



**Entwicklung einer Regelstrategie für die  
Partikelgrößenregelung während des  
Wirbelschichtgranulationsprozesses und  
Implementierung für einen effizienten Prozess**

---

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

**Theresa Reimers**

aus  
Kempen

Düsseldorf, Juli 2019

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

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

Referent: Prof. Dr. Miriam Pein-Hackelbusch  
Koreferent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 12.08.2019

*Meiner Schwester Johanna*



---

## Publikationen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

### Research Paper

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

Die Idee für die Studie und für die Materialauswahl wurde von allen Autoren gemeinsam entwickelt. Die Planung und praktische Durchführung der experimentellen Arbeiten sowie die Auswertung der Rohdaten wurde vollumfänglich von Theresa Reimers durchgeführt. Die Ergebnisse und deren Interpretation wurden mit Julian Quodbach und Miriam Pein-Hackelbusch diskutiert und durch beide ergänzt bzw. erweitert. Das Manuskript wurde von Theresa Reimers selbständig verfasst und von Julian Quodbach und Miriam Pein-Hackelbusch Korrektur gelesen, verbessert und erweitert. Weitere Ergänzungen wurden von Jochen Thies und Stefan Dietrich beigetragen.

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

Der Entwurf für die Regelung sowie die Ideen der zu untersuchenden Eigenschaften wurden von Theresa Reimers, Jochen Thies, Julian Quodbach und Miriam Pein-Hackelbusch erstellt und ausgearbeitet. Alle praktischen Versuche sowie die Auswertung der Rohdaten wurden von Theresa Reimers geleistet. Die Ergebnisse und deren Interpretation wurden mit Julian Quodbach, Miriam Pein-Hackelbusch und Jochen Thies diskutiert und ergänzt bzw. erweitert. Das Manuskript wurde von Theresa Reimers selbständig verfasst und von Julian Quodbach und Miriam Pein-Hackelbusch Korrektur gelesen und verbessert. Weitere Ergänzungen wurden von Jochen Thies, Stefan Dietrich und Peter Stöckel beigetragen.

## Vorträge

T. Reimers, J. Quodbach, M. Pein-Hackelbusch, J. Thies (2018): *Influence of process parameters on in-line particle size measurement for fluidized bed granulations*. Making Pharmaceuticals, Coventry, Vereinigtes Königreich.

T. Reimers, J. Quodbach, M. Pein-Hackelbusch (2017): *Different particle buffer systems of spatial filtering technique for process automation*. 8<sup>th</sup> Annual PSSRC Symposium, Graz, Österreich.

## Posterbeiträge

T. Reimers, A. Kape, J. Thies, J. Quodbach, M. Pein-Hackelbusch (2019): *Feedback control of fluid bed granulation using real-time particle size measurement*. 10<sup>th</sup> Granulation Workshop, Lausanne, Schweiz.

T. Reimers, J. Thies, M. Pein-Hackelbusch und J. Quodbach (2018): *Evaluation of a novel buffer system for in-line particle size measurements for process automation*. 11<sup>th</sup> PBP Worldmeeting, Granada, Spanien.

T. Reimers, J. Thies, J. Quodbach und M. Pein-Hackelbusch (2017): *Applicability of in-line spatial filtering velocimetry for process automation*. 2<sup>nd</sup> European Conference on Pharmaceutics, Krakau, Polen.

---

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis .....  | VI |
| 1 Einleitung .....   | 1  |
| 1.1 Granulate .....  | 1  |
| 1.2 Der Wirbelschichtgranulationsprozess .....   | 2  |
| 1.2.1 Wachstumsmechanismen während der Granulation .....   | 4  |
| 1.2.2 Einflussfaktoren auf die Produktqualität .....   | 6  |
| 1.2.3 Konditionierung der Zuluft .....   | 8  |
| 1.3 Das Quality by Design-Konzept .....  | 10 |
| 1.4 Prozessanalytische Technologien .....  | 11 |
| 1.5 Regelstrategie für eine Regelung kritischer Qualitätsattribute .....   | 12 |
| 1.5.1 Der PID-Regler als Regelement .....  | 13 |
| 1.5.2 Identifikation einer geeigneten Stellgröße mit statistischer Versuchsplanung .....                             | 18 |
| 1.5.3 <i>In-line</i> Messung kritischer Qualitätsattribute .....   | 18 |
| 1.5.4 Optisches Ortsfilterverfahren .....  | 19 |
| 1.5.5 Formulierungen für die Granulation .....   | 22 |
| 1.6 Regelung für einen ressourcenschonenden und energieeffizienten Prozess .....                                     | 23 |
| 2 Ziele der Arbeit .....   | 25 |
| 3 Ergebnisse und Diskussion .....  | 26 |
| 3.1 Einführung und Evaluierung eines modifizierten Partikelspeichersystems .....                                     | 26 |
| 3.1.1 Einleitung .....   | 26 |
| 3.1.2 <i>In-line</i> Partikelgrößenmessung .....   | 27 |
| 3.1.3 Einbauposition der Parsum <sup>®</sup> Sonde .....   | 29 |
| 3.1.4 Implementierung eines zeitbasierten Partikelspeichersystems .....  | 31 |
| 3.1.5 Vergleich der Antwortzeit beider Partikelspeicher .....  | 34 |
| 3.1.6 Leistungsqualifizierung der Parsum <sup>®</sup> Sonde .....  | 36 |
| 3.1.7 Zusammenfassung: Evaluierung der <i>in-line</i> Partikelgrößenmessung mit zeitbasiertem Partikelspeicher ..... | 47 |
| 3.2 Implementierung einer Regelstrategie für die Partikelgrößenregelung .....  | 48 |
| 3.2.1 Einleitung .....   | 48 |
| 3.2.2 Identifizierung einer geeigneten Stellgröße .....  | 49 |
| 3.2.3 Implementierung einer geeigneten Regelstrategie .....  | 53 |
| 3.2.4 Erstellung der Zielpartikelgrößenkurve .....   | 58 |
| 3.2.5 Optimierung der Einstellwerte .....  | 59 |

|        |  |     |
|--------|--|-----|
| 3.2.6  | Definition eines spezifischen Funktionsbereiches.....  | 63  |
| 3.2.7  | Funktionalität der Regelung .....  | 64  |
| 3.2.8  | Robustheit der Regelung .....  | 66  |
| 3.2.9  | Zusammenfassung: Implementierung einer Regelstrategie.....   | 75  |
| 3.3    | Anwendung der Regelstrategie für einen effizienten Wirbelschichtgranulationsprozess .                        | 76  |
| 3.3.1  | Einleitung.....  | 76  |
| 3.3.2  | Einfluss der Zuluftfeuchte auf die Partikelgröße.....  | 76  |
| 3.3.3  | Überprüfung des Sprühdrukkes als Stellgröße für die Metforminformulierung .....                              | 83  |
| 3.3.4  | Anpassung der Zielpartikelgrößenkurve für die Metforminformulierung.....                                     | 86  |
| 3.3.5  | Anwendung der Regelstrategie für die Metforminformulierung.....  | 87  |
| 3.3.6  | Optimierung der Einstellwerte für die Metforminformulierung.....   | 89  |
| 3.3.7  | Steigerung der Sprütrate .....   | 91  |
| 3.3.8  | Theoretische Überlegungen zu einer Massenbilanzierung für eine erhöhte<br>Prozesseffizienz.....              | 92  |
| 3.3.9  | Partikelgrößenregelung bei Variation der Zuluftfeuchte.....  | 93  |
| 3.3.10 | Quantifizierung des Energieeinsparpotentials .....   | 95  |
| 3.3.11 | Zusammenfassung: Anwendung der Regelstrategie für einen effizienten<br>Wirbelschichtgranulationsprozess..... | 109 |
| 4      | Zusammenfassung .....  | 110 |
| 5      | Summary.....   | 112 |
| 6      | Experimenteller Teil .....   | 114 |
| 6.1    | Materialien.....   | 114 |
| 6.1.1  | Cellets .....  | 114 |
| 6.1.2  | Ausgangsmaterialien für die Granulation.....   | 115 |
| 6.2    | Herstellungsmethoden .....   | 117 |
| 6.2.1  | Herstellung der Cellettmischungen.....   | 117 |
| 6.2.2  | Herstellung der Sprühflüssigkeit für die Placeboformulierung.....  | 117 |
| 6.2.3  | Herstellung der Sprühflüssigkeit für die Metforminformulierung .....   | 118 |
| 6.2.4  | Mahlen des Metformins.....   | 118 |
| 6.2.5  | Herstellung der Pulvermischung für die Granulation.....  | 119 |
| 6.3    | Prozessequipment und Prozessparameter .....  | 119 |
| 6.3.1  | Equipment.....   | 119 |
| 6.3.2  | Fluidisierung variierender Cellettmischungen.....  | 120 |
| 6.3.3  | Granulation .....  | 121 |
| 6.3.4  | Anpassung des Volumenstromes.....  | 125 |

---

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 6.3.5 | Anpassung der Zielpartikelgrößenkurve .....   | 127 |
| 6.3.6 | Erhöhung der Zuluftfeuchte .....  | 128 |
| 6.4   | Analytische Methoden.....   | 129 |
| 6.4.1 | Laserbeugung .....  | 129 |
| 6.4.2 | Modifiziertes Ortsfilterverfahren .....   | 130 |
| 6.4.3 | Viskositätsmessung der Sprühlösung unterschiedlicher Konzentrationen.....                               | 134 |
| 6.4.4 | Datenaufzeichnung mittels LabVIEW .....   | 134 |
| 6.4.5 | Speicherprogrammierbare Steuerung des GPCG2s .....  | 135 |
| 6.4.6 | Datenverarbeitung mittels Savitzky-Golay-Filter .....   | 135 |
| 6.4.7 | Statistische Versuchsplanung.....   | 136 |
| 7     | Anhang .....  | 138 |
| 7.1   | Präzision der <i>in-line</i> Partikelgrößenmessung .....  | 138 |
| 7.2   | Optimierung der Einstellwerte für die Placeboformulierung.....  | 139 |
| 7.3   | Übersicht der Ergebnisse generiert mit der Partikelgrößenregelung für die<br>Placeboformulierung .....  | 140 |
| 7.4   | Übersicht der Ergebnisse generiert mit der Partikelgrößenregelung für die<br>Metforminformulierung..... | 141 |
| 8     | Literaturverzeichnis.....   | 142 |
| 9     | Danksagung.....   | 154 |
| 10    | Erklärung.....  | 156 |

## Abkürzungsverzeichnis

|           |   |
|-----------|---|
| $\alpha$  | Signifikanzniveau   |
| bzw.      | beziehungsweise   |
| $C_{pm}$  | Spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck [kJ/kgK]  |
| DoE       | Statistische Versuchsplanung; <i>engl.: Design of Experiments</i>                                   |
| $E$       | Energie [kJ]  |
| $h_{l+x}$ | Spezifische Enthalpie [kJ/kg tr. Luft]  |
| $H$       | Enthalpie [kJ]  |
| ICH       | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use |
| IQR       | Interquartilsbreite; <i>engl.: Interquartile Range</i>  |
| FDA       | Food and Drug Administration, US Arzneimittelbehörde  |
| FIFO      | First in/First out (Prinzip des anzahlbasierten Speichers)  |
| FSS       | Einpunkt-Scan Technik; <i>engl.: Fibre Optical Spot Scanning</i>                                    |
| GPCG      | Glatt Powder Coater and Granulator  |
| IR        | Infrarot  |
| KI        | Konfidenzintervall  |
| $m$       | Masse [kg]  |
| $M$       | Molare Masse [g/mol]  |
| MCC       | Mikrokristalline Cellulose; <i>engl.: Microcrystalline Cellulose</i>                                |
| $mw$      | Arithmetischer Mittelwert   |
| $n$       | Stoffmenge [mol]  |
| n         | Probenumfang  |
| NIR       | Nahinfrarot   |
| $p$       | Luftdruck [Pa]  |
| $p^2$     | Maß für die Vorhersagekraft eines statistischen Verfahrens  |
| $p_s$     | Sättigungsdampfdruck des Wassers in Abhängigkeit der Temperatur                                     |
| PAT       | Prozessanalytische Technologien; <i>engl.: Process Analytical Technology</i>                        |
| Ph.Eur.   | Pharmacopoeia Europaea, europäisches Arzneibuch   |
| PVP       | Povidon   |
| $\varphi$ | Relative Luftfeuchte [%]  |
| $Q$       | Wärme [kJ]  |
| $Q^2$     | Vorhersagegenauigkeit   |

---

|                  |  |
|------------------|--|
| QbD              | <i>Quality by Design</i>   |
| $R^2$            | Bestimmtheitsmaß   |
| $r_n$            | Verdampfungsenthalpie des Wassers bei 0 °C [kJ/kg]   |
| $R_m$            | Allgemeine Gaskonstante [kg m <sup>2</sup> /s <sup>2</sup> mol K]                            |
| $R_n$            | Spezifische Gaskonstante (molare Gaskonstante)[kg m <sup>2</sup> /s <sup>2</sup> mol K]      |
| rel              | relativ  |
| $sd$             | Standardabweichung   |
| SFT              | Modifiziertes, optisches Ortsfilterverfahren; <i>engl.: Spatial Filtering Technologie</i>    |
| SG-Filter        | Savitzky-Golay-Filter  |
| SiO <sub>2</sub> | Siliciumdioxid   |
| SSE              | Summe der Fehlerquadrate; <i>engl.: Sum of Squared Errors</i>                                |
| t                | Zeitpunkt  |
| $T$              | Temperatur [K]   |
| $U$              | innere Energie [kJ]  |
| UpM              | Umdrehungen pro Minute   |
| $v$              | Geschwindigkeit  |
| $vk$             | Variationskoeffizient  |
| $V$              | Volumen [m <sup>3</sup> ]  |
| $w$              | Führungsgröße oder Sollwert  |
| WSG              | Wirbelschichtgranulierer   |
| $x$              | Sehnenlänge  |
| $x_a$            | Ausgangsgröße  |
| $x_d$            | Regeldifferenz   |
| $x_e$            | Eingangsgröße  |
| $x_{50ist}(t)$   | 50 %-Quantil zu einem gegebenen Zeitpunkt gemessen als aktueller Wert                        |
| $x_{50soll}(t)$  | 50 %-Quantil zu einem gegebenen Zeitpunkt über die Zielpartikelkurve generiert als Soll-Wert |
| $x_x$            | x. Quantil einer Partikelgrößenverteilung  |
| $y$              | Stellgröße   |
| z.B.             | Zum Beispiel   |



# 1 Einleitung

## 1.1 Granulate

Die bedeutsamste Gruppe unter den Arzneiformen ist mit Pellets, Granulaten, Kapseln und Tabletten die feste Arzneiform. Kapseln und Tabletten spielen dabei eine entscheidende Rolle, wobei die Tablette mit einem Anteil von ca. 70 % die wichtigste Arzneiform ist [1]. Granulate haben als eigenständige Arzneiform nur eine untergeordnete Rolle, werden in der pharmazeutischen Industrie jedoch als wichtiges Zwischenprodukt für die Tablettierung bzw. als Füllgut für Kapseln aus Pulvern produziert [2]. Die Partikelgröße stellt ein Hauptcharakteristikum von Feststoffpartikeln dar [3]. Die bei der Granulierung entstehende Kornvergrößerung vereinfacht die Handhabung und Dosierung von Schüttgütern und erleichtert nachfolgende Herstellungsschritte. Es resultiert eine Verbesserung der Fließfähigkeit. Diese wird als Schlüsselement in der pharmazeutischen Produktion bezeichnet [4]. Während feine Pulver aufgrund der höheren spezifischen Oberfläche vermehrt fließhemmende Haftkräfte zwischen den Partikeln ausbilden, wirkt die Gewichtskraft bei großen Partikeln fließfördernd, sodass die Fließfähigkeit mit steigender Granulatgröße zunimmt [5]. Weitere Vorteile gegenüber Pulvern sind unter anderem Staubfreiheit bzw. Staubarmut sowie eine reduzierte Entmischungsfahr. Besonders bei niedriger Dosierung des Arzneistoffes und einer heterogenen Partikelgrößenverteilung der einzelnen Komponenten kann durch Entmischungsvorgänge eine ungleiche Dosierung erfolgen [6]. Die mit der Granulierung einhergehende Immobilisierung der Mischung bewirkt eine Reduktion dieses Vorgangs. Gleichzeitig beeinflusst die Kornvergrößerung die Benetzbarkeit, den Zerfall und die Freisetzung von Arzneistoffen im Granulat selber, genauso wie in den hieraus hergestellten Tabletten [7].

In der pharmazeutischen Industrie werden unterschiedliche Herstellungsverfahren für die Produktion von Granulaten angewendet. Diese lassen sich jeweils in aufbauende und abbauende Granulation, Feucht- und Trockengranulation sowie kontinuierliche und diskontinuierliche Granulation einteilen [2]. Mittels Feuchtgranulation ist die Herstellung von Klebstoff- oder Krustengranulaten möglich. Voraussetzung für ein Krustengranulat ist, dass sich ein Teil des zu granulierenden Produktes in der verwendeten Flüssigkeit löst.

Es entsteht eine konzentrierte Lösung, welche nach Trocknung eine feste Kruste als Feststoffbrücke zwischen den Partikeln bildet [2]. Bei der Herstellung von Klebstoffgranulaten wird ein Bindemittel benötigt, welches meist als wässrige Lösung aufgesprüht wird. Nach Verdampfen des Lösungsmittels verbinden Klebstoffbrücken die Partikel. Für die Wahl des Herstellungsprozesses spielen der Kosten- und Zeitfaktor nur eine untergeordnete Rolle. Vielmehr bestimmen die grundlegenden Eigenschaften der Ausgangsstoffe und die Formulierung den gewählten Herstellungsprozess. Das 2015 vorgestellte *Manufacturing Classification System* verdeutlicht die Komplexität dieser Überlegungen. Das Ziel dieses ist, relevante Eigenschaften von Ausgangsstoffen zu ermitteln und zu definieren, um diese dann wiederum für die Identifikation eines geeigneten Herstellungsverfahrens zu nutzen. Dargestellt als Herstellungsrouten unterteilen sich diese in 4 Klassen. Die Trockengranulation stellt als Klasse 2 ein deutlich weniger aufwendiges Verfahren dar als die Feuchtgranulation mit Klasse 3 [8]. Nichtsdestotrotz ist die Feuchtgranulation einer der am häufigsten angewendeten Herstellungsschritte in der pharmazeutischen Industrie [9] und die Wirbelschichtgranulation eines der wichtigsten Verfahren [10].

## 1.2 Der Wirbelschichtgranulationsprozess

Die Technik der Wirbelschichtgranulation wurde das erste Mal im Jahr 1958 für die pharmazeutische Anwendung beschrieben [11]. Es folgten ausführliche Untersuchungen des Prozesses, chronologisch zusammengefasst von Banks und Aulton [12]. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist, dass die einzelnen Schritte: Mischen, Agglomerieren, Granulataufbau und Trocknen integriert als eine Prozesskette in einer Anlage stattfinden [13]. Abbildung 1.1 stellt den Aufbau einer Wirbelschichtgranulationsanlage schematisch dar [14, 15]. Die für den Prozess benötigte Luft wird als Frischluft von außen in die Anlage geleitet und zunächst durch Filtern, Aufheizen sowie Be- bzw. Entfeuchten als weitere mögliche Schritte vorkonditioniert. Anschließend strömt diese in den mit Produkt gefüllten Granulierbehälter und fluidisiert das zu granulierende Produkt, sobald der sogenannte Lockerungs- oder Wirbelpunkt erreicht ist. Dieser ist über die minimale Fluidisierungsgeschwindigkeit als Punkt, an dem das Gewicht der Partikel vollständig durch die einströmende Luft kompensiert wird, definiert [13]. Die Feststoffpartikel werden in einem aufwärtsgerichteten Luftstrom in der Schwebelage gehalten und verhalten sich wie eine Flüssigkeit.

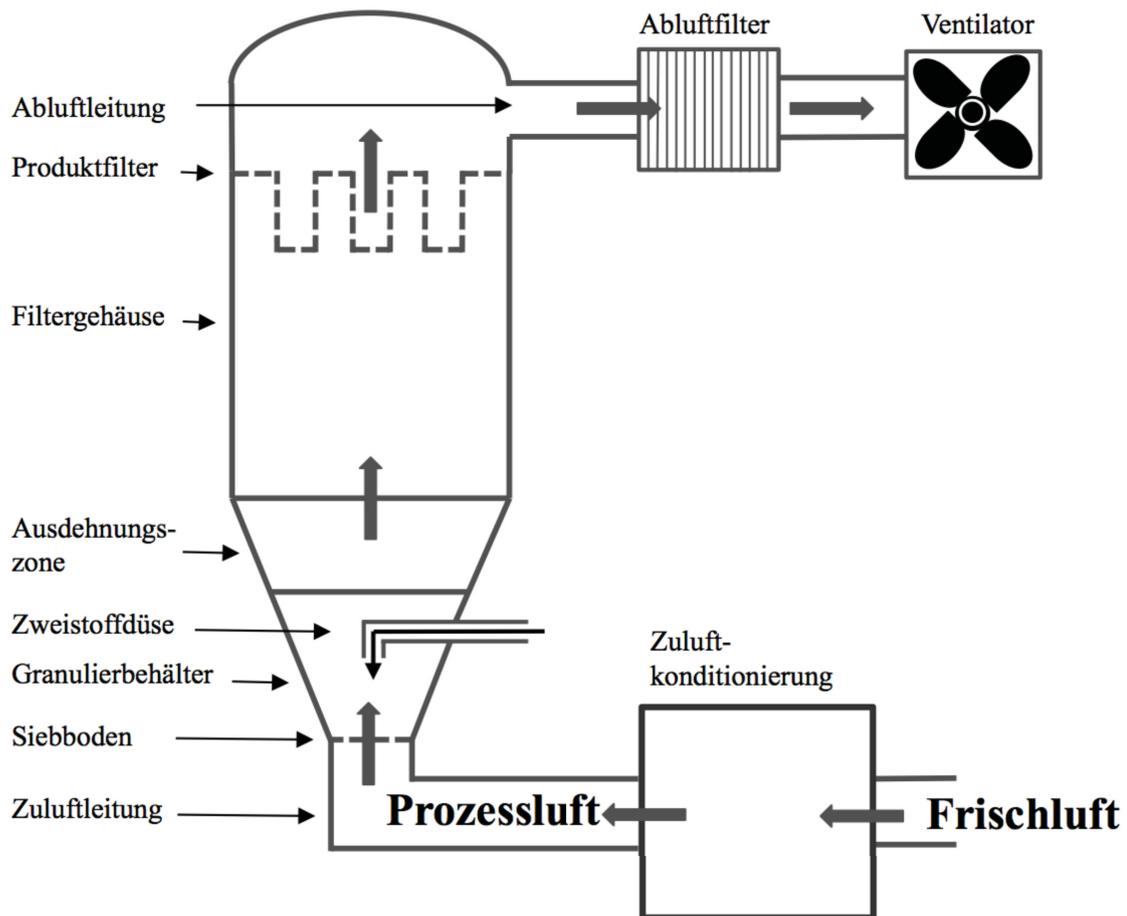


Abbildung 1.1: Schematischer Aufbau eines Wirbelschichtgranulators

Die einzelnen Partikel haben keinen permanenten Kontakt mehr zueinander und sind frei beweglich. Dieser Zustand ermöglicht eine rundherum Besprühung der Partikel und begünstigt gleichzeitig einen intensiven Wärme- und Stoffaustausch zwischen Feststoffpartikeln und Luftstrom [16]. Die Sprühflüssigkeit wird üblicherweise mittels einer Zweistoffdüse von oben auf das fluidisierende Pulverbett gesprüht, auch bezeichnet als Topsprayverfahren [17]. Durch Zerstäubung mit Druckluft nach Austritt aus dem Flüssigkeitskern entstehen feine Tropfen, sodass die Flüssigkeit im Wirbelbett verteilt wird. Eine gute Durchmischung von Binder und Pulverpartikel ist essentiell zum Erreichen eines kontrollierten Partikelwachstums [18].

Während des Prozesses findet eine konvektive Trocknung statt. Die Prozessluft nimmt die in den Prozess eingebrachte Flüssigkeit auf und transportiert diese heraus [16]. Die Luft fungiert somit auch als Trocknungsmittel, welches in Abhängigkeit der Zuluftfeuchte bis

zur Sättigung Wasser aufnehmen kann. Thermodynamisch ist der Prozess der Trocknung eine Umkehrung der Befeuchtung. Die zuvor wirkenden Bindungskräfte zwischen Feststoff und Lösungsmittel werden durch die zur Verfügung gestellte Energie aufgehoben [19]. Typischerweise findet die Trocknung in zwei Stufen statt [20]. Zuerst verdunstet das an der Oberfläche der Granulatkörner befindliche freie Wasser. Das im Inneren des Granulatkornes gebundene Wasser muss zunächst an die Oberfläche der Partikel diffundieren. Größe, Dichte und Material des Granulatkornes sowie die vorherrschenden Prozessbedingungen beeinflussen die Diffusion [21].

Durch einen konisch sich nach oben öffnenden Produktbehälter nimmt die Geschwindigkeit der Luft mit steigender Höhe ab, sodass das Mitreißen von Partikeln reduziert bzw. verhindert wird [7]. Ein eingebauter Produktfilter vermeidet die Austragung von Partikeln aus dem Prozess. Dieser wird durch Abrütteln in regelmäßigen Zeitabständen gesäubert, um aufgenommenes Produkt in den Prozess zurückzuführen und eine Filterblockade zu vermeiden.

Insgesamt lässt sich der Wirbelschichtgranulationsprozess in drei Abschnitte einteilen: „Heizen plus Mischen“, „Sprühen“ und „Trocknen“. Als vorbereitende Schritte erfolgen vor Beginn des Prozesses das Vorheizen der Anlage und danach die Befüllung mit Produkt. Im ersten Abschnitt erwärmt und homogenisiert die einströmende Prozessluft das im Granulierbehälter vorliegende Produkt. Dieser Schritt ist beendet, wenn eine für die Formulierung spezifische Produkttemperatur erreicht ist. In der anschließenden Sprühphase erfolgt das Partikelwachstum. Durch Auftragen der Sprühflüssigkeit auf das fluidisierende Produkt agglomerieren die Partikel und es entsteht ein Granulat. Nach Sprühen einer definierten Menge beginnt die Trocknung als finaler Abschnitt des Prozesses. Das produzierte Granulat wird auf eine für nachfolgende Prozessschritte erforderliche Restfeuchte getrocknet. Meist ist der Endpunkt der Trocknung und somit das Ende des Prozesses über das Erreichen einer spezifischen Produkttemperatur definiert.

### **1.2.1 Wachstumsmechanismen während der Granulation**

Das Granulatwachstum während des Sprühens wird durch die gleichzeitig stattfindenden Phasen Keimbildung, Kernbildung, Koaleszenz und Verdichtung sowie Zerkleinerung beschrieben. Von außen dem Prozess zugeführte Primärpartikel dienen als primäres „Keimgut“ (Fremdkeimgut). Gleichzeitig erfolgt durch Sprühtrocknung und Abrieb im

Prozess die Bildung von neuem Keimgut (Eigenkeimbildung). In einem oder mehreren Schritten verbindet sich das Keimgut durch Agglomeration zu „Kernen“, bezeichnet als Kernbildung. Durch die Kollision von Kernen miteinander sowie mit Primärpartikeln und Equipment, z.B. der Granulatorwand, vereinigen, auch Koaleszenz genannt und verdichten sich die zuvor gebildeten Kerne anschließend. Daneben finden durch Abrieb und Bruch der Agglomerate gleichzeitig Zerstörungsmechanismen und eine Verkleinerung der Partikel statt [7, 10, 16]. Welcher dieser Mechanismen hauptsächlich vorliegt, hängt von der Festigkeit und der Verformbarkeit der gebildeten Agglomerate sowie der Kornfeinheit und der Feuchtigkeitszugabe ab [22]. Die Begriffe *Layering* [23] und *Snow-Balling* [22] bezeichnen die Anlagerung primärer Pulverpartikel als Sonderform der Koaleszenz.

Aufgrund verschiedener Ausgangsmaterialien und Prozesskonditionen sind in der Literatur unterschiedliche Wachstumsmechanismen dargestellt [24]. Iveson et al. fassten diese als eine Variation von Vereinigungsvorgängen zusammen, die sich von Fall zu Fall durch die Größe der Partikel und die zur Verfügung stehende Feuchtigkeit unterscheiden [18]. Das Vorhandensein von freier Flüssigkeit auf der Oberfläche der Partikel ist Voraussetzung für die Agglomeration [10]. Durch kapillare Haftkräfte bilden sich Flüssigkeitsbrücken zwischen den Partikeln [23]. Dieser Flüssigkeitsbrückenmechanismus wirkt nur bis zu einem bestimmten Flüssigkeitsgehalt. Mit steigendem Flüssigkeitsanteil füllen sich die Poren und es entsteht ein kapillarer Unterdruck, welcher die Pulverpartikel zusammenhält [22]. Sastry und Fuerstenau stellten die Vorgänge der Agglomeratbildung durch Differenzierung des Befeuchtungsgrades dar [25]. Abbildung 1.2 gibt eine Übersicht über die Stufen der Partikelbefeuchtung.

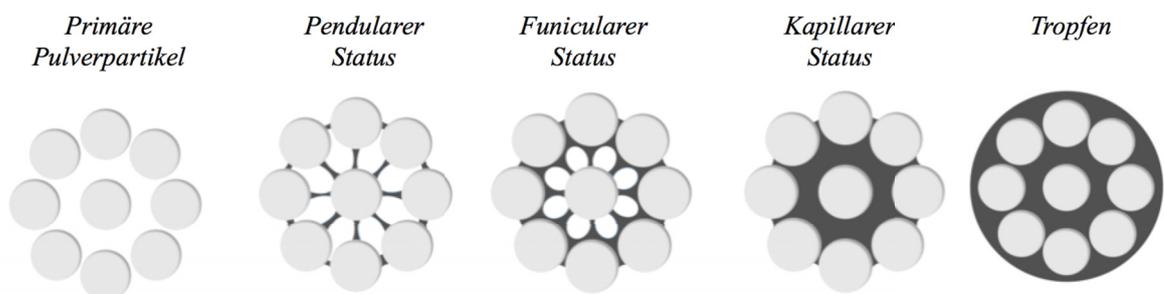


Abbildung 1.2: Übersicht über die vier Stufen der Partikelbefeuchtung modifiziert nach Sastry und Fuerstenau [25].

Bei nur wenig zur Verfügung stehender Sprühflüssigkeit, in Relation zum füllbaren Hohlraum des porösen Agglomerates, bindet die Flüssigkeit nur an den Kontaktpunkten zwischen den Partikeln. Die verbleibenden Hohlräume bleiben kontinuierlich miteinander verbunden. Dieser Zustand ist als *pendularer* Status bezeichnet. Eine Erhöhung des Flüssigkeitsanteils, bzw. eine Reduktion des Porenvolumens, führt zur Ausbildung eines zusammenhängenden Flüssigkeitsnetzes. Gleichzeitig resultiert ein Einschluss des verbleibenden Hohlraumes, sodass dieser nicht mehr zusammenhängend vorliegt. Der sogenannte *funiculare* Status ist erreicht. Bei vollständiger Auffüllung der Hohlräume ist der *kapillare* Status als finaler Status beschrieben. Die Zugfestigkeit der gebildeten Agglomerate nimmt mit steigender Flüssigkeitssättigung zu [22]. Bei geringer Flüssigkeitssättigung binden deshalb vorwiegend Primärpartikel miteinander oder an einen schon bestehenden Kern, während die Vereinigung von größeren Partikeln miteinander eine höhere Flüssigkeitssättigung erfordert [26].

### **1.2.2 Einflussfaktoren auf die Produktqualität**

Alle Faktoren, die einen Effekt auf die Befeuchtung haben, beeinflussen die Bildung von Flüssigkeitsbrücken und das Partikelwachstum [27]. Die Wirbelschichtgranulation ist somit ein komplexer Prozess. Schon zufällige Änderungen können eine signifikante Variation der Produktqualität zwischen einzelnen Chargen verursachen [28]. Die Einflussfaktoren lassen sich in Equipmentabhängige Parameter, Formulierungs- und Prozessparameter unterteilen [29].

Die Einbauhöhe der Düse, der eingestellte Sprühwinkel sowie die Höhe des Wirbelbettes und die Ausdehnung dieses sind entscheidende durch das verwendete Equipment festgelegte Faktoren [14, 17, 30]. Die Materialeigenschaften der Primärpartikel, wie z.B. die Oberfläche und die Wasseraufnahmefähigkeit, stellen wichtige, von der Formulierung abhängige Parameter dar [30]. Entscheidend sind weiterhin die Art, die Konzentration sowie die Menge des verwendeten Binders [26, 31–33]. Insbesondere die Viskosität der Sprühflüssigkeit beeinflusst die Tropfengröße und damit das Granulatwachstum und die resultierende Partikelgröße [34].

Die verwendete Formulierung des zu granulierenden Produktes spielt somit eine entscheidende Rolle für den Prozess. Meist setzt diese sich aus einem oder mehreren Wirkstoffen und den weiteren benötigten Hilfsstoffen zusammen. Hilfsstoffe sind

Substanzen, die Arzneistoffe in eine Zubereitungsform bringen und Eigenschaften wie Wirkung, Wirkungsregulierung, äußere Beschaffenheit, Haltbarkeit und Geschmack verbessern [2]. Typische Hilfsstoffe für die Granulierung sind  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat, im weiteren Verlauf als Lactose bezeichnet und Maisstärke [30]. In Abhängigkeit der Dosierung variieren die Anteile der verwendeten Hilfsstoffe. Ist ein Arzneimittel hoch dosiert wird nur wenig Hilfsstoff benötigt, entsprechend bei niedriger Dosierung viel. Daher resultiert, insbesondere bei hoher Dosierung, eine starke Relevanz der primären Wirkstoffeigenschaften für den Prozess. Das für Klebstoffgranulate zusätzlich erforderliche Bindemittel wird meist in Form einer wässrigen Sprühflüssigkeit aufgesprüht oder zu Beginn der primären Pulvermischung beigefügt. Häufig verwendete Bindemittel sind Celluloseether und Povidon (PVP) [35]. Die Viskosität einer wässrigen PVP-Lösung ist unter anderem abhängig von dem jeweiligen Molekulargewicht. Unterschiedliche Typen PVP werden deshalb über das Molekulargewicht mit Hilfe des K-Wertes charakterisiert. Bestimmt als relative Viskosität in wässriger Lösung steht dieser in direktem Zusammenhang zum Molekulargewicht des PVPs [36].

Die Sprührate und der Sprühdruck sind als wichtige Prozessparameter und Schlüsselvariablen [29] mit Einfluss auf das Partikelwachstum [14] beschrieben. Variationen von Sprührate und Sprühdruck bewirken ein verändertes Massenverhältnis zwischen Sprühluft und Sprühflüssigkeit und führen zu einer größeren bzw. kleineren Tropfengröße [37]. Gleichzeitig resultiert eine veränderte Produktfeuchte, welche wiederum einen Anstieg bzw. Abfall der Produkttemperatur bedingt [7]. Diese lässt sich ebenso über die Zulufttemperatur und die Zuluftmenge beeinflussen und indirekt steuern [38]. Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor ist die Zuluftfeuchte, welche in Abhängigkeit des Standortes jahreszeitlich bzw. tageszeitlich bedingten Schwankungen unterliegt. Bei unterschiedlichen Frischluftkonditionen führen gesteigerte bzw. verringerte Zuluftfeuchten zu einer veränderten Trocknungskapazität der Luft [39]. Selbst bei konstanter Sprührate kann deshalb eine signifikant veränderte Feuchte des Wirbelbettes resultieren [40]. Die Feuchtigkeit der Prozessluft ist deshalb auch als eines der größten Probleme bei der Feuchtgranulierung beschrieben [41].

### 1.2.3 Konditionierung der Zuluft

Um eine gleichbleibende Produktqualität und damit eine hohe Prozesssicherheit zu gewährleisten, findet meist eine Konditionierung der für den Prozess verwendeten Frischluft statt [42]. Abbildung 1.3 zeigt die bei der Firma Glatt üblicherweise für eine exakte Zuluftkonditionierung verwendeten Elemente\*.

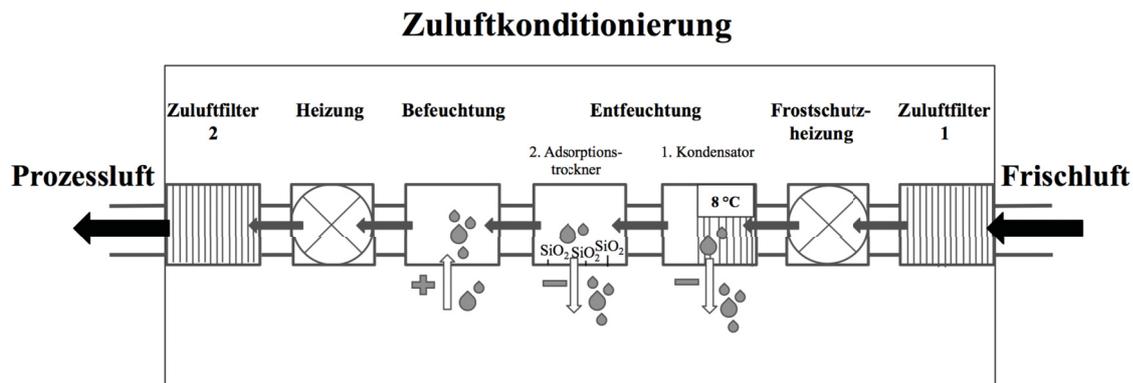


Abbildung 1.3: Elemente für die Zuluftkonditionierung der Frischluft

Essentiell ist die Heizung, welche die Frischluft auf die für den Prozess benötigte Prozesstemperatur erwärmt. Um bei sehr kalter Außenluft eine Beschädigung der Anlage zu vermeiden, kann eine Frostschutzheizung die Frischluft zunächst auf ca.  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  aufheizen. Dieser Schritt ist theoretisch erst ab Temperaturen unter  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  notwendig, erfolgt zur Sicherheit jedoch meist ab Frischlufttemperaturen von  $3\text{ }^{\circ}\text{C}^*$ .

Die Entfeuchtung der Frischluft findet in zwei Schritten statt. Beim Passieren des Kondensators im ersten Schritt kühlt ein Kühlmittel die Luft ab, sodass die von der Luft maximal aufzunehmende Feuchte sinkt und Wasser kondensiert [43]. Der Taupunkt beschreibt die bei Abkühlung auf eine bestimmte Temperatur maximal erreichbare absolute Feuchte. Diese ist definiert als die Wassermenge, die in einer bestimmten Masse Luft in Form von Wasserdampf vorhanden ist [44]. Am Taupunkt entspricht der Wasserdampfpartialdruck in der Luft dem Sättigungsdampfdruck des Wassers. Es entsteht ein Gleichgewichtszustand zwischen Kondensation und Verdampfen. Die relative Feuchte der Luft liegt hier bei 100 % [44]. Diese ist als das Verhältnis der tatsächlich enthaltenen

\* Spezifische Information der Firma Glatt

absoluten Feuchte und der maximal, bei gegebener Temperatur und 100 % Sättigung möglichen Feuchte definiert [45]. Üblicherweise dient Kühlwasser mit einer Temperatur von 6 °C als Kühlmittel\*. Es resultiert eine maximale Abkühlung der Luft auf 8 °C\*. Die Kühlwassertemperatur begrenzt somit die Entfeuchtung der Frischluft mittels Kondensators. Häufig dient das h-x-Diagramm nach Mollier als Grundlage, um den Taupunkt in Abhängigkeit der Temperatur und der relativen Luftfeuchte zu bestimmen [46]. Weiterhin ist eine Berechnung des Taupunktes möglich [47], welche ausgehend von 8 °C und 100 % Sättigung eine mögliche absolute Feuchte von 6,66 g/kg ergibt (Berechnung mit Gleichung 3.18, Kapitel 3.3.10).

Die in dieser Arbeit genutzte Anlage verfügte nur über einen Kondensator, sodass eine Entfeuchtung der Zuluft auf minimal 6,66 g/kg absolute Feuchte möglich war. Um die Zuluftfeuchte darüber hinaus zu reduzieren, ist im zweiten Schritt meist der Adsorptionstrockner nachgeschaltet. Ein Siliciumdioxidgel (SiO<sub>2</sub>-Gel) als Adsorptionsmaterial entzieht der Luft weiter Wasser [48]. Begünstigt durch die sehr große Oberfläche und die stark hygroskopischen Eigenschaften adsorbiert das SiO<sub>2</sub>-Gel Wasser reversibel [49]. Dieses kann anschließend mittels 120 °C heißer Luft ausgetrieben und das SiO<sub>2</sub>-Gel regeneriert werden. Üblicherweise erfordert die Regeneration des Kieselgels ca. ein Viertel der für den Prozess benötigten Luft zusätzlich\*.

Bei sehr trockenen Luftbedingungen erlaubt die Befeuchtung mit Wasserdampf durch die Befeuchtungseinheit das Erreichen einer gewünschten Zielfeuchte. Da in dieser Arbeit keine Befeuchtungseinheit vorgeschaltet war, resultierten bei sehr trockenen Luftbedingungen variierende Zuluftfeuchten. Alle dargestellten Elemente für die Be- und Entfeuchtung stellen einzelne und variable Bausteine dar, welche abhängig von den vorliegenden Bedingungen der Frischluft benötigt und angewendet, oder nicht benötigt und abgeschaltet werden können. Die meisten Wirbelschichtanlagen verfügen nur über einen Kondensator, nicht aber über einen Adsorptionstrockner oder eine Befeuchtung. Eine exakte Konditionierung der Frischluft ist damit nicht möglich. Eine Entfeuchtung findet begrenzt, eine Befeuchtung gar nicht statt, sodass abhängig vom Standort und den Umgebungsbedingungen variierende Zuluftfeuchten resultieren.

---

\* Spezifische Information der Firma Glatt

### 1.3 Das Quality by Design-Konzept

Die Validierung ist die dokumentierte Evidenz, dass ein spezifischer Prozess mit hoher Sicherheit konsistent ein Produkt produziert, welches die festgelegten Spezifikationen und Qualitätstribute trifft [50]. Aufgrund variierender Zuluftfeuchten und somit unterschiedlichen Prozessbedingungen werden Wirbelschichtgranulationsprozesse, abhängig von Produkt und Produktionsstandort, oft für unterschiedliche Jahreszeiten validiert. Differenzierungen zwischen Winter- und Sommerprozessen sind üblich\*. Neben schwankende klimatische Bedingungen beeinflussen viele weitere Faktoren die Prozessbedingungen und somit die Produktqualität. Steigmiller fasste die Risiken für den Wirbelschichtgranulationsprozess im Rahmen einer Risiko-Analyse mittels eines Ishikawa Diagrammes zusammen (Abbildung 1.4) [51].

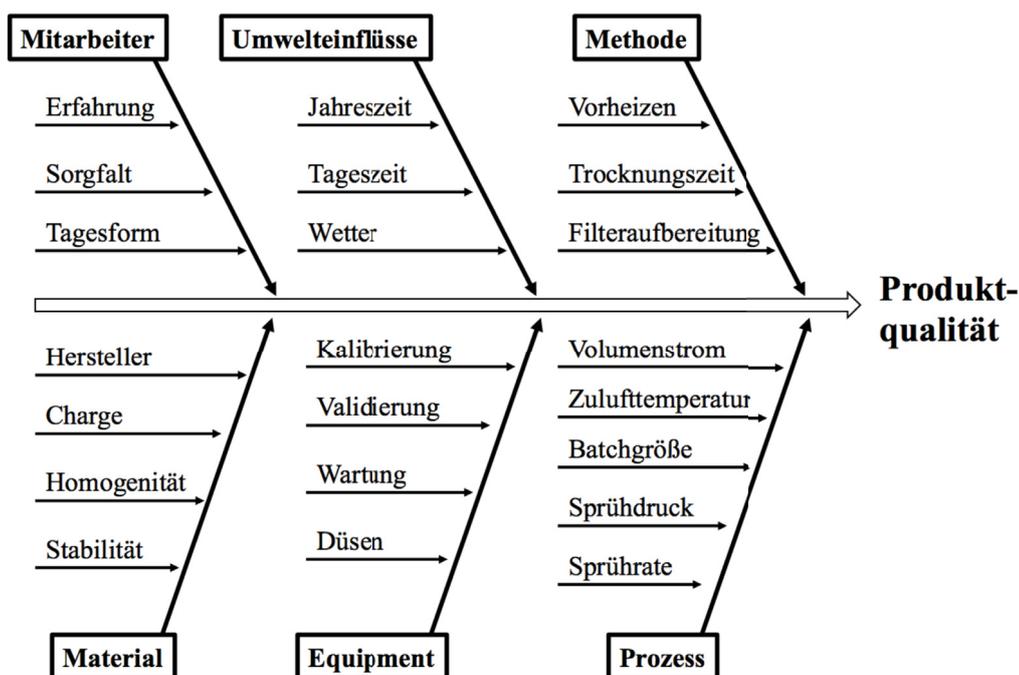


Abbildung 1.4: Risiken für den Granulationsprozess dargestellt anhand eines Ishikawa-Diagramms modifiziert nach [51].

\* Spezifische Information der Firma Glatt

Ausgangsprodukte können sich in ihrer Qualität unterscheiden und Messungenauigkeiten und Bedienungsfehler führen zu unvorhersehbaren Prozessvariationen. Eine verminderte Qualität des Produktes lässt sich trotz Validierung deshalb nicht immer verhindern. Im schlimmsten Fall resultiert ein Verwurf der gesamten Charge und damit ein erhöhter Ressourcen- und Energieverbrauch.

Das *Quality by Design*-Konzept (QbD) der *Food and Drug Administration* (FDA) sagt aus, dass Qualität bereits während der Produktion integriert und eingebaut werden soll, anstatt diese in das Produkt hinein zu prüfen [52]. Um eine gleichbleibenden Produktqualität sicherzustellen, sind die Identifikation des Versuchsraumes und dessen Grenzen wichtig. Weiterhin aufgeführt sind die Definition kritischer Prozessparameter und kritischer Qualitätsattribute sowie deren Überwachung während des Prozesses, anstatt wie konventionell erst zum Ende bzw. nach der Herstellung. In Kooperation mit der FDA entwickelte das *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) drei wichtige Richtlinien ICH Q8 [53], ICH Q9 [54] und ICH Q10 [55], um die globale Integration des QbD-Ansatzes in der pharmazeutischen Industrie zu fördern. Insgesamt wird die frühe Anwendung fortschrittlicher und moderner Technologien unterstützt und die Steuerung von Produktionsprozessen durch Integration von Qualitätssystemen sowie risikobasierten Ansätzen gefördert [56].

#### **1.4 Prozessanalytische Technologien**

Konventionell findet die Kontrolle der Produktqualität durch die Überwachung spezifischer Prozessparameter während des Prozesses sowie durch zeitaufwendige Prüfungen kritischer Qualitätsattribute nach dem Prozess statt [15]. Für Granulate sind als solche Feuchtigkeitsgehalt, Schüttdichte und -volumen, Stampfdichte und -volumen, Böschungswinkel, Partikelgrößenverteilung sowie der Abrieb beschrieben [7].

Einen innovativen und effizienten Ansatz für die Qualitätssicherung im Sinne des bereits vorgestellten QbD-Konzeptes ermöglicht der Einsatz Prozessanalytischer Technologien (PAT) [56]. Die FDA definiert den Begriff PAT als „Ein System für die Gestaltung, Analyse und Kontrolle der Herstellungsprozesse mittels zeitnaher Messungen (d.h. während des Prozesses) von kritischen Qualitäts- und Leistungsattributen von Ausgangs- und Zwischenprodukten [...] mit dem Ziel, die finale Produktqualität sicherzustellen“ [57].

Die Anwendung von PAT soll ein erweitertes Prozessverständnis fördern und die Identifikation wichtiger Abhängigkeiten und Beziehungen zwischen Formulierungs- und Prozessparametern ermöglichen. Das gewonnene Wissen erlaubt die Entwicklung von Prozessen, welche konsistent die geforderte Produktqualität erreichen [58].

Die Überwachung eines Prozesses mittels PAT ist *off-line*, *at-line*, *on-line* und *in-line* möglich [57]. Eine *off-line* Messung findet statt, wenn die Probe dem Prozess entnommen und in einem externen Labor analysiert wird. Im Vergleich dazu vermisst die *at-line* Messung die Probe in unmittelbarer Nähe zum Produktionsort. Bei einer *on-line* Messung erfolgt eine Abzweigung der Probe zur Vermessung. Eine *in-line* Messung kann durchgeführt werden, ohne dem Prozess Probenmaterial zu entziehen. Die Messung geschieht invasiv oder nichtinvasiv im laufenden Prozess.

## 1.5 Regelstrategie für eine Regelung kritischer Qualitätsattribute

Neben einer zeitnahen Kontrolle stellt die *in-line* Generierung von Daten über Produkt- und Prozesseigenschaften auch einen möglichen initialen Schritt für die Regelung kritischer Qualitätsattribute dar [59]. Um einen verlangten Zielzustand zu erreichen und eine definierte Produktqualität zu gewährleisten, wird der Status des Prozesses verfolgt und wenn nötig aktiv verändert [57]. Dies erlaubt im nächsten Schritt die Realisierung einer „Parameter basierten Freigabe“ (*engl.: parametric release*) und die Reduktion teurer und aufwändiger Maßnahmen für die Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle [20].

Die hohe Anzahl voneinander abhängiger Parameter und das langsame, aber konstante Fortschreiten des Prozesses erschweren die Umsetzung einer Regelung in der Wirbelschichtgranulation [60]. Vorhersagen und Modellierungen der Entwicklung des Wirbelbettes, unter Einbeziehung der fortlaufenden Trocknungs- und Agglomerationsvorgänge, sind komplex [61]. Bisherige Studien für die Wirbelschichtgranulation beschreiben deshalb insbesondere computergesteuerte und modelbasierte Techniken [60, 62].

Essentiell für die Regelung kritischer Qualitätsattribute ist die Integration einer geeigneten Regelstrategie, welche die Eigenschaften der Ausgangsmaterialien, die Fähigkeit und die Zuverlässigkeit des Messinstrumentes kritische Qualitätsattribute zu messen sowie den zu erreichenden Zielzustand berücksichtigt [57]. Darüber hinaus ist die Identifikation der

richtigen Prozessvariablen und der richtigen Stellgröße [63] sowie die Implementierung eines geeigneten Regelelementes wichtig.

Eine einfache und weit verbreitete Methode stellt die Anwendung einer Rückkopplungsschleife (*engl.: feedback control*) als Regelement dar [64]. Hierbei werden Daten einer Prozessvariablen generiert, mit einem definierten Zielpunkt verglichen und die Differenz ermittelt, welche als Ausgangspunkt für die Reglerantwort als Anpassung der Stellgröße dient [63].

Die Fuzzylogik, welche in der Theorie zur präzisen Erfassung des „Unpräzisen“ beschrieben ist [65], dient als unscharfes, nicht lineares Steuerungssystem. Ausgehend von unscharfen Mengen werden diese über Zugehörigkeitsfunktionen, welche jedem Element einen numerischen Wert als Zugehörigkeitsgrad zuordnen, definiert [66]. Watano et al. implementierten die Fuzzylogik bereits für die Regelung der Feuchtigkeit [67] und des Granulatwachstums [68, 69] in der rotierenden Wirbelschicht bzw. im Nassgranulierer [70, 71]. Eine weitere Studie beschrieb die Anwendung von Fuzzylogik für die Regelung der Feuchtigkeit in der Wirbelschicht als vorteilhaft gegenüber einem Proportional (P)-Integral (I)- und Derivate (D)-Regler [72]. Die erfolgreiche Implementierung eines P-Reglers für die Regelung des Partikelwachstums demonstrierten kürzlich Madarász et al. [73]. Die Anwendung eines PI-Reglers für die Regelung der Mischgüte wurde in einer weiteren Studie dargestellt [74].

Als lineares stetiges Steuersystem ist der PID-Regler einer der wichtigsten, meist angewendeten Standardregler im industriellen Bereich [75, 76] und sollte deshalb mit als erstes als potentiell Regelement betrachtet und getestet werden [77]. Ferner findet in der Wirbelschichtgranulation die Steuerung wichtiger Prozessparameter, beispielsweise des Volumenstromes und der Zulufttemperatur, über einen PID-Regler statt [78]. Die Implementierung eines weiteren PID-Regelementes erfordert demnach keinen großen Aufwand.

### **1.5.1 Der PID-Regler als Regelement**

Die Entwicklung des PID-Reglers begann bereits Anfang des 20. Jahrhundert. Eingeführt als sehr spezifische Einheit, entwickelte sich dieser über die Jahre zu einer weit anwendbaren und zuverlässigen Technik [79]. Basierend auf den zugrunde liegenden

dynamischen Systemen des zu regelnden Prozesses, ermöglichen konstruierte Modelle die Darstellung der wichtigsten Eigenschaften [80].

Als Grundlage der mathematischen Modelle dienen Differentialgleichungen. Diese beschreiben das dynamische Verhalten der angewendeten Regelkreisglieder. Der zeitliche Verlauf der Ausgangsgröße  $x_a(t)$  stellt die Antwortfunktion des Systems auf die anregende Eingangsgröße  $x_e(t)$  dar. Weitere wichtige Größen sind die Stellgröße  $y$  und die Führungsgröße  $w$  (auch Sollwert genannt). Die Differenz aus Sollwert und Istwert ( $w-x$ ) ergibt die Regeldifferenz  $x_d$ , welche ausgeregelt bzw. beseitigt werden soll [81]. Gleichung 1.1 [81] zeigt das dynamische Verhalten des P-Gliedes anhand der entsprechenden Differentialgleichung mit der Proportionalverstärkung  $K_p$ .

$$x_a(t) = K_p x_e(t) \quad (\text{Gl. 1.1})$$

mit

$x_a$  Ausgangsgröße  
 $K_p$  Proportionalverstärkung  
 $x_e$  Eingangsgröße

Das P-Glied multipliziert die Eingangsgröße  $x_e$  mit dem Verstärkungsfaktor  $K_p$  und generiert einen Reglerausgang proportional zu dieser. Bei Anwendung eines reinen P-Reglers ist die Ausgangsgröße  $x_a$  somit um  $K_p$  größer als die Eingangsgröße  $x_e$ . Die Sprungantwort, dargestellt für das P-Glied in Abbildung 1.5a), verdeutlicht diesen Zusammenhang. Als wichtiges Charakteristikum zeigt diese bestimmte Eigenschaften, welche beispielsweise den Vergleich unterschiedlicher Regelkreisglieder untereinander erleichtern [80]. Für das P-Glied zeigt die Sprungantwort eine direkte Reaktion auf die Regelabweichung in Form einer Horizontalen. Aufgrund der Multiplikation der Regelabweichung mit dem Verstärkungsfaktor bedarf es bei reinen P-Reglern immer einen Fehler ungleich Null, um eine Regelantwort zu erhalten. Eine bleibende Regelabweichung ist somit unvermeidlich. Durch Hinzunahme des I-Gliedes wird diese reduziert oder eliminiert [76].

Beim I-Glied entspricht die Ausgangsgröße dem Integral der Eingangsgröße über die Zeit, dargestellt mit Gleichung 1.2 [81]. Das I-Glied summiert die Regelabweichung über die Zeit und bezieht somit die Vergangenheit mit ein [76]. Die Sprungantwort des I-Gliedes,

dargestellt in Abbildung 1.5b), ist eine Gerade, deren Steigung abhängig von der Nachstellzeit  $T_N$  ist.

$$x_a(t) = \frac{1}{T_N} \int_0^t x_e d\tau \quad (\text{Gl. 1.2})$$

mit

|        |                               |
|--------|-------------------------------|
| $x_a$  | Ausgangsgröße                 |
| $T_N$  | Zeitkonstante (Nachstellzeit) |
| $x_e$  | Eingangsgröße                 |
| $\tau$ | Zeitkonstante                 |

Das D-Glied ist nur in Verbindung mit dem P- oder PI-Glied sinnvoll. Es differenziert die Änderung einer Regelabweichung und bestimmt die Änderungsgeschwindigkeit, welche mit  $T_D$  als Vorhaltezeit multipliziert wird. Gleichung 1.3 [81] stellt die Differentialgleichung des D-Gliedes dar. Die Ausgangsgröße ist proportional zur Änderung der Einheitsgröße bzw. zur Ableitung der Eingangsgröße. Da die Sprungantwort bei  $t=0$  ein Sprung nach  $\infty$  und zurück wäre, hat das D-Glied kein realistisches physikalisches Verhalten. Technisch realisierbar und deshalb als realer Sprung bezeichnet, endet dieser bei einem durch das Gerät bedingten Grenzwert (Stellgrenze) und klingt entlang einer e-Funktion ab [81]. Abbildung 1.5c zeigt die ideale und reale Sprungantwort des D-Gliedes.

$$x_a(t) = T_D \frac{dx_e}{dt} \quad (\text{Gl. 1.3})$$

mit

|       |                              |
|-------|------------------------------|
| $x_a$ | Ausgangsgröße                |
| $T_D$ | Zeitkonstante (Vorhaltezeit) |
| $x_e$ | Eingangsgröße                |

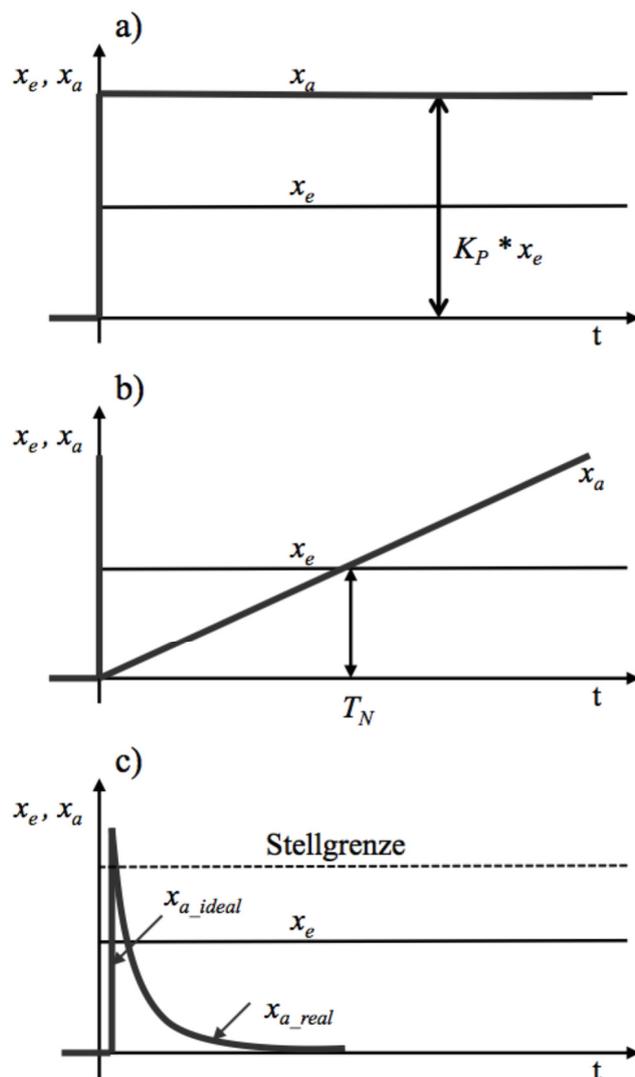


Abbildung 1.5: Sprungantwort für das P-Glied (a), I-Glied (b) und D-Glied (c) [81]

Zusammengefasst ergeben die drei dargestellten Grundstrukturen den PID-Regler. Die Differentialgleichung für diesen, einschließlich der gemeinsamen Regelverstärkung  $K_R$  und der Regelabweichung  $x_d(t)$ , ist mit Gleichung 1.4 [81] dargestellt.

$$y(t) = K_R \left[ x_d(t) + \frac{1}{T_N} \int_0^t x_d(\tau) d\tau + T_V \frac{dx_d(t)}{dt} \right] \quad (\text{Gl. 1.4})$$

Die Sprungantwort des PID-Reglers ist somit durch einen Sprung der Größe  $K_R * x_d$  beschrieben (Abbildung 1.6).

