



Implementierung der Trockengranulation in eine kontinuierliche Produktionsanlage für feste Arzneiformen

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Haress Ahmad Mangal
aus Aachen

Düsseldorf, April 2018

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

Berichterstatter:

1. Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde
2. Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 30.05.2018

Für meinen Vater

(† 30. März 2016)

Veröffentlichungen

peer-review Publikationen:

Mangal, H., Kirsolak, M., Kleinebudde, P., 2016. *Roll compaction/dry granulation: Suitability of different binders*. International Journal of Pharmaceutics 503, Issue 1- 2, 213-219.

¹Mangal, H., Kleinebudde, P., 2017. *Experimental determination of residence time distribution in continuous dry granulation*. International Journal of Pharmaceutics 524, 1-2, 91-100.

¹Mangal, H., Kleinebudde, P., 2018. *Is the adjustment of the impeller speed a reliable attempt to influence granule size in continuous dry granulation?* Advanced Powder Technology, eingereicht am 07.07.2017, angenommen am 20.02.2018

Mangal, H., Meier, R., Kotthoff, J., Kleinebudde, P., in Planung: *Continuous manufacturing of dry granulated, film coated ibuprofen tablets – A case study using a modular production plant*

Kongresspräsentationen:

Kirsolak, M., Mangal, H., Kleinebudde, P., 2015. *Evaluation of binders for dry granulation*. Poster, 1st European Conferences on Pharmaceutics, Reims, Frankreich.

Mangal, H., Kleinebudde, P., 2015. *Inline particle size measurement in roll compaction/dry granulation*. Poster, 7th International Granulation Workshop, Sheffield, Großbritannien

Mangal, H., Kirsolak, M., Kleinebudde, P., 2015,. *Assessment of binders for dry granulation*. Poster, 8th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Kiel, Deutschland.

Mangal, H., Kirsolak, M., Kleinebudde, P., 2015. *Comparative study of different binders for roll compaction/dry granulation*. Poster, AAPS Annual Meeting, Orlando, USA.

Mangal, H., Derksen, E., Lura, A., Kleinebudde, P., 2016. *In-line particle size measurement in dry granulation: Evaluation of probe position*. Poster, 10th APV World Meeting, Glasgow, Schottland

Mangal, H., Kleinebudde, P., *Residence time distribution measurements in dry granulation*, Präsentation, Pharmaceutical Solid State Research Cluster, Annual Meeting, Gent, Belgien

Meier, R., Mangal, H., Kleinebudde, P., 2017. *Continuous tablet manufacturing via roll compaction*, Poster, AAPS Annual Meeting, San Diego, USA

¹ Veröffentlichte Manuskripte sind Teile der vorliegenden Arbeit.

Eigenanteil der veröffentlichte Manuskripte (die Teile der Arbeit darstellen)

Mangal, H., Kleinebudde, P., 2017. *Experimental determination of residence time distribution in continuous dry granulation*. International Journal of Pharmaceutics 524, 1-2, 91-100.

- Eigenanteil: 70 %
- Erklärung zum Eigenanteil: HM hat die praktischen Versuche konzipiert, durchgeführt und ausgewertet. Er hat das Manuskript selbstständig verfasst. PK war an der Konzeption der Studie beteiligt, hat die Arbeit betreut, das Manuskript korrigiert und einige Abschnitte umformuliert.

Mangal, H., Kleinebudde, P., 2018. *Is the adjustment of the impeller speed a reliable attempt to influence granule size in continuous dry granulation?* Advanced Powder Technology, eingereicht am 07.07.2017, angenommen am 20.02.2018

- Eigenanteil: 80 %
- Erklärung zum Eigenanteil: HM hat die praktischen Versuche konzipiert, durchgeführt und ausgewertet. Er hat das Manuskript selbstständig verfasst. PK war an der Konzeption der Studie beteiligt, hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|---------|--|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Kontinuierliche Herstellung fester Arzneiformen | 1 |
| 1.1.1 | Allgemeines | 1 |
| 1.1.2 | Vorteile der kontinuierlichen Herstellung | 3 |
| 1.1.3 | Produktionstechnologien | 7 |
| 1.1.3.1 | Prozessabfolge | 7 |
| 1.1.3.2 | Walzenkompaktierung/Trockengranulierung | 9 |
| 1.1.3.3 | Alternative Prozesse | 10 |
| 1.1.4 | Prozessverweilzeit | 11 |
| 1.2 | Prozessanalytische Technologien | 13 |
| 1.2.1 | Allgemeines | 13 |
| 1.2.2 | PAT bei der Trockengranulation | 13 |
| 1.3 | Prozessanlagen | 17 |
| 1.3.1 | Komplettlösungen | 17 |
| 1.3.2 | Einzelanlagen | 18 |
| 1.3.3 | Eigenentwicklungen / Weiterentwicklungen | 19 |
| 2 | Ziele der Arbeit | 21 |
| 3 | Ergebnisse und Diskussion | 23 |
| 3.1 | Einflussnahme in der kontinuierlichen Granulierung | 23 |
| 3.1.1 | Einleitung | 23 |
| 3.1.2 | Einflussnahme auf den Durchsatz | 24 |
| 3.1.3 | Einflussnahme auf die Granulatgrößenverteilung | 26 |
| 3.1.3.1 | Kompressionsanalyse für MCC, MCCDG und DCPA | 27 |
| 3.1.3.2 | Durchsatzänderungen beim Granulieren der Einzelmaterialien | 27 |
| 3.1.3.3 | Verschiebung der Granulatgrößenverteilung bei Einzelmaterialien | 30 |
| 3.1.3.4 | Kompressionsanalyse für IBP _Z und PCM _Z | 32 |
| 3.1.3.5 | Durchsatzänderungen beim Granulieren der Zubereitungen | 33 |
| 3.1.3.6 | Verschiebung der Granulatgrößenverteilung bei den Zubereitungen | 36 |
| 3.1.4 | Zusammenfassung | 37 |
| 3.2 | Inline Partikelmessungen | 39 |
| 3.2.1 | Einleitung | 39 |
| 3.2.2 | Inline Messungen | 40 |
| 3.2.2.1 | Allgemeines zur inline Messung | 40 |
| 3.2.2.2 | Optimierung des Messaufbaus | 43 |
| 3.2.2.3 | Ermittlung von Prozessänderungen in der optimierten Messposition | 46 |
| 3.2.2.4 | Erweiterte Optimierung des Messaufbaus | 47 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 3.2.3 | Probleme, Ausblick und Verbesserungsvorschläge | 49 |
| 3.2.4 | Zusammenfassung | 51 |
| 3.3 | Verweilzeitanalyse beim Trockengranulieren | 53 |
| 3.3.1 | Einleitung | 53 |
| 3.3.2 | Markerschülpfenherstellung und Charakterisierung..... | 54 |
| 3.3.2.1 | Herstellen von Markerschülpfen | 54 |
| 3.3.2.2 | MCCDG..... | 55 |
| 3.3.2.3 | DCPA..... | 56 |
| 3.3.3 | Verweilzeitverteilung | 56 |
| 3.3.3.1 | MCCDG..... | 56 |
| 3.3.3.2 | DCPA..... | 61 |
| 3.3.4 | Zusammenfassung | 67 |
| 3.4 | Kontinuierlicher Produktionsprozess..... | 69 |
| 3.4.1 | Einleitung | 69 |
| 3.4.2 | Voruntersuchungen | 70 |
| 3.4.2.1 | Entwicklung der Zubereitung | 70 |
| 3.4.2.2 | Granulierung | 74 |
| 3.4.2.3 | Tablettierung | 78 |
| 3.4.2.4 | Überziehen | 80 |
| 3.4.3 | Kontinuierlicher Produktionsprozess | 82 |
| 3.4.3.1 | Dosieren und Mischen – FBU ₁ | 82 |
| 3.4.3.2 | Walzenkompaktieren / Trockengranulieren..... | 88 |
| 3.4.3.3 | Dosieren und Mischen – FBU ₂ | 91 |
| 3.4.3.4 | Tablettieren | 94 |
| 3.4.3.5 | Überziehen | 99 |
| 3.4.4 | Zusammenfassung | 101 |
| 4 | Zusammenfassung | 103 |
| 5 | Summary..... | 105 |
| 6 | Material und Methoden | 107 |
| 6.1 | Materialien | 107 |
| 6.1.1 | Arzneistoffe | 107 |
| 6.1.2 | Hilfsstoffe..... | 107 |
| 6.2 | Methoden | 108 |
| 6.2.1 | Allgemeine Methoden | 108 |
| 6.2.1.1 | Probenteilung | 108 |
| 6.2.1.2 | Statistische Versuchsplanung | 108 |
| 6.2.2 | Herstellmethoden | 109 |
| 6.2.2.1 | Dosieren | 109 |
| 6.2.2.2 | Sieben & Mischen..... | 109 |
| 6.2.2.3 | Trockengranulieren | 110 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 6.2.2.4 | Tablettierung | 111 |
| 6.2.2.5 | Überziehen..... | 111 |
| 6.2.2.6 | Vakuumtransfer | 112 |
| 6.2.3 | Analytische Methoden | 113 |
| 6.2.3.1 | Partikelgrößenverteilung | 113 |
| 6.2.3.2 | Heliumdichte | 114 |
| 6.2.3.3 | Schülpoporosität | 114 |
| 6.2.3.4 | NIR-Spektroskopie | 115 |
| 6.2.3.5 | Druckfestigkeit | 115 |
| 6.2.3.6 | Zerfallszeit..... | 115 |
| 6.2.3.7 | Friabilität der nicht überzogenen Tabletten..... | 116 |
| 6.2.3.8 | Gehaltsbestimmung | 116 |
| 6.2.3.9 | Verweilzeitmessung | 117 |
| 6.2.3.10 | Durchsatzbestimmung..... | 118 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 120 |
| 8 | Danksagung..... | 131 |
| 9 | Eigenständigkeitserklärung..... | 135 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| α | Signifikanzniveau |
| API | Arzneistoff, engl. active pharmaceutical ingredient |
| AV | Akzeptanzwert, engl. Acceptance Value |
| CDG | kontinuierliche Trockengranulation, engl. continuous dry granulation |
| CDT | kontinuierliche Direkttablettierung, engl. continuous direct tableting |
| CWG | kontinuierliche Nassgranulation, engl. continuous wet granulation |
| DCPA | Dicalciumphosphat anhydrat |
| DO _X | Dosierer Nr. X |
| d _X | X. Perzentil einer Partikelverteilung |
| E(t) | Verweilzeitfunktion |
| EXT | extragranulär |
| Fa. | Firma |
| FBU _X | Dosier- und Mischstation Nr. X, engl. Feeding & Blending Unit |
| FDA | Food and Drug Administration, US Arzneimittelbehörde |
| FS | Faktorstufe |
| $F_{sp.}$ | spezifische Kompaktierkraft [kN/cm] |
| HPC | Hydroxypropylcellulose |
| IBP | Ibuprofen |
| INT | intragranulär |
| IR | Infrarot |
| KG | Walzenkompaktor mit konisch geformter Granuliereinrichtung |
| KI | Konfidenzintervall |
| L/S ratio | Flüssigkeit / Feststoffverhältnis, engl. liquid to solid ratio |
| MCC | mikrokristalline Cellulose |
| MCCDG | Co-prozessierte mikrokristalline Cellulose |
| MRT | mittlere Verweilzeit, engl. mean residence time |
| MS | Markerschülpe |

| | |
|------------------|---|
| <i>mw</i> | arithmetisches Mittelwert |
| n | Stichprobenumfang bzw. Anzahl der Messungen |
| NIR | nahes Infrarot |
| NSF | Natriumstearylformarat |
| OG | Walzenkompaktor mit oszillierender Granuliereinrichtung |
| OOS | Außerhalb der Spezifikation, engl. out-of-specification |
| OTC | Arzneimittel, die nicht der Rezeptpflicht unterliegen, engl. over the counter |
| PAT | Process Analytical Technology, Prozessanalytische Technologie |
| PCM | Paracetamol |
| Ph. Eur. | Pharmacopoeia Europaea, europäisches Arzneibuch |
| PID-Regler | Regler, der aus einem Proportional-, einem Integral- und einem Differenzialanteil besteht |
| PS | Prozessschülpe |
| PW | Presswalze, hier Walze des Walzenkompaktors |
| Q ² | Maß für die Vorhersagekraft eines statistischen Modells |
| R ² | Bestimmtheitsmaß |
| RG | Rotor des Granulators (Impeller) |
| RGB | additiver Farbraum, Rot Grün Blau |
| RTD | Verweilzeitverteilung, engl. residence time distribution |
| s | Standardabweichung |
| s | Sekunde |
| SiO ₂ | Siliziumdioxid, hier: hochdisperses Siliziumdioxid |
| t _{max} | Zeitpunkt der höchsten Markerintensität |
| t _{out} | Zeitpunkt, an dem der Marker das System verlassen hat |
| UV/Vis | Ultraviolette Strahlung / visuelles Licht |
| v | Geschwindigkeit |
| v | Variationskoeffizient |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation, engl. World Health Organisation |
| XCN | Croscarmellose Natrium |

| | |
|-----|-----------------------|
| XSG | Natriumstärkeglykolat |
| Xz | Zubereitung mit API |

1 Einleitung

1.1 Kontinuierliche Herstellung fester Arzneiformen

1.1.1 Allgemeines

In der pharmazeutischen Industrie ist der Alltag noch von Chargenprozessen geprägt [1, 2]. Chargenprozesse, auch Batchprozesse genannt, sind Prozesse, bei denen eine bestimmte Menge an Ausgangsmaterialien eingesetzt und über einen bestimmten Zeitraum und definierte Prozessschritte verarbeitet wird [3]. Ein typischer Chargenprozess stellt das Mischen von verschiedenen Ausgangsstoffen in einem Containermischer dar [4]. In einem Chargenprozess ist die Masse des resultierenden Materials maximal so groß wie die Summe der Masse der Ausgangsmaterialien. Nach der Verarbeitung kann das Endprodukt, d.h. die gemischten Bestandteile, als Charge bezeichnet werden. Dabei ist der produktbezogene Chargenbegriff variabler zu verwenden als der prozessbezogene. Die Produktcharge bezeichnet eine bestimmte Menge Produkt, das innerhalb festgelegter Grenzen einen einheitlichen Charakter und Qualität besitzt und in einer Fertigungsreihe in demselben Herstellungszyklus hergestellt wurde [5]. Demnach kann das Produkt aus einem Chargenprozess in eine, zwei oder mehrere Produktchargen unterteilt werden.

Wird zu dem Chargenprozess während der Verarbeitung etwas hinzugefügt, so spricht man von einem Semi-Batchprozess. Typische pharmazeutische Produktionstechnologien stellen hier das Überziehen einer Tablettencharge mit einem Filmbildner oder das Granulieren in einem Schnellmischer dar [4]. Der größte Bestandteil der zu verarbeitenden Menge (Tabletten bzw. Pulvermischung) wird zuvor in den Prozess geladen. In beiden Fällen kommt während des Chargenprozesses ein weiteres Material hinzu. Beim Überziehen wird der Filmbildner aufgesprüht, beim Granulieren im Schnellmischer die Granulierflüssigkeit bzw. die Bindemittellösung.

Kontinuierliche Prozesse zeichnen sich dadurch aus, dass weder eine bestimmte Materialmenge noch eine bestimmte Zeit den Prozess kennzeichnet. Es findet eine simultane Produktzufuhr, Produktverarbeitung und Produktausschleusung statt. Solche Prozesse sind in vielen Industriezweigen bekannt und auch der pharmazeutischen Industrie nicht völlig fremd. In der pharmazeutischen Industrie werden sie häufig (noch) semikontinuierlich betrieben. Ein semikontinuierlicher Prozess ist ein kontinuierlicher Prozess, der wie ein Chargenprozess über die bestimmte Materialmenge definiert ist. Das geläufigste Beispiel stellt die Rundläufer-Tablettenpresse dar. Sie arbeitet kontinuierlich, denn es wird gleichzeitig beladen (Füllschuh), tablettiert und ausgeschleust. Jedoch ist der Prozess über die bestimmte Pulver- oder Granulatmenge in dem Container, die die Tablettenpresse befüllt, definiert. Ist der Containerinhalt verarbeitet worden, ist der Prozess beendet.

In vielen anderen Industrien, in denen ein großer Massendurchsatz generiert wird, wie in der petrochemischen, Automobil-, oder Nahrungsmittelindustrie, werden viele Prozesse

bereits automatisiert und kontinuierlich durchgeführt [6-8]. Der Trend zu dieser Automatisierung ist mittlerweile auch in der pharmazeutischen Industrie angekommen, sodass die kontinuierliche Herstellung von Arzneimitteln in der Branche aktuell ein kontrovers diskutiertes Thema darstellt. Der größte Massendurchsatz unter den Arzneiformen wird ohne Zweifel von festen Arzneiformen generiert. Feste Arzneiformen sind im Wesentlichen Pulver, Granulate, Kapseln und vor allem Tabletten. Gerade die Tablette als häufigste Arzneiform [9] wird in großer Masse hergestellt und eignet sich daher besonders für eine kontinuierliche Herstellung, auch weil der Prozess des Tablettierens, wie bereits beschrieben, kontinuierlich ist. In dieser Arbeit wird, wenn von kontinuierlicher Herstellung fester Arzneiformen gesprochen wird, die Produktion ab der Stufe der Bulkmaterialien (API, Hilfsstoffe, Endproduktherstellung „secondary manufacturing“) und die Tablette als Endprodukt betrachtet.

Verschiedene Pharma-, und Maschinenbauunternehmen sowie Universitäten sind seit dem Forcieren der US Arzneimittelbehörde Food & Drug Administration (FDA) im regen Austausch, um den Schritt in Richtung kontinuierlicher pharmazeutischer Feststoffproduktion zu gehen. Die FDA ist einer der größten Befürworter einer wissenschaftlichen und risikobasierten kontinuierlichen Produktionstechnologie [10] und trägt somit maßgeblich dazu bei, die Strategien der pharmazeutischen Produktion grundlegend zu verändern. Der „Quality by Design“-Ansatz soll als Basis dienen, sodass durch die gesetzten Rahmenbedingungen der Erhalt eines Produktes entsprechender Qualität gesichert ist. Die Qualität der Arzneimittel sollte nicht durch eine Prüfung am Ende des Prozesses evaluiert werden, vielmehr sollte der Produktionsprozess so gestaltet sein, dass ein Produkt mit guter Qualität hergestellt wird.

Dass die pharmazeutische Industrie den Sprung auf die neuartigen Technologien erst mit einer gewissen Trägheit gewagt hat, liegt unter anderem daran, dass eine hohe Regulation durch die Aufsichtsbehörden stattfindet. Oft sind Produktionsprozesse nicht ohne weiteres veränderbar, da im Zulassungsdossier die Herstellung der Arzneiform angegeben wird. Eine Änderung dieser würde somit auch eine Revalidierung des Herstellprozesses und eine Änderung der Registrierdokumente bedeuten, welches mit einem zusätzlichen Ressourcenaufwand verbunden ist. Daher ist es bis jetzt nur größeren Pharmafirmen vorbehalten, sich auf die kontinuierliche Herstellung von Produkten zu fokussieren. Die Trägheit kann auch daher rühren, dass im Pharmabereich in der Vergangenheit hohe Gewinne erwirtschaftet wurden und das Bedürfnis etwas zu ändern somit gering war. Doch der steigende internationale Kostendruck und die immer wichtiger werdende generische Produktion könnte ein Antrieb für die kontinuierliche Produktion sein.

Gerade neue Arzneimittel, die sich noch in der Entwicklung befinden, werden auf dieses neuartige Herstellverfahren angepasst. So wurden auch bereits die ersten Produkte, die kontinuierlich hergestellt werden, zugelassen. Im Juli 2015 hat Vertex für ihr neues Arzneimittel, eine Lumacaftor/Ivacaftor Kombination mit der Indikation zystische Fibrose, Orkambi[®], eine Zulassung von der FDA erhalten [11]. Die erste Umregistrierung eines Herstellprozesses hat Janssen (Johnson & Johnson) kürzlich mit ihrem Darunavir-Produkt Prezista[®] [12] erhalten.

1.1.2 Vorteile der kontinuierlichen Herstellung

Die pharmazeutische Industrie steht mehr denn je unter Druck, Produkte kostengünstiger zu gestalten. Dies zeigt sich in Deutschland im Rabattvertragssystem der gesetzlichen Krankenkassen. Hier waren im Jahr 2015 77% aller zugunsten der Krankenkasse verschriebenen Arzneimittel Generika [13]. Firmen mit generischem Produktportfolio versuchen ein Arzneimittel, welches nicht mehr dem Patentschutz des Originalherstellers unterliegt, möglichst kostengünstig zu produzieren. Da hier der Fokus auf der Produktion liegt und weniger Geld für Forschung und Entwicklung ausgegeben wird, können Arzneimittelpreise weit unter dem des Originalherstellers erzielt werden. Andere, radikalere Methoden den Preis von Arzneimitteln nicht ins Unendliche ansteigen zu lassen, war die Entscheidung der indischen Patentbehörde, das Patent von Gilead zu Sofosbuvir (Sovaldi®) initial nicht anzuerkennen [14, 15] oder die Auferlegung einer Zwangslizenz für Sorafenib (Nexavar®), wodurch indische Firmen das von Bayer entwickelte Krebsmedikament zu einem Bruchteil herstellen und verkaufen konnten [16]. Daher müssen Hersteller von Originalarzneimitteln ihre Kosten senken, sodass möglichst viele Menschen einen Zugang zu neuen Therapiemöglichkeiten erhalten. Ein alternativer Ansatz wäre die Kostensenkung durch die kontinuierliche Herstellung. Insgesamt bietet die kontinuierliche Herstellung viele Vorteile und übersteigt die potentiellen Nachteile um Weites. Jedoch werden nicht alle Prozesse ohne weiteres auf eine kontinuierliche Produktionsweise umgestellt werden können. Dazu zählen Produkte mit einer besonderen Produktionstechnologie oder Produkte, die nur in sehr geringen Mengen hergestellt werden. Welche Vorteile sich aus einer Umstellung ergeben können, werden im folgenden Abschnitt verdeutlicht.

Qualität

Die FDA ist einer der größten Befürworter der kontinuierlichen Herstellung. Durch die kontinuierliche Herstellung könnte unter Anwendung von PAT-Werkzeugen ein besseres Prozessverständnis und eine gleichmäßigere Produktqualität gewährleistet werden. Hier soll der „Quality by Design“ Gedanke greifen. Der Prozess wird zu jedem Zeitpunkt analysiert, sodass eine Qualitätsabfrage zu jedem Zeitpunkt und ein Abgleich mit den zuvor hinterlegten kritischen Qualitätsattributen möglich ist. Eine entsprechende Automatisierung soll dazu führen, dass im Falle einer Qualitätsabweichung unmittelbar Maßnahmen eingeleitet werden um den Prozess innerhalb der Qualitätsgrenzen einzupendeln. Bei den klassischen Batchprozessen wird weniger Prozessverständnis benötigt, weil Qualitätskontrollen oft nur vor und nach dem Prozess oder gelegentlich zwischendurch durchgeführt werden.

Produktionsabfall

Einer der größten Vorteile einer kontinuierlichen Produktionsweise ist der deutlich reduzierte Abfall durch einen kontrollierten Prozess [1]. Durch die ständigen Prozesskontrollen kann im Falle einer Abweichung zu bestimmten Ausschleusepunkten ein Auswurf aus dem Prozess stattfinden. Damit kann der von der Abweichung betroffene Anteil verworfen werden, während das Produkt vor und nach der Abweichung den normalen Produktionsprozess erfährt und zum Endprodukt weiterverarbeitet wird. Im Batchbetrieb

wird die Charge zum Ende des Prozesses einer finalen Qualitätsbewertung unterzogen. Sollte die Qualität nicht der geforderten entsprechen, so muss unter Umständen eine ganze Charge verworfen werden. Der Abfall kann somit in Abhängigkeit der Chargengröße schnell einige hundert Kilogramm annehmen. Bei der kontinuierlichen Herstellung entstehen auch Abfälle, die aber wie oben beschrieben eingegrenzt werden können. Beim Starten der Anlage werden sich einige Kilogramm Material als Abfall anhäufen, bis alle Prozesse in einem Gleichgewichtszustand sind. Bei der Beendigung wird das in der Anlage verbleibende Restvolumen auch als Abfall anfallen. Da die Anlage jedoch nur einmal angefahren wird und dann bis zur Beendigung kontinuierlich über eine bestimmte Zeit prozessiert, fällt im besten Falle immer die gleiche absolute Masse an Material an. Fällt die Produktionszeit besonders kurz aus, so kann der Abfall relativ gesehen einen hohen Anteil ausmachen. Wenn jedoch die Produktion über Tage oder gar Wochen anhält, so wird der Anteil des Abfalls relativ gesehen verschwindend klein. Der verringerte Abfall pro produzierter Menge Arzneimittel bedeutet auch eine verringerte Umweltbelastung. Gerade hochpotente Arzneimittel, wie Hormone oder Zytostatika, stellen ein besonderes Risiko dar.

Produktionsfläche und -maschinen

Die Geräte, die für die kontinuierliche Herstellung in Frage kommen, sind in den meisten Fällen in der pharmazeutischen Industrie bereits bewährte Geräte. Jedoch haben diese nicht die typische Größe von üblichen Produktionsmaschinen. Sie können teilweise sogar die Größe von Entwicklungsmaschinen annehmen. Ein hoher Massendurchsatz ist meist nicht notwendig, weil dieser durch die erweiterte Produktionszeit ausgeglichen wird. Da die Technologien teilweise altbewährt sind, ist der Schulungsaufwand der Mitarbeiter gering. Durch die stärkere Automatisierung der Anlagen deutlich weniger manuelle Eingriffe in den Prozess notwendig.

Durch die Verkleinerung der Prozessmaschinen und Anlagenteile verringert sich die benötigte Produktionsfläche. Riesige Wirbelschichtanlagen, die sich über mehrere Ebenen erstrecken, könnten der Vergangenheit angehören. Der größte Teil der Produktionsfläche wird jedoch nicht durch die Anlagengröße eingespart, sondern aufgrund der Abwesenheit intermediär zu lagernder Zwischenprodukte. Diese werden unmittelbar in den nächsten Prozessschritt zugeführt, welcher sich in nächster Nähe befindet. Die Intermediärprodukte lagern oft in platzeinnehmenden Containern/Gebinden für eine bestimmte Zeit, bis sie für die weitere Produktion eingeplant werden.

Auch kann der Verschleiß der Anlagen und Anlagenteile geringer sein, da durch die niedrigere Produktionsgeschwindigkeit eine geringe Abnutzung entsteht. Beispielsweise ist durch die langsamere Rotationsgeschwindigkeit der Tablettenpresse die Druckhaltezeit verlängert, welches zu einer Verringerung der Maximalkraft führen kann und so die Stempelstauchung und –abnutzung reduziert wird.

Wartung & Reinigung

Die Zeiten für das Rüsten, Entrüsten und der Reinigung werden verlängert, da zum Produktionsende alle Maschinen nahezu gleichzeitig die Produktion beenden. Auch die Wartung aller Geräte muss im Produktionsstopp stattfinden. Im Batchprozess finden solche Wartungsarbeiten sowie das Auf- und Abrüsten parallel zu anderen Herstellungsprozessen statt. Dieses muss beachtet werden und kann nur über eine lange Produktionsdauer ausgeglichen werden. Jedoch verhält es sich ähnlich dem produzierten Abfall. Ist die Produktionsdauer lang genug, können Rüst- und Reinigungszeiten prozentual gesehen einen Bruchteil ausmachen. Dennoch sollte man beachten, dass nicht immer eine lange Produktionszeit möglich ist. Verarbeitet man beispielsweise abrasive Materialien, können bestimmte Teile wie Tablettenstempel oder Dichtungen an Stellen mit hoher Bewegung und Reibung schnell verschleifen und zu häufigen Produktionspausen führen.

Entwicklungsprozesse

Die Formulierungs- und Prozessentwicklung kann mit der kontinuierlichen Produktion wesentlich schneller vonstatten gehen. Dabei kann die Entwicklung eines Prozesses oder die Evaluation der Prozessierbarkeit eines Materials ebenfalls kontinuierlich stattfinden. So können kleine lokale Versuchspläne durchgeführt werden, indem Prozessparameter aus dem Gleichgewichtszustand verändert werden. Die Qualität des Prozesses und des Produktes kann unmittelbar bewertet werden. Sind die Einstellungen (bzw. „Design Space“) für die vorangehenden Prozesse ermittelt worden, kann die gleiche Prozedur für den nächsten Produktionsprozess stattfinden. Ist die Wahl von Materialien und Einstellungen bis zur Tablettenpresse erfolgt, können diese Prozesse bereits laufen, während an der Tablettenpresse Presskräfte und Geschwindigkeiten optimiert werden. Die Tabletten werden solange in den Auswurfskanal befördert, bis man die korrekten Prozessparameter bzw. Einstellungsbereich für die erwünschte Produktqualität ermittelt hat. Einige Prozesse könnten sich festfahren, was zu einer Zwischenreinigung einzelner Produktionseinheiten führen könnte. Der Verlust an Material, der hierbei entsteht, ist jedoch um ein Vielfaches geringer als in einer typischen Entwicklungsphase. Besonders das Scale-up von Batchprozessen ist zeitintensiv und mit einem enormen Materialverbrauch verbunden [17, 18]. Da in einem kontinuierlichen Produktionsprozess die Materialmenge, die sich aktuell im Prozess befindet, überschaubar ist, wird maximal diese Menge an Material verworfen. Der gesamte Entwicklungsprozess einer Formulierung, inklusive Prozessfindung, kann in wenigen Wochen abgeschlossen sein.

So kann ein neuer Arzneistoff schnellstmöglich auf den Markt gebracht werden. Die Entwickler profitieren von einem längeren Patentschutz am Markt, der Patient von der schnelleren Verfügbarkeit neuer Arzneimittel.

Zeit- & Kostenersparnis

Alle Vorteile resultieren in einer erhöhten Produktionseffizienz, damit in erniedrigten Produktionskosten und ggf. in einer höheren Produktionskapazität. Langfristig werden immer mehr gut ausgebildete Mitarbeiter benötigt, die sich mit der Komplexität der

Automatisierung, mit inline Analysen oder mit multivariaten Versuchsmodellen beschäftigen und in die Produktion implementieren. Den Mehrausgaben beim Personal stehen allerdings Einsparungen in anderen Produktionsbereichen gegenüber. Bei vielen Prozessen, für die sonst ein Produktionsmitarbeiter benötigt wird, wie das Einwiegen oder der Transport von Zwischenprodukten, kann Personal eingespart werden. Auch ändert sich der Aufwand der Qualitätskontrolle, da durch den Einsatz von prozessanalytischen Technologien, die Kosten der physikalisch/chemischen Analysen verringert werden. Durch die mögliche Reduzierung des Abfalls durch den QbD-Ansatz, können die Vernichtungsmengen falsch hergestellter Arzneimittel minimiert und hohe Kosten einspart werden. Gerade die Kosten für einen neuen Wirkstoff können im Entwicklungsstadium hoch sein. Sollte sich, wie bereits beschrieben, der Marktzugang neuer Arzneimittel verkürzen, wird die Zeit bis zur generischen Herstellung wesentlich länger, wodurch man niedrigere Preise verlangen kann, um kostendeckend forschen zu können.

Grenzen, Probleme & offene Fragestellungen

Da die kontinuierliche Produktionstechnologie neu für die pharmazeutische Industrie ist, wird man in Zukunft noch vor vielen Fragestellungen stehen, die nicht ohne weiteres zu beantworten sind. Auch hat die sie einige Nachteile, für die man in Zukunft noch Lösungen finden muss.

Ein großer Vorteil der Batch-Herstellung ist, dass es sich bei vielen Geräten um ein „multi-use“ Equipment handelt. Durch die zeitliche Eingrenzung des Prozesses kann immer gut geplant werden, wann welches Equipment zu welchem Zweck und für welches Produkt angewendet werden soll. Wenn ein Gerät unerwartet ausfällt, kann man aus einem anderen Produktionsbereich das gleiche Gerät nach Reinigung nutzen. Inwiefern sich eine kontinuierliche Produktionslinie als „multi-use“ Equipment eignet ist noch unbekannt. Ein flexibler Austausch ohne Auswirkungen auf die Produktion wird jedoch nicht möglich sein. Hier ist eine ausgeklügelte, vorrausschauende Produktionsplanung notwendig.

Es ist davon auszugehen, dass bei einer kontinuierlichen Herstellung Produktionsstillstände verursacht werden. Die Produktionslänge wird von der Prozessstabilität, von den Materialeigenschaften und dem Maschinenverschleiß bestimmt. Ist eine erhöhte Stempelbelastung bei der Tablettierung gegeben, muss die Anlage zwischenzeitig gestoppt werden um einen Wechsel des Stempelsatzes durchzuführen. Andere Verschleißteile könnten zwischenzeitig ein Produktionsstopp hervorrufen.

Nicht alle Produkte werden kontinuierlich herstellbar sein. Zum einen, weil die benötigte Menge viel zu gering ist und wenige Chargen den Jahresbedarf decken können. Zum anderen können nicht alle Formulierungen und Technologien angewendet werden. Mikronisierte Wirkstoffe oder Hilfsstoffe zeigen oft eine schlechte Fließfähigkeit und Adhäsion an Oberflächen. Dies könnte zu einer erschwerten Förderung mit Schneckendosierern führen. Kann ein Material nicht genau genug gefördert werden, kann es nicht prozessiert werden.

Bisher ist nicht geklärt, wie robust prozessanalytische Technologien über einen längeren Produktionszeitraum sind. Dass bestimmte Messsysteme in der Lage sind Veränderungen in Prozessen aufzuzeigen, ist Stand der Technik, dies gilt vor allem für die NIR-Spektroskopie. Jedoch messen solche Systeme durch ein Fenster, welches je nach Einbauort verschmutzen könnte.

Diese Produktionstechnologie wird aufgrund der vielen Vorteile sicherlich Fuß fassen, die klassische Batch-Herstellung jedoch nicht vollständig ersetzen.

1.1.3 Produktionstechnologien

1.1.3.1 Prozessabfolge

In Batch-Betrieb haben sich zur Herstellung fester Arzneiformen verschiedene Technologien etabliert. Nicht alle werden ohne weiteres in einen kontinuierlichen Prozess umgewandelt werden können. Einige Herstellwege jedoch, die bereits im Batch-Betrieb kontinuierlich über eine konkrete Zeit/Masse (semikontinuierlich) laufen, eignen sich besonders für die Einbindung in einen kontinuierlichen Herstellprozess.

Am Anfang des Produktionswegs stehen immer Dosier- und Mischstationen (Abbildung 1.1.1), da die Materialien als Bulk vorliegen und diese entsprechend der Zubereitung dosiert und gemischt werden müssen. Gegebenenfalls können Mühlen zum Zerkleinern von Agglomeraten und/oder Vakuumtransferleitungen vorgeschaltet sein, die die Dosierer automatisiert aus größeren Gebinden auffüllen. Die einzeln dosierten Materialien werden in einem kontinuierlichen Mischer vermengt.

Hiernach können verschiedene Technologien folgen:

- Die **kontinuierliche Direkttablettierung** als Herstellweg kann am einfachsten umgesetzt werden. Die aus dem Mischer kommende Pulvermischung wird direkt in den Füllschuh der Tablettenpresse gegeben. Dieses eignet sich, wenn alle Einzelsubstanzen eine ausreichende Fließfähigkeit aufweisen, die Partikelgrößen nicht zu stark voneinander abweichen und der Gehalt nicht zu niedrig ist. Um die Qualität inline zu sichern, haben sich NIR-Sonden zur Begutachtung der Mischhomogenität bewährt. Diese Messungen können unmittelbar nach dem Mischer stattfinden, um die Möglichkeit der Ausschleusung von nicht homogen gemischtem Material zu gewährleisten. Auch gibt es Aufbauten, wo die Mischhomogenität direkt im Füllschuh gemessen wird [19] um einer möglichen Entmischung entgegen zu wirken. Zusätzlich zu den NIR-Sonden werden Tablettenprüfgeräte at-line betrieben, die ebenfalls das Produktionsgeschehen überwachen und eine Regelung/Steuerung des Prozessgeschehens erlauben. Eine Steuerung und Regelung des Prozesses ist einfach. Der Massendurchsatz von Dosierern und Tablettenpresse muss lediglich angepasst werden. Mit steigenden Prozessschritten steigt die Komplexität des Verfahrens.

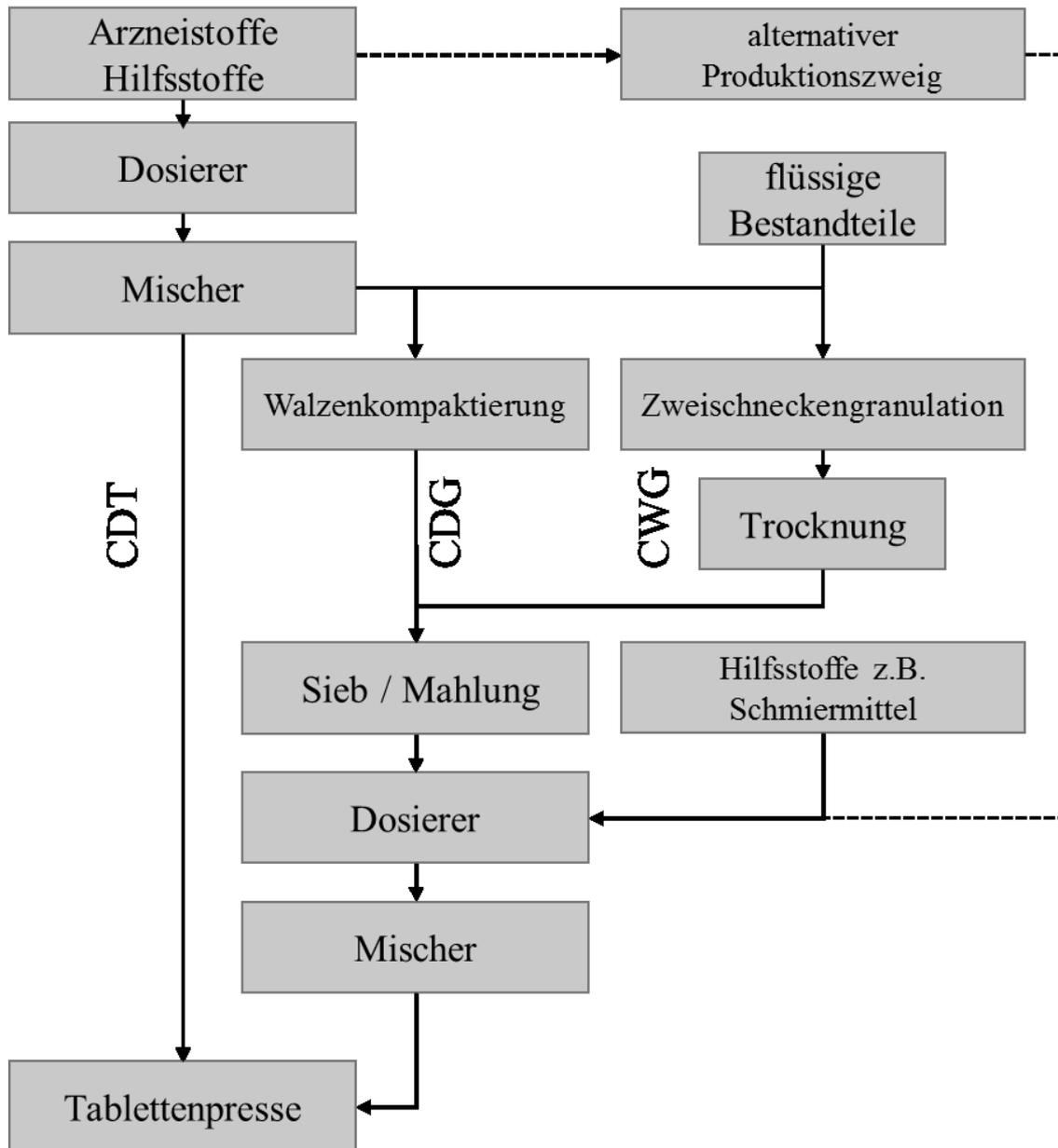


Abbildung 1.1.1. Mögliche Prozessabfolge einer kontinuierlichen Produktionslinie. CDT: continuous direct tableting, CDG: continuous dry granulation, CWG: continuous wet granulation

- Die **kontinuierliche Granulierung + Tablettierung** ist durch das Verknüpfen mehrerer Prozesse um ein Vielfaches komplizierter. Da nicht viele Wirk- und Hilfsstoffe geeignete Eigenschaften zur Direkttablettierung aufweisen, ist die Granulierung ein wichtiger zu implementierender Prozessschritt. Die Granulate können auch die finale Arzneiform darstellen. Es können unterschiedliche Granuliermethoden genutzt werden, wobei die semikontinuierlich betriebenen Prozesse im Fokus stehen. Bei der kontinuierlichen *Nassgranulierung* (CWG) ist das die Zweischneckengranulation [20]. Die Massenbilanz bis zum Granulator ist einfach zu kontrollieren. Der unmittelbar vor dem Granulator befindliche Mischer befördert mit der Dosierrate in den Granulator, mit der er Pulvermaterial erhält, d.h. mit der Summe aller Dosieraten vorangeschalteter Dosierer. Die Flüssigdosierung

muss entsprechend der Förderung des Pulvermaterials angepasst werden, um ein konstantes Verhältnis von Flüssigkeit zu Pulver zu haben (liquid to solid ratio / L/S-ratio). Komplizierter wird es beim Trocknen. Hier muss gewährleistet werden, dass auch bei variierenden Durchsätzen das Material den Prozess immer gleich trocken verlässt. Für die Messung können auch NIR-Sonden [21] oder Mikrowellen Sonden genutzt werden [22, 23]. Auch ist die Massenbilanz nicht einfach zu ermitteln, da sich ein Pulveranteil in den Filtern absetzen kann. Es kommen eine Vielzahl an Faktoren/Parametern hinzu, die alle kontrolliert werden müssen, beginnend bei der Flüssigkeitsdosierung, ggf. Umdrehungsgeschwindigkeiten der Schnecken, Zuluftmengen und Temperaturen während der Trocknung.

Bei der *Trockengranulierung* steht die Walzenkompaktierung im Fokus. Die Trockengranulierung wird als zentrale Produktionstechnologie dieser Arbeit im folgenden Abschnitt detaillierter beschrieben.

Nach der Granulation werden meist Tablettierhilfsstoffe wie ein Schmiermittel beigemischt, weswegen eine weitere Dosier- und Mischeinrichtung notwendig wird. Zusätzlich können weitere Bestandteile dem Granulat hinzugefügt werden. Diese können Bindemittel, Zerfallshilfsmittel oder sogar Granulate/API aus einem anderen Produktionszweig sein.

1.1.3.2 Walzenkompaktierung/Trockengranulierung

Die Walzenkompaktierung als Trockengranulierprozess wird als besonders effizientes Granulierverfahren angesehen. Es werden keine Flüssigkeiten hinzugefügt, die im Anschluss in einem energieintensiven Trocknungsprozess entfernt werden müssen. Weiterhin handelt es sich um einen kontinuierlichen Prozess. Durch mechanischen Druck wird ein Bandagglomerat, auch Schülpe genannt, hergestellt, welches im Anschluss über eine abbauende Granulierung zu Granulatkörnern unterschiedlicher Größe zerkleinert wird. Durch die fehlende Granulierflüssigkeit eignet sich dieses Verfahren besonders für hydrolyseempfindliche und thermolabile Wirk- und Hilfsstoffe.

Der Gesamtprozess kann in drei Prozessschritte unterteilt werden [24]:

1. Zunächst findet eine Dosierung bzw. ein Transport zu den Walzen statt. Dieses kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Die auf dem Markt befindlichen Geräte nutzen dabei Ein- oder Mehrschneckentransportsysteme. Bei Mehrschneckensystemen wird Material aus dem Vorratsbehälter abtransportiert und an eine weitere Schnecke übergeben, welche für den Transport zu den Walzen verantwortlich ist. Bei einem Einschneckenfördersystem befördert die Schnecke Material direkt vom Vorratsbehälter zu den Walzen. Die Zone vor den Walzen wird als Eintrittszone bezeichnet. Hier findet eine Vorverdichtung der Materialien statt, wobei Luft entweichen kann, Partikel sich umlagern und neuorientieren können. Die Schnecke vor den Walzen fördert kontinuierlich Material in diesen Bereich, daher wird diese bei einem Mehrschneckensystem als Stopfschnecke bezeichnet.
2. Die Agglomeration des Pulvermaterials zu der Schülpe findet über zwei gegenläufige Walzen im Folgeschritt statt. Hier gibt es unterschiedliche

Walzengrößen, verschiedene Walzenoberflächen (glatt, kordiert, schrägverzahnt, divers) und verschiedene Abdichtungssysteme der Walzen. Je nach Walzengeometrie kann sich der Einzugswinkel verändern. Das Material, welches sich innerhalb des Einzugswinkels befindet, wird mit der Geschwindigkeit der Walzen zu einem Spalt zwischen den Walzen transportiert, wodurch es zu einem Druckanstieg und zu einer Verdichtung des Materials kommt. Die Maximalverdichtung findet am Punkt des geringsten Abstands zwischen den Walzen statt, die sogenannte Spaltbreite. Die auf die Schülpe entgegengebrachte Kraft wird auf die Walzenbreite normiert und kennzeichnet einen der wichtigsten Geräteparameter, die spezifische Kompaktierkraft. In Abhängigkeit der Materialeigenschaften kann die Agglomeration durch plastische Verformung oder durch van-der Waals Kräfte, die durch Brüche an neuen Oberflächen ausgebildet werden, stattfinden. Die Zone nach dem kleinsten Walzenabstand wird als Austrittszone bezeichnet. Der Spalt zwischen den Walzen wird größer, der Pressdruck nimmt ab, die Schülpe relaxiert und verlässt als Band oder als agglomeriertes Bandstück die Kompaktierzone. Bei der Kragenabdichtung findet oft eine Verzahnung an den Walzenrändern statt, weswegen die Schülpe erst durch einen Abstreifer von der Walzenoberfläche getrennt wird. Zusätzlich befreien die Abstreifer die Walzen von Restmaterial.

3. Die Schülpe bzw. das agglomerierte Bandstück wird im dritten Prozessschritt in einer abbauenden Granulierung zerkleinert. Hier gibt es verschiedene Mahlsysteme. Bei vielen Herstellern ist der Prozessschritt direkt angegliedert und Teil der Prozessmaschine. Es lässt sich jede Art von kontinuierlich arbeitender Zerkleinerungstechnologie anschließen. Etabliert sind oszillierende Stern- oder Taschenmuldenrotoren, konische Mahlsysteme oder auch Hammermühlen. Diese können mit verschiedenen Siebeinsätzen (z. B. Vierkantsieb oder Raspelsieb, verschiedene Maschenweiten) bestückt werden um Granulate verschiedener Form und Größe zu erhalten.

Im Gleichgewichtszustand finden alle oben genannten Prozessschritte simultan statt. Also findet die Produktzufuhr parallel zur Produktausschleusung statt, weswegen man von einem kontinuierlichen Prozess sprechen kann.

1.1.3.3 Alternative Prozesse

Andere in der pharmazeutischen Industrie genutzte Prozesse sind ebenfalls für die kontinuierliche Herstellung geeignet. Alle Technologien, die über einen Zweischnellenextruder verarbeitet werden, eignen sich, wie z.B. die Feuchtextrusion oder Schmelzextrusion. Hier könnten die Extrudate über eine Trocknungs- bzw. Abkühlstrecke in einer kontinuierlich arbeitenden Mühle granuliert und dem Tablettierprozess zur Verfügung gestellt werden. Auch eine Schmelzgranulation könnte über eine solche Prozessanlage bewerkstelligt werden [25]. Neben der Tablette können die Zwischenstufen dieser Prozesse auch als Arzneiform dienen. Extrudate befinden sich ebenfalls im Markt, beispielsweise das Implanon[®], für welches ein kontinuierlicher Prozess in Frage kommen könnte (Co-Extrusion, einzelne Herstellschritte weitgehend kontinuierlich).

Auch sind solche Anlagen geeignet, um orodispersible Filme durch Extrusion herzustellen [26]. Neben der Extrusion von Filmen, gibt es kontinuierliche Filmziehbanken, an denen aktuell geforscht wird. Thabet und Breitzkreuz zeigten hierbei, welche Probleme bei der Übertragung eines Prozesses von der Batch- zur kontinuierlichen Fertigung auftreten können, und stellten in Frage, ob überhaupt Batch-Vorversuche gemacht werden sollten [27].

Auch die Sprühtrocknung ist ein kontinuierlicher Prozess, welchen sich Vanhoorne et al., vor dem Hintergrund der kontinuierlichen Fertigung von Tabletten zu Nutze machten, um ein mit Mannitol und PVP koprozessiertes Paracetamolagglomerat herzustellen [28].

De Meyer et al. beschäftigen sich damit, einen kontinuierlichen Einzelvial-Rotationsgefrieretrocknungsprozess zu etablieren, an dem aktuell noch gearbeitet wird [29]. Van Bockstal et al. zeigte 2017 an dem Prozess, dass man Infrarot-Strahlung bei den gefrorenen Vials einsetzen kann, um den Prozess effizienter zu machen [30].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich der Gedanke der kontinuierlichen Herstellung in vielen Produktionsbereichen wiederfindet. Dies gilt nicht nur für das in dieser Arbeit fokussierte „secondary manufacturing“, sondern auch für den Bereich des „primary manufacturing“, beispielsweise bei der Synthese und Aufreinigung von Wirkstoffen [31].

1.1.4 Prozessverweilzeit

Die Prozessverweilzeit beschreibt die Dauer des Aufenthalts von Substanzen in einem Prozess oder einem Prozessabschnitt. Für die kontinuierliche Herstellung ist die Kenntnis von Verweilzeiten essentiell. Durch die Aufenthaltsbeschreibung lassen sich ein Prozessprofil erstellen und detaillierte Aussagen darüber treffen, wann ein in den Prozess hineingegebenes Produkt den Prozess wieder verlässt bzw. in welchen Bereichen es sich höchstwahrscheinlich zu jedem Zeitpunkt befindet. Die FDA fordert bereits seit 2001, dass jeder herstellende Betrieb eine Nachverfolgbarkeit ihrer API sinnvoll ermöglichen muss [32]. Im Batch-Betrieb wird dieses über die eindeutige Vergabe von Chargennummern für jeden einzelnen Prozessschritt bewerkstelligt, sodass bei jedem Schritt genau bekannt ist, welche Ausgangsstoffe mit welchen Chargen verarbeitet werden. So kann man im Falle eines nachträglich detektierten Qualitätsmangels genau nachverfolgen, welche Chargen von diesem Mangel betroffen sind. In der kontinuierlichen Herstellung gibt es keine abgeschlossenen Teilprozesse, sodass ein API Chargenwechsel fließend bewerkstelligt werden muss. Läuft die aktuell verarbeitete API Charge leer, so wird die nächste Charge unmittelbar durch einen Container/Behälterwechsel nachfolgen. In so einem Fall ist die Kenntnis der Prozessverweilzeit die einzige Möglichkeit eine Nachverfolgung zu gewährleisten.

Gleichzeitig wirft dieses eine große Fragestellung für die kontinuierliche Herstellung auf. Bis jetzt findet eine Freigabe vom Endprodukt immer auf Basis einer Charge statt. Im kontinuierlichen Betrieb gibt es die klassische Chargendefinition nicht, daher muss man sich andere Konzepte überlegen, wie man eine Charge definieren und freigeben kann. Hierbei werden verschiedene Ideen diskutiert. Beispielsweise könnte die über eine

bestimmte Produktionsdauer (z.B. 1 h / 6 h / 24 h) produzierte Menge an Endprodukt eine Charge darstellen. Prinzipiell sind sogar Chargengrößen von viel längerer Produktionsdauer möglich, da das Resultat bei dem Herstellprozess durch das QbD-Prinzip immer „von einheitlichem Charakter und Qualität“ sein wird. Alternativ könnte man die Endproduktcharge mit der API-Charge koppeln und definieren, dass das Endprodukt erst bei neuer API-Charge eine neue Endproduktcharge erhält. Für das Material, welches potenziell API aus beiden Chargen enthält, könnte eine separate, kleine Charge generiert werden. Die Information, über welchen Zeitraum das Endprodukt API aus zwei Chargen enthält, ist nur über die Verweilzeitanalyse des ganzen Prozesses möglich. Auch weitere Chargendefinitionen sind denkbar. Seitens der Arzneimittelbehörden gibt es bisher keine Regelung oder Empfehlung. Die Arzneimittelhersteller sind dazu angehalten, sich für Ihr Produkt eine individuelle Chargengröße und -definition zu überlegen. Egal wie sie es bewerkstelligen, um die Verfolgbarkeit zu gewährleisten, wird die Kenntnis der Prozessverweilzeit von Nöten sein.

Weiterhin wird das Prozessverständnis über das Wissen der Verweilzeit vergrößert. Ziel sollte es sein, einen vollautomatischen Prozess zu etablieren, der gewisse Stellgrößen nach definierten Kriterien automatisch anpasst. Um diese Steuerungen und Regelungen mit sinnvollen Größen zu programmieren, muss man wissen, wann eine Einstellungsänderung in eine Prozessänderung übergeht und wie lange es dauert, bis diese gemessen werden kann. Ohne diese Informationen könnte es bei dem Ziel, die Sollwerte zu erreichen, zu starken Schwankungen der Istwerte kommen.

Kurze Verweilzeiten mit einer engen Verteilung in den Einzelprozessen bringen einige Vorteile mit sich. Bei kurzen Verweilzeiten kann man zügig auf eine potentielle Qualitätsabweichung reagieren. Enge Verteilungen führen dazu, dass die Menge des Produktes, welches man betrachtet, gering ist. Ist das Produkt außerhalb der Spezifikation, ist somit die Menge des auszuschleusenden Materials klein.

Ist die Verweilzeit zwischen Produkteintritt und Messung sehr lang, so wird der Integralteil eines PID-Reglers wichtig, weil sonst die beschriebenen Regelprobleme auftreten können. Lange Verweilzeiten müssen jedoch nicht immer negativ sein. Lange Transportstrecken können zu einer langen Verweilzeit führen. Wichtiger ist, dass sich keine allzu breite Verweilzeitverteilung ergibt.

Betrachtet man die Verweilzeiten eines Materials über den Produktionsverlauf, so wird diese von Prozessschritt zu Prozessschritt immer länger und breiter, womit die Menge des betrachteten Materials immer größer wird. Nicht alle Prozesse arbeiten strikt nach dem „first in – first out“ Prinzip. Daher kommt es zu einer gewissen Rückvermischung von vorangehendem und nachfolgendem Material. Dieses lässt die Verweilzeit ansteigen und „Mischchargen“ z. B. von verschiedenen APIs, größer werden. Detektiert man eine Qualitätsabweichung, so wird die Menge des auszuschleusenden Materials wesentlich größer. Um dieses zu vermeiden, sollte eine Materialausschleusung nach jedem Prozessschritt möglich sein.

1.2 Prozessanalytische Technologien

1.2.1 Allgemeines

Klassische Herstellprozesse sind bezüglich bestimmter Material- und Prozesseinflussgrößen validiert, weshalb diese in einem Produktionsprozess nur in einem bestimmten Umfang veränderbar sind. Jedoch können Ausgangsstoffe in ihrer Qualität variieren, weswegen auch bei validierten Prozessparametern potenziell Produkt minderer Qualität resultieren könnte. Auch kann der Zeitpunkt der Validierung eine Rolle spielen. Ändern sich klimatische Bedingungen (Winter/Sommer), ändern sich beispielsweise Eigenschaften der von außen zugeführten Prozessluft. Bei Coating- oder Wirbelschichtprozessen könnte die Trocknungskapazität trotz validierter Zuluftmenge und -temperatur zu- bzw. abnehmen. Entsprechend reicht eine Validierung von Prozessparametern nicht immer aus um ein Produkt gleichbleibender Qualität zu produzieren.

Eine Prozessanalytische Technologie (PAT) könnte dieses ändern. PAT-Werkzeuge sind Prozesswerkzeuge, die dabei helfen den Produktionsprozess zu entwickeln, analysieren und zu steuern bzw. zu regeln. Dieses wird durch Überprüfung der Materialeigenschaften, Prozessgrößen und kritischer Qualitätsattribute des Produktes anhand Messungen während des Prozesses bewerkstelligt, mit dem Ziel Produkt gleichbleibender Qualität sicherzustellen [33, 34].

