

**SYSTEMATISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR EINSTELLUNG
DER PROZESSPARAMETER IM SCALE-UP PROZESS FÜR DIE
BOHLE FILM COATER**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

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

Vorgelegt von
Ronny Müller
aus Leipzig

Düsseldorf 2006

Bibliographische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie; detaillierte bibliographische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. – Göttingen : Cuvillier, 2007

Zugl.: Düsseldorf, Univ., Diss., 2006

978-3-86727-127-1

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: Herr Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Korreferent: Herr Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2007

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2007

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung
des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile
daraus auf fotomechanischen Weg (Fotokopie, Mikrokopie)
zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2007

Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86727-127-1

Die vorliegende Doktorarbeit ist am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf unter der Leitung von *Herrn Prof. Dr. P. Kleinebudde* entstanden. Ich danke ihm ganz herzlich für die Überlassung des interessanten Themas und für die hervorragende Betreuung während meiner Promotionszeit. Er hatte immer ausreichend Zeit für Diskussionen und hat mir mit seinen Ratschlägen für meinen weiteren Werdegang sehr geholfen. Es hat mir sehr viel Freude bereitet und Motivation gegeben, die anstehenden Veröffentlichungen mit ihm zu diskutieren und zu bearbeiten.

Weiterhin danke ich der Firma L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH für die Bereitstellung des BFC 5, ohne den diese Arbeit nicht denkbar gewesen wäre, sowie für die Möglichkeit der Versuche an den größeren Geräten. Für die stets freundliche und sehr konstruktive Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern der Firma Bohle einen herzlichen Dank. Besonders möchte ich mich dabei bei *Herrn Dr. J. Thies, Herrn D. Bexte, Herrn R. Ellefred-Nolte* und *Herrn T. Meinel-Dirumdam* bedanken, die mich in der praktischen Arbeit unterstützten und immer Zeit für Diskussionen hatten.

Herrn S. Gerstner und *Herrn S. Bätz* von der Firma Düsen-Schlick GmbH einen herzlichen Dank für die Möglichkeit der PDPA-Messungen und die freundliche Unterstützung.

Ebenfalls bedanke ich mich bei den Firmen BASF und Meggle für die Bereitstellung der großen Mengen an Substanzen.

Ganz herzlichen Dank bei all meinen *Kolleginnen und Kollegen*, die für ein gutes Arbeitsklima gesorgt haben, so dass mir die Arbeit am Institut viel Freude bereitet hat und mir die Promotionszeit für immer in bester Erinnerung bleiben wird.

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinen *Eltern* für die Unterstützung bedanken, ohne die Vieles nicht so leicht gewesen wäre.

Ganz besonders möchte ich meiner Frau *Mandy* danken. Sie hat mich während meiner ganzen Ausbildung immer voll unterstützt und mir die nötige Kraft und Motivation gegeben diese Arbeit anzufertigen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	X
1 EINLEITUNG	1
1.1 Grundlagen des Filmcoatings	1
1.2 Industriell verwendete Trommelcoater	3
1.3 Scale-up Methoden.....	3
1.3.1 Definition	3
1.3.2 Dimensionsanalyse.....	4
1.3.3 Statistische Versuchsplanung.....	5
1.4 Beschreibung der Bohle Film Coater	6
1.4.1 Aufbau der Bohle Film Coater.....	6
1.4.2 Beschreibung des Laborcoaters BFC 5 / BFC 10	8
1.4.3 Beschreibung der Coater für den Pilotmaßstab.....	9
1.4.4 Beschreibung der Produktionscoater	9
1.4.5 Geometrische Ähnlichkeit der Bohle Film Coater.....	9
1.4.6 Prozessablauf	10
2 SCALE-UP DER PROZESSPARAMETER	12
2.1 Einleitung.....	12
2.2 Scale-up der Beladung.....	12
2.3 Scale-up der Trommeldrehzahl.....	13
2.3.1 Gleichförmigkeit des Filmauftrages – Coating Uniformity.....	13
2.3.2 Ansätze zur Umrechnung der Trommeldrehzahl	15
2.4 Scale-up der Sprütrate.....	17
2.5 Scale-up der Zu- bzw. Ablufttemperatur	18
2.6 Scale-up des Volumenstromes.....	20
2.7 Scale-up der Düseneinstellungen	21
2.7.1 Einleitung	21
2.7.2 Zerstäuberdruck	22
2.7.3 Formierdruck.....	23
2.7.4 Sprütrate	24
2.7.5 Abstand Düse zum Tablettenbett	24
2.7.6 Düsengeometrie	25
2.7.7 Eigenschaften der Filmdispersion.....	25
3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	27

4	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	28
4.1	Scale-down Experimente	28
4.1.1	Einleitung und Zielsetzung	28
4.1.2	Coating Uniformity und Coating Prozess Effizienz	28
4.1.3	Ausgangsversuche am BFC 600	29
4.1.4	Umrechnung der Prozessparameter	30
4.1.4.1	Chargengröße	30
4.1.4.2	Trommeldrehzahl	30
4.1.4.3	Sprührate und Zuluft	30
4.1.4.4	Zerstäuberdruck und Formierdruck	31
4.1.4.5	Eingestellte Prozessparameter und Ergebnisse der Versuche	31
4.1.5	Der Effekt der Prozesszeit auf die Coating Uniformity	33
4.1.6	Versuche im BFC 40 (Versuche A und B)	34
4.1.7	Versuche im BFC 5 (Versuche C und D)	35
4.1.8	Versuch im BFC 10 (Versuch E)	36
4.1.9	Versuch in der halbierten Trommel im BFC 5 (Versuch F)	36
4.1.10	Zusammenfassung	37
4.2	Scale-up der Düseneinstellungen - Ein Vergleich von Labor- und Produktionsdüse	38
4.2.1	Einleitung und Zielsetzung	38
4.2.2	Phasen-Doppler-Anemometrie (PDA)	38
4.2.3	Einfluss von Zerstäuberdruck, Abstand Düse-Tablettenbett, Sprührate und Viskosität auf die Sprühcharakteristik	39
4.2.3.1	Versuchsplan	39
4.2.3.2	Anpassung des Formierdruckes	40
4.2.3.3	Ergebnisse	41
4.2.3.4	Tropfengröße	41
4.2.3.5	Tropfengeschwindigkeit	46
4.2.3.6	Spraybreite und -höhe	48
4.2.3.7	Spraydichte	51
4.2.3.8	Zusammenfassung	53
4.2.4	Einfluss des Formierdruckes	54
4.2.4.1	Einleitung und Versuchsplan	54
4.2.4.2	Ergebnisse	55
4.2.4.3	Tropfengröße	55
4.2.4.4	Tropfengeschwindigkeit	56
4.2.4.5	Spraybreite und -höhe	56
4.2.4.6	Spraydichte	57
4.2.4.7	Zusammenfassung	58

4.2.5 Einfluss des Düsendurchmessers	59
4.2.5.1 Einleitung und Versuchsplan	59
4.2.5.2 Ergebnisse	60
4.2.5.3 Zusammenfassung.....	61
4.3 Tablettengeschwindigkeiten und Durchlaufzeiten (Surface times).....	62
4.3.1 Einleitung und Zielsetzung	62
4.3.2 Versuchsaufbau.....	62
4.3.3 Untersuchungen im BFC 5, BFC 40 und BFC 200	64
4.3.3.1 Tabletteneigenschaften.....	64
4.3.3.2 Auswertung der Tablettengeschwindigkeit und Surface time im oberen und unteren Abschnitt der Sprühzone im BFC 200	64
4.3.3.3 Vergleich des BFC 5, BFC 40 und BFC 200.....	66
4.3.3.4 Vorhersage der Tablettengeschwindigkeit.....	68
4.3.4 Einfluss der Tablettenform.....	72
4.3.4.1 Tabletteneigenschaften.....	72
4.3.4.2 Ergebnisse	72
4.3.4.3 Vorhersage der Tablettengeschwindigkeit anhand der R_v -Werte.....	73
4.3.5 Zusammenfassung.....	74
4.4 Untersuchungen zur Abriebbelastung bei der Chargenvergrößerung.....	75
4.4.1 Einleitung und Zielsetzung	75
4.4.2 Bestimmung des Abriebes	76
4.4.3 Bestimmung des Abriebes von schlagempfindlichen Tabletten im BFC 5 und BFC 40..	76
4.4.3.1 Versuchsanordnung.....	76
4.4.3.2 Abrieb im BFC 5.....	77
4.4.3.3 Abrieb im BFC 40.....	78
4.4.3.4 Berechnung der theoretischen Anzahl der Aufschläge auf die Trommelwand	80
4.4.4 Bestimmung des Abriebes von bikonvexen Tabletten mit verschiedenen Bruchkräften im BFC 5 und BFC 400	82
4.4.4.1 Versuchsanordnung.....	82
4.4.4.2 Vergleich des Abriebes im BFC 5 und BFC 400.....	84
4.4.5 Zusammenfassung.....	86
4.5 Berechnung der Temperaturen und Feuchten für den Coatingprozess	88
4.5.1 Einleitung.....	88
4.5.2 Das thermodynamische Modell	88
4.5.3 Berechnung des Massenstromes der trockenen Luft und des Wasserdampfes aus dem angezeigten Volumenstrom.....	90
4.5.4 Bestimmung des Wärmeverlustfaktors für den BFC 5	93
4.5.5 Zusammenfassung.....	95

4.6 Scale-up einer Retardarzneiform in den Pilotmaßstab (Tripan)	96
4.6.1 Einleitung und Zielsetzung	96
4.6.2 Versuche im BFC 5.....	96
4.6.2.1 Bestimmung der CU und der CPE	98
4.6.2.2 Bestimmung der freigesetzten Menge an Wirkstoff.....	98
4.6.3 Versuche im Pilotmaßstab	99
4.6.3.1 Ergebnisse	100
4.6.3.2 Filmdickenvergleich.....	101
4.6.4 Zusammenfassung.....	104
5 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	105
6 EXPERIMENTELLER TEIL	108
6.1 Kalibrierung der Messeinrichtungen	108
6.2 Allgemeine Methoden	109
6.2.1 Bestimmung der Bruchfestigkeit von Tabletten	109
6.2.2 Bestimmung der Friabilität von nicht überzogenen Tabletten.....	109
6.2.3 Bestimmung der geometrischen Abmaße von Tabletten	109
6.2.4 Bestimmung der Schüttdichte von Tabletten	109
6.2.5 Wägung der Markertabletten	109
6.3 Scale-down Experimente	110
6.3.1 Verwendete Tabletten	110
6.3.2 Herstellung der Markertabletten und Bestimmung der Filmmasse	110
6.3.3 Zusammensetzung der Filmdispersion.....	111
6.3.4 Einfluss der Prozesszeit auf die Coating Uniformity (Versuch C)	111
6.4 Vergleich der Labor- und Produktionsdüse	112
6.4.1 Sprühlösung	112
6.4.1.1 Herstellung der HPMC Lösungen.....	112
6.4.1.2 Bestimmung der Viskosität der HPMC Lösungen.....	112
6.4.2 Düsen	112
6.4.3 Phasen-Doppler-Anemometrie (PDA).....	112
6.4.4 Statistische Versuchsplanung.....	114
6.4.4.1 Einfluss von Zerstäuberdruck, Abstand Düse-Tablettenbett, Sprührate und Viskosität auf die Sprühcharakteristik	114
6.4.4.2 Einfluss des Formierdruckes.....	115
6.4.4.3 Einfluss des Düsendurchmessers	116

6.5 Tablettengeschwindigkeiten und Durchlaufzeiten (Surface times).....	117
6.5.1 Herstellung der Markertabletten	117
6.5.1.1 Versuche im BFC 5, BFC 40 und BFC 200.....	117
6.5.1.2 Einfluss der Tablettenform.....	117
6.5.2 Videoanalyse.....	118
6.5.2.1 Bestimmung der Tablettengeschwindigkeit.....	118
6.5.2.2 Überprüfung der Zeitgenauigkeit der digitalen Videokamera	119
6.5.2.3 Bestimmung des statischen Böschungswinkels in der Trommel des BFC 5	119
6.5.3 Statistische Versuchsplanung.....	120
6.6 Untersuchungen zur Abriebbelastung bei der Chargenvergrößerung.....	121
6.6.1 Bestimmung des Abriebes von schlagempfindlichen Tabletten im BFC 5 und BFC 40	121
6.6.1.1 Eigenschaften der verwendeten Tabletten	121
6.6.1.2 Bestimmung des Abriebes	122
6.6.1.3 Statistische Versuchsplanung im BFC 5	122
6.6.1.4 Versuchseinstellungen im BFC 40.....	123
6.6.2 Bestimmung des Abriebes von bikonvexen Tabletten mit verschiedenen Bruchkräften im BFC 5 und BFC 400	124
6.6.2.1 Eigenschaften der verwendeten Tabletten	124
6.6.2.2 Massenveränderungen der Referenztabletten für die Versuche im BFC 400.....	124
6.6.2.3 Durchführung der Versuche.....	124
6.6.2.4 Versuchsplaneinstellungen der Abriebuntersuchungen im BFC 5 und BFC 400....	125
6.7 Bestimmung des Wärmeverlustfaktors im BFC 5	127
6.8 Scale-up einer Retardarzneiform in den Pilotmaßstab	128
6.8.1 Zusammensetzung der Filmrezeptur und deren Herstellung	128
6.8.2 Eigenschaften der verwendeten Tabletten	129
6.8.3 Freisetzung der Filmtabletten.....	131
6.8.4 Bestimmung der Filmdicke der Tabletten.....	131
7 ANHANG.....	132
8 BEZUGSQUELENNACHWEIS.....	136
9 LITERATURVERZEICHNIS.....	137

Abkürzungsverzeichnis

		Bedeutung
A	%	Abrieb
A_{BFC}	m^2	Wärmeübergangsfläche des Coaters
$A_{\text{Aufschlag}}^{\text{Is}}$	m^2/s	Trommelaufschlagfläche pro Sekunde
$A_{\text{Spray}}^{\text{Is}}$	m^2/s	besprühte Fläche pro Sekunde
$A_{\text{tabl.Aufschlag}}$	m^2	Aufschlagfläche pro Tablette
ABC		Anti – Bearding – Cap
Abw.		Abweichung
ADT		Abstand Düse – Tablettenbett (kodiert)
$A_{\text{Projektion}}$	m^2	Projektionsfläche einer Tablette = Tablettenoberfläche/2
BFC		Bohle Film Coater
CCFD		Central composite faced centered design
CPE	%	Coating Prozess Effizienz
CU	%	inter-tablet Coating Uniformity
c		Konzentration
$c_{\text{p,L}}$	J/kgK	spezifische Wärmekapazität der Luft
$c_{\text{p,D}}$	J/kgK	spezifische Wärmekapazität des Wasserdampfes
c_{w}	J/kgK	spezifische Wärmekapazität des Wassers
d	m	Trommeldurchmesser
D		Trommeldurchmesser (kodiert)
DD		Düsendurchmesser (kodiert)
d_{p}	m	Partikel- oder Tablettendurchmesser
D_{s}	μm	mittlerer Oberflächendurchmesser oder Sauterdurchmesser
d_{Spray}	m	Breite des Sprays parallel zur Laufrichtung der Tabletten
engl.		Sprache Englisch
FD		Formierdruck (kodiert)
FDA		Food and Drug Administration
g	m/s^2	Normalfallbeschleunigung = $9,81\text{m}/\text{s}^2$
Gl.		Gleichung
GMS		Glycerolmonostearat
h_{K}	mm	Kalottenhöhe der Tablette
$h_{\text{Tabl.}}$	mm	Tablettenhöhe
H	J	Enthalpie
HLF	J/sK	Wärmeverlustfaktor (engl. Heat loss factor)
HPMC		Hydroxypropylmethylcellulose
J		Verhältnis von ausgetretenen Zerstäuberluftvolumen zu Flüssigkeitsvolumen

k		Konstante
l	m	Trommellänge
Lab.		Labordüse
Δm	mg	gemessener Massenzuwachs
$\overline{\Delta m}$	mg	mittlerer Massenzuwachs
\dot{m}	kg/s	Massenstrom
m	kg	Masse
m_1	mg	mittlere aufgetragene Filmmasse pro Tablette pro Umlauf
m_{A_A}	mg	Masse der Tablette vor dem Abriebtest
m_A	mg	Masse der Tablette vor dem Coating
m_{A_E}	mg	Masse der Tablette nach dem Abriebtest
max.		Maximum
$M_{Ch.}$	kg	Chargeneinwaage
MDT	h	mittlere Auflösungszeit (engl. Mean Dissolution Time)
M_W	kg/kmol	molare Masse des Wasserdampfes = 18,02kg/kmol
M_L	kg/kmol	molare Masse trockener Luft = 28,96kg/kmol
m_D	kg	Masse des Wasserdampfes
m_E	mg	Masse der Tablette nach dem Coating
$m_{ges.}$	mg	mittlere Filmmasse pro Tablette
min.		Minimum
m_L	kg	Masse an trockener Luft
$m_{Tabl.}$	mg	Tablettenmasse
MVD		mittlerer (Median) volumetrischer Durchmesser
MZ		Mischzeit (kodiert)
N		Anzahl der Umläufe
n		Stichprobenumfang
n_D	UpM	Trommeldrehzahl
$n_{Düse}$		Anzahl der Düsen im verwendeten Coater
$n_{Tabl.ges.}$		Gesamtanzahl der Tabletten pro Charge
$n_{tabl.Aufschlag}^{1s}$	1/s	Anzahl der Tablettenaufschläge auf die Trommelwand pro Sekunde
$n_{Aufschlag.ges. BFC}$		Anzahl der Gesamtaufschläge pro Tablette für einen Maßstab (BFC)
p	Pa	Luftdruck
p_D	Pa	Partialdampfdruck des Wasserdampfes
PDA		Phasen – Doppler – Anemometrie
p_L	Pa	Partialdampfdruck der trockenen Luft
p_s	Pa	Sättigungsdampfdruck bei einer bestimmter Temperatur
Prod.		Produktionsdüse
r.F.		relative Luftfeuchte
R_D	J/kgK	Gaskonstante von Wasserdampf = 461,40J/kgK
R_L	J/kgK	Gaskonstante von trockener Luft = 287,10J/kgK

XII Abkürzungsverzeichnis

r_0	J/kg	spezifische Verdampfungsenthalpie des Wassers
R^2_{adj}		angepasstes Bestimmtheitsmaß
s	mm	Steghöhe einer Tablette
SD		Standardabweichung
SR		Sprührate (kodiert)
ST		Steigung
t_1	s	mittlere Zeit eines Umlaufs pro Tablette
T	K	absolute Temperatur
TD		Trommeldrehzahl (kodiert)
t_{Prozess}	s	Gesamtprozesszeit
UG		Umfangsgeschwindigkeit (kodiert)
V	m^3	Volumen
\dot{V}	m^3/s	Volumenstrom
VB		Vertrauensbereich
Vis		Viskosität (kodiert)
v_P	m/s	Geschwindigkeit eines kugelförmigen Partikels in einem rotierenden Zylinder
$v_{\text{Tabl.}}$	m/s	mittlere Tablettengeschwindigkeit in der Sprühzone
$v_{50\%}$	m/s	Median der Tropfengeschwindigkeitsverteilung
\bar{x}		arithmetischer Mittelwert
x	kg/kg	Wassergehalt der Luft bezogen auf die Masse an trockener Luft
ZD		Zerstäuberdruck (kodiert)

Griechische Buchstaben

α	$^{\circ}$	Statischer Böschungswinkel der Tabletten in der Trommel
α_{Verlust}	$\text{J}/\text{sm}^2\text{K}$	Wärmeverlustfaktor
β		Regressionskoeffizienten
η	mPas	Viskosität der Filmdispersion
ϑ	$^{\circ}\text{C}$	Temperatur
ϑ_{τ}	$^{\circ}\text{C}$	Taupunkttemperatur
v	m/s	Umfangsgeschwindigkeit
$v_{L./Fl.}$	m/s	Verhältnis von Austrittsgeschwindigkeit der Zerstäuberluft zu Austrittsgeschwindigkeit der Flüssigkeit aus der Düse
π		Kreiszahl $\text{Pi} = 3,142$
ρ	kg/m^3	Dichte
$\rho_{f.l.}^n$	kg/m^3	Dichte der feuchten Luft bei 0°C und Normaldruck
$\rho_{\text{Tabl.}}$	kg/m^3	Schüttdichte der Tabletten
σ	N/m	Oberflächenspannung der Filmdispersion
$\sigma_{m,ges.}$	mg	Standardabweichung der aufgetragenen Filmmasse pro Tablette
σ_{ml}^2	mg^2	Varianz der aufgetragenen Filmmasse pro Tablette pro Umlauf
σ_{t1}^2	s^2	Varianz der Zeit für einen Umlauf
τ_{ST}	ms	standardisierte Surface time
φ		dimensionsloser Füllgrad

Indices

A	Anfang
AL	Ansaugluft
Abluft	Abluft
Ch.	Charge
D	Dampf
E	Ende
Fl.	Flüssigkeit
gem.	gemessen
ges.	gesamt
Lab.	Labormaßstab
L.	Luft
n	Norm
p	Druck
P	Partikel
Prod.	Produktionsmaßstab
RT	Raumtemperatur
SD	Standardabweichung
ST	standardisiert
Tabl.	Tablette
Trommel	Trommel
W	Wasser (flüssig)
Zuluft	Zuluft
∞	unendlich

1 EINLEITUNG

1.1 Grundlagen des Filmcoatings

Die moderne Coating-Technologie entwickelte sich aus dem Überziehen von Drageekernen mit Zuckern. Hierbei standen am Anfang die Überdeckung des schlechten Geschmacks sowie eine elegante Präsentation im Vordergrund [Bauer et al. 1988]. Mit der Entwicklung moderner Polymere wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder den Methacrylsäure-Copolymeren zum Überziehen von monolithischen oder multipartikulären Arzneiformen standen weitere neue Anwendungsbereiche zur Verfügung. Tabelle 1.1 zeigt einen Überblick wichtiger Gründe zum Überziehen von Arzneiformen.

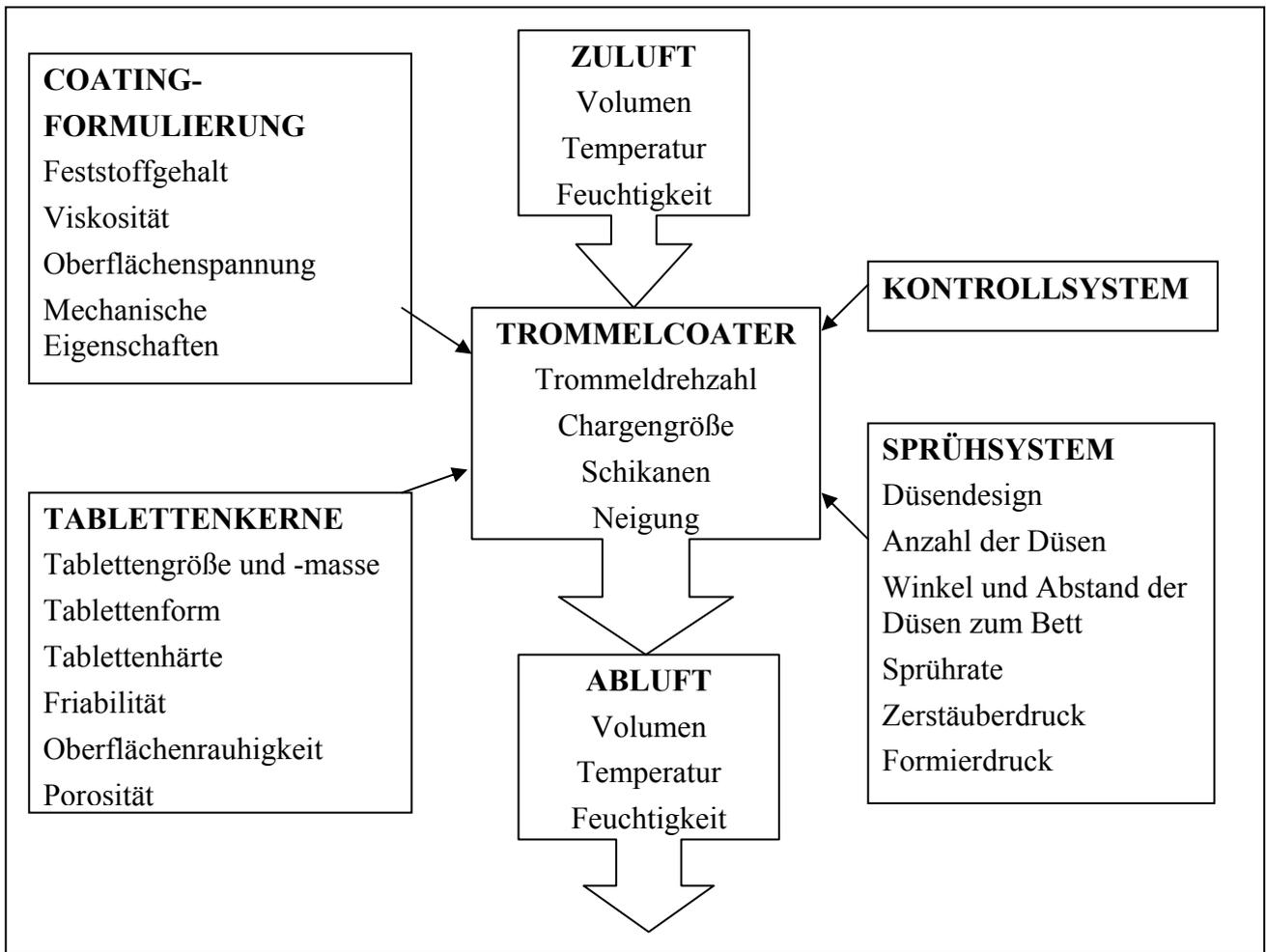
Tabelle 1.1: Gründe für das Überziehen von festen Arzneiformen

Schutz des Wirkstoffes gegen Licht, Feuchtigkeit und Sauerstoff
Verbesserung der mechanischen Stabilität bei der Verpackung und somit Erhöhung der Effizienz der Verpackungsmaschine
Trennung inkompatibler Arzneistoffe
Modifizierung der Wirkstofffreisetzung, z.B. magensaftresistente, retardierte Arzneiform
Verbesserung der Compliance und Arzneimittelsicherheit durch Verwendung farbiger Überzüge

Ausgehend von den Dragierkesseln, die für die Zuckerdragierung eine ausreichende Trocknungskapazität besitzen, mussten für die Verarbeitung moderner Polymere neue Geräte mit verbesserten Trocknungs- und Mischeigenschaften entwickelt werden. Der Einsatz von Tauchrohren in normalen Kesseln, bei dem die Trocknungsluft über ein abgewinkeltes Rohr direkt in das zu überziehende Gut eingeleitet wurde, oder auch der Einsatz von Tauchschwertern führte zu einer verbesserten Trocknung des feuchten Gutes. Mit der Einführung teilperforierter und vollperforierter Trommeln wurde die Wärmeübertragung auf das Gut sowie der Massenübergang des Lösungsmittels in die Trocknungsluft deutlich verbessert [Cole 1995b]. Neben den verwendeten Trommelcoatern gibt es weitere Geräte zum Überziehen von festen Arzneiformen. Der Einsatz von Wirbelschichtgeräten zum Aufbringen von Überzügen, bei denen vorwiegend kleinere Partikel (Pellets, Granulate oder Minitabletten) durch einen Luftstrom bewegt werden, ist dabei von großer Bedeutung in der pharmazeutischen Industrie. Übersichten über das Gebiet des Wirbelschichtcoatings wurden von verschiedenen Autoren gegeben [Bauer et al. 1988, Cole 1995a, Wigmore 1989].

Die Filmmasse von Dragees beträgt 50-150% bezogen auf die Kernmasse. Im Gegensatz dazu beträgt die Filmmasse von Filmtabletten 5-15% [Bauer et al. 1999]. Die entstehenden Filme der

Filmtabletten haben durchschnittliche Dicken, je nach Anforderung von 20 bis 60µm [Bueb et al. 1994, Tobiska und Kleinebudde 2003b]. Aufgrund der geringen Filmdicken ist ein gleichmäßiger Überzug von großer Bedeutung. Dies ist besonders wichtig bei Filmüberzügen, die die Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Kern über Diffusion steuern [Shao et al. 2002] oder bei denen der Wirkstoff im Film eingebettet ist [Rege et al. 2002]. Die Qualität des Filmüberzuges wird durch eine Reihe von Faktoren bestimmt, die sich aus den Prozessparametern, der geometrischen Bauweise der Trommel und der Schikanen, den physikochemischen Eigenschaften der Coatingformulierung, der Beschaffenheit der Tablettenkerne und den Umweltbedingungen ergeben. Diese Faktoren sind in Abbildung 1.1 dargestellt.



**Abbildung 1.1: Einflussfaktoren auf die Qualität des Filmüberzuges
(modifiziert nach [Porter 2001])**

1.2 Industriell verwendete Trommelcoater

Auf dem Markt erhältlich sind teilperforierte und vollperforierte Trommelcoater verschiedener Hersteller. Bei den teilperforierten Coatern wird unterschieden zwischen teilperforierten Trommeln wie zum Beispiel beim Hi-Coater oder der Einsatz mit perforierten Schikanen wie beim GS-Coater. Der Großteil der eingesetzten Coater besitzt jedoch vollperforierte Trommeln. Hierzu gehören zum Beispiel der Accela Cota, der Driacoater, der Glatt Coater und der Bohle Film Coater. Detaillierte Beschreibungen der Bauweisen der Coater verschiedener Hersteller finden sich in den Büchern „Pharmaceutical Unit Operations: Coating“ [Campbell und Sackett 1999] und „Pharmaceutical Coating Technology“ [Cole 1995a]. Zur Durchführung eines kontinuierlichen Coatingprozesses können Trommelcoater der Firmen Thommas Engineering Inc. und Vector Corporation verwendet werden. Solche Geräte eignen sich vor allem für Produkte, die einen geringen Massenzuwachs bis zu 1% benötigen und in großen Mengen produziert werden [Mancoff 1998].

1.3 Scale-up Methoden

1.3.1 Definition

Der Begriff des Scale-up wird als Prozess der Chargenvergrößerung in den „Scale-up and Postapproval Changes“ der FDA definiert. Etwas umfassender wird der Scale-up Prozess wie folgt beschrieben [Burger und Wachter 1998]: Scale-up ist die Überführung eines Verfahrens zur Herstellung einer Arzneiform vom Laboransatz über den Pilot- auf den Produktionsmaßstab. Dabei dürfen sich wichtige Eigenschaften des Produktes wie die biologische Verfügbarkeit und die therapeutische Wirksamkeit nicht oder nur möglichst wenig verändern.

Bei der Entwicklung neuer Arzneimittel wird immer mehr versucht, die Zeit der Entwicklungsphasen zu verkürzen, indem bestimmte Phasen der Entwicklung parallel laufen. Für die bei den klinischen Phasen eingesetzten Präparate müssen für die behördliche Zulassung Stabilitätsdaten vorliegen, so dass mit der galenischen Entwicklung schon sehr früh begonnen werden muss. Die später im Produktionsmaßstab hergestellten Präparate müssen mit den im Labor- oder Pilotmaßstab hergestellten Präparaten aus den klinischen Studien bioäquivalent sein. Um dies zu gewährleisten, müssen die Rezepturen und Verfahren optimal auf die größeren Geräte übertragen werden [Zimmermann 1991]. Dabei wurde früher eher ein „Versuch und Irrtum“ Verfahren angewendet, um irgendwann die entsprechende Produktqualität zu erzielen. Mit Einzug der Philosophie, dass sich die Produktqualität nicht durch nachträgliches Prüfen erzielen lasse, sondern in das Produkt hineinproduziert werden muss, suchte man Wege, um den Scale-up Prozess wissenschaftlicher, systematischer und somit auch wirtschaftlicher durchzuführen. Dabei werden in der Literatur verschiedene Ansätze beschrieben. Die Einführung genauerer und umfangreicherer Instrumentierungen brachte einen deutlichen Informationsgewinn über die pharmazeutischen Prozesse, der für das Scale-up genutzt werden konnte. Hierbei sind zu nennen die Einführung der

Kraft- und Wegmessungen beim Pressen von Tabletten [Hilmann und Fuchs 1977] sowie die Messung der Leistung beim Granulieren [Bier et al. 1979, Usteri und Leuenberger 1989]. So verändert sich beim Granulieren die Leistungsaufnahme des Mixers mit steigendem Anteil an Granulierflüssigkeit. Man kann im Laufe des Granulierprozesses verschiedene Phasen im Flüssigkeits-Leistungsaufnahmediagramm erkennen, die sich mit bestimmten Granulatoreigenschaften korrelieren lassen. Für das Scale-up kann man diese Phasen nutzen, um die gleichen Granulatoreigenschaften zu produzieren. Ein weiterer Ansatz, um systematisch an den Scale-up Prozess heranzugehen, wird durch die Dimensionsanalyse beschrieben.

1.3.2 Dimensionsanalyse

Die Dimensionsanalyse ist ein mathematisches Verfahren, um das Zusammenspiel physikalischer Größen bei komplexen Prozessen zu erfassen, ohne jedoch genau die dem physikalischen Vorgang zugrunde liegenden Formeln oder die exakten Gesetzmäßigkeiten zu kennen. Dabei kommen angewandte Mathematik, die Durchführung und Auswertung von Versuchen sowie praktische Beobachtungsgabe zur Anwendung. Die Dimensionsanalyse hat sich insbesondere in der Strömungsmechanik bewährt. Um ein Problem mit Hilfe der Dimensionsanalyse zu beschreiben, muss es dimensionshomogen formuliert werden, d.h. in beliebigen Dimensionssystemen gültig sein. Eine umfangreiche Einführung in die Dimensionsanalyse zur Lösung der bei der Modellübertragung auftretenden Probleme gibt das Buch „Scale-up Modellübertragung in der Verfahrenstechnik“ [Zlokarnik 2002].

Physikalische Größen setzen sich aus dem Produkt des Zahlenwertes und der Dimension zusammen. Sie sind damit dimensionsbehaftet und verändert man die Dimension, verändert sich auch der Zahlenwert. Kennt man für das System alle bekannten physikalischen Zusammenhänge, so lassen sich für die einzelnen Einflussgrößen mit Hilfe einer geeigneten Umformung dimensionslose Kennzahlen gewinnen. Diese dimensionslosen Kennzahlen sind unabhängig von einer Maßstabsveränderung. Bekannte dimensionslose Kennzahlen sind die Reynoldszahl, die angibt wann eine laminare Strömung in eine turbulente Strömung übergeht [Burger und Wachter 1998], die Froude-Zahl, die ein Maß für das Verhältnis von Trägheitskräften zu Schwerkraften innerhalb eines Systems darstellt oder die Weber Zahl. Sie dient als Maß für die Tropfenverformung bzw. zur Charakterisierung der Zerstäubungsqualität eines Sprays.

Voraussetzung für die Anwendung der Dimensionsanalyse ist, dass die Vorgänge im Labormaßstab und im Produktionsmaßstab ähnlich sind. Der Begriff Ähnlichkeit vergleicht zunächst zwei Systeme [Zimmermann 1991]. Geometrisch werden Dreiecke als ähnlich betrachtet, wenn die Winkel gleich sind. Daraus folgt auch, dass die Seitenverhältnisse bei ähnlichen Dreiecken gleich sind. Dieser als lineare oder geometrische Ähnlichkeit definierte Begriff bedeutet, dass bei einer Vergrößerung oder Verkleinerung die geometrische Gestalt des Systems nicht verzerrt werden darf. So kann der Begriff der Ähnlichkeit auf unterschiedlichste Teilgebiete übertragen werden. Neben der beschriebenen linearen oder geometrischen Ähnlichkeit gibt es auch die thermische Ähnlichkeit. Diese liegt dann vor, wenn korrespondierende Punkte zweier Systeme gleiche Temperaturen bzw.

Temperaturdifferenzen besitzen. Liegen in einem System gleichartige Kräfteverhältnisse vor, spricht man von der dynamischen Ähnlichkeit.

Spielen sich zwei Vorgänge in geometrisch ähnlichen Räumen ab und haben alle Kennzahlen den gleichen Zahlenwert, dann sind die Vorgänge untereinander vollständig ähnlich [Zlokarnik 2002].

Über die im Modell aufgestellten dimensionslosen Kennzahlen und Zusammenhänge lassen sich nun direkte Aussagen zur Einstellung der Prozessparameter für den Produktionsmaßstab treffen. Verschiedene Forschergruppen haben die Anwendbarkeit der Dimensionsanalyse auf pharmazeutische Fragestellungen gezeigt. So wurde ein Mischprozess von Phenobarbital und Laktose aus dem Laboransatz eines Turbulamischers auf eine achtmal größere Anlage übertragen [Sinay und Tawashi 1972], bzw. die Anwendung der Dimensionsanalyse auf einen Mischprozess mit kohäsiven Stoffen gezeigt [Muzzio und Alexander 2005]. Ein weiteres Gebiet, bei dem die Dimensionsanalyse pharmazeutische Anwendung findet, ist das Granulieren [Brübel 1998, Leuenberger 2001, Levin 2005, Mort und Tardos 1999].

Um die Dimensionsanalyse erfolgreich zur Lösung der beim Scale-up Prozess auftretenden Probleme einzusetzen, wird jedoch eine vollständige Beschreibung des Prozesses vorausgesetzt. Dies ist jedoch bei komplexen pharmazeutischen Prozessen, bei denen die Produktqualität durch eine Reihe von verschiedenen Einflussfaktoren bestimmt wird, sehr schwierig (Abbildung 1.1).

Eine weitere Methode, um an den Scale-up Prozess eines Verfahrens heranzugehen, bietet die statistische Versuchsplanung.

1.3.3 Statistische Versuchsplanung

Die statistische Versuchsplanung findet Einsatz bei der Entwicklung, der Optimierung und im Scale-up von Prozessen. Experimente werden durchgeführt, um die Beziehungen, im Allgemeinen in mathematischer Form, zwischen den Einflussfaktoren und dem System oder den Zielgrößen zu bestimmen. Um alle Beziehungen zwischen den Einflussgrößen und den Zielgrößen zu bestimmen, werden in der Regel jedoch viele Experimente benötigt. Die Minimierung der Anzahl der Experimente, die einen möglichst genauen Aufschluss auf den Zusammenhang zwischen den Einflussgrößen und den Zielgrößen geben, ist eine Aufgabe der Versuchsplanung. So kann genau bestimmt werden, welche Faktoren das untersuchte System beeinflussen und welche Faktoren unwichtig sind, d.h. keinen Einfluss haben. Anwendungen der statistischen Versuchsplanung auf pharmazeutische Fragestellungen werden im Buch „Pharmaceutical Experimental Design“ erörtert [Lewis et al. 1999]. Ein weiterer Vorteil ist, dass mit dieser Methode Wechselwirkungen und nicht lineare Effekte der Einflussgrößen erkannt werden können. Zur Bestimmung der Einflussgrößen und Wechselwirkungen werden oft faktorielle Versuchspläne vom Typ 2^n eingesetzt [Kleinebudde 1997]. Dabei legt man jeden der n Faktoren auf zwei Stufen fest. Anschließend werden alle 2^n Versuche in zufälliger Reihenfolge durchgeführt. Zur Schätzung der Versuchsstreuung werden drei Versuche am Zentrumspunkt durchgeführt, dabei wird genau die Einstellung gewählt, die zwischen den beiden Stufen liegt. Zur Auswertung werden Statistikprogramme herangezogen, welche eine graphische Darstellung der Ergebnisse u.a. in Koeffizienten- und Antwortflächenplots

ermöglichen. Diese ergeben, bei guter Anpassung an das erstellte Modell, eine graphische Darstellung des Versuchsraumes. Die Anwendung der statistischen Versuchsplanung auf das Scale-up verschiedener Feuchtgranulatoren, durch einen Vergleich der Antwortflächen der Versuchsräume, wurde gezeigt [Wehrle et al. 1993].

1.4 Beschreibung der Bohle Film Coater

1.4.1 Aufbau der Bohle Film Coater

Die von der Firma L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH aus Ennigerloh gebauten Trommelcoater besitzen alle eine vollperforierte zylindrische Trommel mit zwei kurzen konischen Endstücken. Innere Mitnehmer (Schikanen) aus gegenläufigen Spiralen sorgen im Zusammenhang mit den äußeren, an der Trommel verschweißten Spiralen, für eine produktschonende und kontinuierliche Durchmischung der Tabletten (Abbildung 1.2).



Abbildung 1.2: Darstellung der Mischelemente in der Trommel des BFC 40

Die Neigung der Trommel ist stufenlos einstellbar. Damit kann eine optimierte Durchmischung für unterschiedlichste Tablettenformen erzielt werden. Kommt es bei den Produktionsgeräten zu einem Unterschied in der Tablettenbetthöhe über die Länge des Tablettenbettes, so kann über die Neigungseinstellung des Gerätes dieser ausgeglichen werden. Diese Unterschiede führen zu unterschiedlichen Abständen zwischen dem Tablettenbett und den Düsen, was unterschiedliche Aufprallgeschwindigkeiten der Tropfen auf die Tabletten zur Folge hat (siehe Kapitel 2.7.5).

Die Luftführung der Bohle Film Coater unterscheidet sich von allen anderen handelsüblichen Coatern. Die Luft wird, wie in Abbildung 1.3 gezeigt, durch das Tablettenbett geführt.

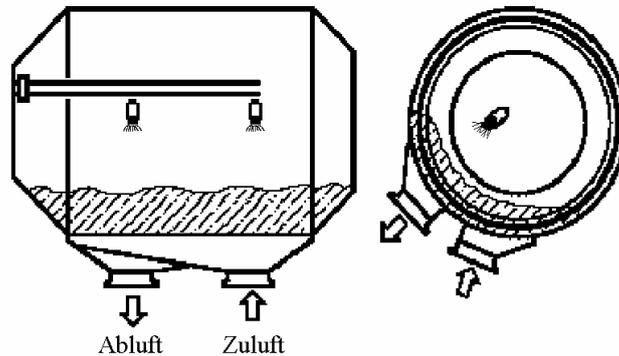


Abbildung 1.3: Darstellung der Luftführung für die Bohle Film Coater

Die Zuluft wird über einen Zuluftschuh, der die gesamte Länge der Trommel bedeckt, in das Tablettenbett hineingeführt. Die Abluft wird dann durch das Tablettenbett seitlich abgeführt. Durch diese Luftführung wird erreicht, dass sich die Zuluft, während sie durch das Tablettenbett strömt, abkühlt und somit die Gefahr der Sprühtrocknung beim Zusammentreffen der Zuluft und des Sprühstrahls deutlich verringert wird. Zur Temperaturregelung besitzen alle Coater Zu- und Ablufttemperatursensoren.

Die Förderung der Filmdispersion erfolgt über eine Schlauchpumpe. Die Sprühdosis wird hierbei über einen Massenstromsensor nach dem Coriolis-Prinzip kontrolliert und über die Drehzahl der Pumpe gesteuert. Für die Zerstäubung der Filmdispersion verfügen alle Bohle Film Coater über eine oder mehrere Zweistoffdüsen der Firma Düsen-Schlick GmbH, Untersiemau/Coburg. Der Winkel und Abstand der Düsen zum Tablettenbett kann manuell oder automatisch stufenlos verändert werden, hingegen kann der Abstand der Düsen zueinander nicht variiert werden. Die Einstellung des Zerstäuber- und Formierdruckes ist getrennt regelbar, um für jede Filmdispersion den Sprühstrahl individuell einzustellen. Eine Beschreibung der Düsen findet sich in Kapitel 2.7.6. Die Angabe des Zerstäuber- bzw. Formierdruckes erfolgt als Druck über Normalluftdruck.

Im Vergleich zu traditionellen Coatern haben die Trommeln der Bohle Film Coater ein Verhältnis größer 1 von Länge zum Durchmesser. Die daraus resultierende lang gezogene Trommel führt zu einer geringen Tablettenbetthöhe und so zu einem verminderten Massendruck auf die unteren Tabletten-schichten. Somit können auch mechanisch empfindliche Kerne gecoatet werden. Die geometrischen Daten der Trommeln sowie die verwendeten Schlick-Düsen in den einzelnen Coartertypen werden in Tabelle 1.2 aufgelistet. Die in Spalte 2 angegebenen Zahlenwerte hinter der Bezeichnung BFC geben die optimale Beladung der Trommel in Litern wieder.

Tabelle 1.2: Geometrische Daten der Trommeln und verwendete Düsentypen mit Anzahl

Maßstab	Coatertyp	Trommel- durchmesser [m]	Länge des zylindrischen Teils der Trommel [m]	Anzahl der Düsen /Typ*
Labor	BFC 5	0,316	0,356	1 / S75
	BFC 10	0,396	0,421	1 / S75
Pilot	Tripan	10	0,406	5 / S75
		25	0,546	5 / S75
		50	0,696	5 / S75
Produktion	BFC 40	0,660	0,743	2 / S35
	BFC 200	1,100	1,249	3 / S35
	BFC 400	1,430	1,609	4 / S35
	BFC 600	1,640	1,845	6-8 /S35

* 970/7-1 S75 – Labordüse ; 930/7-1 S35 – Produktionsdüse

In den drei folgenden Abschnitten werden die Besonderheiten der einzelnen Coater, ausgehend vom Labormaßstab bis zum Produktionsmaßstab, erläutert.

1.4.2 Beschreibung des Laborcoaters BFC 5 / BFC 10

Der BFC 5 unterscheidet sich von den anderen Bohle Film Coatern in der Hinsicht, dass das Luftsystem im Gerät integriert ist. Der Laborcoater besitzt eine Labordüse sowie einen Zuluftfeuchtemesser. Die Regelung der Zuluftfeuchte war, für den in dieser Arbeit verwendeten BFC 5, nicht möglich, somit unterlag der Coatingprozess bezüglich der Feuchte tages- und jahreszeitlichen Schwankungen.

Für sehr kleine Versuchsansätze bis zu 1kg besteht die Möglichkeit, die Trommel zu halbieren. Eine perforierte Trennscheibe wird, wie in Abbildung 1.4 gezeigt, eingebaut und eine Deckplatte verschließt den nicht bedeckten Teil der Trommel, so dass die Zuluft nur durch den mit Tabletten beladenen Teil strömt.

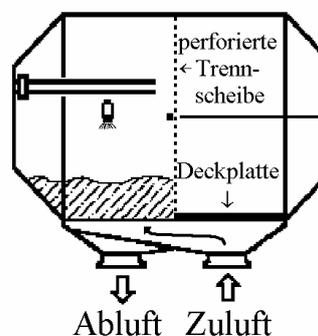


Abbildung 1.4: Reduktion der Chargengröße des BFC 5 durch eine Trennscheibe

Wenn die Chargengröße für die ersten Formulierungsversuche stark verringert wird, kommt es zum Ansprühen der Schikanen und der Trommel. Dieses kann durch eine geeignete Neigung der Trommel verringert werden.

Zur Herstellung von Chargengrößen bis 10 Litern kann in das Gehäuse des BFC 5 eine Wechseltrommel aufgesetzt werden (BFC 10). Dazu wird die 5 Liter Trommel abgebaut und die an der Trommel ansitzende Luftzuführung gegen eine größere ausgetauscht. Anschließend wird die 10 Liter Trommel aufgesetzt. Durch den maximal fünf Minuten dauernden Umbau kann so die Chargengröße des Laborcoaters erhöht werden.

1.4.3 Beschreibung der Coater für den Pilotmaßstab

Die zwei verwendeten Coater im Pilotmaßstab für diese Arbeit waren der BFC 40 mit zwei Produktionsdüsen und der so genannte Tripan mit der 25 Liter Trommel. Die Coater des Pilot- und des Produktionsmaßstabes unterscheiden sich von dem Laborcoater dadurch, dass für die Luftführung (Ventilatoren, Entfeuchter, Heizregister und Filter) zusätzlicher Platz in Form eines Raumes benötigt wird. Der Tripan ist ein Coater, bei dem in einem Gehäuse drei verschiedene Trommeln eingesetzt werden können. Dabei stehen Trommeln mit 10, 25 und 50 Liter Beladung zur Verfügung. Da das Gehäuse immer gleich bleibt, variieren die Trommeln in ihrem Verhältnis von Durchmesser zu Länge (Tabelle 1.2). Dies führt dazu, dass sich für die Trommel mit 50 Liter Beladung ein Verhältnis von kleiner 1 von Länge zu Durchmesser ergibt. Der Tripan ist für alle Trommeleinsätze mit fünf Labordüsen ausgestattet, die gleichmäßig über die einheitliche Länge der jeweiligen Trommeln verteilt sind.

1.4.4 Beschreibung der Produktionscoater

Die in der Produktion verwendeten Coater verfügen über die Möglichkeit der automatischen Düsenanpassung hinsichtlich des Winkels und des Abstandes zum Tablettenbett. Dies kann von Vorteil sein, wenn sich das Tablettenbett während des Coatingprozesses im dynamischen Böschungswinkel und in der Höhe verändert.

Da die Zuluft oft aus der Außenluft angesaugt wird, können diese Coater mit einem Entfeuchter ausgestattet werden. Einflüsse durch veränderte Umweltbedingungen in der Feuchte werden so minimiert.

1.4.5 Geometrische Ähnlichkeit der Bohle Film Coater

In Kapitel 1.3.2 wird der Begriff der geometrischen Ähnlichkeit erläutert. Bei der Anwendung der Dimensionsanalyse zur Lösung der beim Scale-up auftretenden Fragestellungen ist eine geometrische Ähnlichkeit der Systeme im Labor- und Produktionsmaßstab notwendig. Da aber nicht alle Fragestellungen hinsichtlich der Einstellungen der Prozessparameter beim Scale-up des Coatingprozesses mit Hilfe der Dimensionsanalyse beantwortet werden können, kann man eine geometrische Ähnlichkeit der Trommeln im Labor- und Produktionsmaßstab als eine Verein-

fachung zur Lösung der Probleme beim Scale-up ansehen. Es sollte auch bei keiner geometrischen Ähnlichkeit der Trommelgeometrie ein erfolgreiches Scale-up möglich sein.

Zur Beurteilung der geometrischen Ähnlichkeit wird das Längen- zu Durchmesser Verhältnis der Trommeln herangezogen. Die Coatertypen BFC 5, Tripan mit mittlerer Trommel (25L), BFC 40, BFC 200, BFC 400 und BFC 600 zeigen eine geometrische Ähnlichkeit der Trommeln. Das Längen- zu Durchmesser Verhältnis liegt zwischen 1,13 und 1,15.

Der BFC 10 und die beiden Trommeln des Tripan mit 10 und 50 Liter Beladung passen nicht in diese Reihe, da hier die Länge der jeweiligen Trommel durch das Coatergehäuse vorgegeben wird.

1.4.6 Prozessablauf

Der Coatingprozess kann für alle in dieser Arbeit verwendeten Bohle Film Coater in vier einzelne Prozessschritte unterteilt werden, die in Tabelle 1.3 mit ihren wichtigsten Parametern dargestellt sind.

Tabelle 1.3: Ablauf eines Coatingprozesses

Erwärmen	Befilmen	Trocknen	Abkühlen
Zuluftvolumenstrom	Zuluftvolumenstrom	Zuluftvolumenstrom	Zuluftvolumenstrom
Zulufttemperatur	Zulufttemperatur	Zulufttemperatur	Zulufttemperatur
Drehzahl	Drehzahl	Drehzahl	Drehzahl
Neigung	Neigung	Neigung	Neigung
	Sprührate		
	Zerstäuber- und Formierdruck		
Kontinuierliche oder intervallartige Bewegung der Trommel	Abstand und Winkel der Düse zum Tablettenbett		Kontinuierliche oder intervallartige Bewegung der Trommel

Nach dem Beladen der Trommel mit Tablettenkernen werden diese solange erwärmt bis die benötigte Ablufttemperatur oder eine vorgegebene Aufwärmzeit erreicht ist. Die Ablufttemperatur kann als Maß für die Kernbetttemperatur herangezogen werden, wobei dabei jedoch Differenzen auftreten können [Franz und Doonan 1988]. Allerdings sollte beim Aufwärm Schritt darauf geachtet werden, dass der Volumenstrom und die Zulufttemperatur nicht zu hoch gewählt werden, da sonst die Ablufttemperatur zu schnell erreicht wird, ohne dass die Tabletten ausreichend Zeit haben, die

Wärme aus der Zuluft anzunehmen. Die Kerne können beim Aufwärmen intervallartig bewegt werden, um die mechanischen Belastungen möglichst gering zu halten. Oft sind die zu befilmenden Tablettenkerne staubig, so dass man die Kerne während des Aufwärmprozess entstauben sollte, sofern dies nicht schon vorher geschehen ist. Dazu kann man die Zerstäuberluft der Düsen nutzen. Allein durch die Bewegung der Kerne beim Aufwärmen, auch bei höheren Zuluftmengen, wird nur eine unzureichende Entstaubung der Kerne erreicht.

Anschließend erfolgt das Aufsprühen der Filmdispersion. Dabei kann auf eine konstante Zuluft- oder Ablufttemperatur geregelt werden. Nachdem die berechnete Menge an Filmdispersion auf die Tabletten aufgetragen wurde, werden diese nachgetrocknet und anschließend abgekühlt.

2 SCALE-UP DER PROZESSPARAMETER

2.1 Einleitung

In den folgenden Kapiteln werden die Prozessparameter vorgestellt, die bei der Übertragung des Coatingprozesses aus dem Labor- in den Produktionsmaßstab relevant sind. Dabei werden bekannte Ansätze für das Scale-up vorgestellt. Ausgangspunkte für die Umrechnung der Prozessparameter für den Produktionsmaßstab stellen immer die gegebenen Werte der Prozessparameter aus dem Labormaßstab dar. Diese müssen im Rahmen der Entwicklung für jedes einzelne Produkt festgelegt werden.

2.2 Scale-up der Beladung

Die richtige Beladung der Trommel stellt eine wesentliche Grundlage für einen guten Coatingprozess dar. Eine zu niedrige Beladung kann dazu führen, dass die Lufteinlässe nicht bedeckt sind, was unzureichende Trocknungsbedingungen nach sich ziehen kann. Weiterhin werden durch die niedrige Beladung die Trommel und die Schikanen angesprüht, was zum Verkleben der Tabletten mit der Trommel führen kann [Porter 2001] und gleichzeitig die Coatingeffizienz, d.h. der Quotient aus praktisch aufgetragener Filmmasse zur theoretisch berechneten Filmmasse, verringert. Im Gegensatz dazu kann eine zu hohe Beladung der Trommel zu einer unzureichenden Durchmischung führen.

Eine optimale Beladung des BFC 5 liegt bei einer Chargengröße von 5 Litern [Tobiska 2002, Tobiska und Kleinebudde 2003a]. In Abhängigkeit vom Schüttvolumen der Tabletten ergeben sich so unterschiedliche Chargeneinwaagen M_{Ch} . Zur Umrechnung der Chargengröße auf größere Trommeln wird das Verhältnis von Chargenvolumen zu Trommelvolumen im Labormaßstab errechnet und anschließend mit dem Trommelvolumen der größeren Trommel multipliziert [Campbell und Sackett 1999, Turton und Cheng 2005]. Das Trommelvolumen wird aus der Länge des zylindrischen Teils und dem Trommeldurchmesser berechnet und das Chargenvolumen aus der Schüttdichte der Tabletten $\rho_{Tabl.}$ und der Chargeneinwaage M_{Ch} . Das Verhältnis von Chargenvolumen zu Trommelvolumen wird als dimensionsloser Füllgrad φ bezeichnet [Mueller und Kleinebudde 2005] und errechnet sich nach folgender Gleichung (Gl. 2.1):

$$\varphi = \frac{M_{Ch.}}{\frac{\pi}{4} \cdot d^2 \cdot l \cdot \rho_{Tabl.}} \quad \text{Gl. 2.1}$$

Bei der Berechnung der Chargengröße für Versuche in größeren Coatern wurde in der folgenden Arbeit immer der gleiche Füllgrad im Produktionsmaßstab wie im Labormaßstab verwendet.

