

Midoux Zahl beim Walzenkompaktieren **- Anwendung, Stärken und Schwächen**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von
Martin Lück
aus Grevenbroich

Grevenbroich, Oktober 2024

Für meine Familie

*„Et hätt noch immer jot jejange.“
§3 Das Rheinische Grundgesetz*

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. i.R. Dr. Dres. h.c. Peter Kleinebudde
Korreferent: Jun.-Prof. Dr. Michael Hacker

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Publikationen und Beiträge	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1. Herstellung von Tabletten als feste perorale Arzneiform.....	1
1.2. Einführung Walzenkompaktierung / Trockengranulierung.....	1
1.3. Walzenkompaktieren / Trockengranulieren im Detail	5
1.3.1. Prozessverständnis Kompaktieren	5
1.3.2. Verformungsverhalten von Materialien	9
1.3.3. Prozessverständnis Trockengranulieren.....	10
1.3.4. Tablettierung von Trockengranulaten.....	11
1.3.5. Prozesskontrolle.....	12
1.3.6. Prozessanalytische Technologien	13
1.3.7. Skalierung und Prozesstransfer.....	14
1.4. Modellanwendung beim Walzenkompaktieren.....	15
1.4.1. Allgemein	15
1.4.2. Johanson Modell.....	18
1.4.3. Midoux Zahl	19
2. Ziel der Arbeit	21
3. Ergebnisse und Diskussion.....	22
3.1. Prozessskalierung und Prozesstransfer beim Walzenkompaktieren.....	22
3.1.1. Einleitung.....	22
3.1.2. Prozessskalierung durch Erhöhung der Walzenbreite.....	23
3.1.3. Das Midoux Modell.....	26
3.1.3.1. Anwendung der Midoux Zahl.....	26
3.1.3.2. Prozessskalierung durch Erhöhung der Spaltbreite unter Kompensation mit der spezifischen Kompaktierkraft.....	27
3.1.3.3. Prozessskalierung durch Reduktion des Walzendurchmessers unter Kompensation mit der spezifischen Kompaktierkraft	30
3.1.3.4. Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf die Prozessskalierung	33
3.1.3.5. Einfluss der Walzenoberfläche auf den Prozesstransfer	39
3.1.4. Zusammenfassung	43
3.2. Etablierung einer neuartigen prozessanalytischen Technologie unter Benutzung der Midoux Zahl .	45
3.2.1. Einleitung.....	45
3.2.2. <i>Off-line</i> Messung der elastischen Rückdehnung	46
3.2.3. <i>In-line</i> Messung der elastischen Rückdehnung mittels Lasertriangulation	47
3.2.4. Vorhersage des Feststoffanteils nach elastischer Rückdehnung	53
3.2.5. Zusammenfassung	58
3.3. Kinetik der elastischen Rückdehnung beim Walzenkompaktieren	59

3.3.1.	Einleitung.....	59
3.3.2.	Kinetik der elastischen Rückdehnung.....	60
3.3.3.	Einfluss der spezifischen Kompaktierkraft und Walzengeschwindigkeit auf die elastische Rückdehnung.....	66
3.3.4.	Zusammenfassung	69
3.4.	Verminderung der Tablettierbarkeit von Trockengranulaten.....	70
3.4.1.	Einleitung.....	70
3.4.2.	Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf den partiellen Verlust der Tablettierbarkeit	71
3.4.3.	Zusammenfassung	82
4.	Zusammenfassung	84
5.	Summary	87
6.	Experimenteller Teil.....	89
6.1.	Materialien	89
6.2.	Rohstoffcharakterisierung.....	91
6.2.1.	Partikeldichte	91
6.2.2.	Partikelgrößenverteilung.....	91
6.2.3.	Kompressibilitätsindex und Fließspannung	91
6.2.4.	Kompressionsverhalten unter erhöhter Stempelgeschwindigkeit	92
6.3.	Herstellung von Schülpen, Trockengranulaten und Tabletten	92
6.3.1.	Vermahlung	92
6.3.2.	Mischen.....	92
6.3.3.	Geräte zur Walzenkompaktierung und Trockengranulierung	93
6.3.3.1.	Versuchsplanung.....	94
6.3.3.2.	Berechnung von P_{max}	95
6.3.3.3.	Druckhaltezeit.....	96
6.3.4.	Fraktionierung der Granulate.....	96
6.3.5.	Tablettieren	97
6.4.	Produktcharakterisierung	97
6.4.1.	Schülpen	97
6.4.1.1.	Feststoffanteil	97
6.4.1.2.	$X_{\mu}CT$ Messung.....	99
6.4.1.3.	Elastische Rückdehnung.....	99
6.4.1.4.	Vorhersage des Feststoffanteils nach elastischer Rückdehnung.....	101
6.4.1.5.	Kinetik der elastischen Rückdehnung.....	101
6.4.1.6.	Einfluss der spezifischen Kompaktierkraft und der Walzengeschwindigkeit auf die elastische Rückdehnung.....	103
6.4.1.7.	Druckfestigkeit	104
6.4.2.	Granulat	105
6.4.2.1.	Probenteilung.....	105
6.4.2.2.	Granulatgrößenverteilung	105
6.4.3.	Tabletten	105

7. Anhang.....	107
8. Literaturverzeichnis.....	110

Publikationen und Beiträge

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht/eingereicht:

Publikationen

M. Lück, M. De Saeger, P. Kleinebudde, (2022) *Influence of Roll Speed during Roll Compaction and Its Effect on the Prediction of Ribbon Solid Fraction*. *Pharmaceutics*, 14: 2399. DOI: 10.3390/pharmaceutics14112399

Die Publikation entstand aus der Zusammenarbeit zwischen Martin Lück, Matthias De Saeger und Peter Kleinebudde. Dabei wurde der Großteil des Studiendesigns, der Auswertung der Ergebnisse und des Manuskriptes von Martin Lück durchgeführt bzw. erstellt. Das Manuskript wurde von Peter Kleinebudde überarbeitet. Die praktische, experimentelle Arbeit und die Ausarbeitung der Idee wurde zusammen mit Matthias De Saeger bzw. Peter Kleinebudde gestaltet.

Beurteilung der Autorenschaft

Autor / Co-Autor	Idee (%)	Studiendesign (%)	Experimente (%)	Auswertung (%)	Manuskript (%)
Martin Lück	60	80	50	80	80
Matthias De Saeger	0	20	50	10	0
Peter Kleinebudde	40	0	0	10	20

M. Lück, S. Klinken, P. Kleinebudde, (2024) *Laser Triangulation Based In-Line Elastic Recovery Measurement for the Determination of Ribbon Solid Fraction in Roll Compaction*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 113:1020-1028.

DOI: 10.1016/j.xphs.2023.10.013

Die Publikation entstand aus der Zusammenarbeit zwischen Martin Lück, Stefan Klinken und Peter Kleinebudde. Die Idee zur Arbeit und die experimentelle Durchführung entfielen auf Martin Lück. Das Studiendesign und die Auswertung wurden besonders von Stefan Klinken unterstützt. Das Manuskript wurde von Martin Lück verfasst und von Peter Kleinebudde überarbeitet.

Beurteilung der Autorenschaft

Autor / Co-Autor	Idee (%)	Studiendesign (%)	Experimente (%)	Auswertung (%)	Manuskript (%)
Martin Lück	100	65	100	50	75
Stefan Klinken	0	25	0	40	5
Peter Kleinebudde	0	10	0	10	20

M. Lück, S. Klinken-Uth, P. Kleinebudde, (2024) *Kinetics of Elastic Recovery in Roll Compaction*. International Journal of Pharmaceutics: X, 8: 100303.

Die Publikationsidee basierte auf der Methode, welche in der Publikation *Laser Triangulation Based In-Line Elastic Recovery Measurement for the Determination of Ribbon Solid Fraction in Roll Compaction* etabliert wurde. Die experimentelle Arbeit entfiel vollständig auf Martin Lück. Das Studiendesign, die Auswertung und das Manuskript wurden von Martin Lück erstellt und von Stefan Klinken und Peter Kleinebudde überarbeitet.

Beurteilung der Autorenschaft

Autor / Co-Autor	Idee (%)	Studiendesign (%)	Experimente (%)	Auswertung (%)	Manuskript (%)
Martin Lück	80	70	100	70	80
Stefan Klinken	0	30	0	20	10
Peter Kleinebudde	20	0	0	10	10

Konferenzbeiträge

M. Lück, P. Kleinebudde, *Verification of the Midoux number for roll compaction*. 12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Rotterdam, Niederlande, (2022).

M. Lück, M. De Saeger, P. Kleinebudde, *Increasing roll speed in roll compaction: a potential upscaling strategy?*. 4th European Conference on Pharmaceutics, Marseille, Frankreich, (2023).

M. Lück, S. Klinken, P. Kleinebudde, *In-line determination of ribbon solid fraction in roll compaction using laser triangulation measurement*. 4th APV Continuous Manufacturing Conference, Lissabon, Portugal, (2023).

M. Lück, M. De Saeger, P. Kleinebudde, *Effect of roll speed on the prediction of ribbon solid fraction*. 10th International Granulation Workshop, Sheffield, England, (2023)

Abkürzungsverzeichnis

α : Einzugswinkel [°]

a : Abstand [mm]

ρ_S : Dichte der Schülpen im Spalt [g/cm³]

ρ_{Mi} : Mittels Midoux Modell vorhergesagte Schülpendichte im Spalt [g/cm³]

$\rho_{Schülpe}$: Schülpendichte nach vollständiger elastischer Rückdehnung [g/cm³]

θ : Walzwinkel [°]

B : Walzenbreite [cm]

BK: Bruchkraft [N]

D : Walzendurchmesser [cm]

DCPA: Dibasisches Calciumphosphat Anhydrat

DHZ: Druckhaltezeit

D_x : x-Quantile der Partikelgrößensummenverteilung [μm]

DoE: Statistische Versuchsplanung

$ER_{in-line}$: Elastische Rückdehnung in-line auf der Walzenoberfläche [%]

$ER_{in-line_max}$: Maximal bestimmbare $ER_{in-line}$ [%]

$ER_{Verhältnis}$: Verhältnis zwischen $ER_{Absolut}$ und $ER_{in-line}$ [%]

$ER_{Absolut}$: Vollständige elastische Rückdehnung [%]

FA: Feststoffanteil

FA_α : Feststoffanteil des Haufwerkes beim Pulvereinzug

$FA_{Koeffizient}$: Koeffizient des FA_S bei der geringsten und höchsten Druckhaltezeit

FA_{Mi} : Vorhergesagter Feststoffanteil der Schülpen im Spalt

FA_S : Feststoffanteil der Schülpen im Spalt

$FA_{Schätzer-s}$: FA_S basierte Vorhersage des $FA_{Schülpe}$

$FA_{Schätzer-Mi}$: FA_{Mi} basierte Vorhersage des $FA_{Schülpe}$

$FA_{Schülpe}$: Feststoffanteil der Schülpe nach $ER_{Absolut}$

FL: FlowLac[®] (sprühgetrocknete alpha-Lactosemonohydrat)

GL: GranuLac[®] (gemahlene alpha-Lactosemonohydrat)

HPC: Hydroxypropylcellulose

IBU: Ibuprofen

K : Kompressibilitätsindex

l : Länge [mm]

\dot{m} : Schülpenmassenstrom [g/min]

MCC: Mikrokristalline Cellulose

PCM: Paracetamol

P_{max} : Maximaler Druck im Spalt [MPa]

PVP: Polyvinylpyrrolidon

RMSE: Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme

S : Spaltbreite [mm]

SKK : spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]

\dot{V} : Schülpenvolumenstrom [cm³/min]

VG_{Mi} : Vorhersagegenauigkeit des Midoux Modells

WG : Walzengeschwindigkeit [Upm]

x_{leer} : Abstand zur leeren Walzenoberfläche [mm]

$x_{Schülpe}$: Abstand zur Schülpenoberfläche auf der Walze [mm]

Δx : Schülpendicke auf der Walzenoberfläche [mm]

1. Einleitung

1.1. Herstellung von Tabletten als feste perorale Arzneiform

Feste perorale Arzneiformen, zumeist Tabletten, spielen trotz der fortschreitenden Entwicklung neuer Arzneiformen weiterhin eine bedeutende Rolle in der heutigen Medikation [1]. Diese zeichnen sich durch ihre einfache Anwendbarkeit, gute Stabilität gegenüber Umwelteinflüssen, die Möglichkeit zur Anpassung der Wirkstofffreisetzung und kostengünstige Herstellung aus. Die potenziellen Herstellungsverfahren solcher Arzneiformen werden durch das *Manufacturing Classification System* klassifiziert, um nach den Eigenschaften des Arzneistoffs die geeignetste Herstellungstechnik auszuwählen [2]. Dabei bestimmen Molekular-, Partikel- und Haufwerkseigenschaften, welche der vier Herstellungsrouten angewendet werden können. Zur Auswahl stehen Direkttablettierung, Trockengranulierung, Feuchtgranulierung oder weitere Methoden wie z.B. Gefriertrocknung oder Schmelzgranulierung [3]. Neben den aufgeführten Techniken können Tabletten auch über Gießverfahren oder mittels Extrusion hergestellt werden. Nach der Herstellung der Tabletten findet zumeist das sogenannte *Coating*, ein Überziehen mit einem Polymerfilm, statt.

Bei der Direkttablettierung handelt es sich um die einfachste und schnellste Herstellungsweise. Dabei wird vor dem Tablettieren lediglich das Mischen aller Bestandteile durchgeführt. Die Inhaltsstoffe einer typischen Tablettiermischung zur Herstellung von Tabletten mit unveränderter Wirkstofffreisetzung umfassen gemäß dem europäischen Arzneibuch neben dem Wirkstoff Füllmittel, Bindemittel, Fließregulierungsmittel, Zerfallhilfsmittel und Schmiermittel. Zudem können Farbstoffe enthalten sein [4]. Trotz des Zusatzes dieser Hilfsstoffe erfüllen nur wenige Formulierungen die Voraussetzungen für eine Direkttablettierung [3]. Diese beinhalten eine ausreichende Fließeigenschaft, Haufwerksdichte, Kompressibilität, Kompaktibilität und Tablettierbarkeit. Problematisch können außerdem die Partikelform, die Partikelgröße oder Entmischungsvorgänge sein [5-7]. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen und eine Tablettierung nach dem Mischen zu ermöglichen wird häufig ein Granulierschritt zwischengeschaltet [8].

1.2. Einführung Walzenkompaktierung / Trockengranulierung

Als Granulieren wird der Aufbau von sekundären Agglomeraten aus primären Pulverpartikeln verstanden [9]. Das Ziel ist es die mittlere Partikelgröße und Bulkdichte zu erhöhen, die Fließeigenschaften zu verbessern, Entmischung zu verhindern und die Tablettiereigenschaften zu optimieren [3, 10, 11]. Die Fließeigenschaften des Haufwerkes werden durch die Vergrößerung der Partikel mit gleichzeitiger Zunahme der Gewichtskraft verbessert [11],

während der Feinanteil reduziert wird [12]. Dies führt zur Verringerung der Staubentwicklung während der Produktion, was insbesondere bei hochpotenten, toxischen Wirkstoffen das Gesundheitsrisiko minimiert.

Bei der Auswahl der verwendeten Granulierungsmethode wird zwischen den beiden weit verbreiteten Methoden des Trocken- und Feuchtgranulierens unterschieden. Trockengranulat kann mittels Brikettierung oder Walzenkompaktierung hergestellt werden [13]. Die Brikettierung bezeichnet die Herstellung von Komprimaten mittels Tablettenpressen, wohingegen beim Walzenkompaktieren das Pulver mit gegenläufig rotierenden Walzen durch einen schmalen Spalt transportiert und dabei verdichtet wird. Beide Prozesse haben gemeinsam, dass die entstandenen Komprimata durch anschließende Vermahlung in Trockengranulate umgesetzt werden [10].

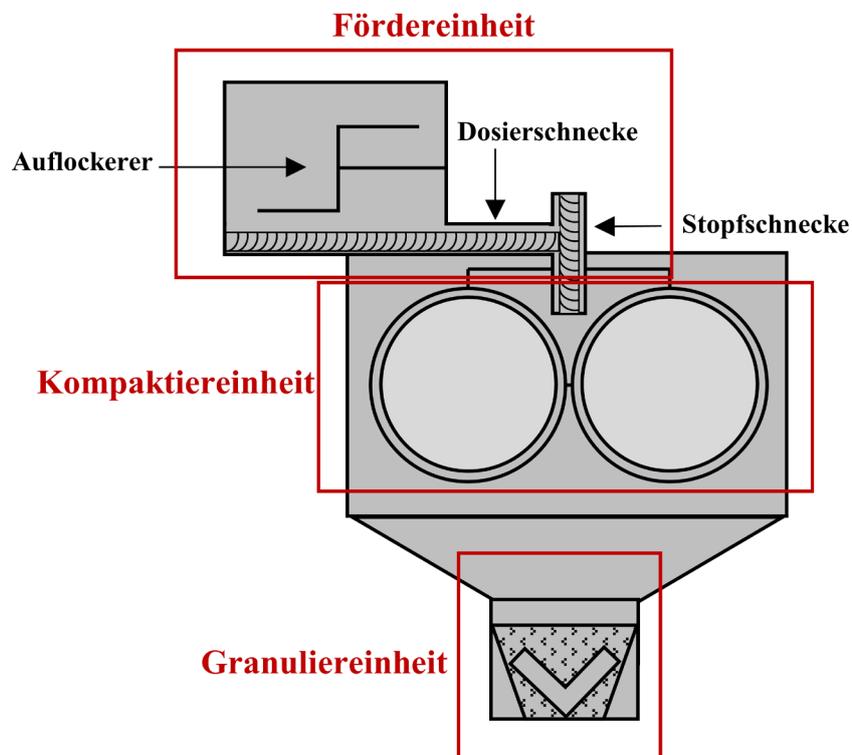


Abbildung 1.1. Aufbau eines Kompaktors mit drei Untereinheiten zur Förderung, Kompaktierung und Granulierung. Position des Auflockereres, der Dosierschnecke und der Stopfschnecke sind gekennzeichnet.

Parrott beschreibt die Vorteile des Walzenkompaktierens, das die Brikettierung als neuere Technik abgelöst hat und den industriellen Standard darstellt. Es ermöglicht eine größere Produktionskapazität, eine genauere Kontrolle des Prozesses und benötigt mit der Ausnahme von klebenden Formulierungen z.B. Trockenextrakte keine zusätzlichen Schmiermittel [10]. Das Walzenkompaktieren und Trockengranulieren wird im Gegensatz zur Brikettierung mithilfe eines Walzenkompaktors durchgeführt. Die Maschine kann dabei in drei Einheiten

unterteilt werden (Abbildung 1.1.). Die Förderung des Pulvers zu den Walzen erfolgt entweder durch Gravitation bei frei fließenden Pulvern oder über eine oder mehrere Transportschnecken [14]. Der Pulvertransport über rotierende Schnecken bildet hier den Standard, da die Ausgangspulvermischung meist ungenügende Fließeigenschaften aufweist. Zudem kann auf diese Weise ein konstanter Transport unabhängig vom Füllvolumen des Pulvervorratsbehältnisses sichergestellt werden. Sind mehrere Schnecken mit unterschiedlichen Funktionen verbaut, wie bei dem Walzenkompaktor auf Abbildung 1.1. gekennzeichnet, so wird zwischen Dosierschnecken und Stopfschnecken unterschieden. Dabei befördert die Dosierschnecke das Material aus dem Pulverbehälter zu der Stopfschnecke, die das Pulver dann zwischen die Walzen transportiert und vorverdichtet. In diesem Schritt wird das Pulver teilweise entlüftet, was durch das Anlegen eines Vakuums verstärkt werden kann [15]. Das Verhältnis zwischen Transport und Vorverdichtung des Pulvers kann über das Drehzahlverhältnis von Stopf- und Dosierschnecke gesteuert werden. Zudem befindet sich innerhalb des Pulvervorratsbehälters ein rotierender Auflockerer, der zu jedem Zeitpunkt die vollständige Füllung des freien Volumens der Dosierschnecke gewährleisten soll, um den Pulvertransport konstant zu halten.

Nach dem Transport zu den gegenläufig rotierenden Walzen, welche die Kompaktiereinheit darstellen (Abbildung 1.1.), wird das Kompaktiergut zwischen die Walzen eingezogen und durch einen schmalen Spalt, dessen Breite typischerweise zwischen 2,0 und 4,0 mm liegt [16], gepresst. Der dabei ausgeübte Druck verdichtet das Gut und es entstehen intermediär sogenannte Schülpen als Zwischenprodukt (Abbildung 1.2.). Auf dem Markt befinden sich unterschiedliche Dichtungssysteme, welche verhindern sollen, dass das zu den Walzen geförderte Pulver an den Walzen vorbeigelangt ohne dabei verdichtet zu werden [13]. Dabei wird zwischen Herzstück- und Kragendichtung (Abbildung 1.2.) oder einem Hybrid aus beidem unterschieden [17].

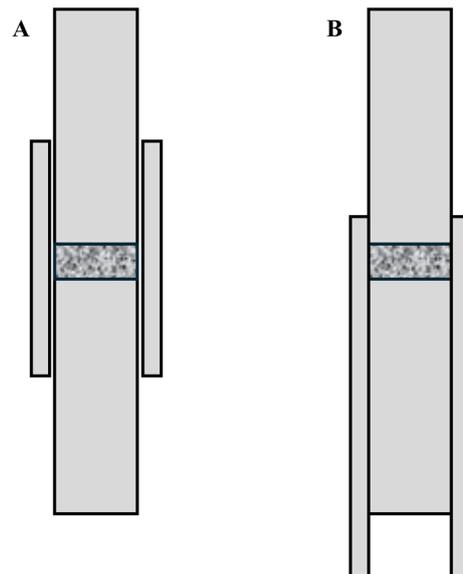


Abbildung 1.2. Herzdichtung (A) und Kragendichtung (B) beim Walzenkompaktor.

Um den Pulvereinzug zwischen die Walzen zu beeinflussen, stehen Walzen mit verschiedenen Oberflächenbeschaffenheiten zur Verfügung. Es kann zwischen glatten, geriffelten/gerillten oder gerändelten Walzen gewählt werden [13]. Abhängig vom Hersteller werden unterschiedliche Ausrichtungen der Walzen zueinander genutzt. Die Walzen können horizontal, gewinkelt oder vertikal zueinander angeordnet sein [14].

Die intermediär produzierten Schülpen (Abbildung 1.3.) werden von der Walze abgestreift und in der Granuliereinheit durch ein Sieb mit definierter Maschenweite zu Granulaten vermahlen. Zur Granulation können Hammermühlen, oszillierende Sternrotoren mit nachgeschaltetem Sieb oder konische Siebe mit schnell rotierendem Flügel verwendet werden. Das fertige Granulat kann im Sinne einer Chargenbildung gesammelt oder direkt der nächsten Einheit des Produktionsprozesses im Sinne einer kontinuierlichen Tablettierlinie zugeführt werden [18, 19].

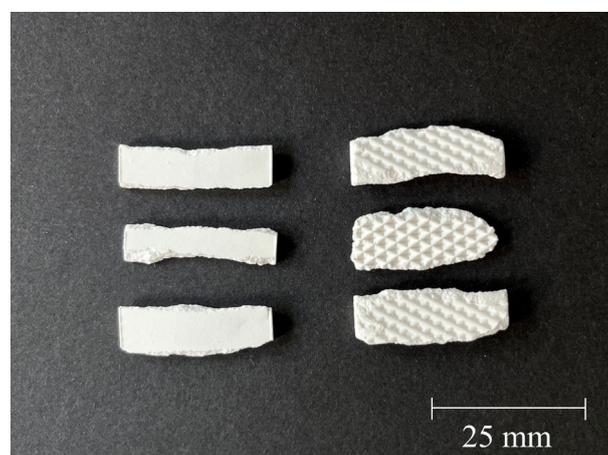


Abbildung 1.3. Glatte (links) und gerändelte Schülpen (rechts).

Ein Vorteil des Walzenkompaktierens/Trockengranulierens gegenüber dem Feuchtgranulieren ist, dass keine Granulierflüssigkeit hinzugefügt werden muss. Durch den Zusatz einer Granulierflüssigkeit entsteht ein komplexerer Prozess [9], bei dem nicht nur der eigentliche Aufbau von Agglomeraten sondern auch die anschließende Trocknung eine entscheidende Rolle spielt [20]. Beim Trockengranulieren wird kein zusätzlicher Trocknungsschritt benötigt und ist somit auch für feuchtigkeitsempfindliche und hitzeempfindliche Formulierungen geeignet [7]. Zudem ist der Trocknungsprozess besonders kostenintensiv. Der größte Nachteil des Trockengranulierens liegt in der Reduktion der Tablettierbarkeit des entstehenden Granulates im Vergleich zur Ausgangspulvermischung oder einem Feuchtgranulat [21]. Zudem führt das Trockengranulieren im Vergleich zu anderen Granulierverfahren zu einem hohen Feinanteil, das durch unkompaktiertes Pulver [22] und bei der Zerkleinerung der Schülpfen selbst entsteht.

1.3. Walzenkompaktieren / Trockengranulieren im Detail

1.3.1. Prozessverständnis Kompaktieren

Die Kompaktiereinheit kann mechanistisch in drei Zonen eingeteilt werden (Abbildung 1.4.). In der ersten Zone, der Gleitzzone (I) bewegen sich die Walzen schneller als das Pulverbett, das Pulver gleitet über die Walzen. Dabei findet eine weitere Vorverdichtung durch eine drucklose Rearrangierung der Partikel statt und die Haufwerksdichte nähert sich der Stampfdichte an [23]. Bezogen auf die Partikeldichte lässt sich die Verdichtung als Feststoffanteil ausdrücken und ergänzt sich mit der Porosität als Hohlraumvolumen zu 1 (Gleichung 1.1.).

$$\text{Feststoffanteil} = \frac{\text{Haufwerksdichte}}{\text{Partikeldichte}} = 1 - \text{Porosität} \quad (1.1.)$$

Die Reibung zwischen Pulver und Walze wird zum einen von der Walzenoberfläche und zum anderen von den Partikeleigenschaften, unter anderem der Partikelform, bestimmt. Der Reibungskoeffizient zwischen Material und Walzenoberfläche bestimmt schließlich den Einzugswinkel ($\theta = \alpha$) [24]. Eine raue Walzenoberfläche, die durch eine Rändelung erreicht werden kann, führt zu einem größeren Einzugswinkel und damit früheren Einzug des Pulvers zwischen die Walzen. Dabei markiert der Einzug des Pulvers den Übergang zwischen der Gleitzzone und der Verdichtungszone (II, Abbildung 1.3.). Je größer der Einzugswinkel, desto größer der Verdichtungsfaktor, welcher das Verhältnis zwischen dem Walzenabstand bei α (S_α) und der Spaltbreite (S), als minimalen Abstand zwischen den Walzen, angibt (Gleichung 1.2.).

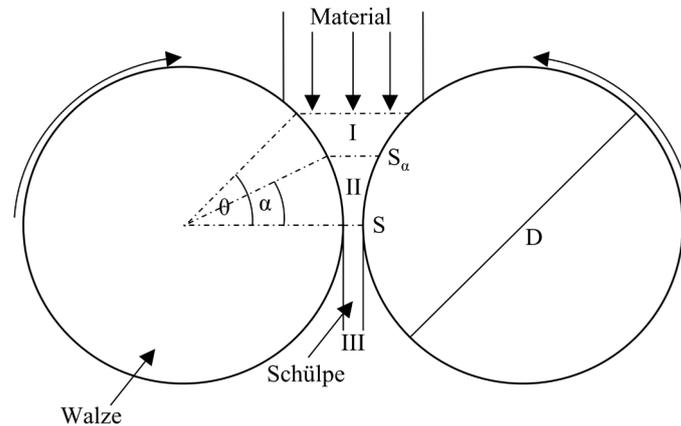


Abbildung 1.4. Schematischer Aufbau der Kompaktiereinheit mit der Gleitzone (I), Verdichtungszone (II) und Austragungszone (III). Zusätzlich sind der Walzwinkel (θ), der Einzugswinkel (α), die Spaltbreite (S), die Spaltbreite beim Einzugswinkel (S_α) und der Walzendurchmesser (D) gekennzeichnet.

Ab dem Einzugswinkel ist ein Druck messbar, der beim Transport des Pulvers in Richtung Spalt steigt und sein Maximum kurz vor Erreichen von S zeigt [23, 25]. Dieses Phänomen wird auf eine Beschleunigung des Materials in Rotationsrichtung zurückgeführt, wobei die Materialgeschwindigkeit kurz vor S die Walzengeschwindigkeit überschreitet [26].

$$\text{Verdichtungsfaktor} = \frac{S_\alpha}{S} = \frac{FA_S}{FA_\alpha} \quad (1.2.)$$

In der Verdichtungszone kommt es durch den ausgeübten Druck zur Kompaktierung des Haufwerkes zu Schülpen. Die Verfestigung sowie der Zusammenhalt der Schülpe wird neben plastisch gebildeten Feststoffbrücken über Van-der-Waals Kräfte gewährleistet [27]. Der Verdichtungsfaktor ist proportional zum Verhältnis aus dem Feststoffanteil der Schülpen im Spalt (FA_S) und dem Feststoffanteil beim Pulvereinzug (FA_α), der unter den gegebenen Bedingungen als konstant angesehen werden kann [16]. Je höher daher der Verdichtungsfaktor, desto höher der FA_S der hergestellten Schülpen.

Der wichtigste Prozessparameter mit dem größten Einfluss auf den maximalen Druck im Spalt (P_{max}), und damit auf FA_S , ist die spezifische Kompaktierkraft (SKK) (Gleichung 1.3.) [28, 29]. Diese ist als Kompaktierkraft auf die Walzenbreite normiert und besitzt die Einheit kN/cm. Eine höhere SKK und damit ein gesteigerter P_{max} führen zu einer erhöhten Verdichtung der Schülpen. Als zweitwichtigster Prozessparameter zur Steuerung der Schülpenverdichtung gilt S . Ein höherer S resultiert in einem geringeren P_{max} und damit in einer geringeren Schülpendichte.

$$P_{max} = \frac{2SKK}{D} \times \sqrt{\frac{2K}{\pi S/D}} \quad (1.3.)$$

Neben SKK und S hat auch der Walzendurchmesser (D) eine Auswirkung auf P_{max} (Gleichung 1.3.). Ein kleinerer Walzendurchmesser erhöht bei identischer SKK , gleichem S und Kompressibilitätsindex (K) den P_{max} [16]. Beim Kompressibilitätsindex handelt es sich um eine Stoffkonstante, die als Steigung der linearen Beziehung des natürlichen Logarithmus aus der in der Matrize gemessenen Tablettendichte und dem dabei aufgewendeten Tablettierdruck hervorgeht, und Rückschlüsse über das Verformungsverhalten des Materials zulässt [30].

Da industriell verwendete Walzenkompaktoren nicht mit Drucksensoren instrumentiert sind, kann der Druckverlauf in der Verdichtungszone und speziell P_{max} im Produktionsmaßstab nicht gemessen werden. Jedoch wird die Beziehung zwischen P_{max} und dem Verdichtungsfaktor für Überlegungen zur Modellierung und Vorhersage von Walzenkomaktierprozessen herangezogen (Abschnitt 1.4.).

Für die Verdichtung ist allerdings nicht nur P_{max} , sondern auch der Verlauf des Druckes über die Walzenbreite zu beachten. Durch die Reibung zwischen Material und Dichtungssystem und ungleichmäßigen Transports des Pulvers in den Spalt [31] entsteht eine inhomogene Druckverteilung und damit eine inhomogene Dichteverteilung der Schülpen über die Walzenbreite [32-34]. In der Mitte der Schülpe können höhere Drücke und dadurch höhere FA_S gemessen werden als an den Rändern. Das Ausmaß der Inhomogenität ist abhängig von dem gewählten Dichtungssystem. Durch Kragendichtungen kann die Homogenität der Dichte über die Walzenbreite im Gegensatz zu der Verwendung von Herzdichtungen gesteigert werden [17, 35, 36].

Ziel beim Walzenkompaktieren ist es den Prozess so einzustellen, dass die Partikelgrößenverteilung, die Granulatporosität, die Fließeigenschaften und die Tablettierbarkeit der entstehenden Granulate der Spezifikation entsprechen. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei dem Feststoffanteil der Schülpen als kritisches Qualitätsattribut zu, da die Verdichtung der Schülpen alle oben genannten Qualitätsmerkmale der Granulate bestimmt [37]. Der FA_S wird dabei nicht dem Feststoffanteil der Schülpen nach dem Passieren des Spaltes ($FA_{Schülpe}$) entsprechen, da es nach der Reduktion des Druckes in der Austragungszone (III, Abbildung 1.3.) zu einer elastischen Rückdehnung kommt und die Schülpendicke schlussendlich größer ist als der eingestellte S [38].

Der FA_S lässt sich aus der Betrachtung des Walzenkompaktierens als im Fließgleichgewicht ($\Delta SKK \pm 0,1 \text{ kN/cm}$, $\Delta S \pm 0,1 \text{ mm}$) kontinuierlich, konstanten Prozess ableiten. Dazu wird eine geometrische Beziehung des Durchsatzes zu Grunde gelegt (Gleichung 1.4.). Diese gibt den Schülpenvolumenstrom in Volumen pro Zeit bei Verwendung einer glatten Walze (\dot{V}_{glatt}) an. Durch Ergänzung des Terms, der das Kavitätensvolumen einer z.B. gerändelten Walze einbezieht, kann Gleichung 1.5. abgeleitet werden. Hiermit kann der Schülpenvolumenstrom bei Verwendung einer gerändelten oder geriffelten Walze ($\dot{V}_{gerändelt/geriffelt}$) definiert werden [39, 40].

$$\dot{V}_{glatt} = \pi * D * B * S * WG \quad (1.4.)$$

$$\dot{V}_{gerändelt/geriffelt} = \pi * D * B * S * WG + (WG * 2 * \text{Kavitätensvolumen}) \quad (1.5.)$$

Der Volumenstrom ist neben den Geräteparametern (D und B) von den Prozessparametern S und der Walzengeschwindigkeit (WG) abhängig. Durch Einbezug des Massenstroms der Schülpen (\dot{m}) kann die Dichte der Schülpe im Spalt (ρ_S) berechnet werden (Gleichung 1.6.). Durch in Betracht ziehen der Partikeldichte (ρ_0) wird der FA_S definiert (Gleichung 1.7.).

$$\rho_S = \frac{\dot{m}}{\dot{V}} \quad (1.6.)$$

$$FA_S = \frac{\rho_S}{\rho_0} \quad (1.7.)$$

Die Walzengeschwindigkeit bestimmt nicht nur den Durchsatz an Schülpen (Gleichung 1.4. und 1.5.), sondern auch die Verweilzeit des Pulvers im Kompaktor [41]. Dies ist besonders zur Optimierung und Kontrolle von kontinuierlichen Tablettierlinien, welche einen Trockengranulierschritt vorgeschaltet haben, von entscheidender Bedeutung. So kann das Granulat, das sich außerhalb der geforderten Spezifikationen befindet, verworfen werden, da die Verweilzeitverteilung im Prozess bekannt ist. Nichtsdestotrotz darf auch der Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf die Schülpen-, Granulat und Tabletteneigenschaften nicht vernachlässigt werden. So bestimmt die Walzengeschwindigkeit die Druckhaltezeit. Die Druckhaltezeit wurde als die Zeitspanne definiert in der der Druck vor Erreichen des Spaltes oberhalb von $90\% P_{max}$ liegt. Eine niedrigere Walzengeschwindigkeit ist somit mit einer höheren Druckhaltezeit assoziiert und umgekehrt. Welchen Effekt eine Veränderung der Druckhaltezeit auf die Schülpen-, Granulat- und Tabletteneigenschaften hat, hängt stark von den Materialeigenschaften der zugrunde liegenden Pulvermischung ab. Diese können grundsätzlich mit den drei Deformationsverhalten plastisch, sprödebrüchig und elastisch beschrieben werden [42-44].

1.3.2. Verformungsverhalten von Materialien

Vorwiegend plastische Materialien zeigen relativ gesehen eine geringere Fließspannung gegenüber vorwiegend sprödebrüchigen Materialien auf. Die Fließspannung, als Surrogatparameter für die Plastizität [45], kennzeichnet den Druck, der benötigt wird, um die Fließgrenze zu überschreiten und das Material zum Kaltfließen zu bewegen und dabei irreversibel zu verdichten. Dieser Prozess ist nicht nur druck-, sondern auch zeitabhängig [46]. Typischerweise überschreiten die auftretenden Drücke beim Walzenkompaktieren oder Tablettieren die Fließspannung plastischer Materialien, so dass plastische Deformation auftritt. Ein häufig aufgeführtes Beispiel für eine hohe Plastizität basierend auf der Fließspannung ist Mikrokristalline Cellulose (MCC) [47-50]. Eine Kompaktierung von reiner MCC zeigte, dass die Schülpenfestigkeit und der $FA_{Schülpe}$ mit zunehmender Walzengeschwindigkeit abnimmt [51]. Dies wurde auf eine Reduktion des Einzugswinkels von 26° bei 3,0 Upm auf 9° bei 7,0 Upm zurückgeführt und damit auf eine Reduktion des Verdichtungsfaktors. Zusätzlich sank die Druckhaltezeit und der Anteil an unkompaktiertem Pulvermaterial stieg. Zhang et al. unterstützten die Resultate für reine MCC Schülpen und ermittelten unter Benutzung von Terahertzstrahlung, dass die $FA_{Schülpe}$ bei erhöhter Walzengeschwindigkeit tendenziell abnahm [52].

Partikel sprödebrüchiger Materialien neigen dazu unter Druck zu brechen und durch die Entstehung neuer Partikeloberflächen zu binden. Die Fragmentierung der Granulate zu kleineren Partikeln nimmt mit steigendem Druck zu und es kommt zu einer Erhöhung der spezifischen Oberfläche, also der auf die Masse normierten Oberfläche [53]. Souihi et al., die vor allem Mischungen mit hohem Anteil an vornehmlich sprödebrüchigem Mannitol und Paracetamol untersuchten, stellten fest, dass die Walzengeschwindigkeit keinen signifikanten Effekt auf den $FA_{Schülpe}$ besitzt. Allerdings konnte eine Reduktion der mittleren Granulatgröße festgestellt werden [29]. Zudem zeigte eine Studie, die auf einem mit Drucksensoren ausgerüstetem Laborkompaktor durchgeführt wurde, dass Veränderungen der Walzengeschwindigkeit keinen Einfluss auf den gemessenen P_{max} und somit auf die resultierende $FA_{Schülpe}$ hatte [54]. Allerdings schränkten die Autoren ein, dass die Studie unter der Verwendung von größeren Anteilen an plastischen oder elastischen Substanzen wiederholt werden müsste, um valide Aussagen tätigen zu können.

Schließlich wird ein Material als elastisch charakterisiert, wenn es nach Beendigung der Druckausübung dazu neigt wieder an Volumen zuzunehmen. Ein Maß für die Elastizität bildet das Elastizitätsmodul [47], wobei eine hohe Elastizität das Laminieren, also das transversale

oder longitudinale Zerreißen, von Schülpen oder Tabletten bedingen kann [55, 56]. Bisher fand die Untersuchung der elastischen Rückdehnung zu einem Großteil beim Tablettieren oder bei der uniaxialen Kompaktionssimulation statt (Abschnitt 3.1.1.). So postulierte Train früh, dass die elastische Rückdehnung von Magnesiumcarbonat unabhängig von dem verwendeten Tablettierdruck sei [57]. Zudem kann die volle elastische Rückdehnung erst nach dem Ausstoß der Tablette aus der Matrize stattfinden. Weitere Autoren untersuchten pharmazeutisch relevantere Hilfsstoffe. Für MCC, Mannitol oder Laktose konnte mit zunehmendem Druck eine gesteigerte elastische Rückdehnung festgestellt werden [55, 58]. Im Gegensatz dazu konnte für MCC in verschiedenen Studien ein Minimum der elastischen Rückdehnung zwischen 90 und 150 MPa gezeigt werden, wonach die Rückdehnung wieder anstieg [43, 59, 60]. Hingegen konnte für sprödebrüchige Materialien kein solches Minimum detektiert werden [43, 60]. Allerdings sind die Ergebnisse und postulierten Trends zur Druckabhängigkeit der elastischen Rückdehnung stark von der Genauigkeit der Messtechnik und der Datenfilterung und Weiterverarbeitung abhängig. Als Beispiel liegen die detektierten Unterschiede der elastischen Rückdehnung mit steigenden Druck für MCC zwischen 2,5 % [60] und unter 1,0 % [43].

Von den drei oben beschriebenen Deformationsverhalten kann die Viskoelastizität abgetrennt werden [58, 61, 62]. Die Viskoelastizität beschreibt das gleichzeitige Ablaufen einer elastischen Rückdehnung und einer viskosen, irreversiblen Verformung. Die Viskoelastizität kann durch einen Kelvin-Voigt-Körper vereinfacht beschrieben werden, bei dem eine Feder und ein Dämpfer parallel gekoppelt sind [61]. Das elastische Verhalten ist hierbei zeitabhängig, da die Geschwindigkeit der Rückkehr der Feder nach einer Dehnung in ihren Ausgangszustand durch die Rückkehr des Dämpferkolbens in seinen Ausgangszustand verlangsamt wird. Es resultiert eine exponentielle Kinetik der elastischen Rückdehnung [62, 63].

Es ist darauf hinzuweisen, dass kein pharmazeutisch verwendetes Material rein plastische, sprödebrüchige, elastische oder viskoelastische Eigenschaften besitzt. Jede Materialcharakteristik stellt eine Mischform der beschriebenen Deformationsverhalten dar [42-44]. Zusätzlich ist das Mischungsverhältnis der in der Pulvermischung vorkommenden Bestandteile für die Eigenschaften des Gesamtgemisches zur Kompaktierung und somit für den Einfluss von Prozessparametern wesentlich.

1.3.3. Prozessverständnis Trockengranulieren

Nach Passage des Spaltes werden die Schülpen von der Walze abgestreift und fallen in die Granuliereinheit. Durch den hohen Feinteil, welcher bei der Zerkleinerung der Granulate, aber auch durch unkompaktiertes Material entsteht, resultiert eine charakteristische bimodale

Partikelgrößenverteilung [64]. Dies ist im Vergleich zu einer Granuliertchnik wie der Wirbelschichtgranulierung, die eine monomodale Granulatgrößenverteilung liefert, mit einer schlechteren Fließeigenschaft des Granulates assoziiert [65]. Die Granulatgrößenverteilung ist direkt von der Schülpendichte abhängig. Hierbei führen dichtere Schülpfen zu größeren mittleren Partikelgrößen unabhängig von den Eigenschaften der verwendeten Materialien [66, 67]. *S* und *D* besitzen daher im Vergleich zur *SKK*, durch ihren geringeren Einfluss auf die Schülpendichte, einen untergeordneten Effekt auf die Granulatgrößenverteilung [68, 69]. Der Feinanteil sollte trotz der negativen Auswirkung auf die Fließeigenschaften des Granulates nicht abgetrennt werden, da die Wirkstoffverteilung in den verschiedenen Granulatgrößenklassen ungleich sein kann [70]. Eine Möglichkeit zur Reduktion des Feinanteils bietet allerdings die mehrfache Kompaktierung, was wiederum negative Auswirkung auf die Tablettierbarkeit bedingt (Abschnitt 1.3.4.) [71].