PAT-Werkzeuge könnten somit einen erheblichen Analyseaufwand nach dem Prozess einsparen. Durch die Echtzeitmessungen und Echtzeitanalyse und -bewertung öffnen sich Möglichkeiten einer Echtzeitfreigabe (real-time release). Das bedeutet, dass das Produkt unmittelbar nach dem Produktionsprozess für den Markt freigegeben werden kann.

1.2.2 PAT bei der Trockengranulation

Schülpendichte

Um PAT bei der Trockengranulation zu etablieren, müssen zunächst die kritischen Qualitätsattribute bestimmt werden. Eines der wichtigsten Qualitätsattribute ist die Schülpendichte. Diese bestimmt maßgeblich die Eigenschaften der resultierenden Granulate. Um diese konstant zu halten, haben Maschinenhersteller bereits PAT-Systeme maschinenintern verbaut. Einige Prozessmaschinen messen die auf die Schülpe wirkende Kraft und den Spalt zwischen den Walzen [35]. Im Falle einer Abweichung werden die Prozessparameter verändert um die Sollvorgabe der Prozessparameter wieder zu treffen. Dies wird anhand von PID-Steuerungen bewerkstelligt.

Am Beispiel des BRC25 des Unternehmens L.B. Bohle (Ennigerloh, Deutschland) soll diese Regelung verdeutlicht werden. Die Priorität liegt beim korrekten Einstellen der spezifischen Kompaktierkraft. So wird bei Prozessbeginn der Spalt minimal gehalten und die

Fördermenge so lange erhöht, bis sich die gewünschte spezifische Kompaktierkraft ausbildet. Anschließend erhöht sich die Fördermenge noch weiter, jedoch steigt die spezifische Kompaktierkraft nicht an, sondern der Spalt weitet sich, bis die gewünschte Spaltbreite erreicht ist. Ist sie erreicht, wird die Fördermenge nicht weiter erhöht. Kompaktierkraftschwankungen im Prozess werden durch eine variable Spaltänderung schnell ausgeglichen, Spaltbreitenschwankungen hingegen werden durch Korrektur der Fördermengen ausgeglichen.

Auch wenn interne Regelsysteme klassischerweise nicht als PAT-Systeme bezeichnet werden, erfüllen sie dennoch die Anforderungen einer prozessanalytischen Technologie. In diesem Falle ist es der Kraftsensor, der die Kraft an der Walze misst, oder der Distanzmesser, der den Abstand der Walzen misst. Dieses System erfüllt den Zweck, die Schülpenporosität konstant zu halten.

Andere PAT-Instrumente messen direkt das Produkt und nicht, wie oben genannte Messeinrichtungen, die Prozessstellgrößen. Das Produkt wird gemessen, bewertet und im Falle einer Abweichung die entsprechende Prozessstellgröße verändert. Die Messung der Schülpendichte kann mithilfe der NIR-Spektroskopie [36-38] und thermographischer Methoden mittels einer IR-Kamera [39] durchgeführt werden. Es fanden auch Untersuchungen zur Eignung der Terahertz-Spektroskopie [40, 41] statt.

Partikelgrößenverteilung

Weiterhin stellt die Partikelgrößenverteilung ein kritisches Qualitätsattribut dar. Schülpen sind Intermediärprodukte mit kurzer Existenzzeit. Daher ist es sinnvoll die Partikelgrößenverteilung der Granulate zu messen. Diese kann verantwortlich dafür sein, dass das Haufwerk nicht die gewünschten Fließeigenschaften aufweist oder sich Änderungen im Kompressionsverhalten zeigen. Verändert sich die Partikelgrößenverteilung im Prozess, so ändern sich auch Partikelvolumen und damit die Füllung der Matrize während der Tablettierung. Auch lässt sich Einfluss auf verschiedene Tabletteneigenschaften wie Härte, Zerfall und Freisetzung durch unterschiedliche Partikelgrößen nehmen. Daher wäre die Echtzeitinformation der Partikelgrößenverteilung ein wichtiger Schritt Richtung Prozessverständnis und Echtzeitfreigabe.

Zur inline Messung von Partikelgrößen sind verschiedene Systeme auf dem Markt. Die dynamische Bildanalyse hat sich als bildgebendes Verfahren als offline Methode, neben der Laserdiffraktometrie und Siebanalyse, zur Messung von Partikelgrößenverteilungen etabliert. Diese wird von einigen Herstellern genutzt um die Bildanalyse inline einzubringen.

Dynamische inline Bildanalyzesysteme sind XPT[®]-P (PS Prozesstechnik, Schweiz) und QICPIC[™] (Sympatec GmbH, Deutschland), mit denen bereits Versuche durchgeführt wurden. Die Systeme wurden online (QICPIC) und inline installiert. Es wurden nur geringe Unterschiede untereinander festgestellt. Die Geräte wurden als robust befunden, jedoch wichen die Messergebnisse von einer offline Messung teilweise stark ab [42]. Ein weiteres

Kamerasystem ist die Eyecon (Innopharma, Irland), dem auch Potential einer inline Partikelgrößenmessung zugesprochen wurde [43].

Das Problem an der Bildanalyse in der Walzenkompaktierung besteht darin, dass diese ein Sichtfenster benötigen. Ist das Sichtfenster durch Partikel belegt, kann das PAT Werkzeug keine Aussagen mehr zum Prozess treffen. Hier könnte eine Reinigung mit einer periodischen Druckluftgabe auf das Sichtfenster Abhilfe schaffen. Auch birgt die Druckluftreinigung Gefahren, da der im Prozess generierte Feinanteil aufgewirbelt werden könnte und es so zu Falschmessungen kommen könnte.

Eine andere in Frage kommende Technik ist die Laserbeugung. Entsprechende Geräte wie MYTOS (Sympatec, Deutschland) und Insitec (Malvern, England) sind auf dem Markt verfügbar. Der Vorteil ist hierbei, dass kein Partikelbild benötigt wird, sondern die Information über die Partikelgrößenverteilung über das Beugungsmuster ermittelt wird. So wird kein Sichtfenster benötigt. Dennoch könnte sich die Öffnung des Laserstrahls des Linsensystems zusetzen, weshalb ebenfalls eine Reinigungsmöglichkeit gegeben sein muss. Wird Druckluft genutzt, stellt sich die Frage, ob und wie die Messung von schwebenden feinen Partikeln beeinflusst wird. Um reproduzierbare Ergebnisse zu generieren wird bei der Laserdiffraktometrie eine bestimmte Laserabschattung benötigt. Diese darf weder zu hoch noch zu niedrig sein. Damit wäre das Verfahren durchsatzabhängig anzuwenden, oder es bedarf einer intelligenten Probenzufuhr, die eine genaue Partikelmenge pro Zeit zur Verfügung stellt.

In dieser Arbeit wurde ein weiteres Messsystem genutzt, welches die faseroptische Ortsfiltertechnik mit einer faseroptischen Einpunktabtastung kombiniert, um Informationen über Partikelgrößen zu gewinnen (Parsum-Sonde). Es sind Messungen mit hoher Geschwindigkeit möglich, weshalb sich inline Messungen eines Pulverstroms anbieten.

Die Ortsfiltertechnik dient zur Messung der Partikelgeschwindigkeit. Ein Partikel wird mit einem parallelen Lichtstrahl beleuchtet, dessen Schattenprojektion auf einen gitterartig angeordneten Ortsfilter, bestehend aus Lichtwellenleitern, fällt. Die Lichtwellenleiter sind mit einem Photoempfänger verbunden, der ein Spannungssignal mit einer charakteristischen Frequenz erzeugt, welche proportional zur Partikelgeschwindigkeit ist. Durch den definierten Abstand der Lichtwellenleiter zueinander, lässt sich aus Abstand und Frequenz die Partikelgeschwindigkeit berechnen [44].

Mittels der faseroptischen Einpunktabtastung lässt sich die Partikelflugzeit bestimmen. Ein Partikel wird ebenfalls mit einem Lichtstrahl beleuchtet. Das dabei entstehende Schattenbild des Partikels trifft hier jedoch nur auf eine einzelne Lichtfaser. Ein Photoempfänger, welcher mit der Einzelfaser verbunden ist, erzeugt dabei ein impulsförmiges Spannungssignal. Die Impulsbreite variiert je nach Partikelgröße, Partikelgeschwindigkeit und der zufälligen lokalen Position von Partikel und Einzelfaser. Aus der Impulsbreite kann anschließend die Sehnenlänge des Partikelschattenbildes bei bekannter Partikelgeschwindigkeit ermittelt werden [45]. So ist die gemessene Sehnenlänge abhängig von der Position des Partikels zur Einzelfaser.

Bei dem von der Parsum-Sonde verwendeten Messprinzip werden Einzelpartikel im Messvolumen vermessen. Die gemessenen Sehnenlängen werden über eine Sehnenlängenverteilung in eine Partikelgrößenverteilung umgewandelt. Diese anzahlbasierte Verteilung (Q_0) wird mit Hilfe der Parsum Software direkt in die Volumenverteilungssumme Q_3 und Volumenverteilungsdichte q_3 umgerechnet.

1.3 Prozessanlagen

1.3.1 Komplettlösungen

Eine Komplettlösung im Sinne einer allseitig anwendbaren Produktionsanlage gibt es nicht. Jedoch gibt es Maschinenhersteller, die ein breites Spektrum notwendiger Technologien anbieten. Die Komplettlösung besteht nicht nur aus den Prozessanlagen, sondern ebenso aus der Einbindung und Kommunikation aller Geräte, inkl. Eingliederung der PAT-Werkzeuge in ein übergeordnetes Prozessleitsystem. Folgende Hersteller bieten ein solches System an:

Der *GEA* Konzern wagte mit ihrem ConsiGma™ -System den ersten Schritt zur kontinuierlichen Fertigung fester Arzneiformen und folgte so der Quality by Design Initiative der FDA. ConsiGma™ steht für „continuous solid dosage manufacturing targeting 6 sigma“ und deutet damit auf die Qualitätsverbesserung der festen Darreichungsformen durch eine kontinuierliche Herstellung hin. Die Plattform stellt ein modulares System dar, in dem verschiedene Prozessrouten und Prozessdurchsätze möglich sind. Da sie Vorreiter in der kontinuierlichen Herstellung sind, nimmt ein Großteil wissenschaftlicher Publikationen im Bereich der kontinuierlichen Feststoffproduktion Bezug auf die ConsiGma™ Anlage [46-51]. *GEA* setzt damit aktuell den Standard fest. Für das Coating von Tabletten wurde ein neuartiger Coater entwickelt, welcher im semi-batch Verfahren Kleinmengen von 1,5 – 3,0 kg in kürzester Zeit überzieht [52].

Das von der Fa. *Glatt GmbH* entwickelte MODCOS System steht für „modular continuous system“ und wird in verschiedenen Equipmentgrößen angeboten. Neben einem „small-scale“ für kleinere Produktionsmengen, Forschung, Entwicklung und Klinikmusterherstellung stehen auch „medium-scale“ und „large-scale“ zur Verfügung. Bei Letzterem sollen kontinuierliche Durchsätze über 50 kg/h realisiert werden, während „small-scale“ für Durchsätze bis ca. 15 kg/h geeignet ist. Auch bei der Firma *Glatt* sind die in Kapitel 1.1.3 vorgestellten Prozessrouten möglich. Dabei wird das Gesamtkonzept mit verschiedenen Technologie-Partnern umgesetzt. In der kontinuierlichen Direkttablettierung stellt *Glatt* den für die kontinuierliche Herstellung entwickelten Mischer GCG bereit und bindet Dosierer von *Coperion K-Tron* und eine Tablettenpresse von der Fa. *Fette* ein. Ihre Expertise in Wirbelschichtverfahren nutzte *Glatt* um einen kontinuierlichen Wirbelschichttrockner zu entwickeln. Das mithilfe eines *Thermo-Fischer* Zweischnckengranulierers hergestellte Granulat wird in den Wirbelschichttrockner gesaugt. Durch die Rotation von zehn Kammern wird immer in einer Kammer befüllt, in acht getrocknet und in einer das Produkt ausgeschleust. Da das neue System auf Basis ihrer bereits bestehenden Anlagen entwickelt wurde, lassen sich Geräte vom Typ GPCG 2 und 10 auf das kontinuierliche Kammer-System umrüsten, sodass in manchen Fällen kein neuer Anlagenzukauf notwendig ist.

Boschs Initiative zur kontinuierlichen Herstellung „Xelum Plattform“ ist von den hier vorgestellten Systemen das Jüngste. Sie wurde erstmalig auf der Fachmesse für Verarbeitungs- und Verpackungsmaschinen, der Interpack 2017 (Düsseldorf, Deutschland),

vorgestellt. Informationen über diese Plattform sind noch rar. Es ist jedoch anzunehmen, dass bei der Umsetzung auf das interne Konzern-Know-How zurückgegriffen wird. Die im Granulierbereich bekannten *Hüttlin*-Geräte sowie die Tablettenpressen von *Manesty* gehören zu einem Geschäftsbereich der *Robert Bosch GmbH* und werden vermutlich Teile des Konzeptes darstellen. Gerade weil es sich um einen großen Konzern handelt, stellen Automatisierung und kontinuierliche Prozesse in anderen Geschäftsbereichen keine Neuerung dar. Daher darf man auf weitere Informationen im Bereich der pharmazeutischen Herstellung gespannt sein.

Die Firma *L.B. Bohle* stellte ihre Lösung der kontinuierlichen Feststoffproduktion erstmals im März 2015 vor. Die modulare Linie trägt in Anlehnung an QbD „Quality by Design“ den Namen QbCon[®] „Quality by Continuous manufacturing“. Bohle setzt hierbei auf bestehende Anlagen, Neuentwicklungen und etablierte Technologiepartner. In der Tablettierung ist eine *Korsch* Presse vom Typ XL vorgesehen. Dosierer und ein Horizontalmischer werden von *Gericke* beigesteuert. Die Gesamtanlage ist ebenfalls als modulares System geplant und erlaubt die Direkttablettierung sowie die Nass- und Trockengranulierung. Die Kommunikation- und Visualisierungssoftware werden bei *Bohle* entwickelt. Die RWTH Aachen unterstützt bei den Steuerungs- und Regelungskonzepten. Die in dieser Arbeit durchgeführten Versuche binden den Walzenkompaktor in die Gesamtanlage ein (QbCon[®] DRY).

1.3.2 Einzelanlagen

Alle semikontinuierlich betriebenen Produktionsanlagen eignen sich zur Einbindung in eine kontinuierliche Prozessanlage, sofern die Software so gestaltet ist, dass eine Kommunikation mit Peripheriegeräten oder gar eine Regelung durch eine übergeordnete Software möglich ist. Wie bereits erwähnt, sind typische Anlagen der Walzenkompaktor, alle Technologien, die mit einem Zweischnucken-Extruder durchgeführt werden können, und Rundläuferpressen.

Weitere kontinuierliche Produktionsanlagen wurden im Bereich des Überziehens entwickelt. Die Firmen, die für die kontinuierliche Tablettenproduktion einen Coating Prozess eingeplant haben, vermarkten diesen als semikontinuierlich. Dabei handelt es sich um einen klassischen semi-batch Prozess, der nacheinander kleine Teilmengen prozessiert.

Kontinuierlich arbeitende Coatinganlagen haben bis dato eine geringe Akzeptanz, da man hohe Verluste am Anfang und am Ende des Prozesses erwartet [53]. Auch ist die für den Filmauftrag sonst vorteilhafte Durchmischung in einer Trommel in diesem Fall negativ anzusehen. Durch das gleichzeitige Be- und Entladen kommt es zu einer Rückvermischung von neu hinkommenden Tabletten mit solchen die bereits länger im Prozess verweilen. Dieses kann zu einer breiten Verweilzeitverteilung führen, welches zu einem ungleichmäßigen Filmauftrag führt. Gerade für funktionelle Überzüge ist ein gleichmäßiger Filmüberzug wichtig, wofür eine solche Technologie aktuell noch nicht ausgereift ist [54].

Der *IMA* Konzern stellte auf der Interpack 2017 erstmals einen Coater vor, der kontinuierlich überzieht (CROMA). Weitere Anlagen sind die FlexCTC (*Thomas*

Engineering, USA), und FastCoat™ (*O'Hara Technology*, Kanada). Diese Geräte sind im pharmazeutischen Bereich neu, daher bleibt es abzuwarten welche Überzugsqualitäten sich auf solchen Anlagen produzieren lassen.

1.3.3 Eigenentwicklungen / Weiterentwicklungen

Die Firma *Novartis* als Hersteller pharmazeutischer Produkte geht über die Ziele der Maschinenhersteller hinaus. *Novartis* arbeitet an einem „End-to-End“ Prozess [17]. Gemeint ist von Anfang des Prozesses bis zu seinem Ende. Ziel ist es, eine kontinuierliche Produktionslinie aufzubauen, die das „primary manufacturing“ mit einschließt. Somit werden dem Prozess am Anfang keine Wirk- und Hilfsstoffe zugeführt, sondern verschiedene Chemikalien zur Synthese von Wirkstoffen. Gemeinsam mit dem MIT (Massachusetts Institute of Technology) gründeten sie eine 10-jährige Forschungskollaboration, woraus sich das Spin-of Unternehmen *Continuus* gebildet hat [55].

AstraZeneca forscht ebenfalls mithilfe diverser Kollaborationen an einer ähnlichen Lösung. Miteinbezogen werden Fragestellungen des primary manufacturings, particle engineering und des secondary manufacturings. Man stellt sich ebenfalls die Frage, ob Nassgranulierprozesse nicht auf Trockengranulierprozesse umgestellt werden können [56].

Pfizer und *GSK* arbeiten in Kooperation mit *GEA* und *G-CON* an ihrer PCMM-Technologie (Portable, Continuous, Miniature, Modular for Development and Manufacturing) [57]. Dabei steht die Entwicklung von sogenannten PODs im Fokus. Bei diesen PODs handelt es sich um vorgefertigte, GMP-gerechte, vollausgestattete Teile einer Produktionsanlage, die in einem transportierbaren Container aufgebaut werden [58]. Diese Container lassen sich zügig zu einer vollkontinuierlichen Produktionsstätte zusammenbauen, die alle Anforderungen eines Produktionsstandortes erfüllt. So könnten flexible Produktionsstandorte überall auf der Welt schnell auf- und abgebaut werden und Hersteller von Arzneimitteln flexibler auf Markt- und Standortgeschehen reagieren.

Viele weitere Hersteller pharmazeutischer Produkte arbeiten an einer kontinuierlichen Herstellung. *Eli Lilly* arbeitet an ihrer Lösung einer kontinuierliche Direktverpressung [59]. *Hovione/Vertex* und *Janssen* sind mit ihren GEA-Consigma Anlagen, wie bereits erwähnt, am Markt.

Auch wenn Maschinenhersteller umfangreiche Anlagen und Software anbieten, eine Weiterentwicklung seitens pharmazeutischer Hersteller ist für nahezu jedes Produkt unabdingbar. Produkteigenschaften verschiedener Materialien können so unterschiedlich sein, dass immer eine Anpassung notwendig ist. Aber auch chemische Informationen aus Spektraldaten variieren, sodass eine Universallösung im Sinne eines kaufbaren Gesamtpaketes nicht möglich ist.

2 Ziele der Arbeit

Die kontinuierliche Herstellungstechnologie ist im Bereich der pharmazeutischen Produktion relativ neu. Die Wichtigkeit und Akzeptanz eines solchen Prozesses nimmt stetig zu. Im Rahmen dieser Arbeit soll evaluiert werden, ob sich die Walzenkompaktierung als Trockengranulierungsmethode für eine kontinuierliche Fertigungslinie für Tabletten eignet und eingebunden werden kann.

Hierfür soll der Trockengranulierungsprozess mit verschiedenen Materialien detailliert untersucht und Prozesskenngrößen sowie Prozessparameter identifiziert werden, die sich in der Produktion zur Regelung des Prozesses heranziehen lassen.

Weiterhin soll ein inline arbeitendes Messinstrument, eine prozessanalytische Technologie, in den Prozess eingebracht werden um Qualitätseigenschaften in „real-time“ evaluieren und den Prozess, wenn notwendig, lenken zu können.

Für einen Regelungs- und Nachverfolgbarkeitsgedanken soll geprüft werden, wie lange Schülpfen nach der Produktion benötigen, bis sie zum Granulat desagglomeriert werden. Die Ermittlung von Prozessverweilzeiten stellt einen wichtigen Schritt Richtung kontinuierlicher Herstellung dar und soll in Teilen analysiert werden.

Die Implementierung eines Walzenkompaktors in eine kontinuierliche Produktionsanlage für Tabletten stellt das finale Ziel dar. Die Herausforderung, eine mögliche Marktformulierung kontinuierlich zu prozessieren, soll Aussagen darüber zulassen, ob sich die Walzenkompaktierung in ein Gesamtprozess eingliedern lässt. Dabei sollen alle Prozessmaschinen, vom Dosieren bis zum Überziehen, aneinandergereiht und alle Anlagen in Betrieb sein. Dabei gilt zu prüfen, ob ein solcher Prozess über mehrere Stunden stabil zu betreiben ist und ob das resultierende Produkt den Qualitätsanforderungen eines Arzneimittels genügt.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Einflussnahme in der kontinuierlichen Granulierung²

3.1.1 Einleitung

Bei der Trockengranulierung mit einem Walzenkompaktor können mannigfaltige Einstellungen vorgenommen werden, die den Granulierprozess beeinflussen. Neben den Prozessparametern lässt sich durch verschiedene Rüstteile Einfluss auf die Produktqualität nehmen. Unter anderem tragen die Maschenweite und -typ des genutzten Siebes und das Design des Rotors bei der Desagglomeration maßgeblich zu der erzielten Granulatgrößenverteilung bei [60]. Auch können verschiedene Mahlsysteme, Walzenoberflächen [61] und Abdichtungssysteme der Walzen [62] zu einer veränderten Produktqualität führen. Dies steht jedoch bei der kontinuierlichen Herstellung nicht im Fokus. So muss die Wahl der Rüstteile zuvor sorgfältig durchdacht sein, denn eine Änderung ist in einem kontinuierlichen Prozess nicht möglich. Daher ist eine Einflussnahme ausschließlich über Prozessparameter vorgesehen. In diesem Kapitel wird beschrieben, wie in einem kontinuierlichen Trockengranulierprozess Einfluss auf bestimmte Qualitätsattribute genommen werden kann, ohne dass der Granulierer umgebaut werden muss. Zum einen wird diskutiert, welche Parameter sinnvoll zur Änderung des Durchsatzes herangezogen werden können, zum anderen wird untersucht, ob die Granulatgrößenverteilung als Schlüsselattribut in eine gewisse Richtung gelenkt werden kann.

Daher liegt der Schwerpunkt der Untersuchung bei der Betrachtung, ob eine Regelung der Partikelgrößenverteilung mittels eines PAT-Werkzeugs bewerkstelligt werden kann. Die Prozessparameter spezifische Kompaktierkraft (F_{sp}) und die Rotorgeschwindigkeit des Granulators (v_{RG}) wurden als Einflussgrößen ausgewählt und deren Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung analysiert. Die Walzengeschwindigkeit (v_{PW}) wird als Surrogat miteinbezogen um zu prüfen, ob Durchsatzänderungen Partikelgrößenänderungen verursachen können. Ebenfalls wichtig zu wissen ist, ob bei diversen Einstellungen von v_{RG} der von v_{PW} vorgegebene Durchsatz gehalten werden kann.

Sollten die Einflussgrößen eindeutig sein, so könnte man in Zukunft noch vor dem Start des Prozesses ein bestimmtes Granulatcharakteristikum vorgeben (z.B. $d_{50} = x \mu\text{m}$). Die Kombination aus PAT-Werkzeug und einer PID-Regelung könnte die Prozessparameter dahingehend verändern, dass das gewünschte Charakteristikum erreicht wird. In den folgend dargestellten Versuchen wurde das PAT-Werkzeug außen vor gelassen um im Rahmen einer Machbarkeitsstudie die Zusammenhänge nachzuvollziehen und die von

² Teile des Kapitels wurden in der Publikation „*Is the adjustment of the impeller speed a reliable attempt to influence granule size in continuous dry granulation?*“ veröffentlicht (s. Abschnitt Veröffentlichungen).

Singh et. al [63] vorgeschlagene Regelungsstrategie der Partikelgrößen über die Rotorgeschwindigkeit zu überprüfen.

Hierfür wurde die Betrachtung nicht nur auf ein Material beschränkt, sondern verschiedene Materialien mit verschiedenen Verformungsverhalten verwendet. Effekte wurden anhand von statistischen Versuchsplänen ermittelt und diese mit den Materialeigenschaften erklärt.

3.1.2 Einflussnahme auf den Durchsatz

Um zunächst die grundsätzlichen Durchsatzparameter zu verstehen, wurde ein vollfaktorieller (vf) Versuchsplan (Tabelle 3.1.1) mit MCC durchgeführt. Es wurde evaluiert, wie der Durchsatz verändert werden kann. Dazu wurden die Parameter spezifische Kompaktierkraft, Walzengeschwindigkeit und Spaltbreite (Spalt) variiert und der Einfluss auf die Schülpenporosität und den Durchsatz beobachtet.

Tabelle 3.1.1. Gewählte Faktorstufen im vf 2³ Versuchsplan, mit 11 Versuchen. Zentralpunkt: n = 3

| Faktorstufe | $F_{sp.}$ [kN/cm] | v_{PW} [min ⁻¹] | Spalt [mm] |
|-------------|-------------------|-------------------------------|------------|
| - 1 | 3,0 | 2 | 1,50 |
| 0 | 4,5 | 3 | 2,25 |
| + 1 | 6,0 | 4 | 3,00 |

Tabelle 3.1.2 Modellstatistik der MLR Modelle aus einem 2³ vollfaktoriellen Versuchsplan

| Modell | R ² | Q ² | Modellvalidität | Reproduzierbarkeit |
|------------------|----------------|----------------|-----------------|--------------------|
| Porosität [%] | 0,996 | 0,989 | 0,976 | 0,983 |
| Durchsatz [kg/h] | 0,950 | 0,872 | 0,693 | 0,967 |

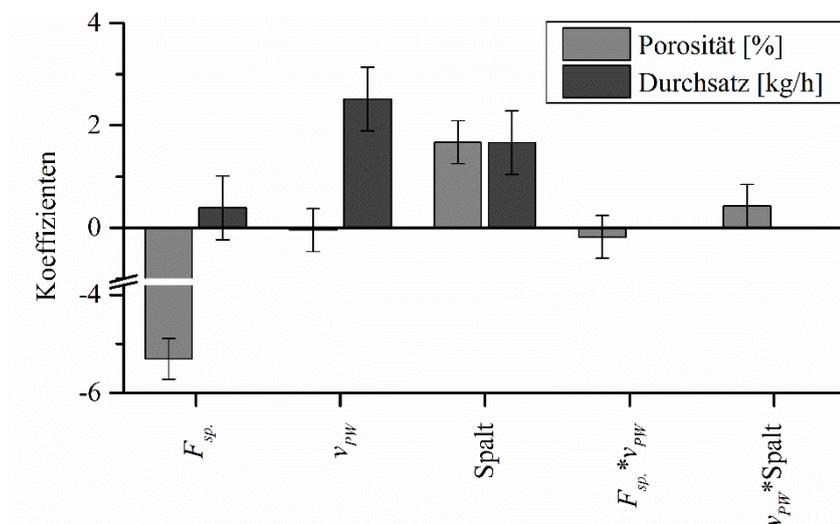


Abbildung 3.1.1. Koeffizienten Plot des Einflusses verschiedener Parameter auf den Durchsatz und auf die Schülpenporosität; Koeffizient \pm KI ($\alpha = 0,05$), kombinierte Terme sind nicht signifikant ausgeprägt. Sie sind Teil der Modellgleichung und werden der Vollständigkeit halber dargestellt.

In Abbildung 3.1.1 ist der Koeffizienten-Plot dargestellt, gebildet aus einem linearen Regressionsmodell (Tabelle 3.1.2). Alle variierten Parameter üben einen positiven Einfluss auf den Durchsatz aus, auch wenn der Einfluss für F_{sp} nicht signifikant ist. Das bedeutet, dass alle Parameter bei Erhöhung des Parameterwertes zu einem höheren Durchsatz führen. Dabei ist der Effekt für die Walzengeschwindigkeit v_{PW} innerhalb des Versuchsraumes am stärksten ausgeprägt. Eine höhere spezifische Kompaktierkraft bei gleich bleibendem Spalt und gleicher Walzengeschwindigkeit wird nur dann erzielt, wenn mehr Material an den Spalt transportiert wird. Der Effekt ist hier nicht signifikant, jedoch ist mit einer Erhöhung des Durchsatzes zu rechnen. Wird die Walzengeschwindigkeit erhöht, erhöht sich die Verdichtungsrate und damit der Durchsatz. Die Vergrößerung des Spaltes ist bei gleich bleibender Walzengeschwindigkeit und F_{sp} nur dann möglich, wenn mehr Material pro Zeit angeliefert wird und die Walzen dem Mehr an Material durch Vergrößerung des Abstands zueinander ausweichen.

Eine Änderung von F_{sp} verringert die Schülpenporosität stark, während v_{PW} keinerlei Einfluss zeigt und die Vergrößerung des Spaltes zu einer höheren Schülpenporosität führt. Dies wurde so erwartet, denn wie bereits beschrieben wurde, kann eine höhere F_{sp} bei gleichbleibenden restlichen Parametern nur dann erreicht werden, wenn mehr Material zu der gleichen geometrischen Form gepresst wird. Damit entsteht ein Kompaktat höherer Dichte. Eine Vergrößerung des Spaltes führt zu einer höheren Porosität, da die Walzen bei größerem Walzenabstand die gleiche Kraft aufbringen. Durch den erhöhten Walzenabstand befindet sich eine größere Materialmenge in einem größeren Verdichtungsbereich. Damit wird der an den Walzen anliegende Kraft auf ein größeres Volumen übertragen, welches zu einer geringeren Verdichtung und zu einem Kompaktat höherer Porosität führt. Bei der Erhöhung der Walzengeschwindigkeit wird sich die Geometrie des Kompaktates nicht verändern, da F_{sp} und die Spaltbreite gleich bleiben. Nur die Geschwindigkeit der Herstellung wird beeinflusst. Bei einer Änderung der Walzengeschwindigkeit ändert sich die an die Walzen angelieferte Materialmenge um den Faktor, mit dem sich die Walzengeschwindigkeit ändert. Damit wird kein Einfluss auf die spezifische Kompaktierkraft ausgeübt und auch die Dicke des Kompaktates bleibt gleich, weswegen auch keine Änderung in der Porosität zu sehen ist. Teng et al. [64] berichten über potentielle Änderungen verschiedener Qualitätseigenschaften, die auf eine verkürzte bzw. verlängerte Druckhaltezeit zurückzuführen sind. Diese ist hier jedoch anhand der Schülpenporosität nicht ersichtlich, obwohl es sich bei MCC um ein plastisches Material handelt. Vermutlich führen die hier genutzten Walzengeschwindigkeiten ($2 - 4 \text{ min}^{-1}$) immer noch zu ausreichend langen Druckhaltezeiten, sodass eine Unterscheidung nicht möglich ist.

Zusammenfassend lässt sich damit aussagen, dass nur die Walzengeschwindigkeit variiert werden sollte, wenn eine Einflussnahme auf den Durchsatz erwünscht ist. Dies ist der Parameter, der den größten Einfluss auf den Durchsatz ausgeübt hat und gleichzeitig den geringsten bzw. keinen Einfluss auf die Schülpenporosität gezeigt hat. Damit stellt die v_{PW} ein gutes Surrogat für den Durchsatz dar.

3.1.3 Einflussnahme auf die Granulatgrößenverteilung

Da die Änderung der Granulatgrößenverteilung im Fokus der Untersuchung stand, wurden verschiedene Materialien verwendet. Alle Materialien sollten unterschiedliche Verformungseigenschaften aufweisen. Anhand einer Kompressionsanalyse wurden Erkenntnisse zu dem Kompressions- und Bruchverhalten gesammelt und geprüft, ob sich diese auf die Änderung von Granulatgrößenverteilungen anwenden lassen. Zusätzlich wurden zwei Formulierungen analysiert um zu prüfen, ob sich Einzelmaterialeigenschaften ohne weiteres auf eine pharmazeutische Zubereitung übertragen lassen. Um aussagekräftige Einflussgrößen zu identifizieren wurden die Experimente unter Zuhilfenahme der statistischen Versuchsplanung durchgeführt (Methode 6.2.1.2). Die Faktorstufen des vollfaktoriellen Versuchsplans wurden für jedes Material eigenschaftsspezifisch festgelegt (Tabelle 3.1.3). Da die Vermutung nahe lag, dass die Rotationsgeschwindigkeit des Granulators im Hinblick auf das verfolgte Ziel einer Regelung besonders interessant sein könnte, wurden für die Rotorgeschwindigkeit zusätzliche Versuche an den Flächen des Versuchswürfels (Axialpunkte) durchgeführt (Abbildung 3.1.2).

Tabelle 3.1.3. Faktorstufen der variierten Parameter und andere während der Trockengranulation genutzten Einstellungen

| Material | Faktorstufe (-1 / +1) | | | Konstante Einstellungen | |
|--------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------|
| | F_{sp} [kN/cm] | v_{PW} [min ⁻¹] | v_{RG} [min ⁻¹] | Spaltbreite [mm] | Sieb Ø [mm] |
| MCC | 3 / 5 | 2 / 4 | 300 / 900 | 2 | 1 |
| MCCDG | 3 / 5 | 2 / 4 | 300 / 900 | 2 | 1 |
| DCPA | 7 / 13 | 2 / 4 | 300 / 900 | 2 | 1 |
| PCM _Z * | 5 / 9 | 2 / 3 | 300 / 900 | 1,5 | 1 |
| IBP _Z * | 3 / 5 | 2 / 4 | 300 / 900 | 2 | 1,5 |

* Zusammensetzung der Zubereitungen siehe Tabelle 3.1.7.

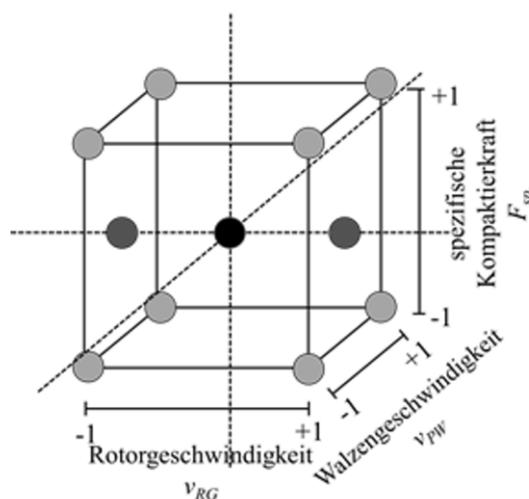


Abbildung 3.1.2. Veranschaulichung der variierten Parameter anhand des Versuchswürfels

3.1.3.1 Kompressionsanalyse für MCC, MCCDG und DCPA

Für viele Materialien sind Fließspannungen aus einer Kompressionsanalyse nach Heckel [65, 66] literaturbekannt. Da jedoch die Methodik und die daraus resultierende Fließspannung von verschiedenen Parametern abhängig ist [67-69], ist ein Vergleich von Literaturwerten nicht zielführend. Daher werden alle Materialien unter gleichen Bedingungen analysiert (Methode 6.2.2.4a).

Das Heckel-Profil der drei Substanzen ist exemplarisch in Abbildung 3.1.3a dargestellt. Die drei Ausgangsmaterialien zeigen unterschiedliche Kompressionsverhalten in Abhängigkeit der Druckbelastung. Die aus der Steigung des linearen Teils der Kurve ermittelte Fließspannung ist in Abbildung 3.1.3b dargestellt. MCC zeigt hierbei die niedrigste Fließspannung, was als plastisches Verformungsverhalten mit duktilem Bruch gedeutet werden kann. DCPA zeigt wiederum ein äußerst sprödebrüchiges Verhalten mit einer ermittelten Fließspannung von 633 MPa. Für das zusätzlich verwendete koprozessierte MCCDG, welches zu 25% aus DCPA besteht, wurde eine Fließspannung von 110 MPa ermittelt, womit es sich zwischen MCC und DCPA einreicht.

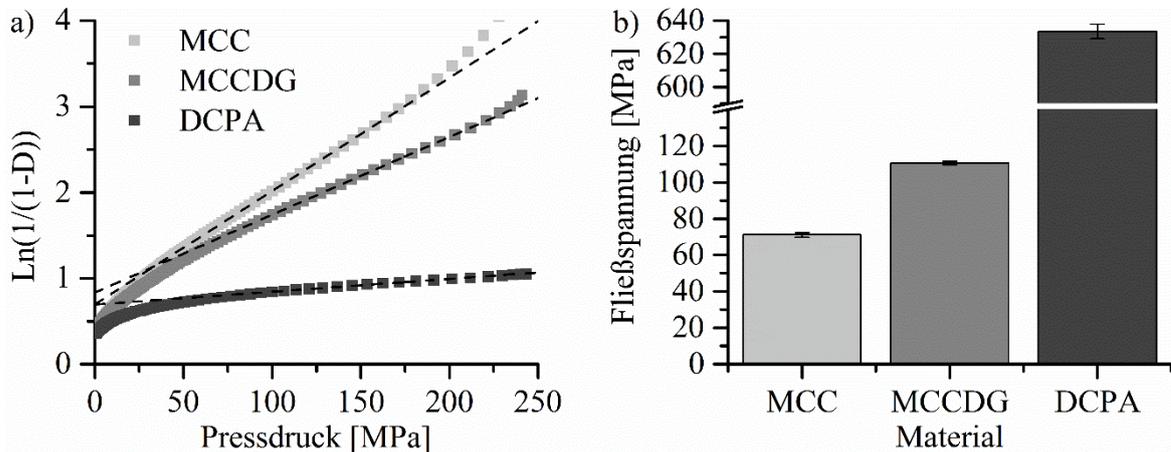


Abbildung 3.1.3. a) Kompressionsanalyse der Einzelmaterialien, dargestellt anhand einer Kurve b) ermittelte Fließspannungen $m \pm KI$, $\alpha = 0,05$; $n = 6$

3.1.3.2 Durchsatzänderungen beim Granulieren der Einzelmaterialien

Der Durchsatz beim Walzenkompaktieren ist von verschiedenen Einflussgrößen abhängig, wie in Kapitel 3.1.2 gezeigt. Im genannten Kapitel wurde jedoch nicht mitberücksichtigt, dass die abbauende Granulierung, d.h. das Mahlen der Schülpen zum Granulat, auch Teil des Gesamtprozesses ist und sich potenziell durchsatzmindernd auswirken kann. Das Mahlen der Schülpen ist vom Bruchverhalten des Materials und von der Bruchrate abhängig [70], die wiederum von Materialeigenschaften, Materialzusammensetzung, Granulierertyp und dessen Parametrierung abhängig ist. Unter Umständen kann die Granulerrate geringer sein als die Schülpenproduktionsrate, was zu einem zu vermeidenden Aufstocken der Schülpen im Granulator führt. Die in dieser Versuchsreihe ermittelten Ergebnisse sind in (Tabelle 3.1.5) dargestellt. Die daraus aufgestellten Versuchsmodelle beschreiben die Daten in jedem Falle zufriedenstellend (Tabelle 3.1.4). Die ausschließlich für das Durchsatzmodell für DCPA ermittelte niedrige Modellvalidität geht mit dem niedrigen Versuchsfehler aus der hohen Reproduzierbarkeit der Experimente (0,999) am Zentralpunkt einher.

Tabelle 3.1.4. MLR-Modelstatistik für den Einfluss auf den Durchsatz bei den Einzelmaterialien

| Material | Modell | R ² | Q ² | Modellvalidität | Reproduzierbarkeit |
|----------|-----------|----------------|----------------|-----------------|--------------------|
| MCC | Durchsatz | 0,977 | 0,953 | 0,962 | 0,941 |
| MCCDG | Durchsatz | 0,977 | 0,892 | 0,612 | 0,989 |
| DCPA | Durchsatz | 0,996 | 0,988 | 0,098 | 0,999 |

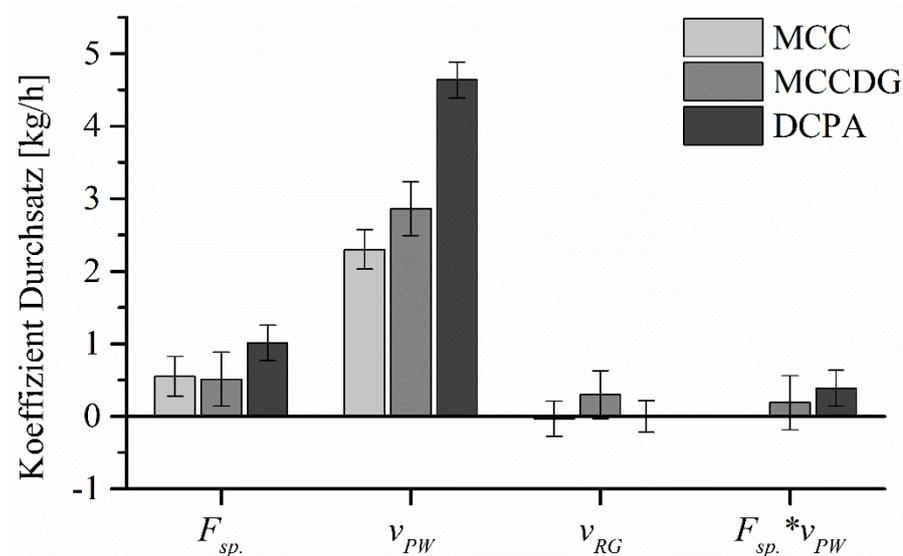


Abbildung 3.1.4 Koeffizienten für den Durchsatz

Die spezifische Kompaktierkraft und die Walzengeschwindigkeit konnten für alle Materialien als signifikante Einflussgrößen innerhalb des Versuchsraumes identifiziert werden (Abbildung 3.1.4). Für beide Einflussgrößen geht eine Erhöhung der Einstellung auf eine höhere Faktorstufe mit einem gesteigerten Durchsatz einher. Dies bestätigt die in Kapitel 3.1.2 genannten Zusammenhänge und stellt hier $F_{sp.}$ als signifikanten Einfluss dar. Von besonderer Wichtigkeit ist hier der nicht signifikante Einfluss der Rotorgeschwindigkeit v_{RG} auf den Durchsatz. Da sich der Durchsatz weder mit hoher Rotorgeschwindigkeit des Granulators erhöhte, noch ein verringerter Durchsatz mit niedrigen Rotorgeschwindigkeiten ermittelt wurde, kann man annehmen, dass sich der Prozess in einem Gleichgewichtszustand befand. Dies ist für das kontinuierliche Prozessieren unerlässlich. Treten in bestimmten Prozessabschnitten Durchsatzeinbußen auf, so kommt es einerseits zum Anstauen des (Zwischen-) Produkts und andererseits zum Leerlaufen von anliegenden Prozessen. So sind Prozessabbrüche mit Materialverlusten zu erwarten.

Weiterhin sind im Koeffizientenplot die großen Unterschiede zwischen den einzelnen Materialien bei der Walzengeschwindigkeit auffällig. Diese gehen nicht mit einem erhöhten Volumenfluss einher, sondern basieren auf den großen Unterschieden in der wahren Dichte (MCC 1,51 g/cm³, MCCDG 1,71 g/cm³, DCPA 2,75 g/cm³). Dies führt zu den entsprechenden Unterschieden im Massenfluss.

Tabelle 3.1.5. Faktorstufen und Ergebnisse von MCC, MCCDG und DCPA, Durchsatz: $n = 1$, d_{50} und Feinanteil: m_w , $n = 4$

| Nr. | Material | $F_{sp.}$ [kN/cm] | v_{PW} [min ⁻¹] | v_{RG} [min ⁻¹] | Durchsatz [kg/h] | d_{50} [μ m] | Feinanteil [%] |
|-----|----------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|
| N1 | MCC | 3 | 2 | 300 | 4,4 | 412 | 15 |
| N2 | | 5 | 2 | 300 | 5,2 | 626 | 12 |
| N3 | | 3 | 2 | 900 | 4,3 | 221 | 23 |
| N4 | | 5 | 2 | 900 | 5,2 | 451 | 17 |
| N5 | | 3 | 4 | 300 | 9,1 | 234 | 22 |
| N6 | | 5 | 4 | 300 | 9,9 | 448 | 17 |
| N7 | | 3 | 4 | 900 | 8,3 | 209 | 25 |
| N8 | | 5 | 4 | 900 | 10,2 | 345 | 21 |
| N9 | | 4 | 3 | 600 | 7,6 | 337 | 19 |
| N10 | | 4 | 3 | 600 | 7,4 | 306 | 19 |
| N11 | | 4 | 3 | 600 | 6,7 | 316 | 21 |
| N12 | | 4 | 3 | 300 | 6,9 | 548 | 14 |
| N13 | | 4 | 3 | 900 | 7,2 | 319 | 19 |
| N1 | MCCDG | 3 | 2 | 300 | 5,7 | 468 | 34 |
| N2 | | 5 | 2 | 300 | 6,3 | 751 | 23 |
| N3 | | 3 | 2 | 900 | 5,7 | 204 | 40 |
| N4 | | 5 | 2 | 900 | 6,4 | 474 | 28 |
| N5 | | 3 | 4 | 300 | 10,9 | 226 | 39 |
| N6 | | 5 | 4 | 300 | 11,4 | 615 | 28 |
| N7 | | 3 | 4 | 900 | 11,2 | 162 | 42 |
| N8 | | 5 | 4 | 900 | 13,5 | 506 | 32 |
| N9 | | 4 | 3 | 600 | 9,0 | 572 | 31 |
| N10 | | 4 | 3 | 600 | 9,2 | 618 | 30 |
| N11 | | 4 | 3 | 600 | 8,7 | 610 | 30 |
| N12 | | 4 | 3 | 300 | 8,8 | 621 | 29 |
| N13 | | 4 | 3 | 900 | 9,3 | 461 | 34 |
| N1 | DCPA | 7 | 2 | 300 | 8,5 | 554 | 30 |
| N2 | | 13 | 2 | 300 | 9,8 | 758 | 18 |
| N3 | | 7 | 2 | 900 | 8,3 | 224 | 41 |
| N4 | | 13 | 2 | 900 | 9,5 | 683 | 23 |
| N5 | | 7 | 4 | 300 | 16,9 | 555 | 36 |
| N6 | | 13 | 4 | 300 | 19,5 | 712 | 21 |
| N7 | | 7 | 4 | 900 | 16,9 | 155 | 44 |
| N8 | | 13 | 4 | 900 | 19,9 | 641 | 24 |
| N9 | | 10 | 3 | 600 | 13,8 | 564 | 27 |
| N10 | | 10 | 3 | 600 | 13,9 | 609 | 25 |
| N11 | | 10 | 3 | 600 | 13,9 | 615 | 25 |
| N12 | | 10 | 3 | 300 | 14,2 | 674 | 24 |
| N13 | | 10 | 3 | 900 | 14,3 | 499 | 32 |

Weiterhin zeigte sich bei DCPA eine Interaktion zwischen der spezifischen Kompaktierkraft und der Walzengeschwindigkeit. In dem Konturdiagramm beider Größen verlaufen die Linien innerhalb des Versuchsraums annähernd linear, weshalb diese Interaktion hier als unerheblich eingestuft werden kann (nicht dargestellt). Die ermittelte Interaktion bedeutet, dass bei hohen spezifischen Kompaktierkräften und hohen Walzengeschwindigkeiten der Durchsatz zusätzlich zu den Einzelfaktoren gesteigert wird. Vorstellbar ist, dass ggf. mehr Feinanteil an den Walzen vorbeigerieselt ist.

3.1.3.3 Verschiebung der Granulatgrößenverteilung bei Einzelmaterialeien

Die aus dem statistischen Versuchsplan ermittelten Modelle zur Beschreibung der Änderung der Granulatgrößenverteilung waren alle von ausreichender bis guter Aussagekraft. Sie lassen somit Rückschlüsse auf den Einfluss der Parameter auf die mediane Granulatgröße d_{50} , sowie auf den Feinanteil ziehen. Der Feinanteil wurde definiert als das Perzentil in der Verteilung bei dem die Partikelgrößen unterhalb 98 μm liegen.

Tabelle 3.1.6. Modelstatistik für Kenngrößen der Granulatgrößenverteilung

| Material | Modell | R ² | Q ² | Modellvalidität | Reproduzierbarkeit |
|----------|------------|----------------|----------------|-----------------|--------------------|
| MCC | d_{50} | 0,878 | 0,764 | 0,302 | 0,985 |
| MCCDG | d_{50} | 0,757 | 0,482 | 0,212 | 0,982 |
| DCPA | d_{50} | 0,964 | 0,904 | 0,704 | 0,975 |
| MCC | Feinanteil | 0,897 | 0,748 | 0,736 | 0,917 |
| MCCDG | Feinanteil | 0,922 | 0,848 | 0,537 | 0,978 |
| DCPA | Feinanteil | 0,943 | 0,839 | 0,523 | 0,982 |

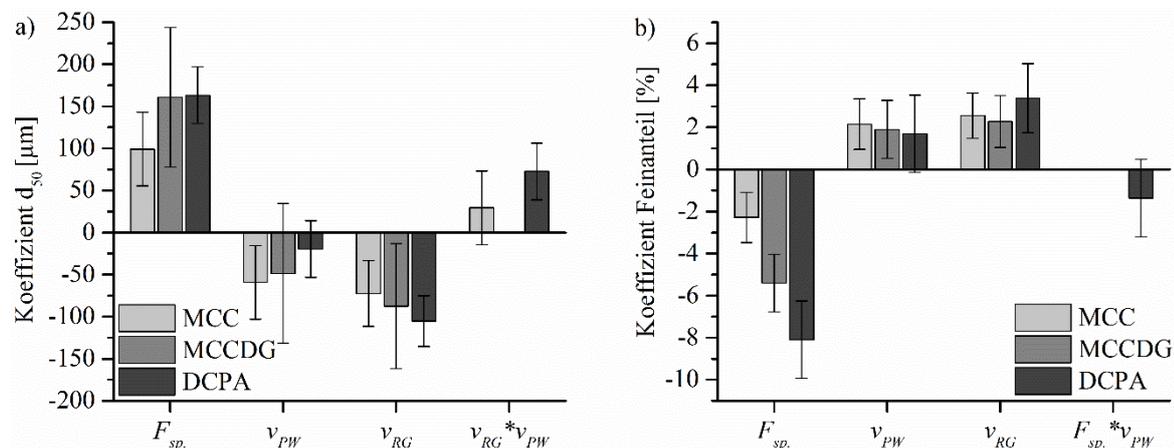


Abbildung 3.1.5. Koeffizienten der Kenngrößen der Granulatgrößenverteilung, Einzelmaterialeien

Die Ergebnisse des Koeffizientenplots für die d_{50} -Werte zeigen für alle Materialien eine signifikante Vergrößerung der medianen Partikelgröße durch das Anheben der spezifischen Kompaktierkraft auf die höhere Faktorstufe (Abbildung 3.1.5). Gleichmaßen ist eine Reduktion des Feinanteils ersichtlic. Dies lässt sich durch den Zugewinn an Festigkeit der Schülpe durch stärker wirkende Van-der-Waals-Kräfte erklären sowie durch die, aufgrund stärkerer Verdichtung, erniedrigte Porosität, die zu weniger Bruchstellen führt. Der Einfluss auf MCC ist scheinbar weniger stark ausgeprägt als auf MCCDG und DCPA. Jedoch sollte

berücksichtigt werden, dass zum einen für DCPA der Versuchsraum abweicht und die Differenzen in den Faktorebenen größer waren und zum anderen dass der Feinanteil bei den Versuchen mit MCC ohnehin relativ gering war (Tabelle 3.1.5, 12 - 25%). Der Zusammenhang der Vergrößerung der Partikelgröße durch die Erhöhung der spezifischen Kompaktierkraft ist bereits in der Literatur beschrieben [71-73]. Dies stellt prinzipiell die einfachste Methode dar Partikelgrößenverteilungen beim Walzenkompaktieren in einem kontinuierlichen Prozess in eine bestimmte Richtung zu lenken. Da jedoch mit der Änderung der spezifischen Kompaktierkraft auch eine Änderung der Schülpendichte einhergeht, wird auch die Intragranulatdichte erhöht. Dies würde für Folgeprozesse mit volumetrischen Füllverfahren eine Nachjustierung bedeuten, da sich bei gleichem Volumen die Masse ändern würde. Typische Prozesse könnten hier das volumetrische Abpacken von Granulaten in Sachets als Endprodukt sein. Gleichermaßen müsste im Rahmen einer vollkontinuierlichen Herstellung von Tabletten als Endprodukt die Tablettenpresse das Füllvolumen der Matrize nachjustieren um das gezielte Tablettengewicht konstant zu halten.

Darüber hinaus können sich mit veränderter Granulatdichte auch weitere Eigenschaften ändern. Vor allem kann sich durch die Erhöhung oder Erniedrigung der spezifischen Kompaktierkraft die Tablettierbarkeit verändern, welches in der Literatur auf verschiedene Effekte zurückgeführt wird (z. B. Größen-/Oberflächeneffekt [74], Porositätseffekt [75]). Alle Effekte können einzeln oder in Kombination zu einer veränderten Wiederverpressbarkeit nach vorheriger Druckbelastung führen [76]. Es könnten Tabletten mit abweichender Spezifikation bezüglich Druckfestigkeit, Zerfall und Freisetzung resultieren. Somit lässt sich zusammenfassen, dass eine Regelung der Granulatgröße durch die Änderung der spezifischen Kompaktierkraft machbar, jedoch nicht sinnvoll ist.

Die Änderung der Walzengeschwindigkeit auf die höhere Faktorstufe hat einen statistisch signifikanten Einfluss auf die mediane Partikelgröße und auf den Feinanteil bei MCC, während für die beiden anderen Materialien, DCPA und MCCDG, das Konfidenzintervall die Nulllinie mit einschließt und somit kein statistisch signifikanter Einfluss ermittelt werden konnte. Dies geht mit den Materialeigenschaften einher. DCPA erzielt trotz einer höher angewendeten spezifischen Kompaktierkraft nicht annähernd eine Festigkeit wie MCC, weswegen DCPA Schülpen einfacher zu desagglomerieren sind. Die Sprödbrechigkeit des Materials fördert ebenfalls das schnelle Brechen der Schülpen, da weniger Energie in plastische und elastische Verformung bei der Granulation aufgebracht wird. Entsprechend bleibt der Granulator bei DCPA annähernd leer, während sich bei MCC ein Füllstand in Abhängigkeit der Parametrierung einpendelt. Durch den Verbleib der erhöhten Schülpenmenge im Granulierer entstehen zum einen mehr Reibungspunkte und zum anderen eine verlängerte Verweilzeit (Kapitel 3.3). Hierdurch können die durch den Rotor eingebrachten Scherkräfte länger einwirken und so zu einem erhöhten Feinanteil und zu einer Linksverschiebung der medianen Granulatgröße führen. MCCDG verhält sich ebenfalls relativ plastisch, scheint jedoch durch den Anteil an sprödem DCPA mehr Bruchstellen aufzuweisen. In dem analysierten Versuchsraum wurde kein signifikanter Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf die mediane Granulatgröße festgestellt. Bei dem

Feinanteil jedoch ist der Einfluss signifikant ausgeprägt. Für Materialien, die einen plastischen Charakter aufzeigen, könnte somit eine Durchsatzkontrolle sinnvoll sein, da der Durchsatz Einfluss auf die Partikelgröße nehmen könnte. Diese wäre am besten durch eine Limitation der Walzengeschwindigkeit zu bewerkstelligen, die abhängig von der Rotorgeschwindigkeit ist.