Bei bestehender geometrischer Ähnlichkeit der Trommeln und konstantem Schüttvolumen der Tabletten kann die Chargengröße vereinfacht wie folgt (Gl. 2.2) berechnet werden [Turton und Cheng 2005]:

$$M_{\text{Ch.2}} = M_{\text{Ch.1}} \cdot \left(\frac{d_2}{d_1} \right)^3 \quad \text{Gl. 2.2}$$

2.3 Scale-up der Trommeldrehzahl

2.3.1 Gleichförmigkeit des Filmauftrages – Coating Uniformity

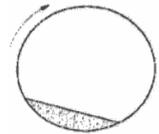
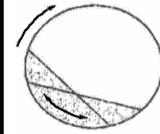
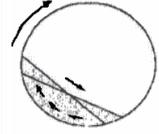
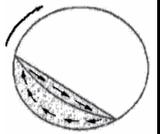
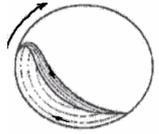
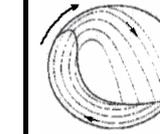
Die Trommeldrehzahl ist der wichtigste Parameter zur Beeinflussung der Gleichförmigkeit des Filmauftrages innerhalb der Tablettencharge [Porter et al. 1998]. Man bezeichnet diese Gleichförmigkeit auch im Englischen als „inter-tablet Coating Uniformity (CU)“, die als Variabilität des Massenzuwachses durch den Variationskoeffizienten angegeben wird. Neben der Gleichförmigkeit des Filmauftrages innerhalb einer Charge kann man die Gleichförmigkeit des Filmauftrages auf einer Tablette unterscheiden, welches im Englischen als „intra-tablet Coating Uniformity“ bezeichnet wird [Tobiska 2002]. Neben einem guten optischen Aussehen der Filmtabletten versucht man, eine möglichst geringe Varianz der Filmmassen zu erzielen. Damit dies im Produktionsmaßstab erreicht werden kann, muss die Trommeldrehzahl sorgfältig angepasst werden. Die Einflussfaktoren auf die Gleichförmigkeit des Überzuges beim Wirbelschichtcoating werden in der Dissertation von Blank durch folgende Gleichung angegeben (Gl. 2.3) [Blank 1999]:

$$CU = \frac{\sigma_{m,\text{ges.}}}{m_{\text{ges.}}} = \sqrt{\frac{\left(\frac{\sigma_{m1}}{m_1} \right)^2 + \left(\frac{\sigma_{t1}}{t_1} \right)^2}{N}} \quad \text{Gl. 2.3}$$

Dabei ergibt sich die CU aus dem Quotienten der Standardabweichung der aufgetragenen Filmmasse pro Tablette $\sigma_{m,\text{ges.}}$ und der mittleren Filmmasse pro Tablette $m_{\text{ges.}}$. Dieser Quotient wird als Variationskoeffizient oder auch relative Standardabweichung bezeichnet. Die CU hängt dabei von der Varianz der aufgetragenen Filmmasse pro Tablette pro Umlauf σ_{m1}^2 , der mittleren aufgetragenen Filmmasse pro Tablette pro Umlauf m_1 , der Varianz der Zeit für einen Umlauf σ_{t1}^2 , der mittleren Zeit eines Umlaufs t_1 und der Anzahl der Umläufe N ab. Die mittlere Zeit eines Umlaufs t_1 wird im Englischen als „circulation time“ und die Zeit, die eine Tablette in der Sprühzone verbringt, als „surface time“ bezeichnet [Leaver et al. 1985]. Zur Beurteilung der CU kann diese Gleichung auch auf das Trommelcoating angewendet werden. Somit sollte bei zunehmender Prozesszeit und Erhöhung der Anzahl der Durchläufe pro Tablette durch die Sprühzone der Variationskoeffizient abnehmen. Dass eine Verlängerung der Prozesszeit zu einer Abnahme des Variationskoeffizienten der Filmmassen führte, wurde an Glasperlen in einem Mini-Hi-Coater HCT 30 gezeigt [Chang und Leonzio 1995].

Mittels Photovervielfacher wurde in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl, der Beladung und der Tablettengröße, die Zeit gemessen, die eine lumineszierende Tablette beim Durchgang durch die Sprühzone braucht [Leaver et al. 1985]. Durch eine Erhöhung der Trommeldrehzahl konnte nachgewiesen werden, dass die mittlere Zeit, die eine Tablette für einen Umlauf braucht, geringer wird und die Zeit, die eine Tablette bei einem Durchlauf durch die Sprühzone braucht, sich ebenfalls verkürzt. Eine höhere Beladung ergab, aufgrund des höheren Massendruckes, eine erhöhte Wandreibung, die zu einem höheren dynamischen Böschungswinkel führte. Dies führte wiederum zu einer Verringerung der Zeit der Tabletten in der Sprühzone. Die Untersuchung unterschiedlicher Tablettengrößen zeigte, dass kleinere Tabletten schneller durch die Sprühzone fließen, da sie aufgrund einer geringeren Masse am Umkehrpunkt der Trommel höher mitgenommen werden und so, aufgrund des steileren Böschungswinkels, eine höhere Geschwindigkeit erreichen. Mellmann systematisierte die verschiedenen Bewegungsformen von Partikeln in rotierenden Zylindern in Abhängigkeit der Drehzahl, der Wandreibung und des Füllgrades. Diese Begriffe können ebenso zur Charakterisierung der Tablettenbewegung verwendet werden und sind in Tabelle 2.1 dargestellt.

**Tabelle 2.1: Systematisierung der Feststoffbewegung in rotierenden Zylindern
modifiziert nach [Mellmann 2001]**

Bewegungsform	Gleiten		Kaskade			Katarakt
	Bewegungsart	Abrutschen	Stürzen	Rollen, Rieseln	Gleichmäßiges Bewegen	
Modellvorstellung						
Physikalischer Grundprozess	Gleiten		Mischen			Zerkleinern

Neuere Untersuchungen von farbig markierten Tabletten mit einer Digitalvideokamera geben Aufschlüsse auf die Bewegung der Tabletten in rotierenden Trommeln [Pandey et al. 2006a, Pandey et al. 2006b, Pandey und Turton 2005, Sandadi et al. 2004]. Die so gewonnen Erkenntnisse über die Geschwindigkeiten der Tabletten beim Durchgang durch die Sprühzone, der Umlaufzeiten und der Verweilzeiten in der Sprühzone geben Aufschlüsse auf den Einfluss von Prozessparametern, wie Trommeldrehzahl und Beladung sowie Tablettenform auf die Gleichförmigkeit des Filmauftrages. So wird von Pandey eine Formel zur Berechnung des Variationskoeffizienten des Filmmassenauftrages vorgestellt (Gl. 2.4), die sich über eine Monte Carlo Regressionsanalyse ableitet [Pandey et al. 2006a]. Die entsprechenden Exponenten der Einflussgrößen ergaben sich aus einer statistischen Signifikanzanalyse. Für die Gl. 2.4 sind die Größen zur Bestimmung der CU im

Gegensatz zu Gl. 2.3 einfach zu bestimmen, lediglich die Konstante k muss experimentell ermittelt werden.

$$CU = k \cdot \frac{d_p^{1,2} \cdot n_{\text{Tabl.ges}}^{0,5}}{n_D^{0,4} \cdot t_{\text{Prozess}}^{0,5}} \quad \text{Gl. 2.4}$$

Der Variationskoeffizient des Filmauftrages (CU) hängt proportional von dem Partikel oder Tablettendurchmesser d_p und der Anzahl der Tabletten $n_{\text{Tabl.ges}}$ und indirekt proportional von der Trommeldrehzahl n_D und der Prozesszeit t_{Prozess} ab. In den Versuchen nahm mit Erhöhung der Trommeldrehzahl der Variationskoeffizient des Massenauftrages signifikant ab. Bei der Überprüfung der aufgestellten Gleichung mit Coatingversuchen zeigte sich eine gute Übereinstimmung.

Zur Bestimmung der Gleichförmigkeit der aufgetragenen Filmmasse muss die Massenvarianz des Kernes berücksichtigt werden. Dazu kann man mit numerisch markierten Tabletten arbeiten, die vor und nach dem Coatingprozess gewogen werden [Fourman et al. 1995, Mueller und Kleinebudde 2005, Porter et al. 1998]. Aus der Massendifferenz vor und nach dem Coating errechnet sich die aufgetragene Filmmasse. Der zu verwendende Film muss aber durchsichtig bleiben, damit die Tablette wieder zugeordnet werden kann. Eine andere Forschergruppe bestimmte die Filmmasse über das Ablösen des Filmes mit Ethanol und Rückwaage des Kerns [Pandey et al. 2006a]. Mit Hilfe von Markersubstanzen im Überzug [Harrison et al. 1991, Rege et al. 2002, Signorino 1994] oder mit spektroskopischen Methoden [Andersson et al. 1999, Kirsch und Drennen 1996] kann die aufgetragene Filmmasse ebenfalls bestimmt werden.

2.3.2 Ansätze zur Umrechnung der Trommeldrehzahl

Die Einstellung der Trommeldrehzahl im Produktionsmaßstab sollte sich nach den gegebenen Werten für die Geschwindigkeiten beim Durchlauf durch die Sprühzone im Labormaßstab richten [Porter 2001]. Bei angenommenen gleichen Sprühbedingungen, was nicht immer der Fall ist, erhalten die Tabletten beim Durchgang durch die Sprühzone die gleiche Menge an Filmmaterial wie im Laborgerät. Des Weiteren sollte die Gesamtanzahl der Durchläufe durch die Sprühzone N gleich oder höher als im Labormaßstab sein. Die mittlere statistische Anzahl der Durchläufe pro Tablette durch die gesamte Sprühzone für einen Coatingprozess kann bei bekannter mittlerer Durchlaufgeschwindigkeit durch die Sprühzone $v_{\text{Tabl.}}$ berechnet werden [Campbell und Sackett 1999, Mancoff 1998].

Mit der Breite des Sprays pro Düse d_{Spray} , der Anzahl der Düsen $n_{\text{Düse}}$ und der Durchlaufgeschwindigkeit der Tabletten $v_{\text{Tabl.}}$ kann die Fläche berechnet werden, die pro Sekunde besprüht wird $A_{\text{Spray}}^{\text{Is}}$ (Gl. 2.5).

$$A_{\text{Spray}}^{\text{Is}} \left[\frac{\text{m}^2}{\text{s}} \right] = v_{\text{Tabl.}} \cdot n_{\text{Düse}} \cdot d_{\text{Spray}} \quad \text{Gl. 2.5}$$

Die Anzahl der Tabletten, die pro Sekunde durch die Sprühzone $n_{\text{Tabl.Spray}}^{\text{ls}}$ laufen, ergibt sich aus dem Quotienten der besprühten Fläche pro Sekunde $A_{\text{Spray}}^{\text{ls}}$ und der Projektionsfläche $A_{\text{Projektion}}$ einer Tablette. Als geschätzte Projektionsfläche wird die Hälfte der Tablettenoberfläche angenommen. Aus der Anzahl der Tabletten, die pro Sekunde durch die Sprühzone laufen $n_{\text{Tabl.Spray}}^{\text{ls}}$, der Gesamtanzahl der Tabletten in der Trommel $n_{\text{Tabl.ges.}}$ und der Gesamtprozesszeit t_{Prozess} kann die statistisch mittlere Gesamtanzahl der Durchläufe durch die Sprühzone N errechnet werden (Gl. 2.6).

$$N = \frac{t_{\text{Prozess}} \cdot n_{\text{Tabl.Spray}}^{\text{ls}}}{n_{\text{Tabl.ges.}}} \quad \text{Gl. 2.6}$$

Ein oft beschriebener Ansatz zur Umrechnung der Trommeldrehzahl auf größere Geräte ist die Anwendung von gleichen Umfangsgeschwindigkeiten im Laborgerät wie im Produktionsgerät [Campbell und Sackett 1999, Mueller und Kleinebudde 2005, Porter 2001, Turton und Cheng 2005]. Dabei wird angenommen, dass die Umfangsgeschwindigkeit der Trommel der Geschwindigkeit der Tabletten $v_{\text{Tabl.}}$ durch die Sprühzone entspricht [Campbell und Sackett 1999, Mancoff 1998]. Für einige Einstellungen (Beladung, Tablettenform) kann dies zutreffen [Pandey und Turton 2005], allerdings kann diese Aussage nicht generalisiert werden. Die Umfangsgeschwindigkeit v berechnet sich aus dem Trommeldurchmesser und der Drehzahl n_D wie folgt (Gl. 2.7):

$$v = \pi \cdot d \cdot n_D \quad \text{Gl. 2.7}$$

Ein weiterer Ansatz für die Einstellung der Trommeldrehzahl leitet sich aus der Dimensionsanalyse ab. Eine charakteristische Beschreibung der Bewegung in rotierenden Zylindern erhält man durch die dimensionslose Froude Zahl Fr [Mellmann 2001]. Sie gibt das Verhältnis der Zentrifugalkraft zur Schwerkraft an und berechnet sich nach folgender Gleichung (Gl. 2.8):

$$Fr = \frac{n_D^2 \cdot d}{2 \cdot g} \quad \text{Gl. 2.8}$$

Zur Einstellung der Drehzahl wird der gleiche Zahlenwert der Froude Zahl verwendet. Allerdings wird beschrieben, dass es beim Scale-up der Drehzahl über die gleiche Froude Zahl zu einem übermäßigen Abrieb der Tabletten kommt [Turton und Cheng 2005].

Anhand von Versuchen zur Bestimmung der Gleichförmigkeit des Filmauftrages sowie Untersuchungen zur Tablettengeschwindigkeit in der Sprühzone soll ein Ansatz entwickelt werden, wie die Trommeldrehzahl für verschiedene Größen der Bohle Film Coater umgerechnet werden muss.

2.4 Scale-up der Sprührate

Die Einstellung der Sprührate richtet sich vor allem danach, ob die aufgesprühte Menge an Film getrocknet werden kann, bis die Tablette erneut durch die Sprühzone läuft. Läuft die Tablette noch feucht durch die Sprühzone, fangen die Tabletten an zu kleben oder geben den feuchten Film an die Trommelwand ab. Dabei spielen neben den wichtigen thermodynamischen Einstellungen der Temperatur und des Volumenstromes, die Eigenschaften der Filmdispersion und die Fähigkeit der Düse, einen gleichmäßigen Spray zu erzeugen, eine wichtige Rolle. Es wird beschrieben, dass sich die Menge der Sprührate an der Spraybreite orientieren sollte [Campbell und Sackett 1999, Turton und Cheng 2005] vorausgesetzt, dass die Spraygeometrie pro Düse (Breite und Höhe der Sprayellipse) und der Abstand der Düse zum Tablettenbett konstant bleiben. Die Berechnung der Sprührate erfolgt dann nach folgender Gleichung (Gl. 2.9):

$$\text{Gesamtsprührate}_{\text{Prod.}} = \frac{\text{Gesamtspraybreite}_{\text{Prod.}}}{\text{Gesamtspraybreite}_{\text{Lab.}}} \cdot \text{Gesamtsprührate}_{\text{Lab.}} \quad \text{Gl. 2.9}$$

Die Gesamtspraybreite ergibt sich aus der Düsenanzahl im Produktionsgerät multipliziert mit der Spraybreite einer Düse, die in einem Sprühtest bestimmt wird. Laufen die Tabletten mit der gleichen Geschwindigkeit durch die Sprühzone wie im Labormaßstab, wird mit diesem Ansatz erreicht, dass der Filmauftrag pro Tablette pro Durchlauf der gleiche ist. Wird die Sprührate über das Maß erhöht, erhalten die Tabletten beim Durchgang durch die Sprühzone deutlich mehr Material, was zum Überfeuchten der Tabletten führen kann. Eine Erhöhung der Trommeldrehzahl oder des Volumenstromes würde diesem entgegenwirken. Allerdings können zu hohe Drehzahlen Fehlstellen an den Tabletten verursachen.

Ändert sich beim Scale-up auf eine größere Anlage das Düsenmodell nicht, sondern lediglich die Anzahl der Düsen, wie es der Fall bei der Übertragung eines Prozesses vom BFC 5 auf den Tripan ist, kann die Sprührate wie beschrieben berechnet werden (Gl. 2.9). Bei der Übertragung auf Modelle ab dem BFC 40 werden Produktionsdüsen eingesetzt, was eine Veränderung der Sprüheigenschaften und Spraygeometrie mit sich bringt. Ein Vergleich der Labor- und Produktionsdüse wird in Kapitel 4.2 behandelt. Dabei wird ausführlich darauf eingegangen, welche Prozessparameter verändert werden müssen, um beim Wechsel von der Labor- auf die Produktionsdüse ähnliche Sprüheigenschaften zu erhalten.

Ein empirischer Ansatz der Firma L.B. Bohle zur Berechnung der Sprührate war die Verwendung eines konstanten Verhältnisses von Sprühraten zu Chargengrößen. Da beim Scale-up die Chargengröße aufgrund der Volumenzunahme mit der dritten Potenz wächst und im Gegensatz die zu befilmende Oberfläche nur mit der zweiten Potenz, führt diese Methode sicher zur Überfeuchtung der Tabletten, sofern die Sprührate im Labormaßstab nicht deutlich zu niedrig gewählt wurde oder die Trocknungsbedingungen im Produktionsmaßstab verändert werden.

2.5 Scale-up der Zu- bzw. Ablufttemperatur

Mit Einstellung der richtigen Trocknungsbedingungen können viele Probleme, die beim Filmcoating auftreten, vermieden werden. Da die Energie zur Verdunstung des Lösungsmittels aus der warmen Zuluft kommt, kann es vor allem bei zu niedrigen Temperaturen zu einer unzureichenden Trocknung kommen, was zum Überfeuchten der Kerne führt. Zu hohe Temperaturen können dazu führen, dass das aufgesprühte Polymer zu weich wird und die Tabletten anfangen zu kleben. An HPMC Filmen wurde festgestellt, dass zu hohe Ablufttemperaturen zu einer Erhöhung der Fehlstellen an den Kanten führen [Rowe und Forse 1982]. Dies wird über eine Zunahme der inneren Spannung im Film mit zunehmender Produkttemperatur begründet.

Des Weiteren muss bei den Polymerdispersionen die so genannte Mindestfilmbildetemperatur (MFT) überschritten werden, damit sich ein rissfreier Film ausbildet [Bauer et al. 1988].

Es wird deutlich, dass eine gleiche thermodynamische Ausrichtung des Prozesses im Labor- und im Produktionsmaßstab erfolgen muss, um eine gleiche Produktqualität zu erreichen. Dazu muss der Einfluss der verschiedenen, die Thermodynamik betreffenden Parameter wie Zulufttemperatur, Volumenstrom, Sprütrate, Luftfeuchtigkeit und die Eigenschaften der Filmdispersion auf die Qualität des Produktes bekannt sein, um ihre Relevanz beim Scale-up zu beurteilen. Bei Untersuchung der Gleichgewichtstemperatur auf der Tablettenoberfläche mit einem Infrarotthermometer wurden als Einflussgrößen die Zulufttemperatur, der Volumenstrom und die Sprütrate festgestellt. Die Trommeldrehzahl und der Zerstäuberdruck hatten in dieser Studie keinen Einfluss auf die Betttemperatur [Franz und Doonan 1988]. Weiterhin wurde die Anwendbarkeit des Mollier-Diagrammes zur Beschreibung der Trocknungsbedingungen in Abhängigkeit der Zulufttemperatur, der relativen Feuchte und der Sprütrate gezeigt [Rodriguez et al. 1996]. Mit Hilfe der im Mollier-Diagramm dargestellten Ergebnisse der Abluft- und Kernbetttemperaturen und der relativen Feuchten lassen sich Bereiche für die Einstellungen von Zulufttemperatur und Sprütrate festlegen, die eine gute Produktqualität erzeugen.

Zur vollständigen Beschreibung des Verdunstungsprozesses eignen sich thermodynamische Modelle. Ausgehend von bekannter Zulufttemperatur, Volumenstrom, Sprütrate und Zuluftfeuchte kann mit Hilfe des 1. Hauptsatzes der Thermodynamik die Ablufttemperatur, die Abluftfeuchte und die Wasserverdunstungsrate über ein von Ebey vorgestelltes Modell berechnet werden [Ebey 1987]. Im zweiten Teil dieser Studie wurde unter Anwendung der Gleichungen für den Wärme- und Stofftransport eine Formel für eine Filmtrocknungsrate aufgestellt. Diese gibt das Verhältnis der Flächen von Wärmeübergang zum Stoffübergang wieder und kann als relatives Maß für die Rate, mit der das Wasser von der Tablettenoberfläche verdunstet, angesehen werden. Wird diese Filmtrocknungsrate in unterschiedlichen Maßstäben beibehalten, soll das zu gleichen Filmeigenschaften führen.

Ende und Berchielli zeigten die Anwendung des 1. Hauptsatzes der Thermodynamik für die Berechnung der Ablufttemperatur für organische Systeme mit der Bestimmung der Wärmeverlustfaktoren verschiedener Trommelgrößen [Ende und Berchielli 2005]. Sie gingen auf

Scale-up Vorhersagen ein und schlugen vor, Sprütrate und Volumenstrom so anzupassen, dass gleiche Zuluft- und Ablufttemperaturen erreicht werden. Da die Sprütrate allerdings durch die gegebene Spraybreite bestimmt wird (siehe Kapitel 2.4), sollte diese nur in gewissem Maße verändert werden. Für die verschiedenen Einstellungen von Zulufttemperatur, Sprütrate und Volumenstrom wurde das aufgestellte Modell mit den berechneten Wärmeverlustfaktoren auf Abweichungen der berechneten und gemessenen Ablufttemperaturen in Coatern mit einer Beladung von 1kg bis 200kg überprüft und ergab akzeptable Übereinstimmungen.

Ein weiteres mathematisches Modell zur Bestimmung von Luft- und Produkttemperaturen sowie deren Feuchten wird am Bohle Labor Coater vorgestellt. Eine bis zum Jahr 2002 hergestellte Baureihe der Bohle Coater war mit einer Luftführung ausgestattet, die in Trocknungs- und Sprühzone unterteilt werden konnte. Anhand der Temperaturdifferenzen in diesen beiden Zonen konnte das Mischverhalten des Coaters gut beschrieben werden [Page et al. 2006a, Page et al. 2006b].

Bei der Prozessübertragung in den Produktionsmaßstab sollte das Ziel sein, die Prozessparameter Zulufttemperatur und Volumenstrom so einzustellen, dass gleiche Produkttemperatur und Produktfeuchte wie im Labormaßstab herrschen. Da die Produktionscoater der Firma Bohle über eine Konditionierung der Zuluftfeuchte verfügen, ist der Prozess bezüglich der Feuchte unabhängig von den Umweltbedingungen. Deshalb sollte die Feuchte der Zuluft so eingestellt werden, dass die Abluftfeuchte der in den Laborversuchen entspricht.

Da die Bohle Film Coater nicht über Produkttemperaturfühler verfügen, wird als Maß für die Produkttemperatur die Ablufttemperatur verwendet. Die Ablufttemperatur sollte im Produktionsmaßstab auf den gleichen Wert wie im Labormaßstab eingestellt werden, damit sich im Gleichgewichtszustand die gleiche Produkttemperatur einstellt. Es wird in Kapitel 4.5 das thermodynamische Modell von Ende und Berchielli vorgestellt und zur Bestimmung der Wärmeverlustfaktoren für den BFC 5 benutzt. Somit können die Temperaturen und Feuchten im Produktionsmaßstab errechnet werden.

Die Temperaturregelung im Produktionsmaßstab sollte über eine Abluftregelung erfolgen, da aus den Versuchen im Labormaßstab bekannt ist, bei welcher Ablufttemperatur die besten Ergebnisse (Filmqualität, Coating Effizienz) zu erreichen sind.

2.6 Scale-up des Volumenstromes

Der in Normkubikmeter pro Stunde (Nm³/h) angegebene Volumenstrom sollte proportional an die eingestellte Sprütrate angepasst werden [Campbell und Sackett 1999], da die Energie zur Verdunstung allein aus der warmen Zuluft kommt. So errechnet sich der Volumenstrom für den Produktionsmaßstab nach folgender Gleichung (Gl. 2.10):

$$\text{Volumenstrom}_{\text{Prod.}} = \frac{\text{Sprütrate}_{\text{Prod.}}}{\text{Sprütrate}_{\text{Lab.}}} \cdot \text{Volumenstrom}_{\text{Lab.}} \quad \text{Gl. 2.10}$$

Verändern sich die Umweltbedingungen (Feuchte und Raumtemperatur) nicht und wird das Verhältnis von Sprütrate zu Spraybreite bei gleichen Sprayhöhen beibehalten, so sollte dieser Ansatz gleiche Zu- und Ablufttemperaturen sowie gleiche Zu- und Abluftfeuchten ergeben. Da allerdings die Wärmeverluste der Coater unterschiedlich sind, können hier geringe Abweichungen auftreten.

2.7 Scale-up der DüsenEinstellungen

2.7.1 Einleitung

Die richtige Zerstäubung der Filmdispersion ist einer der wichtigsten Schritte beim Filmcoating. Für einen optimalen Coatingprozess sollten die DüsenEinstellungen gefunden werden, die zu Tropfen einer einheitlichen Größe und Geschwindigkeit führen. Unter der Voraussetzung einer homogenen Filmdispersion findet so der Wärme – und Stoffübergang für alle Tropfen gleich statt. Somit haben alle Tropfen beim Erreichen des Tablettenbettes gleiche Trocknungsbedingungen und können einen gleichmäßigen Film ausbilden [Cole 1995c]. Das Wissen über den Einfluss der Düsenprozessparameter und der Filmeigenschaften auf die Filmqualität wird ausführlich von Aulton und Twitchell anhand verschiedener Düsen beschrieben [Aulton und Twitchell 1995a].

Folgende Düsenprozessparameter beeinflussen den Spray:

- Zerstäuberdruck
- Formierdruck
- Sprührate
- Abstand der Düse zum Tablettenbett
- Düsenmodell (Labor- oder Produktionsdüse), Düsenkappe und Düsendurchmesser
- physikochemische Eigenschaften der Filmdispersion (Viskosität, Oberflächenspannung, Dichte und Feststoffgehalt)

Hierzu können zur Charakterisierung des Sprays folgende Größen verwendet werden:

- Tropfengröße
- Tropfengeschwindigkeit
- Spraydichte
- Geometrische Abmessungen des Sprays (maximale Höhe und Breite des Sprays)

Die Qualität des Filmes kann, neben der in Kapitel 2.3.1 beschriebenen Gleichförmigkeit des Filmauftrages, über verschiedene optische Aspekte wie Filmglanz, Rauigkeit des Filmes, Gleichförmigkeit des Farbauftrages oder auch Filmdefekte (abgesplitterte Kanten oder kleine Löcher im Film) charakterisiert werden. Eine genaue Beschreibung und Definition auftretender Defekte beim Filmcoating wird von Rowe in mehreren Büchern beschrieben [Rowe 1992, Rowe 1997]. In den nachfolgenden Kapiteln wird der Einfluss der oben genannten Düsenprozessparameter auf die einzelnen Größen zur Charakterisierung des Sprays erläutert.

2.7.2 Zerstäuberdruck

Die bei den Bohle Film Coatern verwendeten Zweistoffdüsen haben folgenden grundsätzlichen Aufbau (Abbildung 2.1).

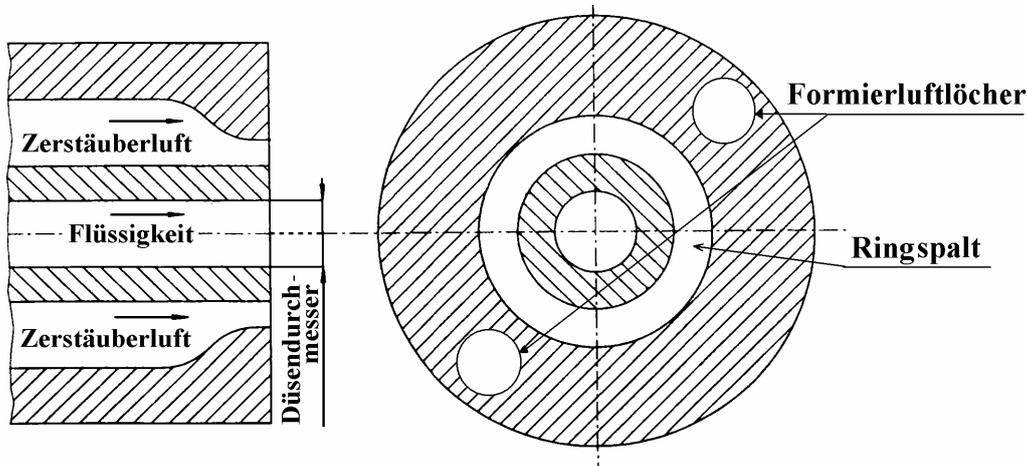


Abbildung 2.1: Aufbau einer Zweistoffdüse mit Formierluft modifiziert nach [Richter 2004]

Die aus der Zweistoffdüse austretende Flüssigkeit soll mit Hilfe des Zerstäuberdruckes in gleichförmige Tropfen zerteilt werden. Die Größenverteilung der Tropfen wird hierbei wesentlich von der Höhe des Zerstäuberdruckes bestimmt. Eine Gleichung zur Vorhersage der Tropfengröße wurde schon im Jahr 1939 aufgestellt (Gl. 2.11) [Nukiyama und Tanasawa 1939]. Sie wird bis heute zur Beschreibung der Einflüsse verschiedener Parameter auf die Tropfengröße verwendet [Aulton und Twitchell 1995b].

$$D_s = \left[\frac{585 \cdot 10^3}{v_{L./Fl.}} \right] \cdot \left[\frac{\sigma}{\rho} \right]^{0.5} + 1683 \eta^{0.45} \cdot [\sigma \cdot \rho]^{-0.225} \cdot \left[\frac{1000}{J} \right]^{1.5} \quad \text{Gl. 2.11}$$

Der mittlere Oberflächendurchmesser D_s , oder auch Sauterdurchmesser genannt, hängt dabei von den physikochemischen Eigenschaften Oberflächenspannung σ , Viskosität η und Dichte ρ der Filmdispersion ab. Weithin wird dieser beeinflusst von dem Verhältnis der Austrittsgeschwindigkeiten der Zerstäuberluft und der Flüssigkeit aus der Düse $v_{L./Fl.}$ und dem dimensionslosen Verhältnis von ausgetretenem Zerstäuberluftvolumen zu dem Flüssigkeitsvolumen J . Je höher das Verhältnis von J ist, desto kleinere Tropfen sollte die Düse produzieren. Es konnte in verschiedenen Arbeiten gezeigt werden, dass eine Erhöhung des Zerstäuberdruckes zu einer Verringerung der mittleren Tropfengröße führt [Arwidsson et al. 1991, Aulton und Twitchell 1995b, Juslin et al. 1995a, Juslin et al. 1995b]. Allerdings führt eine kontinuierliche Erhöhung des Verhältnisses J nicht zu immer kleineren Tropfen. Ab einem Verhältnis J von 4:1 kommt es durch eine Erhöhung des Zerstäuberdruckes zu keiner deutlichen Verringerung der Tropfengröße mehr [Aulton und Twitchell 1995b].

Bei Untersuchungen an verschiedenen Düsenmodellen, unter Verwendung von HPMC als Filmbildner, wurde mit zunehmendem Zerstäuberdruck eine niedrigere Oberflächenrauigkeit der Filme festgestellt [Twitchell et al. 1987]. Begründung hierfür war die höhere Austrittsgeschwindigkeit der Tropfen verbunden mit einer größeren kinetischen Energie beim Auftreffen auf die Tabletten. Dies ergab eine verbesserte Spreitung der Tropfen auf der Tablettenoberfläche, was wiederum dazu führte, dass die Tabletten einen höheren Glanz hatten.

2.7.3 Formierdruck

Die seitlich, in einem Winkel von 45° , austretende Formierluft erzeugt aus dem Rundstrahl einen ellipsenförmigen Flachstrahl wie in Abbildung 2.2 dargestellt.

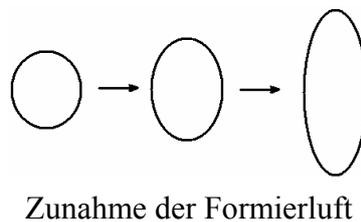


Abbildung 2.2: Erzeugung eines Flachstrahles durch Erhöhung des Formierdruckes

Ziel des Flachstrahles ist es, das Tablettenbett möglichst über die ganze Trommellänge mit einem Sprühstrahl zu bedecken, um bei einem Durchlauf möglichst viele Tabletten zu erfassen. Ohne den Einsatz der Formierluft würden mehr Sprühdüsen benötigt werden, um die gleiche Breite zu besprühen (siehe Abbildung 2.3). Des Weiteren ist die Gefahr der Überfeuchtung durch eine Überdeckung der Sprühstrahlränder im Gegensatz zum Rundstrahl verringert [Porter 2001]. Bei Untersuchungen des Einflusses der Spraybreite auf die Gleichförmigkeit des Filmauftrages wurde festgestellt, dass ein Flachstrahl, der mehr Tabletten beim Durchlauf durch die Sprühzone besprüht als ein Rundstrahl bei gleicher Sprühfläche (Abbildung 2.3), zu einem gleichmäßigerem Filmauftrag führte [Pandey et al. 2006a].

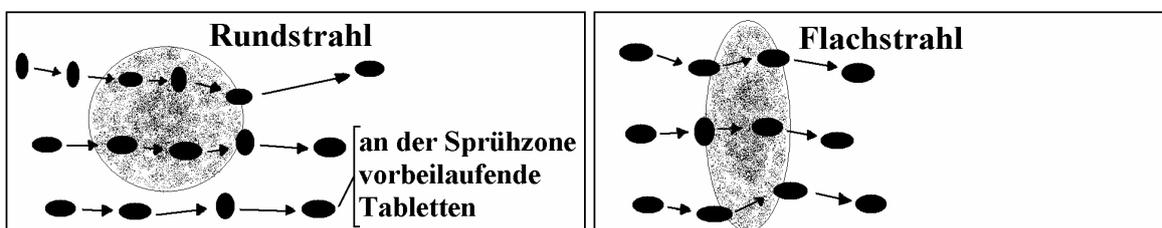


Abbildung 2.3: Vergleich von Rund- und Flachstrahl mit gleicher Sprayfläche

Der Vergleich von Flachstrahl und Rundstrahl bei gleichen Spraybreiten und Sprühflächen ergab jedoch keinen Einfluss auf die Gleichförmigkeit des Filmauftrages. Es wurde auch gezeigt, dass ein Sprühstrahl mit einer größeren Fläche, auch bei gleicher Spraybreite, zu einer besseren Gleichförmigkeit des Filmauftrages führte [Pandey et al. 2006a].

Twitchell untersuchte den Einfluss des Formierdruckes auf die Tröpfchengrößen für eine Düse der Firma Walter Pilot und der Firma Schlick und stellte für die Walter Pilot Düse nur minimale Veränderungen zwischen dem Rundstrahl und dem Flachstrahl fest [Twitchell 1990]. Für die Schlick Düse wurde eine Verkleinerung der Tropfen bei Einstellung eines Flachstrahls beobachtet.

2.7.4 Sprührate

Eine Zunahme der Sprührate für eine 9% (m/m) HPMC E5 Lösung von 25g/min auf 80g/min führte zu einer Zunahme der mittleren Tropfengröße [Twitchell 1990]. Durch Erhöhung der Sprührate wurde das Verhältnis von Luftmenge zu Flüssigkeitsmenge J (Gl. 2.11) verringert. Dies führte zur Verringerung der Energie, die zur Zerstäubung der Flüssigkeit notwendig war, und somit zu größeren Tropfen. Verschiedene Untersuchungen zeigten den Einfluss der Sprührate auf die Filmqualität. So führte die Erhöhung der Sprührate von 40g/min auf 60g/min zu einer Abnahme der Ablufttemperatur und gleichzeitig zu einer Reduktion der Kantenabsplitterungen, aber auch zur Zunahme der Brückenbildung über Vertiefungen eines Logos [Rowe und Forse 1982]. Ebenfalls eine Reduktion der Brückenbildung und des benötigten Massenzuwachses für ein vollständiges und gleichförmiges Coatingergebnis mit abnehmender Sprührate beobachtete eine andere Arbeitsgruppe [Kim et al. 1986]. Eine Reduktion der Sprührate sollte, ausgehend von Gl. 2.3, die Varianz der Filmmasse innerhalb einer Tablettencharge reduzieren, da es so zu einer Erhöhung der Prozesszeit und zur Zunahme der Anzahl der Durchläufe durch den Sprühstrahl kommt.

2.7.5 Abstand Düse zum Tablettenbett

Der Düsenabstand kann für die in den Bohle Film Coatern eingesetzten Düsen je nach Trommelgröße stark variieren. Im Laborcoater werden Abstände von 8-15cm verwendet, wobei bei den Produktionsdüsen der Abstand zum Tablettenbett bis auf 30cm ansteigen kann. Somit spielt die Wahl des richtigen Abstandes eine bedeutende Rolle für die Qualität der Filmtablette. Die auf dem Weg der Tropfen (von der Düse zum Tablettenbett) auftretenden Verdunstungseffekte sollten dazu führen, dass die Tröpfchen mit zunehmendem Abstand kleiner werden. Überraschender Weise wurde das Gegenteil beobachtet, mit zunehmendem Abstand nahm die mittlere Tropfengröße zu [Aulton und Twitchell 1995b]. Es werden zwei mögliche Erklärungen dafür beschrieben. Zum einen kommt es dazu, dass kleine Tropfen auf dem Weg zum Tablettenbett koaleszieren und somit die Anzahl der großen Tropfen zunimmt. Zum anderen können kleine Tropfen einfach verdunsten, diese tauchen dann nicht mehr in der Messung auf, was wiederum zur Zunahme des relativen Anteils der größeren Tropfen führt. Allerdings führen Aulton und Twitchell die Zunahme der Tropfengröße auf Koaleszenzerscheinungen aufgrund von Tropfengrößenmessungen zurück.

Betrachtet man die Geschwindigkeit der Tropfen beim Auftreffen auf die Tablettenoberfläche, so nimmt diese mit zunehmendem Abstand vom Tablettenbett ab, was wiederum die Spreitung der Tropfen beeinflusst (siehe Kapitel 2.7.2). Mit zunehmendem Abstand zum Tablettenbett verringert sich ebenfalls die Spraydichte durch die Expansion des Sprays.

2.7.6 Düsengeometrie

Verschiedene Faktoren der Düsengeometrie können die Sprühcharakteristik beeinflussen. Über die Fläche des Ringspaltes (Abbildung 2.1) wird die Masse an Zerstäuberluft (berechnet aus der Luftdichte und dem Luftvolumen) beeinflusst. Je größer die Ringspaltfläche bei gegebenem Zerstäuberdruck, desto höher ist die Masse und desto langsamer ist die abgegebene Zerstäuberluft beim Austritt [Aulton und Twitchell 1995b]. Aulton und Twitchell stellten anhand von verschiedenen Düsen fest, dass bei höheren Zerstäuberdrücken die Austrittsgeschwindigkeit der Zerstäuberluft die Tropfengröße am meisten beeinflusst, im Gegensatz zur Masse der ausgetretenen Luft. Bleibt die Austrittsgeschwindigkeit der Luft mit zunehmendem Zerstäuberdruck ungefähr gleich, wie es bei den untersuchten Schlick Düsen der Fall war, so wird die Tropfengröße durch das Luftmengen zu Flüssigkeitsverhältnis J bestimmt.

Die in den Bohle Film Coatern verwendeten Schlick Düsen sind alle mit einer neuen Anti-Bearding-Luftkappe (ABC) ausgestattet. Diese Luftkappe verringert, im Gegensatz zur früher verwendeten Düsenkappe in Hornform (Abbildung 2.4), das Aufbauen von Material oder die Bartbildung an der Düse [Gerstner 2001].

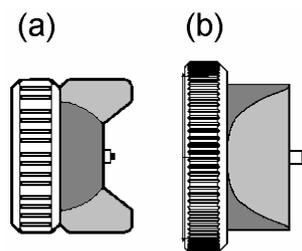


Abbildung 2.4: Düsenkappe: (a) Düsenkappe in Hornform; (b) Anti-Bearding-Luftkappe

Die Einflüsse der Luftkappe [Reiland und Eber 1986] und des Düsendesigns [Twitchell 1990] auf die Filmrauhigkeit wurde in der Literatur beschrieben.

Untersuchungen zur Verwendung verschiedener Düseneinsätze unter Beibehaltung der Fläche des Ringspaltes zeigten keinen Einfluss auf die mittlere Tropfengröße [Twitchell 1990].

Der Wechsel des Düseneinsatzes, z.B. von 0,8mm auf 1,0mm, innerhalb der eingesetzten Labor- oder Produktionsdüse in den Bohle Film Coatern verändert die Fläche des Ringspaltes nicht. Wechselt man allerdings von der Labor- auf die Produktionsdüse, ändert sich die Fläche des Ringspaltes und somit die Durchsatzrate für die Zerstäuberluftmasse und die Austrittsgeschwindigkeit.

2.7.7 Eigenschaften der Filmdispersion

Neben den aufgeführten Prozessparametern beeinflussen die Eigenschaften der Filmdispersion die Filmqualität maßgeblich. Als Einflussgrößen sind hier zu nennen die Dichte, die Oberflächenspannung, die Viskosität, der Weichmacheranteil und der Feststoffgehalt. Eine der

Haupteinflussgrößen auf die Tropfengröße und –verteilung ist die Viskosität (siehe auch Gl. 2.11). Erhöhte man die Viskosität, führte dies zu einer Verschiebung der Tropfengrößenverteilung zu größeren Werten. [Aulton und Twitchell 1995b].

Da beim Scale-up eine Veränderung der Filmrezeptur nicht oder nur sehr selten stattfindet, wird in dieser Arbeit immer davon ausgegangen, dass die Rezeptur gleich bleibt. Dies hat zur Folge, dass sich die oben genannten physikochemischen Eigenschaften der Filmrezeptur nicht ändern.

Allerdings können Wechselwirkungen von Düsenprozessparametern mit den Filmeigenschaften auftreten. Deshalb wird bei dem in dieser Arbeit gemachten Vergleich der eingesetzten Labor- und Produktionsdüse der Einfluss der Viskosität auf die Sprühcharakteristik mit untersucht (siehe Kapitel 4.2).

3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Ziel der Arbeit ist es, die einzelnen Teilprozesse des Filmcoatings (Sprühen, Mischen und Trocknen) im Labor- und Produktionsmaßstab zu untersuchen. Dabei sollen die Gesetzmäßigkeiten zur Einstellung der Prozessparameter bestimmt werden, damit die Bedingungen der einzelnen Teilprozesse im Labor- und Produktionsmaßstab konstant gehalten werden. Die zugrunde liegende Hypothese dabei ist, dass bei der Beibehaltung der gleichen Sprühcharakteristiken, Tablettendynamiken und Trocknungsbedingungen, die gleichen Produkteigenschaften im Produktionsmaßstab erhalten werden wie im Labormaßstab. Aus den drei verschiedenen Teilprozessen ergeben sich die Ansätze zu den Untersuchungen im Labor- und Produktionsmaßstab. So werden die Geschwindigkeiten und Durchlaufzeiten der Tabletten durch die Sprühzone in verschiedenen Trommelgrößen mit Hilfe der Videoanalyse bestimmt. Die gewonnenen Daten sollen einen Zusammenhang der Trommeldrehzahl, der Trommelgröße und der Tablettenform mit der Durchlaufgeschwindigkeit der Tabletten durch die Sprühzone liefern, und somit auch Aussagen zur Einstellung der Trommeldrehzahl in größeren Coatern.

Der Einfluss der Trommeldrehzahl und der Bruchkraft der Tabletten auf den Abrieb bei einer Chargenvergrößerung aus dem Labor- in den Produktionsmaßstab soll untersucht werden, um zu sehen, welchen Einfluss der erhöhte Massendruck der Tabletten beim Scale-up spielt.

Zur Beschreibung der Sprühcharakteristik werden die Labordüse und die Produktionsdüse hinsichtlich der Tropfengröße, der Tropfengeschwindigkeit, der Spraydichte, der Sprayhöhe und –breite mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung verglichen. Somit sollen die Sprühprozessparameter und deren Einstellungen gefunden werden, die bei der Übertragung von der Labor- auf die Produktionsdüse die gleiche Sprühcharakteristik ergeben.

Zur Überprüfung der Einstellung gleicher Trocknungsbedingungen wird ein thermodynamisches Modell vorgestellt, das genutzt werden kann, um den Wärmeverlustfaktor für die unterschiedlichen Coater zu bestimmen. Mit Hilfe des Wärmeverlustfaktors können dann sehr genau die Temperaturen und Feuchten des Prozesses berechnet werden.

Die gewonnenen Ergebnisse sollen für einen Scale-up Prozess angewendet werden, um zu zeigen, ob die Eigenschaften des in der Produktion hergestellten Produktes denen aus dem Labormaßstab entsprechen.

4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

4.1 Scale-down Experimente

4.1.1 Einleitung und Zielsetzung

Ausgehend von gegebenen Coatingversuchen im BFC 600 sollte untersucht werden, wie sich die Gleichförmigkeit des Filmauftrages bei der Übertragung des Prozesses auf kleinere Coater bei entsprechender Umrechnung der Prozessparameter verhält. Es wurde versucht, den Prozess auf den BFC 40, BFC 10, BFC 5 und die halbierte Trommel des BFC 5 zu übertragen. Dabei sollten die Einflüsse der Maßstabsverkleinerung auf die Gleichförmigkeit des Filmauftrages (CU) und die Coating Prozess Effizienz (CPE) untersucht werden, um so umgekehrt Aussagen über das Scale-up machen zu können.

4.1.2 Coating Uniformity und Coating Prozess Effizienz

Die CU wurde über Markertabletten bestimmt, die vor dem Coating numerisch beschriftet, getrocknet und anschließend gewogen wurden. Das in einem organischen Lösungsmittel gelöste Celluloseacetat ergab nach dem Besprühen durchsichtige Filme, so dass die Nummern auf den Tabletten nach dem Prozess sehr gut erkannt und die Markertabletten aus den übrigen Tabletten herausgesucht werden konnten (Abbildung 4.1).

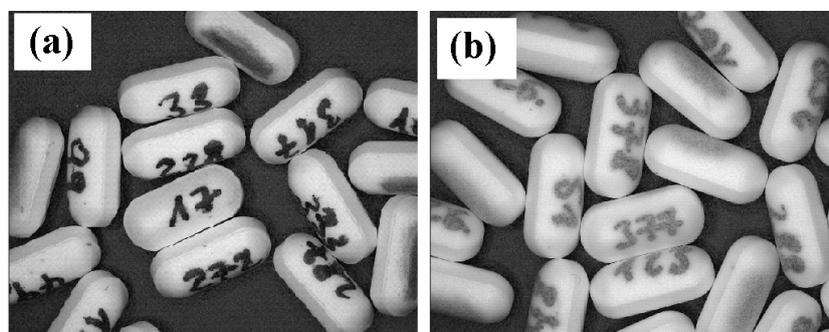


Abbildung 4.1: Markertabletten (a) vor dem Coating (b) nach dem Coating

Die CU in Form des Variationskoeffizienten berechnet sich aus dem Massenzuwachs des Films Δm . Dabei berechnet sich die Filmmasse aus der Tablettenmasse vor m_A und nach dem Coating m_E (Gl. 4.1).

$$\Delta m = m_E - m_A \quad \text{Gl. 4.1}$$

Die Berechnung der CU erfolgt nach Gl. 4.2.

$$CU = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\Delta m_i - \overline{\Delta m})^2}{n-1}} \cdot \frac{100\%}{\overline{\Delta m}} \quad \text{Gl. 4.2}$$

Sie berechnet sich aus dem Massenzuwachs jeder einzelnen (i) Markertablette Δm_i , dem arithmetischen Mittelwert des Massenzuwachses $\overline{\Delta m}$ und der Anzahl der untersuchten Tabletten n.

Die Coating Prozess Effizienz (CPE) ist definiert als das Verhältnis des gemessenen Massenzuwachses $\Delta m_{\text{gem.}}$ zum theoretisch berechneten $\Delta m_{\text{ber.}}$ Massenzuwachs (Gl. 4.3).

$$CPE = \left(\frac{\Delta m_{\text{gem.}}}{\Delta m_{\text{ber.}}} \right) \cdot 100\% \quad \text{Gl. 4.3}$$

Hierbei berechnet sich der theoretische Massenzuwachs aus dem Feststoffgehalt der organischen Celluloseacetatlösung (5%), der Gesamtmasse an aufgebrachtter Filmdispersion und der Gesamtanzahl der Tabletten pro Charge.

4.1.3 Ausgangsversuche am BFC 600

Verschiedene Versuche zur Bestimmung der Prozessparameter, die die höchste Gleichförmigkeit des Filmauftrages lieferten, wurden in einem pharmazeutischen Betrieb im BFC 600 durchgeführt. Die in Tabelle 4.1 aufgelisteten Parameter führten zu folgenden Ergebnissen:

Coating Uniformity	=	3,3%
mittlerer Massenzuwachs	=	20,7% oder 45,1mg/Tablette
Coating Prozess Effizienz	=	94,6%

Tabelle 4.1: Prozessparameter im BFC 600

Chargengröße [kg]	620
Düsendurchmesser [mm]	1,5
Abstand Düse zum Tablettenbett [mm]	230
Anzahl der Sprühdüsen	6
Zuluftvolumen [Nm ³ /h]	5000
Zulufttemperatur [°C]	43
Ablufttemperatur [°C]	32
Zerstäubedruck [mbar]	800
Formierdruck [mbar]	1000
Trommeldrehzahl [UpM]	7
Sprührate [g/min]	1700
Gesamtauftragsmasse [kg]	2732
Prozesszeit [h]	26,8

Es lagen keine Daten über die Spraybreite im BFC 600 vor, so dass diese aus dem Sprühwinkel von 55-60° auf 265mm geschätzt wurde.

4.1.4 Umrechnung der Prozessparameter

4.1.4.1 Chargengröße

Die Umrechnung der Prozessparameter erfolgte über die in Kapitel 2 vorgestellten Ansätze.

Die Chargengröße für die kleineren Trommelcoater wurde über einen gleichen Füllgrad ϕ nach Gl. 2.1 berechnet. Ein Zahlendreher der Trommellänge des BFC 40 führte zur fälschlichen Berechnung der Chargengröße im BFC 40. Die verwendete Chargengröße lag bei 34,8kg* wobei die richtige bei 40,4kg lag. Eine Bewertung dieses Fehlers erfolgt später (siehe Kapitel 4.1.6).

4.1.4.2 Trommeldrehzahl

Zur Umrechnung der Trommeldrehzahl sollte der Ansatz über eine konstante Froude Zahl sowie über eine konstante Umfangsgeschwindigkeit untersucht werden (siehe Kapitel 2.3.2). Die berechneten Drehzahlen für die einzelnen Coater finden sich in Tabelle 4.2.

Tabelle 4.2: Berechnete Drehzahlen über eine konstante Froude Zahl und Umfangsgeschwindigkeit

	Trommeldrehzahl [UpM] über	
	konstante Froude Zahl	konstante Umfangsgeschwindigkeit
BFC 40	11	17
BFC 10	14	29
BFC 5	16	36

4.1.4.3 Sprütrate und Zuluft

Da die Prozesszeit im BFC 600 bei 27 Stunden lag, musste diese aus praktischen Gründen reduziert werden, auch wenn der Einfluss der Prozesszeit auf die Gleichförmigkeit des Filmauftrages bekannt war [Chang und Leonzio 1995]. So wurde der durchschnittliche Massenzuwachs auf ca. 14% (25mg/Tablette) reduziert. Die Sprütrate wurde für den ersten Versuch A (Tabelle 4.3) so eingestellt, dass die gleiche Anzahl an Durchläufen durch den Sprühstrahl erreicht wurde, wie bei den Versuchen im BFC 600. Die Einstellungen für die Sprürraten der weiteren Versuche sind Tabelle 4.3 zu entnehmen.

Unterschiede in den Umweltbedingungen (Luftfeuchte oder Raumtemperatur) wurden für diese Untersuchungen nicht berücksichtigt. Die Ablufttemperatur wurde bei allen Versuchen konstant bei 32°C gehalten, wie bei den Versuchen im BFC 600.

Das Verhältnis von Sprühdrate zu Luftmenge im BFC 600 betrug $20,4\text{g}/\text{Nm}^3$ und wurde für alle Versuche gleich gelassen (siehe Kapitel 2.6).

4.1.4.4 Zerstäuberdruck und Formierdruck

Die Drücke für die Zerstäuber- und Formierluft wurden so gewählt, dass ein ähnliches Sprühbild erhalten wurde wie im BFC 600. Dazu wurden Sprühtests auf farbigem Papier durchgeführt. Da diese Untersuchungen relativ am Anfang dieser Promotionsarbeit standen, lagen noch keine Daten über die Sprühcharakteristik der Düsen vor, so dass die Einstellung der Düsen empirisch über die Erfahrung der Mitarbeiter der Firma Bohle gemacht wurden. Der Zerstäuberdruck wurde im Bereich von 600 bis 1000mbar und der Formierdruck von 600 bis 1200mbar eingestellt.

4.1.4.5 Eingestellte Prozessparameter und Ergebnisse der Versuche

Die Prozessparameter und die jeweiligen Prozesszeiten für die Versuche im BFC 40, BFC 10 und BFC 5 sind in Tabelle 4.3 aufgelistet.

Tabelle 4.3: Prozessparameter der einzelnen Versuche

Versuch		A	B	C	D	E	F
Coatertyp BFC	600	40		5		10	5/2
Chargengröße [kg]	620	34,8*	34,8*	4,4	4,4	8,2	2,2
Trommeldrehzahl [UpM]	7	11	17	28	28	22	28
Gesamtauftrag [kg]	2732	102	102	12,0	12,0	22,4	6,0
Sprühdrate [g/min]	1700	204	204	30	26	49	23
Sprühdrate/ Chargengröße [g/min/kg]	2,7	5,9	5,9	6,8	5,9	5,9	10,4
Zuluftvolumen [Nm^3/h]	5000	600	600	88	76	144	68
Abstand Düse - Bett [mm]	230	190	190	70	70	90	75
Anzahl der Düsen	6	2	2	1	1	1	1
Prozesszeit [min]	1607	500	500	400	460	456	260

*Erklärung siehe Kapitel 4.1.4 Chargengröße

Die Ergebnisse der einzelnen Versuche sind in Tabelle 4.4 dargestellt.