Zur Untersuchung der Auswirkung der Siebmaschenweite, der Impellergeschwindigkeit und der Impellerform eines konischen Siebes mit Rotor auf die Granulatgrößenverteilung wurde eine vollfaktorielle statistische Versuchsplanung (DoE) durchgeführt [72]. Dieses zeigte, dass alle Faktoren miteinander interagierten. Grundsätzlich führte eine erhöhte Impellergeschwindigkeit, sowie eine kleinere Maschenweite zu kleineren mittleren Granulatgrößen. Mangal und Kleinebudde bestätigten den Einfluss einer erhöhten Impellergeschwindigkeit auf die Reduktion der mittleren Granulatgröße [66]. Zudem zeigte sich, dass die Impellergeschwindigkeit der einzige Parameter war, der die Granulatgrößenverteilung beeinflusste, ohne dabei die Schülpendichte und damit die Granulatporosität zu verändern.

1.3.4. Tablettierung von Trockengranulaten

Nach dem Trockengranulieren schließt sich in der Regel das Tablettieren der Granulate an (Abschnitt 1.1.). Neben dem verwendeten Bindemittel [73, 74] zeigt der D50 des Granulates bei gleichem Bindemittelsatz und sonst identischen Produktionsparameters eine Korrelation mit der Druckfestigkeit der Tabletten. So wird ein gröberes Granulat im Vergleich zu einem feineren mit einer geringeren Tablettierbarkeit assoziiert [75].

Der partielle Verlust der Tablettierbarkeit von Trockengranulaten im Vergleich zur Ausgangspulvermischung lässt sich auf die Kombination von zwei Hauptmechanismen zurückführen [21, 76, 77]. Zum einen auf die Erhöhung der Partikelgröße und damit die Reduktion der zu Verfügung stehende Bindungsflächen beim Tablettieren [78]. Zum anderen auf das sogenannte *granule hardening* [79].

Da die Erhöhung der Partikelgröße ein Grund zur Durchführung einer Granulierung ist, ist eine Verhinderung dessen nicht möglich. Allerdings lässt sich die Reduktion der Tablettierbarkeit über diesen Mechanismus insoweit beeinflussen, dass die Schülpen zu feineren Granulaten vermahlen werden, welche eine Ausgewogenheit zwischen ihren Fließeigenschaften und der Tablettierbarkeit zeigen [76].

Das *granule hardening* hingegen bezieht sich auf eine geringere Porosität, eine größere Härte und einer Erhöhung der Fließspannung der Granulate gegenüber dem Ausgangspulver. Es resultiert ein partieller Verlust der Tablettierbarkeit [79, 80]. Dies umfasst nicht nur plastische Materialien wie MCC, sondern auch verschiedene anorganische Materialien [81, 82]. Gegenläufig ist im Ausnahmefall auch eine Verbesserung der Tablettiereigenschaften möglich, die mit einer Vergrößerung der spezifischen Oberfläche der Granulate begründet wurde [83].

Für vor allem plastische Materialien wurde zuvor das sogenannte *work hardening* postuliert. Diese zeigen unter erneuter Druckeinwirkung eine geringere plastische Verformbarkeit und damit Fähigkeit zur Bindungsbildung [71, 84]. Dabei ist die verwendete *SKK* direkt proportional zum Verlust der Tablettierbarkeit. Diese Hypothese konnte bisher experimentell nicht nachgewiesen werden, da es schwierig ist Primärpartikel nach der Formierung der Granulate erneut zu vermessen. Aus diesem Grund wurde der Begriff *granule hardening* etabliert, der sich auf die Granulateigenschaften bezieht und experimentell nachvollziehbar ist [79]. Um eine valide Aussage über das *granule hardening* treffen zu können, ist zu beachten, dass die Granulatgrößen der zu untersuchenden Chargen vergleichbar sind [21, 77]. Eine teilweise Reduktion des *granule hardening* konnte durch die Verwendung einer geringeren Partikelgröße des Ausgangsmaterials erreicht werden [76]. Die Partikelgröße der Ausgangsmaterialien hat vor allem dann einen Einfluss auf die Tablettierbarkeit der Granulate, wenn es unter der Einwirkung des Tablettierdruckes zu einem Bruch der Granulate kommt [21].

1.3.5. Prozesskontrolle

Wie bereits dargestellt, sind die *SKK* und die *S* die beiden wichtigsten Prozessparameter, welche die Eigenschaften der Schülpen und der daraus hergestellten Granulate bestimmen (Abschnitt 1.3.1./1.3.3.). Daher ist es unerlässlich diese beiden Parameter während eines Walzenkompaktierprozesses zu kontrollieren und konstant zu halten, um die gleichbleibende, gewünschte Qualität des Produktes zu gewährleisten [16]. Werte für die *SKK* und *S* können zwischen 2,0 und 15,0 kN/cm bzw. 1,0 und 6,0 mm liegen [16, 85]. Grundsätzlich kann zwischen zwei Typen unterschieden werden: Entweder liegen beide Walzen fixiert oder eine fixierte und eine bewegliche Walze vor. Durch die bewegliche Walze kann *S* neben der *SKK*

als variabler Prozessparameter eingestellt werden, was eine gesteigerte Prozesskontrolle und Qualität liefert. Bei den Kompaktoren mit beweglicher Walze können zwei verschiedene Modi gefahren werden. Im *screw controlled* Modus kann lediglich die *SKK*, als wichtigster Prozessparameter, eingestellt werden. Der Spalt verändert sich variabel, um die schwankende Pulverzufuhr der Fördereinheit auszugleichen und die *SKK* konstant zu halten. Im *gap controlled* Modus hingegen ist es möglich, sowohl die *SKK* als auch *S* konstant zu halten. Dies wird über zwei geschlossene Feedback-Kontrollzyklen ermöglicht. Der schnelle und wichtigere Feedback ist der *SKK* zuzuordnen. Dabei wird *S* so eingestellt, dass die eingestellte *SKK* zuerst erreicht wird. Ist das der Fall, wird mit einem langsameren, zweiten Regelzyklus die Geschwindigkeit der Dosier-/Stopfschnecke so eingestellt, dass der eingestellte *S* ebenfalls erreicht und gehalten wird ohne dabei die *SKK* zu verändern [16]. Das Geschwindigkeitsverhältnis von Stopf- und Dosierschnecke ist hierbei immer $> 100\%$, um einen Pulverstau beim Übergang zwischen beiden Transportschnecken zu verhindern.

1.3.6. Prozessanalytische Technologien

Für kontinuierliche Prozesse ist es von entscheidender Bedeutung, dass die Qualität des Zwischen- und Endproduktes bereits während des Herstellungsprozesses bestimmt werden kann [86], um bei Abweichungen zeitnah Maßnahmen ergreifen zu können. Hierzu werden sogenannte *on-line* oder *in-line* Messungen von kritischen Qualitätsattributen wie der Schülpendichte, der Schülpenfestigkeit oder der Granulatgrößenverteilung mittels Prozessanalytischer Technologien durchgeführt. Dabei wird eine *on-line* Messung nach Abzweigung des Produktstromes etabliert, während eine *in-line* Messung ohne Abzweigung direkt im Produktstrom erfolgt. Wilms et al. entwickelten und evaluierten dahingehend eine Methode, um *on-line* oder *in-line* die Granulatgrößenverteilung mittels Laserdiffraktometrie zu bestimmen und zeigten eine robuste Erfassung der Partikelgrößenverteilung unabhängig vom Durchsatz [87]. Zudem konnten Veränderungen in der Pulverzusammensetzung durch Abweichungen der Granulatgrößenverteilung detektiert werden und damit frühzeitig Fehler in dem kontinuierlichen Prozess erkannt werden. Eine weitere Möglichkeit stellte die *on-line* Messung der Granulatgrößenverteilung mittels dynamischer Bildanalyse dar [88]. Durch den zu hohen Durchsatz ist hier keine *in-line* Messung möglich, was den Einsatz eines rotierenden Probenteilers zur randomisierten Teilung des Granulatstromes nach der Granuliereinheit erforderte.

Zur Charakterisierung der Schülpendichte gibt es verschiedene Ansätze. Neben *on-line* oder *in-line* Methoden wurde auch eine schnell durchführbare *at-line* Messmethode entwickelt, welche

nicht kontinuierlich, sondern nach Probenzug direkt am Gerät erfolgte. Dabei wurde mittels Lasertriangulation ein 3D-Modell der zu vermessenden Schülpe erstellt und darauf basierend das Volumen des Schülpenstückes ermittelt. Anschließende Messung der Masse liefert den $FA_{Schülpe}$ [89]. Die Methode liefert gegenüber den etablierten *off-line* Methoden zur Dichte-Bestimmung deutliche Zeitvorteile und kann in weniger als 5 Minuten durchgeführt werden. Ein ähnlicher Ansatz wurde bei der *off-line* Dickenmessung der Schülpen verfolgt [90]. Dennoch ist eine kontinuierliche *in-line* Messung vorzuziehen, da die Schülpenqualität dauerhaft überwacht wird und so Trends und Abweichungen deutlich früher erkannt werden können. Daher wurden *in-line* Methoden untersucht, welche basierend auf der Erwärmung von Schülpen beim Kompaktieren oder basierend auf dem Wärmeübertragungskoeffizienten der Schülpen die Schülpendichte ermitteln [91, 92]. Die Temperatur der Schülpen, welche durch die Reibung beim Kompaktieren entsteht, und der Wärmeübertragungskoeffizient sind proportional zum $FA_{Schülpe}$. Thermographische Messungen konnten zusätzlich die Dichteverteilung über die Walzenbreite zeigen [91]. Anhaftungen von Schülpenfragmenten durch unvollständiges Abstreifen mit anschließendem erneutem Kompaktieren sowie Mischungen, welche Magnesiumstearat als Schmiermittel enthielten, zeigten die Limitationen des Ansatzes auf. Insbesondere der Zusatz von Magnesiumstearat, der einen großen Einfluss auf die Temperatur der resultierenden Schülpen hatte, machte eine Vorhersage der $FA_{Schülpe}$ unmöglich [93]. Nahinfrarotspektroskopie ermöglichte sowohl die *off-line* Bestimmung der Schülpendichte, als auch des Wirkstoffgehaltes [75, 94], was diese Methode ebenfalls als *in-line* Messmethode qualifizierte [95]. Neben der Nahinfrarotspektroskopie wird ebenfalls die Mikrowellenresonanzspektroskopie zur *in-line* Bestimmung der Schülpendichte und der Restfeuchte eingesetzt [96]. Ein neu patentierter Ansatz zur Ableitung der Schülpendichte ist die *in-line* Bestimmung der Schülpenfestigkeit. Dabei wurden Vibrationssensoren nahe der Granuliereinheit angebracht. Je größer der $FA_{Schülpe}$, desto größer die Schülpenfestigkeit und die gemessene Vibration beim Mahlen der Schülpen [97]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Granulatgrößenverteilung direkt *in-line* gemessen werden kann, während der $FA_{Schülpe}$ bisher ausschließlich vielversprechend über die Korrelation mit Surrogatparametern abgeleitet werden kann. Eine wünschenswerte direkte Messung der Schülpendichte über das Schülpenvolumen *in-line* wurde bisher nicht etabliert.

1.3.7. Skalierung und Prozesstransfer

Ein Schlüssel für die erfolgreiche Entwicklung eines Arzneimittels ist die Skalierung des Prozesses vom Entwicklungs- über den Pilot- bis hin zum Produktionsmaßstab und der Prozesstransfer zwischen verschiedenen Kompaktoren. Ziel ist es die Schülpen- und

Granulateigenschaften zwischen den verschiedenen Entwicklungsstufen konstant zu halten. Die Produktionsspanne läuft von wenigen kg/h bis hin zu mehreren hundert kg/h. Ein Vorteil des Walzenkompaktierens als kontinuierlicher Prozess ist, dass die Laufzeit den Durchsatz mitbestimmt. So kann durch eine Verlängerung der Laufzeit bei gleichbleibenden Prozessparametern die Chargengröße erhöht werden. Sollte dies nicht ausreichen oder eine zu lange Prozesszeit erfordern, gibt es weitere Ansätze zur Skalierung. Zum einen können Kompaktoren verwendet werden, die sich im Durchmesser und Breite der Walze unterscheiden. Beides hat Einfluss auf den \dot{V} der Schülpen und damit auf die Skalierung des Prozesses (Abschnitt 1.3.1.). Wenn beim Skalieren des Prozesses der Walzendurchmesser verändert wird, hat dies unmittelbare Auswirkungen auf den P_{max} und den Einzugswinkel (Abschnitt 1.3.1.). Daher ist eine erfolgreiche Skalierung des Prozesses nur unter Anpassung der SKK möglich, damit die Schülpendichte zwischen den verschiedenen Chargengrößen konstant gehalten werden kann [98]. Ein anderer Ansatz ist die Nutzung eines Kompaktors mit geringerer Walzenbreite im Entwicklungsmaßstab und mit größerer Walzenbreite im Produktionsmaßstab. Werden alle sonstigen Geräteparameter wie der Walzendurchmesser gleichgehalten, liefert diese Methode im Mittel vergleichbare Schülpendichten, ohne dabei SKK oder S anpassen zu müssen [90]. So stellen Gerätehersteller zum Beispiel Kompaktoren mit Walzenbreiten von 25 bzw. 100 mm zur Verfügung, was eine Vervierfachung des Durchsatzes bei gleichen Prozessparametern erlaubt. Allerdings wurde festgestellt, dass eine größere Fluktuation der Schülpendichte über die Walzenbreite bei Verwendung der breiteren Walze existiert [90, 99]. Dies konnte auf Probleme bei der repräsentativen Messung der Schülpendichte über die gesamte Schülpenbreite zurückgeführt werden. Es kommt zu größeren Schwankungen, im Mittel jedoch zu vergleichbaren Werten. Stehen keine zwei Kompaktoren des gleichen Herstellers mit unterschiedlichen Walzenbreiten zur Verfügung, müssen andere modellbasierte Skalierungsüberlegungen vorgenommen werden. Diese werden im folgenden Abschnitt 1.4. erläutert.

1.4. Modellanwendung beim Walzenkompaktieren

1.4.1. Allgemein

Modelle, die auf das Walzenkompaktieren angewandt werden, zielen darauf ab, dass Prozessverständnis zu verbessern oder die Schülpendichte und Granulatgrößenverteilung ausgehend von den eingestellten Prozessparametern vorherzusagen. Dabei werden statistische, mechanistische und physikalische Modelle sowie dimensionslose Kennzahlen zur Skalierung verwendet.

Shi und Sprockel entwickelten an dem Kompaktor Alexanderwerk WP120 im Pilotmaßstab ein DoE basiertes Modell [100]. Das Modell wurde anschließend auf die Produktionsmaschine WP200 mit größerem Durchmesser und größerer Breite der Walze übertragen. Dabei wurde der Einfluss des Kompaktierdruckes und der S auf die Schülpendichte und -dicke untersucht und ein multilineares Modell erstellt. Die Steigungen innerhalb des multilinearen Modells führten sie auf die Deformationseigenschaften der Formulierung zurück, die damit geräteunabhängig sind. Lediglich der y-Achsenabschnitt schien geräte- und damit skalierungsabhängig zu sein. Eine Einpunktkalibrierung auf der Produktionsmaschine WP200 lieferte den y-Achsenabschnitt des neuen multilinearen Modells. Die Validierung zeigte eine durchschnittliche Abweichung von $-0.8 \% \pm 3.1 \%$ der Schülpendichte und $-1.4 \% \pm 1.5 \%$ der Schülpendicke zwischen den vorhergesagten und den gemessenen Werten [100]. Diese Methode ermöglicht eine Skalierung ohne aufwendige empirische Versuche auf beiden Kompaktorgrößen. Allerdings ist dieser Ansatz zur Skalierung formulierungsabhängig. Für jede neue oder veränderte Formulierung muss ein neues DoE durchgeführt und auf den Großmaßstab übertragen werden.

Physikalische Modelle mittels der Diskrete-Elemente-Methode (DEM), der Finite-Elemente-Methode (FEM) oder einer Kombination aus beiden ermöglichen die computergestützte Simulation der Vorgänge beim Walzenkompaktieren. Sie erlauben auch die Untersuchung des Einflusses der Zusammensetzung des zu granulierenden Pulvers.

Mittels DEM werden einzelne, meist sphärische Partikel, sowie deren Bewegung, Beschleunigung und auftretende Kräfte beim Kontakt zu benachbarten Partikeln oder der Walze iterativ berechnet [101, 102]. Für die Simulation der beim Kontakt resultierenden elastischen, plastischen oder viskoelastischen Verformung stehen Kontaktmodelle zur Verfügung [103]. Diese sehr zeitaufwendige Methode, die durch die Simulation jedes einzelnen Partikels eine hohe Rechenleistung erfordert, benötigt Einschränkungen, um die Durchführbarkeit zu gewährleisten. So kann eine hohe Partikelanzahl in einem Haufwerk nicht effizient simuliert werden. Dennoch ist die DEM Simulation materialsparend und verbessert das Prozessverständnis, in dem es den Zugang zu sonst nicht sichtbaren Phänomenen schafft. DEM ermöglicht die Simulation der Partikelbeschleunigung beim Transport mit einer Schnecke, welche periodisch mit der Frequenz der Schneckenumdrehungsgeschwindigkeit schwankt. Diese Schwankung des Pulvertransports übertrug sich in die Kompaktierzone und führte zu vergleichbaren periodischen Schwankungen der Schülpendichte über die Walzenbreite [104]. Zudem erlaubt DEM die Vorhersage des FA_α beim Eintreten in die Verdichtungszone (Abbildung 1.3.) und die Bestimmung des Druckes beim Einzugswinkel (P_α), der experimentell

nur schwer zu bestimmen ist [105]. P_α wird benötigt, um FA_S nach dem häufig genutzten Johanson Modell zu bestimmen [24]. Eine detaillierte Erläuterung des mechanistischen Johanson Modells befindet sich im Abschnitt 1.4.2. Zusätzlich liefert die DEM Simulation des Kompaktierprozesses eine Erklärung für das Auftreten des P_{max} bereits vor Erreichen des minimalen Abstands zwischen den Walzen [26].

In der Abgrenzung zur DEM funktioniert die FEM durch die Simulation des Pulverbetts als eine bewegliche Einheit [33]. Dies reduziert den Simulationsaufwand, da nicht jedes Partikel einzeln berechnet werden muss. Auch hier können elastische und plastische Interaktionen sowie Reibung zwischen Partikeln und der Walze simuliert werden [106]. Hierzu wird das Pulverbett in endliche Elemente zerlegt, die als Netzwerk angeordnet sind. Die Interaktionen der verschiedenen Elemente können mathematisch beschrieben und gelöst werden [101]. Anwendung findet die FEM zum Beispiel zum Verständnis und der Modifikation des Johanson Modells [31, 107], sowie der bereits in Abschnitt 1.3.1. dargestellten Druck- und Dichteverteilung über die Walzenbreite [17, 25, 35, 108].

Neben den Computersimulationen wurden mechanistische Modelle entwickelt, welche mathematische Zusammenhänge generieren und so die Vorhersage von Produktattributen ermöglichen. Reynolds verwendete beispielsweise Populationsbilanzmodellierung zur Beschreibung der bimodalen Granulatgrößenverteilung, die mit der gemessenen Verteilung übereinstimmte [109]. Das Dünnschichtmodell [110] wurde auf das Walzenkompaktieren übertragen und erlaubte durch geometrische Überlegungen die Verknüpfung zwischen dem Druck und der Dichte jeder Schicht des Pulvers zwischen den Walzen bis zum Erreichen des Spaltes. Dadurch war eine Vorhersage des FA_S möglich [111]. Hierauf aufbauend etablierten Reimer und Kleinebudde den Ansatz der Hybridmodellierung [112]. Dabei wurde der instrumentierte Kompaktionssimulator Styl'One Evolution unter Nutzung rechteckiger Stempel, die der Dimension der Pulverschicht im Spalt nachempfunden sind, und eines Programms zur Nachahmung der Walzenbewegung verwendet, um den FA_S bei minimalem Materialverbrauch vorherzusagen. Der Vergleich mit den Ergebnissen aus Walzenkompaktierversuchen zeigte, dass ein geräteabhängiger Korrekturfaktor erforderlich war, um sinnvolle Vorhersagen tätigen zu können. Viele weitere mechanistische Modelle basieren auf den Überlegungen von Johanson und seinem Modell: „*A Rolling Theory for Granular Solids*“ [24].

1.4.2. Johanson Modell

Johanson erstellte ein mathematisch, mechanistisches Modell, das die Materialeigenschaften mit den Maßen des Walzenkompaktors und den Prozessparametern verknüpfte, um den Druck zu berechnen, der auf das Material ausgeübt wird [24]. Hierbei wurde deutlich, dass der Druck im Bereich $\theta > \alpha$ vernachlässigbar gering gegenüber dem Druck ist, der in der Verdichtungszone ($\theta < \alpha$) auf das Material einwirkt. Die Kraft (F) kann mit der Gleichung 1.8. als das Integral über θ bestimmt werden. Wenn F bekannt ist, kann P_{max} abgeleitet werden (Gleichung 1.9.). Das Wissen um P_{max} ist zur Beschreibung der Verdichtung des Pulvers und damit für die Qualität der Schülpen nötig (Gleichung 1.10.) [113].

$$F = \int_0^{\alpha} \left[\frac{(S)/D}{\left(1 + \frac{S}{D} - \cos(\theta)\right) \cos(\theta)} \right]^K \cos(\theta) d\theta \quad (1.8.)$$

$$SKK = \frac{P_{max}DF}{2} \quad (1.9.)$$

$$FA_S = FA_{\alpha} * P_{max}^{1/K} \quad (1.10.)$$

Wie aus den oben gezeigten Gleichungen hervorgeht, ist die Bestimmung des Einzugswinkels α , des Kompressibilitätsindex K und FA_{α} der Schlüssel, um den bekannten Geräteparameter des Walzendurchmessers D und die Prozessparameter S und SKK mit FA_S zu verknüpfen. Aus der linearisierten Gleichung 1.10. können der Kompressibilitätsindex und FA_{α} entweder aus bereits vorhandenen Walzenkompaktierdaten oder aber aus Kompressionsversuchen mit einer Tablettenpresse geschätzt werden (Gleichung 1.11.). Dabei ist zu beachten, dass bei der Tablettierung die FA_S in der Matrizie durch die Instrumentierung mit Druck- und Wegmessern bestimmt werden kann. Wohingegen bei der Walzenkompaktierung der Feststoffanteil erst nach der elastischen Rückdehnung ermittelt wird [113]. Allerdings kann mittels Tablettierung weder die komplexe Beschleunigung des Pulvers durch die Rotation der Walzen noch die Druckverteilung im Spalt abgebildet werden, was zu einer Überschätzung von FA_S führt und die Anwendung eines Korrekturfaktors bedingt [107, 112, 114]. Dennoch wird die Tablettierung durch den geringen Material- und Zeitaufwand als potenziell nützliche Methode zur Schätzung des Kompressibilitätsindex und FA_{α} angesehen [115, 116].

$$\log(FA_S) = \frac{1}{K} * \log(P_{max}) + \log(FA_{\alpha}) \quad (1.11.)$$

Der Einzugswinkel hingegen ist schwieriger zu bestimmen, da dieser nicht nur von dem Kompressibilitätsindex sondern auch von der internen Reibung zwischen den Partikeln und der

Wandreibung abhängt [24], die experimentell nicht verlässlich bestimmbar sind. Sowohl Johanson, als auch Reynolds et al. betrachteten den Einzugswinkel als Konstante, was als unzutreffend beschrieben wurde [117]. Aus diesem Grund wurden, basierend auf dem Johanson Modell, vereinfachte Modelle entwickelt für die eine Bestimmung des Einzugswinkels nicht notwendig ist [30, 118]. Sousa et al. etablierte eine dimensionslose Kennzahl, die Midoux Zahl (Mi) [28], die als Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit dient.

1.4.3. Midoux Zahl

Sousa et al. ermöglichten durch mathematische Vereinfachung des Johanson Modells die Herstellung eines einfachen Zusammenhangs zwischen den Prozessparametern (S, SKK), der Materialkonstante des Kompressibilitätsindex, dem Geräteparameter Walzendurchmesser und P_{max} (Gleichung 1.3.). Mit Bezug auf das rheologische Stoffgesetz (Gleichung 1.12.) entsteht eine dimensionslose Kennzahl, die als Mi bezeichnet wurde (Gleichung 1.13.) [28]. Folgende Annahmen wurden getroffen, um die Aufstellung der Mi zu ermöglichen: (1) Das Pulver verhält sich wie ein Festkörper, der unter Druck verformt wird, (2) die ungleichmäßige Beschleunigung des Pulvers im Spalt wird nicht berücksichtigt und die Verformung kann daher mit einem uniaxialen Kompressionsversuch beschrieben werden, (3) der Massenfluss zwischen den Walzen befindet sich im Fließgleichgewicht, (4) die Schätzung des Einzugswinkels aus geometrischen Überlegungen führt zu besseren Ergebnissen als die fehleranfällige Messung oder der Wahl einer Konstante, (5) der Einzugswinkel ist unabhängig von der Walzengeschwindigkeit, (6) die Verdichtung im Spalt wird nicht von der Walzengeschwindigkeit beeinflusst, (7) die Schülpendichte ist sofort nach Anlegen eines Druckes im Equilibrium, es liegt keine Kinetik der Druckverteilung und damit kein Einfluss der Walzengeschwindigkeit vor und (8) der Kompressibilitätsindex nimmt Werte größer 3,5 und der Verdichtungsfaktor größer 2 an.

$$\frac{P_{max}}{P_{\alpha}} = \left(\frac{FA_S}{FA_{\alpha}} \right)^K = \text{Verdichtungsfaktor}^K \quad (1.12.)$$

$$Mi = \frac{2SKK}{DP_{\alpha}} \times \sqrt{\frac{2K}{\pi S/D}} = \text{Verdichtungsfaktor}^K \quad (1.13.)$$

Die dimensionslose Kennzahl Mi zeichnet sich dadurch aus, dass sie skalierungs- und geräteunabhängig eingesetzt werden kann und beim Konstanthalten vergleichbare Verdichtungsfaktoren und damit FA_S liefern soll. Somit ermöglicht die Mi einen einfachen Ansatz zur Skalierung und Prozesstransfer zwischen verschiedenen Walzenkompaktoren. Das erstellte Model wurde gegen Literaturdaten validiert, die eine Messung des P_{max} und des

Einzugswinkels über einen instrumentierten Walzenkompaktor realisierten [28, 117]. Zur Unterscheidung vom gemessenen FA_S wurde in dieser Arbeit FA_{Mi} als Schätzwert des Midoux Modells für den FA_S eingeführt.

2. Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es die Anwendbarkeit des Midoux Modells zur Vorhersage der Schülpendichte, zum Prozesstransfer und zur Prozessskalierung zu untersuchen und in diesem Zuge Stärken und Schwächen des Modells herauszuarbeiten. Dazu wurden verschiedene Möglichkeiten zum Prozesstransfer und der Prozessskalierung unter Zuhilfenahme des Midoux Modells in Betracht gezogen und mit der Standardmethode einer Vergrößerung der Walzenbreite verglichen. Als mögliche Ansätze zur Prozessskalierung wurden die Variation der Spaltbreite und des Walzendurchmessers untersucht. Dabei soll der Einfluss der veränderten Parameter auf die Midoux Zahl durch die Anpassung der spezifischen Kompaktierkraft kompensiert werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Skalierung eines Walzenkompaktierprozesses ist die Erhöhung der Walzengeschwindigkeit. Die Auswirkung der Walzengeschwindigkeit auf die Vorhersagegenauigkeit, die nicht im Midoux Modell abgebildet ist und von den Autoren selbst als mögliche Schwäche identifiziert wurde, wurde analysiert. Weiterführend sollte die Reduktion der Tablettierbarkeit von Trockengranulaten unter Einbeziehung der Walzengeschwindigkeit geprüft werden. Zusätzlich wurde der Einfluss einer veränderten Walzenoberfläche auf die Ergebnisse des Midoux Modells als mögliche Veränderung beim Prozesstransfer untersucht.

Auf Basis des Midoux Modell sollte eine neuartige *in-line* Messmethode entwickelt werden, die es ermöglicht durch die Bestimmung der elastischen Rückdehnung der Schülpen auf der Walze Rückschlüsse auf die Schülpendichte zu ziehen. Bisher veröffentlichte Methoden, die die Messung der elastischen Rückdehnung nutzten, konnten nur *at-line* oder *off-line* verwendet werden.

Zuletzt sollte die zuvor etablierte Messmethodik zur Evaluierung der Kinetik der elastischen Rückdehnung beim Walzenkompaktieren genutzt werden und mögliche Material- und Prozessparametereinflüsse detektiert werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Prozessskalierung und Prozesstransfer beim Walzenkompaktieren¹

3.1.1. Einleitung

In diesem Teil der Arbeit wurden unterschiedliche Möglichkeiten der Prozessskalierung und des Prozesstransfers beim Walzenkompaktieren berücksichtigt und die Schülpen-, Granulat- und Tabletteneigenschaften analysiert. Dabei wurde die Erhöhung der Walzenbreite durch die Verwendung zweier Kompaktoren desselben Herstellers als Standard- und Vergleichsmethode herangezogen [90, 99] (Abschnitt 3.1.2.). Da diese Methodik finanziell aufwendig erscheint und nicht immer geeignete Geräte zur Verfügung stehen, müssen einfach durchführbare Alternativen in Betracht gezogen werden ohne dabei empirische Anpassungen von Prozessparametern durchführen zu müssen [98].

Hierzu gehört die Anwendung des Johanson Modells [24] und im Besonderen des daraus abgeleiteten Midoux Modells, welches eine dimensionslose Kennzahl zur Skalierung und Transfer verwendet [28] (Abschnitt 3.1.3.). Aufwändige und experimentell fehleranfällige Bestimmungen der internen Reibung des Materials und des Wandreibungswinkels entfallen hierbei. Um die Anwendbarkeit des Modells zu untersuchen, wurden Versuchsreihen zur Skalierung über eine Erhöhung der Spaltbreite (Abschnitt 3.1.3.1.) sowie eine Reduktion des Walzendurchmessers (Abschnitt 3.1.3.2.) durchgeführt. Bei beiden Ansätzen muss die SKK entsprechend angepasst werden, um die Midoux-Zahl und damit den P_{max} konstant zu halten (Gleichungen 1.12. und 1.13.). Zudem wurde der Einfluss der Walzengeschwindigkeit (Abschnitt 3.1.3.3.) und der Walzenoberfläche (Abschnitt 3.1.3.4.) untersucht, die nicht im Midoux Modell abgebildet sind und dennoch potenziell Einfluss auf die Vorhersage des Modells haben könnten. So geben die Autoren der Midoux Zahl selbst die Walzengeschwindigkeit als potenzielle Schwachstelle des Modells an [28].

¹ Teile dieses Abschnitts sind bereits in dem Manuskript *Influence of Roll Speed during Roll Compaction and Its Effect on the Prediction of Ribbon Solid Fraction* publiziert (siehe Publikationen)

3.1.2. Prozessskalierung durch Erhöhung der Walzenbreite

Um die Prozessskalierung durch Erhöhung der Walzenbreite als Standard- und Vergleichsverfahren zu untersuchen, wurde das gleiche DoE mit denselben Faktoren und Faktorstufen für P_{max} und Druckhaltezeit auf dem BRC25 mit 2,5 cm breiter Walze und dem BRC100 durchgeführt. Dieser zeichnet sich durch eine 10 cm breite Walze und damit einem vierfachen Durchsatz bei sonst identischen Prozessparametern aus (Gleichung 1.4./1.5.). Das erstellte DoE resultierte in 14 Experimenten und 3 Zentralpunkt-Experimenten pro Kompaktor. Die Untersuchung der Schülpen beider Kompaktoren zeigte, dass im Mittel Schülpen mit vergleichbarem Feststoffanteil in einem breiten Bereich zwischen 0,525 und 0,73 hergestellt werden konnten ohne die Prozessparameter zur Skalierung anpassen zu müssen (Abbildung 3.1.). Die zugehörige lineare Regression wies eine Steigung von 0,96 und einen y-Achsenabschnitt von 0,02 bei einem R^2 von 0,971 auf. Somit ergab sich eine bessere Skalierbarkeit als in der Literatur beschrieben, obwohl die gleichen Kompaktoren und das gleiche Material verwendet wurde [99]. Allesø et al. erzielten bei einer Skalierung zwischen MINI- und MACRO-PACTOR[®] vergleichbare Ergebnisse [90].

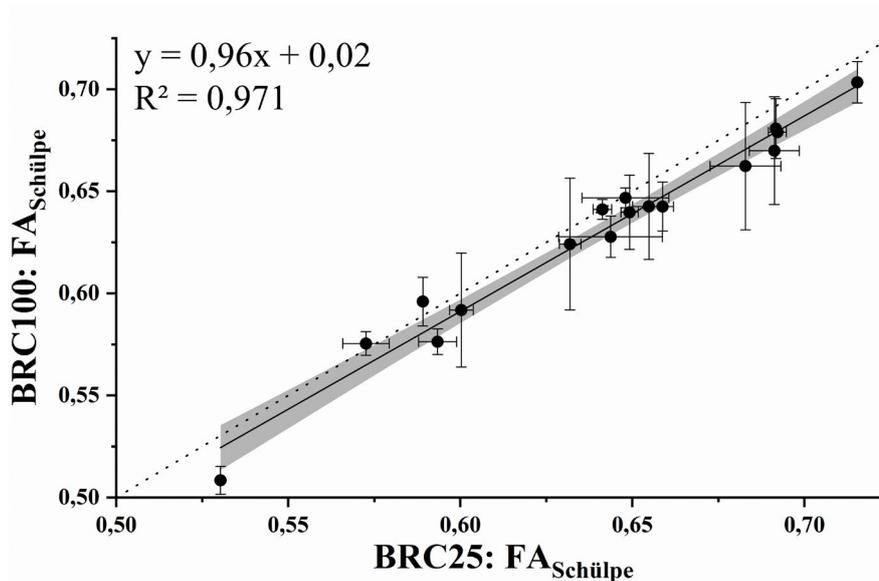


Abbildung 3.1. Vergleich $FA_{Schülpe}$ zwischen BRC25 (x-Achse) und BRC100 (y-Achse) bei identischem P_{max} und Druckhaltezeit ($MW \pm s$, $n = 3$). Die durchgezogene Linie zeigt die lineare Regression mit dem dazugehörigen 95 % Konfidenzintervall. Die gepunktete Linie repräsentiert $x = y$.

Es wurde allerdings deutlich, dass die Standardabweichung der Dichte-Messungen für Schülpen des BRC100 in manchen Fällen deutlich größer ist (Abbildung 3.1.). Dies lässt sich zum einen durch die vierfache Schülpenbreite erklären, die einen repräsentativen Probenzug zur Vermessung der Schülpendichte über die gesamte Schülpenbreite erschwert. Zum anderen konnte festgestellt werden, dass bei Skalierungsversuchen zwischen dem MINI-PACTOR[®], der

identisch zum BRC25 eine 2,5 cm breite Walze besitzt, und dem MACRO-PACTOR[®], ausgestattet mit einer 10 cm breiten Walze, eine größere Fluktuation der Schülpendichte entlang der Schülpenbreite beobachtet wurde, wenn eine breitere Schülpe vorlag [90]. Dabei ergibt sich durch die Reibung des Pulvers an den Dichtungsringen eine höhere Dichte in der Schülpenmitte als an den Rändern der Schülpe, was durch drei verschiedene Messmethoden übereinstimmend festgestellt werden konnte [36, 116]. Die hier vorliegenden Ergebnisse könnten auf eine ähnliche Ursache hindeuten (Abbildung 3.1.). Zudem waren die $FA_{Schülpe}$ des BRC100 tendenziell niedriger als die des BRC25, obwohl beide Kompaktoren mit dem gleichen Hybriddichtungssystem ausgestattet waren. Dennoch konnte im Mittel eine gute Skalierung bei gleichen Prozessparametern mit einer Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers (RMSE) von 0,013 erzielt werden.

Die Granulierung der Schülpen erfolgte bei gleicher Impellergeschwindigkeit auf beiden Kompaktorgrößen durch ein konisches Raspelsieb mit dem Durchmesser 1,5 mm. Die Rotoren unterschieden sich in ihrem Durchmesser, so dass die Umfangsgeschwindigkeit des Rotors des BRC100 durch seinen größeren Durchmesser höher war. Dennoch resultierten vergleichbare Granulatgrößenverteilungen mit einem RMSE von 25 μm (Abbildung 3.2.).

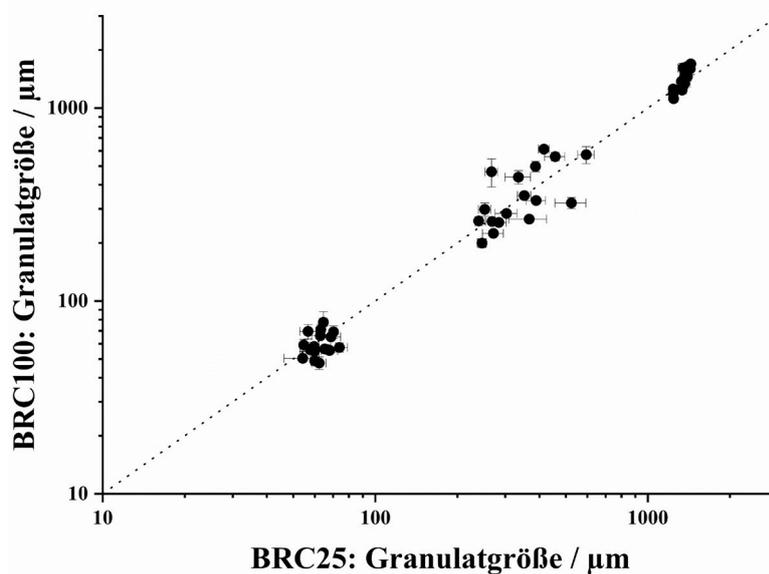


Abbildung 3.2. Vergleich der Granulatgrößenverteilung dargestellt als D10, D50 und D90 Quantile ($MW \pm s$, $n = 3$). x-Achse und y-Achse sind logarithmiert. Die gepunktete Linie repräsentiert $x = y$.

Für beide Skalierungen konnte detektiert werden, dass P_{max} den größten Koeffizienten in dem untersuchten Bereich aufwies und damit den größten Einfluss auf $FA_{Schülpe}$ besaß (Abbildungen 3.3./3.4.). Ein erhöhter Druck führte zu einer erhöhten Schülpendichte [28]. Beide Modelle zeigten vergleichbare Koeffizienten für die Faktoren P_{max} , Druckhaltezeit sowie

den quadratischen Effekt $P_{max} * P_{max}$. Dies spricht für die Übertragbarkeit der multilineareren Modelle zwischen den beiden Kompaktorgrößen und deutet auf eine vielversprechende Skalierbarkeit des Prozesses hin. Die Walzenbreite scheint somit keinen Einfluss auf P_{max} zu haben, da der bestimmende Prozessparameter SKK auf die Walzenbreite von einem Zentimeter normiert ist.

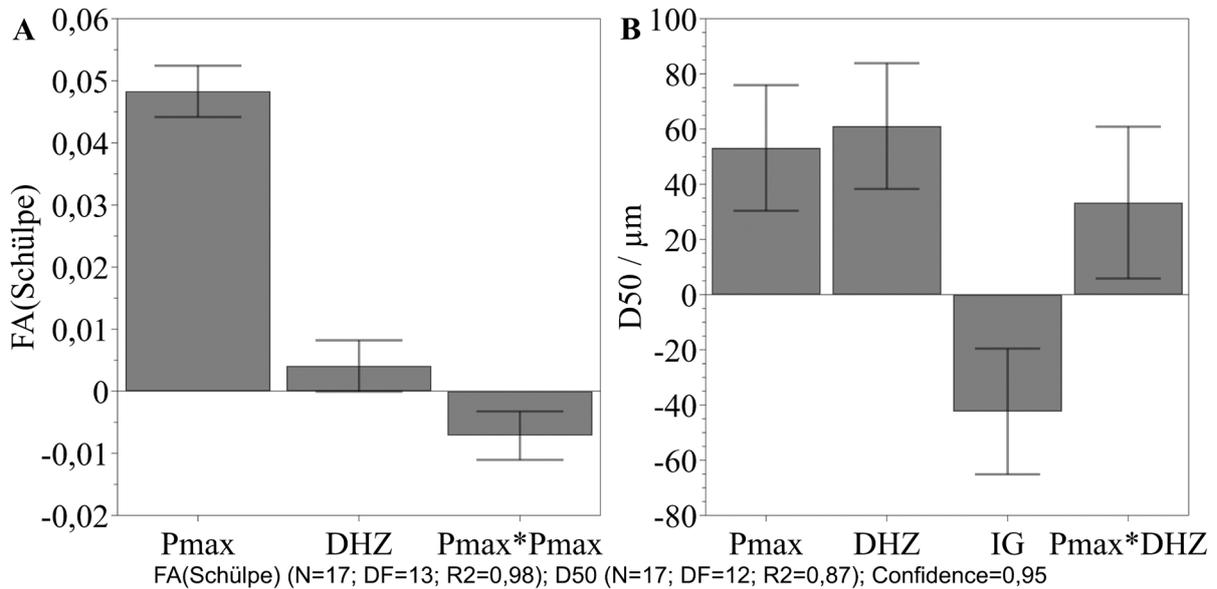


Abbildung 3.3. Koeffizientenplot für P_{max} , Druckhaltezeit (DHZ) und Impellergeschwindigkeit (IG) auf dem BRC25 für $FA_{Schülpe}$ (A) und $D50$ (B). Fehlerbalken bilden das 95 % Konfidenzintervall ab.

Auch der $D50$ der hergestellten Granulate wurde positiv signifikant von P_{max} durch die erhöhte Schülpendichte und Schülpenfestigkeit beeinflusst (Abbildungen 3.3. und 3.4.) [66, 67]. Eine Vergrößerung der Druckhaltezeit durch Verlangsamung der Walzengeschwindigkeit resultierte im Falle des BRC100 zusätzlich in einer signifikant erhöhten Verdichtung (Abbildung 3.4.). Dies lässt sich durch die plastischen bzw. viskoelastischen Eigenschaften der MCC erklären [119] und unterstützt die Beobachtung von Al-Alsady et al. [51], die eine Reduktion der $FA_{Schülpe}$ mit erhöhter Walzengeschwindigkeit berichteten. Auf dem BRC25 zeigte sich der gleiche Trend, der allerdings bei einem Konfidenzintervall von 95 % knapp nicht signifikant war ($p = 0,053$) (Abbildung 3.3.). Dennoch führte eine höhere Druckhaltezeit zu größeren Granulaten (Abbildung 3.3.). Widersprüchlich dazu konnte ein solcher Effekt auf dem BRC100 nicht detektiert werden (Abbildung 3.4.).

In beiden Modellen konnte der bereits postulierte Einfluss der erhöhten Impellergeschwindigkeit auf eine Reduktion des $D50$ bestätigt werden (Abbildung 3.3. und 3.4.) [66]. Ein Einfluss der Impellergröße auf die Granulierung konnte nicht festgestellt werden.