Die Rotorgeschwindigkeit hatte für alle genutzten Materialien einen statistisch signifikanten Einfluss auf die mediane Granulatgröße und den Feinanteil. Höhere Geschwindigkeiten führten zur Verkleinerung der Granulatkörner sowie zur Erhöhung des Feinanteils und umgekehrt. Dies resultiert maßgeblich aus dem eingebrachten Energieeintrag pro Zeit und der damit einhergehenden erhöhten Prall-, Reibe- und Scherwirkung durch Rotor und Sieb. Ein leichter Trend zu einem höheren Einfluss der Rotorgeschwindigkeit auf sprödrüchige Materialien zeichnet sich ab. Der Gesamteffekt ist zwar nicht so stark ausgeprägt wie bei der Änderung der spezifischen Kompaktierkraft, jedoch ist hier mit keiner Änderung der Intragranulatdichte zu rechnen. Damit sind Veränderungen in der Qualität des Endprodukts unwahrscheinlich. Dabei muss bei der Erhöhung der Rotorgeschwindigkeit darauf geachtet werden, dass der Feinanteil des Gesamtaufwerks nicht soweit erhöht wird, dass durch eine mangelnde Fließfähigkeit Folgeprozesse beeinträchtigt werden. Auch sollte beachtet werden, dass feine Partikel aufgrund der größeren spezifischen Oberfläche eine größere Kontaktfläche haben und somit dennoch einen Einfluss auf die Druckfestigkeit zeigen können. Dennoch untermauern diese Ergebnisse die von Singh et al [63] aufgestellte Hypothese, die Granulatgröße durch Zuhilfenahme der Rotorgeschwindigkeit des Granulierers zu regeln. Eine allgemeingültige Hypothese kann jedoch nicht aufgestellt werden, da in dieser Versuchsreihe ausschließlich das verbaute konische Granuliersystem der Maschine genutzt wurde (s. Methode 6.2.2.3) und hieraus nicht unmittelbar Zerkleinerungseigenschaften anderer Granuliersysteme abgeleitet werden können.

3.1.3.4 Kompressionsanalyse für IBP_Z und PCM_Z

Bei den Zubereitungen handelt es sich um Analgetika, die üblicherweise hochdosiert eingenommen werden und daher eine hohe Arzneistoffbeladung benötigen. Folglich enthalten beide Rezepturen einen Arzneistoffanteil von 70 % (Tabelle 3.1.7). Deshalb kann angenommen werden, dass die Verformungs- und Brucheigenschaften zum größten Teil von den jeweiligen Arzneistoffen bestimmt werden.

Die IBP Zubereitung zeigte eine hohe Plastizität und hat den linearen Bereich, der als plastische Deformation beschrieben wird, bereits bei vergleichsweise niedrigen Drücken verlassen (Abbildung 3.1.6). Hier wurde die Gerade zur Bestimmung der Steigung bei niedrigeren Pressdrücken angelegt. Die resultierende Fließspannung von 58 MPa ist sogar wesentlich niedriger als die von MCC, weswegen diese Zubereitung als plastischer als MCC eingeordnet werden kann.

Tabelle 3.1.7. Zusammensetzung der analysierten Zubereitungen

| Funktionalität | PCM _Z | | IBP _Z | |
|--------------------|------------------|------------|------------------|------------|
| | Material | Anteil [%] | Material | Anteil [%] |
| API | PCM | 70 | IBP | 70 |
| Bindemittel | HPC | 10 | HPC | 7,5 |
| Zerfallhilfsmittel | XCN | 5 | XCN | 5 |
| Füllstoff | DCPA | 15 | Mannitol | 17,5 |

Auch in der Literatur wird Ibuprofen als weiches Material mit plastisch- elastischen Eigenschaften charakterisiert und Werte in derselben Größenordnung ermittelt [77]. Die PCM Zubereitung ordnet sich mit dem hohen Anteil an sprödem, mäßig hartem Paracetamol [78] und dem DCPA als Füllmittel zwischen MCCDG und DCPA ein und kann somit als eher spröde bezeichnet werden.

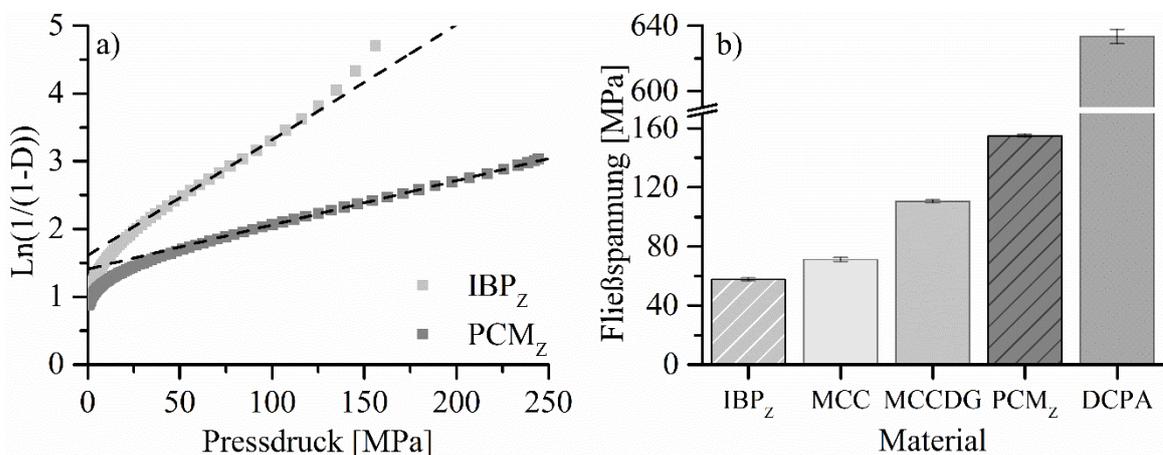


Abbildung 3.1.6. a) exemplarisch dargestellte Kompressionsanalyse der Formulierungen (n = 1),
b) ermittelten Fließspannungen $m_w \pm KI$ ($\alpha = 0,05$), n = 6

3.1.3.5 Durchsatzänderungen beim Granulieren der Zubereitungen

Die ermittelten Durchsätze in dieser Versuchsreihe bewegten sich zwischen 4 kg/h bis ca. 9,5 kg/h (Tabelle 3.1.8). Für die PCM Zubereitung wurde als obere Faktorstufe eine um 1 min^{-1} geringere Walzengeschwindigkeit gewählt als für die Ibuprofen Zubereitung und die anderen Materialien. Aus den Versuchsergebnissen lassen sich Modelle hoher Aussagekraft generieren (Tabelle 3.1.9). Lediglich für PCM_Z hat sich eine niedrige Modellvalidität ergeben, welches wieder auf den niedrigen Versuchsfehler zurückführen lässt.

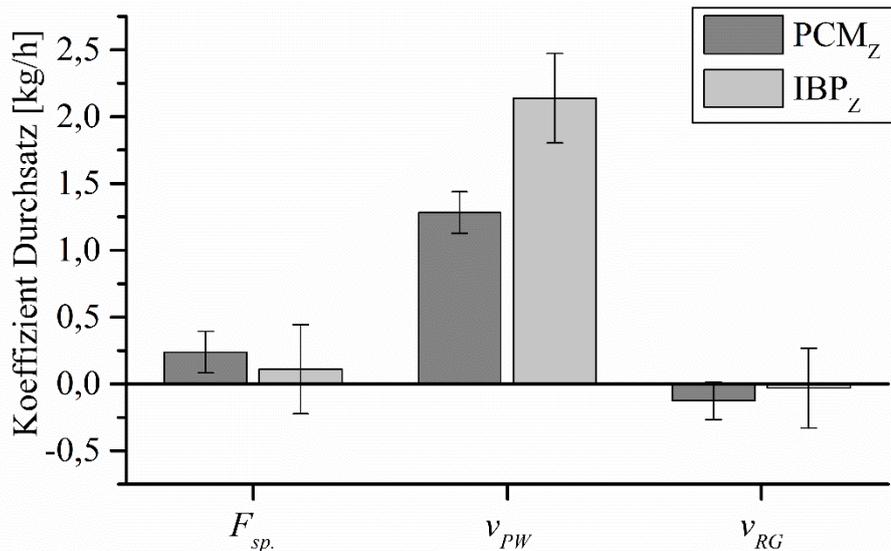


Abbildung 3.1.7. Durchsatzkoeffizienten der Zubereitungen im Granuliersversuch, Koeff. \pm KI ($\alpha=0,05$)

Die Zusammenhänge der Durchsatzänderung wurden für die Zubereitungen gleichermaßen wie für die Einzelmaterialien erwartet. Jedoch zeigte sich hier eine nicht signifikante Steigerung des Durchsatzes mit Erhöhung der spezifischen Kompaktierkraft bei IBP_Z.

Dies kann damit einhergehen, dass durch die erhöhte Festigkeit der Schülpen bei höheren Kompaktierkräften es für das Granuliersystem nicht möglich war, bei gleichbleibenden sonstigen Bedingungen, mehr Schülpen zu mahlen. Dies scheint jedoch unwahrscheinlich, da auch die Erhöhung der Rotorgeschwindigkeit zu keiner signifikanten Steigerung des Durchsatzes geführt hat. Erwähnt sei trotzdem, dass diese Schülpen im Vergleich zu allen anderen prozessierten Materialien so fest waren, dass hier ein 1,5 mm Sieb genutzt werden musste um das Aufstocken der Schülpen im Granulator zu verhindern (Tabelle 3.1.2). Andererseits ist es auch vorstellbar, dass bereits bei den spezifischen Kompaktierkräften im Zentralpunkt (4 kN/cm) bereits niedrige Schülpenporositäten generiert wurden und diese sich dann bei höheren Kompaktierkräften nicht mehr stark unterschieden haben. Dies würde auch zu einem nicht gesteigerten Durchsatz bei Erhöhung der spezifischen Kompaktierkraft führen.

Die Walzengeschwindigkeit hatte auch hier, wie erwartet, den größten Einfluss auf den Durchsatz. Der große Unterschied zwischen den Koeffizienten für PCM_Z und IBP_Z basiert auf den bereits erwähnten kleineren Versuchsraum.

Tabelle 3.1.8. Faktorstufen und Ergebnisse von PCM_Z und IBP_Z, Durchsatz: n = 1, d₅₀ und Feinanteil: mw, n = 4

| Nr. | Material | $F_{sp.}$ [kN/cm] | v_{PW} [min ⁻¹] | v_{RG} [min ⁻¹] | Durchsatz [kg/h] | d ₅₀ [μm] | Feinanteil [%] |
|-----|------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|
| N1 | | 5 | 2 | 300 | 5,0 | 354 | 35 |
| N2 | | 9 | 2 | 300 | 5,5 | 599 | 27 |
| N3 | | 5 | 2 | 900 | 4,7 | 245 | 42 |
| N4 | | 9 | 2 | 900 | 5,1 | 521 | 31 |
| N5 | | 5 | 3 | 300 | 7,4 | 255 | 38 |
| N6 | | 9 | 3 | 300 | 8,1 | 597 | 27 |
| N7 | PCM _Z | 5 | 3 | 900 | 7,5 | 101 | 50 |
| N8 | | 9 | 3 | 900 | 7,7 | 453 | 34 |
| N9 | | 7 | 2,5 | 600 | 6,7 | 530 | 30 |
| N10 | | 7 | 2,5 | 600 | 6,6 | 467 | 32 |
| N11 | | 7 | 2,5 | 600 | 6,7 | 566 | 29 |
| N12 | | 7 | 2,5 | 300 | 6,5 | 575 | 28 |
| N13 | | 7 | 2,5 | 900 | 6,1 | 400 | 36 |
| N1 | | 3 | 2 | 300 | 5,1 | 1188 | 10 |
| N2 | | 5 | 2 | 300 | 5,2 | 1253 | 7 |
| N3 | | 3 | 2 | 900 | 4,4 | 1135 | 11 |
| N4 | | 5 | 2 | 900 | 4,9 | 1153 | 11 |
| N5 | | 3 | 4 | 300 | 9,0 | 1060 | 15 |
| N6 | | 5 | 4 | 300 | 9,3 | 1100 | 12 |
| N7 | IBP _Z | 3 | 4 | 900 | 9,2 | 928 | 20 |
| N8 | | 5 | 4 | 900 | 9,3 | 1048 | 15 |
| N9 | | 4 | 3 | 600 | 8,0 | 1115 | 12 |
| N10 | | 4 | 3 | 600 | 7,9 | 1088 | 14 |
| N11 | | 4 | 3 | 600 | 7,2 | 1123 | 12 |
| N12 | | 4 | 3 | 300 | 7,0 | 1175 | 10 |
| N13 | | 4 | 3 | 900 | 7,5 | 1083 | 14 |

Tabelle 3.1.9. MLR-Modelstatistik für den Einfluss auf den Durchsatz bei den Zubereitungen

| Material | Modell | R ² | Q ² | Modellvalidität | Reproduzierbarkeit |
|------------------|-----------|----------------|----------------|-----------------|--------------------|
| PCM _Z | Durchsatz | 0,976 | 0,955 | 0,096 | 0,999 |
| IBP _Z | Durchsatz | 0,959 | 0,927 | 0,855 | 0,948 |

3.1.3.6 Verschiebung der Granulatgrößenverteilung bei den Zubereitungen

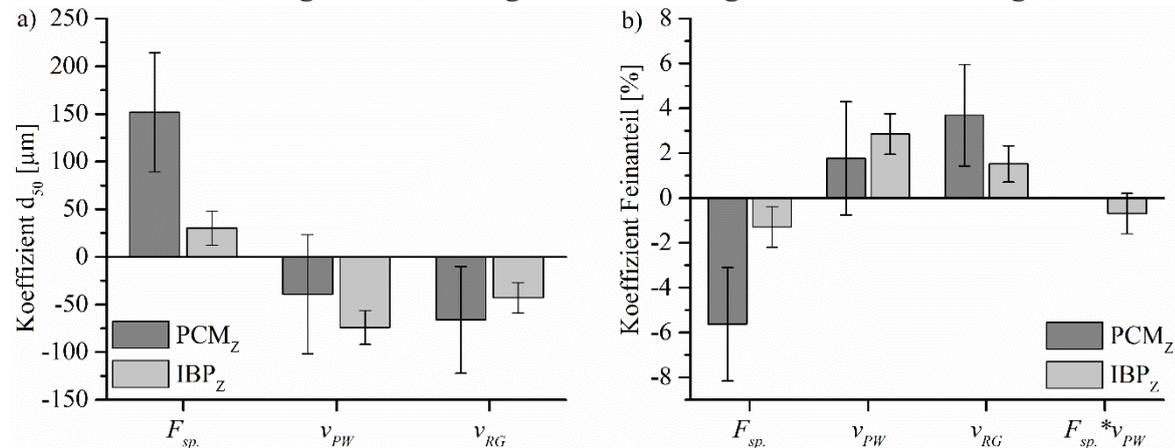


Abbildung 3.1.8. Koeffizienten der Kenngrößen der Granulatgrößenverteilung für die Arzneistoffzubereitungen. Koeffizienten \pm KI ($\alpha = 0,05$)

Die Koeffizientenplots für die Formulierungen (Abbildung 3.1.8) entsprechen grundlegend den Ergebnissen, die für die Einzelmaterialien erhoben wurden. Die gleichen Einflüsse konnten mit den hier aufgestellten Modellen (Tabelle 3.1.10) ermittelt werden. Die $F_{sp.}$ zeigt bei Erhöhung auf eine höhere Faktorstufe eine Vergrößerung der medianen Partikelgröße und eine Verringerung des Feinanteils. Die Walzengeschwindigkeit zeigte für die PCM Zubereitung keinen signifikanten Einfluss, während dies bei der IBP Zubereitung der Fall war. Die Rotorgeschwindigkeit v_{RG} stellt in beiden Formulierungen eine signifikante Einflussgröße dar. Ordnet man die Fließspannungen der Zubereitungen denen der Einzelmaterialien zu, so lassen sich Übereinstimmungen finden und eine klare Zuordnung treffen. Die PCM Zubereitung ist eher dem MCCDG zuzuordnen, während IBP_Z eher dem MCC entspricht. Sieht man sich die Koeffizienten im Detail an, sind jedoch einige Unterschiede zu finden. Besonders fällt der niedrige Koeffizient bei der Ibuprofen Formulierung für die spezifische Kompaktierkraft auf. Dieser ist zwar signifikant ausgeprägt, jedoch mit einem Koeffizienten von 25 μm sehr gering. Dies bestärkt auch die Vermutung, dass Ibuprofen bei den verwendeten spezifischen Kompaktierkräften von 3, 4 und 5 kN/cm bereits stark verdichtet wurde und sich dadurch keine großen Unterschiede in der Porosität ergaben. Der Koeffizient von PCM_Z war um ein Vielfaches größer, jedoch sollte hier auch beachtet werden, dass ein direkter Vergleich der Koeffizienten nicht möglich ist, da der Versuchsraum unterschiedlich groß war.

Die Koeffizienten für die Rotorgeschwindigkeit sind in beiden Fällen nicht stark ausgeprägt, besonders bei Ibuprofen. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass die Partikelgröße nur geringfügig veränderbar ist. Dies kann in manchen Fällen ausreichend sein um eine Partikelgröße in eine bestimmte Richtung zu lenken. Von einer grundlegenden Steuerung und Regelung der Partikelgröße in einem großen Bereich kann hier aber nicht die Rede sein. Die Tatsache, dass der Koeffizient für die Walzengeschwindigkeit stärker ausgeprägt ist, lässt die Aussage zu, dass innerhalb des untersuchten Versuchsraumes der Durchsatz ein bedeutungsvollerer Faktor ist, als die Rotorgeschwindigkeit.

Tabelle 3.1.10. MLR-Modelstatistik für den Einfluss auf Granulatcharakteristiken bei den Zubereitungen

| Material | Modell | R ² | Q ² | Modellvalidität | Reproduzierbarkeit |
|------------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|--------------------|
| PCM _Z | d ₅₀ | 0,814 | 0,636 | 0,687 | 0,897 |
| IBP _Z | d ₅₀ | 0,940 | 0,849 | 0,795 | 0,945 |
| PCM _Z | Feinanteil | 0,822 | 0,617 | 0,567 | 0,942 |
| IBP _Z | Feinanteil | 0,915 | 0,728 | 0,861 | 0,874 |

3.1.4 Zusammenfassung

Eine Regelung von Partikelgrößen anhand der Rotorgeschwindigkeit erscheint mit Einschränkungen möglich. Der Arbeitsbereich des Granulators muss nach oben hin begrenzt sein, da der Feinanteil mit Erhöhung der Rotorgeschwindigkeit zunehmend größer wird. Dies könnte bei der Verfolgung des Zieles, kleinere mediane Partikelgrößen zu generieren, auftreten. Durch den erhöhten Feinanteil, der resultierenden Vergrößerung der spezifischen Oberfläche und den dadurch stärkeren Haftkräften könnte das Gesamtaufwerk an Fließfähigkeit einbüßen. Dies wiederum würde zu einer schwankenden Produktqualität in Folgeprozessen führen. Auch muss der Arbeitsbereich des Rotors nach unten hin begrenzt werden. Mit dem Ziel größere Partikel zu generieren kann es passieren, dass die aufgebrachte Energie zum Mahlen der Schülpen nicht ausreicht. Die Folge wäre ein Aufstauen des Materials im Granulator und ein verringerter Durchsatz.

Besonders aufgefallen ist dieser Zusammenhang für ausgesprochen plastisch verformbare Materialien wie MCC und für die IBP Zubereitung. Die Rotorgeschwindigkeiten haben zwar ausgereicht um auch bei höheren Walzengeschwindigkeiten den Durchsatz zu bewerkstelligen, dennoch wurde aufgrund der Festigkeit der Schülpen in beiden Fällen eine durchsatzbedingte Änderung der Partikelgröße beobachtet. Dieses wurde auf die Erhöhung des Füllstands im Granulator zurückgeführt. Bei diesen Materialien führte die Änderung der Rotorgeschwindigkeit zu einer geringeren Änderung der Partikelgrößen als bei den eher sprödebrüchigen Materialien.

So sollte eine Zubereitung, die in einem kontinuierlichen Herstellprozess verarbeitet wird, das Verformungsverhalten betreffend ausgewogene Eigenschaften besitzen. Gerade die Zugabe an hochplastischem Trockenbindemittel, welches beim Trockengranulierprozess üblicherweise verwendet wird um beispielsweise den prozessbedingten Feinanteil zu reduzieren, könnte im Falle von sonstigen plastischen Bestandteilen der Formulierung zu durchsatzbedingten Problemen führen. Ist die Gesamtformulierung zu spröde, so kann der Feinanteil zu groß werden.

3.2 Inline Partikelmessungen

3.2.1 Einleitung

In Kapitel 3.1 sind die Einflussgrößen im Walzenkompaktierprozess detailliert dargestellt. Dabei lassen sich Änderungen der Granulatgrößenverteilung auf vielerlei Wege erzielen. Innerhalb eines kontinuierlichen Produktionslaufs sollten sich keine Änderungen der Granulatgrößenverteilung ergeben, da das Ziel darin besteht ständig ein Produkt gleichbleibender Qualität herzustellen, auch wenn vorrangingende Prozesseinstellungen sich ändern. Deswegen sollten produktspezifische Qualitätsmerkmale in Echtzeit analysiert und im Falle einer Qualitätsabweichung Maßnahmen ergriffen werden um die Prozessstabilität und die daraus resultierende Produktqualität wieder herzustellen. Für die Prozessgrößen sind solche Systeme in vielen Prozessmaschinen etabliert. Beispielsweise können Kompaktoren über ständige Messungen der spezifischen Kompaktierkraft und der Spaltbreite diese Größen mithilfe einer PID-Regelung so regeln, dass sie nahezu konstant bleiben. Über die Prozessparameter können indirekt Aussagen über die Produktqualität getätigt werden. Würden diese Systeme zusätzlich eine direkte Messung eines Produktmerkmals mit einbeziehen, z.B. der Schülpenporosität oder der Granulatgrößenverteilung, so könnten anschließende, zeitintensive Chargenkontrollen eingespart werden. Es könnte eine Regelung nach Produktqualität stattfinden anstatt nach Prozessparametern. Dadurch kann die Produktqualität erhöht, die Produktionskosten reduziert und das Risiko von Fehlchargen minimiert werden. Hieraus ergibt sich auch die Möglichkeit der Echtzeitfreigabe direkt nach dem Produktionsprozess. Im Folgenden Kapitel wird beschrieben, wie zu diesem Zweck eine Partikelmesssonde in den Prozess eingebracht wurde um die in Kapitel 3.1.3 gefundenen Möglichkeiten einer Granulatgrößenregelung umzusetzen. Das Funktionsprinzip der Sonde basiert auf einem erweiterten Ortsfilterverfahren (siehe Abschnitt 1.2.2).

Die hierfür genutzte Sonde wurde bereits in verschiedenen Applikationen als inline Monitoring-Werkzeug genutzt. Burgraeve et. al zeigten, dass eine Granulation im Wirbelschichtverfahren verfolgt werden kann [79]. Auch Foltmann et. al konnten die Sonde erfolgreich in einen Wirbelschichter einbringen und die Zunahme der Filmdicke bei der Beschichtung von Pellets beobachten [80]. Das Installieren der Sonde in einen Trockengranulierprozess wurde bislang nicht systematisch untersucht und sollte erstmalig in dieser Arbeit geprüft werden. Um Änderungen in der Partikelgrößenverteilung messen zu können, werden Einstellungen vorsätzlich geändert. Es gilt zur prüfen, ob die Sonde eine Änderung wahrnimmt.

3.2.2 Inline Messungen

3.2.2.1 Allgemeines zur inline Messung

Eine Partikelgröße inline zu messen unterscheidet sich grundsätzlich von einer konventionellen Partikelgrößenanalyse. In den etablierten offline Partikelgrößenverteilungsmessungen wird eine Stichprobe aus dem Prozess entnommen. Bei einem Walzenkompaktierprozess wird mit Hilfe eines Probenauffanggefäßes über eine bestimmte Zeit zu vermessendes Granulat gesammelt. Das Granulat wird entweder als Ganzes analysiert oder nur ein Anteil hiervon, welcher zuvor über einen Probenteiler in gleiche Fraktionen aufgeteilt wurde (Methode 6.2.1.1). Damit spiegelt eine offline Messung die Partikelgrößenverteilung als durchschnittliche Verteilung über den entnommenen Probenzug dar.

Bei einer dynamischen inline Messung soll eine Echtzeit-Aufnahme der Partikelgrößen erzielt werden. Da aber nur einzelne Partikel gemessen werden und die Ergebnisauswertung dieser nicht zur Beschreibung einer Verteilung herangezogen werden kann, muss eine gewisse Partikelmenge definiert werden aus der die Partikelgrößenverteilung errechnet wird. Bei der vorliegenden Parsum Sonde wird dieses über die Wahl eines Partikelspeichers erreicht. Es können manuell Ringspeichergrößen gewählt werden, wodurch aus der Gesamtheit aller Partikel im Speicher die Verteilungskenngrößen errechnet werden. Während der Messung verlassen genauso viele Partikel den Ringspeicher, wie die Anzahl der Partikel, die neu aufgenommen werden (bei vollständig gefülltem Speicher).

Wählt man einen größeren Ringspeicher, so befinden sich mehr Partikel im Speicher und umgekehrt, wenn kleinere Ringspeicher gewählt werden. Mit großem Ringspeicher erhält man durch eine Mittelung vieler Partikel und einer potenziellen größeren Überschneidung gleicher Partikel im nächsten Auswertepunkt wesentlich glattere Werte. Betrachtet man die in Abbildung 3.2.1 dargestellten Verteilungskenngrößen, so ist bei einer Messung mit 50.000 Partikeln im Speicher eine größere Fluktuation zu erkennen als bei der mit 200.000 Partikeln. Jedoch scheinen zu Beginn der Messung, trotz unterschiedlicher Ringspeichergrößen, gleiche Werte zu resultieren. Ab einem bestimmten Zeitpunkt unterscheiden sich die Kurven. Dies hängt mit dem Erreichen des maximalen Partikelspeichers zusammen.

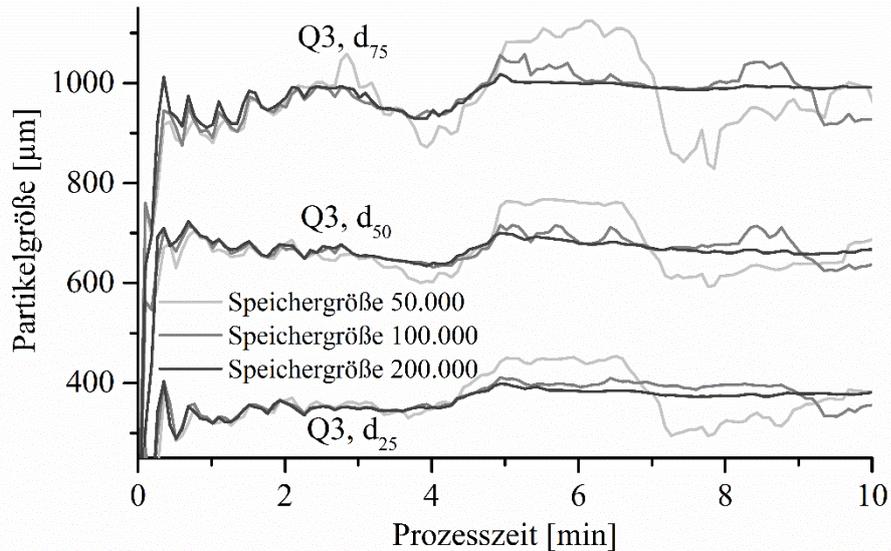


Abbildung 3.2.1. Messung von MCC während der Trockengranulation. Darstellung von den Verteilungskenngrößen d_{25} , d_{50} , d_{75} in Abhängigkeit verschiedener Ringspeichergrößen

In Abbildung 3.2.2 ist die Partikelrate von gemessenen Partikeln, die in den Ringspeicher eingehen, dargestellt. Im Anfangsbereich wurden die Werte der Partikelgrößenverteilung über die gleichen Partikel gemittelt, woraus auch das gleiche Ergebnis der Kenngröße resultiert. Erst nach vollständiger Befüllung des Ringspeichers findet eine Auswertung über unterschiedliche Partikel und Partikelmengen statt. Je größer der Ringspeicher gewählt wird, desto größer wird die Stichprobengröße und desto genauer das Ergebnis für die Kenngröße. Jedoch ergibt sich hieraus auch ein Nachteil.

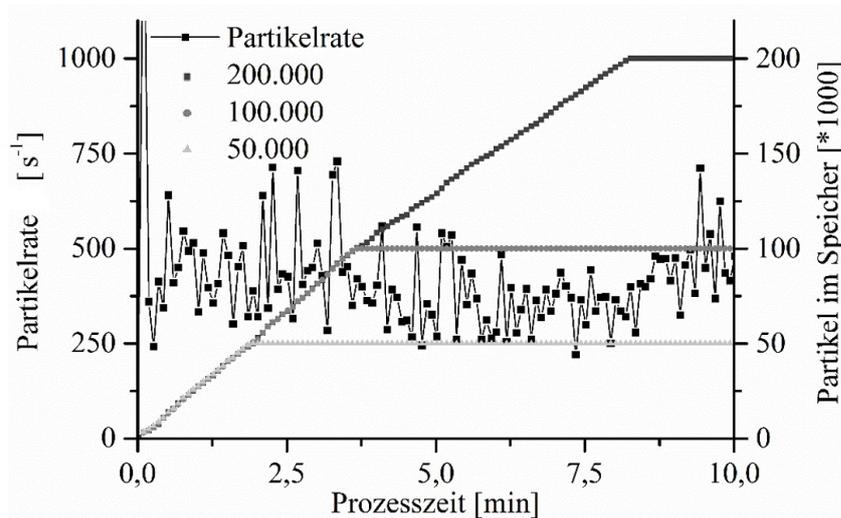


Abbildung 3.2.2. Zeitliche Abhängigkeit der Ringspeicherfüllung und -erneuerung in Abhängigkeit der Partikelrate

Die Geschwindigkeit mit der ein Ringspeicher aufgefüllt wird hängt von der Partikelrate ab. In dem gezeigten Beispiel von Abbildung 3.2.2 ist die Partikelrate im Durchschnitt über die Länge der zehnminütigen Messung bei ca. 430 s^{-1} . Wählt man große Ringspeichergrößen aus, so ist die Richtigkeit des Ergebnisses über den Gesamtzeitraum höher, jedoch wird die

Messung wesentlich träger. Entsteht beispielsweise bei einer Ringspeichergröße von 200.000 Partikeln zum Zeitpunkt $t = 8$ min eine Störung, die die Partikel kleiner werden lässt, so wird ein entsprechender Trend ermittelt. Da jedoch das Ergebnis eine Mittelung aller Partikelgrößen aus den vorher gemessenen acht Minuten ist, spiegelt dieser Wert nicht die aktuelle Partikelgrößenverteilung wieder. Erst nach der Messung der nächsten 200.000 Partikeln ist gewährleistet, dass der gemessene Wert dem Wert des Gleichgewichtszustands entspricht, sofern keine weitere Änderung im Prozess stattgefunden hat. Bei einer Größe von 200.000 Partikeln benötigt der Ringspeicher in diesem Beispiel ca. 8 Minuten um vollständig erneuert zu werden. Eine schnellere Reaktion ist bei kleineren Speichergrößen zu erwarten, da bei gleicher Partikelrate die benötigte Zeit zur Befüllung des Ringspeichers wesentlich kürzer ist. Allerdings können bei einem kleinen Speicher die Schwankungen bei nicht monomodal verteilten Haufwerken groß sein. So ist es schwierig gewisse Trends überhaupt zu erkennen. Daher gilt es ausreichend große Ringspeicher zu wählen um Fluktuationen gering zu halten und gleichzeitig die Überwachung des Prozesses nicht zu träge zu gestalten.

Um zu testen, ob die Sonde Änderungen der Partikelgröße im Prozess folgen kann, wurde sie in einem 2 h Prozesslauf, mittig positioniert, in den Prozess gebracht. Im Prozess wurde mehrfach die spezifische Kompaktierkraft verändert und geprüft, ob die Sonde dem erwarteten Trend in der Partikelgrößenverteilung folgt.

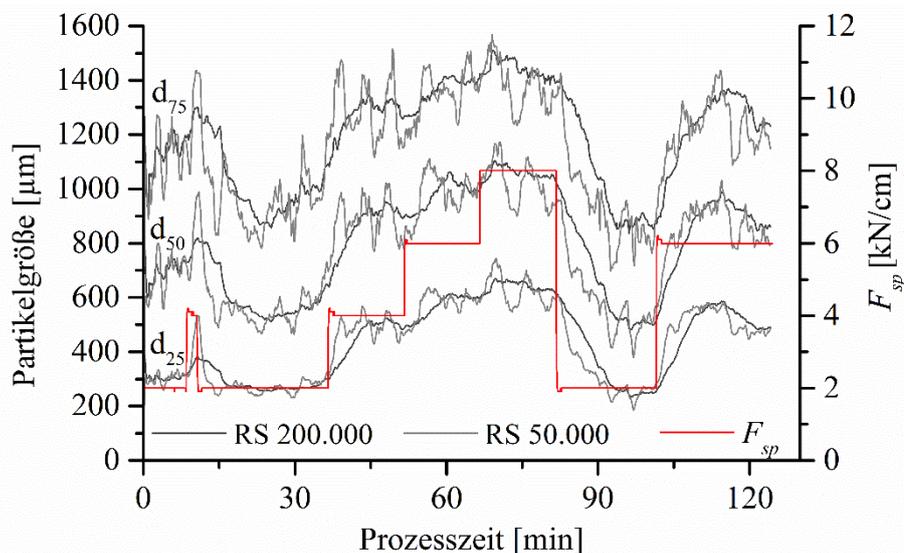


Abbildung 3.2.3. SFV-inline Messung von Mannitol im Trockengranulierprozess. Auswertung verschiedener Kenngrößen über verschieden große Ringspeicher. RS = Ringspeicher

In Abbildung 3.2.3 wurde die Partikelgrößenverteilung nach Trockengranulation verfolgt. Dabei wurde die spezifische Kompaktierkraft in verschiedenen Stufen verändert und geprüft, ob eine Veränderung der Partikelgröße ersichtlich ist. Da die spezifische Kompaktierkraft den größten Einfluss auf die Partikelgröße ausübt (Abschnitt 3.1.3), wurde dieser Parameter ausgewählt. Anfänglich wurde eine niedrige spezifische Kompaktierkraft von 2 kN/cm gewählt und über die Prozesszeit von 10 – 35 Minuten nicht verändert, um

einen stabilen Gleichgewichtszustand zu erreichen. Anschließend wurde die spezifische Kompaktierkraft in Intervallen von ca. 20 Minuten auf 4, 6, 8, 2, 6 kN/cm verändert. Nach jeder Erhöhung ist eindeutig eine Änderung der Partikelgrößenverteilung ersichtlich. Mit dem Partikelspeicher von 50.000 Partikeln sind jedoch die Fluktuationen so groß, dass bei d_{75} kein Unterschied zwischen 4, 6 und 8 kN/cm erkannt werden kann. Bei der Wahl eines größeren Ringspeichers von 200.000 Partikeln jedoch sind zwischen den spezifischen Kompaktierkräften Unterschiede zu beobachten. Diese sind allerdings nicht stark ausgeprägt. Die Partikelgröße ist durch das Sieb (Vierkantsieb, Maschenweite 1,5 mm, Methode gemäß Abschnitt 6.2.2.3) nach oben hin begrenzt, daher sind starke Unterschiede in höheren Bereichen der Kompaktierkraft auch nicht zu erwarten. Auch ist zu sehen, dass die Messung träger reagiert. So ist bei der Erhöhung und Verringerung der Kompaktierkraft die Messung mit der Auswertung über 50.000 Partikeln im Vergleich zu 200.000 Partikeln linksverschoben, also zu kürzeren Reaktionszeiten. Die Verteilungskenngrößen zeigen nach Änderung von 8 auf 2 kN/cm bei Prozessminute 80 auch noch nach 15 Minuten einen Abwärtstrend. Die Trägheit resultiert zum einen, wie bereits beschrieben, aus dem Ringspeicher und zum anderen aus der längeren Verweilzeit von Schülpfen im Granulierprozess, die mit einer größeren Kraft verpresst wurden (Kapitel 3.3). Die Verzögerung lässt sich über den Ringspeicher und die durchschnittliche Partikelrate berechnen, die restliche Zeit müsste über Verweilzeitmessungen ermittelt werden. Wiederholte Messungen führten zu anderen Resultaten als in Abbildung 3.2.3 dargestellt. Als Ursache wurde die Probennahme vermutet. Wenn die vermessenen Granulate nicht repräsentativ sind, dann wird die Reproduzierbarkeit der Messungen schlecht sein. Daher wird der Fokus auf die korrekte Installation der Sonde gelegt um immer die gleiche Partikelfraktion messen zu können.

3.2.2.2 Optimierung des Messaufbaus³

Um zu prüfen, ob die Positionierung der Sonde einen Einfluss auf das Messergebnis der Partikelgrößenverteilung ausübt, muss die exakte Einstellung der Position möglich sein. Hierfür wurde eine Messsondenhalterung konstruiert⁴, die eine gleichbleibende Sondeninstallation gewährleistet. In Wirbelschichtprozessen wurde gezeigt, dass die Einbauposition einen maßgeblichen Einfluss auf das Messergebnis hat [81]. Die Installation erfolgte in einem aus Edelstahl konstruierten Rohr, in dem die Sonde an bestimmten Positionen befestigt werden konnte. Das Rohr mit der Sondenhalterung ist in Abbildung 3.2.4 dargestellt. Die Partikel können das Rohr im freien Fall passieren. Da es drehbar ist, wurden Versuche mit verschiedenen Winkeleinstellungen und Einbautiefen durchgeführt (Abbildung 3.2.5).

³ Messergebnisse wurden mit der Unterstützung von Eva Derksen und Ard Lura im Rahmen eines Wahlpflichtpraktikums erhoben.

⁴ Die technische Zeichnung wurde von Herr Stefan Stich (HHU) angefertigt. Die Umsetzung führte die Feinmechanische Werkstatt Chemie/Pharmazie der HHU durch.



Abbildung 3.2.4. Konstruiertes Fallrohr mit installierter Sonde für den Gerteis Mini-Pactor, Einbautiefe A, Abstand zum Sieb ca. 30 cm

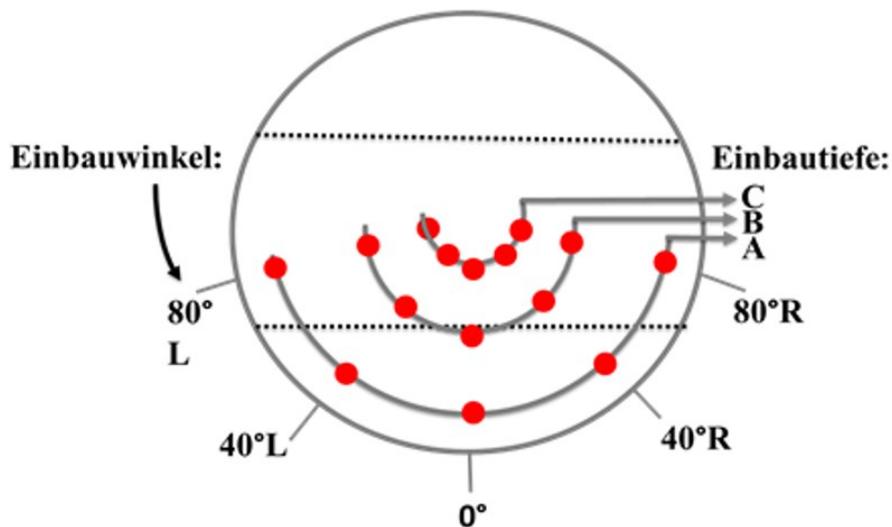


Abbildung 3.2.5. Querschnitt durch das Fallrohr mit verschiedenen Einbauwinkeln und Einbautiefen. Der Einbauwinkel von 0° entspricht dem Standpunkt mittig vor dem Granulierer. Gestrichelte Linien deuten einen Bereich unterhalb des Vierkantsiebes an

Es zeigte sich, dass die Partikel nicht zufällig durch das Rohr fielen, sondern sich eine gewisse Tendenz ausbildete. So wurde in Randpositionen vermehrt bzw. ausschließlich Feinanteil gemessen, während in der Mitte gröbere Partikel gemessen wurden. Je weiter mittig sich die Sonde unter dem Sieb befand, desto gröbere Partikel wurden gemessen. Exemplarisch sind Messungen an der Position 0° mit allen Einbautiefen in Abbildung 3.2.6 dargestellt. Hier gab es den stärksten Unterschied zwischen allen Einbautiefen. Die

Einbautiefe A stellt hierbei eine absolute Randposition dar. In diesem Einbauwinkel wurden überwiegend feine Partikel gemessen. Einbautiefe B ist eine Mittelposition, bei der eine heterogene, mehrmodale Fraktion gemessen wurde. Dieses führte bei Wiederholungsmessungen zu voneinander abweichenden Messergebnissen. Somit kann in dieser Messposition eine leichte Verschiebung zu einer großen Messabweichung führen.

Die Positionen C lieferten die reproduzierbarsten Messergebnisse. Obwohl Unterschiede zur Vergleichsmessung vorlagen (nicht dargestellt), wurden die Mittelpositionen als Position stärkster Übereinstimmung und als Position der Wahl bewertet.

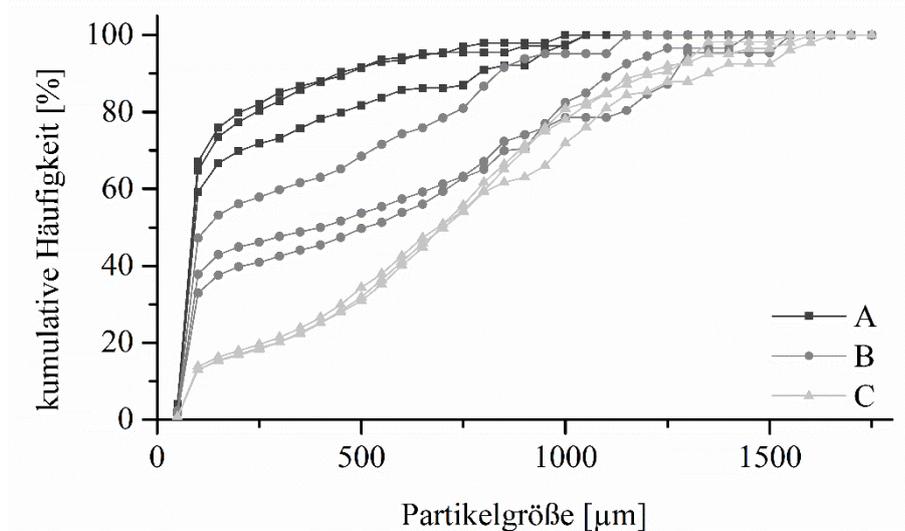


Abbildung 3.2.6. Position 0° mit den Einbautiefen A, B, C. Trockengranulierung von MCC bei gleichbleibenden Prozesseinstellungen, statische Messmethode (siehe Methode 6.2.3.1), Partikelgrößenverteilung nach Messung von 100.000 Partikeln, Reihenfolge der Messung: A, B, C, anschließend zweifache Wiederholung in gleicher Reihenfolge.

3.2.2.3 Ermittlung von Prozessänderungen in der optimierten Messposition

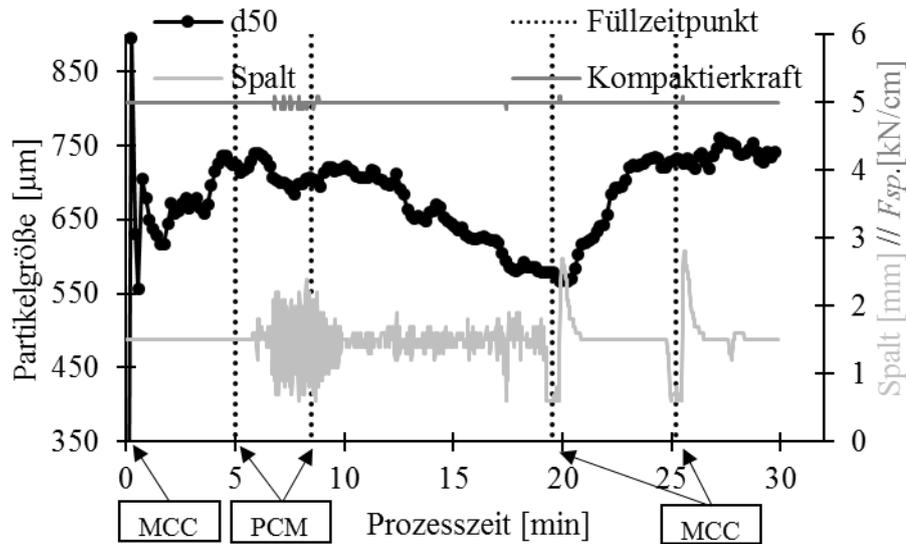


Abbildung 3.2.7. Inline gemessene Partikelgröße d_{50} unter Änderung der Produktzusammensetzung. Beginn der Messung bei leerem Partikelspeicher, Partikelspeichergröße 75.000, Partikelrate: $396 \pm 81 \text{ s}^{-1}$

In der zuvor optimierten Messposition sollte beispielhaft geprüft werden, ob Prozessänderungen durch die Sonde detektierbar sind. Abbildung 3.2.7 zeigt einen Versuchslauf, in dem eine Änderung des Ausgangsmaterials stattgefunden hat. In diesem Fall würde eine alleinige Kontrolle der Prozessparameter F_{sp} und Spaltbreite nicht ausreichend sein um eine Änderung der Produkteigenschaften zu detektieren. Eine veränderte Zusammensetzung der Granulierungsmischung sollte im Rahmen der kontinuierlichen Herstellung mit entsprechenden PAT-Werkzeugen vor der Trockengranulation detektiert und aus dem Prozess ausgeschleust werden. Sollte dieses jedoch nicht geschehen, sind Änderungen der Qualitätsattribute möglich. Der dargestellte Prozess wurde mit MCC gestartet und ab Prozessminute fünf Paracetamol in den nahezu leer gefahrenen Fülltrichter des Kompaktors geladen. In Prozessminute acht wurde weiteres Paracetamol in den nahezu entleerten Fülltrichter geladen, weswegen davon ausgegangen werden kann, dass ein Produktwechsel von MCC 100% zu PCM 100% stattgefunden hat. Dieses ist auch am Walzenspalt ersichtlich. Sobald ein Material mit anderen Eigenschaften in den Pressspalt gelangt ist, hat dieser stark geschwankt ($> \pm 0,5 \text{ mm}$). Da Paracetamol überaus schlechte Bindeeigenschaften aufweist, ist davon auszugehen, dass unter den genutzten Prozesseinstellungen (5 kN/cm) die Granulate wesentlich kleiner werden als bei MCC und einen deutlich höheren Feinanteil besitzen, was die Verteilungskenngrößen zu kleinen Werten verschiebt. Dieses ist auch an der inline gemessenen Partikelgröße zu beobachten. Nach einer Latenzzeit von ca. sieben Minuten sinkt die Kurve ab, bis wieder MCC in den Prozess hineingegeben wurde und die Partikelgröße wieder zunahm. Dennoch ist die Abnahme der Kurve für die Regelung eines kontinuierlichen Prozesses deutlich zu langsam. Zu erklären ist dies dadurch, dass im Granulator MCC Schülpen verweilten, diese zu den MCC typischen Größen gemahlen wurden und der Ringspeicher somit noch länger mit MCC Partikeln gefüllt war. Des Weiteren fand die Messung mittig unter dem Sieb statt,

wo vornehmlich die größten Partikel erfasst werden. Bei der Änderung von PCM auf MCC ist die Kurve, verglichen mit dem Abstieg, rasch wieder auf das MCC Niveau angestiegen. Dies rührt daher, dass PCM Schülpfen kurz im Granulator verbleiben, da sie keine hohe Festigkeit haben. Auch werden bei der betrachteten Q3 Verteilung große Partikel in der Berechnung der Partikelgrößenverteilung schwerer gewichtet, weswegen der Anstieg der Kurve zügiger abgebildet werden kann.

Neben dem dargestellten Versuch des sich ändernden Materials wurden auch Versuche mit veränderter spezifischer Kompaktierkraft durchgeführt. Da die Versuchsergebnisse nicht reproduzierbar waren, wurde auch die „optimierte“ Messposition als unzureichend bewertet.

3.2.2.4 Erweiterte Optimierung des Messaufbaus

Um Partikel, die das Fallrohr außen passieren zu erfassen und somit eine aussagekräftigere Partikelgrößenverteilung zu erhalten, musste der Messaufbau weiterhin optimiert werden. Bei Prozessen, die viel Feinanteil generieren, würden diese Informationen in Mittelpunktspositionen verloren gehen. Auch kann der vorherige Messaufbau nicht für alle Granuliersysteme genutzt werden, da bei Mahlsystemen mit einem Rührflügel und konischem Sieb die Antriebswelle des Rotors mittig unter dem Sieb ist. Damit fallen bei einem konischen Mahlsystem in der Mittelposition keine Partikel hindurch.

Die Idee war den Partikelstrom zu fokussieren und so über die Sonde zu lenken. Vorteilhaft wäre, dass man nahezu die gesamte Fraktion abbilden könnte. Zusätzlich kann durch den fokussierten Partikelstrom eine erhöhte Partikelrate erzielt werden und somit eine schnellere Erneuerung des Partikelspeichers. Dies sollte mit einem Trichter, den man in das Fallrohr einbringen kann, in die Tat umgesetzt werden. So müsste keine repräsentative Einbauposition im Rohr evaluiert werden, sondern ausschließlich sichergestellt werden, dass sich das Sondenmessvolumen im Partikelstrom befindet. Der Trichter durfte nicht zu eng sein, damit im Falle einer Durchsatzsteigerung dieser nicht verstopft. Für die ersten Versuche wurden hierfür passende Teile mit Hilfe der Software Inventor (Autodesk Inc., USA) und des 3D-Druckers Orcabot XXL (Prodim International, Niederlande) konstruiert und gedruckt. Gleichzeitig wurde ebenfalls eine Fassung für das Mahlsystem des BRC 25 mit abweichenden Produktauslassmaßen gefertigt.



Abbildung 3.2.8. Fokussierung des Partikelstromes. Links: Erster Prototyp aus Polyactid, Rechts: Einbau mit Adapter am BRC25. Teile wurden mit metallischem Lack ableitfähig beschichtet. Trichterauslass $d = 3 \text{ cm}$

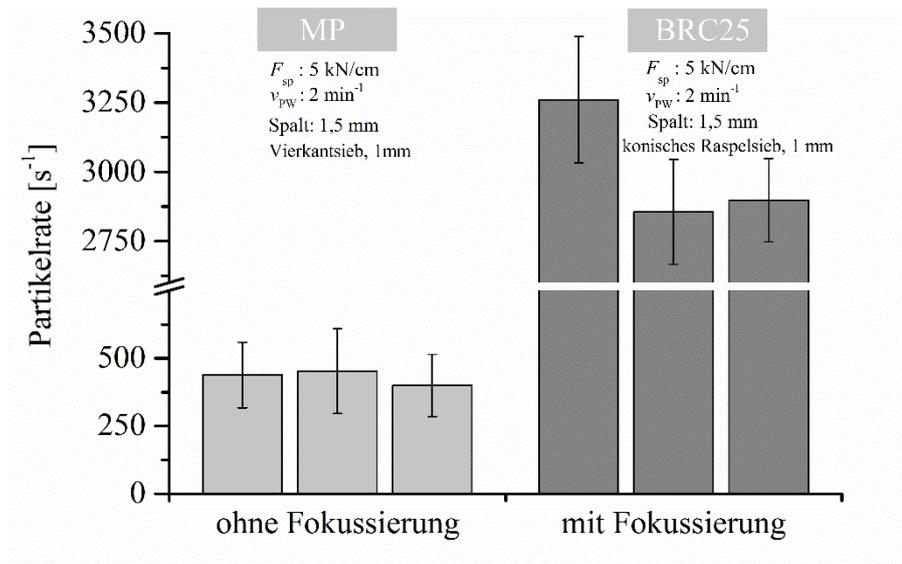


Abbildung 3.2.9. Partikelzählrate aus Versuchen ohne und mit Trichter als Fokussierungshilfe des Partikelstrahles, $m \pm s$ über die Messdauer

In Abbildung 3.2.9 sind die Partikelzählraten aus Versuchen ohne und mit Fokussierung des Partikelstromes dargestellt. Diese Abbildung sollte mit besonderer Vorsicht betrachtet werden. Es wurden Untersuchungen mit vergleichbaren Prozesseinstellungen dargestellt (Parameter in der Abbildung), die jedoch an unterschiedlichen Kompaktoren mit sich unterscheidender Granuliereinheit durchgeführt wurden. Es ist davon auszugehen, dass der Granulator die Schülpen in ungleich viele Bruchstücke zerkleinert und somit abweichende Partikelmengen resultieren könnten. Trotz der Unterschiede im Prozess ist die Differenz in

den gemessenen Partikelzählraten so immens, dass man davon ausgehen kann, dass diese hauptsächlich durch die Fokussierung des Partikelstrahls zustande kommt und nicht durch die verschiedenen Kompaktoren.

Die Messungen zeigten bei gleich bleibenden Prozesseinstellungen teilweise eine gute Reproduzierbarkeit in einer statischen Messmethode. Es konnten jedoch keine Unterschiede bei Änderung der Mahlgeschwindigkeiten, wie in Kapitel 3.1, ermittelt werden. Versuchspläne wie sie in Kapitel 3.1 durchgeführt wurden, wurden ebenfalls mit der Sonde als Messinstrument durchgeführt. Nahezu alle Ergebnisse (dargestellt DCPA, MCCDG) waren diffus und zeigten keinen statistisch sinnvoll auswertbaren Zusammenhang (Abbildung 3.2.10).

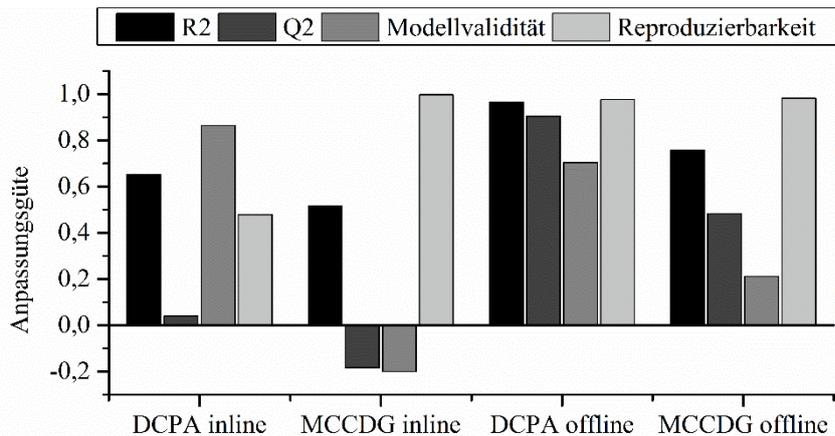


Abbildung 3.2.10. Modellgüte eines 2³ Versuchsplans für das Partikelmerkmal d₅₀ für zwei verschiedene Materialien nach Optimierung. Dargestellt sind die Modelle aus gemessenen Partikelgrößen mit SFV („inline“) und zum Vergleich offline vermessene Daten mittels Laserdiffraktometrie

3.2.3 Probleme, Ausblick und Verbesserungsvorschläge

Die Messungen mit der hier genutzten Sonde waren trotz Optimierungsmaßnahmen nicht ausreichend, um das primäre Ziel, eine Regelung der Partikelgröße auf Basis erhobener inline Daten, zu gewährleisten. Dabei stellt die Sonde mit ihrem Messprinzip und der Möglichkeit viele Partikel in kürzester Zeit zu messen eine gute Basis dar. Problematisch ist die in der Walzenkompaktierung resultierende bimodale Verteilung und die schwierige repräsentative Probennahme.

Kritisch war auch, dass sich in vielen Messungen, trotz Sonden-interner Druckluftspülung, das Messvolumen zugesetzt hat („fouling“). Diese Spülung nutzt Druckluft um Partikel, die das Messvolumen blockieren, zu entfernen. Dabei strömt die Luft entgegen der Fallrichtung der Partikel. Dieser Luftstrom wird periodisch in einem variabel einstellbaren Takt angewendet. Eine weitere, in Fallrichtung gerichtete, kontinuierliche Luftströmung dient dazu, die Partikel zu vereinzeln um Überlappungen zu vermeiden und die Adhäsion am Messfenster zu verhindern. Gerade bei Materialien, die einen hohen Feinanteil generierten, der zusätzlich adhäsiv war, wurde beobachtet, dass sich das Messvolumen zusetzte, sodass die Sonde mehrfach gereinigt werden musste. Im kontinuierlichen Prozess müsste hierfür

eine andere Lösung gefunden werden, da wesentlich längere Produktionsprozesse stattfinden werden und man diese nicht zur Reinigung einer Sonde unterbrechen kann.

Ein Teil dieser Verschmutzung war dem Versuchsaufbau geschuldet, der andere Teil ist prozessimmanent. Obwohl der Kompaktor im Rahmen dieser Arbeit Stützen erhalten hat, um einen größeren Abstand zwischen Granulatauffangbehälter und Sondeninstallation zu gewährleisten, führte die Druckluft der Sonde immer wieder zu Verwirbelungen von Feinanteil, welches sicherlich zum „fouling“ beigetragen hat.