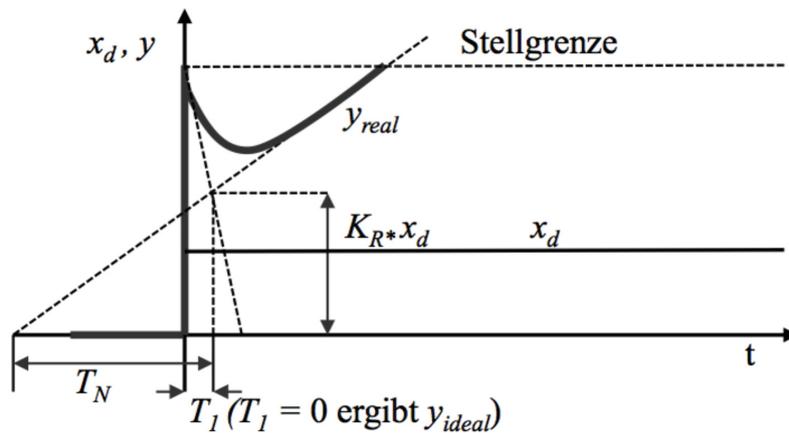


Abbildung 1.6: Sprungantwort des PID-Reglers [81]

Da die Darstellung zusammengesetzter physikalischer Systeme durch Differentialgleichungen allgemein umständlich ist, dient die durch die Laplace-Transformation der linearen Differentialgleichung erhaltene Übertragungsfunktion als mathematische Beschreibung linearer Regelkreisglieder. Gebildet durch den Quotienten der Laplace transformierten Eingangs- und Ausgangsgröße erfolgt die Anpassung der Stellgröße basierend auf dieser [81].

Abbildung 1.7 demonstriert die prinzipielle Wirkungsweise eines PID-Reglers als Parallelschaltung des P-, I- und D-Gliedes. Abhängig von den Eigenschaften des zu regelnden Prozesses kann sowohl das I- als auch das D-Glied auf Null gesetzt werden, sodass ein P-, PI-, oder PD-Regler resultiert [64].

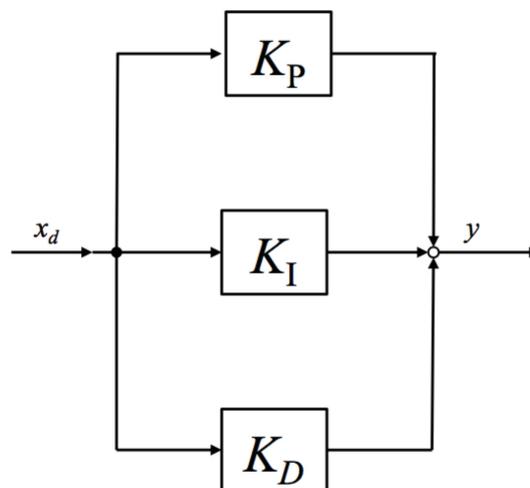


Abbildung 1.7: Parallelschaltung des PID-Reglers mit  $x_d$  als Regelabweichung und  $y$  als Stellgröße

## **1.5.2 Identifikation einer geeigneten Stellgröße mit statistischer**

### **Versuchsplanung**

Neben dem Regelement ist die Stellgröße ein weiteres wichtiges Element der Regelstrategie [57]. Einen effizienten Ansatz, um eine geeignete Stellgröße zu identifizieren, stellt die Anwendung statistischer Versuchsplanung (*engl.: Design of Experiments, DoE*) dar. Um wichtige Einflussfaktoren auf den Prozess zu bestimmen, ermöglicht diese eine gleichzeitige Untersuchung des Effektes mehrerer Variablen (Faktoren) auf die zuvor definierte Zielgrößen [78, 82, 83]. Neben der Evaluierung der Daten und der anschließenden Optimierung, basierend auf den resultierenden Ergebnissen, gehören weiterhin auch die Planung und Durchführung der Experimente sowie der Versuchsaufbau dazu [51]. Es wird ein empirisches Modell erstellt, welches die Zusammenhänge zwischen den hierbei untersuchten Faktoren (Prozessparameter) und der Zielgröße (z.B. Partikelgröße) quantitativ beschreibt [84]. Im Gegensatz zum konventionell angewendeten *Trial-and-Error-Prinzip* kann dabei zum einen die Anzahl der benötigten Versuche reduziert und zum anderen die Interaktion der Faktoren untereinander bewertet werden.

### **1.5.3 *In-line* Messung kritischer Qualitätsattribute**

Weiterhin notwendig ist die Identifizierung einer geeigneten Prozessvariablen, welche verbunden mit wichtigen Produkteigenschaften ein kritisches Qualitätsattribut darstellt und zugleich eine Messung in Echtzeit während des Prozesses erlaubt [85]. In der Vergangenheit zeigten bereits mehrere Studien die erfolgreiche Implementierung verschiedener PAT-Werkzeuge für die Prozessanalyse in der Wirbelschicht [15, 86]. Im Fokus standen die Prozessfeuchte als ein Schlüsselparameter des Prozesses sowie die Partikelgröße als eines der wichtigsten Charakteristika von Granulaten [60].

Konventionell indirekt über die Produkttemperatur gemessen, stellt die IR-Spektroskopie eine *in-line* Technik zur direkten Bestimmung der Produktfeuchte in der Wirbelschicht dar [67, 87]. Heute ist die Nahinfrarotspektroskopie (NIR) als PAT-Werkzeug für die *in-line* Messung der Feuchte eine robuste, schnelle und nichtinvasive Technik, die schon umfangreich für den Wirbelschichtgranulationsprozess beschrieben wurde [88–91]. Ein entscheidender Nachteil dieser Methode ist die Notwendigkeit eines aufwendigen Kalibriermodelles. Dieses muss für jede Formulierung, meist anlagenspezifisch und zeitintensiv erstellt und regelmäßig aktualisiert werden [51].

Um wichtige physikalische Eigenschaften, wie Partikelgröße, Form und Partikelgrößenverteilung in der Wirbelschicht zu messen, wurden schon früh bildverarbeitende Methoden angewendet [92, 93]. Die aufwendige Vorbereitung und Datenaufbereitung für die Bestimmung der relevanten Daten ist als Nachteil beschrieben. Üblicherweise als schwarz-weiß 2D-Bilder verarbeitet, untersuchten Närvenen et al. darüber hinaus eine Methode für die *on-line* und *off-line* Partikelgrößenbestimmung basierend auf 3D-Bildern [94]. Bei beiden Methoden erfolgte die Messung nichtinvasiv durch ein hierfür geeignetes Fenster. Probleme wie die Verschmutzung der Sonde oder die Beeinflussung des Prozesses ließen sich so vermeiden. Dafür erschwerten die sich konstant und schnell bewegendes Granulate, bestehend aus nichtsphärischen Partikeln mit meist breiter Partikelgrößenverteilung und die mögliche Überlagerungen die Generierung prozessbezogener Daten [15].

Installiert im Produktbehälter ermöglicht das in dieser Arbeit angewendete modifizierte, optische Ortsfilterverfahren eine direkte Messung im Prozess [15]. Umfangreiche Untersuchungen zeigten bereits die einfache Anwendung sowie die Eignung der Methode für die Echtzeitpartikelgrößenmessung im Prozess [28, 95–97].

#### **1.5.4 Optisches Ortsfilterverfahren**

Das Messprinzip des modifizierten, optischen Ortsfilterverfahren (*engl.: Spatial Filtering Technology*, SFT) beruht auf der gleichzeitigen Bestimmung der Geschwindigkeit und der Flugzeit eines Partikels. Die Geschwindigkeit wird mit der faseroptischen Ortsfilter-Geschwindigkeitsmessung ermittelt.

Aizu und Asakura stellten die Theorie dazu sowie die Einteilung dieser anhand der Konfiguration in die vier Gruppen: Transmissions-Raster-Typ, Detektor-Typ, Spektral-Raster-Typ und Optische-Faser-Typ vor [98]. Beim Durchfliegen des Messvolumens beleuchtet ein paralleler Lichtstrahl das Partikel. Es resultiert eine Schattenprojektion auf dem aus Lichtwellenleitern bestehenden und gitterartig angeordneten Ortsfilter. Die mit den Lichtwellenleitern verbundenen Photoempfänger generieren darüber ein Spannungssignal mit einer charakteristischen Frequenz proportional zur Geschwindigkeit des Partikels. Diese wird anschließend über den spezifischen Abstand zwischen den Lichtwellenleitern und der ermittelten Frequenz berechnet [99].

Die Modifizierung mit der sogenannten faseroptischen Einpunkt-Scan Technik (*engl.: Fibre Optical Spot Scanning, FSS*) ermöglicht neben der Geschwindigkeit, auch die Ermittlung der Überflugzeit des Partikels. Dabei trifft das erzeugte Schattenbild nur auf eine Lichtfaser und erzeugt, über einen mit der Lichtfaser verbundenen Photoempfänger, ein impulsartiges Spannungssignal. Die Zeit des Impulses, bzw. die Breite dieses, ist abhängig von der Partikelgröße, der Partikelgeschwindigkeit und der zufälligen Position des Partikels zur Einzelfaser. Aus der ermittelten Impulszeit und der Geschwindigkeit des Partikels wird anschließend die Partikelgröße als Sehnenlänge berechnet. Definiert als Abstand zwischen zwei außen liegenden Punkten des Partikels in Flugrichtung, entspricht diese einem zufälligen Schnitt durch das Partikel [100]. Ein Vergleich zwischen gemessenen und mittels eines dies berücksichtigenden Modelles berechneten Sehnenlängen zeigte eine gute Übereinstimmung und demonstrierte, dass das Verfahren für die gleichzeitige Bestimmung von Geschwindigkeit und Partikelgröße in mehrphasigen Strömungen geeignet ist [101]. Abbildung 1.8 stellt das Messprinzip schematisch dar.

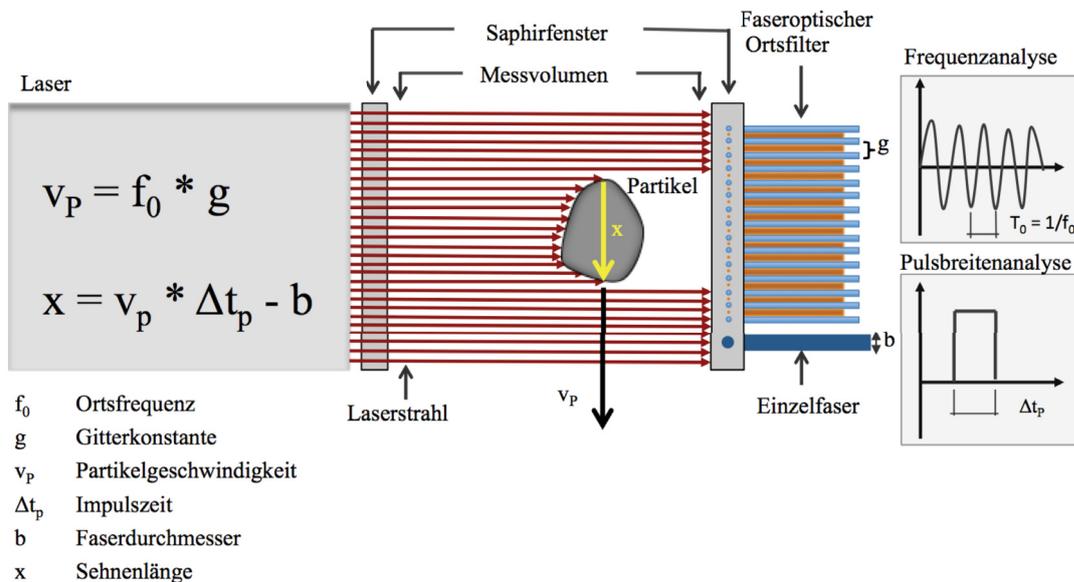


Abbildung 1.8: Messprinzip des modifizierten, optischen Ortsfilterverfahrens für die Bestimmung der Sehnenlänge  $x$  eines Partikels nach Petrak et al. [100]

### 1.5.4.1 Parsum<sup>®</sup> Sonde

Mit der Parsum<sup>®</sup> Sonde können Partikel nach dem oben beschriebenen Messprinzip in-line vermessen werden. Um den Partikelfluss durch das Messvolumen zu verdünnen und die Partikel damit zu vereinzeln, ist die Sonde mit einem Dispergierer ausgestattet, welcher den Messspalt umschließend installiert wird. Angeschlossen an Druckluft, erzeugt diese einen Luftstrom, welcher die Flugbahn der Partikel zentriert und den Partikelstrom gleichzeitig verdünnt. Zusätzlich erschwert eine regelmäßige Ausblasung mit Luft die Verschmutzung der Saphirfenster im Messvolumen.

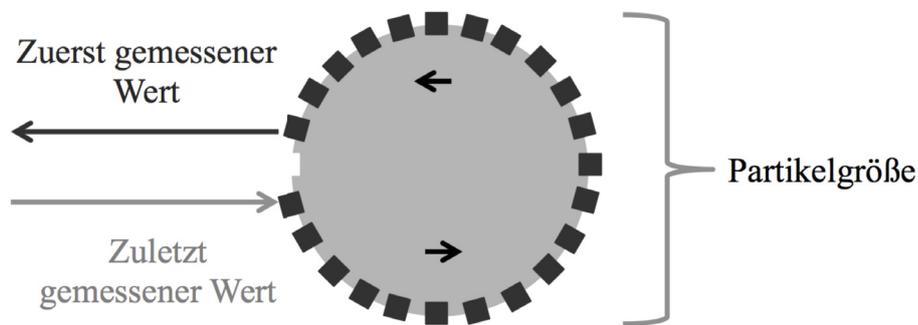
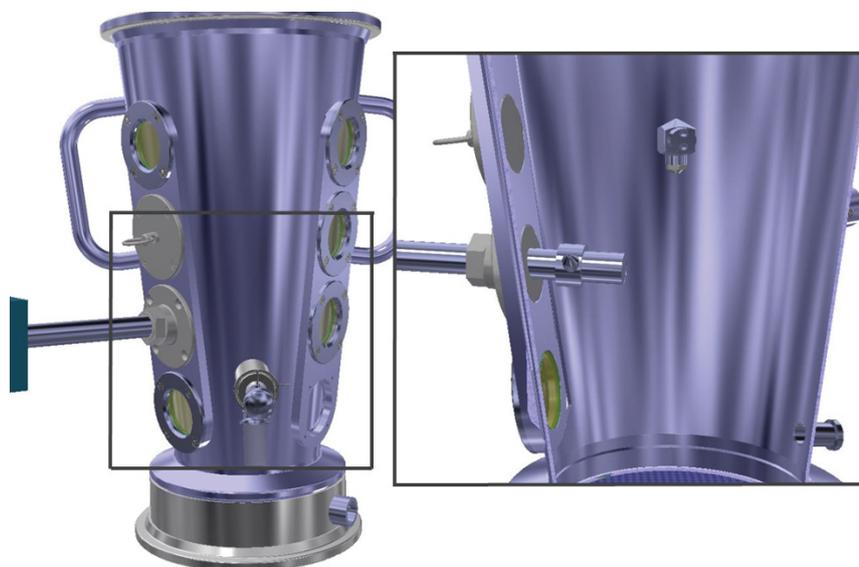


Abbildung 1.9: FIFO-Prinzip des Ringspeichers nach Foltmann [102]

Konventionell bestimmt ein anzahlbasierter Partikelspeicher, auch Ringspeicher genannt, die Partikelgrößenverteilung aus den gemessenen Sehnenlängen. Die Größe dieses Speichers kann vor der Messung von 1000 bis 2 Millionen individuell gemessener Partikel variieren [102] und wird meist in Abhängigkeit des Prozesses gewählt [103]. Abbildung 1.9 beschreibt das Prinzip des anzahlbasierten Partikelspeichers. Die detektierten Messwerte werden kontinuierlich in den Speicher geschrieben. Sobald die gewählte Anzahl der Partikel erreicht und der Speicher gefüllt ist, wird der zuerst geschriebene Wert von dem neuesten Messwert überschrieben (*engl.: First in/First out-Principle, FIFO-Prinzip*).

Als Sehnenlängenverteilung definiert, bestimmt der Speicher sekundlich die Partikelgrößenverteilung aus allen sich im Speicher befindenden Messwerten. Diese primär ermittelte Verteilung ist eine Anzahlverteilung und dient als Basis für alle weiteren Darstellungsformen. Ausgehend von dieser werden die volumenbasierte Summenverteilung  $Q_3$  und die volumenbasierte Dichteverteilung  $q_3$  in voreinstellbaren Zeitintervallen berechnet. Als wichtige Kenngrößen der volumenbasierten

Dichteverteilung sind in dieser Arbeit der  $q_{10}$ ,  $q_{25}$ ,  $q_{50}$ ,  $q_{75}$  und  $q_{90}$  dargestellt, nachfolgend bezeichnet als  $x_{10}$ ,  $x_{25}$ ,  $x_{50}$ ,  $x_{75}$  und  $x_{90}$ . Die Installation der Sonde im Granulationsbehälter erfolgte, wie in Abbildung 1.10 dargestellt, mittels eines extra hierfür angefertigten Adapters.



*Abbildung 1.10: Installation der Parsum<sup>®</sup> Sonde in den Produktbehälter am Beispiel der IPP 70 (Graphische Realisierung mittels Autodesk Inventor mit Hilfe von Dirk Zimmermann, Glatt GmbH)*

### 1.5.5 Formulierungen für die Granulation

Basierend auf der verwendeten Formulierung werden Partikel mit unterschiedlicher Oberflächenmorphologie als wesentlicher Einflussfaktor verarbeitet [20]. Die Größe der Oberfläche und die Wasseraufnahmefähigkeiten des Startmaterials beeinflussen beispielsweise das Partikelwachstum, sodass bei Verwendung verschiedener Hilfsstoffe unterschiedliche Partikelgrößen resultieren [30]. Entscheidend sind außerdem die Art, die Konzentration sowie die Menge des verwendeten Binders [26, 31–33] (Kapitel 1.2.2).

Die Formulierung spielt somit eine entscheidende Rolle für den Wirbelschichtgranulationsprozess und sollte ebenfalls für die Entwicklung einer geeigneten Regelstrategie miteinbezogen werden. In dieser Arbeit erfolgt die Granulierung anhand zwei unterschiedlicher Formulierungen. Eine Placeboformulierung mit den Bestandteilen Laktose und Mikrokristalliner Cellulose (MCC) sowie einer wässrigen PVP 90-Lösung als Sprühflüssigkeit diente zunächst als Modellformulierung.

Des Weiteren wurde eine hoch dosierte Wirkstoffformulierung bestehend aus Metformin-HCl und einem geringen Anteil Maisstärke mit einer wässrigen PVP 25 Lösung granuliert.

Metformin hat als orales Antidiabetikum der ersten Wahl große Bedeutung für die Therapie des Diabetes Mellitus Typ 2 [104, 105]. Im Jahr 2012 gehörte der Wirkstoff mit einem Anteil von 20 % zu den meistverbrauchten Humanarzneimitteln in Deutschland [106]. Um die therapeutische Dosis von 500-1000 mg [107] zu erreichen, werden Tabletten mit hoher Wirkstoffbeladung produziert. Aufgrund geringer Kompaktibilität und Fließfähigkeit und somit schlechter Prozessierbarkeit der Ausgangsmischung erfordert die Tablettierung in den meisten Fällen eine vorausgehende Feuchtgranulation [108].

## **1.6 Regelung für einen ressourcenschonenden und energieeffizienten Prozess**

Die regulatorischen Faktoren stehen in der pharmazeutischen Industrie oft im Vordergrund und erschweren die Integration von Fortschritt und Innovationen, sodass ineffiziente Prozesse resultieren [56]. Unabhängig von der benötigten Prozesszeit und dem energetischen Aufwand werden die für die Qualität des Produktes am sichersten erscheinenden Prozessparameter gewählt.

Ein klassischer Produktionsprozess auf dem WSG 300 (Wirbelschichtgranulierer) verbraucht nach Herstellerangaben unter Volllast ~ 480 kW (zusammengesetzt aus 100 kW für Be- bzw. Entfeuchtung, 270 kW für Heizprozesse, 45 kW für den Ventilatorantrieb und 65 kW für Steuerung). Mit einer Standardprozesszeit von durchschnittlich 5 h, ergibt das einen Gesamtverbrauch von 2400 kW pro Prozess\*.

Anhang IV der EMAS-*(Eco-Management and Audit Scheme)* III Verordnung listet unter anderem Energieeffizienz, Materialeffizienz und Abfall als Kernindikatoren mit direkter Auswirkung auf die Umwelt auf [109]. Eine Prozessoptimierung mit modernen und automatisierten Prozessleitsystemen ermöglicht eine Verringerung bzw. Vermeidung von Fehlchargen [110]. Neben einem reduzierten Abfallaufkommen [111], welches gerade im Arzneimittelbereich als positiv zu bewerten ist [106], resultiert eine Einsparung von Ressourcen [20] und somit insgesamt eine verbesserte Materialeffizienz. Zusätzlich

---

\* Spezifische Angaben der Firma Glatt

erlaubt eine erhöhte Prozesssicherheit die potentielle Optimierung von Prozess- und Formulierungsparametern hinsichtlich einer verkürzten Prozesszeit. Die Verkürzung des zuvor beispielhaft beschriebenen Prozesses um 1 h ermöglicht ein Energieeinsparpotential von 20 % (480 kW). Vielversprechend ist auch das Potential ineffiziente Verfahren, beispielsweise die Zuluftkonditionierung, zu reduzieren. Eine Vereinfachung dieser durch Verzicht auf Be- bzw. Entfeuchtung zeigt ein deutliches Energieeinsparpotential (500 kW). Die Regelung kritischer Qualitätstribute im Wirbelschichtgranulationsprozess hat folglich großes Potential für die Realisierung eines ressourcenschonenden und effizienten Prozesses.

## 2 Ziele der Arbeit

Der Wirbelschichtgranulationsprozess stellt ein ökonomisch bedeutsames und komplexes Verfahren für die Feuchtgranulation in der pharmazeutischen Industrie dar. Viele Faktoren beeinflussen das Partikelwachstum und somit die finale Partikelgröße als kritisches Qualitätsattribut. Ein kritischer Prozessparameter ist die Zuluftfeuchte. Um möglichst konstante Prozessbedingungen für eine gleichbleibende Produktqualität zu gewährleisten, erfolgt meist mit hohem Energieaufwand eine Konditionierung der Frischluft. Ziel dieser Arbeit war es, eine geeignete Regelstrategie für die Partikelgrößenregelung in der Wirbelschicht zu entwickeln und zu implementieren, um eine hohe Prozesssicherheit auch bei variierenden Prozessbedingungen zu ermöglichen. Mit besonderem Fokus auf der Zuluftfeuchte sollte untersucht werden, inwieweit die Regelung eine Vereinfachung der Zuluftkonditionierung erlaubt. Darüber hinaus sollten Möglichkeiten für die Prozessverkürzung betrachtet werden, um insgesamt das sich hieraus ergebende Potential für einen energieeffizienten und ressourcenschonenden Wirbelschichtgranulationsprozess zu bewerten. Die *in-line* Bestimmung der Partikelgröße erfolgte mit dem modifizierten, optischen Ortsfilterverfahren. Eine Evaluierung der hierfür genutzten Parsum<sup>®</sup> Sonde sollte zunächst untersuchen, ob diese als potentiell Messsystem für eine Prozessregelung geeignet ist. Mit Blick auf eine mögliche Antwortverzögerung stand dabei primär das Partikelspeichersystem im Fokus. Um eine zuverlässige Messung über den gesamten Prozess sicherzustellen, erfolgte nachfolgend im Rahmen einer Leistungsqualifizierung die Untersuchung des Einflusses variierender Prozessparameter auf die *in-line* Messung. Die Entwicklung und Implementierung einer geeigneten Regelstrategie fand im zweiten Schritt statt. Als Regelelement diente ein PID-Regler. Funktionalität und Robustheit der Partikelgrößenregelung, als Grundvoraussetzungen für eine hohe Prozesssicherheit auch bei variierenden Prozessbedingungen, wurden anhand einer robust reagierenden Placeboformulierung beurteilt. Die Evaluierung des Einflusses der Zuluftfeuchte erfolgte anhand der Placeboformulierung und einer deutlich empfindlicher reagierenden Metforminformulierung. Eine Übertragung der Regelung auf diese Formulierung sollte anschließend die Anwendbarkeit der Regelung auch für eine solch sensible Formulierung zeigen. Um die Vereinfachung der Zuluftkonditionierung zu bewerten, wurde im letzten Schritt das Energieeinsparpotential für eine Labor- und eine Produktionsanlage bei unterschiedlichen Frischluftbedingungen berechnet und dargestellt.

## 3 Ergebnisse und Diskussion

### 3.1 Einführung und Evaluierung eines modifizierten Partikelspeichersystems\*

#### 3.1.1 Einleitung

Bei Partikelgrößenmessungen mit der Parsum<sup>®</sup> Sonde bestimmt konventionell ein anzahlbasierter Ringspeicher die Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung aus der Gesamtheit aller im Speicher befindlichen Partikel (Kapitel 1.5.4). Untersuchungen des Einflusses der Speichergröße in bisherigen Studien zeigten einen zunehmenden Glättungseffekt bei steigender Speichergröße [112], resultierend in einer verzögerten Antwort des Messsystems [102]. Fischer et al. beschrieben eine von der Speichergröße des Partikelspeichers abhängige Antwortverzögerung und empfahlen einen kleinen Speicher, speziell für empfindliche Prozesse sowie einen großen Speicher für Granulationsprozesse [103].

Die Antwortzeit und damit auch die Antwortverzögerung der Partikelgrößenmessung sind abhängig von der Zeit, die benötigt wird, um den gesamten Speicher zu erneuern. In Abhängigkeit von der gewählten Speichergröße wird diese von der Partikelrate bestimmt, welche aufgrund der Partikelagglomeration während des Granulationsprozesses mit fortschreitender Prozesszeit sinkt. Abbildung 3.1 demonstriert beispielhaft den Abfall der Partikelrate während eines Granulationsprozesses von 3500 Partikeln pro Sekunde zu Beginn auf ~150 Partikel pro Sekunde am Ende der Granulation. Ausgehend von einer Speichergröße von 50 000 Partikeln benötigte der Speicher in den ersten Minuten nur wenige Sekunden (ca. 14 s) für eine komplette Erneuerung, am Ende des Prozesses über 5 Minuten. Hinsichtlich einer Partikelgrößenregelung resultiert demzufolge bei gleichbleibender Speichergröße mit fortschreitender Prozesszeit eine wachsende Antwortverzögerung. Daraus ergab sich die Notwendigkeit, ein neues, modifiziertes Speichersystem einzuführen.

---

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

Um nachfolgend die Antwortzeit der Messung für den konventionell genutzten Ringspeicher und den neuen, modifizierten Speicher zu vergleichen, erfolgt im weiteren Verlauf zunächst die Identifizierung einer geeigneten Einbauhöhe für den Sensor. Darauffolgend untersucht eine Leistungsqualifizierung, angelehnt an die ICH Richtlinie Q2 [113], die Zuverlässigkeit der *in-line* Messung bei Anwendung eines modifizierten, zeitbasierten Speichersystems und variierenden Prozessbedingungen. Mit dem Ziel, eine geeignete Regelstrategie für eine Partikelgrößenregelung zu implementieren, liegt der Hauptfokus auf der Präzision, der Spezifität und der Robustheit der Messung.

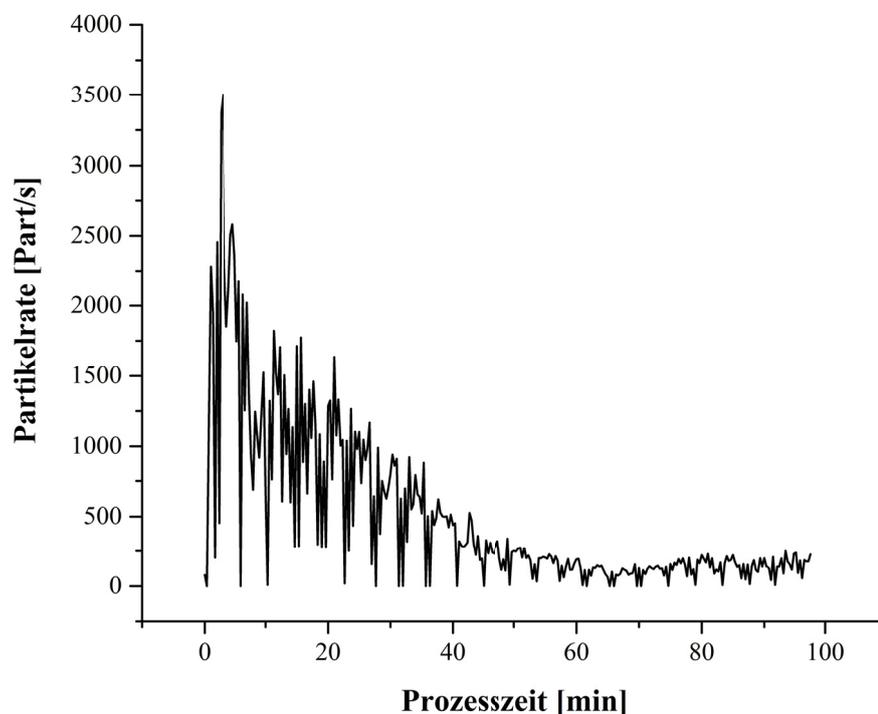


Abbildung 3.1: Sinkende Partikelrate [Part/s] während eines Granulationsprozesses

### 3.1.2 *In-line* Partikelgrößenmessung

Mehrere Studien untersuchten bereits die *in-line* Partikelgrößenmessung als Instrument für die Beurteilung des Einflusses verschiedener Prozess- und Formulierungsparameter [28, 78, 114]. Unterschiedliche Partikelmesstechniken können aufgrund unterschiedlicher zugrunde liegender Messprinzipien nicht direkt miteinander verglichen werden [115]. Ein Vergleich der *in-line* Messung mit anerkannten *at-line* Messverfahren, wie beispielsweise der Siebanalyse (Siebanalyse, Ph.Eur. 9.0, 2.09.12.00) und der Laserbeugung [116], ist deshalb schwierig [115]. Sowohl die Parsum<sup>®</sup> Sonde, als auch die Laserbeugung,

ermitteln die Partikelgröße als volumenbasierte Dichteverteilung, während die Siebanalyse die massenbasierte Dichteverteilung bestimmt [117]. Weiterhin muss beachtet werden, dass die Parsum<sup>®</sup> Sonde, anders als die Laserbeugung, die Partikelgröße als Sehnenlänge darstellt.

Nichtsdestotrotz zeigte ein Vergleich von *in-line* mit der Sonde und *at-line* mittels Laserbeugung vermessenen Cellets 350, 500 und 1000 insgesamt eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse. Für die Cellets 350 wurde jeweils ein annähernd gleicher  $x_{10}$ - (Parsum und Laserbeugung:  $\sim 370 \mu\text{m}$ ),  $x_{50}$ - (Parsum:  $\sim 400 \mu\text{m}$ ; Laserbeugung:  $\sim 405 \mu\text{m}$ ) und  $x_{90}$ -Wert (Parsum:  $\sim 510 \mu\text{m}$ ; Laserbeugung:  $\sim 490 \mu\text{m}$ ) demonstriert. Für die Cellets 500 und 1000 zeigten die Ergebnisse gemessen mittels Laserbeugung leicht höhere  $x_{10}$ - und  $x_{50}$ -Werte, während die  $x_{90}$ -Werte beider annähernd identisch waren [117]. Wiegel et al. beschrieben weiterhin die Vermessung von reinen Cellets 200 und Cellets 200 mit steigendem Anteil von Cellets 1000. Entsprechend der jeweiligen Spezifikation detektierte die Sonde die zu erwartenden Partikelgrößen der einzelnen Fraktionen. Eine Bestimmung bimodaler Partikelgrößenverteilungen war somit möglich [118].

Eine weitere Studie verglich die *off-line* mit der Parsum<sup>®</sup> Sonde durchgeführte Partikelgrößenmessung von Granulaten mit der Siebanalyse sowie *at-line* und *in-line* Messungen mit der Sonde während des Granulationsprozesses mit *off-line* mit der Sonde durchgeführten Messungen. Eine gute lineare Korrelation zwischen *off-line* SFT Messungen und der Siebanalyse konnte dabei gezeigt werden. Die *off-line* mit der Sonde bestimmten Ergebnisse waren durchschnittlich ca.  $100 \mu\text{m}$  kleiner als die mittels Siebanalyse generierten Daten. Verglichen mit den *off-line* ermittelten Ergebnissen, unterschätzten die *in-line* bzw. überschätzten die *at-line* detektierten Daten die finale Granulatgröße. Als möglicher Grund wurden Größenverschiebungen im Wirbelbett diskutiert, welche in Abhängigkeit der Position für die Probenahme das Ergebnis beeinflussten. Beim Vergleich unterschiedlicher Messmethoden ist deshalb nicht nur das Messprinzip entscheidend, auch die Art und der Zeitpunkt der Probenahme sind weitere wichtige zu beachtende Faktoren. Eine gute Korrelation zeigten die *in-* und *off-line* gemessenen Ergebnisse [97].

Für eine Partikelgrößenregelung während des Wirbelschichtgranulationsprozesses dienten zunächst nur die mit der Sonde gemessenen Partikelgrößen als Qualitätsmerkmal. Ein

Vergleich mit anderen Partikelgrößenmessmethoden als Referenz wurde deshalb nicht durchgeführt. Essentiell war hingegen eine zuverlässige *in-line* Messung auch bei variierenden Prozessbedingungen, sowie die Detektierbarkeit des mit Fortschreiten des Prozesses stattfindenden Partikelwachstums und somit des Prozessverlaufes. In nachfolgenden Untersuchungen wurde deshalb insbesondere die Präzision sowie die Robustheit der *in-line* Messung fokussiert.

### 3.1.3 Einbauposition der Parsum<sup>®</sup> Sonde

Die Definition der am besten geeigneten Einbauposition der Sonde ist als eine der größten Herausforderungen für die *in-line*-Messung beschrieben [78]. Um eine geeignete Einbauposition für den Sensor zu identifizieren, wurden nachfolgend zwei potentielle Einbauhöhen evaluiert: Position eins mit einem Abstand von 48 cm von der Bodenplatte und Position zwei mit einem Abstand von 19 cm von der Bodenplatte. Eine schematische Darstellung der untersuchten Positionen zeigt Kapitel 6.4.2.2. Als Referenz diente eine mit der Parsum<sup>®</sup> Sonde durchgeführte *at-line* Messung. Die Installation der Sonde erfolgte hierfür modifiziert nach Närvänen et al. [82], wie in Kapitel 6.4.2.3 beschrieben.

Als Ergebnis wurden die Partikelrate und die Partikelgröße als  $x_{50}$ -Wert betrachtet. Auch bezeichnet als 50 %-Quantil oder Median, liegen 50 % der gemessenen Partikelgrößen über und unter diesem Wert. Der  $x_{50}$ -Wert stellt deshalb einen häufig betrachteten, charakteristischen Wert der Partikelgrößenverteilung dar [95]. Zusätzlich diente die Interquartilsbreite (*engl.: Interquartile Range, IQR*), berechnet als Differenz zwischen dem detektierten  $x_{75}$ - und  $x_{25}$ -Wert [119], als Maß für die Breite der Partikelgrößenverteilung. Die Standardabweichung (*sd*) wurde jeweils als Maß für die Streuung ermittelt. Abbildung 3.2 stellt die *at-line* und *in-line* generierten Ergebnisse dar. Der in Position 2 ermittelte  $x_{50}$ -Wert ( $400 \pm 11 \mu\text{m}$ ) und die IQR ( $229 \pm 33 \mu\text{m}$ ) zeigten eine gute Übereinstimmung mit den *at-line* ermittelten ( $x_{50}$ :  $409 \pm 4 \mu\text{m}$ ; IQR:  $193 \pm 3 \mu\text{m}$ ) Daten. Während die  $x_{50}$ -Werte beinahe identisch waren, wies die IQR eine etwas größere Abweichung auf. Messungen in der oberen Position demonstrierten mit einem  $x_{50}$ -Wert von  $171 \pm 44 \mu\text{m}$  und einer IQR von  $129 \pm 67 \mu\text{m}$  eine eindeutige Abweichung von den *at-line* generierten Daten. Mit  $\sim 5$  Partikeln pro Sekunde wurde weiterhin eine deutlich geringere Partikelrate als in Position zwei ( $\sim 200$  Partikel pro Sekunde) beobachtet. Dies könnte durch die geringere Masse kleinerer Partikel zu erklären sein. Bedingt durch die relativ hohe Einbauposition, passierten nur vereinzelt

kleine Partikel das Messvolumen der Sonde. Es resultierte eine Unterschätzung der Partikelgröße und eine reduzierte Datenrate, welche zu einer signifikant größeren Streuung ( $\alpha = 0,05$ ) der in der oberen Position gemessenen  $x_{50}$ -Werte führte.

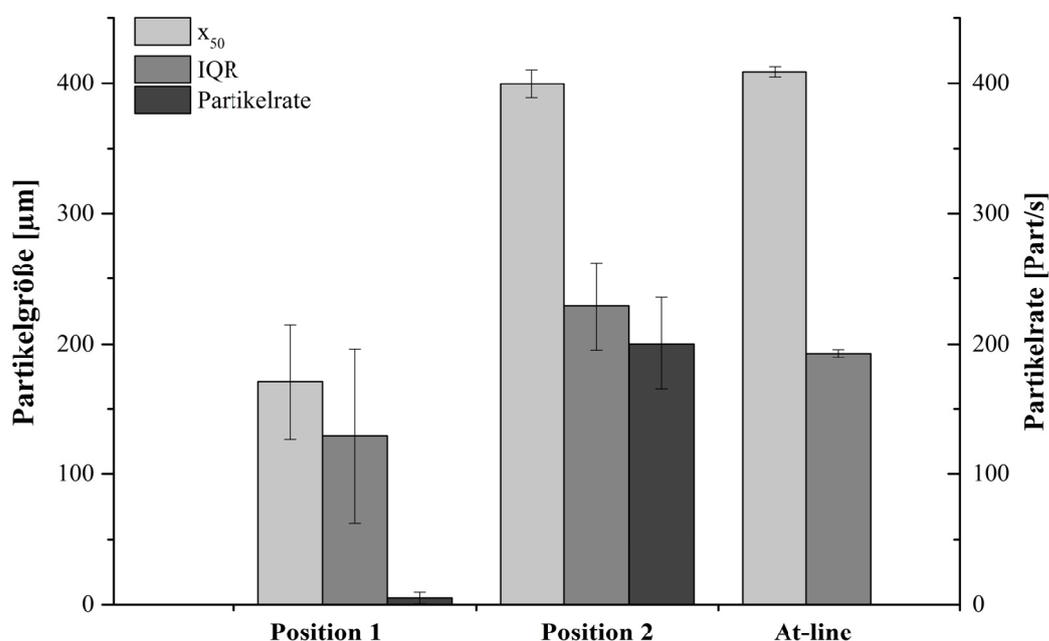


Abbildung 3.2:  $x_{50}$ -Wert [ $\mu\text{m}$ ], IQR [ $\mu\text{m}$ ] und Partikelrate [Part/s] in-line ( $n=6$ ) und at-line ( $n=3$ ) mit der Parsum<sup>®</sup> Sonde gemessen; mw  $\pm$  sd

Roßteuscher-Carl et al. [120] untersuchten zwei unterschiedliche Einbaupositionen bei gleichzeitiger Variation von Rotationswinkel und Eintauchtiefe der Sonde und beschrieben zwei grundlegende Probleme: Bei Installation der Sonde im unteren Teil des Produktbehälters können potentielle Verschmutzungen der Sonde die *in-line* Messung beeinflussen. Bei Einbau der Sonde in eine höhere Position führen Größenverschiebungen im Wirbelbett zu einer unterbewerteten Partikelgröße. Vergleichbare Beobachtungen, bezogen auf die Einbauposition, stellten Närvänen et al. [82] und Schmidt-Lehr et al. [95] dar.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse für Position 2 eine höhere Übereinstimmung des ermittelten  $x_{50}$ -Wertes mit der Referenzmessung. Eine deutlich höhere Partikelrate in dieser Position resultierte weiterhin in einer geringeren Streuung der gemessenen

Partikelgröße, verglichen mit Position 1. Folglich wurde Position 2 als besser geeignete Position identifiziert und für alle weiteren Versuche als Einbauposition genutzt.

### 3.1.4 Implementierung eines zeitbasierten Partikelspeichersystems

Basierend auf der verzögerten Antwortzeit, diskutiert für den anzahlbasierten Ringspeicher, wurde nachfolgend ein zeitbasierter Partikelspeicher eingeführt. Dieser speichert die detektierten Daten kontinuierlich und bestimmt die Partikelgröße in individuell wählbaren Zeitintervallen aus der Gesamtheit aller in diesem Zeitintervall detektierten Partikel. Anschließend leert sich der gesamte Speicher und wird im darauffolgenden Zeitintervall neu beschrieben. Abbildung 3.3 beschreibt schematisch das Prinzip des modifizierten, zeitbasierten Speichersystems. Die benötigte Zeit, um den gesamten Speicher zu erneuern, ist nicht, wie beim anzahlbasierten Speicher, von der Partikelrate und der gewählten Speichergröße abhängig, sondern einzig von dem vorab definierten Zeitintervall. Basierend auf diesem und der Partikelrate erfolgt die Bestimmung der Partikelgröße deshalb aus einer variierenden Gesamtheit von Daten.

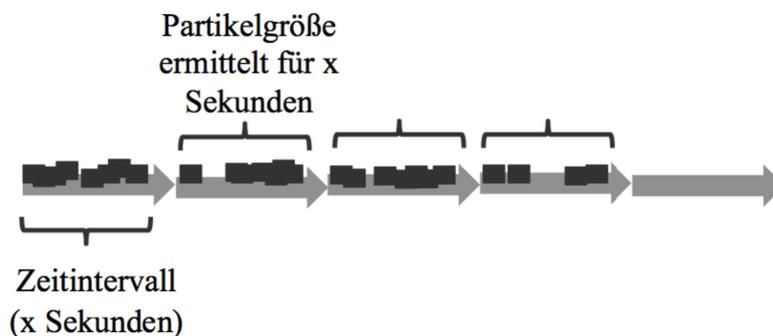


Abbildung 3.3: Prinzip des modifizierten, zeitbasierten Partikelspeichersystems

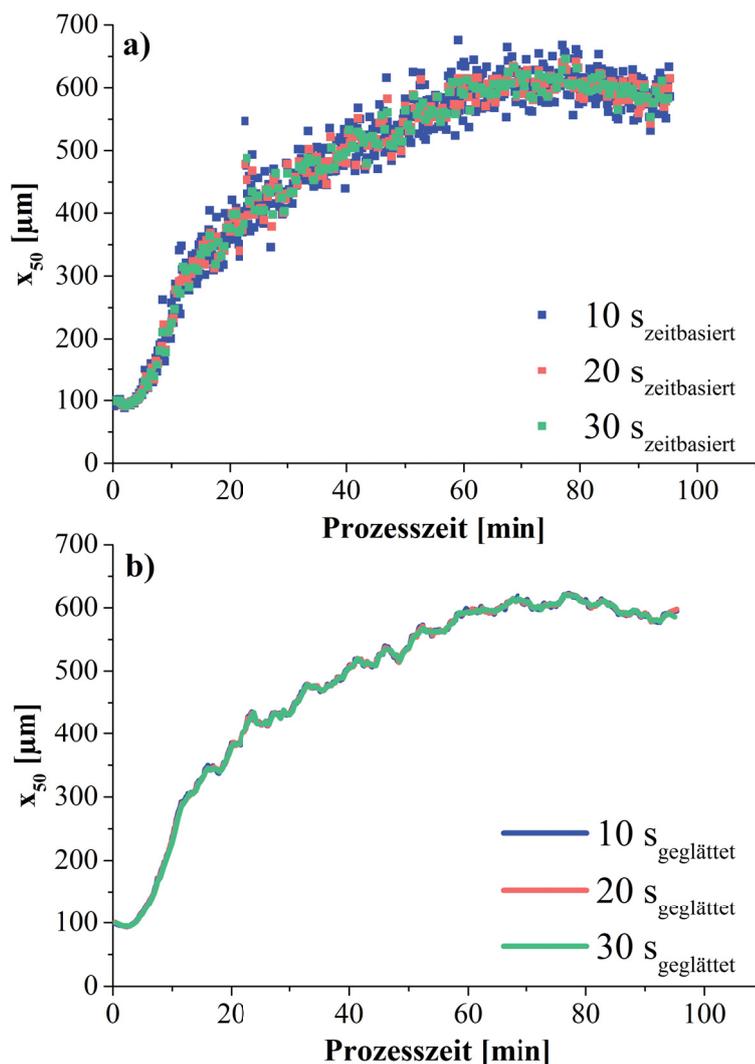


Abbildung 3.4:  $x_{50}$ -Wert [ $\mu\text{m}$ ] berechnet für den zeitbasierten Partikelspeicher ohne Savitzky-Golay-Filter (a) und mit Savitzky-Golay-Filter (b)

Abbildung 3.4 a) zeigt die während eines Granulationsprozesses (Versuch A1.1) unter Anwendung des zeitbasierten Partikelspeichers detektierten  $x_{50}$ -Werte. Die Messung erfolgte mit einem Zeitintervall von 5 s. Anschließend wurden die Ergebnisse theoretisch für die Zeitintervalle von 10 s, 20 s und 30 s, wie in Kapitel 6.4.6.1 beschrieben, berechnet. Kurze Zeitintervalle ermöglichen eine schnelle Generierung der Daten aus einer geringeren Anzahl individuell gemessener Partikel. Deshalb zeigten die Ergebnisse für ein Zeitintervall von 10 s und 20 s deutlich höhere Fluktuationen als für ein Zeitintervall von 30 s. Um das Risiko potentieller Überreaktionen der Regelung, ausgelöst durch hohe Schwankungen der Messwerte, zu minimieren, wurde ein Savitzky-Golay-Filter (SG-Filter) für die Datenverarbeitung eingeführt [121].

Das Hauptprinzip bei diesem Filter ist, dass eine definierte Anzahl von Punkten, auch Fensterpunkte oder Glättungsfenster genannt, über eine Polynomfunktion  $x$ . Grades geglättet wird. Dabei setzen sich die Fensterpunkte aus einem Zentralpunkt und einer auf jeder Seite des Zentralpunktes identischen Anzahl von Seitenpunkten zusammen. Für jedes Glättungsfenster verschiebt sich nur der Zentralpunkt entlang der  $y$ -Ordinate auf die ermittelte Funktion. Durch Hinzunahme des nächsten und Entfernen des zuerst gemessenen Messpunktes, wird das Glättungsfenster anschließend um einen Punkt versetzt und die beschriebene Prozedur mit dem neu gebildeten Glättungsfenster und Zentralpunkt wiederholt. Abbildung 3.5 stellt das Prinzip schematisch für ein Glättungsfenster bestehend aus 11 Fensterpunkten (1 Zentralpunkt und jeweils 5 Seitenpunkte) dar.

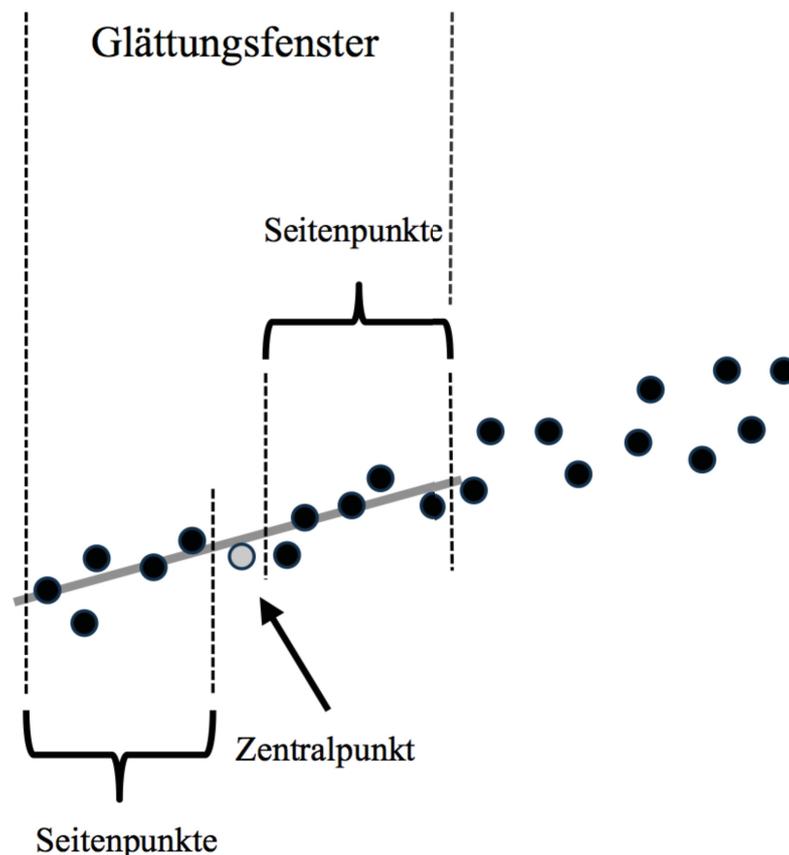


Abbildung 3.5: Prinzip des Savitzky-Golay-Filters dargestellt für ein Glättungsfenster mit 11 Fensterpunkten

In Abhängigkeit der für einen Messpunkt benötigten Zeit (gewähltes Zeitintervall) und der Anzahl der gewählten Seitenpunkte resultiert eine konstante Zeitverzögerung von:  $\text{Zeitintervall [s]} * \text{Anzahl der Seitenpunkte auf einer Seite des Zentralpunktes}$ . Um eine

vergleichbare Zeitverzögerung der Messung bei unterschiedlich gewählten Zeitintervallen zu erreichen, wurde die Anzahl der Fensterpunkte in Abhängigkeit des eingestellten Zeitintervalles definiert. Mit 13 Fensterpunkten für das 10 s Zeitintervall, 7 Fensterpunkten für das 20 s Zeitintervall und 5 Fensterpunkten für das 30 s Zeitintervall, zeigten alle untersuchten Einstellungen eine Zeitverzögerung von 60 s.

Abbildung 3.4 b) stellt die  $x_{50}$ -Werte nach SG-Glättung, nachträglich durchgeführt mit OriginPro 2016<sup>®</sup> (OriginLab Corporation, Northampton, USA), dar. Die Ergebnisse demonstrierten eine deutliche Reduktion der ursprünglich beobachteten Streuung. Es resultierten nahezu identische Partikelgrößenkurven ohne sichtbare Unterschiede zwischen den Ergebnissen für das 10 s, 20 s und 30 s Zeitintervall. Generell bedingen die Anzahl der gewählten Fensterpunkte sowie der Grad der Polynomfunktion die Eigenschaften der Glättung. Kleine Glättungsfenster und Polynomfunktionen höherer Ordnung liefern rauschende Signale (*flexible smoothing*), während große Glättungsfenster und eine niedrige Polynomordnung eine starre, unflexible Glättung (*rigid smoothing*) bedingen [122].

Da sich bei Verlängerung des Zeitintervalls gleichzeitig auch die Anzahl der gemessenen Partikel pro Datenpunkt erhöht, zeigten die Ergebnisse in Abbildung 3.4 b) keine größere Streuung bei verkleinertem Glättungsfenster. Um möglichst hohe Datenraten bei gleichzeitig ausreichender Datenmenge zu generieren, wurde für die nachfolgende Leistungsqualifizierung ein Zeitintervall von 30 s gewählt. Mit einem Glättungsfenster von 5 Fensterpunkten (jeweils 2 Seitenpunkte + 1 Zentralpunkt) resultierte eine relativ kurze Zeitverzögerung von 60 s. Um potentielle Überreaktionen der Regelung zu vermeiden, wurde für eine minimale Streuung eine relativ starre Glättung mit einer Polynomfunktion 1. Grades für die Datenaufbereitung mittels SG-Filter festgelegt.

### **3.1.5 Vergleich der Antwortzeit beider Partikelspeicher**

Nachfolgend erfolgten die Betrachtung und der Vergleich der Antwortzeit beider Speichersysteme. Dafür wurden Cellets 100, stellvertretend für kleine Partikel und Cellets 350, stellvertretend für große Partikel, zunächst ungefähr 20 min fluidisiert und anschließend 5 % (*m/m*) dieser durch Cellets 200 bzw. Cellets 700 ersetzt (Kapitel 6.3.2). Die jeweils gemessenen Quantile der Partikelgrößenverteilung sind als Ergebnis in

Abbildung 3.6 a) und b) für kleine Cellets und in Abbildung 3.6 c) und d) für große Cellets dargestellt.

Die Ergebnisse, generiert für kleine Cellets, zeigten keine sichtbaren Unterschiede der Antwortzeit. Beide Speichersysteme detektierten einen deutlichen Anstieg der gemessenen  $x_{90}$ - und  $x_{75}$ -Werte sowie eine schwache Steigerung der  $x_{50}$ -Werte ohne erhebliche Zeitverzögerung nach Austausch. Die Ergebnisse für Cellets 350 und 700 demonstrierten einen sichtbaren Unterschied der Antwortzeit nach Austausch der Cellets. Für beide Speichersysteme war ein Anstieg ausschließlich in den detektierten  $x_{75}$ - und  $x_{90}$ -Werten erkennbar. Bei Anwendung des zeitbasierten Speichers zeigten die Ergebnisse eine sichtbar schnellere Antwortzeit. Die mit dem Ringspeicher gemessene Partikelgröße wies nach Austausch eine Verzögerung um ca. 15 Minuten auf. Bei gleicher Batchgröße sank mit zunehmender Partikelgröße die Anzahl der in dieser Gesamtheit vorliegenden Partikel, sodass für große Partikel eine reduzierte Partikelrate resultierte (Cellets 100/200: ~700 Part/s; Cellets 350/700: ~50 Part/s). Ausgehend von einer Speichergröße von 50 000 Partikeln benötigte der Ringspeicher somit ca. 16 min, um den gesamten Speicher zu erneuern.

Die mit dem zeitbasierten Speicher generierten  $x_{75}$ - und  $x_{90}$ -Werte zeigten, trotz Datenbearbeitung mittels SG-Filters, aufgrund der reduzierten Partikelrate eine sichtbar größere Streuung der Messdaten, verglichen mit den Ergebnissen des Ringspeichers. Nichtsdestotrotz konnte für den zeitbasierten Partikelspeicher eine konstante Zeitverzögerung erreicht werden, während der konventionell genutzte Ringspeicher eine deutlich von der Partikelrate abhängige Zeitverzögerung zeigte. Aufgrund der mit fortschreitender Prozesszeit sinkenden Partikelrate ist eine über den gesamten Prozess und unabhängig von der Partikelrate konstante Antwortzeit essentiell, um basierend auf einer ausreichenden Datenrate, eine schnell reagierende Regelung zu generieren. Der modifizierte Partikelspeicher wurde deshalb für die geplante Partikelgrößenregelung als vorteilhaft bewertet.