**Tabelle 4.4: Ergebnisse der CU und CPE der Versuche
mit den berechneten Werten für die Anzahl der Durchläufe durch die Sprühzone**

Versuch		A	B	C	D	E	F
Coatertyp BFC	600	40		5		10	5/2
CU [%]	3,3	3,5	2,9	6,1	5,4	5,4	3,6
CPE [%]	94,6	79,0	86,7	69,7	85,2	91,5	88,8
Massenzuwachs [mg]	45,1	25,2	27,7	20,8	25,5	26,0	26,4
Tabletten pro Charge $n_{\text{Tabl.ges.}}$	2883721	161860	161860	20465	20465	38140	10233
Spraybreite d_{Spray} pro Düse [m]	0,265	0,225	0,200	0,08	0,07	0,132	0,075
Umfangsgeschwindigkeit der Trommel $v \approx$ Tablettengeschwindigkeit $v_{\text{Tabl.}}$ [m/s]	0,600	0,380	0,587	0,463	0,463	0,457	0,463
besprühte Gesamtfläche pro Sekunde $A_{\text{Spray}}^{\text{Is}}$ [m ² /s]	0,956	0,171	0,235	0,037	0,033	0,060	0,035
Sprührate [g/min]	1700	204	204	30	26	49	23
Sprührate pro besprühte Fläche pro Sekunde [g/m ²]	29,6	19,9	14,5	13,5	13,3	13,6	11,0
Tabletten in der Sprühzone [1/s] $n_{\text{Tabl.Spray}}^{\text{Is}}$ *	11553	2066	2840	448	393	725	423
Gesamtanzahl der Durchläufe N	386	383	526	525	529	522	640

*Die geschätzte Projektionsfläche pro Tablette zur Berechnung der Tabletten in der Sprühzone errechnete sich aus der Hälfte der Tablettenoberfläche und ergab den Wert 82,75mm².

4.1.5 Der Effekt der Prozesszeit auf die Coating Uniformity

Der Einfluss der Prozesszeit (Versuch C) auf die CU sollte für den Laborcoater BFC 5 untersucht werden. Um den Effekt der Prozesszeit auf die CU zu bestimmen, wurden vorher beschriftete und gewogene Markertabletten nach bestimmten Prozesszeiten entnommen. Abbildung 4.2 zeigt den Einfluss der Prozesszeit auf den Massenzuwachs und die CU.

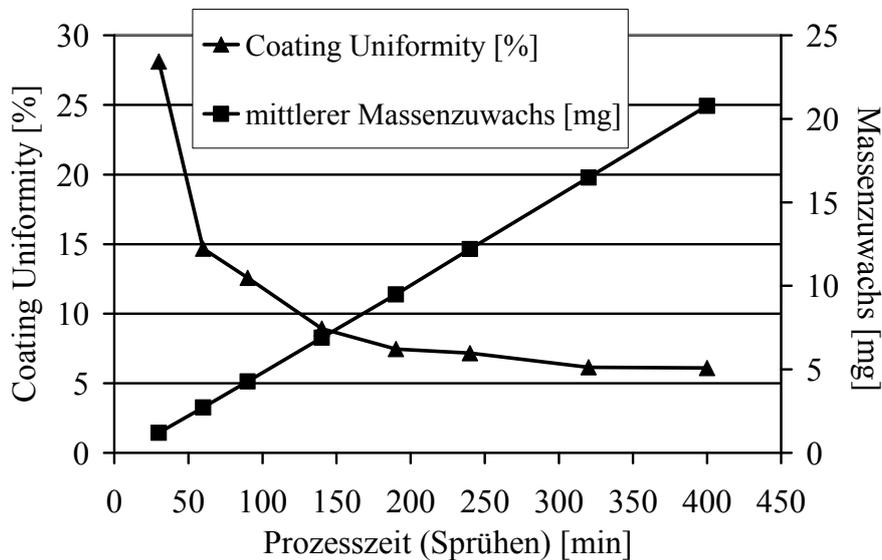


Abbildung 4.2: Effekt der Prozesszeit auf die Coating Uniformity im BFC 5 (Versuch C)

Ein linearer Zusammenhang zwischen der Prozesszeit, dem Massenzuwachs und der Standardabweichung des Massenzuwachses konnte gefunden werden (Abbildung 4.3).

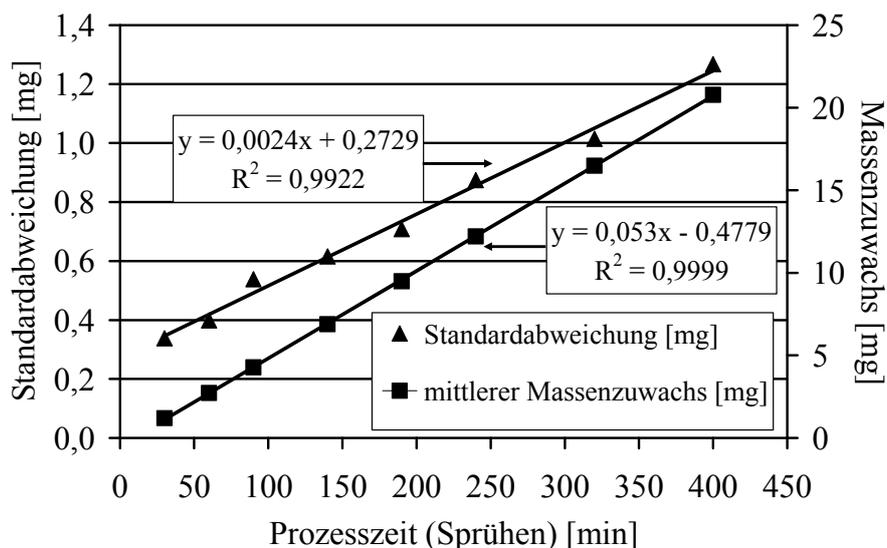


Abbildung 4.3: Effekt der Prozesszeit auf den mittleren Massenzuwachs und der Standardabweichung des Massenzuwachses

Dieser Zusammenhang wurde in ähnlicher Weise bei der Bestimmung der CU an Glaskugeln in einem Hi-Coater gefunden [Chang und Leonzio 1995]. Mit Hilfe der in Abbildung 4.3 durch lineare Regression bestimmten Gleichungen ist es möglich, für jede beliebige Prozesszeit den Massenzuwachs und die Standardabweichung zu berechnen. Die CU berechnet sich aus dem Verhältnis der Standardabweichung des Massenzuwachses und dem mittleren Massenzuwachs (siehe Gl. 4.2). Somit kann die CU für eine unendlich lange Prozesszeit CU_{∞} aus dem Quotienten der Steigungen der Regressionsgleichungen für die Standardabweichung des Massenzuwachses St_{SD} und dem mittleren Massenzuwachs $St_{\Delta m}$ errechnet werden (Gl. 4.4). Für eine unendlich lange Prozesszeit können die Achsenabschnitte aufgrund der Grenzwertsätze für konvergente Folgen vernachlässigt werden [Engelmann et al. 1993].

$$CU_{\infty} = \frac{St_{SD}}{St_{\Delta m}} \cdot 100\% \quad \text{Gl. 4.4}$$

Die berechnete CU_{∞} für Versuch C lag bei 4,5%. Diese Methode ermöglicht eine Einschätzung, wie weit die für den Prozess bestimmte CU von der maximal erreichbaren CU_{∞} entfernt liegt.

4.1.6 Versuche im BFC 40 (Versuche A und B)

Die Anwendung einer konstanten Froude Zahl zur Umrechnung der Trommeldrehzahl sollte in Versuch A untersucht werden. Die eingestellte Drehzahl betrug 11UpM. Die Sprütrate wurde so eingestellt, dass die gleiche Anzahl an Durchläufen von ca. 385 für den Prozess erreicht wurde. Die erreichte CU lag bei 3,5% und die CPE bei 79%. Die CU im BFC 40 war somit gleich der CU im BFC 600, auch bei deutlich geringerer Prozesszeit und Massenzuwachs. Die CPE war jedoch deutlich schlechter, was an der Unterbeladung der Trommel aufgrund der Fehlberechnung liegen konnte. Dadurch wurden vermehrt die Schikanen und die Trommel angesprüht. Die Düsen und die Filter waren sehr verschmutzt, was auf einen relativ hohen Anteil an Sprühtrocknung zurückzuführen war. Versuch B sollte mit einer konstanten Umfangsgeschwindigkeit im Vergleich zum BFC 600 gefahren werden. Alle anderen Parameter, außer die Sprühdreücke, wurden zu Versuch A konstant gehalten. Zur Erhöhung der CPE wurden der Zerstäuber- und Formierdruck um 100mbar gesenkt. Dies führte zu größeren Tropfen und sollte die aufgetretene Sprühtrocknung reduzieren. Die eingestellte Drehzahl betrug 17UpM. Es zeigte sich, dass das Fließen der Tabletten durch die Sprühzone deutlich gleichmäßiger stattfand als bei der niedrigeren Drehzahleinstellung in Versuch A. Dies führte zu einer verbesserten CU von 2,9% und einer CPE von 86,7%. Durch Erhöhung der Drehzahl unter Beibehaltung der Sprütrate konnte somit gezeigt werden, dass eine Erhöhung der theoretischen Anzahl der Durchläufe auf ca. 530 (Tabelle 4.4) die CU verbesserte, welches durch den Zusammenhang in Gl. 2.3 bestätigt wird.

Da die Zulufttemperaturen (43°C) und Ablufttemperaturen (32°C) bei den Versuchen im BFC 40 die gleichen Werte wie im BFC 600 lieferten, kann von gleichen thermodynamischen Bedingungen ausgegangen werden.

4.1.7 Versuche im BFC 5 (Versuche C und D)

Bei den Versuchen im BFC 5 wurde festgestellt, dass die Trommeldrehzahl über keinen der vorgestellten Ansätze umgerechnet werden konnte. Die Einstellung von 16UpM, berechnet über eine konstante Froude Zahl, resultierte in einer stürzenden Tablettenbewegung, die kaum zur Durchmischung führte (siehe Tabelle 2.1). Hingegen ergab die berechnete Trommeldrehzahl von 36UpM, berechnet über eine konstante Umfangsgeschwindigkeit, überschlagende und schleudernde Tabletten (siehe Tabelle 2.1). Deshalb wurde die Trommeldrehzahl so eingestellt, dass sich eine schnelle und gleichmäßige kaskadenartige Bewegung des Tablettenbettes einstellte. Die sich so ergebende Trommeldrehzahl für die Versuche im BFC 5 war 28UpM. Würde man diese Drehzahl von 28UpM als Ausgangsdrehzahl für ein Scale-up über eine konstante Umfangsgeschwindigkeit verwenden, so würde sich eine Drehzahl von 14UpM im BFC 40 und von 5,5UpM im BFC 600 ergeben. Beide Einstellungen führen zu Tablettenbewegungen, mit denen der Coatingprozess durchgeführt werden kann. Aufgrund der guten mechanischen Festigkeit der Tabletten konnte allerdings eine sehr hohe Drehzahl (7UpM) im BFC 600 gefahren werden, die sich aber nicht auf das Laborgerät übertragen ließ, da die Zentrifugalkräfte bei der Umrechnung über eine konstante Umfangsgeschwindigkeit zu groß geworden waren. Aus beiden Versuchen A und B im BFC 40 sah man, dass die Drehzahl von 14UpM genau zwischen den beiden verwendeten Drehzahlen lag und somit vermutlich zu einer CU führen würde, die der im BFC 600 entspricht.

Die CU von Versuch C lag bei 6,1%. Da dieser Versuch zur Bestimmung des Einflusses der Prozesszeit auf die CU genutzt wurde, musste er mehrmals unterbrochen werden, was die CU beeinflusst haben könnte. Die Sprühdosis für Versuch D wurde so eingestellt, dass sich die gleiche Anzahl an Durchläufen ergab wie beim Versuch B im BFC 40. Es ergab sich eine CU von 5,4% und eine CPE von 85%. Das Fließen des Tablettenbettes im BFC 5 war deutlich ungleichmäßiger als im BFC 40 oder im BFC 600 (Abbildung 4.4).

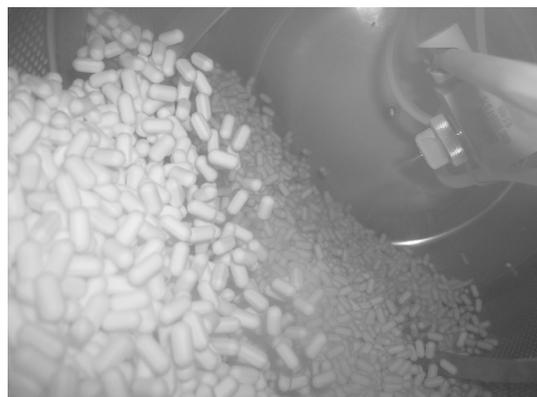


Abbildung 4.4: Fließendes Tablettenbett im BFC 5 (Trommeldrehzahl 28 UpM)

Dies lag daran, dass die Tabletten nach Passieren des Umkehrpunktes Zeit brauchen, um sich auszurichten und gleichmäßig zu fließen. Da die Laufstrecke der Tabletten vom Umkehrpunkt bis zum Auftreffen auf die Trommelwand im Laborgerät deutlich kürzer war, stellte sich der

Produktfluss nicht genauso gleichmäßig ein wie in größeren Geräten. Dies führte zur Erhöhung der Varianz der aufgetragenen Filmmasse pro Tablette pro Umlauf σ_{m1}^2 und zur Erhöhung der Varianz der Zeit pro Umlauf σ_{t1}^2 (siehe Gl. 2.3), welches die schlechtere CU von 5,4% (Versuch D) im Gegensatz zum BFC 40 und BFC 600 verursachte. Für eine optimale Durchmischung ist die horizontale Quervermischung der Tabletten in der Trommel wichtig. Die Höhe der Transportschikanen im BFC 600 beträgt 80mm, im BFC 40 35mm und im BFC 5 15mm. Das bautechnisch bedingte niedrige Verhältnis von Tablettengröße zur Schikanenhöhe im BFC 5 im Vergleich zum BFC 40 und BFC 600 begünstigt somit weniger den horizontalen Transport der Tabletten, was ebenfalls zu einer schlechteren CU führen kann.

4.1.8 Versuch im BFC 10 (Versuch E)

Wie in Kapitel 1.4.3 beschrieben, hat die Trommel des BFC 10 keine geometrische Ähnlichkeit mit den Trommeln des BFC 5, BFC 40 oder BFC 600. Es sollte untersucht werden, welche Ergebnisse bezüglich der CU und der CPE in der Trommel des BFC 10 erreicht werden können.

Die Drehzahl ließ sich ebenfalls nicht direkt aus den Werten des BFC 600 auf die Trommel des BFC 10 übertragen. Deshalb wurde die Trommeldrehzahl auf 22UpM eingestellt, welche der gleichen Umfangsgeschwindigkeit wie im BFC 5 entsprach. Zur Einstellung der Sprütrate wurde in etwa das gleiche Verhältnis von Sprütrate zu besprühter Fläche pro Sekunde verwendet wie im BFC 40 und im BFC 5. Die theoretisch berechnete Anzahl der Durchläufe durch den Spray waren ebenfalls gleich (siehe Tabelle 4.4). Die bestimmte CU betrug 5,5% und die CPE 91,5%. Die gewählten Einstellungen ergaben die gleiche CU und eine etwas bessere CPE wie im BFC 5. Dies bestätigt, dass das Scale-up vom BFC 5 auf den BFC 10 nicht kritisch ist.

4.1.9 Versuch in der halbierten Trommel im BFC 5 (Versuch F)

Die Trommel des BFC 5 wurde wie in Abbildung 1.4 geteilt. Die bestimmte CU lag bei 3,6% und die CPE bei 88%. Anhand der Versuche im BFC 5 war nicht zu erwarten, dass die CU im gleichen Bereich wie im BFC 40 und BFC 600 liegen würde. Ein Grund für die deutlich bessere CU war die höhere Anzahl der Durchläufe durch die Sprühzone von 640 (siehe Tabelle 4.4). Ein weiterer Grund war der durch die Halbierung der Trommel entstandene kürzere Abstand für die Quervermischung der Tabletten, was dazu führte, dass sich die Varianz der Zeit für einen Umlauf σ_{t1}^2 verringerte.

4.1.10 Zusammenfassung

Die Ergebnisse für die CU im BFC 40 lagen im gleichen Bereich wie im BFC 600. Die Berechnung der Trommeldrehzahl über eine konstante Umfangsgeschwindigkeit führte zu einer besseren CU im BFC 40 als im BFC 600. Auch wenn nicht der gleiche Massenzuwachs erreicht wurde wie im BFC 600, zeigte dies, dass der Scale-up Schritt vom Pilotmaßstab in den Produktionsmaßstab einfacher ist, als direkt aus dem Labormaßstab. Die Umrechnung des Volumenstromes auf die Sprühdrehzahl ergab gleiche Zu- und Ablufttemperaturen, so dass von gleichen thermodynamischen Bedingungen ausgegangen werden kann.

Das Scale-down vom BFC 40 zum BFC 5 zeigte sich etwas problematischer, da die Trommeldrehzahl nicht nach den vorgeschlagenen Ansätzen umgerechnet werden konnte und somit empirisch eingestellt wurde. Allerdings ausgehend von der nun eingestellten Drehzahl im BFC 5, hätten sich bei Umrechnung der Drehzahl über eine konstante Umfangsgeschwindigkeit im BFC 40 und BFC 600 ebenfalls akzeptable Ergebnisse erzielen lassen. Die ungleichmäßige Bewegung des Tablettenbettes wird als Grund für die schlechtere CU verantwortlich gemacht im Vergleich zum BFC 40 und BFC 600. Man sieht also deutlich, dass durch ein gleichmäßigeres Fließen der Tabletten durch die Sprühzone eine bessere Gleichförmigkeit des Filmauftrages erreicht werden kann, auch wenn die Gesamtanzahl der Durchläufe pro Tablette durch die Sprühzone geringer ist.

Das Scale-up vom BFC 5 auf den BFC 10 war unproblematisch und ergab die gleichen Werte für die CU wie im BFC 5.

4.2 Scale-up der Düseneinstellungen - Ein Vergleich von Labor- und Produktionsdüse

4.2.1 Einleitung und Zielsetzung

Ziel der folgenden Untersuchungen ist der Vergleich der in den Bohle Film Coatern verwendeten Labor- und Produktionsdüse. Der Einfluss des Zerstäuberdruckes, des Formierdruckes, des Abstandes der Düse zum Tablettenbett, des Düsendurchmessers und der Filmdispersion auf die Sprühcharakteristik sollten mit Hilfe mehrerer statistischer Versuchspläne untersucht werden. Dabei wurden die Tropfengröße, die Tropfengeschwindigkeit und die Spraydichte mit einem Phasen-Doppler-Anemometer gemessen. Die Spraybreite und -höhe wurde mit einem Spraytest durch besprühen auf farbiges Papier bestimmt. Somit sollte untersucht werden, wie sich der durch die Düsen produzierte Spray bei Veränderung bestimmter Düsenprozessparameter verhält. Die Daten aus den statistischen Versuchsplänen können genutzt werden, um die Prozessparameter für die Produktionsdüse festzulegen, die zu gleichen Tropfengrößen, Tropfengeschwindigkeiten und Spraydichten führen wie bei der Labordüse.

4.2.2 Phasen-Doppler-Anemometrie (PDA)

Mit der PDA ist es möglich, gleichzeitig die Geschwindigkeit und den Durchmesser von Tropfen, die ein optisch erzeugtes Messvolumen durchqueren, zu bestimmen. Die PDA ist eine Erweiterung der Laser-Doppler-Anemometrie, dessen Theorie ausführlich von Ruck erklärt wird [Ruck 1987]. Die umfassenden Grundlagen zum Verständnis der PDA beschreibt Mitschke [Mitschke 2000]. Ein Niedrigenergielaser wird mittels eines Strahlenteilers in zwei einzelne Laserstrahlen geteilt. Beide Laserstrahlen kreuzen sich in einem Punkt (Messvolumen), so dass ein elliptisches Interferenzvolumen entsteht (Abbildung 4.5). Ein Foto des Versuchsaufbaus findet sich in Kapitel 6.4.3 in Abbildung 6.2.

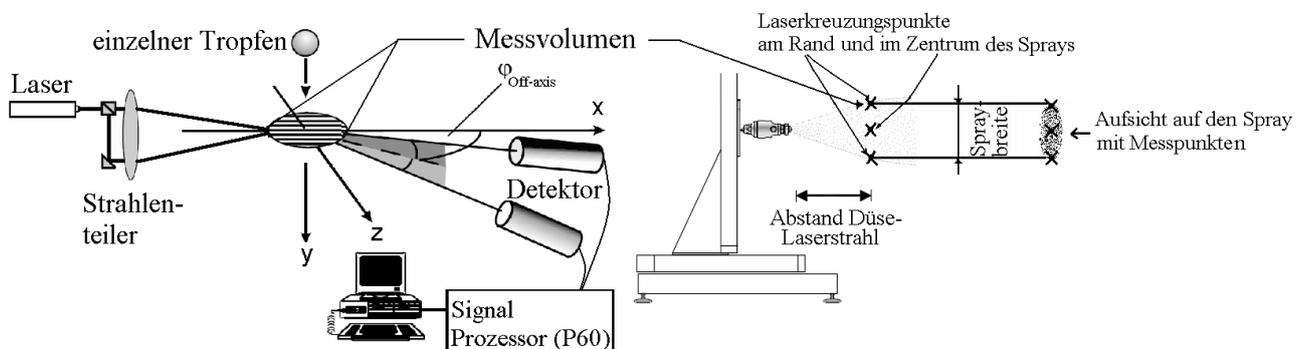


Abbildung 4.5: Versuchsaufbau des Phasen – Doppler – Anemometers

Das beim Passieren der einzelnen Tropfen durch dieses Messvolumen erzeugte Streulicht wird durch zwei Detektoren, die unter definierten Höhenwinkeln angeordnet sind, zeitlich versetzt

empfangen und analysiert. Durch geeignete Wahl des off-axis Winkels $\varphi_{\text{Off-axis}}$ kann festgelegt werden, ob im detektierten Streulicht Brechung oder Reflexion dominiert, welche Auswirkungen auf die Berechnungsart der Tropfengröße hat. Zur vollständigen Charakterisierung des Sprays wurden mehrere Positionen entlang der breitesten Achse des Sprays untersucht. Es wurde im Sprayzentrum und an den beiden Sprayrändern gemessen. Zu diesem Zweck wurde die Düse vertikal über einen Motor bewegt. Die Tropfengeschwindigkeit wurde nur entlang der in Abbildung 4.5 dargestellten y-Achse gemessen.

Die Bestimmung der Spraydichte erfolgte in Hinsicht auf die Fläche des erzeugten elliptischen Interferenzvolumens. Die Größe der durch die sich kreuzenden Laserstrahlen erzeugten Fläche war bekannt (Abbildung 4.6). Somit konnte über die gemessenen Tropfengrößen und die Messzeit, die Spraydichte errechnet werden [Zhang und Ziada 2000].

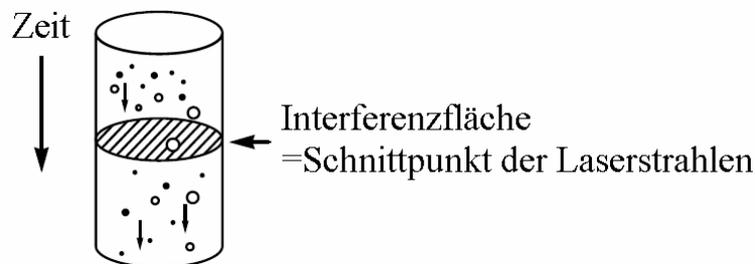


Abbildung 4.6: Vereinfachte Darstellung zur Bestimmung der Spraydichte

4.2.3 Einfluss von Zerstäuberdruck, Abstand Düse-Tablettenbett, Sprühdichte und Viskosität auf die Sprühcharakteristik

4.2.3.1 Versuchsplan

Zur Bestimmung der Einflüsse von Zerstäuberdruck, Sprühdichte und Abstand Düse zum Tablettenbett wurde eine wässrige HPMC Lösung bei verschiedenen Einstellungen versprüht. Zur Untersuchung des Einflusses der Viskosität wurde diese ebenfalls variiert. Die Einstellungen erfolgten nach einem zentralen zusammengesetzten flächenzentrierten Versuchsplan (engl. CCFD-central composite face-centered design). Dieser ermöglicht die Bestimmung der Hauptfaktoren, Wechselwirkungen und quadratischer Effekte. Die Faktorstufeneinstellungen der beiden Versuchspläne zur Charakterisierung der Labordüse (Lab.) und der Produktionsdüse (Prod.) sind in Tabelle 4.5 angegeben.

Tabelle 4.5: Faktorstufeneinstellungen für die Labor- und Produktionsdüse

Faktor	Stufen					
	-1		0		+1	
	Lab.	Prod.	Lab.	Prod.	Lab.	Prod.
ZD : Zerstäuberdruck [bar]	1,00	1,00	1,75	2,00	2,50	3,00
SR : Sprühdrate [g/min]	10	50	30	100	50	150
ADT : Abstand Düse – Tablettenbett [cm]	10	15	15	25	20	35
Vis : Viskosität [mPas]	4		88		175	

4.2.3.2 Anpassung des Formierdruckes

Die Einstellung des Verhältnisses von Zerstäuberdruck zu Formierdruck beeinflusst die Form des Sprays und kann bei einem Ungleichgewicht zu Gunsten des Formierdruckes zu einem hantelförmigen Sprühbild führen (Abbildung 4.7).

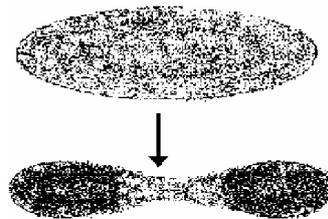


Abbildung 4.7: Ungleichgewicht des Formierdruckes zum Zerstäuberdruck resultierend in einem hantelförmigen Sprühbild

Deshalb wurde der Formierdruck über einen Spraytest so eingestellt, dass die Spraybreite maximal wurde, ohne jedoch die beschriebene Hantelform zu erhalten. Dabei wurde festgestellt, dass das Verhältnis von Zerstäuberluftvolumen zu Formierluftvolumen, um das gewünschte Sprühbild zu erhalten, bei der Labordüse niedriger war als bei der Produktionsdüse. Der Wert lag bei ca. 1:1 für die Labordüse und bei 1:1,7 für die Produktionsdüse. Die Werte für die eingestellten Luftdrücke mit den korrespondierenden Luftmengen sind in Tabelle 4.6 dargestellt.

Tabelle 4.6: Einstellungen der Formierdrücke FD mit den korrespondierenden Luftmengen

Faktor- stufen	Labordüse					Produktionsdüse				
	ZD		FD		ZD/FD	ZD		FD		ZD/FD
	bar	Nm ³ /h	bar	Nm ³ /h		bar	Nm ³ /h	bar	Nm ³ /h	
-1	1,00	3,1	1,50	3,6	0,9	1,00	7,8	1,00	4,7	1,7
0	1,75	4,3	2,00	4,3	1,0	2,00	12,0	2,00	7,1	1,7
+1	2,50	5,3	2,80	5,3	1,0	3,00	16,0	3,00	9,3	1,7

Die Ergebnisse aus den Versuchsplänen für die Labor- und Produktionsdüse sind in Tabelle 4.7 dargestellt.

4.2.3.3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der PDA- und Spraygeometriemessungen finden sich im Anhang (Tabelle 7.1 und Tabelle 7.2).

Tabelle 4.7: Ergebnisse aus den beiden Versuchsplänen (Angabe der min.- max. Bereiche)

CCFD	Einheit	Labordüse	Produktionsdüse
Spraybreite	cm	7,00 - 30,0	11,0 - 24,0
Sprayhöhe	cm	3,0 - 8,0	4,0 - 10,0
MVD Sprayzentrum	μm	12,8 - 33,1	15,9 - 55,3
MVD Sprayrand	μm	12,2 - 72,1	15,5 - 93,5
v50% Sprayzentrum	m/s	13,3 - 35,0	9,8 - 31,7
v50% Sprayrand	m/s	0,7 - 3,6	1,3 - 6,6
Spraydichte Zentrum	$\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{s}$	0,0180 - 0,076	0,016 - 0,100
Spraydichte Rand	$\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{s}$	0,00023 - 0,0285	0,0007 - 0,0275

4.2.3.4 Tropfengröße

Zur Beschreibung des mittleren Tropfendurchmessers wurde der Median der Volumenverteilung (MVD) bestimmt, der sich aus der relativen Summenhäufigkeitskurve der Volumenverteilung ableitet. Der in Abbildung 4.8 bestimmte MVD von ca. $58\mu\text{m}$ gibt an, dass 50% des Gesamttropfenvolumens auf Tropfen fällt, die einen Durchmesser kleiner oder gleich $58\mu\text{m}$ haben.

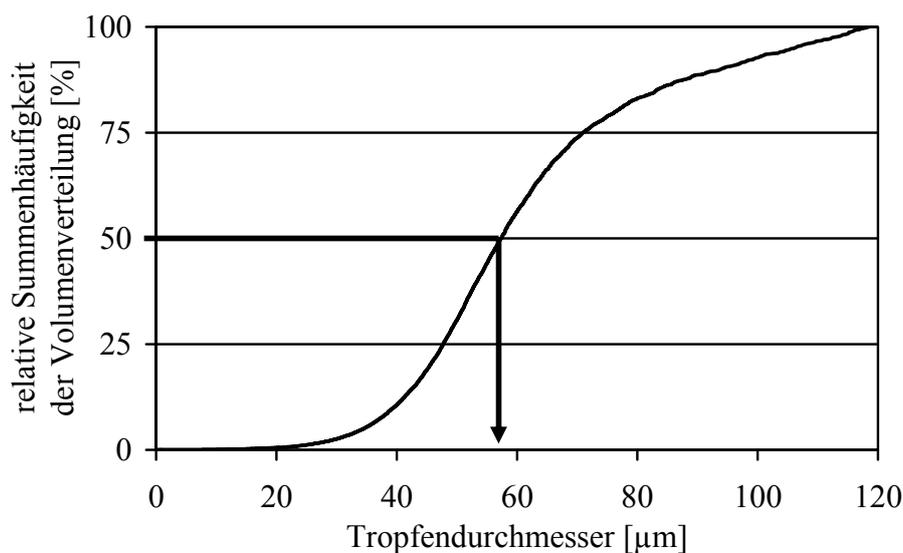


Abbildung 4.8: Beispiel für eine relative Summenhäufigkeitskurve der Volumenverteilung mit einem Median von $58\mu\text{m}$

Abbildung 4.9 zeigt die Diagramme der angepassten Flächen für den MVD im Sprayzentrum und am Sprayrand für die Produktions- und Labordüse. Die durch die Labordüse produzierte absolute Tropfengröße lag für alle Versuchseinstellungen im Sprayzentrum im Bereich von 13 bis 33µm. Die höchste Sprührate (50g/min) und Viskosität (175mPas) sowie der niedrigste Zerstäuberdruck (1,0bar) führten zu einem maximalen MVD von 33µm für die Labordüse.

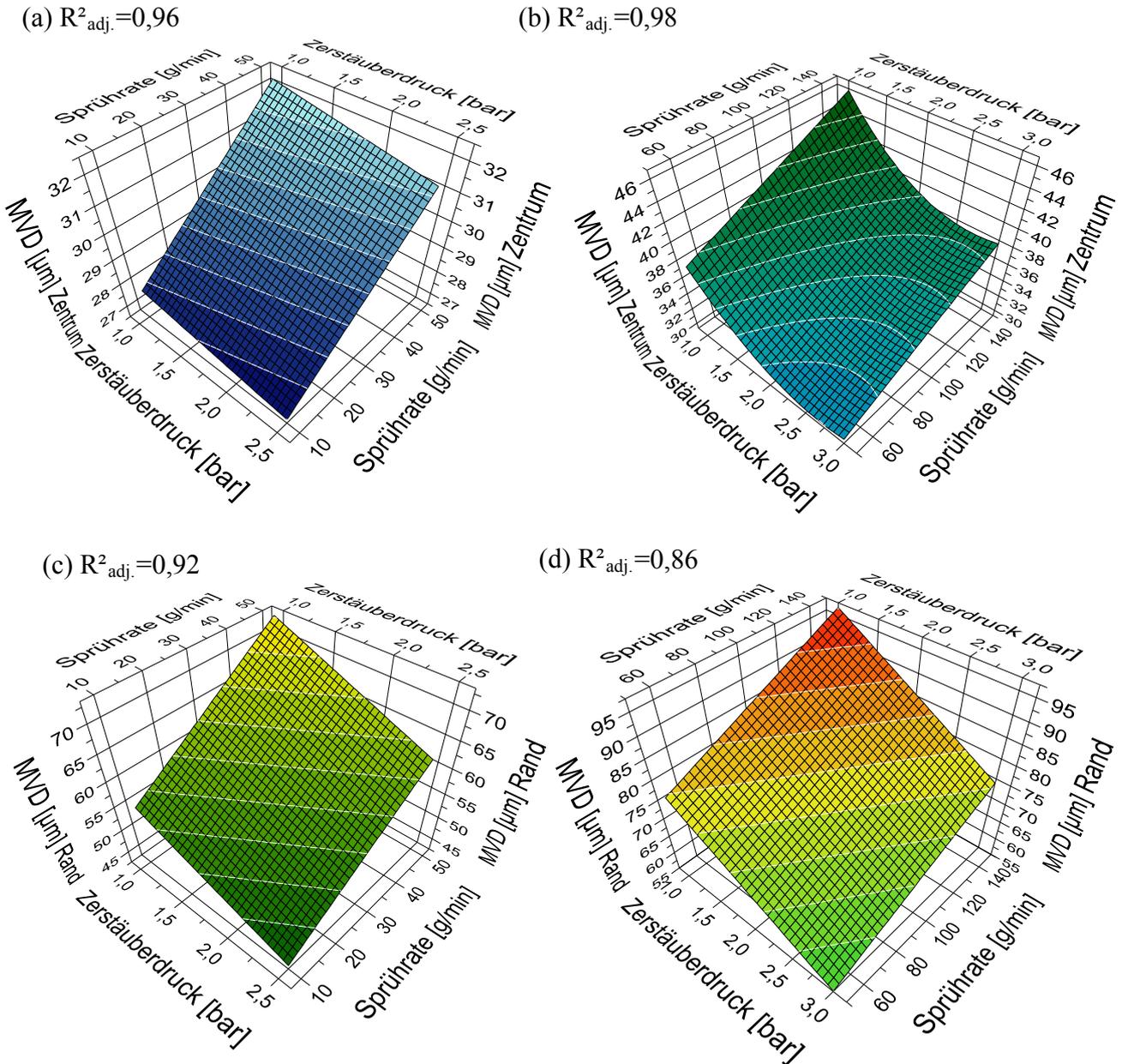


Abbildung 4.9: Diagramme der angepassten Flächen für den MVD im Sprayzentrum (a, b) und am Sprayrand (c, d) für die Labordüse (a, c) und die Produktionsdüse (b, d), Viskosität = 88mPas, Abstand Düse – Laser (Tablettenbett) = 15cm

Beim Vergleich des Luft zu Flüssigkeitsverhältnisses J (Abbildung 4.10) sieht man, dass dieses Verhältnis für eine Sprührate von 10g/min für die Labordüse bei über 10 liegt. Dies erklärt die

kleinen Tropfen bei dieser Sprührate. Für die Sprührate von 30g/min und 50g/min liegen diese Verhältnisse im Bereich der Produktionsdüse. Allerdings ergaben sich bei gleichen Verhältnissen von Luft zu Flüssigkeit für die Labordüse kleinere Werte für den MVD. Es wurde in weiteren Untersuchungen festgestellt, dass eine Erhöhung des Formierdruckes zu einer Reduktion der Tropfengröße im Zentrum des Sprays führte (siehe Kapitel 4.2.4). Da die Labordüse deutlich mehr Formierluft im Verhältnis zur Zerstäuberluft braucht, um einen ellipsenförmigen Spray zu erzeugen, kann dies eine Erklärung sein, warum die über die Labordüse erzeugten Tropfen kleiner sind als die erzeugten Tropfen der Produktionsdüse.

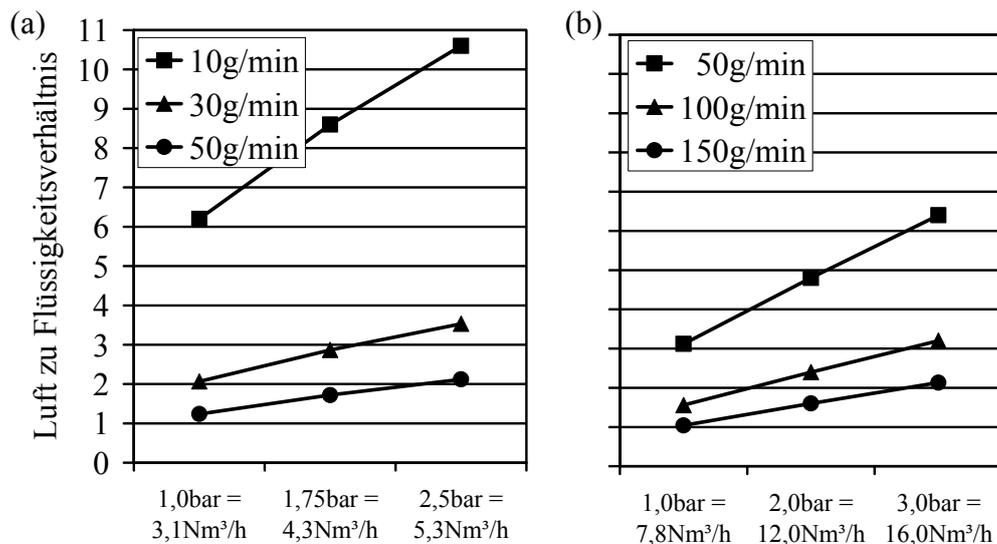


Abbildung 4.10: Luft zu Flüssigkeitsverhältnis; (a) Labordüse, (b) Produktionsdüse

Der von der Produktionsdüse maximal erzeugte Wert für den MVD im Sprayzentrum lag bei 55µm. Zum direkten Vergleich werden in einem Diagramm die aus dem Versuchsplan errechneten signifikanten Koeffizienten nebeneinander dargestellt (Abbildung 4.11). Das für alle Koeffizienten verwendete Signifikanzniveau in dieser Arbeit liegt bei 5%. Die Koeffizienten geben dabei den Wert der Veränderung des Auswertparameters an, wenn der Einflussfaktor von der Stufe -1 auf die Stufe null oder von Stufe null auf die Stufe 1 eingestellt wurde. Es wurde eine backward-Regression durchgeführt, bei der nichtsignifikante Koeffizienten ($p > 0,05$) in der absteigenden Reihenfolge ihrer p-Werte aus dem Modell entfernt wurden, um es zu vereinfachen. Dabei kann es dazu kommen, dass die Anzahl der Wechselwirkungen oder quadratischen Effekte für die Labor- oder Produktionsdüse unterschiedlich sind.

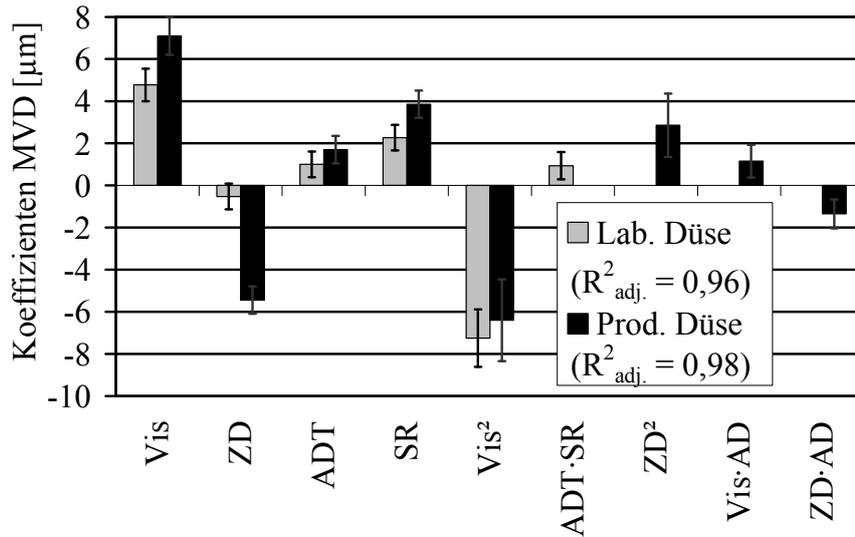
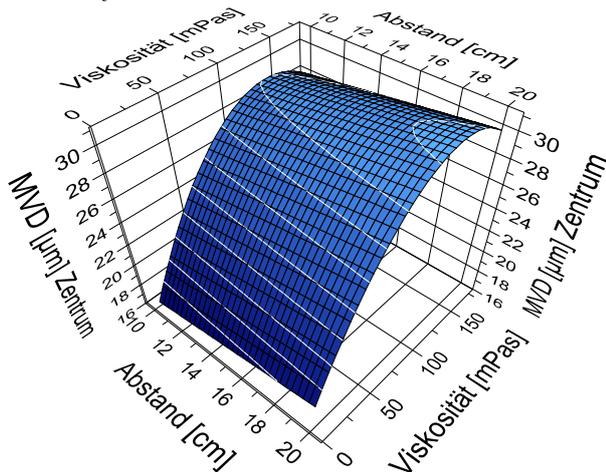


Abbildung 4.11: Koeffizientenplot für den MVD im Sprayzentrum

Die Tropfengröße im Sprayzentrum wurde von allen Hauptfaktoren signifikant beeinflusst. Für beide Düsen ergab sich ein großer linearer und quadratischer Koeffizient der Viskosität. Je höher die Viskosität desto größere Tropfen erzeugten beide Düsen im Sprayzentrum, wobei der Koeffizient für die Produktionsdüse größer war im Vergleich zur Labordüse. Für die Produktionsdüse wurde eine Wechselwirkung der Viskosität mit dem Abstand (Vis·ADT) festgestellt. Somit nimmt bei hohen Viskositäten der MVD mit dem Abstand zu. Die Diagramme der angepassten Flächen für den Einfluss des Abstandes und der Viskosität sind in Abbildung 4.12 dargestellt.

(a) $R^2_{adj.} = 0,96$



(b) $R^2_{adj.} = 0,98$

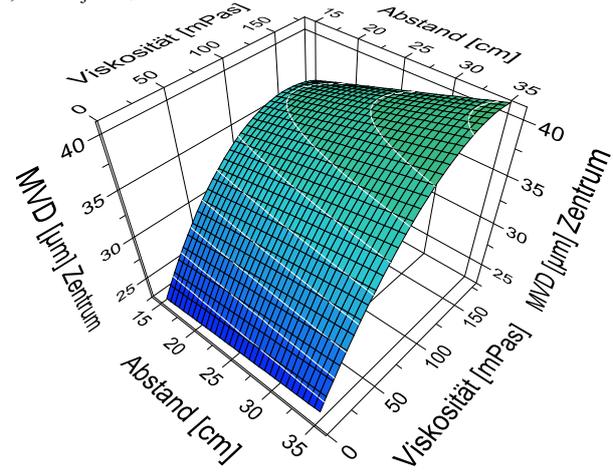


Abbildung 4.12: Diagramme der angepassten Flächen für den Einfluss des Abstandes und der Viskosität (a) Labordüse mit ZD 1,75bar und SR 30g/min; (b) Produktionsdüse mit ZD 2,0bar und SR 100g/min

Für die Labordüse führte eine Erhöhung des Zerstäubendruckes (ZD) nicht zu einer signifikanten Reduktion der Tropfengröße im Sprayzentrum (Abbildung 4.11). Grund dafür war, dass die erzeugten Tropfen der Labordüse, selbst bei einem Zerstäubendruck von 1,0bar, schon so klein waren, dass durch Erhöhung des Zerstäubendruckes keine Reduktion der Tropfengröße erreicht werden konnte. Im Gegensatz dazu konnten die größeren durch die Produktionsdüse erzeugten Tropfen durch eine Erhöhung des Zerstäubendruckes in ihrer Größe reduziert werden. So führte eine Erhöhung des Zerstäubendruckes von 1 auf 2 oder von 2 auf 3bar zu einer Reduktion des MVD von ca. $5\mu\text{m}$. Der beobachtete quadratische Koeffizient des Zerstäubendruckes bei der Produktionsdüse zeigte, dass der Einfluss des Zerstäubendruckes mit zunehmender Größe auf den MVD geringer wurde. Dies kann man in Abbildung 4.9b sehen.

Mit zunehmendem Abstand der Düsen wurde eine geringe Vergrößerung der Tropfen für beide Düsen festgestellt (Abbildung 4.11). Wie erwähnt (siehe Kapitel 2.7.5), kommt es mit zunehmendem Abstand durch die Koaleszenz zur Tropfenvergrößerung.

Die bestimmten Tropfengrößen waren am Sprayrand deutlich größer als im Sprayzentrum (Abbildung 4.9c, d). Der Einfluss der Hauptfaktoren (Vis, ZD, SR) auf die Tropfengröße am Sprayrand war deutlich größer als im Sprayzentrum (Abbildung 4.13).

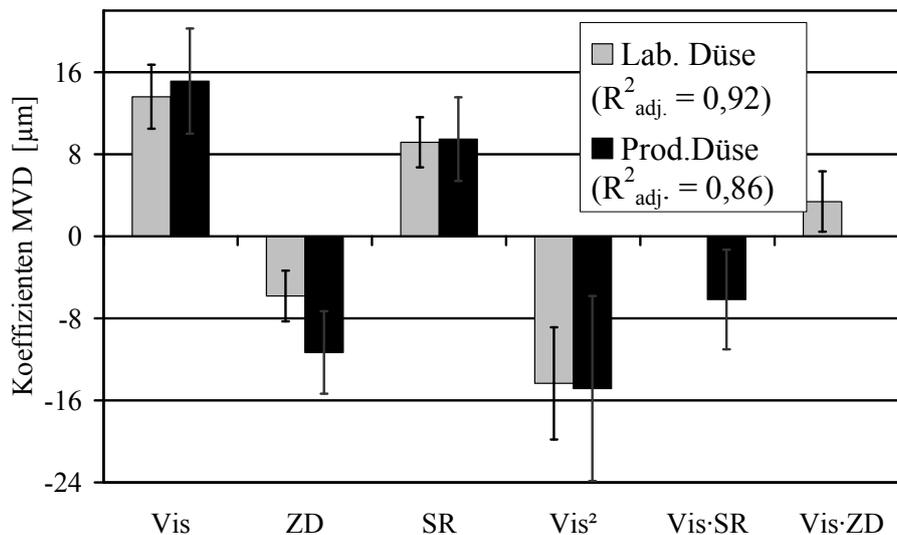


Abbildung 4.13: Koeffizientenplot für den MVD am Sprayrand

Eine Erhöhung der Viskosität führte zur Vergrößerung der Tropfen, dabei ist jedoch die Höhe der Koeffizienten doppelt so hoch wie im Sprayzentrum. Wie erwartet, führte eine Erhöhung des Zerstäubendruckes zu kleineren Tropfen. Für die Labordüse war der Einfluss des Zerstäubendruckes auf die Tropfengröße am Sprayrand deutlich größer als auf die Tropfengröße im Sprayzentrum. Die am Rand erzeugten Tropfen sind deutlich größer (MVD max. $72\mu\text{m}$) als die im Zentrum (MVD max. $33\mu\text{m}$), so dass sich die Tropfengröße durch die Erhöhung des Zerstäubendruckes weiter reduzieren ließ.

Ein Einfluss des Abstandes der Düsen auf die Tropfengröße am Sprayrand konnte nicht festgestellt werden. Aufgrund der deutlich niedrigeren Sprühdichten am Rand (siehe Tabelle 4.7) kam es hier zu einem geringeren Ausmaß an Koaleszenz. Der Einfluss des Abstandes der Düse zum Tablettenbett auf die Tropfengröße im Sprayzentrum war bei der Labor- und Produktionsdüse gering (siehe Abbildung 4.11). Daher kann dieser für die Einstellung der Tropfengröße beim Wechsel von der Labor- auf die Produktionsdüse vernachlässigt werden.

Da die von der Labordüse erzeugten Tropfen im Sprayzentrum sehr klein waren, ist es kaum möglich, die Einstellungen an der Produktionsdüse so zu wählen, dass die gleichen Werte erreicht werden. Die von der Produktionsdüse erzeugten Tropfen im Sprayzentrum sind maximal 5 bis 15 μm größer, bei gleichem Luft- zu Flüssigkeitsverhältnis. Die Tropfen am Rand sind deutlich größer. Deshalb sollte bei der Produktionsdüse der Zerstäubendruck so eingestellt werden, dass ungefähr gleiche Tropfengrößen am Sprayrand erzielt werden.

4.2.3.5 Tropfengeschwindigkeit

Zur Bestimmung der mittleren Geschwindigkeit wurde, analog zur Tropfengröße, der Median aus der Geschwindigkeitsverteilung $v_{50\%}$ bestimmt. Am Sprayrand wurden negative Geschwindigkeitswerte von Tropfen gemessen, da vermutlich aufgrund von Verwirbelungen Tropfen zweimal durch den Laserstrahl flogen. Diese Werte wurden gelöscht und der Median der Verteilung wurde bestimmt (Abbildung 4.14).

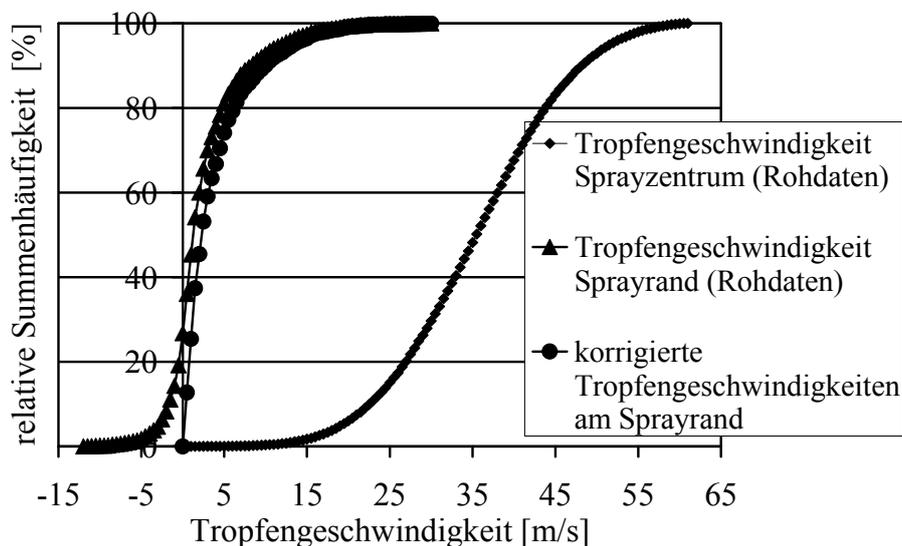


Abbildung 4.14: Geschwindigkeitsverteilung der Tropfen im Sprayzentrum und am Sprayrand (mit und ohne Tropfen negativer Geschwindigkeit)

Für die Labor- und die Produktionsdüse ergaben sich ungefähr gleiche Werte für die Tropfengeschwindigkeiten, bei Bezug auf gleiche Zerstäuberdrücke und Abstände (Abbildung 4.15).

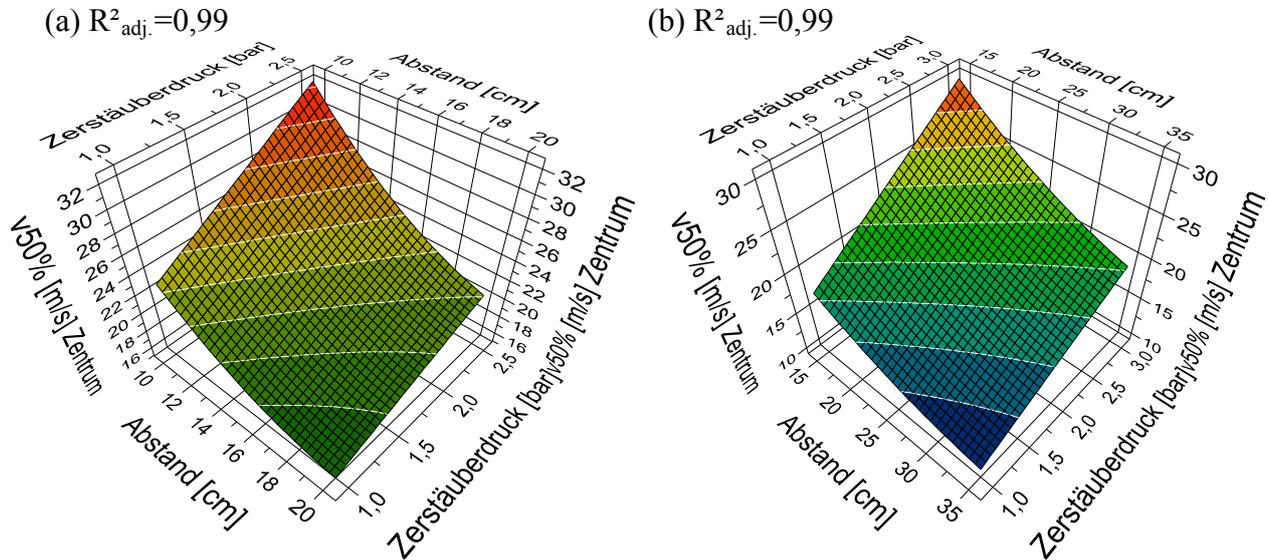


Abbildung 4.15: Diagramme der angepassten Flächen für den Median der Tropfengeschwindigkeit $v_{50\%}$ im Sprayzentrum, Viskosität = 88mPas

(a) Labordüse SR: 30g/min; (b) Produktionsdüse SR: 100g/min

Der Zerstäuberdruck und der Abstand der Düsen zum Tablettenbett hatten den größten Einfluss auf die Tropfengeschwindigkeiten im Sprayzentrum (Abbildung 4.16a).

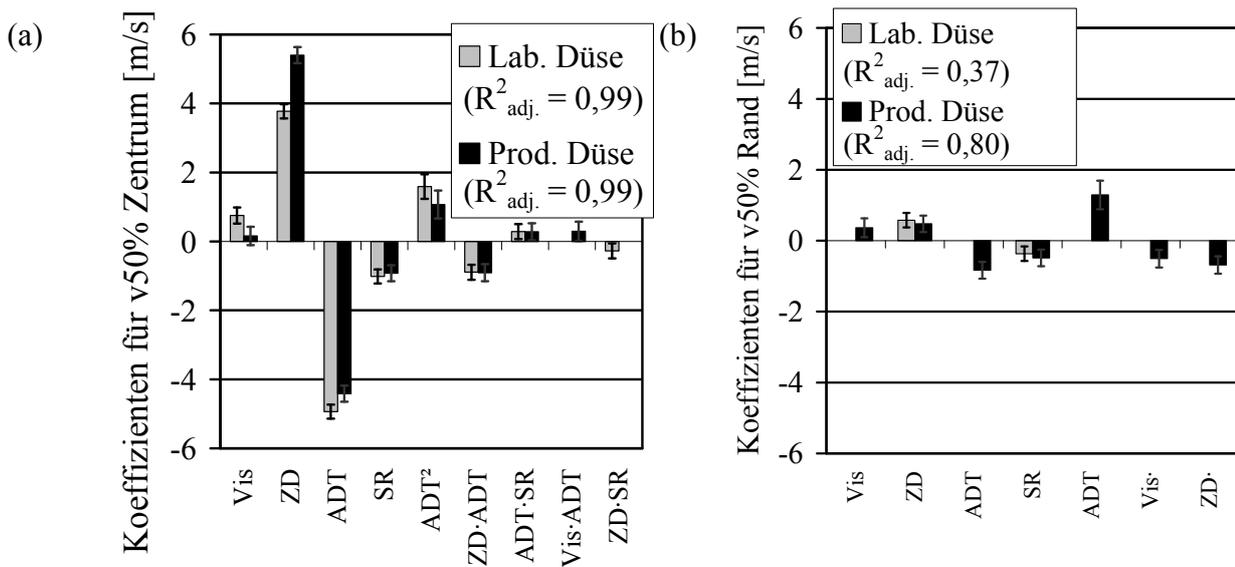


Abbildung 4.16: Koeffizientenplot für die Tropfengeschwindigkeit

(a) im Sprayzentrum und (b) am Sprayrand

Mit zunehmendem Zerstäubedruck erhöhte sich die Tropfengeschwindigkeit im Sprayzentrum für beide Düsen, wobei der Einfluss des Zerstäubedruckes auf die Geschwindigkeit bei der Produktionsdüse größer war. Nachdem die Tropfen die Düse verließen, wurden diese schnell mit zunehmendem Abstand abgebremst. Wobei die Änderung des Geschwindigkeitsgefälles mit zunehmendem Abstand kleiner wurde, was durch den bei beiden Düsen vorhandenen, quadratischen Koeffizient des Abstandes (ADT^2) dargestellt wurde (Abbildung 4.16a). Es konnte kein Einfluss der Viskosität auf die Tropfengeschwindigkeit bei der Produktionsdüse festgestellt werden. Für die Labordüse nahm die Tropfengeschwindigkeit mit steigender Viskosität leicht zu. Eine Zunahme der Sprühdrate führte zu einer Abnahme der Tropfengeschwindigkeit im Sprayzentrum und am Sprayrand für beide Düsen. Da bei gleichem Zerstäubedruck mehr Masse beschleunigt werden musste, verringerte sich die Geschwindigkeit.