Dennoch ist die Druckluftspülung mit den verfügbaren Dispergierern ein wichtiger Teil der Sonde, da sie so direkt in den Prozess eingebracht werden kann.

Im Folgekapitel 3.4 wurde die Sonde in einer Transportleitung verbaut, indem das Granulat mittels Vakuumtransfer zum nächsten Prozessschritt befördert wurde. Die Messung fand in Distanz zur Granuliertvorrichtung statt und nicht wie in diesem Kapitel, unmittelbar unter dem Granulator. Die Versuchsergebnisse sind im Folgekapitel beschrieben. Der Aufbau mit größerer Distanz zu der Mahlung scheint sinnvoll zu sein. Durch den Vakuumtransfer liegen die Partikel bereits vereinzelt vor und es kommt zu keinen Verwirbelungen, da das Material in Prozessrichtung abgesaugt wird. Nach dem Prozess war die Sonde nicht mit Pulver belegt. Der Zeitverlust zwischen Mahlung und Messung ist auch bei größerer Distanz vernachlässigbar, da der Transport wenige Sekunden andauert.

In Zukunft könnte man hier ansetzen und die Sonde in einen Pulverstrom mit größerer Distanz zum Granulator und unter anliegender Vakuumabsaugung verbauen. Auch hier sollte eine Fokussierung stattfinden, da der Auslass der Granulatoren zu breit ist. Prinzipiell ist hierfür ein kurzes Rohrstück zum Einbau der Sonde notwendig, jedoch sollten die Strecken unmittelbar vor und nach der Sonde ohne Richtungsänderung vorliegen. Ob eine weitere Optimierung des Messaufbaus in der Walzenkompaktierung letztendlich zu so genauen Messergebnissen führt um damit eine Regelung zu etablieren, kann noch nicht vorausgesagt werden.

3.2.4 Zusammenfassung

Die Parsum Sonde hat sich bereits in verschiedenen Anwendungen im Markt etabliert. In dieser Arbeit konnte die Sonde trotz diverser Optimierungsmaßnahmen nur mit mäßigem Erfolg platziert werden. Eine Partikelgrößenänderung, die in Kapitel 3.1 mittels laserdiffraktometrischen Messungen gezeigt werden konnte, ließ sich mithilfe der Sonde nicht bestätigen. Möglich war jedoch die Erkennung von groben Trends, sobald sich eine starke Änderung im Prozess ergab. Änderungen von 50-100 μm konnten im Prozess nicht dargestellt werden und befanden sich oft im Prozessgrundrauschen. Für den Zweck des reinen Monitorings, in dem grobe Trends erkannt werden sollen, könnte die Sonde somit geeignet sein. Über die Messdaten eine Regelung der Partikelgröße zu bewerkstelligen, wie zunächst gewünscht, kann mit diesem Aufbau und der aktuellen Qualität der Messung jedoch nicht geleistet werden. Trotz der hohen möglichen Auflösung der Sonde ab 50 μm , waren Signale auch bei hohen Ringspeichergrößen zu verrauscht. Diskutiert wurde die schwierige Probenpräsentation, die maßgeblichen Einfluss auf das Messergebnis nimmt. Dennoch bleibt die Sonde aktuell für eine inline Messung von trockenen Haufwerken nach wie vor eine Methode der Wahl, da sie das Geschehen unmittelbar im Prozess beobachtet. Andere Technologien sollten in der inline Messung verglichen werden, um möglicherweise ein robusteres Messsystem mit einer potentiellen Regelung zu verwirklichen.

3.3 Verweilzeitanalyse beim Trockengranulieren⁵

3.3.1 Einleitung

Eine der herausforderndsten Fragestellungen bei der kontinuierlichen Herstellung von festen Arzneiformen ist die Definition einer Charge (Kapitel 1.1.4). Auch die Kommunikation zwischen allen Geräten und der Moment der Einflussnahme auf bestimmte Stellgrößen gehören zu den wichtigsten Fragen auf dem Weg der Automatisierung. Beiden kann man mithilfe der Verweilzeitverteilung, d.h. mit dem Wissen wie lange sich Materialien in einzelnen Prozessschritten befinden, einen Schritt näher kommen.

In dieser Untersuchung wurden Verweilzeitverteilungen während des Trockengranulierens bestimmt. Dabei wurde nicht der gesamte Prozess betrachtet, d.h. vom Fördern über die Verdichtung bis hin zur Desagglomeration, sondern der Fokus lag beschränkt auf dem Zerkleinern der Schülpfen zum Granulat. Für Untersuchungen anderer kontinuierlicher, pharmazeutischer Prozesse wie der Zweischneckengranulation [82-84] oder Schmelzextrusion [85] liegen bereits Erfahrungen über die Verweilzeit und über die Verweilzeitänderungen durch Änderungen von Prozessparametern vor. Eine derartige Untersuchung wurde für das Trockengranulieren erstmalig vorgenommen. Hierfür wurde ein für die Extrusion entwickeltes Kamerasystem, das auf Basis einer Bildanalyse Verweilzeitverteilungen messen kann, umfunktioniert und auf die Trockengranulation angewendet.

Dieses sollte Aufschluss darüber geben, wie lange sich Materialien im Granulator in Abhängigkeit der Prozesseinstellungen befinden. Das lässt Rückschlüsse darauf zu, wann sich eine geänderte Prozesseinstellung auf das Produkt auswirkt. Nicht nur die Prozessparameter wurden dahingehend untersucht, sondern auch Materialien mit unterschiedlichem Deformations- und Bruchverhalten. Hierfür wurden Dicalciumphosphat anhydrat (DCPA) und eine koprozessierte mikrokristalline Cellulose (MCCDG) verwendet. Zusätzlich wurden alle Versuche auf zwei Kompaktoren mit unterschiedlichen Granuliersystemen durchgeführt um zu prüfen, ob ein Einfluss auf Verweilzeit besteht. Zum einen wurde ein Kompaktor mit einem konischen Raspelsieb (KG) als Granuliersystem genutzt und zum anderen ein Kompaktor mit Vierkantsieb und einem oszillierenden Sterngranulator (OG).

Mit dem Wissen über die Verweilzeitverteilung könnte man geschickte Regelungen entwerfen, die ein Überschießen der Prozessstellgrößen auf zu hohe oder niedrige Werte und ein häufiges Nachjustieren verhindern würden.

⁵ Ergebnisse des Kapitels wurden in der Publikation „*Experimental determination of residence time distribution in continuous dry granulation*“ veröffentlicht (siehe Abschnitt Veröffentlichungen).

3.3.2 Markerschülpfenherstellung und Charakterisierung

3.3.2.1 Herstellen von Markerschülpfen

Da zur Messung von Verweilzeitverteilungen Pulsexperimente durchgeführt werden, musste zunächst eine Markersubstanz bestimmt werden. Üblicherweise wird diese pulverförmig am Anfang des Prozess hinzugegeben und deren Konzentration über eine Bildanalyse, spektroskopisch oder durch ein nasschemisches Verfahren über die Zeit bestimmt. Wichtig hierbei ist es, dass die hinzugefügte Substanz den Prozess nicht stört bzw. verändert, da sonst eine markerbeeinflusste Verweilzeit gemessen wird und nicht die Prozessverweilzeit. Daher wird die Markersubstanz üblicherweise sehr niedrig dosiert. In dieser Versuchsreihe wurde ein Farbpuls mit roten Eisenoxiden ausgelöst, welcher durch die Analyse des resultierenden roten Differenzsignals der RGB-Bilddaten ausgewertet wurde. Dabei war eine große Masse Marker notwendig um diesen Puls am Prozessende zu detektieren.

Da das Zugeben von pulverförmigen Materialien in den Granulator den Teilprozess des Desagglomerierens nicht darstellen würde, wurden Markerschülpfen (MS) hergestellt. Diese Schülpfen bestanden zu 80 % aus dem zu analysierenden Material und zu 20 % aus rotem Eisenoxid. Die Markerschülpfen wurden auf die gleiche Weise hergestellt wie in den Versuchen (Tabelle 3.3.1), d.h. mit gleicher spezifischer Kompaktierkraft F_{sp} und Walzengeschwindigkeit v_{pw} . Diese Markerschülpfen wurden als Puls direkt in den Granulator gegeben. Um zu prüfen, ob anhand der Markerschülpfen der Prozess nachgebildet werden kann, wurden die Schülpfenporositäten gemessen (Methode 6.2.3.3) und mit den Schülpfen verglichen, die mit den gleichen Prozesseinstellungen prozessiert wurden, jedoch keine Markersubstanz enthielten (im Folgenden als Prozessschülpe/PS bezeichnet).

Tabelle 3.3.1 Versuchsübersicht

| Material | Granulator/Gerät | Faktorstufen (FS) -1 / +1 | | |
|----------|------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | F_{sp} [kN/cm] | v_{RG} [min ⁻¹] | v_{pw} [min ⁻¹] |
| MCCDG | OG | 3 / 5 | 40 / 80 | 2 / 3 |
| | KG | 3 / 5 | 300 / 600 | 2 / 3 |
| DCPA | OG | 7 / 13 | 40 / 80 | 2 / 3 |
| | KG | 7 / 13 | 300 / 600 | 2 |

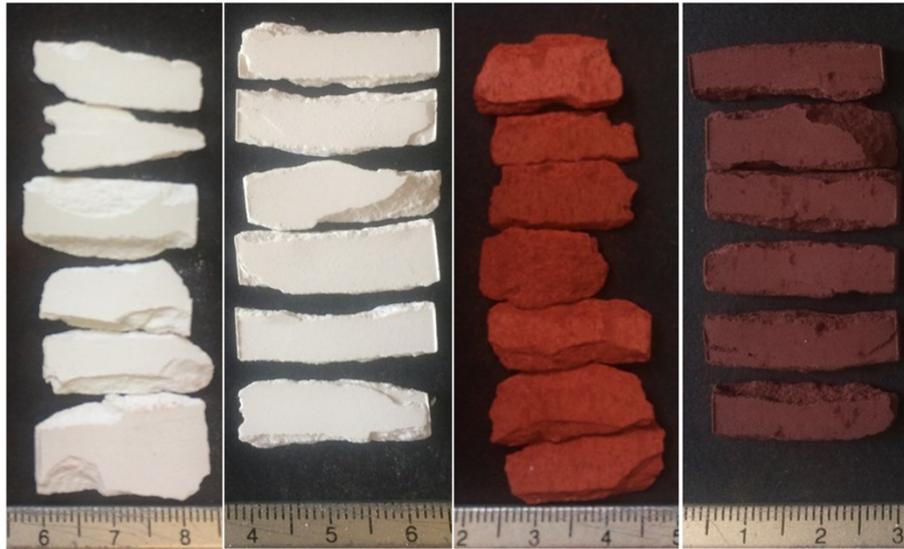


Abbildung 3.3.1. MCCDG Schülpen, von links nach rechts: PS KG, PS OG, MS KG, MS OG

Tabelle 3.3.2 Ermittelte Schülpenporositäten der Materialien und Marker, $mw \pm s$, $n = 3$

| Material | Gerät | Schülpentyp | Schülpenporosität [%] bei | | |
|----------|-------|-------------|---------------------------|------------|------------|
| | | | 3 kN/cm | 4 kN/cm | 5 kN/cm |
| MCCDG | OG | PS | 45,8 ± 1,3 | 43,3 ± 0,8 | 39,5 ± 1,3 |
| | | MS | 45,8 ± 0,7 | 41,4 ± 1,2 | 39,7 ± 0,2 |
| | KG | PS | 44,6 ± 0,2 | 40,8 ± 0,3 | 37,6 ± 0,2 |
| | | MS | 46,9 ± 0,2 | 45,5 ± 0,4 | 41,2 ± 0,2 |
| DCPA | OG | PS | 48,4 ± 0,1 | 46,3 ± 0,6 | 44,5 ± 1,2 |
| | | MS | 47,1 ± 0,2 | 45,2 ± 0,5 | 43,4 ± 0,4 |
| | KG | PS | 47,6 ± 0,8 | 45,5 ± 0,5 | 43,4 ± 0,3 |
| | | MS | 48,7 ± 1,1 | 47,6 ± 0,4 | 45,3 ± 1,8 |

3.3.2.2 MCCDG

Die Schülpenporositäten aller MCCDG Schülpen unterschieden sich unwesentlich voneinander und verringerten sich mit steigender spezifischer Kompaktierkraft. Die höchsten Porositäten wurden bei 3 kN/cm mit 46,9 % gemessen, welche durch die Erhöhung der spezifischen Kompaktierkraft auf 5 kN/cm auf bis zu 37,6 % erniedrigt wurden (Abbildung 3.3.2). Die Prozessschülpen, die am KG hergestellt wurden, waren dichter, jedoch in der gleichen Größenordnung. Die Markerschülpen, die am KG hergestellt wurden, waren weniger dicht und hatten eine höhere Porosität als die, die am OG hergestellt wurden. Hieraus resultierte ein größerer Unterschied zu den korrespondierenden Prozessschülpen am KG, im Vergleich zu Marker- und Prozessschülpen, die am OG hergestellt wurden. Der größte Unterschied von 4,7 % trat dabei bei einer genutzten F_{sp} von 4 kN/cm auf (Tabelle 3.3.2). Der leichte Unterschied zwischen Marker- und Prozessschülpen könnte auf die Verwendungen unterschiedlicher Geräte zurückzuführen sein⁶. Der Unterschied in der

⁶ Die Geräte nutzen unterschiedliche Systeme um die spezifische Kompaktierkraft aufzubringen.

Differenz zwischen Marker- und Prozessschülpen ist auf die Verwendung zweier verschiedener Eisenoxide zurückzuführen⁷.

Betrachtet man jedoch alle Werte und die Tendenzen unter Druckbelastung, so befinden sich die Schülpen im ähnlichen Porositätsbereich, wodurch angenommen werden kann, dass die Markerschülpen ähnlich zu desagglomerieren sind wie die Prozessschülpen. Auffällig ist auch die Schülpengeometrie. Beim OG wirken die Bruchstücke wesentlich homogener bezüglich Größe und Form (Abbildung 3.3.1). Der am Gerät befindliche Abstreifer, der die Schülpen von der Walze trennt, ist in einem spitzen Winkel zu der Walze angebracht, wodurch die Schülpen sanft von den Walzen gelöst werden. Bei KG treffen die Schülpen in einem 90° Winkel auf die Abstreifer, welches zu einer stärker destruktiven Ablösung von den Walzen führt.

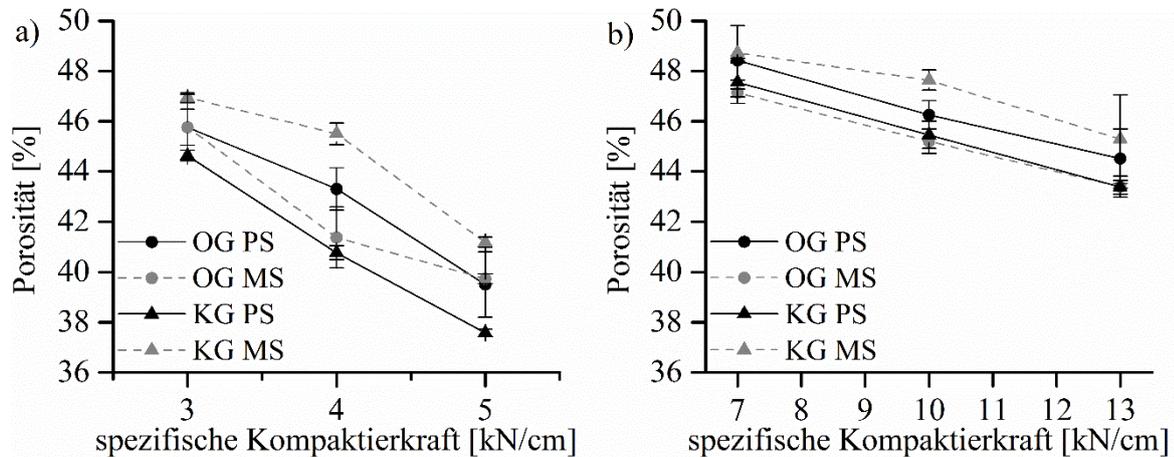


Abbildung 3.3.2 Schülpenporositäten der Prozessschülpen und der Markerschülpen zur Verweilzeitanalyse, a) MCCDG, b) DCPA, $m_w \pm s$, $n = 3$

3.3.2.3 DCPA

Die gleichen Tendenzen, wie sie für MCCDG beobachtet und beschrieben wurden, treffen auch auf die DCPA Schülpen zu. Auch hier lässt sich eine niedrigere Schülpenporosität bei den KG Schülpen beobachten, während die Markerschülpen am KG, vermutlich markerbedingt, eine höhere Porosität zeigen. Auch hier sind die Markerschülpen insgesamt mit den Prozessschülpen vergleichbar, sodass angenommen wird, dass der Prozess bei der Verwendung von Markerschülpen nicht gestört wird.

3.3.3 Verweilzeitverteilung

3.3.3.1 MCCDG

Die Verweilzeitverteilungskurven zeigten einen typischen, monomodalen Kurvenverlauf. In Abbildung 3.3.3 sind exemplarisch verschiedene Untersuchungen dargestellt, die alle bei einer Walzengeschwindigkeit von 2 min^{-1} gemessen wurden. Aufgezeigt ist die Verweilzeitfunktion $E(t)$, die über die gemessene Markerintensität (Differenz im roten

⁷ Die Versuche wurden an verschiedenen Orten durchgeführt (L.B.Bohle, HHU). Die an den Versuchorten vorhandenen roten Eisenoxide waren von unterschiedlichen Herstellern (6.1.2).

Farbspektrum) die Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Markersubstanz im Prozess beschreibt. Dabei ist zu sehen, dass sich in Abhängigkeit der Prozessparameter die maximale Markerintensität mit den Zeitpunkten des Peakmaximums ändert. Verringern sich die Maximalintensitäten, so ändert sich das Peakmaximum zu späteren Zeitpunkten (t_{\max}) im Prozess, sodass der Gesamtaufenthalt des Markers verlängert wird und umgekehrt. Der Zeitpunkt an dem keine Änderung des Farbspektrums mehr zu sehen ist, entspricht dem Zeitpunkt, wo der Marker den Prozess vollständig verlassen hat und wird als t_{out} bezeichnet. Die entsprechenden Kenngrößen dieser Kurven sowie derer anderer durchgeführter Versuche sind in Tabelle 3.3.3 dargestellt.

Tabelle 3.3.3. Ergebnisse der Verweilzeitanalyse für MCCDG, Ergebnisse sind um die Totzeit bereinigt.

| Nr. | Kompaktor/ Granulator | F_{sp} [kN/cm] | v_{PW} [min ⁻¹] | v_{RG} [min ⁻¹] | t_{\max} [s] | t_{out} [s] | MRT [s] |
|-----|--------------------------|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------------|------------|
| N1 | | 3 | 2 | 300 | 5,0 | 88,0 | 17,8 |
| N2 | | 5 | 2 | 300 | 8,9 | 102,7 | 23,8 |
| N3 | | 3 | 2 | 600 | 4,0 | 62,0 | 11,6 |
| N4 | | 5 | 2 | 600 | 5,3 | 91,0 | 19,9 |
| N5 | | 3 | 3 | 300 | 3,9 | 112,9 | 21,3 |
| N6 | | 5 | 3 | 300 | 8,1 | 105,1 | 29,1 |
| N7 | KG | 3 | 3 | 600 | 4,8 | 57,4 | 14,6 |
| N8 | | 5 | 3 | 600 | 5,5 | 79,7 | 19,4 |
| N9 | | 4 | 2 | 450 | 3,9 | 62,4 | 14,8 |
| N10 | | 4 | 2 | 450 | 4,8 | 66,6 | 15,6 |
| N11 | | 4 | 2 | 450 | 4,2 | 89,0 | 16,9 |
| N12 | | 4 | 3 | 450 | 4,9 | 93,5 | 22,7 |
| N13 | | 4 | 3 | 450 | 4,6 | 91,3 | 20,0 |
| N14 | | 4 | 3 | 450 | 3,6 | 91,0 | 16,5 |
| N1 | | 3 | 2 | 40 | 16,7 | 100 | 30,6 |
| N2 | | 5 | 2 | 40 | 23,1 | 120 | 37,0 |
| N3 | | 3 | 2 | 80 | 11,3 | 75 | 19,8 |
| N4 | | 5 | 2 | 80 | 14,5 | 175 | 31,2 |
| N5 | | 3 | 3 | 40 | 21,2 | 136 | 34,8 |
| N6 | | 5 | 3 | 40 | 28,9 | 163 | 44,4 |
| N7 | OG | 3 | 3 | 80 | 12,0 | 113 | 23,4 |
| N8 | | 5 | 3 | 80 | 20,2 | 116 | 29,9 |
| N9 | | 4 | 2 | 60 | 19,1 | 106 | 29,8 |
| N10 | | 4 | 2 | 60 | 15,1 | 128 | 29,2 |
| N11 | | 4 | 2 | 60 | 18,5 | 98 | 28,3 |
| N12 | | 4 | 3 | 60 | 17,0 | 141 | 32,2 |
| N13 | | 4 | 3 | 60 | 16,8 | 115 | 31,3 |
| N14 | | 4 | 3 | 60 | 15,6 | 110 | 29,2 |

Tabelle 3.3.4. Modelstatistiken der aufgestellten Modelle zur Beschreibung der Verweilzeitänderung, DOE: Versuchsplan (Design of Experiment)

| DOE | Material | Kompaktor / Granulator | Modell-Transformation | R ² | Q ² | Modellvalidität | Reproduzierbarkeit |
|----------------|----------|------------------------|-----------------------|----------------|----------------|-----------------|--------------------|
| 2 ³ | MCCDGG | OG | keine | 0,94 | 0,84 | 0,60 | 0,95 |
| 2 ³ | MCCDGG | KG | keine | 0,85 | 0,68 | 0,90 | 0,73 |
| 2 ³ | DCPA | OG | logarithmisch | 0,88 | 0,55 | 0,35 | 0,93 |
| 2 ² | DCPA | KG | keine | 0,80 | 0,62 | 0,97 | 0,40 |

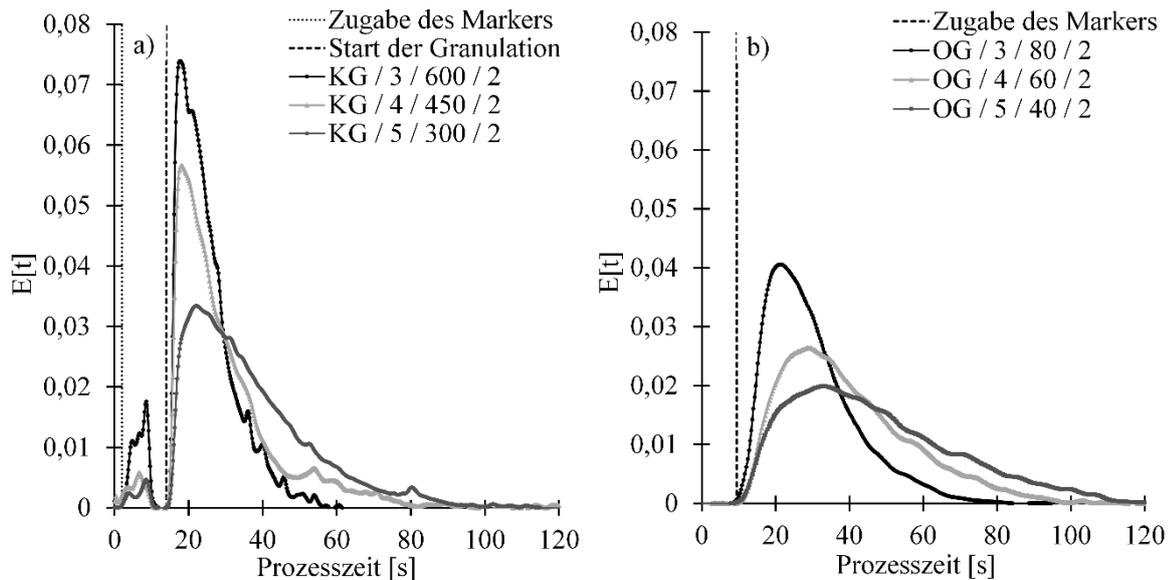


Abbildung 3.3.3. Exemplarisch dargestellte Verweilzeitverteilungskurven von MCCDG auf den Faktorstufen (F_{sp}/v_{RG}): -1/1, 0/0 und 1/-1 bei v_{PW} von 2 min^{-1} , a) KG, b) OG, Darstellung der Legende: Granulator- u. Gerätetyp / F_{sp} [kN/cm] / v_{RG} [min^{-1}] / v_{PW} [min^{-1}]

Die in Abbildung 3.3.3.a dargestellten Verweilzeitkurven von MCCDG, aufgenommen am KG, zeigen insgesamt einen kürzeren Markeraufenthalt innerhalb des Granulierprozesses. Hier waren jedoch immer kleine lokale Maxima in der Totzeit zu sehen. Die Totzeit beschreibt üblicherweise den Zeitraum von der Markerzugabe bis zur Detektion des ersten Markersignals. Die hier dargestellte Totzeit ist experimentell bedingt und auf die Versuchsdurchführung zurückzuführen. Der Prozess musste während des Befüllens mit Markerschülpen gestoppt werden. Hierbei passierte der Feinanteil der Markerschülpen bereits den Granulator und wurde vom Detektorsystem gemessen. Da dieses nicht den Prozess darstellt, wurden diese lokalen Maxima in der Totzeit nicht weiter in den Messungen berücksichtigt. Die Zeit bis zum Start des Granulators wurde in der mittleren Verweilzeit nicht berücksichtigt. In Abbildung 3.3.3.b sind die Verweilzeitkurven von MCCDG dargestellt, die am OG aufgenommen wurden. Dabei ist am Anfang eine Totzeit gemessen worden. Die hier gemessene Totzeit ist ebenfalls experimentell bedingt (Methode 6.2.3.9) und nicht wirklich existent, da die Schülpen direkt in den Granulator gegeben wurden. Alle aufgezeigten Werte sind somit um die Totzeit korrigiert.

Die Versuche mit der niedrigsten F_{sp} und der höchsten v_{RG} zeigten die höchste Markerintensität, das Peakmaximum bei kürzeren Prozesszeiten und die kürzeste

Gesamtverweilzeit des Markers im Prozess. Entsprechend ergibt diese Messung auch die kürzeste mittlere Verweilzeit (MRT). Umgekehrt verhält es sich für eine hohe $F_{sp.}$ und eine niedrige v_{RG} . Hier wurden die längsten mittleren Verweilzeiten gemessen.

Grundsätzlich lassen sich die gleichen Zusammenhänge für das KG Granuliersystem ermitteln wie bereits zuvor für das OG System. Nur die Verteilungskurven waren insgesamt enger, weswegen die mittleren Verweilzeiten auch kürzer waren.

Die statistische Auswertung bestätigt diese Beobachtung ebenfalls. Es konnten lineare Regressionsmodelle ausreichender Güte erstellt werden um die Zusammenhänge der Parameter, Materialien und Kompaktoren mit verschiedenen Granuliersystemen zu evaluieren (Tabelle 3.3.4).

Der Koeffizientenplot zeigt hierbei, dass beim OG die Faktoren $F_{sp.}$, v_{RG} , und v_{PW} einen signifikanten Einfluss auf die mittlere Verweilzeit haben (Abbildung 3.3.4.b). Dabei zeigt die v_{RG} den größten Einfluss auf die MRT in dem analysierten Versuchsraum. Der Koeffizient liegt bei -5,3 s, welches eine Verkürzung der mittleren Verweilzeit darstellt. Auch $F_{sp.}$ zeigt einen ausgeprägten, zu längeren mittleren Verweilzeiten beeinflussenden Koeffizienten von 4,2 s, während der Einfluss von v_{PW} signifikant, jedoch mit 1,4 s weniger stark ausgeprägt ist.

Schülpfen, die geringeren spezifischen Kompaktierkräften ausgesetzt waren, zeigten eine höhere Porosität, dementsprechend war der Gasanteil in der Schülpe größer. Alle Stellen von Lufteinschlüssen stellen potenzielle Bruchstellen dar, weswegen diese Schülpfen auch leichter zu granulieren sind und somit eine kürzere Verweilzeit aufzeigen. Erhöht man die spezifische Kompaktierkraft, so erhöht sich die Festigkeit und die dem Rotor entgegengebrachte Kraft, die zum Bruch überwunden werden muss.

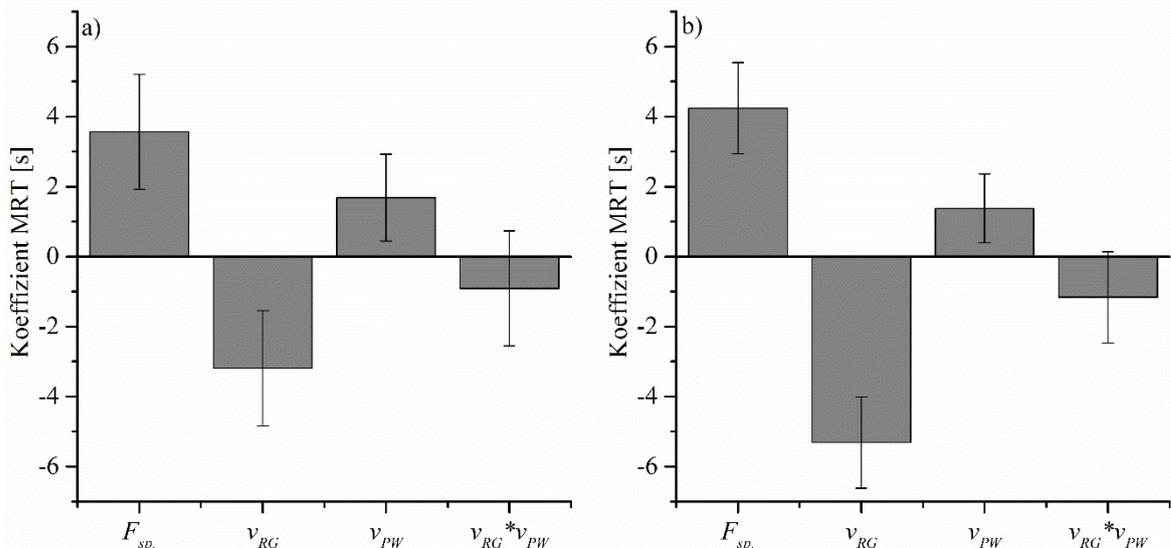


Abbildung 3.3.4. Koeffizientenplot der mittleren Verweilzeit a) KG, b) OG, Koeffizient \pm KI ($\alpha = 0,05$)

Erhöht man die Rotationgeschwindigkeit, so wird dem Zerkleinerungsprozess eine höhere Energie und Bewegung zugeführt, wodurch die Zerkleinerungsmechanismen [86-88], wie

Schlag, Prall oder Scherung, pro Zeit öfter zum Tragen kommen und somit das Produkt bzw. der Marker den Prozess schneller verlassen kann.

Bei dem konischen Granuliersystem bewirken höhere Rotationsgeschwindigkeiten des Rotors eine starke Zentrifugalkraft, welche zu einem vermehrten Kontakt zwischen Schülpfen und Sieb führt [89] und dadurch eine schnellere Granulation resultiert. Das in diesem konischen Granuliersystem genutzte Raspelsieb verkürzt die Verweilzeit zusätzlich, da bei den vorliegenden Zerkleinerungsmechanismen der Anteil an Partikeln, der durch Schnitt das Sieb passiert, erhöht wird. Diesbezüglich gibt es gegensätzliche Darstellungen in der Literatur. So zeigten Byres & Peck [90] eine Verlängerung der Granulationszeit mit steigenden Rotationsgeschwindigkeiten, obwohl ein ähnlicher Granulierer genutzt wurde. Sie verwendeten jedoch wesentlich höhere Rotationsgeschwindigkeiten, welches aufzeigt, dass die dargelegten Zusammenhänge nur für den untersuchten Versuchsraum gültig sind und nicht extrapoliert werden können. Scheinbar verhält sich der beschriebene Zusammenhang bei höheren Geschwindigkeiten nicht mehr linear.

In Abbildung 3.3.5 sind die Zentralpunkte der Experimente mit MCCDG gezeigt. Die Mittelwerte beim KG sind unterhalb 20 s. Dabei ist der höhere beider Werte mit 19,7 s bei der schnelleren Walzengeschwindigkeit gemessen worden. Bei dem OG sind die Werte insgesamt größer, also zu längeren Verweilzeiten verschoben, aber auch da zeigt sich, dass bei der höheren Walzengeschwindigkeit die Verweilzeit minimal verlängert ist. Dieses Ergebnis scheint zunächst nicht plausibel zu sein, denn bei erhöhtem Durchsatz, d.h. mehr prozessiertes Material pro Zeit, muss die Aufenthaltszeit in den Teilabschnitten des Prozesses verkürzt sein. In dieser Untersuchung tragen aber unterschiedliche Effekte dazu bei, dass hier eine verlängerte Verweilzeit gemessen wurde.

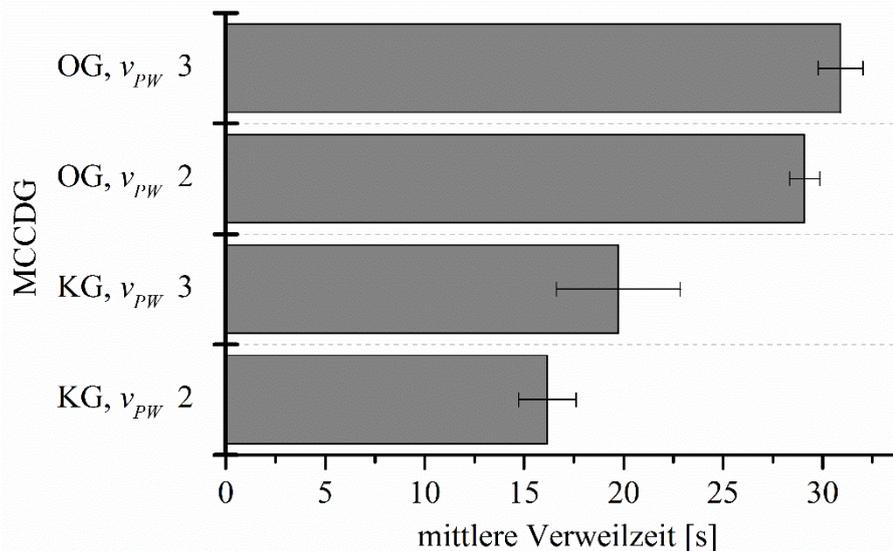


Abbildung 3.3.5. Zentralpunkte der durchgeführten Versuche, MRT: $m_w \pm s$, $n = 3$, MCCDG

Die Füllstände die sich bei MCCDG ausbildeten, waren bei Walzengeschwindigkeiten von 2 min^{-1} kleiner als bei 3 min^{-1} . Die hinzugefügte Masse an Markerschülpfen war in den Versuchen immer gleich, weswegen sich das Verhältnis von Prozessschülpfen zu Markerschülpfen im Granulator verändert hat. Damit wurde bei höherem Durchsatz das

Markermaterial vermehrt mit dem im Granulator befindlichen Prozessschülpfen vermischt, wodurch ein längeres Verweilen der Markerschülpfen resultierte. Außerdem bedeuten unterschiedliche Füllstände unterschiedlich hohe Auslastungen des Granulators und damit variierende Freivolumina im Granulator. Ist die Auslastung hoch, so sind viele Positionen an denen das Material das Sieb als Granulat verlassen kann belegt, woraus sich eine Wartezeit ergibt. Ist die Auslastung gering, so kann die Mahlrate bei dem zugegeben Puls kurzweilig ansteigen und die zusätzlich hinzugefügte Schülpfenmenge schneller granuliert werden. Hieraus resultiert auch der statistisch signifikante Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf die mittlere Verweilzeit (Abbildung 3.3.4).

3.3.3.2 DCPA

Für das Dicalciumphosphat wurden bezüglich der Verweilzeitverteilung ähnliche Zusammenhänge am OG beobachtet (Abbildung 3.3.6.b). Da das Material spröde ist und keine hohen Schülpfen- und Granulatfestigkeiten bei gleichen F_{sp} wie MCCDG erreicht werden, wurden für diese Untersuchung höhere F_{sp} ausgewählt, um Schülpfen und Granulate ausreichender Festigkeit zu generieren. Auch hier zeigte sich, dass geringe spezifische Kompaktierkräfte in Kombination mit den hohen Granulatorgeschwindigkeiten zu hohen Markerintensitäten mit kurzen t_{max} und t_{out} Zeiten führen und entsprechend zu einer verkürzten mittleren Verweilzeit. Hohe F_{sp} und langsame v_{RG} führen zu einer verlängerten mittleren Verweilzeit.

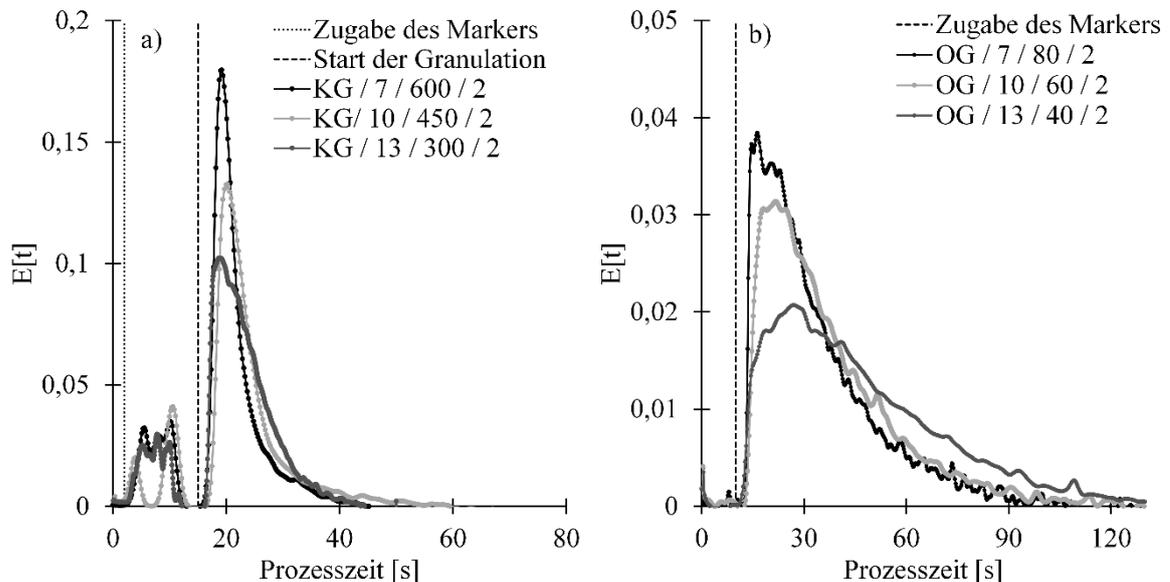


Abbildung 3.3.6. Exemplarisch dargestellte Verweilzeitverteilungskurven von DCPA auf den Faktorstufen (F_{sp}/v_{RG}): -1/1, 0/0 und 1/-1 bei v_{PW} von 2 min^{-1} , a) KG, b) OG, Darstellung der Legende: Granulator- u. Gerätetyp / F_{sp} [kN/cm] / v_{RG} [min^{-1}] / v_{PW} [min^{-1}]

Vergleicht man die mittleren Verweilzeiten aller Versuche (Tabelle 3.3.5) mit denen von MCCDG (Tabelle 3.3.3), so lässt sich eindeutig erkennen, dass diese kürzer sind, obwohl höhere F_{sp} bei der Kompaktierung aufgebracht wurden (Tabelle 3.3.1). MCCDG hat mit seinem hohen Anteil an MCC eine wesentlich höhere Plastizität und bessere Bindeeigenschaften, wodurch Schülpfen höherer Festigkeit resultieren. Beim Mahlen dieser wird der eingebrachte Energieeintrag u.a. zur plastischen Deformation vor dem Bruch

aufgewendet, welches bei DCPA mit seinen spröden Eigenschaften nicht der Fall ist. Damit werden DCPA Schülpen leichter und schneller gemahlen, was sich auch in den Verweilzeiten widerspiegelt. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Mirtic und Reynolds [70] beschrieben. Sie verglichen MCC und Mannitol um das Bruchverhalten zu studieren. Obwohl die Schülpen auf die gleiche Porosität gepresst wurden, benötigte MCC als plastisches Material konsequent eine längere Zeit um das Sieb zu passieren als das spröde Mannitol.

Tabelle 3.3.5. Ergebnisse der Verweilzeitanalyse für DCPA, Ergebnisse sind um die Totzeit bereinigt.

| Nr. | Kompaktor/ Granulator | $F_{sp.}$ [kN/cm] | v_{PW} [min ⁻¹] | v_{RG} [min ⁻¹] | t_{max} [s] | t_{out} [s] | MRT [s] |
|-----|--------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|---------------|---------|
| N1 | KG | 7 | 2 | 300 | 3,7 | 39,1 | 8,3 |
| N2 | | 13 | 2 | 300 | 5,3 | 32,6 | 10,2 |
| N3 | | 7 | 2 | 600 | 3,1 | 33,3 | 6,1 |
| N4 | | 13 | 2 | 600 | 3,2 | 20,9 | 5,4 |
| N5 | | 10 | 2 | 450 | 3,0 | 45,1 | 7,6 |
| N6 | | 10 | 2 | 450 | 3,8 | 52,6 | 9,1 |
| N7 | | 10 | 2 | 450 | 3,8 | 28,1 | 6,4 |
| N1 | OG | 7 | 2 | 40 | 17,4 | 109 | 31,5 |
| N2 | | 13 | 2 | 40 | 19,8 | 155 | 46,4 |
| N3 | | 7 | 2 | 80 | 8,2 | 66 | 17,7 |
| N4 | | 13 | 2 | 80 | 9,3 | 123 | 28,1 |
| N5 | | 7 | 3 | 40 | 3,2 | 102 | 27,1 |
| N6 | | 13 | 3 | 40 | 4,2 | 117 | 30,6 |
| N7 | | 7 | 3 | 80 | 9,6 | 88 | 22,8 |
| N8 | | 13 | 3 | 80 | 6,9 | 117 | 25,0 |
| N9 | | 10 | 2 | 60 | 12,7 | 105 | 26,1 |
| N10 | | 10 | 2 | 60 | 13,3 | 83 | 23,3 |
| N11 | | 10 | 2 | 60 | 12,4 | 93 | 26,2 |
| N12 | | 10 | 3 | 60 | 4,6 | 91 | 23,5 |
| N13 | | 10 | 3 | 60 | 4,2 | 88 | 24,3 |
| N14 | | 10 | 3 | 60 | 4,4 | 80 | 22,3 |

Die am KG gemessenen Verweilzeiten unterschieden sich auffallend im Vergleich zu dem OG. Die Kombination aus KG und dem sprödebrüchigen DCPA führte zu extrem kurzen Verweilzeiten. Die beschriebenen Zusammenhänge von $F_{sp.}$ und v_{RG} sind auch hier valide und anhand der Verweilzeitenkurven zu erkennen (Abbildung 3.3.6.a). Jedoch sind die Verweilzeitkurven aller Versuche eng verteilt und sehr nah beieinander, sodass große Unterschiede in der mittleren Verweilzeit ausblieben. Es ergaben sich mittlere Verweilzeiten von 5,4 s bis zu 10,2 Sekunden. Die Versuchsreihe mit höheren Durchsätzen ($v_{PW} = 3 \text{ min}^{-1}$) ließ sich nicht durchführen, da hierbei in Kombination mit dem Abdichtungssystem ein zu hohes Walzendrehmoment generiert wurde und dabei das Gerät stoppte. Betrachtet man die Ergebnisse aus Kapitel 3.1.3.3, so kann gemutmaßt werden, dass die Erhöhung des Durchsatzes die Verweilzeit im Granulator nicht bzw. nicht stark

verlängert. Dort wurden bei plastischen Materialien die Änderungen der Partikelgrößenverteilung durch höhere Durchsätze auf die Steigerung des Granulatorfüllvolumens an Schülpen zurückgeführt. Bei MCCDG als eher plastisch verformbares Material wurde die Zunahme der Verweilzeit gleichermaßen begründet. Bei den spröden Materialien wiederum wurde keine Änderung der Granulatgrößenverteilung beobachtet, weswegen im Umkehrschluss auch keine Verweilzeitverlängerung gemutmaßt werden kann (siehe Abschnitt 3.1.3.3).

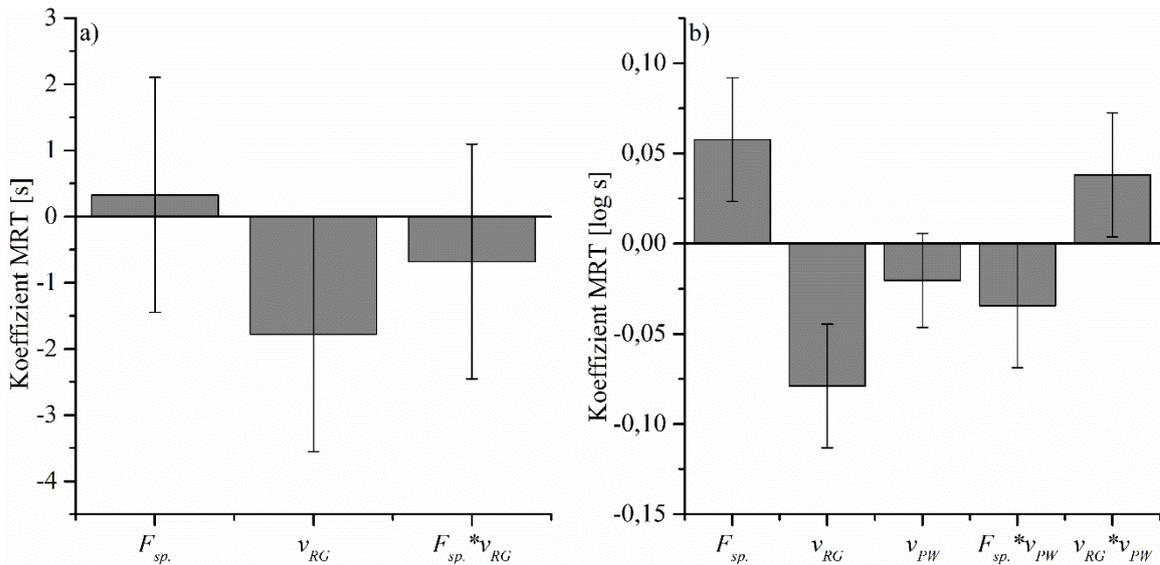


Abbildung 3.3.7. Koeffizientenplot der mittleren Verweilzeit für DCPA a) KG aus einem 2² Versuchsplan, n = 7, b) OG aus einem 2³ Versuchsplan, n = 14, Koeffizient ± KI ($\alpha = 0,05$)

Die beschriebenen Zusammenhänge von $F_{sp.}$ und v_{RG} wurden bei dem OG als signifikante Einflussgrößen ermittelt. Das Modell, welches die Zusammenhänge der Versuchsergebnisse bei dem OG bestmöglich beschreibt, wurde durch eine logarithmische Transformation erhalten (Abbildung 3.3.7.b). v_{PW} ist nicht signifikant, aber der Einfluss scheint negativ zu sein. Dies würde eine verkürzte mittlere Verweilzeit bei höheren Durchsätzen bedeuten. Die Zentralpunkte zeigen ebenfalls eine leicht verkürzte mittlere Verweilzeit für die erhöhte Walzengeschwindigkeit (Abbildung 3.3.8).

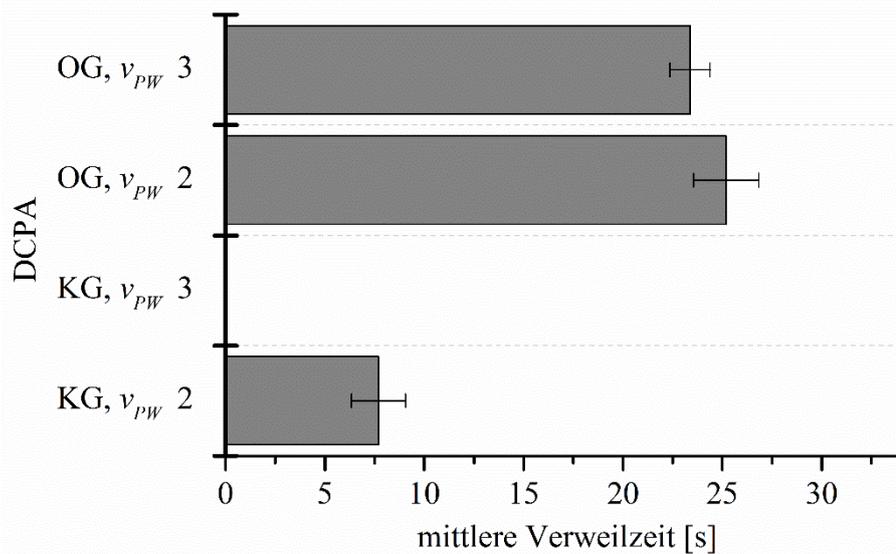


Abbildung 3.3.8. Zentralpunkte der durchgeführten Versuche mit DCPA, MRT: $m \pm s$, $n = 3$

Angesichts des beschriebenen Bruchverhaltens von DCPA könnte dieses auch plausibel sein, da sich der Granulator durch das einfachere Granulieren des Materials weit unterhalb der Auslastungsgrenze befindet. Bei höheren Durchsätzen könnten somit mehr Granulierflächen genutzt werden und einen schnellen Durchtritt bewirken. Jedoch sollte v_{PW} in diesem Fall nicht einzeln betrachtet werden, da signifikante Interaktionen von v_{PW} mit F_{sp} und von v_{PW} mit v_{RG} beobachtet wurden. Diese Einflüsse müssen miteinbezogen werden. Die Interaktion mit der spezifischen Kompaktierkraft ist negativ, welches darauf schließen lässt, dass zusätzlich zu dem Einfluss der von v_{PW} einzeln ausgeht, eine weitere Verkürzung der mittleren Verweilzeit zu erwarten ist, wenn sich F_{sp} und v_{PW} auf höheren Werten befinden.

Diese Interaktion wird anhand des Konturplots veranschaulicht. In Abbildung 3.3.9.a ist zu sehen, dass besonders bei hohen spezifischen Kompaktierkräften die Erhöhung der Walzengeschwindigkeit einen besonders starken Einfluss auf die Verkürzung der MRT hat, während sich bei niedrigen Kompaktierkräften wenig ändert. MCCDG zeigt diese Interaktion nicht, jedoch wurde dabei mit Erhöhung der Walzengeschwindigkeit eine Verlängerung der MRT beobachtet. Bei DCPA ist es umgekehrt, denn die MRT nimmt bei steigender Walzengeschwindigkeit bei hohen spezifischen Kompaktierkräften ab.

Dies rührt daher, dass zum einen bei der DCPA Markerschülpenzugabe der Granulator einen großen Auslastungsbereich hat und sich zum anderen durch die nachfolgenden Prozessschülpen ein sich in Prozessrichtung ausbildender Druck entwickelt, womit sich eine größere Abwärtsbewegung durch das Sieb ergibt. Bei den schweren, dichteren DCPA Schülpen macht sich das besonders bemerkbar. Dieser Effekt wird von Experimenten von Mirtic und Reynolds [70] bestätigt.

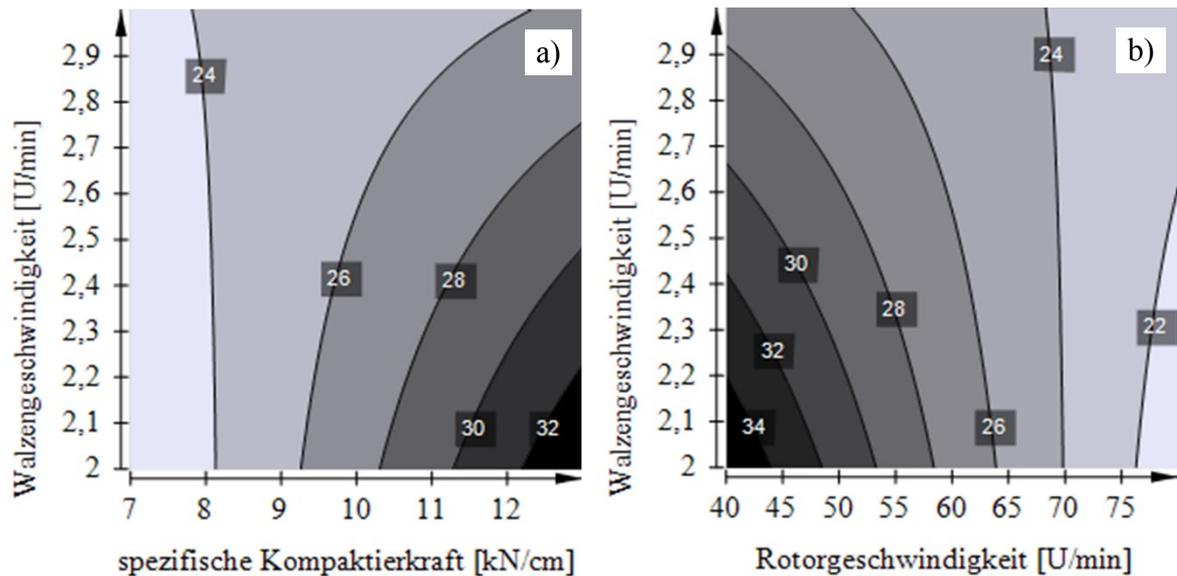


Abbildung 3.3.9. Konturplot der MRT für DCPA (OG), a) F_{sp} und v_{PW} , v_{RG} FS: 0, b) v_{PW} und v_{RG} , F_{sp} FS: 0

In den chargenweise durchgeführten Experimenten konnte gezeigt werden, dass die Masse an Schülpfen unabhängig vom Materialtyp mit der benötigten Zeit zum Mahlen der Schülpfen korreliert. In einem Chargenexperiment wird die gesamte Schülpfenmasse in den Granulator hinzugegeben, somit herrscht zum Zeitpunkt $t = 0$ gravitationsbedingt der größte dem Sieb entgegengerichtete Druck. Damit ist die Granuliertrate am Anfang des Prozesses maximal. Die Kinetik der Granuliertrate nimmt anschließend in Abhängigkeit des Materialfüllstandes und des sich daraus ergebenden abfallenden Gravitationsdruckes ab. Da in einem kontinuierlichen Prozess im Gleichgewichtszustand die Granuliertrate gleich bleibt, sollte der Abwärtsdruck im Granulator immer gleich bleiben. Erhöht man die spezifischen Kompaktierkräfte bei gleichzeitiger Erhöhung der Walzengeschwindigkeit, so hat man eine höhere Masse die zum Granulator gefördert wird. Durch die hohe Kompaktierkraft werden Schülpfen von besonders hoher Dichte und größerer Masse hergestellt, welche einen erhöhten Abwärtsdruck verursachen und zu einer Verkürzung der mittleren Verweilzeit führen.

Die Interaktion von v_{PW} und v_{RG} zeigt einen signifikanten Einfluss auf die MRT, wenn beide Faktoren auf höheren Faktorstufen sind. Im Konturplot dieser Faktoren ist zu sehen, dass die Interaktion vor allem für niedrige Kompaktierkräfte gültig ist (Abbildung 3.3.9.b und Abbildung 3.3.10.a). Es sind Bereiche zu erkennen, in denen die ermittelten Zusammenhänge für die Verkürzung der mittleren Verweilzeit durch die Erhöhung der Walzengeschwindigkeit umgekehrt werden. Die Interaktion ist auf das Granuliersystem zurückzuführen. Erhöht sich der Durchsatz und wird mehr Material in das Granuliersystem getragen und steigt dabei gleichzeitig v_{RG} , so wird sich mehr Material in der Rotationsbewegung befinden. Dies ist dem sich vertikal drehenden Rotor geschuldet, der ebenfalls Material vom Sieb weg bewegen kann. Yu et al. [91] haben die Bewegung radioaktiv markierter Schülpfen mit einer Positronen-Emissions-Tomographischen Methode nachvollzogen. Dort wurde ein Rotationswinkel von nur 90° gewählt. Dennoch konnten sie zeigen, wie sich die Bewegung der Schülpfen mit höherem v_{RG} änderte. Eine höhere v_{RG} führte zu mehr zufälligen Bewegungen und einem längeren Aufenthalt in weiter oben liegenden

Teilen des Granulators. In den oberen Teilen des Granulators findet keine Granulierung statt. Bei der durchgeführten Untersuchung wurde eine volle Rotation bis zur Änderung der Drehrichtung genutzt, weswegen eine noch längere Schülpenrotationsbewegung angenommen werden kann und damit ein längeres Verweilen im Granulator.