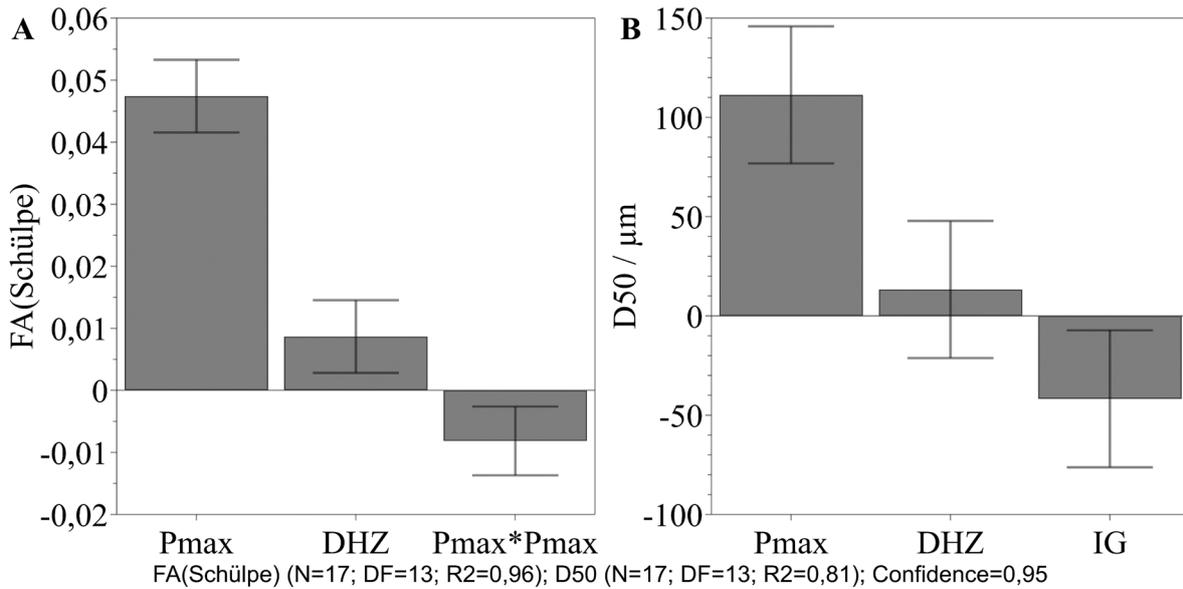


Abbildung 3.4. Koeffizientenplot der untersuchten Faktoren P_{max} , Druckhaltezeit (DHZ) und Impellergeschwindigkeit (IG) auf dem BRC100 für die $FA_{Schülpe}$ (A) und den D50 (B). Fehlerbalken bilden das 95% Konfidenzintervall ab.

3.1.3. Das Midoux Modell

3.1.3.1. Anwendung der Midoux Zahl

Die Eignung des Midoux Modells zur Vorhersage des FA_5 wurde anhand von drei Formulierungen auf drei verschiedenen Kompaktoren überprüft (Abbildung 3.5.). Die breite Verteilung des Feststoffanteiles von MCC Schülpen zwischen 0,5 und 0,99 bei unterschiedlichen Prozessparametern deutete daraufhin, dass MCC eine hohe Kompressibilität im Vergleich zu basischem Dicalciumphosphatanhydrat (DCPA) und MCC+DCPA besitzt und damit ein hoher Einfluss des Druckes auf die Dichte besteht (Abbildung 3.5., rot). Für reines DCPA zeigte sich der geringste Einfluss der Prozessparameter auf die Verdichtung (Abbildung 3.5., blau) wohingegen für die Mischung aus MCC und DCPA eine leicht höhere Kompressibilität festgestellt werden konnte, da 30 % MCC in der Mischung enthalten waren (Abbildung 3.5., violett). Dies korreliert mit dem gemessenen Kompressibilitätsindex für die Formulierungen, der von MCC über MCC+DCPA zu DCPA hin zunimmt (3,84; 5,54; 6,87).

Die deutlich lineare Korrelation entlang der $x = y$ Linie zwischen dem Schätzwert FA_{Mi} des Midoux Modells und des gemessenen FA_5 in einem breiten Feststoffanteilsbereich verdeutlichte, dass sich das Midoux Modell unter der Verwendung von glatten Walzen für die Vorhersage des FA_5 eignet (Abbildung 3.5.). Dennoch überschätzt das Modell den FA_5 unabhängig vom verwendeten Kompaktor, wenn ausschließlich MCC verwendet wurde ($RMSE = 0,048; 0,046; 0,042$). Für reines DCPA ($RMSE = 0,016$) und der untersuchten Mischung aus MCC und DCPA ($RMSE = 0,007$) lieferte das Modell deutlich bessere

Ergebnisse. Dies könnte daraufhin deuten, dass das Midoux Modell am Rande des selbst gesetzten Gültigkeitsbereiches für Kompressibilitätsindex $> 3,5$ zu größeren Vorhersagefehlern führt. Der in dieser Datenreihe angedeutete Trend lässt sich allerdings bei Betrachtung der Literaturdaten nicht bestätigen. Es zeigte sich keine Abhängigkeit der Vorhersage des Midoux Modells vom Kompressibilitätsindex. Die Formulierung mit dem niedrigsten Kompressibilitätsindex, der mit 3,28 unterhalb der von den Autoren selbst gesetzten Gültigkeitsbereich lag, zeigte sogar die besten Ergebnisse [28]. Inwieweit der Gültigkeitsbereich des Modells für den Kompressibilitätsindex zu halten ist, ist zu hinterfragen.

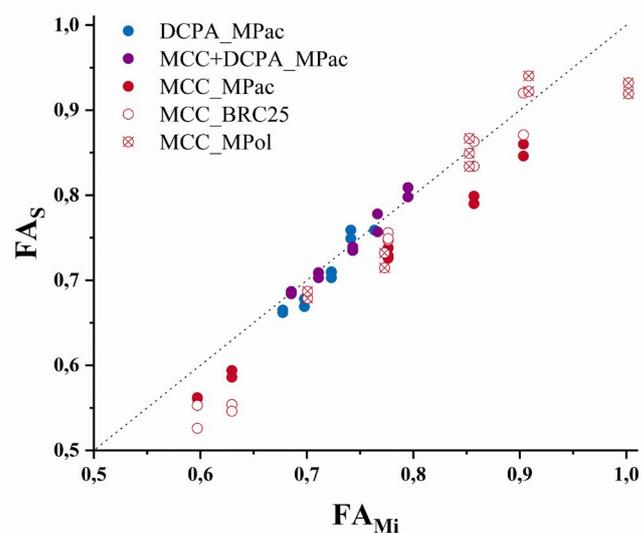


Abbildung 3.5. Überprüfung der Midoux Zahl zur Vorhersage des FA_S von drei Formulierungen auf dem BRC25, dem MINI-PACTOR[®] (MPac) und dem MINI-POLYGRAN[®] (MPol). Jeder Datenpunkt gibt das Ergebnis eines individuellen Experimentes wieder. Die gepunktete Linie repräsentiert $x = y$.

Zusätzlich bildet die Bestimmung des Kompressibilitätsindex über uniaxiale Verpressung bei steigenden Drücken eine Fehlerquelle. Diese müssen die tatsächlich entstehenden Drücke beim Walzenkompaktieren beinhalten, die auf einem kommerziellen Gerät nicht gemessen werden können und daher meist unbekannt sind. Zudem muss eine ausreichende Linearität der Datenpunkte vorhanden sein. Je geringer R^2 , desto höher die Unsicherheit des Kompressibilitätsindex und damit die Unsicherheit des Midoux Modells.

3.1.3.2. Prozessskalierung durch Erhöhung der Spaltbreite unter Kompensation mit der spezifischen Kompaktierkraft

Die Erhöhung der Spaltbreite kann ausgenutzt werden, um den Schülpendurchsatz zu erhöhen und damit den Prozess zu skalieren (Gleichung 1.4.). Eine Veränderung von S hat allerdings gleichzeitig Einfluss auf den maximal im Spalt erhaltenen Druck P_{max} (Gleichung 1.3.). Eine Vergrößerung von S reduziert P_{max} und damit die Verdichtung der Schülpen, was durch

Experimente mit einem über Drucksensoren instrumentierten Walzenkompaktor belegt wurde [32]. Dadurch kommt es zu einer Reduktion des D50 der Granulatgrößenverteilung [32], der bei einer Prozessskalierung möglichst vergleichbar gehalten werden soll. Aus diesem Grund eignet sich die Erhöhung von S ohne gleichzeitige Anpassung der SKK nicht, um einen Walzenkompaktierprozess ohne Veränderung des Verdichtungsfaktors zu skalieren [16]. Dies zeigt sich nicht nur in mechanistisch, mathematischen Überlegungen [16], sondern lässt sich auch durch weitere experimentelle Daten belegen. Csordas et al. kompaktierten drei verschiedene Formulierungen auf vier verschiedenen Kompaktoren und stellten fest, dass eine Erhöhung der S bei konstanter SKK in den meisten Fällen zu einer Reduktion der Schülpendichte führte [120]. Identische Ergebnisse konnten beim Vergleich eines Walzenkompaktors mit einem uniaxialen Pressvorgang erzielt werden [112].

Das Midoux Modell wurde daher genutzt, um SKK so anzupassen, dass M_i und damit P_{max} trotz erhöhtem S gleichgehalten werden konnte (Abbildung 3.6.). Um zu überprüfen, ob dieser Ansatz zu vergleichbaren Schülpendichten führt, wurden Schülpen bei 2,0, 3,0 und 4,0 mm und Adaption der SKK nach dem Midoux Modell hergestellt (Abbildung 3.7.). Von der Herstellung einer Datenreihe bei 1,0 mm bzw. 5,0 mm wurde wegen einer zu starken Schwankung der Spaltbreite im Prozess bzw. eines zu hohen Materialdurchsatzes abgesehen.

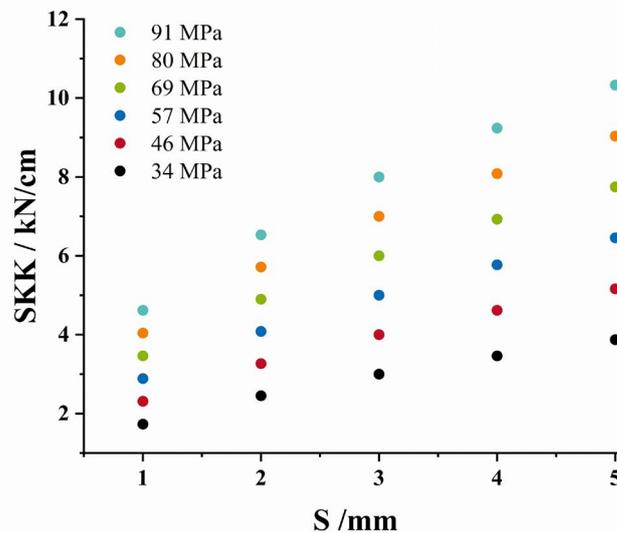


Abbildung 3.6. Berechnung der SKK unter Benutzung des Midoux Modells zur Gleichhaltung des P_{max} auf sechs verschiedenen Stufen bei steigendem S von 1,0 bis 5,0 mm.

Grundsätzlich wird deutlich, dass der Feststoffanteil der Schülpen im Spalt FA_S bei jedem Datenpunkt überhalb der $FA_{Schülpe}$, die nach der Beendigung des Kompaktierprozesses gemessen wird, liegt. Dies ist durch die elastische Rückdehnung der Schülpe nach Passage des

Spaltes zu erklären. Es resultiert eine Volumenzunahme der Schülpen und eine Reduktion des Feststoffanteils (vgl. Abbildung 3.7.A und Abbildung 3.7.B) [60]. Zudem ist erkennbar, dass mit steigendem P_{max} FA_S und daraus resultierend $FA_{Schülpe}$ ansteigt [28, 32]. Dabei ergaben sich im Mittel bei gleichem P_{max} keine bis nur geringe Abweichungen der Schülpendichten, die bis auf eine Ausnahme innerhalb der Messunsicherheit lag. Ein vergleichbarer Zusammenhang zwischen P_{max} und FA_S konnte bereits gezeigt werden ohne dabei Rückschlüsse auf die Skalierung über eine Erhöhung des Spaltes zu ziehen [32].

Eine Skalierung des Prozesses ist, in dieser Datenreihe bis zu einer Verdopplung des Durchsatzes, unter Anwendung des Midoux Modells grundsätzlich möglich. Dabei konnte eine gleichbleibende Verdichtung der Schülpen unter Kompensation des vergrößerten Spaltes mit der SKK gewährleistet werden. Es zeigte sich allerdings sowohl für FA_S als auch $FA_{Schülpe}$ der Trend, dass eine höhere Spaltbreite bei gleichem P_{max} zu einer höheren Verdichtung führt. Eine Erklärung dafür könnte die Erhöhung des Einzugswinkels mit erhöhtem S sein [16]. Die Anpassung der SKK führte mit steigendem S möglicherweise zu einer Überkompensation, da die Beziehung zwischen Spalt und Einzugswinkel nicht vom Modell erfasst wird. Somit ist die vorhergesagte SKK zum Erreichen der Zielverdichtung zu hoch und es kommt zu einer erhöhten Verdichtung der Schülpen mit steigendem S .

Die höhere Messunsicherheit der FA_S Messwerte (Abbildung 3.7.A) lässt sich durch eine geringere Messgenauigkeit und höhere Fehleranfälligkeit beim manuellen Sammeln der Schülpen für eine Minute erklären, da der Kompaktor händisch nach 60 Sekunden ausgeschaltet wurde, es dabei zu einem Zeitverzug kommen kann und somit zu schwankenden Ergebnissen. In der sich anschließenden Messung der Schülpendichte nach elastischer Rückdehnung (Abbildung 3.7.B) fielen die Abweichungen deutlich geringer aus, was darauf hindeutet, dass die Fehlerbalken in Abbildung 3.7.A nicht auf Schwankungen des FA_S sondern auf Messfehler zurückzuführen sind. Daraufhin wurde auf eine FA_S Messung als Steigung der Schülpenmasse über die Zeit zurückgegriffen, um die Messunsicherheit zu verringern (Abschnitt 6.4.1.1.).

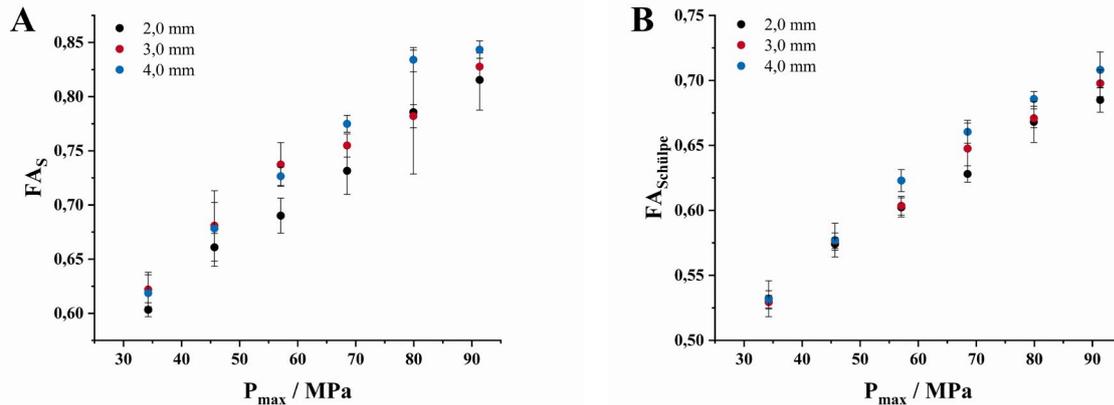


Abbildung 3.7. FA_S (A) und $FA_{Sch\ddot{u}lpe}$ (B) auf sechs P_{max} Stufen bei S von 2,0, 3,0 und 4,0 mm, ($MW \pm s$, $n = 3$).

Das Midoux Modell ermöglicht es auf den bisher immer noch weit verbreiteten empirischen Ansatz zur Skalierung des Walzenkompaktierprozesses zu verzichten. Dabei wird S erhöht und die SKK experimentell so lange angepasst, bis die Granulateigenschaften den gewünschten entsprechen. Viel Material und Zeit geht verloren. Durch die Berechnungen des Midoux Modell kann nach Veränderung von S die SKK berechnet werden, die zu vergleichbaren Schülpen- und Granulateigenschaften führt. Kommt es durch den oben beschriebenen nicht im Modell enthaltenen Einfluss von S auf den Einzugswinkel dennoch zu kleinen Abweichungen von dem gewünschten Ergebnis, können diese durch leichte Korrekturen der SKK effektiv ausgeglichen werden.

3.1.3.3. Prozessskalierung durch Reduktion des Walzendurchmessers unter Kompensation mit der spezifischen Kompaktierkraft

Das Midoux Modell kann im weiteren dafür genutzt werden einen Prozess zwischen Kompaktoren mit unterschiedlichem Walzendurchmesser zu transferieren und dabei zu skalieren, weil der Walzendurchmesser den Schülpendurchsatz mitbestimmt (Gleichung 1.4.). So führt eine Reduktion des Walzendurchmessers zu einer Verminderung des Schülpendurchsatzes bei gleichgehaltener Anzahl der Walzenumdrehungen. Eine Veränderung des Walzendurchmessers kann allerdings nicht ohne Anpassung weiterer Prozessparameter für die Skalierung eines Prozesses genutzt werden, wenn die Verdichtung der Schülpen zwischen den verschiedenen Skalierungen gleichgehalten werden soll, denn der Walzendurchmesser besitzt ebenfalls einen Einfluss auf P_{max} .



Abbildung 3.8. Gerteis MINI-POLYGRAN[®] ausgestattet mit einer Herzabdichtung und glatten Walzen mit 150 mm Durchmesser. Die Granuliereinheit wurde ausgebaut.

Eine Reduktion des Walzendurchmessers bei sonst gleichbleibenden Prozessparametern, wie der SKK , würde zu einem Anstieg von P_{max} und damit zu einem erhöhten Verdichtungsfaktor führen [16]. Somit käme es zu einer stärkeren Verdichtung der Schülpfen als auf der ursprünglichen größeren Walze und die Skalierung des Prozesses bei gleichbleibenden Schülpfen- und Granulateigenschaften wäre nicht erfolgreich. Das Midoux Modell kann aus diesem Grund genutzt werden kann, um den Effekt des Walzendurchmessers auf die Verdichtung der Schülpfen durch Anpassung der SKK aufzuheben und P_{max} konstant zu halten. Dabei führt ein geringerer Durchmesser zu einem erhöhten P_{max} (Gleichung 1.3.) und erfordert eine Reduktion der SKK , um die Mi konstant zu halten. Dieser Prozesstransfer wurde anhand des MINI-PACTOR[®] mit einem Walzendurchmesser von 250 mm und des MINI-POLYGRAN[®] mit einem Walzendurchmesser von 150 mm durchgeführt (Abbildung 3.8.). Dabei wurden zwei Formulierungen untersucht.

Da sich die Kontrolle des Spaltes über die automatische Anpassung der Schneckengeschwindigkeiten bei 1,0 Upm für den MINI-POLYGRAN[®] als unzureichend erwies, musste die Walzengeschwindigkeit in der unteren Faktorstufe auf 3,0 Upm angehoben werden, um einen stabilen Spalt im Fließgleichgewicht ($\Delta S \pm 0,1$ mm) zu erreichen. Alle Modelle zeigten keinen signifikanten Einfluss der Walzengeschwindigkeit in dem untersuchten Bereich bis 6,0 Upm, so dass die Vergleichbarkeit der Daten nicht beeinflusst wurde (Abbildung 7.1.).

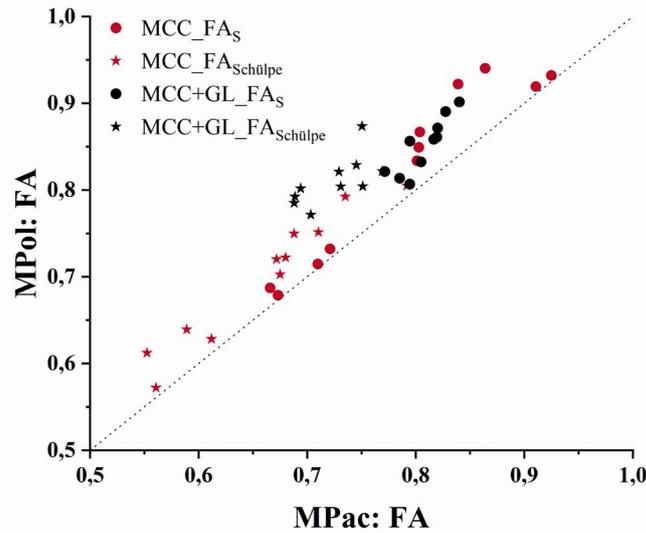


Abbildung 3.9. Vergleich FA der Schülpen, die auf dem MINI-FACTOR[®] (MPac) und MINI-POLYGRAN[®] (MPol) hergestellt wurden. Jeder Datenpunkt steht für eine individuelle Messung und eine Einstellung. Die gepunktete Linie repräsentiert $x = y$.

Die Abdichtung der beiden Kompaktoren waren modellbedingt unterschiedlich. Der MINI-FACTOR[®] war mit einer Kragenabdichtung wohingegen der MINI-POLYGRAN[®] mit einer Herzabdichtung ausgestattet war. Trotz der aufgeführten Unterschiede ergab die Auswertung der gemessenen FA_S und $FA_{Schülpe}$, dass ein Prozesstransfer unter Einsatz des Midoux Modells und identischem P_{max} grundsätzlich möglich ist (Abbildung 3.9.). Souihi et al. konnten unter unter der Verwendung eines Alexanderwerk WP 120 und eines Hosokawa C250 Walzenkompaktors, die einen Walzendurchmesser von 120 bzw. 250 mm besitzen, zeigen, dass eine gleiche Schülpendichte der verwendeten Paracetamol-haltigen Formulierung vorliegt, wenn P_{max} für beide Kompaktorgößen identisch geschätzt wird. Für die Ermittlung des P_{max} wurde eine aufwendige numerisch-mathematische Methode zur iterativen Bestimmung des Einzugswinkels verwendet [32]. Das Midoux Modell hingegen beschränkt sich auf einfache mathematische Zusammenhänge zur Berechnung des P_{max} bei vergleichbar guten Ergebnissen.

Allerdings zeigte sich der Trend, dass die Verdichtung der Schülpen beider untersuchten Formulierungen, die auf dem MINI-POLYGRAN[®] produziert wurden, vergleichsweise höher ist. Dabei sind die Abweichungen der Vorhersage des Midoux Modells ausgedrückt als RMSE mit 0,019 für MCC bzw. 0,045 für MCC+GL im Bereich der bisher beobachteten Fehler des Modells (Abschnitt 3.1.3.). Eine Reduktion des Walzendurchmessers führt bei identischem S neben der Erhöhung des P_{max} auch zu einer Erhöhung des Einzugswinkels [16]. Dies scheint nicht ausreichend durch die in der Einleitung aufgeführten Annahmen des Midoux Modell erfasst zu werden, was zu dem beobachteten Trend führen könnte. Dennoch eignet sich das

Midoux Modell zum Prozesstransfer, da hierauf aufbauend lediglich kleine Anpassungen der Prozessparameter erfolgen müssten, um ein ideales Ergebnis zu erreichen.

3.1.3.4. Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf die Prozessskalierung

Eine Erhöhung der Walzengeschwindigkeit ist eine weitere Möglichkeit, um einen Walzenkompaktierprozess ohne Verwendung eines weiteren Kompaktors zu skalieren (Gleichung 1.4.). Dafür müssen bei sonst gleichbleibender SKK und gleichbleibendem S die Geschwindigkeiten der Dosier- und Stopfschnecke erhöht werden, um eine ausreichende Pulverzufuhr zum Spalt zu gewährleisten.

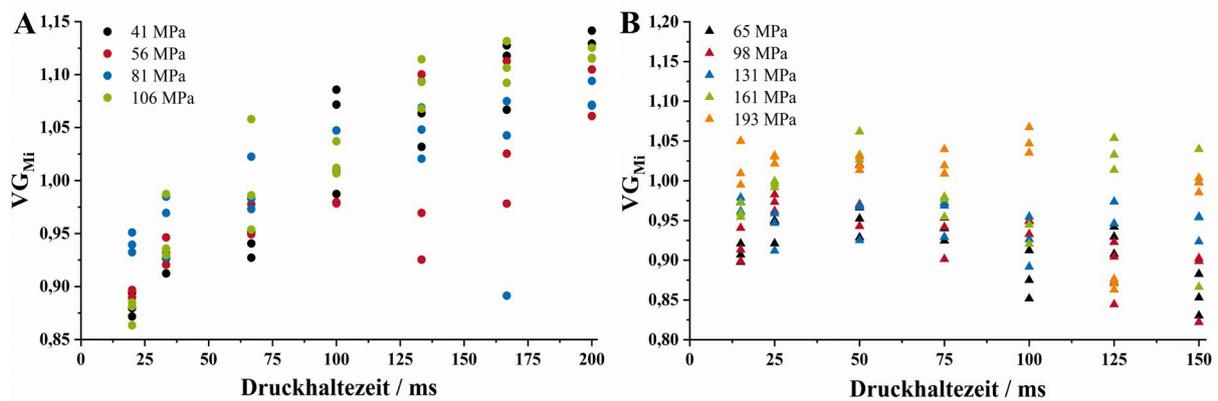


Abbildung 3.10. Einfluss der Druckhaltezeit in ms auf VG_{Mi} bei steigendem P_{max} für MCC (A) und FL (B). Alle Datenpunkte repräsentieren individuelle Experimentläufe, $n = 3$.

Wie Abbildung 3.10.A darstellt, führte eine Reduktion der Druckhaltezeit durch Erhöhung der Walzengeschwindigkeit für MCC zu einer kontinuierlichen Reduktion des Wertes für die Vorhersagegenauigkeit des Midoux Modells für Feststoffanteile von Schülpen (VG_{Mi}) (Abschnitt 6.3.3.1., Gleichung 6.1.). Dabei wurde ein VG_{Mi} von $1,00 \pm 0,05$ als erfolgreiche Vorhersage interpretiert, da es dem Fehler des initialen Midoux Modells entsprach [28]. Somit resultiert eine Druckhaltezeit über 125 ms in einer Unterschätzung und eine Druckhaltezeit unter 35 ms in einer Überschätzung des Modells (Abbildung 3.10.A). Dies entspricht einer Walzengeschwindigkeit von 1,5 bzw. 6,0 Upm. Die angestrebte VG_{Mi} lag zwischen 2,0 und 3,0 Upm vor. Diese Geschwindigkeiten werden typischerweise beim Walzenkompaktieren verwendet [51, 121-123]. Hier konnten VG_{Mi} von $1,02 \pm 0,03$ bzw. $0,98 \pm 0,04$ ($MW \pm s$) erreicht werden (Abbildung 3.10.A). Somit scheint die Erhöhung der Walzengeschwindigkeit über 6,0 Upm für plastische, viskoelastische Substanzen wie MCC nicht zur Prozessskalierung geeignet, da die Verdichtung zeitabhängig ist und damit von der Druckhaltezeit abhängt. Eine Reduktion des P_{max} für MCC, welches mit einem instrumentierten Laborwalzenkompaktor für Walzengeschwindigkeit ab 6,0 Upm gemessen wurde [115, 124], liefert eine weitere mögliche Erklärung für die hier beobachtete Abnahme der Schülpendichte speziell bei sehr hohen

Walzengeschwindigkeiten. Des Weiteren könnte eine nicht ausreichende Entlüftung und damit in den Schülpen eingeschlossene Luft zu diesem Ergebnis führen [51]. Zudem kommt es bei einer Erhöhung der Walzengeschwindigkeit zu einer Abnahme des Einzugswinkels [36, 115, 116, 125]. Auch die Vorverdichtung des Pulvers wird mit einer erhöhten Walzengeschwindigkeit verringert [105]. Das Midoux Modell, das den Einfluss der Walzengeschwindigkeit/Druckhaltezeit auf die Verdichtung nicht berücksichtigt (Gleichung 1.13.), zeigte für MCC, als Repräsentant der plastisch/viskoelastischen Substanzen, eine von der Walzengeschwindigkeit abhängige Vorhersagegenauigkeit. Ein von der Plastizität und der Geschwindigkeit abhängiger Term im Midoux Modell könnte dazu beitragen die VG_{Mi} für solche Materialien zu verbessern und damit eine Erhöhung der Walzengeschwindigkeit als Skalierungsoption zu ermöglichen, ohne die Schülpeneigenschaften zu verändern.

Aus diesem Grund fügte ein im Mai 2024 erschienener Artikel, der von einem Autor der Midoux Zahl stammt, einen Term in das Midoux Modell ein, der die Zeitabhängigkeit und damit die Kinetik der Kompaktierung und Druckeinwirkung berücksichtigt [126]. Sie stellten fest, dass das Modell nach Sousa et. al. die Schülpendichte nach unendlicher Zeit der Verdichtung angab und nicht die Druckhaltezeit und damit die Kinetik berücksichtigte. Dies umgingen Sie durch Einführung einer Kinetik ersten Ordnung, die den Zusammenhang der Schülpendichte und der Druckhaltezeit beschrieb (Gleichung 3.1.) [126]. Dabei ist ρ_0 die Anfangsdichte des Pulvers, ρ_R die aktuelle Schülpendichte und ρ_R^∞ die Schülpendichte nach „unendlicher“ Verdichtungszeit.

$$\rho_R - \rho_0 = (\rho_R^\infty - \rho_0)(1 - e^{-\frac{t_{res}}{\tau}}) \quad (3.1.)$$

Die Autoren erkannten, dass ein Effekt der Walzengeschwindigkeit auf die Verdichtung nur ab sehr kurzen Druckhaltezeiten (t_{res}) bestand. Da dieser Effekt nicht nur von der Druckhaltezeit, sondern auch vom Material abhing, wurde eine materialabhängige Kompaktierzeit (τ) eingeführt und bestimmt, dass die Druckhaltezeit erst einen Einfluss zeigte, wenn diese $< 3\tau$ war. Dies unterstreicht die Ergebnisse aus Abbildung 3.10.A. Bei einer Druckhaltezeit von $> 3\tau$ zeigte sich kein solcher Effekt auf die Verdichtung der Materialien. Das verbesserte Modell wurde anhand der im Rahmen dieser Dissertation publizierten Daten [127] validiert und zeigte eine Verbesserung der Vorhersage der Schülpendichte für MCC. Der RMSE der Vorhersage konnte von 7,32 % auf 3,66 % reduziert werden und es zeigte sich eine lineare Korrelation der Ergebnisse mit der Vorhersage. Auch der ermittelte Fehler schwankte nun im Bereich von 5 % symmetrisch um die Vorhersage [126].

Für FL, einem im Vergleich weniger plastischen, sondern mehr sprödebrüchigem Material, das sich durch eine circa doppelt so hohe Fließspannung von 131 MPa im Vergleich zu 65 MPa zeigt, konnte kein Druckhaltezeit abhängiges Verdichtungsverhalten der Schülpen beobachtet werden (Abbildung 3.10.B). Dies wurde durch die Einführung eines geschwindigkeitsabhängigen Terms in das Midoux Modell bestätigt [126]. VG_{Mi} befand sich hierbei über alle angefahrenen Druckhaltezeiten im Bereich zwischen 0,82 und 1,06, wobei die Mehrzahl der Werte zwischen 0,90 und 1,05 lag. Eine bessere VG_{Mi} lässt sich für FL tendenziell mit höherem Druck erreichen (Abbildung 3.10.B).

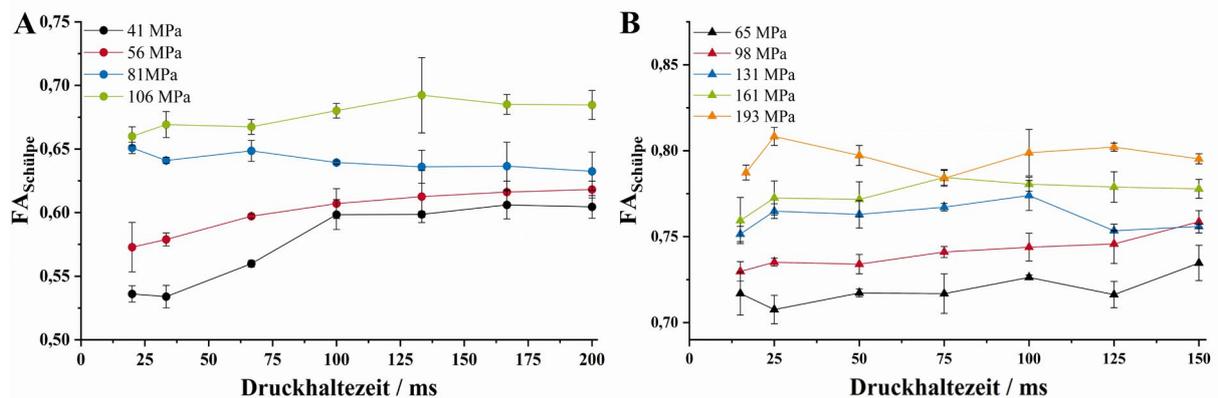


Abbildung 3.11. Einfluss der Druckhaltezeit auf $FA_{Schülpe}$ bei steigenden P_{max} Werten für MCC (A) und FL (B), $MW \pm s$, $n = 3$.

Sowohl für MCC als auch FL zeigte sich, dass die $FA_{Schülpe}$ mit zunehmendem P_{max} anstieg und durch die elastische Rückdehnung niedriger lag als FA_S (vgl. Abbildung 3.10./Abbildung 3.11.). Für MCC Schülpen wurde zusätzlich beobachtet, dass für P_{max} Werte unterhalb der Fließspannung von 65 MPa eine Reduktion von $FA_{Schülpe}$ stattfand, wenn die Druckhaltezeit gleichzeitig kleiner 100 ms war. Dies entspricht einer Walzengeschwindigkeit von $> 2,0$ Upm und führte zu $FA_{Koeffizient}$ von 0,89 bzw. 0,93, wobei die höhere Reduktion der $FA_{Schülpe}$ beim geringsten Druck von 41 MPa stattfand. Eine Interaktion von P_{max} und der Walzengeschwindigkeit auf die Verdichtung scheint möglich. Für die beiden P_{max} über der Fließspannung von 65 MPa konnte keine oder lediglich eine geringere Abnahme von $FA_{Schülpe}$ mit zunehmender Walzengeschwindigkeit ermittelt werden. Die dazugehörigen $FA_{Koeffizient}$ lagen bei 1,03 bzw. 0,96. Für MCC scheint somit die Fließspannung eine wichtige Rolle für die Geschwindigkeitsabhängigkeit der Verdichtung zu spielen. Eine Kompaktion mit einem Druck oberhalb der Fließgrenze führte zu einer Reduktion des Einflusses der Walzengeschwindigkeit. Dies könnte durch eine Erhöhung der plastischen Verformbarkeit oberhalb der Fließgrenze erklärt werden.

Für FL zeigte sich im Gegensatz dazu kein ausgeprägter Einfluss der Druckhaltezeit. Alle $FA_{Koeffizient}$ lagen unabhängig vom verwendeten Druck zwischen 0,96 und 0,99. Eine potenzielle Erklärung ist, dass FL nur zu maximal 10-15 % aus amorphen Anteilen besteht, die plastische Verformbarkeit eingehen können [128]. Die vornehmlich sprödebrüchigen Eigenschaften des FL zeigen keine oder nur ein geringes geschwindigkeitsabhängiges Verdichtungsverhalten. Somit eignen sich zur Fragmentierung neigende Mischungen besser zur Skalierung durch Erhöhung der Walzengeschwindigkeit. Zudem lieferte das Midoux Modell für ein solches Material geschwindigkeitsunabhängige Ergebnisse (Abbildung 3.10.B).

Eine genauere Untersuchung des Unterschiedes in der geschwindigkeitsabhängigen Verdichtung von MCC und Lactose fand anhand von Tablettierdaten, die mit steigender Stempelgeschwindigkeit während der Kompression hergestellt wurden, statt (Abbildung 3.12.). Die betrachteten Stempelgeschwindigkeiten von 3, 30, 100 und 200 mm/s entsprechen umgerechnet Walzengeschwindigkeiten von 0,23, 2,3, 7,6 und 15,3 Upm. Mit zunehmender Stempelgeschwindigkeit traten besonders bei geringer Kraft Schwierigkeiten auf die vorgegebene Zielkraft zu erreichen und der Zielwert wurde übertroffen (Abbildung 3.12.A.). Dies könnte durch den verwendeten *force-mode* bedingt sein, wobei die Kraft solange erhöht wird bis die Zielkraft erreicht ist. Bei einer sehr hohen Stempelgeschwindigkeit kann es sein, dass der Kraftsensor nicht rechtzeitig das Erreichen des Zielwertes detektiert und es somit zu einem Überschießen kommt.

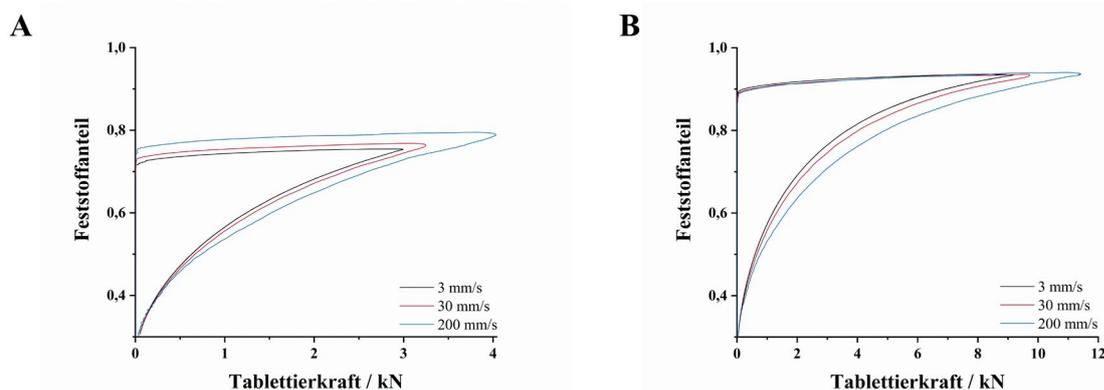


Abbildung 3.12. Beispiele von Kompressionsprofilen für MCC bei der Zielkraft von 3 kN (A) und 9 kN (B) unter der Verwendung von 3, 30 und 200 mm/s Stempelgeschwindigkeit hergestellt wurden. Jedes Profil stellt einen individuellen Kompressionsvorgang dar.

Nichtdestotrotz verschob sich das gemessenen Kompressionsprofil mit zunehmender Kompressionsgeschwindigkeit. So ist zum Erreichen des gleichen Feststoffanteiles der Tabletten bei höherer Kompressionsgeschwindigkeit eine höhere Tablettierkraft erforderlich. Umgekehrt resultieren bei gleicher Kraft geringere Feststoffanteile für höhere

Stempelgeschwindigkeiten (Abbildung 3.12.). Diese Beobachtung untermauert die Ergebnisse aus Abbildung 3.10.A.

Durch die Linearisierung der Kompressionsprofile für MCC Tabletten (Abbildung 3.13.A) wurde erkenntlich, dass sich analog zu den Kompressionsprofilen die resultierenden Geraden parallel verschoben. Dabei bleibt die Steigung und damit der Kompressibilitätsindex unverändert (Abbildung 3.13.A). Dennoch ändert sich das Verdichtungsverhalten geschwindigkeitsabhängig (Abbildung 3.12.A). Die Änderung des Druckes wird durch das Midoux Modell nicht erfasst, da der Kompressibilitätsindex identisch bleibt [28]. Dennoch wird nun einem Tablettierdruck mit gesteigerter Kompressionsgeschwindigkeit durch die Verschiebung der Geraden eine geringere Tablettendichte zugeordnet und somit der beobachtete Trend beim Walzenkompaktieren bestätigt. Ein identischer Trend konnte kürzlich von den Autoren des Midoux Modells selbst durch Auswertung eines verbesserten Midoux Modells (s.o.) beobachtet werden [126].

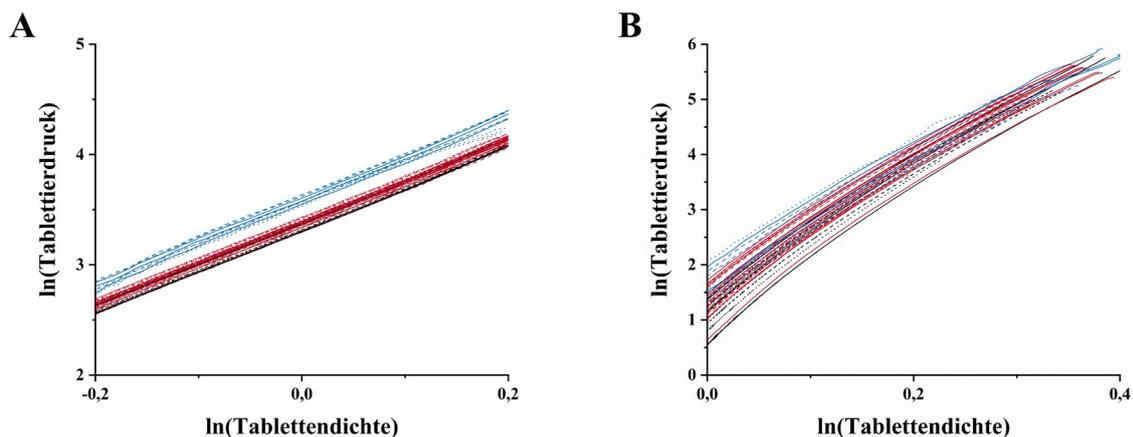


Abbildung 3.13. Bestimmung der Kompressibilitätsindices für MCC (A) und GL (B) bei den Stempelgeschwindigkeiten 3 (schwarz, $n = 3$), 30 (rot, $n = 10$) und 200 mm/s (blau, $n = 3$) für jeweils 3 (gepunktet), 9 (gestrichelt) und 15 kN (durchgezogen). Individuelle Kompressionen dargestellt.

Zur Verbesserung der Vorhersage des Midoux Modells für plastische Substanzen wie MCC und hohen Walzengeschwindigkeiten ist es zwingend erforderlich, dass Verdichtungsverhalten bei vergleichbar hohen Tablettiergeschwindigkeiten zu bestimmen, um den Einfluss der Geschwindigkeit in die Bestimmung der Schülpendichte miteinzubeziehen. Alternativ kann ein von der Kompaktierzeit abhängiger Term eingeführt werden, der die Kinetik der Verdichtung materialabhängig beschreibt [126]. Für Lactose wurde ein solcher geschwindigkeitsabhängiger Trend nicht beobachtet (Abbildung 3.13.B). Dies erklärt die Ergebnisse aus Abbildung 3.10.B. und 3.11.B.

Abschließend wurde die Granulatgrößenverteilung betrachtet. Aus Abbildung 3.14.A. wird verständlich, dass für MCC eine Erhöhung von P_{max} mit einer Erhöhung der mittleren Granulatgröße einherging. Dies ließ sich über die Erhöhung des $FA_{Schülpe}$ begründen (Abbildung 3.11.A) [66, 67]. Die Korrelation zwischen $FA_{Schülpe}$ und D50 ließ sich nicht auf FL übertragen. Hier war trotz einer gesteigerten Verdichtung kaum Einfluss auf den D50 sichtbar (vgl. Abbildung 3.11.B/3.14.B). Lediglich der höchste Druck zeigt eine Tendenz zu größeren Granulaten.