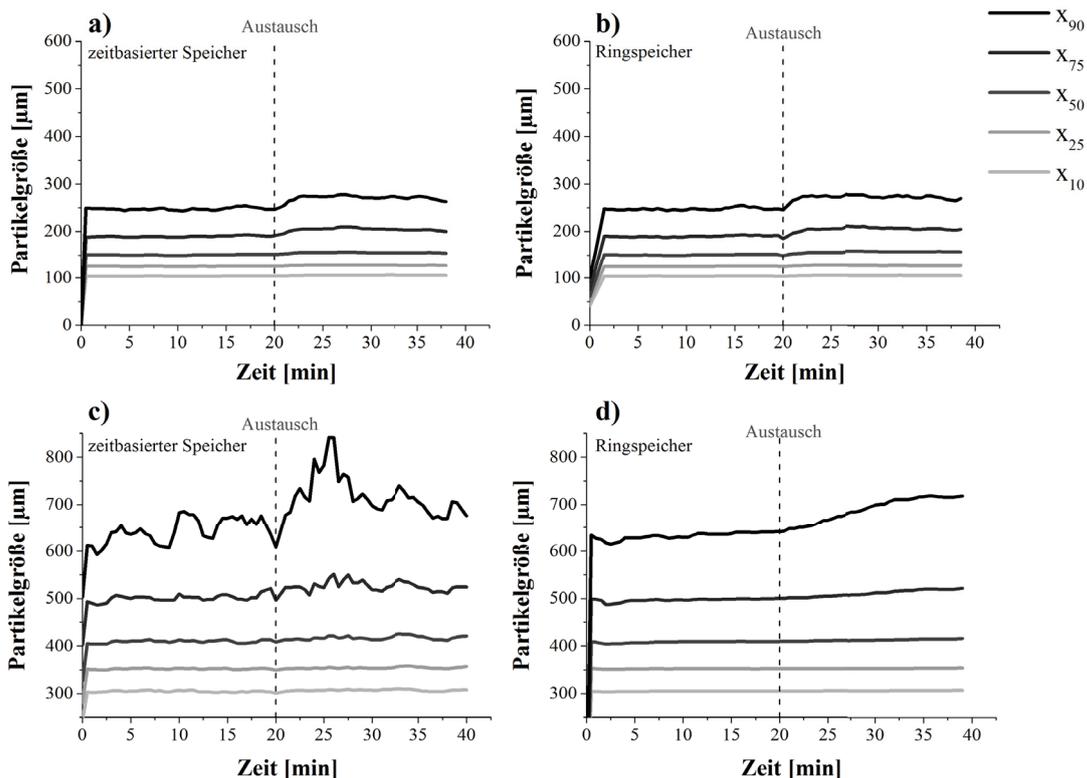


Abbildung 3.6: Partikelgrößenquantile von Cellets 100 vor und nach dem Austausch mit 5 % Cellets 200 gemessen mit dem zeitbasierten Speicher (a) und dem Ringspeicher (b); Partikelgrößenquantile von Cellets 350 vor und nach dem Austausch mit 5% Cellets 700 gemessen mit dem zeitbasierten Speicher (c) und dem Ringspeicher (d)

### 3.1.6 Leistungsqualifizierung der Parsum<sup>®</sup> Sonde

Für einen stabilen Prozess ist eine Anpassung der Prozessparameter, wie die Erhöhung des Volumenstromes oder die Steigerung der Zulufttemperatur, mit fortlaufender Prozesszeit notwendig [13, 29]. Hinsichtlich einer Partikelgrößenregelung während des Granulationsprozesses muss auch bei variierenden Prozessparametern eine zuverlässige Messung sichergestellt sein. Um die *in-line* Partikelgrößenmessung unter Anwendung des modifizierten Speichersystems dahingehend zu überprüfen, wurde im Folgenden eine Leistungsqualifizierung (*Performance Qualification*) in Anlehnung an die ICH Richtlinie Q2 [113] durchgeführt. Diese beschreibt, die für die Validierung analytischer Methoden notwendigen Parameter, die erforderlichen experimentellen Daten sowie deren statistische Interpretation. Primär werden häufig vorkommende Methoden wie die Identitätsprüfung und die Gehaltsbestimmung adressiert. Ein direkter Transfer der in dieser Richtlinie beschriebenen Kriterien auf die *in-line* Partikelgrößenmessung war deshalb nicht möglich. Unter Betrachtung der wesentlichen Anforderungen für eine Partikelgrößenregelung lag der Fokus nachfolgend auf der Präzision, der Spezifität sowie der Robustheit.

### 3.1.6.1 Präzision der *in-line* Partikelgrößenmessung

#### 3.1.6.1.1 Vergleich der Präzision beider Partikelspeichersysteme

Für den Vergleich der Präzision beider Speichersysteme wurden drei Granulationsprozesse mit identischen Prozesseinstellungen (Versuch A1.1, A1.2 und A1.3; Kapitel 6.3.3.1) durchgeführt und die Partikelgröße als  $x_{50}$ -Wert *in-line* mit der Parsum<sup>®</sup> Sonde gemessen.

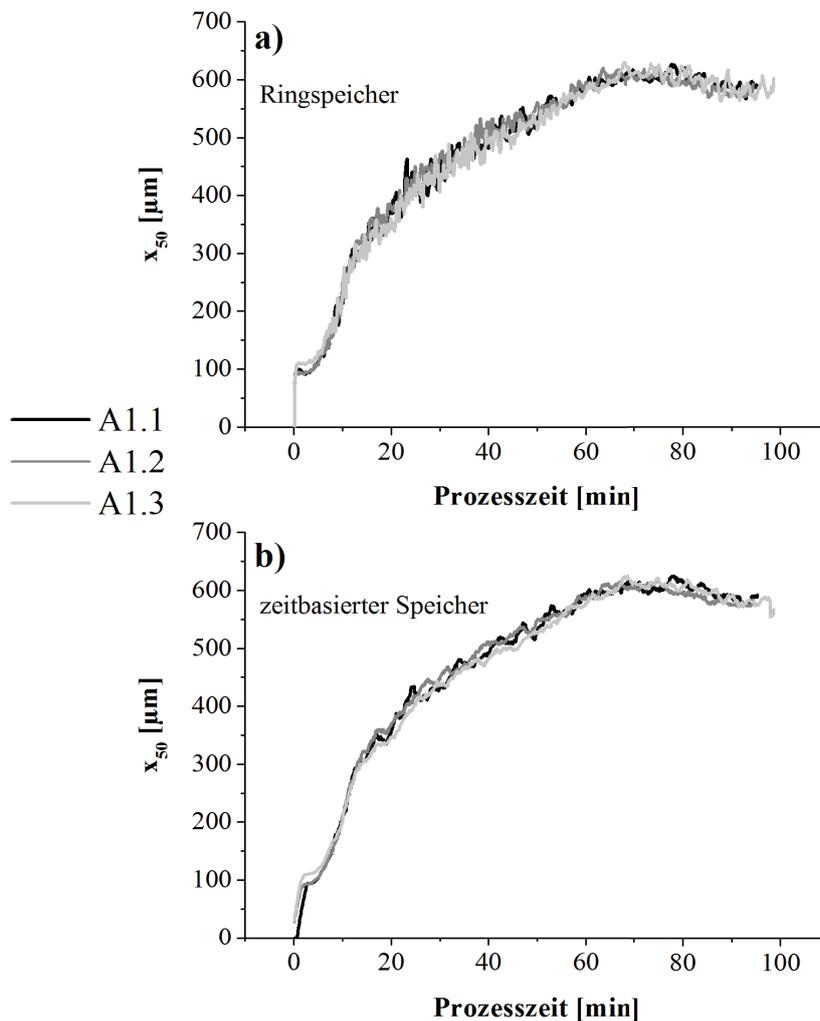


Abbildung 3.7:  $x_{50}$  [ $\mu\text{m}$ ] bestimmt für Versuch A1.1, A1.2 und A1.3 mit dem Ringspeicher (50 000 Partikel) (a) und mit dem zeitbasierten Partikelspeicher (Zeitintervall 5 s) (b)

Die parallele Anwendung beider Speichersysteme ermöglichte die zeitgleiche Bestimmung des  $x_{50}$ -Wertes mit dem zeitbasierten und anzahlbasierten Partikelspeicher (Kapitel 6.4.2.1). Dabei zeigten die mit dem Ringspeicher ermittelten Ergebnisse,

dargestellt in Abbildung 3.7 a), deutlich höhere Fluktuationen als die mit dem zeitbasierten Speicher generierten Daten (Abbildung 3.7 b)).

Die Richtlinie Q2 der ICH beschreibt die Präzision einer analytischen Methode als „die Übereinstimmung (Grad der Streuung) einer Messreihe, erhalten bei mehrfacher Probenahme aus derselben homogenen Mischung“ [113]. Um die Streuung der Ergebnisse nicht nur visuell bewerten zu können, wurde nachfolgend ein Polynomfit, basierend auf einem minimal eingestellten  $R^2$  (engl.: *minimum adjusted R<sup>2</sup>*, adj.  $R^2$ ) von 0,99, mit OriginPro 2016<sup>®</sup> durchgeführt. Es resultierten Polynomfunktionen 4. Ordnung für den zeitbasierten Speicher sowie Polynomfunktionen 5. Ordnung für den Ringspeicher (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: Polynomfunktion jeweils bestimmt für die mit dem Ringspeicher und dem zeitbasierten Speicher generierten Daten für die Versuche A1.1, A1.2 und A1.3 und die dazugehörigen  $R^2$ , adj.  $R^2$  sowie die ermittelte SSE

| Speicher-system    | Polynomfunktion                                      | $R^2$  | adj. $R^2$ | SSE     |
|--------------------|--|--------|------------|---------|
| <b>Versuch A1</b>  |  |        |            |         |
| zeit-basiert       | $y = a + B1*x^1 + B2*x^2 + B3*x^3 + B4*x^4$          | 0,991  | 0,991      | 149 918 |
| Ring-speicher      | $y = a + B1*x^1 + B2*x^2 + B3*x^3 + B4*x^4 + B5*x^5$ | 0,9903 | 0,9903     | 236 908 |
| <b>Versuch A 2</b> |  |        |            |         |
| zeit-basiert       | $y = a + B1*x^1 + B2*x^2 + B3*x^3 + B4*x^4$          | 0,9911 | 0,9911     | 140 396 |
| Ring-speicher      | $y = a + B1*x^1 + B2*x^2 + B3*x^3 + B4*x^4 + B5*x^5$ | 0,9913 | 0,9912     | 203 435 |
| <b>Versuch A3</b>  |  |        |            |         |
| zeit-basiert       | $y = a + B1*x^1 + B2*x^2 + B3*x^3 + B4*x^4$          | 0,9926 | 0,9926     | 122 788 |
| Ring-speicher      | $y = a + B1*x^1 + B2*x^2 + B3*x^3 + B4*x^4 + B5*x^5$ | 0,9904 | 0,9903     | 235 644 |

Für jeden Prozess (Versuch A1.1, A1.2 und A1.3) wurde der Mittelwerte beider Polynomfunktionen und anschließend die Abweichung der jeweils ermittelten  $x_{50}$ -Werte von diesem berechnet. Abbildung 3.8 stellt die Ergebnisse beispielhaft für Versuch A1.1 dar. Erkennbar an den höheren Schwankungen, zeigten die mit dem Ringspeicher

ermittelten  $x_{50}$ -Werte sichtbar größere Abweichungen. Um diese genauer beurteilen zu können, erfolgte im Weiteren die Bestimmung der Summe der Fehlerquadrate (*engl.: Sum of Squared Errors, SSE*).

Tabelle 3.1 führt die jeweils für beide Speichersysteme ermittelten Polynomfunktionen und die dazugehörigen  $R^2$ ,  $\text{adj. } R^2$  sowie die ermittelte SSE auf. Alle Versuche zeigten höhere SSEs für die mit dem Ringspeicher ermittelten Daten. Versuch A1.3 präsentierte mit einem beinahe doppelten SSE die größte Differenz. Insgesamt demonstrieren die Ergebnisse eine geringere Streuung für den modifizierten, zeitbasierten Speicher nach Datenverarbeitung mittels SG-Glättung und bewiesen damit eine höhere Präzision der Partikelgrößenmessung unter Anwendung dieses Speichersystems.

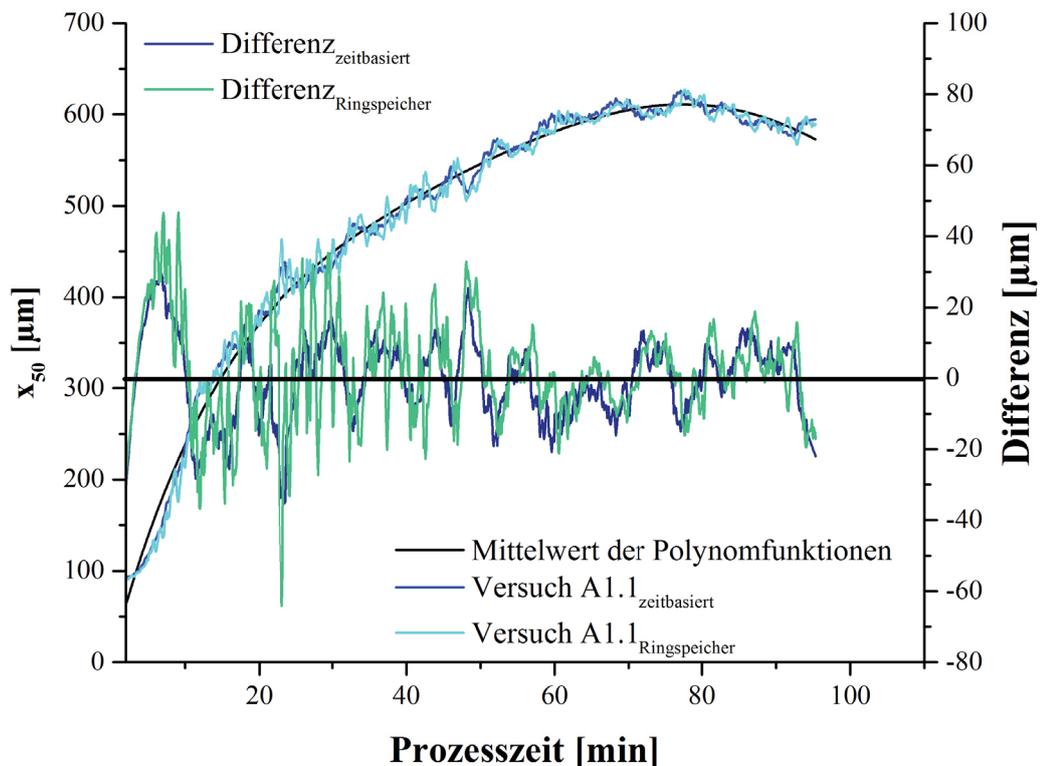


Abbildung 3.8:  $x_{50}$  [ $\mu\text{m}$ ] ermittelt mit dem Ringspeicher bzw. mit dem zeitbasierten Partikelspeicher sowie die Abweichung dieser vom Mittelwert beider Polynomfunktionen dargestellt für Versuch A1.1

### 3.1.6.1.2 Wiederholpräzision und Laborpräzision der *in-line* Partikelgrößenmessung

Während des Wirbelschichtgranulationsprozesses verhindert ein eingebauter Produktfilter die Austragung von Partikeln mit der Luft aus dem Prozess. Um eine Blockade der Filter und weiterhin hohe Produktverluste zu vermeiden, erfolgt in Abhängigkeit des verwendeten Equipments eine asynchrone Rüttelung der Filter [21]. Für die Beurteilung des potentiellen Einflusses des Filterrüttelns, wurde die Präzision der *in-line* Partikelgrößenmessung mit und ohne Filterrütteln evaluiert (Kapitel 6.3.2).

Die Richtlinie ICH Q2 unterscheidet zwischen Wiederhol- und Laborpräzision. Die Wiederholpräzision einer Methode ist beschrieben als die Präzision bei Durchführung innerhalb eines kurzen Zeitintervalls unter gleichen Konditionen. Die Laborpräzision einer Methode wiederum ist definiert als die Präzision bei Durchführung innerhalb eines Labors, aber bei geänderten Bedingungen. Messungen werden beispielsweise an unterschiedlichen Tagen oder von unterschiedlichen Personen ausgeführt [113]. Basierend auf der Richtlinie ICH Q2 erfolgten für die Wiederholpräzision insgesamt neun Messungen an einem Tag und für die Laborpräzision jeweils sechs Messungen an drei unterschiedlichen Tagen.

Als Ergebnis dienten die für die einzelnen Partikelgrößenquantile bestimmten Variationskoeffizienten ( $\nu k$ ). Die geringste Präzision zeigten die gemessenen  $x_{90}$ -Werte (Tabelle 3.2). Für die weiterhin betrachteten  $x_{10}$ -,  $x_{50}$ - und  $x_{75}$ -Werte wurde jeweils eine Wiederhol- und Laborpräzision von maximal 2,0 % ermittelt. Dabei war die Wiederholpräzision jeweils geringer als die ermittelte Laborpräzision. Die mit und ohne Filterrütteln generierten Ergebnisse zeigten ebenfalls keine für eine Regelung relevanten Unterschiede. Für die Laborpräzision ohne Filterrütteln resultierte ein minimal höherer  $\nu k$ .

In der Qualitätskontrolle der pharmazeutischen Industrie stellt ein Variationskoeffizient von 2 % als maximale Abweichung ein übliches oberes Limit dar [123]. Mit Ausnahme des  $x_{90}$ -Wertes zeigten alle ermittelten Ergebnisse einen Wert innerhalb der üblich festgelegten Spezifikationen. Der  $x_{90}$ -Wert entspricht dem 90 %-Quantil der Verteilungsfunktion  $Q$  [96]. Nur 10 % der gemessenen Werte sind größer als dieser [95]. Bedingt durch das relativ große Volumen großer Partikel berechnet sich das 90 %-Quantil der volumenbasierten Summenverteilung basierend auf einer relativ kleinen Datenmenge. Folglich resultierten für den  $x_{90}$ -Wert die stärksten Schwankungen und eine geringere

Präzision. Während der  $x_{90}$ -Wert daraufhin als potentielle Prozessvariable für eine Partikelgrößenregelung ausgeschlossen wurde, konnte der  $x_{75}$ -Wert als potentielle Prozessvariable identifiziert werden. Wiederhol- und Laborpräzision für das 75 %-Quantil lagen innerhalb der spezifischen Grenzen von  $vk = 2,0 \%$  und damit in einem angemessenen Bereich. Darüber hinaus stellt dieser Wert, wie bereits in Kapitel 3.1.5 beschrieben, einen guten Indikator für die Detektion kleiner Prozessvariationen dar. Tabelle 3.2 stellt die Ergebnisse für Wiederhol- und Laborpräzision dar.

Tabelle 3.2: Wiederhol- und Laborpräzision bestimmt für unterschiedliche Partikelgrößenquantile mit und ohne Filterrütteln

|                           |                    | $x_{10} [\mu\text{m}]$ |           |                           |
|---------------------------|--------------------|------------------------|-----------|---------------------------|
|                           |                    | $sd [\mu\text{m}]$     | $vk [\%]$ | $KI_{0,95} [\mu\text{m}]$ |
| <b>Ohne Filterrütteln</b> | Wiederholpräzision | 1,85                   | 1,17      | 1,21                      |
|                           | Laborpräzision     | 3,27                   | 2,03      | 1,51                      |
| <b>Mit Filterrütteln</b>  | Wiederholpräzision | 1,34                   | 0,83      | 0,87                      |
|                           | Laborpräzision     | 3,14                   | 1,91      | 1,45                      |
|                           |                    | $x_{50} [\mu\text{m}]$ |           |                           |
|                           |                    | $sd [\mu\text{m}]$     | $vk [\%]$ | $KI_{0,95} [\mu\text{m}]$ |
| <b>Ohne Filterrütteln</b> | Wiederholpräzision | 2,61                   | 0,74      | 1,71                      |
|                           | Laborpräzision     | 3,01                   | 0,85      | 1,39                      |
| <b>Mit Filterrütteln</b>  | Wiederholpräzision | 2,33                   | 0,66      | 1,52                      |
|                           | Laborpräzision     | 2,35                   | 0,66      | 1,09                      |
|                           |                    | $x_{75} [\mu\text{m}]$ |           |                           |
|                           |                    | $sd [\mu\text{m}]$     | $vk [\%]$ | $KI_{0,95} [\mu\text{m}]$ |
| <b>Ohne Filterrütteln</b> | Wiederholpräzision | 3,62                   | 0,86      | 2,36                      |
|                           | Laborpräzision     | 6,25                   | 1,48      | 2,89                      |
| <b>Mit Filterrütteln</b>  | Wiederholpräzision | 4,20                   | 0,99      | 2,75                      |
|                           | Laborpräzision     | 6,58                   | 1,54      | 3,04                      |
|                           |                    | $x_{90} [\mu\text{m}]$ |           |                           |
|                           |                    | $sd [\mu\text{m}]$     | $vk [\%]$ | $KI_{0,95} [\mu\text{m}]$ |
| <b>Ohne Filterrütteln</b> | Wiederholpräzision | 21,92                  | 3,46      | 14,32                     |
|                           | Laborpräzision     | 42,96                  | 6,60      | 19,85                     |
| <b>Mit Filterrütteln</b>  | Wiederholpräzision | 19,32                  | 3,02      | 12,62                     |
|                           | Laborpräzision     | 29,41                  | 4,45      | 13,59                     |

### 3.1.6.2 Spezifität der *in-line* Partikelgrößenmessung

Die ICH Richtlinie Q2 beschreibt als Spezifität „die Fähigkeit einen Analyten auch unter Anwesenheit anderer möglicher Bestandteile eindeutig zu bestimmen“. Als weitere mögliche Bestandteile nennt diese Verunreinigungen, Abbauprodukte oder auch eine Matrix [113]. Hinsichtlich einer Partikelgrößenregelung muss das verwendete Messsystem in der Lage sein, überdurchschnittlich große Agglomerate während des Prozesses als Marker für potentielle Prozessinstabilitäten zu erfassen. In Anlehnung an die Richtlinie ICH Q2 wurde deshalb die Spezifität als die Fähigkeit, eine geringe Anzahl großer Partikel in Anwesenheit kleinerer Partikel zu detektieren, definiert.

Für die Evaluierung wurden in einem ersten Experiment 2 % (*m/m*) Cellets 100 durch Cellets 200, stellvertretend für kleine Partikel und in einem zweiten Experiment 2 % (*m/m*) Cellets 350 durch Cellets 700, stellvertretend für große Partikel, ersetzt (vgl. Kapitel 3.1.5) und die Veränderung der Partikelgröße mit der Parsum<sup>®</sup> Sonde *in-line* gemessen. Abbildung 3.9 a) und b) stellt die detektierten Partikelgrößenquantile vor und nach dem Austausch der Cellets als Ergebnis dar. Beide Experimente zeigten nach dem Austausch einen leichten Anstieg der gemessenen  $x_{75}$ - und  $x_{90}$ -Werte. Bei identischer Batchgröße lag für große Partikel eine verringerte Partikelanzahl vor, sodass eine reduzierte Partikelrate resultierte. Experiment zwei demonstrierte deshalb eine sichtbar größere Streuung für den  $x_{90}$ -Wert. Nichtsdestotrotz zeigte auch dieser einen visuell erkennbaren Anstieg der Partikelgröße nach dem Austausch der Cellets. Keinen sichtbaren Anstieg wiesen in beiden Experimenten die gemessenen  $x_{10}$ -,  $x_{25}$ - und  $x_{50}$ -Werte auf.

Wiegel et al. untersuchten in einem ähnlichen Experiment die Detektion von Agglomeraten unter Anwendung des Ringspeichers. In ausgewählten „Schnappschüssen“ als Darstellung der volumenbasierten Dichteverteilung zu einem bestimmten Zeitpunkt  $t$  repräsentierte ein sinkender Peak bei 290  $\mu\text{m}$  die Cellets 200 und ein wachsender Peak bei 1178  $\mu\text{m}$  den steigendem Anteil der Cellets 1000 [118]. Damit konnte bereits gezeigt werden, dass die Parsum<sup>®</sup> Sonde nebeneinander liegende Fraktionen detektieren kann. Die dabei angewendete *off-line* Auswertung, dargestellt für definierte Zeitpunkte, eignet sich jedoch nicht für eine Partikelgrößenregelung.

Die in der hier vorliegenden Arbeit *in-line* generierten Echtzeitdaten demonstrierten nur für das 75 %- und das 90 %-Quantil die Fähigkeit, 2 % (*m/m*) großer Cellets in einer

Gesamtheit kleinerer Cellets zu detektieren. Beide Experimente zeigten, unabhängig von den verwendeten Größen, nur für den  $x_{75}$ - und  $x_{90}$ - Wert einen sichtbaren Anstieg der Partikelgröße. Folglich muss, um auf solch kleine Prozessvariationen reagieren zu können, einer dieser Werte als mögliche Prozessvariable für eine Partikelgrößenregelung gewählt werden. Untersuchungen der Präzision in Kapitel 3.1.6.1 zeigten bereits, dass der  $x_{90}$ -Wert als Prozessvariable ungeeignet ist. Die in Kapitel 3.1.5 diskutierten Ergebnisse für den Austausch von 5 % ( $m/m$ ) Cellets zeigten dagegen eine sichtbare Partikelgrößenänderung. Diese Beobachtung konnte für einen Austausch von 2 % ( $m/m$ ) Cellets nicht bestätigt werden. Die Selektivität der *in-line* Partikelgrößenmessung mit dem modifizierten Speichersystems ist somit von dem Anteil der zu detektierenden Partikel abhängig.

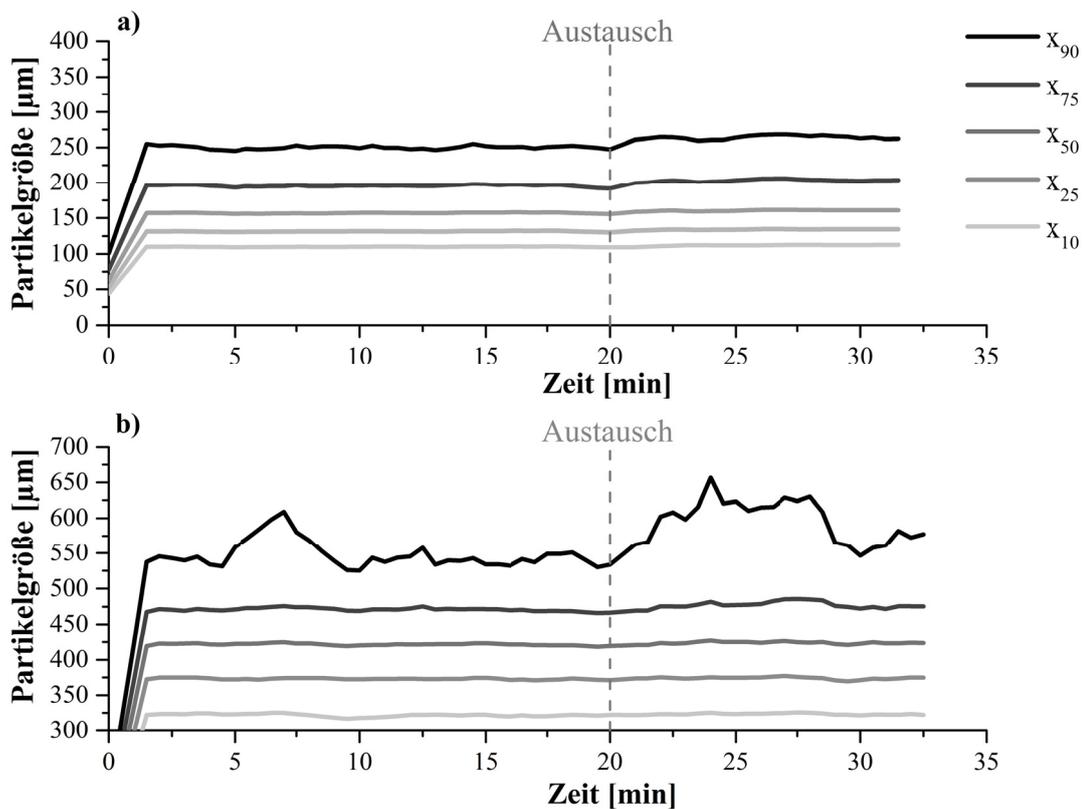


Abbildung 3.9: Partikelgrößenquantile gemessen unter Verwendung des zeitbasierten Partikelspeichers für Cellets 100 vor und nach dem Austausch von 2 % Cellets 200 (a) und für Cellets 350 vor und nach dem Austausch von 2 % Cellets 700 (b)

### 3.1.6.3 Robustheit der *in-line* Partikelgrößenmessung

#### 3.1.6.3.1 Einfluss der Produkttemperatur

Untersuchungen der *in-line* Partikelgrößenmessungen bei Produkttemperaturen von 27 °C ( $x_{50}$ :  $392 \pm 6 \mu\text{m}$ ; IQR:  $188 \pm 12 \mu\text{m}$ ), 40 °C ( $x_{50}$ :  $399 \pm 7 \mu\text{m}$ ; IQR:  $184 \pm 20 \mu\text{m}$ ) und 55 °C ( $x_{50}$ :  $388 \pm 12 \mu\text{m}$ ; IQR:  $172 \pm 14 \mu\text{m}$ ) zeigten sowohl für die Partikelgröße, bestimmt als  $x_{50}$ -Wert, als auch für die IQR eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen der *at-line* Messung ( $x_{50}$ :  $409 \pm 4 \mu\text{m}$ ; IQR:  $193 \pm 3 \mu\text{m}$ ). Abbildung 3.10 a) stellt die Ergebnisse zusammen mit der jeweils ermittelten Standardabweichung  $sd$  dar. Insgesamt konnte kein Einfluss der hier untersuchten Produkttemperaturen auf die *in-line* Messung mit der Parsum<sup>®</sup> Sonde beobachtet werden.

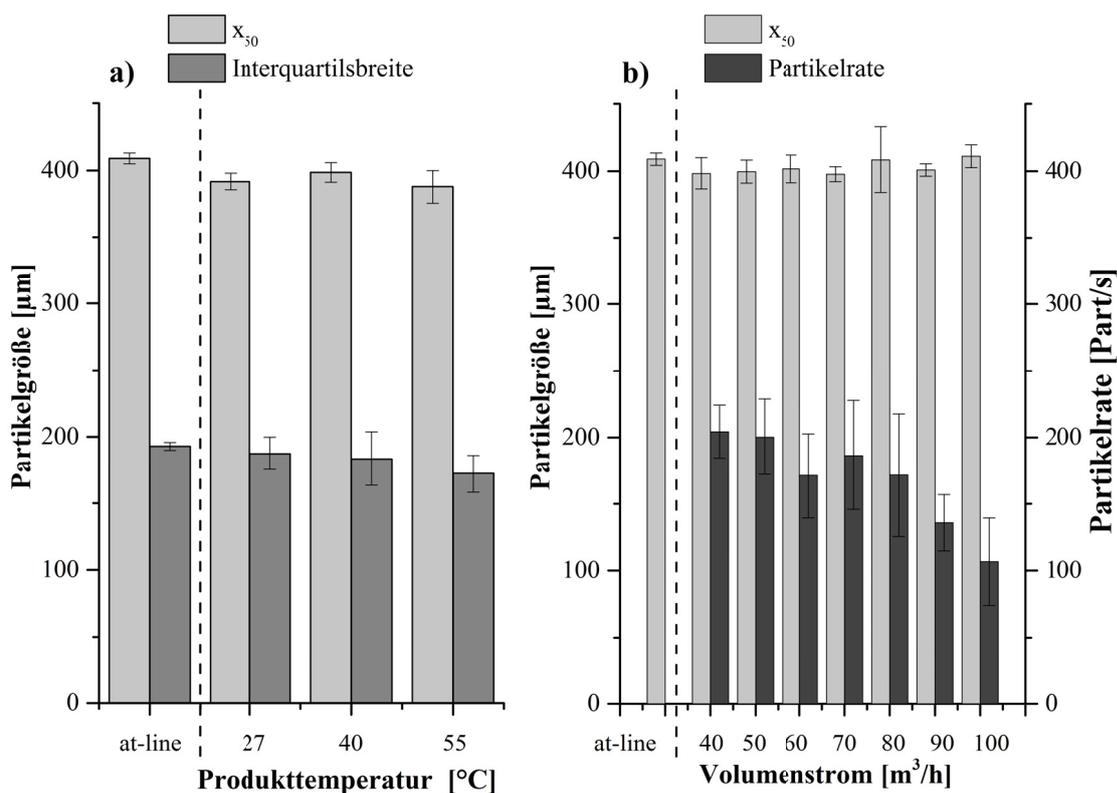


Abbildung 3.10:  $x_{50}$  [ $\mu\text{m}$ ] und IQR [ $\mu\text{m}$ ] gemessen bei steigenden Produkttemperaturen und verglichen mit der *at-line* Messung,  $mw \pm sd$ ,  $n=6$  (*in-line*),  $n=3$  (*at-line*) (a);  $x_{50}$  [ $\mu\text{m}$ ] und Partikelrate [Part/s] gemessen bei steigenden Volumenströmen  $mw \pm sd$ ,  $n=6$  (*in-line*),  $n=3$  (*at-line*) (b)

#### 3.1.6.3.2 Einfluss des Volumenstroms

Um über den gesamten Prozess ein stabiles Wirbelbett sicherzustellen, erfolgt üblicherweise mit wachsender Partikelgröße eine Steigerung des Volumenstromes [13].

Nachfolgend wurde deshalb der Einfluss steigender Volumenströme auf die *in-line* Partikelgrößenmessung mit der Sonde untersucht. Als Referenz diente die zuvor beschriebene *at-line* Messung ( $x_{50}$ :  $409 \pm 7 \mu\text{m}$ ). Verglichen mit dieser zeigten die *in-line* bei Volumenströmen von  $40 \text{ m}^3/\text{h}$  bis  $100 \text{ m}^3/\text{h}$  gemessenen  $x_{50}$ -Werte, dargestellt in Abbildung 3.10 b), eine gute Übereinstimmung. Bei Volumenströmen von  $40 \text{ m}^3/\text{h}$  ( $\sim 204$  Part/s) bis  $80 \text{ m}^3/\text{h}$  ( $\sim 87$  Part/s) demonstrierte auch die Partikelrate vergleichbare Ergebnisse. Eine weitere Steigerung des Volumenstromes auf  $100 \text{ m}^3/\text{h}$  führte (verglichen mit den Ergebnissen generiert bei einem Volumenstrom von  $40 \text{ m}^3/\text{h}$ ) zu einem signifikanten ( $\alpha = 0,05$ ) Abfall der Partikelrate auf  $\sim 107$  Partikel pro Sekunde. Dies ließ vermuten, dass bedingt durch die geringere Masse, insbesondere kleinere Partikel bei gesteigertem Volumenstrom in den oberen Teil des Granulierbehälters transportiert wurden, sodass die Anzahl der Partikel im unteren Teil des Behälters abnahm. Aufgrund der Dominanz des Volumens haben kleine Partikel eine geringere Wertung als große Partikel bei der Bestimmung der Volumenverteilung [118]. Folglich resultierte bei gesteigerten Volumenströmen eine signifikante Abnahme der Partikelrate, jedoch keine signifikante Veränderung der gemessenen  $x_{50}$ -Werte. Der Einfluss des Volumenstromes auf die Partikelrate wurde bereits von Foltman [102] beschrieben und konnte mit den in dieser Arbeit dargestellten Ergebnissen bestätigt werden.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse keinen für eine Prozessregelung relevanten Einfluss variierender Volumenströme auf die *in-line* Partikelgrößenmessung bei Anwendung des modifizierten, zeitbasierten Speichersystems. Um während des gesamten Prozesses eine ausreichende Datenrate und somit eine hohe statistische Sicherheit der Messung zu gewährleisten, sollten Volumenströme über  $80 \text{ m}^3/\text{h}$  vermieden werden.

#### 3.1.6.3.3 Einfluss der Prozessfeuchte

Während eines Wirbelschichtgranulationsprozesses hängt das Granulatwachstum unter anderem stark von der im Wirbelbett generierten Prozessfeuchte ab [29]. Sprühdichte, Zulufttemperatur und Volumenstrom beeinflussen diese, sodass in Abhängigkeit der Parametereinstellungen eine variierende Prozessfeuchte resultiert. Um auch bei variierender Prozessfeuchte eine zuverlässige *in-line* Messung sicherzustellen, erfolgt nachfolgend die Untersuchung des Einflusses steigender Prozessfeuchten (gemessen als Abluftfeuchte) auf die *in-line* Partikelgrößenmessung. Mittels einer Dampfquelle wurde

dafür die Zuluftfeuchte von 12 % auf 58 % erhöht und die Partikelgröße *in-line* mit der Parsum<sup>®</sup> Sonde gemessen (Kapitel 6.3.6.1).

Abbildung 3.11 stellt als Ergebnisse die detektierten  $x_{50}$ -Werte und die IQR dar. Die bei einer Prozessfeuchte von 12 % generierten Daten dienen als Referenzmessung ( $x_{50}$ :  $162 \pm 2 \mu\text{m}$ , IQR:  $76 \pm 2 \mu\text{m}$ ). Verglichen mit dieser zeigten die Ergebnisse, ermittelt bei einer Zuluftfeuchte von 18 % ( $x_{50}$ :  $158 \pm 1 \mu\text{m}$ ; IQR:  $74 \pm 3 \mu\text{m}$ ), 32 % ( $x_{50}$ :  $158 \pm 1 \mu\text{m}$ ; IQR:  $76 \pm 3 \mu\text{m}$ ) und 48 % ( $x_{50}$ :  $159 \pm 1 \mu\text{m}$ ; IQR:  $76 \pm 3 \mu\text{m}$ ), eine hohe Übereinstimmung. Auch für die bei einem relativ hohen Feuchtelevel von 58 % generierten Daten ( $x_{50}$ :  $157 \pm 1 \mu\text{m}$ ; IQR:  $73 \pm 3 \mu\text{m}$ ) wurde eine gute Vergleichbarkeit gefunden. Insgesamt demonstrierten die Ergebnisse somit eine robuste *in-line* Partikelgrößenmessung für Prozessfeuchten bis zu 58 %.

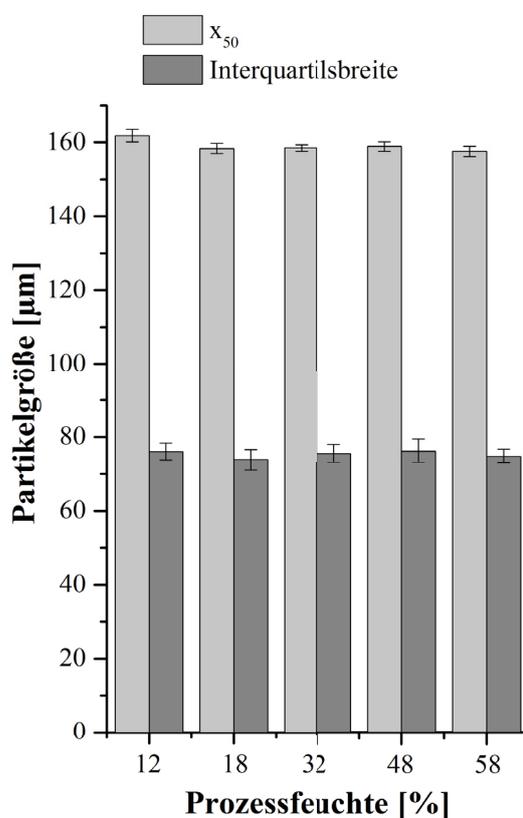


Abbildung 3.11:  $x_{50}$  [μm] und IQR [μm] gemessen bei variierenden Prozessfeuchten  $m \pm sd$ ,  $n=6$

### **3.1.7 Zusammenfassung: Evaluierung der *in-line* Partikelgrößenmessung mit zeitbasiertem Partikelspeicher**

Ein modifizierter Partikelspeicher konnte, verglichen mit dem konventionell genutzten Ringspeicher, als vorteilhaft für die Partikelgrößenregelung identifiziert werden. Der Ringspeicher zeigte eine Antwortzeit abhängig von der Partikelrate. Der zeitbasierte Partikelspeicher demonstrierte eine konstante und insbesondere bei kleinen Partikelraten deutlich schnellere Antwortzeit. Die Ergebnisse zeigten somit einen reduzierten Einfluss der Partikelrate. Eine Evaluierung der Streuung bewies darüber hinaus eine höhere Präzision der Partikelgrößenmessung bei Anwendung des zeitbasierten Partikelspeichers.

Insgesamt konnten damit die Vorteile des modifizierten Partikelspeichers gegenüber dem konventionell genutzten Ringspeicher hinsichtlich einer Partikelgrößenregelung dargestellt werden. Weiterhin demonstrierte die nachfolgend durchgeführte Leistungsqualifizierung eine angemessene Präzision, Spezifität und Robustheit für die *in-line* Partikelgrößenmessung bei variierenden Bedingungen. Folglich stellt die Parsum<sup>®</sup> Sonde unter Anwendung des modifizierten Speichersystems ein geeignetes Messsystem für eine Partikelgrößenregelung während des Wirbelschichtgranulationsprozesses dar.

## **3.2 Implementierung einer Regelstrategie für die Partikelgrößenregelung\***

### **3.2.1 Einleitung**

Die Regelung kritischer Qualitätsattribute ermöglicht die Identifikation und Minimierung potentieller Abweichungen schon während des Prozesses und erlaubt somit die Sicherstellung einer definierten Produktqualität. Im besten Fall resultiert eine erhöhte Prozesssicherheit und damit verbunden eine potentielle Reduktion von Fehlchargen. Dies verspricht eine Verringerung des Abfallaufkommens sowie einen reduzierten Ressourcenverbrauch. Des Weiteren kann der Prozess durch eine Verkürzung der Prozesszeit optimiert und ineffiziente Prozesse, bei gleichbleibender Produktqualität, deutlich effizienter gestaltet werden.

Nachdem die Parsum<sup>®</sup> Sonde, unter Anwendung eines zeitbasierten Speichers, als geeignetes Messsystem für eine Partikelgrößenregelung identifiziert wurde, soll nachfolgend eine geeignete Regelstrategie für die Partikelgrößenregelung während des Wirbelschichtgranulationsprozesses entwickelt und implementiert werden.

Mittels eines statistischen Versuchsplanes erfolgt zunächst die Identifizierung einer geeigneten Stellgröße. Als Regelement für eine Rückkopplungsschleife dient ein PI-Regler, bestehend aus einem P- und I-Glied. Um ein möglichst günstiges Regelverhalten über die Regelstrecke zu erreichen, werden zunächst die optimalen Einstellwerte evaluiert. Danach erfolgt, in Abhängigkeit der verwendeten Formulierung, die Definition eines spezifischen Funktionsbereiches für die Partikelgrößenregelung. Basierend auf diesem, sollen anschließend die Funktionalität und Robustheit der Partikelgrößenregelung überprüft und die sich daraus ergebenden Möglichkeiten für eine Prozessverkürzung bei gleichbleibender Produktqualität diskutiert und bewertet werden. Für die zunächst durchgeführte Evaluierung der implementierten Regelstrategie dient eine robust reagierende Placeboformulierung.

---

\* Teile der in diesem Abschnitt aufgeführten Ergebnisse wurden in „T. Reimers, J. Thies, P. Stöckel, S. Dietrich, M. Pein-Hackelbusch, J. Quodbach (2019). Implementation of real-time and in-line feedback control for a fluid bed granulation process. *International Journal of Pharmaceutics*, 567:1-10“ publiziert.

### 3.2.2 Identifizierung einer geeigneten Stellgröße

#### 3.2.2.1 Placeboformulierung

Eine Pulvermischung bestehend aus Lactose und MCC sowie eine wässrige PVP 90 Lösung (5,5 % (m/m)) als Sprühflüssigkeit diente als Placeboformulierung. Tabelle 3.3 führt die absoluten und relativen Anteile der Zusammensetzung pro Batch auf.

Tabelle 3.3: Bestandteile der Placeboformulierung in [g] bzw. [%] pro Batch

|                  | Material         | Menge<br>[g] | Menge<br>[%] |
|------------------|------------------|--------------|--------------|
| Pulvermischung   | Lactose          | 1000         | 66,67        |
|                  | MCC              | 500          | 33,33        |
| Sprühflüssigkeit | PVP 90           | 60           | 5,5          |
|                  | H <sub>2</sub> O | 1031         | 94,5         |

#### 3.2.2.2 Durchführung eines statistischen Versuchsplanes

Die Sprühdichte und der Sprühdruk als wichtige Einflussfaktoren auf die Partikelgröße werden auch als Schlüsselvariablen des Granulationsprozesses bezeichnet [14, 29]. Mit einem statistischen Versuchsplan erfolgte die gezielte Untersuchung des Effektes beider Parameter für die Placeboformulierung, um anschließend eine geeignete Stellgröße für die Regelung zu identifizieren. Dafür wurde der Einfluss von Sprühdruk und Sprühdichte als variable Faktoren auf die Partikelgröße evaluiert. Um ein maximales Ergebnis zu erzielen, wurde basierend auf zuvor durchgeführten Vorversuchen, der Versuchsraum in einem möglichst großen Bereich festgelegt. Eine Übersicht gibt Tabelle 6.15 in Kapitel 6.4.7. Im Rahmen eines  $2^2$  voll faktoriellen Versuchsplanes mit drei Wiederholungen am Zentralpunkt erfolgten insgesamt sieben Experimente. Der Volumenstrom während der Granulation wurde in Abhängigkeit des PVP-Massestromes, wie in Tabelle 6.10 dargestellt, angepasst.

Als Ergebnis wurden zunächst die gemessenen  $x_{50}$ -Werte gegen die gesprühte Menge Sprühflüssigkeit aufgetragen. Ausgehend von der jeweiligen Sprühdichte wurde die pro Zeiteinheit gesprühte Menge Sprühflüssigkeit berechnet und addiert. Wie in Abbildung 3.12 dargestellt, demonstrierten alle Experimente einen zweiphasigen Kurvenverlauf, mit einem zu Beginn der Sprühphase schnellen und steilen Anstieg der Partikelgröße und einem abgeschwächten, aber stetigen Wachstum in Phase 2. In

Abhängigkeit der jeweiligen Einstellungen für Sprühdruk und Sprühdrate unterschieden sich Ausprägung und Länge beider Phasen. Beschreibungen in der Literatur führen ebenfalls einen zweiphasigen Verlauf des Wirbelschichtgranulationsprozesses auf.

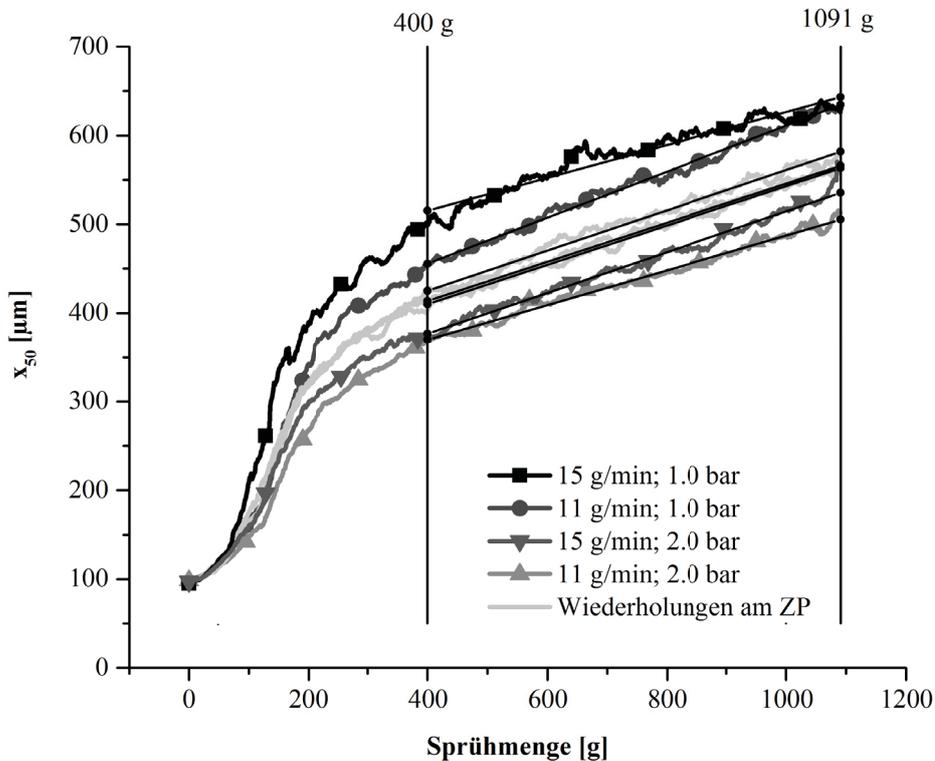


Abbildung 3.12:  $x_{50}$  [ $\mu\text{m}$ ] gemessen für variierende Einstellungen der Sprühdrate und des Sprühdrukkes aufgetragen gegen die gesprühte Menge Sprühflüssigkeit und dargestellt mit linearer Regressionsgeraden für den Kurvenabschnitt zwischen 400 und 1091 g für die Placeboformulierung

Schaefer et al. führten das starke Wachstum zu Beginn auf die anfängliche Kernbildung aus den primären Pulverpartikeln zurück, welches nach Zugabe einer bestimmten Bindermenge, aufgrund des sinkenden Feinanteils, abschwächt. In Abhängigkeit der Tropfengröße entstehen durch Flüssigkeitsbrücken zu Beginn Kerne, bestehend aus zwei oder mehreren Primärpartikeln, welche die verbleibenden Primärpartikel meist über *pendulare* Bindungen vereinen [24]. Da die Festigkeit der Bindung umgekehrt proportional zum Durchmesser des Partikels ist [22], binden Primärpartikel eher mit anderen Primärpartikeln oder an einen schon bestehenden Kern. Die Vereinigung zweier Kerne miteinander ist somit unwahrscheinlicher. Mit abnehmender Anzahl der Primärpartikel sinkt folglich die Wachstumsrate, es resultiert eine Abschwächung der Wachstumskurve [24]. Große Tropfen können nicht nur eine höhere Anzahl von Primärpartikeln, sondern aufgrund der Formation von *funicularen* und *kapillaren*

Bindungen auch größere Partikel miteinander verbinden. Bei großen Tropfen resultiert deshalb eine stärkere Abschwächung des Wachstums [26].

In Phase 2 zeigten alle Experimente ein annähernd lineares Partikelgrößenwachstum. Aufgrund der relativ großen Streuung der Werte diente eine für diesen Kurvenabschnitt (400-1091 g) erstellte lineare Regressionsgerade als Vorhersagemodell ( $\text{adj. } R^2 < 0,99$ ), um den  $x_{50}$ -Wert bei einer gesprühten Zielmenge von 1091 g möglichst genau zu bestimmen. Dieser stellte nachfolgend die Zielgröße zur Evaluierung der Zusammenhänge zwischen Prozessparameter und Partikelgröße im untersuchten Prozessraum dar. Mit der Software Modde<sup>®</sup> 12 (Sartorius Stedim Biotech, Umeå, Schweden) konnte anschließend ein lineares Regressionsmodell mit ausreichender Güte erstellt werden. Das Modell zeigt einen statistisch signifikanten ( $\alpha = 0,05$ ), negativen Einfluss des Sprühdrukkes ( $R^2 = 0,967$ ;  $Q^2 = 0,874$ ). Abbildung 3.13 gibt das Ergebnis als Koeffizientendiagramm wieder. Die Fehlerbalken stellen jeweils das 95 %-Konfidenzintervall des Faktors dar.

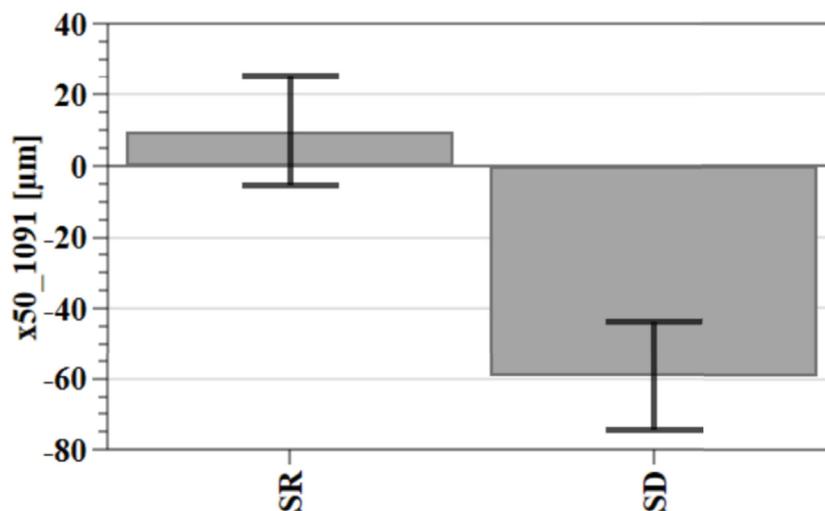


Abbildung 3.13: Koeffizientendiagramm für die Sprütrate (SR) und den Sprühdruk (SD) als untersuchte Einflussfaktoren auf den  $x_{50}$ -Wert gemessen nach einer Sprühmenge von 1091 g als Endpunkt der Sprühphase, dargestellt mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall als Fehlerbalken

Die vorliegenden Ergebnisse ließen darauf schließen, dass ein zunehmender Sprühdruk zur Produktion kleinerer Granulate führt. Variationen des Sprühdrukkes, bei gleichzeitig konstanter Sprütrate, resultieren in einem veränderten Massenverhältnis zwischen Sprühluft und Sprühflüssigkeit und damit in einer veränderten Tropfengröße bei Zerstäubung [37]. Schäfer et al. demonstrierten weiterhin eine lineare Korrelation

zwischen der Tropfengröße und der Größe des Granulates und beschrieben daraufhin die Variation der Sprühluftmenge als bestgeeigneten Weg für die Kontrolle der finalen Granulatgröße [26]. Größere Tropfen führen zu größeren und dichteren Granulaten [29].

Das relative Verhältnis zwischen der Größe der Tropfen und der primären Pulverpartikel ist ein entscheidender Faktor für den Kernbildungsmechanismus [18]. Abhängig von diesem beschreibt die Literatur zwei unterschiedliche Mechanismen. Für große Tropfen, in Relation zur Partikelgröße, ist die Kernbildung als das Eintauchen kleiner Partikel in große Tropfen mit dem Begriff *Immersion* beschrieben. Es resultieren Kerne mit flüssigkeitsgesättigten Poren. Sind die Tropfen relativ klein, bezogen auf die Partikelgröße, findet die Kernbildung durch eine *Distribution*, also eine Verteilung der Tropfen auf der Oberfläche der Partikel statt, welche sich dann vereinen und sehr wahrscheinlich Kerne mit Lufteinschlüssen bilden [124, 125]. Ein großer Tropfen kann verglichen mit einem kleinen Tropfen eine größere Anzahl Partikel miteinander verbinden, sodass eine geringere Anzahl größerer Kerne resultiert [24]. Der Dispersionsgrad der Sprühflüssigkeit, der die Vermischung von Binder und Partikeln beschreibt, ist ein weiterer wichtiger Faktor für das Granulatwachstum [18]. Dieser wird unter anderem von Sprühdruk und Sprütrate bestimmt.

Überraschenderweise zeigte das in dieser Arbeit ermittelte Modell keinen signifikanten Einfluss der Sprütrate auf die Partikelgröße. Die Literatur beschreibt dagegen eine gesteigerte Partikelgröße bei Erhöhung der Sprütrate [18]. Schæfer et al. fanden einen direkt proportionalen Einfluss der Sprütrate auf die Partikelgröße und begründeten diese Beobachtung mit einer gesteigerten Feuchte und einer dadurch erhöhten Anzahl von potentiellen Flüssigkeitsbrücken an der Oberfläche der Partikel [38]. Eine Erhöhung der Sprütrate führt zu zwei gleichzeitig das Partikelwachstum beeinflussenden Effekten. Zum einen resultiert eine gesteigerte Prozessfeuchte im Wirbelbett und damit eine größere Anzahl von Flüssigkeitsbrücken sowie ein gesteigertes Bindungspotential zwischen den Partikeln [29]. Zum anderen führt bei gleichzeitig konstantem Sprühdruk eine Variation der Sprütrate zu einem veränderten Massenverhältnis zwischen Sprühluft und Sprühflüssigkeit. Es resultieren eine kleinere, bzw. größere Tropfengröße, welche wiederum das Granulatwachstum beeinflusst [7]. Um den alleinigen Einfluss variierender Feuchten im Wirbelbett zu untersuchen, sollten deshalb variierende Sprütraten bei gleichzeitig konstanter Tropfengröße evaluiert werden [38]. Ormos et al. erreichten durch

Erhöhung beider Parameter, der Sprütrate und des Sprühdrukkes, eine nahezu gleichbleibende Flüssigkeitsdispersion und beobachteten eine leicht verminderte Partikelgröße [126].

Mit einer Variation der Sprütrate von 11 g/min auf 15 g/min war möglicherweise der Versuchsraum zu klein gewählt, um einen signifikanten Einfluss der Sprütrate bei konstantem Sprühdruk zu erreichen. Darüber hinaus implizierten die Ergebnisse, dass die Placeboformulierung sehr robust auf Änderungen der Sprütrate in dem gewählten Versuchsraum reagierte. Der Sprühdruk konnte dagegen für die Placeboformulierung als geeignete Stellgröße für eine Partikelgrößenregelung identifiziert werden.

### **3.2.3 Implementierung einer geeigneten Regelstrategie**

Während des Wirbelschichtgranulationsprozesses übernimmt ein PID-Regler bereits die Steuerung wichtiger Prozessparameter, beispielsweise des Volumenstromes und der Zulufttemperatur [78]. Die Implementierung eines weiteren PID-Regelementes erforderte somit keinen großen Aufwand. Für eine Partikelgrößenregelung während des Wirbelschichtgranulationsprozesses erfolgte deshalb nachfolgend die Integration einer Rückkopplungsschleife in die speicherprogrammierbare Steuerung, genannt ProcessView (Glatt Version 2), des Wirbelschichtgranulators (*Glatt Powder Coater and Granulator, GPCG2*) mittels eines PID-Regelementes. Zusammengesetzt aus dem P-, I- und D-Glied [127] antwortet der D-Anteil auf die zeitliche Änderung der Regelabweichung und reagiert folglich sehr empfindlich auf stark schwankende Eingangswerte [81]. Bei rauschenden Signalen wird deshalb die Verwendung eines PI-Reglers empfohlen [63]. Um eine Überreaktion der Regelung auf die üblicherweise während eines Wirbelschichtgranulationsprozesses schwankende Partikelgröße [95] zu vermeiden, wurde das D-Glied in dieser Arbeit auf Null gesetzt. Es resultierte ein PI-Regler mit der in Gleichung 3.1 [81] dargestellten Differentialgleichung.

$$y(t) = K_R \left[ x_d(t) + \frac{1}{T_N} \int_0^t x_d(\tau) d\tau \right] \quad (\text{Gl. 3.1})$$

mit:

$K_R$  Gemeinsame Regelverstärkung  
 $x_d$  Regelabweichung  
 $y$  Stellgröße  
 $T_N$  Nachstellzeit  
 $\tau$  Zeitkonstante

Es gilt [81]:

$$K_I = \frac{K_R}{T_N} \quad (\text{Gl. 3.2})$$

Demzufolge kann die Differentialgleichung des PI-Reglers auch mit Gleichung 3.3 als Summe des P- und I-Gliedes dargestellt werden.

$$y(t) = K_P x_d(t) + K_I \int_0^t x_d(\tau) d\tau \quad (\text{Gl. 3.3})$$

Die Sprungantwort des PI-Reglers, dargestellt in Abbildung 3.14, entspricht somit einem Sprung der Größe  $K_P * x_d$  zu dem der I-Anteil addiert wird.