Bei höheren Kompaktierkräften (13 kN/cm, FS = +1, Abbildung 3.3.10.b) kommt wieder der Einfluss der schweren Schülpen in der Abwärtsbewegung zum Tragen. Daher ist die ermittelte Interaktion, die Verlängerung der mittleren Verweilzeit, in dem Konturplot nicht so eindeutig ersichtlich wie für die beschriebenen Faktorstufen -1 und 0, da keine Umkehr der ermittelten Einflüsse der Hauptfaktoren zu erkennen sind. Die Interaktion ist dennoch auch hier valide. Der zunehmende Abstand und dabei stärker werdende parabolische Verlauf der Kurven mit zunehmenden Faktoreinstellungen zeigt, dass die Zusammenhänge nicht alleine durch ein lineares Modell beschrieben werden können. Mit steigenden Faktoreinstellungen werden größere Veränderungen benötigt, um die gleiche Verkürzung der mittleren Verweilzeit zu erreichen.

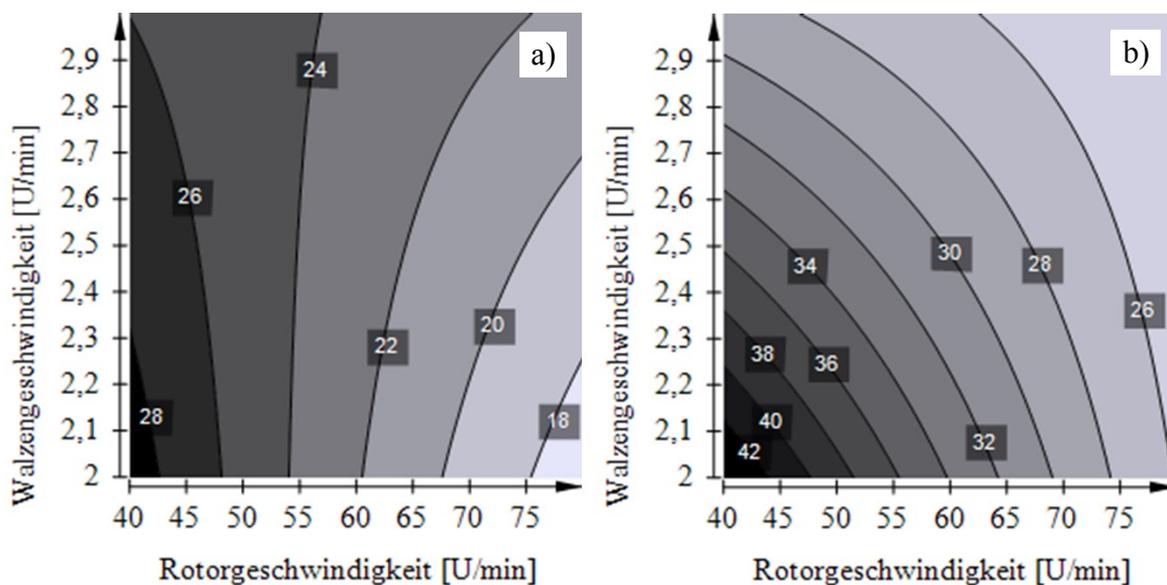


Abbildung 3.3.10. Konturplot der MRT zur Beschreibung der Interaktion zwischen den Faktoren v_{PW} und v_{RG} . Konturplot a) und b) unterscheiden sich in der Faktorstufe für F_{sp} . a) -1, b) +1

Die am KG erhobenen DCPA Ergebnisse zeigten keine starke Differenzierung der MRT Werte. Entsprechend ist das hieraus ermittelte statistische Regressionsmodell nicht aussagekräftig, da nur ein 2^2 Versuchsraum mit 7 Experimenten vorlag (Tabelle 3.3.4). Daher sollte nicht viel Wert in die Interpretation der Koeffizienten gelegt werden. Die Verkürzung der MRT durch die v_{RG} ist auch hier ausgeprägt, während der Einfluss unterschiedlicher Schülpenporositäten, wie beim OG gesehen, hier nicht zu sehen ist. Dies würde der Untersuchung von Mirtic und Reynolds [70] entsprechen, die in ihren Versuchen mit Mannitol Schülpen unterschiedlicher Porosität in einem oszillierenden Granulator auch keine Verlängerung der Granulierungsdauer feststellten.

3.3.4 Zusammenfassung

In dieser Untersuchung wurde erstmalig eine Verweilzeitanalyse von unterschiedlichen Materialien an Kompaktoren mit verschiedenen Granuliersystemen durchgeführt. Dabei war es möglich über ein kamerabasiertes System farbige Granulate zu detektieren, die zuvor als Schülpen in den Granulator hinzugegeben wurden. Ein grundlegendes Verständnis über die Änderung der Verweilzeiten anhand von Geräten, Materialien und Parametrierung konnte dabei erlangt werden.

In der Untersuchung stellte sich heraus, dass das konische Raspelsieb dem oszillierenden Sterngranulator in punkto Verweilzeit bei beiden genutzten Materialien überlegen war. Die Unterschiede zwischen den Granulatoren sind bei MCCDG als gering einzuordnen, während sich bei DCPA deutliche Unterschiede zeigten. Kurze Verweilzeiten sind in vielen Prozessschritten erwünscht, da dadurch eine große Rückvermischung ausbleibt und man Materialien expliziter verfolgen kann. Auch kann dadurch die Menge des aus dem Prozess zu entfernenden Produkts im Falle eines OOS-Vorfalles auf einem Minimum gehalten werden.

Einige Prozessparameter konnten als Einflussgrößen ermittelt werden. So zeigte eine erhöhte Rotorgeschwindigkeit in allen Versuchsreihen eine verkürzte Verweilzeit, während eine höhere spezifische Kompaktierkraft in den meisten Fällen zu einer Verlängerung führte. Für MCCDG führte eine Erhöhung der Walzengeschwindigkeit zu einer Verlängerung der mittleren Verweilzeit, weil sie stark vom Füllvolumen und der Auslastung des Granulators abhängig ist. Das wurde bei DCPA nicht beobachtet.

Bei der Analyse der Verweilzeiten ist der Einfluss verschiedener Faktoren zu beachten. Dabei können die Einflüsse in Abhängigkeit von Material und Granulator unterschiedlich ausfallen. Auch sollten die Ergebnisse aus Kapitel 3.1.3 nicht außer Acht gelassen werden, da Änderungen der Verweilzeit über bestimmte Prozessparameter Qualitätsänderungen des Produktes nach sich ziehen können. Damit gilt die Verweilzeit nicht als zu kontrollierende Größe, jedoch ist die Kenntnis hierüber essentiell für den Regelungs- und Nachverfolgbarkeitsgedanken.

3.4 Kontinuierlicher Produktionsprozess

3.4.1 Einleitung

Als Modellsystem für einen kontinuierlichen Produktionsprozess wurde eine Zubereitung mit Ibuprofen verwendet. Ibuprofen (IBP, Abbildung 3.4.1) ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR), welches nicht selektiv die Cyclooxygenasen 1 und 2 hemmt und somit in der Schmerztherapie, Migränetherapie sowie in der Therapie von Entzündungen weltweit zum Einsatz kommt. Ibuprofen ist als unentbehrliches Arzneimittel gelistet [92]. In Deutschland gehört es zu den meist verordneten Arzneimitteln und ist in verschiedenen Darreichungsformen auf dem Markt. Im Jahr 2015 wurden über 26 Millionen Packungen Ibuprofen verordnet. Damit war Ibuprofen der häufigste verordnete Arzneistoff [93]. Hinzu kommt, dass Ibuprofen zusätzlich in den Dosierungen von 200 mg und 400 mg je Tablette gemeinsam mit den flüssig-oralen Zubereitungen nicht der Verschreibungspflicht unterliegt und somit in Apotheken freiverkäuflich ist. Im Jahr 2013 waren 41 % von 109 Millionen verkaufter Packungen OTC-Analgetika Ibuprofen-Monopräparate [94]. Des Weiteren enthalten Kombinationspräparate in der symptomatischen Behandlung eines grippalen Infektes häufig Ibuprofen. Typische Präparate sind hier Boxagrippal[®], Ratiagrippal[®], SpaltGrippal[®] und DuoGrippal[®], die alle 200 mg Ibuprofen in Kombination mit 30 mg Pseudoephedrin enthalten. Ibuprofen ist ein geeigneter Modellarzneistoff für die kontinuierliche Herstellung, da dieser in großen Mengen benötigt wird und man die Produktionskosten auf Dauer erheblich senken könnte. Ibuprofen wird häufig nass granuliert [95, 96], jedoch ist man beim Trocknen durch den niedrigen Schmelzpunkt von Ibuprofen (76°C) in der Höhe der Temperatur eingeschränkt. Daher scheint die Verwendung der Trockengranulation bei diesem Arzneistoff besonders sinnvoll zu sein [97].

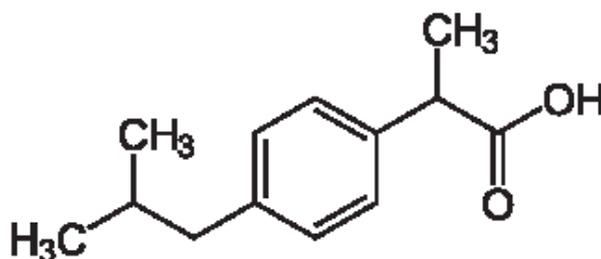


Abbildung 3.4.1 Strukturformel von Ibuprofen (RS)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid

Bei dieser Untersuchung sollte erstmalig die kontinuierliche Produktionslinie der Firma Bohle (QbCon[®]) vom Dosieren und Mischen der Ausgangsprodukte über die Trockengranulierung bis hin zur überzogenen 200 mg Ibuprofen Tablette in Betrieb genommen werden. Die Prozessstabilität sollte anhand der Qualität von Zwischen- und Endprodukten evaluiert werden. Bis jetzt sind keine anderen kontinuierlichen Prozesse zur Arzneimittelherstellung mit implementierter Trockengranulierung bekannt. Lediglich Simonaho et al. [2] stellten eine modulare Plattform vor (Promis-line), in der die Trockengranulierung als mögliche Prozessroute vorkommt. Versuche mit einem implementierten Walzenkompaktor fanden jedoch nicht statt. Als Durchsatz wurde ein

niedriger Durchsatz von ca. 10 kg/h vorgesehen. Dieser soll aus zwei Dosier- und Mischstationen hervorgehen (FBU, Feeding and Blending Unit). Dieser Durchsatz wird für Ibuprofen angesichts des hohen Verbrauchs in der Produktion einiger Firmen nicht ausreichend sein, wird aber doch für viele Arzneistoffe oder für eine Klinikmusterherstellung deckend sein. Um die Qualität sicherzustellen sollen verschiedene Inprozesskontrollen inline stattfinden. Offline soll diese durch einen Probenzug in 30 minütigen Intervallen bestätigt werden. Hierzu wurden Schülpen, Granulat und Tabletten vor und nach dem Überziehen analysiert. Eine automatisierte Regelung aller Teilprozesse ist angedacht, zum Zeitpunkt der Versuche jedoch noch nicht realisiert.

3.4.2 Voruntersuchungen

3.4.2.1 Entwicklung der Zubereitung

Vorgesehen war die Anlage mit den zum Zeitpunkt vorhandenen Geräten voll auszulasten. Deswegen sollte eine Mehrkomponenten-Rezeptur verarbeitet werden, die marktnah ist und alle zur Verfügung stehenden Dosierer nutzt. Die Zieldosis sollte ebenfalls der im Markt befindlichen Dosierungen gleichen (200 mg – 800 mg). Der Arzneistoffanteil wurde mit 75 % im Granulat hoch gewählt um die Tablette in ihrem geometrischen Ausmaß kompakt zu halten (Tabelle 3.4.1). Dicalciumphosphat anhydrat (DCPA) wurde als Füllmittel gewählt um Sprödigkeit in die Zubereitung einzubringen und damit die abbauende Granulierung durch Bruch zu vereinfachen. Zwei Vertreter aus der Gruppe der Zerfallhilfsmittel sind in den Handelspräparaten besonders häufig vertreten: Croscarmellose Natrium (XCN) sowie Natriumstärkeglykolat (XSG). Da sich in ersten Versuchen der Zerfall als schwierig erwies, wurden verschiedene Zubereitungen trockengranuliert, tablettiert und der Zerfall geprüft. Es wurde der Anteil an intragranulärem (INT) und extragranulärem (EXT) Zerfallhilfsmittel variiert und auch beide genannten Zerfallhilfsmittel verwendet. Als Bindemittel wurde Hydroxypropylcellulose (HPC) in einer Qualität gewählt (SLL SFP, s. Materialien 6.1.2), die ein besonders gutes Ergebnis in der Trockengranulierung bezüglich Festigkeit und Feinanteil lieferte [98, 99].

Tabelle 3.4.1. Zubereitungen mit verschiedenen Zerfallhilfsmittel

| | Funktionalität | Anteil [%] | Material |
|-----|--------------------|------------|----------|
| | API | 75 | IBP |
| INT | Füllstoff | 10 - 15 | DCPA |
| | Zerfallhilfsmittel | 5 - 10 | XCN, XSG |
| | Bindemittel | 5 | HPC |
| EXT | Zerfallhilfsmittel | 0 - 8 | XCN, XSG |
| | Schmiermittel | 2 | NSF |

Nach der Granulation wurde neben dem extragranulärem Zerfallhilfsmittel auch zwei Prozent Natriumstearylfumarat hinzugegeben. Die Wahl auf Natriumstearylfumarat (NSF) als Schmiermittel anstatt zum klassisch genutzten Magnesiumstearat fiel aufgrund zweier Gründe. Zum einen berichten Tita et al. [100] über Interaktionen zwischen Ibuprofen und

Magnesiumstearat, die mittels thermographischer und spektroskopischer Methoden ermittelt wurden und schlussfolgern, dass die Substanzen inkompatibel sind, ungeachtet dessen, dass das genutzte Verhältnis von 1:1 nicht realistisch ist. Viele Handelsprodukte enthalten Magnesiumstearat als Schmiermittel. Der bedeutendere Grund liegt in der Problematik, dass bei der Dosierung von Kleinstmengen über einen gravimetrischen Dosierer die Genauigkeit mit sinkenden Anteilen abnimmt und die relative Dosiergenauigkeit zunimmt. So können Materialien mit geringen Anteilen in der Formulierung abhängig vom Gesamtdurchsatz nur schlecht dosiert werden. Die gewählte zweiprozentige Schmiermittelzugabe entspricht bei einem Durchsatz von 10 kg/h, 200 g/h und entspricht der vom Hersteller angegebenen Mindestdosierrate [101]. Bei solch hohen Schmiermittelzugaben treten typische Probleme wie Abnahme der Festigkeit und Zunahme der Zerfallszeit verstärkt auf. NSF wurde gewählt, weil diese Problematik geringer ausgeprägt ist als bei Magnesiumstearat [102]. Kuno et al. [103] zeigten, dass die Bruchkraft gleichermaßen abnimmt, jedoch die Zerfallszeit von orodispersiblen Tabletten mit steigender Schmiermittelkonzentration bei Magnesiumstearat stärker zunimmt als mit Natriumstearylfumerat.

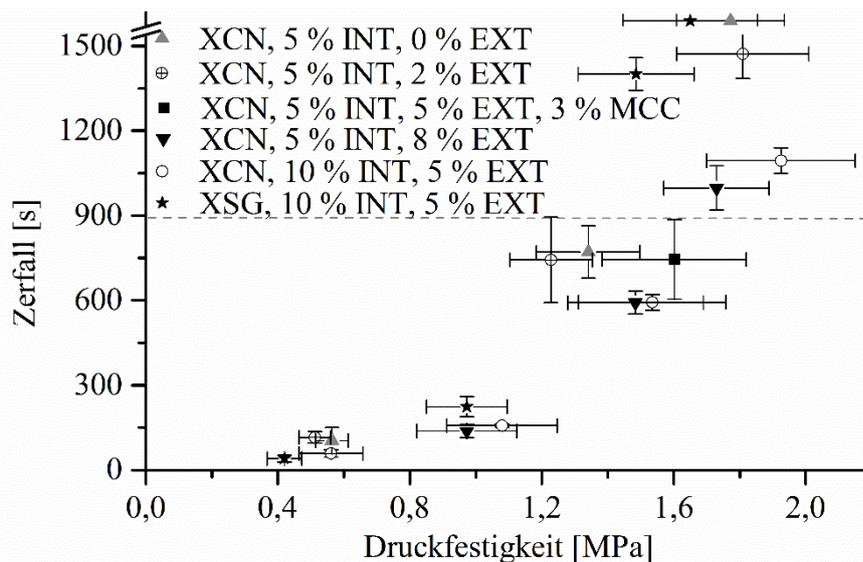


Abbildung 3.4.2. Zerfall von verschiedenen Ibuprofen Zubereitungen. XCN: Croscarmellose Natrium, XSG: Natriumstärkeglykolat, INT: intragranulär, EXT: extragranulär, Zerfall: $n = \text{mind. } 4, m \pm s$, Druckfestigkeit: $n = 10, m \pm s$, gestrichelte Linie zeigt die Arzneibuchgrenze für den Zerfall von schnell zerfallenden Tabletten

In Abbildung 3.4.2 wird der Zerfall verschiedener biplaner Tablettenpopulationen dargestellt, die bei Pressdrücken von ca. 20 MPa bis 140 MPa nach vorangegangener Trockengranulierung tablettiert wurden. Die Tabletten, die bei niedrigen Pressdrücken bis 60 MPa tablettiert wurden, erzielten geringe Druckfestigkeiten bis ca. 1 MPa und sind alle schnell zerfallen (< 300 s). Die angestrebte Mindestdruckfestigkeit von $> 1,5$ MPa, wurde ab einem Pressdruck von ca. 100 – 140 MPa überschritten. Wünschenswert wäre eine Druckfestigkeit von ca. 2 MPa. Tabletten, die die Mindestfestigkeit erreichten, zeigten jedoch einen stark verlängerten Zerfall. Für Tabletten die kein zusätzliches

Zerfallhilfsmittel extragranulär enthielten (XCN 5 % INT, 0 % EXT) war die Zerfallszeit länger als 1500 Sekunden. Dies bedeutet, dass für die genutzte Zubereitung die Zugabe von 5 % Zerfallhilfsmittel im Granulat nicht genügt um die Tablette ausreichend schnell zum Zerfall zu bringen. Auch eine geringe Zugabe von zwei Prozent Zerfallhilfsmittel extragranulär führte nicht zu einer nennenswerten Verkürzung der Zerfallszeit. Erst der Versuch mit zusätzlich 5 % XCN extragranulär führte zu einer Verkürzung der Zerfallszeit bei akzeptabler Druckfestigkeit. Bei dieser Zubereitung wurde zusätzlich 3 % MCC (Typ 101) hinzugefügt um eine höhere Festigkeit zu erzielen. Diese Formulierung wurde jedoch verworfen, da dieses einen weiteren Dosierer in der ersten Dosier- und Mischeinheit (FBU) benötigt hätte, welcher nicht zur Verfügung stand. Um die Zerfallszeit noch stärker herabzusetzen wurde 8 % XCN extragranulär hinzugefügt, welches zu Zerfallszeiten von ca. 600 Sekunden bei einer Festigkeit von ca. 1,5 MPa führte. Auch die noch festeren Tabletten (Pressdruck ca. 140 MPa) mit einer mittleren Festigkeit von 1,73 MPa wurden in ihrer Zerfallszeit stark herabgesetzt und zerfielen im Mittel in 986 Sekunden. Diese Zeit wäre immer noch nicht ausreichend schnell um die Prüfung auf Zerfall von nicht überzogenen Tabletten zu bestehen (900 Sekunden). Jedoch reicht sie für diese Zubereitung aus, da die Tabletten noch mit einem wasserlöslichen Polymer überzogen werden und demnach die Prüfung auf Zerfall von überzogenen Tabletten bestanden werden muss, welche eine Zerfallszeit von 30 Minuten zulässt. Dennoch sollen die Tabletten im gleichen Rahmen zerfallen wie nicht überzogene Tabletten. Alleine aus Sicht der Anwendung der Tabletten, z.B. bei akuten Schmerzen, macht ein schneller Zerfall therapeutisch Sinn. In einer weiteren Versuchsreihe wurden Tabletten mit 10 % XCN intragranulär und 5 % extragranulär hergestellt und der Zerfall geprüft. Durch die Verdopplung des intragranulären Anteils von XCN und die Zugabe von 5 % extragranulär, konnte auch ein verkürzter Zerfall bei höheren Festigkeiten erzielt werden ($1,53 \pm 0,22$ MPa, 593 ± 28 s). Die Zubereitung mit 5 % intragranulärem und 8% extragranulärem Zerfallhilfsmittelanteil war jedoch nicht unterlegen ($1,48 \pm 0,21$ MPa, 586 ± 40 s), weswegen durch den geringen Gesamtanteil an Zerfallhilfsmittel diese Zubereitung bevorzugt wurde. Durch die unterschiedlichen Versuchsreihen lässt sich hier keine eindeutige Aussage darüber tätigen ob das Zerfallhilfsmittel besser extra- oder intragranulär unterzubringen ist.

Abbildung 3.4.3 zeigt Tabletten vor dem Zerfall und Agglomerate, die nach dem nicht bestanden Zerfallstest der Charge XCN 5 % INT 0 % EXT übrig geblieben sind. Hier sind bei den verbliebenen Agglomeraten eindeutig Granulatkörner zu erkennen, obwohl im Granulat Zerfallhilfsmittel vorhanden ist. Ein komplettes Fehlen des intragranulären Anteils würde dieses Bild der agglomerierten intakten Granulatkörner voraussichtlich noch stärker ausprägen. Es ist notwendig, Zerfallhilfsmittel intra- sowie extragranulär hinzuzufügen. Der Zerfall der Tablette in Granulate führt zum Bestehen des Zerfallstests. Der Zerfall der Granulate beschleunigt die weitere Auflösung.

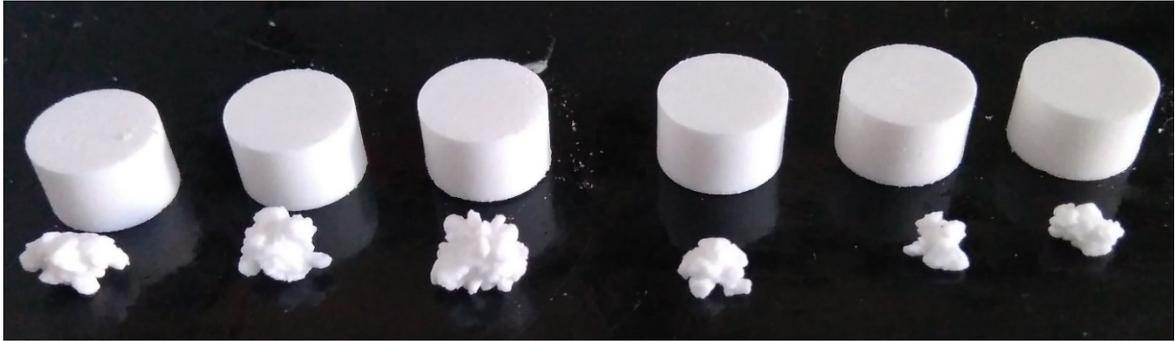


Abbildung 3.4.3. Biplane Tabletten der Voruntersuchungen. Tabletten vor dem Zerfallstest und nicht zerfallene Agglomerate nach Prüfung auf Zerfall

Bei den Zubereitungen mit 10% intragranulärem und 5 % extragranulärem Zerfallshilfsmittel konnte der qualitative Unterschied zwischen den verschiedenen Zerfallshilfsmitteln ermittelt werden, da die Versuchsreihe mit Natriumstärkeglykolat mit den entsprechenden Anteilen durchgeführt wurde. Interessant ist hier, dass bei geringen Pressdrücken nur leichte Unterschiede ersichtlich sind. Bei einem Pressdruck von ca. 100 MPa erzielten die Tabletten, ähnlich wie bei der entsprechenden XCN Zubereitung, eine Festigkeit von $1,49 \pm 0,18$ MPa, jedoch benötigten diese Tabletten mit einer Zerfallszeit von 1384 Sekunden im Mittel über 13 Minuten länger als die Vergleichszubereitung mit Croscarmellose (593 Sekunden). Deshalb wurde das Natriumstärkeglykolat in dieser Versuchsreihe nicht mehr weiteruntersucht. Die finale Zubereitung sollte somit 5 % intragranuläres XCN und weitere 8 % extragranulär enthalten. Dennoch bleibt anzumerken, dass durch die Partikelform (sphärische Partikel) XSG eine gute Fließfähigkeit [104-106] aufwies. Deswegen ist Natriumstärkeglykolat für einen kontinuierlichen Prozess, in dem ständig Materialien hinzudosiert werden müssen und dabei eine gute Fließfähigkeit von Vorteil ist, von besonderer Attraktivität. Für die eine oder andere Zubereitung könnte Natriumstärkeglykolat für einen kontinuierlichen Prozess Hilfsmittel der Wahl sein.

Gerade um diesen potentiellen Fließfähigkeitsproblemen aufgrund der Kohäsivität verschiedener Ausgangsstoffe aus dem Weg zu gehen wurde mit Vormischungen gearbeitet. Dem Ibuprofen und dem XCN wurden 0,5 % hochdisperses Siliziumdioxid hinzugesetzt. Die sich aus der Wahl der Zubereitung ergebenden Dosierraten sind in Tabelle 3.4.2 dargestellt.

Tabelle 3.4.2. Dosierratenvorgabe einzelner Dosierer der Dosier- und Mischstation (FBU)

| | | Dosierrate | Material |
|------------------|------------|------------|--|
| FBU ₁ | Dosierer 1 | 1,5 kg/h | DCPA |
| | Dosierer 2 | 7,5 kg/h | IBP 99,5% + 0,5 % hochdisperses SiO ₂ |
| | Dosierer 3 | 0,5 kg/h | HPC |
| | Dosierer 4 | 0,5 kg/h | XCN 99,5%, 0,5 % hochdisperses SiO ₂ |
| FBU ₂ | Dosierer 5 | 10,0 kg/h | Trockengranulat |
| | Dosierer 6 | 0,888 kg/h | XCN 99,5%, 0,5 % hochdisperses SiO ₂ |
| | Dosierer 7 | 0,222 kg/h | NSF |

Tabelle 3.4.3. Vorgesehene Zusammensetzung der Tablette vor dem Überziehen

| Material | Anteil [%] |
|------------------|------------|
| IBP | 67,16 |
| DCPA | 13,50 |
| XCN | 12,44 |
| HPC | 4,50 |
| SiO ₂ | 0,40 |
| NSF | 2,00 |

Damit ergibt sich für das Haufwerk nach FBU₂ ein Ibuprofengehalt von 67,16 % (Tabelle 3.4.3), das somit zu Tabletten mit einer Masse von 298 mg gepresst werden muss um den Zielgehalt von 200 mg Ibuprofen zu treffen.

3.4.2.2 Granulierung

Um die Prozesseinstellungen für den kontinuierlichen Prozess zu finden wurden verschiedene Parameter variiert. Von besonderer Wichtigkeit ist hier die Wahl der spezifischen Kompaktierkraft und die korrekte Einstellung des Durchsatzes. Ferner stellt sich die Frage, ob bei einem veränderten Durchsatz eine Änderung von Qualitätsmerkmalen ersichtlich ist. Hierfür wurden Schülpen hergestellt, aufgefangen und mittels Pulverpyknometrie (Methode 6.2.3.3) vermessen. Die Schülpen zeigten schon bei niedrigen spezifischen Kompaktierkräften niedrige Porositäten. Bei 2 kN/cm wurde bereits eine Schülpenporosität von unter 20 % erzielt (Abbildung 3.4.4). Bei 4 kN/cm wurde diese bis auf 15 % reduziert. Bei der Auswahl der spezifischen Kompaktierkraft sollte genau abgewogen werden wie sich der Feinanteil verändert. Nach optischer Begutachtung während des Prozesses wurde der Feinanteil bei einer $F_{sp.}$ von 2 kN/cm auf 3 kN/cm verringert, während ein Unterschied bei weiterer Erhöhung auf 4 kN/cm ohne analytische Methoden nicht ersichtlich war. Hinzu kommt, dass ab 4 kN/cm keine bandförmige Schülpe mehr entstand, sondern die Schülpen nach Verlassen des Walzenspaltes als Bruchstücke hinunter fielen. Um die Möglichkeit einer thermographischen Schülpenporositätsmessung (IR-T) offen zu halten müssen die Schülpen entweder als Band oder an der Walze anliegend vorliegen⁸. Die Produktion sollte für den kontinuierlichen Versuchslauf bei 3 kN/cm durchgeführt werden um auch ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Restporosität für die Tablettierung und resultierendem Feinanteil zu haben.

Beim Walzenkompaktieren wird der Durchsatz durch die gewählten Prozessparameter bestimmt. Eine direkte Vorgabe eines Durchsatzes ist derzeit nicht möglich, sodass man sich an die Zielparameter antasten muss oder sich rechnerisch annähern muss. Aus vorangegangenen Untersuchungen mit IBP (Kapitel 3.1.3) war die ungefähre Prozessparametrierung bekannt um Durchsätze nahe dem Zieldurchsatz zu erhalten. In Abbildung 3.4.5 ist zu sehen, dass sich der Durchsatz in dem Bereich von 2,5 min⁻¹ bis 3,5 min⁻¹ linear verhält. Bei 3 min⁻¹ wurde in dem Vorversuch ein Durchsatz von 9,5 kg/h ermittelt, welcher als Anhaltspunkt für den kontinuierlichen Versuchslauf genutzt wurde.

⁸ Thermographische Schülpenporositätsmessungen (IR-T) wurden von Raphael Wiedey (HHU) durchgeführt und werden in dieser Arbeit nicht weiter erläutert.

Andere Prozessparameter, die den Durchsatz beeinflussen wie die spezifische Kompaktierkraft und die Spaltbreite wurden konstant gehalten (entsprechend den Ergebnissen aus Kapitel 3.1.2).

Da in der kontinuierlichen Herstellung Durchsatzveränderungen vorkommen können, ist es notwendig zu wissen in welchen Bereichen man den Durchsatz ändern kann, ohne dass sich die Produkteigenschaften ändern. Da die Granulatqualität maßgeblich durch die Schülpenporosität bestimmt wird, wurde diese im Walzendrehzahlbereich von $2,5 \text{ min}^{-1}$ bis $3,5 \text{ min}^{-1}$ analysiert. In Abbildung 3.4.6 ist zu sehen, dass sich die Schülpenporositäten in dem analysierten Bereich nicht nennenswert unterscheiden. Der Mittelwert der Schülpenporosität bei $2,5 \text{ min}^{-1}$ liegt minimal höher, was aber eher auf den Messfehler der Methode zurückzuführen ist als auf den Prozess selbst. Sollten tatsächlich Porositätsunterschiede vorliegen, wären bei $2,5 \text{ min}^{-1}$ eher niedrige Porositäten zu erwarten, da sich durch die langsamere Walzengeschwindigkeit die Druckhaltezeit verlängert. Gerade bei plastisch verformbaren Materialien könnte dies zu Unterschieden in der Verdichtung führen. Auch wenn es sich bei Ibuprofen um ein äußerst plastisch verformbares Material handelt, sind die beschriebenen Zusammenhänge hier nicht ersichtlich. Dies liegt daran, dass Ibuprofen in der Literatur als weiches Material beschrieben wird und sich schon bei niedrigem Druck plastisch verformt [107]. Man kann rückschließen, dass innerhalb dieser Grenzen eine Durchsatzänderung von 8 kg/h bis 11 kg/h realisierbar ist, ohne dass sich Produkteigenschaften ändern.

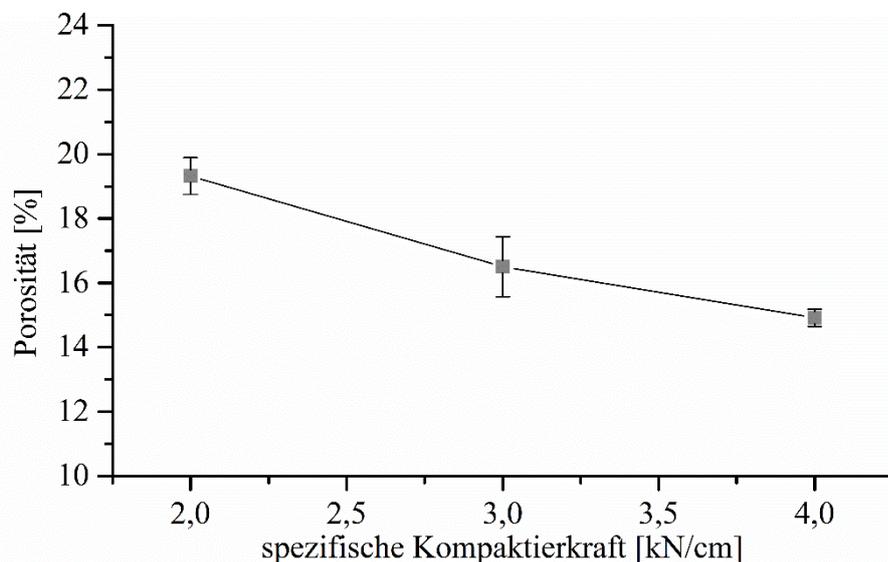
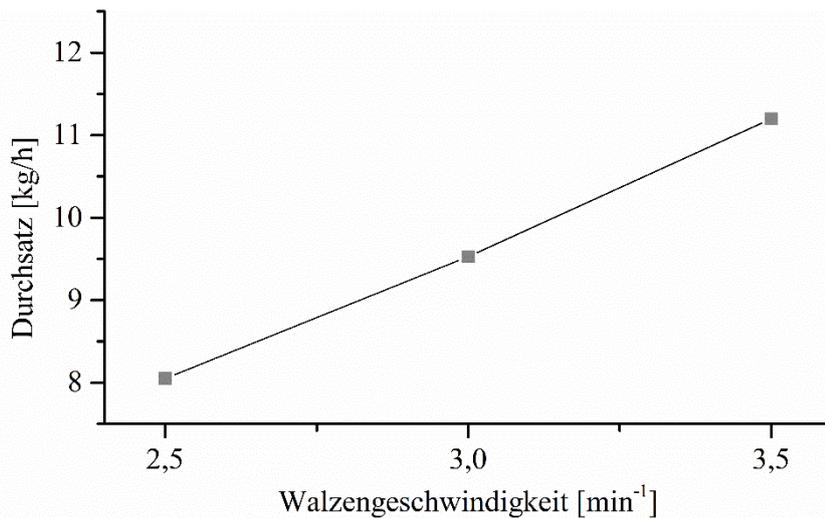
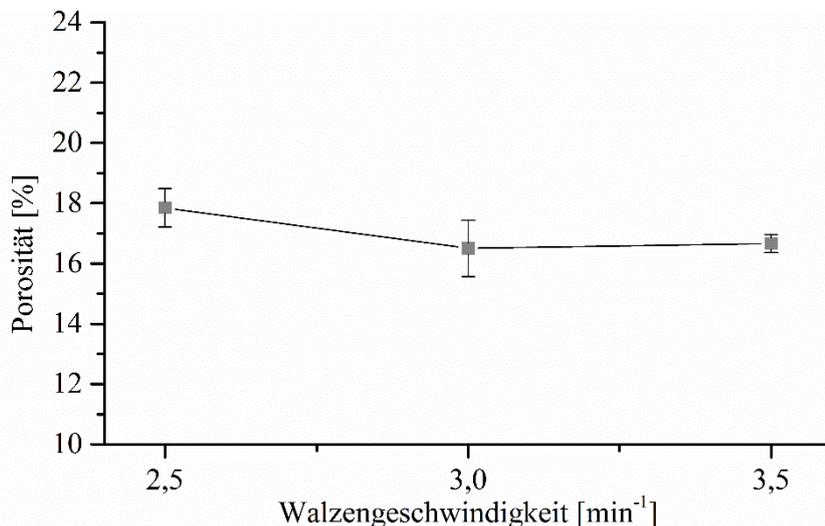


Abbildung 3.4.4. Porosität der Schülpen in Abhängigkeit von der $F_{sp.}$, $mw \pm s$, $n = 3$

Abbildung 3.4.5. Durchsatz in Abhängigkeit von der Walzengeschwindigkeit, $n = 1$, Methode 6.2.3.10Abbildung 3.4.6. Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf die Schülpenporosität, $mw \pm s$, $n = 3$

Die finale Zubereitung wurde walzenkompaktiert und die resultierende Partikelgröße analysiert. Mit den gewählten Einstellungen von 3 kN/cm, einem Spalt von 2 mm und einem Zieldurchsatz von ca. 10 kg/h wurde ein Partikelgrößenzuwachs erzielt, wie in Abbildung 3.4.7 dargestellt. Verteilungskenngrößen sind in Tabelle 3.4.4 dargestellt. Die mediane Partikelgröße wurde von 43 μm auf 915 μm angehoben (Abbildung 3.4.7). Die großen Partikel sind zum einen auf das große Raspelsieb mit einem Durchmesser von 1,5 mm zurückzuführen, zum anderen auf die gute Bindefähigkeit und die plastische Deformation von Ibuprofen. Da die Schülpen durch einen Längsschnitt an der Raspelöffnung granuliert werden können, entstehen auch Granulate größeren Durchmessers als 1,5 mm. Das große Raspelsieb wurde bewusst ausgewählt, da bei einer spezifischen Kompaktierkraft von ≥ 4 kN/cm und der Benutzung eines 1,0 mm Siebes die Schülpenmahlrate geringer war als die Schülpenproduktionsrate und sich somit Material im Sieb anhäufte. Um dies zu vermeiden wurde das 1,5 mm Sieb verwendet mit dem Wissen, dass grobe Granulatkerne bei der anschließenden Tablettierung zu höheren Massenschwankungen führen können. Vermutlich hätte man die Formulierung ohne die genutzte, feine HPC Qualität zu großen

Partikeln granulieren können. Da sie sich jedoch in der Bindemittelstudie als gut geeignet erwies, wurde sie in der Formulierung beibehalten um den Feinanteil gering zu halten und in der anschließenden Tablettierung mehr Druckfestigkeit zu generieren. Die Fließfähigkeit wurde nicht analytisch bestimmt, jedoch ist anzunehmen, dass aufgrund der großen Partikel und dem Feinanteil < 20% eine frei fließende Granulatmischung entstanden ist. Die visuelle Prüfung durch Rotation des Granulates in einem PE-Beutel bestätigte dies.

Tabelle 3.4.4. Typische Verteilungskenngrößen vom Ausgangsmaterial und Granulat, $m_w \pm s$, $n = 4$, Laserdiffraktometer (s. Methode 6.2.3.1)

| Kenngröße | Ausgangsmaterial | Granulat |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|
| d_{10} [μm] | 11,5 \pm 0,1 | 33,8 \pm 1,2 |
| d_{25} [μm] | 22,6 \pm 0,3 | 244,3 \pm 20,5 |
| d_{50} [μm] | 42,8 \pm 0,6 | 914,8 \pm 24,9 |
| d_{75} [μm] | 78,9 \pm 2,0 | 1522,5 \pm 28,7 |
| d_{90} [μm] | 140,8 \pm 8,0 | 2155,0 \pm 30,0 |
| Feinanteil < 98 μm [%] | | 18,2 \pm 0,5 |

Die ermittelten Verteilungsgrößen charakterisieren hierbei nicht die Tablettiermischung, sondern das Produkt unmittelbar nach dem Granulieren. Da vor dem Tablettieren Material feiner Partikelgröße ($d_{50} < 98 \mu\text{m}$) hinzukommt, ist eine Linksverschiebung und eine Verkleinerung der Partikelkenngrößen anzunehmen.

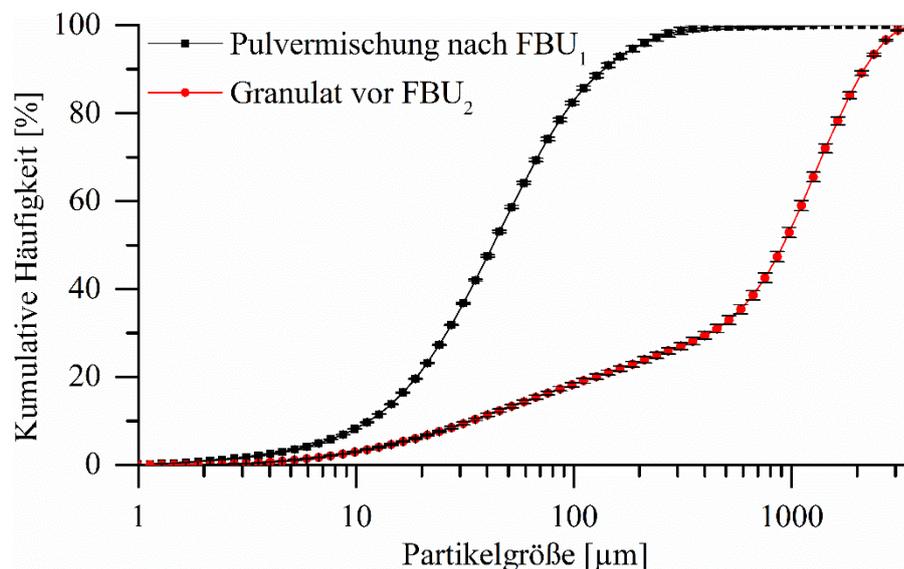


Abbildung 3.4.7. Summenverteilung des Ausgangspulvers und der entstehenden Granulate nach Trockengranulierung, $m_w \pm s$, $n = 4$

3.4.2.3 Tablettierung

Der zuvor granulierten Zubereitung wurden die extragranulären Bestandteile hinzugefügt, gemischt und anschließend bei Presskräften zwischen 1 kN – 11 kN (Pressdruck ca. 20 – 220 MPa) tablettiert. Die Bruchkraft der Tabletten wurde ermittelt und die Druckfestigkeit unter Anwendung der Gleichung nach Fell/Newton berechnet [108]. In dem in Abbildung 3.4.8 dargestellten Tablettierbarkeitsdiagramm ist zu sehen, dass bereits ein Pressdruck von ca. 20 MPa ausreichte um entnehmbare, formfeste Tabletten zu generieren, die aber nur eine geringe Druckfestigkeit von ca. 0,5 MPa aufwiesen. Im Pressdruckbereich bis 100 MPa ist ein linearer Anstieg der Druckfestigkeit zu beobachten. Bei Pressdrücken, die darüber hinausgehen, ist ein Abflachen der Druckfestigkeit zu erkennen, während bei 220 MPa ein Abfall der mittleren Druckfestigkeit zu sehen ist. Die Granulate, die bei einem Pressdruck von ca. 140 MPa komprimiert wurden, sind mit $1,81 \pm 0,16$ MPa bereits sehr nah an der maximal erreichbaren Druckfestigkeit von ca. 2 MPa. Dies ist daran ersichtlich, dass die weitere Erhöhung der Presskraft nicht zu festeren Tabletten führte, was bedeutet, dass die maximale Kompression im Bereich von 140 – 180 MPa höchstwahrscheinlich erreicht ist. Eine weitere Erhöhung des Pressdrucks führt zu einem höheren Energieeintrag, der nach der Kompression in eine elastische Rückdehnung übergeht oder gar eine Überbelastung darstellt, die zum Bruch führt. So lässt sich auch der zu beobachtende Trend der abfallenden Tablettenfestigkeiten mit zunehmender Streuung erklären. Um eine ausreichende Festigkeit in der Endformulierung zu erzielen und den Zerfall nicht zu stark zu beeinträchtigen wurde für den kontinuierlichen Versuch ein Pressdruck von ca. 120 MPa festgelegt.

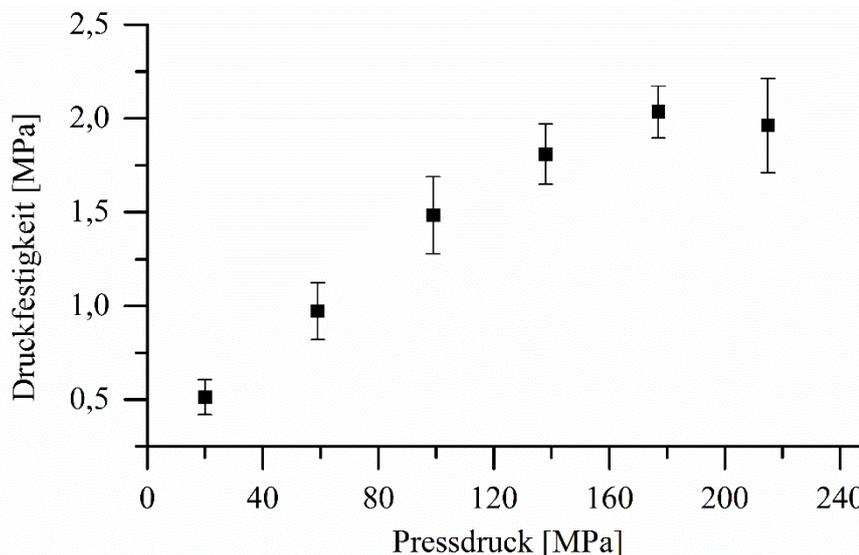


Abbildung 3.4.8. Tablettierbarkeitsdiagramm für die trockengranulierte Ibuprofen Zubereitung, $mw \pm s$, $n = 10$,

Unabhängig von der elastischen Rückdehnung, die unmittelbar nach dem Pressen der Tablette auftritt, gibt es bei plastisch-elastischen Materialien eine Rückdehnung der Tabletten, die langsamer verläuft. Dieses wird vorwiegend der Elastizität von Materialien [109] und einer strukturellen Neuordnung von Molekülen zugeschrieben [110]. Picker [111] zeigte dies anhand von binären und ternären Mischungen mit k-Carrageenan. Je höher

der k-Carrageenan Anteil war, desto stärker war die elastische Rückdehnung ausgeprägt, welche auch noch nach zehn Lagertagen messbar war. Diese Rückdehnung konnte bis über 25 % der unter Last ermittelten Höhe betragen. Die Rückdehnung im Vergleich zu der Höhe, die nach Auswurf der Tablette gemessen wurde, machte ca. 5 - 12 % aus. Dieses Rückdehnen könnte im schlimmsten Fall zu einem Riss im Überzug führen und bei funktionellen Überzügen kritisch sein (z.B. bei einer verlängerten Freisetzung durch ein funktionelles Coating). Daher sollte in der kontinuierlichen Produktion diese Eigenschaft der Tablette bekannt sein und darüber entschieden werden kontinuierlich weiter zu prozessieren oder notwendige Unterbrechungen einzuplanen. Die Produktionsanlage der Firma Bohle hat Lagerzonen vorgesehen, in denen Tabletten in Containern entsprechend lange lagern können bis keine oder nur noch eine geringe Rückdehnung stattfindet. Die Rückdehnung kann in der gewählten Zubereitung außer Acht gelassen werden. Wie in Abbildung 3.4.9 dargestellt, findet nur eine minimale Höhenausdehnung statt, die maximal 0,4 % der gemessenen Höhe nach dem Tablettenauswurf ausmacht. Über die elastische Rückdehnung nach der Maximallast kann keine Aussage getroffen werden. Diese ist jedoch in diesem Zusammenhang nicht von großer Bedeutung. Wichtig ist, dass keine länger andauernde Rückdehnung stattfindet. Der größte Teil der gemessenen Rückdehnung findet bereits in den ersten Minuten statt. Dies lässt vermuten, dass die Zubereitung sich weder stark elastisch verhält, noch große Neuordnungen von Molekülketten nach der Tablettierung stattfinden. In der Zubereitung sind die höhermolekularen Materialien, die eine potentielle Neuordnung mit sich bringen könnten, nur in einem geringen Anteil vorhanden. Und selbst die genutzte Hydroxypropylcellulose hat mit einer relativen Molekülmasse von ca. 40000 eine kurze Kettenlänge (vgl. Nisso HPC H ca. 910000 [112]). Damit können die Tabletten unmittelbar überzogen werden, sofern die Tablette eine ausreichende Festigkeit und geringen Abrieb zeigt.

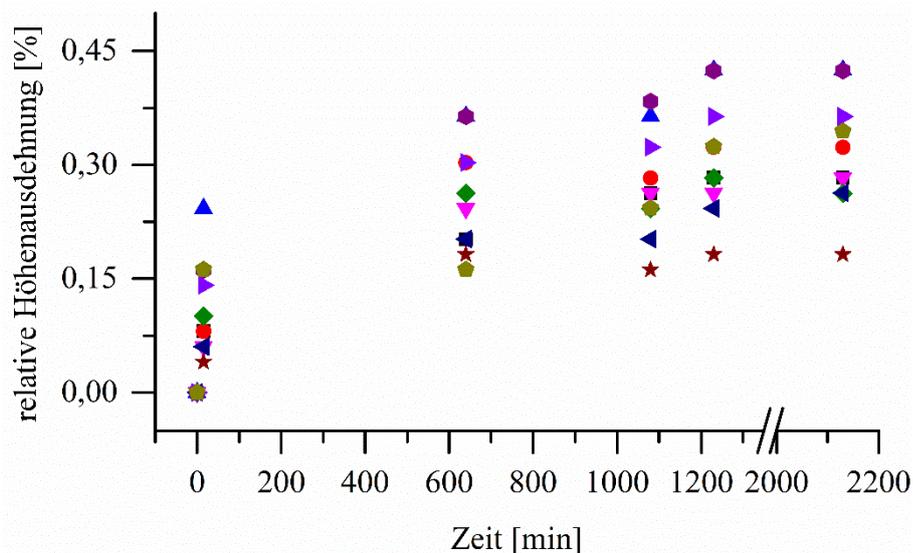


Abbildung 3.4.9. Höhenänderung der Tablette bei Lagerung (21°C, 45 % r.F.), Ein Symbol bezeichnet eine einzelne Tablette

3.4.2.4 Überziehen

Das Überziehen soll im Anschluss an den kontinuierlichen Produktionsprozesses bis zur Tablettenpresse als „Semi-Batch“ Coating [4] angeschlossen werden. Der Prozess startet mit einem Verzug von ca. einer Stunde, damit das Tablettenvolumen für die erste Teilmenge gesammelt werden kann. Da ca. 10 kg/h prozessiert werden sollen, ist das auch die Beladungsmenge, die für jede Teilmenge vorgesehen ist. Daher kann langsam gesprüht werden um einen möglichst gleichmäßigen Überzug zu erhalten. Der ganze Prozess vom Einladen, Aufwärmen der Tablettenkerne, Sprühen, Trocknen bis zum Entladen muss innerhalb einer Stunde abgeschlossen sein. Da es ein ästhetischer Überzug mit geschmacks- und geruchsmaskierenden Eigenschaften sein soll, ist ein Massenzuwachs von nur 3 % vorgesehen. Überzogen werden die Tabletten mit einem Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Copolymer-Film, welcher sich durch seine ausgesprochen gute Löslichkeit gut eignet [113]. Daher werden keine großen Einbußen im Tablettenzerfall erwartet. Der Prozess wird spektroskopisch mit einer Raman-Sonde verfolgt um Schichtdicken und damit den Endpunkt des Coatings zu bestimmen [114]⁹.

⁹ Der Prozess des Überziehens wurde mit für den kontinuierlichen Prozess eingeplant. Die spektroskopischen Messungen & Datenanalyse wurden von Frau Shirin Barimani (HHU) und Frau Juliana Kotthoff (HHU) durchgeführt. Prozessunterstützung wurde von Herrn Daniel Bexte (L.B. Bohle) geleistet.

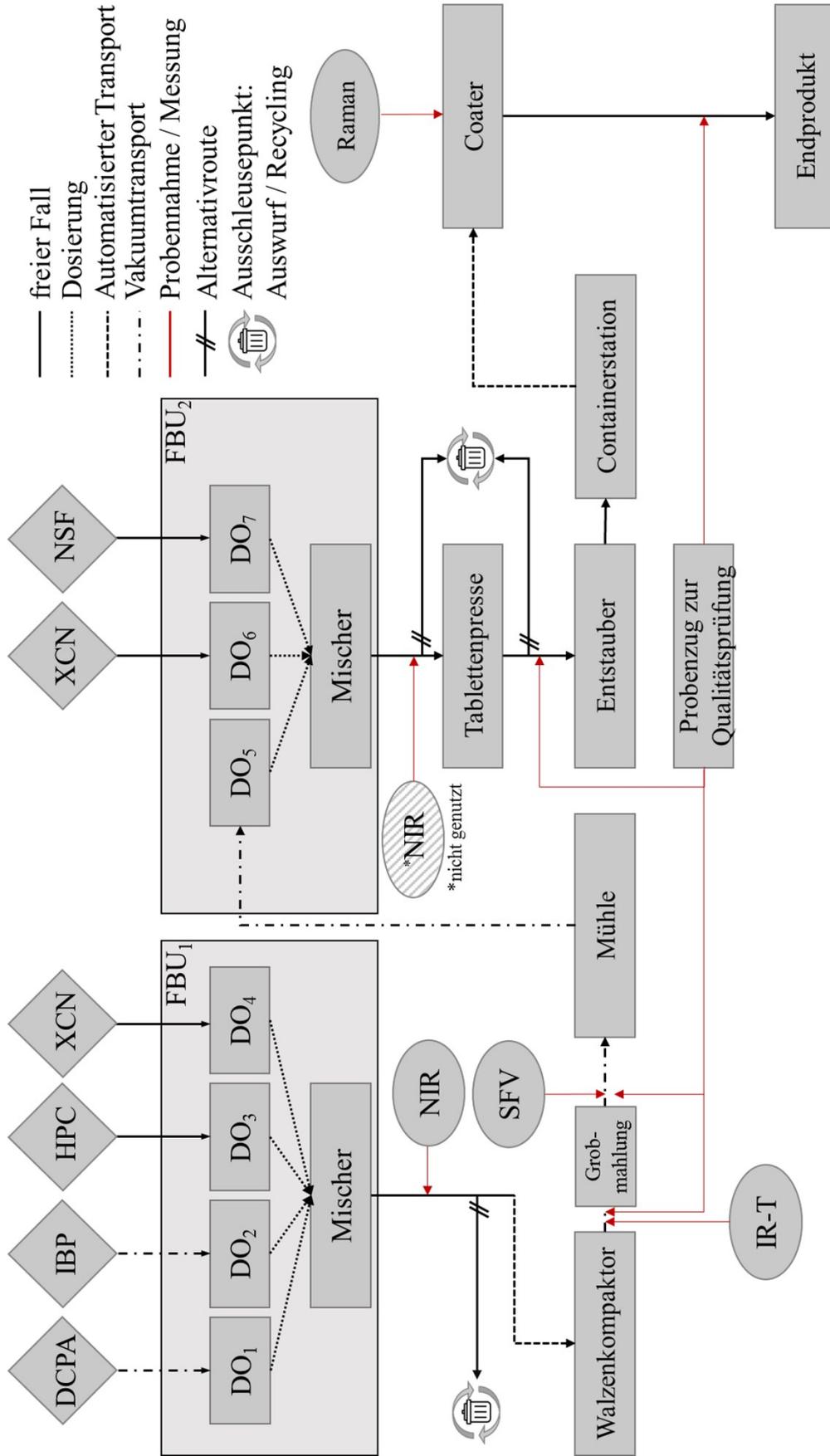


Abbildung 3.4.10 Prozessübersicht

3.4.3 Kontinuierlicher Produktionsprozess

Die Prozessübersicht (Abbildung 3.4.10) zeigt die Prozessroute und die Verbindung aller einzelnen Prozesseinheiten. Ferner wird dargestellt an welchen Stellen inline Messungen stattfanden und die Probenentnahmepunkte waren, die im folgenden Abschnitt diskutiert werden.