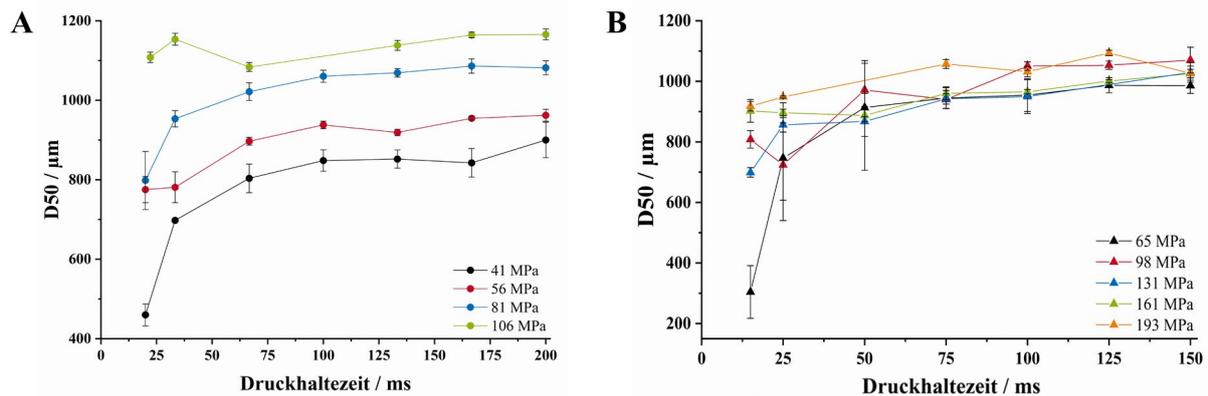


Abbildung 3.14. Einfluss der Druckhaltezeit auf den D50 bei steigenden P_{max} Werten für MCC (A) und FL (B), $MW \pm s$, $n = 3$.

Es war auffällig, dass für MCC die mittlere Granulatgröße bei 41 bzw. 56 MPa für Druckhaltezeiten unter 100 ms absank (Abbildung 3.14.A). Dieser Abfall ließ sich auf die abfallenden $FA_{Schülpe}$ unter diesen Bedingungen zurückführen (Abbildung 3.11.A).

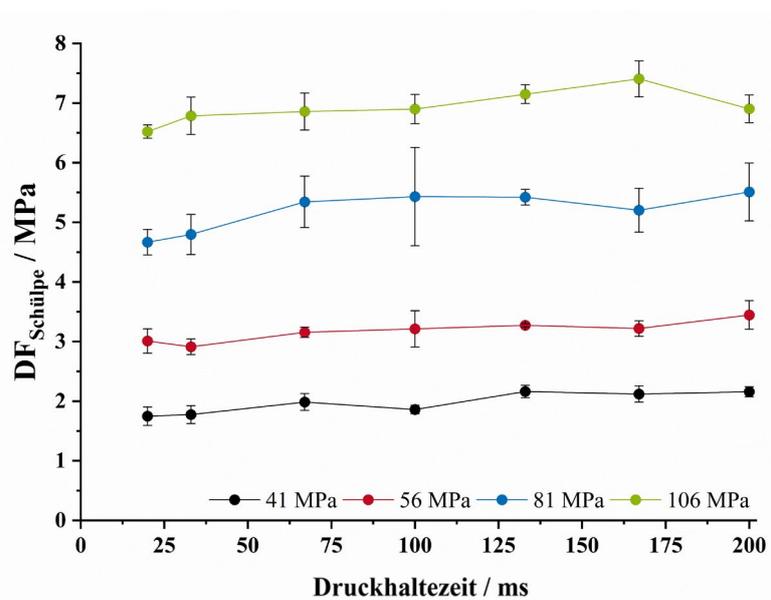


Abbildung 3.15. Einfluss der Druckhaltezeit auf die Druckfestigkeit der Schülpfen ($DF_{Schülpe}$) bei steigenden P_{max} Werten für MCC; $MW \pm s$, $n = 3$.

Darüber hinaus konnte ein Abfall von D_{50} bei 81 MPa beobachtet werden, der nicht mit dem Verlauf von $FA_{Sch\ddot{u}lpe}$ korrelierte. Dies ließ sich auf eine Reduktion der Druckfestigkeit der Schülpen ($DF_{Sch\ddot{u}lpe}$) um 0.81 MPa bei 33 bzw. 20 ms und 81 MPa gegenüber den anderen Werten in dieser Datenreihe zurückführen (Abbildung 3.15.). Unter allen anderen Drücken trat zwischen 200 ms und 20 ms eine geringere Reduktion der Druckfestigkeit zwischen 0.38 und 0.44 MPa auf. Aus den vorliegenden Daten ließ sich keine Erklärung für dieses Phänomen ableiten.

Für FL konnte insbesondere für P_{max} unterhalb der Fließspannung von 131 MPa eine Reduktion der mittleren Granulatgröße mit abnehmender Druckhaltezeit beobachtet werden, die nicht mit der Schülpendichte zusammenhing (vgl. Abbildung 3.11.B/3.14.B). Jedoch war eine weitergehende Untersuchung der $DF_{Sch\ddot{u}lpe}$ nicht möglich, da durch die Instabilität der Schülpen keine intakten Schlpenstcke zur Verfügung standen, die für eine Bestimmung erforderlich gewesen wären.

3.1.3.5. Einfluss der Walzenoberfläche auf den Prozesstransfer

In einem Walzenkompaktierprozess können Walzen mit unterschiedlicher Walzenoberfläche eingesetzt werden, wenn der Einzug des Pulvers in den Spalt verbessert werden muss [13]. Theoretisch betrachtet müsste eine Verwendung einer gerändelten Walze im Gegensatz zu einer glatten Walze bei sonst gleichen Prozessparametern zu einer Erhöhung des FA_S und daraus resultierend der $FA_{Sch\ddot{u}lpe}$ führen, weil sich der Einzugswinkel des Pulvers erhöht (Gleichung 1.2.) [16].

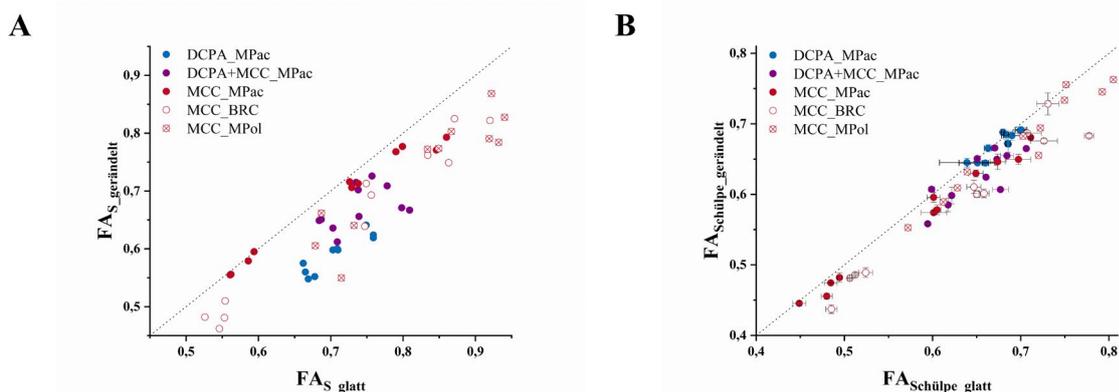


Abbildung 3.16. Vergleich der FA_S (A) und der $FA_{Sch\ddot{u}lpe}$ (B) zwischen glatten und gerändelten Walzen auf dem MINI-PACTOR[®] (MPac), BRC25 (BRC) und dem MINI-POLYGRAN[®] (MPol) für DCPA, DCPA+MCC und MCC unter gleichen Prozessparametern. $n = 1$ (A); $n = 3, MW \pm s$ (B), Ausnahme MCC_MPac ($n = 1$). Die gepunktete Linie repräsentiert jeweils $x = y$.

Abbildung 3.16.A zeigt, dass FA_S unter der Benutzung von glatten Walzen für alle untersuchten Kompaktoren und Formulierungen höher war. Lediglich MCC zeigte auf dem MINI-

PACTOR[®] vergleichbare Ergebnisse zwischen glatter und gerändelter Walze (Abbildung 3.16.A). Derselbe Trend wurde bei Betrachtung des $FA_{Sch\ddot{u}lpe}$ festgestellt. Allerdings lag die Streuung der Werte dichter an der $x = y$ Linie. Dennoch waren auch hier mit wenigen Ausnahme alle Sch\ddot{u}lpendichten unter der Benutzung von glatten Walzen h\ddot{o}her. Um eine m\ddot{o}gliche Erkl\ddot{a}rung f\ddot{u}r diese Beobachtung liefern zu k\ddot{o}nnen, wurde die Ausrichtung der ger\ddot{a}ndelten Walzen im Spalt zueinander untersucht. Nach R\ddot{u}cksprache mit den Herstellern der verwendeten Walzenkompaktoren zeigte sich, dass der S , welcher als Prozessparameter bei der Herstellung eingestellt wurde, den Abstand zwischen Hochpunkten der R\ddot{a}ndelungen wiedergab (Abbildung 3.17.).

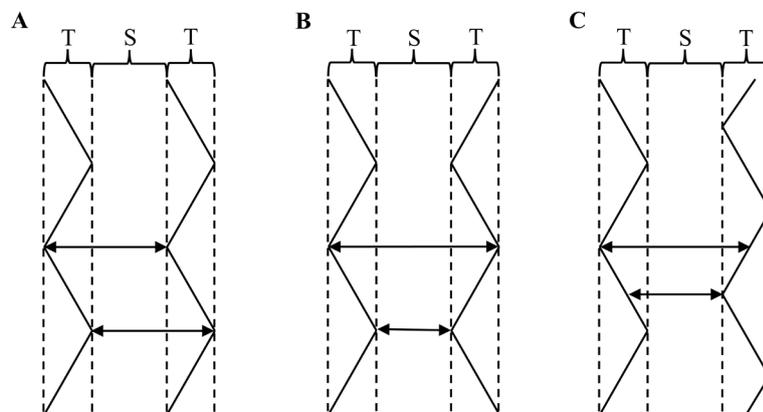


Abbildung 3.17. Schematischer Querschnitt der Ausrichtung zweier ger\ddot{a}ndelter Walzen mit der Kavitätentiefe (T) im Spalt (S) zueinander. **A** repr\dd{a}sentiert die ideale, **B** die ung\dd{u}nstigste und **C** eine zuf\dd{a}llige Ausrichtung.

Die Sch\dd{u}lpendicke im Spalt, die die Sch\dd{u}lpendichte mitbestimmt (Gleichung 1.2.), ist dabei abh\dd{a}ngig der Kavitätentiefe und der Ausrichtung der Walzen zueinander. Laut \dd{u}bereinstimmenden Herstellerangaben ist die Ausrichtung der Walzen zueinander nicht genauer spezifiziert. So gibt Abbildung 3.17. schematisch drei m\dd{o}gliche F\dd{a}lle wieder. Idealerweise sind die Walzen so ausgerichtet, dass ein Hochpunkt der R\dd{a}ndelung der einen Walze auf einen Tiefpunkt der R\dd{a}ndelung der anderen Walze trifft (Abbildung 3.17.A). Dies w\dd{u}rde zu einer gleichm\dd{a}\dd{u}igen Sch\dd{u}lpendicke und dem identischen P_{max} zu jedem Zeitpunkt gew\dd{a}hrleisten. F\dd{u}r diese Ausrichtung w\dd{u}rde sich $P_{max_ger\dd{a}ndelt}$ nach Gleichung 3.2. berechnen. Nichtsdestotrotz entspricht $P_{max_ger\dd{a}ndelt}$ unter den gleichen Prozessparametern nicht P_{max} . P_{max} ist h\dd{o}her als $P_{max_ger\dd{a}ndelt}$, da die Sch\dd{u}lpendicke im Spalt nicht nur von der Spaltbreite sondern auch von der Kavitätentiefe bestimmt wird. Daher m\dd{u}sste f\dd{u}r einen Prozesstransfer von glatten auf ger\dd{a}ndelte Walzen S um die Kavitätentiefe reduziert werden, um im Mittel den gleichen P_{max} und den gleichen Sch\dd{u}lpendurchsatz zu

erhalten (Gleichung 1.4./1.5.). Eine weitere Möglichkeit stellt die Anpassung der SKK über das Midoux Modell dar, damit $P_{\max_gerändelt} = P_{\max}$ gilt. Dabei würde sich allerdings der Durchsatz durch die dickeren Schülpen erhöhen. Somit ist ein Prozesstransfer zwischen glatten und gerändelten Walzen ohne Anpassung der Prozessparameter nicht möglich, was die Ergebnisse aus Abbildung 3.16. erklärt.

$$P_{\max_gerändelt} = \frac{2SKK}{D} \times \sqrt{\frac{2K}{\pi(S+T)/D}} \quad (3.2.)$$

Da die Ausrichtung der Walzen in der idealen Anordnung als unwahrscheinlich erscheint, liegt eine zufällige und wahrscheinliche Anordnung der Walzen (Beispiel Abbildung 3.17.C.) zwischen dem idealen Zustand (Abbildung 3.17.A.) und dem ungünstigsten Zustand (Abbildung 3.17.B.). In der ungünstigsten Anordnung (Abbildung 3.17.B.) würde die Schülpendicke zwischen S und $S + 2T$ schwanken, welches zu größeren Abweichungen der Schülpendichte über die Schülpenlänge führen würde. Beispielfhaft würde im schlechtmöglichsten Fall (Abbildung 3.17.B) P_{\max} bei einem S von 2,0 mm, einer Kavitätentiefe von 0,5 mm, einer SCF von 6,0 kN/cm und $K = 3,84$ zwischen 84 MPa und 68,5 MPa schwanken. Oder anders ausgedrückt ca. 10,2 % um den Mittelwert 76,25 MPa. In der zufälligen Ausrichtung liegt die Spanne lediglich zwischen $S + T$ und $S + 1,5T$. Bei allen drei Varianten liegt die mittlere Schülpendicke allerdings bei $S + T$. Somit muss bei der Verwendung des Midoux Modells $S + T$ statt S eingesetzt werden, um die Berechnung unter der Anwendung von gerändelten Walzen zu ermöglichen [28]. Dabei entscheidet die tatsächliche Anordnung der gerändelten Walzen über den Fehler der Schätzung.

Untersucht man nun die Anwendbarkeit des Midoux Modells unter der Nutzung von gerändelten Walzen, ergab sich, dass FA_{Mi} für alle getesteten Formulierungen durch die Verwendung von $S + T$ geringer ist als bei glatten Walzen (Abbildung 3.18.). Resultierend war auch FA_S in allen Formulierungen durch die Verwendung von gerändelten Walzen geringer und die Werte verschoben sich parallel zur gepunkteten Linie (Abbildung 3.18.). Somit war kein idealer Prozesstransfer ohne angepasste Prozessparameter möglich (siehe letzter Absatz).

Dennoch lässt sich die Auswirkung einer gerändelten Walze auf die Vorhersage des Modells überprüfen. Bei einer guten Übertragbarkeit müsste das RMSE zwischen FA_S und FA_{Mi} für glatte und gerändelte Walzen vergleichbar sein. Dies galt für reines MCC (0,048 vs. 0,060), wobei der leicht höhere RMSE für gerändelte Walzen nur durch die Abweichung der obersten Datenpunkte für gerändelte Walzen ausgelöst wurde. Je höher der Anteil an DCPA in der

Formulierung, desto höher die Abweichung der RMSE zueinander (0,007 vs. 0,065 für MCC+DCPA / 0,016 vs. 0,117 für DCPA).

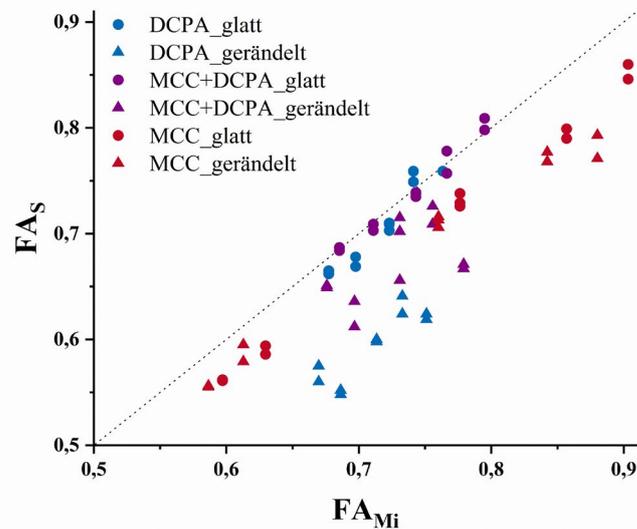


Abbildung 3.18. Formulierungsabhängige Auswirkung der Walzenoberfläche (glatt oder gerändelt) auf die Vorhersage des Midoux Modells (FA_{Mi}) für den FA_S auf dem MINI-FACTOR®. Individuelle Ergebnisse dargestellt.

Dies ließ sich durch die Beobachtung erklären, dass das Abstreifen der Schülpen von den gerändelten Walzen mit steigendem DCPA Anteil zunehmend fehlschlug und es zum Ausfüllen der Kavitäten kam, weil die selbstschmierenden Eigenschaften der MCC mit abnehmendem Anteil in der Formulierung reduziert wurden. So entspricht der gemessene \dot{m} nicht dem tatsächlich produzierten und das Modell überschätzt den gemessenen FA_S . Somit kann keine Aussage über die DCPA-haltigen Formulierungen unter der Verwendung von gerändelten Walzen in Bezug auf das Midoux Modell getroffen werden. Ein Zusatz von Schmiermitteln in der Pulvermischung könnte dazu führen, dass das Abstreifen der Schülpen von der Walze durch die Reduktion der Reibung erleichtert wird und eine genauere Messung des Schülpendurchsatzes zulässt. Dabei kämes es zu einer Reduktion der Wandreibung [129]. Allerdings wird dadurch auch der Einzugswinkel und P_{max} reduziert [116, 129], das zu einer Reduktion der Verdichtung führt und nicht vom Midoux Modell erfasst wird. Zudem kann es zu einer Verringerung der Druckfestigkeit der resultierenden Tabletten [129, 130] und einer Erhöhung der Zerfallszeit durch den Einsatz von Schmiermitteln kommen [131]. Des Weiteren verschlechtern sich die Fließeigenschaften des Pulvers, welches mit einer inhomogenen Schülpenbildung assoziiert ist [116]. Inwieweit dies die Ergebnisse des Midoux Modells beeinflussen, bleibt zu untersuchen.

3.1.4. Zusammenfassung

Als Standardmethode zur Skalierung eines Walzenkompaktionsprozesses gilt die Nutzung eines Kompaktors mit größerer Walzenbreite bei sonst identischen Prozessparametern. Dies führt zu guten Übereinstimmungen der Feststoffanteile der Schülpen zwischen beiden Skalen und wird sinnvollerweise häufig für die Skalierung zwischen Entwicklung und Produktion genutzt. Nachteilig zeigt sich, dass ein sehr hoher Kostenaufwand durch die Bereitstellung zweier Walzenkompaktoren besteht.

Aus diesem Grund stellt die Anwendung des Midoux Modells, das den Einfluss der Prozessparameter auf den P_{max} und damit auf die Verdichtung der Schülpen in einen direkten mathematischen Zusammenhang überführt, eine einfach anzuwendende und kostenneutrale Alternative dar. Es ist keine empirische Anpassung der Prozessparameter erforderlich. Einschränkend lässt sich sagen, dass die notwendige Bestimmung der Kompressibilitätsindices in den richtigen Druckbereichen und eine hohe Linearität der Datenpunkte als fehleranfällig festgestellt wurde.

Die Eignung des Midoux Modells für die Anwendung zur Skalierung wurde anhand von drei Versuchsreihen untersucht. Eine Skalierung kann durch eine Veränderung der Spaltbreite, des Walzendurchmessers oder der Walzengeschwindigkeit bewirkt werden. Die Größen der Spaltbreite und des Walzendurchmessers gehen in die Midoux Gleichung ein. Eine Veränderung dieser Größen kann unter Anpassung der spezifischen Kompaktierkraft ausgeglichen werden und die Midoux Zahl und damit der maximale Druck im Spalt gleichgehalten werden. Beide Strategien eignen sich grundsätzlich, um ein erfolgreiches Skalieren durchzuführen. Allerdings zeigt sich in beiden Fällen, dass durch Anpassung der spezifischen Kompaktierkraft eine Überkompensation stattfindet. Es konnten höhere Feststoffanteile bei höherer Spaltbreite und geringerem Walzendurchmesser festgestellt werden. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Erhöhung des Einzugswinkels mit höherer Spaltbreite und höherem Walzendurchmesser nicht ausreichend vom Modell erfasst wird und daher in einer Überkompensation resultiert.

Die Untersuchung der Walzengeschwindigkeit als möglicher Skalierungsfaktor, welcher allerdings nicht im Modell abgebildet ist, zeigt, dass es materialabhängige Unterschiede gibt. Für MCC, als Repräsentant für plastische und viskoelastische Stoffe, nimmt der Wert für die Vorhersagegenauigkeit des Midoux Modells mit zunehmender Walzengeschwindigkeit ab. Eine Erklärung für die Ergebnisse liefern uniaxiale Kompressionsversuche. Mit erhöhter Kompressionsgeschwindigkeit verändert sich das Verdichtungsverhalten und es werden bei

gleicher Kraft geringere Feststoffanteile gemessen. Der vom Midoux Modell erfasste Kompressibilitätsindex und damit P_{max} bleibt allerdings unverändert. Dennoch ermöglicht die Bestimmung des Verdichtungsverhaltens des Pulvers bei zur Walzengeschwindigkeit vergleichbaren Stempelgeschwindigkeiten eine Abschätzung des Effektes der Geschwindigkeit auf die Dichte der Schülpen. Somit könnte eine geschwindigkeitsbestimmte Kalibrierung des Druckes gegen die Dichte zu einer Verbesserung der Vorhersage der Schülpendichte beitragen. Für verschiedene sprödebrüchige Lactose Qualitäten konnte ein solcher Einfluss der Geschwindigkeit hingegen nicht festgestellt werden.

Abschließend wurde ein Prozesstransfer zwischen glatten und gerändelten Walzen simuliert. Dabei wurde festgestellt, dass die Ausrichtung der gerändelten Walzen im Spalt nicht genau spezifiziert ist und daher zufällig erfolgt. Bei allen möglichen Ausrichtungen wurde im Durchschnitt eine Schülpendicke im Spalt von Spaltbreite plus Kavitätentiefe gemessen, wobei um den Mittelwert herum unterschiedliche Spannweiten festgestellt wurden. Aus diesem Grund muss im Midoux Modell zur korrekten Berechnung die Spaltbreite durch die Kavitätentiefe erweitert werden. Ein idealer Prozesstransfer erfolgt daher unter Reduktion der Spaltbreite mit der Kavitätentiefe. Dies würde zu vergleichbaren Drücken und Durchsätzen führen. Auch ohne Anpassung der Spaltbreite auf der gerändelten Walze konnte für MCC eine ähnliche Vorhersagegüte des Midoux Modells bestimmt werden. Höhere Anteile von dibasischem Calciumphosphat-Anhydrat in der Formulierung resultierten in erschwerter bzw. unvollständiger Abstreifung der Schülpen von der Walze, welches den gemessenen Feststoffanteil verfälscht. Somit sind keine Aussagen zu solchen Formulierungen möglich. Welchen Einfluss der Einsatz von Schmiermittel auf die Anwendung des Midoux Modells hat, bleibt zu untersuchen.

3.2. Etablierung einer neuartigen prozessanalytischen Technologie unter Benutzung der Midoux Zahl²

3.2.1. Einleitung

Wie bereits beschrieben, beschränkt sich das Midoux Modell auf die Vorhersage des FA_S , also des Feststoffanteils der Schülpen am Punkt der höchsten Verdichtung im Spalt [28]. Die sich anschließende elastische Rückdehnung wird nicht betrachtet, ist aber der entscheidende Faktor zum Erreichen der $FA_{Schülpe}$. Die $FA_{Schülpe}$ ist ein wichtiges kritisches Qualitätsattribut der Schülpen und bestimmt maßgeblich die Granulatgrößenverteilung und die Tablettierbarkeit der Granulate [37]. Als schnelle und genaue Methode zur Bestimmung der elastischen Rückdehnung über das Volumen der Schülpen wurde die Lastertriangulation postuliert. Bisherige Ansätze fanden *off-line* [132] oder *at-line* [89] statt. Aus diesem Grund wird in diesem Teil der Dissertation eine *in-line* Messmethode mittels Lasertriangulation etabliert, die im Sinne einer prozessanalytischen Technologie die Bestimmung der elastischen Rückdehnung ermöglicht. Die Messung der elastischen Rückdehnung befähigt die Ermittlung der $FA_{Schülpe}$, wenn FA_S bekannt ist [133]. Ziel war es daher, unter Verwendung des Midoux Modells ein Vorhersagemodell für $FA_{Schülpe}$ nach elastischer Rückdehnung zu entwickeln. Dazu wurden sechs verschiedene Formulierungen, zwei verschiedene Messpositionen des Lasers und der Einfluss der Walzengeometrie untersucht. Das Midoux-basierte Vorhersagemodell wurde mit einem zweiten Modell, das auf der Messung der FA_S über den Schülpendurchsatz beruht, verglichen.

² Teile dieses Abschnitts sind bereits in dem Manuskript *Laser Triangulation Based In-Line Elastic Recovery Measurement for the Determination of Ribbon Solid Fraction in Roll Compaction* publiziert (siehe Publikationen)

3.2.2. Off-line Messung der elastischen Rückdehnung

Um zu überprüfen inwieweit die Berechnung der $ER_{Absolut}$ unter Nutzung von FA_S und $FA_{Schülpe}$ über Gleichung 6.5. mit der tatsächlichen Messung der $ER_{Absolut}$ über die Schülpendicke (Gleichung 6.4.) übereinstimmt, wurden *off-line* Messungen der Schülpendicke mit einem Messschieber nach vollständiger elastischer Rückdehnung durchgeführt. Für SKK zwischen 4 und 10 kN/cm und einem S von 2,0 mm konnten für MCC $ER_{Absolut}$ zwischen 10 und 20 % gemessen werden (Abbildung 3.19.). In diesem Druckbereich bis ca. 140 MPa wurden für Tabletten aus MCC elastische Rückdehnungen von 8-9 % bestimmt [59]. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei der Simulation des Walzenkompaktierens mittels Hybridmodellierung erzielt [60]. Zur Untersuchung, inwieweit dieser Unterschied durch ein Laminieren der Schülpfen verursacht sein könnte, was von außen nicht sichtbar war, wurden exemplarische X μ CT-Querschnittsmessungen der Schülpfen durchgeführt. Dabei konnte lediglich ein minimaler Riss und kein offensichtliches Laminieren der Schülpfen detektiert werden (Abbildung 3.20.). Somit muss ein anderer Grund für die Unterschiede in der elastischen Rückdehnung in Betracht kommen. Die Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass Walzenkompaktieren und Tablettieren bzw. die Simulation des Kompaktierens durch uniaxiale Verpressung mechanistisch nicht vollständig vergleichbar sind. Aus diesem Grund musste ein Korrekturfaktor verwendet werden, um die Herstellung von Schülpfen und „Schülpletten“ mit vergleichbarer $FA_{Schülpe}$ zu ermöglichen [112].

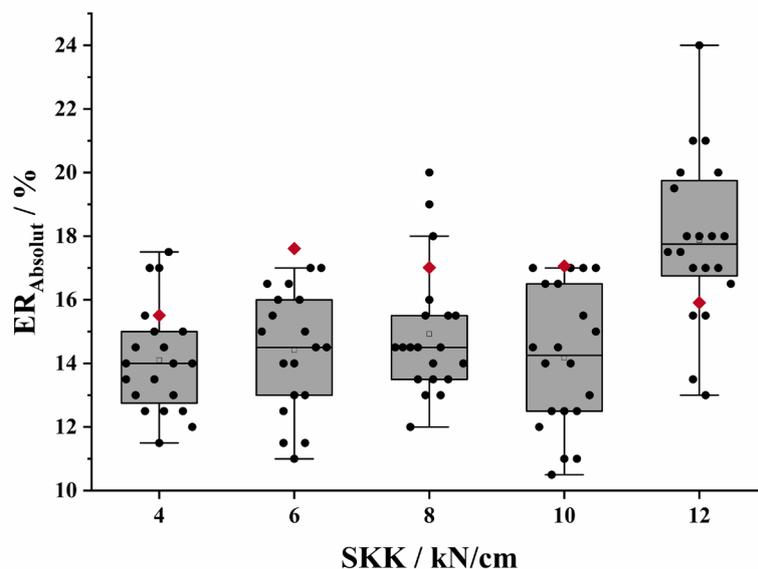


Abbildung 3.19. Vergleich der off-line Bestimmung der $ER_{Absolut}$ (Boxplots, schwarz, $n = 20$) mit der berechneten $ER_{Absolut}$ (rot, $n = 1$) bei steigender SKK. Boxplots beinhalten den Interquartilsabstand (IQA), die einzelnen Datenpunkte (\bullet), den Mittelwert (\square), den Median ($-$) und den 1,5 IQA (Fehlerbalken).

Die Druckabhängigkeit der elastischen Rückdehnung für MCC verhielt sich tendenziell jedoch gleich. So stieg die elastische Rückdehnung der Tabletten bei Drücken > 150 MPa an [59], was die gesteigerte elastische Rückdehnung bei 12 kN/cm (~ 168 MPa) erklären würde (Abbildung 3.19.). Das Minimum an elastischer Rückdehnung, das bei 150 MPa beobachtet wurde [59], konnte hingegen mit der in dieser Arbeit genutzten Methode nicht bestätigt werden. In dem genannten Druckbereich lagen die gemessenen elastischen Rückdehnungen über alle *SKK* ohne erkennbare Tendenzen im Mittel bei 14 - 15 % mit vergleichbarer Streuung.

In Bezug auf die über FA_S hergeleitete elastische Rückdehnung (Gleichung 6.5.) konnte gezeigt werden, dass nur in einem Fall bei 6 kN/cm der berechnete Wert außerhalb des $1,5$ IQA der mit dem Messschieber gemessenen Datenreihe liegt und somit als Ausreißer zu werten wäre (Abbildung 3.19., rot). Für alle anderen *SKK* konnte die $ER_{Absolut}$ halbwegs abgeschätzt werden, so dass im Folgenden die Berechnung der elastischen Rückdehnung der Dickenmessung gleichgesetzt verwendet wurde.

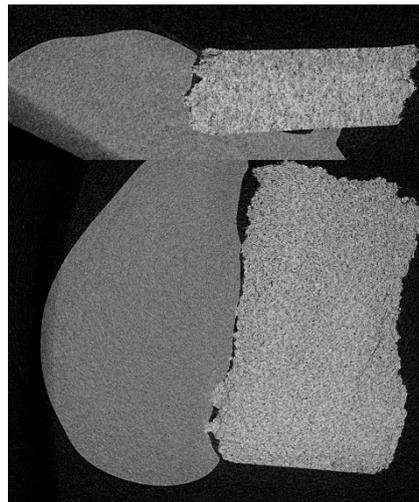


Abbildung 3.20. $X\mu$ CT Querschnitte (hellgrau) durch die Schülpenbreite (oben) und die Schülpenlänge (unten). Schülpenhalter ist in dunkelgrau dargestellt.

3.2.3. *In-line* Messung der elastischen Rückdehnung mittels Lasertriangulation

Abbildung 3.21. zeigt vier exemplarische Messungen der *in-line* Schülpendicke Δx auf der glatten oder gerändelten Walze und den zugehörigen S , der vom Kompaktor aufgezeichnet wurde. Zu Beginn jedes Versuches war das Initialisierungsmuster durch die Veränderung von S um $\pm 0,4$ mm sichtbar (Abbildung 3.21.A). Danach stellte sich das Fließgleichgewicht ein und die Spaltbreite S schwankte im Auswertungsbereich geringfügig um den Zielwert (Abbildung 3.21.B). Δx fluktuierte hingegen deutlicher. Dabei waren die Fluktuationen unter Benutzung von gerändelten Walzen größer, was über die Rändelung der hergestellten Schülpen selbst erklärt werden kann (Abbildung 3.22.). Zusätzlich kam es zum transversalen Aufreißen

der Schülpen. Beides war in den unprozessierten Messdaten des Lasers wiederzufinden (Abbildung 3.23.). Das Hintergrundrauschen resultierte durch die Abfolge von „Berg und Tal“ der Rändelung und die regelmäßigen Peaks durch das transversale Aufreißer der Schülpen (Abbildung 3.22.). Beides spiegelte sich in den größeren Fluktuationen von Δx nach der Datenprozessierung im Vergleich zur Nutzung von glatten Walzen wieder (Abbildung 3.21.B). Die kleineren Fluktuationen von Δx mit glatten Walzen lassen sich durch eine leichte Umwucht der Walze selbst erklären. Diese war mittels Lasertriangulation messbar und beträgt ca. 25 μm zwischen Minimum und Maximum (Abbildung 3.24.). Die messbare Amplitude korrelierte dabei mit der Walzengeschwindigkeit (siehe Abschnitt 3.3.2./Abbildung 3.32.).

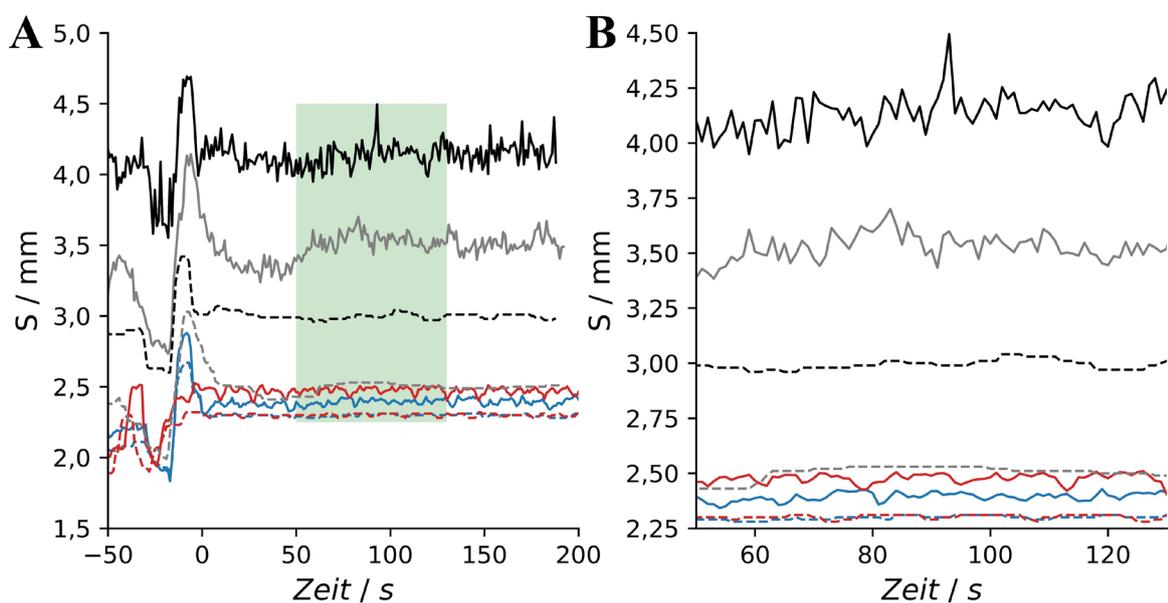


Abbildung 3.21. Übersichtsdarstellung von S (gestrichelt) mit dem dazugehörigen Δx (durchgezogen) über die gesamte Messzeit (A) und im zur Auswertung genutzten Teilausschnitt (B) für *MCC_gerändelt_1*, *MCC_gerändelt_2*, *MCC* und *MCC_90*.

Auffällig war, dass Δx unter der Benutzung von gerändelten Walzen viel höher erschien, als mit glatten Walzen. Dies würde zu einer unrealistisch hohen elastischen Rückdehnung von im Median ca. 40 % führen (Abbildung 3.25.A). Diese zu hohen Werte ließen sich darüber erklären, dass S bei gerändelten Walzen nicht der Schülpendicke im Spalt entspricht und daher der richtige Bezugspunkt für die Berechnung fehlte (siehe Abschnitt 3.1.3.4./3.17.). Die Schülpendicke im Spalt ist durch die nicht spezifizierte Ausrichtung der gerändelten Walzen zueinander unbekannt und macht eine sinnvolle Berechnung der $ER_{in-line}$ unmöglich. Aus diesem Grund konnte der Versuchsteil unter der Verwendung von gerändelten Walzen für die weitere Interpretation der elastischen Rückdehnung nicht berücksichtigt werden (Abbildung 3.25.B/3.26.) und die Methode ist nur für glatte Walzen geeignet.



Abbildung 3.22. In-line Triangulationslasermessung unter der Benutzung von gerändelten Walzen mit MCC.

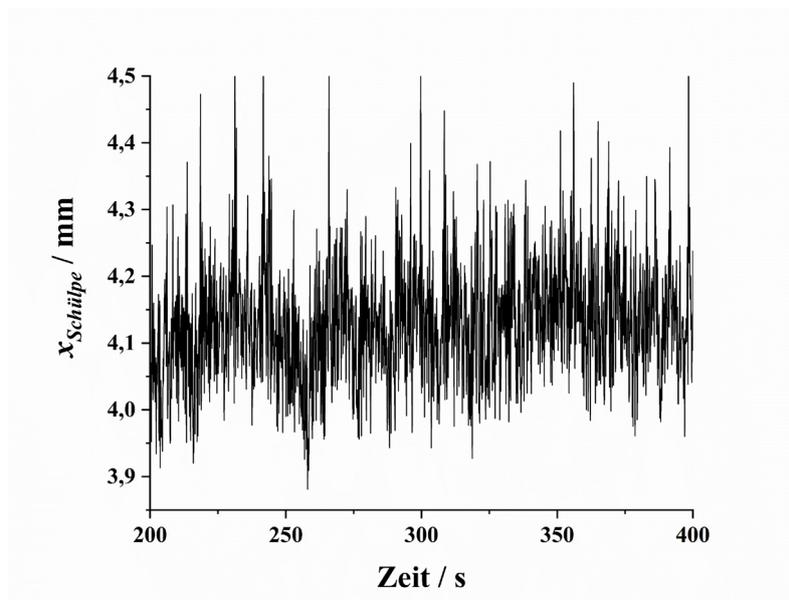


Abbildung 3.23. Beispiel unprozessierte $x_{Schülpe}$ Messung über 200 Sekunden im Fließgleichgewicht unter Benutzung von gerändelten Walzen bei einer Walzengeschwindigkeit von 2,0 Upm.

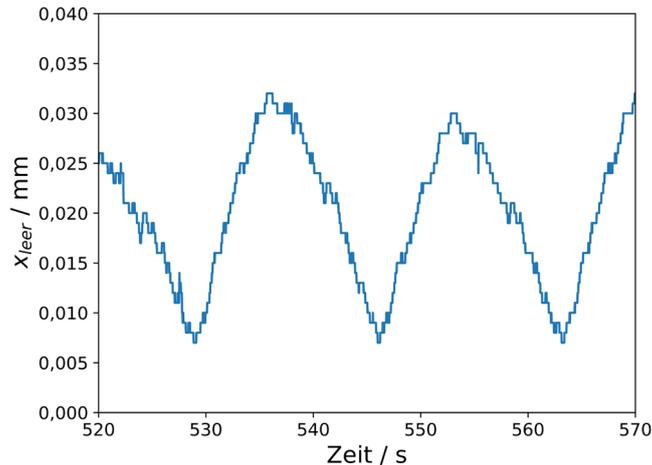


Abbildung 3.24. Messbare Unwucht der Walze im Leerlauf bei einer Walzengeschwindigkeit von 3,5 Upm.

Bezogen auf die Messposition des Triangulationslasers wurde deutlich, dass höhere Δx mit fortschreitender Messposition entlang der Walzenumdrehung bestimmt werden konnten (vgl. MCC und MCC_90, Abbildung 3.21.). Dies deutet darauf hin, dass die elastische Rückdehnung nach Passage des Spaltes zeit- und damit positionsabhängig ist. $ER_{in-line}$ stieg zwischen den beiden untersuchten Messpositionen von $4,82 \pm 0,92 \%$ auf $8,83 \pm 1,72 \%$ und zeigt eine signifikante Erhöhung (Abbildung 3.25.B).

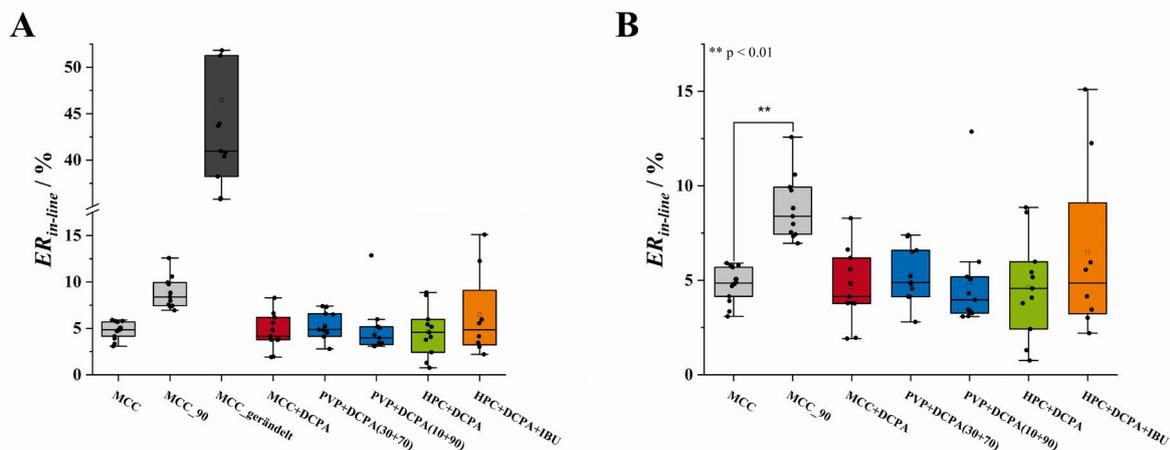


Abbildung 3.25. $ER_{in-line}$ von allen Datenreihen (A) und nach Exklusion von MCC_gerändelt (B). Boxplots (HPC+DCPA+IBU: $n = 8$, MCC: $n = 14$, sonst $n = 11$) beinhalten den Interquartilsabstand (IQA), die einzelnen Datenpunkte (\rightarrow), den Mittelwert (\blacklozenge), den Median (∇) und den $1,5IQA$ (Fehlerbalken). Sternchen (**) zeigen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) an.

Dennoch wurde $ER_{Absolut}$ nicht erreicht, was darauf hindeutet, dass entweder die Zeit auf der Walze zu kurz war, um die vollständige ER auszubilden oder diese durch das Einklemmen auf der Walze zwischen den Dichtungskragen verhindert wurde (vgl. Abbildung 3.25.B/3.26.A). Nachteilig an der Messposition von 90° zum Spalt zeigte sich hingegen, dass eine fortwährende Reinigung des Laserobjektivs durch Verstauben während der Prozesszeit nötig war, um eine

Messung aufrecht zu erhalten. Aus diesem Grund wurde die Messposition bei 45° zum Spalt als Standard festgelegt und bei allen weiteren Versuchen verwendet.

Es konnte kein signifikanter Unterschied von $ER_{in-line}$ unter der Verwendung der 45° Messposition zwischen den verschiedenen Formulierungen gefunden werden (Abbildung 3.25.B). Alle Werte liegen im Mittel bei ca. 5 % und es konnte nur ein Ausreißer Wert über alle 8 Datenreihen detektiert werden (Abbildung 3.25.A). Eine stichprobenartige Vergleichsmessung der elastischen Rückdehnung für MCC am Walzenrand ($n = 5$) führte zu keiner Reduktion der $ER_{in-line}$ und damit der Schülpendicke ($4,8 \pm 0,9$ % vs. $4,4 \pm 0,8$ %; $MW \pm s$). Dies zeigt den Nutzen der verwendeten Kragendichtung und belegt eine homogene Verteilung der Dichte entlang der Walzenbreite [17, 35, 116].