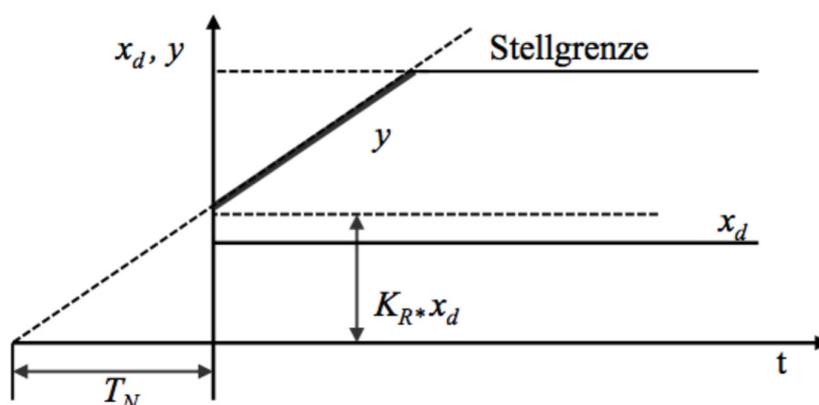


Abbildung 3.14: Sprungantwort des PI-Reglers [81]

Vorherige Ergebnisse (Kapitel 3.1.5 und 3.1.6.1.2) identifizierten den  $x_{75}$ -Wert als potentielle Prozessvariable. Eine ausreichende Selektivität der *in-line* Messung bei Betrachtung des  $x_{75}$ -Wertes erlaubt eine frühe Detektion möglicher Prozessinstabilitäten.

Aufgrund relativ hoher Schwankungen (Kapitel 3.1.5) wird der  $x_{75}$ -Wert jedoch bei Granulationsprozessen selten als charakteristischer Wert betrachtet. Eine wichtige Kenngröße dagegen stellt der  $x_{50}$ -Wert als mediane Partikelgröße dar [96] (Kapitel 3.1.6). Um eine stabile Partikelgrößenregelung zu realisieren, diente dieser nachfolgend als Prozessvariable für die Regelung. Inwieweit der  $x_{75}$ -Wert als Prozessvariable eine stabile Partikelgrößenregelung erlaubt bleibt zu untersuchen.

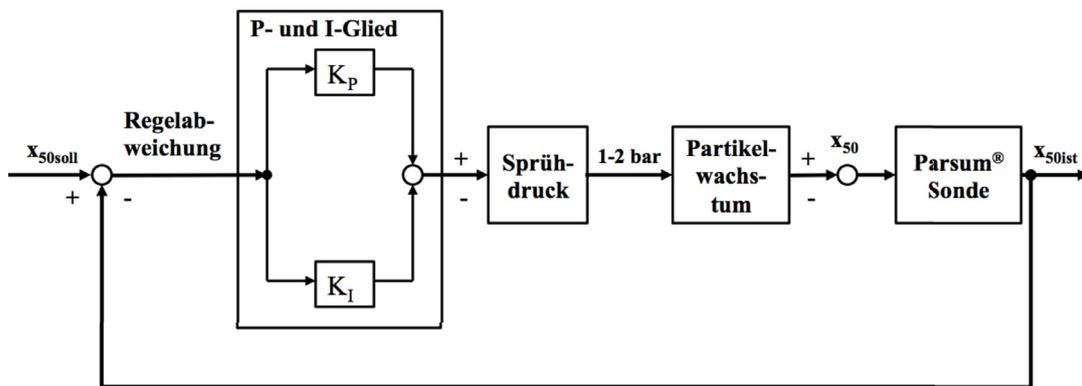


Abbildung 3.15: Blockschema des implementierten Regelkreises

Anders als bei einem konventionellen PI-Regler verändert sich der  $x_{50}$ -Wert als gewählte Zielgröße während des Prozesses. Die Einführung einer Zielpartikelgrößenkurve ermöglichte die Realisierung der bei fortschreitender Prozesszeit wachsenden  $x_{50}$ -Werte. Abbildung 3.15 zeigt das Grundprinzip des Regelkreises als Blockschema. Als Grundprinzip der implementierten Regelstrategie ermittelte die Parsum<sup>®</sup> Sonde unter Anwendung des zeitbasierten Partikelspeichers den  $x_{50}$ -Wert als Istwert  $x$  zugehörig zu einem Zeitpunkt  $t$ , nachfolgend bezeichnet als  $x_{50\text{ist}}(t)$ . Dieser wurde mit dem über die Zielpartikelgrößenkurve generierten Sollwert  $w$ , nachfolgend dargestellt als  $x_{50\text{soll}}(t)$ , verglichen. Die Differenz beider ( $x_{50\text{ist}}(t) - x_{50\text{soll}}(t)$ ) ergab die Regelabweichung  $x_d$ . Basierend auf der Übertragungsfunktion des PI-Reglers, welche sich durch die Laplace Transformation der Differentialgleichung (Gleichung 3.3) bildet [81], erfolgte anschließend die Anpassung des Sprühdruckes als Stellgröße. Dieser beeinflusste das Partikelwachstum und bewirkte somit eine Veränderung der Partikelgröße, sodass eine Korrektur der Regelabweichung resultierte.

Da Partikelgrößenwachstum alleinig während des Sprühens stattfindet, war eine Partikelgrößenregelung nur in diesem Prozessabschnitt möglich. Eine während der

Trocknungsphase durch Abrieb und Bruch resultierende Zerkleinerung der gebildeten Granulate [18] konnte durch die Regelung nicht beeinflusst werden.

Für die zuvor durchgeführte Leistungsqualifizierung (Kapitel 3.1.6) wurde ein Zeitintervall von 30 s als Kompromiss zwischen Datenmenge und Datenrate gewählt. Ein Vergleich der Partikelgröße, ermittelt für unterschiedliche Zeitintervalle (Kapitel 3.1.4), zeigte einen annähernd identischen Kurvenverlauf nach SG-Glättung. Um ein besseres Ansprechen auf schnelle Änderungen zu ermöglichen und damit eine effektive Regelung zu realisieren, wurde nachfolgend ein Zeitintervall von 5 s für den zeitbasierten Partikelspeicher gewählt. Die Generierung des  $x_{50\text{soll}}$ -Wertes über die Zielpartikelkurve erfolgte ebenfalls in einem 5 s Zeitintervall.

Um eine maximal akzeptierbare Abweichung von der Zielpartikelgröße ( $x_{50\text{soll}}$ ) zu definieren, wurden nachfolgend unterschiedliche Aspekte betrachtet. In der pharmazeutischen Industrie dient üblicherweise ein  $vk$  von 1-2 % als maximal akzeptabler Grenzwert für die Präzision einer analytischen Methode [123]. Die in Kapitel 3.1.6.1 aufgeführten Ergebnisse bestätigten diesen mit  $\sim 1$  % bereits für die *in-line* Messung mit der Sonde im Wirbelbett. Als Kombination aus einer analytischer Methode und einem Prozess muss für die Partikelgrößenregelung ebenfalls der Wirbelschichtgranulationsprozess betrachtet werden. Viele Einflussfaktoren bestimmen die Partikelgröße und können zu einer signifikanten Variation der Produktqualität führen. Die Definition der Präzision des Wirbelschichtgranulationsprozesses ist deshalb komplexer. Mit 5 % als maximal akzeptierbare Abweichung vom Median konnten sowohl die analytische Präzision als auch die den Prozess beeinflussenden Faktoren mit einbezogen werden. Der definierte Grenzwert diente zunächst nur für den Labormaßstab. Bei einem *Up-Scaling* sollten die veränderten Bedingungen berücksichtigt und dieser angepasst werden. Da der Wirbelschichtgranulationsprozess ein sehr ressourcen- und energieintensiver Prozess ist, wurden nachfolgend nur für gewählte Einstellungen zwei Wiederholungen durchgeführt und die Reproduzierbarkeit überprüft. Für diese diente ebenfalls ein  $vk$  von 5 % als maximal akzeptabler Grenzwert.

Für die Sicherstellung eines realisierbaren Prozessraumes limitierte ein basierend auf Vorversuchen gewählter fixierter Einstellbereich von 1,0-2,0 bar (DoE (Kapitel 3.2.2)), die durch die Partikelgrößenregelung generierten Sprühdrukanspassungen.

Granulationsversuche, durchgeführt mit einem höheren bzw. niedrigeren Sprühdruk, zeigten große Agglomerate im Prozess und damit eine verminderte Produktqualität. Durch den relativ kleinen Produktraum des Granulierbehälters ragte die Sonde selbst bei einer geringen Eintauchtiefe von 6,5 cm weit in diesen hinein und befand sich direkt im Sprühkegel der Düse. Bei hohem Sprühdruk erfolgte eine Freilegung und folglich ein direktes Ansprühen der sonst von fluidisierendem Produkt umgebenden Sonde. Dadurch resultierte vermutlich die Bildung von Produktablagerungen auf der Sonde. Diese lösten sich in undefinierten Zeitabständen und sammelten sich als Klumpen am Boden des Granulierbehälters. Abbildung 3.16 zeigt die Produktablagerung auf der Sonde bei hohem Sprühdruk. Da die Ablagerungen auf der Sonde hinter der Messöffnung entstanden, wurde die Partikelgrößenmessung nicht gestört. Eine weitere Verringerung der Eintauchtiefe war nicht möglich. Wird der Abstand zwischen Granulatorwand und Messöffnung weiter reduziert, resultiert ein behinderter Partikeltransport in das Messvolumen und führt zu einer potentiellen Störung der Messung [120].



Abbildung 3.16: Produktablagerung auf der Sonde bei hohem Sprühdruk

Der fixierte Einstellbereich gilt nur für die verwendete Laboranlage. Im Falle eines *Up-Scaling* der Regelung auf Pilot- oder Produktionsmaßstab ist eine Anpassung sinnvoll. Um eine hohe Prozessstabilität zu gewährleisten, diente für alle Versuche ein Sprühdruk von 2,0 bar als Startpunkt zu Sprühbeginn.

### 3.2.4 Erstellung der Zielpartikelgrößenkurve

Als Basis für die Erstellung der Zielpartikelgrößenkurve dienten die zuvor im Rahmen des statistischen Versuchsplanes für den Zentralpunkt ermittelten Ergebnisse (Kapitel 3.2.2). Durch die Verknüpfung von drei zu einem bestimmten Zeitpunkt  $t$  ( $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$ ) zugeordneten  $x_{50}$ -Werten, konnte der charakteristische zweiphasige Kurvenverlauf möglichst einfach mittels zwei Geraden dargestellt werden. Ein zusätzlich hinzugenommener vierter Zeitpunkt ( $t_3$ ) diente dazu, minimale Unterschiede in der Sprühzeit, resultierend aus der limitierten Sprühratenregelung, zu kompensieren. Durch die Verbindung von  $t_2$  zu  $t_3$  über eine Horizontale stieg die Zielpartikelgröße nach Erreichen von  $t_2$  nicht weiter an, sondern blieb konstant bis zum Erreichen der benötigten Menge Sprühflüssigkeit. Der Zeitpunkt  $t_3$  definierte somit den Endpunkt des Sprühens und damit das Ende der Partikelgrößenregelung.

Die Erstellung der Zielpartikelkurve erfolgte manuell und erlaubte damit eine einfache Anpassung an mögliche Prozessvariationen. Um die unterschiedlichen Wachstumsraten während des Granulationsprozesses sowie die initial mit der Sonde gemessene Partikelgröße bei Verwendung der Placeboformulierung miteinzubeziehen, wurden insbesondere die Steigung der experimentell ermittelten Kurven sowie der initial detektierte  $x_{50}$ -Wert von ungefähr  $100\ \mu\text{m}$  berücksichtigt. Es resultierte eine Zielpartikelkurve, die nicht exakt die tatsächlich gemessenen  $x_{50}$ -Werte traf. Abbildung 3.17 zeigt die Zielpartikelgrößenkurve zusammen mit den gemessenen  $x_{50}$ -Werten am Zentralpunkt. Die genauen Zuordnungen für  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$  und  $t_3$  sind in Tabelle 3.4 aufgeführt. Mit  $\pm 5\%$  als maximaler Abweichung von  $563\ \mu\text{m}$  als Zielpartikelgröße ergaben sich die  $x_{50\text{ist}}$ -Werte von  $535\text{-}591\ \mu\text{m}$  als Grenzwerte.

Tabelle 3.4:  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$  und  $t_3$  der Zielpartikelkurve für die Placeboformulierung

| $t_0$ | Zeitpunkt [s] | $x_{50\text{soll}}$ [ $\mu\text{m}$ ] |
|-------|---------------|---------------------------------------|
| $t_0$ | 0             | 100                                   |
| $t_1$ | 900           | 363                                   |
| $t_2$ | 4680          | 563                                   |
| $t_3$ | Sprühende     | 563                                   |

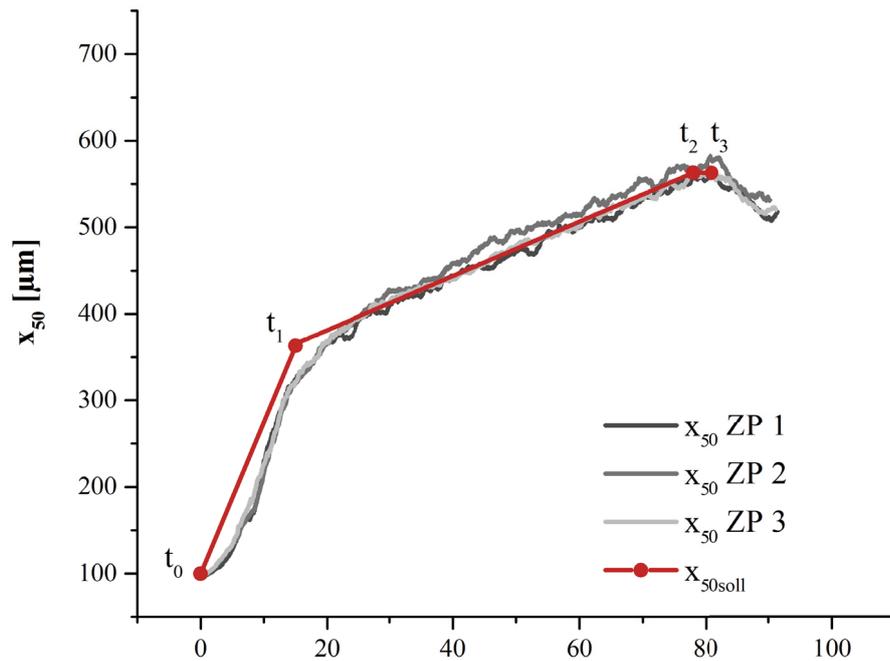


Abbildung 3.17: Zielpartikelgrößenkurve für die Placeboformulierung dargestellt durch  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$  und  $t_3$  basierend auf den am Zentralpunkt (ZP) gemessenen  $x_{50}$ -Werten [ $\mu\text{m}$ ]

### 3.2.5 Optimierung der Einstellwerte

Die Regelverstärkung bestimmt die Änderung der Stellgröße für einen bestimmten Fehler [64]. Durch Optimierung der Einstellwerte kann ein Regler sein Verhalten der Regelstrecke so anpassen, dass ein möglichst günstiges Regelverhalten entsteht. Für einen stabilen Prozess sollte das Regelverhalten eine relativ schnelle Kompensation der Regelabweichung bei minimaler Schwingung zeigen [75]. Perfekt abgestimmte Einstellwerte können jedoch bei starken Störungen in einem instabilen Prozess resultieren. Träge Regler erzielen dagegen eine schlechte Performance. Die Einstellung der Einstellwerte basiert deshalb meist auf einem Kompromiss zwischen Performance und Robustheit der Regelung [63].

Die Literatur beschreibt unterschiedliche Methoden für die Identifizierung der idealen Einstellwerte eines Reglers. Eine optimale Herangehensweise existiert nicht. Am häufigsten finden die Methode nach Ziegler und Nicholas [128], auch als *Closed-Loop Tuning* beschrieben sowie die Methode nach Cohen und Coon (*Open-Loop Tuning*) Anwendung [129]. Da die in dieser Arbeit implementierte Regelung sich aufgrund der nur in eine Richtung ansteigenden Zielgröße von einem herkömmlichen PI-Regler unterschied, war eine Anwendung dieser Methoden nicht möglich. Nachfolgend erfolgte

stattdessen die Anpassung nach dem sogenannten „*Trial-and-Error-Verfahren*“ [63]. Dabei dient das P-Glied als Hauptelement. Ein reiner P-Regler ist durch eine schnelle und damit dynamisch günstige Ausregelung charakterisiert, die mit einer gleichzeitig bleibenden Regeldifferenz verbunden ist. Je größer die eingestellte P-Verstärkung, desto geringer ist die bleibende Regeldifferenz. Eine zu hoch gewählte P-Verstärkung, auch maximale Verstärkung genannt, verursacht starke Prozessschwingungen und führt zu einem instabilen Prozess [64]. Das I-Glied wird erst später hinzugenommen, um die über die reine P-Verstärkung erhaltene Regelantwort zu trimmen. Folglich wird mit einem nur für das proportionale Regelverhalten gewählten Wert gestartet, während das I-Glied auf null gesetzt bleibt [63].

Basierend auf Erfahrungswerten, dienen in dieser Arbeit die Einstellung  $K_P = 10$  und  $K_I = 0$  als Startpunkt. Durch kontinuierliches Reduzieren wurden anschließend schrittweise abnehmende  $K_P$ -Werte (10; 5; 2,5; 1; 0,5) bis 0,5 bei gleichbleibendem  $K_I$ -Wert (0) getestet. Abbildung 3.18 präsentiert die Ergebnisse für eine relativ hohen P-Verstärkung von 10 (Versuch A2.1) und eine im Vergleich dazu geringe P-Verstärkung von 0,5 (Versuch A3.1). Dargestellt sind die Zielpartikelkurve mit  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$  und  $t_3$  in rot, die gemessenen  $x_{50ist}$ -Werte in schwarz und die Anpassung des Sprühdrukkes in grau. Beide Versuche zeigten eine gute Übereinstimmung der in  $t_3$  gemessenen  $x_{50ist}$ -Werte (A2.1 =  $569 \mu\text{m}$ ; A3.1 =  $577 \mu\text{m}$ ) mit der Zielpartikelgröße von  $563 \mu\text{m}$ .

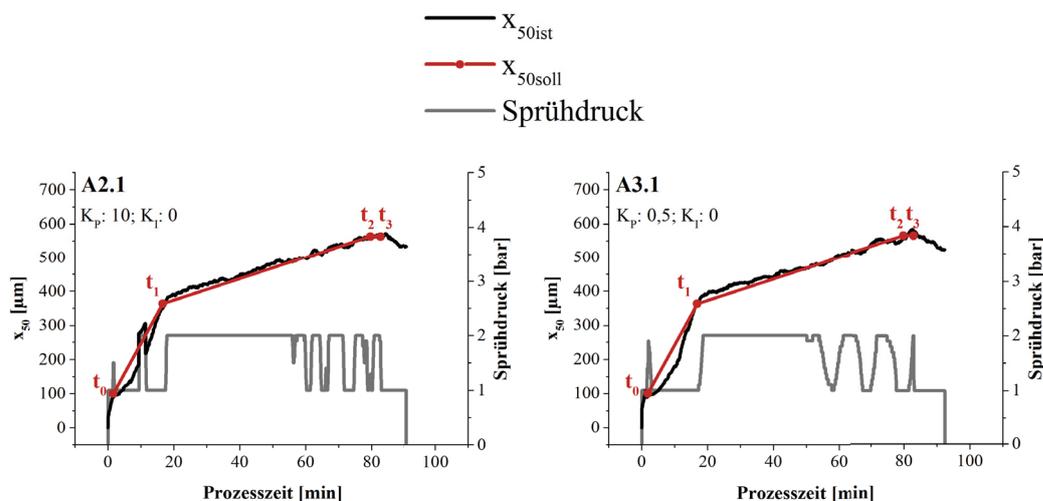


Abbildung 3.18:  $x_{50ist}$  [ $\mu\text{m}$ ] und Anpassung des Sprühdrukkes bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit  $x_{50soll}$  als Zielpartikelgrößenkurve und einer Zielpartikelgröße von  $563 \mu\text{m}$  für Versuch A2.1 ( $K_P = 10$ ) und Versuch A3.1 ( $K_P = 0,5$ )

Der festgelegte Einstellungsbereich des Sprühdrukkes begrenzte die durch die Regelung realisierbare Korrektur, sodass bei beiden Prozessen in den ersten 55 Minuten nur eine bedingte Regelung der Partikelgröße stattfand. Es resultierte eine beinahe konstante Einstellung des Sprühdrukkes auf das Minimum der Stellgröße von 1,0 bar bis  $t_1$  sowie eine darauffolgend konstante Einstellung des Sprühdrukkes auf 2,0 bar als Maximum.

Phase 1 ist charakterisiert durch ein steiles Partikelwachstum zu Beginn der Granulation (Kapitel 3.2.2) [24, 61]. Trotz der minimalen Einstellung des Sprühdrukkes zeigte der *in-line* gemessene  $x_{50ist}$ -Wert in dieser Phase eine deutliche Abweichung von der Zielkurve. Nach Erreichen von  $t_1$  wiesen beide Prozesse ein sichtbares Überschwingen der  $x_{50ist}$ -Werte auf und demonstrierten somit eine relativ träge Reaktion der Partikelgröße auf die Sprühdrukanpassung von 1,0 auf 2,0 bar. Bei beiden Prozessen erreichte der  $x_{50ist}$ -Wert die Zielkurve erst nach einer Prozesszeit von ~55 Minuten. Anschließend konnte dieser der Zielkurve in beiden Fällen gut folgen.

Eine hohe proportionale Verstärkung resultiert generell in einer starken Änderung der Stellgröße als Regelantwort und einer maximalen Überschwingung. Eine kleine P-Verstärkung erzielt hingegen nur eine geringe Änderung und reagiert damit weniger sensitiv auf die berechnete Abweichung [64]. Versuch A2.1 in Abbildung 3.18 zeigte deshalb einen sichtbar höher frequentierten Wechsel zwischen Maximum und Minimum der Stellgröße und demonstrierte damit eine stärkere Dynamik der Regelung bei höherer P-Verstärkung. Eine geringere P-Verstärkung in Versuch A3.1 mit  $K_p = 0,5$  führte dagegen zu einer deutlich trägeren Anpassung des Sprühdrukkes durch die Regelung. Die Detektion von einem oder mehreren großen Partikeln zu Beginn der Sprühphase in Versuch A2.1 zeigte eine direkte Anpassung der Stellgröße auf das Maximum von 2,0 bar und demonstrierte die schnelle Reaktion der Regelung. Im Endprodukt wurden keine Klumpen gefunden. Es wurde somit keine verminderte Produktqualität festgestellt.

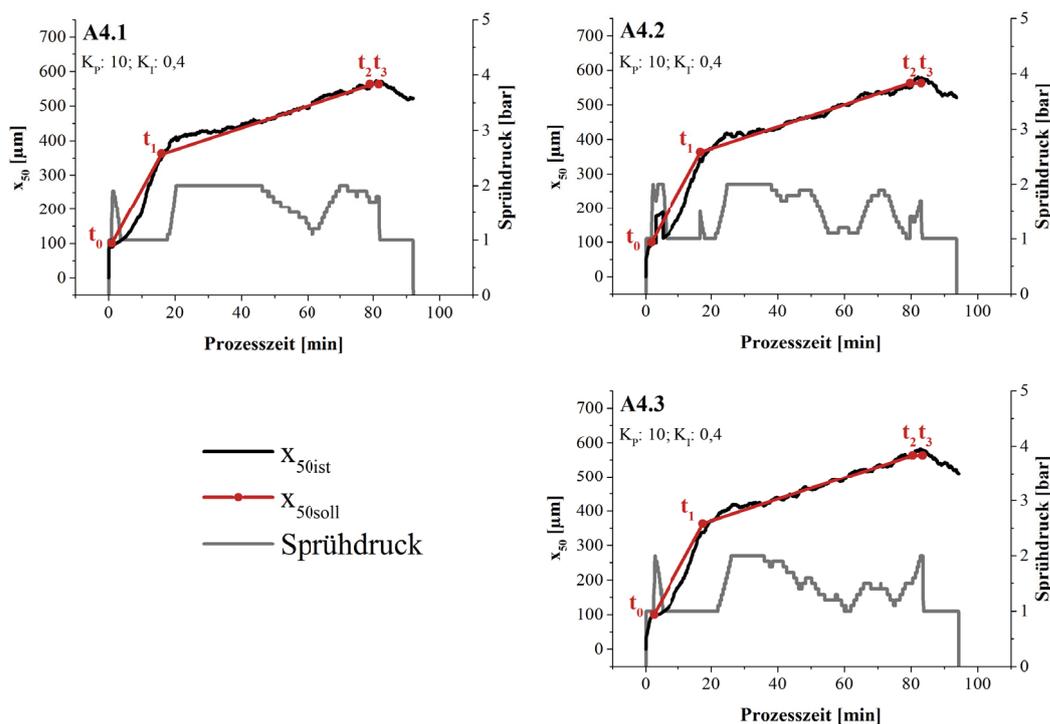


Abbildung 3.19:  $x_{50\text{ist}}$  [ $\mu\text{m}$ ] und Anpassung des Sprühdruckes bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit  $x_{50\text{soll}}$  als Zielpartikelgrößenkurve und einer Zielpartikelgröße von  $563 \mu\text{m}$  für Versuch A4.1, A4.2 und A4.3 durchgeführt mit den finalen Einstellwerten ( $K_P = 10$ ;  $K_I = 0,4$ )

Bei Hinzunahme der I-Verstärkung (begonnen mit 0,2 und aufsteigend bis 0,8) zeigten die Ergebnisse eine deutlich präzisere Anpassung des Sprühdruckes. Wie in der Literatur für einen PI-Regler beschrieben, verlängerte sich, verglichen mit einer reinen P-Regelung, die Antwortzeit [75]. Es resultierte eine langsamere, stufenweise Anpassung des Sprühdruckes. Die Ergebnisse, generiert für die final gewählten Einstellwerte der P- und I-Verstärkung ( $K_P = 10$ ;  $K_I = 0,4$ ), sind mit Versuch A4.1 sowie den beiden Wiederholungen A4.2 und A4.3 in Abbildung 3.19 dargestellt. Mit einem in  $t_3$  gemessenen  $x_{50\text{ist}}$ -Werte von  $556 \mu\text{m}$  zeigte Versuch A4.1 eine sehr gute Übereinstimmung mit der Zielpartikelgröße von  $563 \mu\text{m}$ . Versuch A4.2 und A4.3 wiesen mit einem nach Beenden der Sprühphase gemessenen  $x_{50\text{ist}}$ -Wert von  $579 \mu\text{m}$  eine größere Abweichung auf. Nichtsdestotrotz lagen die in  $t_3$  gemessenen  $x_{50\text{ist}}$ -Werte bei allen Versuchen innerhalb der in Kapitel 3.2.3 definierten Grenzen von  $535\text{-}591 \mu\text{m}$ .

Alle Versuche wiesen weiterhin praktisch keine Regelung in Prozessphase 1 sowie ein Überschwingen nach  $t_1$  auf. Die Ergebnisse ließen vermuten, dass eine Beeinflussung des

Partikelwachstums durch die Regelung, aufgrund des fixierten Sprühdrukereiches in dieser Phase, nur begrenzt möglich ist. Insgesamt ermöglichten die gewählten Einstellwerte eine relativ schnell reagierende und damit sensitive Regelung. Gleichzeitig wurden hochfrequente Schwingungen der angepassten Stellgröße und damit eine verminderte Prozessstabilität vermieden. Als Einstellung für alle weiteren Untersuchungen der Partikelgrößenregelung wurden die finalen Einstellwerte mit insgesamt drei Prozessen untersucht und zeigten mit einem  $\nu_k$  von 1,82 % eine sehr gute Reproduzierbarkeit innerhalb der festgelegten Grenzen.

### **3.2.6 Definition eines spezifischen Funktionsbereiches**

Im Folgenden wurde die minimal und maximal realisierbare Zielpartikelgröße für den festgelegten Sprühdrukereich experimentell ermittelt. Manuell gesteuert, erfolgte mit Versuch A5.1 ein Granulationsprozess mit durchgehend 1,0 bar und mit Versuch A6.1 ein Granulationsprozess mit durchgehend 2,0 bar. Die Ergebnisse, dargestellt in Abbildung 3.20, zeigten einen minimal realisierbaren  $x_{50ist}$ -Wert von  $\sim 501 \mu\text{m}$  sowie einen maximal erreichbaren  $x_{50ist}$ -Wert von  $\sim 603 \mu\text{m}$ . Beide Kurven demonstrierten den charakteristischen zweiphasigen Kurvenverlauf. Bei 1,0 bar in Versuch A5.1 resultierte ein deutlich steileres Partikelwachstum in Phase 1 als in Versuch A6.1 mit 2,0 bar. Phase 2 präsentierte für beide Versuche eine annähernd gleiche Steigung und somit ein vergleichbares Partikelwachstum. Dies ließ für Phase 2 eine nur geringe Beeinflussung des Partikelwachstums durch den Sprühdruk vermuten.

Insgesamt demonstrierten die Ergebnisse, dass die in dieser Arbeit implementierte Partikelgrößenregelung in Abhängigkeit der gewählten Prozesseinstellung, Formulierung und Einstellungsbereich der Stellgröße auf einen spezifischen Funktionsbereich begrenzt ist. Es muss berücksichtigt werden, dass die Daten auf Grundlagen von je nur einem Versuch ermittelt wurden. Die dargestellten Werte dienen deshalb nicht als absolute Grenzen, sondern vielmehr als ungefähre Richtwerte für die minimal und maximal erreichbare Zielpartikelgröße.

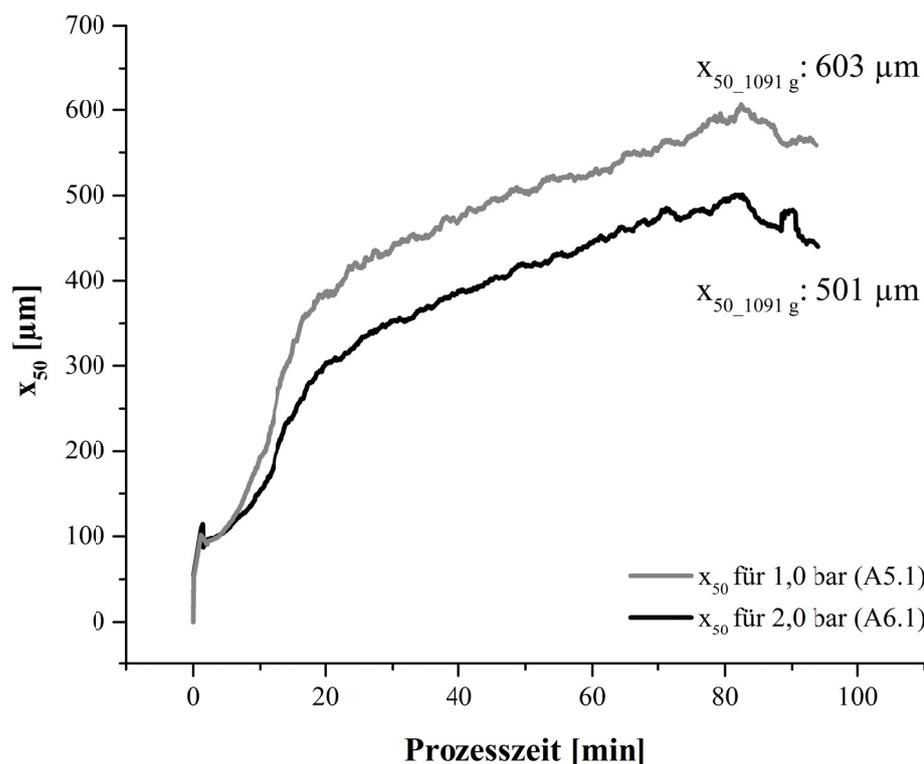


Abbildung 3.20:  $x_{50}$  [µm] gemessen nach Beenden der Sprühphase bei einer Sprühmenge von 1091 g für Versuch A5.1 bei einem Sprühdruk von 1,0 bar und für Versuch A6.1 bei einem Sprühdruk von 2,0 bar

### 3.2.7 Funktionalität der Regelung

Untersuchungen der Funktionalität evaluierten nachfolgend, ob die implementierte Partikelgrößenregelung variierende Zielpartikelgrößen bei ansonsten konstanten Prozessparametern realisieren kann. Basierend auf dem zuvor definierten Funktionsbereich erfolgte eine Anpassung der Zielpartikelgröße mit ausreichend Abstand zu den in Kapitel 3.26 dargestellten Grenzen. Durch Veränderung von  $t_2$  und  $t_3$  wurde nur die Zielpartikelgröße erhöht bzw. verringert, während  $t_0$  und  $t_1$  gleich blieben.

Versuch A7.1 und A7.2 untersuchten zunächst die Partikelgrößenregelung bei einer auf 590 µm erhöhten Zielpartikelgröße, dargestellt in Abbildung 3.21. Die in  $t_3$  gemessenen  $x_{50\text{ist}}$ -Werte zeigten mit 583 µm für Versuch A7.1 und 573 µm für Versuch A7.2 eine gute Übereinstimmung mit der Zielpartikelgröße von 590 µm innerhalb der festgelegten Grenzen (561-620 µm). Versuch A.8.1, A8.2 und A8.3 evaluierten im zweiten Schritt die Partikelgrößenregelung bei einer auf 513 µm gesenkten finalen Zielpartikelgröße. Die

Durchführung von drei Versuchen erlaubte gleichzeitig die Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Partikelgrößenregelung bei Veränderung der Zielpartikelgröße (um ca. 9 %). Mit einem in  $t_3$  gemessenen  $x_{50\text{ist}}$ -Wert von 520  $\mu\text{m}$  für Versuch A8.1 und 517  $\mu\text{m}$  für Versuch A8.2, dargestellt in Abbildung 3.22, erreichten beide Versuche eine hohe Übereinstimmung mit der finalen Zielpartikelgröße von 513  $\mu\text{m}$ . Versuch A8.3 wies dagegen, mit einem  $x_{50\text{ist}}$ -Wert von 537  $\mu\text{m}$ , eine deutlich größere Abweichung auf. Aufgrund einer Sprühdrukreduktion auf 1,0 bar kurz vor Erreichen von  $t_3$ , resultierte verzögert ein verstärktes Partikelwachstum, erkennbar als ein Überschwingen des  $x_{50\text{ist}}$ -Wertes. Die Partikelgrößenregelung konnte die beobachtete Abweichung zu diesem Zeitpunkt nicht mehr kompensieren. Dennoch lagen die Ergebnisse in dem zuvor definierten Spezifikationsbereich von 487-539  $\mu\text{m}$ .

Alle Versuche demonstrierten eine durch den festgelegten Sprühdrukbereich begrenzte Regelung. Trotzdem ermöglichte die Partikelgrößenregelung die Realisierung einer gesteigerten bzw. reduzierten Zielpartikelgröße und zeigte damit eine gute Funktionalität innerhalb des definierten Funktionsbereiches. Mit einem  $vk$  von 1,68 % erzielten die Ergebnisse eine gute Reproduzierbarkeit.

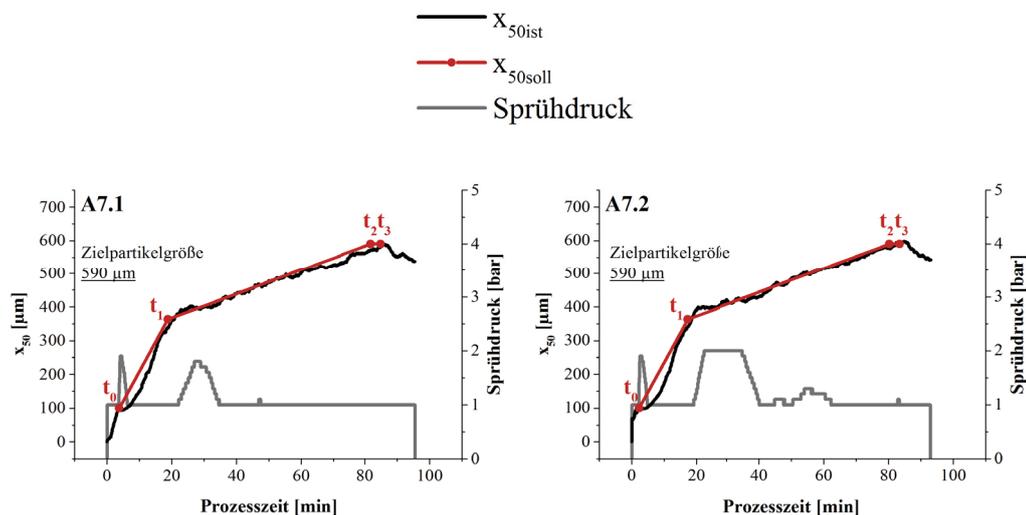


Abbildung 3.21:  $x_{50\text{ist}}$  [ $\mu\text{m}$ ] und Anpassung des Sprühdrukkes bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit  $x_{50\text{soll}}$  als Zielpartikelgrößenkurve und einer Zielpartikelgröße von 590  $\mu\text{m}$  in Versuch A7.1 und Versuch A7.2

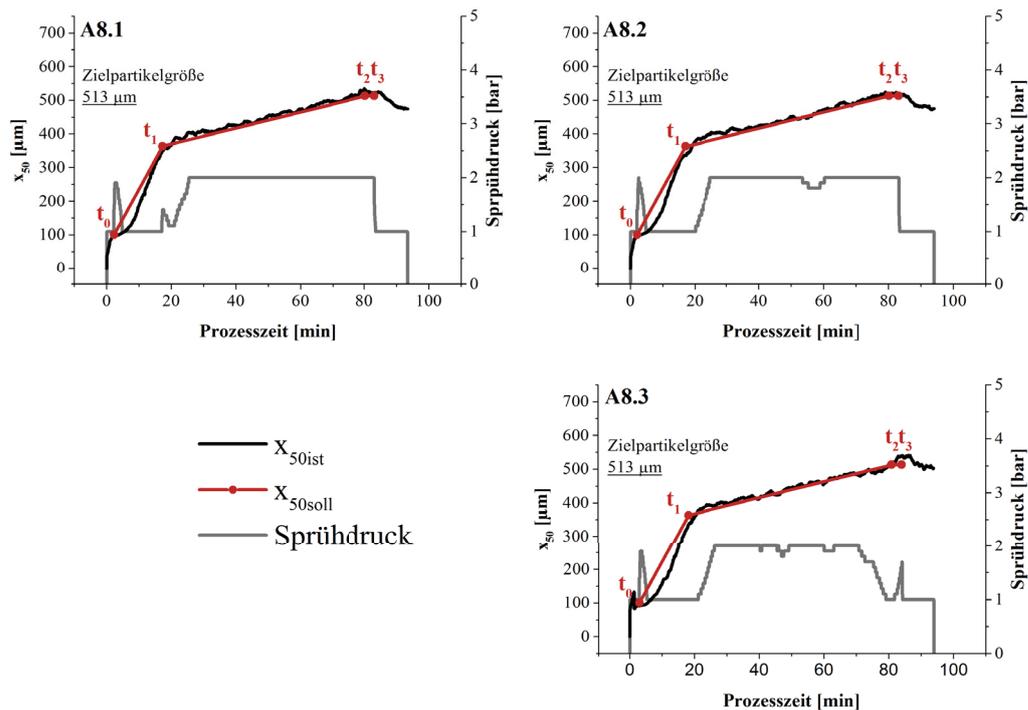


Abbildung 3.22:  $x_{50\text{ist}}$  [ $\mu\text{m}$ ] und Anpassung des Sprühdruckes [ $\text{bar}$ ] bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit  $x_{50\text{soll}}$  als Zielpartikelgrößenkurve und einer Zielpartikelgröße von  $513 \mu\text{m}$  in Versuch A8.1, Versuch A8.2 und Versuch A8.3

### 3.2.8 Robustheit der Regelung

Eine Steigerung der Sprührate sowie eine Erhöhung der PVP-Konzentration bei konstanter PVP-Menge führen zu einer Reduktion der Sprühzeit. Dies kann eine Prozessverkürzung und damit die Einsparung von Energie und Ressourcen ermöglichen. Als bedeutende Prozess- und Formulierungsparameter sind die Sprührate und die PVP-Konzentration gleichzeitig wichtige Einflussfaktoren auf die Partikelgröße. Eine Variation beider Parameter kann in einer veränderten Produktqualität resultieren. Untersuchungen der Robustheit der implementierten Partikelgrößenregelung evaluierten nachfolgend, inwieweit die Partikelgrößenregelung eine Kompensation gesteigerter Sprühraten sowie erhöhter PVP-Konzentrationen erlaubt und dadurch eine gleichbleibende Produktqualität, auch bei veränderten Prozessbedingungen, realisiert. Weiterhin wurden die sich daraus ergebenden Möglichkeiten für eine potentielle Prozessverkürzung betrachtet, diskutiert und bewertet.

#### 3.2.8.1 Steigerung der Sprührate

Die Ergebnisse in Kapitel 3.2.2 zeigen bereits einen nicht signifikanten Einfluss der Sprührate auf die finale Partikelgröße für Sprühraten von  $11 \text{ g/min}$  bis  $15 \text{ g/min}$ .

Nachfolgend wurde die Sprühdrate in Versuch A9.1 und A9.2 auf 15 g/min (von 13 g/min als Standard) und in Versuch A10.1, A10.2 und A10.3 auf 17 g/min, bei gleichzeitig unveränderter Zielpartikelgröße (563  $\mu\text{m}$ ), erhöht. Die gewählten Sprühdraten erlaubten die Evaluierung der Kompensation durch die Partikelgrößenregelung innerhalb und außerhalb des zuvor untersuchten Prozessraumes. Die notwendige Anpassung der Zielpartikelgrößenkurve erfolgte für beide Sprühdraten über den PVP-Massestrom (Kapitel 6.3.5).

Die Ergebnisse, gemessenen in  $t_3$ , zeigten für eine Sprühdrate von 15 g/min mit einem  $x_{50\text{ist}}$ -Wert von 568  $\mu\text{m}$  in Versuch A9.1 und einem  $x_{50\text{ist}}$ -Wert von 562  $\mu\text{m}$  in Versuch A9.2 eine hohe Übereinstimmung mit der Zielpartikelgröße von 563  $\mu\text{m}$  (Abbildung 3.23). Die Regelung erzielte eine sehr gute Kompensation für die Sprühdratenerhöhung um 15 %. Eine Steigerung der Sprühdrate auf 17 g/min führte zu sichtbaren Schwingungen der *in-line* gemessenen  $x_{50\text{ist}}$ -Werte und schien deshalb eine höhere Sensitivität der Partikelgröße auf Sprühdrukänderungen zu bewirken. Für alle drei Versuche resultierte eine höhere Abweichung von der Zielpartikelgröße, verglichen mit den zuvor bei 15 g/min generierten Ergebnissen. Die in  $t_3$  gemessenen  $x_{50\text{ist}}$ -Werte in Versuch A10.1 (577  $\mu\text{m}$ ) und Versuch A10.3 (579  $\mu\text{m}$ ) lagen dennoch innerhalb der maximal akzeptierbaren Abweichung von  $\pm 5 \%$  (535-591  $\mu\text{m}$ ). Die Ergebnisse für Versuch A10.2 zeigten dagegen, mit einem in  $t_3$  gemessenen  $x_{50\text{ist}}$ -Wert von 608  $\mu\text{m}$ , eine Abweichung außerhalb dieser Grenzen. Große Agglomerate wurden am Ende des Prozesses sowohl *in-line* detektiert als auch im Produktbehälter nach Beenden des Prozesses visuell beobachtet und demonstrierten eine verminderte Produktqualität.

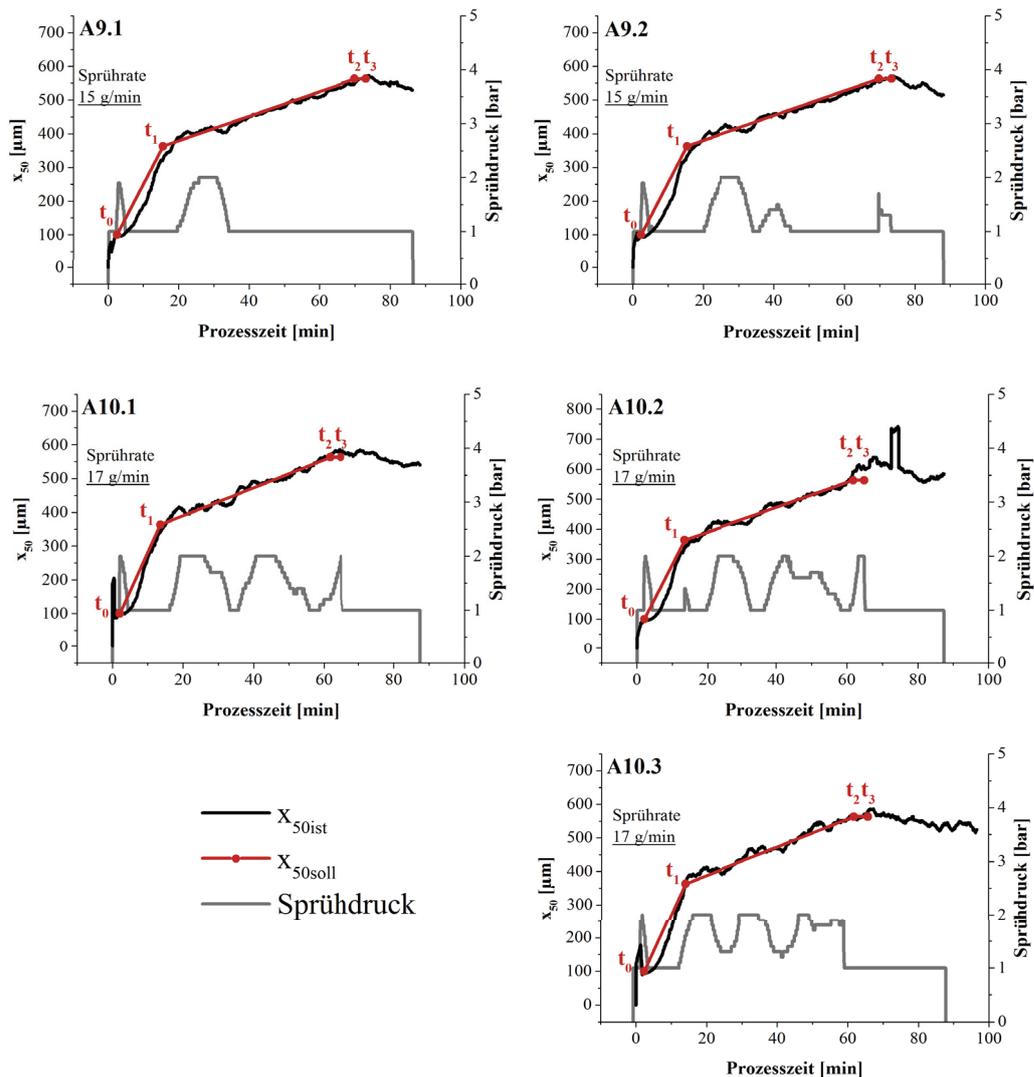


Abbildung 3.23:  $x_{50\text{ist}}$  [ $\mu\text{m}$ ] und Anpassung des Sprühdrukkes bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit  $x_{50\text{soll}}$  als Zielpartikelgrößenkurve und einer Zielpartikelgröße von  $563 \mu\text{m}$  bei einer Sprühdrate von  $15 \text{ g/min}$  in Versuch A9.1 und Versuch A9.2 und bei einer Sprühdrate von  $17 \text{ g/min}$  in Versuch A10.1, Versuch 10.2 und Versuch 10.3

Eine Steigerung der Sprühdrate ist durch die für den jeweiligen Prozess maximal realisierbare Sprühdrate begrenzt und somit nur in einem definierten Prozessraum möglich [40]. Hohe Sprühdichten können eine Überfeuchtung des Wirbelbettes und damit verbunden eine Produktion von großen Agglomeraten bewirken [14, 130]. Interessanterweise erfolgte der Versuch A10.2 mit  $4,44 \text{ g/kg}$  bei einer niedrigeren Zuluftfeuchte als Versuch A10.1 mit  $5,43 \text{ g/kg}$  und Versuch A10.3 mit  $6,15 \text{ g/kg}$  (Tabelle 3.5). Eine Überfeuchtung des Wirbelbettes konnte dennoch nicht ausgeschlossen werden. Als weitere mögliche Erklärung wurde eine Produktablagerung auf der Sonde vermutet (Kapitel 3.2.3). Die Ursache ließ sich nicht eindeutig klären.

Die Ergebnisse demonstrierten, dass die Regelung die Bildung großer Agglomerate, vermutlich aufgrund des begrenzten Sprühdrukereiches, nicht verhindern konnte und somit keine ausreichende Kompensation möglich war. Die Kompensation einer um 30 % erhöhten Sprütrate war deshalb nur begrenzt möglich. Mit  $\nu k = 2,39 \%$  zeigten die Ergebnisse dennoch eine gute Reproduzierbarkeit.

*Tabelle 3.5: Prozesszeit [min] für Versuch A4.1-A4.3 und Versuch A9.1-A10.3 in Abhängigkeit der Sprütrate [g/min] und der durchschnittlichen absoluten Zuluftfeuchte [g/kg]*

| <b>Versuch</b> | <b>Sprütrate [g/min]</b> | <b>Prozesszeit [min]</b> | <b>Durchschnittliche<br/>Zuluftfeuchte<br/>[g/kg]</b> |
|----------------|--------------------------|--------------------------|---|
| <b>A4.1</b>    | 13                       | 94                       | 6,55  |
| <b>A4.2</b>    | 13                       | 94                       | 6,0   |
| <b>A4.3</b>    | 13                       | 92                       | 5,81  |
| <b>A9.1</b>    | 15                       | 86                       | 4,63  |
| <b>A9.2</b>    | 15                       | 88                       | 4,78  |
| <b>A10.1</b>   | 17                       | 87                       | 5,43  |
| <b>A10.2</b>   | 17                       | 87                       | 4,44  |
| <b>A10.3</b>   | 17                       | 97                       | 6,15  |

Verglichen mit den Versuchen A4.1, A4.2 und A4.3, durchgeführt bei einer Sprütrate von 13 g/min (Kapitel 3.2.6), erlaubte die Sprüratensteigerung für die Versuche A9.1-A10.3 eine maximale Prozessverkürzung um 8 min (8,5 %). Tabelle 3.5 gibt eine Übersicht über die jeweils erreichte Prozesszeit und die durchschnittlich gemessene absolute Zuluftfeuchte pro Versuch.

Im Vergleich zu den Versuchen A4.1-A4.3 zeigten die Versuche A9.1-A10.2 eine reduzierte absolute Zuluftfeuchte und somit eine erhöhte Trocknungskapazität der Luft [29], welche eine Austragung größerer Mengen Feuchtigkeit pro Zeiteinheit aus dem Prozess ermöglichte. Für Versuch A10.3 lag mit 6,15 g/kg eine mit den Versuchen A4.1-A4.3 vergleichbare Zuluftfeuchte vor. Trotz erhöhter Sprütrate (17 g/min) resultierte mit 97 min eine deutlich längere Prozesszeit. Aufgrund einer höheren Produktfeuchte wurde vermutlich eine größere Menge Wasser innerhalb der Granulatkörner gebunden. Dieses muss zunächst an die Oberfläche der Partikel diffundieren, um von der Prozessluft rausgetragen zu werden [16]. Es resultierte eine längere Trocknungszeit. Bei gleichen Prozessbedingungen führte eine Erhöhung der Sprütrate somit nicht zu einer verkürzten,

sondern zu einer verlängerten Prozesszeit. Eine energetische Optimierung des Prozesses durch Verkürzung der Sprühzeit bei identischen Prozessbedingungen erschien auf Grundlage dieser Ergebnisse nicht möglich zu sein.

### **3.2.8.2 Erhöhung der PVP-Konzentration**

Im weiteren Verlauf durchgeführte Untersuchungen evaluierten die Kompensation einer gesteigerten Binderkonzentration durch die implementierte Regelung. Die PVP-Konzentration ( $m/m$ ) der Sprühflüssigkeit wurde bei gleichzeitig unveränderter Zielpartikelgröße ( $563 \mu m$ ) und konstanter PVP-Menge von  $5,5 \%$  (Standardkonzentration) auf  $7,0 \%$  und  $8,5 \%$  erhöht. Die Anpassung der Zielkurve erfolgte, wie in Kapitel 6.3.5 beschrieben, über den PVP-Massestrom.

Viskositätsmessungen der untersuchten Sprühflüssigkeiten demonstrierten zunächst eine Steigerung der Viskosität bei Erhöhung der PVP-Konzentration (Abbildung 3.24). Die Messungen, durchgeführt mit einer Scherrampe (bei Scherraten von  $100 s^{-1}$  bis  $1000 s^{-1}$ ), zeigten für alle drei Binderkonzentrationen eine abnehmende Viskosität bei zunehmender Scherrate und damit ein scherverdünnendes bzw. pseudoplastisches Fließverhalten.

Während der Sprühphase wird die Sprühflüssigkeit mit einer durch die Sprührate und dem Durchmesser des Flüssigkeitskerns definierten Geschwindigkeit Richtung Flüssigkeitsaustritt transportiert. Nach Austritt erfolgt die Zerstäubung mit einer durch die Sprühdruckeinstellung definierten Menge Sprühluft. Die Viskosität der Sprühflüssigkeit zu diesem Zeitpunkt hängt von der bei der Zerstäubung vorliegenden Scherrate ab [37]. Diese war nicht bekannt, sodass die tatsächlich bei der Zerstäubung vorliegende Viskosität der Sprühflüssigkeit nicht ermittelt werden konnte. Die aufgeführten Ergebnisse, gemessen bei einer Scherrate von  $1000 s^{-1}$ , dienten deshalb lediglich zum Vergleich der Viskosität.

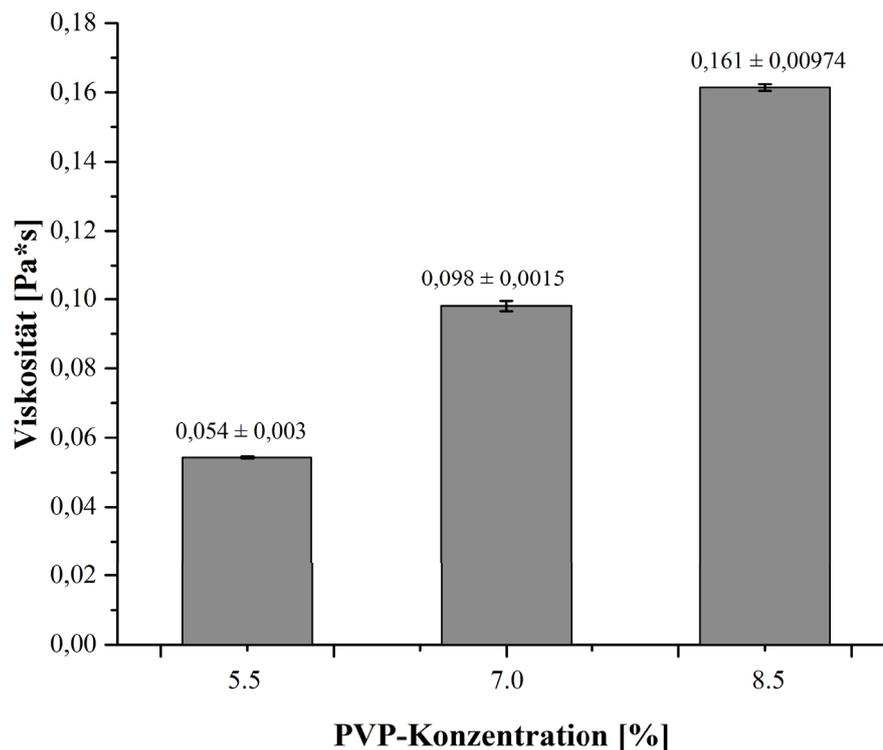


Abbildung 3.24: Viskosität einer wässrigen PVP-Lösung (PVP 90) der Konzentrationen (w/w) 5,5 %; 7,0 % und 8,5 % gemessen bei einer Scherrate von  $1000 \text{ s}^{-1}$ ;  $m \pm s$  ( $n=3$ )

Eine gesteigerte Viskosität der Lösung führt bei konstantem Sprühdruk zu größeren Tropfen [131]. Folglich resultiert ein gesteigertes Partikelwachstum und somit die Produktion von größeren Granulaten. Schaefer et al. fanden einen direkt proportionalen Zusammenhang zwischen Konzentration eines gegebenen Bindemittels und der Granulatgröße [26]. Hördegen beschrieb dagegen als Resultat einer verkürzten Sprühzeit zunächst eine verringerte Partikelgröße bei erhöhter PVP-Konzentration und gleichzeitig konstanter PVP-Menge. Erst eine bestimmte Binderkonzentration konnte eine Steigerung des Agglomeratdurchmessers erzielen [41].

Granulationsversuche (Versuch A11.1 und A11.2), durchgeführt ohne Partikelgrößenregelung mit einem konstanten Sprühdruk von 1,5 bar und einer auf 7,0 % gesteigerten PVP-Konzentration (bei konstanter PVP Menge (60 g)), bestätigten zunächst den zuvor beschriebenen Einfluss der Binderkonzentration auf die Partikelgröße. Trotz gleicher PVP-Menge demonstrierten beide Versuche eine deutliche Zunahme der nach Sprühen gemessenen  $x_{50}$ -Werte (A11.1: 666  $\mu\text{m}$ ; A11.2: 661  $\mu\text{m}$ ), dargestellt in Abbildung 3.25.