3.4.3.1 Dosieren und Mischen – FBU₁

3.4.3.1.1 Prozess

Die Dosierer wurden auf die Materialien abgestimmt. Hierfür standen verschiedene Dosierbehälter und unterschiedliche Dosierschnecken zur Verfügung. Abbildung 3.4.11 bis Abbildung 3.4.14 zeigen die Dosiererdaten vom Produktionslauf. DCPA wurde mit einer Soll-Dosiertrate von 1,5 kg/h dosiert, was mit $1,502 \pm 0,005$ kg/h (Tabelle 3.4.5, Abbildung 3.4.11) störungsfrei funktioniert hat. Durch die geringe Abweichung ist auch gut ersichtlich, dass es sich hierbei um ein gut fließfähiges Produkt handelt und genau dosiert werden konnte. Die Befüllung war über einen Vakuumtransfer aus einem größeren Produktbehälter automatisiert. Wurde ein kritischer Füllstand erreicht, so wurde die gravimetrische Dosierung temporär auf eine volumetrische Dosierung umgeschaltet. Eine kleine Abweichung von der korrekten Förderrate ist bei jedem Wechsel von volumetrischer Dosierung zu gravimetrischer Dosierung ersichtlich. Durch die hohe Dichte des Materials und den insgesamt nicht allzu hohen Anteil in der Tablette war im Produktionsprozess nur eine drei malige Befüllung des Dosierers notwendig. Auch hier sprechen die linear abfallenden Kurven des Dosiererinhalts für eine gute Dosierbarkeit. Lediglich innerhalb der ersten Stunde ist ein kurzer treppenförmiger Abfall zu erkennen, der auf kurze Dosierpausen zurückzuführen ist, die jedoch nicht von DCPA verursacht wurden.

Im Vergleich dazu unterscheidet sich das Bild bei DO₂ (Abbildung 3.4.12). Ibuprofen als anteilig größte Fraktion wurde mit $7,492 \pm 0,071$ kg/h (Soll 7,5 kg/h) gefördert. Durch den hohen Anteil und der wesentlich geringeren Schüttdichte musste der Dosierbehälter häufig nachgefüllt werden. Bei den Nachfüllintervallen sind auch hier Förderratenschwankungen zu erkennen. Die Dosierratenschwankungen sind jedoch hinnehmbar, da trotz der streuenden Dosierratenkurve der Mittelwert nah am Sollwert liegt und die Standardabweichung gering ist. Die relative Standardabweichung ist über den Gesamtprozess < 1 % (Tabelle 3.4.5). Der Abstand der parallelen Linien der Massenabnahme ist gekennzeichnet durch unterschiedlich lange Nachfüllintervalle. Dadurch wurde der Dosierer mal bis zu 2 kg befüllt, mal bis zu 3 kg.

Dosierer 3 und 4 sollten für die beiden Materialien den gleichen Durchsatz von 0,5 kg/h erzielen. Die Abweichungen vom Mittelwert sind jedoch deutlich unterschiedlich. DO₃, in der die feine Qualität der HPC gefördert wurde, erzielte eine Dosiertrate von $0,511 \pm 0,283$ kg/h. Es sind starke Förderratenschwankungen ersichtlich (Abbildung 3.4.13). Da das Material zu kohäsiv war, neigte es bei höheren Füllständen zu Brückenbildung/Rattenlochbildung, sodass eine problemfreie Förderung zunächst nicht möglich war. Ungünstigerweise wurde der Versuch bereits am Vortag vorbereitet und

getestet. Die Substanzen wurden in den Dosierern in einem nicht feuchtereguliertem Raum belassen. So konnte am Vortag HPC nahezu störungsfrei gefördert werden, während am Versuchstag die Materialien höchstwahrscheinlich Feuchtigkeit sorbierten und dadurch schwieriger zu fördern waren. Dies führte auch zu den anfänglichen Schwankungen bei den anderen Dosierern, da die Dosier- und Mischeinheit zum Beseitigen der Materialbrücke mehrfach kurzzeitig angehalten wurde. Trotz Ausschluss der Stoppzeiten wurde das Material mit einer relativen Standardabweichung von 55,31 % unzureichend präzise gefördert. Innerhalb des Prozesses stellte sich heraus, dass bei niedrigen Füllständen und kurzen Nachfüllintervallen mit wenig Material ein kontinuierlicher Prozess ohne Brückenbildung möglich war. Nach ca. 150 Minuten konnte ein kontinuierlicher Prozessablauf ohne größere Störungen stattfinden. Betrachtet man somit die ersten 180 Prozessminuten und die darauf folgende Zeit, sieht man einen großen Unterschied. In der zweiten Prozesshälfte ($t > 180$ min, Tabelle 3.4.5) ist zu sehen, dass der Mittelwert mit $0,501 \pm 0,02$ kg/h den Sollwert genau trifft und die relative Standardabweichung mit vier Prozent akzeptabel ist¹⁰. Trotz einer dreistündigen Prozessdauer ohne größere Abweichung war das HPC im DO₃ ursächlich für das Produktionsende nach 378 Minuten. Die Dosierschnecken erreichten durch einen von HPC gebildeten Pfropfen das Drehmomentmaximum des Motors. Der Pfropfen war nicht mehr pulverförmig, sondern glich mehr einer plastisch verformten, durchgängigen Masse. Das Metall des Dosiergangs und der Dosierschnecke war sensorisch wahrnehmbar stark erwärmt. Nach Entfernen des Pfropfens wurde die Produktion mehrmals wieder angefahren, mit dem gleichen Ergebnis, dass das HPC die Schnecken durch Pfropfenbildung verklebte. Eine prozessbedingte Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden. Höchstwahrscheinlich waren äußere, klimatische Bedingung ursächlich¹¹.

Tabelle 3.4.5 Dosiererevaluation der FBU 1, vorsätzliche Dosierstopps sind nicht berücksichtigt

| Prozesszeit [min] | | Dosierer | | | |
|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | DO ₁ | DO ₂ | DO ₃ | DO ₄ |
| Gesamt | <i>mw</i> [kg/h] | 1,502 | 7,492 | 0,511 | 0,498 |
| | <i>s</i> [kg/h] | 0,005 | 0,071 | 0,283 | 0,028 |
| | <i>v</i> [%] | 0,35 | 0,95 | 55,31 | 5,67 |
| | <i>n</i> | 14386 | 22154 | 18002 | 11601 |
| 0 - 180 | <i>mw</i> [kg/h] | 1,501 | 7,491 | 0,523 | 0,496 |
| | <i>s</i> [kg/h] | 0,006 | 0,072 | 0,422 | 0,039 |
| | <i>v</i> [%] | 0,42 | 0,97 | 80,75 | 7,78 |
| | <i>n</i> | 6616 | 10021 | 8021 | 5801 |
| 181 - 378 | <i>mw</i> [kg/h] | 1,502 | 7,493 | 0,501 | 0,501 |
| | <i>s</i> [kg/h] | 0,004 | 0,070 | 0,020 | 0,010 |
| | <i>v</i> [%] | 0,28 | 0,94 | 4,00 | 1,94 |
| | <i>n</i> | 7770 | 12133 | 9981 | 5800 |

¹⁰ Daraus ergibt sich rechnerisch eine Standardabweichung von ca. 0,55 mg HPC/Tablette. .

¹¹ Der Versuch wurde am 19.07.2017 durchgeführt, einem besonders heißem und feuchtem Sommertag.

Das Bild von DO₄ unterscheidet sich vom Dosierdiagramm von DO₃. Da zu dem XCN 0,5 % hochdisperses Siliziumdioxid beigemischt wurde, sah die Förderrate und somit auch die Massenabnahme äußerst konstant aus (Abbildung 3.4.14). Acht Nachfüllintervalle waren hier notwendig. Dosierer 3 und 4 sind Kleinmengendosierer und haben ein kleineres Dosierbehältnis als DO₁ und DO₂.

Der Dosier- und Mischschritt ist maßgeblich dafür verantwortlich, dass die Zusammensetzung der Endmischung korrekt ist. Die Materialien fallen einzeln über einen Trichter in einen gemeinsamen Mischer und werden dann über den Horizontalmischer mit einer Rotationsgeschwindigkeit von ca. 120 min⁻¹ vermengt.

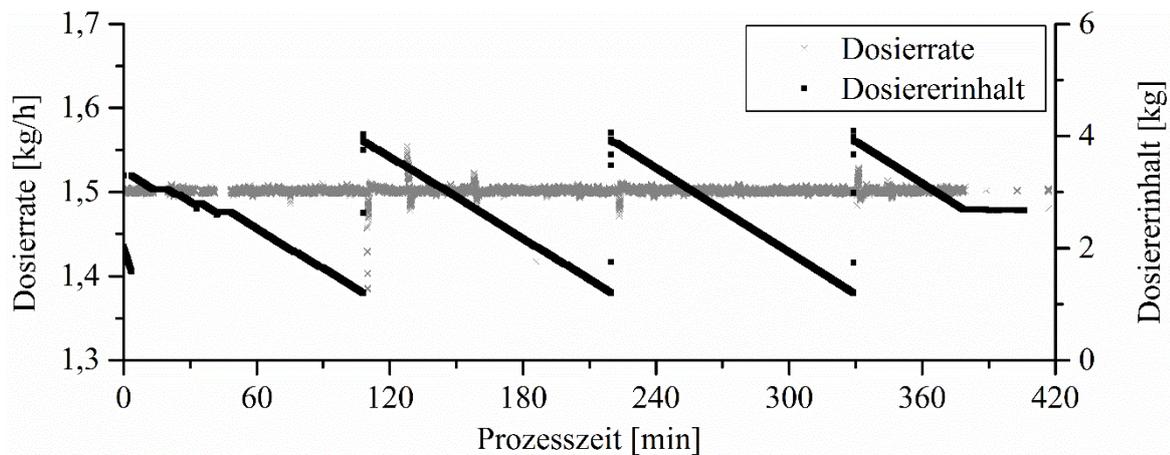


Abbildung 3.4.11. Dosierrate und Dosiererinhalt von DO₁ im kontinuierlichen Prozess, DCPA, Solldosierrate 1,5 kg/h

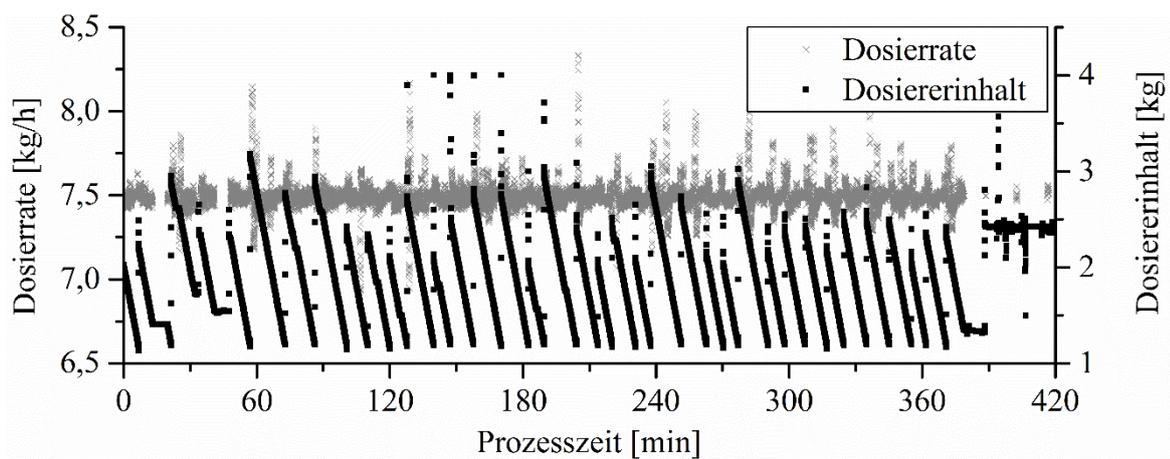


Abbildung 3.4.12. Dosierrate und Dosiererinhalt von DO₂ im kontinuierlichen Prozess, IBP + 0,5 % SiO₂, Solldosierrate 7,5 kg/h

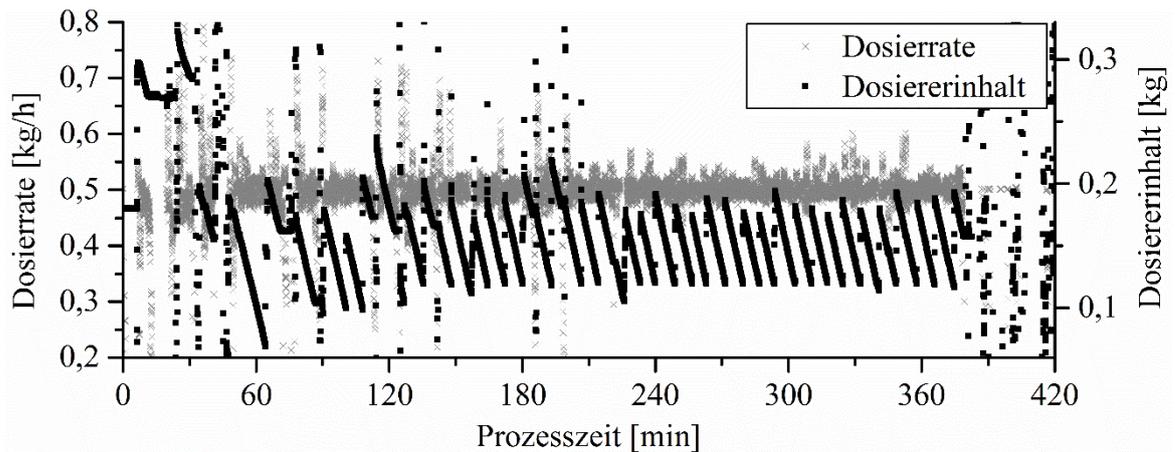


Abbildung 3.4.13. Dosierrate und Dosiererinhalt von DO_3 im kontinuierlichen Prozess, HPC, Solldosierrate 0,5 kg/h

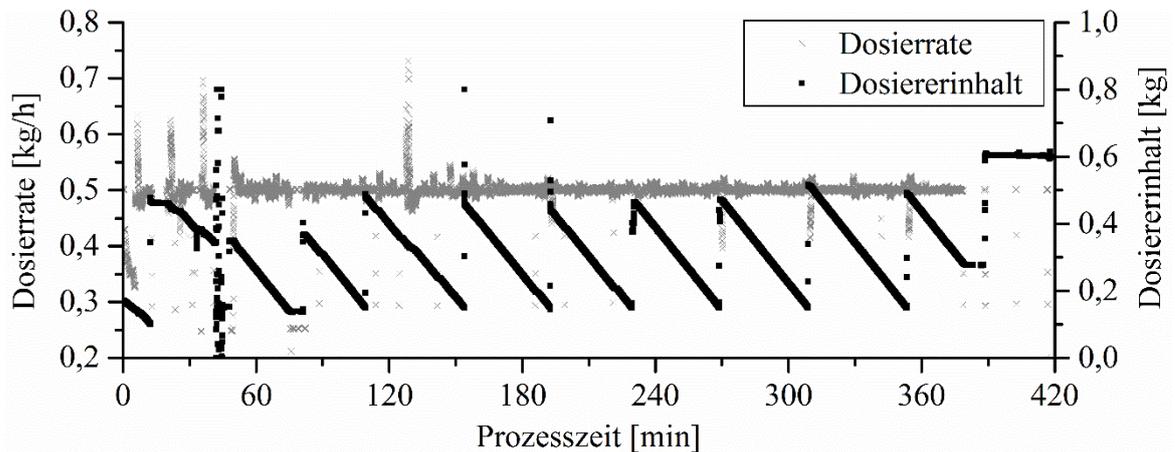


Abbildung 3.4.14. Dosierrate und Dosiererinhalt von DO_4 im kontinuierlichen Prozess, XCN, Solldosierrate 0,5 kg/h

3.4.3.1.2 Mischgüte

Die Mischhomogenität entscheidet darüber, ob das Material im Prozess verbleibt oder ausgeschleust wird. Diese Bewertung erfolgt über eine NIR Messung der Pulvermischung, welche nach dem Verlassen des Paddelmischers über ein Saphirfenster geleitet wurde, hinter dem eine NIR-Sonde platziert ist. Da noch kein Kalibriermodell zum Versuchstag vorlag, konnten keine Grenzen, in denen das Mischgut für gut oder schlecht bewertet wird, festgelegt werden. Dennoch wurden Spektren während des gesamten Prozesses aufgezeichnet und eine retrospektive Auswertung vorgenommen. Hierfür wurden Mischungen mit unterschiedlichen Ibuprofengehalten (85 % - 115 %, in 5 % Schritten, bezogen auf den Sollibuprofengehalt nach $FBU_1 = 74,63\%$) zuvor in einem Fallmischer vermengt und anschließend in gleicher Weise mit der Sonde vermessen. In diesem Fall wurde die Kalibrierung über einen Dosierer in den Horizontalmischer gegeben und zu

der Sonde geleitet. Aus den Spektren wurde über eine multivariate Datenanalyse ein PLS-Kalibriermodell erstellt, auf das die Spektren des kontinuierlichen Prozesses angewendet wurden. Blanco & Peguero [115] erstellten Kalibriermodelle von Ibuprofen für Pulver, Granulat und Tabletten und konnten schlussfolgern, dass geeignete Modelle durch die SNV Normalisierung der Spektren erhalten werden. Die SNV Normalisierung ist bei der gewählten Zubereitung auch von besonderer Wichtigkeit, da durch diese Vorbehandlungsmethode spektrale Unterschiede, die aufgrund der veränderten Partikelgrößen zustande kommen, reduziert werden [116]. Diese Vorbehandlungsmethode sollte auch genutzt werden, da in der verwendeten Zubereitung große Unterschiede zwischen den einzelnen Materialien vorliegen. Obwohl sich Versuchsaufbau und Zusammensetzung der Rezeptur von Blanco & Peguero unterschieden, führte dennoch diese Datenvorbehandlungsmethode zu einem verwertbaren Modell. Dabei wurde ein großer Spektralbereich von 1400 – 2000 nm ausgewählt, SNV-normalisiert und das Modell über die automatische Anpassung der Software erhalten (Methode 6.2.3.4). Die resultierenden Modellkenngrößen sind in Tabelle 3.4.6 hinterlegt.

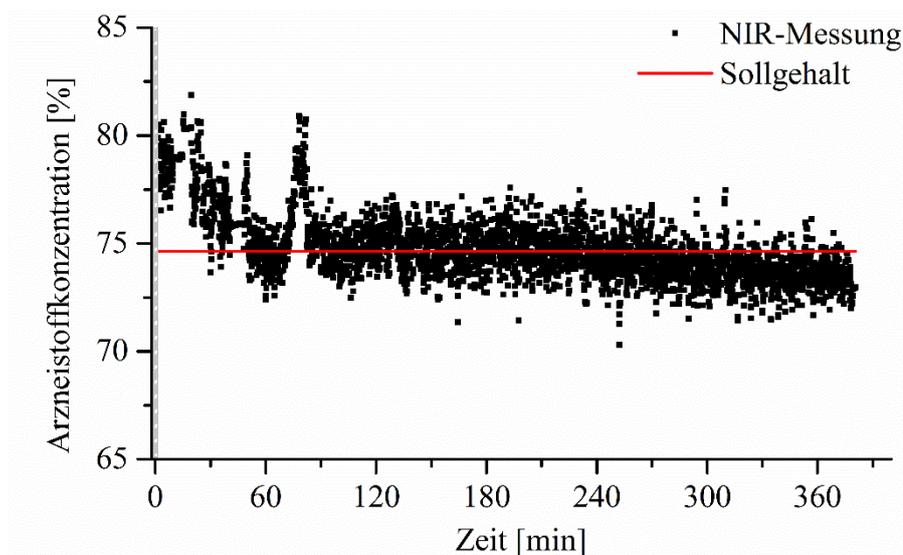


Abbildung 3.4.15. Vorhergesagte NIR-Ibuprofenkonzentration in der Pulvermischung vor dem Trockengranulieren

Tabelle 3.4.6 Modellstatistik für das angewandte PLS-Modell

| R2X | R2Y | Q2 | RSMEE | RMSEcv |
|-----|-------|-------|-------|--------|
| 1 | 0,997 | 0,997 | 4,27 | 4,25 |

Der im Prozess vorhergesagte Gehalt an Ibuprofen liegt in der ersten Prozessstunde deutlich über dem, der dosiert werden sollte (Abbildung 3.4.15). Dies spiegelt auch die anfänglichen Probleme in der Dosierung des besonders kohäsiven HPCs wieder. Da dem Ibuprofen das hochdisperse Siliziumdioxid beigemischt war, sind dort keine Dosierprobleme zu erwarten

gewesen, sodass diese Mischung solange der Prozess lief auch dosiert wurde, während das HPC ggf. nicht gefördert wurde. So lässt sich auch der vorhergesagte Mehrgehalt am Anfang des Prozesses erklären. Veranschaulicht wird dies anhand der deutlich zu hoch vorhergesagten Ibuprofenkonzentration in den Prozessminuten 76 - 81. (Abbildung 3.4.16). Der Mehrgehalt lässt sich eindeutig auf den Dosierfehler von HPC zu diesem Zeitpunkt zurückführen. HPC wurde in den Minuten 72. – 78 kaum bis gar nicht dosiert, während Ibuprofen und die anderen Komponenten (nicht dargestellt) normal weiter dosiert wurden. Durch fehlendes HPC ergibt sich rechnerisch ein Gehalt von 78,55 %, welches durch den gemittelten Wert der NIR-Messung von Minute 76 – 81 mit 78,67 %, trotz des hohen Modellfehlers, sehr genau getroffen wird.

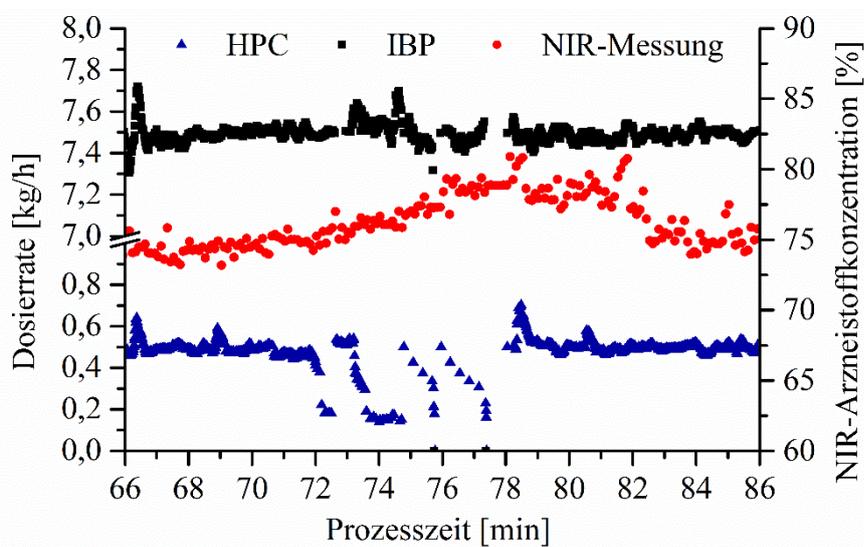


Abbildung 3.4.16. Vorhergesagte NIR-Ibuprofenkonzentration und Dosierraten von IBP und HPC in den Prozessminuten 66 – 86

Ein leichter Abwärtstrend ist ca. ab Prozessminute 270 ersichtlich (Abbildung 15), wobei der Gehalt immer noch um den Sollgehalt schwankt. Diese Beobachtung ist nicht mit den Dosierraten erklärbar. Möglichkeiten, die dies bewirken können, sind jedoch zahlreich, wie z.B. ein besetztes Messfenster der Sonde, Veränderung der Feuchte des Materials oder eine fehlerhafte Modellbildung, die hier aber nur von spekulativer Natur sind. So zahlreich die Möglichkeiten sind, die die NIR-Messungen liefern, so vorsichtig sollte man in der Interpretation der Daten sein.

Würde das Kalibriermodell und eine Festlegung ab wann die Pulvermischung nicht mehr der erforderlichen Qualität entspricht zuvor vorliegen, könnte dieses Material unmittelbar nach der Messung ausgeschleust werden.

3.4.3.2 Walzenkompaktieren / Trockengranulieren

3.4.3.2.1 Prozess

Die Mischung aus dem kontinuierlichen Mischer wurde über eine Transporteinheit in den Materialbehälter des Walzenkompaktors gefördert. Der Prozess wurde erst gestartet, nachdem ein ausreichender Füllstand im Materialbehälter des Walzenkompaktors erreicht wurde. Die Durchsatzparameter wurden anhand der Vorversuche ausgewählt und während des Prozesses angepasst. Fiel der Füllstand ab, so musste der Prozess zügiger gewesen sein als Material durch die FBU₁ angeliefert wurde. Nahm der Füllstand zu, so musste der Durchsatz beim Walzenkompaktor geringer gewesen sein als durch die FBU₁ angeliefert wurde. Es wurden nur geringfügige Änderungen in den Füllständen vor und nach dem Prozess beobachtet, weswegen nur eine geringfügige Änderung notwendig war. Die Walzendrehzahl wurde um $\pm 0,1 \text{ min}^{-1}$ im Laufe des Prozesses angepasst (Abbildung 3.4.17). So konnte nahezu immer mit ähnlichen Prozesseinstellungen gearbeitet werden. Wie bereits in 3.4.2.2 erwähnt, ist der Durchsatz beim Walzenkompaktor von Materialeigenschaften und Prozesseinstellungen abhängig. So würde es sich hier anbieten, den Durchsatz über die Walzengeschwindigkeit anhand eines Füllstandssensors im Vorlagebehälter zu regeln, wodurch der Gesamtdurchsatz aus dem vorangehenden Prozess gehalten wird. Hier wurde der Füllstand optisch und der Füllstand des gekoppelten Granulatdosierers gleichzeitig über das Dosierergewicht begutachtet.

Die qualitäts- und prozessentscheidenden Parameter, wie die spezifische Kompaktierkraft, Spaltbreite und Walzendrehzahl, waren alle über die Prozesszeit gut geregelt (Abbildung 3.4.17). Durch die interne Spaltregelung konnte in Abhängigkeit der Förderschnecken- und Stopfschneckengeschwindigkeit der Spalt bei gleich bleibenden spezifischen Kompaktierkräften geregelt werden. Nahe dem Produktionsende (Prozesszeit $\sim 330 \text{ min}$) wurde die Walzendrehzahl auf 2 min^{-1} gestellt und der Durchsatz dadurch verringert, da kein Material mehr über die FBU₁ angeliefert wurde. Die Walzengeschwindigkeit wurde herabgesetzt um bei einem erneuten Prozessstart der FBU₁ den Normalfüllstand schnell wieder zu erreichen.

Die Schülpen wurden nach der Kompaktierung über einen zweistufigen Mahlprozess zu dem Zielgranulat gemahlen. Die Prozesskonfiguration aus den Vorversuchen reichte aus um den gewünschten Durchsatz von 10 kg/h zu granulieren. Es war jedoch unbekannt wie hoch der Maximaldurchsatz durch das $1,5 \text{ mm}$ Raspelsieb mit 10 cm Durchmesser war. Für den Fall, dass kurzzeitig höhere Durchsätze prozessiert werden und dadurch ein Materialrückstau entsteht, wurde zunächst über das am Kompaktor angeschlossene konische Sieb eine Grobmahlung durch ein $3,0 \text{ mm}$ Raspelsieb mit 10 cm Durchmesser durchgeführt. Durch eine Vakuumbeförderung wurde das grobe Granulat an der faseroptischen Sonde vorbei zur Qualitätskontrolle zu einem Sieb größeren Siebdurchmessers ($= 20 \text{ cm}$) befördert und auf die gewünschte Partikelgröße gemahlen (Raspelsieb, $1,5 \text{ mm}$).

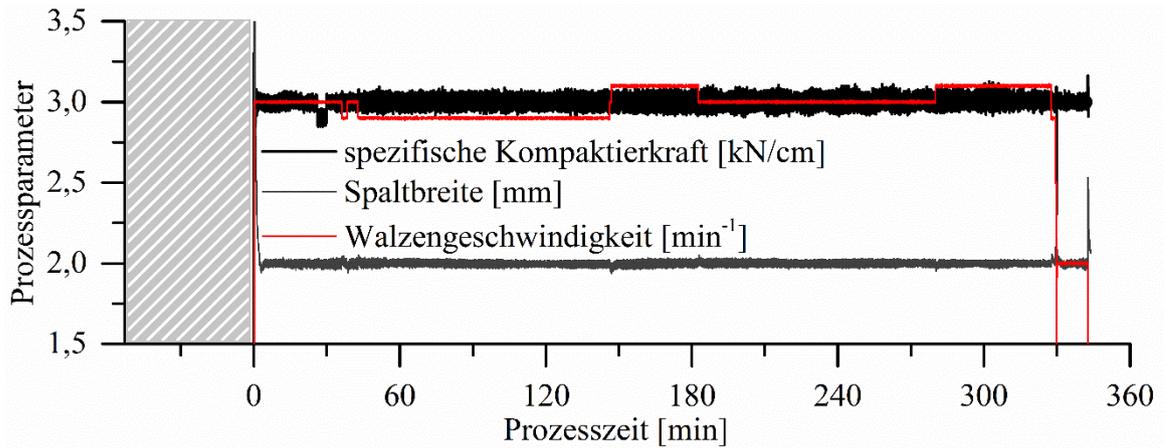


Abbildung 3.4.17. Prozessparameter des Walzenkompaktors im kontinuierlichen Betrieb, $t=0$ Startzeitpunkt des Kompaktors. Grau gestreift: Start des Gesamtprozesses (Dosierer der FBU₁)

Wie die Partikelgrößenverteilung vor dem Mischen mit den extragranulären Bestandteilen aussah ist jedoch nur anzunehmen, da keine Probenentnahme zwischen dem 1,5 mm Sieb und dem Granulatdosierer aufbautechnisch möglich war. Dennoch wurden manuell Granulatproben nach dem ersten Mahlen gezogen und analysiert.

3.4.3.2.2 Schülpenporosität

Die konstanten Prozessparameter spiegeln sich in den Schülpenporositäten wieder. Wie in Abbildung 3.4.18 erkenntlich, waren die Schülpen trotz anfänglich starker Schwankungen im HPC Dosierer von gleicher Porosität über den gesamten Produktionszeitraum. Die Porositäten lagen im Mittel bei 16,5 % bis 18,7 % und damit genau in dem Bereich, in dem sie durch die Vorversuche erwartet wurden. Bei der genutzten Zubereitung waren aufgrund der hohen Ibuprofenkonzentration auch keine hohen Schwankungen in der Schülpenporosität zu erwarten, da diese maßgeblich von Ibuprofen bestimmt wird.

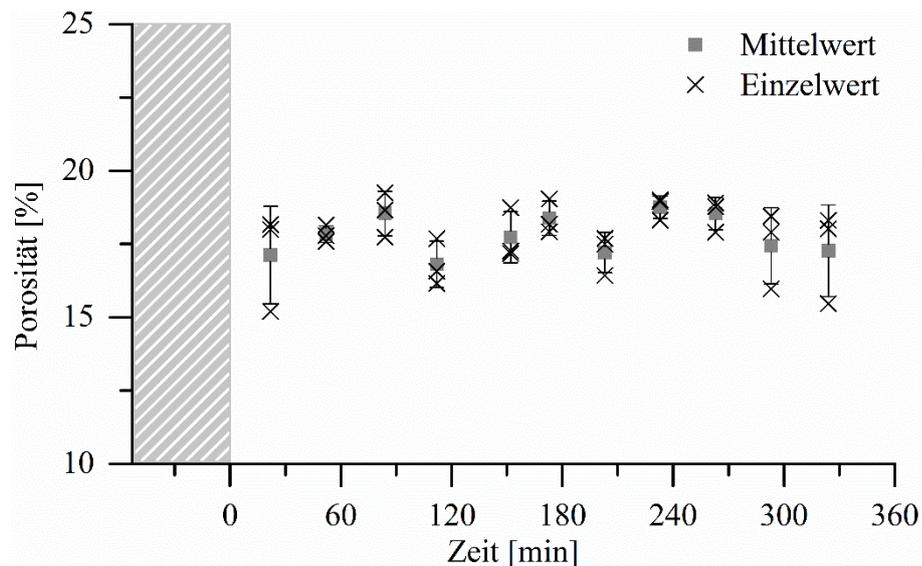


Abbildung 3.4.18. Porosität der Schülpen im kontinuierlichen Prozess, offline Messung, $mw \pm s$, $n = 3$, $t = 0$: Startzeitpunkt des Kompaktors.

Die Schwankungen der Dosierer zu Anfang des Prozesses könnten ggf. durch den Auflockerer des Walzenkompaktors, der das Material im Vorratsbehälter geringfügig durchmischt, nivelliert worden sein. Für den vorliegenden Prozess könnte dies sinnvoll sein um die anfänglichen Gehaltsschwankungen auszugleichen. Für einen kontinuierlichen Prozess jedoch, sollte darüber nachgedacht werden, diesen Aufbau abzuändern um keine Durchmischung zu generieren, die Verweilzeit damit so kurz wie möglich zu halten und die Nachverfolgbarkeit zu erhöhen. Prinzipiell sollte das Material, welches sich dort befindet, immer von guter Mischgüte sein, da unmittelbar zuvor das für OOS befundene Material ausgeschleust wird. Daher wird im Normalfall an dieser Stelle keine Durchmischung benötigt.

3.4.3.2.3 Granulatgrößenverteilung

Wie in 3.4.3.2.1 erwähnt, wurden die Granulate nach dem ersten Mahlprozess entnommen und entsprechen somit nicht dem Granulat, welches vor dem Tablettieren vorlag. Dennoch wurde es analysiert um Aussagen über die Prozessstabilität treffen zu können.

Die Partikelgrößenverteilung wurde mittels dynamischer Bildanalyse offline vermessen. Die mediane Partikelgröße war, wie durch die konstante Schülpenporosität anzunehmen, im Laufe des Prozesses stabil (Abbildung 3.4.19). Weitere charakteristische Größen wie d_{25} und d_{75} waren immer in der gleichen Größenordnung zueinander, sodass hier ein gleichmäßiges Weitervermahlen angenommen werden kann. Auch spiegelt sich der Mindergehalt an HPC bzw. Mehrgehalt an Ibuprofen nicht in der Partikelgrößenverteilung wieder.

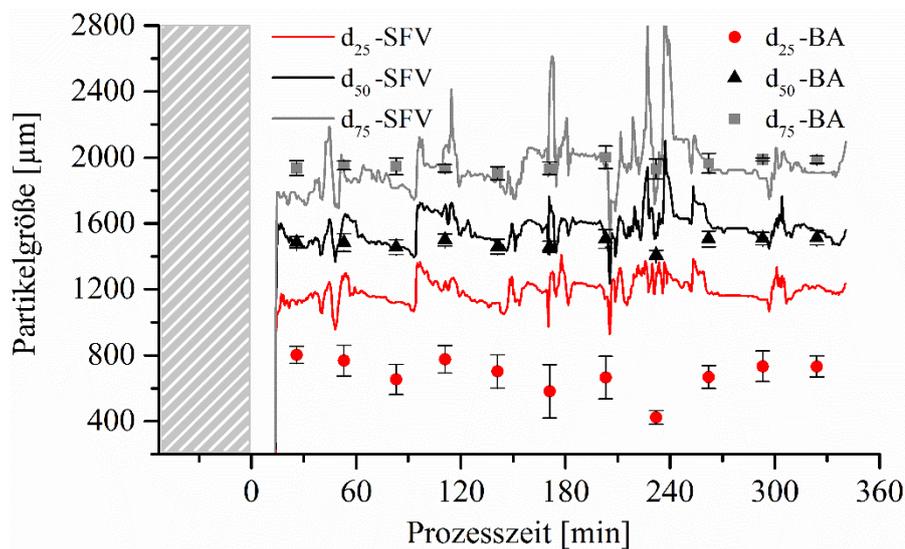


Abbildung 3.4.19. Granulatgrößenverteilung nach dem ersten Mahlschritt, gemessen mit unterschiedlichen Messverfahren. SFV: Faseroptisches Ortsfilterverfahren, inline-Messung, Partikelrate = $30 \pm 22 \text{ s}^{-1}$ Ringspeicher 10.000 Partikel; BA: Bildanalyse, offline Messung, $t = 0$: Startzeitpunkt des Kompaktors.

Die mit dem faseroptischen Ortsfilterverfahren erhaltenen Daten sind in der ähnlichen Größenordnung für d_{50} und d_{75} wie die durch die Bildanalyse erhaltenen, jedoch sind sie starken Schwankungen unterlegen (Abbildung 3.4.19). Die Messposition wurde weder evaluiert noch fand eine Verdichtung des Pulverstromes statt. Durch den geringen

Durchsatz und der Vereinzelung durch den Vakuumtransfer wurde daher nur eine geringe Partikelzählrate erreicht (30 s^{-1}). Dennoch erscheinen die Werte von der Größenordnung her sinnvoll. Für das Prozessmonitoring kann dies unter Umständen ausreichend sein, für eine Regelung jedoch nicht. Zu erwähnen bleibt, dass gerade starke Schwankungen des Messsignals gehäuft nach dem Einschalten des Vakuumtransfers nach Probenzug auftraten. Ein verbesserter Versuchsaufbau mit höheren Partikelzählraten und nicht vorhandenem Probenzug könnte zu einer robusteren Messung mit stabilerem Messsignal führen. Prinzipiell sind verschiedene Methoden der Partikelgrößenmessung nicht direkt miteinander zu vergleichen und immer einzeln zu betrachten, da unterschiedliche Partikelmerkmale analysiert werden. Gerade im Vergleich der d_{25} Werte liegt ein großer Unterschied beider Methoden vor, der vermutlich weniger auf unterschiedliche Partikelmerkmale zurück zu führen ist sondern mehr auf nicht erfasste feine Partikel. In der offline Methode (BA) hingegen wird die komplette Fraktion vermessen, wodurch es zu einem niedrigeren d_{25} Wert kommt. In beiden Messmethoden ist kein Trend zu einer möglichen Verschiebung zu größeren oder kleineren Partikelgrößen im Laufe des Prozesses ersichtlich.

3.4.3.3 Dosieren und Mischen – FBU₂

Eine weitere Dosier- und Mischstation ist vor dem Tablettieren notwendig um dem Granulat ein Schmiermittel beizumischen. Gerade bei der kontinuierlichen Herstellung sollte hinsichtlich der Zubereitung in Betracht gezogen werden, ob eine Schmiermittelzerstäubung [117] auf die Presswerkzeuge und Matrizen nicht ausreichend sein kann. So könnte ggf. ein weiterer Mischschritt entfallen, welches zum einen den Prozess wirtschaftlicher gestalten und zum anderen typische Schmiermittel behaftete Komplikationen [118-120] verhindern könnte. In diesem Versuchsaufbau wurden dem Granulat, welches nach Vakuumtransport über einen Dosierer dosiert wurde, zwei weitere Substanzen durch je einen Dosierer hinzudosiert und wie in FBU₁ mit einer Paddelgeschwindigkeit von 120 min^{-1} gemischt. Die Substanzen waren das benötigte extragranuläre Zerfallhilfsmittel XCN und das Schmiermittel NSF. Die Dosierrate des Granulatdosierers (DO₅) wurde im Prozess von der ursprünglichen Dosierrate von 10 kg/h auf eine niedrigere Dosierrate herabgesetzt (Abbildung 3.4.20). Die Dosierraten der beiden anderen Dosierer wurden ebenfalls entsprechend herabgesetzt, damit das Mischungsverhältnis konstant blieb (Abbildung 3.4.21 und Abbildung 3.4.22). Die Dosierrate der Dosierer der FBU₂ mussten herabgesetzt werden, da sich eine Differenz zwischen Materialausgang der FBU₁ und Materialeingang am DO₅ ausbildete. Die Differenz ergab sich durch den zweifachen Probenzug der Schülpen und Granulate pro Stunde. In einem vollkontinuierlichen Produktionsprozess wird nach Möglichkeit kein Material für Analysezwecke aus dem Prozess ausgeschleust, sodass der Durchsatz, der im ersten Schritt in den Prozess hineingegeben wird, auch in Folgeprozessen konstant bleibt, sofern keine Ausschleusung aufgrund eines OOS-Vorfalles stattgefunden hat. Des Weiteren fällt die häufige Nachfüllfrequenz von DO₅ auf, die zum einen durch die hohe Fördermenge und zum anderen durch das vom Walzenkompaktor bereitgestellte Material gekennzeichnet ist. Auch wenn nur geringe Änderungen im Walzenkompaktordurchsatz vorgenommen wurden, sind diese Änderungen eindeutig im

zunehmenden Dosiererinhalt ab Prozessminute 140 und im abnehmenden Dosiererinhalt ab Prozessminute 340 ersichtlich. Außer der Änderung der Fördermengen und des Nachfüllintervalls bei DO₅ sind keine Auffälligkeiten für DO₅ und DO₆ aufgetreten, sodass eine präzise Dosierung stattfand (Tabelle 3.4.7). Lediglich in DO₇, in welchem das NSF dosiert wurde, kamen vier, durch Pfeile gekennzeichnete, kurze Dosierfehler zustande (Abbildung 3.4.22). Dies liegt an der Tatsache, dass das Schmiermittel durch die kleine Partikelgröße und Kohäsivität schwierig zu dosieren war. Obwohl im Versuch am unteren Ende der möglichen Dosiertrate dosiert wurde, war die Dosierung über den Prozess hinweg zufriedenstellend (Tabelle 3.4.7).

Bei der FBU₂ bestand ebenfalls auch die Möglichkeit einer Ausschleusung von OOS-Material nach dem Mischer. Die dafür vorgesehene NIR-Evaluation der Mischgüte wurde nicht genutzt.

Tabelle 3.4.7. Dosiererevaluation der FBU₂, vorsätzliche Dosierstopps sowie der Bereich 86 – 99 min (Dosieratenwechsel aller Dosierer) sind nicht berücksichtigt.

| Prozesszeit [min] | | | Dosierer | | |
|-------------------|-----------|--------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | DO ₅ | DO ₆ | DO ₇ |
| 0 - 85 | <i>mw</i> | [kg/h] | 9,995 | 0,888 | 0,221 |
| | <i>s</i> | [kg/h] | 0,063 | 0,004 | 0,020 |
| | <i>v</i> | [%] | 0,63 | 0,43 | 8,95 |
| | <i>n</i> | | 4657 | 1479 | 1678 |
| 100 - 350 | <i>mw</i> | [kg/h] | 9,448 | 0,839 | 0,211 |
| | <i>s</i> | [kg/h] | 0,083 | 0,008 | 0,006 |
| | <i>v</i> | [%] | 0,87 | 1,00 | 2,80 |
| | <i>n</i> | | 10447 | 901 | 658 |

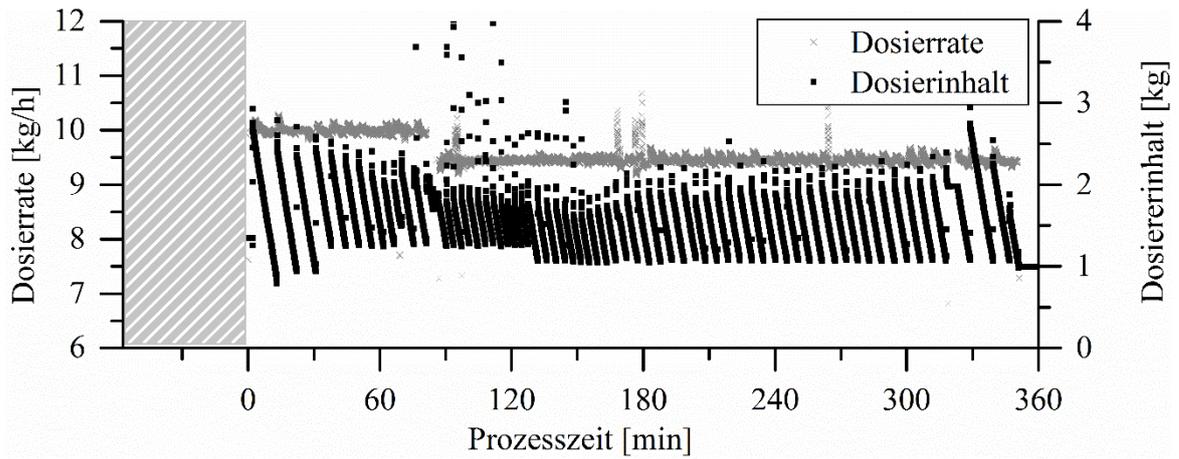


Abbildung 3.4.20. Dosierrate und Dosierergewicht von DO_5 , im kontinuierlichen Prozess, Dosierung von Granulat für die Zielzusammensetzung, $t = 0$: Startzeitpunkt der FBU₂.

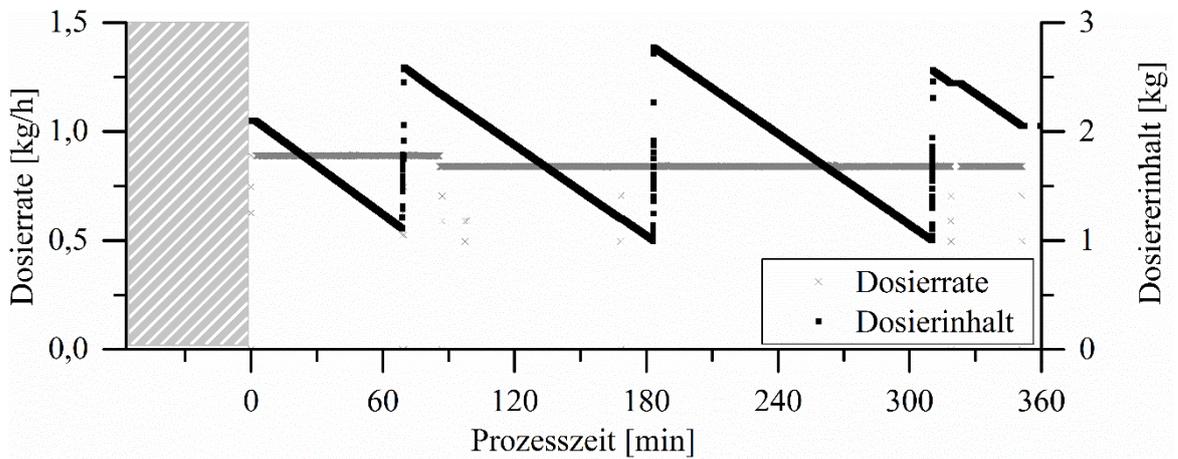


Abbildung 3.4.21. Dosierrate und Dosierergewicht von DO_6 im kontinuierlichen Prozess, Dosierung der extragranulären Phase (XCN + 0,5 % SiO_2) für die Zielzusammensetzung, $t = 0$: Startzeitpunkt der FBU₂.

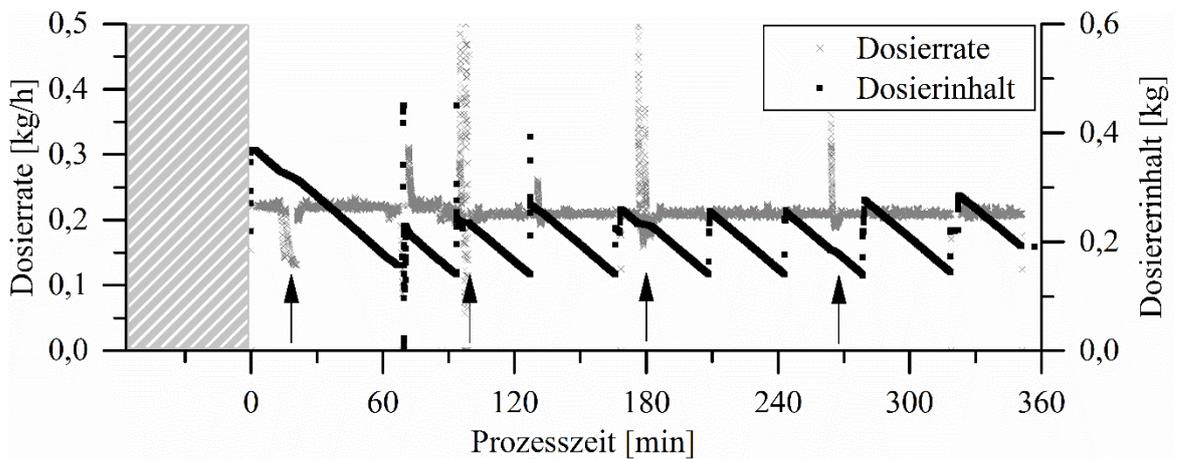


Abbildung 3.4.22. Dosierrate und Dosierergewicht von DO_7 im kontinuierlichen Prozess; Dosierung von NSF, um Schmiermittel der Zielformulierung beizumischen, $t = 0$: Startzeitpunkt der FBU₂.

3.4.3.4 Tablettieren

3.4.3.4.1 Prozess

Die zu tablettierende Pulvermischung fiel nach dem Mischer direkt in den Füllschuh der Tablettenpresse. Hier wurde nach dem Erreichen eines Füllstands, der geschätzt 25 – 33 % der Gesamtsäule betrug, die Tablettenpresse gestartet. Die Tablettenpresse sollte ähnlich wie bei dem Walzenkompaktor in Abhängigkeit des Füllstandes geregelt werden. Sie stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar und gibt den endgültigen Durchsatz vor. Danach wurde auch der rechnerische Durchsatz angepasst. Bei dem angenommenen Durchsatz von 11,11 kg/h nach FBU₂, hätte die korrekte Rotationsgeschwindigkeit des Matrizentisches knapp unter 25 min⁻¹ (=11,175 kg/h) liegen müssen. Da jedoch im Prozess Materialverluste entstehen, war eine Anpassung des Durchsatzes durch die Rotationsgeschwindigkeit notwendig (Abbildung 3.4.23). Die meiste Zeit wurde mit 22 min⁻¹ gepresst, welches einem rechnerischen Durchsatz von 9,83 kg/h entspricht. Die Verluste kamen maßgeblich durch die Probennahme zustande, wodurch sich auch der Durchsatz an der FBU₂ verringerte. Auch kann Staubeentwicklung in der Tablettenpresse oder die Ausschleusung von Material im Falle von eines OOS-Ereignisses vor der Tablettenpresse eine Anpassung der Rotationsgeschwindigkeit notwendig machen. Die Rotordrehzahl ist jedoch nicht beliebig veränderbar. Hier sind Grenzen zu definieren, in denen die Rotationsgeschwindigkeit verändert werden kann. Die Veränderung der Rotationsgeschwindigkeit ändert nicht nur den Durchsatz sondern auch gleichzeitig die Füllung der Matrizie, die Verweilzeit und Durchmischung im Füllschuh und die Pressgeschwindigkeit und damit die Druckhaltezeit. Dadurch resultieren potentiell Tabletten mit abweichenden Massen und mechanischen Eigenschaften [121]. In diesem Versuchslauf bewirkte eine Veränderung der Rotationsgeschwindigkeit im Bereich von 21 – 25 min⁻¹ kaum bis keine Änderung der besagten Eigenschaften (siehe Folgeabschnitt 3.4.3.4.2).

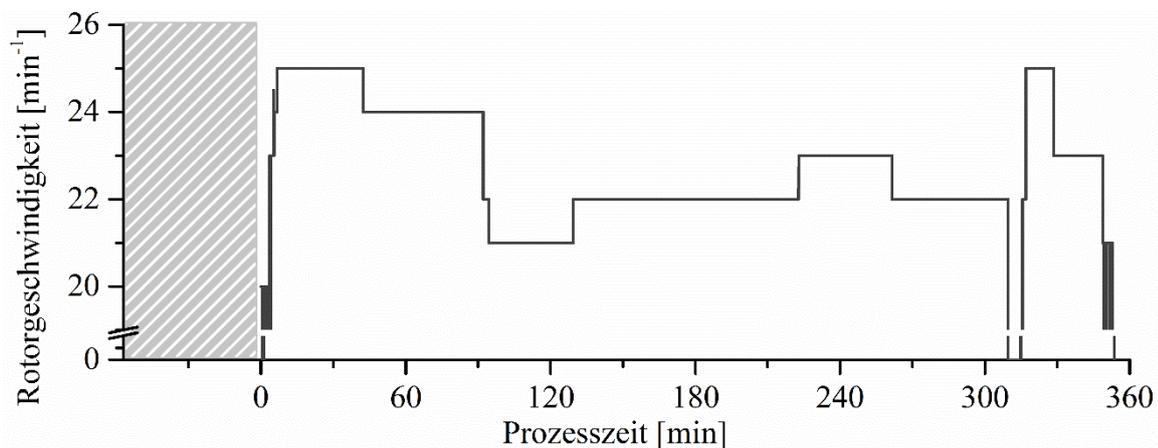


Abbildung 3.4.23. Rotationsgeschwindigkeit des Matrizentisches im kontinuierlichen Prozess. Eine Datenaufzeichnung fand immer zu Rotationsänderungen statt, daher die geradlinigen Verläufe. $t = 0$: Startzeitpunkt der Tablettenpresse.

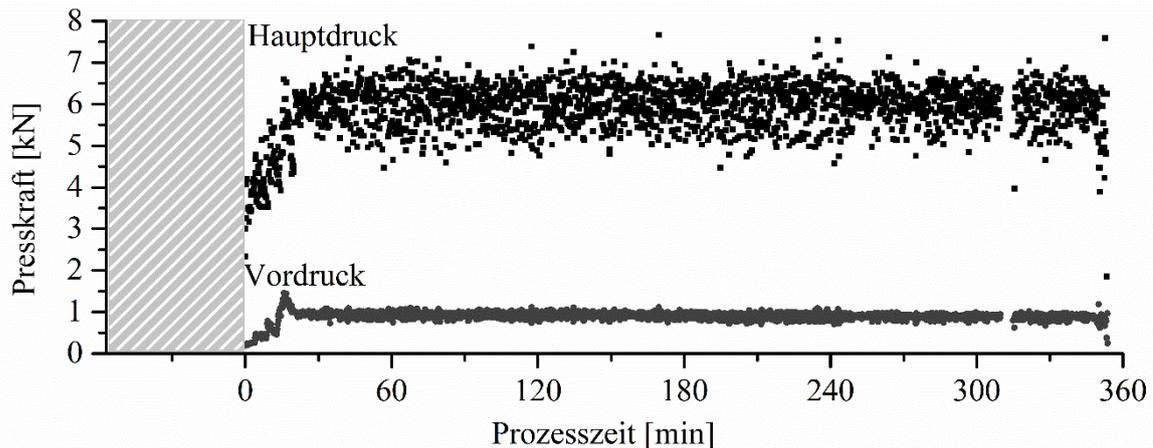


Abbildung 3.4.24. Maximale Hauptpresskraft und maximale Vordruckpresskraft (Oberstempel) im zeitlichen Verlauf. Eine Datenaufzeichnung fand mit 0,1 Hz statt. Der dargestellte Wert beschreibt die durchschnittliche Maximalpresskraft der letzten vollen Rotation mit 25 Pressereignissen. $t = 0$: Startzeitpunkt der Tablettenpresse.

Der Füllstand konnte im Laufe des Prozesses konstant gehalten werden. Eine geringfügige Änderung ist notwendig gewesen, da die Einstellparameter nur ganze Rotationen $\cdot\text{min}^{-1}$ zuließen. Auch hier würde sich eine Steuerung mittels eines Füllstandssensors eignen. Ein entsprechender Prototyp befindet sich bei der Fa. Bohle in Entwicklung. Könnte man die Rotationsgeschwindigkeit auf $0,1 \text{ min}^{-1}$ genau einstellen, so wäre eine genauere Abstimmung von Dosierern/Mischern auf die Tablettenpresse möglich.

Die Presskraft wurde auf ca. 6 kN eingestellt, welches bei dem genutzten Presswerkzeug eine Druckbelastung von 115 MPa^{12} darstellt. Die Presskräfte schwankten jedoch stark zwischen 5 und 7 kN (Abbildung 3.4.24). Dies ist typisch bei Schwankungen in der Befüllung der Matrize, da zum einen grob gemahlene Partikel aus der Trockengranulation vorhanden sind und zum anderen eine feine extragranuläre Partikel. Bei größeren Matrizen könnte sich der Effekt durch das hohe Füllvolumen nivellieren, aber bei dem genutzten Matrizendurchmesser von 8 mm kann es sich bemerkbar machen. Je kleiner der Matrizendurchmesser, desto ausgeprägter wird der Effekt, denn das Verhältnis von Partikelvolumen zu Matrizenvolumen ändert sich stark. Durch die Zugabe der extragranulären Bestandteile ist mindestens eine Bimodalität der Partikelgrößen zu erwarten, die zu einer ungleichmäßigen Befüllung der Matrize und somit zu Presskraftschwankungen führen kann.