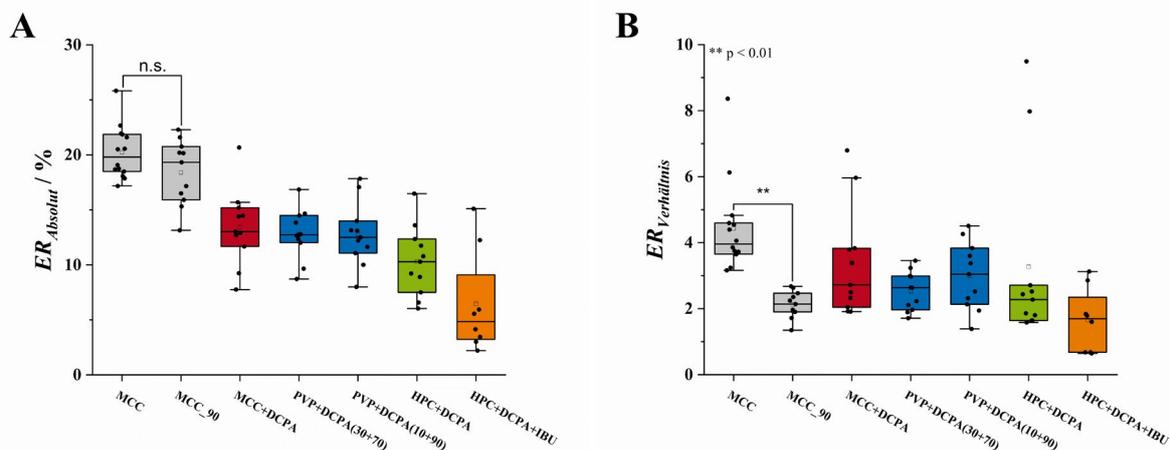


Abbildung 3.26. Darstellung von $ER_{Absolut}$ (A) und $ER_{Verhältnis}$ (B). Boxplots (HPC+DCPA+IBU: $n = 8$, MCC: $n = 14$, sonst $n = 11$) beinhalten den Interquartilsabstand (IQA), die einzelnen Datenpunkte (\blacklozenge), den Mittelwert (\square), den Median (\rightarrow) und den 1,5IQA (Fehlerbalken). Sternchen (**) zeigen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) an.

MCC zeigte mit $18,4 \pm 2,9$ bzw. $20,2 \pm 2,4$ % ($MW \pm s$) die höchste $ER_{Absolut}$. Es konnte kein signifikanter Unterschied der $ER_{Absolut}$ zwischen den beiden untersuchten Messpositionen festgestellt werden (Abbildung 3.26.A). Dies spricht für die Reproduzierbarkeit der Methode, da die gleichen experimentellen Bedingungen vorlagen und die $ER_{Absolut}$ unabhängig von der Messposition der $ER_{in-line}$ sein muss. Die Zugabe von sprödebrüchigem DCPA in den Placebo-Formulierungen reduzierte die $ER_{Absolut}$ auf $13,4 \pm 3,4$ %; $12,8 \pm 2,3$ %; $12,8 \pm 2,8$ % und $10,3 \pm 3,1$ % ($MW \pm s$) (Abbildung 3.26.A). Der hohe Anteil von fast 70 % Ibuprofen in der letzten Formulierung verringerte die $ER_{Absolut}$ im Mittel weiter (Abbildung 3.26.A). Somit ist eine geringere Kompressibilität, ausgedrückt durch einen höheren Kompressibilitätsindex K , mit einer geringeren Elastizität der Formulierung assoziiert (Abbildung 3.27.).

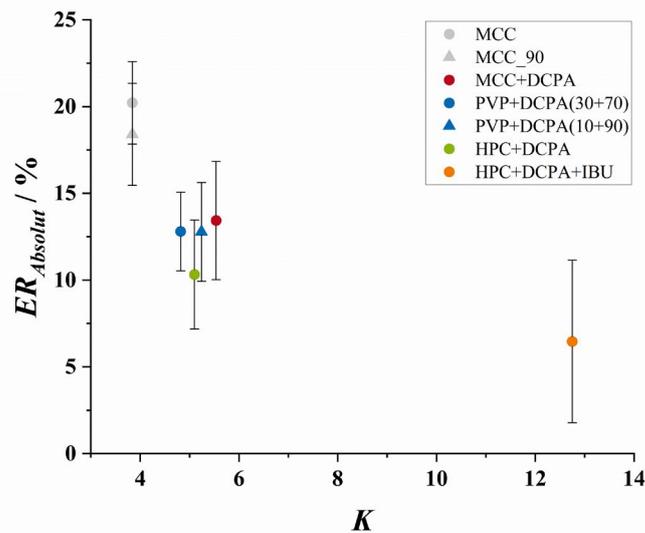


Abbildung 3.27. Abhängigkeit $ER_{Absolut}$ von K ; $MW \pm s$, HPC+DCPA+IBU: $n = 8$, MCC: $n = 14$, sonst $n = 11$.

Des Weiteren konnte kein Prozessparameter beobachtet werden, der das $ER_{Verhältnis}$ signifikant beeinflusste (Abbildung 7.2.). Dadurch kann $ER_{Verhältnis}$ unabhängig von den verwendeten Prozessparametern für die Vorhersage der $FA_{Schülpe}$ verwendet werden (Gleichung 6.9./6.10.). Allerdings konnten für die Arzneistoff-Formulierung lediglich 8 von 11 angesetzten Experimenten vermessen werden, da bei der geringeren SKK transversales Laminieren auftrat [55]. Dies machte eine *in-line* Messung unmöglich, da sich die Schülpe nach Passage des Spaltes von der Walze löste und somit die Vorhersage der $FA_{Schülpe}$ verhinderte. Somit lässt sich hier keine Aussage über die Signifikanz der Faktoren machen (Abbildung 7.2.). $ER_{Verhältnis}$ war hingegen sowohl von der Formulierung, als auch der Messposition des Triangulationslasers abhängig (Abbildung 3.26.B). Dabei zeigte MCC bei der 45° Messposition das höchste $ER_{Verhältnis}$ mit $4,4 \pm 1,4$, das bei der 90° Position durch die fortschreitende elastische Rückdehnung auf $2,1 \pm 0,4$ reduziert wurde. Alle anderen Placebo-Formulierungen liegen im Mittel bei 2,5 bis 3,4. Auf Grund der geringen $ER_{Absolut}$ der Ibuprofen-Formulierung reduzierte sich das mittlere $ER_{Verhältnis}$ auf 1,7 und über 50 % der elastischen Rückdehnung ließ sich bereits bei der 45° Messposition bestimmen.

Einzelne Ausreißer der Datenreihen, wie bei MCC, MCC+DCPA und HPC+DCPA (Abbildung 3.25.B), lassen sich möglicherweise durch eine Verschmutzung des Laserobjektivs erklären. Wiederholung einzelner Versuchsteile für MCC ergab eine bessere Übereinstimmung mit den übrigen Resultaten. Nichtsdestotrotz wurden alle durchgeführten 14 Durchläufe in die Auswertung miteinbezogen. Ein Verbesserungsansatz wäre die fortwährende Reinigung des

Laserobjektivs durch einen Druckluftstrom unabhängig von der Messposition des Lasers. Dabei müsste allerdings eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch die Vibration des Lasers mituntersucht werden.

3.2.4. Vorhersage des Feststoffanteils nach elastischer Rückdehnung

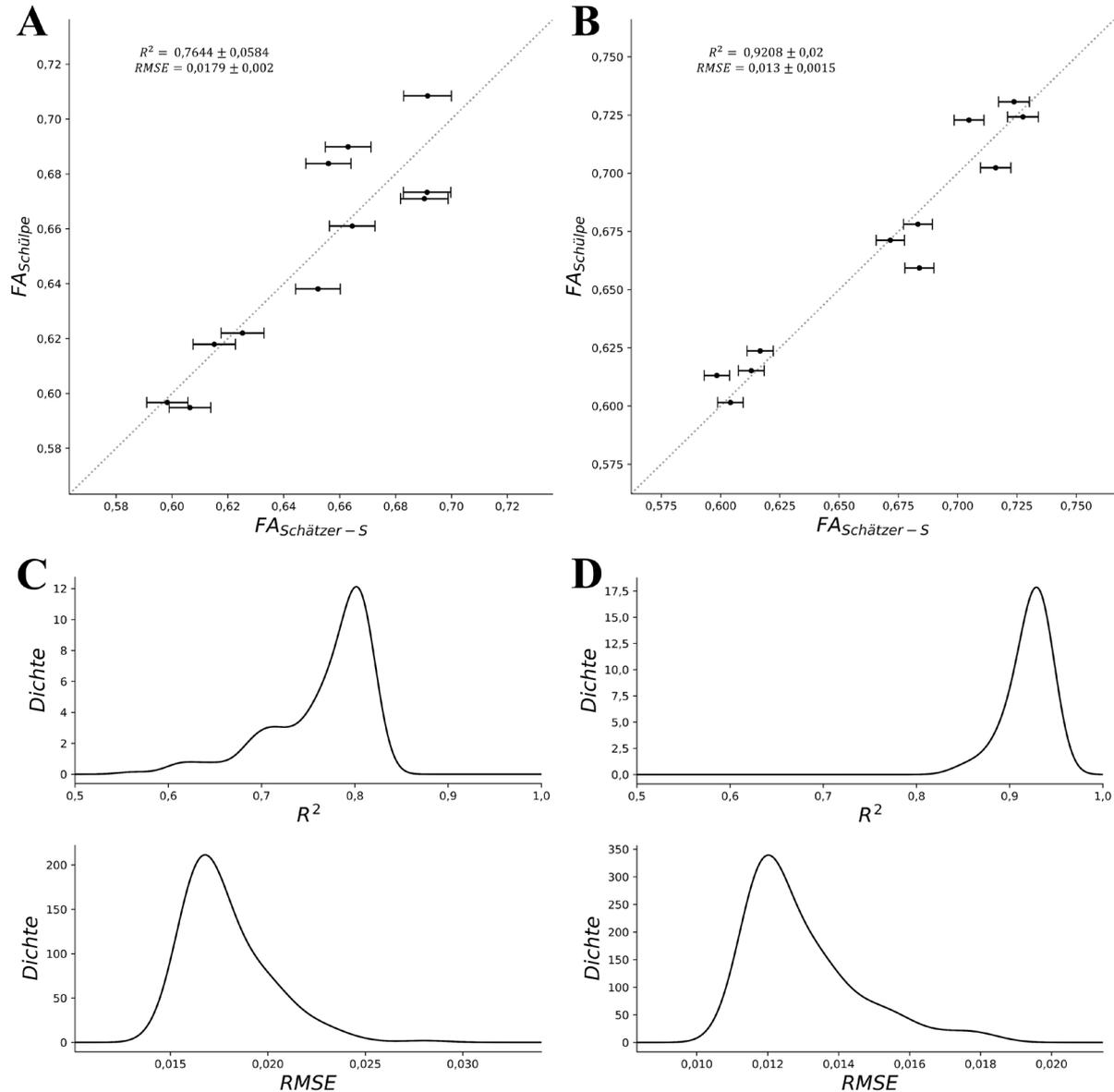


Abbildung 3.28. Vorhersage der $FA_{Schülpe}$ ausgehend von FA_S für MCC+DCPA(A) und PVP+DCPA(30+70)(B) mit den dazugehörigen R^2 und RMSE-Dichteverteilung (C und D). A und B repräsentieren $MW \pm s$ mit 10^5 Wiederholungen für $n = 1$. Gepunktete Linie repräsentiert $x = y$.

Im Folgenden wurden $ER_{in-line}$ und $ER_{Verhältnis}$ genutzt, um auf Basis des FA_S und FA_{Mi} die $FA_{Schülpe}$ vorherzusagen (Gleichung 6.9. und 6.10.). So wurden zwei Typen an Vorhersagemodellen entwickelt. Der erste Typ geht von FA_S aus und ist beispielhaft für zwei Formulierungen in Abbildung 3.28. gezeigt. Voraussetzung für die Aufstellung beider Vorhersagemodelle ist die Bestimmung des $ER_{Verhältnis}$, das im vorhinein bestimmt werden

muss. Dazu können zum Beispiel drei Experimente durchgeführt werden, die den gesamten angestrebten experimentellen Raum abdecken. Auf Grundlage des Mittelwertes der Ergebnisse können dann innerhalb des vorher definierten experimentellen Raumes unter Bestimmung von $ER_{in-line}$ die $FA_{Schülpe}$ geschätzt werden (Gleichungen 6.9. und 6.10.). Zur Darstellung der Güte dieser Methode wurde das $ER_{Verhältnis}$ der hier dargestellten Modelle (Abbildung 3.28. und 3.29.) zufällig basierend auf drei der elf durchgeführten Experimente pro Formulierung iterativ bestimmt und basierend auf dem Mittelwert Schätzwerte der $FA_{Schülpe}$ für alle Versuchsläufe ermittelt.

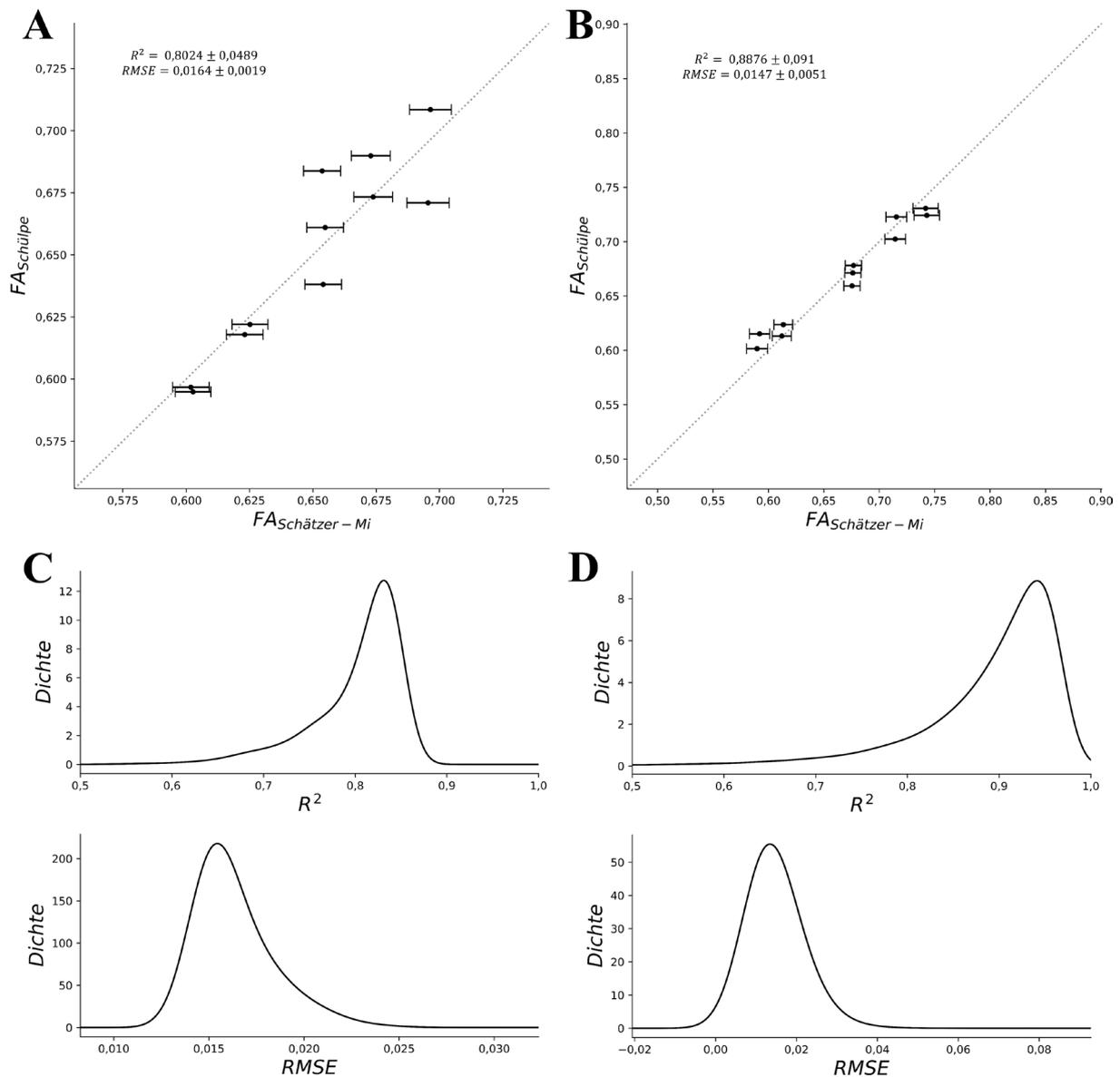


Abbildung 3.29. Vorhersage der $FA_{Schülpe}$ ausgehend von FA_{Mi} für MCC+DCPA(A) und PVP+DCPA (30+70)(B) mit den dazugehörigen R^2 und RMSE-Dichteverteilung (C und D). A und B repräsentieren $MW \pm s$ mit 10^5 Wiederholungen für $n = 1$. Gepunktete Linie repräsentiert $x = y$.

Durch die iterative Bestimmung ergibt sich eine Verteilung der Schätzwerte pro Experiment um ihren Mittelwert und damit eine Verteilung von R^2 und RMSE, die für jedes Modell in den Abbildungen aufgelistet wird.

Auf Grund der ähnlichen Kompressibilität von MCC+DCPA und PVP+DCPA (30+70) war der ermittelte Bereich der Feststoffanteile sehr ähnlich (vgl. Abbildung 3.28.A/3.28.B). Die Vorhersagekapazität für die MCC+DCPA-Formulierung war geringer und führte zu einem kleineren R^2 ($0,76 \pm 0,06$ vs. $0,92 \pm 0,02$) und einem leicht höheren RMSE ($0,018 \pm 0,002$ vs. $0,013 \pm 0,002$). Dies ließ sich durch zwei $ER_{\text{Verhältnis}}$ Werte erklären, die von der restlichen Datenreihe abweichen (Abbildung 3.26.B). Folglich bildete sich ein Ansatz einer multimodalen R^2 Dichteverteilung (Abbildung 3.28.C). Nichtsdestotrotz ließ sich für beide Formulierungen $FA_{\text{Schülpe}}$ zuverlässig und nur mit geringer Abweichung vorhersagen.

Das zweite aufgestellte Vorhersage Modell geht von FA_{Mi} aus. Hier wurden vergleichbare Ergebnisse für $FA_{\text{Schätzer-Mi}}$ zur Vorhersage der $FA_{\text{Schülpe}}$ erzielt (vgl. Abbildung 3.29./Abbildung 3.28.). MCC+DCPA zeigte unter Benutzung des Midoux Modells leicht bessere R^2 und RMSE Dichteverteilungen von $0,80 \pm 0,05$ bzw. $0,016 \pm 0,002$. Für PVP+DCPA(30+70) wurde allerdings eine erhöhte Breite der R^2 sowie der RMSE Dichteverteilung detektiert (Abbildung 3.29.C). Die Mittelwerte der R^2 und RMSE Dichteverteilungen unterscheiden sich hingegen kaum ($0,92$ vs. $0,89$ bzw. $0,013$ vs. $0,015$). Da keine Abweichungen im $ER_{\text{Verhältnis}}$ (Abbildung 3.26.B) oder $ER_{\text{in-line}}$ (Abbildung 3.25.B) vorhanden waren, könnte dies auf eine fehlerhafte Berechnung des Midoux Modells hindeuten.

Die R^2 und RMSE Werte aller aufgestellten Modelle sind in Abbildung 3.30. dargestellt. Allgemein galt, je höher der R^2 , desto geringer der RMSE (vgl. Abbildung 3.30.A/3.30.B). Für vier Formulierungen (MCC_90, MCC+DCPA, PVP+DCPA(30+70/10+90)) konnten keine Unterschiede im R^2 und RMSE zwischen beiden Modelltypen festgestellt werden (Abbildung 3.30.). Das FA_{Mi} basierte Model zeigte bessere Resultate für MCC, MCC_gerändert und HPC+DCPA+IBU. Lediglich für HPC+DCPA war das FA_S basierte Modell überlegen.

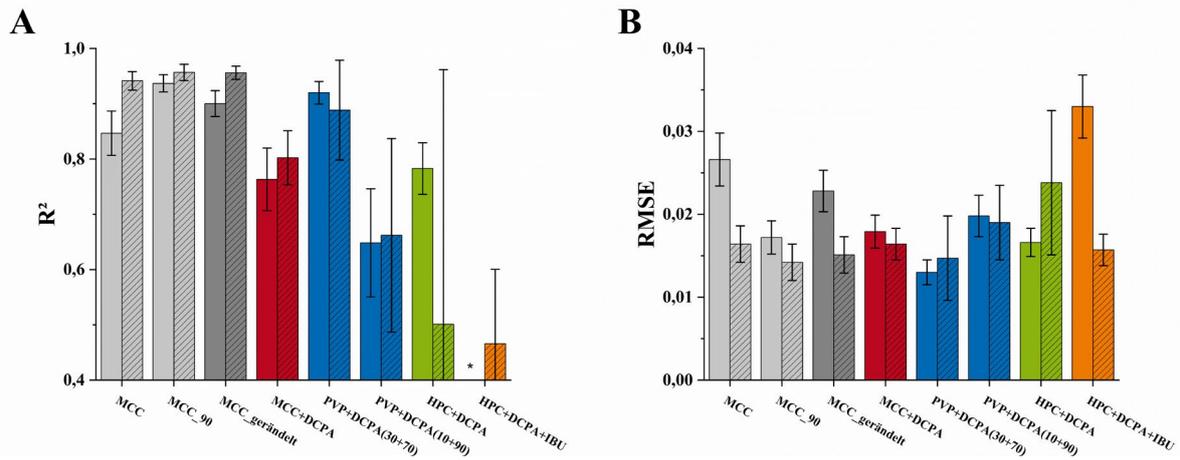


Abbildung 3.30. Übersicht über die R^2 (A) und RMSE(B) Verteilungen der beiden aufgestellten Vorhersage-Modelle, $FA_{Schätzer-S}$: ungeschraffierte Balken, $FA_{Schätzer-Mi}$: geschraffierte Balken; $MW \pm s$, HPC+DCPA+IBU: $n = 8$, MCC: $n = 14$, sonst $n = 11$. * negatives R^2 .

Besonders auffällig war, dass die $FA_{Schülpe}$ der ibuprofenhaltigen Formulierung keinen linearen Zusammenhang gegenüber dem FA_S basierten Modell zeigt und es resultierte ein negatives R^2 (Abbildung 3.30.A/3.31.A, orange). Dies konnte dadurch erklärt werden, dass eine Veränderung der Prozessparameter für diese Formulierung nur zu kleinen Veränderungen der $FA_{Schülpe}$ führte. Eine Detektion der Veränderung der Schülpendichte über den Massenfluss war dadurch erschwert. Hier zeigte sich zusätzlich eine Stärke von $FA_{Schätzer-Mi}$, das einen schwachen linearen Zusammenhang erkennbar macht ($R^2: 0,46 \pm 0,13$) und ein deutlich geringeres RMSE liefert (Abbildung 3.30.B). $FA_{Schätzer-Mi}$ ist somit sensitiver für solche Formulierungen, welche robust sind gegen Veränderungen der Prozessparameter und trifft bessere Vorhersagen gegenüber $FA_{Schätzer-S}$. Außerdem kann die Vorhersage anhand der eingestellten Prozessparameter und Geräteparameter erfolgen und macht eine zusätzliche Bestimmung des Massenstroms der Schülpen überflüssig.

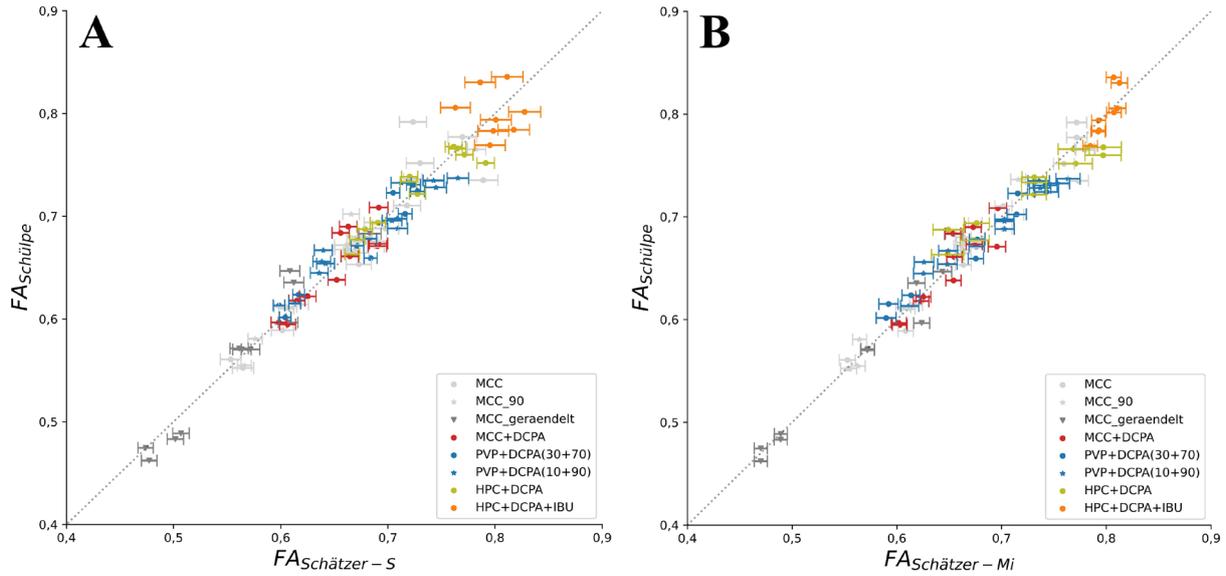


Abbildung 3.31. Übersicht über $FA_{Schätzer-S}$ (**A**) und $FA_{Schätzer-Mi}$ (**B**) zur Vorhersage der $FA_{Schülpe}$. $\bar{x} \pm s$ mit 10^5 Wiederholungen für $n = 1$; Gepunktete Linie repräsentiert $x = y$.

Abbildung 3.31. gibt einen Überblick über die beiden aufgestellten Modelle zur Vorhersage der $FA_{Schülpe}$. Beide Modelle zeigten vergleichbar gute Vorhersagenkapazitäten mit $RMSE = 0,021 \pm 0,007$ für $FA_{Schätzer-S}$ und $RMSE = 0,017 \pm 0,005$ für $FA_{Schätzer-Mi}$. Das R^2 beider Modelle liegt bei $0,56 \pm 0,75$ bzw. $0,77 \pm 0,26$. Das deutlich schlechtere R^2 mit einer größeren Streuung beim Massenstrom basierten Modell lässt sich durch das negative R^2 der arzneistoffhaltigen Formulierung (Abbildung 3.30.A) erklären. Ein Ausschluss dieser führt zu einer ähnlichen Modellgüte ($R^2 = 0,83 \pm 0,11$). Die unrealistisch hohe $ER_{in-line}$ für MCC_gerändelt hinderte beide Modelle nicht auch für den Einsatz von gerändelten Walzen zuverlässige Vorhersagen zu tätigen, da nur das Verhältnis zwischen $ER_{in-line}$ und $ER_{Absolut}$ entscheidend ist (Abbildung 3.31.).

3.2.5. Zusammenfassung

In diesem Abschnitt der Dissertation konnte eine neuartige prozessanalytische Technologie durch Nutzung der Lasertriangulationsmessung *in-line* etabliert werden. Dies ermöglichte erstmals die *in-line* Bestimmung der elastischen Die $ER_{in-line}$ entspricht nicht der vollständigen elastischen Rückdehnung $ER_{Absolut}$, sondern fällt geringer aus. Somit reicht entweder die Zeit auf der Walze zur vollständigen elastischen Rückdehnung nicht aus oder diese ist durch das Einklemmen der Schülpe auf der Walze zwischen den Kragendichtungen verhindert. Diese Hypothesen wurden im folgenden Abschnitt 3.3. weiter untersucht. Das Verhältnis zwischen $ER_{in-line}$ und $ER_{Absolut}$ war lediglich von der Formulierung, genauer vom Kompressibilitätsindex K , und der Messposition abhängig, jedoch nicht von den untersuchten Prozessparametern SKK , S und der Walzengeschwindigkeit. Somit kann $ER_{Verhältnis}$ unabhängig von den Prozessparametern ausgenutzt werden, um $FA_{Schülpe}$ vorherzusagen, wenn FA_S bekannt ist. Daher konnten zwei Vorhersagemodelle aufgestellt werden. Das eine basiert auf der FA_S Bestimmung über die Messung des Schülpenmassenstroms. Das zweite auf der Errechnung von FA_S über das Midoux Modell. Dabei entfällt eine zusätzliche Messung des Massenstroms, was die Anwendung praktikabler macht. Beide Modelle liefern eine gute Vorhersagekapazität mit $RMSE = 0,021 \pm 0,007$ für $FA_{Schätzer-S}$ und $RMSE = 0,017 \pm 0,005$ für $FA_{Schätzer-Mi}$. Das Midoux ausgehende Modell eignet sich besonders für solche Formulierungen, die nur eine geringe Auswirkung durch Veränderung der Prozessparameter auf die Schülpendichte zeigen. Diese minimalen Änderungen des Schülpenmassenstroms können nur schwierig erfasst werden. Ein Ablösen der Schülpe von der Walzenoberfläche nach Passage des Spaltes verhindert allerdings den Einsatz des Triangulationslasers. Somit eignet sich diese Prozessanalytische Technologie nur für Kompaktoren mit einem Kragendichtungssystem, da hier in der Regel keine Ablösung stattfindet. Das transversale Aufreißen von Schülpen reduziert allerdings nicht die Vorhersagekraft der Modelle.

3.3. Kinetik der elastischen Rückdehnung beim Walzenkompaktieren³

3.3.1. Einleitung

In der bisher verfügbaren Literatur wurde die elastische Rückdehnung vornehmlich bei der Tablettierung oder der uniaxialen Simulation des Kompaktionsprozesses untersucht. Nur wenige Publikationen beschäftigen sich mit der elastischen Rückdehnung beim Walzenkompaktieren selbst. Die elastische Rückdehnung kann in die schnelle *in-die*, also bereits in der Matrize stattfindende, und die langsame *out-of-die* Rückdehnung eingeteilt werden, die erst nach dem Ausstoß der Tablette aus der Matrize stattfindet [119]. Bei der Analyse von Kompressionsprofilen wurde eine ausreichende Übereinstimmung der *in-die* und *out-of-die* Daten festgestellt [119, 134]. Alle modernen Kompaktionssimulatoren sind mit Weg- und Kraftsensoren instrumentiert, was eine zeitsparende *in-die* Analyse ermöglicht. Industriell eingesetzte Walzenkompaktoren hingegen sind nicht mit Drucksensoren ausgestattet. Dies schließt eine Analyse *in-die* aus und reduziert die Untersuchungsmöglichkeiten der elastischen Rückdehnung beim Walzenkompaktieren. Nichtsdestotrotz spielt die Elastizität eine entscheidende Rolle im Auftreten von Laminieren [55] oder dem Laminieren der Schülpen [56]. Zudem kann die Bestimmung der elastischen Rückdehnung genutzt werden, um die $FA_{Schülpe}$ beim Walzenkompaktieren [39] oder über die Hybridmodellierung [60] zu ermitteln.

Wie aus dem vorherigen Kapitel 3.2. hervorgeht, konnte eine Zeitabhängigkeit der $ER_{in-line}$ mittels Lasertriangulation entlang der Walzenumdrehung detektiert werden. Dies bot einen Ansatz, um die Kinetik der elastischen Rückdehnung beim Walzenkompaktieren mittels Lasertriangulation genauer zu untersuchen. Dazu wurden Messungen der elastischen Rückdehnung von MCC Schülpen über die Zeit auf der Walzenoberfläche nach dem Prozessstopp durchgeführt und die beobachtete Rückdehnungskinetik mathematisch untersucht (Abschnitt 3.3.2./Methode 6.4.1.5.). Zusätzlich wurde entlang der Walze an vier verschiedenen Messpositionen während des laufenden Prozesses gemessen (Abschnitt 3.3.3./Methode 6.4.1.6.). Dabei wurden neben MCC zwei weitere Formulierungen untersucht, die durch die Zugabe von hohen Anteilen DCPA deutlich sprödebrüchiger und weniger elastisch waren. Hierbei stand der Einfluss der SKK und der Walzengeschwindigkeit auf die elastische Rückdehnung im Fokus.

³ Teile dieses Abschnitts sind bereits in dem Manuskript *Kinetic of elastic recovery in roll compaction* zur Veröffentlichung eingereicht (siehe Publikationen)

3.3.2. Kinetik der elastischen Rückdehnung

In den ersten ca. 210 Sekunden des Prozesses war eine typische Fluktuation von $x_{Sch\ddot{u}lpe}$ während des Kompaktierens sichtbar (Abbildung 3.32.A). Dies ließ sich, wie bereits im vorherigen Abschnitt 3.2. erläutert, über die Unwucht der Walze selbst erklären, die durch Vermessen der leeren Walze aufgedeckt werden konnte (Abbildung 3.22.) und während aller weiteren Messungen austritt. Das Fluktuationmuster stimmte hierbei mit der Frequenz der Walzenumdrehung überein (Abbildung 3.32.B). Dabei war die Differenz zwischen dem Maximal- und Minimalwert für $x_{Sch\ddot{u}lpe}$ mit 0,044 mm größer als die gleiche Differenz von 0,025 mm für x_{leer} . Dies deutete darauf hin, dass sich die Fluktuation von $x_{Sch\ddot{u}lpe}$ zum einen aus der Unwucht der Walze selbst, sichtbar in x_{leer} , als auch aus der Schwankung von S über die Versuchszeit zusammensetzte. Der größere Anteil lässt sich auf die Unwucht der Walze zurückführen.

Nach dem Prozessstopp (Abbildung 3.32.A, gestichelte Linie) verschwindet das typische Fluktuationmuster und es konnte eine Zunahme der Schülpendicke auf der Walze beobachtet werden (Abbildung 3.32.A). Der schrittweise Anstieg ist hierbei mit der Auflösungsgrenze des verwendeten Triangulationslasers zu begründen. Die Kinetik der elastischen Rückdehnung kann als exponentiell beschrieben werden [60, 62].

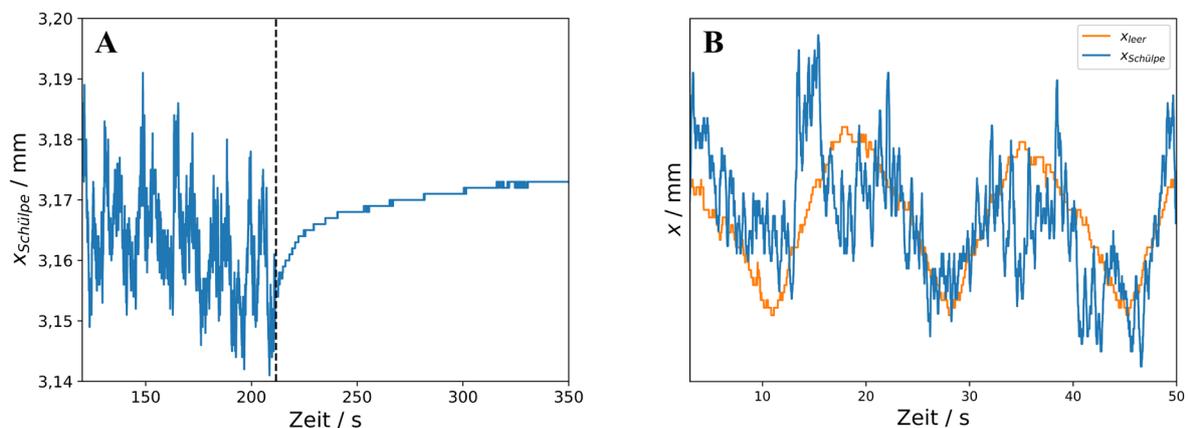


Abbildung 3.32. Beispielhafte Übersicht über die Fluktuation von $x_{Sch\ddot{u}lpe}$ im Fließgleichgewicht bis zum Stopp des Prozesses (gestrichelte Linie) mit anschließender fortlaufender elastischer Rückdehnung (A); Überlagerung von x_{leer} (Abbildung 3.22.) mit $x_{Sch\ddot{u}lpe}$ zwischen 150 - 200 s aus A (B).

Aus dem Vergleich der $ER_{in-line}$, die vor dem Stopp des Prozesses gemessen werden konnte (in Abbildung 3.22. ca. 5,3 %), mit der sich anschließenden fortlaufenden elastischen Rückdehnung (in Abbildung 3.22. ca. 1,0 %) wurde deutlich, dass der Großteil der Rückdehnung bereits vor dem Erreichen des Messpunktes abgelaufen war (vgl. Abbildung 3.32./3.33.). Die maximal auf der Walze messbare elastische Rückdehnung,

$ER_{in-line_max}$, lag für alle gemessenen Versuche im Mittel bei $5,75 \pm 0,89 \%$. $4,63 \pm 1,01 \%$ traten davon bereits vor Erreichen des Messpunktes bei 45° zum Spalt auf. Ein Großteil der elastischen Rückdehnung konnte mit dieser Methode daher nicht kinetisch erfasst werden. Lediglich $1,12 \pm 0,23 \%$ können nach dem Messpunkt mit in die Auswertung der Kinetik einbezogen werden. Somit war auch nur ein Teil der Kinetik mit dieser Methode sichtbar. Dieser reichte dennoch aus, um die auftretende Rückdehnungskinetik zu analysieren (Abbildung 3.33.). $ER_{in-line_max}$ entspricht etwa einem Viertel der bestimmten $ER_{Absolut}$, was darauf hindeutet, dass die elastische Rückdehnung der Schülpe durch das Einklemmen auf der Walze zwischen den Kragendichtungsringen verhindert wurde. Erst nach dem Abstreifen konnte die restliche Rückdehnung stattfinden. Die gleiche Beobachtung wurde beim Tablettieren gemacht, wo *in-die* nur ein Teil der Rückdehnung, gehemmt durch die Reibung des Presslings in der Matrize, stattfand [57]. Erst nach dem Ausstoß der Tabletten aus der Matrize lief die Rückdehnung fort.

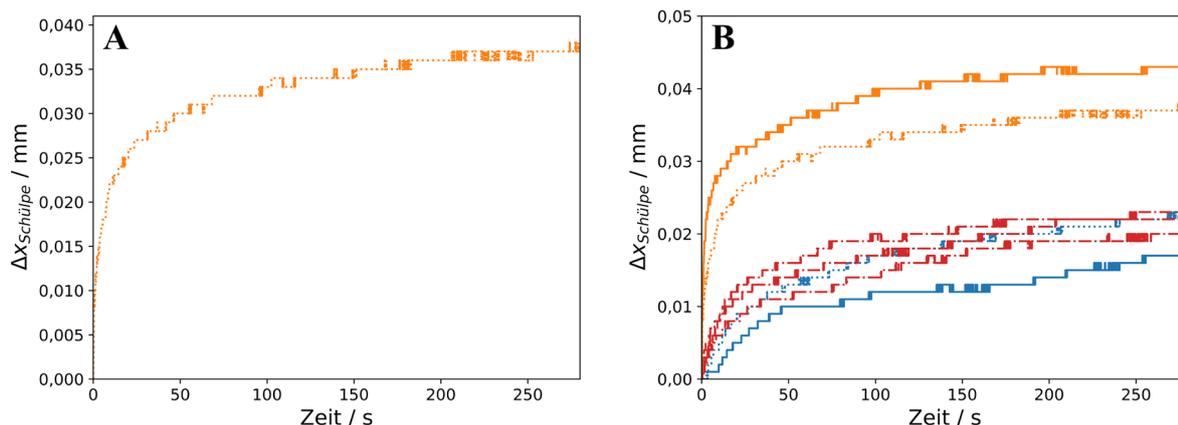


Abbildung 3.33.A: Beispielkinetik der gemessenen elastischen Rückdehnung nach dem Prozessstopp; **B:** Kinetik der elastischen Rückdehnung bei geringer (blau), mittlerer (rot) und hoher Walzengeschwindigkeit (orange) unter geringer (gepunktet), mittlerer (alternierend) und hoher SSK (durchgezogen). Einzelne Experimente abgebildet.

Die in Abbildung 3.33. dargestellten Kurven ließen sich durch eine anfängliche Kinetik ER_A mathematisch beschreiben, die durch einen deutlich höheren Anstieg als die sich anschließende, abflachende Kinetik ER_B gekennzeichnet war. Dabei nahm mit zunehmender Walzengeschwindigkeit die Bedeutung der ER_A zu, da der Messpunkt in konstanter Entfernung zum Spalt zeitlich schneller erreicht wird (Abbildung 3.33.B). Außerdem stieg mit zunehmender Walzengeschwindigkeit die maximal auf der Walze stattfindende elastische Rückdehnung (Abbildung 3.33.B). Dies könnte auf die plastischen Eigenschaften der verwendeten MCC zurückzuführen sein. Eine höhere Walzengeschwindigkeit reduziert die Druckhaltezeit und damit die Zeit zur plastischen Verformung, was eine größere elastische

Rückdehnung nach der Passage des Spaltes bedingt. Zur Interpretation der Daten muss deutlich sein, dass die $ER_{in-line}$ zum Prozessstopp und Start der aufgezeichneten Rückdehnungskinetik unabhängig von der Walzengeschwindigkeit vergleichbar waren und somit ähnliche Startbedingungen herrschten.

Die in Abbildung 3.33. dargestellten exponentiellen Kurvenverläufe können mit Hilfe von Gleichung 6.12. mathematisch beschrieben werden. Dabei führte die Anwendung eines einzelnen exponentiellen Fits für die gesamte Datenreihe unabhängig von der SKK und Walzengeschwindigkeit zu einer unzureichenden Übereinstimmung mit den Rohdaten (Abbildung 3.34.A/3.34.B). Besonders der Bereich vor dem ersten Schnittpunkt der Funktion mit den Rohdaten wurde nicht ausreichend abgebildet. Aus diesem Grund wurden zwei exponentielle Funktionen, beide basierend auf Gleichung 6.12., genutzt, um die Übereinstimmung mit den Rohdaten zu optimieren (Abbildung 3.34.C/3.34.D).