Die erreichten Werte für die Tropfengeschwindigkeiten am Sprayrand waren deutlich geringer als im Sprayzentrum (maximal 6m/s), so dass die Einflüsse der Faktoren ebenfalls deutlich niedriger waren als im Sprayzentrum (Abbildung 4.16b). Die Haupteinflussfaktoren für beide Düsen waren der Zerstäubedruck und die Sprühdrate.

Aufgrund des großen Einflusses des Abstandes der Düse zum Tablettenbett auf die Tropfengeschwindigkeit im Sprayzentrum, sollte dieser Parameter für die Einstellung der Tropfengeschwindigkeit verwendet werden. Anhand des statistischen Modells kann man, bei gegebenem Zerstäubedruck, den Abstand der Düsen zum Tablettenbett so einstellen, dass gleiche Tropfengeschwindigkeiten beim Auftreffen auf die Tabletten wie im Labormaßstab erreicht werden.

4.2.3.6 Spraybreite und -höhe

Die Breite und Höhe der Sprühzone wurden über einen Sprühtest bestimmt. Dazu wurde die Düse im definierten Abstand zu einem blauen saugfähigen Papier positioniert. Wenn die entsprechende Sprühdrate erreicht war, wurde auf dieses Papier gesprüht und die Abmessungen der Ellipse mit einem Lineal bestimmt (Abbildung 4.17).

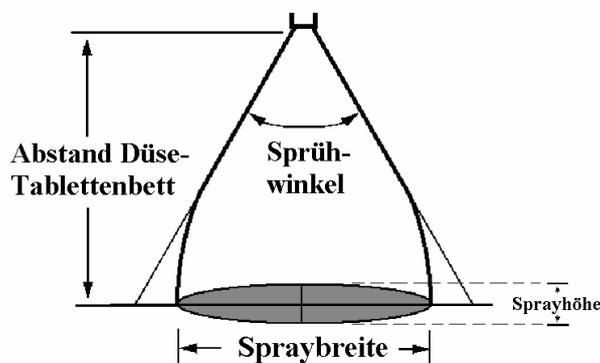


Abbildung 4.17: Geometrische Abmessungen der Sprayellipse

Die über das Modell errechneten angepassten Flächen für den Einfluss des Zerstäuberdruckes und des Abstandes auf die Spraybreite für beide Düsen sind in Abbildung 4.18 dargestellt. Für beide Düsen nahm mit steigendem Abstand die Spraybreite zu. Je höher der Zerstäuberdruck, desto geringer war die Spraybreite.

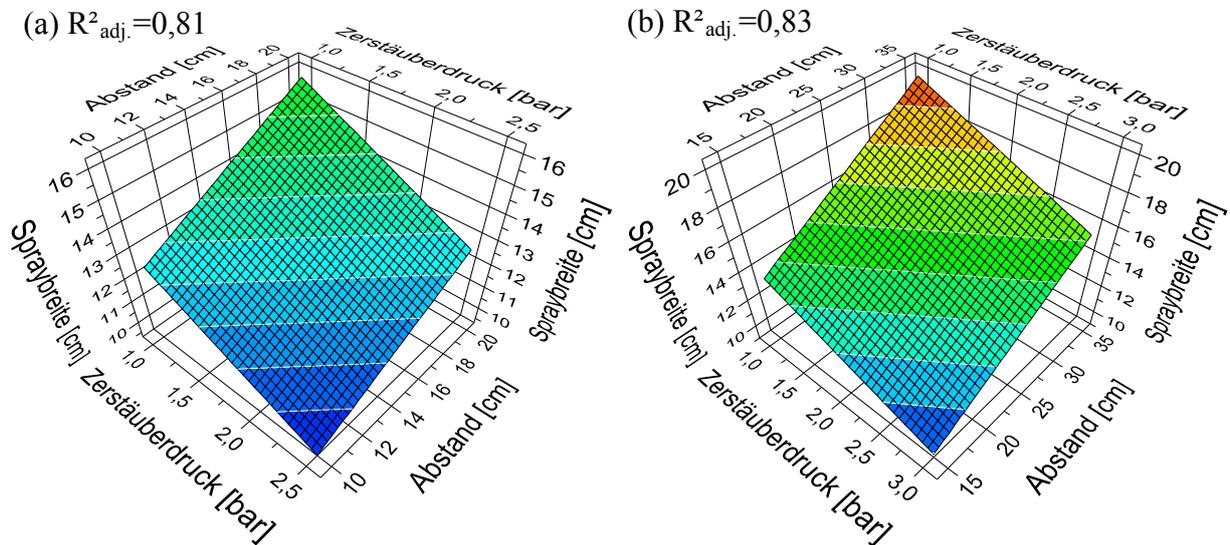


Abbildung 4.18: Diagramme der angepassten Flächen für die Spraybreite, Viskosität = 88mPas; (a) Labordüse SR: 30g/min; (b) Produktionsdüse SR: 100g/min

Stellt man bei beiden Düsen den gleichen Abstand der Düse zum Tablettenbett ein und wählt ein gleiches Verhältnis von Luft zu Flüssigkeit (unter 4:1!) (siehe Abbildung 4.10), so ergeben sich ungefähr gleiche Spraybreiten. Der Koeffizientenplot zeigt, dass die Spraybreite für die Labor- und Produktionsdüse durch alle Hauptfaktoren signifikant beeinflusst wurde (Abbildung 4.19).

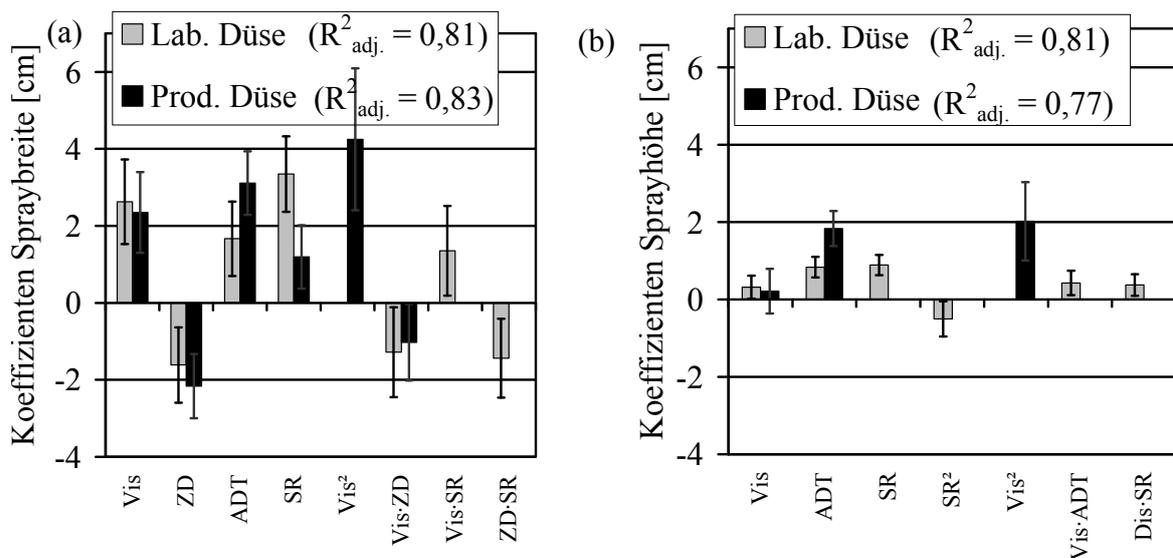


Abbildung 4.19: Koeffizientenplot für die Spraybreite (a) und Sprayhöhe (b)

Mit zunehmender Viskosität, Abstand der Düsen und Sprühdrate wurde die Spraybreite für beide Düsen größer. Wie in Kapitel 4.2.3.4 gezeigt, nimmt mit zunehmender Viskosität und Sprühdrate die Tropfengröße zu. Diese größeren Tropfen haben eine größere Angriffsfläche für die Zerstäuber- und Formierluft. Somit kann der Spray mehr aufgeweitet werden. Der niedrigere Koeffizient des Abstandes der Düsen zum Tablettenbett (ADT) für die Labordüse erklärt sich aus dem kleineren Versuchsraum (Abstand der Faktorstufen: Labordüse 5cm und Produktionsdüse 10cm). Für die Produktionsdüse war der Einfluss der Sprühdrate auf die Spraybreite geringer als bei der Labordüse. Es zeigte sich bei der Labordüse, dass der Zerstäuberdruck auf die Spraybreite bei einer kleineren Sprühdrate (10g/min) keinen Einfluss hatte (Wechselwirkung ZD·SR) (Abbildung 4.20a).

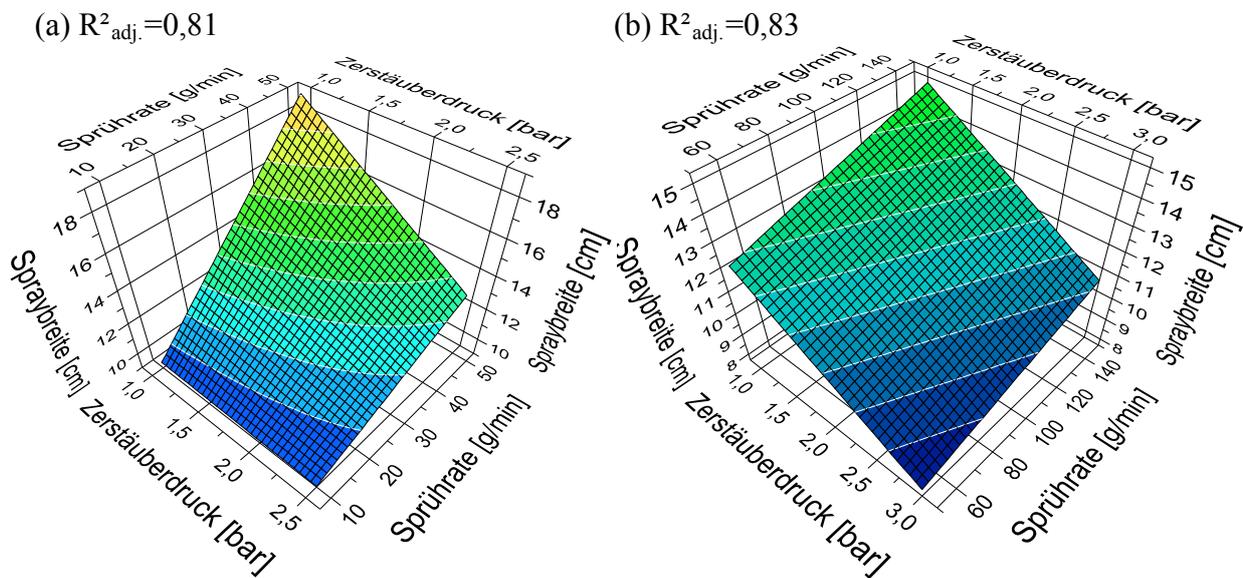


Abbildung 4.20: Diagramme der angepassten Flächen für die Spraybreite, Viskosität = 88mPas; Abstand 15cm; (a) Labordüse; (b) Produktionsdüse

Dies konnte bei den höheren Sprühdraten, die bei den Versuchen an der Produktionsdüse verwendet wurden, nicht beobachtet werden. Es konnte eine Wechselwirkung zwischen der Viskosität und dem Zerstäuberdruck (Vis·ZD) für beide Düsen festgestellt werden. Diese führte dazu, dass der Einfluss der Viskosität auf die Spraybreite bei niedrigeren Zerstäuberdrücken größer war.

Der einzige Faktor, der für beide Düsen einen Einfluss auf die Sprayhöhe hatte, war der Abstand der Düsen zum Tablettenbett (Abbildung 4.19b). Eine Zunahme des Abstandes um eine Faktorstufe führte zu einer Vergrößerung der Sprayhöhe für die Produktionsdüse von ca. 1,8cm und für die Labordüse um ca. 1cm.

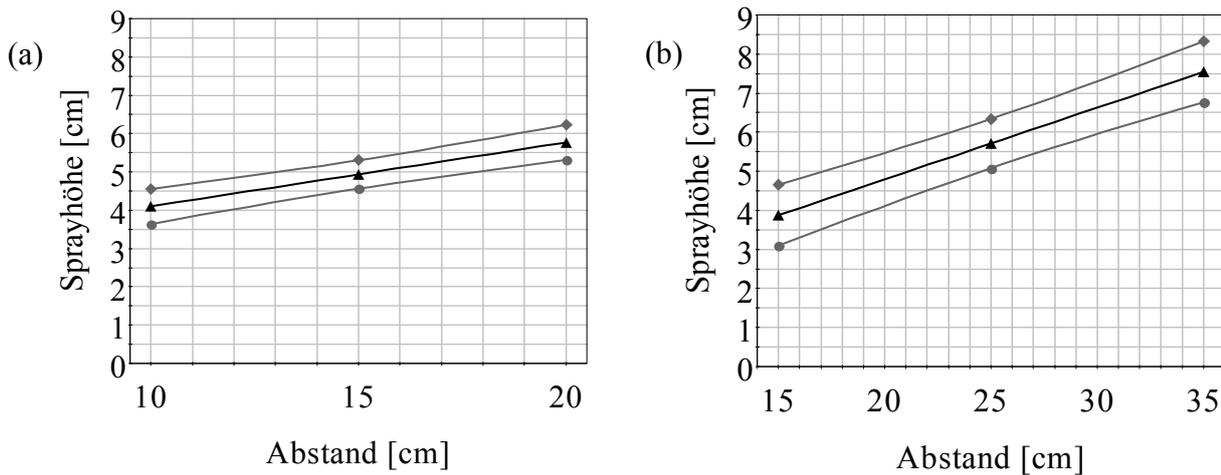


Abbildung 4.21: Diagramme für die aus dem Modell vorhergesagten Sprayhöhen mit 95% VB der Mittelwerte; (a) Labordüse; (b) Produktionsdüse

In Abbildung 4.21b sieht man deutlich, dass die Produktionsdüse für größere Abstände der Düse zum Tablettenbett größere Sprayhöhen erzeugt als für die Labordüse. Durch eine Vergrößerung der Sprayhöhe verlängert sich die Zeit, die die Tabletten in der Sprühzone verbleiben (surface time) und somit auch die Menge an Filmmaterial, die die Tabletten bei einem Durchlauf durch den Spray erhalten. Man kann versuchen, für die Produktionsdüse einen so kleinen Abstand zu wählen, um die gleiche Sprayhöhe zu erzielen wie im Labormaßstab. Dies führt aber dazu, dass die Spraybreite ebenfalls deutlich kleiner wird, so dass nur sehr kleine Sprühdichten gefahren werden können und sich die Prozesszeit deutlich verlängert. Da die aufgebrauchte Menge pro Durchlauf bei einer größeren Sprayhöhe bei gleicher Durchlaufgeschwindigkeit der Tabletten höher ist, kann man eventuell versuchen, dies durch eine höhere Drehzahl zu kompensieren, da die Tabletten dann schneller durch die Sprühzone laufen. Der Weg auf der Tablettenbettoberfläche, den die Tabletten nach Verlassen der Sprühzone im Produktionsgerät zurücklegen bis sie die Trommelwand erreichen, ist länger als im Laborcoater. Somit haben die Tabletten im Produktionsgerät viel mehr Zeit zum Trocknen bis sie wieder durch die Sprühzone laufen, so dass die Tablette auch bei einem höheren Filmauftrag pro Durchlauf vermutlich nicht zur Überfeuchtung neigen.

4.2.3.7 Spraydichte

Die Spraydichte im Sprayzentrum sowie am -rand wurde am stärksten durch die Sprühdichte beeinflusst (Abbildung 4.22), was zu erwarten war. Eine Vergrößerung des Abstandes der Düsen führte ebenfalls zu einer Abnahme der Spraydichte, aufgrund der Expansion des Sprays im Raum. Der Koeffizient des Abstandes für die Produktionsdüse war hierbei größer als bei der Labordüse. Allerdings waren die Abstände der Faktorstufen für den Abstand der Düsen zum Tablettenbett für die Produktionsdüse auch höher, was bei dem Vergleich der Düsen berücksichtigt werden muss.

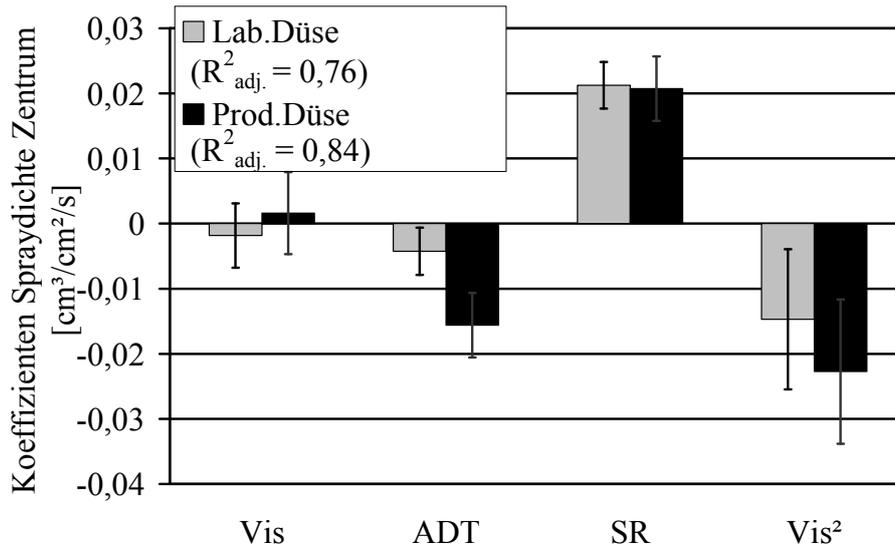
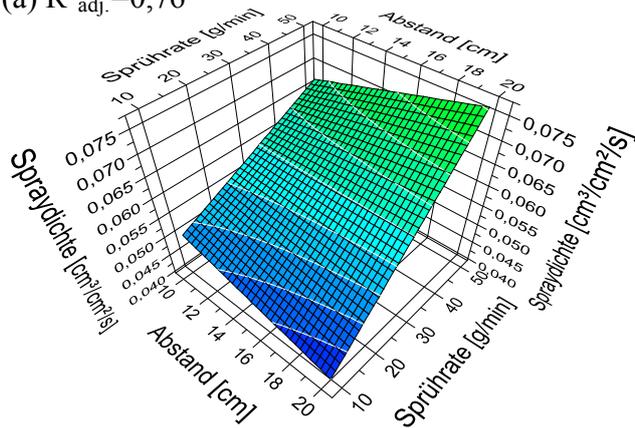


Abbildung 4.22: Koeffizientenplot für die Spraydichte im Sprayzentrum

Beim Vergleich der gemessenen Bereiche für die Spraydichten wurden zu vernachlässigende Unterschiede zwischen den beiden Düsen festgestellt. Die Spraydichten für die Produktionsdüse waren geringfügig größer als die der Labordüse (Abbildung 4.23). Das liegt daran, dass bei der Produktionsdüse die höheren Sprühdichten durch den größeren eingestellten Abstand, der zur Expansion des Sprays führte (siehe Kapitel 4.2.3.6), zum Großteil kompensiert wurden. Somit ist es möglich, den Abstand der Düse zum Tablettenbett bei der Produktionsdüse so anzupassen, dass auch bei höheren Sprühdichten gleiche Spraydichten erreicht werden wie im Labormaßstab.

(a) $R^2_{adj.}=0,76$



(b) $R^2_{adj.}=0,84$

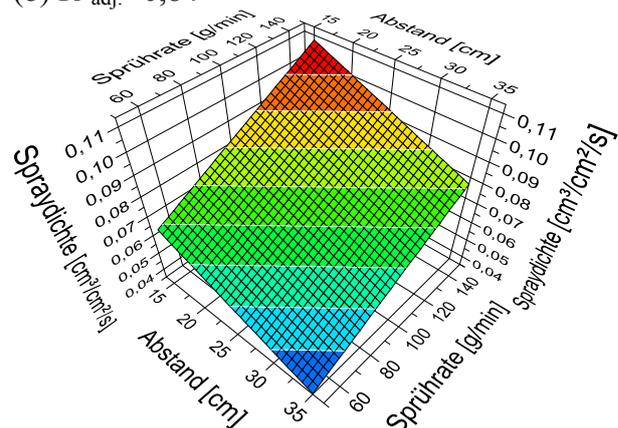


Abbildung 4.23: Diagramme der angepassten Flächen für die Spraydichte im Sprayzentrum; Viskosität 88mPas; (a) Labordüse; (b) Produktionsdüse

4.2.3.8 Zusammenfassung

Die Tropfengröße und die Tropfengeschwindigkeit sind die Hauptparameter, die beim Scale-up beachtet werden sollten. Anhand der gewonnenen Daten kann jedoch lediglich eine Empfehlung für HPMC-Lösungen für die untersuchten Viskositätsbereiche gegeben werden. Es ist jedoch vermutlich anzunehmen, dass für wässrige Filmdispersionen gleicher Viskosität ähnliche Ergebnisse zu erwarten sind. Zur Einstellung der Prozessparameter im Produktionsmaßstab kann wie folgt vorgegangen werden:

Da sich herausstellte, dass der Abstand der Düsen zum Tablettenbett zur Einstellung der Tropfengröße zu vernachlässigen ist, sollte die zu erzielende Tropfengröße am Sprayrand, bei gegebener Sprühdrate, über die Einstellungen des Zerstäubendruckes erfolgen. Dazu wird über das gegebene statistische Modell (anhand der Diagramme der angepassten Flächen) die Tropfengröße am Sprayrand (Abbildung 4.9c) und die Tropfengeschwindigkeit (Abbildung 4.15a) im Sprayzentrum für den Labormaßstab ermittelt. Da die Sprühdrate über die Spraybreite errechnet werden sollte, diese allerdings für die Produktionsdüse noch nicht bekannt ist, kann man für die erste Einstellung die doppelte Spraybreite annehmen, so dass sich auch die doppelte Sprühdrate ergibt. Der entsprechende Zerstäubendruck, um die gewünschte Tropfengröße am Sprayrand zu erhalten, wird aus dem Diagramm (siehe Abbildung 4.9d) abgelesen oder über ein Statistikprogramm berechnet. Über den so bestimmten Zerstäubendruck kann jetzt der Abstand der Düsen zum Tablettenbett bestimmt werden, der eine gleiche Aufprallgeschwindigkeit der Tropfen ergibt (siehe Abbildung 4.15b). Anhand der Sprühdrate, des Zerstäubendruckes und des Abstandes der Düse zum Tablettenbett wird ein Spraytest auf Papier durchgeführt, wobei der Formierdruck so angepasst werden sollte, dass sich ein homogener Flachstrahl ausbildet. Die Spraybreite und -höhe wird abgemessen. Über die nun bestimmte Spraybreite, wird die Sprühdrate neu bestimmt und somit auch der Zerstäubendruck und der Abstand der Düse zum Bett. Mit den neuen Einstellungen wird nochmals ein Spraytest durchgeführt und die Spraybreite erneut bestimmt. Hat sie sich verändert, muss die Sprühdrate, der Zerstäubendruck und der Abstand Düse zum Tablettenbett wieder angepasst werden. Somit sollte erreicht werden, dass die Tropfen am Sprayrand die gleiche Größe und im Sprayzentrum die gleiche Aufprallgeschwindigkeit haben.

4.2.4 Einfluss des Formierdruckes

4.2.4.1 Einleitung und Versuchsplan

Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluss der Formierluft auf die Spraycharakteristik und Spraygeometrie zu bewerten. In der Praxis ist es schwer, die optimalen Einstellungen für einen optimalen Formierdruck zu finden. Deshalb war es von Interesse, wie Veränderungen in der Formierluft die Tropfengröße und Tropfengeschwindigkeit sowie die Spraydichte und Spraygeometrie beeinflussen. Für alle Untersuchungen wurde eine HPMC Lösung mit einer Viskosität von 175mPas verwendet. Die aus praktischen Gründen gewählten Sprühraten wurden auf 30g/min für die Labor- und 150g/min für die Produktionsdüse gestellt. Der Abstand der Düsen zum Schnittpunkt der Laserstrahlen (fiktives Tablettenbett) wurde konstant auf 10cm für die Labordüse und 25cm für die Produktionsdüse gehalten. Es wurden zwei CCFD Versuchspläne durchgeführt, deren Faktorstufen in Tabelle 4.8 dargestellt sind. Die Formierdrücke wurden so ausgewählt, dass es bei keiner Einstellung zu dem beschriebenen hantelförmigen Sprühbild kam (siehe Abbildung 4.7).

Tabelle 4.8: Faktorstufeneinstellungen für die Labor- und Produktionsdüse

Faktor	Einheit	Stufen					
		-1		0		+1	
		Lab.	Prod.	Lab.	Prod.	Lab.	Prod.
ZD: Zerstäuberdruck und -volumen	bar =	1,50	2,00	2,00	2,25	2,50	2,50
	Nm ³ /h	3,9	12,0	4,6	12,8	5,3	13,5
FD: Formierdruck und -volumen	bar =	1,50	1,80	2,25	2,40	3,00	3,00
	Nm ³ /h	3,6	6,6	4,6	8,2	5,6	9,8

4.2.4.2 Ergebnisse

Die Ergebnisbereiche aus den Versuchsplänen sind in Tabelle 4.9 aufgelistet.

Tabelle 4.9: Ergebnisse aus den beiden Versuchsplänen (Angabe der min.- max. Bereiche)

Auswertparameter	Einheit	Labordüse	Produktionsdüse
Spraybreite	cm	8,0 - 14,0	16,0 - 30,0
Sprayhöhe	cm	3,5 - 4,5	9,0 - 11,0
MVD Sprayzentrum	μm	26,4 - 33,0	34,5 - 44,7
MVD Sprayrand	μm	49,8 - 59,9	76,4 - 91,0
v50% Sprayzentrum	m/s	16,9 - 9,9	18,3 - 22,1
v50% Sprayrand	m/s	1,7 - 3,9	1,1 - 1,8
Spraydichte Zentrum	$\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{s}$	0,034 - 0,06	0,06 - 0,14
Spraydichte Rand	$\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{s}$	0,0052 - 0,027	0,0026 - 0,046

Die Ergebnisse der PDA- und Spraygeometriemessungen finden sich im Anhang (Tabelle 7.3 und Tabelle 7.4).

4.2.4.3 Tropfengröße

Es konnte gezeigt werden, dass die Tropfengröße im Sprayzentrum mit steigendem Formierdruck für beide Düsen geringer wurde (Abbildung 4.24).

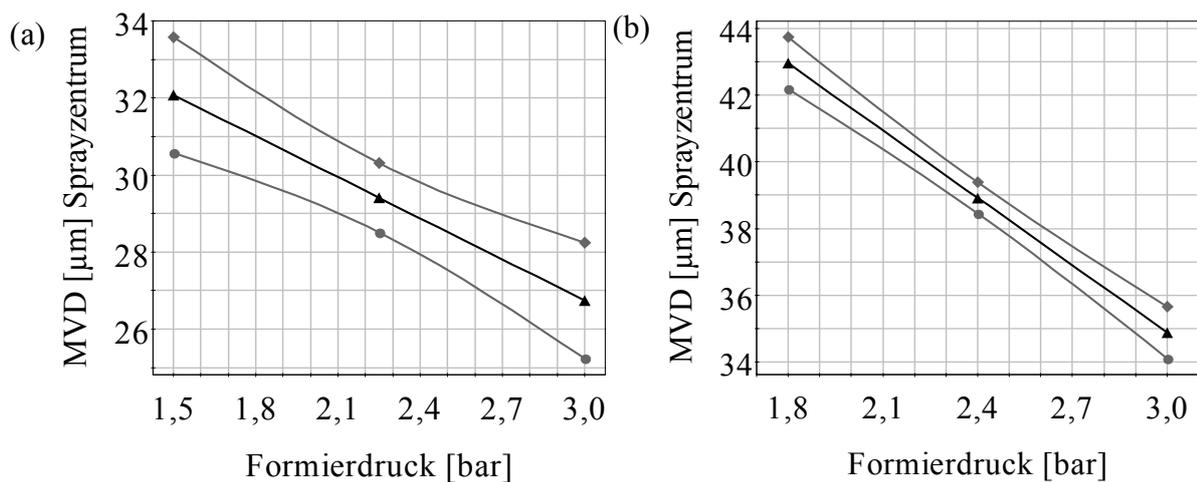


Abbildung 4.24: Diagramme für die aus dem Modell vorhergesagten MVD mit 95% VB der Mittelwerte; (a) Labordüse; (b) Produktionsdüse

Die Tropfengröße am Sprayrand wurde durch den Formierdruck nicht beeinflusst.

4.2.4.4 Tropfengeschwindigkeit

Eine Veränderung des Formierdruckes führte zu keiner signifikanten Änderung der Tropfengeschwindigkeit für die Labor- und Produktionsdüse.

4.2.4.5 Spraybreite und -höhe

Wie erwartet, nahm mit steigendem Formierdruck die Spraybreite für beide Düsen im dargestellten Bereich zu (Abbildung 4.25). Es wurde bei beiden Düsen ein quadratischer Effekt der Formierluft beobachtet, welcher zeigte, dass sich der Spray nicht beliebig aufweiten lässt. Eine Erhöhung der Zerstäuberluft führte dagegen, wie auch schon in Abbildung 4.19 gezeigt, zu einer Verringerung der Spraybreite für beide Düsen. Der Formierdruck sollte so eingestellt werden, dass die Spraybreite maximal wird, ohne jedoch ein hantelförmiges Sprühbild zu ergeben, da mit zunehmender Spraybreite mehr Tabletten pro Durchlauf besprüht werden, was zu einer besseren Gleichförmigkeit des Filmauftrages führt (siehe Kapitel 2.7.3).

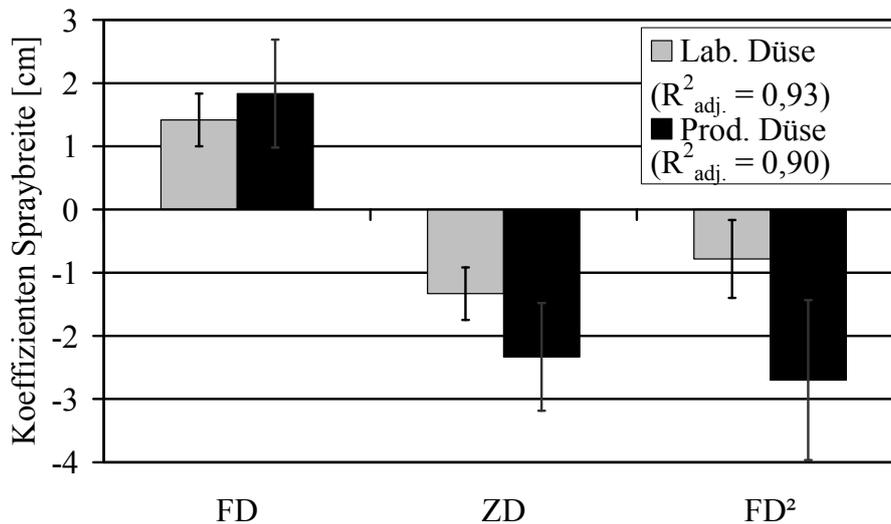


Abbildung 4.25: Koeffizientenplot für die Spraybreite

Die Diagramme der angepassten Flächen für den Einfluss des Formierdruckes auf die Spraybreite werden in Abbildung 4.26 dargestellt.

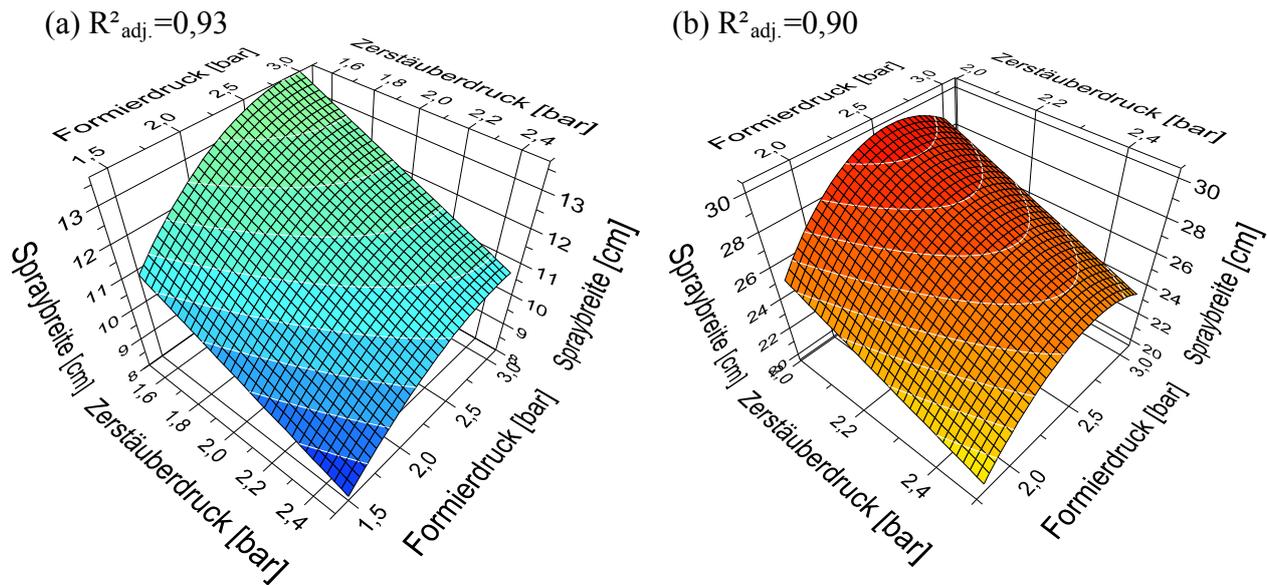


Abbildung 4.26: Diagramme der angepassten Flächen für den Einfluss von Zerstäuber- und Formierdruck auf die Spraybreite; (a) Labordüse; (b) Produktionsdüse; Viskosität: 175mPas

Die Werte für die Spraybreiten lassen sich in diesem Fall schlecht zwischen der Labor- und Produktionsdüse vergleichen, da die Sprühraten im Labormaßstab bei 30g/min und im Produktionsmaßstab bei 150g/min lagen, so dass die Spraybreiten im Produktionsmaßstab deutlich höhere Werte ergaben.

4.2.4.6 Spraydichte

Mit steigendem Formierdruck nimmt die Spraydichte für beide Düsen im Sprayzentrum signifikant ab (Abbildung 4.27).

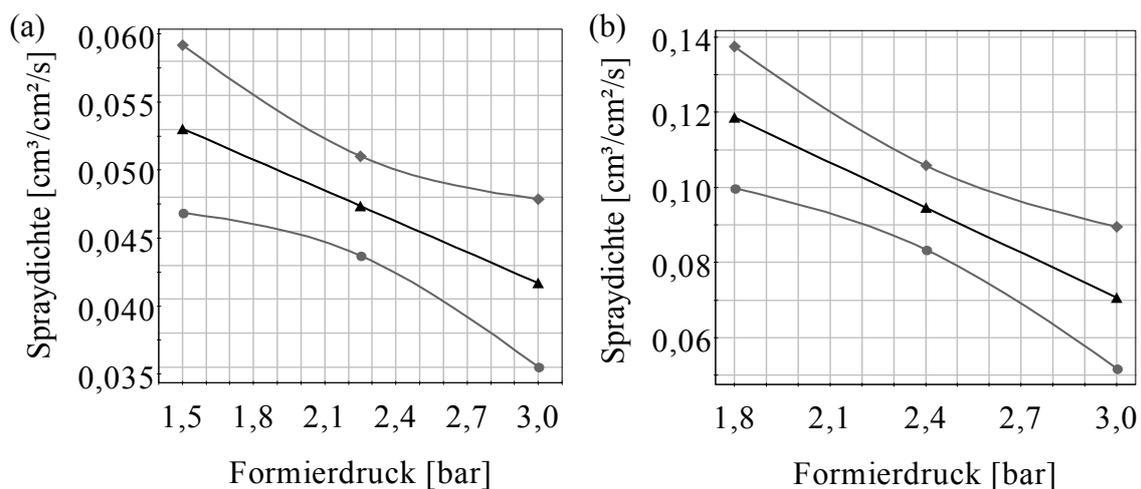


Abbildung 4.27: Diagramme für die aus dem Modell vorhergesagten Spraydichten im Sprayzentrum mit 95% VB der Mittelwerte, (a) Labordüse; (b) Produktionsdüse

Die absoluten Spraydichten für die Produktionsdüse waren aufgrund der hohen eingestellten Sprühdichte von 150g/min deutlich höher, als die gemessenen Spraydichten der Labordüse mit einer Sprühdichte von 30g/min. Am Sprayrand wurde dagegen eine Zunahme der Spraydichte mit steigendem Formierdruck beobachtet.

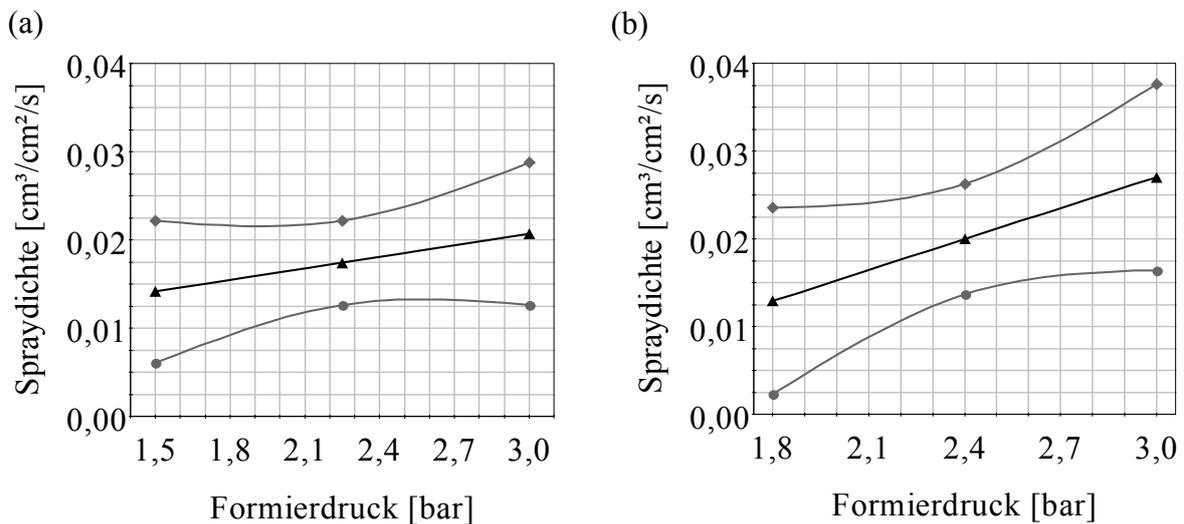


Abbildung 4.28: Diagramme für die aus dem Modell vorhergesagten Spraydichten am Sprayrand mit 95% VB der Mittelwerte; (a) Labordüse; (b) Produktionsdüse

Dies zeigt, dass höhere Formierdruckeinstellungen in der Lage sind, die Tropfen aus dem Sprayzentrum an den -rand zu zwingen, welches zu einer gleichmäßigeren Spraydichtenverteilung führt. Bei zu hohen Formierdrücken entstehen hantelförmige Sprühbilder, die für das Filmcoating ungeeignet sind. Es ist somit immer notwendig, einen Spraytest durchzuführen, da sich die Werte für die Formierdrücke, die ein optimales Sprühbild ergeben, nicht vorhersagen lassen.

4.2.4.7 Zusammenfassung

Die Spraybreite, die Tropfengröße und die Spraydichte werden durch die Formierluft beeinflusst. Die Labor- und die Produktionsdüse erzeugen beide gleichmäßige elliptische Sprühbilder. Es zeigte sich, dass die Sprays, welche über die Produktionsdüse erzeugt werden, breiter sind als die Sprays der Labordüse. Die Tropfengröße im Sprayzentrum wurde durch einen höheren Formierdruck für beide Düsen verkleinert.

4.2.5 Einfluss des Düsendurchmessers

4.2.5.1 Einleitung und Versuchsplan

Für die Labor- sowie für die Produktionsdüse sind eine Reihe von verschiedenen Düseneinsätzen erhältlich. Die Wahl des Düseneinsatzes richtet sich hierbei vor allem nach der gewählten Sprütrate und der Viskosität der Filmdispersion. Für die Labordüse sind Düseneinsätze von 0,5 bis 1,0mm erhältlich und für die Produktionsdüse von 0,8mm bis 2,2mm. Wie schon in Kapitel 2.7.6 erwähnt, verändert sich beim Wechsel des Düseneinsatzes die Fläche des Ringspaltes nicht (siehe Abbildung 2.1). Dies hat zur Folge, dass bei gegebenem Zerstäuberdruck, die Austrittsgeschwindigkeit der Luft sowie das Luftvolumen konstant bleiben. Verringert man jedoch den Düsendurchmesser bei konstanter Sprütrate, führt dies zur Erhöhung der Austrittsgeschwindigkeit der Filmdispersion aus der Düse. Dies beeinflusst nach Gl. 2.11 das Verhältnis der Austrittsgeschwindigkeiten der Zerstäuberluft und der Flüssigkeit $v_{L./Fl.}$, welches die Tropfengröße beeinflussen kann.

Zu niedrige Austrittsgeschwindigkeiten der Filmdispersion (Abbildung 4.29a) führen zu einer ungleichmäßigen Förderung der Filmdispersion, was zu einem pulsierenden und ungleichmäßigen Sprühbild führt.

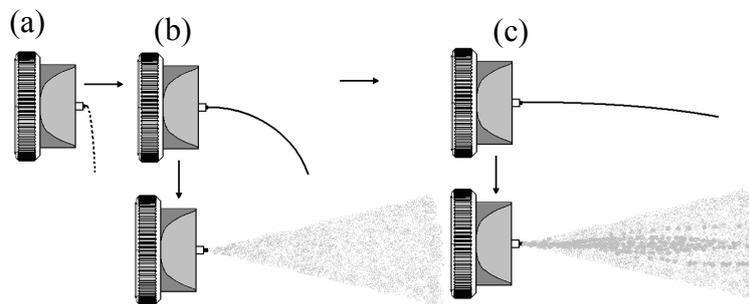


Abbildung 4.29: Einfluss der Austrittsgeschwindigkeit der Filmdispersion auf das Sprühbild; (a) diskontinuierlich, (b) optimal, (c) Bunsenbrennereffekt

Eine entsprechende Austrittsgeschwindigkeit ist Voraussetzung für ein gutes Sprühbild (Abbildung 4.29b). Zu hohe Austrittsgeschwindigkeiten können zu einem so genannten Bunsenbrennereffekt führen (Abbildung 4.29c). Dieser kann bei Austrittsgeschwindigkeiten der Flüssigkeit aus der Düse über 9m/s auftreten und führt zu einer erhöhten Spraydichte im Zentrum, welches zu einer Überfeuchtung der Tabletten führen kann. Diese Extremeinstellungen wurden allerdings nicht untersucht. Für manche Anwendung kann es von Vorteil sein, einen kleineren Düsendurchmesser zu verwenden, um höhere Austrittsgeschwindigkeiten zu erzielen. Dadurch kann das Verkleben der Filmdispersion mit der Düse verringert werden.

Ziel der Versuche war es, festzustellen, ob durch die Verwendung verschiedener Düsendurchmesser die Spraycharakteristik verändert wird.

Für die Labordüse wurde eine konstante Sprühdose von 25g/min und ein Abstand der Düse zum Tablettenbett von 10cm gewählt. Die Einstellungen für die Produktionsdüse waren 100g/min und 20cm. Um eventuelle Wechselwirkungen zwischen Düsendurchmesser und eingestellten Zerstäuberdruck festzustellen, wurde jeder Düsendurchmesser bei vier Zerstäuberdrücken getestet. Die Versuchseinstellungen für die Labor- und Produktionsdüse sind in Tabelle 4.10 aufgelistet.

Tabelle 4.10: Versuchseinstellungen für die Labor- und Produktionsdüse

Maßstab	Düsendurchmesser DD	Zerstäuberluft		Formierluft	
	mm	bar = Nm ³ /h		bar = Nm ³ /h	
Labordüse	0,5; 0,8; 1,0	0,50	2,3	0,80	2,6
		1,00	3,1	1,50	3,6
		1,50	3,9	2,00	4,3
		2,00	4,6	2,20	4,6
Produktionsdüse	1,2; 1,8	1,00	7,8	1,00	4,7
		2,00	12,0	2,20	7,1
		3,00	16,0	3,00	9,5
		4,00	20,0	4,00	12,8

Zur Auswertung des Einflusses des Düsendurchmessers auf die Auswertgrößen wurden die Versuche über einen voll faktoriellen Versuchsplan ausgewertet. Wobei ein so genanntes „Multilevel Design“ verwendet wurde, was es erlaubt, die Abstände der Faktorstufen frei einzustellen.

4.2.5.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse der PDA- und Spraygeometriemessungen finden sich im Anhang (Tabelle 7.5 und Tabelle 7.6).

Es konnte kein Einfluss des Düsendurchmessers auf die Tropfengröße, Tropfengeschwindigkeit und Spraydichte für die Produktionsdüse festgestellt werden. Lediglich ein geringer linearer und quadratischer Effekt des Düsendurchmessers auf die Tropfengeschwindigkeit bei der Labordüse konnte beobachtet werden (Abbildung 4.30). Die Tropfengeschwindigkeit verringert sich mit zunehmenden Düsendurchmesser. Der gemessene Effekt ist niedrig verglichen mit dem Effekt des Zerstäuberdruckes auf die Tropfengeschwindigkeit und vermutlich nicht relevant für die Filmqualität.

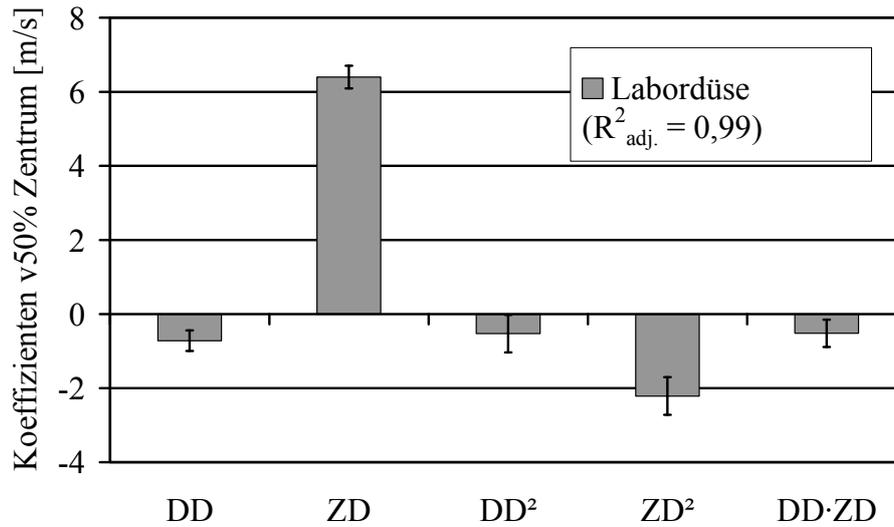


Abbildung 4.30: Koeffizientenplot für die Tropfengeschwindigkeit im Sprayzentrum für die Labordüse

4.2.5.3 Zusammenfassung

Die Wahl des Düsendurchmessers hat für die Labor- und die Produktionsdüse praktisch keinen Einfluss auf die Sprühcharakteristik, sofern die Austrittsgeschwindigkeiten der Filmdispersion nicht deutlich zu niedrig oder zu hoch sind (siehe Abbildung 4.29).

4.3 Tablettengeschwindigkeiten und Durchlaufzeiten (Surface times)

4.3.1 Einleitung und Zielsetzung

Um den Einfluss der Trommeldrehzahl auf den Scale-up Prozess zu beurteilen, ist es notwendig zu wissen, wie schnell die Tabletten beim Durchgang durch die Sprühzone laufen. Als Ansatz zur Umrechnung der Trommeldrehzahl wurde eine konstante Umfangsgeschwindigkeit vorgeschlagen (siehe Kapitel 2.3.2). Es sollte untersucht werden, welche Geschwindigkeiten die Tabletten beim Durchgang durch die Sprühzone haben, wenn die Trommeldrehzahl über eine konstante Umfangsgeschwindigkeit umgerechnet wird. Zusätzlich sollte der Einfluss der Tablettenformen (bikonvexe und Oblongtabletten) auf die Geschwindigkeit untersucht werden.

Bei Kenntnis der Tablettengeschwindigkeiten kann die Trommeldrehzahl so eingestellt werden, dass die Tabletten beim Durchlaufen durch die Sprühzone die gleiche Geschwindigkeit besitzen. Man könnte die Werte jedoch auch nutzen, um bei höheren Sprayhöhen im Produktionscoater die Trommeldrehzahl so einzustellen, dass wieder ein gleicher Filmauftrag pro Tablette, pro Durchlauf erreicht werden würde.

4.3.2 Versuchsaufbau

Die Tablettengeschwindigkeit in verschiedenen Trommelgrößen wurde mit Hilfe einer digitalen Videokamera, die an einem Stativ an der Coatertür oder am Düsenstock befestigt wurde, bestimmt (Abbildung 4.31).

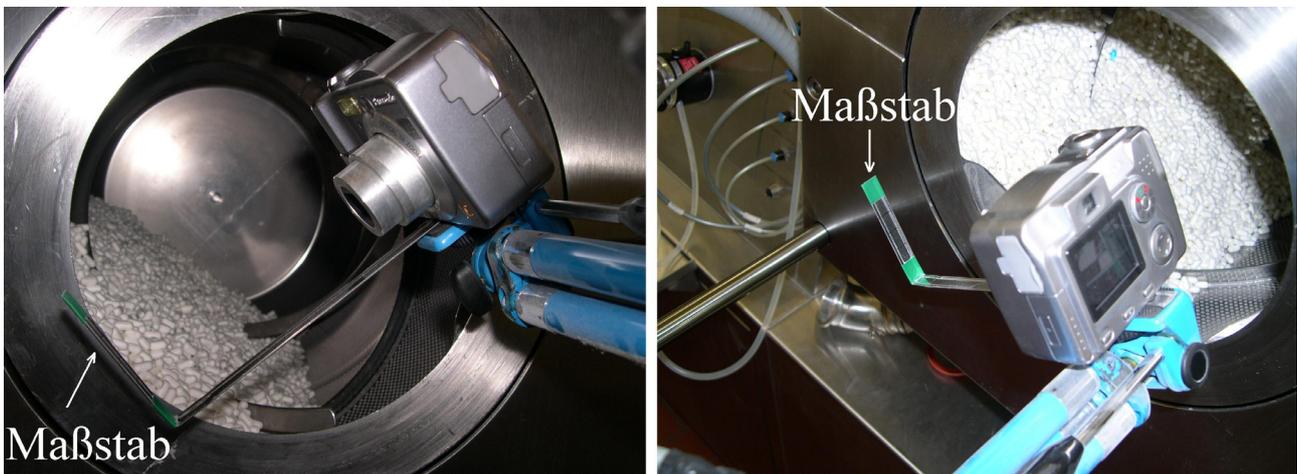


Abbildung 4.31: Videokamera mit Maßstab befestigt am Düsenarm des BFC 5

Die Kamera wurde so eingestellt, dass der Aufnahmebereich für das Video die Sprühzone der Düse zeigte. Der über die Videokamera aufgenommene Film wurde in einzelne Bilder umformatiert und da die Kamera genau 30 Bilder pro Sekunde aufnahm, war der Zeitabstand zwischen den einzelnen Bildern bekannt (33,3ms). Über einen an der Kamera montierten Maßstab, der so angebracht wurde, dass er auf dem Tablettenbett auflag, während sich die Trommel drehte, konnte eine Strecke im

Bild definiert werden. Farblich markierte Tabletten wurden dazu genutzt, zu erkennen wie weit eine Tablette gelaufen war. Aus dem zurückgelegten Weg und der Zeit (Anzahl an Bildern) wurde die Tablettengeschwindigkeit berechnet. Die mittlere Geschwindigkeit pro Drehzahl wurde aus 15 Sequenzen pro Einstellung berechnet (siehe Abbildung 4.32).

Zur Bestimmung der Surface time wurde die Anzahl der Bilder, in der eine farbige Tablette gesehen wurde, mit der Zeitdauer von 33,3ms multipliziert. Der aufgenommene Bildausschnitt im Produktionsmaßstab war größer als der im Labormaßstab, aufgrund der größeren Entfernung der Kamera zum Tablettenbett. Um trotzdem die Surface times der unterschiedlichen Trommelgrößen zu vergleichen, wurden diese auf eine Bildhöhe von 5cm standardisiert. Dies entspricht einer mittleren Sprayhöhe, die für die Labor- und die Produktionsdüse in Kapitel 4.2.3.6 bestimmt wurde. Die standardisierte Surface time τ_{ST} errechnet sich wie folgt (Gl. 4.5).

$$\tau_{ST}[s] = \frac{1}{\text{mittlere Tablettengeschwindigkeit [cm/s]}} \cdot 5\text{cm} \quad \text{Gl. 4.5}$$

Zur Untersuchung des Einflusses der Drehzahl wurden fünf verschiedene Drehzahlen pro Trommelgröße untersucht (Tabelle 4.11). Zur Umrechnung der Chargengröße wurde immer der gleiche Füllgrad verwendet.

Tabelle 4.11: Eingestellte Trommeldrehzahlen im BFC 5 und die daraus berechneten Trommeldrehzahlen für den BFC 10, BFC 40 und BFC 200 über eine konstante Umfangsgeschwindigkeit

Trommeldrehzahl [UpM]				Umfangsgeschwindigkeit [cm/s]
BFC 5	BFC 10	BFC 40	BFC 200	
10	8	4,8	2,9	16,5
15	12	7,2	4,3	24,8
20	16	9,6	5,7	33,1
25	20	12,0	7,2	41,4
30	24	14,4	8,6	49,6

4.3.3 Untersuchungen im BFC 5, BFC 40 und BFC 200

4.3.3.1 Tabletteneigenschaften

Die Tablettengeschwindigkeiten und die Surface times sollten für runde bikonvexe Tabletten im BFC 5, BFC 40 und BFC 200 verglichen werden. Die Eigenschaften der Tabletten und Chargengrößen sind in Tabelle 4.12 beschrieben.