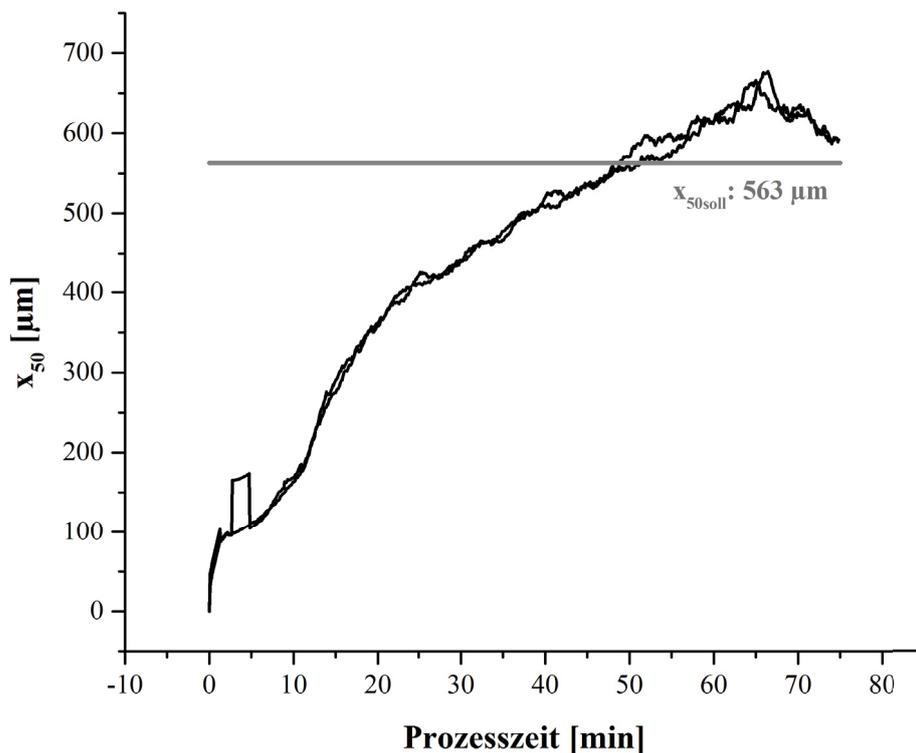


Abbildung 3.25:  $x_{50}$  [ $\mu\text{m}$ ] in-line gemessen für Versuch A11.1 und A11.2 während der Granulation mit einer 7,0 %igen PVP-Lösung als Sprühflüssigkeit verglichen mit der Standardzielpartikelgröße ( $x_{50\text{soll}}$ ) von 563  $\mu\text{m}$

Die nachfolgende Anwendung der Partikelgrößenregelung zeigte eine deutliche Kompensation der gesteigerten Viskosität durch Anpassung des Sprühdrukkes (Abbildung 3.26). Mit einem in  $t_3$  gemessenen  $x_{50\text{ist}}$ -Wert von 558  $\mu\text{m}$  erreichte Versuch A12.1 eine hohe Übereinstimmung mit der Zielpartikelgröße. Versuch A12.2 zeigte mit einem  $x_{50\text{ist}}$ -Wert von 583  $\mu\text{m}$  eine größere Abweichung. Beide Ergebnisse lagen innerhalb der definierten Spezifikation von 535-591  $\mu\text{m}$  und deutlich unter den in Versuch A11.1 und A11.2 generierten  $x_{50}$ -Werten. Die Versuche demonstrierten beide, erkennbar an einem nahezu konstanten Sprühdruk von 2,0 bar in Phase 2, eine Limitierung der Kompensation durch den festgelegten Sprühdrukbereich. Mit einem in  $t_3$  gemessenen  $x_{50\text{ist}}$ -Wert von 595  $\mu\text{m}$  für Versuch A13.1 und 594  $\mu\text{m}$  für Versuch A13.2 führte eine weitere Steigerung der PVP-Konzentration deshalb zu einer größeren Abweichung von der Zielpartikelgröße. Verglichen mit den in Versuch A11.1 und A11.2 ohne Regelung erreichten  $x_{50}$ -Werten, wurde zwar eine deutliche Kompensation erzielt, diese war aber nicht mehr ausreichend um eine Zielpartikelgröße innerhalb der zuvor definierten Grenzen (535-591  $\mu\text{m}$ ) zu erreichen, sodass die Ergebnisse außerhalb lagen.

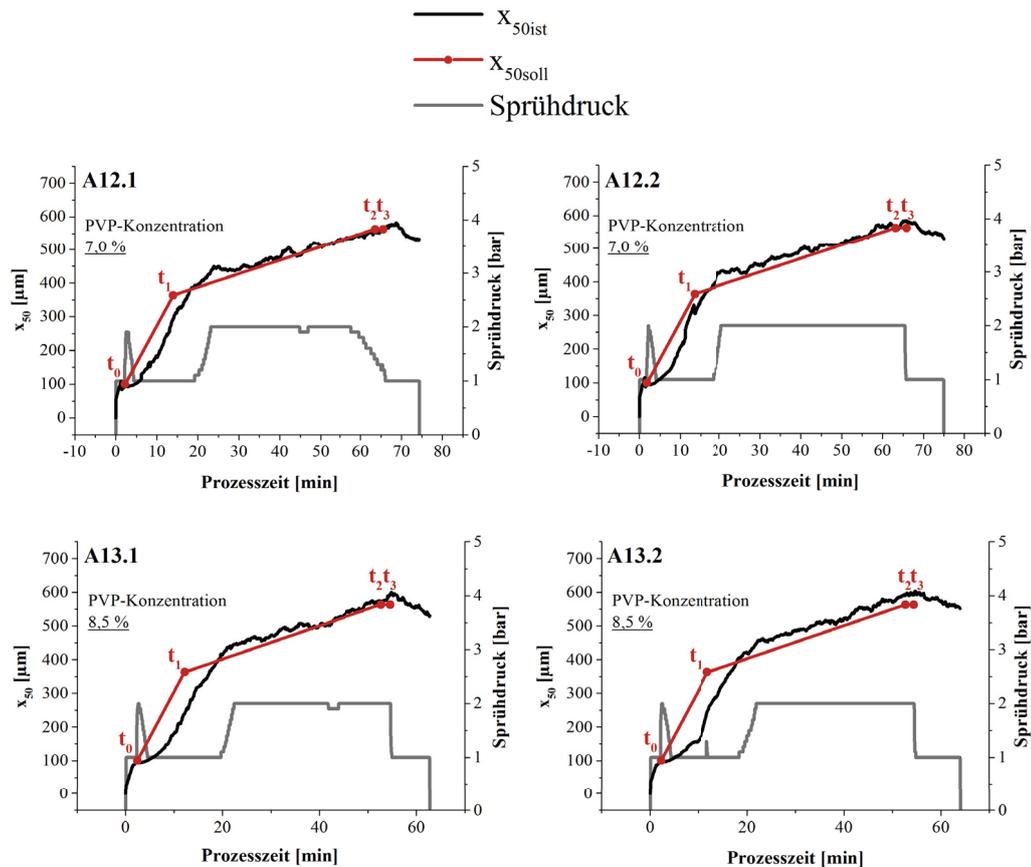


Abbildung 3.26:  $x_{50\text{ist}}$  [ $\mu\text{m}$ ] und Anpassung des Sprühdrukkes [bar] bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit  $x_{50\text{soll}}$  als Zielpartikelgrößenkurve und einer Zielpartikelgröße von  $563 \mu\text{m}$  bei einer PVP-Konzentration von  $7,0 \%$  in Versuch A12.1 und Versuch A12.2 und einer PVP-Konzentration von  $8,5 \%$  in Versuch A13.1 und A13.2

Tabelle 3.6 führt die Prozesszeiten für die einzelnen Versuche bei unterschiedlichen PVP-Konzentrationen auf. Die Steigerung der PVP-Konzentration auf  $7,0 \%$  führte zu einer Prozessverkürzung um ca.  $18 \text{ min}$  ( $19 \%$ ), die Steigerung der PVP-Konzentration auf  $8,5 \%$  zu einer Prozessverkürzung um ca.  $29 \text{ min}$  ( $31 \%$ ).

Insgesamt beweisen die Ergebnisse, dass die Partikelgrößenregelung eine Kompensation erhöhter PVP-Konzentrationen für die Placeboformulierung ermöglicht. Diese war durch den festgelegten Sprühdrukbereich begrenzt. Bei Steigerung um  $27 \%$  konnte eine gleichbleibende Produktqualität bei gleichzeitig verkürzter Prozesszeit erreicht werden. Eine Steigerung der PVP-Konzentration um  $54 \%$  zeigte zwar eine deutliche Prozessverkürzung, konnte aber durch die Partikelgrößenregelung nicht mehr ausreichend kompensiert werden. Die Erhöhung der PVP-Konzentration bei gleichbleibender PVP-

Menge stellt somit eine vielversprechende Möglichkeit dar, eine Prozessverkürzung und damit verbunden die Einsparung von Energie und Ressourcen zu realisieren. In Abhängigkeit der verwendeten Formulierung müssen dafür die Grenzen der Kompensation durch die Partikelgrößenregelung genauer untersucht werden. Diese lassen sich sehr wahrscheinlich durch eine Vergrößerung des Sprühdrukereiches verschieben. Ein *Up-Scaling* würde somit vermutlich auch die Kompensation höherer PVP-Konzentrationen erlauben.

*Tabelle 3.6: Prozesszeit für die Versuche A4.1-A4.3 und A12.1-A13.2 bei unterschiedlichen PVP-Konzentrationen der Sprühflüssigkeit*

| <b>Versuch</b> | <b>PVP-Konzentration</b> | <b>Prozesszeit</b> |
|----------------|--------------------------|--------------------|
|                | <b>[%]</b>               | <b>[min]</b>       |
| <b>A4.1</b>    | 5,5                      | 94                 |
| <b>A4.2</b>    | 5,5                      | 94                 |
| <b>A4.3</b>    | 5,5                      | 92                 |
| <b>A12.1</b>   | 7,0                      | 74                 |
| <b>A12.2</b>   | 7,0                      | 75                 |
| <b>A13.1</b>   | 8,5                      | 63                 |
| <b>A13.2</b>   | 8,5                      | 64                 |

### **3.2.9 Zusammenfassung: Implementierung einer Regelstrategie**

Zusammengefasst erfolgte anhand einer Placeboformulierung die Implementierung und Evaluierung einer Regelstrategie für die Partikelgrößenregelung während des Wirbelschichtgranulationsprozesses. Nach Identifizierung des Sprühdrukkes als geeignete Stellgröße, welcher einen signifikanten Einfluss auf die Partikelgröße hat, wurde mittels eines einfachen PI-Reglers eine Rückkopplungsschleife implementiert. Eine Zielpartikelgrößenkurve ermöglichte die Realisierung einer kontinuierlich ansteigenden Partikelgröße mit fortlaufender Prozesszeit. Manuell erstellt, auf Basis zuvor experimentell ermittelter Daten, stellte diese die für den Prozess typischen, unterschiedlichen Wachstumsraten dar und ermöglichte gleichzeitig eine einfache Anpassung an veränderte Prozessbedingungen. Inwieweit dies auch einen unkomplizierten Transfer der Regelung auf andere Formulierungen erlaubt, bleibt noch zu überprüfen.

Die Anpassung der Einstellwerte ermöglichte die Realisierung einer ausreichend sensitiven Regelung ohne hochfrequente Schwingungen. Um einen realisierbaren Prozessraum sicherzustellen, erfolgte weiterhin die Festlegung eines fixierten Sprühdrukkbereiches. Darauf basierend konnte ein spezifischer Funktionsbereich in Abhängigkeit der Formulierung, der Prozessparameter sowie der Regeleinstellungen definiert werden. Innerhalb dieses Funktionsbereiches erzielte die implementierte Regelung variierende Zielpartikelgrößen bei ansonsten konstanten Prozessparametern und demonstrierte somit eine gute Funktionalität. Die Ergebnisse zur Untersuchung der Robustheit bewiesen, dass die Partikelgrößenregelung Variationen der Sprütrate und der PVP-Konzentration als wichtige Prozess- und Formulierungsparameter kompensieren kann. Die Kompensation war einerseits durch den realisierbaren Prozessraum, andererseits durch den festgelegten Sprühdrukkbereich limitiert.

Insgesamt lagen nur drei Versuche außerhalb der maximal definierten Abweichung von 5 %. Die Reproduzierbarkeit lag für alle daraufhin untersuchten Prozesseinstellungen innerhalb der festgelegten Spezifikation. Die Erhöhung der Sprütrate ermöglichte keine Prozessverkürzung. Eine Erhöhung der PVP-Konzentration konnte im Gegensatz dazu als vielversprechende Anwendungsmöglichkeit der Regelung für eine energetische Optimierung des Prozesses identifiziert werden.

### **3.3 Anwendung der Regelstrategie für einen effizienten Wirbelschichtgranulationsprozess**

#### **3.3.1 Einleitung**

Die Zuluftfeuchte der Frischluft stellt einen weiteren wichtigen Einflussfaktor auf die Produktqualität dar. Um gleichbleibende Prozessbedingungen zu gewährleisten, erfolgt meist eine aufwendige Ent- bzw. Befeuchtung der Zuluft. Die Ergebnisse in Kapitel 3.2.8 bewiesen bereits für die Placeboformulierung, dass die Partikelgrößenregelung variierende Prozess- und Formulierungsparameter in einem begrenzten Bereich kompensieren kann. Eine potentielle Verkürzung der Prozesszeit und eine resultierende energetische Optimierung des Prozesses wurde für die Erhöhung der PVP-Konzentration gefunden. Im Weiteren soll untersucht werden, inwieweit die Anwendung der Regelstrategie eine Vereinfachung der Zuluftkonditionierung bei gleichbleibender Prozesssicherheit ermöglicht und damit ein ressourcenschonender und energieeffizienter Wirbelschichtgranulationsprozess realisiert werden kann.

Es erfolgt zunächst eine Evaluierung des Einflusses der Zuluftfeuchte auf die Partikelgröße für die bereits verwendete Placeboformulierung sowie für eine empfindlichere Metforminformulierung. Anschließend wird die Regelstrategie auch auf die Metforminformulierung übertragen. Mittels eines statistischen Versuchsplanes findet dafür zunächst eine Überprüfung des Sprühdrukkes als Stellgröße statt. Die zuvor für die Placeboformulierung ausgewählten Einstellwerte  $K_P$  und  $K_I$  dienen nachfolgend als Startpunkt für die Übertragung der Regelstrategie auf die Metforminformulierung. Um die Vereinfachung der Zuluftkonditionierung für beide Formulierungen hinsichtlich eines energieeffizienten Prozesses zu bewerten, erfolgt anschließend die Berechnung und Darstellung des theoretischen Energieeinsparpotentials in Abhängigkeit unterschiedlicher Frischluftkonditionen für eine Labor- und einer Produktionsanlage.

#### **3.3.2 Einfluss der Zuluftfeuchte auf die Partikelgröße**

##### **3.3.2.1 Einfluss der Zuluftfeuchte untersucht für die Placeboformulierung**

Der Einfluss variierender Zuluftfeuchten auf die Partikelgröße wurde zunächst für die robust reagierende Placeboformulierung untersucht. Dafür erfolgten manuell gesteuerte Granulationsversuche bei identischen Prozessparametern und variierender Zuluftfeuchte.

Mittels einer Dampfquelle (Kapitel 6.3.6.2) konnte eine kontinuierliche Befeuchtung der Zuluft während des Granulationsprozesses realisiert werden.

Abbildung 3.27 stellt die bei unterschiedlichen Zuluftfeuchten gemessenen  $x_{50}$ -Werte dar. Als Referenz dienten die mit identischen Prozessparametern durchgeführten Granulationsprozesse A14.1 (schwarz) mit einer Zuluftfeuchte von 6,25 g/kg und A14.2 (grau) mit einer Zuluftfeuchte von 6,30 g/kg. Die Dampfquelle erzielte anschließend eine Erhöhung der Zuluftfeuchte auf 8,21 g/kg für Versuch A15.1 (dunkelrot) und 10,82 g/kg für Versuch A15.2 (hellrot).

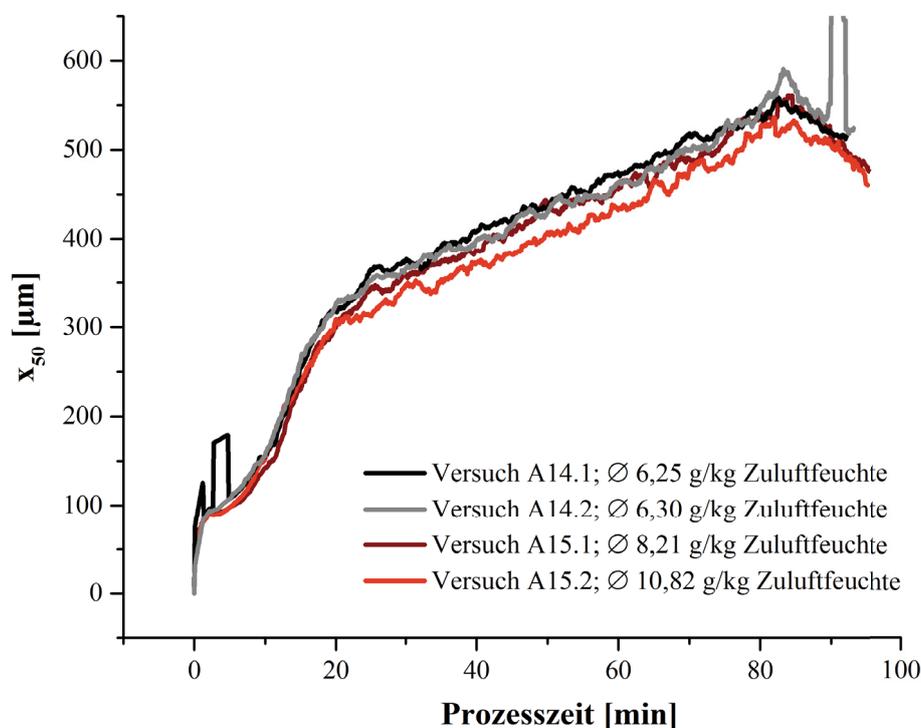


Abbildung 3.27:  $x_{50}$  [ $\mu\text{m}$ ] in-line gemessen bei Variation der Zuluftfeuchte für Versuch A14.1-A15.2 durchgeführt ohne Regelung bei einem Sprühdruk von 1,5 bar

Mit einem steilen Anstieg der Partikelgröße zu Beginn und einem darauffolgend abgeschwächten, kontinuierlichen Partikelwachstum demonstrierten alle Versuche den charakteristischen zweiphasigen Kurvenverlauf. Ein oder mehrere relativ große Partikel, gemessen zu Beginn bzw. am Ende des Prozesses, führten in Versuch A14.1 und A14.2 zu erkennbaren Peaks. Beide Versuche erzielten dennoch ein „klumpenfreies“ Granulat und somit eine angemessene Produktqualität. Mit einer Spannbreite von 44  $\mu\text{m}$  zeigten die

nach vollständigem aufsprühen der Sprühflüssigkeit final gemessenen  $x_{50}$ -Werte eine relativ große Streuung (Tabelle 3.7).

*Tabelle 3.7:  $x_{50}$ -Wert [ $\mu\text{m}$ ] gemessen nach Beenden des Sprühens bei variierender durchschnittlichen Zuluftfeuchte für die Placeboformulierung (Versuch A14.1 – A15.2)*

| <b>Versuch</b> | <b>Durchschnittliche<br/>Zuluftfeuchte<br/>[g/kg]</b> | <b><math>x_{50}</math><br/>(nach Sprühen)<br/>[<math>\mu\text{m}</math>]</b> |
|----------------|---|--|
| <b>A14.1</b>   | 6,25  | 555  |
| <b>A14.2</b>   | 6,3   | 568  |
| <b>A15.1</b>   | 8,21  | 545  |
| <b>A15.2</b>   | 10,82   | 524  |

Verglichen mit den Referenzmessungen zeigten die Versuche A15.1 und A15.2 bei erhöhter Zuluftfeuchte eine geringere Partikelgröße. Für Versuch A15.1 bei einer Erhöhung der durchschnittlichen Zuluftfeuchte um  $\sim 30\%$  entsprach das einer Partikelgrößenreduktion um  $\sim 4\%$ , für Versuch A15.2, bei einer um  $\sim 70\%$  erhöhten durchschnittlichen Zuluftfeuchte, um  $\sim 8\%$ .

Eine erhöhte Zuluftfeuchte führt zu einer verringerten Trocknungskapazität der Luft, sodass die Feuchtigkeit im Wirbelbett steigt. Es werden mehr Flüssigkeitsbrücken zwischen den Partikeln ausgebildet und dadurch die Bindungskapazität der Partikel erhöht, sodass die Partikelgröße zunimmt [29]. Schaefer et al. beschrieben weiterhin, dass die Granulatgröße proportional zum Feuchtigkeitslevel im Wirbelbett ist [38]. Für die beobachtete Verringerung der Partikelgröße konnte in der Literatur keine mögliche Erklärung gefunden werden. Aufgrund der relativ breiten Streuung der Ergebnisse wurde vermutet, dass die Zuluftfeuchte für die Placeboformulierung in dem untersuchten Bereich keinen eindeutigen Einfluss auf die Partikelgröße hat. Die Placeboformulierung schien relativ robust auf die erhöhte Zuluftfeuchte zu reagieren. Die Versuche bei erhöhter Zuluftfeuchte erfolgten jeweils nur mit  $n = 1$ , sodass eine generelle Aussage schwer möglich war.

Aufgrund der geringeren Trocknungskapazität der Luft bei erhöhter Zuluftfeuchte resultierte für die Versuche A15.1 und A15.2 eine verlängerte Trocknungszeit und damit verbunden eine stärkere Reduktion der Partikelgröße nach dem Sprühen. Schaefer et al.

finden nur einen geringen Effekt der Trocknungszeit auf die Partikelreduktion. Dieser wird auch von der mechanischen Festigkeit der Partikel bestimmt und ist damit formulierungsabhängig [38]. Mit der in dieser Arbeit entwickelten Regelstrategie ließ sich die Partikelgröße nur während der Sprühphase korrigieren. Inwieweit eine resultierende verlängerte bzw. verkürzte Trocknungszeit eine die Produktqualität vermindernde Partikelreduktion zu Folge hat, muss deshalb weiterhin in Abhängigkeit der Formulierung evaluiert werden.

### **3.3.2.2 Einfluss der Zuluftfeuchte untersucht für die Metforminformulierung**

#### *3.3.2.2.1 Metformin-HCl*

Durch die besonders gute Verformbarkeit der Partikel bildet Metformin schon bei geringem Druck harte Agglomerate. Bedingt durch das eigenen Gewicht entstehen diese bereits bei der Lagerung [132], sodass das Rohmaterial üblicherweise als harte agglomerierte „Metformin-Blöcke“ vorliegt. Das Metformin wurde deshalb vor der Verarbeitung zunächst mit einer konischen Mühle (GS 180, Glatt GmbH, Binzen) gemahlen (Kapitel 6.2.4).

Um eine potentielle Reagglomeration vor der Weiterverarbeitung auszuschließen, erfolgte eine Untersuchung der Partikelgröße des gemahlten Produktes nach unterschiedlichen Lagerzeiten. Die Partikelgröße wurde jeweils nach einem Tag, zwei Tagen, drei Tagen, vier Tagen und fünf Tagen Lagerung unter Raumbedingungen (23 °C, 39 % relative Feuchte) mittels Laserbeugung gemessen. Tabelle 3.8 stellt als Ergebnis die jeweils an den unterschiedlichen Tagen ermittelten Partikelgrößenquantile zusammen mit der ermittelten Standardabweichung dar.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse für die unterschiedlichen Tage vergleichbare Partikelgrößen mit einer von  $x_{10}$  zu  $x_{99}$  typischerweise steigenden Streuung. Ein für Tag 4 gemessener deutlich erhöhter  $x_{99}$ -Wert von  $\sim 1123 \mu\text{m}$  wies auf eine mögliche Reagglomeration des Metformins hin. Die ebenfalls deutlich erhöhte Standardabweichung ließ auf eine zufällige Abweichung schließen. Die Ergebnisse gemessen für Tag 5 zeigten keine erkennbare Steigerung der Partikelgröße, sodass eine Reagglomeration unwahrscheinlich schien. Dennoch konnte auf Grundlage dieser Ergebnisse eine Reagglomeration nicht sicher ausgeschlossen werden. Abbildung 3.28 verdeutlicht die beobachteten Ergebnisse.

Insgesamt demonstrierten die gemessenen Daten eine gute Stabilität des gemahlene Produktes über mindestens 3 Tage. Um eine Reagglomeration des Metformins sicher ausschließen zu können und möglichst identische Ausgangsbedingungen zu schaffen, wurde das Metformin dennoch für alle Versuche täglich frisch gemahlen.

Tabelle 3.8: Partikelgrößenquantile [ $\mu\text{m}$ ] des gemahlene Metformins gemessen mittels Laserdiffraktometrie nach 1, 2 3, 4 und 5 Tagen Lagerung;  $mw \pm sd$

| Partikelgröße   | Tag 1<br>$mw \pm sd$<br>[ $\mu\text{m}$ ] | Tag 2<br>$mw \pm sd$<br>[ $\mu\text{m}$ ] | Tag 3<br>$mw \pm sd$<br>[ $\mu\text{m}$ ] | Tag 4<br>$mw \pm sd$<br>[ $\mu\text{m}$ ] | Tag 5<br>$mw \pm sd$<br>[ $\mu\text{m}$ ] |
|-----------------|---|---|---|---|---|
| X <sub>10</sub> | 29,82 ± 0,30                              | 30,21 ± 0,37                              | 31,99 ± 0,51                              | 31,12 ± 0,49                              | 30,64 ± 0,14                              |
| X <sub>25</sub> | 56,30 ± 1,07                              | 57,61 ± 0,73                              | 60,18 ± 0,79                              | 59,20 ± 0,80                              | 58,39 ± 0,27                              |
| X <sub>50</sub> | 99,30 ± 1,72                              | 100,83 ± 1,07                             | 104,02 ± 1,00                             | 103,85 ± 0,69                             | 101,47 ± 0,45                             |
| X <sub>75</sub> | 159,84 ± 2,44                             | 161,18 ± 1,48                             | 165,32 ± 1,37                             | 167,5 2 ± 4,94                            | 161,58 ± 0,94                             |
| X <sub>90</sub> | 231,90 ± 3,70                             | 233,03 ± 2,59                             | 238,09 ± 2,14                             | 248,21 ± 17,76                            | 233,62 ± 2,26                             |
| X <sub>99</sub> | 397,38 ± 27,08                            | 403,00 ± 36,34                            | 416,84 ± 26,03                            | <b>1123,36 ± 1191,30</b>                  | 410,82 ± 26,83                            |

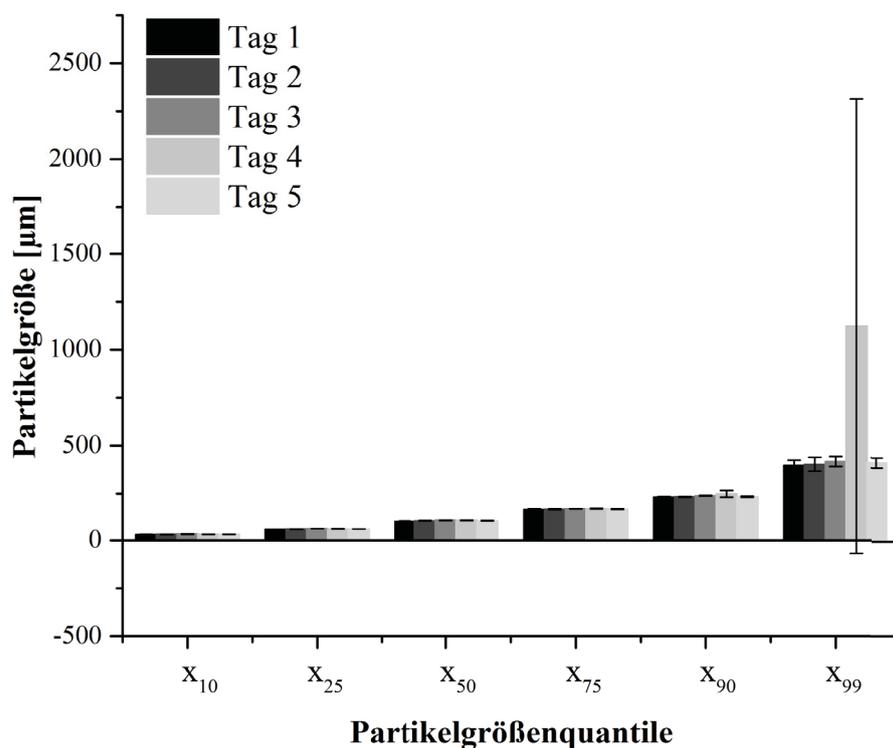


Abbildung 3.28: Partikelgrößenquantile [ $\mu\text{m}$ ] des gemahlene Metformins gemessen mittels Laserdiffraktometrie nach 1, 2 3, 4 und 5 Tagen Lagerung;  $mw \pm sd$  ( $n=3$ )

### 3.3.2.2.2 Metforminformulierung

Die nachfolgend verwendete Metforminformulierung basierte auf einer Marktformulierung der Firma Boehringer Ingelheim. Diese Formulierung ist bei der Firma intern als „Problemrezeptur“ bekannt und wird bereits im großen Maßstab auf dem WSG 300 an den jeweiligen Produktionsstandorten in Mexiko und Griechenland granuliert.

Tabelle 3.9: Bestandteile der Metforminformulierung [g] bzw. [%] pro Batch

|                         | <b>Material</b>       | <b>Menge<br/>[g]</b> | <b>Prozent<br/>[%]</b> |
|-------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|
| <b>Pulvermischung</b>   | <b>Metformin</b>      | 1273,9               | 95,93                  |
|                         | <b>Maisstärke</b>     | 54,1                 | 4,07                   |
| <b>Sprühflüssigkeit</b> | <b>PVP 25</b>         | 121,2                | 20,2                   |
|                         | <b>Arginin</b>        | 32,04                | 5,34                   |
|                         | <b>H<sub>2</sub>O</b> | 446,76               | 74,46                  |

Tabelle 3.9 listet die Bestandteile der Pulvermischung und der Sprühflüssigkeit als absolute und relative Anteile pro Batch auf. Mit einem Wirkstoffanteil von über 90 % bestimmten hauptsächlich die Eigenschaften des Metformins den Granulationsprozess. Als zweiter Bestandteil der Pulvermischung diente ein geringer Anteil Maisstärke. Eine wässrige PVP 25 Lösung mit Arginin als weiterer Komponente wurde als Sprühflüssigkeit aufgesprüht.

### 3.3.2.2.3 Einfluss der Zuluftfeuchte

Um den Einfluss variierender Zuluftfeuchten auf die Partikelgröße für die Metforminformulierung zu untersuchen, wurden manuell gesteuerte Granulationsversuche bei identischen Prozessparametern und variierender Zuluftfeuchte durchgeführt. Die Versuche erfolgten im Januar bei für diese Jahreszeit typischerweise sehr trockenen Luftbedingungen, sodass eine verringerte Zuluftfeuchte bereits ohne Anwendung einer Entfeuchtung vorlag (Außenluftbedingungen: ~3,5 °C; ~60 % relative Feuchte).

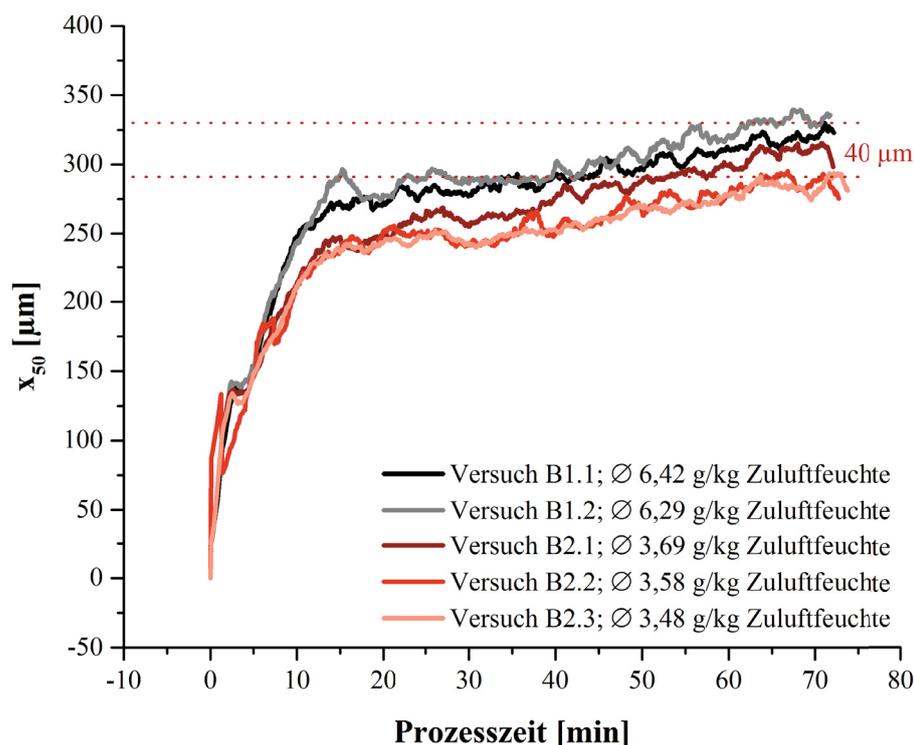


Abbildung 3.29:  $x_{50}$  [µm] in-line gemessen bei Variation der Zuluftfeuchte für Versuch B1.1, B1.2, B2.1, B2.2 und B2.5 durchgeführt ohne Regelung bei einem Sprühdruk von 1,5 bar

Abbildung 3.29 stellt als Ergebnis die jeweils während der Granulation bei unterschiedlichen Zuluftfeuchten gemessenen  $x_{50}$ -Werte dar. Versuch B1.1 (schwarz) mit einer Zuluftfeuchte von 6,42 g/kg und Versuch B1.2 (grau) mit einer Zuluftfeuchte von 6,29 g/kg dienten als Referenzmessung. Beide Versuche wurden bereits im November bei deutlich höherer Zuluftfeuchte durchgeführt. Diese war anschließend auf durchschnittlich 3,69 g/kg für Versuch B2.1 (dunkelrot), 3,58 g/kg für Versuch 2.2 (rot) und 3,48 g/kg für Versuch B2.3 (hellrot) reduziert.

Tabelle 3.10 listet die nach Beenden des Sprühens gemessenen  $x_{50}$ -Werte sowie die jeweiligen durchschnittlichen absoluten Zuluftfeuchten pro Versuch auf. Verglichen mit den Referenzmessungen zeigten die Ergebnisse mit 315 µm für Versuch B2.1, 292 µm für Versuch B2.2 und 291 µm für Versuch B2.3 einen sichtbar verringerten  $x_{50}$ -Wert nach Beenden des Sprühens. Es resultierte eine maximalen Reduktion um 40 µm (~12 %) bei einer um über 40 % verringerten Zuluftfeuchte. Verglichen mit der Placeboformulierung demonstrierte die Metforminformulierung eine deutlich höhere Sensitivität gegenüber

einer veränderten Zuluftfeuchte. Der beobachtete Einfluss der Zuluftfeuchte auf die Partikelgröße stimmte für die Metforminformulierung mit der Literatur überein [29, 38].

*Tabelle 3.10:  $x_{50}$ -Wert [ $\mu\text{m}$ ] nach Beenden des Sprühens gemessen bei variierenden Zuluftfeuchten für die Metforminformulierung (Versuch B1.1 –B2.3)*

| <b>Versuch</b> | <b>Durchschnittliche<br/>Zuluftfeuchte<br/>[g/kg]</b> | <b><math>x_{50}</math><br/>(nach Sprühen)<br/>[<math>\mu\text{m}</math>]</b> |
|----------------|---|--|
| <b>B1.1</b>    | 6,42  | 328  |
| <b>B1.2</b>    | 6,29  | 330  |
| <b>B2.1</b>    | 3,69  | 315  |
| <b>B2.2</b>    | 3,58  | 292  |
| <b>B2.3</b>    | 3,48  | 291  |

Des Weiteren präsentierten alle Versuche den bereits für die Placeboformulierung beschriebenen zweiphasigen Kurvenverlauf. Anders als für die Placeboformulierung resultierte auf Grund einer verringerte Zuluftfeuchte eine verkürzte Trocknungszeit und somit keine verstärkte Partikelgrößenreduktion nach Beenden des Sprühens. Um eine gleichbleibende Restfeuchte auch bei reduzierter Prozessfeuchte sicherzustellen, muss die Trocknungszeit an die veränderte Zuluftfeuchte angepasst werden.

### **3.3.3 Überprüfung des Sprühdrukkes als Stellgröße für die Metforminformulierung**

Um den Sprühdruk als gewählte Stellgröße für die Metforminformulierung zu überprüfen, wurde ein  $2^2$  voll faktorieller Versuchsplan mit drei Wiederholungen am Zentralpunkt durchgeführt. Wie zuvor für die Placeboformulierung, wurden die Sprühdrate und der Sprühdruk als variable Faktoren fokussiert. Tabelle 6.1.5 in Kapitel 6.4.7 gibt eine Übersicht über den gewählten Versuchsraum. Dieser wurde basierend auf Vorversuchen so gewählt, dass bei möglichst großer Variation der Faktoren, gleichzeitig eine hohe Produktqualität gewährleistet war.

Die Versuche im Rahmen des statistischen Versuchsplanes fanden bereits zu einem früheren Zeitpunkt im Verlauf der Arbeit und bei im Juli relativ hohen Zuluftfeuchten statt. Eine Übertragung der Prozessparameter auf nachfolgende Versuche erwies sich als nicht möglich. Der Prozess musste aufgrund einer unzureichenden Fluidisierung vorzeitig abgebrochen werden. Es resultierten Granulate mit ungenügender Produktqualität. Als

mögliche Erklärungen wurden die veränderten Wetter-, Material- und Laborbedingungen diskutiert. Die genaue Ursache konnte nicht geklärt werden. Die Prozessparameter sind in Tabelle 6.8 und 6.9 dargestellt. Insgesamt erfolgten sieben Versuche.

Nach Auftragen der *in-line* gemessenen  $x_{50}$ -Werte gegen die gesprühte Menge Sprühflüssigkeit, zeigten die Ergebnisse (Abbildung 3.30) ebenfalls den charakteristischen, zweiphasigen Kurvenverlauf. Das stärkste Partikelwachstum zu Beginn wiesen die bei einer Sprührate von 12 g/min durchgeführten Versuche auf. Beide Prozesse demonstrierten trotz variierendem Sprühdruk ein nahezu identisches Partikelwachstum in Phase 1. Die Versuche, durchgeführt mit einer Sprührate von 8 g/min erzielten dagegen deutlich unterschiedliche Wachstumsraten bei variierendem Sprühdruk in dieser Phase. Bei hohen Sprühraten schien der Sprühdruk nur noch einen untergeordneten Effekt auf das Partikelwachstum in dieser Phase zu haben.

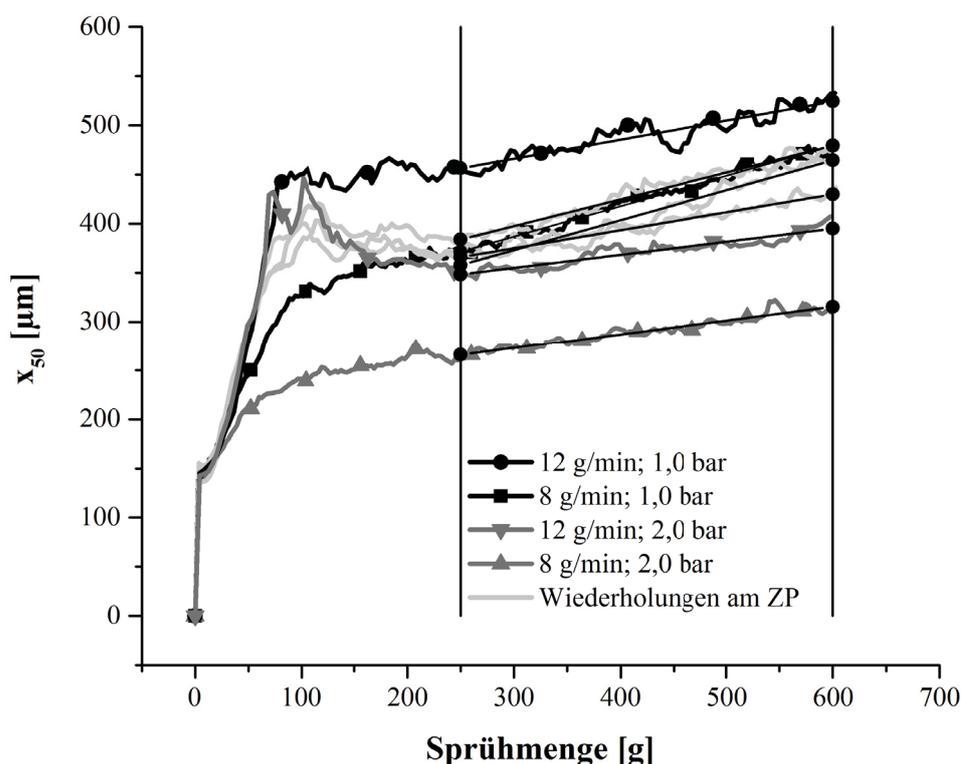


Abbildung 3.30:  $x_{50}$  [ $\mu\text{m}$ ] gemessen für variierende Einstellungen der Sprührate und des Sprühdrukkes in Abhängigkeit der Sprühmenge, dargestellt mit linearer Regressionsgerade für den Kurvenabschnitt zwischen 250 g und 600 g für die Metforminformulierung

Des Weiteren zeigten die  $x_{50}$ -Werte gemessen für den Zentralpunkt und der Faktoreinstellung 12 g/min und 2,0 bar einen sichtbaren Abfall der Partikelgröße nach Erreichen eines temporären Maximums. Bei 12 g/min und 1,0 bar konnte kein Partikelgrößenabfall beobachtet werden. Der relativ hohe Sprühdruk von 2,0 bar bewirkte vermutlich eine Desagglomeration der zuvor gebildeten Granulate, wodurch die Partikelgröße abnahm.

Alle Versuche zeigten einen annähernd linearen Anstieg der Partikelgröße ab einer Sprühmenge von 250 g. Aufgrund der relativ großen Streuung der Werte diente eine für diesen Kurvenabschnitt erstellte lineare Regressionsgerade als Vorhersagemodell ( $\text{adj. } R^2 < 0,99$ ), um den  $x_{50}$ -Wert, gemessen für eine gesprühte Zielmenge von 600 g, möglichst genau zu bestimmen. Dieser stellte nachfolgend die Zielgröße zur Evaluierung der Zusammenhänge zwischen Prozessparameter und Partikelgröße im untersuchten Prozessraum dar. Mit der Software Modde<sup>®</sup> 12 konnte ein lineares Regressionsmodell mit ausreichender Güte erstellt werden. Das Modell zeigte einen statistisch signifikanten ( $\alpha = 0,05$ ) negativen Einfluss des Sprühdrukkes ( $R^2 = 0,89$ ;  $Q^2 = 0,64$ ). Abbildung 3.31 gibt das Ergebnis als Koeffizientendiagramm wieder. Die Fehlerbalken stellen jeweils das 95 %-Konfidenzintervall des Faktors dar. Der Einfluss des Sprühdrukkes auf die Partikelgröße wurde bereits in Kapitel 3.2.2 diskutiert. Es wurde kein signifikanter Einfluss der Sprühdrate auf die Partikelgröße für den untersuchten Versuchsraum gefunden. Insgesamt bewiesen die Ergebnisse, dass der Sprühdruk auch für die Metforminformulierung eine geeignete Stellgröße für eine Partikelgrößenregelung ist.

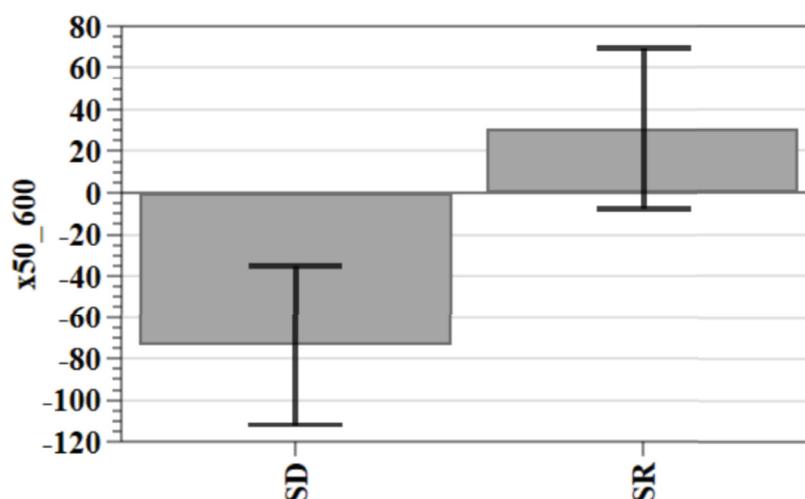


Abbildung 3.31: Koeffizientendiagramm für den Sprühdruck (SD) und der Sprühdrate (SR) als untersuchte Einflussfaktoren auf den  $x_{50}$ -Wert gemessen nach einer Sprühmenge von 600 g als Endpunkt der Sprühphase, dargestellt mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall als Fehlerbalken

### 3.3.4 Anpassung der Zielpartikelgrößenkurve für die Metforminformulierung

Die Anpassung der Zielpartikelgrößenkurve für die Metforminformulierung erfolgte manuell basierend auf den Ergebnissen der zuvor bei identischen Prozessparametern durchgeführten Granulationsprozesse B1.1 und B1.2. Anders als für die Placeboformulierung stellte der Zentralpunkt des statistischen Versuchsplanes nicht den Standardprozess dar. Der zu Beginn initial gemessene  $x_{50}$ -Wert sowie die Steigung während des Prozesses, repräsentativ für die vorliegenden Wachstumsraten, dienten als Ausgangs- und Orientierungspunkte.

Tabelle 3.11:  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$  und  $t_3$  der Zielpartikelkurve für die Metforminformulierung

| t     | Zeitpunkt [s] | $x_{50\text{soll}}$ [ $\mu\text{m}$ ] |
|-------|---------------|---------------------------------------|
| $t_0$ | 0             | 130                                   |
| $t_1$ | 510           | 270                                   |
| $t_2$ | 3900          | 330                                   |
| $t_3$ | Sprühende     | 330                                   |

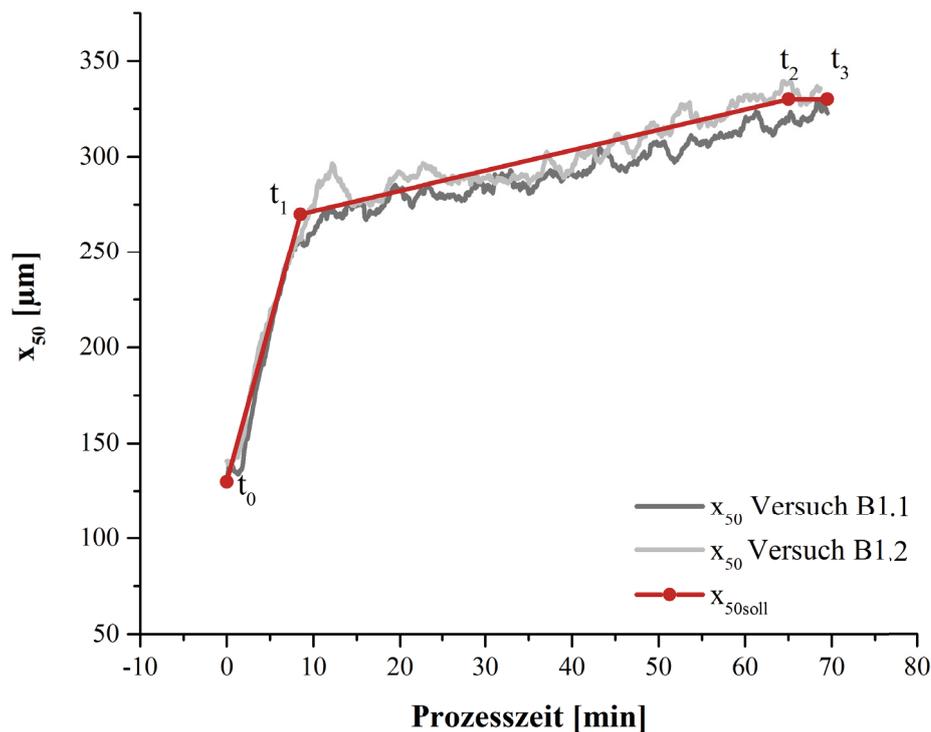


Abbildung 3.32: Zielpartikelgrößenkurve für die Metforminformulierung mit Darstellung von  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$  und  $t_3$  basierend auf  $x_{50}$  [ $\mu\text{m}$ ] gemessen für Versuch B1.1 und B1.2

Abbildung 3.32 und Tabelle 3.11 stellen die Zielpartikelgrößenkurve mit den charakteristischen Punkten  $t_0$ - $t_3$  dar. Wie bereits für die Placeboformulierung wurde eine maximale Abweichung von  $\pm 5\%$  festgelegt. Für eine Zielpartikelgröße von  $330\ \mu\text{m}$  ergab das eine maximal akzeptierbare Abweichung von  $314$ - $347\ \mu\text{m}$ . Ein festgelegter Sprühdrukereich von  $1,0$ - $2,0\ \text{bar}$  begrenzte auch für die Metforminformulierung die Anpassung des Sprühdrukkes durch die Regelung.

### 3.3.5 Anwendung der Regelstrategie für die Metforminformulierung

In den Versuchen B3.1, B3.2 und B3.3 erfolgte nachfolgend die Granulation der Metforminformulierung unter Anwendung der Partikelgrößenregelung mit den für die Placeboformulierung festgelegten Einstellungen von  $K_P = 10$  und  $K_I = 0,4$  (Kapitel 3.2.5). Abbildung 3.33 stellt die Ergebnisse der jeweiligen Versuche dar. Mit einem in  $t_3$  gemessenen  $x_{50\text{ist}}$ -Wert von  $335\ \mu\text{m}$  zeigte der Versuch B3.1 eine gute Übereinstimmung mit der Zielpartikelgröße ( $330\ \mu\text{m}$ ). Dabei demonstrierten die in Prozessphase 2 gemessenen  $x_{50\text{ist}}$ -Werte sichtbare Schwingungen, korrelierend mit den Anpassungen des Sprühdrukkes. Deutlich stärkere Schwingungen, ebenfalls korrelierend mit der Anpassung

des Sprühdrukkes, demonstrierten die beiden Wiederholungen, Versuch B3.2 und B3.3. Mit einem  $x_{50ist}$ -Wert von 314  $\mu\text{m}$ , gemessen in  $t_3$ , wies Versuch B3.2 eine höhere Abweichung von der Zielpartikelgröße auf, lag aber dennoch innerhalb der zuvor festgelegten Spezifikation (314-347  $\mu\text{m}$ ). Versuch B3.3 erreichte mit einem  $x_{50ist}$ -Wert von 332  $\mu\text{m}$  eine gute Übereinstimmung mit der Zielpartikelgröße. Bei beiden Prozessen wurden große Partikel in Prozessphase 1 (Versuch B3.2) bzw. unmittelbar nach Erreichen von  $t_1$  (Versuch B3.3) von der Sonde detektiert, auf die eine sofortige Reaktion der Regelung mit einer Sprühdrukanpassung folgte.

Die beobachteten Schwingungen der gemessenen Partikelgröße demonstrierten eine erhöhte Sensitivität der Partikelgröße bzw. des Partikelwachstums auf Veränderungen des Sprühdrukkes. Es resultierte eine verminderte Prozessstabilität. Mit einem Metforminanteil von über 90 % bestimmte dieses als Hauptbestandteil maßgeblich die Eigenschaften der Formulierung. In Abhängigkeit der Größe, Oberflächenbeschaffenheit, Dichte sowie Verformbarkeit der Primärpartikel dominieren während der Granulation unterschiedliche Wachstumsmechanismen [10, 22]. Deshalb zeigte die Metforminformulierung ein anderes Agglomerationsverhalten als die Placeboformulierung. Die Verwendung variierender Bindemittel führt weiterhin zu einer veränderten Viskosität, welche maßgeblich die Agglomerationsrate bestimmt [133]. Ebenfalls abhängig von der Konzentration und den Charakteristika des verwendeten Bindemittels, beeinflussen die physikalischen Eigenschaften der Granulierflüssigkeit dessen Zerstäubung [34] und können damit zu einem veränderten Effekt des Sprühdrukkes führen. Die in der Literatur aufgeführten Beschreibungen passten gut zu den Beobachtungen. Mit einem  $vk = 2,87 \%$  zeigten die Ergebnisse dennoch eine gute Reproduzierbarkeit.

Eine Anwendung der Regelstrategie war auch für die deutlich weniger robuste Metforminformulierung möglich. Für eine hohe Prozessstabilität sollten neben einer Anpassung der Zielpartikelgrößenkurve auch die Einstellwerte  $K_I$  und  $K_P$  neu gewählt werden.

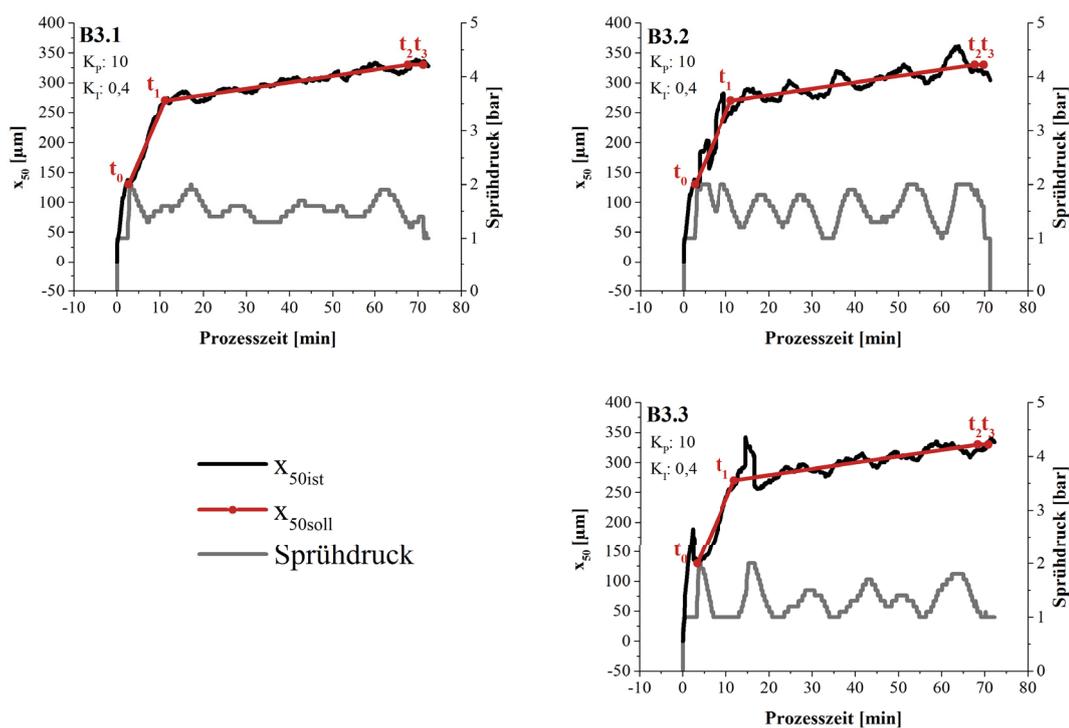


Abbildung 3.33:  $x_{50ist}$  [ $\mu\text{m}$ ] und Anpassung des Sprühdrukkes bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit  $x_{50soll}$  als Zielpartikelgrößenkurve und einer Zielpartikelgröße von  $330 \mu\text{m}$  für Versuch B3.1; Versuch B3.2 und Versuch B3.3

### 3.3.6 Optimierung der Einstellwerte für die Metforminformulierung

Um die Schwingungen der gemessenen  $x_{50ist}$ -Werte zu minimieren, erfolgte im weiteren Verlauf eine Anpassung der Einstellwerte  $K_P$  und  $K_I$  nach dem sogenannten „Trial-and-Error-Verfahren“ [63] (Kapitel 3.2.5). Eine Halbierung des  $K_P$ -Wertes auf 5,0 bei gleichzeitig konstantem  $K_I$ -Wert von 0,4 im ersten Schritt resultierte in Versuch B4.1 bereits in einer deutlichen Reduktion der Schwingungen. Da bei reduzierter P-Verstärkung die Regelung deutlich weniger sensitiv auf die berechnete Abweichung reagierte [64], zeigte die Regelung eine sichtbar trägere Reaktion auf die ermittelte Regelabweichung zwischen dem  $x_{50ist}$ -Wert und  $x_{50soll}$ -Wert. Anschließend wurde der  $K_I$ -Wert in Versuch B5.1, B6.1 und B7.1 schrittweise erhöht. Der Einstellwert  $K_I$  legte das Zeitintervall für die Bestimmung der kumulierten Abweichung über die Zeit fest [63]. Dessen Erhöhung resultierte, wie in der Literatur beschrieben [75], in einer reduzierten Ansprechrate der Regelung und minimierte die Schwingungen der  $x_{50ist}$ -Werte.

Abbildung 3.34 zeigt die Ergebnisse der Partikelgrößenregelung für  $K_P = 5$  mit unterschiedlichen Einstellungen für  $K_I$ . Alle Versuche zeigten eine sehr gute

Übereinstimmung der in  $t_3$  gemessenen  $x_{50ist}$ -Werte mit der Zielpartikelgröße (B4.1: 325  $\mu\text{m}$ ; B5.1: 333  $\mu\text{m}$ ; B6.1: 330  $\mu\text{m}$ ; B7.1: 328  $\mu\text{m}$ ) und damit eine erfolgreiche Regelung. Die zuvor beobachteten Schwingungen konnten eliminiert und dadurch eine hohe Prozessstabilität erreicht werden.

