scale-up*. Powder Technology 173(1): 51-58.
- Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Ruth, P.; Schäfer-Korting, M. (2008). *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Narang A.; Rao, V.; Desai, D. (2012). *Drug formulations using water soluble antioxidants*. WO 002012031124 A2.

- Pandey, P., Katakdaunde, M. und Turton, R. (2006a). *Modeling weight variability in a pan coating process using Monte Carlo simulations*. AAPS PharmSciTech 7(4): E2-11.
- Pandey, P., Song, Y. X., Kayihan, F. und Turton, R. (2006b). *Simulation of particle movement in a pan coating device using discrete element modeling and its comparison with video-imaging experiments*. Powder Technology 161(2): 79-88.
- Pandey, P. und Turton, R. (2005). *Movement of different-shaped particles in a pan-coating device using novel video-imaging techniques*. AAPS PharmSciTech 6(2): E237-244.
- Pandey, P., Turton, R., Joshi, N., Hammerman, E. und Ergun, J. (2006c). *Scale-up of a pan-coating process*. AAPS PharmSciTech 7(4): E125-132.
- Perez-Ramos, J. D., Findlay, W. P., Peck, G. und Morris, K. R. (2005). *Quantitative analysis of film coating in a pan coater based on in-line sensor measurements*. AAPS PharmSciTech 6(1): E127-136.
- Pharmacopoeia Europaea 7.8 (2013). *Monographien aus dem Europäischen Arzneibuch*. Strasbourg: Council of Europe: EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare.
- Podczec, F. (2001). *Investigations into the fracture mechanics of acetylsalicylic acid and lactose monohydrate*. Journal of Materials Science 36(19): 4687-4693.
- Porter, S. C., Verseput, R. P. und Cunningham, C. R. (1997). *Process optimization using design of experiments*. Pharmaceutical Technology 21(10): 60-70.
- Rege, B. D., Gawel, J. und Kou, J. H. (2002). *Identification of critical process variables for coating actives onto tablets via statistically designed experiments*. International Journal of Pharmaceutics 237(1-2): 87-94.
- Romero-Torres, S., Perez-Ramos, J. D., Morris, K. R. und Grant, E. R. (2005). *Raman spectroscopic measurement of tablet-to-tablet coating variability*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 38(2): 270-274.
- Sahni, E. und Chaudhuri, B. (2011). *Experiments and numerical modeling to estimate the coating variability in a pan coater*. International Journal of Pharmaceutics 418(2): 286-296.
- Sahni, E. und Chaudhuri, B. (2012). *Experimental and modeling approaches in characterizing coating uniformity in a pan coater: a literature review*. Pharmaceutical Development and Technology 17(2): 134-147.
- Sandadi, S., Pandey, P. und Turton, R. (2004). *In situ, near real-time acquisition of particle motion in rotating pan coating equipment using imaging techniques*. Chemical Engineering Science 59(24): 5807-5817.
- Schwabe, U., Paffrath, D. (2012). *Arzneiverordnungs-Report 2012*. Heidelberg: Springer Medizin.
- Song, Y. X., Turton, R. und Kayihan, F. (2006). *Contact detection algorithms for DEM simulations of tablet-shaped particles*. Powder Technology 161(1): 32-40.

- Suzzi, D., Toschkoff, G., Radl, S., Machold, D., Fraser, S. D., Glasser, B. J. und Khinast, J. G. (2012). *DEM simulation of continuous tablet coating: Effects of tablet shape and fill level on inter-tablet coating variability*. Chemical Engineering Science 69(1): 107-121.
- Tobiska, S. (2002). *Untersuchung und Modellierung von Coatingprozessen am Bohle Laborcoater BLC5*. Dissertation. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
- Tobiska, S. und Kleinebudde, P. (2003). *Coating uniformity: Influence of atomizing air pressure*. Pharmaceutical Development and Technology 8(1): 39-46.
- Toschkoff, G., Just, S., Funke, A., Djuric, D., Knop, K., Kleinebudde, P., Scharrer, G. und Khinast, J. G. (2013). *Spray models for discrete element simulations of particle coating processes*. Chemical Engineering Science 101: 603-614.
- Toschkoff, G., Suzzi, D., Tritthart, W., Reiter, F., Schlingmann, M. und Khinast, J. G. (2012). *Detailed analysis of air flow and spray loss in a pharmaceutical coating process*. Aiche Journal 58(2): 399-411.
- Turnbull, F., Neal, B., Algert, C., Chalmers, J., Chapman, N., Cutler, J., Woodward, M. und MacMahon, S. (2005). *Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials*. Archives of internal medicine 165(12): 1410-1419.
- Turnbull, F., Neal, B., Algert, C., Chalmers, J. und Woodward, M. (2003). *Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials*. The Lancet 362(9395): 1527-1535.
- Turton, R. (2008). *Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms*. Powder Technology 181(2): 186-194.
- Turton, R. (2010). *The application of modeling techniques to film-coating processes*. Drug Development and Industrial Pharmacy 36(2): 143-151.
- Twitchell, A. M. (1990). *Studies on the role of atomisation in aqueous tablet film coating*. Dissertation. De Montfort University Leicester.
- Twitchell, A. M., Hogan, J. E. und Aulton, M. E. (1995). *The behavior of film coating droplets on their impingement onto uncoated and coated tablets*. S.T.P. pharma sciences 5(3): 190-195.
- United States Pharmacopoeia (2011). *Monograph <905> Uniformity of Dosage Units*. Rockville: U. S. Pharmacopoeial Convention.
- Wang, J., Hemenway, J., Chen, W., Desai, D., Early, W., Paruchuri, S., Chang, S. Y., Stamato, H. und Varia, S. (2012). *An evaluation of process parameters to improve coating efficiency of an active tablet film-coating process*. International Journal of Pharmaceutics 427(2): 163-169.

-
- Wassgren, Carl und Curtis, Jennifer (2006). *The Application of Computational Modeling to Pharmaceutical Materials Science*. MRS bulletin 31(11): 900-904.
- Wilson, K. E. und Crossman, E. (1997). *The influence of tablet shape and pan speed on intra-tablet film coating uniformity*. Drug Development and Industrial Pharmacy 23(12): 1239-1243.
- Wirges, M. (2012). *Wirkstoffüberzug von OROS-Tabletten - In-line Prozessüberwachung mittels Raman-Spektroskopie und ihr Transfer vom Labor- zum Produktionsmaßstab*. Dissertation. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- Yamane, K., Nakagawa, M., Altobelli, S. A., Tanaka, T. und Tsuji, Y. (1998). *Steady particulate flows in a horizontal rotating cylinder*. Physics of Fluids 10(6): 1419-1427.
- Yamane, K., Sato, T., Tanaka, T. und Tsuji, Y. (1995). *Computer simulation of tablet motion in coating drum*. Pharmaceutical Research 12(9): 1264-1268.
- Zhou, Y. C., Xu, B. H., Yu, A. B. und Zulli, P. (2002). *An experimental and numerical study of the angle of repose of coarse spheres*. Powder Technology 125(1): 45-54.