Tabelle 4.12: Tabletteneigenschaften und Chargeneinwaage

mittlere Masse [mg]		201,3
Tablettenhöhe [mm]		3,90
Steghöhe [mm]		2,1
Tablettendurchmesser [mm]		8,05
Schüttdichte [g/l]		772,8
Oberfläche		Opadry II
Füllgrad		0,22
Chargeneinwaage im BFC [kg]	5	4,71
	40	42,9
	200	200

4.3.3.2 Auswertung der Tablettengeschwindigkeit und Surface time im oberen und unteren Abschnitt der Sprühzone im BFC 200

Um festzustellen, ob sich die Tabletten mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten durch die Sprühzone bewegen, wurden die aufgenommenen Bilder aus den Versuchen im BFC 200 in einen oberen und einen unteren Abschnitt eingeteilt (Abbildung 4.32). Die mittleren Tablettengeschwindigkeiten und Surface times des oberen und des unteren Abschnittes wurden mittels F- und T-Test verglichen.

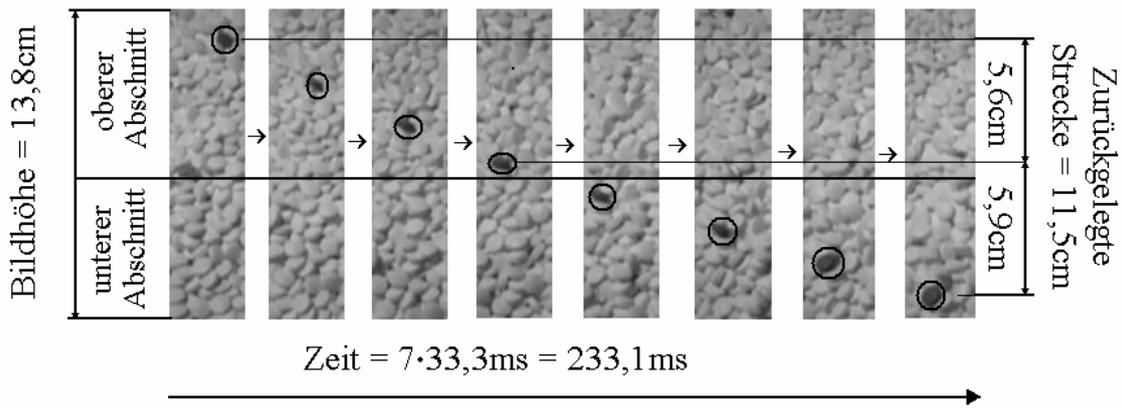


Abbildung 4.32: Bewegung einer Markertablette im BFC 200 (Trommeldrehzahl 2,9UpM)

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen der Tabletten-
geschwindigkeit im oberen und unteren Abschnitt der Sprühzone festgestellt werden, außer für eine
Drehzahl von 2,9UpM (Abbildung 4.33).

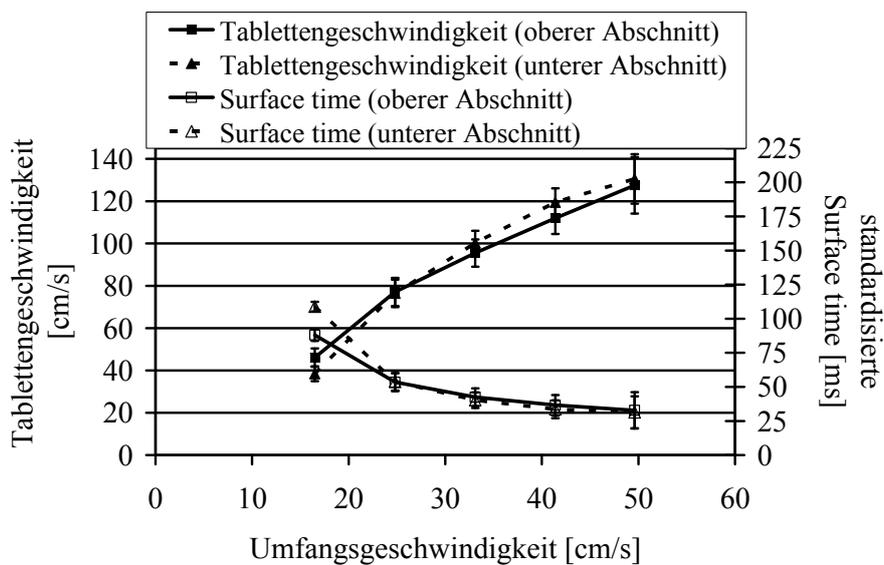


Abbildung 4.33: Mittlere Tabletten- und standardisierte Surface time im oberen und unteren Bereich der Sprühzone im BFC 200 (Balken = 95% VB)

Bei dieser Drehzahl führte das Tablettenbett eine abrutschende Bewegung aus (siehe Tabelle 2.1),
so dass es zu einem sehr ungleichmäßigen Fließen kam. Für praktisch relevante
Trommeldrehzahlen (über 5UpM) konnten, wie gezeigt, keine Unterschiede festgestellt werden.
Das bedeutet, dass eine kleine Veränderung des Düsenwinkels zu keinem Unterschied in der
Durchlaufgeschwindigkeit der Tabletten durch die Sprühzone führen würde und somit der
Filmauftrag pro Tablette und pro Durchlauf konstant bleibt.

Berechnungen über die diskrete Elemente Methode der Geschwindigkeiten von Polystyrenkugeln in
einer rotierenden Trommel ohne Mischelemente zeigten, dass die Kugeln nach Verlassen des
Umkehrpunktes kontinuierlich beschleunigten und dann kurz nach der Hälfte des Gesamtweges

wieder abgebremst wurden [Pandey et al. 2006b]. Dies konnte für die untersuchten Tabletten im BFC 200 nicht bestätigt werden.

Im Allgemeinen sollte die Düse so eingestellt werden, dass sie möglichst weit hoch in das Tablettenbett sprüht, damit die Tabletten möglichst lange Zeit haben, während sie auf der Bettleoberfläche weiterlaufen, zu trocknen.

4.3.3.3 Vergleich des BFC 5, BFC 40 und BFC 200

Die Tablettengeschwindigkeiten und standardisierten Surface times für den BFC 5, BFC 40 und BFC 200 sind in Abbildung 4.34 dargestellt.

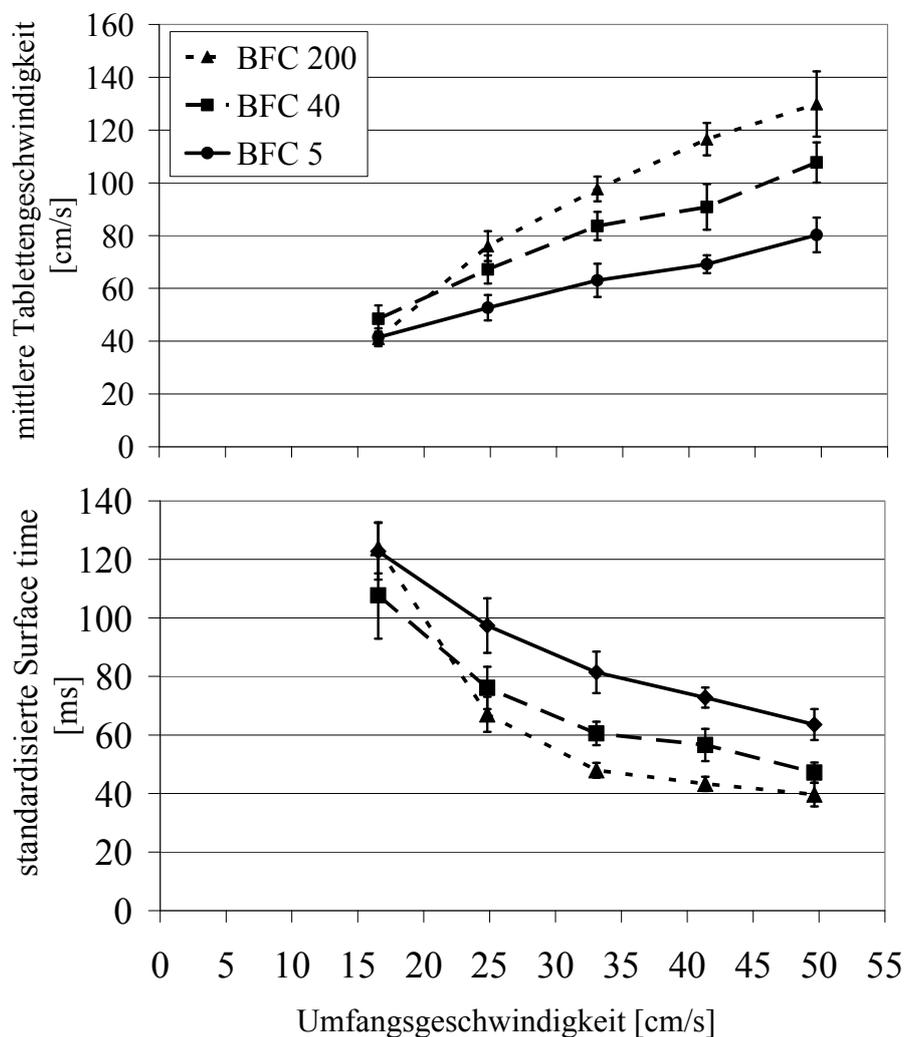


Abbildung 4.34: Mittlere Tablettengeschwindigkeiten und standardisierte Surface times (Balken = 95% VB)

Die Tablettengeschwindigkeiten und Surface times waren für jede Umfangsgeschwindigkeit signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$), außer für die niedrigste Umfangsgeschwindigkeit von

16,5cm/s. Zur statistischen Beurteilung der Daten wurden diese, wie in Kapitel 4.2.5.1, über einen Versuchsplan mit einem „Multilevel Design“ ausgewertet (Tabelle 4.13).

Tabelle 4.13: Faktorstufeneinstellungen zur Auswertung über das „Multilevel Design“

Faktor	Stufen				
	-1	-0,5	0	+0,5	+1
Umfangsgeschwindigkeit UG [cm/s]	16,5	24,8	33,1	41,4	49,6
Trommeldurchmesser D [cm]	31,6	-	66,0	-	110,0

Die Koeffizienten in Abbildung 4.35 geben an, wie sich die Auswertgröße ändert, wenn man den Faktor von -1 auf null oder von null auf +1 ändert.

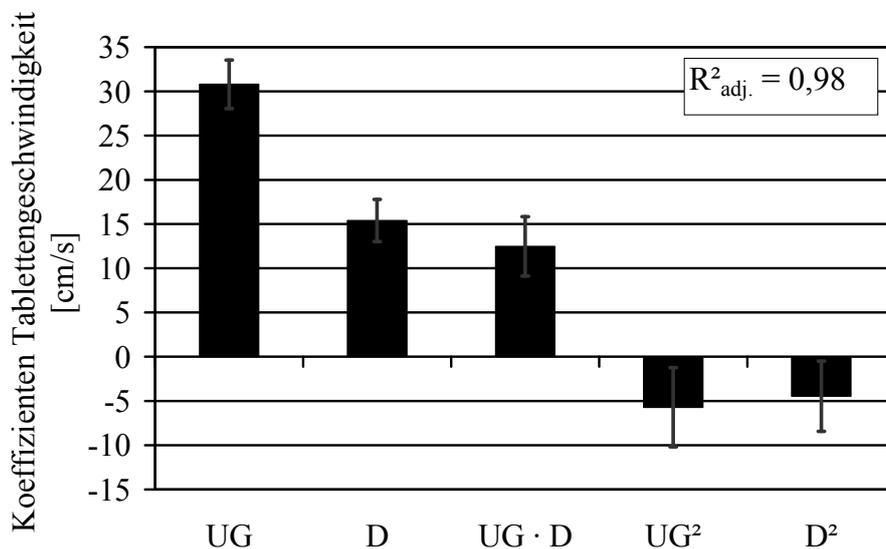


Abbildung 4.35: Koeffizientenplot für die mittlere Tablettengeschwindigkeit in der Sprühzone

Mit zunehmender Umfangsgeschwindigkeit nahm die Tablettengeschwindigkeit in der Sprühzone zu. Dieses Ergebnis wurde von anderen Arbeitsgruppen ebenfalls bestätigt [Pandey et al. 2006b, Pandey und Turton 2005, Sandadi et al. 2004].

Ein zunehmender Trommeldurchmesser und somit auch ein steigendes Gesamttablettengewicht führte zur Zunahme der Tablettengeschwindigkeit und Abnahme der Surface time, wenn die Trommeldrehzahl über eine konstante Umfangsgeschwindigkeit umgerechnet wurde. Bei der Untersuchung des Einflusses einer steigenden Beladung auf die Surface time in einem 24 Zoll Accela Cota wurden von Leaver et al. ähnliche Ergebnisse festgestellt [Leaver et al. 1985]. Durch das höhere Tablettenbettgewicht kommt es zu einer stärkeren Reibung zwischen den Tabletten und der Trommelwand, welches dann einen höheren dynamischen Böschungswinkel ergibt und somit auch zu höheren Tablettengeschwindigkeiten führt. Der dynamische Böschungswinkel konnte für

die verschiedenen Trommelgrößen jedoch nicht bestimmt werden, da das Tablettenbett während der Bewegung eine Wellenform aufgrund der Schikanen zeigte.

Zusätzlich zu den linearen Einflüssen wurde ein negativer quadratischer Effekt der Umfangsgeschwindigkeit und des Trommeldurchmessers beobachtet. Somit ist der Einfluss bei höheren Umfangsgeschwindigkeiten oder größeren Trommeldurchmessern auf die Tablettengeschwindigkeit niedriger. Die beobachtete Wechselwirkung führte dazu, dass der Einfluss der Umfangsgeschwindigkeit auf die Tablettengeschwindigkeit bei größeren Trommeln höher war.

4.3.3.4 Vorhersage der Tablettengeschwindigkeit

Alexander und Muzzio entwickelten für die Berechnung der Partikelgeschwindigkeit in einem Trommelmischer über einen dimensionsanalytischen Ansatz die folgende Gleichung (Gl. 4.6) [Alexander und Muzzio 2001].

$$v_p = \frac{1}{2} d \cdot k \cdot n_D^{\frac{2}{3}} \cdot \left(\frac{g}{d_p} \right)^{\frac{1}{6}} \quad \text{Gl. 4.6}$$

Die Partikelgeschwindigkeit v_p hängt dabei von dem Trommeldurchmesser d , der Trommeldrehzahl n_D , dem Partikeldurchmesser d_p , der Erdbeschleunigung g und einer Konstanten k ab. Diese ursprünglich aufgestellte Gleichung wurde für Kugeln in einer Trommel ohne Schikanen verwendet. Mit Hilfe der diskreten Elemente Methode wurde Gl. 4.6 mit dem Füllgrad φ durch Pandey erweitert (Gl. 4.7) [Pandey et al. 2006b].

$$v_p = \frac{1}{2} d \cdot k \cdot n_D^{\frac{2}{3}} \cdot \left(\frac{g}{d_p} \right)^{\frac{1}{6}} \cdot \varphi^{1,8} \quad \text{Gl. 4.7}$$

Diese Gleichung sollte dahingehend überprüft werden, ob sie sich zur Vorhersage der Tablettengeschwindigkeiten in den Trommeln der Bohle Film Coater eignet. Bei gleichem Füllgrad (hier 0,22) und gleichem Tablettendurchmesser (hier 0,805cm) wurden zur Berechnung der unbekanntenen Konstante k die gemessenen Tablettengeschwindigkeiten aus allen Trommelgrößen und vier Trommeldrehzahlen (außer der geringsten Drehzahl) gegen $d \cdot n_D^{\frac{2}{3}}$ aufgetragen. Über die durch den Ursprung laufende Gerade (Abbildung 4.36) konnte mittels Berechnung der Steigung k' , durch linearer Regression die unbekanntene Konstante k ermittelt werden.

$$k = \frac{2 \cdot k'}{\left(\frac{g}{d_p} \right)^{\frac{1}{6}} \cdot \varphi^{1,8}} \quad \text{Gl. 4.8}$$

Die berechnete Steigung k' war 4,1955. Daraus errechnete sich nach Gl. 4.8 die Konstante k zu 39,187.

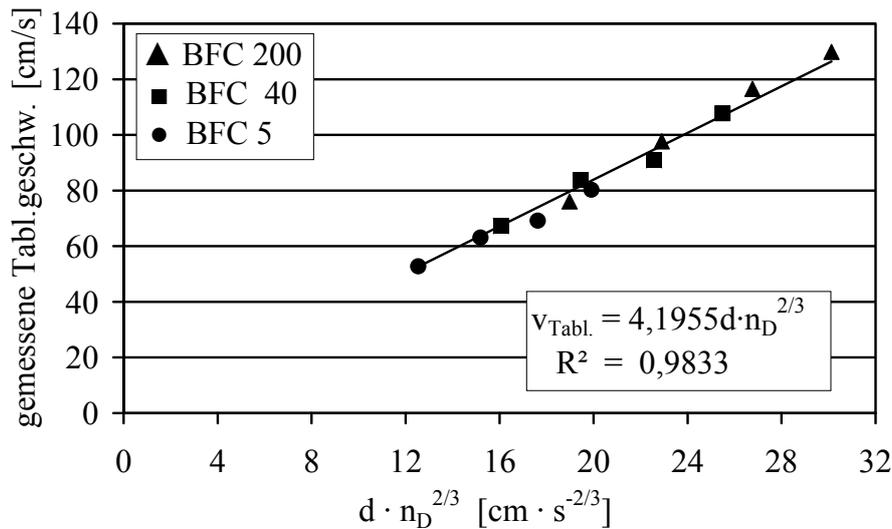


Abbildung 4.36: k' Diagramm zur Bestimmung der Konstanten k

Gl. 4.7 beschreibt die gemessenen Tablettengeschwindigkeiten in allen untersuchten Trommelgrößen ausgezeichnet. Bei bekannter Konstante k kann so die Tablettengeschwindigkeit in der Sprühzone für jeden Trommeldurchmesser berechnet werden, vorausgesetzt der Füllgrad und die Tabletten sind die gleichen. Da Gl. 4.7 zur Berechnung der Geschwindigkeit von Kugeln aufgestellt wurde, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Konstante k für verschiedene Tablettenformen und -größen (oblong oder bikonvex) konstant bleibt, auch wenn ein angepasster Äquivalenzdurchmesser verwendet wird. Dies führt dazu, dass die Konstante k für jede Tablettenform, wenigstens im Labormaßstab, neu bestimmt werden müsste, wenn man die Tablettengeschwindigkeit im Scale-up Prozess vorhersagen wollte. Dies ist für die praktische Anwendung in der pharmazeutischen Industrie nicht praktikabel. Für den Scale-up Prozess sind die absoluten Werte der Geschwindigkeiten und der Surface times von geringerem Interesse. Der Grad der Veränderung der Tablettengeschwindigkeiten und Surface times im Scale-up Prozess spielt dagegen eine größere Rolle. Es konnte gezeigt werden, dass die Konstante k für eine Tablettenform und alle Trommelgrößen gleich blieb, solange der Füllgrad konstant war. Ausgehend von der eingestellten Trommeldrehzahl im Labormaßstab kann jetzt die Zunahme der Tablettengeschwindigkeit durch die Sprühzone (R_v -Wert), bei Umrechnung der Drehzahl über eine konstante Umfangsgeschwindigkeit, im Produktionsmaßstab wie folgt bestimmt werden:

$$R_v = \frac{v_{\text{Tabl. (Trommel2)}}}{v_{\text{Tabl. (Trommel1)}}} = \frac{\frac{1}{2} d_{\text{Trommel2}} \cdot k \cdot n_{D^{2/3}}(\text{Trommel2}) \cdot \left(\frac{g}{d_p}\right)^{\frac{1}{6}} \cdot \varphi^{1,8}}{\frac{1}{2} d_{\text{Trommel1}} \cdot k \cdot n_{D^{2/3}}(\text{Trommel1}) \cdot \left(\frac{g}{d_p}\right)^{\frac{1}{6}} \cdot \varphi^{1,8}} = \frac{d_{\text{Trommel2}} \cdot n_{D^{2/3}}(\text{Trommel2})}{d_{\text{Trommel1}} \cdot n_{D^{2/3}}(\text{Trommel1})} \quad \text{Gl. 4.9}$$

Setzt man anstatt der Trommeldrehzahl die Umfangsgeschwindigkeit v aus Gl. 2.7 in Gl. 4.9 ein, und lässt diese konstant, so erhält man Gl. 4.10.

$$R_v = \frac{v_{\text{Tabl. (Trommel 2)}}}{v_{\text{Tabl. (Trommel 1)}}} = \frac{d_{\text{Trommel 2}} \cdot \left(\frac{v}{d_{\text{Trommel 2}} \cdot \pi} \right)^{\frac{2}{3}}}{d_{\text{Trommel 1}} \cdot \left(\frac{v}{d_{\text{Trommel 1}} \cdot \pi} \right)^{\frac{2}{3}}} = \left(\frac{d_{\text{Trommel 2}}}{d_{\text{Trommel 1}}} \right)^{\frac{1}{3}} \quad \text{Gl. 4.10}$$

Aus Gl. 4.10 folgt Gl. 4.11.

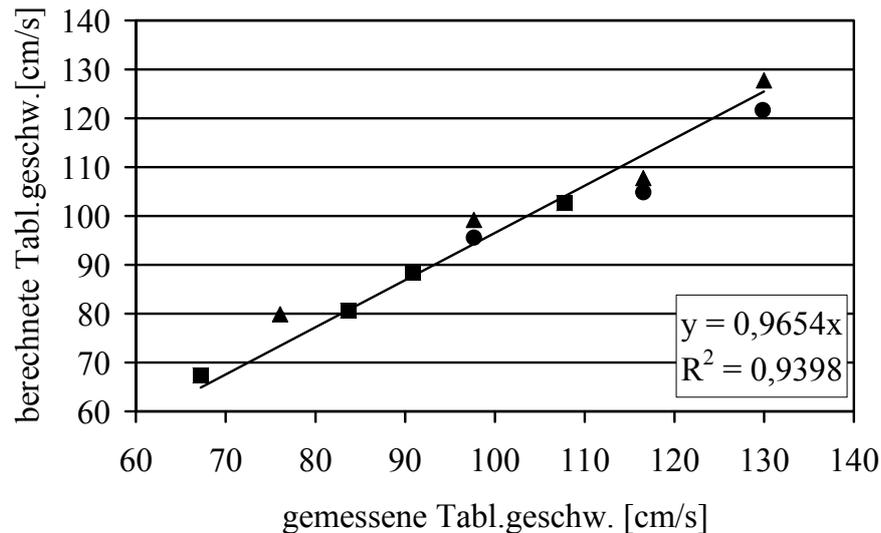
$$v_{\text{Tabl. (Trommel 2)}} = R_v \cdot v_{\text{Tabl. (Trommel 1)}} \quad \text{Gl. 4.11}$$

Somit kann ein Faktor (R_v -Wert) aus den Trommeldurchmessern errechnet werden, welcher angibt, um wie viel schneller die Tabletten durch die Sprühzone in der größeren Trommel laufen, sofern die Drehzahl über eine konstante Umfangsgeschwindigkeit umgerechnet wurde. Über die in Tabelle 1.2 angegebenen Trommeldurchmesser lassen sich folgende R_v -Werte nach Gl. 4.10 errechnen (Tabelle 4.14).

Tabelle 4.14: Berechnete R_v -Werte

Trommel 1	Trommel 2	R_v -Wert
BFC 5	BFC 10	1,078
BFC 5	BFC 40	1,278
BFC 5	Tripan (25)	1,200
BFC 5	BFC 200	1,516
BFC 10	BFC 40	1,186
BFC 40	BFC 200	1,186

Dies bedeutet zum Beispiel, dass die Tabletten, ausgehend von der eingestellten Trommeldrehzahl im BFC 5, im BFC 200 1,52 Mal schneller durch die Sprühzone laufen als im BFC 5. Um diesen Ansatz zu überprüfen, wurden die Tablettengeschwindigkeiten für verschiedene Umfangsgeschwindigkeiten und Trommelgrößen (BFC 5, BFC 40 und BFC 200) über Gl. 4.11 berechnet und mit den gemessenen Geschwindigkeiten verglichen (Abbildung 4.37). Es zeigte sich, dass die berechneten Werte mit den gemessenen Werten gut übereinstimmten.



- vorhergesagte Tabl.geschw. für den BFC 40 basierend auf den gemessenen im BFC 5
- ▲ vorhergesagte Tabl.geschw. für den BFC 200 basierend auf den gemessenen im BFC 40
- vorhergesagte Tabl.geschw. für den BFC 200 basierend auf den gemessenen im BFC 5

Abbildung 4.37: Gemessene gegen die über die R_v -Werte berechneten Tablettengeschwindigkeiten

Wie im Kapitel 2.4 vorgestellt, kann die Sprührate über die Spraybreiten umgerechnet werden. Da sich herausstellte, dass die Tabletten bei gleicher Umfangsgeschwindigkeit in größeren Trommeln schneller durch die Sprühzone laufen, kann über die R_v -Werte die Sprührate so angepasst werden, dass die Tabletten beim Durchlaufen durch die Sprühzone wieder den gleichen Massenauftrag erhalten wie im Labormaßstab. Da die Sprayhöhen im Produktionsmaßstab meistens etwas größer sind als im Labormaßstab (siehe Abbildung 4.21), muss dieses Verhältnis mit berücksichtigt werden. Gl. 2.9 aus Kapitel 2.4 kann zur Berechnung der Sprührate mit den R_v -Werten und den Sprayhöhenverhältnissen zu Gl. 4.12 erweitert werden.

$$\text{Gesamtsprührate}_{\text{Prod.}} = R_v \cdot \frac{\text{Sprayhöhe}_{\text{Lab.}}}{\text{Sprayhöhe}_{\text{Prod.}}} \cdot \frac{\text{Gesamtspraybreite}_{\text{Prod.}}}{\text{Gesamtspraybreite}_{\text{Lab.}}} \cdot \text{Gesamtsprührate}_{\text{Lab.}} \quad \text{Gl. 4.12}$$

4.3.4 Einfluss der Tablettenform

4.3.4.1 Tabletteneigenschaften

Tablettengeschwindigkeiten und Surface times für oblong und bikonvexe Tabletten wurde bei fünf verschiedenen Umfangsgeschwindigkeiten bestimmt (Tabelle 4.11). Die Eigenschaften der Tabletten und Chargengrößen sind in Tabelle 4.15 angegeben. Zur Beurteilung des Fließverhaltens der verwendeten Tabletten wurde der statische Böschungswinkel α in der Trommel bestimmt (siehe Kapitel 6.5.2.3).

Tabelle 4.15: Tabletteneigenschaften und Chargeneinwaage

Tablettenform		oblong	bikonvex
Mittlere Masse [mg]		243,0	254,0
Tablettenhöhe [mm]		10,9	4,62
Durchmesser [mm]		5,2	8,05
Schüttdichte [g/l]		806,9	801,0
Oberfläche		Celluloseacetat	unbehandelt
Statischer Böschungswinkel [°]		34,1	29,9
Füllgrad		0,18	0,18
Chargeneinwaage im BFC [kg]	5	4,05	4,00
	10	7,49	7,44
	40	36,72	36,40

4.3.4.2 Ergebnisse

Die bestimmten Werte für die Tablettengeschwindigkeiten und Surface times sind in Abbildung 4.38 dargestellt. Für die Werte im BFC 5 und BFC 10 konnte kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) festgestellt werden. Die Tablettengeschwindigkeiten für den BFC 40 waren dagegen höher im Vergleich zum BFC 5 und BFC 10. Die Oblongtabletten zeigten höhere Tablettengeschwindigkeiten als die bikonvexen Tabletten. Aufgrund des höheren Böschungswinkels erreichten sie eine höhere Tablettengeschwindigkeit.

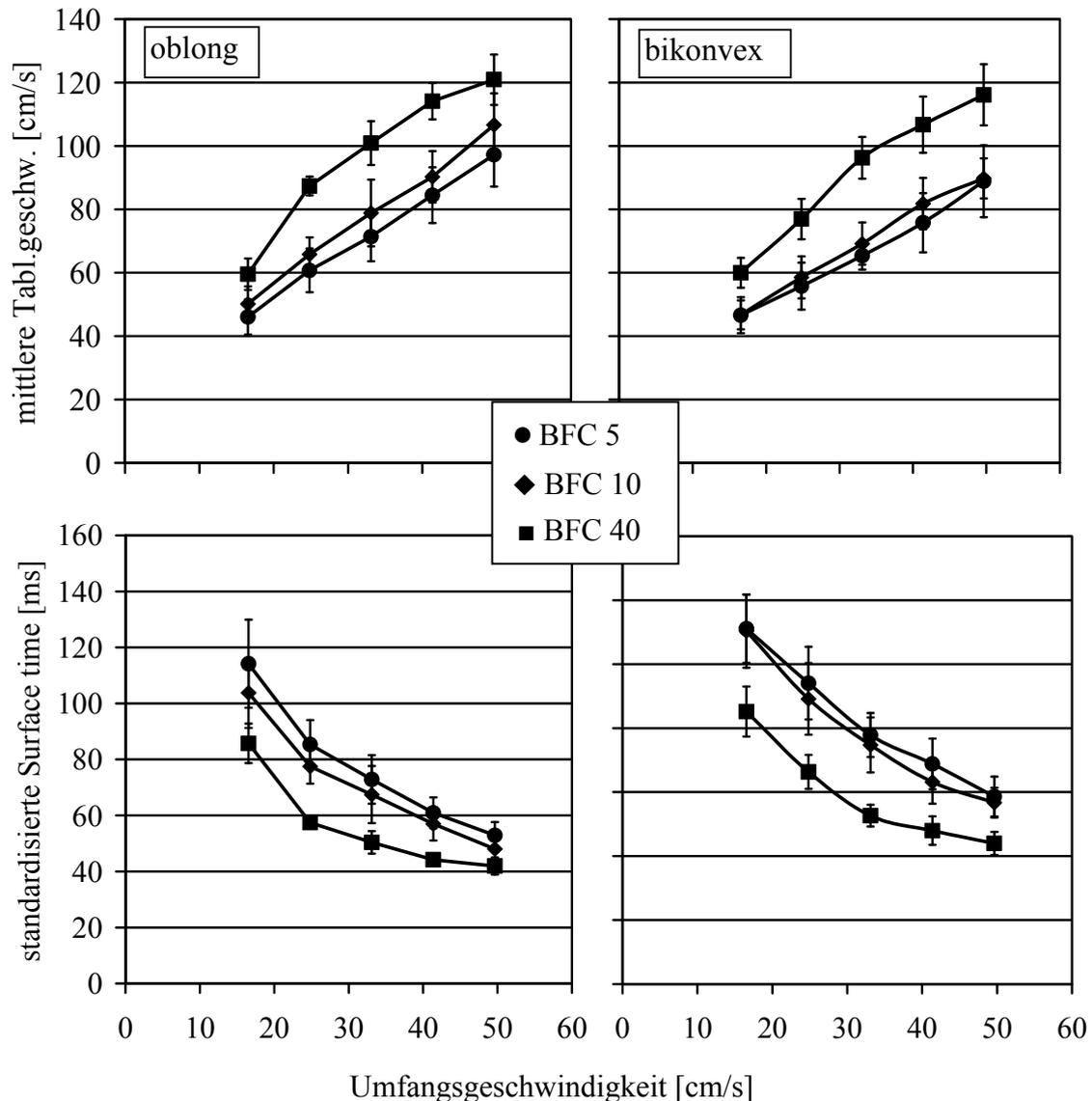


Abbildung 4.38: Tablettengeschwindigkeiten und Surface times für die oblong und bikonvexen Tabletten

4.3.4.3 Vorhersage der Tablettengeschwindigkeit anhand der R_v -Werte

Es wurden die Tablettengeschwindigkeiten nach Gl. 4.11 mit den berechneten R_v -Werten aus Tabelle 4.14 für vier Umfangsgeschwindigkeiten (24,8cm/s bis 49,6 cm/s) für den BFC 10 und den BFC 40 für oblong und bikonvexe Tabletten berechnet. Diese berechneten Werte wurden gegen die gemessenen Werte aufgetragen (siehe Abbildung 4.39), um zu überprüfen, ob die Berechnung der Tablettengeschwindigkeiten über die R_v -Werte auch für andere Tablettenformen valide Ergebnisse liefern. Auch hier stimmten die berechneten mit den gemessenen Werten überein, wobei die berechneten Tablettengeschwindigkeitswerte geringfügig kleiner waren als die gemessenen Werte, welches am Wert der Steigung von 0,95 sichtbar war.

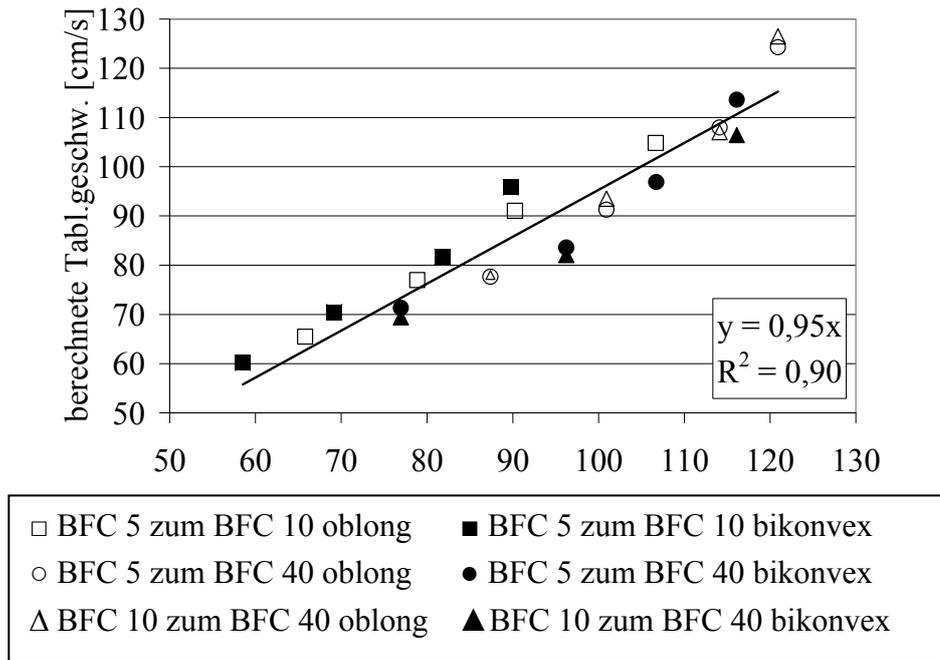


Abbildung 4.39: Gemessene gegen die über die R_v -Werte berechneten Tablettengeschwindigkeiten für die oblong und bikonvexen Tabletten

4.3.5 Zusammenfassung

Die Tablettengeschwindigkeiten in der Sprühzone sind deutlich größer als die Umfangsgeschwindigkeit der Trommel. Bei Untersuchungen der Tablettengeschwindigkeit in der Sprühzone stellte sich heraus, dass mit zunehmendem Trommeldurchmesser, Umfangsgeschwindigkeit und Böschungswinkel von verschiedenen Tabletten, die Geschwindigkeit der Tabletten in der Sprühzone zunahm, sofern man die Trommeldrehzahl über eine konstante Umfangsgeschwindigkeit umrechnete. Über einen mathematischen Ansatz war es möglich, die Tablettengeschwindigkeiten in verschiedenen Trommelgrößen sehr genau zu beschreiben. Dieser Ansatz kann in der Weise für das Scale-up verwendet werden, dass anhand von Geschwindigkeitsfaktoren (R_v -Werte), die von dem Verhältnis der Trommeldurchmesser abhängen, errechnet werden kann, um wie viel schneller sich die Tabletten durch die Sprühzone im Produktionsmaßstab im Vergleich zum Labormaßstab bewegen. Die Vorhersagegenauigkeit der Tablettengeschwindigkeiten mit Hilfe der R_v -Werte wurde an verschiedenen Tablettenformen gezeigt. Da für jeden Scale-up Schritt der Wert errechnet werden kann, um wie viel schneller die Tabletten durch die Sprühzone laufen, ist es möglich, die Sprührate unter Berücksichtigung der Veränderung der Sprayhöhe so anzupassen, dass die Tabletten beim Durchlauf durch die Sprühzone den gleichen Massenauftrag erhalten.

4.4 Untersuchungen zur Abriebbelastung bei der Chargenvergrößerung

4.4.1 Einleitung und Zielsetzung

Durch die Chargenvergrößerung kommt es zu einem erhöhten Massendruck auf tiefere Tablettenschichten, welches zu einer Zunahme der Reibungskräfte führt und somit zu einem höheren Abrieb der Tabletten [Bueb et al. 1994, Mentrup 1997, Pondell 1985]. Ein erhöhtes Abreiben von Material von den Tabletten führt zu einem verringerten Wirkstoffgehalt, einer porösen Oberfläche und abgeriebenen Kanten, welches die Filmqualität beeinflussen kann. Weiterhin führt der dadurch entstehende Staub dazu, dass dieser in die Filmoberfläche eingebaut wird und sich somit die Filmqualität verschlechterte.

Wie in Kapitel 1.4.1 erwähnt, sind die Bohle Film Coater so aufgebaut, dass sie über eine langgezogene Trommel verfügen, welches den Massendruck auf die unteren Schichten reduzieren soll. Aus diesem Grund war es interessant zu untersuchen, wie stark die Tablettenkerne im Produktionsmaßstab im Vergleich zum Labormaßstab belastet werden.

Zuerst müssen allerdings zwei Begriffe definiert werden, die im Zusammenhang mit der Beschreibung der ungewollten Beschädigung von Partikeln bzw. Tabletten stehen. Die Begriffe Abrieb und Friabilität wurden in den British Standards (BS) 2955 definiert und in der Arbeit von Bemrose und Bridgwater wie folgt zitiert [Bemrose und Bridgwater 1987]:

- „Abrasion is the removal of material from a particle such that the material removed is very much smaller than the particle.“
- „Friability is the tendency of particles (often including agglomerates) to break down in size during storage and handling under the influence of small forces.“

Die englischen Zitate wurden für dieser Arbeit wie folgt übersetzt:

- Unter Abrieb versteht man das Abtragen von Material von einem Partikel (Tablette), wobei das Material, welches abgetragen wird, deutlich kleiner ist als das Partikel selbst.
- Unter Friabilität versteht man die Tendenz eines Partikels zum Materialabtrag unter dem Einfluss kleiner Kräfte bei der Weiterverarbeitung oder Lagerung.

Den Einfluss kleiner Kräfte auf Tabletten prüft die Monographie des Europäischen Arzneibuches „2.9.7 Friabilität von nicht überzogenen Tabletten“ [Ph.Eur. 2005]. Dazu werden die Tabletten in einer kleinen Trommel mit einer Schikane vier Minuten bei einer Drehzahl von 25UpM bewegt. Der Massenverlust wird bestimmt und dabei fordert das Arzneibuch, dass der Massenverlust unter 1% liegt.

Der Materialabtrag von Tabletten, verursacht durch die mechanische Bewegung in der Trommel, wird im Weiteren als Abrieb bezeichnet.

Die Höhe des Abriebes hängt im Allgemeinen von mehreren Parametern ab:

- Trommeldrehzahl
- Mischzeit
- Geometrie der Trommel (mit oder ohne Schikanen)
- Tabletteneigenschaften (Bruchkraft und Materialeigenschaften (plastisch bzw. elastisch))

Während des Aufwärmens und zu Beginn des Sprühprozesses kommt es zum Abrieb von Material bei den Tabletten. Haben die Tabletten eine dünne Filmschicht, sind sie gegen weiteren Abrieb und Belastungen geschützt [Bauer et al. 1988]. Deshalb sollte der Einfluss der oben genannten Parameter auf den Abrieb von Tabletten in verschiedenen Trommelgrößen gleichen Füllgrades für eine Prozesszeit bis 13 Minuten bei verschiedenen Drehzahlen untersucht werden.

4.4.2 Bestimmung des Abriebes

Zur Bestimmung des Abriebes wurden Markertabletten verwendet. Diese Markertabletten wurden gewogen m_{A_A} und nach dem Abriebtest zurückgewogen m_{A_E} . Der Abrieb A berechnet sich nach folgender Formel:

$$A[\%] = \left(1 - \frac{m_{A_E}}{m_{A_A}}\right) \cdot 100 \quad \text{Gl. 4.13}$$

4.4.3 Bestimmung des Abriebes von schlagempfindlichen Tabletten im BFC 5 und BFC 40

4.4.3.1 Versuchsanordnung

Um den Einfluss der Chargenvergrößerung auf schlagempfindliche Tabletten, d.h. Tabletten bei denen die Kanten sehr leicht abbrechen, zu untersuchen, wurden biplane Tabletten verwendet. Diese sind jedoch für das Filmcoating nicht zu verwenden, da sie beim Besprühen geldrollenartig zusammenkleben würden [Bauer et al. 1988]. Allerdings erschien diese Tablettenform für diese Untersuchung als geeignet, da der Abrieb dieser Tabletten hauptsächlich durch das Abbrechen der Kanten stattfindet. Um ein gleichmäßig fließendes Tablettenbett zu erzielen, wurde die Trommel mit befilmten bikonvexen Tabletten (blaue Farbe) beladen und die gewogenen (Gesamtmasse der 30 Tabletten) biplanen weißen Markertabletten wurden hinzugegeben. Für jeden Versuch wurden 30 neue Markertabletten verwendet. Nach dem Test wurden diese weißen Markertabletten mit der Hand herausgesucht und zurückgewogen. Der Einfluss der Mischzeit und der Trommeldrehzahl auf den Abrieb wurde im BFC 5 mit einem faktoriellen Versuchsplan vom Typ 3^2 untersucht (Tabelle 4.16). Dabei wurde jeder Versuch zweimal wiederholt.

Tabelle 4.16: Versuchseinstellungen zur Untersuchung des Abriebes von schlagempfindlichen Tabletten im BFC 5

Faktor	Stufen		
	-1	0	+1
Mischzeit MZ [min]	1,0	5,5	10,0
Trommeldrehzahl TD [UpM]	10	18	25

Die Trommeldrehzahl im BFC 40 wurde auf die gleiche Umfangsgeschwindigkeit wie im BFC 5 eingestellt (Tabelle 4.17).

Tabelle 4.17: Trommeldrehzahlen im BFC 5 und BFC 40 basierend auf einer konstanten Umfangsgeschwindigkeit

BFC 5	BFC 40	Umfangsgeschwindigkeit
UpM		cm/s
10	4,8	16,5
18	8,6	29,8
25	12,0	41,4

Der Abrieb wurde nach Gl. 4.13 bestimmt.

4.4.3.2 Abrieb im BFC 5

Abbildung 4.40 zeigt den Abrieb der Tabletten in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl und der Mischzeit.

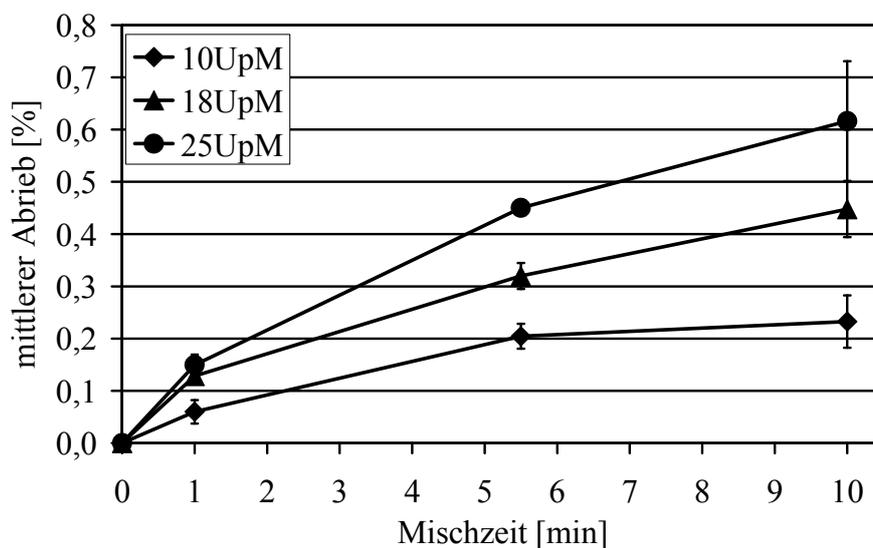


Abbildung 4.40: Abrieb der biplanen Tabletten im BFC 5 ($n=3$, $\bar{x} \pm SD$)

In Abbildung 4.41 sind die signifikanten ($p < 0,05$) Koeffizienten, die sich aus dem Versuchsplan ergeben, dargestellt. In Abbildung 4.40 und Abbildung 4.41 sieht man, dass mit zunehmender

Mischzeit und Trommeldrehzahl der Abrieb der Tabletten zunimmt, wobei wie erwartet die Kanten der Tabletten beschädigt waren. Weiterhin wurde eine Wechselwirkung zwischen der Mischzeit und der Trommeldrehzahl festgestellt. Der Einfluss der Trommeldrehzahl auf den Abrieb war bei einer kurzen Mischzeit (1 Minute) deutlich kleiner, als wenn länger gemischt wurde. Wurden die Tabletten bei sehr niedrigen Drehzahlen bewegt, führte eine längere Mischzeit nur zu einem geringem Abrieb. Für die Mischzeit konnte auch ein negativer quadratischer Einfluss auf den Abrieb beobachtet werden, d.h. dass die Zunahme des Abriebes mit zunehmender Zeit geringer wurde.

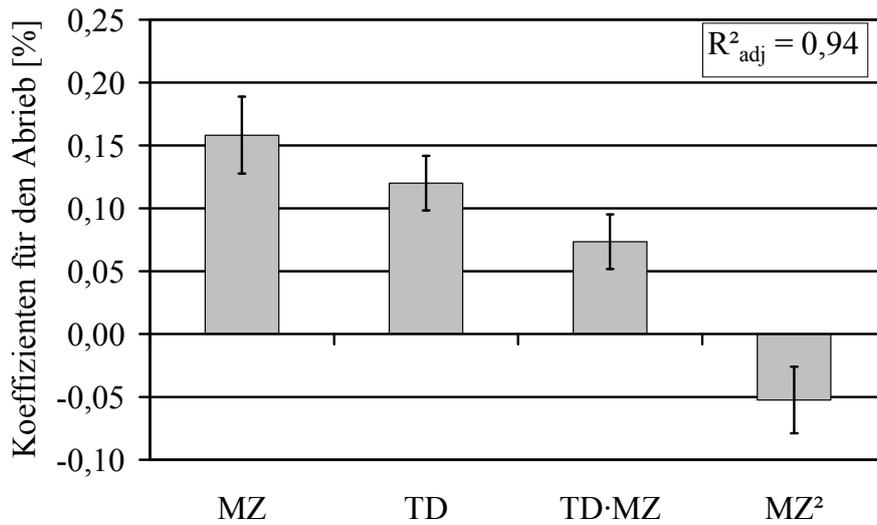


Abbildung 4.41: Koeffizientenplot für den Abrieb im BFC 5

Die gemessene Tablettenbetthöhe im BFC 5 betrug 5,2cm. Im BFC 40 mit einer Tablettenbetthöhe von ca. 12cm sollte nun untersucht werden, wie sich der Abrieb der Tabletten verhält.

4.4.3.3 Abrieb im BFC 40

Da sich im BFC 5 herausstellte, dass eine Mischzeit von einer Minute zu nur sehr geringen Abriebwerten führte, wurden im BFC 40 nur die Mischzeiten 5,5 und 10 Minuten untersucht. Die Ergebnisse aus den Versuchen im BFC 40 sind in Abbildung 4.42 mit denen aus dem BFC 5 gegenübergestellt.

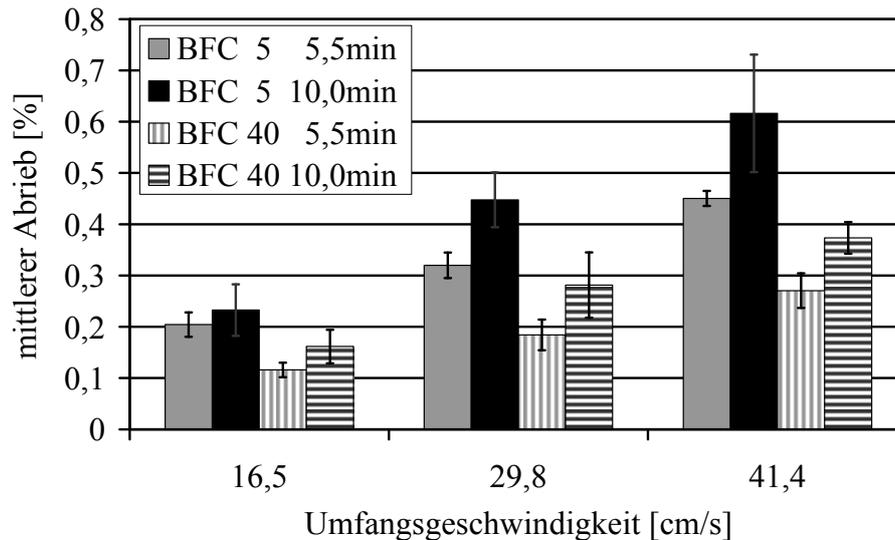


Abbildung 4.42: Vergleich der Abriebwerte im BFC 5 und BFC 40 ($n=3$, $\bar{x} \pm SD$)

Auch im BFC 40 nahm der Abrieb mit zunehmender Trommeldrehzahl und Mischzeit zu, allerdings war der Abrieb signifikant niedriger ($p < 0,01$) als im BFC 5. Um auszuschließen, dass die Tabletten während der Versuche ihr Gewicht aufgrund von Feuchteschwankungen veränderten, wurden alle Versuche ohne laufenden Zuluft- und Abluftventilator durchgeführt. Die Temperatur in der Trommel entsprach Raumtemperatur. Es wurden 30 Referenztabletten verwendet, um den Einfluss der Luftfeuchte auf die Veränderung des Tablettengewichtes zu untersuchen. Diese Referenztabletten wurden genauso behandelt wie die Markertabletten, außer dass sie nicht in der Trommel gemischt wurden. Das Gewicht der Referenztabletten hatte sich, zum Zeitpunkt als die Markertabletten zurückgewogen wurden, nicht verändert.

Eine Erklärung für den höheren Abrieb im Laborcoater kann über die Betrachtung der Tablettenbewegung in der Trommel gegeben werden. Abbildung 4.43 zeigt die Bewegung von Tabletten in einem Trommelcoater. Wenn die Tablette den Punkt 1 in Abbildung 4.43a erreicht, bewegt sie sich auf der Tablettenbettoberfläche nach Punkt 2.

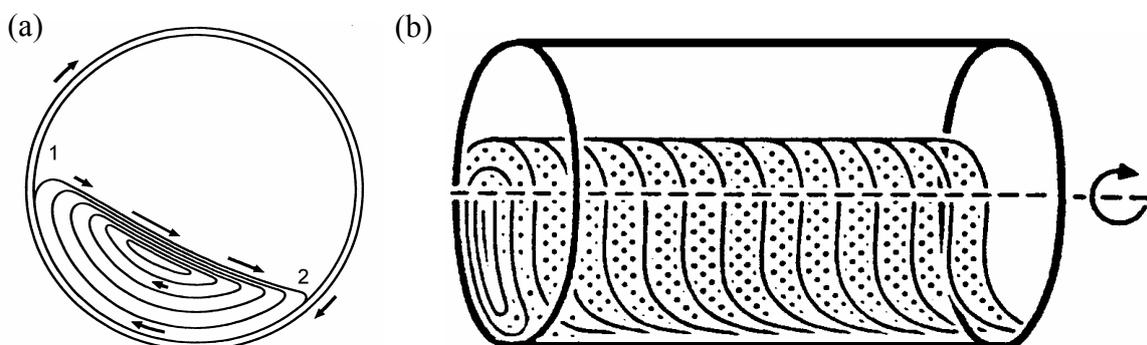


Abbildung 4.43: Schematische Darstellung der Tablettenbewegung in einem Trommelcoater (modifiziert nach [Bauer 1977])

Am Punkt 2 schlägt die Tablette mit einer gewissen Geschwindigkeit auf die Trommelwand auf. Hält man die Mischzeit konstant, sollte für schlagempfindliche Tabletten der Abrieb höher sein, wenn die Tabletten häufiger auf die Trommelwand aufschlagen. Die mittlere Anzahl der Aufschläge wurde für beide Trommelgrößen berechnet.

4.4.3.4 Berechnung der theoretischen Anzahl der Aufschläge auf die Trommelwand

In Anlehnung an die Berechnung der Anzahl der Durchläufe durch die Sprühzone in Kapitel 2.3.2, kann die Anzahl der Aufschläge auf die Trommelwand berechnet werden. Vorausgesetzt, dass jede Tablette, die sich auf der Tablettenoberfläche befindet, auf die Trommelwand aufschlägt, kann die Trommelaufschlagfläche pro Sekunde $A_{\text{Aufschlag}}^{1s}$ über die Umfangsgeschwindigkeit v und der Trommellänge l berechnet werden (Gl. 4.14).

$$A_{\text{Aufschlag}}^{1s} = v \cdot l \quad \text{Gl. 4.14}$$

Die Anzahl der Tabletten, die pro Sekunde auf der Trommelwand $n_{\text{tabl.Aufschlag}}^{1s}$ aufschlägt, kann über den Quotienten der Aufschlagfläche pro Sekunde $A_{\text{Aufschlag}}^{1s}$ und der Aufschlagfläche einer Tablette $A_{\text{tabl.Aufschlag}}$ errechnet werden (Gl. 4.15). Die Aufschlagfläche einer Tablette muss nicht spezifiziert werden, da sie in beiden Maßstäben, bei Verwendung gleicher Tabletten, die gleiche ist.

$$n_{\text{tabl.Aufschlag}}^{1s} = \frac{A_{\text{Aufschlag}}^{1s}}{A_{\text{tabl.Aufschlag}}} \quad \text{Gl. 4.15}$$

Aus der Anzahl der Aufschläge pro Sekunde auf die Trommelwand, der Gesamtanzahl der Tabletten $n_{\text{Tabl.ges.}}$ und der Prozesszeit t_{Prozess} (Mischzeit) kann die Gesamtanzahl der Aufschläge pro Tablette für jeden Maßstab $n_{\text{Aufschlag.ges. BFC}}$ berechnet werden (Gl. 4.16).

$$n_{\text{Aufschlag.ges. BFC}} = \frac{t_{\text{Prozess}} \cdot n_{\text{tabl.Aufschlag BFC}}^{1s}}{n_{\text{tabl.ges.BFC}}} \quad \text{Gl. 4.16}$$

Das Verhältnis der Gesamtaufschläge pro Tablette im BFC 5 und BFC 40 ergibt sich aus Gl. 4.17:

$$\frac{n_{\text{Aufschlag.ges. BFC5}}}{n_{\text{Aufschlag.ges. BFC40}}} = \frac{\frac{t_{\text{Prozess}} \cdot n_{\text{tabl.Aufschlag BFC5}}^{1s}}{n_{\text{tabl.ges.BFC5}}}}{\frac{t_{\text{Prozess}} \cdot n_{\text{tabl.Aufschlag BFC40}}^{1s}}{n_{\text{tabl.ges.BFC40}}}} \quad \text{Gl. 4.17}$$

Für eine konstante Prozesszeit ergibt sich folgender Zusammenhang (Gl. 4.18):

$$\frac{n_{\text{Aufschlag.ges. BFC5}}}{n_{\text{Aufschlag.ges. BFC40}}} = \frac{n_{\text{tabl.Aufschlag BFC5}}^{1s}}{n_{\text{tabl.ges.BFC5}}} \cdot \frac{n_{\text{tabl.ges.BFC40}}}{n_{\text{tabl.Aufschlag BFC40}}^{1s}} \quad \text{Gl. 4.18}$$

Für einen konstanten Füllgrad im BFC 5 und BFC 40 ergibt sich folgende Gleichung (Gl. 4.19):

$$\frac{M_{\text{Ch.BFC5}}}{\frac{\pi}{4} \cdot d_{\text{BFC5}}^2 \cdot l_{\text{BFC5}} \cdot \rho_{\text{tab.}}} = \varphi = \frac{M_{\text{Ch.BFC40}}}{\frac{\pi}{4} \cdot d_{\text{BFC40}}^2 \cdot l_{\text{BFC40}} \cdot \rho_{\text{tab.}}} \quad \text{Gl. 4.19}$$

Über die Masse einer Tablette $m_{\text{tabl.}}$ und der Chargeneinwaage $M_{\text{Ch.}}$ errechnet sich die Gesamtanzahl der Tabletten nach Gl. 4.20.

$$M_{\text{Ch.}} = n_{\text{tabl.ges.}} \cdot m_{\text{tabl.}} \quad \text{Gl. 4.20}$$

Unter der Voraussetzung, dass die gleichen Tabletten (gleiche Schüttdichte und Tablettenmasse) verwendet werden, erhält man durch Einsetzen von Gl. 4.20 in Gl. 4.19 und Umstellen nach der Gesamtanzahl der Tabletten im BFC 40 folgenden Zusammenhang (Gl. 4.21):

$$n_{\text{tabl.ges.BFC40}} = \frac{n_{\text{tabl.ges.BFC5}} \cdot d_{\text{BFC40}}^2 \cdot l_{\text{BFC40}}}{d_{\text{BFC5}}^2 \cdot l_{\text{BFC5}}} \quad \text{Gl. 4.21}$$

Setzt man Gl. 4.14, Gl. 4.15 und Gl. 4.21 in Gl. 4.18 ein, erhält man das Verhältnis der Aufschläge pro Tablette auf die Trommelwand (Gl. 4.22).

$$\frac{n_{\text{Aufschlag.ges.BFC5}}}{n_{\text{Aufschlag.ges.BFC40}}} = \frac{d_{\text{BFC40}}^2}{d_{\text{BFC5}}^2} \quad \text{Gl. 4.22}$$

Somit ergibt sich das Verhältnis aus dem Quotienten der beiden Durchmesser zum Quadrat. Dies bedeutet, dass die Tabletten im BFC 5 4,36 Mal öfter auf die Trommelwand bei gleicher Prozesszeit, Umfangsgeschwindigkeit und Füllgrad aufschlagen, als im BFC 40. Es konnte für die verwendeten Tabletten, bei denen der Abrieb durch das Abbrechen der Kanten verursacht wird, gezeigt werden, dass die Belastung auf die Tabletten im Labormaßstab größer war, als im Pilotmaßstab (BFC 40).