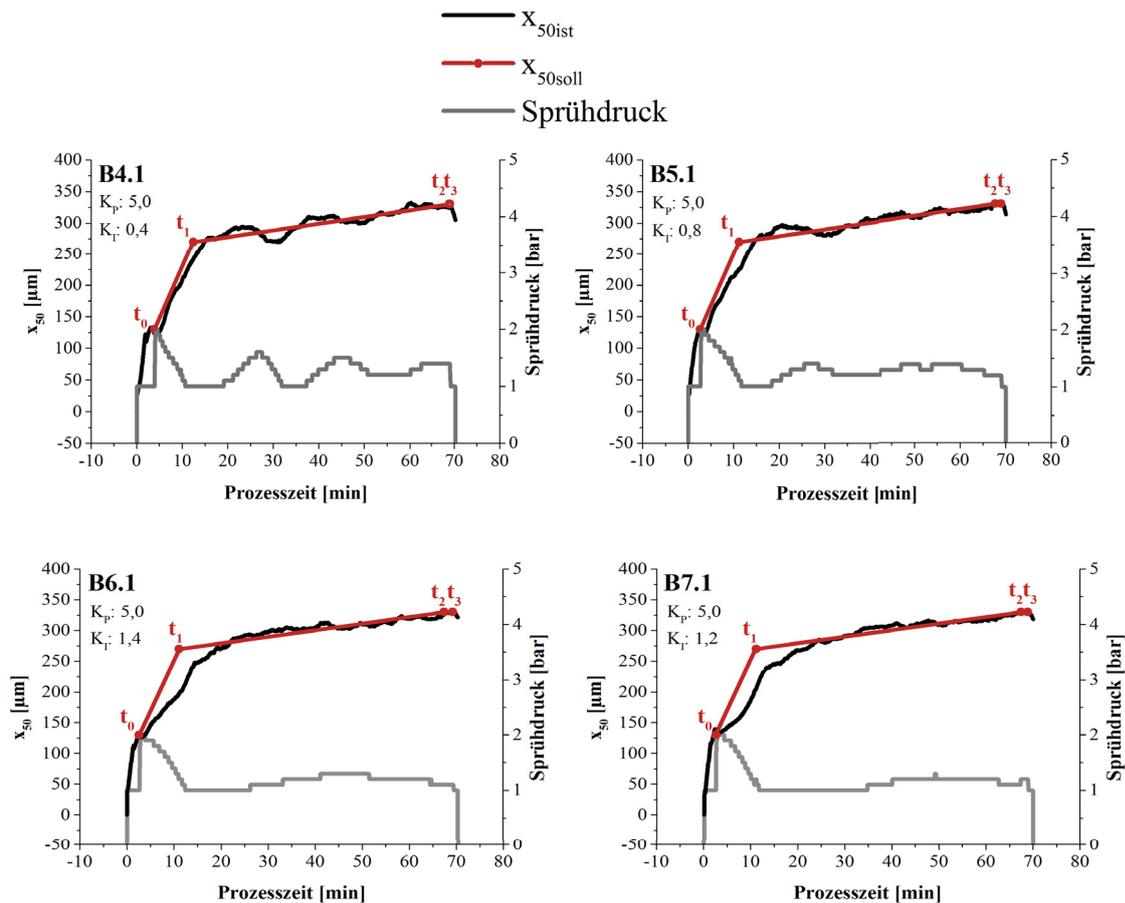


Abbildung 3.34:  $x_{50ist}$  [ $\mu\text{m}$ ] und Anpassung des Sprühdruckes [bar] bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit  $x_{50soll}$  [ $\mu\text{m}$ ] als Zielpartikelkurve und mit  $K_P = 5$  und  $K_I = 0,4$  in Versuch B4.1, mit  $K_I = 0,8$  in Versuch B5.1, mit  $K_I = 1,4$  in Versuch B6.1 und mit  $K_I = 1,2$  in Versuch B7.1

Verglichen mit der Placeboformulierung demonstrierten die Ergebnisse eine deutlich verringerte Limitierung durch den festgelegten Sprühdruckbereich von 1-2 bar. Die erhöhte Sensitivität führte trotz des verringerten  $K_I$ -Wertes zu einer ausreichend schnellen Reaktion der Partikelgröße auf Änderungen des Sprühdruckes, sodass eine akkurate Regelung innerhalb des festgelegten Sprühdruckbereiches erzielt wurde. Gleichzeitig zeigten die Ergebnisse deutlich geringere Schwingungen des Sprühdruckes und damit ein wesentlich günstigeres Regelverhalten, verglichen mit den Ergebnissen für die

Placeboformulierung. Ob die gewählten Einstellwerte auch für die Placeboformulierung zu einer Verbesserung des Regelverhaltens führen, bleibt zu untersuchen.

### 3.3.7 Steigerung der Sprütrate

Die Ergebnisse in Kapitel 3.2.8.1 demonstrierten für die Placeboformulierung die Kompensation einer um ~15 % erhöhten Sprütrate durch die Partikelgrößenregelung. Im weiteren Verlauf wurde für die Metforminformulierung die Kompensation einer Sprürratensteigerung von 8,7 g/min auf 10,5 g/min untersucht. Da die Metforminformulierung deutlich empfindlicher auf Feuchtigkeit reagierte, erfolgte die Erhöhung zunächst nur um ~21 %. Die Zielkurve wurde, wie bereits für die Placeboformulierung beschrieben, über den PVP-Massestrom angepasst (Kapitel 6.3.5).

Die Ergebnisse, dargestellt in Abbildung 3.35, zeigten mit 332  $\mu\text{m}$  für Versuch B8.1 und 331  $\mu\text{m}$  für Versuch B8.2 eine gute Übereinstimmung der in  $t_3$  gemessenen  $x_{50\text{ist}}$ -Werte mit der Zielpartikelgröße von 330  $\mu\text{m}$ . Die Anwendung der Regelstrategie ermöglichte somit eine gute Kompensation einer um 21 % gesteigerten Sprütrate für die Metforminformulierung.

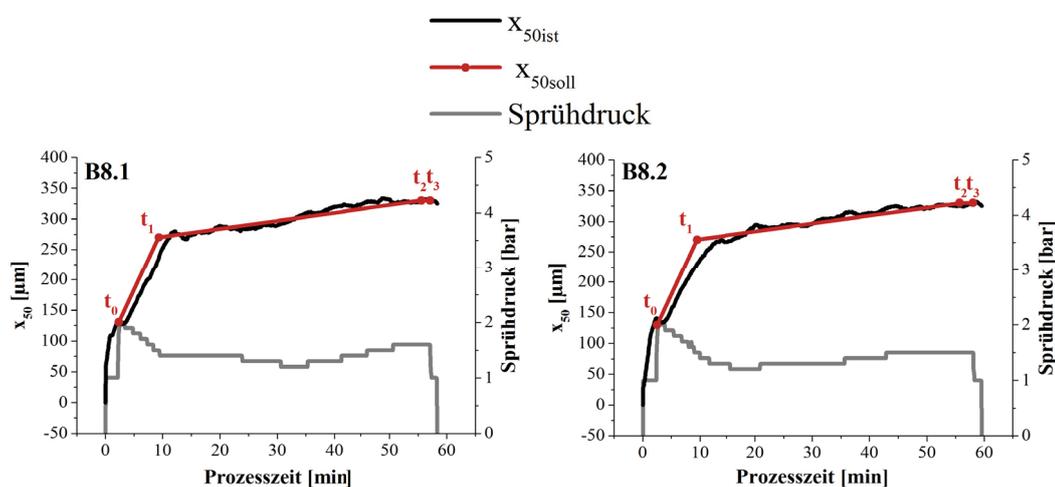


Abbildung 3.35:  $x_{50\text{ist}}$  [ $\mu\text{m}$ ] und Anpassung des Sprühdrukkes bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit  $x_{50\text{soll}}$  als Zielpartikelgrößenkurve und einer Zielpartikelgröße von 330  $\mu\text{m}$  bei gesteigerter Sprütrate für Versuch B8.1 und Versuch B8.2

Anders als für die Placeboformulierung zeigten die Ergebnisse eine deutliche Prozessverkürzung. Mit einer Prozesszeit von ~58 Minuten für Versuch B8.1 und ~59 min für Versuch B8.2 erzielte die Sprürratensteigerung, verglichen mit 72 min für B1.1 und

B1.2, eine Verkürzung um 13 Minuten und damit 18 %. Bei beiden Prozessen lagen mit 4,44 g/kg (Versuch B8.1) und 4,41 g/kg (Versuch B8.2) eine geringere Zuluftfeuchte als für die Prozesse B1.1 und B1.2 vor. Ob die Partikelgrößenregelung eine Sprühratenerhöhung um 20 % auch bei gleicher Zuluftfeuchte ausreichend kompensieren kann und weiterhin eine solche Prozessverkürzung erlaubt, kann auf Basis dieser Ergebnisse nicht gesagt werden.

### **3.3.8 Theoretische Überlegungen zu einer Massenbilanzierung für eine erhöhte Prozesseffizienz**

Neben der Prozesszeitverkürzung stellt der Verzicht der Zuluftkonditionierung einen weiteren vielversprechenden Ansatz dar, Energie und Ressourcen einzusparen. Eine variierende Zuluftfeuchte ist mit einer verringerten Prozesssicherheit und somit mit einer möglichen Verminderung der Produktqualität verbunden. Während die Placeboformulierung sehr robust auf Variationen der Zuluftfeuchte reagierte, zeigte die empfindliche Metforminformulierung einen deutlichen Einfluss reduzierter Zuluftfeuchten auf die Partikelgröße (Kapitel 3.3.2).

Eine Massenbilanzierung des Feuchtehaushaltes ermöglicht die Anpassung der Sprührate an die aktuell vorliegenden Prozessbedingungen, sodass selbst bei einer variierenden Zuluftfeuchte eine konstante Menge Feuchtigkeit in den Prozess herein- und herausgetragen wird [29]. Köster beschrieb in seiner Arbeit eine Bilanzierung des Wasserhaushaltes für eine Wirbelschichtgranulierung und berechnete in Abhängigkeit der Frischluftbedingungen sowie definierter Prozessparameter die Masse Wasser, die mit der Fluidisierungsluft gerade noch verdunsten und somit aus dem Prozess herausgetragen werden kann. Diese erlaubte wiederum die Bestimmung der Wassermenge, welche maximal dem Prozess zugefügt werden darf, bezeichnet als „kritische Sprührate“ [134]. Hördegen untersuchte ferner, inwieweit eine solche Massenbilanzierung die Reproduktion bestimmter Granulateigenschaften verbessert und darüber hinaus eine Automatisierung der Wirbelschicht ermöglicht [41].

Die Anpassung der Sprührate an die aktuell vorliegenden Frischluftkonditionen erlaubt ein möglichst identisches Feuchtigkeitsprofil als Fingerabdruck für den Prozess zu erreichen [29]. Gleichzeitig resultiert bei konstantem Sprühdruk eine Veränderung des Massenverhältnisses zwischen Sprühluft und Sprühflüssigkeit. Die veränderte

Tropfengröße kann zu einem veränderten Partikelwachstum führen und die Partikelgröße beeinflussen [7].

Basierend auf den Ergebnissen in Kapitel 3.2.8.1 und 3.3.7 erlaubt die Partikelgrößenregelung die Realisierung eines identischen Feuchtigkeitsprofils bei gleichbleibender Produktqualität. Damit stellt die Massenbilanzierung des Wirbelschichtgranulationsprozesses eine mögliche Anwendung der Regelstrategie dar, den Prozess effizienter zu gestalten. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um in Abhängigkeit der Formulierung die Grenzen der Sprühratenanpassung und damit verbunden, die Fähigkeit der Kompensation durch die Regelung zu überprüfen. Ferner muss evaluiert werden, ob ein totaler Verzicht auf die Zuluftkonditionierung möglich ist.

### **3.3.9 Partikelgrößenregelung bei Variation der Zuluftfeuchte**

Ein Verzicht auf den Adsorptionstrockner und die Befeuchtungseinheit ermöglicht neben einer deutlichen Vereinfachung der Zuluftkonditionierung eine potentielle Energie- und Ressourceneinsparung. In Abhängigkeit des Kühlmittels ist die Entfeuchtung mit dem Kondensator begrenzt. Bei Verwendung von Wasser mit einer Temperatur von 6 °C ist eine maximale Entfeuchtung der Luft auf 6,66 g/kg möglich. Weiterhin kann keine Befeuchtung bei sehr trockenen Bedingungen stattfinden, welche in Abhängigkeit der Formulierung ebenso zu einer veränderten Partikelgröße und somit einer verminderten Produktqualität führen (Kapitel 3.3.2).

Abbildung 3.36 präsentiert den Verlauf der in Versuch B7.1 sowie den Wiederholungen B7.2 und B7.3 gemessenen  $x_{50ist}$ -Werte mit Anwendung der Regelstrategie bei reduzierter Zuluftfeuchte. Zusätzlich sind die Ergebnisse, generiert für die bei variierender Zuluftfeuchte manuell gesteuerten Prozesse B1.1, B1.2, B2.1 und B2.2 (Kapitel 3.3.2.2), dargestellt. Trotz einer deutlich geringeren Zuluftfeuchte zeigten die Versuche B7.1-B7.3 eine sehr gute Übereinstimmung mit der Zielpartikelgröße innerhalb der zuvor festgelegten Grenzen (314-347  $\mu\text{m}$ ). Mit einem in  $t_3$  gemessenen  $x_{50ist}$ -Wert von 328  $\mu\text{m}$  für Versuch B7.1, 324  $\mu\text{m}$  für B7.2 und 330  $\mu\text{m}$  für B7.3 erzielten alle Versuche eine nahezu identische Partikelgröße, verglichen mit Versuch B1.1 (328  $\mu\text{m}$ ) und B1.2 (330  $\mu\text{m}$ ). Abbildung 3.37 demonstriert weiterhin eine akkurate Regelung ohne Schwingungen. Mit  $vk = 0,85\%$  wurde eine sehr gute Reproduzierbarkeit erreicht.

Die Ergebnisse bewiesen, dass die Partikelgrößenregelung die Kompensation einer um 52 % reduzierten Zuluftfeuchte für die Metforminformulierung ermöglicht und somit eine gleichbleibende Produktqualität auch bei verringerter Zuluftfeuchte sicherstellt. Basierend auf den dargestellten Ergebnissen wurde die Realisierung einer energetisch günstigeren Zuluftkonditionierung durch Anwendung der Regelstrategie für beide Formulierungen als positiv bewertet. Für die Darstellung und Bewertung des sich daraus ergebenden Energieeinsparpotentials wurde dieses nachfolgend berechnet.

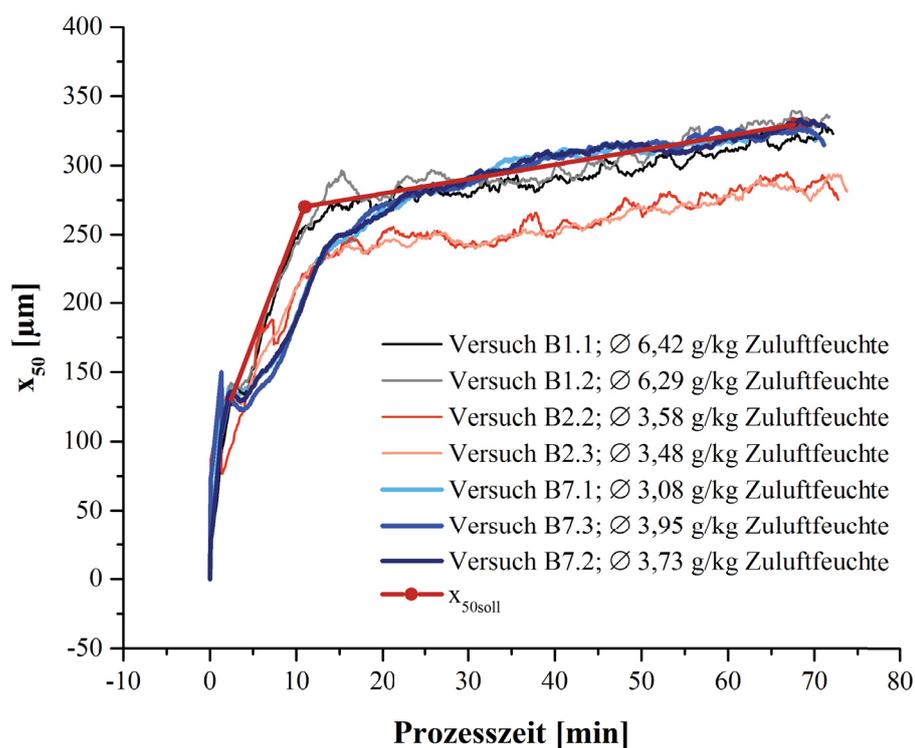


Abbildung 3.36:  $x_{50}$  [ $\mu\text{m}$ ] in-line gemessen bei Variationen der Zuluftfeuchte für Versuch B1.1, B1.2, B2.2 und B2.3 ohne Partikelgrößenregelung und  $x_{50\text{ist}}$  in-line gemessen und für Versuch B7.1, B7.2 und B7.3 mit Partikelgrößenregelung und mit  $x_{50\text{soll}}$  als Zielpartikelkurve

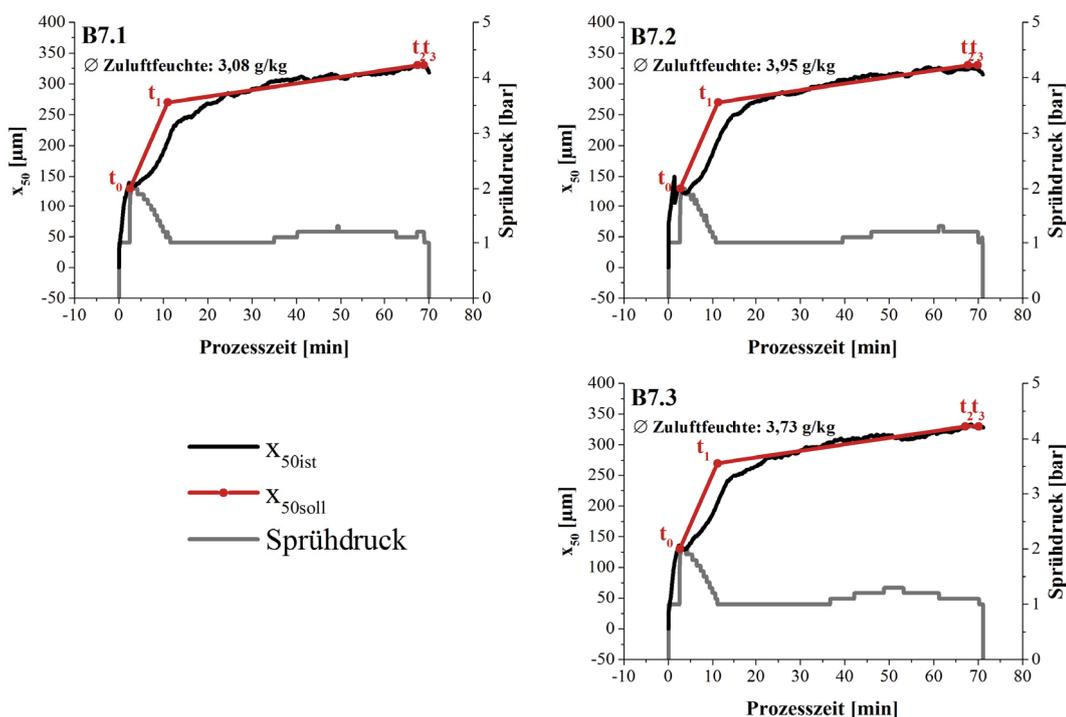


Abbildung 3.37:  $x_{50ist}$  [ $\mu\text{m}$ ] und Sprühdruk [bar] bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit  $x_{50soll}$  [ $\mu\text{m}$ ] als Zielpartikelkurve bei verringerter Zuluftfeuchte für Versuch 7.1 , B7.2 und B7.3

### 3.3.10 Quantifizierung des Energieeinsparpotentials

#### 3.3.10.1 Theoretische Überlegungen für die Berechnung

Die Berechnung erfolgte anhand variierender Frischluftbedingungen für den GPCG2 als Laboranlage und für den WSG 300 als potentielle Produktionsanlage. Als Ausgangswerte der Frischluft dienten die von der WHO aufgeführten Klimazonen [135]. Für Deutschland wurde Klimazone 1 mit 21 °C und 45 % rel. Luftfeuchte betrachtet. Die möglichen Bedingungen an einen Sommertag mit 30 °C und 70 % rel. Luftfeuchte und an einem Wintertag mit 1 °C und 50 % rel. Luftfeuchte stellten zwei weitere Extrema dar. Mexiko und Griechenland als Produktionsstandorte für die Metforminformulierung ordnet die WHO als Klimazone 2 mit 25 °C und 60 % rel. Luftfeuchte ein. Die Ermittlung des Energieeinsparpotentials anhand dieser Frischluftbedingungen erfolgte ausschließlich für den Produktionsmaßstab.

Als Grundlage für die nachfolgenden Berechnungen diente der erste Hauptsatz der Thermodynamik. Dieser besagt, dass die innere Energie ( $\Delta U$ ) eines abgeschlossenen

thermodynamischen Systems die Summe der verrichteten Arbeit  $\Delta W$  und der zugefügten Wärme  $\Delta Q$  ist (Gleichung 3.4) [47].

$$\Delta U = \Delta Q + \Delta W \quad (\text{Gl.3.4})$$

Bei Betrachtung eines offenen Systems müssen zusätzlich die Massenströme am Ein- und Austritt miteinbezogen werden. Statt mit der inneren Energie findet eine Bilanzierung für offene Systeme über die Enthalpie statt. Die Enthalpie  $H$  ist die innere Energie eines Systemes plus dem Produkt aus Druck  $p$  und Volumen  $V$ , dargestellt mit Gleichung 3.5 [47].

$$H = U + pV \quad (\text{Gl.3.5})$$

Leistet ein System neben der Volumenänderungsarbeit keine Arbeit, kann der Wärmeumsatz gleich des Umsatzes der Enthalpie des Prozesses gesehen werden [47]. Durch Einbeziehen der Masse  $m$  erhält man die spezifische Enthalpie  $h$  (Gleichung 3.6) [47].

$$h = \frac{H}{m} \quad (\text{Gl. 3.6})$$

$h_{1+x}$  ist die spezifische Enthalpie der feuchten Luft. Die spezifische Enthalpie der feuchten Luft bei einer gegebenen Temperatur  $T$  berechnet sich aus der spezifischen Wärmekapazität für trockene Luft ( $C_{pLm}$ ), der spezifischen Wärmekapazität für Wasserdampf ( $C_{pDm}$ ), der Verdampfungsenthalpie des Wasserdampfes bei 0 °C bzw. 273 K ( $r_n$ ) und  $x$  als Verhältnis der Masse Wasser pro Masse trockener Luft mit Gleichung 3.7.

$$h_{1+x} = C_{pLm}(T - 273) + x(C_{pDm}(T - 273) + r_n) \quad (\text{Gl. 3.7})$$

Für jedes Element der Zuluftkonditionierung erfolgte die Berechnung der spezifischen Enthalpie der feuchten Luft vor und nach dem jeweiligen Konditionierungsschritt mit Gleichung 3.7 [136]. Die Differenz der spezifischen Enthalpie vor und nach Konditionierung ( $\Delta h_{x+1}$ ) berechnet mit Gleichung 3.8 [136], ergab den benötigten

Umsatz der Enthalpie für das jeweilige Element. Die spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck für trockene Luft ( $C_{pLm}$ ) sowie für Wasserdampf ( $C_{pDm}$ ) und die Verdampfungsenthalpie des Wassers bei 0 °C wurden als Tabellenwerte der Literatur entnommen [136].

$$\Delta h_{x+1} = (h_{1+1+x} - h_{2+1+x}) \quad (\text{Gl. 3.8})$$

$x$  ist das Mischungsverhältnis der Menge Wasserdampf ( $\text{H}_2\text{O}$ ) in kg ( $m_D$ ) pro kg trockener Luft ( $m_L$ ) und somit wie folgt definiert (Gleichung 3.9):

$$x = \frac{m_D}{m_L} \quad (\text{Gl. 3.9})$$

Da Luft sich in weiten Bereichen der technischen Anwendung wie ein ideales Gas verhält, ließ sich  $x$  auf Grundlage der allgemeinen Gasgleichung (Gleichung 3.10) [47] ermitteln. Diese besagt, dass das Produkt aus dem Druck  $p$  und dem Volumen  $V$  gleich dem Produkt aus der Stoffmenge  $n$ , der allgemeinen Gaskonstante  $R_m$  und der Temperatur  $T$  ist.

$$pV = nR_m T \quad (\text{Gl. 3.10})$$

Die allgemeine Gaskonstante  $R_m$  multipliziert mit der individuellen Stoffmenge  $n_i$  ist gleich dem Produkt aus der individuellen Masse  $m_i$  und der spezifischen Gaskonstante  $R_i$  (Gleichung 3.11) [47].

$$n_i R_m = m_i R_i \quad (\text{Gl. 3.11})$$

Abgeleitet aus der allgemeinen Gasgleichung wurden die Zustandsgleichungen für Wasserdampf und trockene Luft ins Verhältnis gesetzt und  $x$  als das Verhältnis der Masse Wasserdampf  $m_D$  pro Masse trockener Luft  $m_L$  berechnet (Gleichung 3.12) [47].

$$\frac{p_D V_D}{P_L V_L} = \frac{m_D R_D T_D}{m_L R_L T_L} \quad (\text{Gl. 3.12})$$

Nach dem Henry-Daltonsche Gesetz ist der Gesamtdruck idealer Gasgemische  $P_{ges}$  die Summe der einzelnen Partialdrücke [47]. Demzufolge konnte der Gesamtdruck der feuchten Luft als Summe der Partialdrücke des Wasserdampfes  $p_D$  und der trockenen Luft  $p_L$  dargestellt werden (Gleichung 3.13).

$$P_{ges} = p_D + p_L \quad (\text{Gl. 3.13})$$

Die relative Feuchte  $\varphi$  ist als der Quotient aus dem Partialdruckes des Wasserdampf und des Sättigungsdampfdruckes  $p_s$  definiert [47], sodass sich folgende Beziehungen ableiten ließen:

$$p_D = \varphi p_s \text{ und } p_L = P_{ges} - \varphi p_s \quad (\text{Gl. 3.14})$$

Eingesetzt in beide Zustandsgleichungen resultierte:

$$\frac{\varphi p_s V_D}{(P_{ges} - \varphi p_s) V_L} = \frac{m_D R_D T_D}{m_L R_L T_L} \quad (\text{Gl. 3.15})$$

Die Volumina idealer Gase verhalten sich bei konstantem Druck nach Joseph Louis Gay-Lussac wie die absoluten Temperaturen [47]. Da die Temperaturen von Wasserdampf und Luft im betrachteten Gasgemisch gleich sind ( $T_D = T_L$ ) galt:

$$\frac{V_D}{V_L} = \frac{T_D}{T_L} = 1 \quad (\text{Gl. 3.16})$$

Vereinfacht folgte daraus:

$$\frac{\varphi p_s}{P_{ges} - \varphi p_s} = \frac{m_D R_D}{m_L R_L} \quad (\text{Gl. 3.17})$$

Basierend auf Gleichung 3.11 ergab sich für das Verhältnis der spezifischen Gaskonstanten der Wert 0,622.  $x$  ließ sich somit aus Gleichung 3.18 berechnen:

$$x = 0,622 \left( \frac{\varphi p_s}{P_{ges} - \varphi p_s} \right) \quad (\text{Gl. 3.18})$$

Die ermittelte Differenz der spezifischen Enthalpie multipliziert mit der Masse der Luft ergab nach Gleichung 3.6 die Enthalpie  $H$ , nachfolgend bezeichnet als benötigte Energie  $E$ . Die Berechnung der benötigten Masse Luft  $m_L$  in Abhängigkeit der Temperatur  $T$  erfolgte für alle Berechnungen, abgeleitet aus der allgemeinen Gasgleichung (Gleichung 3.8), mit Gleichung 3.19.

$$m_L = \frac{pVM_L}{R_m T} \quad (\text{Gl. 3.19})$$

Für alle Berechnungen diente ein Luftvolumen  $V_L$  für eine Prozessstunde als Ausgangswert. Dieses ergab sich basierend auf einer durchschnittlichen Luftmenge von  $59 \text{ m}^3/\text{h}$  für den GPCG2 und einer durchschnittlichen Luftmenge von  $5000 \text{ m}^3/\text{h}$  für den WSG 300. Ausgehend von einer Kühlwassertemperatur von  $6 \text{ }^\circ\text{C}$  und einer damit verbundenen maximalen Abkühlung der Luft auf  $8 \text{ }^\circ\text{C}$  berechnete Gleichung 3.18 für den Kondensator eine maximale Entfeuchtung der Frischluft auf  $6,66 \text{ g/kg}$ . Die genaue Berechnung ist nachfolgend in Kapitel 3.3.10.2 dargestellt. Basierend auf den in dieser Arbeit dargestellten Granulationsprozessen diente für die nachfolgenden Berechnungen eine Prozesstemperatur von  $65 \text{ }^\circ\text{C}$  als Zieltemperatur. Eine beispielhaft gewählte Zielzulftfeuchte von  $4 \text{ g/kg}$  sollte die in Abhängigkeit der Frischluftbedingungen unterschiedlich notwendigen Konditionierungsschritte und den dadurch variierenden Energieverbrauch verdeutlichen.

### **3.3.10.2 Berechnung des Energieeinsparpotentials**

Die durchgeführten Berechnungen sind nachfolgend beispielhaft für die Frischluftbedingungen von  $21 \text{ }^\circ\text{C}$  und  $45 \text{ \%}$  relative Luftfeuchte dargestellt. Abbildung 3.38 a) zeigt den für die einzelnen Elemente der Zuluftkonditionierung ermittelten Energiebedarf. Eine Aufheizung der Frischluft durch die Frostschutzheizung sowie eine Befeuchtung dieser ist bei den betrachteten Bedingungen nicht notwendig. Die Entfeuchtung der Frischluft findet mittels Kondensator und Adsorptionstrockner in zwei Schritten statt. Danach erwärmt die Heizung die entfeuchtete Luft auf die benötigte Prozesstemperatur. Durch Zuluftfilter 2 gelangt die aufgeheizte Luft anschließend in die Anlage.

Mit  $p_s$  (21 °C): 2485 Pa,  $p$ : 101325 Pa und  $\varphi$ : 0,45 eingesetzt in Gleichung 3.18 ergab sich für die betrachteten Frischluftbedingungen eine absolute Zuluftfeuchte von 6,94 g/kg. Die bei 8 °C minimal erreichbare absolute Zuluftfeuchte ( $\varphi$ : 1;  $p_s$  (8 °C): 1073 Pa) wurde mit 6,66 g/kg ermittelt. Eine mögliche Entfeuchtung mit dem Kondensator bei diesen Bedingungen ist somit gering.

$$x_{\text{Frischlufte}} (21\text{ °C}; 45\%) = 0,622 \left( \frac{0,45 * 2485 \text{ Pa}}{101325 \text{ Pa} - 0,45 * 2485 \text{ Pa}} \right)$$

$$x_{\text{Frischlufte}} (21\text{ °C}; 45\%) = 0,00694 \frac{\text{kg H}_2\text{O}}{\text{kg tr. Luft}}$$

$$x_{\text{nach Kondensator}} (8\text{ °C}; 100\%) = 0,622 \left( \frac{1 * 1073 \text{ Pa}}{101325 \text{ Pa} - 1 * 1073 \text{ Pa}} \right)$$

$$x_{\text{nach Kondensator}} (8\text{ °C}; 100\%) = 0,00666 \frac{\text{kg H}_2\text{O}}{\text{kg tr. Luft}}$$

Die Berechnung der Luftmasse ( $m_L$ ) bei 21 °C (294 K) erfolgte nachfolgend mit Gleichung 3.19. Die molare Masse der Luft ( $M_L$ ) wurde ebenfalls Tabellenwerten entnommen [136]. Mit einem Normaldruck ( $p$ ) von 101325 Pa, einem Luftvolumen  $V_L$  von 59 m<sup>3</sup> für den GPCG2 bzw. 5000 m<sup>3</sup> für WSG 300, der Molaren Masse der Luft ( $M_L$ ) von 28,95 g/mol und 8,314 kgm<sup>2</sup>/s<sup>2</sup>molK für die universelle Gaskonstante ergab das:

$$m_{L\_GPCG2} = \frac{101325 \text{ Pa} * 59 \text{ m}^3 * 28,95 \text{ g/mol}}{8,314 \frac{\text{kg} * \text{m}^2}{\text{s}^2 * \text{mol} * \text{K}} * 294 \text{ K}}$$

$$m_{L\_GPCG2} = 70,80 \text{ kg}$$

$$m_{L\_WS300} = \frac{101325 \text{ Pa} * 5000 \text{ m}^3 * 28,95 \text{ g/mol}}{8,314 \frac{\text{kg} * \text{m}^2}{\text{s}^2 * \text{mol} * \text{K}} * 294 \text{ K}}$$

$$m_{L\_WSG300} = 6000,37 \text{ kg}$$

Die spezifische Enthalpie der Frischluft vor und nach dem Kondensator (bei 8 °C und 100 % relative Feuchte) berechnete sich über Gleichung 3.7. Mit 1,006 kJ/kgK als spezifische Wärmekapazität für tr. Luft und 1,86 kJ/kgK als spezifische Wärmekapazität für Dampf sowie der jeweiligen Temperatur und 2500 kJ/kg für die

Verdampfungsenthalpie des Wassers bei 0 °C bzw. 273 K ergab das eine spezifische Enthalpie von 38,75 kJ/kg für die Frischluft und eine spezifische Enthalpie von 24,79 kJ/kg für die Luft nach dem Kondensator.

$$h_{1+x}(\text{Frischluft: } 21 \text{ °C; } 45 \text{ \%}) =$$

$$1,006 \frac{\text{kJ}}{\text{kgK}} (294 \text{ K} - 273 \text{ K}) + 0,006941 \frac{\text{kg H}_2\text{O}}{\text{kg tr. Luft}} \left( 1,86 \frac{\text{kJ}}{\text{kgK}} (294 \text{ K} - 273 \text{ K}) + 2500 \frac{\text{kJ}}{\text{kgK}} \right)$$

$$h_{1+x}(\text{Frischluft: } 21 \text{ °C; } 45 \text{ \%}) = 38,75 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}}$$

$$h_{1+x}(\text{nach Kondensator: } 8 \text{ °C; } 100 \text{ \%}) =$$

$$1,006 \frac{\text{kJ}}{\text{kgK}} (281 \text{ K} - 273 \text{ K}) + 0,006657 \frac{\text{kg H}_2\text{O}}{\text{kg tr. Luft}} \left( 1,86 \frac{\text{kJ}}{\text{kgK}} (281 \text{ K} - 273 \text{ K}) + 2500 \frac{\text{kJ}}{\text{kgK}} \right)$$

$$h_{1+x}(\text{nach Kondensator: } 8 \text{ °C; } 100 \text{ \%}) = 24,79 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}}$$

Der Umsatz der Enthalpie berechnete sich als Differenz mit Gleichung 3.8 und ergab:

$$\Delta h_{x+1} = \left( 38,75 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}} - 24,79 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}} \right)$$

$$\Delta h_{x+1} = 13,96 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}}$$

Multipliziert mit der jeweiligen Luftmasse  $m_L$  wurde die benötigte Energie  $E$  erhalten:

$$E_{GPCG2} = 13,96 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}} 70,8 \text{ kg}$$

$$E_{GPCG2} = 988,37 \text{ kJ}$$

$$E_{WSG300} = 13,96 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}} 6000,37 \text{ kg}$$

$$E_{WSG300} = 83\,765 \text{ kJ}$$

Für den Adsorptionstrockner erfolgte nachfolgend die Berechnung der für die Aufheizung der Luft zur Regeneration des Kieselgels benötigte Energie. Ausgehend von den betrachteten Frischluftbedingungen und einer Zieltemperatur von 120 °C folgte:

$$h_{1+x}(21\text{ }^{\circ}\text{C}) = 1,006 \frac{\text{kJ}}{\text{kgK}} (294\text{ K} - 273\text{ K}) + 0,00694 \frac{\text{kg H}_2\text{O}}{\text{kg tr. Luft}} \left( 1,86 \frac{\text{kJ}}{\text{kgK}} (294\text{ K} - 273\text{ K}) + 2500 \frac{\text{kJ}}{\text{kgK}} \right)$$

$$h_{1+x}(21\text{ }^{\circ}\text{C}) = 38,75 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}}$$

$$h_{1+x}(120\text{ }^{\circ}\text{C}) = 1,006 \frac{\text{kJ}}{\text{kgK}} (393\text{ K} - 273\text{ K}) + 0,00694 \frac{\text{kg H}_2\text{O}}{\text{kg tr. Luft}} \left( 1,86 \frac{\text{kJ}}{\text{kgK}} (393\text{ K} - 273\text{ K}) + 2500 \frac{\text{kJ}}{\text{kgK}} \right)$$

$$h_{1+x}(120\text{ }^{\circ}\text{C}) = 139,62 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}}$$

$$\Delta h_{x+1} = \left( 139,62 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}} - 38,75 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}} \right)$$

$$\Delta h_{x+1} = 100,87 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}}$$

Üblicherweise ist für die Regeneration des Kieselgels ein Viertel der für den Prozess benötigten Luft zusätzlich notwendig\*. Die benötigte Energie ergab sich deshalb aus dem Umsatz der Enthalpie multipliziert mit der Luftmasse  $m_L$  und dem Faktor 0,25. Es resultierte eine erforderliche Energie von 1785 kJ für den GPCG2 und 151 314 kJ für den WSG 300.

$$E_{GPCG2} = 0,25 * 100,87 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}} 70,8\text{ kg}$$

$$E_{GPCG2} = 1785\text{ kJ}$$

$$E_{WSG300} = 0,25 * 100,87 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}} 6000,37\text{ kg}$$

$$E_{WSG300} = 151\ 314\text{ kJ}$$

Auch die benötigte Energie zur Aufheizung der zuvor entfeuchteten Luft wurde über die spezifische Enthalpie feuchter Luft mit Gleichung 3.7 und Gleichung 3.8 bestimmt. Als Ausgangstemperatur diente die nach der Entfeuchtung vorliegende Temperatur von 8 °C. Die gewünschte Prozesstemperatur von 65 °C stellte die Zieltemperatur dar. Damit berechnete sich eine benötigte Heizenergie von 4300 kJ für den GPCG 2 und 364 422 kJ für den WSG300.

---

\* Spezifische Information der Firma Glatt

Bei den betrachteten Frischluftbedingungen ermöglicht die Partikelgrößenregelung eine Vereinfachung der Zuluftkonditionierung durch den Verzicht auf den Adsorptionstrockner. Das Energieeinsparpotential ergab sich deshalb mit 1785 kJ bzw. 151 314 kJ aus der für den Adsorptionstrockner benötigten Energie, dargestellt in Abbildung 3.38 b).

Die Entfeuchtung der Zuluft mittels des Kondensators bei den betrachteten Frischluftbedingungen ist begrenzt. Der Unterschied zwischen der Zuluftfeuchte vor und nach Kondensator ist vergleichsweise gering. Basierend auf den zuvor (Kapitel 3.3.2) dargestellten Ergebnissen erlaubt die Anwendung der Partikelgrößenregelung eine gleichbleibende Partikelgröße ohne den Kondensator. Nachfolgende Berechnungen ermittelten weiterführend das Energieeinsparpotential bei Verzicht auf den Adsorptionstrockner und den Kondensator. Durch Addition der ansonsten zum Abkühlen der Luft benötigten Energie sowie der zusätzlich eingesparten Heizenergie ergab sich ein Einsparpotential von 3901 kJ für den GPCG2 und 330 634 kJ für den WSG 300, dargestellt in Abbildung 3.38 c).

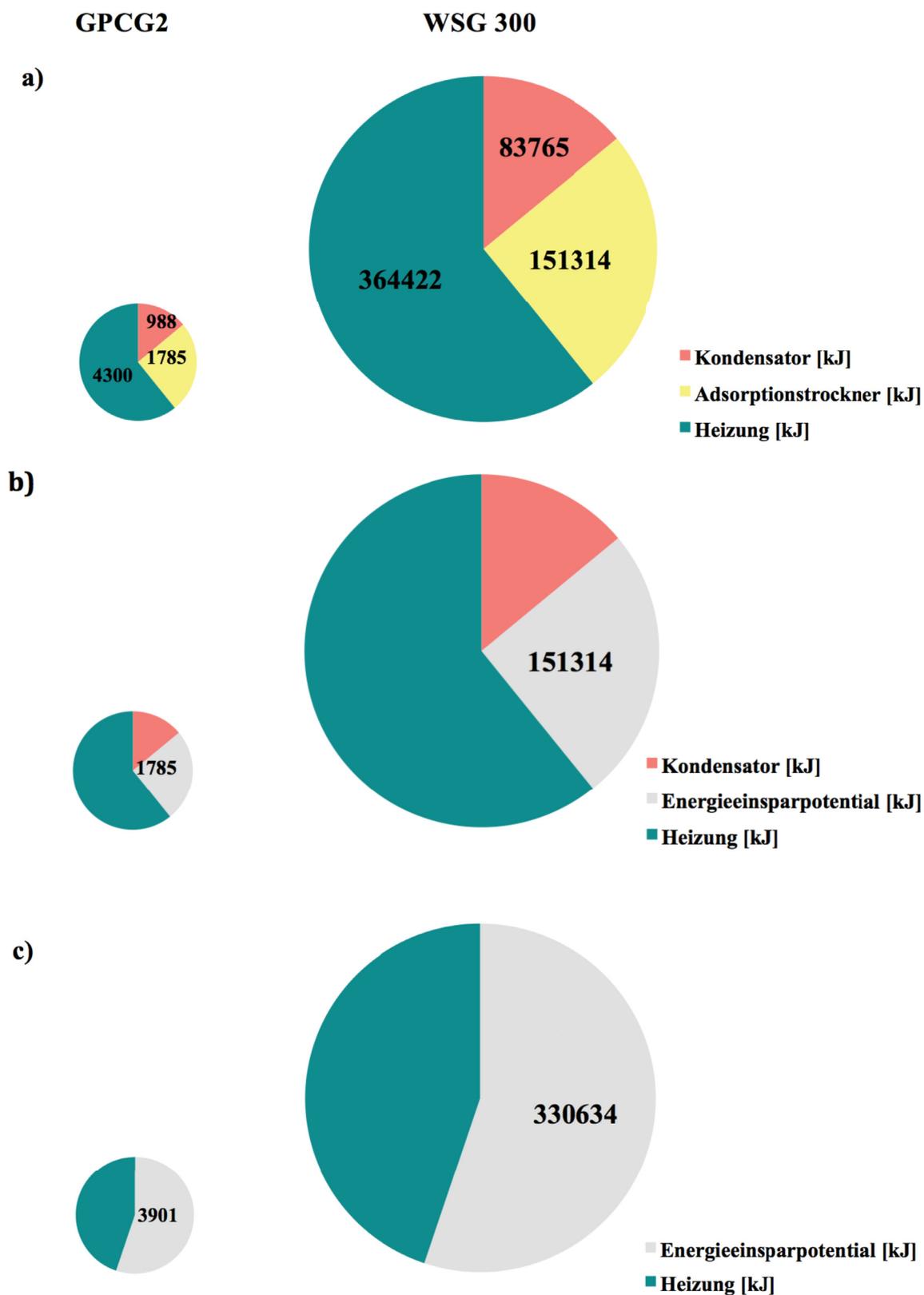


Abbildung 3.38: Theoretischer Energieverbrauch [kJ] für die Zuluftkonditionierung mittels Kondensator, Adsorptionstrockner und Heizung bei 21°C und 45 % rel. Luftfeuchte (a); Einsparpotential bei Vereinfachung durch Verzicht auf den Adsorptionstrockner (b) und Einsparpotential bei Verzicht auf Kondensator und Adsorptionstrockner (c)

Die oben aufgeführten Rechnungen wurden für einen Hochsommertag in Deutschland (30 °C und 70 % rel. Luftfeuchte) mit  $p_s$  (30 °C): 4241 Pa wiederholt. Ausgehend von einer Feuchte der Frischluft von 18,77 g/kg ermöglicht der Kondensator in diesem Fall eine deutliche Entfeuchtung auf 6,66 g/kg. Die hierfür benötigte Energie wurde mit 3667 kJ für den GPCG2 und 310 740 kJ für den WSG 300 berechnet. Die darauffolgende Entfeuchtung mittels Adsorptionstrockner zeigte für die Aufheizung der zur Regeneration verwendeten Frischluft eine benötigte Energie von 1609 kJ für den GPCG2 bzw. 136 358 kJ für den WSG 300, nachfolgend als Energieeinsparpotential in Abbildung 3.39 dargestellt. Aufgrund der hohen Ausgangsfeuchte der Frischluft ist ein Verzicht auf den Kondensator in diesem Fall nicht möglich.

Für einen Wintertag (1 °C und 50 % relative Luftfeuchtigkeit) ergab die Berechnung mit  $p_s$  (1 °C): 656,6 Pa eine absolute Zuluftfeuchte von 2,02 g/kg. Eine Entfeuchtung mittels Kondensator sowie Adsorptionstrockner ist bei solch trockenen Zuluftbedingungen nicht notwendig. Um eine Beschädigung der Anlage durch die kalte Luft zu vermeiden, ist dagegen die vorgeschaltete Frostschutzheizung essentiell. Die hierfür benötigte Energie berechnete sich mit einer Ausgangstemperatur von 1 °C und einer Zieltemperatur von 10 °C wie oben dargestellt. Auch für die anschließende Befeuchtung wurde die spezifische Enthalpie vor und nach der Befeuchtung ermittelt. Ausgehend von 2,02 g/kg für die Frischluft und 4 g/kg als Zielwert ergab sich eine benötigte Energie von 366 kJ für den GPCG2 bzw. von 31 056 kJ für den WSG 300 als mögliches Energieeinsparpotential, dargestellt in Abbildung 3.40.

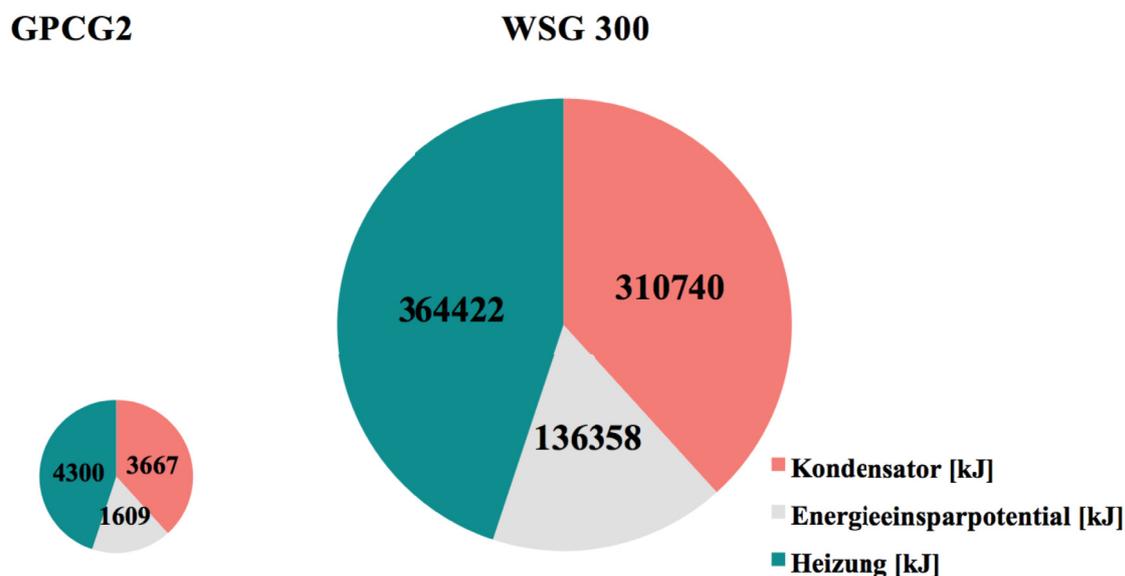


Abbildung 3.39: Theoretisches Energieeinsparpotential bei Vereinfachung durch einen Verzicht auf den Adsorptionstrockner für Frischluftbedingungen von 30 °C und 70 % relative Luftfeuchte für den GPCG2 und den WSG300

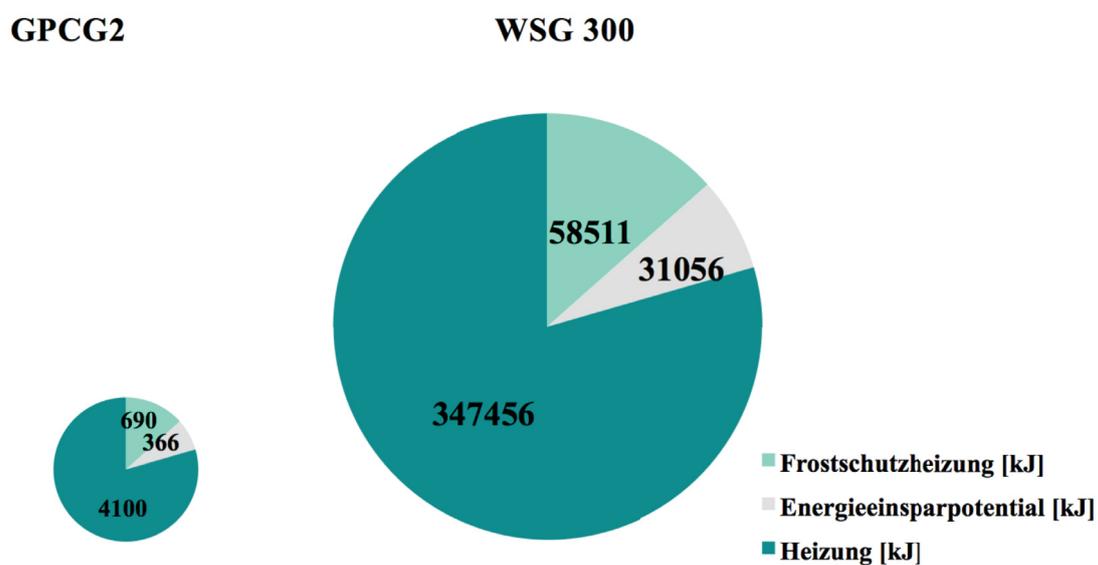


Abbildung 3.40: Theoretisches Energieeinsparpotential bei Vereinfachung durch den Verzicht auf die Befeuchtungseinheit für die Frischluftbedingungen von bei 1°C und 50 % relative Luftfeuchte für den GPCG2 und den WSG300

Mexiko City in Mexiko und Koropi in Griechenland sind die Produktionsstandorte der in dieser Arbeit betrachteten Metforminformulierung von der Firma Böhringer Ingelheim. Für Mexiko City, mit einer Höhe von 2300 m über dem Meeresspiegel, muss für die Berechnung ein auf ~750 Pa reduzierter Umgebungsdruck berücksichtigt werden [137].

Damit ergibt sich bei 25 °C und 60 % relativer Luftfeuchte und mit einem Sättigungsdampfdruck  $p_s$  3166 Pa eine absolute Feuchte der Frischluft von 16,16 g/kg. Mit dem identischen Kühlmittel erzielt der Kondensator bei einem geringeren Umgebungsdruck eine deutlich geringere Entfeuchtungsleistung auf minimal 8,8 g/kg. Ohne Adsorptionstrockner würde demzufolge eine relativ hohe Zuluftfeuchte der Prozessluft resultieren. Ob die Partikelgrößenregelung eine Kompensation dieser Zuluftfeuchte für die relativ empfindliche Metforminformulierung erlaubt, kann auf Basis der Ergebnisse nicht gesagt werden und bleibt zu untersuchen.

Mit ~100 m über dem Meeresspiegel wurde für Koropi als Produktionsstandort in Griechenland eine absolute Feuchte der Frischluft von 11,88 g/kg berechnet. Die Frostschutzheizung und die Zuluftbefeuchtung sind bei diesen Bedingungen nicht notwendig, die Entfeuchtung der Frischluft mit dem Kondensator ist hingegen essentiell. Das mögliche Energieeinsparpotential ergab 144 547 kJ durch den Verzicht auf den Adsorptionstrockner, dargestellt in Abbildung 3.41.

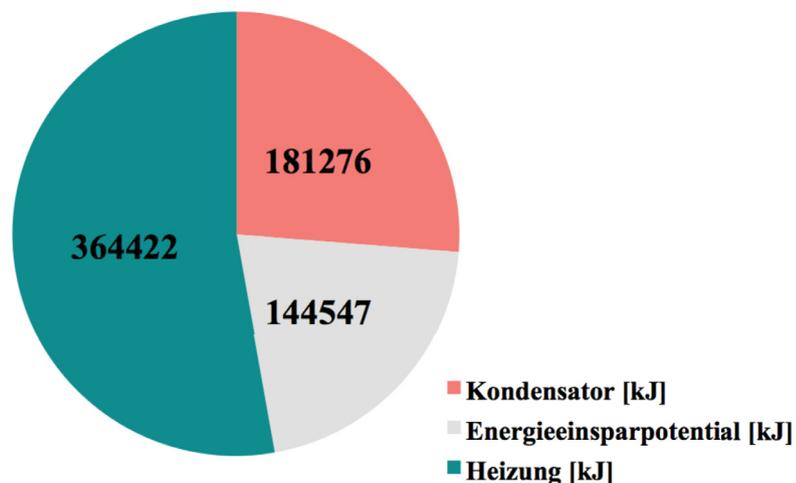


Abbildung 3.41: Theoretisches Energieeinsparpotential bei Vereinfachung durch einen Verzicht auf den Adsorptionstrockner für Frischluftbedingungen von 25 °C und 60 % relative Luftfeuchte für den WSG300

Den größten Anteil des Energiebedarfes demonstrierte für alle untersuchten Frischluftbedingungen die Aufheizung der Luft auf die benötigte Prozesstemperatur. In Abhängigkeit der Frischlufttemperatur stellt dieser an einem Wintertag knapp 80 % der insgesamt benötigten Energie dar, an einen Sommertag über 40 %. Die dargestellten Beispiele zeigten insgesamt, dass eine Energieeinsparung durch Vereinfachung der Zuluftkonditionierung möglich ist. Das Einsparpotential ist deutlich von den vorliegenden

Frischlufbedingungen abhängig. Tabelle 3.12 stellt die Ergebnisse als relative Anteile vom Gesamtenergiebedarf für die Zuluftkonditionierung dar. Mit 25 % erzielt ein Verzicht auf den Adsorptionstrockner ein deutlich höheres Energieeinsparpotential, verglichen mit einem Verzicht auf die Befeuchtung (6 %). Ein Verzicht auf den Kondensator und den Adsorptionstrockner ermöglichen mit über 50 % ein doppeltes Einsparpotential. Ein Verzicht auf Kondensator und Adsorptionstrockner ist nur in Abhängigkeit der Formulierung und der vorliegenden Frischluftbedingungen möglich. Auf Basis dieser Berechnungen wurde die Anwendung der Partikelgrößenregelung für einen energieeffizienten und ressourcenschonenden Wirbelschichtgranulationsprozess als positiv bewertet.

*Tabelle 3.12: Energieeinsparpotential in Abhängigkeit der Frischluftbedingungen*

| <b>Frischluf-<br/>bedingungen</b> | <b>Absolute<br/>Feuchte<br/>[g/kg]</b> | <b>Energieeinsparpotential<br/>[%]</b> | <b>Vereinfachung<br/>durch Verzicht auf:</b> |
|-----------------------------------|--|--|--|
| • 45 %; 21 °C                     | 6,94                                   | 25                                     | Adsorptionstrockner                          |
|                                   |  | 55                                     | Adsorptionstrockner +<br>Kondensator         |
| • 70 %; 30 °C                     | 18,77                                  | 17                                     | Adsorptionstrockner                          |
| • 50 %; 1 °C                      | 2,02                                   | 7                                      | Befeuchtung                                  |
| • 60 %; 25 °C                     | 11,88                                  | 21                                     | Adsorptionstrockner                          |

### **3.3.11 Zusammenfassung: Anwendung der Regelstrategie für einen effizienten Wirbelschichtgranulationsprozess**

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse, dass variierende Zuluftfeuchten in Abhängigkeit der verwendeten Formulierung die finale Partikelgröße und damit die Qualität des Endproduktes beeinflussen. Während die Placeboformulierung relativ robust reagierte, demonstrierten die Ergebnisse der Metforminformulierung durch eine Verringerung der Partikelgröße eine deutlich empfindlichere Reaktion auf die Reduktion der Zuluftfeuchte. Die hohe Relevanz der Zuluftkonditionierung für die Prozesssicherheit und somit für die Produktqualität wurde deutlich.

Die Anpassung der Zielkurve erlaubte nachfolgend eine unkomplizierte Übertragung der Regelstrategie auf die Metforminformulierung. Um eine hohe Prozessstabilität trotz der deutlich höheren Sensitivität der Partikelgröße gegenüber Änderungen des Sprühdrukkes zu erreichen, war eine zusätzliche Anpassung der Einstellwerte notwendig. Es resultierte eine akkurate und präzise Regelung der Partikelgröße auch für die Metforminformulierung. Verglichen mit der Placeboformulierung war die Regelung deutlich weniger durch den festgelegten Sprühdrukereich limitiert und zeigte ein wesentlich günstigeres Regelverhalten. Die Kompensation einer gesteigerten Sprütrate durch Anwendung der Regelung führte nachfolgend ebenfalls zu einer gleichbleibenden Produktqualität. Eine Massenbilanzierung des Prozesses durch Anpassung der Sprütrate an die aktuell vorliegenden Frischluftbedingungen wurde deshalb als eine vielversprechende Anwendungsmöglichkeit der Regelstrategie für einen Verzicht auf die Zuluftkonditionierung identifiziert. Ferner demonstrierten die Ergebnisse bei Anwendung der Regelstrategie, trotz variierender Zuluftfeuchten, eine gleichbleibende Partikelgröße und damit eine hohe Prozesssicherheit für die Metforminformulierung. Eine Vereinfachung der Zuluftkonditionierung erschien deshalb für beide Formulierungen möglich. Berechnungen für variierende Frischluftbedingungen zeigten ein Energieeinsparpotential von im besten Fall über 50 %. Ein alleiniger Verzicht auf den Adsorptionstrockner demonstrierte ein Einsparpotential von mind. 16 %, max. 25%.