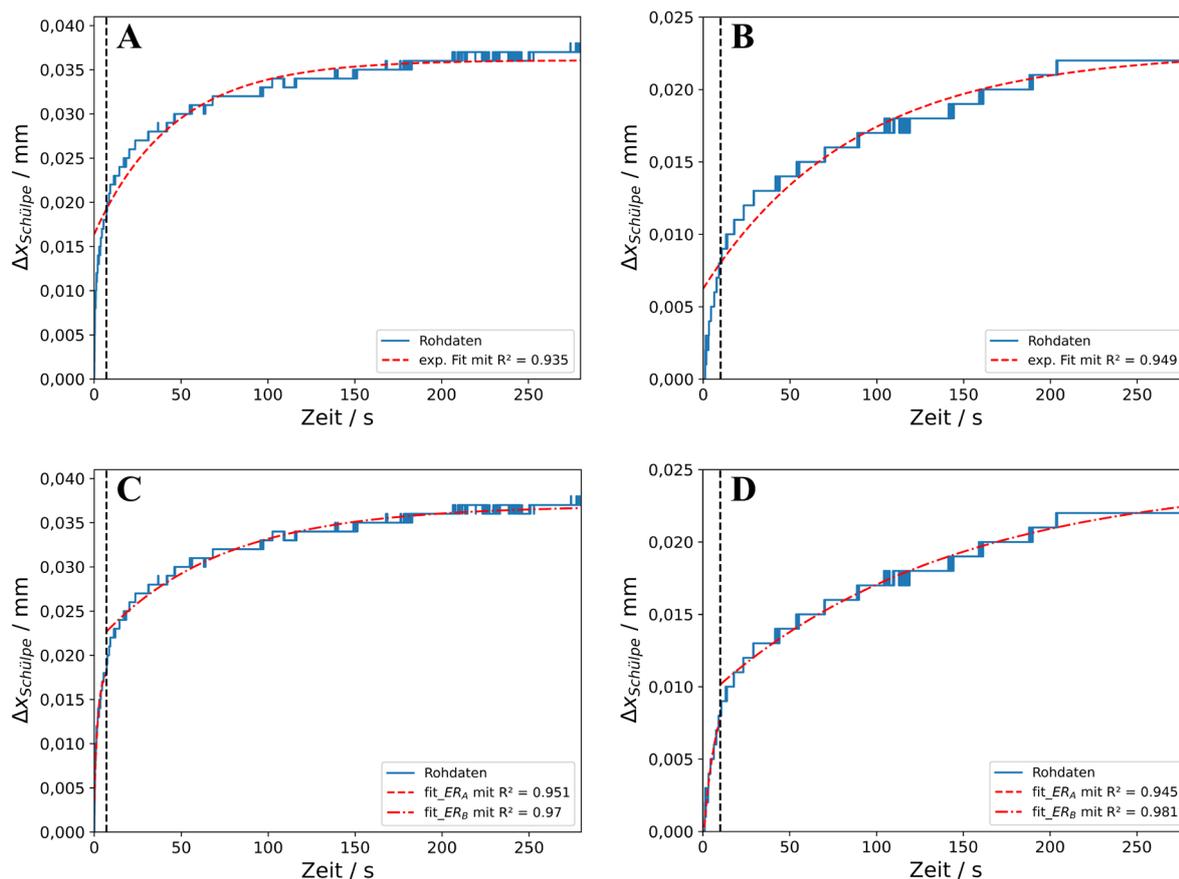


Abbildung 3.34. Einzelner exponentieller Fit der kompletten Rohdaten bei niedriger SKK und hoher Walzengeschwindigkeit (**A**) sowie mittlerer SKK /Walzengeschwindigkeit (**B**). Gestrichelte Linie repräsentiert den ersten Schnittpunkt der Datenreihe mit dem Fit. Darstellung derselben Rohdaten aufgeteilt in zwei Kinetiken ER_A (rot, gestrichelt) und ER_B (rot, alternierend).

Als Endpunkt der ersten Funktion (ER_A) und gleichzeitig Startpunkt der zweiten Funktion (ER_B) wurde der erste Schnittpunkt der Rohdaten mit dem einzelnen exponentiellen Fit gesetzt

(gestrichelte Vertikale, Abbildung 3.34.). Dies führte zu höheren R^2 Werten und damit zur besseren mathematischen Beschreibung der gemessenen Daten (Abbildung 3.34.). Es ist zu verdeutlichen, dass die Verwendung von zwei zeitlich getrennten Funktionen lediglich der geeigneteren mathematischen Beschreibung der *in-die* elastischen Rückdehnung dient. Diese beiden beobachteten Phänomene finden allerdings in Wirklichkeit zeitgleich nebeneinander statt, wobei zuerst ER_A und nach einem fließenden Übergang anschließend ER_B dominiert. Eine strikte zeitliche Trennung ist nicht möglich. Die R^2 Werte für ER_A und ER_B lagen bis auf eine Ausnahme bei Minimum 0,91 (Tabelle 3.1.). Dabei wurde die bessere Übereinstimmung für ER_B erzielt, dessen R^2 Werte nur in einem Fall geringer war als für ER_A . Die robusten Fits für ER_B mit R^2 Werten zwischen 0,925 und 0,987 erlauben die weitere mathematische Betrachtung der Kinetik (Abbildung 3.35.).

ER_A zeichnet sich durch eine deutlich höhere Steigung und einen steileren Kurvenverlauf aus. Dies wird aus der Betrachtung der Parameter k und $\ln(a)$ der dazugehörigen linearisierten Funktionsgleichung deutlich (Tabelle 3.1., Abbildung 3.35.). $\ln(a)$ zeigt zwischen ER_A und ER_B keinen Unterschied. Ein deutlicher Unterschied ist beim Funktionsparameter k ersichtlich, was sich in einem Steigungsunterschied der linearisierten Form widerspiegelte (Abbildung 3.35.). Für ER_A liegt k zwischen 0,065 und 0,849, wobei der Wert mit zunehmender Walzengeschwindigkeit anstieg. Für ER_B nahm k hingegen sehr kleine Werte zwischen 0,007 und 0,016 an und es war kein Effekt der Walzengeschwindigkeit sichtbar. Aus diesem Grund wurde die Darstellung der linearisierten Form von ER_B in Abbildung 3.35. vernachlässigt.

Tabelle 3.1. Güte der Übereinstimmung von ER_A und ER_B mit den Rohdaten der elastischen Rückdehnung ausgedrückt als R^2 mit dem Funktionsparameter k und $\ln(a)$.

Experiment	Kinetik	R^2	k	$\ln(a)$
4.0 kN/cm + 1.0 Upm	ER_A	0,911	0.130	-4,34
	ER_B	0,987	0.010	-4,02
10.0 kN/cm + 1.0 Upm	ER_A	0,966	0.065	-4,02
	ER_B	0,925	0.011	-4,20
7.0 kN/cm + 3.5 Upm		0,945	0.146	-4,42
	ER_A	0,545	0.206	-4,96
		0,960	0.193	-4,82
		0,981	0.007	-4,20
	ER_B	0,983	0.008	-4,14
		0,976	0.013	-4,27
4.0 kN/cm + 6.0 Upm	ER_A	0.951	0.461	-4,20
	ER_B	0.970	0.014	-4,13
10.0 kN/cm + 6.0 Upm	ER_A	0.961	0.849	-3,96
	ER_B	0.983	0.016	-4,07

Zudem wurde deutlich, dass mit zunehmender SKK der Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf die Kinetik der elastischen Rückdehnung größer wird, was in einem größeren Unterschied der Steigungen resultierte (Abbildung 3.35.). Für die drei Experimente am Zentralpunkt Experimente bei 7.0 kN/cm und 3.5 Upm unterschieden sich die Steigungen in einem geringen Ausmaß. Dies sprach für die Reproduzierbarkeit der Versuchsdurchführung.

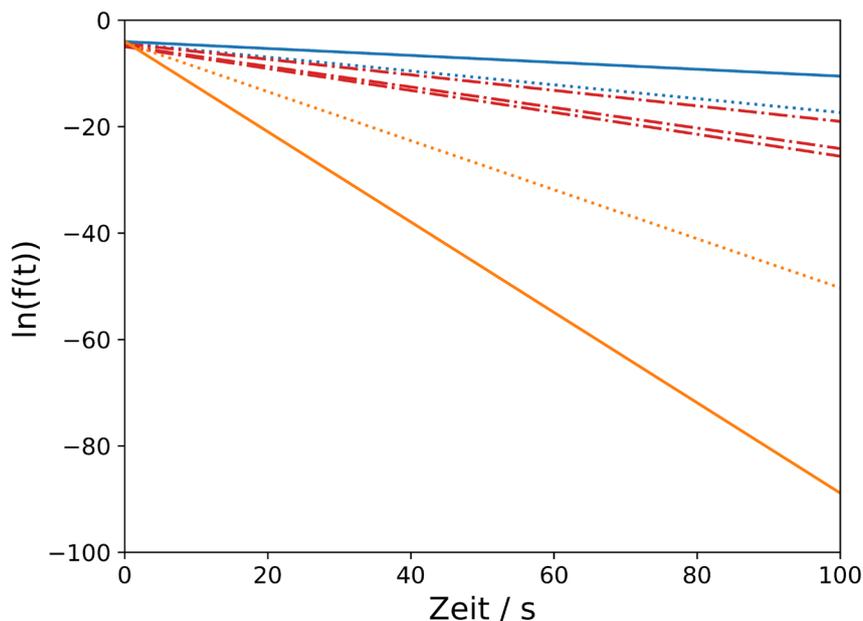


Abbildung 3.35. Linearisierte Form von ER_A mit y -Achsenabschnitt $\ln(a)$ und Steigung k bei geringer (blau), mittlerer (rot) und hoher Walzengeschwindigkeit (orange) unter geringer (gepunktet), mittlerer (alternierend) und hoher SKK (durchgezogen). Einzelne Experimente abgebildet.

Zur weiteren Interpretation des Einflusses der Prozessparameter auf die elastische Rückdehnung wurde ER_B als Sigma-Minus-Plot aufgetragen (Abbildung 3.36.). Es konnte für alle Faktorstufen-Kombinationen ein R^2 der linearen Regression von Minimum 0,902 festgestellt werden, was auf einen linearen Zusammenhang und damit einer Kinetik 1. Ordnung für ER_B hin wies. Die Feststellung eines deutlicheren linearen Zusammenhanges könnte auf Grund der Auflösungsgrenze des Triangulationslasers, die hier als stufenweiser Abfall sichtbar wird, erschwert sein. Die starke Abweichung der letzten Datenpunkte in Abbildung 3.36.A von der linearen Regression ergeben sich daraus, dass die Datenreihe selbst bereits stark gegen $\lim_{t \rightarrow \infty} (\Delta x_{Schülpe})$ tendiert. Alle Werte für R^2 und der dazugehörigen Steigung m der linearen Regression sind in Tabelle 3.2. einzusehen. Eine höhere Walzengeschwindigkeit resultierte in einem signifikant steileren linearen Abfall des Sigma-Minus-Plots (vgl. Tabelle 3.2./Abbildung 3.37.). ER_B steigt schneller an und läuft zügiger gegen $\lim_{t \rightarrow \infty} (\Delta x_{Schülpe})$. Somit ist nicht nur ER_A von einer höheren Walzengeschwindigkeit beeinflusst

sondern auch ER_B . Hingegen hat die SKK und die Interaktion zwischen der SKK und Walzengeschwindigkeit keinen signifikanten Einfluss auf die Steigung des Sigma-Minus-Plots (Abbildung 3.37.) und damit auf die Kinetik der elastischen Rückdehnung von MCC.

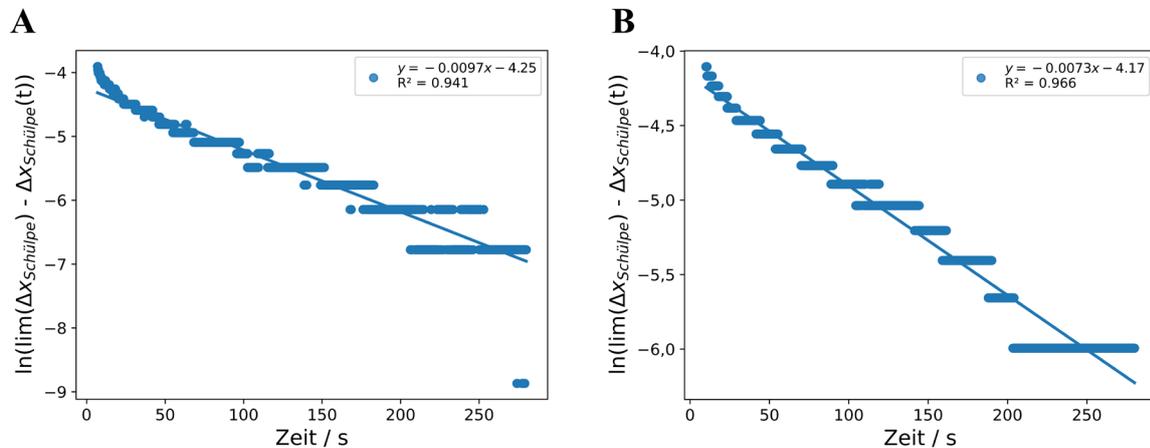


Abbildung 3.36. Sigma-Minus-Plot der in Abbildung 3.34. dargestellten Rückdehnungskinetiken ER_B mit linearer Regression und zugehörigem R^2 . **A:** niedrige SKK und hohe Walzengeschwindigkeit; **B:** mittlere SKK /Walzengeschwindigkeit.

Tabelle 3.2. Güte der linearen Regression R^2 und Steigung m der Sigma-Minus-Plots der Rückdehnungskinetik ER_B .

Experiment	R^2	m
4,0 kN/cm+1,0 Upm	0,973	-0,0052
10,0 kN/cm+1,0 Upm	0,923	-0,0055
7,0 kN/cm+3,5 Upm	0,966	-0,0073
	0,970	-0,0084
4,0 kN/cm+6,0 Upm	0,954	-0,0075
	0,941	-0,0097
10,0 kN/cm+6,0 Upm	0,902	-0,0110

Zu Beginn kommt es zu Ungenauigkeiten der linearen Regression des Sigma-Minus-Plots mit den tatsächlich gemessenen Werten (Abbildung 3.36.). Dies ließ sich mit der Übergangsphase zwischen ER_A und ER_B erklären (Abbildung 3.34.).

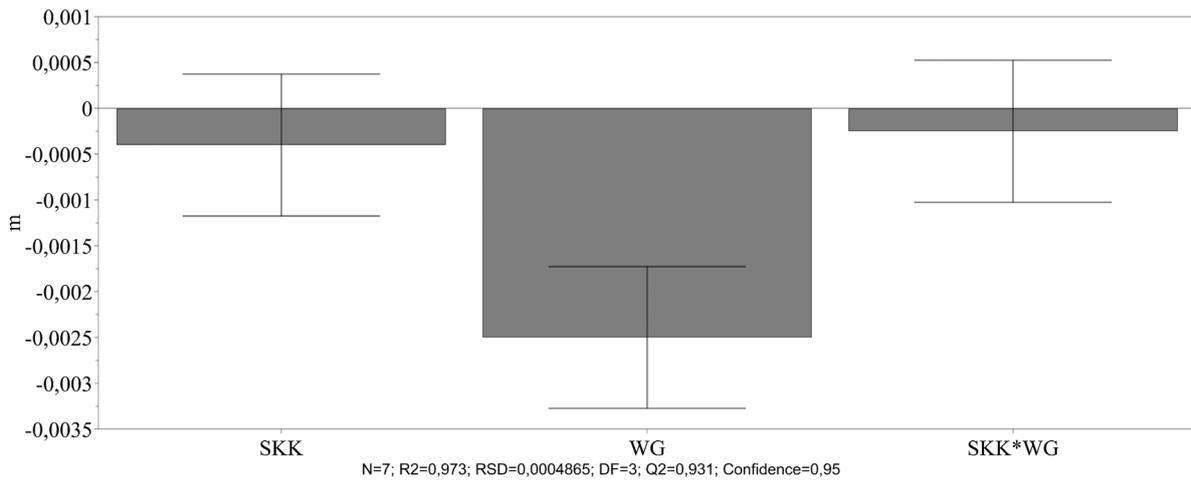


Abbildung 3.37. Koeffizienten-Plot für das multivariate Modell zur Beschreibung der Steigung des Sigma-Minus-Plots m über die Prozessparameter SKK und Walzengeschwindigkeit (WG). $MW \pm 95\%$ Konfidenzintervall.

Da hiermit die Bestimmung des Übergangspunktes zwischen ER_A und ER_B einen großen Einfluss auf das Ergebnis haben könnte, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit einer manuellen Verschiebung des Übergangspunktes durchgeführt und die Auswirkung auf m betrachtet. Dabei konnte eine maximale Veränderung von $-0,00005$ bei einer Verschiebung von 5 Sekunden festgestellt werden. m scheint nur wenig sensitiv gegenüber einer solch großen Veränderung zu sein. Der Unterschied ist somit ungefähr vierzigfach kleiner als der Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf m .

3.3.3. Einfluss der spezifischen Kompaktierkraft und Walzengeschwindigkeit auf die elastische Rückdehnung

Erwartbar stieg auch hier die gemessene $ER_{in-line}$ mit fortlaufendem Weg auf der rotierenden Walze in allen Fällen und für die verschiedenen Formulierungen an (Abbildung 3.38.). Die Zeitpunkte an den die $ER_{in-line}$ jeweils erfasst werden konnte, war zum einen von der Messposition (30° , 50° , 70° oder 85° zum Spalt) des Triangulationslaser und zum anderen von der verwendeten Walzengeschwindigkeit abhängig. Die zeitliche Spanne der Messzeitpunkte reichte von ca. 0,83 Sekunden bei 6,0 Upm und Messposition 1 bis hin zu 14,2 Sekunden bei 1,0 Upm und Messposition 4. Da im Rahmen des DoEs drei verschiedene Walzengeschwindigkeiten einfließen, ergaben sich nach entsprechender Auftragung drei Datenreihen (Abbildung 3.38.). Die eingezeichnete lineare Regression dient dabei nur zur Veranschaulichung der Trends. In Wirklichkeit handelt es sich um eine exponentielle Rückdehnungskinetik wie Abschnitt 3.3.2. zeigt.

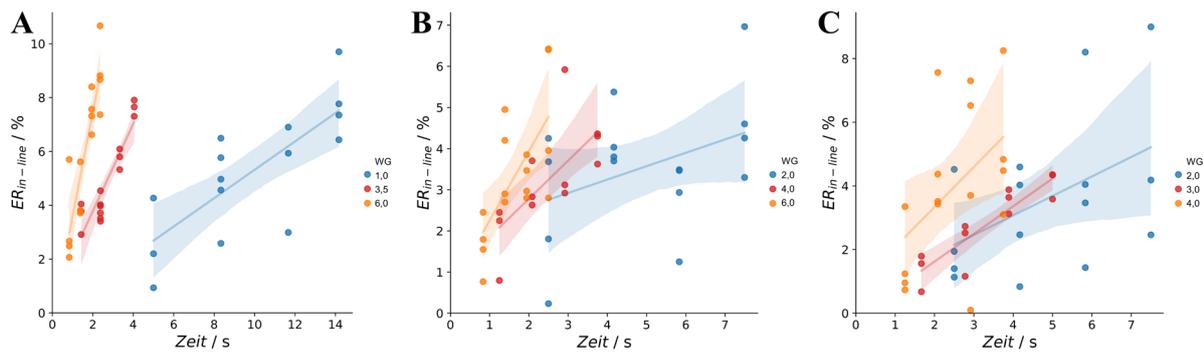


Abbildung 3.38. $ER_{in-line}$ von MCC (A), MCC+DCPA (B) und HPC+DCPA (C) gemessen an verschiedenen Zeitpunkten entlang der Walzenumdrehung abhängig von der Messposition und der genutzten Walzengeschwindigkeit (WG) (blau: gering, rot: mittel, orange: hoch). Jeder Datenpunkt spiegelt das Ergebnis eines Experiments wieder. Zur Verdeutlichung von Trends wurde eine lineare Regression mit 95 % Konfidenzintervall ergänzt.

Eine höhere Walzengeschwindigkeit resultierte in einem schnelleren Anstieg der $ER_{in-line}$ entlang der Messpositionen (Abbildung 3.38.). Die Steigungen der Regressionen nahmen mit zunehmender Walzengeschwindigkeit für MCC von 0,53 über 1,62 auf 3,86 zu. Somit führte eine höhere Walzengeschwindigkeit zu einer schnelleren elastischen Rückdehnung auf der Walze. Dies unterstreicht die Ergebnisse aus Abschnitt 3.3.2. Die Zugabe des sprödbrüchigen DCPA in die Formulierung reduzierte trotz höherer Walzengeschwindigkeit im Vergleich zu MCC die Steigung und Zunahme der Steigung (0,325; 0,927 und 1,627). Sprödbrüchiges DCPA reduziert somit den Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf die elastische Rückdehnung. Haware et al. konnten keinen Effekt der Druckhaltezeit auf die Rückdehnung von Tabletten, die ausschließlich aus sprödbüchigem Laktose bestanden, feststellen [119]. Die Schlussfolgerung gilt also nicht nur für DCPA, sondern wahrscheinlich auch für weitere sprödbüchige Materialien. Der hier beobachtete Effekt der Walzengeschwindigkeit auf die Rückdehnung lässt sich daher ausschließlich auf den Anteil auf MCC in der Formulierung zurückführen.

Bis auf zwei Abweichungen für MCC+DCPA konnten auch in den DCPA-haltigen Formulierungen für die Zentralpunkte eine gute Reproduzierbarkeit der $ER_{in-line}$ gezeigt werden (Abbildung 3.38., rot). Allerdings war im Vergleich zu MCC die Streuung der Datenpunkte bei hoher und niedriger Walzengeschwindigkeit deutlich größer (vgl. Abbildung 3.38.A und Abbildung 3.38.B/3.38.C). Dies deutet daraufhin, dass nach der Zugabe von DCPA in die Formulierungen nicht nur die Walzengeschwindigkeit Einfluss auf die Geschwindigkeit der $ER_{in-line}$ hat, sondern auch die SKK, denn die Steigung der eingezeichneten Trend ist höher, wenn die obere Faktorstufe der SKK verwendet wurde (Abbildung 3.39.B/3.39.C). Für reines MCC ist dies nicht der Fall (Abbildung 3.39.A) und

entspricht den Ergebnissen aus Abschnitt 3.3.2, wo lediglich die Walzengeschwindigkeit einen Einfluss auf die elastische Rückdehnung hatte.

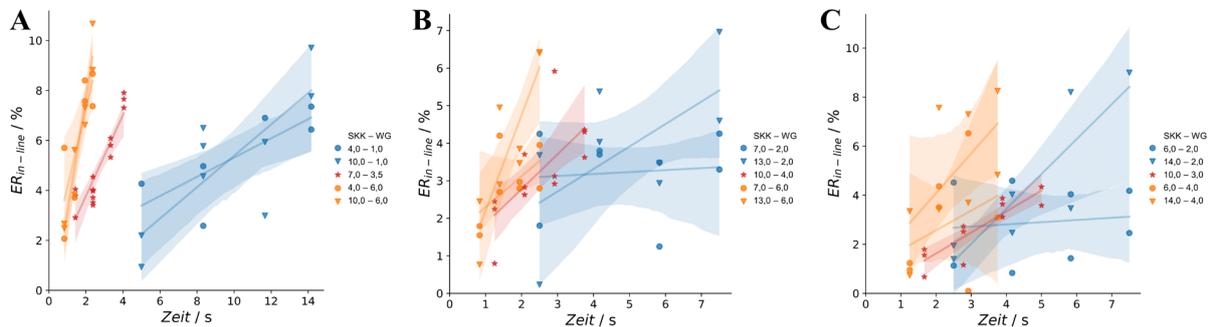


Abbildung 3.39. $ER_{in-line}$ von MCC (A), MCC+DCPA (B) und HPC+DCPA (C) gemessen an verschiedenen Zeitpunkten entlang der Walzenumdrehung abhängig von der Messposition und der genutzten Kombination aus SKK und Walzengeschwindigkeit (WG) (blau: geringe WG, rot: mittlere WG, orange: hohe WG). Jeder Datenpunkt spiegelt das Ergebnis eines DoEs wieder. Zur Verdeutlichung von Trends wurde eine lineare Regression mit 95 % Konfidenzintervall ergänzt.

Noch deutlicher wurde dies, wenn die SKK als alleiniger Faktor betrachtet wurde (Abbildung 3.40.). Für MCC zeigte sich kein Unterschied zwischen der niedrigen und hohen Faktorstufe für SKK (Abbildung 3.40.A). Für MCC+DCPA und HPC+DCPA ist hingegen der deutliche Trend sichtbar, dass mit 13 bzw. 14 kN/cm die $ER_{in-line}$ zum gleichen Messzeitpunkt ausgeprägter ist als mit 7 bzw. 6 kN/cm (Abbildung 3.40.B/Abbildung 3.40.C). Die Zugabe von sprödebrüchigem DCPA bedingt den Einfluss der SKK auf die Rückdehnung. Der Einfluss des Druckes auf die elastische Rückdehnung unter der Beteiligung von sprödebrüchigem Material wurde bereits in der Literatur beschrieben [55] und zeigt sich hier auch in binären Mischungen.

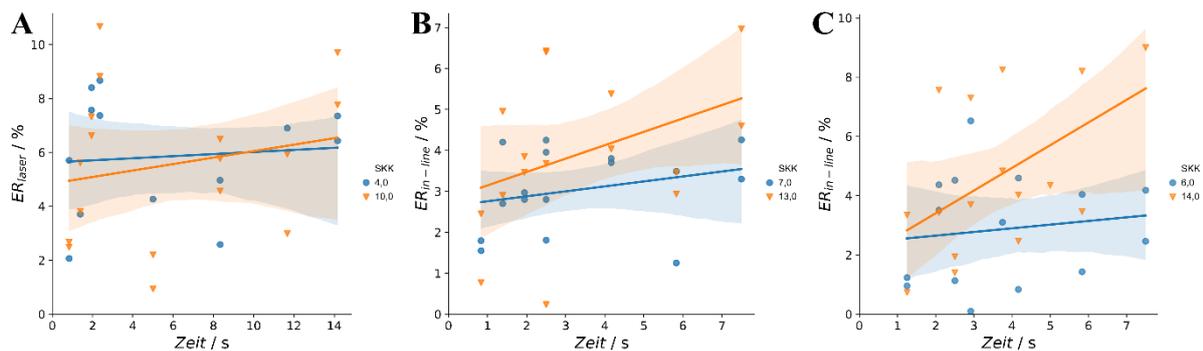


Abbildung 3.40. $ER_{in-line}$ von MCC (A), MCC+DCPA (B) und HPC+DCPA (C) gemessen an verschiedenen Zeitpunkten entlang der Walzenumdrehung abhängig von der Messposition und der genutzten SKK (blau: gering, orange: hoch). Jeder Datenpunkt spiegelt das Ergebnis eines DoEs wieder. Zur Verdeutlichung von Trends wurde eine lineare Regression mit 95 % Konfidenzintervall ergänzt und die Zentralpunkte rausgenommen.

3.3.4. Zusammenfassung

Das hier dargestellte Kapitel umfasst die Untersuchung der elastischen Rückdehnungskinetik beim Walzenkompaktieren *in-line*. Der Großteil der auf der Walze stattfindenden Rückdehnung (4.63 ± 1.01 %) fand bereits vor Erreichen des Messpunktes statt und konnte damit nicht zur Bestimmung der Rückdehnungskinetik herangezogen werden. Lediglich für 1.12 ± 0.23 % der Rückdehnung konnte eine Kinetik bestimmt werden. Diese wurde durch eine exponentielle Kinetik ER_A , gefolgt von einer exponentiellen Kinetik ER_B mathematisch beschrieben. Durch Betrachtung der Funktionsparameter wurde deutlich, dass ER_A einen deutlich schneller ansteigenden Verlauf im Gegensatz zu ER_B zeigte. Für ER_A war zudem die Steigung k der linearisierten Form von der verwendeten Walzengeschwindigkeit abhängig. So resultierte eine hohe Walzengeschwindigkeit in einem schnelleren Anstieg der Rückdehnung, was auf eine verminderte Zeit zur plastischen Deformation und damit einer ausgeprägteren elastischen Eigenschaft von MCC zurückzuführen war. Es konnte festgestellt werden, dass die volle elastische Rückdehnung durch das Einklemmen und die Reibung der Schülpe auf der Walze zwischen den beiden Kragendichtungen verhindert wurde. Hier fand nur ca. ein Viertel ($5,75 \pm 0,89$ %) der absoluten elastischen Rückdehnung (23.64 ± 1.72 %) statt. Ca. 18 % der Rückdehnung geschahen somit erst nach dem Abstreifen der Schülpen von der Walzenoberfläche. Neben der Kinetik ER_A , war auch die Kinetik ER_B von der Walzengeschwindigkeit beeinflusst, das durch die Auswertung von Sigma-Minus-Plots gezeigt werden konnte. Die Steigung des linearen Zusammenhangs nahm mit zunehmender Walzengeschwindigkeit zu, sodass die Kinetiken bei hoher Walzengeschwindigkeit schneller gegen ihren $\lim_{t \rightarrow \infty} (\Delta x_{Schülpe})$ strebten. Die Zugabe von sprödrüchigem DCPA reduzierte den Effekt der Walzengeschwindigkeit auf die Kinetik der elastischen Rückdehnung. Allerdings konnte nun ein Einfluss der SKK festgestellt werden, die unter der Verwendung von MCC nicht auftrat. Höhere SKK waren mit einer zeitunabhängigen höheren elastischen Rückdehnung assoziiert.

3.4. Verminderung der Tablettierbarkeit von Trockengranulaten

3.4.1. Einleitung

Der größte Nachteil beim Trockengranulieren im Vergleich zu anderen Granuliertechiken z.B. Feuchtgranulieren ist die Reduktion der Tablettierbarkeit der hergestellten Granulate. Für plastische Materialien wie MCC wurde der Mechanismus des *work hardening* postuliert [71, 84]. Diese Hypothese basiert auf einer zeitabhängigen, plastischen Verformung, die unter Druckeinwirkung beim Walzenkompaktieren zu irreversiblen Deformationen führt. Bei erneuter Druckeinwirkung, also dem sich anschließenden Tablettieren, ist eine weitere Verdichtung und damit der Aufbau von Bindungen zwischen den Granulatkörnern reduziert. Eine verminderte Tablettierbarkeit resultiert. Neben dem *work hardening* wurde bereits der Mechanismus des *granule hardening* beschrieben [21, 71, 79-81]. Diese Theorie beruht der Annahme, dass mit zunehmender Krafteinwirkung ausgeprägtere plastische Verformung mit einer Erhöhung der Granulathärte und Fließspannung einhergeht, was in einer Reduktion der Tablettiereigenschaften resultiert.

Als Grundlage dieses Arbeitspaketes wurde angenommen, dass die zeitabhängige, plastische Verformung durch eine Erhöhung der Walzengeschwindigkeit reduziert und damit dem Verlust der Tablettierbarkeit partiell entgegengewirkt werden kann. Eine Erhöhung der Walzengeschwindigkeit reduziert die Druckhaltezeit und damit die Zeit zur plastischen Deformation. Um diese Annahme experimentell zu überprüfen, wurde plastisch verformbares MCC im Vergleich zu einer eher sprödebrüchigen Formulierung, die 50 % Paracetamol enthielt, bei steigenden Walzengeschwindigkeiten und *SKK* trockengranuliert und anschließend tablettiert. Um den Einfluss der Granulatgröße auf die Tablettierbarkeit zu kontrollieren, wurde ausschließlich eine definierte Siebgrößenfraktion zur Tablettierung weiterverwendet. Da die Schmierung der Granulate einen großen Einfluss auf die Tablettierbarkeit haben kann, wurde wenn möglich ausschließlich externe Schmierung verwendet, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten [135].

3.4.2. Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf den partiellen Verlust der Tablettierbarkeit

Die Summenverteilung der Partikelgröße der hergestellten unfraktionierten Granulate zeigte, dass sowohl die MCC-Granulate, als auch die Granulate bestehend aus 50% Paracetamol (PCM), 30% MCC und 20% DCPA eine für Trockengranulate grundsätzlich charakteristische bimodale Granulatgrößenverteilung aufwiesen (Abbildung 3.41.A/3.41.C) [13]. Allerdings ähnelte die Granulatgrößenverteilung der PCM-Granulate, die bei einer geringen *SKK* von 4 kN/cm hergestellt wurden eher einer monomodalen Partikelgrößenverteilung (Abbildung 3.41.C, durchgezogene Linie). Dies lässt sich vermutlich auf die Friabilität der PCM-Granulate zurückführen, die durch den geringeren Bindemittelanteil von 30 % MCC in Kombination mit der geringen *SKK* bedingt ist. Bei der Vermahlung der Schülpen entsteht fast ausschließlich Feinanteil. So sind ca. 85 % der Granulate kleiner als 300 μm und damit kleiner oder nur unwesentlich größer als der D90 der verwendeten Ausgangsmaterialien MCC und DCPA (Tabelle 3.3.). Der hohe D90 Wert von PCM mit einer sehr hohen Standardabweichung (Tabelle 3.3.) lässt sich auf vereinzelt Agglomerate von feinen Partikeln zurückführen, die vor der Messung nicht durch den Disperser aufgetrennt werden konnten und somit die Ergebnisse der Partikelgrößenmessung verzerren (Anhang Abbildung 7.3.). Nichtsdestotrotz sind 85 % kleiner als 350 μm . Erst die Verwendung von 8 kN/cm lieferte eine ausgeprägtere Granulatbildung (Abbildung 3.41.C). Somit ist die *SKK* von 4 kN/cm für die Trockengranulierung unter den sonst verwendeten Prozessparametern für die PCM-Formulierung ungeeignet.

Tabelle 3.3. D10, D50 und D90-Quantile der Partikelgrößenverteilung der Ausgangsmaterialien vor der Granulierung; $n = 3, MW \pm s$.

Material	D10	D50	D90
MCC	29,5 \pm 0,4	117,6 \pm 2,1	283,0 \pm 5,2
DCPA	39,5 \pm 2,6	194,7 \pm 6,4	379,0 \pm 21,9
PCM	9,1 \pm 0,2	71,1 \pm 3,5	624,0 \pm 166,3

Durch die besseren Bindemittleigenschaften der reinen MCC im Vergleich zur PCM-Formulierung entstanden bereits bei 4 kN/cm größere Granulate mit geringerem Feinanteil, das durch eine Rechtsverschiebung der bimodalen Summenverteilung erkennbar wurde (vgl. Abbildung 3.41.A und Abbildung 3.41.C). Bei 8 kN/cm kommt es darüber hinaus zur Bildung noch größerer Granulate (Abbildung 3.41.A). Bei einer weiteren Steigerung der *SKK* auf 12 kN/cm zeigte sich für beide Formulierungen ein geringerer Anstieg des

Granulatgrößenwachstums (Abbildung 3.42.). Die zugehörigen Summenverteilungen wurden zur Verbesserung der Übersichtlichkeit nicht zusätzlich in Abbildung 3.41. dargestellt.

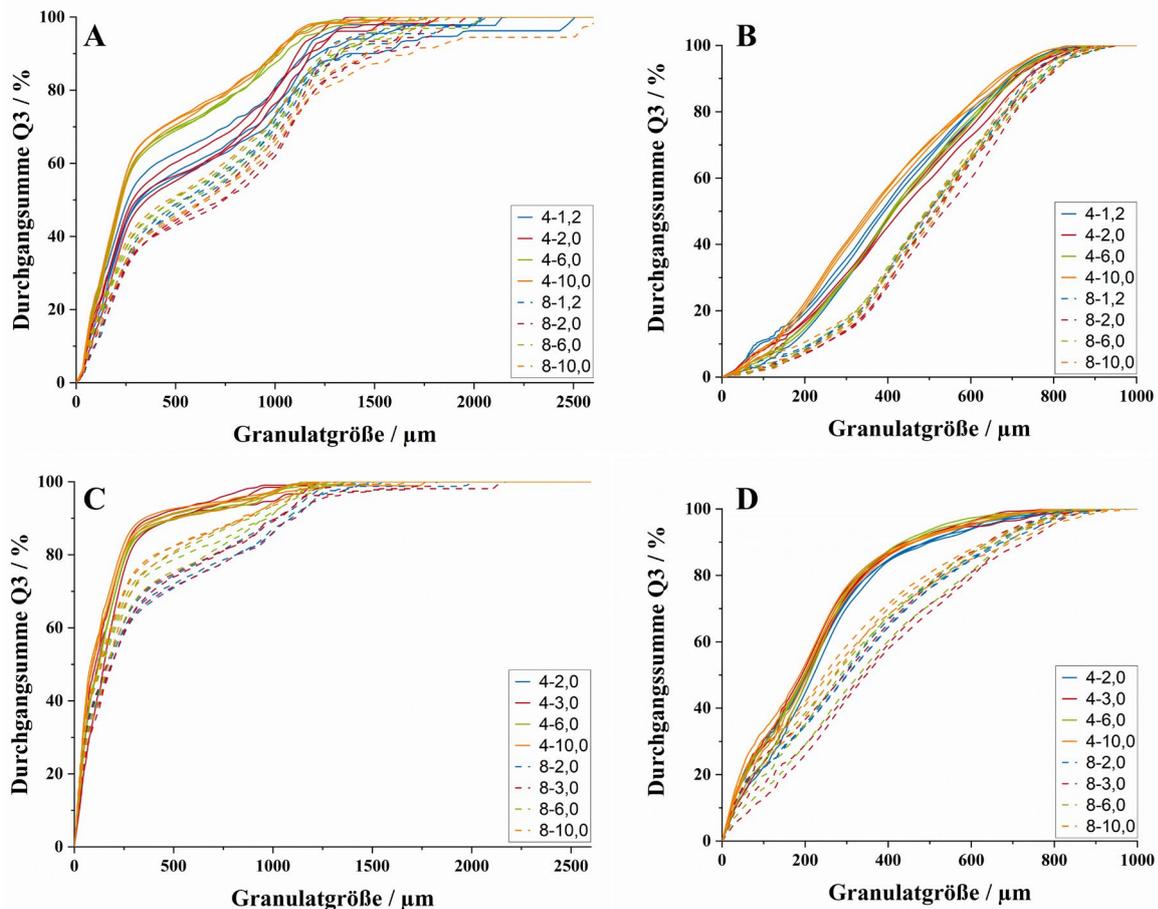


Abbildung 3.41. Granulatgrößenverteilung dargestellt als Summenverteilung der unfraktionierten MCC-Granulate (A)/MCC+DCPA+PCM-Granulate (C) und der jeweils zugehörigen 315 – 710 µm Siebfraction der Granulate (B/D); $n = 3$, individuelle Summenverteilungen dargestellt.
Legende: SKK (kN/cm) – Walzengeschwindigkeit (Upm).

Bei 4 kN/cm zeigte sich erneut ein Einfluss der Walzengeschwindigkeit und damit der Druckhaltezeit auf die Granulatgrößenverteilung von MCC (Abbildung 3.41.A). Hier führte eine Erhöhung der Walzengeschwindigkeit zu einer Reduktion der Granulatgröße, was mit den Ergebnissen aus Abschnitt 3.1.3.3. übereinstimmt (vgl. Abbildung 3.14./Abbildung 3.41.A). Bei 8 kN/cm ist kein offensichtlicher Effekt der Walzengeschwindigkeit auf die Granulatgrößenverteilung mehr sichtbar. Die im Abschnitt 3.1.4. zusammengefasste Interpretation der geschwindigkeitsabhängigen Verdichtung von plastischen Substanzen wie MCC beim Walzenkompaktieren wird zudem gestärkt, da im hier dargestellten Versuchsteil 3.4. der MINI-PACTOR[®] mit gerändelten Walzen und nicht der BRC25 mit geriffelten Walzen verwendet wurde. Die Ergebnisse scheinen somit unabhängig von der Positionierung der Walzen zueinander und unabhängig von der Walzenoberfläche zu sein. Ein ungenügender Pulvereinzug ist somit als Ursache unwahrscheinlich. Ein ähnlicher Einfluss konnte auch in der

PCM-Formulierung bei 8 kN/cm festgestellt werden, in der 30 % MCC als Bindemittel enthalten waren (Abbildung 3.41.C). Die Plastizität der Mischung scheint hier auszureichen, um einen Geschwindigkeitseffekt zu bedingen.

Um den Einfluss der Granulatgröße auf die Tablettierbarkeit [21, 78] zu reduzieren oder sogar ganz auszuschließen, wurden die Granulate mittels analytischer Siebung fraktioniert und ausschließlich die Größenfraktion 315 – 710 μm für die weitere Tablettierung in Betracht gezogen. In der erneut durchgeführten Partikelgrößenbestimmung der Siebfraction zeigte sich sowohl für MCC, als auch für die Formulierung mit PCM eine Veränderung der Granulatgrößenverteilung hin zu einer monomodalen Granulatgrößenverteilung (Abbildung 3.41.B/3.41.D und Abbildung 3.42.). Für die MCC- und PCM-Granulate zeigte die Fraktion eine Granulatgröße bis maximal ca. 900 μm . Größere Granulate konnten abgetrennt werden. Dennoch ist die Spannweite der gemessenen Granulatgröße deutlich größer als die minimale und maximal gewählte Siebmaschenweite von 315 – 710 μm (Abbildung 3.41.B/3.41.C). Dies kann an der Höhergewichtung kleinerer Partikel in einer Summenverteilung liegen, die mit einem kamerabasierten System gemessen wurde und auf einer Anzahlverteilung beruht. Wäre die Verteilung direkt mit einer Siebanalyse bestimmt worden, käme es zu einer Rechtsverschiebung der Summenverteilung.

Durch die Fraktionierung konnte für MCC innerhalb einer genutzten *SKK* eine vergleichbare Granulatgrößenverteilung erhalten werden, die nicht mehr von der Walzengeschwindigkeit abhing (Abbildung 3.41.B). Dennoch zeigte sich für 8 kN/cm im Vergleich zu 4 kN/cm weiterhin eine Rechtsverschiebung der Summenverteilung und somit eine unterschiedliche Granulatgröße. Dies erschwert die Interpretation der Tablettierbarkeit in Bezug auf diese beiden Kräfte, da ein Einfluss der Granulatgröße auf die Tablettierbarkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Allerdings konnte für 12 kN/cm in Bezug auf 8 kN/cm eine ähnlichere Granulatgrößenverteilung generiert werden (Abbildung 3.42.A). Dies ergab sich aus dem Vergleich der D10 (227 ± 16 vs. $298 \pm 20 \mu\text{m}$), D50 (507 ± 13 vs. $543 \pm 22 \mu\text{m}$) und D90-Quantilen (760 ± 17 vs. $780 \pm 30 \mu\text{m}$) (Abbildung 3.43.A). Allerdings konnte nur beim D90-Quantil kein signifikanter Unterschied der Mittelwert festgestellt werden (post hoc Tukey Test, $\alpha = 0,01$). Ähnliches konnte für die Quantile der PCM-formulierung beobachtet werden (Abbildung 3.42.D/3.43.B), wobei nur das D10-Quantil keinen signifikanten Unterschied zwischen 8 und 12 kN/cm aufwies (post hoc Tukey Test, $\alpha = 0,01$).

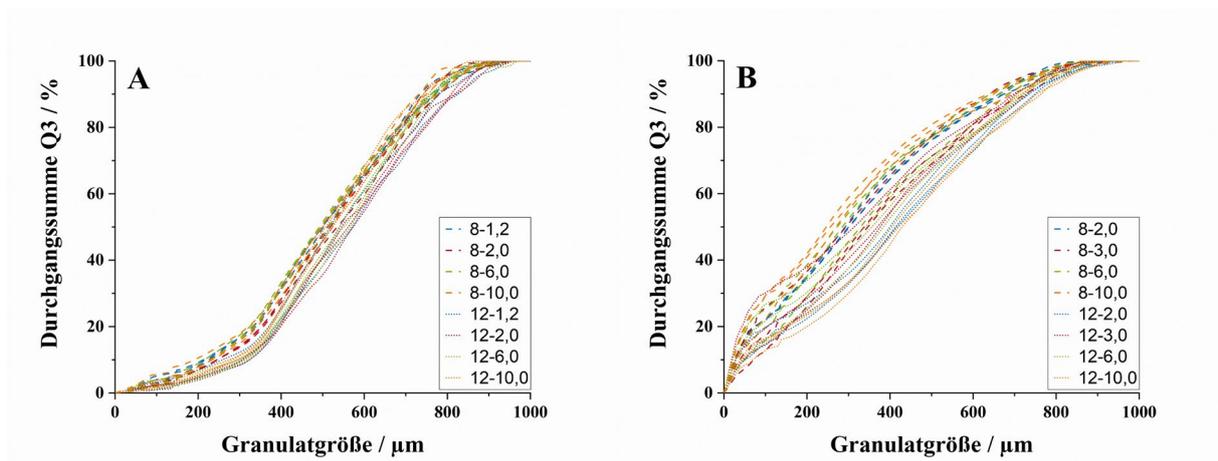


Abbildung 3.42. Granulatgrößenverteilung dargestellt als Summenverteilung der 315 – 710 µm Siebfraction der MCC-Granulate (A) und der MCC+DCPA+PCM-Granulate (B) für 8 und 12 kN/cm; $n = 3$, individuelle Summenverteilungen dargestellt. Legende: SKK (kN/cm) – Walzengeschwindigkeit (Upm).