Da in dieser Studie die Abriebuntersuchung bei konstanter Bruchkraft und nur bis zum Pilotmaßstab durchgeführt wurde, sollte als nächstes der Einfluss der Tablettenbruchkraft von bikonvexen Tabletten bis zu einer Beladung von 360kg (BFC 400) auf die Abriebwerte der Tabletten untersucht werden.

4.4.4 Bestimmung des Abriebes von bikonvexen Tabletten mit verschiedenen Bruchkräften im BFC 5 und BFC 400

4.4.4.1 Versuchsanordnung

Der Abrieb von bikonvexen Tabletten wurde im BFC 5 und BFC 400 in Abhängigkeit von der Bruchkraft der Tabletten, der Trommeldrehzahl und der Mischzeit untersucht. Dazu wurden Markertabletten mit sechs verschiedenen Bruchkräften gepresst. Die Höhe der Tabletten wurde beim Tablettieren konstant gehalten. Dies führte dazu, dass die Tabletten mit zunehmender Bruchkraft etwas schwerer wurden. Die Eigenschaften der Markertabletten sind in Tabelle 4.18 aufgelistet.

Tabelle 4.18: Eigenschaften der Markertabletten

Bruchkraft [N] n=30	Tablettenmasse [mg] n=40	Friabilität [%]n=3 (nach Kapitel 6.2.2)
\bar{x} (\pm SD)		
23 (1,6)	172,27 (1,60)	0,217 (0,010)
31 (1,5)	177,93 (1,32)	0,144 (0,009)
44 (3,1)	186,17 (1,16)	0,061 (0,006)
66 (3,9)	195,63 (1,24)	0,037 (0,003)
88 (5,4)	204,30 (1,39)	0,035 (0,004)
116 (8,0)	210,93 (2,20)	0,025 (0,003)

Die Markertabletten wurden nummeriert und 24h bei 21°C und 45% r.F. konditioniert. Danach wurden die Markertabletten exakt gewogen. Da für die Beladung des BFC 400 360kg Tabletten notwendig waren, war es nicht möglich, die Trommel für jeden Versuch mit neuen Tabletten zu beladen, so dass, wie auch bei den Versuchen in Kapitel 4.4.3 Fülltabletten verwendet wurden, mit denen die Trommel für alle Versuche beladen war. Die Fülltabletten für die Versuche waren die Tabletten mit einer Bruchkraft von 116N. Sie zeigten im Friabilitätstest den geringsten Abrieb (Tabelle 4.18), so dass davon ausgegangen werden kann, dass sich die Oberfläche während der Bewegung der Tabletten in der Trommel nur geringfügig verändert.

Zur Kontrolle der Gewichtsschwankungen, die durch die Luftfeuchte auftreten können, wurden 60 Referenztabletten (pro Bruchkraft 10 Stück), die den gleichen Umweltbedingungen ausgesetzt wurden wie die Markertabletten, verwendet.

Für jede Versuchseinstellung wurden 10 Markertabletten jeder Bruchkraft (60 Markertabletten) vorbereitet. Die Trommeln im BFC 5 und BFC 400 wurden jeweils mit der entsprechenden Masse an Fülltabletten beladen und die farbige nummerierten Markertabletten wurden zugegeben. Am Ende des Versuches wurden die Markertabletten vorsichtig mit der Hand aus den übrigen Tabletten herausgesucht. Allerdings war es aufgrund der großen Trommel im BFC 400 nicht möglich, alle

Tabletten herauszusuchen, ohne die Trommel nach Ende des Versuches noch einmal zu bewegen. Deshalb wurde die Trommel zur Entladung der Tabletten ein paar Sekunden rückwärts gedreht, so dass die Tabletten aus dem hinteren Teil der Trommel vorrutschten und so wieder mit der Hand entleert werden konnten.

Die eingestellten Trommeldrehzahlen im BFC 5 und BFC 400 sind in Tabelle 4.19 dargestellt.

Tabelle 4.19: Trommeldrehzahlen im BFC 5 und BFC 400 basierend auf einer konstanten Umfangsgeschwindigkeit

BFC 5	BFC 400	Umfangsgeschwindigkeit
UpM		cm/s
10	2,2	16,5
18	4,0	29,8
25	5,5	41,4

Die gemessene Tablettenbetthöhe im BFC 5 ergab 7,4cm. Die Tablettenbetthöhe im BFC 400 ergab bei gleichem Füllgrad 33,5cm.

Der Einfluss der Mischzeit, der Bruchkraft und der Umfangsgeschwindigkeit im BFC 5 und BFC 400 wurde mit zwei „Multilevel Design“ Versuchsplänen untersucht (Tabelle 4.20).

Tabelle 4.20: Einstellungen der zwei Versuchspläne im BFC 5 und BFC 400

Faktor	Stufen					
	-1	-0,8	-0,5	0	+0,4	+1
Bruchkraft B [N]	23	31	44	64	88	116
Umfangsgeschwindigkeit UG [cm/s]	16,5	-	-	29,8	-	41,4
Mischzeit MZ [min]	5	-	-	9	-	13

Um nichtlineare Einflüsse der Bruchkraft genauer zu ermitteln, wurde bei den niedrigen Bruchkräften eine zusätzliche Faktorstufe (31N) untersucht.

4.4.4.2 Vergleich des Abriebes im BFC 5 und BFC 400

Abbildung 4.44 zeigt die Abriebwerte im BFC 5 und BFC 400 in Abhängigkeit von der Bruchkraft und Mischzeit für eine Umfangsgeschwindigkeit von 29,8cm/s. Die gemessenen Abriebwerte waren kleiner als erwartet. So ergab sich im BFC 400 für die Tabletten mit einer Bruchkraft von 23N ein maximaler Abrieb von 1,02% bei der höchsten Drehzahl (5,5UpM) und längsten Mischzeit (13 Minuten).

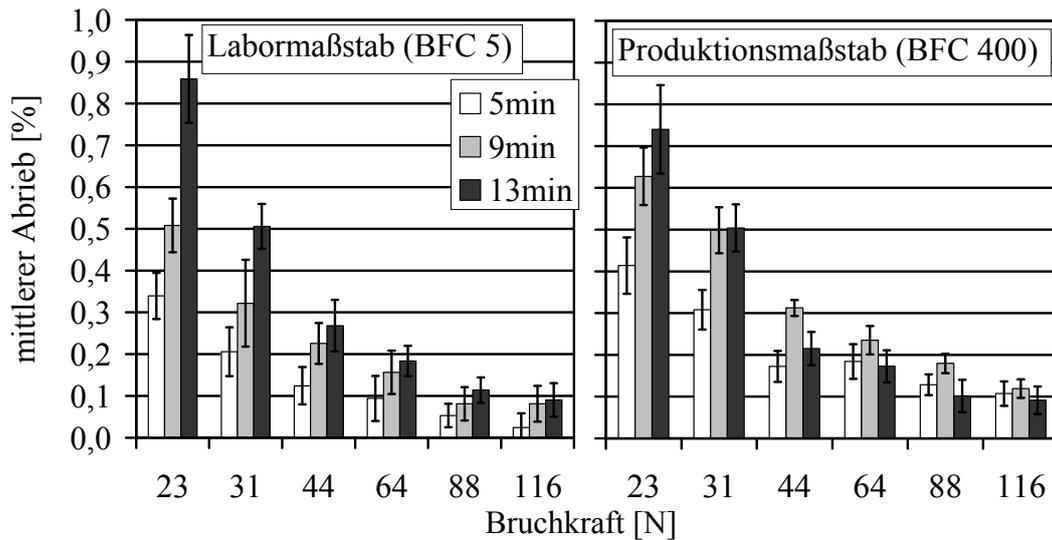


Abbildung 4.44: Mittlerer Abrieb der Tabletten im BFC 5 und BFC 400 bei einer Umfangsgeschwindigkeit von 29,8cm/s (n=10, Balken=95% VB)

Der Tablettenabrieb nahm für beide Maßstäbe mit steigender Bruchkraft der Tabletten ab. Die Ergebnisse aus den statistischen Versuchsplänen sind in Abbildung 4.45 dargestellt.

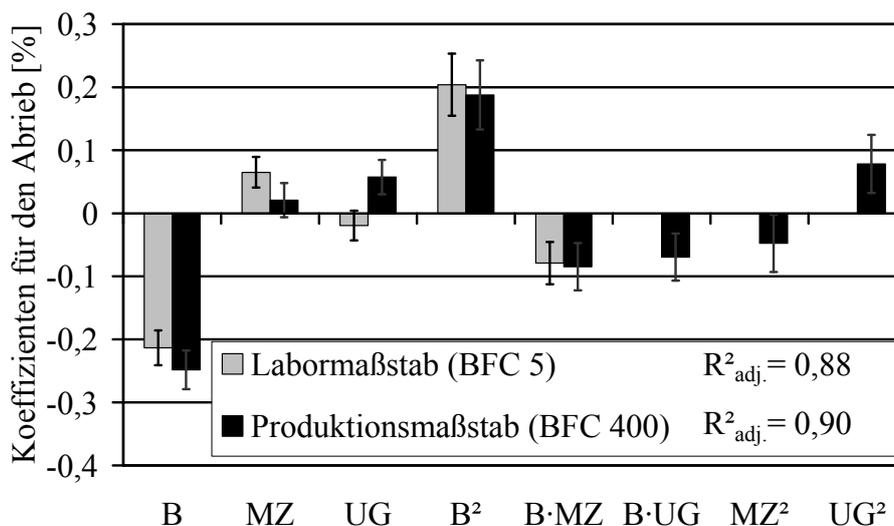
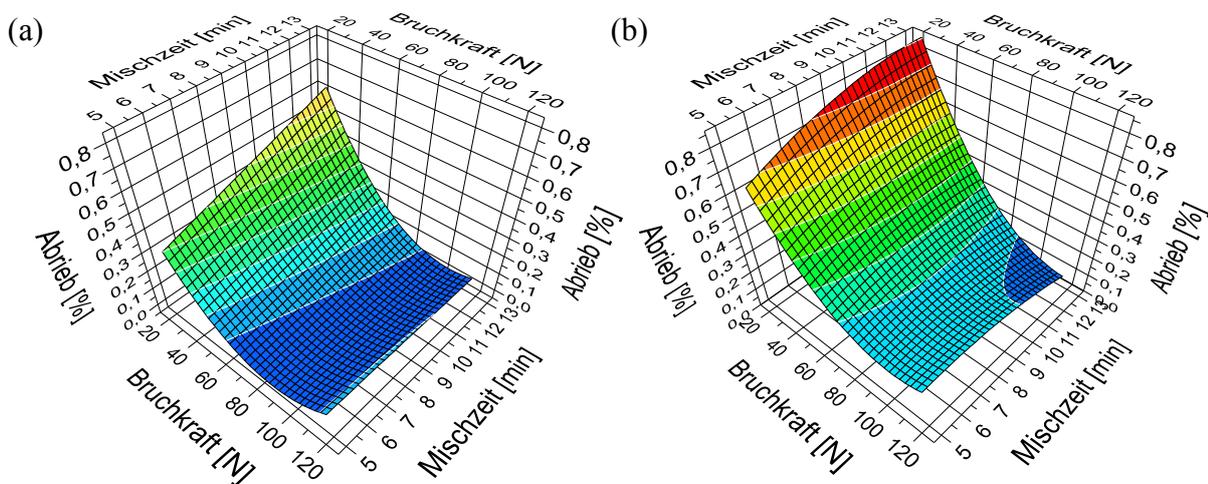


Abbildung 4.45: Koeffizientenplot für den Tablettenabrieb im BFC 5 und BFC 400

Es zeigte sich, dass die Bruchkraft der Tabletten den größten Einfluss auf den Abrieb der Tabletten für den BFC 5 und BFC 400 hatte. Dieser Einfluss war nicht linear. Mit zunehmender Bruchkraft der Tabletten wurde die Verringerung des Abriebes immer kleiner, so dass die Tabletten mit 88N und 116N keinen signifikanten Unterschied im Abrieb zeigten. Des Weiteren konnte eine Wechselwirkung zwischen der Bruchkraft und der Mischzeit für beide Maßstäbe festgestellt werden. Je höher die Bruchkraft der Tabletten war, desto geringer war der Einfluss der Mischzeit. Dies kann man aus der Abbildung 4.46 entnehmen. Es wurde allerdings nur ein sehr geringer Einfluss der Mischzeit auf den Abrieb festgestellt. Eine Verlängerung der Mischzeit um vier Minuten erhöhte den Abrieb für den BFC 5 nur um ca. 0,05%.



**Abbildung 4.46: Diagramme der angepassten Flächen für den Abrieb
(a) BFC 5 und (b) BFC 400, Umfangsgeschwindigkeit=41,4cm/s**

Für den BFC 400 konnte, im Gegensatz zum BFC 5, ein geringer Einfluss der Trommeldrehzahl auf den Abrieb der untersuchten Tabletten festgestellt werden (Abbildung 4.45). Der größte Teil des Abriebes dieser bikonvexen Tabletten fand vorrangig auf der Tablettenoberfläche durch gegenseitiges Abreiben statt, so dass im Gegensatz zu den biplanen Tabletten, welche in Kapitel 4.4.3 verwendet wurden, die Anzahl der Aufschläge auf die Trommelwand von geringerer Bedeutung war. Die Geschwindigkeit der Tabletten erhöhte sich mit zunehmender Trommeldrehzahl. Dies sollte ebenfalls zu einer erhöhten Reibung der Tabletten untereinander führen. Allerdings wird das Tablettenbett mit Erhöhung der Trommeldrehzahl aufgelockert. Diese Fluidisierung des Tablettenbettes sollte den Massendruck auf die unteren Tablettschichten verringern. Im Labormaßstab betrug die Tablettenbetthöhe 7,4cm. Die höhere Tablettenbetthöhe von 33,5cm im Produktionsmaßstab führte dazu, dass der Massendruck auf die Tabletten höher war als im Labormaßstab. Die unteren Tablettschichten im BFC 400 werden durch den erhöhten Massendruck nicht so stark fluidisiert wie im BFC 5. Dies ist möglicherweise der Grund, warum im BFC 5, im Gegensatz zum BFC 400, kein Einfluss der Trommeldrehzahl auf den Abrieb der Tabletten festgestellt werden konnte.

Zum statistischen Vergleich der Abriebwerte im Labor- und Produktionsmaßstab wurden die zwei Versuchspläne für den BFC 5 und BFC 400 in einem einzigen Versuchsplan zusammengefasst und ausgewertet. Dabei wurde die Trommelbeladung als 4. Faktor eingeführt. Die Beladung für den BFC 5 war 5 Liter und für den BFC 400 463 Liter. Abbildung 4.47 zeigt die Diagramme der angepassten Flächen für den Abrieb.

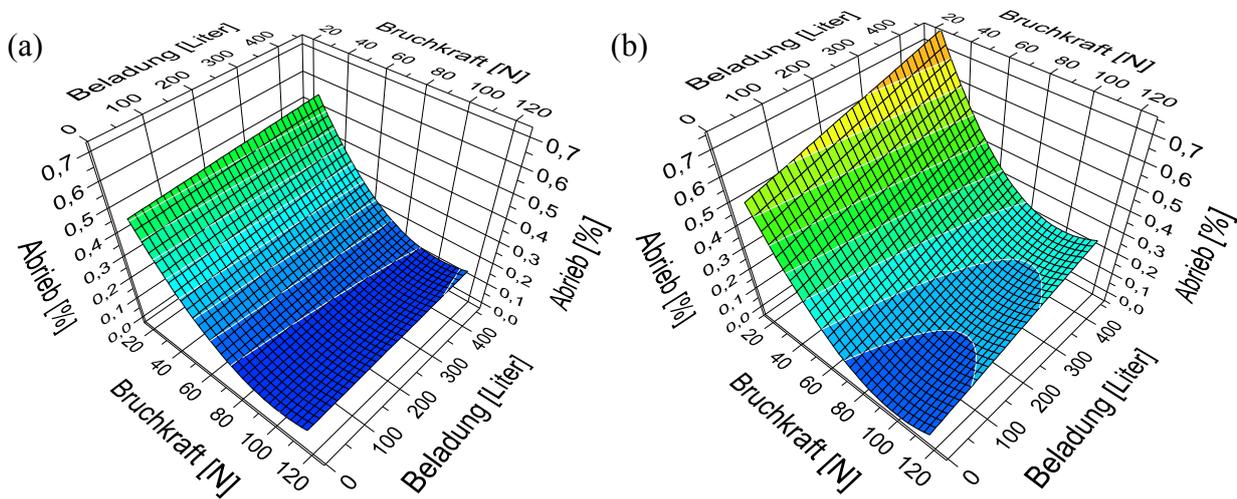


Abbildung 4.47: Diagramme der angepassten Flächen für den Abrieb, Mischzeit 9min; Umfangsgeschwindigkeiten (a) 16,5cm/s und (b) 41,4cm/s

Es konnte kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) der Abriebwerte zwischen dem BFC 5 und dem BFC 400 für die niedrige Umfangsgeschwindigkeit von 16,5cm/s für alle untersuchten Bruchkräfte festgestellt werden (Abbildung 4.47a). Somit kann für die niedrigen Trommeldrehzahlen im Aufwärmeschrift davon ausgegangen werden, dass die höhere Beladung im Produktionsmaßstab zu keinen höheren Abriebwerten führt.

Im Gegensatz dazu zeigte sich, dass bei hohen Umfangsgeschwindigkeiten ein signifikant höherer Abrieb ($p < 0,01$) im Produktionsmaßstab als im Labormaßstab auftrat. Allerdings führte die Chargenvergrößerung vom BFC 5 auf den BFC 400 nur zu einer mittleren Zunahme des Abriebes von 0,11% ($VB \pm 0,04$; $\alpha = 0,05$), welches als sehr gering einzuschätzen ist (Abbildung 4.47b).

4.4.5 Zusammenfassung

Für verschiedene Trommelgrößen wurde der Abrieb miteinander verglichen. Für Tabletten, die sehr empfindliche Kanten haben, wurde eine Abnahme des Abriebes, d.h. eine Verringerung der Beschädigungen an den Kanten, mit zunehmender Trommelgröße beobachtet. Grund dafür war die geringere Anzahl an Aufschlägen der Tabletten auf die Trommelwand im größeren Maßstab. Dies bedeutet, dass ein empfindliches Produkt, welches im Labormaßstab zum Abplatzen der Kanten neigt, im größeren Maßstab weniger belastet wird.

Weiterhin wurde der Abrieb für bikonvexe Tabletten unterschiedlicher Bruchkräfte im Labor- und Produktionsmaßstab verglichen. Es stellte sich heraus, dass die Bruchkraft den größten Einfluss auf den Abrieb der Tabletten hatte. Dagegen zeigte sich, dass die Trommeldrehzahl fast keinen Einfluss

auf den Abrieb hat. Ein Einfluss der Mischzeit konnte nur bei niedrigen Bruchkräften nachgewiesen werden. Der bestimmte Abrieb, auch bei hohen Drehzahlen, war im BFC 400 nur geringfügig höher (0,11%) als im BFC 5.

4.5 Berechnung der Temperaturen und Feuchten für den Coatingprozess

4.5.1 Einleitung

Das im Folgenden vorgestellte thermodynamische Modell soll dazu dienen, den Wärmeverlustfaktor des jeweilig verwendeten Coaters zu bestimmen. Somit können präzise Berechnungen der Zulufttemperatur und der Abluftfeuchte erfolgen. Für den Scale-up Prozess ist es im Prinzip nicht notwendig, die Zulufttemperatur zu berechnen, da diese aufgrund der Abluftregelung automatisch eingestellt wird. Allerdings kann mit diesem Modell die Zulufttemperatur im Voraus bestimmt werden, um die zu erwartende Abluftfeuchte zu berechnen. Somit erhält der Anwender eine genaue Kenntnis der thermodynamischen Verhältnisse im Labor- und Produktionsmaßstab und die Information, ob die Prozesse unter gleichen Bedingungen ablaufen.

4.5.2 Das thermodynamische Modell

Zur Berechnung der Abluft- und Zulufttemperaturen wird der 1. Hauptsatz der Thermodynamik angewendet. Da die Summe aller Energien in einem abgeschlossenen System konstant ist [Kuchling 1991], kann die Änderung der Gesamtenergie des Systems wie folgt beschrieben werden (Gl. 4.23):

$$\Delta H = \Delta H_L + \Delta H_D + \Delta H_{\text{Film}} + \Delta H_{\text{Verlust}} = 0 \quad \text{Gl. 4.23}$$

Da sich das Volumen der angesaugten Luft aus der Masse trockener Luft und der Masse des Wasserdampfes zusammensetzt, müssen diese getrennt berücksichtigt werden. Die Änderung der Gesamtenthalpie des Systems setzt sich somit aus der Enthalpieänderung der trockenen Luft ΔH_L , der Enthalpieänderung des Wasserdampfes ΔH_D , der Enthalpieänderung der aufgespritzten Filmdispersion ΔH_{Film} und des Wärmeverlustes des Coaters $\Delta H_{\text{Verlust}}$ zusammen.

Die Enthalpieänderung der trockenen Luft berechnet sich aus der spezifischen Wärmekapazität der Luft $c_{p,L}$, dem Massenstrom der Luft und der Änderung von Zuluft- auf Ablufttemperatur. Da in der Trommel ein Unterdruck herrscht und die Abdeckhaube nicht vollständig dicht schließt, saugt das Laborgerät Raumluft (Leckluft) an. Diese muss ebenfalls mit in die Berechnung einbezogen werden. Die entsprechenden Enthalpieänderungen errechnen sich wie folgt (Gl. 4.24):

$$\Delta H_L = \dot{m}_{\text{Zuluft}} \cdot c_{p,L} \cdot (T_{\text{Abluft}} - T_{\text{Zuluft}}) + \dot{m}_{\text{Leckluft}} \cdot c_{p,L} \cdot (T_{\text{Abluft}} - T_{\text{RT}}) \quad \text{Gl. 4.24}$$

Die Enthalpie des Wasserdampfes errechnet sich aus der spezifischen Verdampfungsenthalpie des Wassers r_0 , der spezifischen Wärmekapazität des Wasserdampfes $c_{p,D}$, dem Massenstrom des Wasserdampfes und der Temperatur des Wasserdampfes wie folgt (Gl. 4.25):

$$H_D = \dot{m}_D \cdot r_0 + \dot{m}_D \cdot c_{p,D} \cdot T \quad \text{Gl. 4.25}$$

Die Enthalpieänderung des Wasserdampfes berechnet sich aus Gl. 4.25 wie folgt (Gl. 4.26)

$$\Delta H_D = \dot{m}_D \cdot c_{p,D} \cdot (T_{\text{Abluft}} - T_{\text{Zuluft}}) \quad \text{Gl. 4.26}$$

Die Gesamtenthalpieänderung des Wasserdampfes ergibt sich, bei Berücksichtigung der Leckluft, aus den Enthalpieänderungen des Wasserdampfes in der Zuluft und in der Leckluft (Gl. 4.27).

$$\Delta H_D = \dot{m}_{D,Zuluft} \cdot c_{p,D} \cdot (T_{\text{Abluft}} - T_{\text{Zuluft}}) + \dot{m}_{D,Leckluft} \cdot c_{p,D} \cdot (T_{\text{Abluft}} - T_{RT}) \quad \text{Gl. 4.27}$$

Beim Auftreffen der Tropfen auf die Tabletten verdunstet das in der wässrigen Filmdispersion enthaltene Wasser. Der Anteil des Wassers $m_{\text{H}_2\text{O}}$ berechnet sich aus der Gesamtmasse der Filmdispersion und dem Feststoffgehalt. Die Enthalpieänderung des aufgesprühten Wassers errechnet sich aus zwei Termen (Gl. 4.28). Zum einen aus der Enthalpieänderung, um das Wasser von Raumtemperatur auf Ablufttemperatur zu bringen, welche sich aus der spezifischen Wärmekapazität des Wassers c_w , der Sprühdrate des Wassers \dot{m}_w und der Temperaturdifferenz zwischen Abluft- und Raumtemperatur ergibt. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Filmdispersion Raumtemperatur hat. Zum anderen aus der spezifischen Verdampfungsenthalpie des Wassers, um die aufgesprühte Menge an Wasser in den gasförmigen Zustand zu überführen.

$$\Delta H_{\text{Film}} = \dot{m}_w \cdot c_w \cdot (T_{\text{Abluft}} - T_{RT}) + \dot{m}_w \cdot r_0 \quad \text{Gl. 4.28}$$

Der Wärmeverlust des Gerätes (engl. Heat loss factor - HLF) errechnet sich aus dem Wärmeübergangskoeffizienten α_{Verlust} und der Fläche des Coaters A_{BFC} , über die die Wärme an die Raumluft abgegeben wird, sowie aus der Temperaturdifferenz zwischen der Abluft und der Raumluft, die die treibende Kraft des Wärmeverlustes darstellt. Dabei hängt der Wärmeübergangskoeffizient von den verwendeten Materialien ab. Da die Gesamtfläche für den Wärmeübergang nur sehr ungenau bestimmt werden kann und sich der Wärmeübergangskoeffizient aus den Koeffizienten der unterschiedlichen Materialien ergibt, werden diese beiden Terme in dem HLF – Wert zusammengefasst und der Wärmeverlust nach folgender Gleichung berechnet (Gl. 4.29):

$$\Delta H_{\text{Verlust}} = \alpha_{\text{Verlust}} \cdot A_{\text{BFC}} \cdot (T_{\text{Abluft}} - T_{RT}) = \text{HLF} \cdot (T_{\text{Abluft}} - T_{RT}) \quad \text{Gl. 4.29}$$

Nach Ausklammern und Einsetzen von Gl. 4.24, Gl. 4.27, Gl. 4.28 und Gl. 4.29 in Gl. 4.23 ergibt sich durch Umstellen nach der Ablufttemperatur diese wie folgt (Gl. 4.30):

$$T_{\text{Abluft}} = \frac{\dot{m}_{Zuluft} c_{p,L} T_{Zuluft} + \dot{m}_{Leckluft} c_{p,L} T_{RT} + \dot{m}_{D,Zuluft} c_{p,D} T_{Zuluft} + \dot{m}_{D,Leckluft} c_{p,D} T_{RT} + \dot{m}_w c_w T_{RT} - \dot{m}_w r_0 + \text{HLF} \cdot T_{RT}}{\dot{m}_{Zuluft} c_{p,L} + \dot{m}_{Leckluft} c_{p,L} + \dot{m}_{D,Zuluft} c_{p,D} + \dot{m}_{D,Leckluft} c_{p,D} + \dot{m}_w c_w + \text{HLF}} \quad \text{Gl. 4.30}$$

Die Berechnung der Ablufttemperatur wurde mit den in Tabelle 4.21 aufgelisteten Stoffkonstanten durchgeführt.

Tabelle 4.21: Stoffkonstanten aus der Literatur
[Glück 1991, Kuchling 1991, Verein Deutscher Ingenieure 1997]

$c_{p.L.}$	1005	[J/kgK]
$c_{p.D.}$	1877	
c_W	4182	
$r_0 (40^\circ\text{C})$	2411870	J/kg

Die spezifische Verdampfungsenthalpie des Wassers r_0 wurde für eine Temperatur von 40°C berechnet [Verein Deutscher Ingenieure 1997], welches eine mittlere Ablufttemperatur beim wässrigen Filmcoating darstellen soll.

Im Nachfolgenden wird beschrieben, wie die einzelnen Terme aus den gegebenen Prozessparametern errechnet werden können.

4.5.3 Berechnung des Massenstromes der trockenen Luft und des Wasserdampfes aus dem angezeigten Volumenstrom

Der von den Bohle Film Coatern angegebene Volumenstrom bezieht sich auf das Normvolumen. Dieses bezieht sich auf eine Temperatur von 0°C und einen Normluftdruck p_n von 101325Pa. Die Zusammensetzung der feuchten Ansaugluft wird durch den Wassergehalt x bestimmt, der sich aus der Masse des Wasserdampfes m_D und der Masse der trockenen Luft m_L zusammensetzt (Gl. 4.31).

$$x = \frac{m_D}{m_L} \quad \text{Gl. 4.31}$$

Der absolute Wassergehalt der Luft in kg, bezogen auf 1kg trockene Luft, wird über die gemessene relative Luftfeuchte bestimmt. Diese ist definiert als Quotient des Partialdampfdruckes des Wasserdampfes p_D und des Sättigungsdampfdruckes p_s bei einer bestimmten Temperatur.

$$r.F. = \frac{p_D}{p_s} \quad \text{Gl. 4.32}$$

Der Sättigungsdampfdruck der Ansaugluft in Pa errechnet sich über die Antoine Gleichung (Gl. 4.33) wie folgt [Page et al. 2006a]:

$$p_s = 10^{\frac{10,19625 - \frac{1730,63}{9+233,426}}{}} \quad \text{Gl. 4.33}$$

Über die gemessene Temperatur und relativen Feuchte der Ansaugluft kann durch Einsetzen von Gl. 4.33 in Gl. 4.32 der Partialdampfdruck des Wasserdampfes p_D bestimmt werden.

Da nach dem DALTONSchen Gesetz der Gesamtdruck eines Gasgemisches gleich der Summe der Partialdrücke ist, kann der Partialdruck der trockenen Luft p_L aus dem gemessenen Luftdruck p und dem Partialdampfdruck des Wasserdampfes berechnet werden (Gl. 4.34).

$$p_L = p - p_D \quad \text{Gl. 4.34}$$

Der absolute Wassergehalt x errechnet sich über die Anwendung der idealen Gasgleichung wie folgt. Über die spezifischen Gaskonstanten für Luft R_L und Wasserdampf R_D und den Molmassen des Wassers M_W und der trockenen Luft M_L kann der absolute Wassergehalt aus dem Quotienten der Partialdampfdrücke des Wasserdampfes und der trockenen Luft p_L errechnet werden (Gl. 4.35).

$$x = \frac{p_D V \cdot R_L T}{p_L V \cdot R_D T} = \frac{M_W p_D}{M_L p_L} = \frac{18,02 p_D}{28,96 p_L} = 0,6222 \frac{p_D}{p_L} = 0,6222 \frac{p_D}{p - p_D} \quad \text{Gl. 4.35}$$

Die **Taupunkttemperatur** ϑ_τ ist die Temperatur, bei der der in der Luft vorhandene Wasserdampf gerade zu kondensieren beginnt. Das heißt, dass der zur Taupunkttemperatur gehörige Sättigungsdampfdruck dann gerade dem Partialdampfdruck des Wassers entspricht [Glück 1991]. Stellt man Gl. 4.33 nach der Temperatur um und setzt den Sättigungsdampfdruck gleich dem Partialdampfdruck des Wasserdampfes, so erhält man zur Berechnung der Taupunkttemperatur folgende Gleichung:

$$\vartheta_\tau = \left(\frac{1730,63}{10,19625 - \log(p_D)} \right) - 233,426 \quad \text{Gl. 4.36}$$

Zur **Berechnung der Massenströme** der trockenen Luft und des Wasserdampfes aus dem Volumenstrom der Luft müssen diese über die Dichten errechnet werden. Zur Berechnung der Dichte der feuchten Luft bei Normbedingungen ρ_{fL}^n wird folgende Gleichung verwendet :

$$\rho_{fL}^n = \frac{\dot{m}_L + \dot{m}_D}{\dot{V}_n} \quad \text{Gl. 4.37}$$

Die Dichte der feuchten Zuluft bei 0°C und Normdruck kann über folgende Gleichung mit dem in Gl. 4.35 errechneten absoluten Wassergehalt x bestimmt werden (Gl. 4.38) [Glück 1991]:

$$\rho_{fL}^n = \frac{1 + x}{x + 0,6222} \frac{p_n}{R_D \cdot 273,15} \quad \text{Gl. 4.38}$$

Über den in Gl. 4.35 errechneten Wassergehalt kann über den Zusammenhang von Gl. 4.31 der Massenstrom der trockenen Luft wie folgt ausgedrückt werden (Gl. 4.39):

$$\dot{m}_L = x \cdot \dot{m}_D \quad \text{Gl. 4.39}$$

Somit kann über den gemessenen Normvolumenstrom der feuchten Luft der Massenstrom der trockenen Luft errechnet werden (Gl. 4.40):

$$\dot{m}_L = \frac{\rho_{f.L.}^n \cdot \dot{V}_n}{1 + x} \quad \text{Gl. 4.40}$$

Analog dazu errechnet sich der Massenstrom des Wasserdampfes aus dem Normvolumenstrom wie folgt (Gl. 4.41):

$$\dot{m}_D = \frac{\rho_{f.L.}^n \cdot \dot{V}_n}{1 + \frac{1}{x}} \quad \text{Gl. 4.41}$$

Über das Abluftvolumen, welches der verwendete BFC 5 anzeigte, konnte das Normvolumen an Leckluft bestimmt werden. Dieses errechnet sich aus der Differenz der gemessenen Normvolumina der Abluft und Zuluft. Wenn kein Unterdruck in der Trommel herrscht, strömt auch keine Leckluft in die Trommel. Die Massen für die trockene Luft und den Wasserdampf, die sich aus der Leckluft ergeben, berechnen sich analog nach oben aufgeführten Gleichungen (Gl. 4.31 - Gl. 4.41).

Zur genauen Berechnung der Zulufttemperatur, um eine bestimmte Ablufttemperatur (Abluftregelung) zu erreichen, muss der Wärmeverlustfaktor (HLF) für jedes Gerät bestimmt werden. Die verarbeiteten Materialien für die Trommel und das Gehäuse der Bohle Film Coater richten sich oft nach den kundenspezifischen Vorgaben, d.h. z.B. Verstärkung der Trommel zum Explosionsschutz mit zusätzlichen Stahlkonstruktionen oder auch die Verwendung anderer Stahlsorten für die Trommel, um sie korrosionsbeständiger zu machen. Somit ergeben sich für die unterschiedlichen Coater unterschiedliche Wärmeübergangskoeffizienten und Wärmeaustauschflächen (siehe Gl. 4.29). Der Wärmeverlustfaktor kann anhand von älteren Versuchsdaten für das jeweilig verwendete Gerät bestimmt und dann für den aktuellen Scale-up Prozess verwendet werden. Im Nachfolgenden wird der Wärmeverlustfaktor für den BFC 5 anhand von verschiedenen Prozesseinstellungen bestimmt.

4.5.4 Bestimmung des Wärmeverlustfaktors für den BFC 5

Zur Bestimmung des Wärmeverlustfaktors des BFC 5 wurden der Zuluftvolumenstrom, der Unterdruck in der Trommel, die Sprühdosis und die Ablufttemperatur variiert. Die Trommel wurde mit Tabletten beladen und als Sprühdosis wurde reines Wasser verwendet. Dabei wurde die Zulufttemperatur gemessen, um eine bestimmte Ablufttemperatur (Zielwert) zu erreichen. Über die gemessene Zulufttemperatur im Steady State und allen anderen gegebenen Prozess- und Umweltparametern wurde über das beschriebene Modell eine Ablufttemperatur errechnet, zuerst ohne Berücksichtigung des HLF. Die nach Gl. 4.30 errechnete Ablufttemperatur, die aufgrund des nicht berücksichtigten Wärmeverlustes ($HLF = 0$) höher war als die gemessene, wurde iterativ durch Einsetzen eines HLF-Wertes für alle Versuche so angepasst, dass die Differenzen zwischen den gemessenen und berechneten Ablufttemperaturen (Residuen) für alle Versuchseinstellungen minimal wurden [Ende und Berchielli 2005]. Die Versuchseinstellungen sind in Tabelle 4.22 aufgelistet.

Der HLF-Wert für den BFC 5 betrug $6,35 \text{ J/s}^\circ\text{C}$. Das bedeutet, dass der Wärmeverlust des BFC 5 $6,35$ Joule pro Sekunde pro $^\circ\text{C}$ Temperaturdifferenz von Ablufttemperatur zu Raumtemperatur betrug. Die maximale Abweichung der berechneten von der gemessenen Ablufttemperatur war $1,0^\circ\text{C}$. Zur Berechnung der Abluftfeuchte wurde der absolute Wassergehalt der Abluftfeuchte wie folgt berechnet:

$$x_{\text{Abluft}} = \frac{\dot{m}_w}{\dot{m}_{\text{Abluft}}} + x_{\text{Zuluft}} \quad \text{Gl. 4.42}$$

Der Massenstrom der trockenen Abluft ergibt sich aus den Massenströmen der Zuluft und Leckluft. Stellt man die Gl. 4.35 nach dem Partialdampfdruck des Wasserdampfes in der Abluft um, kann man die relative Feuchte, über den Sättigungsdampfdruck bei Ablufttemperatur (Gl. 4.33), nach Gl. 4.32 berechnen. In Tabelle 4.22 sind die berechneten und gemessenen Abluftfeuchten aufgelistet. Die größte Abweichung betrug hierbei 4%.

Die Abweichungen der gemessenen Werte für die Ablufttemperatur und -feuchte von den berechneten Werten liegen in den Bereichen der Messgenauigkeit des Temperatur- und Feuchtesensors (Tabelle 6.2), so dass das Modell eine gute Vorhersage für die Berechnung der Temperaturen und Feuchten liefert.

Tabelle 4.22: Versuchseinstellungen zur Bestimmung des HLF-Wertes für den BFC 5

gemessen								berechnet				
Ablufttemperatur [°C]	Zuluftmenge [Nm³/h]	Abluftmenge [Nm³/h]	Sprührate [g/min]	Zulufttemperatur [°C]	Raumtemperatur [°C]	Raumfeuchte [%]	Abluftfeuchte [%]	Ablufttemperatur [°C]	mittlerer HLF [J/s°C]	$T_{\text{gem.}} - T_{\text{ber.}}$	Abluftfeuchte [%]	gem. - ber. Feuchte
45,0	80	96	15,4	76,6	22,4	20,5	22	45,5	6,35	-0,5	18	4
40,0	80	96	10,7	62,6	22,2	28,5	24	40,2	6,35	-0,2	21	2
35,0	80	96	15,5	60,8	22,4	26,8	37	34,3	6,35	0,7	36	1
45,0	100	120	10,7	66,5	22,6	25,5	16	45,9	6,35	-0,9	14	2
40,2	100	120	5,6	52,0	22,6	24,6	14	39,5	6,35	0,7	14	0
35,0	120	144	5,6	43,7	22,5	24,8	15	34,4	6,35	0,6	18	-3
45,1	80	96	5,6	61,6	22,5	24,8	14	44,6	6,35	0,5	12	2
40,0	100	120	10,7	58,4	22,5	24,8	19	40,0	6,35	0,0	18	1
35,0	100	120	10,7	51,0	22,5	25,2	23	34,6	6,35	0,4	25	-1
45,0	120	144	5,6	58,1	22,6	25,8	10	45,2	6,35	-0,2	10	0
40,0	100	120	10,7	58,2	22,6	25,5	19	39,9	6,35	0,1	19	0
35,0	80	96	5,3	47,0	21,5	24,6	20	34,3	6,35	0,7	19	0
35,0	120	144	15,5	53,9	22,2	20,2	22	35,1	6,35	-0,1	24	-1
40,0	100	120	15,7	65,0	21,9	22,2	23	40,5	6,35	-0,5	21	2
45,0	120	144	15,6	68,7	22,1	21,7	15	46,0	6,35	-1,0	14	1
40,0	120	144	10,8	56,4	22,3	21,3	15	40,2	6,35	-0,2	15	-1
40,0	100	120	10,7	58,6	22,3	21,5	17	40,1	6,35	-0,1	17	1
Mittelwert der Residuen										0,0007		0,6
SD der Residuen										0,530		1,7

Für größere Anlagen ab dem BFC 200 wird fast keine Leckluft mehr aus dem Raum gezogen, da die Geräte besser abgedichtet sind. Weiterhin wird das Verhältnis der Menge an Leckluft, die vielleicht durch Spalten in das Gerät gelangt, zum Gesamtzuluftvolumen sehr gering, so dass diese für größere Coater vernachlässigt werden kann. Deshalb kann für die Produktionsgeräte angenommen werden, dass der Zuluftvolumenstrom gleich dem Abluftvolumenstrom ist. Die Zulufttemperatur bei gegebener Ablufttemperatur errechnet sich für die Produktionsgeräte, unter Vernachlässigung der Leckluft, nach folgender Gleichung (Gl. 4.43):

$$T_{\text{Zuluft}} = \frac{\dot{m}_{\text{Zuluft}} c_{p,L} T_{\text{Abluft}} + \dot{m}_{\text{D,Zuluft}} c_{p,D} T_{\text{Abluft}} + \dot{m}_w r_0 + \dot{m}_w c_w T_{\text{Abluft}} - \dot{m}_w c_w T_{\text{RT}} + \text{HLF} \cdot T_{\text{Abluft}} - \text{HLF} \cdot T_{\text{RT}}}{\dot{m}_{\text{Zuluft}} c_{p,L} + \dot{m}_{\text{D,Zuluft}} c_{p,D}} \quad \text{Gl. 4.43}$$

4.5.5 Zusammenfassung

Die Regelung des Coaters sollte beim Scale-up so eingestellt sein, dass sich die gleiche Ablufttemperatur ergibt wie im Labormaßstab, d.h. dass die Zulufttemperatur entsprechend geregelt wird. Stellt man die Zuluft, durch Konditionierung der Ansaugluft mit einem Kondensator, auf die gleiche Taupunkttemperatur wie im Labormaßstab ein, ergibt sich bei entsprechender Umrechnung des Volumenstromes über die Sprütrate ebenfalls die gleiche Abluftfeuchte. Anhand dieses vorgestellten Modells ist es möglich, den Wärmeverlustfaktor des verwendeten Coaters zu bestimmen und so zur Berechnung der Lufttemperaturen und -feuchten im Scale-up Prozess zu nutzen.

4.6 Scale-up einer Retardarzneiform in den Pilotmaßstab (Tripan)

4.6.1 Einleitung und Zielsetzung

Die gefundenen Zusammenhänge zur Einstellung der Prozessparameter sollten auf einen Scale-up Prozess angewendet werden. Es war jedoch nicht möglich, prospektive Versuche in Produktionsgeräten durchzuführen, da nicht ausreichend Tablettenkerne für wenigstens zwei Versuche (mindestens 400kg) und ausreichend Filmdispersion zur Verfügung standen. Es bestand auch keine Möglichkeit, in einem pharmazeutischen Unternehmen Versuche an Produktionsgeräten durchzuführen. Aus diesem Grund wurde der Modellprozess vom Labormaßstab (BFC 5) nur bis in den Pilotmaßstab (Tripan mit 25 Liter Trommel) übertragen.

Das bisher gezeigte Verfahren zur Beurteilung der Filmqualität (siehe Kapitel 4.1.2) anhand der Gleichförmigkeit der Filmmassen gab lediglich eine Aussage über die Verteilung des Filmes innerhalb einer Charge. Deshalb wurde nach einem System gesucht, welches die Filmqualität quantitativ besser beschreibt. Dazu wurde ein Retardüberzug verwendet. Gibt man die Tablette in ein Freisetzungsmedium, so diffundiert der in den Tabletten enthaltene Wirkstoff durch die gequollene Membran. So kann die Menge an Wirkstoff, die pro Zeiteinheit freigesetzt wird, bestimmt werden. Vergleicht man die Freisetzungsprofile der Tabletten, die im Labormaßstab hergestellt wurden, mit denen aus dem Pilotmaßstab, so sollten sich gleiche Freisetzungsprofile ergeben. Dies erlaubt eine quantitative Beurteilung des Filmüberzuges anhand der Freisetzungsprofile.

4.6.2 Versuche im BFC 5

Bikonvexe Tabletten mit dem Wirkstoff Diprophyllin wurden mit einer wässrigen Polymerdispersion, bestehend aus Polyvinylacetat (Kollicoat SR 30 D), besprüht. Die genaue Zusammensetzung und die Herstellung der Filmrezeptur sowie die Eigenschaften der verwendeten Tabletten sind in Kapitel 6.8 beschrieben. In einem Spraytest wurde der Zerstäubedruck und der Formierdruck bestimmt. Die Spraybreite war 7cm und die Sprayhöhe 3cm. Die Trommel des BFC 5 wurde mit 3,876kg Tabletten beladen, welches einer Beladung von 5,0 Litern entsprach. Die Versuchsparameter, die zu einer guten Filmqualität und zu einem stabilen Prozess führten, und in Vorversuchen herausgefunden wurden, sind in Tabelle 4.23 beschrieben. Die Kerne wurden zu Beginn fünf Minuten mit der Druckluft aus der Düse entstaubt. Dabei wurde der Abluftventilator auf Maximum gestellt. Anschließend wurden die Kerne aufgewärmt. Als die Ablufttemperatur 45°C erreicht hatte, begann der Sprühprozess mit einer Drehzahl von 20UpM. Es zeigte sich, dass nach einem Auftrag an Polyvinylacetat von 0,5mg/cm² das Tablettenbett in sich zusammenrutschte, da die Oberfläche der Tabletten glatter geworden war. Die Durchmischung wurde dadurch augenscheinlich etwas schlechter, so dass die Trommeldrehzahl auf 25UpM erhöht wurde. Die Gesamtauftragsmenge der Filmdispersion, um einen theoretischen Polymerauftrag an

Polyvinylacetat von $18\text{mg}/\text{cm}^2$ zu erreichen, war $4,05\text{kg}$. Nachdem diese Menge aufgetragen war, wurde die Ablufttemperatur auf 60°C erwärmt und die Filmtabletten 10 Minuten lang getrocknet. Die Tabletten wurden bis auf 30°C abgekühlt und dann entladen.

Tabelle 4.23: Prozessparameter für die Versuche im BFC 5

Prozessparameter	Entstauben	Erwärmen	Sprühen		Trocknen	Abkühlen
			I	II		
Trommeldrehzahl [UpM] (an/aus [s])	5	5 (30/30)	20	25	12	10
Zuluftvolumen [Nm^3/h]	-	100	120	120	120	100
Trommelunterdruck [Pa]	200	30	30	30	30	30
Ablufttemperatur [$^\circ\text{C}$]	-	45	40	40	60	30
Zerstäuberdruck [mbar]	1500	-	1500	1500	-	-
Formierdruck [mbar]	1800	-	1800	1800	-	-
Abstand Düse – Tablettenbett [cm]	10	-	10	10	-	-
Sprührate [g/min]	-	-	9	9	-	-

Die absoluten Zuluftfeuchten lagen bei den im Sommer durchgeführten Versuchen bei $9,45\text{g}/\text{kg}$ ($24,5^\circ\text{C}$, $50,8\%$ r.F.) bis $12,7\text{g}/\text{kg}$ ($27,6^\circ\text{C}$, $56,6\%$ r.F.). Die berechneten Abluftfeuchten, nach dem in Kapitel 4.5.2 aufgestellten Modell, lagen bei der eingestellten Ablufttemperatur von 40°C zwischen 25 und 35% , welches einem Wasserdampfgehalt von $11,2$ und $15,8\text{g}$ pro kg trockener Luft entsprach. Abbildung 4.48 zeigt einen Prozessverlauf für die Temperaturen und Zuluftfeuchte.

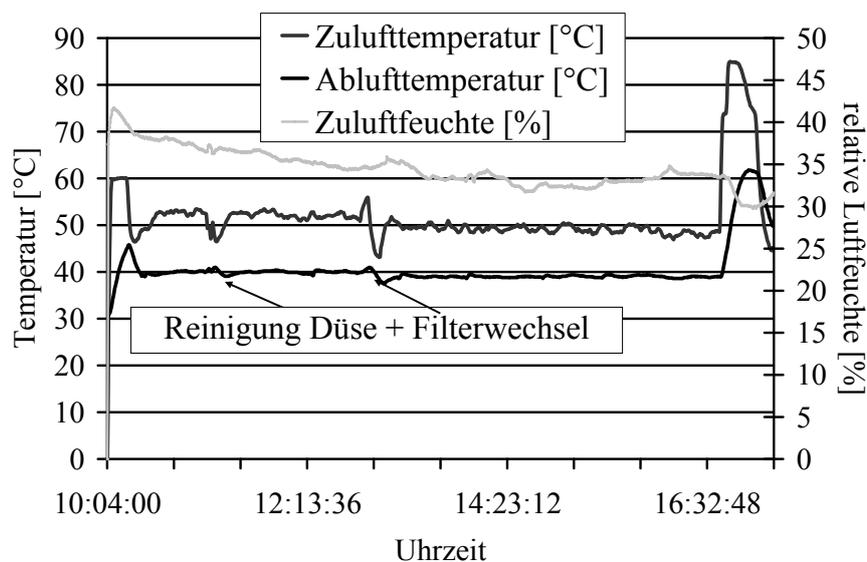


Abbildung 4.48: Prozessverlauf im BFC 5

Der Versuch wurde zweimal wiederholt. Die Coating Uniformity, die Coatingprozesseffizienz (siehe Kapitel 4.1.2) und das Freisetzungprofil der Tabletten wurden für jeden Versuch bestimmt.

4.6.2.1 Bestimmung der CU und der CPE

Für die Bestimmung der CU und der CPE wurden für jeden Versuch 100 Markertabletten nummeriert und wie in Kapitel 6.3.2 vorbereitet. Nach dem Prozess wurden die Tabletten wieder herausgesucht und zurückgewogen. 10 Tabletten mit einem gleichen Massenzuwachs wurden für die Freisetzung herausgesucht. Die anderen 90 Markertabletten wurden wie in Kapitel 6.3.2 getrocknet und nochmals gewogen. Die CU und die CPE wurden nach Gl. 4.2 bzw. Gl. 4.3 berechnet. Die bestimmten Massenzuwächse, die CU und die CPE der drei Versuche im BFC 5 sind in Tabelle 4.24 aufgelistet.

Tabelle 4.24: Ergebnisse aus den Versuchen im BFC 5

	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Mittelwert
Mittlere Filmmasse [mg]	40,84	41,03	40,62	40,83
Coating Uniformity [%]	4,95	6,95	5,58	5,83
Coating Prozesseffizienz [%]	87,6	87,8	87,0	87,5

Der mittlere Polymerauftrag an Polyvinylacetat betrug somit $15,8\text{mg}/\text{cm}^2$ ($18\text{mg}/\text{cm}^2 \times 87,5\%$).

4.6.2.2 Bestimmung der freigesetzten Menge an Wirkstoff

Die für die Freisetzung bestimmten Tabletten wurden in einer Blattrührer Apparatur [Ph.Eur. 2005] freigesetzt. Die Menge an freigesetztem Diprophyllin wurde bestimmt. Abbildung 4.49 zeigt das Freisetzungprofil von sechs Tabletten aus Versuch 1.

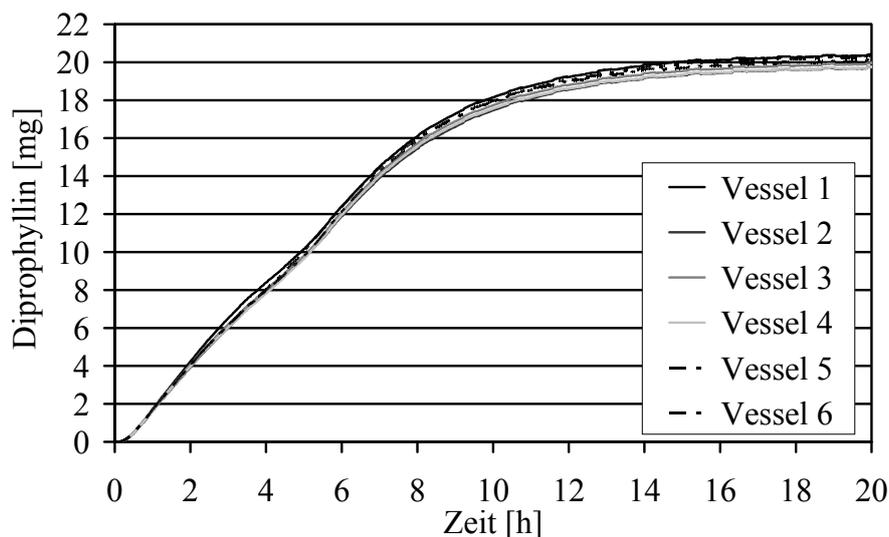


Abbildung 4.49: Freisetzungprofile von sechs Tabletten, befilmt im BFC 5

Die Freisetzung des Diprophyllins erfolgte nach einer kurzen Verzögerungsphase, in der der Film quoll, nach einer Kinetik nullter Ordnung, da sich in der Tablette eine gesättigte Lösung befand.