## 4 Zusammenfassung

Seitens der FDA gibt es das Bestreben, durch innovative Strategien die Prozesssicherheit von pharmazeutischen Produktionsprozessen zu erhöhen, um konsistent eine geforderte Produktqualität zu gewährleisten. Durch den Einsatz von Prozessanalytischen Technologien (PAT) kann dafür ein erweitertes Prozessverständnis aufgebaut werden, um darüber hinaus Strategien für eine effiziente Regelung kritischer Qualitätsattribute zu entwickeln. Dies ermöglicht neben der Einsparung von Kosten eine ressourcen- und energieeffiziente Herstellung.

In dieser Arbeit erfolgte die Entwicklung und Implementierung einer PAT-basierten Regelstrategie für die Partikelgrößenregelung während des Wirbelschichtgranulationsprozesses. Für die *in-line* Partikelgrößenmessung diente das modifizierte, optische Ortsfilterverfahren unter Anwendung eines zeitbasierten Partikelspeichers. Aufgrund einer konstanten Antwortzeit, auch bei variierenden Partikelraten, erwies dieser sich als vorteilhaft hinsichtlich einer Regelung, verglichen mit dem konventionell genutzten Ringspeicher. Eine Leistungsqualifizierung zeigte weiterhin eine angemessene Präzision, Robustheit und Spezifität für das gewählte Messverfahren und bestätigte die Eignung für eine Partikelgrößenregelung während des Wirbelschichtgranulationsprozesses. Kombiniert mit einem einfachen PI-Regler, dem Sprühdruk als Stellgröße und einer Zielpartikelgrößenkurve erfolgte die Implementierung einer Regelstrategie für die Partikelgrößenregelung.

Die Festlegung eines definierten Sprühdrukereiches erlaubte die Einhaltung eines realisierbaren Prozessraumes. In Abhängigkeit der gewählten Prozessparameter und Regeleinstellungen begrenzte ein experimentell ermittelter Funktionsbereich die Funktionalität der Regelung. Für eine Placeboformulierung erzielte die implementierte Regelung durch Anpassung des Sprühdrukereiches innerhalb dieses Funktionsbereiches variierende Zielpartikelgrößen bei ansonsten konstanten Prozessparametern. Ferner zeigte die Kompensation von veränderten Prozess- und Formulierungsparametern durch Anpassung des Sprühdrukereiches, dass die Partikelgrößenregelung eine hohe Prozesssicherheit auch bei variierenden Prozessbedingungen ermöglicht.

Die einfache Anpassung der Zielkurve erlaubte eine erfolgreiche Übertragung der Regelstrategie auf eine weniger robuste Metforminformulierung. Aufgrund der deutlich höheren Sensitivität der Formulierung gegenüber Sprühdrukänderungen war weiterhin eine Veränderung der Einstellwerte notwendig.

Während die Placeboformulierung keinen eindeutigen Einfluss der Zuluftfeuchte auf die Partikelgröße zeigte, reagierte die Metforminformulierung deutlich sensitiver auf eine veränderte Zuluftfeuchte. Nachfolgende Prozesse mit der Partikelgrößenregelung und einer reduzierten Zuluftfeuchte erzielten auch für die empfindlichere Metforminformulierung eine gleichbleibende Produktqualität. Eine Vereinfachung der aufwendigen Zuluftkonditionierung bei gleichbleibender Produktqualität durch Anwendung der Regelstrategie konnte deshalb für beide Formulierungen als realisierbar eingestuft werden. Abhängig von den vorliegenden Frischluftbedingungen zeigten Berechnungen des Energiebedarfes hierfür ein Einsparpotential von bis zu 50 %.

Abschließend betrachtet, bewiesen die Ergebnisse für beide Formulierungen, dass die implementierte Regelstrategie ein geeignetes Instrument ist, um auch bei variierenden Prozessbedingungen eine gleichbleibende Produktqualität und somit eine hohe Prozesssicherheit zu erreichen. Darauf basierend ergeben sich viele Möglichkeiten, die Regelstrategie für die Realisierung eines energieeffizienten und ressourcenschonenden Wirbelschichtgranulationsprozesses zu nutzen.

## 5 Summary

The FDA aims to apply innovative and efficient strategies to enhance process reliability of pharmaceutical production processes, in order to consistently produce high quality products and match the predefined quality standards. Resulting in a reduced number of potential batch rejections, not only production costs can be reduced, but a resource-friendly and energy-efficient way for manufacturing is accomplished. By implementing process analytical technologies (PAT) as analysing and controlling tools for pharmaceutical production processes, an in-depth process understanding can be achieved to further design a suitable control strategy for real-time control of critical quality attributes.

This work deals with the development and implementation of a PAT based control strategy for feedback control of the particle size in fluid bed granulation. In-line particle size measurements were performed by spatial filtering technique using a modified time-based particle buffer. Compared to the conventional approach the modified buffer demonstrated a constant response time, also by varying particle rates and was therefore identified as more suitable system for process control. A performance qualification with main focus on the precision, specificity and robustness of in-line particle size measurement applying the modified buffer system further showed appropriate results for process control of fluid bed granulation. In combination with simple PI-control, the atomized air pressure as manipulated variable, plus a target particle size curve for determining the corresponding process variable a control strategy for feedback control of the particle size was implemented.

To ensure feasible process variations and avoid potential collapses, the atomized air pressure was fixed in a predefined range. In dependency of the used control settings and process parameters, feedback control was found to be limited to a specific functional space primary tested by a robust placebo formulation. Based on the identified limits, varying target particle sizes were realised by the feedback system, while keeping process settings, except of the atomized air pressure, constant. Furthermore, varying process- and formulation parameters were compensated by the feedback system adjusting the atomized air pressure.

By simply adapting the target particle size curve, the feedback system was further transferred to a less robust metformin-formulation. A more sensitive response of the particle size on variations of the atomized air pressure led to the necessity to readjust the tuning parameters.

While the metformin-formulation showed a clear impact of varying inlet air humidity levels on the particle size, no influence was observed for the placebo-formulation. Following, applying the particle size control strategy, high process reliability was achieved, also at varying inlet air humidity levels for the metformin-formulation. Consequently, for both formulations the developed control strategy was found to be an applicable approach to simplify the inlet air conditioning system and realise an energy-efficient way of manufacturing. In dependency of varying air conditions the quantification of energy consumption showed a considerable potential for energy savings up to 50 %.

In summary, it was demonstrated for two different formulations that the feedback based particle size control strategy is an applicable instrument to ensure a consistent product quality, also for varying process conditions, and therefore leads to high process reliability. Thus, the developed strategy opens up various opportunities for realizing an energy-efficient and resource-friendly fluid bed granulation process.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Materialien

#### 6.1.1 Cellets

Es wurden Cellets aus MCC in unterschiedlichen Größen und variierenden Mischungen verwendet. Die genaue Bezeichnung der verwendeten Cellets sowie der Hersteller und die Partikelgröße laut Spezifikation sind in Tabelle 6.1 dargestellt. Tabelle 6.2 führt die jeweiligen Anteile der unterschiedlichen Cellets für die verwendeten Mischungen sowie die jeweilige Batchgröße auf.

*Tabelle 6.1: Verwendete Cellets mit Hersteller und Partikelgrößenverteilung laut Spezifikation*

| <b>Cellets</b>     | <b>Partikelgrößenverteilung<br/>[<math>\mu\text{m}</math>]</b> | <b>Hersteller</b>                                    |
|--------------------|--|--|
| <b>Cellets 100</b> | 100 - 200  |  |
| <b>Cellets 200</b> | 200 - 355  | Harke Pharma,<br>Mülheim an der<br>Ruhr, Deutschland |
| <b>Cellets 350</b> | 350 - 500  |  |
| <b>Cellets 700</b> | 500 - 710  |  |

Tabelle 6.2: Mischungsverhältnis der für die jeweiligen Versuche verwendeten Cellets und absolute Menge als Batchgröße

| Kapitel und Versuch  | Cellets<br>[%]    |                |                   |                | Batchgröße<br>[g] |
|--|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|
|  | 100               | 200            | 350               | 700            |                   |
| <b>3.1.3</b><br>Position der Parsum <sup>®</sup><br>Sonde    | 20                | 25             | 50                | 5              | 2000              |
| <b>3.1.5</b><br>Vergleich der<br>Antwortzeit                 |                   |                |                   |                |                   |
| Für kleine Partikel  | 1.) 100<br>2.) 95 | 1.) 0<br>2.) 5 | 0<br>0            | 0<br>0         | 1500              |
| Für große Partikel   | 0<br>0            | 0<br>0         | 1.) 100<br>2.) 95 | 1.) 0<br>2.) 5 |                   |
| <b>3.1.6.1.2</b><br>Wiederholpräzision und<br>Laborpräzision | 20                | 25             | 50                | 5              | 2000              |
| <b>3.1.6.2</b><br>Spezifität der <i>in-line</i><br>Messung   |                   |                |                   |                |                   |
| Für kleine Partikel  | 1.) 100<br>2.) 98 | 1.) 0<br>2.) 2 | 0<br>0            | 0<br>0         | 1500              |
| Für große Partikel   | 0<br>0            | 0<br>0         | 1.) 100<br>2.) 98 | 1.) 0<br>2.) 2 |                   |
| <b>3.1.6.3</b><br>Robustheit der <i>in-line</i><br>Messung   |                   |                |                   |                | 2000              |
| Volumenstrom   | 20                | 25             | 50                | 5              |                   |
| Produkttemperatur  | 20                | 25             | 50                | 5              |                   |
| Zuluftfeuchte  | 100               | 0              | 0                 | 0              |                   |

## 6.1.2 Ausgangsmaterialien für die Granulation

Die verwendeten Ausgangsmaterialien für die Granulierung sind in Tabelle 6.3 für die Placeboformulierung und Tabelle 6.4 für die Metforminformulierung zusammengefasst. Es wird unterschieden zwischen den Ausgangsmaterialien für die primäre Pulvermischung und den Ausgangsmaterialien zur Herstellung der Sprühflüssigkeit. Es sind jeweils die absoluten Mengen pro Batch sowie die relativen Anteile, bezogen auf die Gesamtmenge der Pulvermischung bzw. der Sprühflüssigkeit, aufgeführt. Für die Placeboformulierung wurden weiterhin variierende PVP-Konzentrationen verwendet. Als Standardkonzentration diente eine PVP-Konzentration von 5,5 %, bezeichnet als

Sprühflüssigkeit A. Weiterhin wurden die Sprühflüssigkeit B mit einer PVP-Konzentration von 7,0 % und die Sprühflüssigkeit C mit einer PVP-Konzentration von 8,5 % verwendet. Die Metforminformulierung wurde nicht variiert.

*Tabelle 6.3: Absolute (g) und relative Anteile (%) (bezogen auf die gesamte Menge Pulvermischung bzw. Sprühflüssigkeit) der Bestandteile sowie Hersteller der für die Granulation verwendeten Placeboformulierung*

|   | <b>Substanz<br/>(Handelsname)</b>                           | <b>Hersteller</b>  | <b>Anteil<br/>[%]</b> | <b>Menge<br/>[g]</b> |
|---|---|--|-----------------------|----------------------|
| <b>Pulver-<br/>mischung</b>             | $\alpha$ -Lactose-Monohydrat<br>(GranuLac <sup>®</sup> 200) | Molkerei Meggle<br>Wasserburg GmbH und<br>Co. KG, Wasserburg,<br>Deutschland | 66,7                  | 1000                 |
|   | MCC<br>(Avicel PH -101 <sup>®</sup> )                       | FMC International<br>Health and Nutrition,<br>Philadelphia, USA              | 33,3                  | 500                  |
| <b>Sprühlösung<br/>A<br/>(Standard)</b> | Povidon 90<br>(Kollidon <sup>®</sup> 90 F)                  | BTC Europe GmbH,<br>Monheim am Rhein,<br>Deutschland                         | 5,5                   | 60                   |
|   | Wasser, demineralisiert                                     | Hausleitung, Glatt GmbH  | 94,5                  | 1031                 |
| <b>Sprühlösung<br/>B</b>                | Povidon 90<br>(Kollidon <sup>®</sup> 90 F)                  | BTC Europe GmbH,<br>Monheim am Rhein,<br>Deutschland                         | 7,0                   | 60                   |
|   | Wasser, demineralisiert                                     | Hausleitung, Glatt GmbH  | 93                    | 797                  |
| <b>Sprühlösung<br/>C</b>                | Povidon 90<br>(Kollidon <sup>®</sup> 90 F)                  | BTC Europe GmbH,<br>Monheim am Rhein,<br>Deutschland                         | 8,5                   | 60                   |
|   | Wasser, demineralisiert                                     | Hausleitung, Glatt GmbH  | 91,5                  | 646                  |

Tabelle 6.4: Absolute (g) und relative Anteile (%) (bezogen auf die gesamte Menge Pulvermischung bzw. Sprühflüssigkeit) der Bestandteile sowie Hersteller der für die Granulation verwendeten Metforminformulierung

|                             | <b>Substanz<br/>(Handelsname)</b> | <b>Hersteller</b>   | <b>Anteil<br/>[%]</b> | <b>Menge<br/>[g]</b> |
|-----------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------|----------------------|
| <b>Pulver-<br/>mischung</b> | Metformin-HCl                     | Vistin Pharma AS,<br>Oslo, Norwegen   | 95,93                 | 1273,9               |
|                             | Maisstärke                        | Roquette Frères, Lestrem,<br>France   | 4,07                  | 54,1                 |
| <b>Sprühlösung</b>          | Povidon 25                        | Boehringer Ingelheim<br>Pharma GmbH & Co. KG,<br>Ingelheim am Rhein,<br>Deutschland | 20,2                  | 121,2                |
|                             | Arginin                           | Boehringer Ingelheim<br>Pharma GmbH & Co. KG,<br>Ingelheim am Rhein,<br>Deutschland | 5,34                  | 32,04                |
|                             | Wasser,<br>demineralisiert        | Hausleitung , Glatt GmbH  | 74,46                 | 446,76               |

## 6.2 Herstellungsmethoden

### 6.2.1 Herstellung der Celletmischungen

Die entsprechend benötigte Menge Cellets wurde in einem PE-Beutel abgewogen und anschließend im GPCG2 fluidisiert und homogenisiert.

### 6.2.2 Herstellung der Sprühflüssigkeit für die Placeboformulierung

Für die Herstellung der Sprühflüssigkeit der Placeboformulierung wurden die jeweils in Tabelle 6.3 aufgeführten Bestandteile einzeln abgewogen. Die benötigte Menge demineralisiertes Wasser (auch vollentsalztes oder VE-Wasser genannt) wurde in einem Gefäß vorgelegt. Mit einem vierflügeligen Propellerrührer (IKA Eurostar basic, IKA® – Werke GmbH & CO. KG, Staufen, Deutschland) wurde das PVP 90 sukzessive eingerührt. Dabei wurde die Rührgeschwindigkeit so gewählt, dass in der Mitte des Gefäßes ein Wirbel entstand. Um auch bei zunehmender Viskosität der Lösung einen

Wirbel zu erhalten, wurde die Rührgeschwindigkeit zwischen 100 und 1300 UpM (Umdrehungen pro Minute, UpM) variiert. Nach Einarbeitung der benötigten Menge PVP 90 wurde die Mischung bei einer reduzierten Rührgeschwindigkeit von 200 UpM weiter gerührt bis eine homogene Dispersion vorlag. Die Ansatzgröße variierte von 1200-2500 g. Um alle Luftblasen aus der Lösung zu entfernen, ruhte die hergestellte Lösung vor Verwendung mindestens eine halbe Stunde. Die Sprühflüssigkeit wurde maximal einen Tag im Voraus hergestellt.

### **6.2.3 Herstellung der Sprühflüssigkeit für die Metforminformulierung**

Für die Herstellung der Sprühflüssigkeit der Metforminformulierung wurden die in Tabelle 6.4 aufgeführten Bestandteile jeweils einzeln abgewogen. Die benötigte Menge VE-Wasser wurde in einem Gefäß vorgelegt und mit einem vierflügeligen Propellerrührer gerührt, sodass ein Wirbel entstand. Das PVP 25 wurde sukzessive eingearbeitet und die Rührgeschwindigkeit dabei von 100-1300 UpM variiert. Anschließend wurde die Rührgeschwindigkeit auf 200 UpM reduziert und die benötigte Menge Arginin hinzugegeben. Die Mischung wurde bei 200 UpM weiter gerührt, bis eine homogene Dispersion entstand. Für jeden Prozess wurden insgesamt 700 g Lösung hergestellt. Um alle Luftblasen aus der Lösung zu entfernen, ruhte die hergestellte Lösung vor Verwendung mindestens eine halbe Stunde. Die Sprühflüssigkeit wurde maximal einen Tag im Voraus hergestellt.

### **6.2.4 Mahlen des Metformins**

Das verwendete Metformin lag als harter Block vor und musste zunächst vor der Granulierung zerkleinert werden. Dies erfolgte mittels einer konischen Mühle (GS 180, Glatt GmbH, Binzen) unter Benutzung eines Lochsiebeinsatzes der Größe 1,5 mm\*1,5 mm. Der Abstand zwischen Rotor und Siebeinsatz war nicht verstellbar und für alle Versuche konstant. Mit einer Metallschaufel wurde das Metformin in kleinen Einheiten vom großen Block abgeschlagen und in die Mühle gegeben. Diese mahlte das Metformin mit einer konstanten Geschwindigkeit von 500 UpM. Um eine erneute Agglomeration der Partikel zu vermeiden und eine einheitliche Ausgangspartikelgröße für alle Versuche zu gewährleisten, erfolgte dieser Schritt täglich.

### **6.2.5 Herstellung der Pulvermischung für die Granulation**

Die Ausgangsstoffe für die Granulierung der Placeboformulierung (Tabelle 6.3) bzw. der Metforminformulierung (Tabelle 6.4) wurden nacheinander in einen PE-Beutel abgewogen und während des Heiz- und Mischschritts im GPCG2 homogenisiert.

## **6.3 Prozessequipment und Prozessparameter**

### **6.3.1 Equipment**

Alle Granulationsversuche wurden im GPCG2 (Glatt Powder Coater Granulator, Glatt GmbH, Binzen, Deutschland), einer Wirbelschichtanlage im Labormaßstab, unter Verwendung des 6L Granulierbehälters und eines 100 µm Siebgewebebodens durchgeführt. Die Sprühflüssigkeit wurde mit einer Zweistoffdüse im Topspray-Verfahren auf das fluidisierende Produkt gesprüht. Dafür wurde die Düse mit einem Abstand von 37 cm von der Bodenplatte eingebaut. Um eine vorzeitige Verstopfung der Düse mit Produkt während der Heiz- und Mischphase zu vermeiden, wurde ein Freiblasdruck von 0,8 bis max. 1,0 bar eingestellt. Es wurden ein Flüssigkeitskern mit einem Durchmesser von 1,2 mm und ein Distanzring mit einer Breite von 7,5 mm für die Düse verwendet. Die Sprühflüssigkeit wurde mit einer Schlauchquetschpumpe, auch Peristaltikpumpe genannt, durch einen Silikonschlauch transportiert. Der Silikonschlauch hatte einen Innendurchmesser von 2,4 mm und eine Wanddicke von 1,6 mm.

Für die Placeboformulierung wurde die gewünschte Sprührate in die Steuerung eingegeben. Mittels einer integrierten Waage (Mettler Toledo, Gießen, Deutschland) regelte die SPS (Speicherprogrammierbare Steuerung, Siemens, Deutschland), durch Justieren der Pumpendrehzahl, die Sprührate auf den gewünschten Wert. Für die Granulationsversuche der Metforminformulierung erfolgte die Einstellung der Sprührate über die Eingabe einer Pumpendrehzahl in die Steuerung des GPCG2. Zum Be- und Entladen des Produktbehälters wurde dieser heraus gezogen und gekippt.

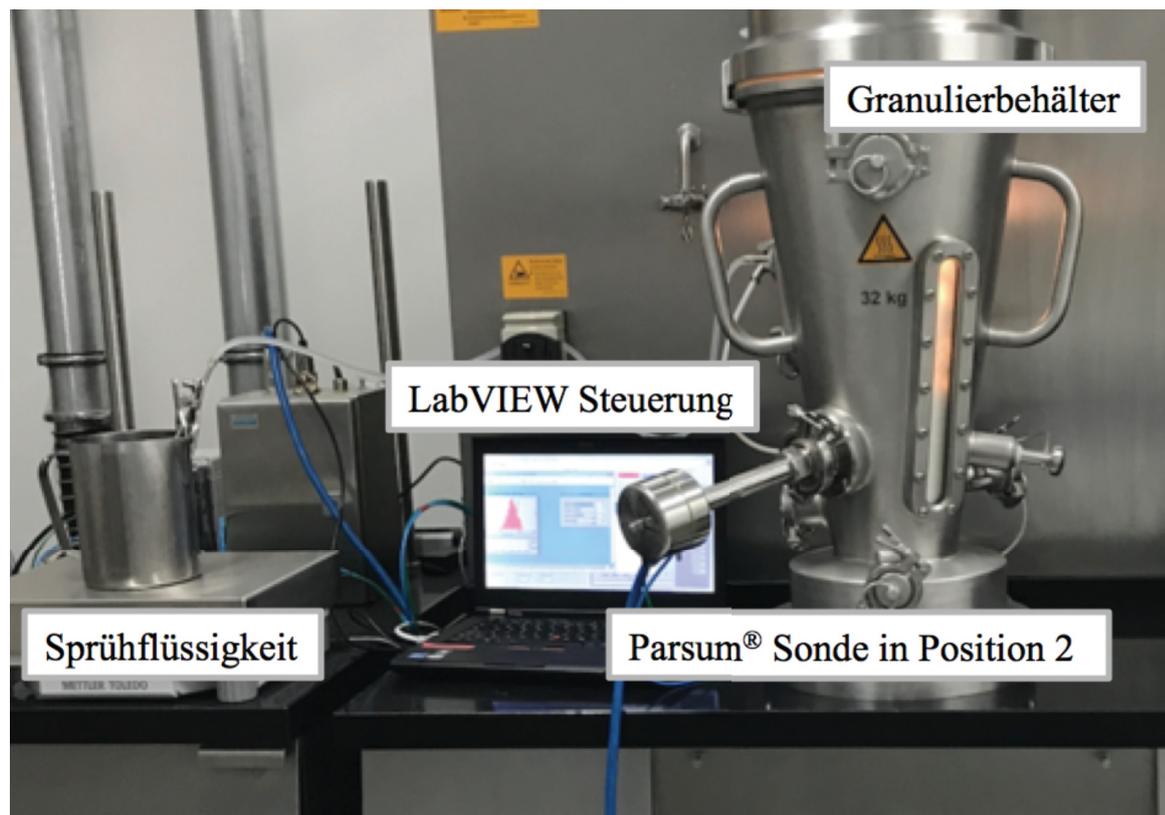


Abbildung 6.1: Experimenteller Versuchsaufbau

Vor jedem Granulationsprozess wurde die leere Anlage entsprechend vorgeheizt. Hierfür wurden ein Volumenstrom von  $100 \text{ m}^3/\text{h}$  und die jeweils für den nachfolgenden Prozess gewünschte Zulufttemperatur eingestellt. So konnten alle Teile der Anlage entsprechend erwärmt und möglichst identische Prozessbedingungen geschaffen werden. Weiterhin wurde ein  $100 \mu\text{m}$  Filter eingebaut und dieser während des Prozesses asynchron mit jeweils einer Rüttelzeit und einer Rüttelpause von 8 s für die Metforminformulierung, bzw. einer Rüttelzeit von 4 s und einer Rüttelpause von 15 s für die Placeboformulierung gerüttelt. Abbildung 6.1 stellt den experimentellen Versuchsaufbau dar.

### 6.3.2 Fluidisierung variierender Celletmischungen

Die in Tabelle 6.2 dargestellten Celletmischungen wurden im GPCG2 fluidisiert und die Partikelgröße *in-line* mit der Parfum® Sonde gemessen. Tabelle 6.5 zeigt die jeweiligen Prozesseinstellungen der einzelnen Versuche.

Tabelle 6.5: Prozesseinstellungen für die Fluidisierung variierender Celletmischungen

| Kapitel und Versuch  | Zuluftmenge<br>[m <sup>3</sup> /h] | Zulufttemperatur<br>[°C] | Abluftfeuchte<br>[%] |
|--|------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>3.1.3</b><br>Position der Parsum <sup>®</sup><br>Sonde    | 50                                 | 30                       | -                    |
| <b>3.1.5</b><br>Vergleich der<br>Antwortzeit                 | 50                                 | 30                       | -                    |
| <b>3.1.6.1.2</b><br>Wiederholpräzision<br>und Laborpräzision | 50                                 | 30                       | -                    |
| <b>3.1.6.2</b><br>Spezifität der <i>in-line</i><br>Messung   | 50                                 | 30                       | -                    |
| <b>3.1.6.3</b><br>Robustheit der <i>in-line</i><br>Messung   |                                    |                          |                      |
| Volumenstrom   | 40-100                             | 30                       | -                    |
| Produkttemperatur  | 50                                 | 30-70                    | -                    |
| Prozessfeuchte   | 50                                 | 45                       | 12-58                |

### 6.3.3 Granulation

Für die Granulation der Placeboformulierung wurden 1091 g Sprühflüssigkeit (entspricht 60 g PVP) auf 1500 g der Pulvermischung, für die Granulation der Metforminformulierung insgesamt 600 g Sprühflüssigkeit (entspricht 121,2 g PVP) auf 1328 g Pulvermischung gesprüht. In beiden Fällen erfolgte die Verarbeitung der Sprühflüssigkeit bei Raumtemperatur. Die Prozessparameter wurden für beide Formulierungen unterschiedlich gewählt.

#### 6.3.3.1 Prozesseinstellungen für die Placeboformulierung

Tabelle 6.6 stellt die Prozesseinstellungen für die Granulation der Placeboformulierung (Versuche A1.1-A15.2) für die Heiz- und Mischphase und die Trocknung dar. Das Erreichen einer minimalen Produkttemperatur von 37 °C während der Heiz- und Mischphase benötigte maximal 3 Minuten. Die Trocknung war bei Erreichen einer Produkttemperatur von 42 °C beendet. Die jeweilige Variation der Prozessparameter in der Sprühphase ist in Tabelle 6.7 für die einzelnen Versuche aufgeführt. Bei allen

Prozessen erfolgte in der Sprühphase eine Volumenstromanpassung in Abhängigkeit des PVP Massestromes, beschrieben in Kapitel 6.3.4.

*Tabelle 6.6: Prozessparametereinstellungen während der Heiz- und Mischphase und der Trocknung für die Versuche A1.1-A15.2*

| <b>Versuch</b>            | <b>Prozess-<br/>phase</b>     | <b>Zulufttemperatur<br/>[°C]</b> | <b>Zuluftmenge<br/>[m<sup>3</sup>/h]</b> | <b>Freiblasdruck<br/>[bar]</b> |
|---------------------------|-------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------------|
| <b>A1.1-A1.3</b>          | <b>Heizen und<br/>Mischen</b> | 55                               | 35                                       | 0,8                            |
|                           | <b>Trocknen</b>               | 70                               | 45                                       | 0,8                            |
| <b>A2.1-A15.2</b>         | <b>Heizen und<br/>Mischen</b> | 65                               | 35                                       | 0,8-1,0                        |
|                           | <b>Trocknen</b>               | 65                               | 65                                       | 0,8-1,0                        |
| <b>Exp. 1-7<br/>(DoE)</b> | <b>Heizen und<br/>Mischen</b> | 65                               | 35                                       | 1,0                            |
|                           | <b>Trocknen</b>               | 70                               | 65                                       | 1,0                            |

Tabelle 6.7: Prozessparametereinstellungen während der Sprühphase für die Versuche A1.1-A15.2

| Versuch | Zuluft-<br>temp-<br>eratur<br>[°C] | Zuluft-<br>menge<br>[m <sup>3</sup> /h] | Sprüh-<br>rate<br>[g/min] | Sprüh-<br>druck<br>[bar] | PVP-<br>Konzen-<br>tration<br>[%] | Ø absolute<br>Zuluft-<br>feuchte [g/kg] |
|---------|------------------------------------|---|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---|
| A1.1    | 60                                 | 35-50                                   | 16                        | 1,5                      | 5,5                               | -                                       |
| A1.2    | 60                                 | 35-50                                   | 16                        | 1,5                      | 5,5                               | -                                       |
| A1.3    | 60                                 | 35-50                                   | 16                        | 1,5                      | 5,5                               | -                                       |
| A2.1    | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1-2                      | 5,5                               | 5,8                                     |
| A3.1    | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1-2                      | 5,5                               | 6,44                                    |
| A4.1    | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1-2                      | 5,5                               | 6,55                                    |
| A4.2    | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1-2                      | 5,5                               | 6,0                                     |
| A4.3    | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1-2                      | 5,5                               | 5,81                                    |
| A5.1    | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1                        | 5,5                               | 6,63                                    |
| A6.1    | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 2                        | 5,5                               | 5,91                                    |
| A7.1    | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1-2                      | 5,5                               | 5,97                                    |
| A7.2    | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1-2                      | 5,5                               | 5,53                                    |
| A8.1    | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1-2                      | 5,5                               | 6,58                                    |
| A8.2    | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1-2                      | 5,5                               | 6,44                                    |
| A8.3    | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1-2                      | 5,5                               | 6,48                                    |
| A9.1    | 65                                 | 45-65                                   | 15                        | 1-2                      | 5,5                               | 4,69                                    |
| A9.2    | 65                                 | 45-65                                   | 15                        | 1-2                      | 5,5                               | 4,78                                    |
| A10.1   | 65                                 | 45-65                                   | 17                        | 1-2                      | 5,5                               | 5,43                                    |
| A10.2   | 65                                 | 45-65                                   | 17                        | 1-2                      | 5,5                               | 4,44                                    |
| A10.3   | 65                                 | 45-65                                   | 17                        | 1-2                      | 5,5                               | 6,15                                    |
| A11.1   | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1,5                      | 7,0                               | 5,96                                    |
| A11.2   | 64                                 | 45-65                                   | 13                        | 1,5                      | 7,0                               | 6,05                                    |
| A12.1   | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1-2                      | 7,0                               | 4,25                                    |
| A12.2   | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1-2                      | 7,0                               | 6,13                                    |
| A13.1   | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1-2                      | 8,5                               | 6,16                                    |
| A13.2   | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1-2                      | 8,5                               | 6,1                                     |
| A14.1   | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1,5                      | 5,5                               | 6,26                                    |
| A14.2   | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1,5                      | 5,5                               | 6,3                                     |
| A15.1   | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1,5                      | 5,5                               | 8,21                                    |
| A15.2   | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1,5                      | 5,5                               | 10,82                                   |
| Exp. 1  | 65                                 | 45-65                                   | 11                        | 1,0                      | 5,5                               | -                                       |
| Exp. 2  | 65                                 | 45-65                                   | 15                        | 1,0                      | 5,5                               | -                                       |
| Exp. 3  | 65                                 | 45-65                                   | 11                        | 2,0                      | 5,5                               | -                                       |
| Exp. 4  | 65                                 | 45-65                                   | 15                        | 2,0                      | 5,5                               | -                                       |
| Exp. 5  | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1,5                      | 5,5                               | -                                       |
| Exp. 6  | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1,5                      | 5,5                               | -                                       |
| Exp. 7  | 65                                 | 45-65                                   | 13                        | 1,5                      | 5,5                               | -                                       |

### 6.3.3.2 Prozesseinstellungen für die Metforminformulierung

Die für die Heiz- und Mischphase zu Beginn und für die Trocknung am Ende des Prozesses gewählten Einstellungen für die Metforminformulierung sind in Tabelle 6.8 dargestellt. Das Erreichen einer minimalen Produkttemperatur von 42 °C zu Beginn benötigte mind. 3 Minuten. Die Trocknung und somit der Granulationsprozess wurden nach maximal 2 Minuten beendet. Tabelle 6.9 führt die jeweiligen Prozessparametereinstellungen in der Sprühphase für die einzelnen Versuche auf. Bei allen Prozessen erfolgte in der Sprühphase eine Volumenstromanpassung in Abhängigkeit des PVP Massestromes, beschrieben in Kapitel 6.3.4.

*Tabelle 6.8: Prozessparametereinstellungen während der Heiz- und Mischphase und der Trocknung für die Versuche B1.1-B8.2*

| Versuch                   | Prozess-<br>phase             | Zulufttemperatur<br>[°C] | Zuluftmenge<br>[m <sup>3</sup> /h] | Freiblasdruck<br>[bar] |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------------------|------------------------|
| <b>B1.1-B8.2</b>          | <b>Heizen und<br/>Mischen</b> | 65                       | 35                                 | 0,8-1,0                |
|                           | <b>Trocknen</b>               | 65                       | 65                                 | 0,8-1,0                |
| <b>Exp. 1-7<br/>(DoE)</b> | <b>Heizen und<br/>Mischen</b> | 65                       | 35                                 | 1,0                    |
|                           | <b>Trocknen</b>               | 65                       | 65                                 | 1,0                    |

Tabelle 6.9: Prozessparametereinstellungen während der Sprühphase für die Versuche B1.1-B8.2

| Versuch | Zuluft-<br>temperatur<br>[°C] | Zuluft-<br>menge<br>[m <sup>3</sup> /h] | Sprüh-<br>rate<br>[g/min] | Sprüh-<br>druck<br>[bar] | Ø absolute<br>Zuluft-<br>feuchte<br>[g/kg] |
|---------|-------------------------------|---|---------------------------|--------------------------|--|
| B1.1    | 65                            | 45-65                                   | 8,46                      | 1,5                      | 6,42                                       |
| B1.2    | 65                            | 45-65                                   | 8,52                      | 1,5                      | 6,29                                       |
| B2.1    | 65                            | 45-65                                   | 8,47                      | 1,5                      | 3,69                                       |
| B2.2    | 65                            | 45-65                                   | 8,53                      | 1,5                      | 3,48                                       |
| B2.3    | 65                            | 45-65                                   | 8,21                      | 1,5                      | 3,58                                       |
| B3.1    | 65                            | 45-65                                   | 8,2                       | 1-2                      | 6,03                                       |
| B3.2    | 65                            | 45-65                                   | 8,39                      | 1-2                      | 6,09                                       |
| B3.3    | 65                            | 45-65                                   | 8,62                      | 1-2                      | 5,59                                       |
| B4.1    | 65                            | 45-65                                   | 8,29                      | 1-2                      | 2,7  |
| B5.1    | 65                            | 45-65                                   | 8,74                      | 1-2                      | 2,36                                       |
| B6.1    | 65                            | 45-65                                   | 8,71                      | 1-2                      | 2,4  |
| B7.1    | 65                            | 45-65                                   | 8,78                      | 1-2                      | 3,08                                       |
| B7.2    | 65                            | 45-65                                   | 10,43                     | 1-2                      | 3,95                                       |
| B7.3    | 65                            | 45-65                                   | 10,21                     | 1-2                      | 3,73                                       |
| B8.1    | 65                            | 45-65                                   | 7,43                      | 1-2                      | 4,44                                       |
| B8.2    | 65                            | 45-65                                   | 8,6                       | 1-2                      | 4,41                                       |
| Exp. 1  | 65                            | 45-65                                   | 8                         | 1,0                      | -  |
| Exp. 2  | 65                            | 45-65                                   | 12                        | 1,0                      | -  |
| Exp. 3  | 65                            | 45-65                                   | 8                         | 2,0                      | -  |
| Exp. 4  | 65                            | 45-65                                   | 12                        | 2,0                      | -  |
| Exp. 5  | 65                            | 45-65                                   | 10                        | 1,5                      | -  |
| Exp. 6  | 65                            | 45-65                                   | 10                        | 1,5                      | -  |
| Exp. 7  | 65                            | 45-65                                   | 10                        | 1,5                      | -  |

### 6.3.4 Anpassung des Volumenstromes

#### 6.3.4.1 Placeboformulierung

Die Volumenstromanpassung für einen Granulationsprozess wurde zunächst mit Standardprozesseinstellungen visuell bestimmt. Dafür wurde die Fluidisierung des Produktes durch das Schauglas beobachtet und der Volumenstrom in 10 er Schritten angepasst, sobald die Fluidisierung nicht mehr ausreichend erschien. Eine unzureichende Fluidisierung war durch eine sehr langsame Bewegung des Wirbelbettes und das sogenannte „Abreißen“ dieses definiert. Um möglichst identische Prozessbedingungen zu erzielen, wurde anschließend die Volumenstromanpassung für variierende PVP-Konzentrationen angepasst.

Die Versuche A1.1-A1.3 erfolgten bereits zu einem früheren Zeitpunkt mit einem anderen Volumenstromprofil. Für die Versuche A1.1-A1.3 wurde der Volumenstrom jeweils bei Erreichen von 368 g Sprühflüssigkeit (entspricht 20,24g PVP) auf 45 m<sup>3</sup>/h und bei Erreichen von 608 g Sprühflüssigkeit (entspricht 33,44 g PVP) auf 50 m<sup>3</sup>/h erhöht. Während der Trocknung wurde der Volumenstrom auf 45 m<sup>3</sup>/h gesenkt.

Für die Versuche A2.1-A15.2 wurde der Volumenstrom mit Beginn des Sprühens von 35 m<sup>3</sup>/h auf 45 m<sup>3</sup>/h erhöht. Nach dem Einsatz von 400 g Sprühflüssigkeit (entspricht 22 g PVP) wurde der Volumenstrom auf 55 m<sup>3</sup>/h und nach dem Einsatz von 650 g Sprühflüssigkeit (entspricht 35,75 g PVP) auf 65 m<sup>3</sup>/h erhöht. Bei einer Steigerung der Sprührate konnte die Anpassung des Volumenstromes übernommen werden. Für eine PVP-Konzentration von 7,0 % in den Versuchen A11.1-12.2 wurde der Volumenstrom, basierend auf dem PVP-Massestrom, nach dem Einsatz von 314 g Sprühflüssigkeit (entspricht 22,98 g PVP) auf 55 m<sup>3</sup>/h und nach dem Einsatz von 511 g Sprühflüssigkeit (entspricht 35,77 g PVP) auf 65 m<sup>3</sup>/h erhöht. Entsprechend resultierte bei einer PVP-Konzentration von 8,5 % in den Versuchen A13.1 und A13.2 eine Erhöhung auf 55 m<sup>3</sup>/h nach 259 g Sprühflüssigkeit (entspricht 22 g PVP) und auf 65 m<sup>3</sup>/h nach 421 g Sprühflüssigkeit (entspricht 35,79 g PVP). Tabelle 6.10 gibt eine Übersicht der Volumenstromanpassung in Abhängigkeit der gesprühten Menge Sprühflüssigkeit für die Placeboformulierung.

Tabelle 6.10: Volumenstromanpassung während des Sprühens in Abhängigkeit der gesprühten Menge Sprühflüssigkeit bzw. PVP für die Versuche A1.1- A15.2

| <b>Versuch A1.1-A1.3</b>                         |   |                                    |
|--|---|------------------------------------|
| <b>Volumenstrom<br/>[m<sup>3</sup>/h]</b>        | <b>Gesprühte Menge Sprühflüssigkeit<br/>[g]</b> | <b>Gesprühte Menge PVP<br/>[g]</b> |
| 35   | Start sprühen                                   | 0                                  |
| 45   | 368   | 20,24                              |
| 50   | 608   | 33,44                              |
| <b>Versuch A2-A10.3 +A14.1-A15.2 (5,5 % PVP)</b> |   |                                    |
| 45   | Start sprühen                                   | 0                                  |
| 55   | 400   | 22,0                               |
| 65   | 650   | 35,75                              |
| <b>Versuch A11.1-A12.2 (7,0 % PVP)</b>           |   |                                    |
| 45   | Start sprühen                                   | 0                                  |
| 55   | 314   | 21,77                              |
| 65   | 511   | 35,77                              |
| <b>Versuch A13.1+A13.2 (8,5 % PVP)</b>           |   |                                    |
| 45   | Start sprühen                                   | 0                                  |
| 55   | 259   | 22,01                              |
| 65   | 421   | 35,79                              |

#### 6.3.4.2 Metforminformulierung

Die Volumenstromanpassung wurde auch für die Metforminformulierung zunächst anhand eines Granulationsprozesses mit Standardeinstellungen visuell bestimmt. Zu Beginn des Sprühen erfolgte eine Erhöhung des Volumenstromes von 35 m<sup>3</sup>/h auf 45 m<sup>3</sup>/h, nach 100 g gesprühter Menge Sprühflüssigkeit von 45 m<sup>3</sup>/h auf 55 m<sup>3</sup>/h und nach 190 g gesprühter Menge Sprühflüssigkeit von 55 m<sup>3</sup>/h auf 65 m<sup>3</sup>/h. Diese Anpassung wurde bei gesteigerter Sprütrate in Versuch B8.1 und B8.2 beibehalten. Die Volumenstromanpassung war für alle Prozesse mit der Metforminformulierung gleich.

#### 6.3.5 Anpassung der Zielpartikelgrößenkurve

Aufgrund variierender Prozess- und Formulierungsparameter erfolgte für die Versuche A12.1-A13.2 sowie B8.1 und B8.2 eine Anpassung der Zielpartikelkurve basierend auf der gesprühten Menge PVP. Tabelle 6.11 und 6.12 zeigen die Anpassung für die Punkte t<sub>0</sub>-t<sub>3</sub> der Zielpartikelkurve in Abhängigkeit der Sprütrate bzw. PVP-Konzentration für die Placeboformulierung, Tabelle 6.13 zeigte die Anpassung für die Metforminformulierung in Abhängigkeit der Sprütrate.

Tabelle 6.11: Zielpartikelkurve in Abhängigkeit der PVP-Menge bei variierenden Sprühraten für die Placeboformulierung

|                | Zielpunkt<br>[µm] | Gesprühte Menge PVP |  | Sprütrate [g/min] |        |        |
|----------------|-------------------|---------------------|--|-------------------|--------|--------|
|                |                   | [g]                 |  | 13                | 15     | 17     |
| t <sub>0</sub> | 100               | 0                   |  | 0 s               | 0 s    | 0 s    |
| t <sub>1</sub> | 363               | 10,7                |  | 900 s             | 780 s  | 688 s  |
| t <sub>2</sub> | 563               | 55,8                |  | 4680 s            | 4056 s | 3579 s |
| t <sub>3</sub> | 563               | 60                  |  | Sprühende         |        |        |

Tabelle 6.12: Zielpartikelkurve in Abhängigkeit der PVP-Menge bei variierender PVP-Konzentration für die Placeboformulierung

|                | Zielpunkt<br>[µm] | Gesprühte Menge PVP |  | PVP-Konzentration |       |        |
|----------------|-------------------|---------------------|--|-------------------|-------|--------|
|                |                   | [g]                 |  | 5,0               | 7,0   | 8,5    |
| t <sub>0</sub> | 100               | 0                   |  | 0 s               | 0 s   | 0 s    |
| t <sub>1</sub> | 363               | 10,7                |  | 900 s             | 706 s | 582 s  |
| t <sub>2</sub> | 563               | 55,8                |  | 4680 s            | 3677s | 3028 s |
| t <sub>3</sub> | 563               | 60                  |  | Sprühende         |       |        |

Tabelle 6.13: Zielpartikelkurve bei variierender Sprütrate für die Metforminformulierung

|                | Zielpartikelgröße<br>[µm] | Gesprühte Menge         |  | Sprütrate [g/min] |        |
|----------------|---------------------------|-------------------------|--|-------------------|--------|
|                |                           | Sprühflüssigkeit<br>[g] |  | 8,7               | 10,5   |
| t <sub>0</sub> | 130                       | 0                       |  | 0 s               | 0 s    |
| t <sub>1</sub> | 270                       | 73,95                   |  | 510 s             | 423 s  |
| t <sub>2</sub> | 330                       | 565,5                   |  | 3900 s            | 3231 s |
| t <sub>3</sub> | 330                       | 600                     |  | Sprühende         |        |

## 6.3.6 Erhöhung der Zuluftfeuchte

### 6.3.6.1 Leistungsqualifizierung

Um eine gesteigerte Zuluftfeuchte und damit eine erhöhte Prozessfeuchte zu generieren, wurde ein mit Wasser gefüllter Metalltopf auf eine Herdplatte mit einem in das Wasser eingetauchten Heizsieder erhitzt. Diese Kombination wurde für alle Versuche mit einem identischen Abstand direkt vor die Öffnung für die Zuluft platziert. Die Temperatur der Herdplatte variierte von 400-200 °C. Sobald die SPS des GPCG2 eine konstante Abluftfeuchte anzeigte, wurde die Messung mit der Parsum<sup>®</sup> Sonde gestartet.

### 6.3.6.2 Einfluss der Zuluftfeuchte bei Granulation der Placeboformulierung

Für eine möglichst konstante Befeuchtung der Zuluft während des Prozesses produzierten zwei Dampfreiniger der Firma Kärcher (Alfred Kärcher Vertriebs-GmbH, Winnenden, Deutschland) Wasserdampf in eine Metalltonne (Abbildung 6.1). Der Zuluftschlauch des GPCG2, ebenfalls platziert in der Tonne, zog die befeuchtete Luft und führte diese als Prozessluft in den Granulierbehälter. Als Einstellung für beide Dampfreiniger wurde 100 % Dampfproduktion bei 0 % Wasserstrahl gewählt. Die Wassertanks beider Dampfreiniger wurden mit VE-Wasser gefüllt und während des Prozesses ca. alle 15 min aufgefüllt. Die Dampfreiniger ermöglichten eine Erhöhung der Zuluftfeuchte in Abhängigkeit der vorliegenden Raumbedingungen. Eine exakte Steuerung der Zuluftfeuchte war nicht möglich. Es resultierte eine durchschnittliche Zuluftfeuchte von 8,21 g/kg für Prozess A15.1 und von 10,82 g/kg für Versuch A15.2.

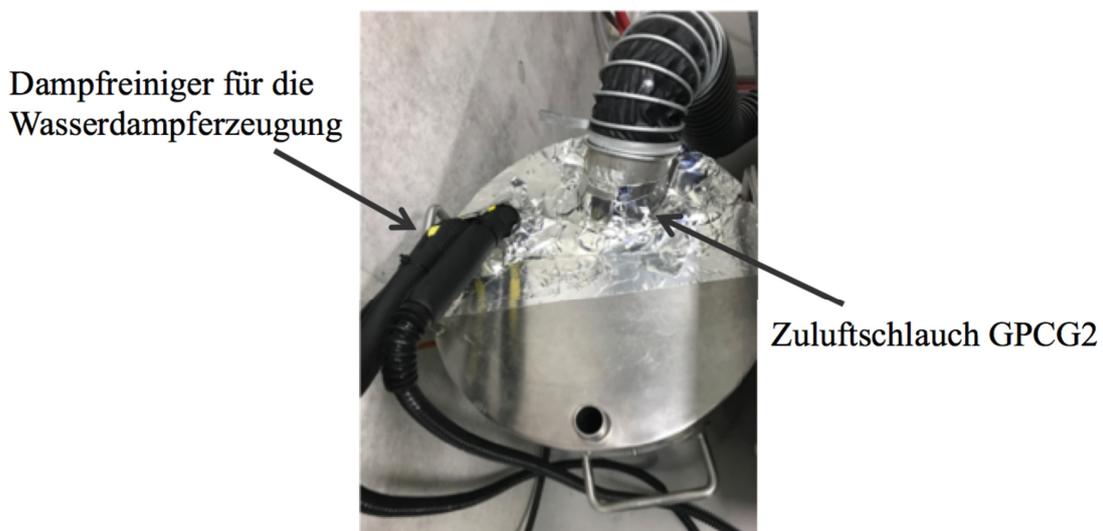


Abbildung 6.2: Experimenteller Aufbau für die Befeuchtung der Zuluft mit zwei Dampfreinigern

## 6.4 Analytische Methoden

### 6.4.1 Laserbeugung

Das gemahlene Metformin wurde bei Raumtemperatur (23°C; 40 % rel. Feuchte) gelagert und nach 1, 2, 3, 4 und 5 Tagen *at-line* vermessen. Die Bestimmung der Partikelgröße erfolgte mit einem Laserdiffraktometer (Mastersizer 3000, Malvern Instruments, Malvern, Großbritannien). Die geteilte Probe wurde über eine Rüttelrinne dem Messvolumen

zugeführt. Um eine möglichst optimale Laserabschattung zu erreichen, erfolgte die Dosiereinstellung manuell. Durch den Aero S von Malvern wurde die Probe bei 1 bar dispergiert und dadurch die Partikel getrennt, ohne mögliche Agglomerate zu zerstören. Für die Auswertung dienten die charakteristischen Partikelgrößenperzentile Q3-Verteilung:  $x_{10}$ ,  $x_{25}$ ,  $x_{50}$ ,  $x_{75}$  und  $x_{90}$ .

## 6.4.2 Modifiziertes Ortsfilterverfahren

### 6.4.2.1 *In-line* Partikelgrößenmessungen

Die *in-line* Partikelgrößenmessungen erfolgten mit der Parsum Sonde IPP-80 (Parsum Gesellschaft für Partikel-, Strömungs- und Umwelttechnik mbH, Chemnitz, Deutschland) und der dazugehörigen Messsoftware V8.01 (Parsum Gesellschaft für Partikel-, Strömungs- und Umwelttechnik mbH, Chemnitz, Deutschland). Das Messprinzip des modifizierten Ortsfilterverfahrens ist in Kapitel 1.5.4 beschrieben. Die von einem Computer aus den gemessenen Schattensignalen berechneten Sehnenlängen werden konventionell in einem Ringspeicher mit einer Kapazität von 1000 bis 2 Millionen individuell gemessener Partikel gespeichert. Die sogenannte *dynamischen Methode* berücksichtigte für die Partikelgrößenverteilung nur Partikel, die sich zum Zeitpunkt der Abfrage im Partikelspeicher befanden. Für alle mit dem Ringspeicher durchgeführten Messungen wurde für den Partikelspeicher eine Speichergröße von 50 000 Partikeln gewählt. Weiterhin erfolgten *in-line* Partikelgrößenmessungen mit dem in dieser Arbeit eingeführten modifizierten, zeitbasierten Partikelspeicher. Kapitel 3.1.4 beschreibt das Prinzip des zeitbasierten Partikelspeichers. Für die Messungen diente ein Zeitintervall von 5 bzw. 30 s. Die Einstellungen für den Savitzky-Golay-Filter sind in Tabelle 6.14 aufgeführt (Kapitel 6.5.3).

Vier individuelle Kontrollkanäle ermöglichen eine Überwachung des Prozesses mit bis zu vier gleichzeitig installierten Parsum<sup>®</sup> Sonden bei Verwendung von nur einem Software-Paket. Eine Anwendung von zwei der insgesamt vier Kanäle erlaubte mit nur einer Parsum<sup>®</sup> Sonde die gleichzeitige Ermittlung der Partikelgrößenverteilung während des Granulationsprozesses (Versuch A.1.1-A.1.3) mit dem anzahlbasierten und dem zeitbasierten Partikelspeicher.

Für alle Versuche diente der aus der Q3-Summenverteilung erhaltene Median ( $x_{50}$ -Wert) als wichtige Kenngröße. Als weitere charakteristische Merkmale wurden in einzelnen

Versuchen der  $x_{10}$ ,  $x_{25}$ ,  $x_{75}$  und  $x_{90}$ -Wert sowie die Partikelrate betrachtet. Zusätzlich diente die IQR, definiert als Differenz zwischen dem  $x_{75}$ - und  $x_{25}$ -Wert, als Maß für die Breite der Partikelgrößenverteilung.

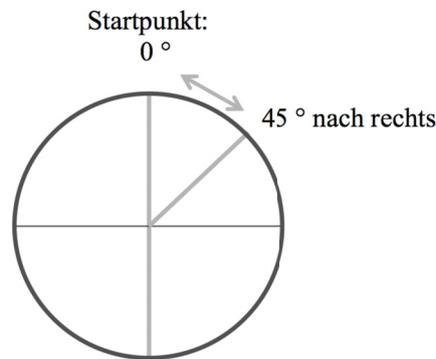
Alle Versuche wurden mit einer Detektor-Abtastfrequenz von 5 MHz durchgeführt. Durch Verwendung des D24 Dispergierers und einer Lufteinheit konnte der Partikelstrom mittels Druckluft (3 bar) verdünnt und dispergiert werden. Der Dispergierer wurde auf den 10 mm breiten Messspalt an der Spitze der Stabsonde installiert und leitete die Partikel nach Passieren der Dispergiereröffnung (3,8 mm) ins Messvolumen der Sonde. Demnach begrenzte die Dispergiereröffnung die von der Sonde erfassbaren Partikel. In regelmäßigen Zeitabständen (12 s) generierte Druckluftstöße reinigten die Saphirfenster im Messvolumen und befreiten diese von Staub, sodass eine Störung der Messung vermieden wurde. Ein System von Luftschlitzen, bestehend aus einem internen Kanal und einem externen Kanal als Hauptluftkanal, leitete die Luft im Inneren des Dispergierers. Über die spezielle Lufteinheit wurde für den internen Kanal die Lufteinstellung auf 20 l/min und für den externen Kanal auf 3 l/min eingestellt.

Bezeichnet als Loading [%] bestimmt die Sonde kontinuierlich den Volumenanteil der Partikel im Messspalt. Die Überlagerungen von Partikeln, auch Koinzidenzen genannt, resultiert in überschätzten Partikelgrößen. Die Definition eines maximalen Loadings ermöglicht die Vermeidung potentieller Koinzidenzen. Bei Überschreitung des festgelegten Wertes werden die zu dem Zeitpunkt gemessenen Daten nicht in den Partikelspeicher geschrieben und demzufolge nicht für die primär bestimmte Anzahlverteilung berücksichtigt. In dieser Arbeit wurde für alle Versuche ein maximales Loading von 30 % eingestellt. Weiterhin wurde der Partikelgrößenbereich mit einem optimalen Messbereich von 50-2000  $\mu\text{m}$  für die Versuche A1.1-A15.2 und von 50-1500  $\mu\text{m}$  für die Versuche B1.1-B8.2 angegeben. Die Sonde wurde nach jedem Versuch ausgebaut und der Dispergierer sowie das Messvolumen zuerst mit heißem Wasser und anschließend mit Ethanol gereinigt.

#### **6.4.2.2 Einbaupositionen der Parsum<sup>®</sup> Sonde**

Für die Identifizierung einer geeigneten Messposition (Kapitel 3.1.3) wurde die Parsum<sup>®</sup> Sonde in zwei unterschiedlichen Installationshöhen eingebaut. Gemessen als Abstand zwischen der Bodenplatte und der Dispergiereröffnung erfolgte die Implementierung in

Position 1 mit einer Installationshöhe von 48 cm und in Position 2 von 19 cm. Des Weiteren wurde die Sonde für alle Versuche mit einer Rotation von  $45^\circ$  nach rechts installiert (Abbildung 6.3).



*Abbildung 6.3: Rotationswinkel für die Einbauposition der Sonde*

Für die Fluidisierung der Cellets wurde die Sonde mit einer Eintauchtiefe, gemessen als Abstand zwischen Behälterwand und Spitze der Messsonde, von 11 cm eingebaut. In dieser Position befand sich die Dispergiereröffnung direkt im Sprühkegel der Düse. Um eine Störung der Messung durch eventuelle Ablagerungen auf und um das Messvolumen zu vermeiden, wurde für alle Granulationsversuche die Eintauchtiefe der Sonde auf 6,5 cm reduziert. Die in Kapitel 3.1.3 untersuchten Einbaupositionen sind in Abbildung 6.4 schematisch dargestellt. Für alle darauffolgenden Versuche wurde die Sonde in Position 2 mit einer Einbauhöhe von 19 cm installiert.

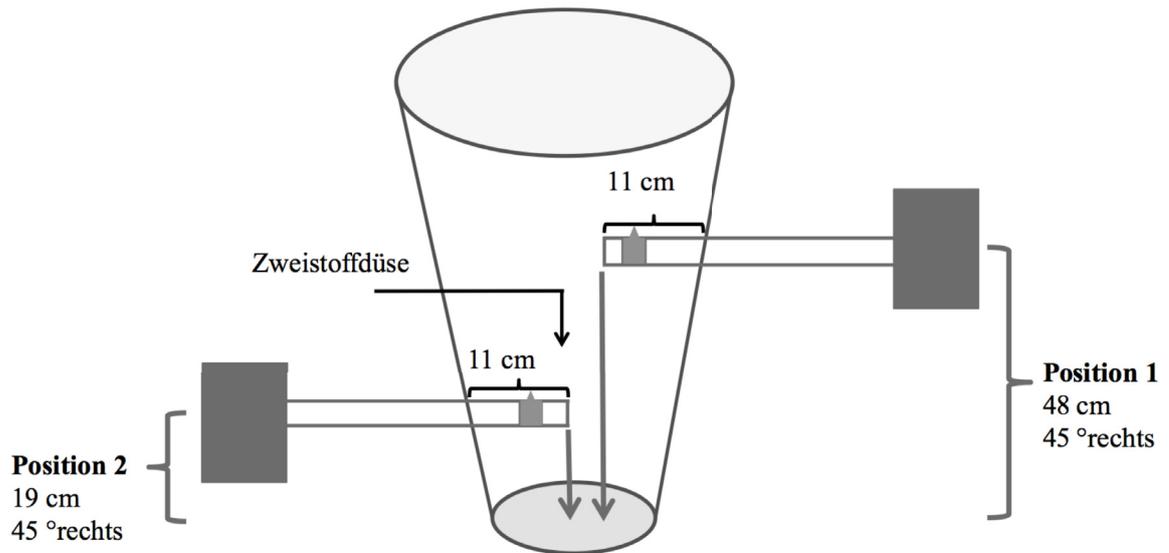


Abbildung 6.4: Einbaupositionen 1 und 2 evaluiert für die Parsum<sup>®</sup> Sonde im Granulationsbehälter

### 6.4.2.3 At-line Partikelgrößenmessung

Als Referenzmessung für die Evaluierung unterschiedlicher Einbaupositionen der Sonde im Granulierbehälter diente eine mit der Parsum<sup>®</sup> Sonde durchgeführte *at-line* Messung. Abbildung 6.5 zeigt den experimentellen Aufbau für die Messungen. Ein Trichter dosierte das Produkt in kleinen Mengen auf eine Rüttelrinne. Angetrieben durch einen Vibrator (NCT 2, NetterVibration, Mainz-Kastel, Deutschland) transportierte diese die Partikel langsam, aber mit konstanter Geschwindigkeit, durch einen zweiten Trichter in die Dispergiereröffnung. Die Partikel passierten anschließend das Messvolumen der Sonde und wurden vermessen. Die gesamte Mischung (2000 g) wurde dreimal *at-line* vermessen und die aus der Q3-Summenverteilung erhaltenen Kenngrößen  $x_{10}$ ,  $x_{50}$ , und  $x_{90}$  sowie die jeweilige Standardabweichung als Maß für die Streuung ermittelt und verglichen.