Grundsätzlich zeigen sich für beide Formulierungen bei höherer SKK trotz Klassierung noch größere Granulatgrößen, wobei der Unterschied für das PCM haltige Granulat größer ist. Dieser Unterschied muss bei der Interpretation der Tablettierbarkeit berücksichtigt werden. Eine weitere Auftrennung der 315 – 715 µm Siebfraction oder eine enger gewählte Siebfraction könnte die Übereinstimmung der Granulatgrößenverteilungen möglicherweise auch zwischen verschiedenen angewendeten SKK verbessern. Allerdings konnten bis auf einen Fall (PCM: D50, 12 kN/cm) bei identischer SKK unabhängig von der Walzengeschwindigkeit vergleichbare Granulatgrößen erzielt werden, sodass eine Interpretation des Einflusses der Druckhaltezeit auf die Tablettiereigenschaften der Granulate ohne Einschränkung möglich ist (Abbildung 3.41./3.42./3.43.).

Auffällig war, dass die D10-Quantile der PCM-Formulierung unabhängig von der genutzten SKK weit unter dem Siebdurchmesser des genutzten 315 µm Siebes und auf dem Niveau der D10-Quantile der Ausgangsmaterialien lag (Tabelle 3.3., Abbildung 3.43.B). Dies spricht wiederum für die Instabilität der gebildeten Schülpfen, welche beim Zerkleinern einen hohen Feinanteil bilden (Abbildung 3.41.C). Eine Auftrennung dieser feinsten Partikel schien durch die Agglomeration der Partikel untereinander und die Anhaftung am Siebboden selbst mit einer analytischen Siebung nicht möglich zu sein. Die Agglomerationstendenz steigt durch den besonders hohen Feinanteil und der resultierenden großen spezifischen Oberfläche. Zudem fördert eine statische Aufladung besonders kleiner Partikel die Anhaftung an den Siebböden.

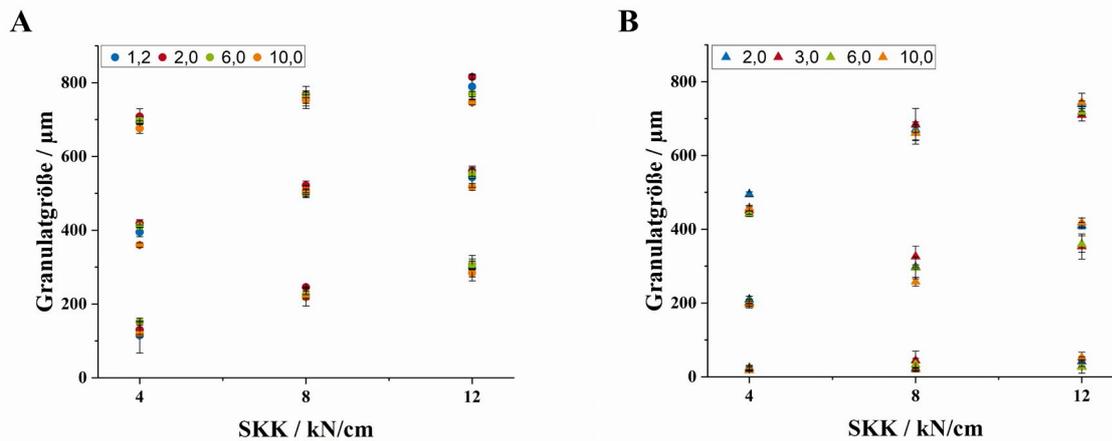


Abbildung 3.43. Übersicht über die D10, D50 und D90-Quantile der fraktionierten Granulatgrößenverteilungen von MCC- (A) und PCM-Granulaten (B). Die unterschiedlichen Farben kennzeichnen die Walzengeschwindigkeit in Upm; $n = 3, MW \pm s$.

Als Bezugspunkt für die Bewertung der Tablettierbarkeit der Trockengranulate diente in dieser Studie das Ausgangspulver mit identischer Zusammensetzung zu den Granulaten, das bei den gleichen Tablettierdrücken verpresst wurde und in jedem Graphen zum Vergleich dargestellt ist (Abbildung 3.44./3.46./3.47./3.48.). Die Tablettierbarkeitskurve der Direkttablettierung verlief für alle getesteten Tablettierdrücke oberhalb der jeweiligen Tablettierkurven, welche aus Granulaten hergestellt wurden. Ein partieller Verlust der Tablettierbarkeit wurde deutlich (Abbildung 3.44./3.46.). Alle Tablettierkurven zeigten einen für plastische Materialien typischen abflachenden Kurvenverlauf (Abbildung 3.44.) [77]. Dies ist unabhängig von der Kombination aus SKK und Walzengeschwindigkeit. Obwohl das identische Verhältnis von Tablettierdruck zu Tablettenvolumen genutzt wurde, waren die erreichten Druckfestigkeiten mit bis zu 10,8 MPa bei 425 MPa geringer als der Literaturvergleichswert von ca. 14 MPa [77]. In beiden Fällen wurde keine Schmierung beim Tablettieren verwendet, was eine Reduktion der Tablettierbarkeit zur Folge haben kann [129, 135]. Allerdings besaßen die MCC-Qualitäten eine unterschiedliche Partikelgröße. Die in dieser Studie verwendete MCC hatte im Vergleich zur Literatur größere Partikel (D10: $29,5 \pm 0,4$ vs. $29,4 \pm 0,2$; D50: $117,6 \pm 2,1$ vs. $103,4 \pm 0,4$; D90: $283,0 \pm 5,2$ vs. $208,0 \pm 0,6$). Eine dadurch reduzierte Bindungsoberfläche bedingt wiederum eine geringere Druckfestigkeit der entstehenden Tabletten [136].

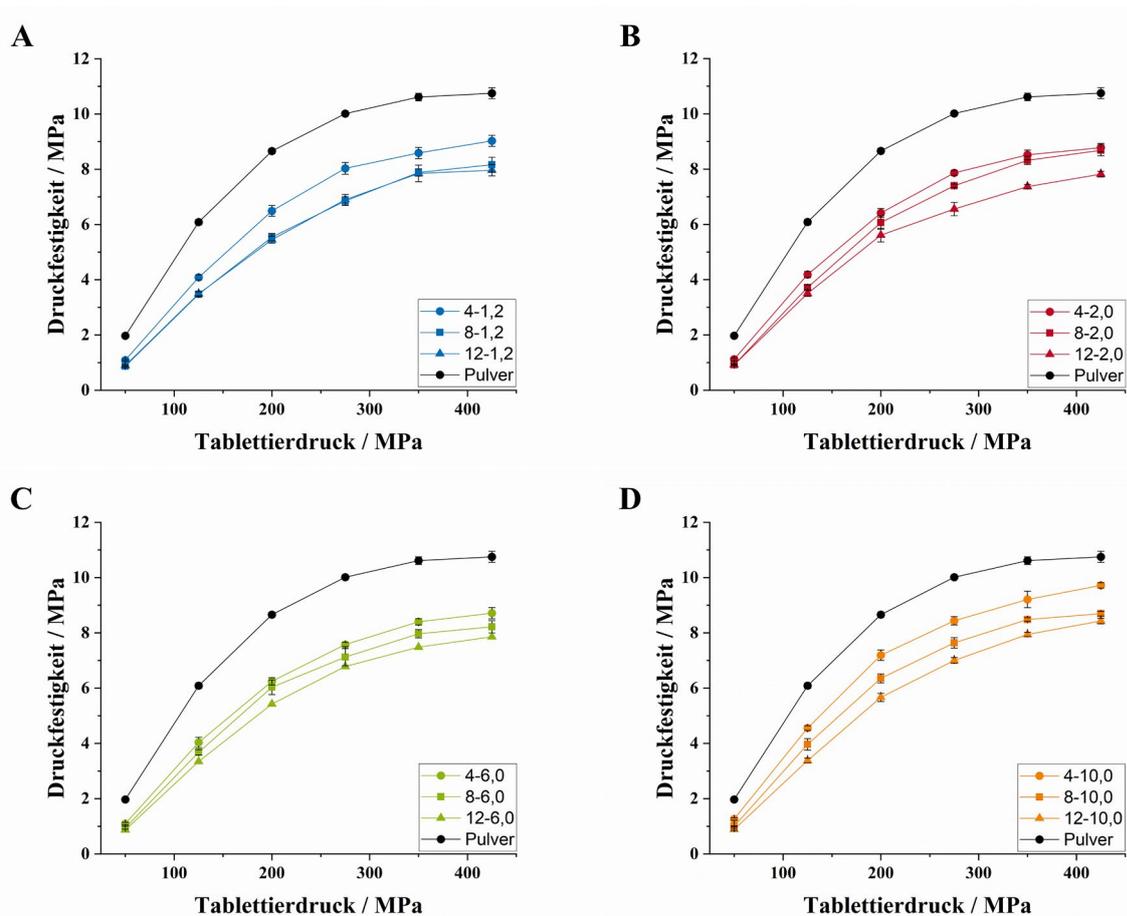


Abbildung 3.44. Vergleich der Tablettierbarkeit von MCC-Pulver und der MCC-Granulatfraktion 315 – 710 µm, die bei 1,2 (A), 2,0 (B), 6,0 (C), und 10,0 Upm (D) und 4, 8 und 12 kN/cm hergestellt wurden; $n = 6$, $MW \pm s$. Legende: SKK (kN/cm) – Walzengeschwindigkeit (Upm).

Grundsätzlich zeigten die Tablettierplots der MCC-Granulate den gleichen abflachenden Kurvenverlauf wie die Direkttablettierung (Abbildung 3.44.). Es konnte festgestellt werden, dass bis auf eine Ausnahme bei 1,2 Upm mit zunehmender SKK die Druckfestigkeit der Tabletten unabhängig von der Walzengeschwindigkeit abnahm (Abbildung 3.44./3.45.A). Die dabei analysierte relative Abnahme der Tablettierbarkeit im Vergleich zur Direkttablettierung (AUC/AUC_{DV}) nimmt mit 0,83-0,65 zur Literatur vergleichbare Werte an, wobei zu beachten ist, dass in dieser Studie kein Schmiermittel zum Einsatz kam und somit die beobachtete Abnahme zwischen 4 und 12 kN/cm geringer ausfiel (Abbildung 3.45.A) [77].

Wenn die Ursache für die Abnahme der Tablettierbarkeit alleinig durch den Größenunterschied der tablettierten Granulatsiebfraktionen begründet wäre (s.o., Abbildung 3.41.B/3.42.), müsste eine größere Reduktion zwischen 4 und 8 kN/cm sichtbar sein als zwischen 8 und 12 kN/cm. Dies ist nur für 1,2 Upm (Abbildung 3.44.A, Abbildung 3.45.A) deutlich sichtbar, sodass die Partikelgröße als alleinige Ursache für die Abnahme der Tablettierbarkeit mit zunehmender SKK unwahrscheinlich erscheint. Zudem gibt es einen Unterschied in der

Granulatgrößenverteilung dieser beider Chargen, welche hier in der Tablettierbarkeit nicht ersichtlich wird (Abbildung 3.42., blau und Abbildung 3.44.).

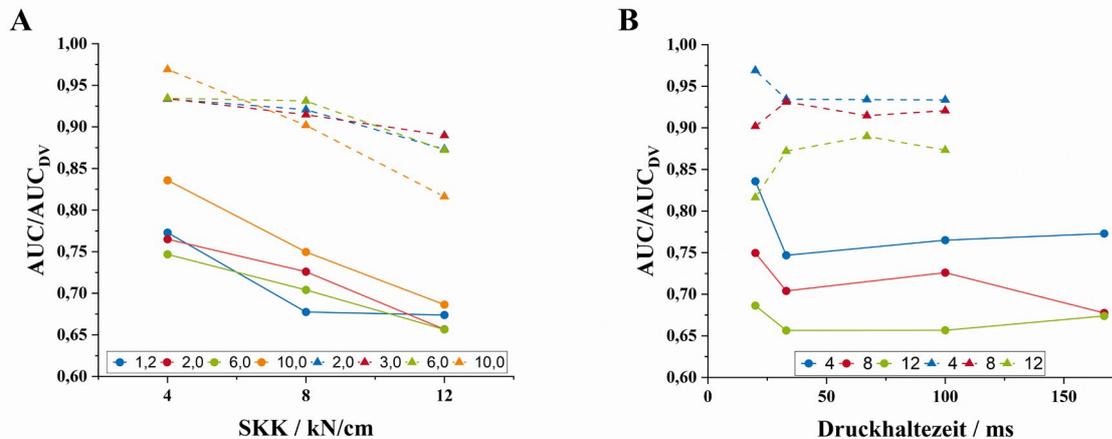


Abbildung 3.45. Relative Tablettierbarkeit der MCC-Granulat (durchgezogen) und der PCM-Granulate (gestrichelt) im Vergleich zur Direkttablettierung abhängig von der SKK (A) und der Druckhaltezeit (B). In A geben die Farben einen Hinweis auf die verwendete Walzengeschwindigkeit und in B auf die SKK.

Somit führt das *granule hardening* für MCC durch eine mit zunehmender Kraft ausgeprägtere plastische Verformung und Erhöhung der Granulathärte, sowie der Fließspannung zu einer Reduktion der Tablettiereigenschaften. Diese in der Literatur [21, 71, 79, 80, 84] und auch hier postulierte Hypothese kann dadurch untermauert werden, dass ein von der Druckhaltezeit und damit von der Walzengeschwindigkeit abhängigen Unterschied in der Druckfestigkeit der Tabletten bei identischer SKK beobachtet werden konnte (Abbildung 3.45.B/Abbildung 3.46.) [127]. Dies deutet auf eine zeitabhängige, plastische Deformation hin, die die Tablettierbarkeit der MCC-Granulate reduziert, wobei der Effekt der Walzengeschwindigkeit im Vergleich zum Einfluss der SKK eher als gering einzustufen ist, obwohl rein plastisches MCC verwendet wurde. Auffällig ist jedoch, dass dieser Effekt bei geringer SKK von 4 kN/cm am ausgeprägtesten erschien (Abbildung 3.46.B) und mit zunehmender Krafteinwirkung an Bedeutung verlor und nicht mehr detektiert werden kann (Abbildung 3.45.B). Bei 12 kN/cm sind lediglich noch für die höchsten drei Tablettierdrücke Unterschiede sichtbar (Abbildung 3.46.C). Zusätzlich ist nur für die höchste Walzengeschwindigkeit ein Effekt sichtbar und keine Unterscheidung zwischen 1,2, 2,0 und 6,0 Upm möglich.

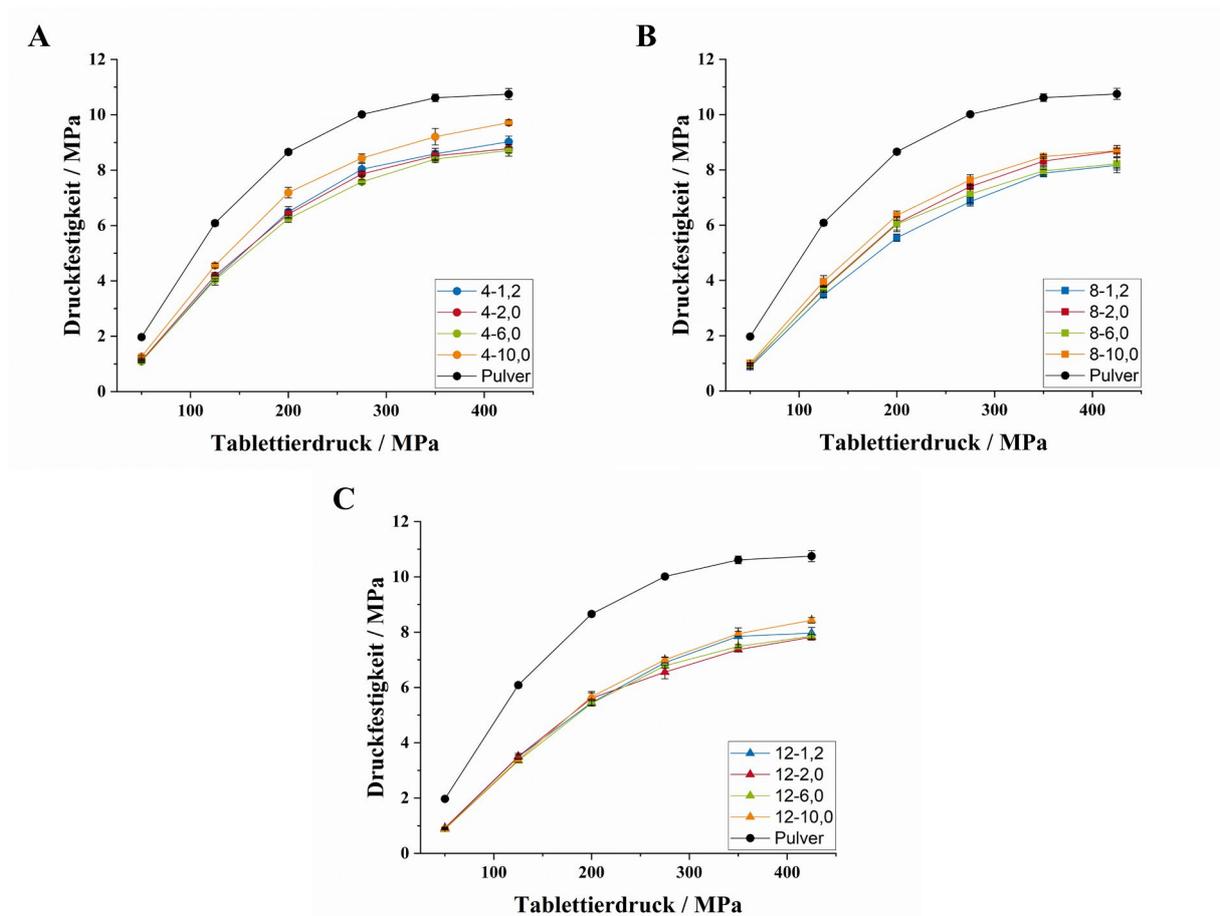


Abbildung 3.46. Vergleich der Tablettierbarkeit von MCC-Pulver und der MCC-Granulatfraktion 315 – 710 μm , welche bei 4 (A), 8 (B) oder 12 kN/cm (C) und 1,2, 2,0, 6,0 und 10,0 kN/cm hergestellt wurden; $n = 6, MW \pm s$. Legende: SKK (kN/cm) – Walzengeschwindigkeit (Upm).

Somit ist der Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf die Tablettierbarkeit vom Ausmaß der plastischen Deformation während des Walzenkompaktierens, als auch während der Tablettierung und damit von der Kombination zwischen gewählter SKK, Walzengeschwindigkeit und Tablettierdruck abhängig. Zusammenfassend lässt sich also feststellen: (1) Insgesamt lässt sich der Einfluss der Walzengeschwindigkeit selbst unter der Verwendung von rein plastischem Material wie MCC als eher gering im Vergleich zum Effekt der SKK einordnen, (2) erst ab der Überschreitung einer bestimmten Walzengeschwindigkeit und damit Unterschreitung einer bestimmten Druckhaltezeit ist ein Effekt feststellbar (Abbildung 3.45.B), (3) je geringer die SKK, desto geringer ist die vor der Tablettierung stattgefundenene plastische Deformation, desto höher ist der Einfluss der Walzengeschwindigkeit (Abbildung 3.45.B) und (4) je höher der Tablettierdruck, umso größer der Effekt der Walzengeschwindigkeit auf die Tablettierbarkeit (Abbildung 3.46.). Der hier unter (2) aufgeführte Punkt lässt mit den Untersuchungen von Muthancheri et al. in Einklang bringen, die einen Einfluss der Walzengeschwindigkeit beim Kompaktieren auf die Verdichtung der

Schülpfen erst unterhalb einer kritischen Druckhaltezeit und damit oberhalb einer kritischen Walzengeschwindigkeit beobachten konnten [126].

Die Tabletten der untersuchten PCM-haltigen Formulierung zeigten im Vergleich zu MCC geringere Druckfestigkeiten mit max. 3 MPa für das Pulver und einen nur leicht abflachenden Verlauf, der bei 425 MPa noch nicht die maximale Druckfestigkeit erreicht zu scheinen hat (Abbildung 3.47.). Trotz der geringeren Tablettierbarkeit dieser Formulierung übersteigt die Druckfestigkeit in allen Fällen, auch nach Trockengranulierung, ab einem Tablettierdruck von 275 MPa die in der Literatur beschriebenen Grenzwerte von 1,7 MPa [137] bzw. 2,0 MPa [138], die eine ausreichende Festigkeit der Tabletten für die weitere Prozessierung beim Überziehen, für den Transport und den Umgang beim Endverbraucher gewährleisten sollen. Das europäische Arzneibuch zeigt keine Grenzwerte auf.

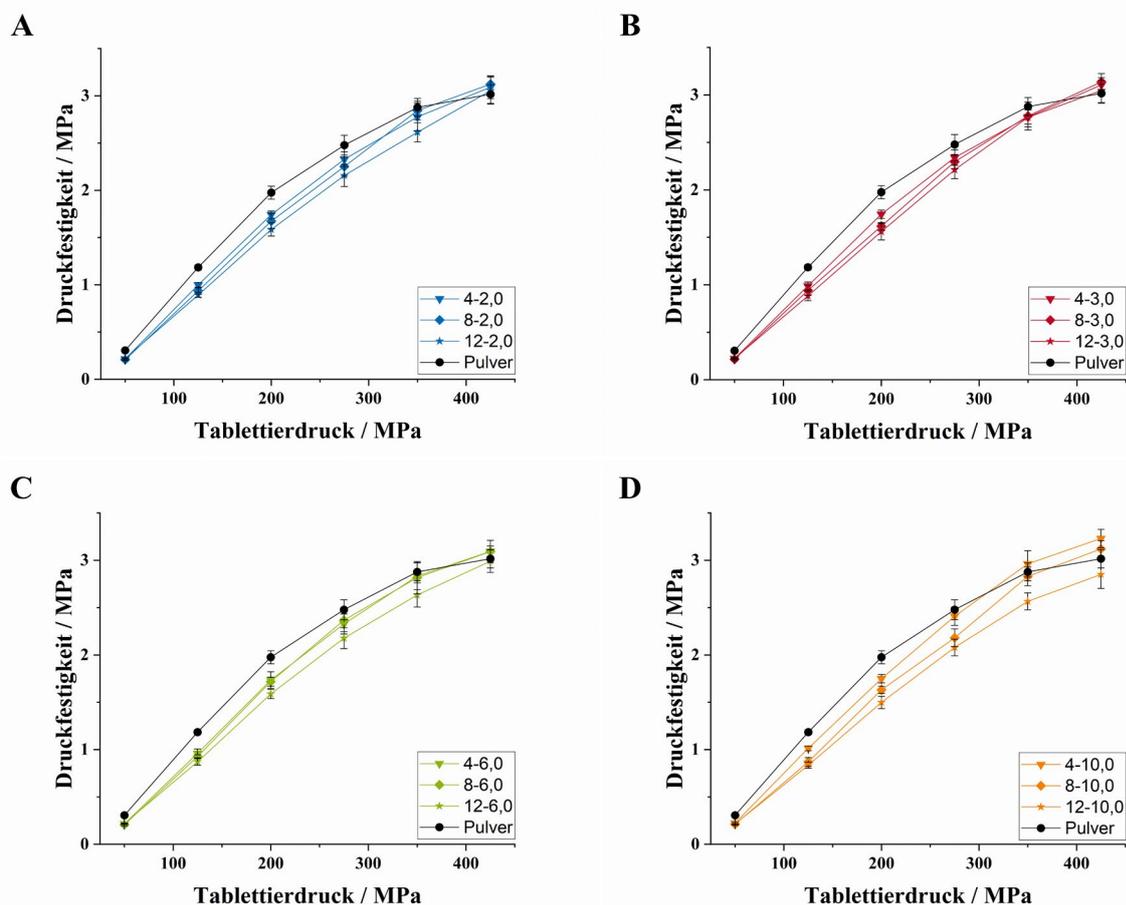


Abbildung 3.47. Vergleich der Tablettierbarkeit von PCM-Pulver und der PCM-Granulatfraktion 315 – 710 µm, welche bei 2,0 (A), 3,0 (B), 6,0 (C), und 10,0 Upm (D) und 4, 8 und 12 kN/cm hergestellt wurden; n = 6, MW ± s. Legende: SKK (kN/cm) – Walzengeschwindigkeit (Upm).

Der Kurvenverlauf ähnelt der Mischung aus dem vornehmlich plastischen MCC mit schnell sättigendem Kurvenverlauf (Abbildung 3.46.) und dem linearen Verlauf einer rein spröden Substanz wie z.B. Lactose, Magnesiumcarbonat oder DCPA [135, 139-141]. Auch das zu 50 %

enthaltene PCM wurde als sprödebrüchig charakterisiert, was den Verlauf der Tablettierkurven erklärt [142]. Auffällig erscheint, dass die Tablettierkurven für die aus den Granulaten hergestellten Tabletten einheitlich linearer verlaufen, wobei diese zu Beginn unterhalb der des Ausgangsmaterialies liegen, sich darauf zunehmend annähern und bei höheren Drücken gleiche oder bei 10,0 Upm sogar leicht höhere Tablettierbarkeiten zeigen (Abbildung 3.47.).

Es lassen sich anhand der vorliegenden Tablettierkurven und der AUC/AUC_{DC} -Werte (Abbildung 3.45./Abbildung 3.47.) im Vergleich zu MCC ein deutlich geringerer Einfluss der SKK auf die Tablettierbarkeit feststellen. Bis auf eine Ausnahme liegt in allen Fällen die AUC/AUC_{DC} oberhalb von 0,87 und damit höher als für MCC (Abbildung 3.45.A). Mit zunehmender SKK sinkt die Druckfestigkeit der Tabletten leicht (Abbildung 3.45.A/Abbildung 3.45.B). In der Literatur zeigten Mischungen, die 60 % PCM und 37,5 % MCC beinhalteten nach der Trockengranulierung eine Reduktion der Tablettierbarkeit mit ansteigender SKK , was die Autoren zum einen mit der gesteigerten Partikelgröße und zum anderen mit dem *granule hardening* in Bezug auf das enthaltene MCC erklärten [143].

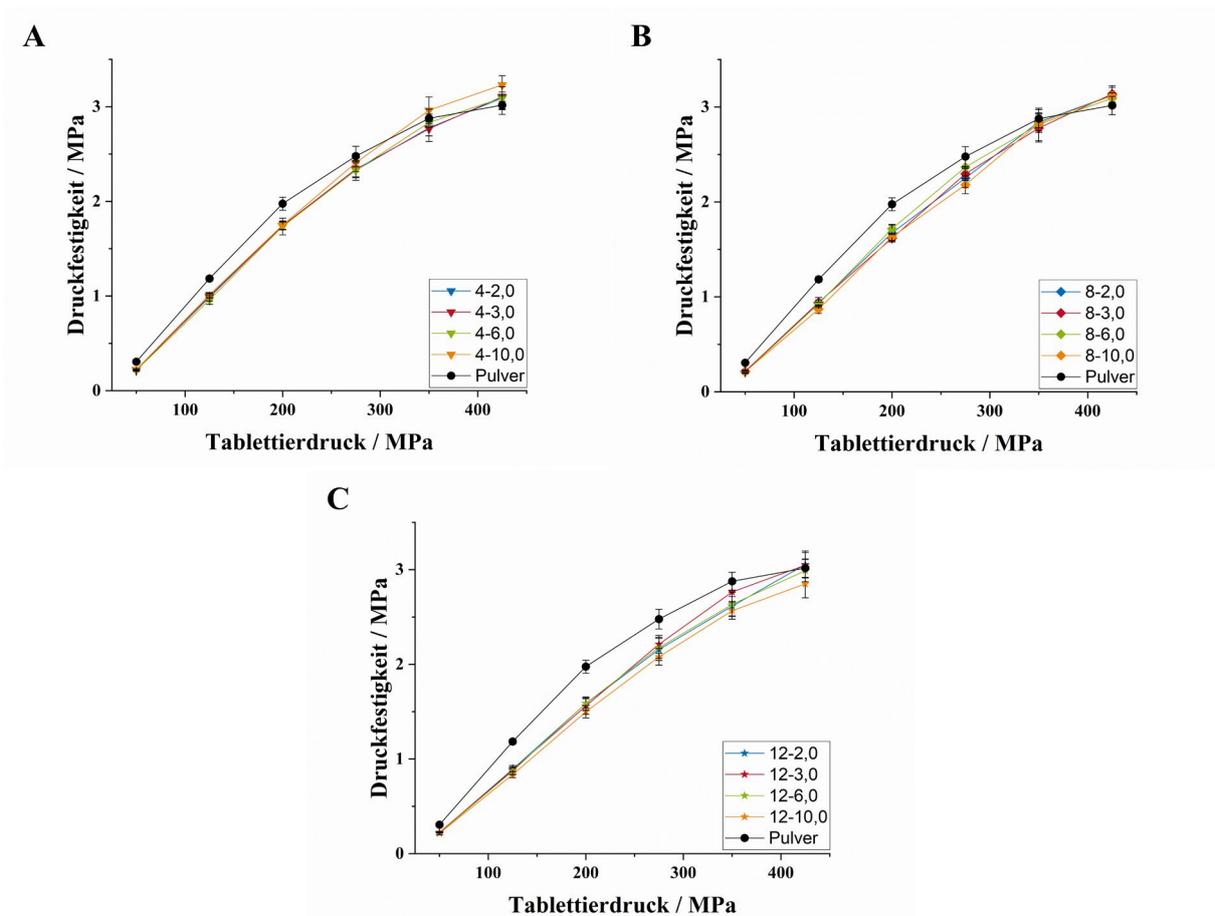


Abbildung 3.48. Vergleich der Tablettierbarkeit von PCM-Pulver und der PCM-Granulatfraktion 315 – 710 μm , welche bei 4 (A), 8 (B) oder 12 kN/cm (C) und 2,0, 3,0, 6,0 und 10,0 kN/cm hergestellt wurden; $n = 6$, $MW \pm s$.
Legende: SKK (kN/cm) – Walzengeschwindigkeit (Upm).

Auf der anderen Seite wurde für PCM ebenfalls ein Anstieg der Fließspannung reiner PCM-Granulate mit steigender SKK postuliert, das auch für PCM auf ein *granule hardening* hindeutet [144].

Die hier vorliegenden Ergebnisse könnten auf die ansteigende Partikelgröße in der Granulatfraktion mit erhöhter SKK zurückgeführt werden (Abbildung 3.41. und Abbildung 3.42.). Dafür dürften die Granulate trotz ihres hohen Anteils an sprödbrüchigen Bestandteilen während der Tablettierung nicht fragmentieren, was zu überprüfen wäre [140]. Des Weiteren liegen keine belastbaren geschwindigkeitsabhängigen Unterschiede der Tablettierbarkeit vor (Abbildung 3.48.) und die AUC/AUC_{DC} -Werte zeigen für 4 und 12 kN/cm bei 10,0 Upm uneinheitliche Ergebnisse (Abbildung 3.45.B). Dies macht ein *granule hardening* und plastische Deformation als Ursache unwahrscheinlich. Dennoch ist eine weitere Untersuchung der Fließspannung der Granulate notwendig, um diese Hypothese zu überprüfen [144].

3.4.3. Zusammenfassung

In diesem Abschnitt wurde der Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf die Tablettierbarkeit, also die Druckfestigkeit der Tabletten untersucht. Dazu wurde reines MCC, das sich vornehmlich plastisch unter Druck verformt sowie eine Formulierung, welche 20 % MCC als Bindemittel enthielt und zu 80 % aus sprödebrüchigen Materialien (50 % PCM und 30 % DCPA) bestand, trockengranuliert, fraktioniert und anschließend tablettiert. Hierbei wurden sowohl steigende *SKK* zwischen 4 und 12 kN/cm, als auch Walzengeschwindigkeiten von 1,2 bis 10,0 Upm verwendet.

Der Trockengranulierprozess reduziert sowohl für MCC als auch für die PCM-Formulierung die Tablettierbarkeit, wenn man diese mit der Tablettierbarkeit der Ausgangspulvermischung vergleicht. Dabei wird reines MCC durch die Kompaktierung deutlich stärker beeinflusst und die relative Tablettierbarkeit beträgt abhängig von der *SKK* zwischen 0,83-0,65. Für die PCM-Formulierung ergaben sich bis auf eine Ausnahme höhere Werte zwischen 0,97 und 0,87. Formulierungen, die einen größeren Anteil an plastischem MCC beinhalten sind somit anfälliger für einen partiellen Verlust der Tablettierbarkeit nach der Trockengranulierung. Hierbei führt eine Erhöhung der *SKK* für MCC zu einer größeren Reduktion der Tablettierbarkeit im Vergleich zur PCM-Formulierung, die zu einem geringeren Ausmaß betroffen ist.

Bei MCC konnte diese Reduktion auf ein *granule hardening* zurückgeführt werden, da eine Abhängigkeit der Tablettierbarkeit von der Walzengeschwindigkeit gezeigt werden konnte und der Effekt nicht mit der Steigerung der Granulatgröße trotz Fraktionierung begründet werden kann. Folgende Schlüsse konnten gezogen werden: (1) Der Einfluss der Walzengeschwindigkeit ist selbst unter der Verwendung von rein plastischem Material wie MCC als eher gering im Vergleich zum Effekt der *SKK* einordnen, (2) erst ab der Überschreitung einer bestimmten Walzendrehzahl, in dieser Studie 10,0 Upm, und damit Unterschreitung einer bestimmten Druckhaltezeit ist ein Effekt der Walzengeschwindigkeit auf die Tablettierbarkeit sichtbar. Dies war übereinstimmend für alle Datenreihen erkennbar. (3) Je geringer die *SKK*, desto höher der Einfluss der Walzengeschwindigkeit, da vor der Tablettierung weniger plastische Verformung stattgefunden hat und die Druckhaltezeit einen vermehrten Einfluss auf plastische Restverformung beim Tablettieren nehmen kann und (4) je höher der Tablettierdruck, umso größer der Effekt der Walzengeschwindigkeit auf die Tablettierbarkeit.

Bezogen auf die PCM haltige Formulierung konnte keine klare Aussage bezüglich der Ursache des partiellen Verlustes der Tablettierbarkeit nach dem Trockengranulieren getroffen werden. Jedoch ist eine auf der Plastizität der Formulierung begründete Ursache unwahrscheinlich, da keine klare geschwindigkeitsabhängige Tablettierbarkeit festgestellt werden konnte. Inwieweit die unterschiedliche Granulatgröße der Siebfraktionen bei steigender *SKK* einen Einfluss auf die Tablettierbarkeit hatte, müsste durch eine Untersuchung der Partikelgröße nach der Tablettierung überprüft werden, um eine ausgeprägte Fragmentierung ausschließen zu können.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Erhöhung der Walzengeschwindigkeit nur unter günstigen Voraussetzungen für solche Formulierungen eine Verbesserung der Tablettierbarkeit herbeiführen kann, die extensiv von plastischer Deformation betroffen sind. Dabei ist der Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf die Tablettierbarkeit als gering einzustufen und stellt keine Methode dar, die standardmäßig verwendet werden kann, um die Tablettierbarkeit nach der Trockengranulierung zu verbessern. Für solche Formulierungen, die vornehmlich aus sprödebrüchigen Materialien bestehen, welche nicht oder nur zu einem geringeren Ausmaß von *granule hardening* betroffen sind, zeigt sich höchstwahrscheinlich kein Effekt der Walzengeschwindigkeit auf die Tablettierbarkeit.

4. Zusammenfassung

Die Midoux Zahl ist eine dimensionslose Kennzahl, die dazu verwendet werden kann, um die Schülpendichte bzw. den Feststoffanteil der Schülpe im Spalt am Punkt der höchsten Verdichtung unabhängig von der Dimension des verwendeten Walzenkompaktors vorherzusagen. Durch die mathematische Vereinfachung und Abschätzung von Faktoren des Johanson Modells gelang es den Autoren der Midoux Zahl den maximalen Druck im Spalt, der bisher nur auf instrumentierten Laborgeräten bestimmbar war, mit den Prozessparametern spezifische Kompaktierkraft und Spaltbreite, dem Geräteparameter Walzendurchmesser und der Stoffeigenschaft Kompressibilitätsindex zu verknüpfen. Durch Gleichhaltung der Midoux Zahl bzw. des maximalen Druckes können Schülpen mit vergleichbarer Schülpendichte im Spalt und damit gleichbleibender Qualität hergestellt werden.

Ziel dieser Arbeit war es die Anwendbarkeit des Midoux Modells zur Vorhersage der Schülpendichte, zur Skalierung des Prozesses und zum Transfer zwischen verschiedenen Walzenkompaktoren zu untersuchen und dabei Stärken und Schwächen aufzudecken. Zudem ergab sich der Ansatz einer auf dem Midoux Modell aufbauenden neuartigen prozessanalytischen Technologie, die nicht nur die Berechnung der Schülpendichte im Spalt, sondern auch die Bestimmung der Schülpendichte nach vollständiger elastischer Rückdehnung ermöglicht.

Zur Untersuchung der Eignung des Midoux Modells wurden unterschiedliche Szenarien zur Skalierung des Prozesses und zum Prozesstransfer betrachtet. Dazu gehörten die Erhöhung der Spaltbreite und die Veränderung des Walzendurchmessers. Durch Anpassung der spezifischen Kompaktierkraft, die auf Berechnung des Midoux Modells beruhten, konnte die Veränderung des maximalen Druckes, die durch eine Variation der Spaltbreite und des Walzendurchmessers bedingt war, ausgeglichen werden und Schülpen mit nahezu vergleichbarer Schülpendichte hergestellt werden. Allerdings deuten beobachtete Tendenzen darauf hin, dass das Midoux Modell den Einfluss der Spaltbreite und des Walzendurchmessers auf den Einzugswinkel vernachlässigt. Sowohl eine Erhöhung der Spaltbreite, als auch eine Verringerung des Walzendurchmessers führt zu einer Erhöhung des Einzugswinkels. Dies wird von dem Midoux Modell nicht erfasst und resultiert in einer Überschätzung der Schülpendichte. Dies schränkt die Anwendbarkeit des Midoux Modells ein, da es häufig zu Abweichungen in der Vorhersage kommt. Allerdings liefert das Modell dennoch brauchbare Ausgangswerte und es sind nur kleinere Anpassungen der Prozessparameter nötig, um einen Prozess erfolgreich unter Gleichhaltung der Schülpendichte zu transferieren bzw. zu skalieren.

Neben den oben beschriebenen Parametern kann auch die Walzengeschwindigkeit zu einer Skalierung des kontinuierlichen Prozesses der Walzenkompaktierung genutzt werden. Im Gegensatz zu den bisher betrachteten Größen der Spaltbreite und des Walzendurchmessers wird die Walzengeschwindigkeit allerdings nicht in der Midoux Zahl erfasst. Der Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf die Verdichtung der Materialien wurde somit außer Acht gelassen. Für sprödebrüchige Lactose konnte diese Annahme bestätigt werden und es konnte kein Einfluss der Geschwindigkeit auf die Verdichtung festgestellt werden. Für plastische Materialien, wie z.B. mikrokristalline Cellulose, wurde hingegen eine Verringerung des Wertes für die Vorhersagegenauigkeit des Midoux Modells mit zunehmender Walzengeschwindigkeit gemessen. Dies konnte in Tablettierversuchen auf eine Veränderung des Verdichtungsverhaltens unter steigenden Stempelgeschwindigkeiten ohne Einfluss auf den Kompressibilitätsindex zurückgeführt werden. Gleiche Drücke bei zunehmender Geschwindigkeit resultierten in einer geringeren Verdichtung des Materials ohne dabei den Kompressibilitätsindex zu verändern. Somit wird dieser Einfluss nicht vom Midoux Modell erfasst. Zur Verbesserung der Vorhersage des Midoux Modells bei geschwindigkeitsabhängigen Verdichtungen wird die Kalibrierung der Dichte beim Zieldruck unter steigenden Stempelgeschwindigkeiten, die die verwendete Walzengeschwindigkeit umfassen, empfohlen. Die im Rahmen dieser Dissertation entstandenen Daten konnten dazu beitragen ein nach Beendigung der eigenen experimentellen Arbeit publiziertes verbessertes Midoux Modell zu validieren. Dabei wurde eine Kinetik erster Ordnung eingeführt, welche die Druckhaltezeit materialabhängig mit der Verdichtung der Schülpen verknüpft. Dieses verbesserte Modell zeigte deutliche Vorteile in der Vorhersage der Schülpendichte für MCC, aber auch für eine industriell verwendete Formulierung. So soll das Modell weiter industriell genutzt werden und zeigt die Relevanz der vorliegenden Arbeit.

Weiterführend wurde der Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf den Verlust der Tablettierbarkeit von Trockengranulaten im Vergleich zur Ausgangspulvermischung untersucht. Eine Erhöhung der Walzengeschwindigkeit kann den Verlust der Tablettierbarkeit von mikrokristalliner Cellulose in geringem Maße reduzieren. Dabei konnten vier Beobachtungen extrahiert werden, die für plastische Materialien wie mikrokristalliner Cellulose gelten: (1) Der Einfluss der Walzengeschwindigkeit ist selbst unter der Verwendung von rein plastischem Material wie MCC als eher gering im Vergleich zum Effekt der *SKK* einordnen, (2) erst ab der Überschreitung einer bestimmten Walzengeschwindigkeit und damit Unterschreitung einer bestimmten Druckhaltezeit ist ein Effekt der Walzengeschwindigkeit auf die Tablettierbarkeit sichtbar. (3) Je geringer die spezifische Kompaktierkraft, desto höher der

Einfluss der Walzengeschwindigkeit und (4) je höher der Tablettierdruck, umso höher der Effekt der Walzengeschwindigkeit auf die Tablettierbarkeit. Für eine sprödebrüchige Vergleichsformulierung konnte keine eindeutige Aussage über den Effekt der Walzengeschwindigkeit auf die Tablettierbarkeit gemacht werden, so dass die Plastizität als Grund für den Geschwindigkeitseffekt vermutet wird.

Auf dem Midoux Modell aufbauend wurde eine neuartige prozessanalytische Technologie entwickelt und evaluiert, die mittels *in-line* Lasertriangulation die elastische Rückdehnung nach dem Walzenkompaktieren abschätzt und erfolgreich zur Vorhersage der Schülpendichte nach vollständiger elastischer Rückdehnung eingesetzt werden kann. Hierbei zeigte das Midoux Modell im Vergleich zur konventionellen Bestimmung der Schülpendichte über den Massenstrom der Schülpen besondere Vorteile für solche Formulierungen, die nur geringfügig von den Prozessparametern in ihrer Schülpendichte beeinflusst wurden.