3.4.3.4.2 Mechanische Tablettencharakterisierung

Die Produkteigenschaften, die während des Prozesses generiert wurden, unterlagen nur geringen Schwankungen. Die Tablettenmassen waren im Mittel durchweg gleichbleibend, wenn auch Standardabweichungen von bis zu 4,5 mg üblich waren (ausgenommen Tabletten aus $t = 26 \text{ min}$ und $t = 350 \text{ min}$) (Abbildung 3.4.25). Aufgrund der Presskraftschwankungen, welche auf eine ungleiche Befüllung der Matrize schließen lassen, wurden größere Massenschwankungen erwartet. Die relative Standardabweichung

¹² Oberfläche der Stempelfläche $52,18 \text{ mm}^2$; bei einem Wölbungsradius von 11 mm und einer Kalottenhöhe von 0,755 mm

der Masse liegt bei $< 2\%$, was hinnehmbar ist. Lediglich der erste und letzte Messwert war von größeren Schwankungen betroffen. Hier war noch nicht oder nicht mehr von einem Gleichgewichtsprozess („Steady State“) zu sprechen, da sich der erste Probenzug kurz nach dem finalen Nachjustieren in der Anfangsphase befand und bei dem letzten sich der Füllstand in der Produktsäule der Tablettenpresse bereits stark erniedrigt hatte und somit das Ende des Prozesses kennzeichnete. Dennoch wurde die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen (Ph.Eur. 2.9.5), wobei maximal 2 von 20 Tabletten zwischen 5 - 10 % von der Durchschnittsmasse abweichen dürfen, zu allen Prüfzeitpunkten bestanden.

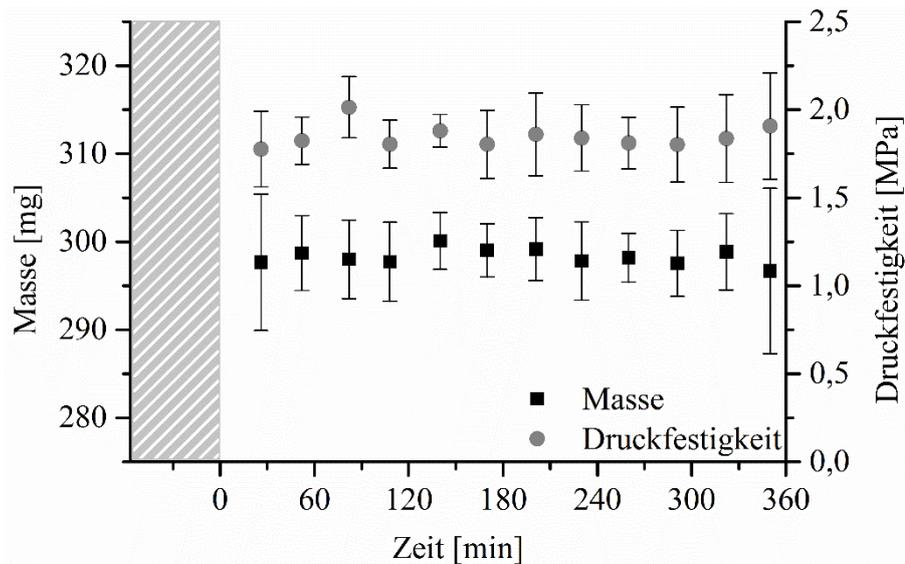


Abbildung 3.4.25. Masse und Druckfestigkeit der nicht überzogenen Tabletten; Masse, $mw \pm s$, $n = 20$; Druckfestigkeit $mw \pm s$, $n = 10$, $t = 0$: Startzeitpunkt der Tablettenpresse.

Die Tabletten wiesen eine höhere Druckfestigkeit auf als durch die Vorversuche angenommen, lagen aber im gewünschten Bereich von 1,5 bis 2 MPa. Die höhere Druckfestigkeit kommt vermutlich durch die doppelte Verdichtung zustande, da ein Vordruck von 1 kN verwendet wurde (Abbildung 3.4.24), was in den Vorversuchen nicht der Fall war. Zu beachten ist, dass bei dem kontinuierlichen Versuch bikonkave Stempel genutzt wurden und somit bikonvexe Tabletten resultierten, weswegen für die Berechnung der Druckfestigkeit die von Pitt. et al. [122] ermittelte Formel genutzt wurde (beschrieben in 6.2.3.5). Auch lässt sich das auf einer Tablettenpresse erstellte Tablettierbarkeitsdiagramm (Abbildung 3.4.8) auch nicht ohne Einschränkungen auf eine andere Tablettenpresse übertragen, da viele Faktoren zu einer unterschiedlichen Verdichtung führen können. Wichtig ist, dass über den gesamten Prozesszeitraum Druckfestigkeiten gleichen Niveaus erhalten wurden.

Der Zerfall der nicht überzogenen Tabletten war mit wenigen Ausnahmen im Mittel ausreichend schnell. Betrachtet man die Einzelwerte so zeigt sich, dass der Tablettenzerfall streute (Abbildung 3.4.26). Die längste gemessene Zerfallszeit lag bei 21,8 min für eine Tablette zum Entnahmezeitpunkt $t = 170$ min. Die ersten entnommenen Tabletten hatten vergleichbare Druckfestigkeiten gegenüber den restlichen entnommenen Tabletten, jedoch zeigten sich beim Zerfall Unterschiede. Die ersten entnommenen Tabletten zeigten mit einer

Zerfallszeit von $5,4 \pm 1,2$ min im Mittel einen deutlich schnelleren Zerfall als die im Prozess später gezogenen Tabletten. Dies könnte man zum einen auf das geringer enthaltene HPC zurückführen, da HPC zerfallszeitverlängernd wirkt, oder auf den noch nicht im Gleichgewichtszustand befindlichen Prozess. Die starken Schwankungen innerhalb der Tabletten zu einem Zeitpunkt sind auf die Presskraftschwankungen zurückzuführen. Die Tabletten, die einem höheren Pressdruck ausgesetzt waren, sind vermutlich nahe an der maximal möglichen Kompression. Womöglich ist die Porosität dieser Tabletten so gering, dass der Zerfall hierdurch erschwert ist. Bei der Tablettierung waren keine bzw. sehr ausgedehnte Grenzparameter hinterlegt. So sollte ein etwas höherer Auswurf durch eine Eingrenzung der dieser Parameter in Erwägung gezogen werden um zu einem konstanteren Tablettenzerfall zu gelangen. Betrachtet man die Zerfallszeiten über den ganzen Prozess, so ist eine Verschiebung zu längeren Zerfallszeiten bei länger andauernder Produktion ersichtlich. Ab Prozessminute 140 pendelt sich die Zerfallszeit zwischen 9 - 13 min im Mittel ein, wobei immer wieder eine Tablette dabei ist, die länger als 15 Minuten benötigt. Lediglich zum Entnahmezeitpunkt $t = 322$ min ist die Zerfallszeit wieder abgesenkt, was die Frage aufwirft, wie groß der Einfluss der Rotationsgeschwindigkeit ist. Zu diesem Zeitpunkt wurde kurzzeitig mit 25 min^{-1} tablettiert, um den Füllstand nach einem Prozessstop (Abbildung 3.4.23) wieder auf Normalniveau abzusenken. Auch in den ersten 85 Minuten wurde mit erhöhter Rotorgeschwindigkeit tablettiert, was auch die vergleichsweise kürzere Zerfallszeit neben dem geringeren HPC Anteil erklären würde. Eine schnellere Rotation führt zu einer geringeren Druckhaltezeit, welches sich bei plastisch verformbaren Materialien in der Druckfestigkeit und in dem Zerfall bemerkbar machen könnte. Da die Druckfestigkeiten gleichen Niveaus sind und die Zerfallsdaten zu inkonsistent, können nur schwer Rückschlüsse zum Einfluss der Rotationsgeschwindigkeit gezogen werden. Beispielsweise zeigen die Tabletten zum Zeitpunkt langsamster Rotationsgeschwindigkeit $t = 108$ min nicht die längste Zerfallszeit.

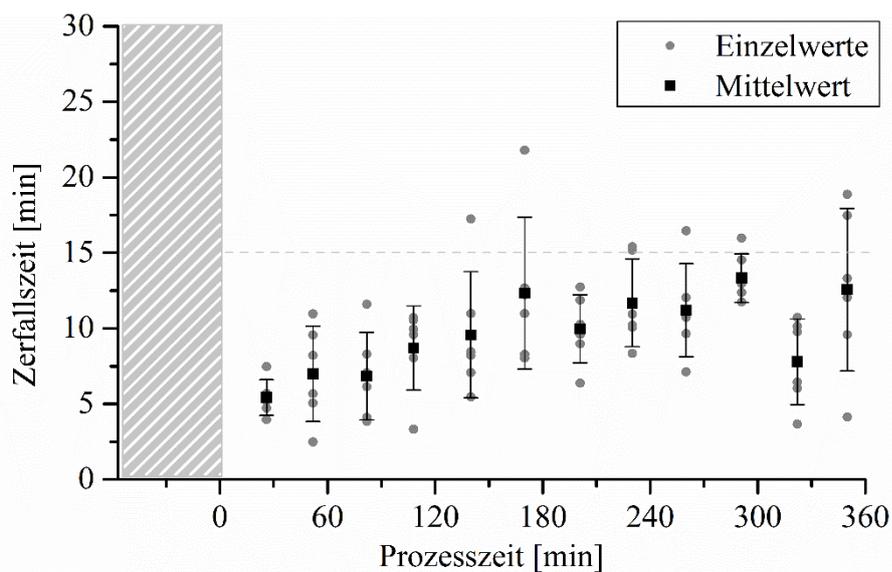


Abbildung 3.4.26. Tablettenzerfall der im Prozess entnommenen nicht überzogenen Tabletten, Einzelwerte und $mw \pm s$, $n = 6$, $t = 0$: Startzeitpunkt der Tablettenpresse.

Die Tabletten konnten problemlos in den Prozess des Überziehens überführt werden. Sie besaßen zwar eine andere Tablettengeometrie als in den Vorversuchen, dennoch konnte aufgrund der kaum vorhandenen Rückdehnung, wie in Abbildung 3.4.9 dargestellt, dieses vernachlässigt werden. Die Friabilität der Tabletten betrug zu jedem Prozesszeitpunkt unter 0,3 %, sodass beim Überziehen im Trommelcoater auch kein hoher Abrieb angenommen werden kann (Abbildung 3.4.27).

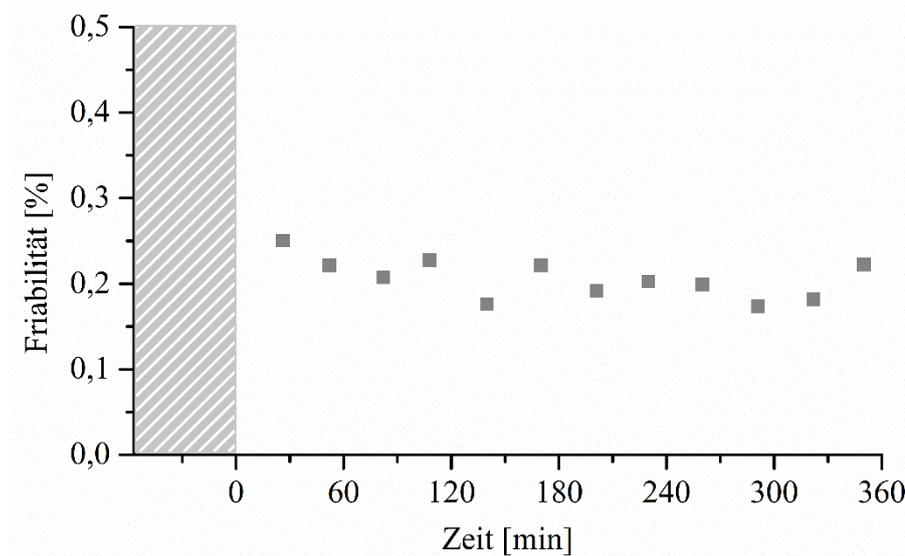


Abbildung 3.4.27. Friabilität der nicht überzogenen Tabletten. Ein Datenpunkt beschreibt den Abrieb von ca. 6,5 g Tabletten bei einer Testdauer von 4 Minuten, $n = 1$, $t = 0$: Startzeitpunkt der Tablettenpresse.

3.4.3.4.3 Gehaltsanalyse

Die Gehaltsanalyse (Methode 6.2.3.8) zeigte, dass die hergestellten Tabletten über den gesamten Prozesszeitraum den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches entsprachen. Zu jedem Entnahmezeitpunkt wurde ein Akzeptanzwert von unter 15 erzielt. Die Tabletten aus der ersten Produktionsstunde zeigten einen leicht zu hohen Gehalt, während nach der ersten Stunde der Gehalt nah um den Sollgehalt von 200 mg schwankte. Dieses spiegelt ebenfalls das durch die NIR-Messung erhaltene Bild der zu hohen Ibuprofenkonzentration nach der FBU₁ wieder. Nach der ersten Produktionsstunde wurden Akzeptanzwerte von unter 4 erzielt. Lediglich der letzte gemessene Datenpunkt zeigte wieder eine Erhöhung des Akzeptanzwertes, welches auf die schwankende Masse zum Ende des Prozesses zurückzuführen ist.

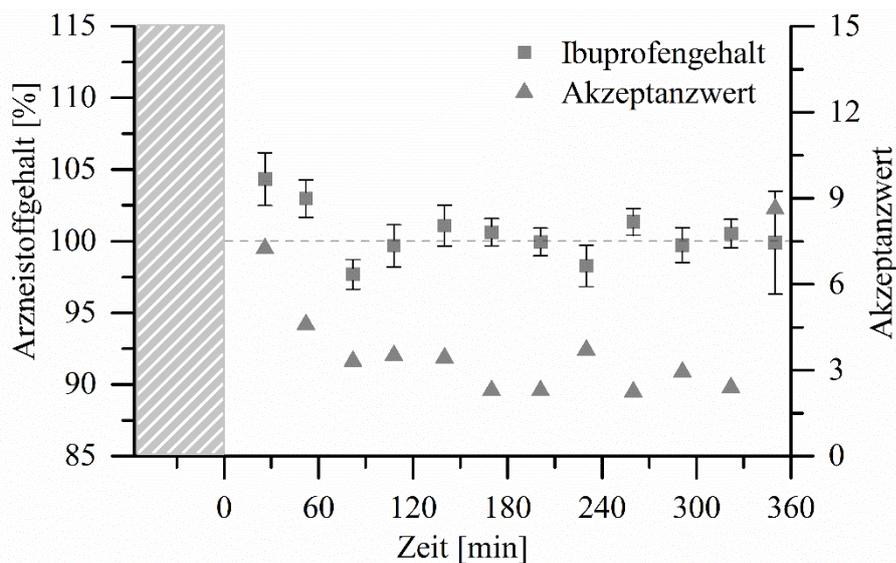


Abbildung 3.4.28. UV-photometrisch vermessener Gehalt an Ibuprofen nach Ph.Eur. 2.9.40 und ermittelter Akzeptanzwert. Gehalt $mw \pm s$, $n = 10$, $t = 0$: Startzeitpunkt der Tablettenpresse.

3.4.3.5 Überziehen¹³

Das Überziehen im Trommelcoater ist separat von dem restlichen Prozess zu betrachten. Hier liegt kein kontinuierlicher Prozess vor, auch wenn dieser im Anschluss an das Tablettieren stattfand. Im Gegensatz zu den vorgelagerten Prozessen, in denen ein kontinuierlicher Materialfluss vom Dosieren bis zum Tablettieren stattfand, wurden hier einzelne Container nacheinander abgearbeitet. Die Beladung wechselte beim ersten Container nach einer Tablettenanzahl von 35000, danach immer bei 33500 Tabletten, sodass jeder Container eine Beladung von ca. 10 kg abzüglich aller im Prozess entnommener Tabletten enthielt. Der Prozess wurde so gewählt, dass die Zeit vom Beladen des Coaters bis zum Entladen des Coaters eine Stunde betrug. Damit liegt der Durchsatz beim Überziehen mit ca. 10 kg/h ähnlich wie bei dem Gesamtprozess, jedoch mit einer weiteren Stunde Versatz (Abbildung 3.4.29). Der Prozess wurde mit einer Raman-Sonde überwacht. Der Sprühendpunkt wurde allerdings nicht hierrüber spezifiziert, sondern über eine gesprühte Überzugsmasse von 2 kg. In Abbildung 3.4.29 ist der Gesamtprozess anhand der

¹³ Die Auswertung der Güte des Überziehens sowie die Auswertung der Raman-Spektren wurden von Juliana Kotthoff (HHU) durchgeführt und werden hier nicht weiter erläutert.

Sprührate und der Trommeldrehzahl dargestellt. Es ist zu sehen, dass der Gesamtprozess aus sechs 60 minütigen, wiederholenden Teilprozessen besteht. In Abbildung 3.4.30 ist einer dieser Teilprozesse im Detail dargestellt.

Die überzogenen Tabletten hatten aufgrund des Polymerüberzuges eine größere Druckfestigkeit als die Tabletten ohne Film (Abbildung 3.4.31). Es wurden Druckfestigkeiten von über 2 MPa im Mittel erreicht, außer in der ersten Teilmenge ($1,92 \pm 0,21$ MPa). Dies lag vermutlich an der etwas höheren Beladungsmenge des Coaters liegen. Eine höhere Beladung bei gleichbleibender Sprühmasse bedeutet, dass der Polymerauftrag und damit auch der Zuwachs an Druckfestigkeit geringer wird. Zusätzlich beinhaltet diese Teilmenge das Material, welches in der ersten Stunde dosiert wurde, mit dem vermuteten Mindergehalt an HPC. Dies könnte ferner zu der vergleichsweise geringeren Druckfestigkeit der Tabletten als bei den anderen Teilmengen geführt haben, auch wenn die entnommenen Stichproben an der Tablettenpresse zum Zeitpunkt $t = 26$ min und $t = 52$ min (Abbildung 3.4.25) keinen Unterschied zu anderen nicht überzogenen Tabletten gezeigt haben.

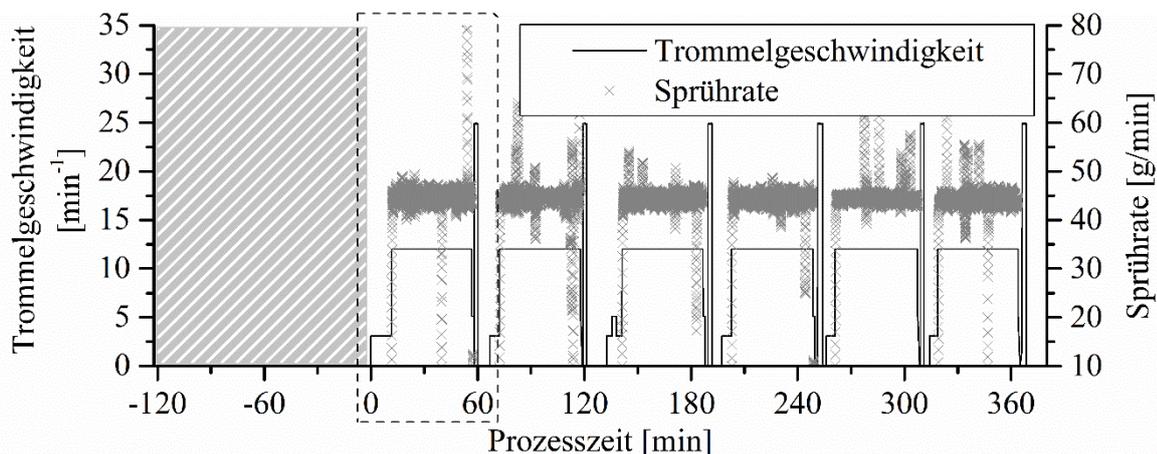


Abbildung 3.4.29. Überzugsprozess im Trommelcoater, $t = 0$ entspricht dem Start des Coaters

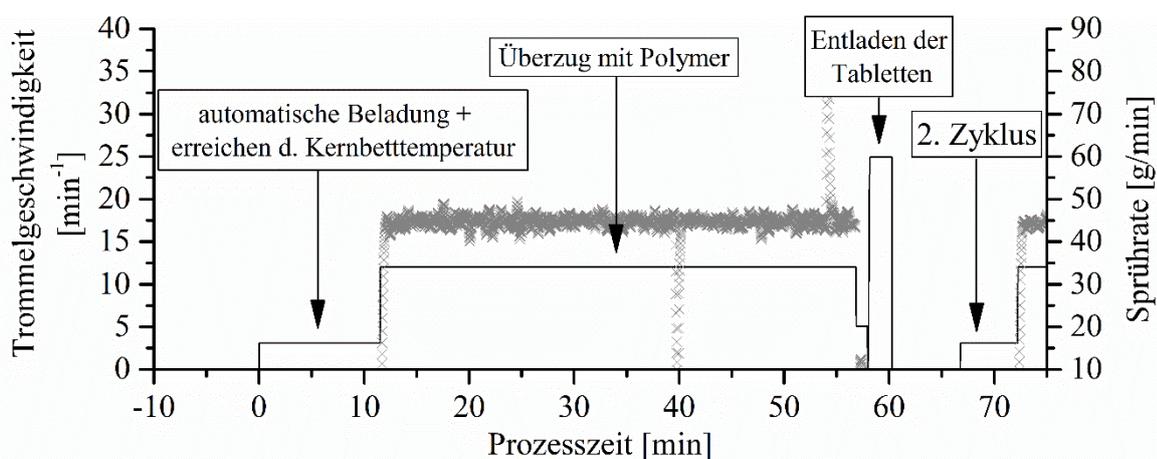


Abbildung 3.4.30. Überzugsprozess im Detail, Überziehen einer Teilmenge

Die Zerfallszeiten der überzogenen Tabletten zeigten wie erwartet keine Zunahme. Sie waren jedoch wesentlich homogener und hatten geringere Standardabweichungen als die Tabletten ohne Überzug. Dies liegt jedoch an dem gleichen Stichprobenumfang von $n = 6$ Tabletten aus unterschiedlich großen Teilmengen. Die überzogenen Tabletten wurden aus einer Teilmenge einer Stunde entnommen (ca. 10 kg, 33550 Tabletten), während zu den Prozessentnahmezeitpunkten ein etwa 10 sekündiger Probenzug stattfand (ca. 0,027 kg, 93 Tabletten).

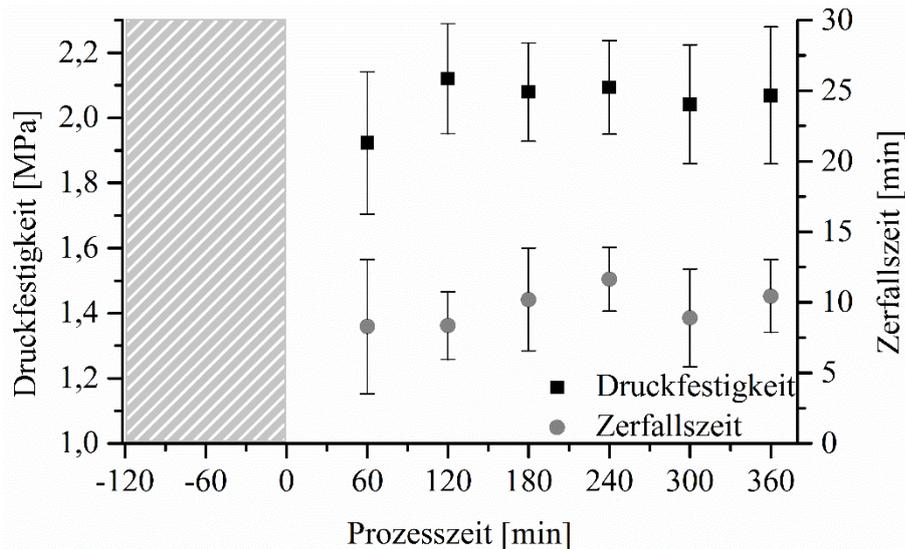


Abbildung 3.4.31. Tabletteneigenschaften mit Polymerüberzug, Druckfestigkeit $mw \pm s$, $n = 20$; Zerfall $mw \pm s$, $n = 6$

3.4.4 Zusammenfassung

Ein kontinuierlicher Produktionsprozess an der Produktionslinie QbCon[®] der Firma L.B. Bohle konnte mit sechs verknüpften Prozessmaschinen und einem für die kontinuierliche Produktion tauglichen Arzneistoff erfolgreich durchgeführt werden. Ferner wurde erstmalig ein Walzenkompaktor zur Trockengranulation in die kontinuierliche Fertigung eingebunden. In dieser Versuchsreihe stellte sich die Implementierung der Trockengranulation nach umfangreichen Vorversuchen als unproblematisch dar, da sich weder die Schülpenporosität im Versuchszeitraum änderte noch eine Verschiebung der Partikelgrößenverteilung bei nicht veränderter Mahlgeschwindigkeit zu beobachten war. Weiterhin war die Trockengranulierung mittels Walzenkompaktierung einer der Prozessschritte, der ohne jegliche Störungen über den gesamten Produktionslauf ausgeführt wurde. Dies ist den intern bereits gut geregelten Prozessparametern zu verdanken, die die qualitätsentscheidenden Parameter bei dieser Zubereitung in engen Grenzen regeln konnten. Ist eine Zubereitung über die Trockengranulation zugänglich, so muss die Wahl der Prozessparameter anhand der Qualität der Schülpen / des Granulates getroffen werden und diese bei variierenden Durchsätzen überprüft werden. Um den Durchsatz zu automatisieren wurde eine Regelung anhand eines Füllstandssensors vorgeschlagen, welche Einfluss auf den Durchsatz über die Veränderung der Walzengeschwindigkeit ausübt.

Die fehleranfälligste Prozesseinheit war die erste Dosier- und Mischeinheit (FBU₁, DO₃), die mit der schwer förderbaren Hydroxypropylcellulose einige Prozessstagnationen und final das Ende des kontinuierlichen Prozesses auslöste. Daher bleibt festzuhalten, dass bei der Entwicklung einer Zubereitung das Augenmerk nicht nur auf die Auswahl der Hilfsstoffe mit optimalen Produkteigenschaften gelegt werden sollte, sondern auch auf die Prozessierbarkeit dieser im Hinblick auf eine kontinuierliche Herstellung.

Trotz der erwähnten Probleme entsprach die Qualität des Endproduktes in allen gemessenen Merkmalen zu jedem Prüfzeitpunkt den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches, sowie den selbst gesetzten Qualitätsmerkmalen bezüglich Druckfestigkeit und Zerfall. Folglich ist die kontinuierliche Produktion über die Walzenkompaktierung möglich. Die nächsten Schritte stellen die weitere Automatisierung, Kommunikation der Prozesseinheiten und die Evaluation prozessanalytischer Technologien dar um die manuellen Eingriffe in den Prozess abzuwenden.

4 Zusammenfassung

Die kontinuierliche Herstellung fester Arzneiformen etabliert sich zunehmend in der pharmazeutischen Industrie. Im Umfeld einer kontinuierlichen Produktionslinie eignet sich die Walzenkompaktierung als Granuliermethode. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Umsetzung geprüft und Überlegungen darüber angestellt, ob und inwiefern eine Regelung der Granulatgrößenverteilung möglich ist. Dabei wurden anhand je eines statistischen Versuchsplans verschiedene Materialien und Zubereitungen auf die Änderung der Partikelgrößenverteilung unter verschiedenen Prozesseinstellungen geprüft. Die Materialien und Formulierungen wiesen dabei unterschiedliche Verformungseigenschaften auf. Die Eigenschaften reichten von plastisch (Ibuprofen) bis spröde Dicalciumphosphat-Anhydrat (DCPA). In Abhängigkeit dieser Eigenschaften wurden Einflüsse verschiedener Prozessparameter auf die Partikelgrößenverteilung ermittelt. Die Rotorgeschwindigkeit des Granulierers erwies sich als einzig geeignete Größe zur Regelung. Mit zunehmender Rotorgeschwindigkeit verringert sich der Median der Partikelgrößenverteilung und umgekehrt. Für spröde Materialien konnte ein stärkerer Einfluss der Rotorgeschwindigkeit auf die Partikelgrößenverteilung ermittelt werden als für plastische. Zusätzlich wurde für plastische Materialien ein durchsatzabhängiger Einfluss ermittelt, welcher auf ein ansteigendes Volumen im Granulierer zurückgeführt wurde. Dabei wurde die mediane Partikelgröße mit steigendem Durchsatz verringert. Mithilfe dieser Daten konnte gezeigt werden, dass eine Regelung der Partikelgröße anhand der Rotationsgeschwindigkeit des Granulierrotors mit gewissen Einschränkungen möglich ist. Eine Mindestgeschwindigkeit ist notwendig, damit bei dem Ziel eine größere mediane Partikelgröße zu erhalten keine Durchsatzeinbußen auftreten. Eine Höchstgeschwindigkeit ist festzulegen um, für das Ziel eine kleinere mediane Partikelgröße zu erzielen, den Feinanteil nicht zu stark zu erhöhen und somit die Fließfähigkeit des Haufwerks nicht zu beeinträchtigen.

Die ermittelten Zusammenhänge sollten mittels einer inline Messung bestätigt werden. Dazu wurde eine Parsum-Sonde eingesetzt. Das Messprinzip der Sonde basiert auf einem um eine Einpunktabtastung erweitertes faseroptischen Ortsfilterverfahren. Mithilfe der eingesetzten Sonde ließen sich große Änderungen der Partikelgrößen als Trends abbilden. Diese Trends waren nicht ausreichend präzise und schnell ersichtlich. Die Ergebnisse der inline Messungen deckten sich nicht mit denen von laserdiffraktometrischen Messungen. Daher erwies sich eine Partikelgrößenregelung anhand inline erhobener Daten als unmöglich. Maßgeblich verantwortlich dafür war die herausfordernde Probenpräsentation. Hierfür wurde eine Sondenhalterung konstruiert, in der die Sonde an bestimmten Positionen befestigt werden konnte. Weiterhin wurde geprüft, ob das Fokussieren des austretenden Granulats zu besseren Ergebnissen führt, welches nicht gelang. Dennoch wurde schlussgefolgert, dass inline Messungen auch ohne Partikelgrößenregelung für ein Monitoring eingesetzt werden könnten, um Daten für eine Echtzeitfreigabe zu generieren.

Weitergehendes Prozessverständnis wurde durch Verweilzeitmessungen an verschiedenen Granulierern erlangt. Erstmals konnte gezeigt werden, wie lange sich Materialien unter bestimmten Einstellungen in dem Teilprozess des Granulierens befanden. Auch hier spielten die Materialeigenschaften eine starke Rolle. Das konische Raspelsieb erzeugte kürzere Verweilzeiten als der oszillierende Sternrotorgranulator mit einem Vierkantsiebeinsatz mit entsprechender Maschenweite. Bei plastisch verformbarer mikrokristalliner Cellulose (MCC) war der Unterschied dabei geringer als bei sprödem DCPA. In den meisten Fällen verweilten Schülpen, die mit höheren spezifischen Kompaktierkräften hergestellt wurden länger im Granulierer. Hohe Rotationsgeschwindigkeiten des Granulierers verkürzten die Aufenthaltswahrscheinlichkeit im Granulierer. Um eine Materialverfolgung zu gewährleisten mussten weitere Prozessschritte einer Verweilzeitanalyse unterzogen werden. Die Daten der Verweilzeitverteilung sind neben der Materialverfolgung besonders für die Automatisierung und Steuerung der Prozesse notwendig.

Zuletzt wurde die Walzenkompaktierung in einem kontinuierlichen Produktionslauf vollständig in eine Produktionsumgebung von Dosierern, Mischern, Tablettenpresse und Trommelcoater eingebunden. Es gelang erstmalig ein sechsständiger Prozesslauf mit einer möglichen Marktzubereitung. Hergestellt wurden Ibuprofentabletten mit einer Dosierung von 200 mg bei einem Durchsatz von ca. 10 kg/h. Dabei wurden über einen ersten Dosierschritt die Ausgangsstoffe über vier gravimetrische Dosierer in einen Horizontalmischer dosiert. Von dort aus wurde die physikalische Mischung kontinuierlich über eine NIR-Sonde und anschließend in den Kompaktor geführt. Die entstehenden Schülpen wurden über einen zweistufigen Mahlprozess zu Granulaten zerkleinert und mithilfe eines Dosierers einer zweiten Mischstation dosiert. Im zweiten Dosier- und Mischschritt wurden extragranuläre Hilfsstoffe dem Granulat hinzugefügt und die Mischung tablettiert. Der kontinuierliche Prozess endete mit dem Tablettieren, worauf das Coating als semi-Batch-Prozess unmittelbar folgte. Dabei wurden Chargen von ca. 10 kg hintereinander überzogen. Neben der inline Analyse der Mischhomogenität und der Partikelgrößenverteilung wurden nach dem Prozess umfangreiche Qualitätskontrollen von Tabletten und Granulaten durchgeführt. Hierfür wurden alle 30 Minuten Proben aus dem Prozess entnommen. Die hergestellten Tabletten wiesen zu jedem Zeitpunkt, trotz diverser Prozessabweichungen, die geforderte Qualität auf.

5 Summary

Continuous manufacturing processes for solid pharmaceuticals is being established in the pharmaceutical industry. Roll compaction / dry granulation is suitable for the implementation in a continuous manufacturing plant. Different process parameters can be used to control the resulting particle size during the process. The mill speed was evaluated as the only suitable parameter. Different materials and formulations were tested by using a full factorial experimental design. Brittle materials as dibasic calcium phosphate anhydrate (DCPA) and the tested paracetamol formulation showed changes in a wide range. Plastic materials e.g. microcrystalline cellulose (MCC) obtained smaller changes in particle size. For the plastic materials a throughput dependent influence on particle size was obtained. This was correlated to an increased fill level in the granulator. Taking several restrictions into account, it is shown that a particle size control during the process is possible. The restrictions that are needed are an upper mill speed limitation to avoid an excessive fraction of fines and lower speed limitation to prevent a downturn of the desired throughput.

The change in particle size needed to be confirmed with an inline measuring method. For this objective, a particle measuring probe, based on spatial filtering velocimetry measurements, was added to the process. Large changes in particle size could be obtained whilst the changes which were obtained through the offline measurements could not be confirmed. Therefore, the target to create a control strategy by using the probe data failed. The resulting particle size from the granulation process is not homogenous, therefore the sample preparation was quite demanding. The broad range of particle sizes caused the low robustness of measurements. To increase the robustness, a tube was constructed in which the probe could be installed in a certain position. Additionally, the granule stream was focused to increase the particle rate and to cover a broader range of the granules. Those optimizations did not lead to the desired result. Nonetheless, an inline particle size measurement is important to target the goal of a real time release.

New insights were gained by measuring the mean residence time of materials during the granulation process. Therefore, various materials and milling equipment were used. Due to an image analysis method, colored granules were detected and differences in the mean residence time were observed. The cone mill, equipped with a rasp shaped sieve, was faster in every milling case compared to the oscillating star shaped granulator, using an equivalent mesh size. For plastic MCC the difference was less than for brittle DCPA. Using higher specific compaction forces led to a longer stay in the granulation equipment in most cases, whilst increasing the mill speed decreased the mean residence time in every case. In order to acquire a deeper understanding of the whole process, residence time measurements were obligated to be done for all process steps. They are necessary to achieve the goal of tracing materials throughout the process. Data of residence time might also be used for process control.

Finally, a continuous process was conducted with the implementation of a roll compactor. The compactor was fed continuously by a feeding and blending unit and the granules were subsequently compacted to tablets after adding additional excipients. After tableting, the compacts were coated simultaneously in a semi-batch process. Therefore, batches of 10 kg were processed consecutively. The process ran for six hours, whilst ibuprofen tablets with a content of 200 mg were produced. Processing with a throughput of 10 kg/h, an amount of 60 kg tablets resulted. Inline and extensive offline characterization methods were performed to analyze powder, granules and tablets. It is shown that all produced tablets corresponded to the target specification throughout the whole process, although some process deviations occurred.

6 Material und Methoden

6.1 Materialien

6.1.1 Arzneistoffe

| Arzneistoffe | Abkürzung | Handelsprodukt | Charge | Hersteller | Kapitel |
|--------------|-----------|---|----------------------|------------|------------|
| Paracetamol | PCM | Paracetamol Ph. Eur. / USP extra fine Powder | 21609701 | Atabay | 3.1, 3.2 |
| Ibuprofen | IBP | Ibuprofen 50 Ph. Eur. / USP / JP | IB1Y0082 IB1Z1334 | BASF | 3.1 3.4 |

6.1.2 Hilfsstoffe

| Hilfsstoff | Abkürzungen | Handelsname | Hersteller | Kapitel |
|--|------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------|
| Croscarmellose-Natrium | XCN | Vivasol | JRS | 3.1, 3.4 |
| | | Ac-Di-Sol | FMC Biopolymer | 3.1 |
| Dicalciumphosphat-Anhydrat | DCPA | Di-Cafos A150 | Chemische Fabrik Budenheim | 3.1, 3.3, 3.4 |
| Eisenoxid | - | Sicovit Rot | BASF | 3.3 |
| | | Eisenoxid Rot | Kremer Pigmente | |
| Hydroxypropylcellulose | HPC | HPC SSL SFP | Nippon Soda | 3.1, 3.4 |
| Magnesiumstearat | MgSt | Partek LUB MST | Merck | 3.1 |
| Mannitol | - | Pearlitol 200 SD | Roquette | 3.1 |
| Coprozessiertes Mannitol | - | Mannitol TAG | Wei Ming Pharmaceuticals | 3.2 |
| Mikrokristalline Cellulose | MCC | Vivapur 101 | JRS | 3.4 |
| | | Vivapur 102 | | 3.2 |
| Coprozessierte MCC | MCCDG | Avicel DG | FMC Biopolymer | 3.1, 3.3 |
| Natriumstärkeglykolat | XSG | Explotab | | 3.4 |
| Natriumstearyl fumarat | NSF | PRUV | JRS | 3.4 |
| Polyvinylalkohol- polyethylenglykol Pffropfcopolymer Titandioxid Kaolin Natriumlaurylsulfat Gelborange S | - | Kollicoat IR Sunset Yellow | BASF | 3.4 |
| Siliciumdioxid | SiO ₂ | Aerosil 200 | Evonik | 3.4 |
| Natriumhydroxid | NaOH | Sodium hydroxide Pellets p.A. | AppliChem | Methoden |
| Demineralisiertes Wasser | - | Ph.Eur | | Methoden |

6.2 Methoden

6.2.1 Allgemeine Methoden

6.2.1.1 Probenteilung

Alle Stichproben, deren Partikelgrößen mittels der Laserdiffraktometrie oder der dynamischen Bildanalyse analysiert wurden, wurden zuvor über einen Rotationskegelprobenteiler (PT-100, Retsch, Deutschland) in acht Fraktionen geteilt. Dabei wurden bevorzugt vier gegenüberliegende Probengefäße zur Analyse herangezogen (bei $n = 4$ Messungen).

6.2.1.2 Statistische Versuchsplanung

Die statistischen Versuchspläne wurden mithilfe der Software Modde 9.0 (Umetrics/Sartorius Stedim Biotech, Umeå, Schweden) erstellt. Es wurden vollfaktorielle Versuchspläne erstellt und die Einzelversuche randomisiert abgearbeitet. Drei Versuche wurden am Zentralpunkt durchgeführt. Für die Verweilzeitversuche wurden 2^2 Versuchspläne mit verschiedenen Walzengeschwindigkeiten durchgeführt, sodass sie im Anschluss als 2^3 Versuchspläne analysiert werden konnten. In einigen Versuchsplänen wurden weitere Punkte dem Versuchswürfel hinzugefügt um noch aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten. Ausgewertet wurde immer auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$. Nicht signifikante Koeffizienten wurden schrittweise aus der Modellgleichung entfernt, bis die beste Vorhersagequalität resultierte (Rückwärtsregression).

6.2.2 Herstellmethoden

6.2.2.1 Dosieren

Dosiert (Kapitel 3.4) wurde über gravimetrische Dosierer vom Typ DIW-PE GZD 100/200 FB (Gericke, Schweiz). Die Dosierer wurden zuvor mit verschiedenen Kalibriergewichten kalibriert. Während des Auffüllens des Dosierbehälters wurde die gravimetrische Dosierung temporär auf eine volumetrische Dosierung umgeschaltet. Die Dosiereinstellungen sind in Abhängigkeit des zu dosierenden Anteils in der Rezeptur gewählt worden und sind in Tabelle 3.4.2 aufgeführt.

6.2.2.2 Sieben & Mischen

Die physikalischen Mischungen wurden mithilfe von Freifallmischern hergestellt. Für Ansatzgrößen bis 1 kg wurde ein Turbula®-Mischer (T2C, W.A. Bachofen, Schweiz) verwendet. Größere Ansätze bis 10 kg wurden in einem Labormischer LM40 (L.B. Bohle, Deutschland) vermengt. Für Ansätze von bis zu 50 kg wurde der Mischer PM600 (L.B. Bohle, Deutschland) verwendet. Schmiermittelzugaben fanden immer separiert zuletzt statt. Im kontinuierlichen Produktionslauf (Kapitel 3.4.3) fand das Mischen mit zwei kontinuierlichen Horizontalmischern GCM 450 (Gericke, Schweiz) statt. Die 450 beziffert die Länge der Prozesszone in mm. Die Paddel hatten eine um 90° zueinander versetzte Anordnung und wurden mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 120 min⁻¹ betrieben.

Folgende Tabelle zeigt eine Übersicht aller physikalischen Mischungen in der vorliegenden Arbeit:

| Kapitel I | Mischgut | Mischer | Chargengröße | Mischzeit [min] | Geschwindigkeit t [U/min] |
|-----------|--|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|
| 3.1. | IBP _Z | LM40 | 10 kg | 20 | 20 |
| | PCM _Z | LM40 | 7 kg | 20 | 20 |
| 3.3. | MCCDG + Sicovit | LM40 | 2 kg | 20 | 25 |
| | DCPA + Sicovit | LM40 | 2 kg | 20 | 25 |
| | MCCDG + Eisenoxid rot | T2C | 600 g | 20 | 42 |
| | DCPA + Eisenoxid rot | T2C | 600 g | 20 | 42 |
| 3.4. | Voruntersuchung: Mischungen Granulat + extragranuläre Bestandteile (außer Schmiermittel) | LM40 | 2 kg | 20 | 25 |
| | Zugabe von NSF | T2C | ca. 200 - 600 g | 2 | 42 |
| | Offline Kalibriermodell | LM 40 | 7 x 2 kg | 10 | 27 |
| | XCN + Siliziumdioxid | PM 600 | 18 kg | 20 | 6 |
| | Ibuprofen + Siliziumdioxid | PM 600 | 2 x 50 kg | 20 | 6 |
| | Kontinuierlicher Prozess | GCM 450 | - | ca. 400 | 120 |

6.2.2.3 Trockengranulieren

Zur Trockengranulation wurden instrumentierte Walzenkompaktoren vom Typ Mini-Pactor (Gerteis, Schweiz) oder BRC25 (L.B. Bohle, Deutschland) benutzt. Da die Prozesseinstellungen und die Methodik maßgeblich für die ermittelten Ergebnisse verantwortlich waren, werden diese Angaben in dem jeweiligen Kapitel dargestellt und diskutiert worden.

| Kapitel | Kompaktor | Einstellungen | weitere Informationen |
|-----------|--------------------|---|--|
| 3.1.2 | Mini-Pactor | s. Tabelle 3.1.1 | Glatte Walzenoberflächen, Herzabdichtung, Sternrotor mit 50 U/min ohne Richtungsänderung, Vierkantsieb mit 1,0 mm Maschenweite |
| 3.1.3 | BRC25 | s. Tabelle 3.1.3 | Glatte Walzenoberflächen, Kragenabdichtung, konisches Sieb mit Raspelsiebeinsatz |
| 3.2.2.1 | Mini-Pactor | F_{sp} : 5 kN/cm, Spalt: 1,5 mm v_{PW} : 2 U/min | MCC: Glatte Walzenoberfläche, Sterngranulator mit 50 U/min ohne Richtungsänderung, Vierkantsieb mit 1,0 mm Maschenweite |
| 3.2.2.1 | Mini-Pactor | F_{sp} : 2 - 8 kN/cm, Spalt: 1,5 mm v_{PW} : 2 U/min | Mannitol: Glatte Walzenoberfläche, Kragenabdichtung, Vierkantsieb mit 1,5 mm Maschenweite, Sternrotor mit oszillierender Bewegung: 40 U/min mit einer Rotation von 120° im Uhrzeigersinn, 60 U/min mit einer Rotation von 280° entgegen dem Uhrzeigersinn. |
| 3.2.2.3 | Mini-Pactor | F_{sp} : 5 kN/cm, Spalt: 1,5 mm, v_{PW} : 2 U/min | Glatte Walzenoberfläche, Sternrotor mit 50 U/min ohne Richtungsänderung |
| 3.2.2.4 | BRC25, Mini-Pactor | F_{sp} : 5 kN/cm, Spalt: 1,5 mm, v_{PW} : 2 U/min | MP: siehe Einstellungen 3.2.2.1 „MCC“ BRC25: Raspelsieb 1 mm, Rotationsgeschwindigkeit des Impellers 450 U/min |
| 3.3 | BRC25, Mini-Pactor | s. Tabelle 3.3.1 | Glatte Walzenoberfläche, Kragenabdichtung |
| 3.4.2.1 | BRC25 | F_{sp} : 4 kN/cm Spalt: 2,0 mm v_{PW} : 2 U/min | Glatte Walzenoberfläche, Kragenabdichtung |
| 3.4.2.2 | BRC25 | F_{sp} : 2, 3, 4 kN/cm Spalt: 2,0 mm v_{PW} : 2 - 4 U/min | leicht geriffelte Walzen mit Hybridabdichtung ¹⁴ |
| 3.4.3.2.1 | BRC25 | F_{sp} : 3 kN/cm Spalt: 2,0 mm v_{PW} : 3 U/min (variabel) | leicht geriffelte Walzen mit Hybridabdichtung, BTS 100 mit 300 U/min und einem 3,0 mm Raspelsieb und ein zweitgeschaltetes ein BTS 200 mit 150 U/min und einem Raspelsieb mit 1,5 mm |

¹⁴Neues Abdichtungssystem der Firma L.B. Bohle. Interne Messungen zeigen Schülpeigenschaften, die vergleichbar mit einer Herzabdichtung sind. Walzen haben dennoch eine Begrenzung in Form eines Kragens.

6.2.2.4 Tablettierung

Für die Kompressionsanalysen wurde der Tablettensimulator Styl'One Evolution (Medelpharm, Frankreich) genutzt. Ein biplaner Stempelsatz (Euro-B) mit 8 mm Durchmesser wurde verwendet. Die Befüllung der Matrize wurde anhand einer Füllvorrichtung mit Rotorstern bewerkstelligt. Bei der Kompressionsanalyse wurden immer Kompaktate von 200 mg erstellt. Der Maximaldruck lag bei ca. 250 MPa. Die Steigung zur Ermittlung der Fließspannung wurde, ausgenommen von der Ibuprofenzubereitung, automatisiert ausgewählt. Bei Ibuprofen musste der lineare Teil der Kurve manuell ausgewählt werden. Hierzu wurden im Diagramm der Kompressionsanalyse in der aufsteigenden Kurve visuell zwei Punkte festgelegt. Die beim Verbinden dieser Punkte resultierende Gerade sollte dabei mit einem möglichst maximalen Bereich der aufsteigenden Kurve übereinstimmen. Bei hohen Drücken oberhalb von 180 MPa resultierte ein nicht auswertbares Ergebnis, da die ermittelte Kompaktatdichte höher war als die gemessene Heliumdichte. Die angegebene Fließspannung resultiert immer aus einer Serie von sechs Kompressionsvorgängen.

Die Rundläuferpresse IMA Pressima (Romaco Kilian, Deutschland) wurde für die Vorversuche des kontinuierlichen Produktionsprozesses verwendet. Eingebaut wurde ein einziger 8 mm biplaner Stempelsatz. Alle anderen Positionen im Matrizentisch blieben leer. Die Vordruckrolle wurde so eingestellt, dass sie keinen Druck auf das Pressgut ausübte. Die Rotationsgeschwindigkeit des Matrizentisches und der Füllschuhrotor wurden auf die minimal möglichen Parameter eingestellt. Die Rotationsgeschwindigkeit betrug 10 min^{-1} , der Füllschuhrotor drehte sich mit 15 min^{-1} .

Die Rundläuferpresse XL-200 (Korsch, Deutschland) wurde für den kontinuierlichen Produktionslauf genutzt. Eingebaut wurden 25 Stempelpaare mit einem Durchmesser von 8 mm und mit Wölbungsradien von 11 mm. Die Vordruckrolle wurde so eingestellt, dass eine Oberstempelkraft von 1 kN erreicht wurde. Die Hauptdruckrolle war so eingestellt, dass eine Oberstempelkraft von ca. 6 kN auf die Tablette wirkte. Nach dem Einstellen des Tablettengewichts wurde die Presse in einem Automatikmodus gefahren. Eine für den Ausstoß von Tabletten gedachte Auswurfseinheit wurde zur Kühlung genutzt. Dabei wurde ein leichter, kontinuierlicher Luftstrom gegen die Oberstempel gerichtet.

6.2.2.5 Überziehen

Der Trommelcoater KOCO[®] (L.B. Bohle, Deutschland) wurde zum Überziehen der kontinuierlich produzierten Tabletten verwendet. Der Sprüharm wurde mit 6 Sprühdüsen mit einer Düsenöffnung von 1,0 mm ausgestattet. Ein Zerstäubungsdruck von 50 kPa wurde angelegt. Die Chargengrößen entsprachen dem Durchsatz einer Stunde und betragen ca. 10 kg.

| Prozessschritt | Trommelgeschwindigkeit [min⁻¹] | Zulufttemp . [°C] | Zuluftvolumen [m³/h] | Sprührate [g/min] | Dauer [min] |
|-----------------------|--|--------------------------|--|--------------------------|--------------------|
| Befüllen | 3 | 51 - 53 | 50 | - | 1 |
| Erwärmen | 3 | 51 - 53 | 600 | - | 5 (11*) |
| Sprühen | 12 | 56 - 58 | 600 | 45 | 45 |
| Trocknen | 5 | 51 - 53 | 600 | - | 1 |
| Entleeren | 25 | 51 - 53 | 50 | - | 2,5 |

*Im Coatingzyklus 1/6 wurde eine längere Aufwärmphase benötigt. In folgenden Zyklen wurde weniger Zeit benötigt, da die Anlagentemperatur aus dem Vorzyklus noch erhöht war.

6.2.2.6 Vakuumtransfer

Der Transport von Materialien im kontinuierlichen Produktionsprozess (Kapitel 3.4.3) wurde über den Vakuumförderer Typ PPC200VS ATEX der Fa. Volkmann bewerkstelligt. Nach Erreichen eines Mindestfüllstands im Dosierer wurden IBP und DCPA befördert. Der Transport der hergestellten Trockengranulate fand kontinuierlich statt. Der Vakuumtransfer wurde kurzzeitig bei der Probennahme unterbrochen.

6.2.3 Analytische Methoden

6.2.3.1 Partikelgrößenverteilung

Laserdiffraktometrie

Zur Bestimmung von Partikelgrößenverteilungen wurde unter anderem ein Laserdiffraktometer genutzt (Mastersizer 3000, Malvern, Vereinigtes Königreich). Die geteilte Probe wurde über eine Dosiervorrichtung (Aero S, Malvern) und Druckluftdispergierung (80 – 100 kPa) dem Lasersystem präsentiert. Das Detektorsignal wurde unter Verwendung der Mie-Streuung ausgewertet um die Partikelgrößenverteilung zu erhalten. Die Dosiereinstellungen wurden individuell angepasst, sodass die optische Konzentration immer bei 2 – 8 % lag. Gemessen wurde der Inhalt von vier gegenüberliegenden Probengefäßen nach Probenteilung, mit einer Probengröße zwischen 3 und 6 g. Ausgewertet wurden charakteristische Größen der Q3-Verteilung, wie d_{25} , d_{75} und d_{50} . Bei den Trockengranulaten wurde zusätzlich der Feinanteil begutachtet. Dafür wurde der kumulative Anteil der Partikel $\leq 98 \mu\text{m}$ verglichen.

Dynamische Bildanalyse

Größere Granulate aus Schülpen, die mit einem Raspelsieb von 3 mm granuliert wurden, wurden mithilfe der dynamischen Bildanalyse analysiert (Camsizer XT, Retsch Technology, Deutschland). Durch das Zweikamera-System lassen sich Partikel von wenigen μm bis einigen mm messen. Die geteilte Probe hatte eine Probengröße von 15 - 20 g und wurde über eine Dosiervorrichtung mit Druckluftdispergierung (80 kPa, X-Jet) dem Kamerasystem präsentiert. Die Dosierrate wurde automatisch angepasst, um die Partikeldichte im Kamerabild konstant zu halten. Ausgewertet wurde das Partikelmerkmal x_{c_min} . Dabei steht das x_c für die maximale Sehnenlänge (engl. chord) in der Projektionsrichtung. Bei der Auswertung des x_{c_min} wird das Partikel so ausgerichtet, dass die kürzeste Sehnenlänge aus der Reihe der maximalen Sehnenlängen resultiert. Dies entspricht der Breite eines Partikels. Ausgewertet wurden die aus der Q3-Verteilung erhaltenen Partikelmerkmale d_{25} , d_{75} und d_{50} .

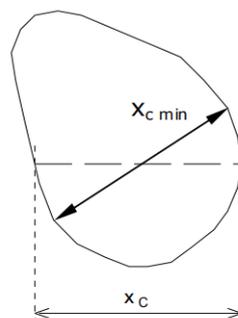


Abbildung 6.2.1. Darstellung des Partikelmerkmals x_{c_min} ¹⁵

¹⁵ Abbildung stammt von der Firma Retsch Technology GmbH

Modifiziertes Ortsfilterverfahren

Inline Messungen wurden mithilfe der Parsum[®] Sonde IPP-70s (Gesellschaft für Partikel-, Strömungs- und Umweltmeßtechnik mbH, Deutschland) durchgeführt. Das Funktionsprinzip wird in Kapitel 1.2.2 „PAT bei der Trockengranulation“ beschrieben. In der *statischen Messmethode* werden alle gemessenen Partikel in der Partikelgrößenverteilung berücksichtigt. Die Evaluation der Partikelgrößenverteilung fand nach der Messung von 100.000 Partikeln statt. In der *dynamischen Messmethode* werden nur Partikel berücksichtigt, die sich im Moment der Abfrage im Ringspeicher befinden. Es wurden entweder die Summenkurven der Q3-Verteilung verglichen oder die daraus erhaltenen Kenngrößen d_{25} , d_{50} , d_{75} . Die Experimente wurden mit einer Detektor-Abtastfrequenz von 2 MHz durchgeführt. Es wurde der inline Dispergierer D23 mit einer Lufteinheit verwendet, wodurch Druckluft zur Dispergierung und zur Reinigung verwendet werden konnte. Gereinigt wurde mit einem zeitlichen Intervall von 20 Sekunden über die Dauer von einer Sekunde. Der interne Druckminderer der Lufteinheit wurde auf 5 bar eingestellt. Die Lufteinstellung für den internen Kanal wurde auf 20 l/min, für den externen Kanal auf 3 l/min eingestellt. Die Öffnung des Dispergierers beträgt 3,8 mm, daher wird der optimale Größenbereich von 50 – 2000 μm angegeben. Für den kontinuierlichen Herstellprozess (Abschnitt 3.4.3.2.3) wurde die Sonde zwischen zwei Sieben installiert, wobei das erste Sieb eine Raspelmaschenweite von 3,0 mm hatte. Hierbei können Partikel über 3,0 mm entstehen, die nicht oder mit einer geringen Wahrscheinlichkeit in die Messöffnung treten können. Daher wurde für die Versuche in Kapitel 3.4 der inline Dispergierer D12 mit einer Messöffnung von 7 mm genutzt.

6.2.3.2 Heliumdichte

Die Heliumdichten der Ausgangsmaterialien und Mischungen wurden mit einem Heliumpyknometer (AccuPyc 1330, Micromeritics, USA) vermessen. Die ermittelten Dichten waren für die Kompressionsanalyse und für die Ermittlung der Schülpenporositäten notwendig. Genutzt wurde ein 3,5 cm^3 großer Probenzylinder, der zu 1/3 bis 1/2 befüllt wurde. Während der Messung wurde die Probenkammer auf 25°C erwärmt. Die Messungen wurden jeweils drei Mal durchgeführt und der Mittelwert gebildet. Jeder Einzelwert resultiert aus der fünffachen Messung des Pulvers einer Kammerfüllung.