Durch Anwendung der *statischen Methode*, in der Software als „Batch Mode“ bezeichnet, konnte die Partikelgrößenverteilung aus der Gesamtheit aller gemessenen Partikel in der Mischung bestimmt werden. Für die *at-line* Messung wurde eine Detektor-Abtastfrequenz von 2 MHz eingestellt. Der Partikelstrom wurde wie bereits beschrieben mittels Druckluft (3 bar) verdünnt. Die durch Druckluftstöße in regelmäßigen Zeitabständen stattfindende Reinigung des Messvolumens wurde deaktiviert.

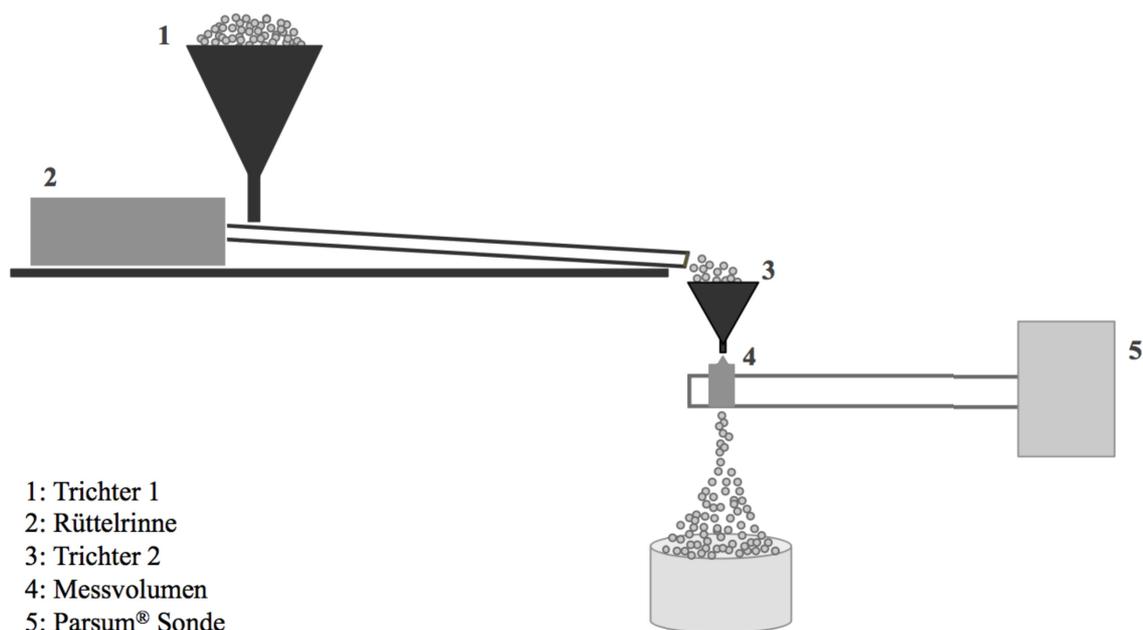


Abbildung 6.5: Experimenteller Aufbau der at-line Partikelgrößenmessung mit der Parsum® Sonde modifiziert nach Närvänen et al. [82]

### 6.4.3 Viskositätsmessung der Sprühlösung unterschiedlicher Konzentrationen

Für die rheologische Charakterisierung der Sprühflüssigkeiten A, B und C (5,5 %, 7,0 % und 8,5 %) wurde die Viskosität mittels eines Rotationsviskosimeters, dem Kinexus pro® (Malvern Panalytical GmbH, Kassel, Germany) bestimmt. Als Rotationskörper diente ein stumpfer Kegel, welcher mit seiner Spitze im Zentrum einer kreisförmigen, ebenen Aussparung in einer Platte auflag. Der Kegel hatte einen Kegeldurchmesser von 60 mm und einem Kegelwinkel von 1°. Für die Messungen wurde die dazugehörige Software Version 1.61 genutzt. Die Spaltbreite wurde auf 0,0530 mm und die Temperatur auf 25 °C eingestellt. Die Messungen erfolgten bei einer Scherrampe mit Scherraten von 100 s<sup>-1</sup> bis 1000 s<sup>-1</sup> verteilt auf 25 Messwerte. Es wurden jeweils drei Messungen durchgeführt und der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt.

### 6.4.4 Datenaufzeichnung mittels LabVIEW

Für die Granulationsversuche wurden ausgewählte Prozessdaten und die mit der Parsum® Sonde *in-line* gemessenen Partikelgrößen mit dem graphischen Programmiersystem LabVIEW 2015 (National Instrument, Austin, USA) aufgenommen und in Form einer Textdatei gespeichert. Die Abfrage der Daten über die OPC (Open Plattform

Communication) Schnittstelle erfolgte in einem vordefinierten Zeitintervall, welches für Prozess- und Partikelgrößendaten identisch gewählt wurde und für alle Granulationsversuche auf 5 s eingestellt war. Ein in LabVIEW realisierter Savitzky-Golay-Filter glättete die detektierten und aus der Q3 Summenverteilung generierten Kenngrößen  $x_{10}$ ,  $x_{50}$  und  $x_{90}$ . Mit Microsoft Excel<sup>®</sup> (Microsoft Corporation, Redmond, USA) und OriginPro2016<sup>®</sup> (OriginLab Corporation, Northampton, USA) wurden die Daten anschließend ausgewertet und graphisch dargestellt.

#### **6.4.5 Speicherprogrammierbare Steuerung des GPCG2s**

Die gewünschten Prozessparameter wurden in die integrierte SPS ProcessView, Glatt-Version 2.0, SIMATIC S7-300 (Siemens Aktiengesellschaft, München, Deutschland) des GPCG2 eingegeben und die Soll-Werte sowie die aktuellen Ist-Werte von der Steuerung angezeigt. Über die OPC Schnittstellen übernahm die Steuerung weiterhin die Kommunikation der einzelnen Module. Die Übermittlung der aktuellen Prozessdaten (Ist-Werte) an die externe LabVIEW Steuerung erfolgte in voreingestellten Zeitintervallen ebenfalls über eine solche Schnittstelle. Für die Realisierung der Regelung wurde ein zusätzliches PI-Regелеlement in die SPS der Anlage integriert. Die genaue Funktion der Regelung ist in Kapitel 3.2.3 beschrieben. Die an die externe LabVIEW Steuerung übertragenen und geglätteten  $x_{50}$ -Werte wurden über die OPC-Schnittstelle als aktuell gemessener Partikelgrößenwert ( $x_{50ist}$ ) an die integrierte Partikelgrößenregelung übermittelt. Diese verglich den ermittelten Wert mit dem über die Zielpartikelkurve generierten Soll-Wert ( $x_{50soll}$ ). Basierend auf der ermittelten Abweichung, auch „Error“ genannt, folgte die Reglerantwort der Regelung mittels vorprogrammierten Algorithmen und passte den Sprühdruk als Stellgröße an.

#### **6.4.6 Datenverarbeitung mittels Savitzky-Golay-Filter**

Ein in LabVIEW realisierter Savitzky-Golay-Filter glättete die mit dem zeitbasierten Partikelspeicher generierten  $x_{10}$ -,  $x_{50}$ - und  $x_{90}$ -Werte. Kapitel 3.1.4 beschreibt das Prinzip einer solchen Glättung. Als Basis diente ein Polynomfit 1. Ordnung. Um eine konstante Zeitverzögerung, unabhängig vom gewählten Zeitintervall zu erreichen, wurde die Anzahl der Fensterpunkte in Abhängigkeit dieses variiert. Tabelle 6.14 stellt die gewählten Einstellungen für die jeweiligen Versuche dar. Die Zeitverzögerung der Messung berechnet sich aus der Anzahl der Seitenpunkte an einer Seite des Zentralpunktes, multipliziert mit der benötigten Zeit, um die Daten für den Messpunkt zu generieren.

Tabelle 6.14: Einstellungen für den SG-Filter der durchgeführten Versuche

| Versuch                      | Zeitintervall<br>[s] | Seiten-<br>punkte | Fenster-<br>punkte | Zeitver-<br>zögerung<br>[s] |
|------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------|
| Leistungs-<br>qualifizierung | 30                   | 2                 | 5                  | 60                          |
| A1.1-A15.2                   | 5                    | 12                | 25                 | 60                          |
| B1.1-B8.2                    | 5                    | 12                | 25                 | 60                          |

#### 6.4.6.1 Simulation der unterschiedlichen Zeitintervalle

Für die Versuche A1.1, A1.2 und A1.3 wurde die Partikelgröße mit dem zeitbasierten Speicher mit einem eingestellten Zeitintervall von 5 s bestimmt. Aus den gemessenen Daten erfolgte anschließend die Berechnung der theoretisch mit einem eingestellten Zeitintervall von 10 s, 20 s und 30 s ermittelten  $x_{50}$ -Werte mit Gleichung 6.1. Diese multipliziert die Anzahl der in dem jeweiligen Zeitintervall detektierten Partikel  $AP_{ZI1}$  mit dem jeweilig für das Zeitintervall bestimmten  $x_{50}$ -Wert, bezeichnet als  $x_{50\_ZI1}$ . Addiert mit den Ergebnissen für das darauffolgende Intervall und dividiert durch die Gesamtheit der in beiden betrachteten Zeitintervallen detektierten Partikel, ergab das den theoretisch für ein Zeitintervall von 10 s bestimmten  $x_{50}$ -Wert.

$$\frac{(AP_{ZI1} * x_{50\_ZI1}) + (AP_{ZI2} * x_{50\_ZI2})}{AP_{ZI1} + AP_{ZI2}} \quad (\text{Gl. 6.1})$$

Für ein 20 s Zeitintervall wurden nachfolgend vier aufeinanderfolgende Zeitintervalle, für ein 30 s Zeitintervall sechs aufeinanderfolgende Zeitintervalle betrachtet. Die Glättung der ermittelten Daten erfolgte darauffolgend mit OriginPro2016®.

#### 6.4.7 Statistische Versuchsplanung

Die statistische Versuchsplanung sowie die anschließende Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm Modde® 12 (Sartorius Stedim Biotech, Umeå, Schweden). Als variable Faktoren wurden die Sprütrate und der Sprühdruck untersucht. Für beide Formulierungen wurde ein  $2^2$  voll faktorieller Versuchsplan mit drei Wiederholungen am Zentralpunkt gewählt. Es wurden jeweils sieben Granulationsversuche randomisiert

durchgeführt. Um den Effekt der Faktoren auf die Partikelgröße zu maximieren, wurde in beiden Fällen ein möglichst großer Versuchsraum gewählt. Tabelle 6.15 zeigt für beide Formulierungen die Faktoreinstellungen der einzelnen Versuche. Als Zielgröße diente der mit der Parsum<sup>®</sup> Sonde nach Beenden des Sprühens *in-line* bestimmte  $x_{50}$ -Wert, bestimmt über eine lineare Regressionsgerade. Für beide Formulierungen wurden die ermittelten Daten an ein multiples lineares Model mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  angepasst. Mittels einer schrittweise durchgeführten Rückwärtsregression wurden nicht signifikante Koeffizienten aus der Modellgleichung entfernt, um so das Vorhersagemäß ( $Q^2$ ) zu optimieren.

Tabelle 6.15: Prozessparameter für die Experimente 1-7 jeweils für die Placeboformulierung und die Metforminformulierung

| Formulierung     | Experiment | Sprührate<br>[g/min] | Sprühdruck<br>[bar] |
|------------------|------------|----------------------|---------------------|
| <b>Placebo</b>   | 1          | 11                   | 1,0                 |
|                  | 2          | 15                   | 1,0                 |
|                  | 3          | 11                   | 2,0                 |
|                  | 4          | 15                   | 2,0                 |
|                  | 5          | 13                   | 1,5                 |
|                  | 6          | 13                   | 1,5                 |
|                  | 7          | 13                   | 1,5                 |
| <b>Metformin</b> | 1          | 8                    | 1,0                 |
|                  | 2          | 12                   | 1,0                 |
|                  | 3          | 8                    | 2,0                 |
|                  | 4          | 12                   | 2,0                 |
|                  | 5          | 10                   | 1,5                 |
|                  | 6          | 10                   | 1,5                 |
|                  | 7          | 10                   | 1,5                 |

## 7 Anhang

### 7.1 Präzision der *in-line* Partikelgrößenmessung

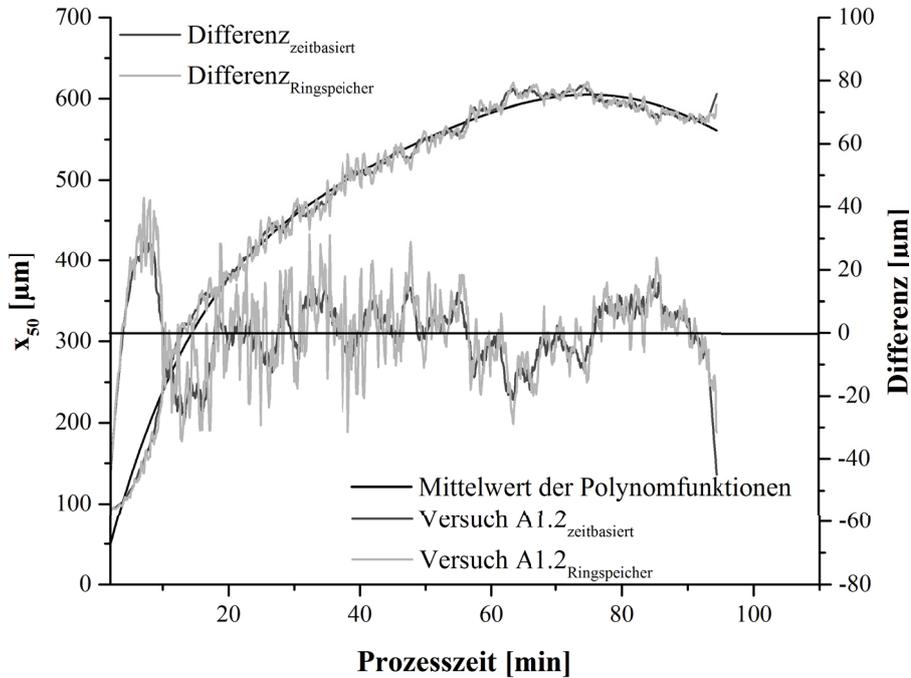


Abbildung 7.1:  $x_{50}$  [ $\mu\text{m}$ ] ermittelt mit dem Ringspeicher bzw. mit dem zeitbasiertem Partikelspeicher und die Abweichung dieses vom Mittelwert beider Polynomfunktionen dargestellt für Versuch A2

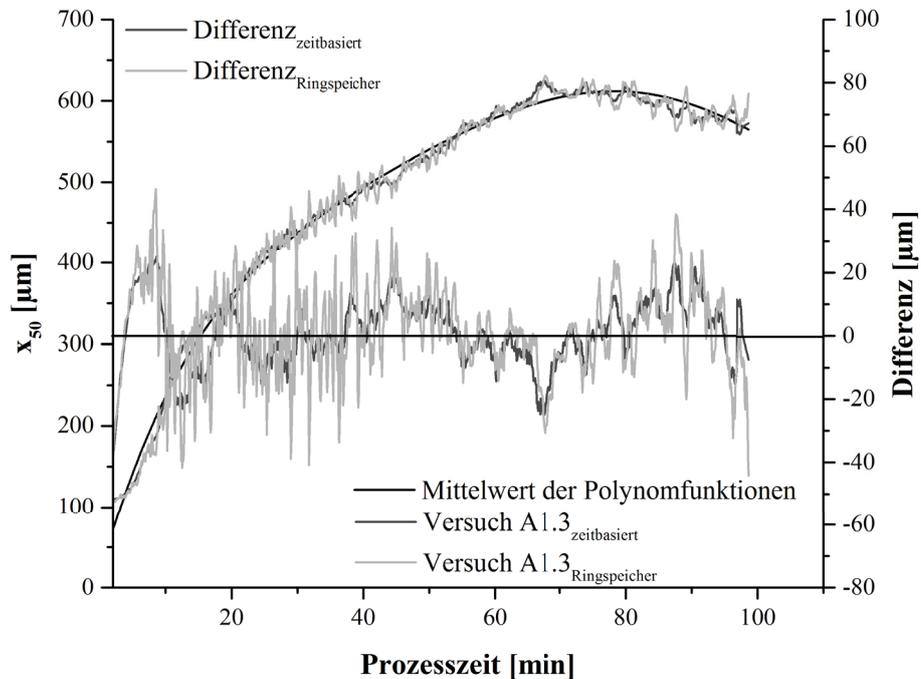


Abbildung 7.2:  $x_{50}$  [ $\mu\text{m}$ ] ermittelt mit dem Ringspeicher bzw. mit dem zeitbasiertem Partikelspeicher und die Abweichung dieses vom Mittelwert beider Polynomfunktionen dargestellt für Versuch A3

## 7.2 Optimierung der Einstellwerte für die Placeboformulierung

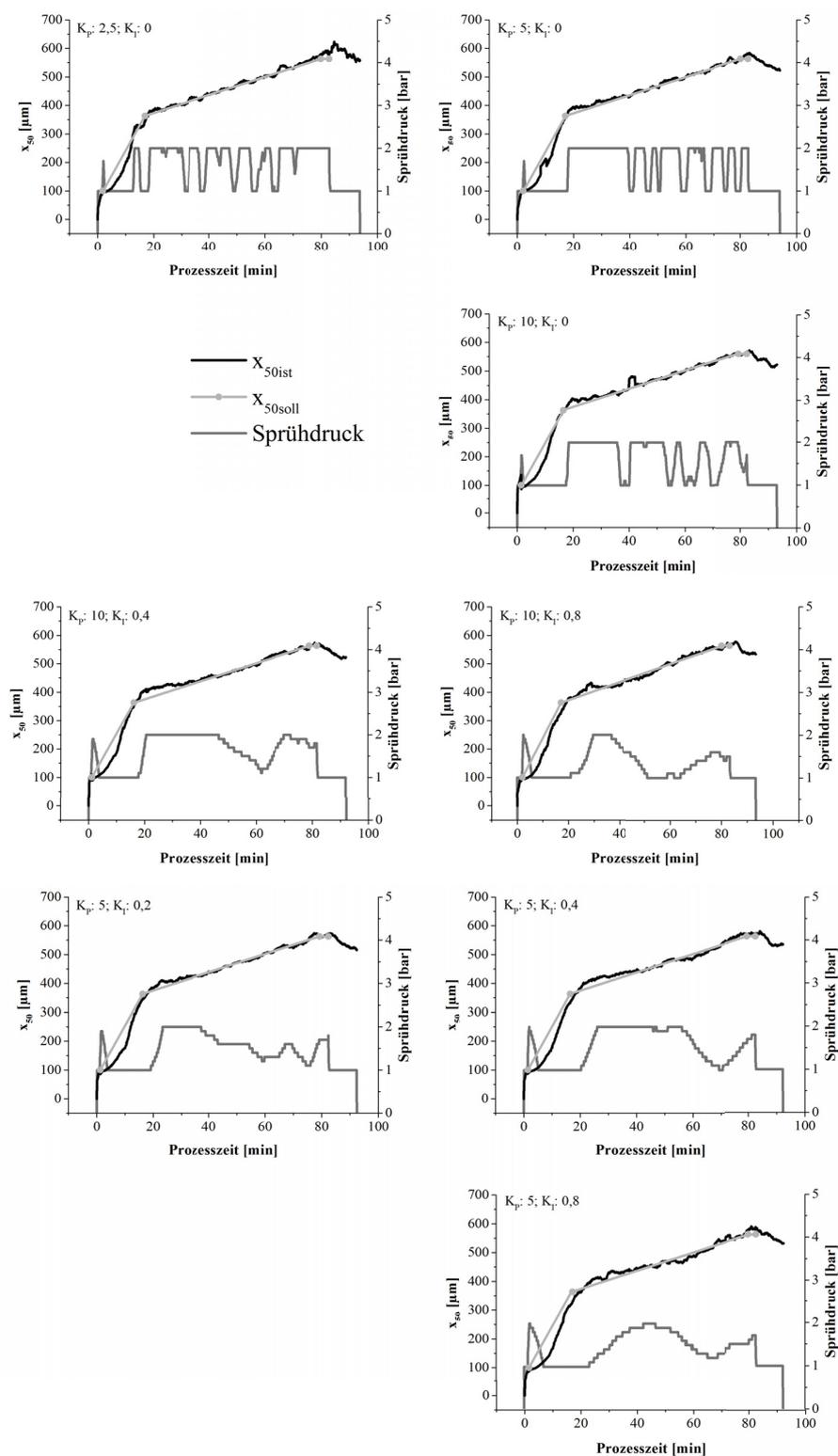


Abbildung 7.3:  $x_{50ist}$  [µm] und Anpassung des Sprühdruk bei Anwendung der Partikelgrößenregelung mit  $x_{50soll}$  als Zielpartikelgrößenkurve und einer Zielpartikelgröße von 563 µm für variierende  $K_p$  und  $K_i$

### 7.3 Übersicht der Ergebnisse generiert mit der Partikelgrößenregelung für die Placeboformulierung

Tabelle 7.1: Übersicht über die Ergebnisse der Partikelgrößenregelung durchgeführt für die Placeboformulierung

| Versuch                  | X <sub>50ist</sub><br>Prozess 1<br>[µm] | X <sub>50ist</sub><br>Prozess 2<br>[µm] | X <sub>50ist</sub><br>Prozess 3<br>[µm] | <i>m ± sd</i><br>[µm] | <i>vk</i><br>[%] | Akzeptabler<br>Grenzbereich<br>[µm] |
|--------------------------|---|---|---|-----------------------|------------------|-------------------------------------|
| Finale<br>Einstellwerte  | 557                                     | 579                                     | 579                                     | 572 ± 10              | 1,82             | 535-591                             |
| Funktionalität<br>590 µm | 583                                     | 593                                     |   |                       |                  | 561-620                             |
| Funktionalität<br>513 µm | 520                                     | 517                                     | 537                                     | 525 ± 9               | 1,68             | 487-539                             |
| Robustheit<br>15 g/min   | 568                                     | 562                                     |   |                       |                  |                                     |
| Robustheit<br>17 g/min   | 577                                     | 608                                     | 579                                     | 588 ± 14              | 2,39             | 535-591                             |
| Robustheit<br>7,0 % PVP  | 558                                     | 583                                     |   |                       |                  |                                     |
| Robustheit<br>8,5 % PVP  | 595                                     | 594                                     |   |                       |                  |                                     |

## 7.4 Übersicht der Ergebnisse generiert mit der Partikelgrößenregelung für die Metforminformulierung

Tabelle 7.2: Übersicht über die Ergebnisse der Partikelgrößenregelung durchgeführt für die Metforminformulierung

| Versuch  | X <sub>50</sub> ist<br>Prozess 1<br>[µm] | X <sub>50</sub> ist<br>Prozess 2<br>[µm] | X <sub>50</sub> ist<br>Prozess 3<br>[µm] | <i>m</i> ± <i>s</i><br>[µm] | <i>vk</i><br>[%] | Akzeptabler<br>Grenzbereich<br>[µm] |
|--|--|--|--|-----------------------------|------------------|-------------------------------------|
| <b>Einstellwerte:</b>                              |  |  |  |                             |                  |                                     |
| <b>K<sub>p</sub>= 10</b>                           | 335                                      | 314                                      | 332                                      | 327 ± 9                     | 2,87             |                                     |
| <b>K<sub>I</sub> = 0,4</b>                         |  |  |  |                             |                  |                                     |
| <b>Sprührate:<br/>10,5 g/min</b>                   | 332                                      | 331                                      |  |                             |                  | 314-347                             |
| <b>Regelung bei<br/>geringer<br/>Zuluftfeuchte</b> | 328                                      | 324                                      | 330                                      | 327 ± 3                     | 0,85             |                                     |

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] G. Radtke, Feste Arzneiformen, in: G. Kutz, A. Wolff (Eds.), Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2007: pp. 14–16. doi:10.1002/9783527611133.ch1.
- [2] R. Voigt, Pharmazeutische Technologie: Für Studium und Beruf, 9. Aufl., Deutscher Apothekerverlag, Stuttgart, 2000.
- [3] K. Borho, R. Polke, K. Wintermantel, H. Schubert, K. Sommer, Produkteigenschaften und Verfahrenstechnik, *Chemie Ing. Tech.* 63 (1991) 792–808. doi:10.1002/cite.330630805.
- [4] Q. Li, V. Rudolph, B. Weigl, A. Earl, Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility, *Int. J. Pharm.* 280 (2004) 77–93. doi:10.1016/j.ijpharm.2004.05.001.
- [5] S. Serena, C. Lan, W. Chuan-Yu, The effect of dry granulation on flow behaviour of pharmaceutical powders during die filling, *Powder Technol.* 337 (2018) 78–83.
- [6] R.W. Miller, Roller Compaction Technology, in: D.M. Parikh (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 3rd ed., Informa Healthcare USA, New York, 2010: pp. 163–182.
- [7] P. Serno, P. Kleinebudde, K. Knop, *Granulieren. Grundlagen, Verfahren, Formulierungen*, 2. Aufl., Editio Cantor Verlag, 2016.
- [8] M. Leane, K. Pitt, G. Reynolds, J. Anwar, S. Charlton, A. Crean, R. Creekmore, C. Davies, T. DeBeer, M. De-Matas, A. Djemai, D. Douroumis, S. Gaisford, J. Gamble, E.H. Stone, A. Kavanagh, Y. Khimyak, P. Kleinebudde, C. Moreton, A. Paudel, R. Storey, G. Toschkoff, K. Vyas, A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms, *Pharm. Dev. Technol.* 20 (2015) 12–21. doi:10.3109/10837450.2014.954728.
- [9] T.C. Seema, N.A. Rowsona, A. Ingrama, Z. Huang, S. Yu, M. de Matas, I. Gabbottb, G.K. Reynolds, Twin screw granulation — A literature review, *Powder Technol.* 276 (2015) 89–102. doi:10.1016/j.powtec.2015.01.075.
- [10] H.G. Kristensen, T. Schæfer, Granulation: A review on pharmaceutical wet-granulation, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 13 (1987) 803–872. doi:10.3109/03639048709105217.
- [11] D.E. Wurster, Air-suspension technique of coating drug particles, *J. Am. Pharm. Assoc.* 48 (1959) 451–454. doi:10.1002/jps.3030480808.

- [12] M. Banks, E.M. Aulton, Fluidised-bed granulation: A chronology, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 17 (1991) 1437–1463. doi:10.3109/03639049109026628.
- [13] L. Mörl, S. Heinrich, M. Peglow, Fluidized bed spray granulation, in: A.D. Salman, M.J. Hounslow, J.P.K. Seville (Eds.), *Handbook of Powder Technology-Granulation.*, 1st ed., Elsevier B.V., Amsterdam, 2007: pp. 21–188. doi:10.1016/S0167-3785(07)80037-6.
- [14] W.L. Davies, W.T. Gloor, Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed I: Effects of process variables on physical properties of final granulation, *J. Pharm. Sci.* 60 (1971) 1869–1874.
- [15] A. Burggraeve, T. Monteyne, C. Vervaet, J.P. Remon, T. De Beer, Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: A review, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 83 (2013) 2–15. doi:10.1016/j.ejpb.2012.09.008.
- [16] L. Uhlemann, H.; Mörl, *Wirbelschichtsprühgranulation*, 1. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, 2000.
- [17] Z. Ormós, K. Pataki, B. Csukás, Studies on granulation in fluidized bed IV. Effects of the characteristics of the fluidized bed the atomization and the air distributor upon the physical properties of the granules, *Hungarian J. Ind. Chem.* 1 (1973) 475–492.
- [18] S.M. Iveson, J.D. Litster, K. Hapgood, B.J. Ennis, Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: A review, *Powder Technol.* 117 (2001) 3–39. doi:10.1016/S0032-5910(01)00313-8.
- [19] O. Krischer, W. Kast, *Die Wissenschaftlichen Grundlagen der Trocknungstechnik*, 3. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, 1978.
- [20] K.R. Morris, S.L. Nail, G.E. Peck, S.R. Byrn, U.J. Griesser, J.G. Stowell, S.J. Hwang, K. Park, *Advances in pharmaceutical materials and processing*, *Pharm. Sci. Technol. Today.* 1 (1998) 235–245. doi:10.1016/S1461-5347(98)00062-5.
- [21] J. Thies, Granulation und Trocknung, in: G. Kutz, A. Wolf (Eds.), *Pharmazeutische Produkte und Verfahren*, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2007: pp. 264–284.
- [22] H. Rumpf, Die Wissenschaft des Agglomerierens, *Chemie Ing. Tech.* 1 (1974) 1–46.
- [23] B.J. Ennis, Theory of granulation: An engineering perspective, in: D.M. Parikh (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 3rd ed., Informa Healthcare USA, New York, 2010: pp. 6–58. doi:10.1201/9780849354953.ch17.

- [24] T. Schæfer, O. Wörts, Control of fluidized bed granulation. V. Factors affecting granule growth, *Arch. Pharm. Chem., Sci. Ed.* 6 (1977) 69–82.
- [25] K.V.S. Sastry, D.W. Fuerstenau, Mechanisms of agglomerate growth in green pelletization, *Powder Technol.* 7 (1973) 97–105. doi:10.1016/0032-5910(73)80012-9.
- [26] T. Schæfer, O. Wörts, Control of fluidized bed granulation. IV. Effects of binder solution and atomization on granule size and size distribution, *Arch. Pharm. Chem., Sci. Ed.* 6 (1978) 14–25.
- [27] X. Hu, J. Cunningham, D. Winstead, Understanding and predicting bed humidity in fluidized bed granulation, *J. Pharm. Sci.* 97 (2008) 1564–1577.
- [28] A. Burggraeve, T. Van Den Kerkhof, M. Hellings, J.P. Remon, C. Vervaet, T. De Beer, Batch statistical process control of a fluid bed granulation process using in-line spatial filter velocimetry and product temperature measurements, *Eur. J. Pharm. Sci.* 42 (2011) 584–592. doi:10.1016/j.ejps.2011.03.002.
- [29] K. Yamamoto, Z.J. Shao, Process development, optimization, and scale-up: Fluid-bed granulation, in: *Dev. Solid Oral Dos. Forms Pharm. Theory Pract.*, 1st ed., Elsevier Inc., 2016: pp. 701–714. doi:10.1016/B978-0-12-802447-8.00029-7.
- [30] T. Schæfer, O. Wörts, Control of fluidized bed granulation. I. Effects of spray angle, nozzle height and starting materials on granule size and size distribution, *Arch. Pharm. Chem., Sci. Ed.* 5 (1977) 51–60.
- [31] Z. Ormós, K. Pataki, B. Csukás, Studies on granulation in a fluidized bed II. The effect of the amount of the binder on the physical properties of granules formed in a fluidized bed, *Hungarian J. Ind. Chem.* 1 (1973) 307–328.
- [32] Z. Ormós, Pataki K., B. Stefkó, Studies on granulation on a fluidized bed X. Effects of the relative amounts of various binders upon granule formation, *Hungarian J. Ind. Chem.* 7 (1979) 141–152.
- [33] W.L. Davies, T.W. Gloor, Batch production of pharmaceutical granulation in a fluidized bed II: Effects of various binders and their concentration on granulation and compressed tablets, *J. Pharm. Sci.* 61 (1972) 618–622. doi:10.1090/mbk/077/02.
- [34] Z. Ormós, K. Pataki, B. Stefkó, Studies on granulation in a fluidized bed IX. Effects of concentration of various binders upon granule formation, *Hungarian J. Ind. Chem.* 7 (1979) 131–140.
- [35] J. Li, L. Tao, M. Dali, D. Buckley, J. Gao, M. Hubert, The effect of the physical

- states of binders on high-shear wet granulation and granule properties: A mechanistic approach towards understanding high-shear wet granulation process. Part I. Physical characterization of binders, *J. Pharm. Sci.* 100 (2011) 164–173. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.22260>.
- [36] V. Bühler, Kollidon® Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry, (2008).  
[https://industries.basf.com/en/documentDownload.8800483977685.Kollidon® Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry.pdf](https://industries.basf.com/en/documentDownload.8800483977685.Kollidon®Polyvinylpyrrolidone%20excipients%20for%20the%20pharmaceutical%20industry.pdf)
- [37] T. Schæfer, O. Wørts, Control of fluidized bed granulation. II. Estimation of droplet size of atomized binder solutions, *Arch. Pharm. Chem., Sci. Ed.* 5 (1977) 178–193.
- [38] T. Schæfer, O. Wørts, Control of fluidized bed granulation. III. Effects of inlet air temperature and liquid flow rate on granule size and size distribution. Control of moisture content of granules in the drying phase, *Arch. Pharm. Chem., Sci. Ed.* 6 (1978) 1–13.
- [39] D.M. Parikh, D.M. Jones, Batch fluid bed granulation, in: D.M. Parikh (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 3rd ed., Informa Healthcare USA, New York, 2010: pp. 204–260. doi:10.1201/9780849354953.ch17.
- [40] D.M. Jones, Factors to consider in fluid bed processing, *Pharm. Technol.* 9 (1985) 50–62.
- [41] D. Hördegen, Überlegungen zu einer sich selbst steuernden Wirbelschichtanlage, Dissertation, Bayrische-Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 2005.
- [42] D.M. Parikh, Batch size increase in fluid bed granulation, in: M. Levin (Ed.), *Pharm. Process Scale-Up*, 1st ed., Marcel Dekker, New York, 2002: pp. 171–220.
- [43] L.G. Harrimann, ed., *The dehumidification handbook*, 2nd ed., Munters Corporation Dehumidification Division, 2002.
- [44] L. Zhang, X.H. Liu, Y. Jiang, Ideal efficiency analysis and comparison of condensing and liquid desiccant dehumidification, *Energy Build.* 49 (2012) 575–583. doi:10.1016/j.enbuild.2012.03.012.
- [45] M.G. Lawrence, The relationship between relative humidity and the dewpoint temperature in moist air: A simple conversion and applications, *Bull. Am. Meteorol. Soc.* (2005) 225–233. doi:10.1175/BAMS-86-2-225.
- [46] A. Endrényi, R. Mollier und das i-x-Diagramm, *Int. J. Heat Mass Transf.* 7 (1964) 15–22. doi:10.1016/0017-9310(64)90019-5.
- [47] H. Windisch, *Thermodynamik - Ein Lehrbuch für Ingenieure*, 3. Aufl., Oldenburg

- Wissenschaftsverlag GmbH, Oldenburg, 2008.
- [48] M. Sultan, I.I. El-Sharkawy, T. Miyazaki, B.B. Saha, S. Koyama, An overview of solid desiccant dehumidification and air conditioning systems, *Renew. Sustain. Energy Rev.* 46 (2015) 16–29. doi:10.1016/j.rser.2015.02.038.
- [49] N.C. Srivastava, I.W. Eames, A review of adsorbents and adsorbates in solid-vapour adsorption heat pump systems, *Appl. Therm. Eng.* 18 (1998) 707–714. doi:10.1016/S1359-4311(97)00106-3.
- [50] Food and Drug Administration, *Guidance for Industry-Process Validation: General Principles and Practices*, (2011).  
<https://www.fda.gov/media/71021/download>
- [51] D. Steigmiller, *Application of process analytical technology for investigation of fluid bed granulation and active coating during process development and scale-up*, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, 2012.
- [52] Food and Drug Administration, *Pharmaceutical CGMPs for the 21st century - A risk-based approach*, 2004.  
<https://www.fda.gov/media/77391/download>
- [53] ICH, Q8 (R2) *Pharmaceutical Development: Text + Methodology*, (2009).  
[https://database.ich.org/sites/default/files/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf)
- [54] ICH, Q9 *Quality Risk Management: Text + Methodology*, (2005).  
[https://database.ich.org/sites/default/files/Q9\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf)
- [55] ICH, Q10 *Pharmaceutical Quality System: Text + Methodology*, (2008).  
[https://database.ich.org/sites/default/files/Q10\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q10_Guideline.pdf)
- [56] P. Kanneganti, *Regulatory issues in granulation: The pharmaceutical quality for the 21st century-A risk-based approach*, in: D.M. Parikh (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 3rd ed., Informa Healthcare USA, Inc, New York, 2010: pp. 597–616.
- [57] FDA, *Guidance for industry; PAT - A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance*, FDA Off. Doc. (2004) 16.  
<https://www.fda.gov/media/71012/download>
- [58] P. Suresh, P.K. Basu, *Improving pharmaceutical product development and manufacturing: Impact on cost of drug development and cost of goods sold of pharmaceuticals*, *J. Pharm. Innov.* 3 (2008) 175–187. doi:10.1007/s12247-008-9043-1.
- [59] M.L. Balboni, *Process analytical technology - Concepts and principles*, *Pharm.*

- Technol. 27 (2003) 54–66.
- [60] A. Faure, P. York, R.C. Rowe, Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: A review, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52 (2001) 269–277. doi:10.1016/S0939-6411(01)00184-9.
- [61] S.H. Schaafsma, P. Vonk, P. Segers, N.W.F. Kossen, Description of agglomerate growth, *Powder Technol.* 97 (1998) 183–190. doi:10.1016/S0032-5910(97)03399-8.
- [62] H. Liu, T. O'Connor, S. Lee, S. Yoon, A process optimization strategy of a pulsed-spray fluidized bed granulation process based on predictive three-stage population balance model, *Powder Technol.* 327 (2018) 188–200. doi:10.1016/j.powtec.2017.12.070.
- [63] W.Y. Svrcek, D.P. Mahoney, B.R. Young, *A real-time approach to process control*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2000.
- [64] C.A. Smith, A.B. Corripio, *Principles and practice of automatic process control*, 3rd ed., John Wiley & Sons, San Diego, 2015.
- [65] L.A. Zadeh, Fuzzy sets, *Inf. Control.* 8 (1965) 338–353. doi:10.1016/S0019-9958(65)90241-X.
- [66] M. Sugeno, An introductory survey of fuzzy control, *Inf. Sci. (Ny).* 36 (1985) 59–83. doi:10.1016/0020-0255(85)90026-X.
- [67] S. Watano, Y. Sato, K. Miyanami, Control of moisture content by adaptive fuzzy control in agitation fluidized bed granulation, *Adv. Powder Technol.* 6 (1995) 191–199. doi:10.1016/S0921-8831(08)60527-0.
- [68] S. Watano, Y. Sato, K. Miyanami, Control of granule growth in fluidized bed granulation by an image processing system, *Chem. Pharm. Bull.* 44 (1996) 1556–1560. doi:10.1248/cpb.37.3229.
- [69] S. Watano, Direct control of wet granulation processes by image processing system, *Powder Technol.* 117 (2001) 163–172. doi:10.1016/S0032-5910(01)00322-9.
- [70] S. Watano, T. Numa, I. Koizumi, Y. Osako, Feedback control in high shear granulation of pharmaceutical powders, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52 (2001) 337–345. doi:10.1016/S0939-6411(01)00182-5.
- [71] S. Watano, T. Numa, K. Miyanami, Y. Osako, A fuzzy control system of high shear granulation using image processing, *Powder Technol.* 115 (2001) 124–130. doi:10.1016/S0032-5910(00)00332-6.
- [72] S. Watano, Y. Sato, K. Miyanami, Application of fuzzy logic to moisture control in

- fluidized bed granulation, *J. Chem. Eng. Japan.* 28 (1995) 282–287.
- [73] L. Madarász, Z.K. Nagy, I. Hoffer, B. Szabó, I. Csontos, H. Pataki, B. Démuth, B. Szabó, K. Csorba, G. Marosi, Real-time feedback control of twin-screw wet granulation based on image analysis, *Int. J. Pharm.* 547 (2018) 360–367. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.06.003.
- [74] B. Nagy, A. Farkas, M. Gyürkés, S. Komaromy-Hiller, B. Démuth, B. Szabó, D. Nusser, E. Borbás, G. Marosi, Z.K. Nagy, In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process, *Int. J. Pharm.* 530 (2017) 21–29. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.07.041.
- [75] H. Unbehauen, *Regelungstechnik I*, 15. Aufl., Vieweg + Teubner, 2008.
- [76] M.A. Haidekker, Chapter 13 - The PID controller, in: *Linear Feed. Control. Essentials*, 1st ed., Elsevier, 2013: pp. 193–208. doi:10.1016/C2012-0-02826-8.
- [77] K.J. Åström, T. Hägglund, The future of PID control, *Control Eng. Pract.* 9 (2001) 1163–1175.
- [78] A. Burggraefe, T. Van Den Kerkhof, M. Hellings, J.P. Remon, C. Vervaeet, T. De Beer, Evaluation of in-line spatial filter velocimetry as PAT monitoring tool for particle growth during fluid bed granulation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 76 (2010) 138–146. doi:10.1016/j.ejpb.2010.06.001.
- [79] S. Bennett, The past of PID controllers, *Annu. Rev. Control.* 25 (2001) 43–53.
- [80] K.J. Åström, Assessment of achievable performance of simple feedback loops, *Int. J. Adapt. Control Signal Process.* 5 (1991) 3–19.
- [81] P.F. Orłowski, *Praktische Regelungstechnik-Anwendungsorientierte Einführung für Maschinenbauer und Elektrotechniker*, 9. Aufl., Springer Heidelberg, 2011. doi:10.1007/978-3-642-19217-3.
- [82] T. Närvänen, T. Lipsanen, O. Antikainen, H. Räikkönen, J. Yliruusi, Controlling granule size by granulation liquid feed pulsing, *Int. J. Pharm.* 357 (2008) 132–138. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.01.060.
- [83] T. Närvänen, O. Antikainen, J. Yliruusi, Predicting particle size during fluid bed granulation using process measurement data, *AAPS PharmSciTech.* 10 (2009) 1268–1275. doi:10.1208/s12249-009-9310-6.
- [84] S. Barimani, *Integration eines Coaters mit in-line Raman Spektroskopie in eine kontinuierliche Tablettenproduktion*, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2018.

- [85] I.T. Cameron, F.Y. Wang, Granulation process modeling, in: D.M. Parikh (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 3rd ed., Informa Healthcare USA, New York, 2010: pp. 498–537.
- [86] C.A.M. Da Silva, J. Butzge, M. Nitz, O.P. Taranto, Monitoring and control of coating and granulation processes in fluidized beds - A review, *Adv. Powder Technol.* 25 (2014) 195–210. doi:10.1016/j.appt.2013.04.008.
- [87] S. Watano, K. Terashita, K. Miyanami, Moisture feedback control and process automation in fluidized bed granulation, *Adv. Powder Technol.* 3 (1992) 255–265.
- [88] J. Rantanen, A. Jørgensen, E. Räsänen, P. Luukkonen, S. Airaksinen, J. Raiman, K. Hänninen, O. Antikainen, J. Yliruusi, Process analysis of fluidized bed granulation, *AAPS PharmSciTech.* 2 (2001). doi:10.1007/BF02830561.
- [89] G. Reich, Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57 (2005) 1109–1143. doi:10.1016/j.addr.2005.01.020.
- [90] G. Hudovornik, K. Korasa, F. Vrečer, A study on the applicability of in-line measurements in the monitoring of the pellet coating process, *Eur. J. Pharm. Sci.* 75 (2015) 160–168. doi:10.1016/j.ejps.2015.04.007.
- [91] J. Luypaert, D.L. Massart, Y. Van der Heyden, Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis, *Talanta.* 72 (2007) 865–883. doi:10.1016/j.talanta.2006.12.023.
- [92] S. Watano, K. Miyanami, Image processing for on-line monitoring of granule size distribution and shape in fluidized bed granulation, *Powder Technol.* 83 (1995) 55–60. doi:10.1016/0032-5910(94)02944-J.
- [93] S. Watano, Y. Sato, K. Miyanami, Optimization and validation of an image processing system in fluidized bed granulation, *Adv. Powder Technol.* 8 (1997) 269–277.
- [94] T. Närvänen, K. Seppälä, O. Antikainen, J. Yliruusi, A new rapid on-line imaging method to determine particle size distribution of granules, *AAPS PharmSciTech.* 9 (2008) 282–287. doi:10.1208/s12249-008-9043-y.
- [95] S. Schmidt-Lehr, H.-U. Moritz, K.C. Jürgens, Online-control of the particle size during fluid-bed granulation / Evaluation of a novel laser probe for a better control of particle size in fluid-bed granulation, *Pharm. Ind.* 69 (2007) 478–484.
- [96] P. Stöckel, S. Dietrich, D. Petrak, Inline-Partikelmessung in der Wirbelschicht, *Pharmind.* 11 (2013) 1824–1832.

- [97] T. Närvänen, T. Lipsanen, O. Antikainen, H. Räikkönen, J. Heinämäki, J. Yliruusi, Gaining fluid bed process understanding by in-line particle size analysis, *J. Pharm. Sci.* 98 (2009) 1110–1117. doi:10.1002/jps.21486.
- [98] Y. Aizu, T. Asakura, Principles and development of spatial filtering velocimetry, *Appl. Phys. B Photophysics Laser Chem.* 43 (1987) 209–224.
- [99] D. Petrak, H. Rauh, Optical probe for the in-line determination of particle shape, size, and velocity, *Part. Sci. Technol.* 24 (2006) 381–394. doi:10.1080/02726350600934622.
- [100] D. Petrak, S. Dietrich, G. Eckardt, M. Köhler, In-line particle sizing for real-time process control by fibre-optical spatial filtering technique (SFT), *Adv. Powder Technol.* 22 (2011) 203–208. doi:10.1016/j.apr.2010.11.002.
- [101] D. Petrak, Simultaneous measurements of particle size and velocity with spatial filtering technique in comparison with coulter multisizer and laser doppler velocimetry, in: *4th Int. Conf. Multiph. Flow*, 2001: pp. 1–12.
- [102] F. Foltmann, Filmdickenbestimmung mittels in-line Raman Spektroskopie während der Pelletbeschichtung, Dissertation, Heinrich-Heine Universität, 2015.
- [103] C. Fischer, M. Peglow, E. Tsotsas, Restoration of particle size distributions from fiber-optical in-line measurements in fluidized bed processes, *Chem. Eng. Sci.* 66 (2011) 2842–2852. doi:10.1016/j.ces.2011.03.054.
- [104] P. King, I. Peacock, R. Donnelly, The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 48 (1999) 643–648. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x.
- [105] Bundesärztekammer, Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Aufl., Versi. 3., (2014). doi:DOI: 10.6101/AZQ/ 000203.
- [106] I. Ebert, R. Amato, A. Hein, S. Konradi, Arzneimittel in der Umwelt - vermeiden, reduzieren, überwachen, Umweltbundesamt. (2014) 1–24.
- [107] M. Friedman, D. Stepensky, I. Raz, A. Hoffman, W. Srour, Preclinical evaluation of pharmacokinetic–pharmacodynamic rationale for oral CR metformin formulation, *J. Control. Release.* 71 (2002) 107–115. doi:10.1016/s0168-3659(00)00374-6.
- [108] N. Al-Zoubi, F. Odeh, I. Nikolakakis, Co-spray drying of metformin hydrochloride with polymers to improve compaction behavior, *Powder Technol.* 307 (2017) 163–174. doi:10.1016/j.powtec.2016.11.027.
- [109] Verordnung (EG) Nr. 1221/2009 DES, (2009).

- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32009R1221>
- [110] G. Vudathala, S. Rodgers, J.E. Simmons, Quality by design and process analytical technology in granulation, in: D.M. Parikh (Ed.), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 3rd ed., Informa Healthcare USA, New York, 2010: pp. 617–636.
- [111] Nachhaltige Chemie; Positionen und Kriterien des Umweltbundesamtes, Umweltbundesamt, 2006. doi:10.1007/BF03038966.
- [112] 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, Eur. J. Pharm. Biopharm. 25 (2014) 2–15. doi:10.1016/j.powtec.2016.06.009.
- [113] ICH, Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text + Methodology, (2005). [https://database.ich.org/sites/default/files/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q2_R1_Guideline.pdf)
- [114] T. Närvänen, Particle size determination during fluid bed granulation, Dissertation, University of Helsinki, 2009.
- [115] A. Rawle, Basic principles of particle size analysis, Malvern Instruments Ltd., Tech. Pap. Worcestershire, UK. (1993).
- [116] H.G. Barth, S.-T. Sun, Particle Size Analysis, Anal. Chem. 57 (1985) 151–175. doi:10.1002/9780470727102.ch1.
- [117] A.F.T. Silva, A. Burggraeve, Q. Denon, P. Van Der Meeren, N. Sandler, T. Van Den Kerkhof, M. Hellings, C. Vervaet, J.P. Remon, J.A. Lopes, T. De Beer, Particle sizing measurements in pharmaceutical applications: Comparison of in-process methods versus off-line methods, Eur. J. Pharm. Biopharm. 85 (2013) 1006–1018. doi:10.1016/j.ejpb.2013.03.032.
- [118] D. Wiegel, G. Eckardt, F. Priese, B. Wolf, In-line particle size measurement and agglomeration detection of pellet fluidized bed coating by Spatial Filter Velocimetry, Powder Technol. 301 (2016) 261–267. doi:10.1016/j.powtec.2016.06.009.
- [119] H. Mangal, M. Kirsolak, P. Kleinebudde, Roll compaction/dry granulation: Suitability of different binders, Int. J. Pharm. 503 (2016) 213–219. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.03.015.
- [120] K. Roßteuscher-Carl, S. Fricke, M.C. Hacker, M. Schulz-Siegmund, In-line monitoring of particle size in a fluid bed granulator: Investigations concerning positioning and configuration of the sensor, Int. J. Pharm. 466 (2014) 31–37.

- doi:10.1016/j.ijpharm.2014.02.044.
- [121] A. Savitzky, M.J.E. Golay, Smoothing and differentiation of data by simplified least square procedures, *Anal. Chem.* 36 (1964) 1627–1639. doi:10.1021/ac60214a047.
- [122] G. Vivó-Truyols, P.J. Schoenmakers, Automatic selection of optimal Savitzky-Golay smoothing, *Anal. Chem.* 78 (2006) 4598–4608. doi:10.1021/ac0600196.
- [123] S. Kromidas, *Handbuch Validierung in der Analytik*, 3. Aufl., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Saarbrücken, 2008.
- [124] T. Schaefer, C. Mathiesen, Melt pelletization in a high shear mixer IX. Effects of binder particle size, *Int. J. Pharm.* 139 (1996) 139–148.
- [125] A.C. Scott, M.J. Hounslow, T. Instone, Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation, *Powder Technol.* 113 (2000) 205–213. doi:10.1016/S0032-5910(00)00354-5.
- [126] Z. Ormós, K. Pataki, B. Csukás, Studies on granulation in a fluidized bed III. Calculation of the feed rate of granulating liquid, *Hungarian J. Ind. Chem.* 1 (1973) 463–474.
- [127] S. Bennett, Development of the PID Controller, *IEEE Control Syst.* 16 (1993) 58–65.
- [128] J.G. Ziegler, N.B. Nichols, Optimum settings for automatic controllers, *Trans. Am. Soc. Mech. Eng.* 64 (1942) 759–765. doi:10.1115/1.2899060.
- [129] I.M. Cotabarren, D.E. Bertín, V. Bucalá, J. Piña, Feedback control strategies for a continuous industrial fluidized-bed granulation process, *Powder Technol.* 283 (2015) 415–432. doi:10.1016/j.powtec.2015.06.010.
- [130] S.H. Schaafsma, Down-scaling of a fluidised bed agglomeration process, Dissertation, University of Groningen, 2000.
- [131] P.D. Hede, P. Bach, A.D. Jensen, Two-fluid spray atomisation and pneumatic nozzles for fluid bed coating/agglomeration purposes: A review, *Chem. Eng. Sci.* 63 (2008) 3821–3842. doi:10.1016/j.ces.2008.04.014.
- [132] O.-R. Arndt, P. Kleinebudde, Roll compaction and tableting of high loaded metformin formulations using efficient binders, *AAPS PharmSciTech.* 19 (2018) 2068–2076. doi:10.1208/s12249-018-1012-5.
- [133] C.F. Harwood, N. Pilpel, Granulation of griseofulvin, *J. Pharm. Sci.* 57 (1968) 478–481.
- [134] U. Köster, Massenbilanzierung einer Wirbelschichtgranulierung, Dissertation,

Bayrische Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 2001.

- [135] World Health Organization, Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products, World Heal. Organ. Tech. Rep. Ser. No. 953. (2009) 87–130.  
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19133en/s19133en.pdf>
- [136] G. Cerbe, H.-J. Hoffmann, Einführung in die Wärmelehre, 9. Aufl., Carl Hanser Verlag, München, 1990.
- [137] Verein Deutscher Ingenieure, VDI-Wärmeatlas, 11. Aufl., Springer Vieweg, Berlin Heidelberg, 2013. doi:10.1007/978-3-642-19981-3.

## 9 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Miriam Pein-Hackelbusch und Julian Quodbach für die wunderbare Betreuung und die Möglichkeit an einem hoch aktuellen und interessanten Thema zu arbeiten. Mit unendlich viel Geduld habt ihr mich zu jeder Zeit mit zahlreichen Ratschlägen, Anregungen und intensiven Diskussionen unterstützt und mich immer wieder ermutigt und motiviert. Damit habt ihr nicht nur einen enormen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet, sondern auch wesentlich zu meiner persönlichen Entwicklung beigetragen.

Bei Professor Jörg Breitreutz möchte ich mich für die Übernahme des Koreferats und für die stetige Hilfsbereitschaft bei Fragen jeglicher Art bedanken. Bei Professor Peter Kleinebudde bedanke ich mich für die vielen guten und kritischen Anregungen für diese Arbeit. Darüber hinaus möchte ich mich bei beiden Professoren ganz herzlich für die Aufnahme in den Arbeitskreis und die Möglichkeit an zahlreichen internationalen Konferenzen teilzunehmen bedanken.

Ein großer Dank geht auch an Jochen Thies für die großartige Betreuung in Binzen. Die vielen Ratschläge und Diskussionen und die hervorragende Expertise haben diese Arbeit immer wieder voran gebracht. Außerdem möchte ich mich für die Lesebereitschaft und die ehrliche und zielführende Kritik bedanken, die insbesondere zum Ende einen enormen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben.

Besonders möchte ich mich auch bei den weiteren Mitgliedern des Projektteams bedanken: bei Stefan Dietrich und der Firma Parsum für die immerwährende Hilfsbereitschaft und die großartige Unterstützung bei jeglichen Fragestellungen bezüglich Partikelgrößenmessung und bei Peter Stöckel und der Firma Boehringer Ingelheim für die großzügige Materialspende sowie die zahlreichen Ratschläge zum Thema Wirbelschichtgranulation.

Der Firma Glatt GmbH danke ich für die uneingeschränkte Bereitstellung von Geräten und Materialien sowie die Bereitstellung des Arbeitsplatzes über den gesamten Zeitraum. Bei allen Mitarbeitern der Firma Glatt möchte ich mich für die großartige Hilfsbereitschaft, die mir zu jedem Zeitpunkt entgegengebracht wurde, bedanken. Ganz besonders danke ich dem gesamten Team des Innovation Centers für die sofortige Aufnahme, die großartige Unterstützung und die schöne Zeit in Binzen.

Bianca Roth möchte ich für die schnelle Programmierung der Regelung, für alle weiteren Modifizierungen und für die gute und stets sehr unkomplizierte Zusammenarbeit danken.

Bei Lisa Mann möchte ich mich für die großartige organisatorische Unterstützung bedanken, die mir so vieles erleichtert hat.

Allen Doktoranden und Doktorandinnen des Instituts danke ich für die sofortige Aufnahme und für die kurze, aber sehr schöne gemeinsame Zeit am Institut und auf den zusammen erlebten Konferenzreisen. Insbesondere möchte ich mich bei Julia Harting und Raphael Wiedey für die vielen Ratschläge und die stete Bereitschaft, mir bei Fragen jeglicher Art zu helfen, bedanken.

Adrian Kape und Dirk Zimmermann danke ich für die zahlreichen fachlichen und weniger fachlichen Diskussionen, die ehrliche und konstruktive Kritik und die vielen ermutigenden Worte, die mich so oft wieder aufgebaut haben. Christian Knopf danke ich für das immerwährende Interesse an meiner Arbeit und die stetige Bereitschaft, neue Ideen zu diskutieren.

Bei Simon Wolf möchte ich mich für die vielen gemeinsamen Fahrten zur Firma und die großartige Unterstützung auch in schweren Zeiten bedanken. Deine Ruhe und Gelassenheit bei Problemen jeglicher Art sowie die immer ehrliche Reflektion haben mich stets weiter gebracht.

Mein größter Dank gilt meiner Familie für die bedingungslose Unterstützung und den immerwährenden Rückhalt in jeder Phase. Ihr habt zu jedem Zeitpunkt an mich geglaubt und mich auch in schwierigen Phasen ermutigt, diese Arbeit zu Ende zu bringen. Damit habt ihr wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ganz besonders danke ich auch meiner Schwester Johanna für das unendlich große, immer wieder neu aufgebrachte Verständnis in den vielen turbulenten Phasen und das unentwegte Interesse. Danke, dass du immer für mich da bist.

Theresa Reimers, Freiburg im Juli 2019

## **10 Erklärung**

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass die vorliegende Arbeit von mir eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ angefertigt worden ist und ich diese in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht habe.

Theresa Reimers