Dabei wird pro Zeiteinheit t immer die gleiche Menge an Arzneistoff c freigesetzt [Bauer et al. 1999]. Anhand der Freisetzungprofile wurde festgestellt, dass dies von 5% bis 30% des freigesetzten Wirkstoffes stattfand. In diesem Intervall wurde die Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante für jede freigesetzte Tablette durch lineare Regression bestimmt. Als weiterer Parameter zur Charakterisierung der Freisetzung wurde die mittlere Auflösungszeit (engl. Mean Dissolution Time = MDT) verwendet, die nach folgender Gleichung bestimmt wurde (Gl. 4.44) [Langguth et al. 2004]:

$$\text{MDT} = \frac{\sum_{i=0}^{\infty} \left[(c_{i+1} - c_i) \cdot \left(\frac{t_{i+1} + t_i}{2} \right) \right]}{c_{\infty}} \quad \text{Gl. 4.44}$$

Die Konzentration c_{∞} ist der Wert der Plateauphase. Somit wurden die Freisetzungprofile durch die Geschwindigkeitskonstante und den MDT-Wert charakterisiert. Die Ergebnisse der Freisetzung-untersuchungen von jeweils 10 Tabletten aus den 3 Versuchen finden sich in Tabelle 4.25.

Tabelle 4.25: Ergebnisse der Freisetzunguntersuchungen

		Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
Geschwindigkeitskonstante [mg/h]	Mittelwert	2,30	2,25	2,40
	±95% VB	0,044	0,054	0,061
MDT [h]	Mittelwert	5,27	5,38	5,20
	±95% VB	0,131	0,035	0,072

Ziel des Scale-up sollte sein, die gleichen Werte für die Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante und für den MDT-Wert zu erreichen. Weiterhin sollte die CU und die CPE gleich oder besser als im Labormaßstab sein.

4.6.3 Versuche im Pilotmaßstab

Die Versuche wurden im Tripan mit der 25 Liter Trommel durchgeführt. Die Beladung der Trommel wurde auf den gleichen Füllgrad wie im Labormaßstab berechnet, so dass sich eine Beladung von 20,48kg ergab (siehe Kapitel 2.2). Die Trommeldrehzahl für jeden Teilschritt wurde auf eine konstante Umfangsgeschwindigkeit eingestellt. Da das gleiche Düsenmodell wie im BFC 5 verwendet wurde, konnten die Düseneinstellungen vollständig übernommen werden. Die Sprütrate wurde aufgrund der gefundenen Tatsache, dass die Tabletten schneller durch die Sprühzone laufen als im Labormaßstab (siehe Kapitel 4.3.3), anhand des R_v -Wertes für die Übertragung vom BFC 5 auf den Tripan (25) (siehe Tabelle 4.14) angepasst, so dass die Tabletten beim Durchlauf durch die Sprühzone den gleichen Massenauftrag erhielten. Die Sprütrate aus dem Labormaßstab wurde mit

dem R_v –Wert von 1,200 multipliziert, so dass sich eine Sprührate von 10,8g/min pro Düse ergab. Die Spraybreite bei dieser Sprührate blieb unverändert, so dass sich über die fünf Düsen eine Gesamtsprührate von 54g/min ergab. Die Luftmenge wurde für den Aufwärm- und Trocknungsprozess anhand des gleichen Beladungs- zu Zuluftvolumens umgerechnet. Für den Sprühprozess wurde die Luftmenge nach Gl. 2.10 anhand des gleichen Sprühraten pro Luftmengenverhältnisses berechnet. Die Prozessparameter für den Tripan sind in Tabelle 4.26 aufgelistet.

Tabelle 4.26: Prozessparameter für die Versuche im Tripan

Prozessparameter	Entstauben	Erwärmen	Sprühen		Trocknen	Abkühlen
			I	II		
Trommeldrehzahl [UpM] (an/aus [s])	3	3 (30/30)	11,6	14,5	7	5,8
Zuluftvolumen [Nm ³ /h]	-	545	720	720	545	545
Trommelunterdruck [Pa]	200	30	30	30	30	30
Ablufttemperatur [°C]	-	45	40	40	60	30
Zerstäuberdruck [mbar]	1500	-	1500	1500	-	-
Formierdruck [mbar]	1800	-	1800	1800	-	-
Abstand Düse – Tablettenbett [cm]	10	-	10	10	-	-
Sprührate pro Düse [g/min]	-	-	10,8	10,8	-	-
Gesamtsprührate [g/min]	-	-	54	54		

Der Versuch wurde einmal wiederholt.

4.6.3.1 Ergebnisse

Die Ergebnisse aus den Versuchen im Tripan sind in Tabelle 4.27 aufgelistet.

Tabelle 4.27: Ergebnisse aus den Versuchen im Tripan

		Versuch 1	Versuch 2
Mittlere Filmmasse [mg]		42,95	42,30
Coating Uniformity [%]		5,42	4,64
Coating Prozesseffizienz [%]		92,37	90,87
Geschwindigkeitskonstante [mg/h]	Mittelwert	1,18	1,160
	±95% VB	0,039	0,039
MDT [h]	Mittelwert	8,20	8,27
	±95% VB	0,150	0,074

Für die Freisetzungsuntersuchungen wurden Tabletten mit der gleichen Filmmasse wie die Filmmasse der freigesetzten Tabletten im BFC 5 herausgesucht. Die Mittelwerte der Filmmassen unterschieden sich dabei nicht ($p > 0,05$).

Beim Vergleich der Ergebnisse des BFC 5 und des Tripan sah man, dass die Coating Prozesseffizienz um ca. 4% besser war. Dadurch erklärte sich, auch bei gleichem Polymerzielauftrag von 18 mg/cm^2 , die erhöhte Filmmasse von $1,8 \text{ mg}$ pro Tablette. Der Vergleich der CU ergab jedoch keine Unterschiede ($p > 0,05$), so dass hinsichtlich der CU und der CPE gleiche bzw. bessere Resultate erzielt wurden als im Labormaßstab.

Verglich man allerdings die Geschwindigkeitskonstanten und die MDT-Werte, so ergaben sich unterschiedliche Werte ($p < 0,01$). Die Freisetzung des Wirkstoffes aus den Tabletten, die im Tripan hergestellt wurden, war deutlich langsamer als die Freisetzung der Tabletten aus dem BFC 5.

Beim Vergleich der in Wasser gequollenen Tabletten fiel auf, dass die Stege der Tabletten aus dem BFC 5 deutlich dunkler (durchsichtiger) waren, als die Stege der Tabletten aus dem Tripan (Abbildung 4.50).

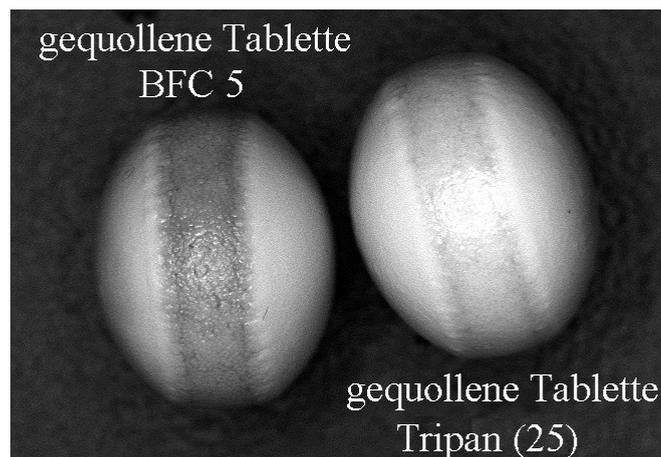


Abbildung 4.50: Foto der gequollenen Tabletten aus dem BFC 5 und dem Tripan

4.6.3.2 Filmdickenvergleich

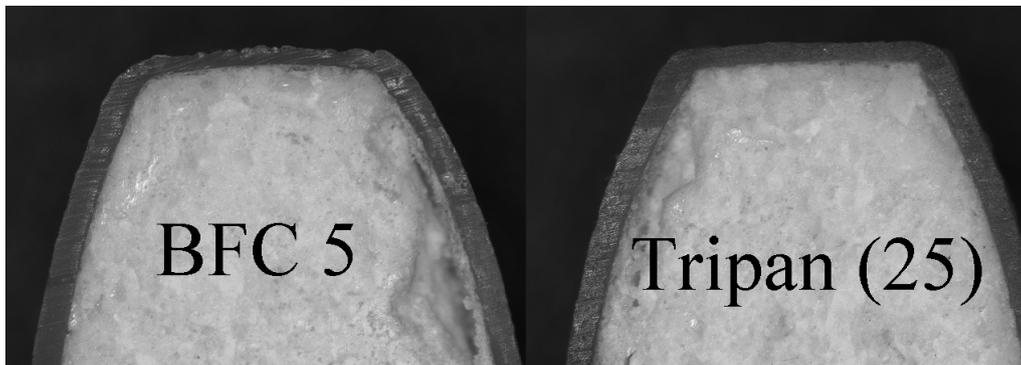
Aus Untersuchungen war bekannt, dass die Verteilung des Filmes auf einer Tablette unterschiedlich sein kann [Wilson und Crossman 1997]. Es wurde gezeigt, dass die Filmdicke an den Stegen je nach Tablettenform 55 - 92% der Filmdicke an der Oberfläche entsprechen kann.

Mit Hilfe der Bildanalyse wurden zur Bestimmung der Filmdicken an den Stegen und auf der Oberfläche jeweils drei Tabletten aus den Versuchen im BFC 5 und im Tripan mit einem gleichen Massenzuwachs herausgesucht und die Filmdicken verglichen (Tabelle 4.28).

Tabelle 4.28: Filmdicken der Tabletten aus dem BFC 5 und dem Tripan

Filmdicke [μm]	Steg		Oberfläche		Prozentuales Verhältnis der Filmdicken an den Stegen zur Oberfläche (=100%) [%]
	Mittelwert	95% VB	Mittelwert	95% VB	
BFC 5	133	5,5	240	4,9	55
Tripan	158	7,8	222	6,1	71

Die Filmdicken an den Stegen und an den Oberflächen unterschieden sich signifikant ($p < 0,01$). Dabei waren die Filmdicken an den Stegen der Tabletten aus dem BFC 5 kleiner als im Tripan. Dagegen war die Filmdicke an der Oberfläche der Tabletten aus dem BFC 5 größer als im Tripan. Dies machte deutlich, dass die Verteilung des Filmes auf der Tablette unterschiedlich war. Abbildung 4.51 zeigt die Querschnitte zweier Tabletten aus dem BFC 5 und dem Tripan. Man sieht dabei den dickeren und gleichmäßigeren Film am Steg der Tablette aus dem Tripan im Gegensatz zum BFC 5.

**Abbildung 4.51: Querschnitte einer Tablette aus dem BFC 5 und dem Tripan**

Dass die Menge des Filmauftrages einen Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit hat, wurde an Pellets und Tabletten mit Polyvinylacetatfilmen gezeigt [Dashevsky et al. 2004, Dashevsky et al. 2005, Kolter und Gebert 2003, Shao et al. 2002, Weber et al. 2006].

Die niedrigere Filmdicke an den Stegen im Vergleich zur Oberfläche war der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Freisetzung. Deshalb zeigten die Tabletten, welche im Tripan hergestellt worden, aufgrund der dickeren Stegfilmdicke eine langsamere Freisetzungsgeschwindigkeit und eine höhere MDT (Abbildung 4.52).

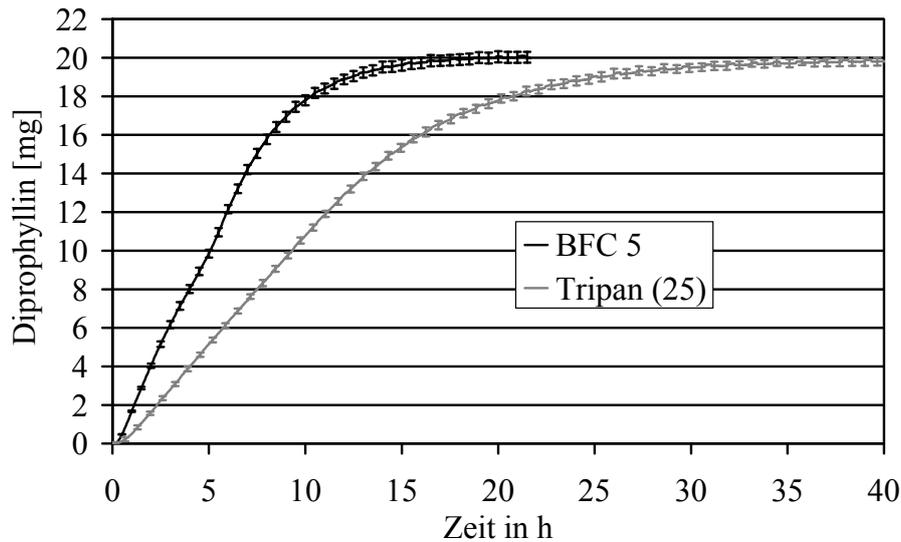


Abbildung 4.52: Freisetzungprofile der Tabletten aus dem BFC 5 und dem Tripan ($\bar{x} \pm SD$, $n=6$)

Es stellte sich die Frage, warum die Tabletten im Pilotmaßstab eine andere Verteilung des Filmes auf den Tabletten besaßen als im Labormaßstab. Bei der Betrachtung des Coatingprozesses fiel auf, dass die Düsen des Tripan nicht senkrecht auf das Tablettenbett sprühten, im Gegensatz zum BFC 5, sondern in die Laufrichtung der Tabletten (Abbildung 4.53).

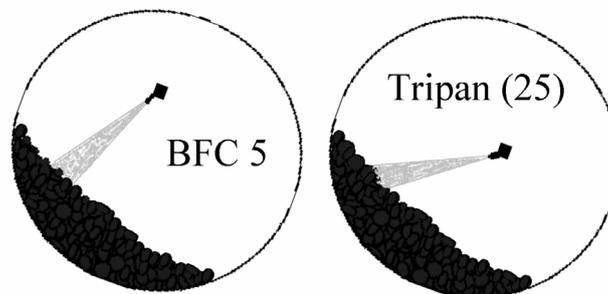


Abbildung 4.53: Position der Düsen im BFC 5 und im Tripan mit gleichem Abstand Düse zum Tablettenbett (nicht maßstabsgetreu)

Es war nicht möglich, den Düsenarm des Tripan so einzustellen, dass die Düsen senkrecht in den oberen Teil des Tablettenbettes sprühten. Dadurch kam es vermutlich dazu, dass die Tabletten an den Stegen mehr angesprüht wurden als im BFC 5. Da dies nur eine Hypothese ist, müsste in weiteren Versuchen geklärt werden, welchen Einfluss der Düsenwinkel auf die Gleichförmigkeit des Filmauftrages innerhalb einer Tablette (engl. intra-tablet CU) hat. Es war im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht möglich, weitere Versuche im Tripan zu machen. Dazu hätte der Düsenarm neu angebaut werden müssen, was ebenfalls nicht möglich war. Im Gegenzug dazu kann im BFC 5 die Position der Düse nicht so eingestellt werden, wie es im Tripan der Fall war, da im Gerät nicht genügend Platz vorhanden ist.

4.6.4 Zusammenfassung

Für das Scale-up einer monolithischen Retardarzneiform aus dem Labor- in den Pilotmaßstab konnte gezeigt werden, dass bei entsprechender Umrechnung aller Prozessparameter die gleiche inter-tablet CU und eine bessere CPE erreicht wurde. Beim Vergleich der Freisetzungprofile zeigten die Tabletten, die im Labormaßstab hergestellt wurden, eine schnellere Freisetzung des Wirkstoffes. Anhand von Untersuchungen der Filmdickenverteilung ergab sich, dass die Verteilung des Filmes auf den Tabletten aus dem Labor- und dem Pilotmaßstab unterschiedlich waren. Die Tabletten aus dem Labormaßstab hatten dünnere Filmdicken an den Stegen, im Gegensatz zu den Tabletten aus dem Pilotmaßstab. Da die Filme an den Stegen im Allgemeinen dünner waren als die Filme an der Oberfläche, ergab sich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Freisetzung über die Filmdicken an den Stegen.

Eine Hypothese für die Erklärung der unterschiedlichen Verteilung des Filmes auf den Tabletten kann die Positionierung der Düse zum Tablettenbett geben. Die Düse im Labormaßstab war so eingestellt, dass sie senkrecht auf die Tabletten sprüht, hingegen sprühten die Düsen im Pilotmaßstab in die Laufrichtung der Tabletten. Dadurch sind vermutlich die Stege deutlich mehr angesprüht worden, welches dann zu den dickeren Filmen an den Stegen und einer gleichmäßigeren Verteilung des Filmes auf den Tabletten führte. In weiteren Versuchen müsste der Einfluss der Düsenposition auf die intra-tablet CU untersucht werden.

Es hat sich für diesen Prozess gezeigt, dass, auch bei sorgfältiger Umrechnung aller Prozessparameter, im Pilotmaßstab nicht die gleichen Freisetzungparameter erhalten wurden wie im Labormaßstab. Für diesen Prozess müsste die Auftragsmenge so angepasst werden, dass die gleichen Freisetzungsgeschwindigkeiten erreicht werden wie im Labormaßstab.

5 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Die Scale-up Übertragungsregeln zur Einstellung der Prozessparameter für einen Filmcoatingprozess werden anhand der Bohle Film Coater in dieser Arbeit beschrieben. Dabei ist von den im Labormaßstab gefundenen Prozessparametern auszugehen. Für die einzelnen Prozessschritte wurden Vorgehensweisen beschrieben, die zu gleichen Bedingungen im Produktionsmaßstab führen. Zur Einstellung der Sprühprozessparameter beim Wechsel von der Labor- auf die Produktionsdüse sollte die gleiche Tropfengröße am Sprayrand und Tropfengeschwindigkeit im Sprayzentrum erreicht werden. Dazu kann mit Hilfe der vorgestellten statistischen Modelle der Zerstäubendruck so eingestellt werden, dass gleiche Tropfengrößen am Sprayrand erhalten werden. Zur Einstellung der Tropfengeschwindigkeit erwies sich der Abstand der Düse zum Tablettenbett als geeigneter Parameter. Die Einstellung des Formierdruckes muss anhand eines Spraytestes erfolgen.

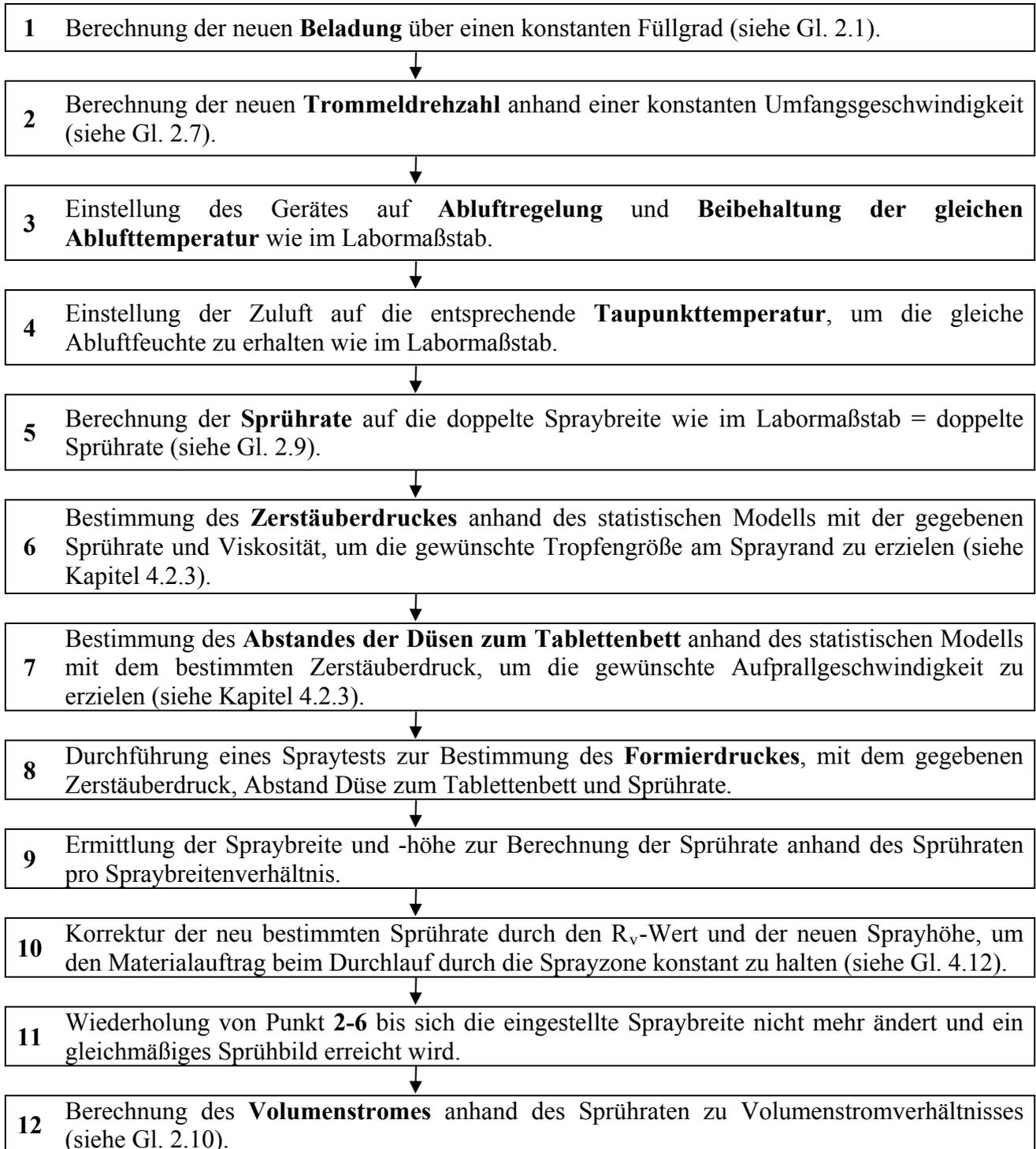
Die Anpassung der Sprührate soll sich an den Spraybreiten orientieren, so dass bei gleicher Sprayhöhe die Tabletten beim Durchgang durch die Sprühzone den gleichen Massenauftrag erhalten.

Wie schon aus der Literatur bekannt, wird die Drehzahl der Trommel auf eine konstante Umfangsgeschwindigkeit berechnet. Bei der Untersuchung der Tablettenbewegungen wurde festgestellt, dass die Tabletten in den Bohle Film Coatern deutlich schneller durch die Sprühzone liefen, als die Umfangsgeschwindigkeit der Trommel war. Es konnte ein mathematischer Zusammenhang zwischen der Tablettengeschwindigkeit beim Durchgang durch die Sprühzone, der Umfangsgeschwindigkeit und der Trommelgröße gefunden werden. Dieser wurde dazu genutzt, um in Abhängigkeit von der Trommelgröße vorherzusagen, wie viel schneller die Tabletten durch die Sprühzone laufen im Vergleich zum Labormaßstab. Dieser Wert kann zusammen mit der neu bestimmten Sprayhöhe der Produktionsdüse dazu verwendet werden, die Sprührate so anzupassen, dass die Tabletten beim Durchgang durch die Sprühzone den gleichen Massenauftrag erhalten.

Beim Vergleich der Belastungen der Tabletten im Labor- und im Pilotmaßstab stellte sich heraus, dass Tabletten, die sehr empfindliche Kanten haben, im Labormaßstab deutlich mehr Abrieb zeigten als in größeren Geräten. Grund dafür war die höhere Anzahl an Aufschlägen auf die Trommelwand im Labormaßstab vergleichsweise zum Pilotmaßstab. Untersuchungen von Tabletten unterschiedlicher Bruchkräfte ergaben bei niedrigen Drehzahlen keine Unterschiede in ihren Abriebwerten zwischen dem Labor- (BFC 5) und dem Produktionsgerät (BFC 400). Lediglich leicht erhöhte Abriebwerte bei höheren Drehzahlen fanden sich im Produktionsmaßstab.

Zur Umrechnung der Luftmenge soll ein gleiches Sprühraten zu Volumenstromverhältnis verwendet werden. Die Ablufttemperatur im Produktionsmaßstab soll den gleichen Wert haben wie im Labormaßstab. Der individuelle Wärmeverlustfaktor für jeden Coater, welcher über das vorgestellte thermodynamische Modell bestimmt werden kann, ist für die genaue Berechnung der Lufttemperaturen und Feuchten notwendig. Anhand der Abluftfeuchten im Labormaßstab kann die Zuluftfeuchte im Produktionsmaßstab durch Einstellung der Taupunkttemperatur so angepasst

werden, dass die gleiche Abluftfeuchte wie im Labormaßstab erreicht wird. Somit können die Prozesse in beiden Maßstäben thermodynamisch gleich ausgerichtet werden. Im Folgenden sind die Vorgehensweisen zum Scale-up zusammenfassend chronologisch beschrieben:



An Scale-down Versuchen wurde festgestellt, dass, bei entsprechender Einstellung der Prozessparameter, die gleichen Ergebnisse hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Filmauftrages im Pilotmaßstab (BFC 40) erzielt wurden wie im Produktionsmaßstab (BFC 600). Bei der Maßstabsverkleinerung vom Pilot- zum Labormaßstab (BFC 5) wurden nicht die gleichen Ergebnisse erzielt wie im Produktions- oder Pilotmaßstab, so dass dieser Schritt als kritischer Scale-up Schritt angesehen werden kann.

Zur weiteren Überprüfung der vorgestellten Umrechnungsmethoden wurde ein Coatingprozess zur Herstellung einer Retardarzneiform aus dem Labor- in den Pilotmaßstab übertragen. Dabei ergab sich im Labor- und im Pilotmaßstab die gleiche inter-tablet CU und eine bessere CPE. Es zeigte sich allerdings, dass die Filmverteilung auf den Tabletten unterschiedlich war, was dazu führte, dass die Freisetzung des Wirkstoffes der Tabletten aus dem Pilotmaßstab langsamer war. Grund hierfür war vermutlich eine andere Düsenposition, so dass die Düse in die Laufrichtung der Tabletten sprühte und die Tablettenstege mehr Filmauftrag bekommen haben. Durch eine Reduktion des Filmauftrages können im Pilotmaßstab die gleichen Freisetzungsgeschwindigkeiten erreicht werden wie im Labormaßstab.

Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um den Scale-up Prozess noch vollständiger zu erfassen und um die Anzahl der Versuche im Produktionsmaßstab zu reduzieren. Die gewonnenen Erkenntnisse dienen besonders den Maschinenherstellern. Somit kann der Prozess der Maßstabsübertragung genauer verstanden werden und die Maschinen können gegebenenfalls bautechnisch so modifiziert werden, dass die Geräte in beiden Maßstäben gleiche oder bessere Ergebnisse liefern.

Die vorgestellten Methoden zum Scale-up sollen zukünftig in der pharmazeutischen Industrie bei verschiedenen Produkten angewendet werden, um zum einen die Anzahl der Versuche im Produktionsmaßstab zu reduzieren und um zum anderen weiterführende Erkenntnisse zum Scale-up Prozess zu gewinnen.

6 EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 Kalibrierung der Messeinrichtungen

Alle Messeinrichtungen der in dieser Arbeit verwendeten Bohle Film Coater wurden von der Firma L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH aus Ennigerloh, Deutschland kalibriert. Die Kalibrierbereiche und erlaubten Abweichungen für die einzelnen Coater sind in Tabelle 6.1 aufgelistet.

Tabelle 6.1: Kalibrierbereiche und erlaubte Abweichungen

Typ	Trommeldrehzahl [UpM]			Sprühdrate [g/min]		Luftmenge [Nm ³ /h]		
	min.	max.	Abw.	min	max.	min.	max.	Abw.
BFC5	5	40	1	3	25	60	180	12
Tripan/ BFC40	2	18	1	20	200	250	750	38
BFC 100	2	18	1	30	300	500	1500	75
BFC 200	1	15	0,5	60	600	1000	3000	150
BFC 400	0,5	12	0,5	120	1200	2000	6000	300
BFC 600	0,5	10	0,5	180	1800	3000	9000	450

Die Kalibrierungen, die für alle Maschinen gleich sind, zeigt Tabelle 6.2.

Tabelle 6.2: Kalibrierungen, die für alle Maschinen gleich sind

Prozessgröße	Anforderung
Sprühdrate	erlaubte Abweichung: $\pm 2\%$ vom Istwert
Kumulative Sprühdrate	erlaubte Abweichung: $\pm 1\%$ vom Istwert
Dichte	(bei 60min Förderzeit und 75% Förderstrom), Dichte wird für Wasser (1,00g/cm ³) und Isopropanol (0,79g/cm ³) bestimmt erlaubte Abweichung: $\pm 0,05\text{g/cm}^3$
Feuchtigkeit der Ansaugluft	Zweipunktkalibrierung mit Salzlösung 33% und 85% erlaubte Abweichung: $\pm 3\%$
Unterdruck in der Trommel	Kalibrierbereich 50 bis 200Pa, erlaubte Abweichung: $\pm 10\text{Pa}$
Zulufttemperatur	Kalibrierbereich 0 bis 80°C, erlaubte Abweichung: $\pm 1^\circ\text{C}$
Ablufttemperatur	Kalibrierbereich 25 bis 70°C, erlaubte Abweichung: $\pm 1^\circ\text{C}$
Zerstäuberluftdruck	Kalibrierbereich 0 bis 4bar Überdruck erlaubte Abweichung: $\pm 0,1\text{bar}$
Formierluftdruck	Kalibrierbereich 0 bis 4bar Überdruck erlaubte Abweichung: $\pm 0,1\text{bar}$

6.2 Allgemeine Methoden

6.2.1 Bestimmung der Bruchfestigkeit von Tabletten

Die Bestimmung der Bruchfestigkeit der Tabletten wurde mit einem Bruchfestigkeitstester HT-1 (Sotax GmbH, Lörrach, Deutschland) nach dem Europäischen Arzneibuch [Ph.Eur. 2005] durchgeführt. Die konstante Geschwindigkeit der Bruchbacke betrug 1mm/s.

6.2.2 Bestimmung der Friabilität von nicht überzogenen Tabletten

Die Bestimmung der Friabilität von nicht überzogenen Tabletten wurde mit einem Friabilitätstester (Modell TA mit Abriebtrommel, Erweka GmbH, Heusenstamm, Deutschland) durchgeführt. Für jeden Versuch wurden Tabletten mit einem Gesamtgewicht von 6,5g verwendet. Die Tabletten wurden vor dem Test mit Druckluft abgestaubt, danach in die Trommel gegeben und bei 25UpM vier Minuten in der Trommel bewegt. Anschließend wurden die Tabletten nochmals abgestaubt und zurückgewogen. Der Versuch wurde zweimal wiederholt. Der Abrieb der Tabletten wurde nach Gl. 4.13 bestimmt.

6.2.3 Bestimmung der geometrischen Abmaße von Tabletten

Die Tabletten wurden mit einer Mikrometerschraube (Nr. 293-561-30, Mitutoyo, Neuss, Deutschland) vermessen (n=10). Der Messbereich war 0-25mm. Der kleinste messbare Wegunterschied betrug 0,001mm.

6.2.4 Bestimmung der Schüttdichte von Tabletten

250ml Tabletten wurden in einen Messzylinder gefüllt und die Masse der Tabletten wurde bestimmt. Die Bestimmung wurde zweimal wiederholt. Der Mittelwert der Schüttdichte wurde berechnet.

6.2.5 Wägung der Markertabletten

Alle in dieser Arbeit verwendeten Markertabletten wurden auf einer Analysenwaage (Waage Sartorius MC210P, Göttingen, Deutschland) gewogen.

Die Spezifikation der Waage war Folgende: e=1mg, d=0,01mg (60g), min. 1mg, max. 210g

6.3 Scale-down Experimente

6.3.1 Verwendete Tabletten

Die Zusammensetzung der aus einem pharmazeutischen Betrieb gelieferten oblongförmigen Tabletten war folgende:

- α - Laktose Monohydrat 99,0%
- Eisenoxid 1,0%

Da es sich um ein Firmenprojekt handelte, waren die genauen Angaben zu den eingesetzten Substanzen vertraulich und werden nicht genannt. Die Tabletten hatten folgenden geometrischen Aufbau (Abbildung 6.1) und waren mit einem HPMC Film überzogen, weshalb sie praktisch keinen Abrieb zeigten.

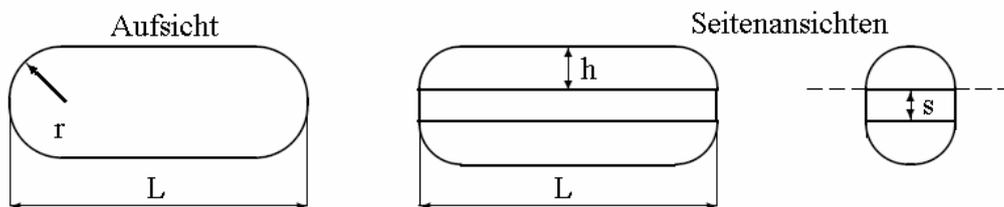


Abbildung 6.1: Abmessungen einer Oblongtablette modifiziert nach [Bauer et al. 1988]

Die Eigenschaften der Tabletten waren folgende:

- Schüttdichte 840kg/m^3
- mittlere Masse 215mg (ungetrocknet); $\text{SD} \pm 1,8\text{mg}$
- die geometrischen Maße nach Abbildung 6.1 waren

$$\begin{aligned} L &= 10,45\text{mm} \\ h &= 1,375\text{mm} \\ r &= 2,375\text{mm} \\ s &= 2,00\text{mm} \end{aligned}$$

6.3.2 Herstellung der Markertabletten und Bestimmung der Filmmasse

Zur Herstellung der in Abbildung 4.1 gezeigten Markertabletten wurden die Tabletten von 1 bis 120 nummeriert und anschließend 12h bei 60°C im Trockenschrank getrocknet. Die Markertabletten wurden danach gewogen. Nach dem Coatingprozess wurden die Markertabletten 48h bei 60°C getrocknet und anschließend zurückgewogen. Aus der Differenz der Massen wurde die Filmmasse nach Gl. 4.1 berechnet.

6.3.3 Zusammensetzung der Filmdispersion

Die aufgesprühte Lösung bestand aus 5% Celluloseacetat, 5% Wasser und 90% Aceton und ergab nach dem Besprühen einen durchsichtigen Film auf den Tabletten.

6.3.4 Einfluss der Prozesszeit auf die Coating Uniformity (Versuch C)

Zur Bestimmung des Einflusses der Prozesszeit auf die CU wurden 400 Markertabletten (anstatt 120) wie in Kapitel 6.3.2 vorbereitet. Die Trommel wurde mit Tabletten beladen (siehe Tabelle 4.3) und die Markertabletten wurden dazugegeben. Anschließend wurde der Prozess gestartet. Nach jeweils 30, 60, 90, 140, 190, 240, 320 und 400 Minuten wurde der Prozess für einige Minuten gestoppt, um 50 Markertabletten zu entnehmen. Die Filmmassen der entnommenen Markertabletten wurden bestimmt und dann die CU nach Gl. 4.2 berechnet.

6.4 Vergleich der Labor- und Produktionsdüse

6.4.1 Sprühlösung

6.4.1.1 Herstellung der HPMC Lösungen

Es wurden verschiedene HPMC Lösungen der Konzentrationen 1,6%, 7,7% und 9,5% (m/m) hergestellt. Dazu wurde die Menge an HPMC Feststoff exakt abgewogen und in 95°C heißem Wasser suspendiert. Nachdem das Pulver vollständig benetzt war, wurde kaltes Wasser auf die Endmasse aufgefüllt. Die Lösung wurde bis auf 25°C abgekühlt und vermessen.

6.4.1.2 Bestimmung der Viskosität der HPMC Lösungen

Die Viskositäten der HPMC Lösungen wurden mit einem Rotationsviskosimeter (CV 20, Haake, Karlsruhe, Deutschland) mit einem Zylinder-Becher-System (ME 45, Haake, Karlsruhe, Deutschland) in der Anordnung nach Couette bei einer Temperatur von 25°C und einer Scherrate von 300s⁻¹ bestimmt.

6.4.2 Düsen

Die untersuchten Düsen waren die Labordüse Modell 970/7-1 S75 mit einem Düsendurchmesser von 1,0mm und die Produktionsdüse 930/7-1 S35 mit einem Düsendurchmesser von 1,5mm (Düsen – Schlick GmbH, Untersiemau/Coburg, Deutschland). Die Luftdrücke für den Zerstäuber- und Formierdruck wurden über ein Manometer (0-10bar, kleinste Messeinheit 0,05bar, Wika, Klingenberg, Deutschland) eingestellt. Die korrespondierenden Luftmengen wurden mit einem Schwebekörperdurchflussmesser (RHNZ 01, Rota Yokogawa, Ratingen, Deutschland) gemessen. Zur Förderung der HPMC Lösung zur Düse wurde eine Schlauchpumpe mit zwei Rollköpfen (505Di, Watson-Marlow, Cornwall, England) verwendet.

6.4.3 Phasen-Doppler-Anemometrie (PDA)

Die Tropfengröße, Tropfengeschwindigkeit und Spraydichte wurden mit einem Fiber-PDA-System (Dantec Dynamics, Royal Portbury, England) gemessen. Der verwendete Laser war ein Argonionenlaser mit einer Wellenlänge von 514,5nm (Coharent Innova 70-5 Argon Ion Laser System, Laser Innovations, Santa Paula, USA). Das Streulicht wurde über einen Detektor (58N81) empfangen und über den Prozessor (P60) (beide Dantec Dynamics, Royal Portbury, England) ausgewertet. Der Winkel $\varphi_{\text{Off-axis}}$ war 30° und die eingestellte Brennweite (Abstand Laseraustritt aus dem Strahlenteiler bis zum Kreuzungspunkt) betrug 500mm.

Die Düse wurde an einer Vorrichtung (Abbildung 6.2) befestigt und konnte vertikal mit einem Motor stufenlos bewegt werden. Somit konnten die Ränder und das Zentrum des Sprays vermessen werden, ohne die Messeinrichtung zu verändern. Für jede Einstellung in den Versuchsplänen wurde

der Spray 60 Sekunden lang vermessen, bzw. bis eine Anzahl von 50000 Tropfen erreicht war. Die gemessenen Tropfendurchmesser wurden in einem Bereich von 0,1 bis 120µm ausgewertet.



Abbildung 6.2: Fotos vom Aufbau des PDA

6.4.4 Statistische Versuchsplanung

6.4.4.1 Einfluss von Zerstäubedruck, Abstand Düse-Tablettenbett, Sprühdrate und Viskosität auf die Sprühcharakteristik

Die Einstellungen für die zwei Versuchspläne aus Kapitel 4.2.3 sind in Tabelle 6.3 aufgelistet.

Tabelle 6.3: Einstellungen, die sich aus den zwei CCFD Versuchsplänen nach Tabelle 4.5 ergeben

Exp. Name	Viskosität [mPas]	Zerstäubedruck [bar]		Abstand [cm]		Sprühdrate [g/min]	
		Lab.	Prod.	Lab.	Prod.	Lab	Prod.
N01	4	1,00	2,00	10	25	10	100
N02	175	1,00	2,00	10	25	10	100
N03	4	2,50	3,00	10	15	10	50
N04	175	2,50	1,00	10	35	10	150
N05	4	1,00	1,00	20	15	10	50
N06	175	1,00	3,00	20	15	10	50
N07	4	2,50	1,00	20	35	10	50
N08	175	2,50	1,00	20	15	10	150
N09	4	1,00	3,00	10	15	50	150
N10	175	1,00	1,00	10	15	50	50
N11	4	2,50	1,00	10	35	50	150
N12	175	2,50	3,00	10	15	50	150
N13	4	1,00	3,00	20	35	50	150
N14	175	1,00	1,00	20	35	50	50
N15	4	2,50	3,00	20	35	50	50
N16	175	2,50	3,00	20	35	50	50
N17	4	1,75	1,00	15	15	30	150
N18	175	1,75	3,00	15	35	30	150
N19	88	1,00	2,00	15	25	30	150
N20	88	2,50	3,00	15	25	30	100
N21	88	1,75	1,00	10	25	30	100
N22	88	1,75	2,00	20	25	30	100
N23	88	1,75	2,00	15	35	10	100
N24	88	1,75	2,00	15	25	50	100
N25	88	1,75	2,00	15	25	30	100
N26	88	1,75	2,00	15	25	30	50
N27	88	1,75	2,00	15	15	30	100

Für jede Viskosität wurden die Versuche in zufälliger Reihenfolge (randomisiert) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit einem Statistikprogramm (Modde, Umetrics, Sweden) über eine multilinere Regression ausgewertet. Die ausgewerteten Zielgrößen waren der Median der

Volumenverteilung im Sprayzentrum und -rand, der Median der Tropfengeschwindigkeitsverteilung im Sprayzentrum und -rand, die Spraydichte im Sprayzentrum und -rand und die Spraybreite sowie die Sprayhöhe. Die Zielgrößen Y wurden über die Einflussgrößen durch folgendes Modell beschrieben (Gl. 6.1):

$$Y = \beta_0 + \beta_1 ZD + \beta_2 SR + \beta_3 ADT + \beta_4 Vis + \beta_5 ZD \cdot SR + \beta_6 ZD \cdot ADT + \beta_7 ZD \cdot Vis + \beta_8 SR \cdot ADT + \beta_9 SR \cdot Vis + \beta_{10} ADT \cdot Vis + \beta_{11} ZD^2 + \beta_{12} SR^2 + \beta_{13} ADT^2 + \beta_{14} Vis^2 \quad \text{Gl. 6.1}$$

In dieser Gleichung stellen die Buchstaben β_1 bis β_{14} die Regressionskoeffizienten für die Hauptfaktoren, die Wechselwirkungen und die quadratischen Einflüsse dar und β_0 (Regressionskonstante) gibt den Mittelwert aus allen Einstellungen für die entsprechende Zielgröße wieder.

6.4.4.2 Einfluss des Formierdruckes

Die Einstellungen für die zwei Versuchspläne aus Kapitel 4.2.4 sind in Tabelle 6.4 aufgelistet.

Tabelle 6.4: Einstellungen, die sich aus den zwei CCFD Versuchsplänen nach Tabelle 4.8 ergeben

Exp. Name	Formierdruck [bar]		Zerstäuberdruck [bar]	
	Lab.	Prod.	Lab.	Prod.
N01	1,50	1,80	1,50	2,00
N02	3,00	3,00	1,50	2,00
N03	1,50	1,80	2,50	2,50
N04	3,00	3,00	2,50	2,50
N05	1,50	1,80	2,00	2,25
N06	3,00	3,00	2,00	2,25
N07	2,25	2,40	1,50	2,00
N08	2,25	2,40	2,50	2,50
N09	2,25	2,40	2,00	2,25
N10	2,25	2,40	2,00	2,25
N11	2,25	2,40	2,00	2,25

Die Versuche wurden vollständig in zufälliger Reihenfolge durchgeführt. Die Zielgrößen waren die gleichen wie im Kapitel 6.4.4.1. Die Zielgrößen Y wurden über die Einflussgrößen durch folgendes Modell beschrieben (Gl. 6.2):

$$Y = \beta_0 + \beta_1 ZD + \beta_2 FD + \beta_3 ZD \cdot FD + \beta_4 ZD^2 + \beta_5 FD^2 \quad \text{Gl. 6.2}$$

6.4.4.3 Einfluss des Düsendurchmessers

Die Versuchseinstellungen zur Beurteilung des Einflusses des Düsendurchmessers auf die Spraycharakteristik finden sich in Tabelle 4.10. Es wurden alle Versuche durchgeführt und wie in Kapitel 4.2.5.1 beschrieben über ein „Multilevel Design“ im Statistikprogramm ausgewertet. Die bekannten Zielgrößen Y wurden über die Einflussgrößen durch folgendes Modell beschrieben:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 ZD + \beta_2 DD + \beta_3 ZD \cdot DD + \beta_4 ZD^2 + \beta_5 DD^2 \quad \text{Gl. 6.3}$$

6.5 Tablettengeschwindigkeiten und Durchlaufzeiten (Surface times)

6.5.1 Herstellung der Markertabletten

6.5.1.1 Versuche im BFC 5, BFC 40 und BFC 200

Die verwendeten Tabletten, der in Kapitel 4.3.3 beschriebenen Versuche, wurden alle im BFC 200 mit einem farblosen Opadry II Film überzogen. Dies geschah im Rahmen von Versuchen eines pharmazeutischen Betriebes. Diese Tabletten wurden zu Versuchszwecken der Universität Düsseldorf zur Verfügung gestellt. Die Markertabletten wurden im BFC 5 in der Weise hergestellt, dass zu der farblosen Filmdispersion des Opadry II ein blauer Farbstoff (FD&C Blue No. 1) gegeben wurde und die Tablettenkerne damit überzogen wurden. Die Zusammensetzung der Tablettenkerne war folgende:

- Avicel PH 101 45,0%
- Granulac 70 49,5%
- Crosscarmellose 5,0%
- Magnesiumstearat 0,5%

Die Zusammensetzung der Filmdispersion war folgende:

- Opadry II 460,0g
- FD&C Blue No. 1 4,0g
- Wasser ad 2300,0g

Die Tabletten wurden auf die gleiche Masse von 201mg gecoatet wie die Tabletten im BFC 200.

6.5.1.2 Einfluss der Tablettenform

Als Oblongtabletten wurden die mit Celluloseacetat überzogenen Tabletten aus den Scale-down Versuchen (Kapitel 4.1 Versuch B) verwendet. Die verwendeten bikonvexen Tabletten hatten die gleiche Zusammensetzung wie die aus den Versuchen im BFC 200 (siehe Kapitel 6.5.1.1).

Die Markertabletten für die oblong und bikonvexen Tabletten wurden mit einer gefärbten HPMC Lösung (Pharmacoat 606 mit FD&C Blue No. 1) im BFC 5 hergestellt. Die Zusammensetzung der Filmdispersion war folgende:

- Pharmacoat 606 25,0g
- FD&C Blue No. 1 0,9g
- Wasser ad 500,0g

Der Massenzuwachs der Tabletten betrug 0,5% basierend auf der Masse der Tablettenkerne.

6.5.2 Videoanalyse

6.5.2.1 Bestimmung der Tablettengeschwindigkeit

Die Tablettenbewegung wurde mit einer digitalen Videokamera (Lumix DMC-LC 80, Panasonic) aufgezeichnet (siehe Abbildung 4.31). Die Kamera war an einem Stativ montiert, an dem gleichzeitig ein Maßstab mit einer Zentimetereinteilung befestigt war. Der Maßstab wurde so eingestellt, dass er, während sich die Tabletten bewegten, auf dem Tablettenbett auflag, jedoch ohne die Tabletten zu behindern. Es wurden für die Versuche im BFC 5 ca. 20 Markertabletten, im BFC 40 ca. 100 und im BFC 200 ca. 400 Markertabletten zugegeben. Für jede Versuchseinstellung wurde ein Video von ca. drei Minuten Länge aufgezeichnet. Die Bildfrequenz lag bei 30 Bildern pro Sekunde. Das bedeutet, dass der Abstand zwischen zwei Bildern 33,3ms beträgt und ein drei Minuten langes Video 5400 Einzelbilder ergibt. Die aufgenommenen Videos waren im mov - Format. Um das Video in einzelne Bilder zu zerlegen, musste es vorher in das avi - Format (RAD Video Tools, Kirkland, USA) umgewandelt werden. Anschließend wurde es in einzelne Bilder konvertiert (Avi2bmp v0.49c). Diese Bilder wurden manuell auf das Erscheinen von Markertabletten untersucht und abgespeichert. Mit einer Bildanalysesoftware (Qwin, Leica, Cambridge, England) wurde der Weg der Tabletten anhand des im Bild vorhandenen Maßstabes berechnet. Es wurde der Abstand in Pixel bestimmt und mit dem wahren Abstand des Maßstabes korreliert. Die abgespeicherten Bilder mit den Markertabletten wurden in die Bildanalysesoftware geladen und der Abstand der Tablette vom Bildeintritt bis zum Bildaustritt wurde in Pixel bestimmt und dann in Zentimeter umgerechnet. Über die Anzahl der Bilder konnte die Zeit bestimmt werden, die die Tablette für diesen Weg brauchte (Abbildung 6.3). Über den Quotienten des Weges und der Zeit wurde die mittlere Geschwindigkeit über die zurückgelegte Gesamtstrecke berechnet.

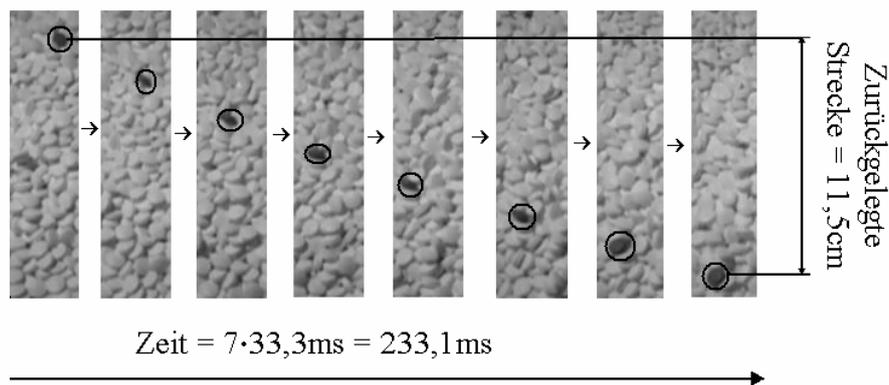


Abbildung 6.3: Bestimmung der Tablettengeschwindigkeit ($v_{\text{Tabl.}}=49,3\text{m/s}$)

15 Sequenzen wurden für jede Versuchseinstellung ausgewertet. Zur statistischen Auswertung wurden der Mittelwert und der 95% Vertrauensbereich bestimmt.

6.5.2.2 Überprüfung der Zeitgenauigkeit der digitalen Videokamera

Da die Anzeigen aller herkömmlichen Stoppuhren so klein waren, dass sie im Video nicht mehr erkannt werden konnten, wurde mit Hilfe einer digitalen Computerstoppuhr (Stoppwatch, Version 2.95, Dortmund, Deutschland) die Zeitgenauigkeit der Bildaufnahme überprüft (Abbildung 6.4).

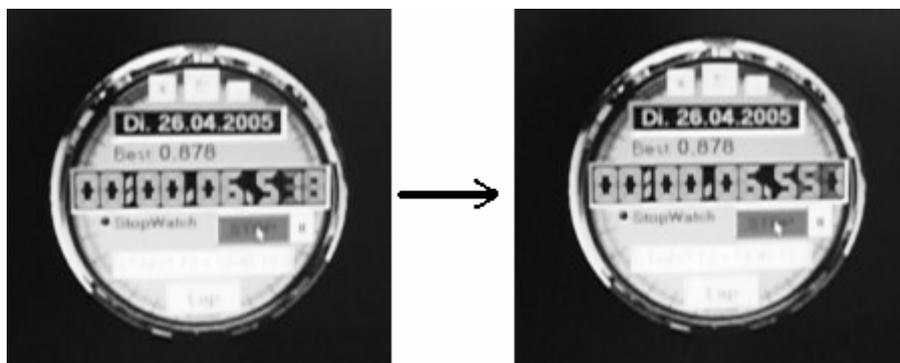


Abbildung 6.4: Digitale Computerstoppuhr

Die Computerstoppuhr wurde gestartet und von der laufenden Zeitanzeige wurde ein Video aufgenommen. Für ein Intervall von 30 Bildern wurde die Zeit bestimmt und darüber die Anzahl der Bilder pro 1,00 Sekunden. Dies wurde 10-mal durchgeführt. Es ergab sich ein Mittelwert von 30,0 Bildern pro Sekunde mit einer Standardabweichung von 0,26 Bildern pro Sekunde. Damit beträgt die mittlere Zeit zwischen zwei Bildern genau 33,3ms.

6.5.2.3 Bestimmung des statischen Böschungswinkels in der Trommel des BFC 5

Zur Bestimmung des Böschungswinkels wurden die Tabletten eine Minute in der Trommel bewegt. Die Digitalkamera wurde exakt horizontal zum Tablettenbett ausgerichtet und ein Digitalbild wurde aufgenommen. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt.

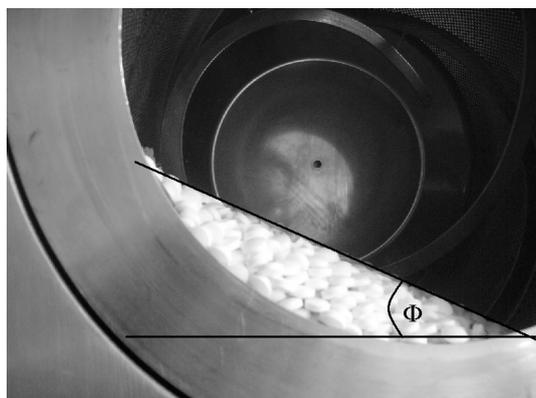


Abbildung 6.5: Bestimmung des Böschungswinkels der Tabletten in der Trommel des BFC 5

Der Böschungswinkel wurde nach Abbildung 6.5 mit der in Kapitel 6.5.2.1 beschriebenen Bildanalysesoftware bestimmt. Der Mittelwert der drei aufgenommenen Bilder wurde ermittelt.

6.5.3 Statistische Versuchsplanung

Die Einstellungen für den Versuchsplan aus Kapitel 4.3.3.3 sind in Tabelle 6.5 aufgelistet.

Tabelle 6.5: Versuchseinstellungen, die sich aus Tabelle 4.13 ergeben, mit Ergebnissen

Exp. Name	Umfangsgeschwindigkeit [cm/s]	Trommeldurchmesser [cm]	mittlere Tablettengeschwindigkeit [cm/s]	95% Vertrauensbereich [cm/s]
N1	16,5	316	41,5	3,4
N2	24,8	316	52,7	4,8
N3	33,1	316	63,1	6,3
N4	41,4	316	69,2	3,4
N5	49,6	316	80,3	6,6
N6	16,5	660	48,5	5,1
N7	24,8	660	67,2	5,3
N8	33,1	660	83,7	5,4
N9	41,4	660	90,9	8,7
N10	49,6	660	107,7	7,6
N11	16,5	1100	40,9	2,7
N12	24,8	1100	76,1	5,6
N13	33,1	1100	97,7	4,7
N14	41,4	1100	116,5	6,1
N15	49,6	1100	129,9	12,3
N16	33,1	660	80,7	7,2

Die Versuche wurden in zufälliger Reihenfolge durchgeführt. Zur Schätzung der Versuchsstreuung über das Statistikprogramm Modde wurden im BFC 40 (d=660cm) bei einer Umfangsgeschwindigkeit von 33,1cm/s weitere 15 Bildsequenzen untersucht (Exp. N16).

Die Zielgröße war die Tablettengeschwindigkeit in der Sprühzone und wurde durch folgendes Modell beschrieben (Gl. 6.4):

$$v_{\text{Tabl.}} = \beta_0 + \beta_1 D + \beta_2 UG + \beta_3 D^2 + \beta_4 UG^2 + \beta_5 D \cdot UG \quad \text{Gl. 6.4}$$

6.6 Untersuchungen zur Abriebbelastung bei der Chargenvergrößerung

6.6.1 Bestimmung des Abriebes von schlagempfindlichen Tabletten im BFC 5 und BFC 40

6.6.1.1 Eigenschaften der verwendeten Tabletten

Die Zusammensetzung der biplanen Markertabletten war folgende:

- Flowlac 100 99,5%
- 0,5% Magnesiumstearat 0,5%

Die Eigenschaften der Markertabletten sind in Tabelle 6.6 aufgelistet.