6.2.3.3 Schülpenporosität

Die Schülpendichte wurde mit einem Pulverpyknometer (Geopyc 1360, Micromeritics, USA) ermittelt. Dafür wurden die Schülpen in die Messkammer mit einem Durchmesser von 25,4 mm gefüllt, sodass diese 12 – 20 % des Kammervolumens ausmachten. Es fand eine Verdichtung statt bis eine Gegenkraft von 51 N wirkte. Über die Verdrängung des Pulvers (DryFlow[®]) und der damit verbundenen Zunahme des Volumens in der Messkammer wurde die Dichte der Schülpen ermittelt. Die Schülpenporosität wurde von der Software unter Zuhilfenahme der Heliumdichte berechnet. Es fand eine dreifache Messung jeder Probe statt.

$$\varepsilon[\%] = \left(1 - \frac{\rho_{\text{Schülpe}}}{\rho_{\text{Helium}}}\right) * 100$$

6.2.3.4 NIR-Spektroskopie

Die inline NIR Messung in der QbCon[®] zur Feststellung der Mischhomogenität wurde mit einer SetroProbe DR LS Sonde mit verbautem SentroPAT FO-Spektrometer (Sentronic, Deutschland) durchgeführt. Nach vorangehendem Weißabgleich wurde das Spektrometer in ein diagonal angebrachtes Edelstahlrohr installiert, damit das zu analysierende Pulver über die Messzone rieseln kann.

Die Auswertung der Sensordaten fand multivariat mithilfe der Software Simca 11 (Umetrics/Sartorius Stedim Biotech, Umeå, Schweden) statt. Dazu wurde zunächst ein offline Kalibriermodell mit sieben verschiedenen API Konzentrationen (85 % -115 %, in 5% Schritten) zur Vorhersage der Ibuprofenkonzentration erstellt. Dazu wurden die Pulver vorgemischt und in gleicher Weise auf die Sonde gegeben, wie das Pulver in der kontinuierlichen Herstellung über die Sonde rieseln würde. Die aufgenommenen Spektren wurden SNV normalisiert und der Spektralbereich von 1400-2000 nm für die Auswertung verwendet. Das Modell wurde über die automatische Anpassung (Autofit) erhalten. Im Anschluss wurden die Spektraldaten in das erstellte Modell geladen und die Ibuprofenkonzentration über den Prozesszeitraum ermittelt.

6.2.3.5 Druckfestigkeit

Die Druckfestigkeit σ wurde anhand der Bruchkraft P und der Tablettengeometrie berechnet. Diese wurde mit einem SmartTest50 (Sotax, Schweiz) ermittelt. Für biplane Tabletten wurde folgende Formel genutzt [108]:

$$\sigma = \frac{2 * P}{\pi * D * t}$$

Für gewölbte Tabletten wurde die Höhe der Tablettenkalotte berechnet und anschließend folgende Formel genutzt [122]:

$$\sigma = \frac{10 * P}{\pi * D^2} \left(2,84 \frac{t}{D} - 0,126 \frac{t}{W} + 3,15 \frac{W}{D} + 0,01 \right)^{-1}$$

D : Durchmesser, P = Bruchkraft, t : Gesamthöhe, W : Steghöhe des zentralen Zylinders

Die Druckfestigkeit wurde immer anhand von mindestens zehn Tabletten ermittelt. Die Überprüfung der Druckfestigkeit von Tabletten mit einem Filmüberzug erfolgte anhand von 20 Tabletten (Abbildung 3.4.31).

6.2.3.6 Zerfallszeit

In dieser Arbeit sind zwei verschiedene Zerfallstester genutzt worden, wobei das Prozedere bei beiden Geräten identisch war. Die Prüfung auf Zerfall erfolgte immer in 37 ± 1 °C warmen demineralisiertem Wasser. Da einige Tablettenbestandteile im Zerfallsmedium unlöslich waren und damit der Endpunkt durch visuelle Detektion schwierig zu ermitteln war, wurden beim Zerfallstester DT2 (Sotax, Schweiz) nur vier Tabletten gleichzeitig vermessen. Beim Zerfallstester PTZ-AUTO (Pharma Test Apparatebau AG, Deutschland) wurden sechs Tabletten gleichzeitig vermessen und der Endpunkt automatisch bestimmt.

6.2.3.7 Friabilität der nicht überzogenen Tabletten

Der Abrieb der Tabletten wurde entsprechend der gleichnamigen Monographie des europäischen Arzneibuches (Friabilität von nicht überzogenen Tabletten, Ph.Eur. 9.0, 2.9.7), durchgeführt. Hierbei wurden die Tabletten vorher mit einem Pinsel und Druckluft entstaubt und die entsprechende Anzahl an Tabletten von ca. 6,5 g in die Apparatur geladen. Die Apparatur rotierte 100-mal in vier Minuten ($=25 \text{ min}^{-1}$). Die Tabletten wurden anschließend grob mit einem Pinsel entstaubt und mit Druckluft nachbearbeitet. Anschließend wurden die Tabletten gewogen und mithilfe der zuvor eingewogenen Masse der Abrieb berechnet. Die Überprüfung fand einmal je Entnahmezeitpunkt statt.

$$\text{Abrieb [\%]} = \frac{(m_1 - m_2)}{m_1} * 100$$

m_1 : Masse der eingewogenen Tabletten, m_2 : Masse der entnommenen Tabletten

6.2.3.8 Gehaltsbestimmung

Die Gehaltsbestimmung wurde UV-photometrisch durchgeführt (UV-1800, Shimadzu, Japan). Durch die Aufnahme eines Spektrums wurde ein lokales Maximum bei 264 nm identifiziert. Für die Kalibriergerade wurde eine Stammlösung mit 200 mg Ibuprofen in 100 ml 0,1 M NaOH angesetzt. Hieraus wurde eine Verdünnungsreihe von 0,1 mg/ml bis 0,7 mg/ml hergestellt und bei 264 nm vermessen.

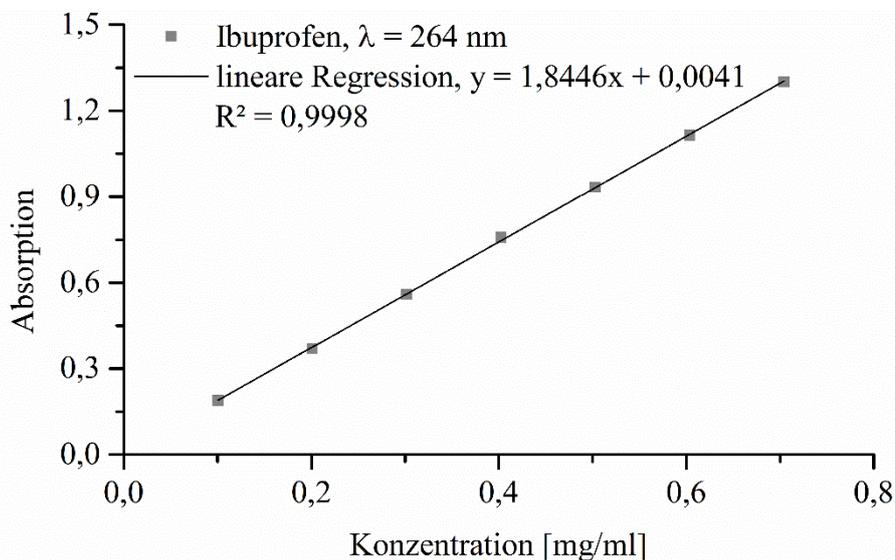


Abbildung 6.2.2. UV-Absorption von Ibuprofen bei 264 nm, gelöst in 0,1 M NaOH, m_w , $n = 3$

Die Gehaltsbestimmung fand gemäß der Prüfung der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen statt (Ph.Eur. 2.9.40). Da der Gehalt größer als 25 % und 25 mg lag, wurden zehn Tabletten einzeln gewogen und der Gehalt gemeinsam bestimmt. Hierfür wurden zehn Tabletten in 1000,0 ml 0,1 M NaOH gelöst, unlösliche Bestandteile filtriert, die Lösung verdünnt und vermessen.

$$xi = wi * \frac{A}{\bar{W}}$$

xi : Einzelgehalte; wi : Einzelmassen; A : ermittelter Arzneistoffgehalt in %;
 \bar{W} : Mittelwert der Einzelmassen

$$AV = |M - \bar{X}| + k * s$$

M : Referenzwert; \bar{X} : Mittelwert der Einzelgehalte; k : Akzeptanzkonstante = 2,4;
 s : Standardabweichung

6.2.3.9 Verweilzeitmessung

Die Verweilzeit wurde inline mithilfe der dynamischen Bildanalyse ermittelt. Dabei wurde das ExtruVis3-System verwendet (ExtruVis, Deutschland). Dieses System besteht aus einer hochauflösenden Kamera (USB-CAM-052H, Phytec, Deutschland), einem LED Ringlicht (Phytec, Deutschland) sowie der entsprechenden ExtruVis3 Software.

Der Walzenkompaktor wurde dabei mit einem Trichter am Granulatauslass ausgestattet um das Granulat zu fokussieren und einen nahezu konstanten Partikelstrom zu generieren. Der Prozess wurde gestartet und ein Gleichgewichtszustand abgewartet. Dann wurden rot markierte Schülpen (Eisenoxid) direkt in den Granulator gegeben. Das entstehende, rot gefärbte Granulat wurde vom Kamerasystem aufgenommen und das rote Differenzsignal im Kameraausschnitt analysiert.

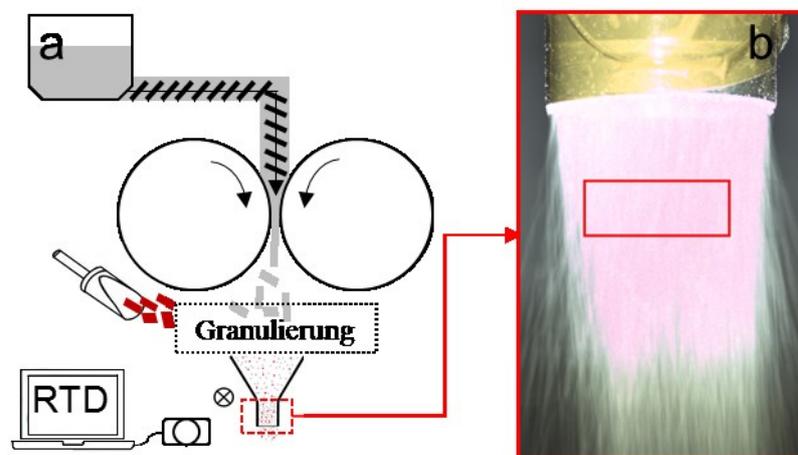


Abbildung 6.2.3. a) Versuchsskizze zur Messung der Verweilzeit im Granulator, b) Trichterauslass und Auswertungsbereich (rotes Rechteck)

Die Bedingungen wurden so gewählt, dass nach Möglichkeit das LED Ringlicht die einzige Lichtquelle war. Zusätzlich wurde eine Staubabsaugung installiert, die den Feinanteil nach der Messung absaugte, sodass dieser nicht in das Kamerabild aufsteigen und die Messung stören konnte.

Alle Messungen wurden mit der gleichen Schülpenmenge von 20 g durchgeführt, welches einer Markerzugabe von 4 g pro Versuch entspricht. Die Verweilzeit wurde von der Software basierend auf folgenden Formeln berechnet.

Beschreibung der Verweilzeitfunktion:

$$E(t) = \frac{C(t)}{\int_{t_1}^{t_{out}} C(t)dt}$$

Berechnung der mittleren Verweilzeit (MRT):

$$MRT = \left(\frac{\int_{t_1}^{t_{out}} tCdt}{\int_{t_1}^{t_{out}} Cdt} \right) - t_{ind.}$$

t_1 = Zeitpunkt der ersten Detektion des Markers, t_{out} = Zeitpunkt an dem der Marker das System verlassen hat, $C(t)$: Markerkonzentration, MRT = mittlere Verweilzeit (mean residence time)

Die von der Software erhaltene MRT musste noch um eine Verspätungszeit $t_{ind.}$ korrigiert werden um die tatsächliche Verweilzeit zu erhalten. Dabei wurden für die Kompaktoren MP und BRC25 unterschiedliche Vorgehensweisen genutzt. Bei dem MP wurden die Markerschülpen nach einer Verspätungszeit von ca. 10 s in den laufenden Prozess gegeben. Bei dem BRC25 wurden die Markerschülpen im stehenden Prozess hinzugegeben, nachdem ein Gleichgewichtszustand erreicht war. Hierdurch war die Verspätungszeit bei den BRC25 Versuchen variabel. Da die Methodik der Messung Teil der Versuchsergebnisse darstellt, sind detaillierte Informationen zur Versuchsdurchführung in Kapitel 3.3 dargestellt.

6.2.3.10 Durchsatzbestimmung

Der Durchsatz beim Walzenkompaktieren wurde mittels Waage (CPA5201, $d = 0,1$ g, Maximallast 5200 g, Sartorius AG, Deutschland) im Prozess gemessen. Dabei fiel das Granulat in ein Probenauffanggefäß, welches auf der Waage tariert wurde. Über eine Software (Sartoconnect) wurden alle zehn Sekunden Messwerte ermittelt. Sobald die Differenzwerte nicht mehr anstiegen (Abbildung 6.2.4), konnte ein Gleichgewichtsdurchsatz angenommen werden. Der Durchsatz wurde aus der Gewichts-differenz der letzten gemessenen 30 Sekunden berechnet (Abbildung 6.2.5).

$$\text{Durchsatz} \left[\frac{kg}{h} \right] = (m_{t_2}[g] - m_{t_1}[g]) * \frac{2 * 60}{1000}$$

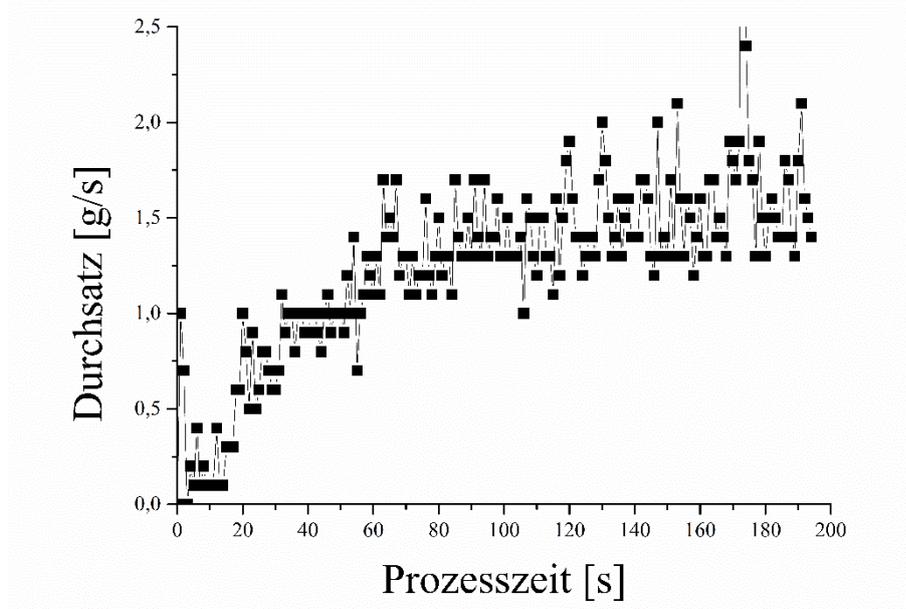


Abbildung 6.2.4. Exemplarische Darstellung des Durchsatzes bei Prozessbeginn

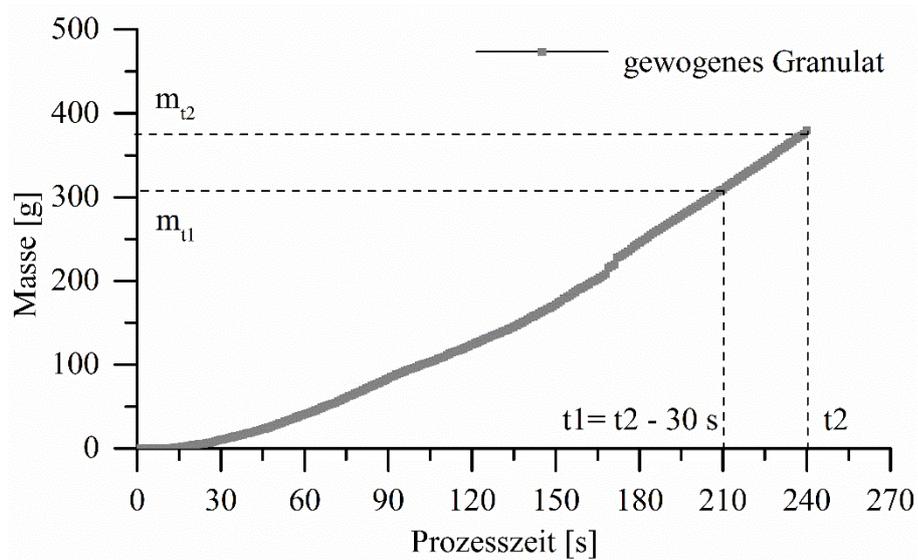


Abbildung 6.2.5. Exemplarische Darstellung der Durchsatzberechnung. t_2 entspricht dabei dem letzten aufgenommenen Zeitpunkt. t_1 entspricht dem Zeitpunkt $t_2 - 30$ s. Die Zunahme der Masse in dem Zeitraum entspricht dem Durchsatz in $\text{g}/30$ s.

7 Literaturverzeichnis

[1] K. Plumb, Continuous Processing in the Pharmaceutical Industry: Changing the Mind Set, *Chemical Engineering Research and Design*, 83 (2005) 730-738, DOI: 10.1205/cherd.04359.

[2] S.-P. Simonaho, J. Ketolainen, T. Ervasti, M. Toiviainen, O. Korhonen, Continuous manufacturing of tablets with PROMIS-line — Introduction and case studies from continuous feeding, blending and tableting, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90 (2016) 38-46, DOI:10.1016/j.ejps.2016.02.006.

[3] American National Standard, Batch Control, Part 1: Models and Terminology, ISA-The Instrumentation, and Automation Society (Ed.) ANSI/ISA-88.01-1995, Instrument Society of America (1995).

[4] S. Chatterjee, FDA Perspective on Continuous Manufacturing, IFPAC Annual Meeting Baltimore, (2012),

www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM341197.pdf, letzter Zugriff 14.03.2018.

[5] Code of Regulations, 21CFR210.3: 21 - Food and Drugs Chapter I, FDA Department of Health and Human Services Subchapter C-General, 4 (2017),

www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=210.3, letzter Zugriff 14.03.2018.

[6] J. Rantanen, J. Khinast, The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104 (2015) 3612-3638, DOI:10.1002/jps.24594.

[7] K. Nepveux, J.-P. Sherlock, M. Futran, M. Thien, M. Krumme, How Development and Manufacturing Will Need to Be Structured—Heads of Development/Manufacturing May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104 (2015) 850-864, DOI:10.1002/jps.24286.

[8] E. Schoenberger, Technological and Organizational Change in Automobile Production: Spatial Implications, *Regional Studies*, 21 (1987) 199-214, DOI:10.1080/00343408712331344398.

[9] W.A. Ritschel, A. Bauer-Brandl, *Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung*, Editio Cantor Verlag, 2002.

[10] S.L. Lee, Current FDA Perspective for Continuous Manufacturing, US FDA Center for Drug Evaluation and Research, MIT-CMAC 2nd International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals (2016),

iscmp2016.mit.edu/sites/default/files/documents/FDA%20MIT-CMAC%20for%20CM%202016%20Ver6.pdf, letzter Zugriff 14.03.2018.

- [11] Center for Drug Evaluation and Research, Application Number: 206038Orig1s000 , Summary Review, in: C.f.d.e.a. research (Ed.), www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/0206038Orig1s000SumR.pdf, 2015, letzter Zugriff 14.03.2018.
- [12] Pharmaceutical Technology Editors, FDA Approves Tablet Production on Janssen Continuous Manufacturing Line, PharmTech, April 2016 , www.pharmtech.com/fda-approves-tablet-production-janssen-continuous-manufacturing-line, (2016), letzter Zugriff: 14.03.2018.
- [13] Pro Generika. e.V., Generika in Deutschland - Marktdaten Pro Generika 2015, in, www.progenerika.de/wp-content/uploads/2016/04/Marktdatenbrosch%C3%BCre-Generika_2015.pdf, 2015, letzter Zugriff 15.03.2018.
- [14] S. Chatterjee, India rejects Gilead's Hepatitis C drug patent request, in: Reuters Health News (2014), www.reuters.com/article/us-gilead-india-patent/india-rejects-gileads-hepatitis-c-drug-patent-request-idUSKBN0KN1ZE20150114?feedType=RSS&feedName=healthNews, letzter Zugriff 14.03.2018.
- [15] A. Hill, B. Simmons, D. Gotham, J. Fortunak, Rapid reductions in prices for generic sofosbuvir and daclatasvir to treat hepatitis C, *Journal of Virus Eradication*, 2 (2016) 28-31.
- [16] S. Srinivasan, The Compulsory Licence for Nexavar: A Landmark Order, *Economic and Political Weekly*, 47 (2012) 10-13.
- [17] S.D. Schaber, D.I. Gerogiorgis, R. Ramachandran, J.M.B. Evans, P.I. Barton, B.L. Trout, Economic Analysis of Integrated Continuous and Batch Pharmaceutical Manufacturing: A Case Study, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 50 (2011) 10083-10092, DOI:10.1021/ie2006752.
- [18] H. Leuenberger, New trends in the production of pharmaceutical granules: the classical batch concept and the problem of scale-up, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52 (2001) 279-288, DOI:10.1016/S0939-6411(01)00200-4.
- [19] E.M. Hetrick, Z. Shi, L.E. Barnes, A.W. Garrett, R.G. Rupard, T.T. Kramer, T.M. Cooper, D.P. Myers, B.C. Castle, Development of Near Infrared Spectroscopy-based Process Monitoring Methodology for Pharmaceutical Continuous Manufacturing Using an Offline Calibration Approach, *Analytical Chemistry*, 89 (2017) 9175-9183, DOI:10.1021/acs.analchem.7b01907.
- [20] C. Vervaet, J.P. Remon, Continuous granulation in the pharmaceutical industry, *Chemical Engineering Science*, 60 (2005) 3949-3957, DOI:10.1016/j.ces.2005.02.028.
- [21] L. Chablani, M.K. Taylor, A. Mehrotra, P. Rameas, W.C. Stagner, Inline Real-Time Near-Infrared Granule Moisture Measurements of a Continuous Granulation–Drying–Milling Process, *AAPS PharmSciTech*, 12 (2011) 1050-1055, DOI:10.1208/s12249-011-9669-z.

-
- [22] C. Buschmüller, W. Wiedey, C. Döscher, J. Dressler, J. Breitzkreutz, In-line monitoring of granule moisture in fluidized-bed dryers using microwave resonance technology, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69 (2008) 380-387, DOI:10.1016/j.ejpb.2007.09.014.
- [23] J. Peters, W. Taute, K. Bartscher, C. Döscher, M. Höft, R. Knöchel, J. Breitzkreutz, Design, development and method validation of a novel multi-resonance microwave sensor for moisture measurement, *Analytica Chimica Acta*, 961 (2017) 119-127, DOI:10.1016/j.aca.2017.01.021.
- [24] G. Shlieout, R.F. Lammens, P. Kleinebudde, Dry granulation with a roller compactor Part I: The functional units and operation modes, *Pharmaceutical Technology Europe*, 12 (2000) 24+26+28+32+34-35,
- [25] T. Monteyne, J. Vancoillie, J.-P. Remon, C. Vervaet, T. De Beer, Continuous melt granulation: Influence of process and formulation parameters upon granule and tablet properties, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 107 (2016) 249-262, DOI:10.1016/j.ejpb.2016.07.021.
- [26] Particle Sciences, Dissolving Films - Technical Brief: 2010: Volume 3, in: Technical Brief: 2010: Volume 3, www.particlesciences.com/news/technical-briefs/2010/dissolving-films.html, 2010, letzter Zugriff 14.03.2018.
- [27] Y. Thabet, J. Breitzkreutz, Orodispersible films: Product transfer from lab-scale to continuous manufacturing, *International Journal of Pharmaceutics*, 535 (2018) 285-292, DOI:10.1016/j.ijpharm.2017.11.021.
- [28] V. Vanhoorne, P.J. Van Bockstal, B. Van Snick, E. Peeters, T. Monteyne, P. Gomes, T. De Beer, J.P. Remon, C. Vervaet, Continuous manufacturing of delta mannitol by cospray drying with PVP, *International Journal of Pharmaceutics*, 501 (2016) 139-147, DOI:10.1016/j.ijpharm.2016.02.001.
- [29] L. De Meyer, P.J. Van Bockstal, J. Corver, C. Vervaet, J.P. Remon, T. De Beer, Evaluation of spin freezing versus conventional freezing as part of a continuous pharmaceutical freeze-drying concept for unit doses, *International Journal of Pharmaceutics*, 496 (2015) 75-85, DOI:10.1016/j.ijpharm.2015.05.025.
- [30] P.-J. Van Bockstal, L. De Meyer, J. Corver, C. Vervaet, T. De Beer, Noncontact Infrared-Mediated Heat Transfer During Continuous Freeze-Drying of Unit Doses, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106 (2017) 71-82, DOI:10.1016/j.xphs.2016.05.003.
- [31] B. Gutmann, D. Cantillo, C.O. Kappe, Continuous-Flow Technology—A Tool for the Safe Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients, *Angewandte Chemie International Edition*, 54 (2015) 6688-6728, DOI:10.1002/anie.201409318.
- [32] Food and Drug Administration, Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, Guidance for Industry, (2001).

- [33] International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, ICH Harmonised Tripartite Guideline - Pharmaceutical Development Q8, Current Step4 version, August 2009.
- [34] Food and Drug Administration, Guidance for Industry. PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance, in: U.S.D.o.H.a.H. Services (Ed.), September 2004.
- [35] S. Inghelbrecht, J.-P. Remon, P. Fernandes de Aguiar, B. Walczak, D. Massart, F. Van De Velde, P. De Baets, H. Vermeersch, P. De Backer, Instrumentation of a roll compactor and the evaluation of the parameter settings by neural networks, *International Journal of Pharmaceutics*, 148 (1997) 103-115, DOI:10.1016/S0378-5173(94)04837-1.
- [36] A. Gupta, G.E. Peck, R.W. Miller, K.R. Morris, Nondestructive measurements of the compact strength and the particle-size distribution after milling of roller compacted powders by near-infrared spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93 (2004) 1047-1053, DOI:10.1002/jps.20003.
- [37] T. Feng, F. Wang, R. Pinal, C. Wassgren, M.T. Carvajal, Investigation of the Variability of NIR In-line Monitoring of Roller Compaction Process by Using Fast Fourier Transform (FFT) Analysis, *AAPS PharmSciTech*, 9 (2008) 419-424, DOI:10.1208/s12249-008-9054-8.
- [38] A. Gupta, G.E. Peck, R.W. Miller, K.R. Morris, Real-time near-infrared monitoring of content uniformity, moisture content, compact density, tensile strength, and young's modulus of roller compacted powder blends, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94 (2005) 1589-1597, DOI:10.1002/jps.20375.
- [39] R. Wiedey, P. Kleinebudde, Infrared thermography — A new approach for in-line density measurement of ribbons produced from roll compaction, *Powder Technology* (2017), DOI:10.1016/j.powtec.2017.01.052.
- [40] J. Zhang, C. Pei, S. Schiano, D. Heaps, C.-Y. Wu, The application of terahertz pulsed imaging in characterising density distribution of roll-compacted ribbons, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 106 (2016) 20-25, DOI:10.1016/j.ejpb.2016.01.012.
- [41] M. Sullivan, D. Heaps, R. McKay, E. Kato, Density mapping of roller-compacted ribbons using terahertz spectroscopy, *Tablet & Capsules*, 13 (2015) 26-33.
- [42] V.R. Nalluri, P. Schirg, X. Gao, A. Viridis, G. Imanidis, M. Kuentz, Different modes of dynamic image analysis in monitoring of pharmaceutical dry milling process, *International Journal of Pharmaceutics*, 391 (2010) 107-114, DOI:10.1016/j.ijpharm.2010.02.027.
- [43] M.A.P. McAuliffe, G.E. O'Mahony, C.A. Blackshields, J.A. Collins, D.P. Egan, L. Kiernan, E. O'Neill, S. Lenihan, G.M. Walker, A.M. Crean, The Use of PAT and Off-line Methods for Monitoring of Roller Compacted Ribbon and Granule Properties with a View

to Continuous Processing, *Organic Process Research & Development*, 19 (2015) 158-166, DOI:10.1021/op5000013.

[44] P. Dieter, D. Stefan, E. Günter, K. Michael, In-line particle sizing for real-time process control by fibre-optical spatial filtering technique (SFT), *Advanced Powder Technology*, 22 (2011) 203-208, DOI:10.1016/j.appt.2010.11.002.

[45] D. Petrak, Simultaneous Measurement of Particle Size and Particle Velocity by the Spatial Filtering Technique, *Particle & Particle Systems Characterization*, 19 (2002) 391-400, DOI:10.1002/ppsc.200290002.

[46] B. Van Snick, J. Holman, C. Cunningham, A. Kumar, J. Vercruyssen, T. De Beer, J.P. Remon, C. Vervaet, Continuous direct compression as manufacturing platform for sustained release tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, 519 (2017) 390-407, DOI:10.1016/j.ijpharm.2017.01.010.

[47] A. Kumar, J. Vercruyssen, M. Toiviainen, P.-E. Panouillot, M. Juuti, V. Vanhoorne, C. Vervaet, J.P. Remon, K.V. Gernaey, T. De Beer, I. Nopens, Mixing and transport during pharmaceutical twin-screw wet granulation: Experimental analysis via chemical imaging, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 87 (2014) 279-289, DOI:10.1016/j.ejpb.2014.04.004.

[48] J. Vercruyssen, D. Córdoba Díaz, E. Peeters, M. Fonteyne, U. Delaet, I. Van Assche, T. De Beer, J.P. Remon, C. Vervaet, Continuous twin screw granulation: Influence of process variables on granule and tablet quality, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 82 (2012) 205-211, DOI:10.1016/j.ejpb.2012.05.010.

[49] M. Fonteyne, S. Soares, J. Vercruyssen, E. Peeters, A. Burggraef, C. Vervaet, J.P. Remon, N. Sandler, T. De Beer, Prediction of quality attributes of continuously produced granules using complementary PAT tools, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 82 (2012) 429-436, DOI:10.1016/j.ejpb.2012.07.017.

[50] J. Vercruyssen, A. Burggraef, M. Fonteyne, P. Cappuyns, U. Delaet, I. Van Assche, T. De Beer, J.P. Remon, C. Vervaet, Impact of screw configuration on the particle size distribution of granules produced by twin screw granulation, *International Journal of Pharmaceutics*, 479 (2015) 171-180, DOI:10.1016/j.ijpharm.2014.12.071.

[51] S.T.F.C. Mortier, T. De Beer, K.V. Gernaey, J. Vercruyssen, M. Fonteyne, J.P. Remon, C. Vervaet, I. Nopens, Mechanistic modelling of the drying behaviour of single pharmaceutical granules, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 80 (2012) 682-689, DOI:10.1016/j.ejpb.2011.12.010.

[52] C. Cunningham, A. Birkmire, S. Gillian, Examination of Coating Process Adaptability Using Opadry® QX in the GEA ConsiGma™ Coater, in: AAPS Poster Reprint, Colorado Convention Center Denver, 2016.

- [53] C. Cunningham, J. Hansell, F. Nuneviller 3rd, A.R. Rajabi-Siahboomi, Evaluation of recent advances in continuous film coating processes, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36 (2010) 227-233, DOI:10.3109/03639040903410326.
- [54] A. Siew, Exploring the Potential of Continuous Coating, *Pharmaceutical Technology*, 39 (2015) 44–46.
- [55] S. Mascia, P.L. Heider, H. Zhang, R. Lakerveld, B. Benyahia, P.I. Barton, R.D. Braatz, C.L. Cooney, J.M.B. Evans, T.F. Jamison, K.F. Jensen, A.S. Myerson, B.L. Trout, End-to-End Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals: Integrated Synthesis, Purification, and Final Dosage Formation, *Angewandte Chemie International Edition*, 52 (2013) 12359-12363, DOI:10.1002/anie.201305429.
- [56] A.L. Robertson, From Pharmaceutical Substance to Product – An Industrial Perspective on Continuous Processing, AstraZeneca, Pharmaceutical Development, CMAC Open Day, p. 5, 2013.
- [57] A. Shanley, PCMM, The Next Generation, in: *Pharmaceutical Technology, PharmTech*, 2017, www.pharmtech.com/pcmm-next-generation, letzter Zugriff 14.03.2018.
- [58] J. Groskoph, Industry Perspective on Continuous Manufacturing, Pharmaceutical Quality forum, Tokyo Japan, 2016, www.nihs.go.jp/drug/PhForum/18thRecord/18Forum08.pdf, letzter Zugriff 08.04.2018.
- [59] W.J. Roth, A. Almaya, T.T. Kramer, J.D. Hofer, A Demonstration of Mixing Robustness in a Direct Compression Continuous Manufacturing Process, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106 (2017) 1339-1346, DOI:10.1016/j.xphs.2017.01.021.
- [60] J.J. Motzi, N.R. Anderson, The Quantitative Evaluation of a Granulation Milling Process II. Effect of Output Screen Size, Mill Speed and Impeller Shape, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 10 (1984) 713-728, DOI:10.3109/03639048409040779.
- [61] P.D. Daugherty, J.H. Chu, Investigation of Serrated Roll Surface Differences on Ribbon Thickness During Roller Compaction, *Pharmaceutical Development and Technology*, 12 (2007) 603-608, DOI:10.1080/10837450701563012.
- [62] A. Mazar, L. Perez-Gandarillas, A. de Ryck, A. Michrafy, Effect of roll compactor sealing system designs: A finite element analysis, *Powder Technology*, 289 (2016) 21-30, DOI:10.1016/j.powtec.2015.11.039.
- [63] R. Singh, M. Ierapetritou, R. Ramachandran, An engineering study on the enhanced control and operation of continuous manufacturing of pharmaceutical tablets via roller compaction, *International Journal of Pharmaceutics*, 438 (2012) 307-326, DOI:10.1016/j.ijpharm.2012.09.009.
- [64] Y. Teng, Z. Qiu, H. Wen, Systematical approach of formulation and process development using roller compaction, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73 (2009) 219-229, DOI:10.1016/j.ejpb.2009.04.008.

-
- [65] R. Heckel, Density-pressure relationships in powder compaction, *Trans Metall Soc AIME*, 221 (1961) 671-675.
- [66] R. Heckel, An analysis of powder compaction phenomena, *Trans. Metall. Soc. AIME*, 221 (1961) 1001-1008.
- [67] C.M.D. Gabaude, M. Guillot, J.C. Gautier, P. Saudemon, D. Chulia, Effects of true density, compacted mass, compression speed, and punch deformation on the mean yield pressure, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88 (1999) 725-730, DOI:10.1021/js9803050.
- [68] J.M. Sonnergaard, A critical evaluation of the Heckel equation, *International Journal of Pharmaceutics*, 193 (1999) 63-71, DOI:10.1016/S0378-5173(99)00319-1.
- [69] S. Patel, A.M. Kaushal, A.K. Bansal, Mechanistic investigation on pressure dependency of Heckel parameter, *International Journal of Pharmaceutics*, 389 (2010) 66-73, DOI:10.1016/j.ijpharm.2010.01.020.
- [70] A. Mirtič, G.K. Reynolds, Determination of breakage rate and breakage mode of roller compacted pharmaceutical materials, *Powder Technology*, 298 (2016) 99-105, DOI:10.1016/j.powtec.2016.04.033.
- [71] F. Jaminet, H. Hess, Untersuchung über Kompaktierung und Trockengranulierung. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 41, 1966, 39-58.
- [72] M.G. Herting, P. Kleinebudde, Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties, *International Journal of Pharmaceutics*, 338 (2007) 110-118, DOI:10.1016/j.ijpharm.2007.01.035.
- [73] K.A. Khan, P. Musikabhumma, Effect of slugging pressure on the properties of granules and tablets prepared from potassium phenethicillin, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 33 (1981) 627-631, DOI:10.1111/j.2042-7158.1981.tb13888.x.
- [74] C.C. Sun, M.W. Himmelsbach, Reduced tabletability of roller compacted granules as a result of granule size enlargement, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95 (2006) 200-206, DOI:10.1002/jps.20531.
- [75] J. Nordström, G. Alderborn, The Granule Porosity Controls the Loss of Compactibility for Both Dry- and Wet-Processed Cellulose Granules but at Different Rate, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104 (2015) 2029-2039, DOI:10.1002/jps.24439.
- [76] C.C. Sun, P. Kleinebudde, Mini review: Mechanisms to the loss of tabletability by dry granulation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 106 (2016) 9-14, DOI:10.1016/j.ejpb.2016.04.003.
- [77] P. Di Martino, M. Beccerica, E. Joiris, G.F. Palmieri, A. Gayot, S. Martelli, Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen, *Journal of Crystal Growth*, 243 (2002) 345-355, DOI:10.1016/S0022-0248(02)01523-3.

- [78] R.J. Roberts, R.C. Rowe, The compaction of pharmaceutical and other model materials - a pragmatic approach, *Chemical Engineering Science*, 42 (1987) 903-911, DOI:10.1016/0009-2509(87)80048-9.
- [79] A. Burggraeve, T. Van Den Kerkhof, M. Hellings, J.P. Remon, C. Vervaet, T. De Beer, Evaluation of in-line spatial filter velocimetry as PAT monitoring tool for particle growth during fluid bed granulation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 76 (2010) 138-146, DOI:10.1016/j.ejpb.2010.06.001.
- [80] F. Foltmann, K. Knop, P. Kleinebudde, M. Pein, In-line spatial filtering velocimetry for particle size and film thickness determination in fluidized-bed pellet coating processes, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 88 (2014) 931-938, DOI:10.1016/j.ejpb.2014.10.004.
- [81] K. Roßteuscher-Carl, S. Fricke, M.C. Hacker, M. Schulz-Siegmund, In-line monitoring of particle size in a fluid bed granulator: Investigations concerning positioning and configuration of the sensor, *International Journal of Pharmaceutics*, 466 (2014) 31-37, DOI:10.1016/j.ijpharm.2014.02.044.
- [82] A. Kumar, M. Alakarjula, V. Vanhoorne, M. Toiviainen, F. De Leersnyder, J. Vercruyse, M. Juuti, J. Ketolainen, C. Vervaet, J.P. Remon, K.V. Gernaey, T. De Beer, I. Nopens, Linking granulation performance with residence time and granulation liquid distributions in twin-screw granulation: An experimental investigation, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90 (2016) 25-37, DOI:10.1016/j.ejps.2015.12.021.
- [83] A. Kumar, J. Vercruyse, V. Vanhoorne, M. Toiviainen, P.-E. Panouillot, M. Juuti, C. Vervaet, J.P. Remon, K.V. Gernaey, T.D. Beer, I. Nopens, Conceptual framework for model-based analysis of residence time distribution in twin-screw granulation, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71 (2015) 25-34, DOI:10.1016/j.ejps.2015.02.004.
- [84] R. Meier, M. Thommes, N. Rasenack, K.P. Moll, M. Krumme, P. Kleinebudde, Granule size distributions after twin-screw granulation – Do not forget the feeding systems, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 106 (2016) 59-69, DOI:10.1016/j.ejpb.2016.05.011.
- [85] E. Reitz, H. Podhaisky, D. Ely, M. Thommes, Residence time modeling of hot melt extrusion processes, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85 (2013) 1200-1205, DOI:10.1016/j.ejpb.2013.07.019.
- [86] G.K. Reynolds, Modelling of pharmaceutical granule size reduction in a conical screen mill, *Chemical Engineering Journal*, 164 (2010) 383-392, DOI:10.1016/j.cej.2010.03.041.
- [87] L.R. Schenck, R.V. Plank, Impact milling of pharmaceutical agglomerates in the wet and dry states, *International Journal of Pharmaceutics*, 348 (2008) 18-26, DOI:10.1016/j.ijpharm.2007.07.029.

-
- [88] C. Hare, M. Ghadiri, N. Guillard, T. Bosworth, G. Egan, Analysis of milling of dry compacted ribbons by distinct element method, *Chemical Engineering Science*, 149 (2016) 204-214, DOI:10.1016/j.ces.2016.04.041.
- [89] A.K. Samanta, K.Y. Ng, P.W.S. Heng, Cone milling of compacted flakes: Process parameter selection by adopting the minimal fines approach, *International Journal of Pharmaceutics*, 422 (2012) 17-23, DOI:10.1016/j.ijpharm.2011.10.015.
- [90] J.E. Byers, G.E. Peck, The effect of Mill Variables on a Granulation Milling Process, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16 (1990) 1761-1779, DOI:10.3109/03639049009025785.
- [91] S. Yu, C.-Y. Wu, M.J. Adams, G. Reynolds, B. Gururajan, J. Gargiuli, T. Leadbeater, R. Roberts, D.J. Parker, The use of positron emission particle tracking (PEPT) to study milling of roll-compacted microcrystalline cellulose ribbons, *Powder Technology*, 285 (2015) 74-79, DOI:10.1016/j.powtec.2015.06.051.
- [92] World Health Organisation, WHO Model List of Essential Medicines, 20th List, 2017, www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1, letzter Zugriff 15.03.2018.
- [93] U. Schwabe, D. Paffrath, *Arzneiverordnungs-Report 2016*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016, DOI:10.1007/978-3-662-50351-5.
- [94] QuantilesIMS, IMS Health Marktbericht - Aktuelle Marktentwicklung rezeptfreier Analgetika, Entwicklung des deutschen Pharmamarktes im August 2016.
- [95] M. Maniruzzaman, S.A. Ross, T. Dey, A. Nair, M.J. Snowden, D. Douroumis, A quality by design (QbD) twin—Screw extrusion wet granulation approach for processing water insoluble drugs, *International Journal of Pharmaceutics*, 526 (2017) 496-505, DOI:10.1016/j.ijpharm.2017.05.020.
- [96] V.N.P. Le, P. Leterme, A. Gayot, M.P. Flament, Influence of granulation and compaction on the particle size of ibuprofen—Development of a size analysis method, *International Journal of Pharmaceutics*, 321 (2006) 72-77, DOI:10.1016/j.ijpharm.2006.05.010.
- [97] A. Matji, L. Carvajal, F. Conde, M.A. Peña, N. Donato, D.R. Serrano, J.J. Torrado, Effect of the characteristics of raw material ibuprofen on roller compaction and dissolution, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, (2017), DOI:10.1016/j.jddst.2017.03.020.
- [98] H. Mangal, M. Kirsolak, P. Kleinebudde, Roll compaction/dry granulation: Suitability of different binders, *International Journal of Pharmaceutics*, 503 (2016) 213-219, DOI:10.1016/j.ijpharm.2016.03.015.
- [99] O.R. Arndt, P. Kleinebudde, Influence of binder properties on dry granules and tablets, *Powder Technology*, (2017), DOI:10.1016/j.powtec.2017.04.054.

- [100] B. Tița, A. Fuliaș, Z. Szabadai, G. Rusu, G. Bandur, D. Tița, Compatibility study between ibuprofen and excipients in their physical mixtures, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 105 (2011) 517-527, DOI:10.1007/s10973-010-1188-8.
- [101] Gericke AG, Prospekt Nr. 659_de - Gravimetrische Pharmadosierwaage DOW-PE GZD 100/200 FB, www.gericke.net/fileadmin/user_upload/_imported/fileadmin/user_upload/PDFs/Prospekte/Deutsch/659_de_GZD_100.pdf, letzter Zugriff 14.03.2017.
- [102] J. Wang, H. Wen, D. Desai, Lubrication in tablet formulations, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 75 (2010) 1-15, DOI:10.1016/j.ejpb.2010.01.007.
- [103] Y. Kuno, M. Kojima, H. Nakagami, E. Yonemochi, K. Terada, Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69 (2008) 986-992, DOI:10.1016/j.ejpb.2008.02.016.
- [104] M.C. Gohel, R.K. Parikh, B.K. Brahmabhatt, A.R. Shah, Preparation and assessment of novel coprocessed superdisintegrant consisting of crospovidone and sodium starch glycolate: A technical note, *AAPS PharmSciTech*, 8 (2007) E63-E69, DOI:10.1208/pt0801009.
- [105] U. Shah, L. Augsburg, Multiple Sources of Sodium Starch Glycolate, NF: Evaluation of Functional Equivalence and Development of Standard Performance Tests, *Pharmaceutical Development and Technology*, 7 (2002) 345-359, DOI:10.1081/pdt-120005731.
- [106] P.M. Young, Sodium Starch Glycolate, in: R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn (Eds.) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, 663 - 666, 2009.
- [107] S.D. Bateman, The effect of speed of compression on the properties of compacts, PhD Thesis, School of Pharmacy Liverpool Polytechnic, 1988.
- [108] J.T. Fell, J.M. Newton, Determination of Tablet Strength by the Diametral-Compression Test, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59 (1970) 688-691, DOI:10.1002/jps.2600590523.
- [109] R.V. Haware, I. Tho, A. Bauer-Brandl, Evaluation of a rapid approximation method for the elastic recovery of tablets, *Powder Technology*, 202 (2010) 71-77, DOI:10.1016/j.powtec.2010.04.012.
- [110] K.M. Picker, Time Dependence of Elastic Recovery for Characterization of Tableting Materials, *Pharmaceutical Development and Technology*, 6 (2001) 61-70, DOI:10.1081/pdt-100000014.
- [111] K.M. Picker, The use of carrageenan in mixture with microcrystalline cellulose and its functionality for making tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 48 (1999) 27-36, DOI:10.1016/S0939-6411(99)00009-0.

-
- [112] Nippon Soda Co. Ltd, Excipients Nisso HPC - technical data sheet, www.nissoexcipients.com/PDF/Nisso_HPC_Technical_Data_Sheet_V1.6.pdf, 2013, letzter Zugriff 14.03.2018.
- [113] E.A. Fouad, M. El-Badry, S.H. Neau, F.K. Alanazi, I.A. Alsarra, Technology evaluation: Kollicoat IR, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8 (2011) 693-703, DOI:10.1517/17425247.2011.566266.
- [114] S. Barimani, P. Kleinebudde, Evaluation of in-line Raman data for end-point determination of a coating process: Comparison of Science-Based Calibration, PLS-regression and univariate data analysis, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 119 (2017) 28-35, DOI:10.1016/j.ejpb.2017.05.011.
- [115] M. Blanco, A. Peguero, Influence of physical factors on the accuracy of calibration models for NIR spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 52 (2010) 59-65, DOI:10.1016/j.jpba.2009.12.009.
- [116] R.J. Barnes, M.S. Dhanoa, S.J. Lister, Standard Normal Variate Transformation and De-Trending of Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectra, *Applied Spectroscopy*, 43 (1989) 772-777, DOI:10.1366/0003702894202201.
- [117] T. Jahn, K.J. Steffens, Press Chamber Coating as External Lubrication for High Speed Rotary Presses: Lubricant Spray Rate Optimization, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31 (2005) 951-957, DOI:10.1080/03639040500306161.
- [118] A.H. De Boer, G.K. Bolhuis, C.F. Lerk, Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate, *Powder Technology*, 20 (1978) 75-82, DOI:10.1016/0032-5910(78)80011-4.
- [119] T.A. Miller, P. York, Pharmaceutical tablet lubrication, *International Journal of Pharmaceutics*, 41 (1988) 1-19, DOI:10.1016/0378-5173(88)90130-5.
- [120] H. Vromans, C.F. Lerk, Densification properties and compactibility of mixtures of pharmaceutical excipients with and without magnesium stearate, *International Journal of Pharmaceutics*, 46 (1988) 183-192, DOI:10.1016/0378-5173(88)90076-2.
- [121] M.C. Martinetz, J. Rehr, I. Aigner, S. Sacher, J. Khinast, A Continuous Operation Concept for a Rotary Tablet Press Using Mass Flow Operating Points, *Chemie Ingenieur Technik*, 89 (2017) 1006-1016, DOI:10.1002/cite.201700017.
- [122] K.G. Pitt, J.M. Newton, P. Stanley, Tensile fracture of doubly-convex cylindrical discs under diametral loading, *Journal of Materials Science*, 23 (1988) 2723-2728, DOI:10.1007/bf00547442.

8 Danksagung

Dank an das Institut

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde danke ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und das entgegen gebrachte Vertrauen in diesem Industrieprojekt mit verschiedenen Universitäten und Industriepartnern Teil zu haben. Bedanken möchte ich mich auch für die tolle Zeit am Institut, die besonders von vielen Höhen geprägt war. Die Möglichkeit an Konferenzen teilzuhaben ließ mich meinen wissenschaftlichen und menschlichen Horizont erweitern. In Zeiten, an denen man ins Stocken kommt und nicht weiter weiß, schaffen Sie es jeden wieder zum Weiterforschen zu ermutigen. Ich danke Ihnen für jeden wissenschaftlichen sowie privaten Ratschlag.

Prof. Dr. Jörg Breitreutz danke ich für die Übernahme des Koreferats und für seine offene und unkomplizierte Art, wodurch ich mit Ihm über Themen jeglicher Art diskutieren konnte. Gemeinsam sind Sie beide für das Miteinander am Institut verantwortlich. Ich finde es interessant wie hier trotz unterschiedlicher Charaktere ein harmonisches Miteinander gelebt wird. In verschiedenen Doktorandenkursen kam es häufig vor, dass negativ über das Professoren-Doktoranden Verhältnis berichtet wurde. In den meisten Fällen staunten Kollegen anderer Institute, wenn man ihre Erfahrung nicht bestätigen konnte und davon berichtete wie gut das Zusammenarbeiten an unserem Institut funktionierte.

Dr. Klaus Knop danke ich für seine lockere Art im Umgang mit den Doktoranden, den Gesprächen zu Mittag in der „Schweinemensa“ und vor allem für das Korrekturlesen einiger Teile dieser Arbeit und meiner 3. Publikation. Danke für die Ratschläge privater und fachlicher Natur.

Bei Stefan Stich und bei den Mitarbeitern der Feinmechanik möchte ich mich für die Konstruktion der Sondenaufnahme für den Gerteis Kompaktor bedanken, sowie für jegliche technische Unterstützung, die mir im Laufe meiner Zeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter geleistet wurde. Dorothee Eikeler danke ich für das Durchführen der Friabilitätsmessungen und bei der Unterstützung in der Analytik. Karin Matthée danke ich für das lustige, unterhaltsame, gemeinsam betreute Praktikum Arzneiformenlehre. Dorothee Hetkämper-Flockert danke ich für die Bereitstellung der Materialien zum reibungslosen Ablauf des großen Technologie Praktikums. Annemarie Schmitz danke ich für die Unterstützung bei Bestellungen und Abwicklungen von Materialien & Forschungsequipment und bei dem ganzen anderen Papierkram, der so angefallen ist. Prof. Dr. Markus Thommes danke ich für das gemeinsame reparieren und neuverkabeln des Profi-Bus am Walzenkompaktor (Mini-Pactor), welches den Start der praktischen Versuche bedeutete.

Die Wege trennen sich zwangsläufig, jedoch freue ich mich bereits auf künftige Alumni-Treffen, bei denen man hoffentlich viele Kollegen wiedersieht.

Dank für fachliche Unterstützung

Dem Pharmaceutical Solid State Research Cluster (PSSRC) danke ich für die fachlichen Diskussionen.

Dem „Kompaktierteam“, Raphael Wiedey, Simon Grote und Oscar Arndt, möchte ich ebenfalls für die fachliche Diskussion danken, von der wir alle stark profitierten. Danke auch für das Unterstützen in Kompaktierversuchen. Raphael Wiedey und Oscar Arndt danke ich für die Unterstützung bei der Kompressionsanalyse mit der Style'One Evolution.

Dr. Rok Sibanc danke ich für die Entwicklung des Farbsensors, dem Octa-Color Sensor zur Messung von Partikelgrößen. Trotz der zeitintensiven Konstruktion, Planung und Programmierung kam dieser leider final nicht zum Einsatz. Vielleicht können wir irgendwann mal ein kleines Projekt starten, wo wir das erneut angehen.

Dr. Robin Meier möchte ich besonders für die Unterstützung in der Planung und Durchführung der Versuche an der QbCon[®] danken und für das Korrekturlesen des entsprechenden Kapitels in dieser Arbeit. Juliana Kotthoff danke ich für die Übernahme des Coatings im kontinuierlichen Versuch.

Dank an Forschungspartnern und Unterstützern aus der Industrie

Der Firma L.B. Bohle möchte ich für das Bereitstellen der Prozessmaschine (BRC25) und für die finanzielle Förderung des Projekts in den ersten drei Jahren danken. Weiterhin sei für die unzähligen gestellten Aufenthalte in Ennigerloh gedankt, die dazu dienten Versuche an der kontinuierlichen Produktionslinie QbCon[®] durchzuführen und an Kundenversuchen teilzuhaben und auszuhelfen. Besonderer Dank gilt hier den Mitarbeitern Andreas Altmeyer, Daniel Bexte, Philipp Harbaum, Dr. Robin Meier, Dr. Hubertus Rehbaum und Andreas Teske, von denen ich immer uneingeschränkt unterstützt wurde. Ein besonderer Dank gilt Herrn Lorenz B. Bohle, der dieses Projekt ins Leben gerufen hat und hohe Investitionen getätigt hat. Ohne ihn und seine Ambitionen würde es dieses Projekt nicht geben.

Herrn Andreas Gryczke von ExtruVis danke ich für die Unterstützung bei den Verweilzeitmessungen.

Berna Ehlig von Nisso Chemicals Europe danke ich für die Initiation des Diplomandenprojekts, welches ich betreuen durfte, und für das Bereitstellen von verschiedenen Bindemitteln.

Frau Dr. Sonja Bauhuber von der JRS Pharma GmbH und Marek Lachmann von der Chemischen Fabrik Budenheim KG danke ich für das Unterstützen des Instituts mit verschiedensten Hilfsstoffen. Ein besonderer Dank gilt auch den Firmen Ashland, der BASF SE, Meggle und Roquette, die unser Institut stetig mit Materialien für Forschung und Lehre unterstützen.

Private Danksagung

Ich danke der Herrenrunde für die gemeinsame Zeit am Institut und die privaten Erlebnisse die ich mit euch teilen durfte und noch teilen werde. Gemeint sind hier Florian Ernst Kiene, Raphael Krampe, Robin Simon Meier, Christian Mühlenfeld, Gustavo Freire Petrovick, Daniel Sieber, Julian Hermann Quodbach und Carl Moritz Wagner.

Meinen ehemaligen Bürokollegen Florian Kiene möchte ich für die Unterstützung in der Anfangszeit und für die Mittagspause mit C&C RA2 danken. Meinen Bürokollegen Isabell Speer und Raphael Wiedey möchte für die schöne Zeit im Büro, für die fachliche Diskussion und Weiterbildung danken. #besteBüro

Lars Stank ist zu verdanken, dass ich mein chemisches Wissen nicht ganz verdrängt habe. Oscar Arndt danke ich für den oftmals gemeinsam bestrittenen, am Rhein entlang laufenden, verlängerten Fahrradweg Heim. Das war ein schöner Feierabend! Gemeinsam mit Simon Grote, Raphael Wiedey und Ilias El-Aita wird die Sache zu einer schweren Angelegenheit.

Shirin Barimani danke ich für die gemeinsam bestrittene Zeit im gleichen Projekt und für das Erkunden von Ennigerloh.

Ich danke allen Leuten aus dem Institut, die mich in den letzten vier Jahren begleitet haben gerade und hier nicht erwähnt wurden. Euch sei gedankt.

Dank an die Familie

Ich möchte meiner Mutter und in Gedanken meinem Vater für die uneingeschränkte Unterstützung danken. Meinem Bruder Tareq und meiner Schwägerin Lisa danke ich dafür, dass sie mir den Rücken von „Kopfschmerzarbeit“ frei gehalten und unsere gemeinsamen Angelegenheiten in Aachen übernommen haben.

Meiner Schwester Fahima danke ich vor allem für das Korrekturlesen meiner drei Publikationen, das Korrigieren weiterer englischsprachiger Texte sowie den sonstigen Support in der teils schwierigen Phase, die wir hatten.

Der Familie Ahmadi danke ich für das Familiendasein.

Mein größter Dank gilt Esra, die mich in den letzten Jahren positiv beeinflusst und in jeder Lebenslage unterstützt hat. Ich danke dir dafür, dass du viele Abende mit mir in der Universität verbracht hast und mich als Hilfswissenschaftler tatkräftig unterstützt hast. Ohne dich wäre ich nicht der, der ich bin und wäre nicht da, wo ich bin. Herzlichen Dank.



9 Eigenständigkeitserklärung

Ich versichere an Eides Statt, dass die Dissertation „Implementierung der Trockengranulation in eine kontinuierliche Produktionsanlage für feste Arzneiformen“ von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Außerdem versichere ich, dass die vorgelegte elektronische mit der schriftlichen Version der Dissertation übereinstimmt und die Abhandlung in dieser oder ähnlicher Form noch nicht anderweitig als Promotionsleistung vorgelegt und bewertet wurde.

Haress Ahmad Mangal