Tabelle 6.6: Eigenschaften der biplanen Markertabletten für die Untersuchungen im BFC 5 und BFC 40

Tablettenmasse	368mg (SD±3,0mg)
Durchmesser	10,1mm
Höhe	3,6mm
Bruchkraft (Ph.Eur.)	70,9N (SD ± 6,0N)
Friabilität (nach Kapitel 6.2.2)	0,32% (SD±0,011)

Die blau überzogenen bikonvexen Tabletten, mit denen die Trommel gefüllt wurde (Fülltabletten), waren mit einem Polyvinylacetatfilm überzogen (Kollicoat SR 30 D) und hatten folgende Eigenschaften (Tabelle 6.7):

Tabelle 6.7: Eigenschaften der Fülltabletten für die Untersuchungen im BFC 5 und BFC 40

Tablettenmasse	290mg (±4,1mg)
Schüttdichte	791kg/m ³
Durchmesser	9,2mm
Höhe	3,7mm
Bruchkraft (Ph.Eur.)	157N (SD ± 5,3N)
Friabilität (nach Kapitel 6.2.2)	keine

Die Trommel wurde im BFC 5 mit 4,5 Litern (3,56kg) der Fülltabletten beladen. Daraus errechnete sich ein Füllgrad von 0,161. Die Beladung des BFC 40 ergab bei gleichem Füllgrad 32,40kg.

6.6.1.2 Bestimmung des Abriebes

Die Markertabletten wurden mit Druckluft entstaubt und anschließend gewogen. Nach dem Versuch wurden diese nochmals entstaubt und zurückgewogen. Der Abrieb wurde nach Gl. 4.13 berechnet.

6.6.1.3 Statistische Versuchsplanung im BFC 5

Die Einstellungen aus dem Versuchsplan aus Kapitel 4.4.3 sind in Tabelle 6.8 aufgelistet.

Tabelle 6.8: Versuchseinstellungen zur Bestimmung des Abriebes von biplanen Tabletten im BFC 5, die sich aus Tabelle 4.16 ergeben mit Ergebnissen

Exp. Name	Trommel-drehzahl [UpM]	Mischzeit [min]	Masse von 30 Markertabletten [g]		Abrieb [%]
			davor	danach	
N01	10	1,0	11,0245	11,0207	0,0345
N02	18	1,0	11,0233	11,0091	0,1288
N03	25	1,0	11,0289	11,0125	0,1487
N04	10	5,5	11,0165	10,9936	0,2079
N05	18	5,5	11,0141	10,9781	0,3269
N06	25	5,5	11,0193	10,9707	0,4410
N07	10	10,0	11,0316	11,0065	0,2275
N08	18	10,0	11,0149	10,9636	0,4657
N09	25	10,0	11,0158	10,9609	0,4984
N10	10	1,0	11,0440	11,0355	0,0770
N11	18	1,0	11,0042	10,9906	0,1236
N12	25	1,0	11,0243	11,0056	0,1696
N13	10	5,5	11,0054	10,9857	0,1790
N14	18	5,5	11,0367	10,9991	0,3407
N15	25	5,5	11,0023	10,9536	0,4426
N16	10	10,0	11,0158	10,9954	0,1852
N17	18	10,0	11,0203	10,9776	0,3875
N18	25	10,0	11,0151	10,9464	0,6237
N19	10	1,0	11,0144	11,0069	0,0681
N20	18	1,0	11,0164	11,0018	0,1325
N21	25	1,0	11,0274	11,013	0,1306
N22	10	5,5	11,0023	10,9774	0,2263
N23	18	5,5	11,0193	10,9871	0,2922
N24	25	5,5	11,0240	10,9725	0,4672
N25	10	10,0	11,0116	10,9802	0,2852
N26	18	10,0	11,0275	10,9735	0,4897
N27	25	10,0	11,0142	10,9341	0,7272

Alle Versuche wurden in zufälliger Reihenfolge durchgeführt (angegebene Reihenfolge ist nicht gleich der Versuchsreihenfolge). Die Zielgröße war der Tablettenabrieb A, welcher durch folgendes Modell beschrieben wurde (Gl. 6.5):

$$A = \beta_0 + \beta_1 MZ + \beta_2 TD + \beta_3 MZ \cdot TD + \beta_4 MZ^2 + \beta_5 TD^2 \quad \text{Gl. 6.5}$$

6.6.1.4 Versuchseinstellungen im BFC 40

In Tabelle 6.9 sind die Versuchseinstellungen zur Bestimmung des Abriebes von biplanen Tabletten im BFC 40 aufgelistet.

Tabelle 6.9: Versuchseinstellungen zur Bestimmung des Abriebes von biplanen Tabletten im BFC 40 mit Ergebnissen

Exp. Name	Trommel-drehzahl [UpM]	Mischzeit [min]	Masse von 30 Markertabletten [g]		Abrieb [%]
			davor	danach	
N01	4,8	5,5	11,0744	11,0602	0,1282
N02	8,6	5,5	11,0930	11,0764	0,1496
N03	12,0	5,5	11,0269	10,9944	0,2947
N04	4,8	10,0	11,0396	11,0185	0,1911
N05	8,6	10,0	10,6853	10,6490	0,3401
N06	12,0	10,0	11,0498	11,0115	0,3466
N07	4,8	5,5	11,0688	11,0556	0,1193
N08	8,6	5,5	11,0568	11,0347	0,1999
N09	12,0	5,5	11,0811	11,0554	0,2319
N10	4,8	10,0	11,0640	11,0455	0,1672
N11	8,6	10,0	11,0406	11,0170	0,2138
N12	12,0	10,0	11,0769	11,0318	0,4072
N13	4,8	5,5	11,0740	11,0629	0,1002
N14	8,6	5,5	11,0744	11,0519	0,2032
N15	12,0	5,5	11,0939	11,0623	0,2848
N16	4,8	10,0	11,0752	11,0612	0,1264
N17	8,6	10,0	11,0892	11,0570	0,2904
N18	12,0	10,0	11,0802	11,0396	0,3664

Alle Versuche wurden in zufälliger Reihenfolge durchgeführt (angegebene Reihenfolge ist nicht gleich der Versuchsreihenfolge).

6.6.2 Bestimmung des Abriebes von bikonvexen Tabletten mit verschiedenen Bruchkräften im BFC 5 und BFC 400

6.6.2.1 Eigenschaften der verwendeten Tabletten

Die Zusammensetzung der Tabletten war folgende:

- Granulac 70 42,0%
- Meritena 141 5,0%
- Kollidon 30 2,5%
- Avicel PH 101 50,0%
- Magnesiumstearat 0,5%

Die Tablettenhöhe betrug 4,07mm (SD±0,04mm) und der Tablettendurchmesser 8,07mm (SD±0,02mm). Die verwendeten Fülltabletten (Tabletten mit einer Bruchkraft von 116N) hatten eine Schüttdichte von 771,2kg/m³.

6.6.2.2 Massenveränderungen der Referenztabletten für die Versuche im BFC 400

Die Versuche im BFC 400 wurden bei dem Maschinenhersteller LB. Bohle in Ennigerloh, Deutschland durchgeführt. Die Referenztabletten zeigten bei der Rückwaage einen Massenzuwachs. Da die Referenztabletten den gleichen Umweltbedingungen ausgesetzt waren wie die Markertabletten, muss davon ausgegangen werden, dass die Markertabletten in gleichem Maße Feuchtigkeit aus der Luft aufgenommen haben. Dies würde zu einem verfälschten Abriebwert führen. Die Referenztabletten und Markertabletten wurden 7 Tage bei 21°C und 45% r.F. gelagert, bis die Massen der Referenztabletten konstant waren. Die Gleichgewichtsmasse der Referenztabletten war jedoch nach den 7 Tagen Lagerung größer als die Masse der Referenztabletten zum Zeitpunkt der Wägung der Markertabletten. Somit musste ein Feuchtekorrekturwert bestimmt werden. Das Gewicht der Referenztabletten hatte, bezogen auf die Tablettenmasse um 0,856% (VB±0,0162%; $\alpha=0,05$; n=60), zugenommen. Die Masse der Markertabletten wurde um diesen Wert korrigiert.

Die Versuche im BFC 5 wurden unter konditionierten Bedingungen an der Universität Düsseldorf durchgeführt, so dass das Gewicht der Referenztabletten konstant war.

6.6.2.3 Durchführung der Versuche

Die Trommel wurde mit den Fülltabletten beladen. Die Chargengröße im BFC 5 war 5 Liter (3,856kg) und im BFC 400 463 Liter (356,9kg). Danach wurden von jeder Bruchkraft 10 Markertabletten mit gleicher Bruchkraft (60 Markertabletten) zugegeben. Anschließend wurde die Trommel mit der niedrigsten Trommeldrehzahl (lt. Versuchsplan) gestartet. Nach vier Minuten wurden weitere 60 Markertabletten zugegeben. Das gleiche wurde nach weiteren vier Minuten gemacht. Alle Markertabletten wurden nach 13 Minuten Mischzeit mit der Hand aus der Trommel

herausgesucht. Das gleiche Prozedere wurde für die anderen beiden Trommeldrehzahlen durchgeführt.

6.6.2.4 Versuchsplaneinstellungen der Abriebuntersuchungen im BFC 5 und BFC 400

In Tabelle 6.10 sind die Versuchsplaneinstellungen für den BFC 5, die sich aus Tabelle 4.20 ergeben, mit den Ergebnissen aufgelistet.

Tabelle 6.10: Einstellungen der Abriebuntersuchungen für den BFC 5 mit Ergebnissen (mittlerer Abrieb und 95% VB, n=10)

Zeit	Bruchkraft	Umfangsgeschwindigkeit [cm/s]					
		16,5		29,8		41,4	
		Abrieb	95% VB	Abrieb	95% VB	Abrieb	95% VB
min	N	%		%		%	
13	23	0,6910	0,0972	0,8587	0,1049	0,7457	0,1052
9	23	0,6017	0,0848	0,5082	0,0641	0,5425	0,1119
5	23	0,3140	0,0992	0,3395	0,0553	0,3514	0,0580
13	31	0,6002	0,1323	0,5059	0,0536	0,4371	0,0496
9	31	0,2849	0,1082	0,3220	0,1037	0,3085	0,0694
5	31	0,3466	0,0663	0,2060	0,0584	0,2112	0,0670
13	44	0,3030	0,0892	0,2683	0,0618	0,2019	0,0422
9	44	0,2064	0,0838	0,2258	0,0490	0,1580	0,0299
5	44	0,2666	0,0451	0,1244	0,0449	0,1075	0,0319
13	64	0,1699	0,0657	0,1837	0,0363	0,1068	0,0337
9	64	0,0997	0,0931	0,1566	0,0519	0,1095	0,0405
5	64	0,0978	0,0881	0,0941	0,0538	0,0727	0,0450
13	88	0,1589	0,0921	0,1141	0,0302	0,0570	0,0367
9	88	0,0259	0,0861	0,0812	0,0399	0,0540	0,0314
5	88	0,0122	0,0738	0,0531	0,0279	0,0392	0,0273
13	116	0,0353	0,0345	0,0904	0,0401	0,0480	0,0207
9	116	0,0770	0,0473	0,0814	0,0430	0,0433	0,0199
5	116	0,0360	0,0621	0,0242	0,0342	0,0189	0,0350

Die Versuche wurden in der in Kapitel 6.6.2.3 beschriebenen Reihenfolge durchgeführt.

In Tabelle 6.11 sind die Versuchsplaneinstellungen für den BFC 400, die sich aus Tabelle 4.20 ergeben, mit den Ergebnissen aufgelistet.

Tabelle 6.11: Einstellungen der Abriebuntersuchungen für den BFC 400 mit Ergebnissen (mittlerer Abrieb und 95% VB, n=10)

Zeit	Bruchkraft	Umfangsgeschwindigkeit [cm/s]					
		16,5		29,8		41,4	
		Abrieb	95% VB	Abrieb	95% VB	Abrieb	95% VB
min	N	%		%		%	
13	23	0,6816	0,0634	0,7400	0,1058	1,0212	0,2395
9	23	0,5932	0,0889	0,6275	0,0687	0,9679	0,2848
5	23	0,3377	0,0795	0,4138	0,0675	0,7331	0,1484
13	31	0,5587	0,0900	0,5038	0,0565	0,6852	0,2061
9	31	0,3664	0,0850	0,4984	0,0550	0,5729	0,1718
5	31	0,3250	0,0783	0,3081	0,0475	0,5296	0,1804
13	44	0,3585	0,0509	0,2153	0,0397	0,4453	0,2197
9	44	0,2972	0,0619	0,3270	0,0361	0,6008	0,1800
5	44	0,2685	0,0611	0,1724	0,0371	0,3886	0,1583
13	64	0,1675	0,0793	0,1727	0,0385	0,2446	0,1401
9	64	0,2591	0,0754	0,2348	0,0340	0,2430	0,1514
5	64	0,2172	0,0409	0,1842	0,0416	0,2370	0,1931
13	88	0,0372	0,0403	0,1012	0,0388	0,1859	0,1371
9	88	0,1872	0,0539	0,1796	0,0233	0,2267	0,1666
5	88	0,1858	0,0637	0,1286	0,0248	0,2844	0,1122
13	116	0,0441	0,0528	0,0913	0,0327	0,0952	0,1078
9	116	0,1296	0,0827	0,1194	0,0221	0,1203	0,0873
5	116	0,1312	0,0700	0,1073	0,0292	0,0885	0,0599

Die Versuche wurden in der in Kapitel 6.6.2.3 beschriebenen Reihenfolge durchgeführt.

Die Zielgröße Abrieb A wurde für beide Maßstäbe (BFC 5 und BFC 400) durch folgendes Modell beschrieben (Gl. 6.6):

$$A = \beta_0 + \beta_1 B + \beta_2 MZ + \beta_3 UG + \beta_4 B \cdot MZ + \beta_5 B \cdot UG + \beta_6 MZ \cdot UG + \beta_7 B^2 + \beta_8 MZ^2 + \beta_9 UG^2 \quad \text{Gl. 6.6}$$

6.7 Bestimmung des Wärmeverlustfaktors im BFC 5

Zur Bestimmung des HLF-Wertes wurde die Trommel des BFC mit 5,0 Liter Oblongtabletten aus den Scale-down Experimenten (Kapitel 6.3.1) beladen. Die eingestellte Drehzahl betrug 25UpM. Der Zerstäuberdruck wurde auf 1,0bar und der Formierdruck auf 1,5bar gestellt. Der Abstand der Düse zum Tablettenbett war 10cm. Die Tabletten wurden für jede Versuchseinstellung (siehe Tabelle 4.22) zu Beginn auf die Ablufttemperatur erwärmt. Anschließend wurde der abluftgesteuerte Prozess gestartet. Die Zulufttemperatur wurde dann abgelesen, wenn sie sich nicht mehr änderte und die Ablufttemperatur ebenfalls konstant war. Die Bestimmung der Luftfeuchten erfolgte über ein Hygrometer (Qhygro-temp 60, Merck Eurolab GmbH, Darmstadt, Deutschland) und die Bestimmung des Luftdruckes mit einem Präzisionsbarometer (Nr.3800 Ströhlein&Co, Düsseldorf, Deutschland). Der gemessene Luftdruck für diese Versuche lag bei 104,0kPa. Das Gerät wurde für jeden Versuch wieder auf Raumtemperatur abgekühlt.

6.8 Scale-up einer Retardarzneiform in den Pilotmaßstab

6.8.1 Zusammensetzung der Filmrezeptur und deren Herstellung

Aufgrund von Untersuchungen zur Anwendung des Kollicoat SR 30 D für ein monolithisches Wirkstofffreigabesystem [Kolter und Gebert 2003, Weber et al. 2006] wurde dieser Filmbildner als Retardüberzug verwendet. Die Zusammensetzung der Filmrezeptur orientierte sich an den veröffentlichten Rezepturen. Die wässrige Polymerdispersion besteht zu 27% aus Polyvinylacetat.

Die Zusammensetzung der Filmrezeptur war folgende:

	wässrig	fest
• Kollicoat SR 30 D	50,00%	67,80%
• Kollicoat IR	6,00%	27,11%
• Polysorbat 80	0,075%	0,34%
• Glycerolmonostearat	0,30%	1,36%
• Triethylcitrat	0,75%	3,39%
• Entionisiertes Wasser ad	100,00%	

Aus dieser Zusammensetzung ergibt sich ein Feststoffgehalt der wässrigen Filmrezeptur von 22,125%, wobei der Anteil an Polyvinylacetat 13,5% beträgt. Um eine entsprechende Freisetzungsgeschwindigkeit zu erreichen (100% in 24h), wurde der gut wasserlösliche Porenbildner Kollicoat IR (Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol Pfropfcopolymer) verwendet. Als Antiklebeittel wurde, anstatt des üblichen Talkums, Glycerolmonostearat (GMS) verwendet, welches im emulgierten Zustand (durch Polysorbat), nicht wie das Talkum, zur Sedimentation neigt. Dadurch erhält man eine homogenere Filmzusammensetzung.

Zur Herstellung der Filmrezeptur wurde die entsprechende Menge an Kollicoat IR in ca. 30% Wasser gelöst bis eine klare gelbliche Lösung entstand. Zur Herstellung der GMS Emulsion wurde entionisiertes Wasser auf 70°C erhitzt und die Menge an Polysorbat 80 darin gelöst. Anschließend wurde das GMS mit einem Ultraturax 15 Minuten lang emulgiert [Petereit et al. 1995]. Die Anwendbarkeit von GMS als Antiklebeittel wurde gezeigt [Wesseling et al. 1999].

Die Lösung des Kollicoat IR wurde in die abgewogene Kollicoat SR 30 D Polymerdispersion mit einem Flügelrührer eingearbeitet. Anschließend wurde die auf RT erkaltete GMS Emulsion und die entsprechende Menge an Triethylcitrat (Weichmacher) zugegeben. Danach wurde mit Wasser auf die Endmasse aufgefüllt. Die Dispersion wurde über Nacht gerührt und konnte am nächsten Tag verarbeitet werden.

Die Bestimmung der Viskosität erfolgte mit einem Rotationsviskosimeter (CV 20, Haake, Karlsruhe, Deutschland) mit einem Zylinder-Becher-System (ME 45, Haake, Karlsruhe, Deutschland) in der Anordnung nach Couette bei einer Temperatur von 25°C. Die Dispersion zeigte

ein idealviskoses Fließverhalten (bis $D=300s^{-1}$) mit einer Viskosität von 14mPas. Die über den Massenstromsensor des Coaters bestimmte Dichte lag bei $1,07g/cm^3$.

6.8.2 Eigenschaften der verwendeten Tabletten

Die Tabletten hatten folgende Zusammensetzung:

- Diprophyllin 10,0%
- Kollidon VA 64 5,0%
- Magnesiumstearat 0,5%
- Flowlac 100 84,5%

Zur Bestimmung der trockenen Masse der Tabletten wurden diese 48h bei $60^{\circ}C$ im Trockenschrank (BE 300, Memmert, Schwabach, Deutschland) getrocknet. Der Mittelwert der Masse von 1000 Tabletten wurde bestimmt. Zur Bestimmung der Streuung der Massen wurden 1000 Tabletten mit einem automatischen Wägesystem (Checkweigher UCW 4, CGS, Hamburg, Deutschland) gewogen.

Die Bestimmung der Steghöhen der Tabletten erfolgte bildanalytisch. Mit einem System aus einer Kaltlichtlampe (Leica KL 1500LDC, Leica Mikrosysteme Vertriebe GmbH, Bensheim, Deutschland), einem Stereomikroskop (MZ 75, auch Leica) und einer Digitalkamera (DC300F, auch Leica) wurden Bilder von sechs Tabletten gemacht. Die Steghöhen wurden mit der in Kapitel 6.5.2.1 beschriebenen Bildanalysesoftware ausgemessen. Die Tabletteneigenschaften sind in Tabelle 6.12 aufgelistet.

Tabelle 6.12: Tabletteneigenschaften

Messgröße	Einheit	Mittelwert	SD
Masse (getrocknet)	mg	200,47	-
Masse (ungetrocknet)		201,51	1,90
Schüttdichte	kg/m ³	775,2	1,57
Bruchkraft	N	115	8
Tablettendurchmesser d_p	mm	8,06	0,01
Tablettenhöhe h_{Tabl}		3,85	0,01
Steghöhe s		1,983	0,001

Zur Bestimmung der Tablettenoberfläche wurde folgende Formel verwendet, die auf der Berechnungsgrundlage der Summe der Mantelfläche eines Zylinders und zweier Kugelsegmente basiert (Gl. 6.7) [Bauer et al. 1988]:

$$A_{\text{Tabl}} = 2\pi \cdot \left(\frac{1}{2} d_p \cdot s + \left(\frac{d_p}{2} \right)^2 + h_K^2 \right) \quad \text{Gl. 6.7}$$

Die in Gl. 6.7 beschriebenen Größen sind in Abbildung 6.6 graphisch dargestellt. Die berechnete Oberfläche der Tabletten war $157,7\text{mm}^2$.

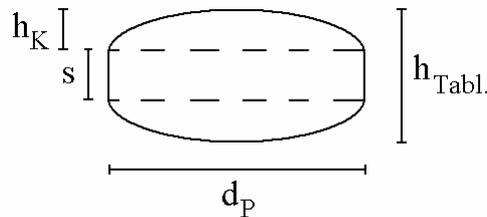


Abbildung 6.6: Abmessungen einer bikonvexen runden Tablette (Seitenansicht)

Anhand der Filmoberfläche wurde der Anteil an Polyvinylacetat berechnet, um einen theoretischen Auftrag von $18\text{mg}/\text{cm}^2$ zu erreichen. Dividiert man die Oberfläche der Tabletten (mm^2) durch die Tablettenmasse (mg), erhält man sofort den erforderlichen Polymerauftrag in Prozent, d. h. den Polymerbedarf in kg Polymertrockensubstanz pro 100kg Tabletten für eine Beschichtung von 1mg Polymertrockensubstanz pro cm^2 [Lehmann 1996]. Dieser Wert war für diese Rezeptur $0,783\%$. Für einen Polymerauftrag von $18\text{mg}/\text{cm}^2$ ergibt sich ein prozentualer Polymerbedarf pro Kilogramm Tabletten von $14,087\%$. Über die Zusammensetzung der Filmrezeptur aus Kapitel 6.8.1 und den Trommelbeladungen ergeben sich für den BFC 5 und den Tripan folgende Einwaagen für die Herstellung der Filmrezeptur (Tabelle 6.13):

Tabelle 6.13: Zusammensetzung der Filmdispersion

		BFC 5	Tripan
Beladung	kg	3,876	20,478
Kollicoat SR 30 D	g	2023	10686
Polysorbat 80	g	3,03	16,03
Glycerolmonostearat	g	12,14	64,12
Kollicoat IR	g	242,72	1282,33
Triethylcitrat	g	30,34	160,29
Wasser ad	g	4045,25	21372

Es wurde ein Überschuss von 20% hergestellt, um genügend Filmdispersion für die Spraytests, zur Schlauchbefüllung und als Reserve zur Verfügung zu haben.

6.8.3 Freisetzung der Filmtabletten

Die Filmtabletten wurden in einer Blattrührer Apparatur [Ph.Eur. 2005] freigesetzt. Die Tabletten wurden in 900ml entionisiertem Wasser bei einer Drehzahl von 100UpM bei 37°C freigesetzt. Die freigesetzte Arzneistoffmenge wurde über ein UV/Vis Spektrometer (Lambda 2 UV/Vis Spektrometer, Bodenseewerk Perkin-Elmer GmbH, Düsseldorf, Deutschland) bestimmt. Zuvor wurde der Zusammenhang zwischen der gemessenen UV-Absorption und der Konzentration des Diprophyllins bestimmt, der in Gl. 6.8 wiedergegeben ist.

$$\text{Diprophyllin [mg/l]} = \frac{\text{Absorption} - 5,6878 \cdot 10^{-5}}{0,03605} ; R^2=0,9998 \quad \text{Gl. 6.8}$$

Aus jedem Versuch wurden 12 Tabletten freigesetzt. Die Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante erfolgte über eine lineare Regression für den Bereich von 5-30% der freigesetzten Arzneistoffmenge. Die MDT wurde über Gl. 4.44 berechnet. Der Mittelwert und der 95% Vertrauensbereich dienten zur Auswertung.

6.8.4 Bestimmung der Filmdicke der Tabletten

Die Tabletten wurden mit einem Tablettenteiler (exakt Tablettenteiler, 3M Medica, Neuss, Deutschland) durchgeschnitten und die Filmdicken über das in Kapitel 6.8.2 beschriebene Bildanalyse-System bestimmt. Dabei wurden jeweils drei Tabletten mit einem identischen Massenzuwachs von 44,1mg aus den Versuchen im BFC 5 und aus dem Tripan untersucht. Über die Länge verteilt, wurden an den Stegen 6 und an der Oberfläche 12 Punkte vermessen.

7 ANHANG

**Tabelle 7.1: Ergebnisse aus dem CCFD Versuchsplan für die Labordüse
für die Versuchseinstellungen aus Tabelle 6.3**

Exp. Name	MVD		v50%		Spray- breite	Spray- höhe	Spraydichte	
	Zentrum	Rand	Zentrum	Rand			Zentrum	Rand
	μm	μm	m/s	m/s	cm	cm	$\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{s}$	$\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{s}$
N01	15,7	31,3	22,8	1,5	8,0	3,0	0,042	0,0010
N02	27,1	54,3	24,8	1,5	10,0	3,0	0,034	0,0035
N03	14,5	13,6	32,6	2,2	7,0	3,5	0,032	0,0002
N04	26,0	47,5	35,1	2,2	8,5	3,0	0,037	0,0015
N05	15,3	21,6	14,8	2,7	8,0	3,0	0,022	0,0008
N06	27,6	60,6	15,7	1,3	11,0	5,0	0,018	0,0025
N07	12,8	12,2	21,1	3,5	8,5	4,0	0,033	0,0006
N08	27,8	50,2	22,1	3,1	12,0	3,5	0,025	0,0015
N09	17,9	59,3	21,2	0,7	11,5	4,0	0,041	0,0150
N10	28,4	72,1	22,3	1,5	19,0	4,5	0,065	0,0170
N11	18,4	35,6	30,3	2,3	10,0	4,5	0,050	0,0215
N12	28,4	63,2	30,9	3,1	12,0	4,0	0,061	0,0103
N13	24,4	48,7	13,3	1,6	14,0	6,0	0,076	0,0135
N14	33,1	67,6	15,1	0,8	30,0	8,0	0,051	0,0285
N15	19,0	25,0	19,3	1,5	12,5	5,0	0,061	0,0018
N16	31,8	67,1	19,9	1,4	16,0	7,0	0,064	0,0150
N17	16,9	21,9	20,1	2,7	11,5	5,0	0,040	0,0073
N18	30,4	61,6	21,7	1,0	14,0	5,0	0,059	0,0077
N19	28,3	59,2	17,6	0,9	13,0	4,0	0,054	0,0150
N20	29,6	47,3	24,2	3,6	12,0	5,0	0,050	0,0215
N21	26,9	57,8	27,9	2,1	10,0	4,0	0,052	0,0047
N22	29,5	51,4	17,9	2,8	14,0	6,0	0,069	0,0150
N23	24,9	44,7	22,1	2,5	8,0	3,5	0,049	0,0024
N24	31,1	62,2	20,5	1,2	13,0	4,5	0,066	0,0225
N25	29,1	62,8	21,4	0,9	12,0	5,0	0,062	0,0070
N26	29,9	58,9	20,6	1,0	12,0	5,0	0,058	0,0081
N27	27,9	59,4	20,9	0,9	12,0	5,0	0,055	0,0074

Tabelle 7.2: Ergebnisse aus dem CCFD Versuchsplan für die Produktionsdüse für die Versuchsplaneinstellungen aus Tabelle 6.3

Exp. Name	MVD		v50%		Spray- breite	Spray- höhe	Spraydichte	
	Zentrum	Rand	Zentrum	Rand			Zentrum	Rand
	μm	μm	m/s	m/s	cm	cm	$\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{s}$	$\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{s}$
N01	23,1	29,1	17,4	1,5	17,0	7,0	0,045	0,0010
N02	39,4	83,1	18,7	1,6	20,0	6,0	0,089	0,0069
N03	18,9	20,8	31,7	5,1	12,0	6,0	0,030	0,0025
N04	55,3	91,9	9,8	1,9	23,0	10,0	0,044	0,0275
N05	24,8	42,8	18,6	2,9	11,5	5,0	0,044	0,0054
N06	30,3	50,5	31,3	6,6	11,0	4,0	0,052	0,0185
N07	29,0	41,2	10,3	1,6	19,0	10,0	0,020	0,0013
N08	46,5	92,8	16,3	5,0	18,0	5,0	0,100	0,0255
N09	25,8	59,1	29,2	1,7	13,0	6,0	0,079	0,0094
N10	40,7	78,3	18,6	4,0	20,0	6,0	0,050	0,0117
N11	37,8	84,4	9,9	1,6	23,0	10,0	0,050	0,0239
N12	36,6	70,3	28,5	2,8	12,0	5,0	0,094	0,0070
N13	22,9	43,5	17,5	2,8	21,0	10,0	0,045	0,0054
N14	44,9	93,5	11,2	1,3	24,0	10,0	0,022	0,0110
N15	15,9	15,5	20,2	3,6	16,0	8,0	0,016	0,0007
N16	33,3	65,1	20,1	3,9	17,0	7,0	0,021	0,0040
N17	31,4	70,9	16,6	2,3	16,0	6,0	0,093	0,0275
N18	41,5	83,0	19,4	1,8	23,0	10,0	0,070	0,0154
N19	39,3	71,5	17,4	2,0	15,0	6,0	0,095	0,0165
N20	32,5	66,4	23,4	2,1	12,0	6,0	0,074	0,0084
N21	45,3	82,3	12,7	1,4	19,0	6,0	0,064	0,0132
N22	35,1	72,2	18,6	1,8	14,5	6,5	0,065	0,0067
N23	37,4	82,8	15,2	1,5	15,5	6,0	0,054	0,0081
N24	36,4	70,6	18,1	1,7	14,0	5,5	0,082	0,0076
N25	34,0	70,0	18,7	1,7	14,5	5,5	0,082	0,0093
N26	29,9	74,4	19,1	1,5	12,0	5,0	0,042	0,0055
N27	35,2	68,2	23,0	3,3	12,0	5,0	0,081	0,0046

**Tabelle 7.3: Ergebnisse aus dem CCFD Versuchsplan für die Labordüse
für die Versuchsplaneinstellungen aus Tabelle 6.4**

Exp. Name	MVD		v50%		Spray- breite	Spray- höhe	Spraydichte	
	Zentrum	Rand	Zentrum	Rand			Zentrum	Rand
	μm	μm	m/s	m/s	cm	cm	$\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{s}$	$\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{s}$
N01	33,3	54,8	16,9	2,1	11,0	4,0	0,052	0,0160
N02	29,2	55,8	20,5	1,7	14,0	4,0	0,044	0,0095
N03	32,1	58,9	21,9	3,7	8,0	4,0	0,048	0,0052
N04	26,8	51,2	21,4	3,0	11,0	3,5	0,048	0,0173
N05	33,0	59,9	18,0	3,9	9,5	4,0	0,060	0,0089
N06	26,4	49,9	29,9	2,4	12,0	4,0	0,034	0,0230
N07	28,5	49,8	18,8	2,2	13,0	4,0	0,048	0,0265
N08	29,3	52,2	28,8	2,5	11,0	3,5	0,044	0,0210
N09	29,1	51,6	19,3	2,3	11,0	4,0	0,047	0,0185
N10	27,0	49,9	27,4	2,5	11,5	4,0	0,044	0,0270
N11	29,0	50,9	19,5	2,4	12,0	4,5	0,052	0,0185

**Tabelle 7.4: Ergebnisse aus dem CCFD Versuchsplan für die Produktionsdüse
für die Versuchsplaneinstellungen aus Tabelle 6.4**

Exp. Name	MVD		v50%		Spray- breite	Spray- höhe	Spraydichte	
	Zentrum	Rand	Zentrum	Rand			Zentrum	Rand
	μm	μm	m/s	m/s	cm	cm	$\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{s}$	$\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{s}$
N01	41,7	90,5	18,7	1,8	26,0	10,0	0,098	0,0205
N02	34,5	88,4	20,4	1,2	28,0	10,0	0,081	0,0460
N03	44,7	81,9	22,0	1,2	20,0	9,0	0,140	0,0026
N04	35,8	79,7	22,1	1,6	24,0	9,0	0,094	0,0170
N05	43,3	76,4	20,3	1,1	22,0	9,0	0,140	0,0085
N06	35,2	86,1	18,3	1,2	27,0	11,0	0,059	0,0110
N07	38,1	91,0	18,8	1,5	30,0	9,0	0,066	0,0325
N08	38,9	88,8	20,9	1,1	26,0	9,0	0,110	0,0110
N09	38,1	84,7	19,6	1,3	27,0	10,0	0,074	0,0190
N10	38,3	84,2	20,0	1,1	27,0	9,0	0,094	0,0365
N11	39,5	85,0	19,8	1,7	26,0	9,0	0,085	0,0150

Tabelle 7.5: Ergebnisse für die Labordüse für die Versuchsplaneinstellungen aus Tabelle 4.10

DD	ZD	MVD		v50%		Spray- breite	Spray- höhe	Spraydichte	
		Zentrum	Rand	Zentrum	Rand			Zentrum	Rand
mm	bar	µm	µm	m/s	m/s	cm	cm	cm ³ /cm ² /s	cm ³ /cm ² /s
0,5	0,5	37,5	90,1	16,0	1,3	18,0	4,0	0,019	0,0205
	1,0	28,5	70,2	22,9	1,6	14,0	4,0	0,016	0,0048
	1,5	27,5	62,4	27,1	2,1	12,0	4,0	0,013	0,0042
	2,0	28,5	56,9	29,9	3,0	10,0	4,0	0,015	0,0034
0,8	0,5	33,9	82,9	16,1	0,8	20,0	4,0	0,079	0,0380
	1,0	26,9	71,5	22,9	1,0	17,0	4,0	0,078	0,0160
	1,5	28,5	60,4	26,4	1,3	14,0	5,0	0,065	0,0097
	2,0	28,6	64,3	29,1	2,0	13,0	4,0	0,088	0,0062
1,0	0,5	34,0	81,0	15,7	1,2	19,0	5,0	0,021	0,0890
	1,0	28,4	70,8	21,8	1,4	16,0	5,0	0,024	0,0154
	1,5	29,5	61,9	25,1	2,2	13,0	5,0	0,022	0,0034
	2,0	29,3	66,4	27,5	2,9	12,0	4,0	0,020	0,0370

Tabelle 7.6: Ergebnisse für die Produktionsdüse für die Versuchsplaneinstellungen aus Tabelle 4.10

DD	ZD	MVD		v50%		Spray- breite	Spray- höhe	Spraydichte	
		Zentrum	Rand	Zentrum	Rand			Zentrum	Rand
mm	bar	µm	µm	m/s	m/s	cm	cm	cm ³ /cm ² /s	cm ³ /cm ² /s
1,2	1,0	47,7	80,8	14,8	1,7	25,0	9,0	0,060	0,0170
	2,0	34,9	68,1	23,6	1,9	23,0	7,0	0,085	0,0065
	3,0	34,7	69,2	29,6	1,5	16,0	7,0	0,066	0,0019
	4,0	34,1	65,0	33,5	1,9	16,0	7,0	0,070	0,0030
1,8	1,0	45,3	76,0	16,0	2,4	24,0	9,0	0,084	0,0155
	2,0	37,8	68,3	22,8	2,6	22,0	6,0	0,094	0,0073
	3,0	35,7	67,1	29,9	2,9	16,0	6,0	0,073	0,0093
	4,0	32,3	69,1	35,5	2,6	16,0	8,0	0,090	0,0056

8 BEZUGSQUELLENNACHWEIS

Substanz	Qualität	Handelsname	Bezugsquelle
α - Laktose Monohydrat	Ph.Eur.	Granulac 70	Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG, Wasserburg
α - Laktose Monohydrat	Ph.Eur.	Flowlac 100	Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG, Wasserburg
Croscarmellose-Natrium	Ph.Eur.	Croscarmellose Sodium Ac-Di-Sol	FMC, Philadelphia, USA
Diprophyllin	Ph.Eur.	Diprophyllin	BASF AG, Ludwigshafen
Glycerolmonostearat	Ph.Eur.	Tegomuls 90S	Degussa AG, Essen
Hydroxypropylmethylcellulose	Ph.Eur.	Pharmacoat 606®	Syntapharm GmbH, Mühlheim (a.d.R.)
Magnesiumstearat	Ph.Eur.	Magnesiumstearat Pharma VEG	Baerlocher GmbH, Lingen
Maisstärke	Ph.Eur.	Meritena 141	Tate & Lyle Germany GmbH, Neuss
Mikrokristalline Cellulose	Ph.Eur.	Avicel PH 101	FMC Corporation, Philadelphia, USA
Polysorbat 80	Ph.Eur.	Tween 80 V Pharma	Uniqema, Everberg, Belgien
Povidon K30	Ph.Eur.	Kollidon 30	BASF AG, Ludwigshafen
Pfropfcopolymer von Polyvinylalkohol- Polyethylenglykol	Pharma	Kollicoat IR	BASF AG, Ludwigshafen
Sicovit Brilliant Blue 85 E 133	Pharma	FD&C Blue No.1	BASF AG, Ludwigshafen
Triethylcitrat	Ph.Eur.	Citrofol A1	Jungbunzlauer AG, Ladenburg
Copolymer von 1-Vinyl-2- Pyrrolidon und Vinylacetat im Massenverhältnis 6:4	Pharma	Kollidon VA 64	BASF AG, Ludwigshafen
Fertigprodukte	Qualität	Handelsname	Bezugsquelle
Polyvinylalkohol, Titandioxid, Polyethylenglykol, Talkum	Pharma	Opadry II 85F18422	Colorcon GmbH, Idstein
Polyvinylacetat 27%, Kollidon 30 2,7% Natriumlaurylsulfat 0,3% Wasser ad 100%	Pharma	Kollicoat SR 30 D	BASF AG, Ludwigshafen

9 LITERATURVERZEICHNIS

- Alexander A., Muzzio F., Batch size increase in dry blending and mixing, In: *Pharmaceutical Process Scale-Up*. (Editor: Levin M.). New York: Marcel Dekker, 2001; 115-133.
- Andersson M., Josefson M., Langkilde F.W., Wahlund K.G., Monitoring of a film coating process for tablets using near infrared reflectance spectrometry, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1999; (20): 27-37.
- Arwidsson H., Hjelstuen O., Ingason D., Graffner C., Properties of ethyl cellulose films for extended release III. Influence of process factors when using aqueous dispersions, *Acta Pharmaceutica Nordica*, 1991; (3): 223-228.
- Aulton M.E., Twitchell A.M., Film Coat Quality, In: *Pharmaceutical Coating Technology*. (Editor: Cole G.C.). London: Taylor & Francis, 1995a; 363-408.
- Aulton M.E., Twitchell A.M., Solution properties and atomization in film coating, In: *Pharmaceutical Coating Technology*. (Editor: Cole G.C.). London: Taylor & Francis, 1995b; 65-117.
- Bauer K.H., Über einige grundlegende Gutbewegungs- und Mischvorgänge beim Umhüllen von festen Arzneiformen, *Pharmazeutische Industrie*, 1977; (39): 149-156.
- Bauer K.H., Frömming K.-H., Führer C., *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart mbH, Stuttgart 1999.
- Bauer K.H., Lehmann K., Osterwald H.P., Rothgang G., *Überzogene Arzneiformen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1988.
- Bemrose C.R., Bridgwater J., A review of attrition and attrition test methods, *Powder Technology*, 1987; (49): 97-126.
- Bier H.P., Leuenberger H., Sucker H., Determination of the uncritical quantity of granulating liquid by power measurements on planetary mixers, *Pharmazeutische Industrie*, 1979; (41): 375-380.
- Blank V., *Untersuchungen zur Lackierung von Tabletten in Wirbelschicht-Verfahren*, Dissertation, Universität Köln, 1999.
- Brübel A., *Scale-up von Schnellmischergranulatoren zur Erzeugung pharmazeutischer Granulate*, Diplomarbeit, Universität Köln, 1998.
- Bueb W., Warnke G., Bauer K.H., Tablet coating methods for very small batches and their suitability for scaling-up, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1994; (20): 1555-1569.
- Burger A., Wachter H., *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch*, Walter de Gruyter & Co., Berlin 1998.

- Campbell R.J., Sackett G.L., Film Coating, In: Pharmaceutical unit operations:coating. (Editoren: Avis K.E., Shukla A.J., Chang R.-K.). Buffalo Grove: Interpharm Press, Inc., 1999; 55-176.
- Chang R.K., Leonzio M., 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, 1995; (21): 1895-1899.
- Cole G.C., Coating pans and coating columns, In: Pharmaceutical Coating Technology. (Editor: Cole G.C.). London: Taylor & Francis, 1995a.
- Cole G.C., Introduction and overview of pharmaceutical coating, In: Pharmaceutical Coating Technology. (Editor: Cole G.C.). London: Taylor & Francis, 1995b.
- Cole G.C., The coating process, In: Pharmaceutical Coating Technology. (Editor: Cole G.C.). London: Taylor & Francis, 1995c; 171-204.
- Dashevsky A., Kolter K., Bodmeier R., pH-independent release of a basic drug from pellets coated with the extended release polymer dispersion Kollicoat SR 30 D and the enteric polymer dispersion Kollicoat MAE 30 DP, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2004; (58): 45-49.
- Dashevsky A., Wagner K., Kolter K., Bodmeier R., Physicochemical and release properties of pellets coated with Kollicoat SR 30 D, a new aqueous polyvinyl acetate dispersion for extended release, International Journal of Pharmaceutics, 2005; (290): 15-23.
- Ebey D.G., A thermodynamic model for aqueous film-coating, Pharmaceutical Technology, 1987;40-50.
- Ende M.T.A., Berchielli A., A thermodynamic model for organic and aqueous tablet film coating, Pharmaceutical Development and Technology, 2005; (10): 47-58.
- Engelmann L., Lenertat R., Liesenberg G., Stamm R., Formeln und Tabellen für die Sekundarstufen I und II, Gesellschaft für Bildung und Technik mbH, Berlin 1993.
- Fourman G.L., Wesley C.H., Hritsko R.S., Assessing the uniformity of aqueous film coatings applied to compressed tablets, Pharmaceutical Technology, 1995;70-76.
- Franz R.M., Doonan G.W., Measuring the surface temperature of tablet beds using infrared thermometry, Pharmaceutical Technology, 1988;55-67.
- Gerstner S., Keine Schwächen - Mehr Betriebssicherheit beim Tablettencoating, Pharma + Food, 2001; (5): 62-63.
- Glück B., Zustands- und Stoffwerte Wasser, Dampf, Luft, Verlag für Bauwesen GmbH, Berlin 1991.

- Harrison J.J., Lafferty I., Moore W.D., Rawlins D.A., Rissen N.R., Thwaites P.M., Titanium determination as a method of quantifying film-coat application on to tablets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1991; (17): 149-155.
- Hilman J., Fuchs P., Meßanordnung zur Darstellung der Kompressionscharakteristik von Preßmassen an Exzenterpressen und ihre Aussagefähigkeit, *Pharmazeutische Industrie*, 1977; (39): 72-76.
- Juslin L., Antikainen O., Merkkü P., Yliruusi J., Droplet size measurement: I. Effect of three independent variables on droplet size distribution and spray angle from a pneumatic nozzle, *International Journal of Pharmaceutics*, 1995a; (123): 247-256.
- Juslin L., Antikainen O., Merkkü P., Yliruusi J., 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*, 1995b; (123): 257-264.
- Kim S., Mankad A., Sheen P., The effect of application rate of coating suspension on the incidence of the bridging of monograms on aqueous film-coated tablets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1986; (12): 801-809.
- Kirsch J.D., Drennen J.K., Near-infrared spectroscopic monitoring of the film coating process, *Pharmaceutical Research*, 1996; (13): 234-237.
- Kleinebudde P., *Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren/Sphäronisieren - Herstellung Eigenschaften Modifizierung*, Habilitationsschrift, Christian-Albrecht-Universität Kiel, 1997
- Kolter K., Gebert S., Coated drug delivery systems, *ExAct*, 2003; (11): 2-3.
- Kuchling H., *Taschenbuch der Physik*, Fachbuchverlag GmbH Leipzig, Leipzig 1991.
- Langguth P., Fricker G., Wunderli-Allenspach H., *Biopharmazie*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2004.
- Leaver T.M., Shannon H.D., Rowe R.C., A photometric analysis of tablet movement in a side-vented perforated drum (Accela-Cota), *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1985; (37): 17-21.
- Lehmann K., *Praktikum zum Filmcoaten von pharmazeutischen Arzneiformen mit Eudragit*, Degussa AG, 1996.
- Leuenberger H., New trends in the production of pharmaceutical granules: the classical batch concept and the problem of scale-up, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2001; (52): 279-288.
- Levin M., How to scale up scientifically, *Pharmaceutical Technology*, 2005; (3): 4-12.

- Lewis G.A., Mathieu D., Phan-Tan-Luu R., Pharmaceutical experimental design, 1999.
- Mancoff W.O., Film coating compressed tablets in a continuous process, Pharmaceutical Technology Yearbook, 1998; (22): 12-18.
- Mellmann J., The transverse motion of solids in rotating cylinders - forms of motion and transition behavior, Powder Technology, 2001; (118): 251-270.
- Mentrup E., Handling of process changes during scale-up, Pharmaceutical Technology Europe, 1997; (9): 62-72.
- Mitschke M., PDA-relevante Streulichteigenschaften: Phänomene, Parameterwahl und mathematische Korrektur, VDI Verlag GmbH, Düsseldorf 2000.
- Mort P., Tardos G., Scale-up of agglomeration processes using transformations, KONA Powder and Particle, 1999; (17): 64-75.
- Mueller R., Kleinebudde P., Scale-down experiments in a new type of pan coaters, Pharmazeutische Industrie, 2005; (67): 950-957.
- Muzzio F., Alexander A., Scale up of Powder-blending operations, Pharmaceutical Technology, 2005; (3): 34-44.
- Nukiyama S., Tanasawa Y., Experiments on the atomization of liquids in an airstream, Transaction of the Japan Society of Mechanical Engineers, 1939; (5): 68-75.
- Page S., Baumann K., Kleinebudde P., Mathematical modeling of an aqueous film coating process in a Bohle Lab-Coater, Part 1: Development of the model, AAPS PharmSciTech, 2006a; (7).
- Page S., Baumann K., Kleinebudde P., Mathematical modeling of an aqueous film coating process in a Bohle Lab-Coater: Part 2: Application of the model, AAPS PharmSciTech, 2006b; (7).
- Pandey P., Katakdaunde M., Turton R., Modeling weight variability in a pan coating process using monte carlo simulations, AAPS PharmSciTech, 2006a; (7).
- Pandey P., Song Y., Kayihan F., Turton R., Simulation of particle movement in a pan coating device using discrete element modeling and its comparison with video-imaging experiments, Powder Technology, 2006b; (161): 79-88.
- Pandey P., Turton R., Movement of different-shaped particles in a pan-coating device using novel video-imaging techniques, AAPS PharmSciTech, 2005; (6): 237-244.
- Petereit H.U., Assmus M., Lehmann K., Glyceryl monostearate as a glidant in aqueous film-coating formulations, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 1995; (41): 219-228.
- Ph.Eur., Europäisches Arzneibuch 5.Ausgabe, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005.

- Pondell R., Scale-up of film coating processes, *Pharmaceutical Technology*, 1985;68-70.
- Porter S.C., Scale-up of film coating, In: *Pharmaceutical process scale-up*. (Editor: Levin M.). New York, Basel: Marcel Dekker; Inc., 2001; 259-310.
- Porter S.C., Versepunt R.P., Cunningham C.R., Process optimization using design of experiments, *Pharmaceutical Technology Europe*, 1998;44-52.
- Rege B.D., Gawel J., Kou J.H., Identification of critical process variables for coating actives onto tablets via statistically designed experiments, *International Journal of Pharmaceutics*, 2002; (237): 87-94.
- Reiland T.L., Eber A.C., Aqueous gloss solutions - formula and process variables effects on the surface texture of film coated tablets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1986; (12): 231-245.
- Richter T., *Zerstäuben von Flüssigkeiten*, expert verlag, Renningen 2004.
- Rodriguez L., Grecchi R., Cini M., Passerini N., Caputo O., Vecchio C., Variation of operational parameters and process optimization in aqueous film coating, *Pharmaceutical Technology*, 1996;76-86.
- Rowe R.C., Defects in film-coated tablets: aetiology and solutions, In: *Advances in pharmaceutical sciences*. (Editoren: Ganderton D., Jones T.). London: Academic Press, 1992; 65-101.
- Rowe R.C., Defects in aqueous film-coated tablets, In: *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*. (Editor: McGinity J.W.). New York: Marcel Dekker, Inc., 1997; 2: 418-440.
- Rowe R.C., Forse S.F., The effect of process conditions on the incidence of bridging of the intagliations and edge splitting and peeling on film coated tablets, *Acta Pharmaceutica Technologica*, 1982; (28): 207-210.
- Ruck B., Laser Doppler Anemometry - A nonintrusive optical measuring technique for fluid velocity, *Particle Characterization*, 1987; (4): 26-37.
- Sandadi S., Pandey P., Turton R., In situ, near real-time acquisition of particle motion in rotating pan coating equipment using imaging techniques, *Chemical Engineering Science*, 2004; (59): 5807-5817.
- Shao Z.J., Morales L., Diaz S., Muhammad N.A., Drug release from Kollicoat SR 30D-Coated nonpareil beads: Evaluation of coating level, plasticizer type, and curing condition, *AAPS PharmSciTech*, 2002; (3).
- Signorino C., Total quality film coating and reduction in variation, *Pharm Tech Conference Proceedings*, 1994;451-462.

- Sinay Y., Tawashi R., Model study of solid-solid mixtures; dynamic and geometric factors, *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 1972; (47): 265-272.
- Tobiska S., Untersuchung und Modellierung von Coatingprozessen am Bohle Laborcoater BLC 5, Dissertation, Universität Halle Wittenberg, 2002.
- Tobiska S., Kleinebudde P., Coating uniformity and coating efficiency in a Bohle Lab-Coater using oval tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2003a; (56): 3-9.
- Tobiska S., Kleinebudde P., Coating uniformity: Influence of atomizing air pressure, *Pharmaceutical Development and Technology*, 2003b; (8): 39-46.
- Turton R., Cheng X.X., The scale-up of spray coating processes for granular solids and tablets, *Powder Technology*, 2005; (150): 78-85.
- Twitchell A.M., Studies on the role of atomization in aqueous tablet film coating, Dissertation, De Montfort University Leicester, 1990.
- Twitchell A.M., Hogan J.E., Aulton M.E., The effect of atomisation conditions on the surface roughness of aqueous film-coated tablets, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1987; (39): 128P.
- Usteri M., Leuenberger H., Agglomeration of binary-mixtures in a high-speed mixer, *International Journal of Pharmaceutics*, 1989; (55): 135-141.
- Verein Deutscher Ingenieure. VDI Wärmeatlas. [8]. 1997. Heidelberg, Springer Verlag Berlin.
- Weber M., Fussnegger B., Kolter K., Innovative single-unit drug delivery systems, *ExAct*, 2006; (16): 5-7.
- Wehrle P., Nobelis P., Cuine A., Stamm A., Scaling-up of wet granulation - A statistical methodology, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1993; (19): 1983-1997.
- Wesseling M., Kuppler F., Bodmeier R., Tackiness of acrylic and cellulosic polymer films used in the coating of solid dosage forms, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1999; (47): 73-78.
- Wigmore T., Film coaters for the future, *Manufacturing Chemist*, 1989; (60): 33-36.
- Wilson K.E., Crossman E., The influence of tablet shape and pan speed on intra-tablet film coating uniformity, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1997; (23): 1239-1243.
- Zhang Z., Ziada S., PDA measurements of droplet size and mass flux in the three-dimensional atomisation region of water jet in air cross-flow, *Experiments in Fluids*, 2000; (28): 29-35.

Zimmermann I., Up-scaling of pharmaceutical manufacturing procedures - Comparison of present approaches, Pharmazeutische Industrie, 1991; (53): 377-383.

Zlokarnik M., Scale-Up in chemical engineering, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim 2002.

Lebenslauf

Hochschulausbildung

05/2003 - 02/2007	Promotion Institut für pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (betreut von Herrn Prof. Dr. P. Kleinebudde)
11/2002	Approbation zum Apotheker
05/2002 - 11/2002	Pharmaziepraktikant im Rahmen des Praktischen Jahres Apotheke im Hauptbahnhof, Leipzig
11/2001 - 04/2002	Pharmaziepraktikant im Rahmen des Praktischen Jahres Lilly Forschungs GmbH, Hamburg, Abteilung: Formulierungsteam unter Leitung von Herrn Dr. C. Schmidt Thema: Implementierung eines Expertensystems für feste Arzneiformen
10/1997 - 10/2001	Pharmaziestudium Universität Leipzig

Wehrdienst

09/1996 - 07/1997	Luftwaffenausbildungsregiment in Holzdorf
--------------------------	---

Schulbildung

08/1996	Abitur Sportgymnasium Leipzig, Leistungskurse: Mathematik, Physik
----------------	---

Beruflicher Werdegang

12/2002 - 04/2003	Angestellter Apotheker (Apotheke im Hauptbahnhof, Leipzig)
--------------------------	---

Veröffentlichungen

2007	R.Müller, P.Kleinebudde „Comparison of a laboratory and production coating spray gun with respect to scale-up” PharmSciTech, Vol. 8 (1), Article 3, (2007)
2006	R.Müller, P.Kleinebudde „Comparison study of laboratory and production spray guns in film coating: Effect of pattern air and nozzle diameter” Pharmaceutical Development and Technology Vol. 11, No.4,(2006),425-433
2006	R.Müller, P.Kleinebudde „Influence of scale-up on the abrasion of tablets in a pan coater” European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 64 (2006), 388-392
2005	R.Müller, P.Kleinebudde „Scale-down experiments in a new type of pan coaters” Pharmind 67 (2005), 950-957
Im Druck	R.Müller, P.Kleinebudde „Investigation of the tablet velocity and surface time in different scales of perforated pan coaters for the prediction of the tablet velocity in scale-up” Powder Technology
Eingereicht	R.Müller, P.Kleinebudde „Abrasion of tablets during scale-up: The Influence of different crushing forces in laboratory and production perforated pan coaters“ European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics
Eingereicht	L. Ho, R. Müller, M. Römer, K.C. Gordon, J. Heinämäki, P. Kleinebudde, M. Pepper, T. Rades, Y.C. Shen, C.J. Strachan, P.F. Taday, J.A. Zeitler „Analysis of Sustained-Release Tablet Film Coats using Terahertz Pulsed Imaging” Journal of Controlled Release

Präsentationen

11/2006	Posterpräsentation im Rahmen des 1st pan-European Science Conference on Process Analytical Technology (EuPAT1), Göteborg, Schweden, L. Ho, R. Müller, M. Römer, K.C. Gordon, J. Heinämäki, P. Kleinebudde, M. Pepper, T. Rades, Y.C. Shen, C.J. Strachan, P.F. Taday, J.A. Zeitler, Titel: „Terahertz pulsed imaging as an analytical tool for tablet film coating”
03/2006	Vortrag im Rahmen des 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Genf, Schweiz, Titel: „Comparison of a laboratory and a production spray gun used in film coating”
03/2006	Posterpräsentation im Rahmen des 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Genf, Schweiz, R.Müller, P.Kleinebudde, Titel: „Comparison of a laboratory and a production spray gun used in film coating: effect of pattern air”
10/2005	Einladungsvortrag beim Colorcon Technical Training, Thema: „Scale up of atomization process” Luzern, Schweiz
10/2005	Posterpräsentation im Rahmen des 1st European Congress on Life Science Process Technology, Nürnberg, R.Müller, P.Kleinebudde, Titel: „Determination of the tablet velocity in a pan coater - A practical tool for scale-up of the pan speed?”