Die Technik der Lasertriangulation wurde abschließend erstmals dazu genutzt, um die Kinetik der elastischen Rückdehnung entlang der Walzenumdrehung zu untersuchen und Einflüsse der Walzengeschwindigkeit und der spezifischen Kompaktierkraft auf diese zu ermitteln. So führte eine Erhöhung der Walzengeschwindigkeit bei plastischer, viskoelastischer mikrokristalliner Cellulose zu einer Erhöhung der Geschwindigkeit der exponentiellen elastischen Rückdehnung. Ein Einfluss der spezifischen Kompaktierkraft konnte analog zur Literatur nur bei sprödebrüchigem Material festgestellt werden.

5. Summary

The Midoux number is a dimensionless quantity that can be used to predict the ribbon density or the solid fraction of the ribbon in the gap at the point of highest compression, independent of the dimension of the roll compactor used. By mathematically simplifying and estimating factors of the Johanson model, the authors of the Midoux number succeeded in linking the maximum pressure in the gap, which was previously only determinable with instrumented laboratory devices, with the process parameters specific compaction force and gap width, the roll diameter, and the material property compressibility index. By calculating the Midoux number or the maximum pressure, ribbons with comparable ribbon density at gap and thus consistent quality can be produced.

The aim of this work was to investigate the applicability of the Midoux model for predicting ribbon density, scaling of the dry granulation process and transferring between different roll compactors, thereby identifying strengths and weaknesses. Furthermore, the approach of a novel process analytical technology based on the Midoux model emerged, which not only allows for the calculation of ribbon density at gap but also for the determination of ribbon density after complete elastic recovery.

To investigate the suitability of the Midoux model, different scenarios for scaling the process and process transfer were considered. These included increasing the gap width and changing the roll diameter. By adjusting the specific compaction force, which was based on the calculation of the Midoux model, the change in maximum pressure caused by a variation in gap width and roll diameter could be compensated for and ribbons with almost comparable properties could be manufactured. However, observed tendencies suggest that the Midoux model neglects the influence of gap width and roll diameter on the nip angle. Both an increase in gap width and a decrease in roll diameter lead to an increase in the nip angle. This is not sufficiently captured by the Midoux model and results in an underestimation of the ribbon density. This limits the applicability of the Midoux model, as deviations in predictions often occur. However, the model still provides useful starting values, and only minor adjustments to the process parameters are needed to successfully transfer or scale a process while maintaining the desired ribbon density.

In addition to the parameters described above, roll speed can also be used to scale the continuous roll compaction process. However, unlike the previously considered variables of gap width and roll diameter, roll speed is not captured in the Midoux number. The influence of roll speed on the compaction of materials was thus disregarded. For brittle lactose, this assumption was

confirmed and no influence of speed on compaction was found. For plastic materials, such as microcrystalline cellulose, however, a decrease in the predictive accuracy of the Midoux model with increasing roll speed was measured. This was attributed in tablet testing to a change in compaction behavior under increasing punch speeds without affecting the compressibility index. Same pressures at increasing speeds resulted in a lower compaction of the material without changing the compressibility index. Therefore, this influence is not captured by the Midoux model. To improve the prediction of the Midoux model in speed dependent compactions, it is recommended to calibrate the density at the target pressure under increasing punch speeds, encompassing the used roll speed.

Furthermore, the influence of roll speed on the loss of tableability of dry granules compared to the original powder mixture was investigated. It was found that an increase in roll speed reduces the loss of tableability of microcrystalline cellulose. Four observations were extracted that apply to plastic materials like microcrystalline cellulose: (1) The impact of roll speed is relatively minor, even when using purely plastic materials such as MCC, compared to the effect of the SKK, (2) an effect of roll speed on tableability is visible only when a certain roll speed is exceeded, and thus a certain dwell time is undershot. (3) The lower the specific compaction force, the higher the influence of roll speed and (4) the higher the tableting pressure, the higher the effect of roll speed on tableability. For a comparison with a brittle formulation, no clear statement could be made about the effect of roll speed on tableability, so plasticity is suspected to be the reason for the speed effect.

Based on the Midoux model, a novel process analytical technology was developed and evaluated, which estimates the elastic recovery after roll compaction using in-line laser triangulation and can successfully predict the ribbon density after complete elastic recovery. Here, the Midoux model showed advantages compared to conventional determination of ribbon density via the mass flow of the ribbons, especially for formulations that were only slightly influenced by process parameters in their ribbon density.

Finally, the technique of laser triangulation was used for the first time to investigate the kinetics of elastic recovery along the roll rotation and to determine the influences of roll speed and specific compaction force on this. An increase in roll speed for plastic, viscoelastic microcrystalline cellulose led to an increase the rate of exponential elastic recovery. An influence of specific compaction force could analogously to the literature only be observed in brittle material.

6. Experimenteller Teil

6.1. Materialien

Tabelle 6.1. Übersicht über die verwendeten Materialien mit Handelsnamen, Bezeichnung, Abkürzung, Charge und Hersteller.

Handelsname	Bezeichnung	Abkürzung	Charge	Hersteller
AEROSIL [®] 200	Hochdisperses Siliciumdioxid	-	5008/105801W	Evonik, Deutschland
DI-CAFOS [®] A60	Dicalciumphosphat Anhydrat	DCPA	D21749A	Chemische Fabrik Budenheim, Deutschland
DI-CAFOS [®] A150			C73911A, C91446A	
FlowLac [®] 100	α Lactose Monohydrat	FL	M13007355	MEGGLE, Deutschland
GranuLac [®] 200		GL	L101851022	
HPC-SSL- SFP	Hydroxypropylcellulose	HPC	NBL-2221S	Nippon Soda, Japan
Ibuprofen DC100	Ibuprofen	IBU	090240003	Pharmatrans Sanaq, Schweiz
Kollidon [®] 25	Povidon	PVP	75479709T0	BASF, Deutschland
Paracetamol	Paracetamol	PCM	21701049	Atabay pharmaceuticals, Türkei
Parteck [®] LUB MST	Magnesiumstearat	-	K42017563111	Merck, Deutschland
Vivapur [®] 102	Mikrokristalline Cellulose	MCC	56102196937, 56102202818, 56102195123, 56102224920, 56102234031	JRS, Deutschland
Pharmacel [®] 102			unbekannt	DFE Pharma, Deutschland
MCC SANAQ [®] 102A			2204016-A	Pharmatrans Sanaq, Schweiz

Zur besseren Darstellung werden alle Mikrokristalline Cellulose Qualitäten mit MCC abgekürzt, da in den jeweiligen Versuchsteilen immer dieselbe Qualität verwendet wurde, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Alle Materialien wurden vor der Verwendung mindestens für 14 Tage bei 21 °C und 45 % relativer Luftfeuchtigkeit in offenen Behältnissen gelagert.

Tabelle 6.2. Untersuchte Formulierungen mit Zusammensetzung in % (m/m) und verwendeter Abkürzung.

Zusammensetzung	Abkürzung
HPC: 10 %; DCPA: 90 %	HPC+DCPA
IBU: 63 %; DCPA: 18 %; HPC: 19 %	HPC+DCPA+IBU
MCC: 30 %; DCPA: 70 %	MCC+DCPA
MCC: 30 %; GL: 70 %	MCC+GL
PCM: 50 %; MCC: 30 %; DCPA: 20 %	MCC+DCPA+PCM
PVP: 10 %; DCPA: 90 %	PVP+DCPA(10+90)
PVP: 30 %; DCPA: 70%	PVP+DCPA(30+70)

6.2. Rohstoffcharakterisierung

6.2.1. Partikeldichte

Die Partikeldichte wurde mittels Heliumpyknometrie unter der Benutzung des AccuPyc 1330 (Micromeritics, USA) bestimmt. Die Temperatur wurde mit einem Temperierbad (Paratherm, Julabo, Deutschland) auf $25,0 \pm 0,1$ °C eingestellt. In eine $2,5 \text{ cm}^3$ große Probenkammer wurde mit einer Analysenwaage (Sartorius Cubis[®], Deutschland) eingewogen und drei Messwiederholungen mit je 10 Spül- und 5 Messzyklen pro Rohstoff durchgeführt. Für weiterführende Berechnungen wurde der Mittelwert der drei Messungen genutzt. Die Partikeldichte von Pulvermischungen wurde über das harmonische Mittel der Einzelwerte der Rohmaterialien abgeschätzt. Zu Beginn jedes Messtages wurde das System unter Benutzung einer Stahlkugel mit genau definiertem Volumen kalibriert.

6.2.2. Partikelgrößenverteilung

Zur Messung der Partikelgrößenverteilung wurde das Pulver in der Trockendispergiereinheit Aero S des Laserdiffraktometers Malvern 3000 (Malvern, Großbritannien) mit 4,0 bar Dispersionsdruck zerstäubt und die Partikelgröße gemessen. Die Abschattung des Lasers betrug dabei zwischen 0,5 und 6,0 %. Der Brechungsindex des vermessenen Materials wurde nach der installierten Substanzbibliothek ausgewählt. Die Auswertung des Beugungsmusters des Lasers erfolgte mit der Software des Malvern 3000 unter Verwendung der Fraunhofer-Theorie. Als Vergleichsparameter wurden das D10, D50 und D90-Quantil der gemessenen Summenverteilungskurve herangezogen. Die Anzahl der vermessenen Partikel pro Messung betrug minimal 1.000.000 Partikel.

6.2.3. Kompressibilitätsindex und Fließspannung

Der Kompressibilitätsindex wurde am instrumentierten Kompressionssimulator Styl'One Evolution (Medelpharm, Frankreich), der mit flachen, runden 11,28 mm Euro B Stempeln ausgestattet war, bestimmt. Dazu wurden von jedem Material und jeder Formulierung je 10 Tabletten mit je 300 mg bei 5 äquidistanten, aufsteigenden Tablettierdrücken hergestellt. Für MCC wurden Pressdrücke zwischen 25 – 85 MPa und für alle anderen Materialien zwischen 50 und 250 MPa verwendet. Die Auswahl des linearen Bereiches wurde nach dem R^2 getroffen, welches Minimum 0,99 betrug. Falls erforderlich wurde eine externe Schmierung mit Magnesiumstearat durch Zerstäubung für 500 ms zugeschaltet. Der Kompressibilitätsindex ergab sich aus der Steigung des linearen Zusammenhanges zwischen $\ln(\text{Tablettendichte in g/cm}^3)$ und $\ln(\text{Tablettierdruck in MPa})$. Die Tablettendichte wurde hierbei in der Matrize bei maximalem Druck bestimmt [30]. Dazu wurde die Masse der hergestellten Tabletten mit dem

automatischen Tablettentester Smart Test 50 (Dr. Schleuniger Pharmatron, Schweiz) erhoben. Das Volumen der Tablette in der Matrize wurde mit der Tablettendicke unter maximalem Druck bestimmt. Der Kompressibilitätsindex diente als Parameter des Midoux Modells zur Bestimmung von maximalen Druckes im Spalt beim Walzenkompaktieren.

Die Fließspannung als Surrogatparameter für das Deformationsverhalten der Materialien wurde als Inverse der Heckel Konstante, die sich als Steigung der Geraden zwischen Tablettierdruck und $-\ln(\text{Tablettenporosität})$ im Spalt ergibt, ermittelt.

6.2.4. Kompressionsverhalten unter erhöhter Stempelgeschwindigkeit

Um den Einfluss der Geschwindigkeit einer Druckaufwendung auf das Verdichtungsverhalten eines Materials abschätzen zu können, wurde der *V-shape* Kompressionsmodus unter externer Schmierung mit Magnesiumstearat des Kompressionssimulators Styl'One Evolution (Medelpharm, Frankreich) verwendet. Dieser erlaubt es die Geschwindigkeit der Stempel in mm/s während der Kompression einzustellen. Tabletten bestehend aus zwei Modellstoffen mit unterschiedlicher Deformationscharakteristik, MCC und GL, wurden bei 3, 30 und 200 mm/s und Tablettierkräften von 3, 9 und 15 kN mit flachen, runden 8 mm Euro B Stempeln verpresst und das Kompressionsprofil von 10 Tabletten pro Einstellung sowie der Kompressibilitätsindex analysiert. Die Aufarbeitung der Rohdaten des Kompressionssimulators erfolgte mit dem hauseigenen Programm *EvTab.2.2*.

6.3. Herstellung von Schülpen, Trockengranulaten und Tabletten

6.3.1. Vermahlung

Die Agglomeration des Ibuprofens und des Paracetamols über die Lagerung im Gebinde erforderte eine Vermahlung, um die Weiterverarbeitung zu ermöglichen. Diese erfolgte in der konischen Siebeinheit (BTS100, L.B. Bohle Maschinen + Verfahren, Deutschland) mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 300 Upm für Ibuprofen bzw. 400 Upm für Paracetamol unter Nutzung eines Raspelsiebes mit Maschenweiten von 1,0 mm für Ibuprofen und 1,5 mm für Paracetamol.

6.3.2. Mischen

Kleinere Mischansätze bis zu 1 kg zur Tablettierung wurden für 15 min mit einem Turbulamischer (T2C, Willy Bachofen, Schweiz) gemischt. Für größere Mischansätze zur Trockengranulierung wurde ein Freifallmischer (LM 40, L. B. Bohle Maschinen + Verfahren, Deutschland) für 20 min bei 35 Upm verwendet. Bei den Versuchen, die in der Schweiz bei Gerteis Maschinen + Processengineering durchgeführt wurden, kam der Mischer V50

(DIOSNA Dierks & Söhne, Deutschland) für 5 Minuten in der unskalierten Mischstufe 1 zum Einsatz.

6.3.3. Geräte zur Walzenkompaktierung und Trockengranulierung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden für das Kompaktieren verschiedene Walzenkompaktoren verwendet (Tabelle 6.3.).

Tabelle 6.3. Übersicht über die verwendeten Walzenkompaktoren mit den wichtigsten Kenngrößen*.

Hersteller	Typ	Kapazität / kg/h	Walzen- durchmesser / mm	Walzen- breite / mm	SKK / kN/cm	Spalt- breite / mm	Walzen- geschwin- digkeit / Upm
L.B. Bohle	BRC25	< 100	250	25	0,5 - 20	0,5 – 6	1 – 30
L.B. Bohle	BRC100	< 400	250	100	0,5 – 20	0,5 – 6	1 – 30
Gerteis	MINI- PACTOR®	< 100	250	25	1 – 20	1 - 6	1 – 30
Gerteis	MINI- POLYGRAN®	< 50	150	30	1 - 15	1 - 4	1 - 10

* Alle Kenngrößen wurden den Produktinformationen der Hersteller entnommen.

Dazu gehören der BRC25, der BRC100 (beide L.B. Bohle Maschinen + Verfahren, Deutschland), sowie der MINI-PACTOR® und der MINI-POLYGRAN® (beide Gerteis Maschinen + Processengineering, Schweiz). Diese wurden ausgewählt, da verschiedene Möglichkeiten der Prozessskalierung und des Prozesstransfers mit und ohne Verwendung des Midoux Modells untersucht werden konnten. So zeichnet sich der BRC100 durch eine 100 mm breite Walze und damit vierfache Walzenbreite gegenüber dem BRC25 aus. Der Walzendurchmesser beider Walzen ist identisch. Hingegen hat der MINI-PACTOR® mit 15 cm einen kleineren Walzendurchmesser als der MINI-PACTOR® mit 25 cm. Auch die Walzenbreite der Walzen unterscheidet sich mit 3,0 cm und 2,5 cm. Alle Kompaktoren wurden im *gap controlled* Modus verwendet. Die BRCs waren mit einer Hybriddichtung ausgestattet, der MINI-PACTOR® mit einer Kragenabdichtung und der MINI-POLYGRAN® mit einer Herzstückabdichtung. Zudem wurden verschiedene Walzenoberflächen wie glatte, geriffelte und gerändelte Walzen verwendet. Laut Herstellerangaben haben die Rändelungen der Walzen des BRC25 eine Tiefe von 0,9 mm und ein Volumen von 7765 mm³ pro Walze. Bei den Walzen des MINI-PACTOR® liegt eine Tiefe der Rändelung von 0,5 mm vor, was in einem Volumen von 4900 mm³ pro Walzenumdrehung resultiert. Das Geschwindigkeitsverhältnis zwischen Stopf- und Dosierschnecke wurde zwischen 160 und 200 % abhängig von den ausgewählten Parametern angepasst. Granuliert wurde entweder mit dem konischen Sieb des BRC25 (L.B.

Bohle Maschinen + Verfahren, Deutschland) oder mit dem oszillierendem Sternrotor des MINI-PACTOR®. Alle Kompaktier- und Granuliersversuche wurden unter klimatisierten Bedingungen bei 45 % relativer Luftfeuchte und 21 °C durchgeführt, mit Ausnahme der externen Versuche bei Gerteis in der Schweiz und bei L.B. Bohle in Enningerloh.

6.3.3.1. Versuchsplanung

Der Großteil aller Versuche wurden mittels DoEs geplant und durchgeführt. Eine Übersicht über die verwendete Versuchsplanung, die einbezogenen Faktoren und die analysierten Attribute findet sich in Tabelle 6.4. Die Methode zur Messung der Attribute ist den entsprechenden Abschnitten im experimentellen Teil dieser Arbeit zu entnehmen (Abschnitte 6.4.1.1. und 6.4.1.3.). Die Faktorstufen wurden abhängig von der Formulierung angepasst und sind im Anhang zusammen mit den verwendeten Kompaktoren, Formulierungen und Walzentypen einzusehen (Tabelle 7.1.).

In allen in der Tabelle abgebildeten Versuchen wurde die Siebeinheit entfernt, um den Schülpendurchsatz bestimmen zu können (Abschnitt 6.4.1.1.). Zentralpunkte wurden jeweils dreifach durchgeführt. Die Aufstellung, sowie Randomisierung und Auswertung der DoEs erfolgte mit der Software MODDE (V13.0, Sartorius Stedim Data Analytics, Schweden). Nichtsignifikante Interaktionen ($p > 0.05$) wurden im Sinne einer Rückwärtselimination ausgeschlossen. Eine Übersicht über die nicht codierten Faktorstufen der DoEs ist in Tabelle 7.1. im Anhang dargestellt.

Tabelle 6.4. Übersicht über die DoEs dieser Arbeit mit dazugehörigem Abschnitt, der angewendeten Versuchsplanung, der untersuchten Faktoren (DHZ: Druckhaltezeit, WG: Walzengeschwindigkeit) und der analysierten Attribute.

Abschnitt	Versuchsplanung	Faktoren	Attribute
3.1.2.	CCC*	P_{max}, DHZ	$FA_{Schülpe}$
3.1.3.2.	vollfaktoriell	SKK, S, WG	$FA_S, FA_{Schülpe}$
3.1.3.4.	vollfaktoriell	SKK, S, WG	$FA_S, FA_{Schülpe}$
3.2.3.	vollfaktoriell	SKK, S, WG	$ER_{Absolut}, ER_{in-line}, ER_{Verhältnis}$
3.2.4.	vollfaktoriell	SKK, S, WG	$FA_S, FA_{Schülpe}, ER_{in-line}, ER_{Verhältnis}$
3.3.2.	vollfaktoriell	SKK, S, WG	$ER_{in-line}$
3.3.3.	vollfaktoriell	SKK, WG	Δx_{ribbon}

* central composite circumscribed

Zur Untersuchung der Prozessskalierung durch eine Erhöhung der Spaltbreite (Abschnitt 3.1.3.1.) wurde auf dem BRC25 mit ausgebauter Granuliereinheit S zwischen 2,0

und 5,0 mm auf jedem der sieben ausgewählten äquidistanten P_{max} Werte zwischen 32 und 98 MPa in randomisierter Reihenfolge variiert. Dabei wurde nach dem Midoux Modell die SKK so angepasst, dass P_{max} trotz der Spaltveränderung konstant gehalten wurde und der FA_S sowie $FA_{Schülpe}$ gemessen.

Der Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf die Prozessskalierung (Abschnitt 3.1.3.3.) wurde für reines MCC auf vier P_{max} Stufen (41, 46, 81 und 106 MPa), je zwei unterhalb und zwei oberhalb der Fließspannung, und für FL analog auf fünf P_{max} Stufen (65, 98, 131, 161, 193 MPa), zwei unterhalb, zwei oberhalb und eine der Fließspannung entsprechend, betrachtet. Dabei wurde S konstant bei 2,0 mm gehalten. Die Walzengeschwindigkeit wurde für jedes P_{max} von 1,0 Upm in sieben Stufen bis zu 10,0 Upm erhöht, so dass die Druckhaltezeit (Abschnitt 6.3.3.3.) äquidistant reduziert wurde. Die Vorhersagegenauigkeit des Midoux Modells (VG_{Mi}) für den FA_S (Gleichung 6.1.), die $FA_{Schülpe}$ sowie die resultierende Granulatgrößenverteilung wurden untersucht. Als Maß für den Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf $FA_{Schülpe}$ wurde $FA_{Koeffizient}$ eingeführt (Gleichung 6.2.). Da immer die gleiche Spanne der Druckhaltezeit pro P_{max} Stufe untersucht wurde, konnten die Ergebnisse zwischen den verschiedenen Drücken verglichen werden. Die Kompaktierung und Granulierung erfolgte mit dem BRC25 unter Benutzung der konischen Granuliereinheit bei 200 Upm und einem 1,5 mm Raspelsieb.

$$VG_{Mi} = \frac{FA_S}{FA_{Mi}} \quad (6.1.)$$

$$FA_{Koeffizient} = \frac{FA_{geringste\ Druckhaltezeit}}{FA_{höchste\ Druckhaltezeit}} \quad (6.2.)$$

Der Einfluss der Walzengeschwindigkeit auf den Verlust der Tablettierbarkeit von Trockengranulaten (Abschnitt 3.4.2.) wurde an reinem MCC und an einer Formulierung, die neben MCC 50 % PCM enthält, analysiert. Dazu wurden Granulate aus Schülpen hergestellt, die bei drei ansteigenden SKK produziert und anschließend umgehend mit dem oszillierendem Sternrotor des MINI-FACTORS® bei 60 Upm und einer Siebmaschenweite von 1,0 mm granuliert wurden. Die Granulate wurden klassiert (Abschnitt 6.3.4), ihre Granulatgrößenverteilung charakterisiert und anschließend tablettiert.

6.3.3.2. Berechnung von P_{max}

P_{max} , der maximale Druck, der zwischen den Walzen im Spalt auf das Pulver wirkt, wurde nach Gleichung 1.3. berechnet [28] und für die Bestimmung der FA_{Mi} , als Schätzwert des Midoux Modells für FA_S verwendet (Abschnitt 6.4.1.1.).

6.3.3.3. Druckhaltezeit

Der Druckverlauf, der in der Kompaktierzone auf das Pulver ausgeübt wird, kann mit Gleichung 6.3. berechnet werden [30] und unter Einbeziehung der Zeit, die sich aus θ und der Winkelgeschwindigkeit der Walze ergibt, grafisch dargestellt werden (Abbildung 6.1.). Es ergibt sich, dass der Druckverlauf und damit die Druckhaltezeit abhängig von der Walzengeschwindigkeit ist.

$$P(\theta) = P_{max} \times \left[\frac{\frac{S}{D}}{\left(1 + \frac{S}{D} - \cos(\theta)\right) \times \cos(\theta)} \right]^K \times \cos(\theta) \quad (6.3.)$$

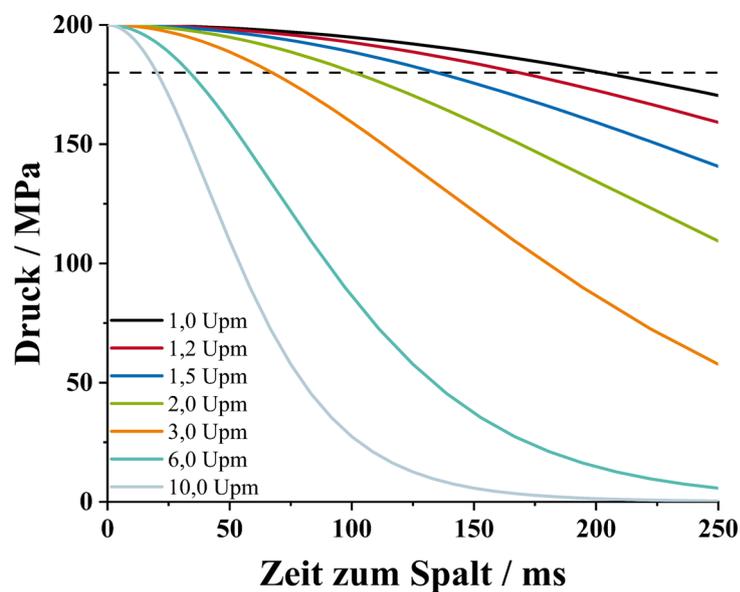


Abbildung 6.1. Berechneter Druckverlauf für MCC beim Walzenkompaktieren für $S = 2,0$ mm und einen Walzendurchmesser von 25 cm abhängig von der Walzengeschwindigkeit. Der Schnittpunkt der Kurven mit der gestrichelten horizontalen Linie bei 180 MPa liefert die Druckhaltezeit.

Die Druckhaltezeit beim Walzenkompaktieren wurde als die Zeitspanne definiert, in welcher der Druck vor Erreichen von S größer als 90 % P_{max} ist. Dies entspricht in dem obigen Beispiel 180 MPa. So kann die Druckhaltezeit aus der vorliegenden Grafik abgelesen und entspricht beispielhaft bei 1,0 Upm 200 ms. Der Druckverlauf nach Durchlaufen des Spaltes wurde vernachlässigt.

6.3.4. Fraktionierung der Granulate

Granulate, die anschließend tablettiert werden sollten, wurden klassiert, um den Einfluss der Granulatgröße auf die Tablettierbarkeit zu reduzieren. Dazu wurde ein Siebturm (AS 200 control, Retsch, Deutschland) mit den Sieben 1,4 mm – 1,0 mm – 710 μm – 315 μm ausgestattet und die Granulate für 3 Minuten bei einer Amplitude von 0,5 mm aufgetrennt. Zur Tablettierung wurde die Fraktion 315 – 710 μm verwendet.

6.3.5. Tablettieren

Die Tablettierung erfolgte mittels Styl'One Evolution (Medelpharm, Frankreich) unter der Verwendung von runden, flachen 8 mm Stempeln und händischer Einwaage von 200 mg im *force mode*. Dabei werden die Stempel so lange aufeinander zugefahren, bis die eingestellte Kraft erreicht wird. Die Kraft wurde so eingestellt, dass die Tablettierung bei 50, 125, 200, 275, 350 und 425 MPa erfolgte. Pro Tablettierdruck wurden 6 Tabletten hergestellt. Vor der weiteren Analyse wurden die Tabletten 48 h unter kontrollierten Bedingungen bei 45 % relativer Luftfeuchte und 21 °C gelagert.

6.4. Produktcharakterisierung

6.4.1. Schülpen

6.4.1.1. Feststoffanteil

6.4.1.1.1. Feststoffanteil im Spalt (FA_S)

Zur Messung von FA_S wurden drei verschiedene Ansätze durchgeführt. Alle drei basieren auf Gleichung 1.6., in der \dot{m} mit dem berechneten \dot{V} (Gleichungen 1.4. und 1.5.) in Beziehung gesetzt wird. \dot{m} wurde einerseits durch Sammeln von Schülpen für eine Minute im Fließgleichgewicht des Prozesses ($\Delta SKK \pm 0.1 \text{ kN/cm} + \Delta S \pm 0.1 \text{ mm}$) bestimmt (Abschnitte 3.1.3.2. und 3.1.3.4.). Durch die höhere Messunsicherheit dieser Methode (siehe Ausführungen Abschnitt 3.1.3.2.) wurde in allen darauffolgenden Versuchen \dot{m} durch das Auswiegen der produzierten Schülpen über die Zeit hinter dem Auslass des Kompaktors gemessen. Dabei wurde das Sieb oder die gesamte Granuliereinheit ausgebaut. Die Speicherung der Massen über die Zeit erfolgte mit der Software SartoConnect (Sartorius, Deutschland) und einer Frequenz von 1 Hz über eine Aufnahmezeit von 5 Minuten unter der Benutzung der Laborwaage (CP4201, Sartorius, Deutschland). Durch die unterschiedlichen Prozessparameter und Materialien variierte die resultierende Chargengröße pro Versuchslauf. Bei den Versuchen, die mit dem MINI-POLYGRAN[®] durchgeführt wurden, wurde die Waage WS 60000-30 (Bosche, Deutschland) ebenfalls mit einer Datenspeicherung von 1 Hz verwendet. Die Steigung des linearen Zusammenhanges zwischen Masse und Zeit der mittleren drei Versuchsminuten der Laufzeit von 5 Minuten liefert \dot{m} . Sobald verfügbar wurde zur Auswertung der Durchsatzdaten ein Python Algorithmus angewendet, der von Dr. Rok Sibanc und Isidora Vuckovic (beide Bayer AG, Deutschland) entwickelt wurde. Dieser erstellt einen polynominalen Fit 2. Ordnung der Rohdaten und erkennt den linearen Bereich der Rohdaten (Abbildung 6.2. mitte und oben), wenn die 2. und 3. Ableitung in den Grenzen zwischen + 0,003 und – 0,003 bzw. + 0,01 und – 0,01 liegt (Abbildung 6.2. unten). Daraufhin wird ein

linearer Fit in diesem Bereich durchgeführt, der über die Steigung \dot{m} im Fließgleichgewicht zur Berechnung des FA_S liefert.

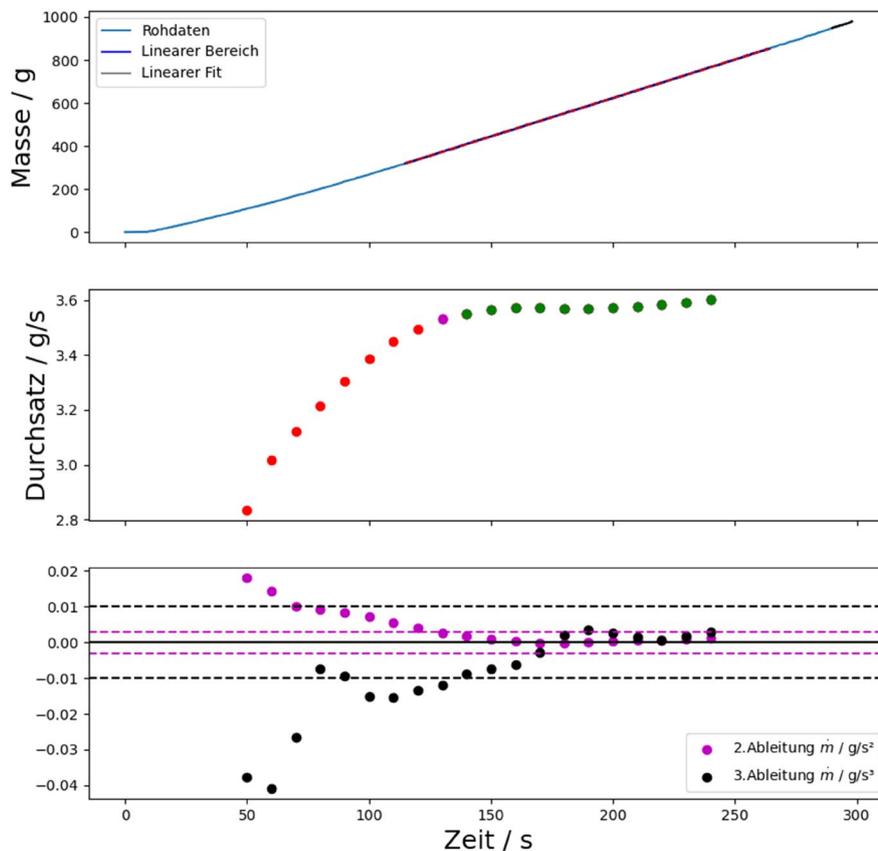


Abbildung 6.2. Beispiel zur Bestimmung der FA_S mit automatisierter Auswahl des linearen Bereiches (oben) mit konstantem Durchsatz (mitte) unter Zuhilfenahme der 2. und 3. Ableitung (unten). Die gestrichelten Linien im unteren Diagramm repräsentieren die eingestellten Limits von 0,003 bzw. 0,01 für die 2. und 3. Ableitung zum Erreichen des Fließgleichgewichtes.

6.4.1.1.2. Vorhersage des Feststoffanteils im Spalt über das Midoux Modell (FA_{Mi})

Zur Vorhersage von FA_S über das Midoux Modell wurde P_{max} berechnet (Gleichung 1.3.) und mit dem linearen Zusammenhang von $\ln(\text{Tablettendichte})$ und $\ln(\text{Tablettierdruck})$ (Abschnitt 6.2.3.) für das jeweilige Material die Dichte der Schülpe im Spalt mit der gemessenen Tablettendichte für $P_{max} = \text{Tablettierdruck}$ ermittelt. Der Bezug zur Partikeldichte ergibt den Schätzwert FA_{Mi} .

6.4.1.1.3. Feststoffanteil nach elastischer Rückdehnung ($FA_{Schülpe}$)

Zur Ermittlung der $FA_{Schülpe}$ wurden Schülpen gesammelt, sobald sich der Prozess im Fließgleichgewicht (s.o.) befand. Die Dichtebestimmung erfolgte mit dem GeoPyc 1360 Pulver Pyknometer (Micromeritics, USA). Der Messzylinder hat einen Durchmesser von 25.4 mm mit einem Umrechnungsfaktor von $0,5153 \text{ cm}^3/\text{mm}$. Es wurde eine Schülpenmasse eingewogen, die 15 – 20 % des Volumens des hinzugefügten Standards DryFlo (Micromeritics, USA)

entsprach. Dabei wurde beachtet, dass Material über die gesamte Schülpenbreite eingesetzt wurde. Es wurden pro Messung jeweils fünf Leer- und Messläufe bei einer Zielkraft von je 51 N durchgeführt.

6.4.1.2. X μ CT Messung

MCC Schülpen wurden mit dem CT-ALPHA (ProCON X-ray, Sarstedt, Deutschland) auf Laminieren und Risse im Inneren überprüft. Dabei wurde eine Spannung von 80 kV und eine Stromstärke von 50 μ A angelegt. 1600 Rohbilder pro 360° Rotation wurden aufgenommen und mit der Software VGStudio 3.0.1. (Volume Graphics GmbH, Heidelberg, Deutschland) rekonstruiert. Die Voxelgröße entsprach 15 μ m.

6.4.1.3. Elastische Rückdehnung

6.4.1.3.1. Bestimmung der absoluten Elastischen Rückdehnung ($ER_{Absolut}$)

Die Schülpendicke (x) nach mindestens 48 h Lagerung wurde *off-line* mit einem Messschieber (Absolute AOS Digimatic, Mitutoyo, Japan) bestimmt. Dazu wurden Schülpen mit einer glatten Walze auf dem MINI-PACTOR® bei einem Spalt von 2,0 mm und aufsteigender SKK von 2 – 12 kN/cm hergestellt und unter klimatisierten Bedingungen (s.o.) gelagert. Pro Charge erfolgten 20 Messungen in der Schülpenmitte. x kann genutzt, um nach Gleichung 6.4. die absolute elastische Rückdehnung nach mindestens 48 h Lagerung ($ER_{Absolut}$) zu berechnen [60]. Eine weitere Möglichkeit zur Ermittlung der $ER_{Absolut}$ aus den Feststoffanteilen liefert Gleichung 6.5. [133]. Es wurde überprüft inwieweit die beiden Methoden zu den gleichen Ergebnissen führen und äquivalent verwendet werden können.

$$ER_{Absolut} = \left[\frac{(x - S)}{S} \right] * 100 \quad (6.4.)$$

$$ER_{Absolut} = \left[\frac{(FA_S - FA_{Schülpe})}{FA_{Schülpe}} \right] * 100 \quad (6.5.)$$

6.4.1.3.2. Bestimmung der *in-line* Elastischen Rückdehnung ($ER_{in-line}$)

Die Messmethode basiert auf einem Triangulationslaser (LK-H087, Keyence, Deutschland), welcher mit einem Fehler von $\pm 7,2 \mu$ m spezifiziert ist und mit einer Messfrequenz (f_s) von 50 Hz in einer 3D gedruckten, individuellen Halterung direkt im Kompaktor angebracht wurde. Dabei zielte der Laser mittig auf die Walzenbreite und das Zentrum der Walze (Abbildung 6.3.A). Für alle Experimente außer einem wurde die Messposition mit einem Winkel von 45° zum Spalt (Abbildung 6.2.B) verwendet. Zur Überprüfung des Einflusses der

Messposition auf die Ergebnisse wurde für MCC eine zweite Messposition mit einem Winkel von 90° zum Spalt getestet.

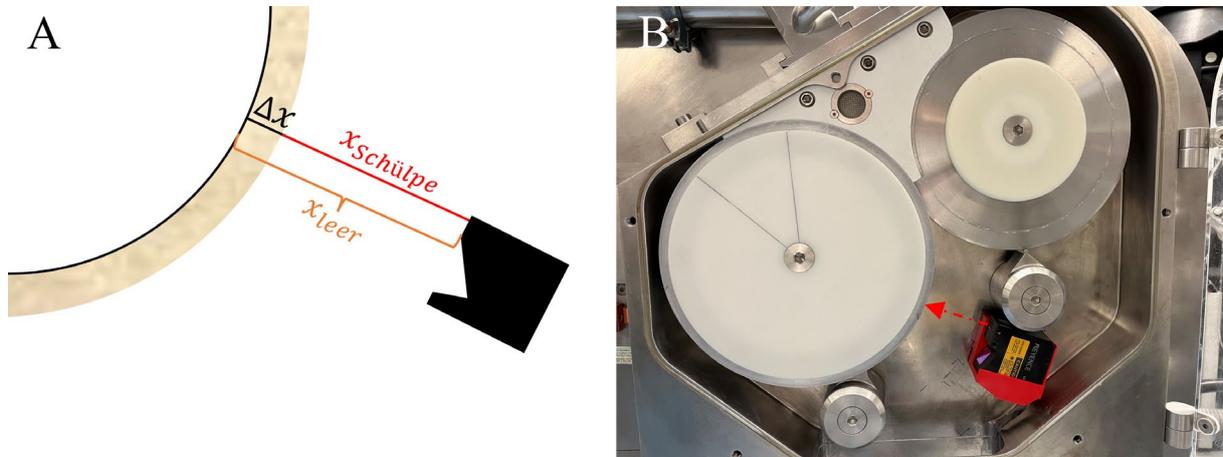


Abbildung 6.3. Bestimmung der in-line Schülpendicke auf der Walze (Δx) als Differenz des Abstandes zur leeren Walze (x_{leer}) und des Abstandes bis zur Schülpe, die auf der Walze haftet ($x_{Schülpe}$) (A). Messposition des Triangulationslasers in seiner Halterung im Kompaktorgehäuse (B).

Wie in Abbildung 6.2.B dargestellt, ermöglicht der Triangulationslaser die Messung der Schülpendicke *in-line* (Δx) als Differenz des Abstandes zur leeren Walze (x_{leer}) und des Abstandes bis zur Schülpe, die im Prozess auf der Walze haftet ($x_{Schülpe}$). Somit lässt sich die mittlere Schülpendicke *in-line* über Gleichung 6.6. ableiten. Analog zu Gleichung 6.4. lässt sich die elastische Rückdehnung *in-line* ($ER_{in-line}$) kalkulieren (Gleichung 6.7.) [39]. Mit Hilfe des $ER_{in-line}$ kann das Verhältnis zum $ER_{Absolut}$ gebildet werden ($ER_{Verhältnis}$) (Gleichung 6.8.). Die Verwendung von $ER_{Verhältnis}$ wird in Abschnitt 6.4.1.4. erläutert.

$$\Delta \bar{x} = \bar{x}_{leer} - \bar{x}_{Schülpe} \quad (6.6.)$$

$$ER_{in-line} = \left[\frac{(\Delta \bar{x} - S)}{S} \right] * 100 \quad (6.7.)$$

$$ER_{Verhältnis} = \frac{ER_{Absolut}}{ER_{in-line}} \quad (6.8.)$$

Um eine automatisierte Auswertung über einen hauseigenen Python 3.9. Algorithmus zu ermöglichen und den Startpunkt jedes Experiments zu ermitteln, wurde zu Beginn jedes Experiments eine Initialisierung durchgeführt in dem vor Erreichen des Fließgleichgewichtes ($\Delta S \pm 0.1 \text{ mm}$) S abweichend vom Zielwert zuerst auf $S - 0,4 \text{ mm}$ und anschließend auf $S + 0,4 \text{ mm}$ gestellt wurde. Darauf wurde der Zielwert S angefahren. Die Messwerte der Lasertriangulation wurden durch Mittelwertbildung auf $\frac{1}{f_s}$ herunterskaliert, um der Messfrequenz der Waage von 1 Hz zu entsprechen. Zur Auswertung wurden die mittleren 130 Sekunden der 5 Minuten Laufzeit pro Experiment herangezogen.

6.4.1.4. Vorhersage des Feststoffanteils nach elastischer Rückdehnung

Die Etablierung von $ER_{Verhältnis}$ ermöglicht die Vorhersage der $FA_{Schülpe}$ nach elastischer Rückdehnung basierend auf FA_S (Gleichung 6.9.) und FA_{Mi} (Gleichung 6.10.) und liefert zwei Schätzwerte ($FA_{Schätzer-S}$ und $FA_{Schätzer-Mi}$) für $FA_{Schülpe}$.

$$FA_{Schätzer-S} = \frac{FA_S}{ER_{in-line} * ER_{Verhältnis}} \quad (6.9.)$$

$$FA_{Schätzer-Mi} = \frac{FA_{Mi}}{ER_{in-line} * ER_{Verhältnis}} \quad (6.10.)$$

Dies wurde zur Aufstellung von zwei Vorhersagemodellen genutzt. Dafür wurde mittels NumPy 1.24.3. das $ER_{Verhältnis}$ von drei zufällig ausgewählten Experimenten jeweils in 10^5 Iterationen ermittelt und $FA_{Schätzer}$ für alle Experimente berechnet. Hierzu wurde der Mittelwert der drei Werte als $ER_{Verhältnis}$ angenommen. Mit den restlichen Versuchsläufen wurde R^2 und der Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme (RMSE) zwischen Schätzern und gemessener $FA_{Schülpe}$ bestimmt, welche die Güte des Vorhersagemodells beschreibt (Gleichung 6.11.).

$$RMSE = \frac{\sqrt{(x_i - y_i)^2}}{n} \quad (6.11.)$$

6.4.1.5. Kinetik der elastischen Rückdehnung

Zur Ermittlung der Kinetik der elastischen Rückdehnung der Schülpfen wurde eine zeitaufgelöste Untersuchung der Schülpendicke nach dem Stopp des Kompaktors durchgeführt. Dabei wurde eine feste Messposition auf der Walze (2, Abbildung 6.5.) und reines MCC verwendet. Nach drei Minuten Prozesszeit im Fließgleichgewicht wurde der Prozess gestoppt und $\Delta x_{Schülpe}$ weiter über die Zeit gemessen (Abbildung 6.4.A). Der Startpunkt der Kinetikmessung ist mit einer senkrechten, gestrichelten Linie in Abbildung 6.4.A gekennzeichnet und wurde manuell festgelegt, wenn die typische Fluktuation von $x_{Schülpe}$ im Prozess stoppte. Dieser wurde im weiteren auf 0 Sekunden gesetzt (Abbildung 6.4.B). Der Endpunkt der Messung wurde als Startpunkt + 280 s festgelegt, wobei Abbildung 6.4.A bei 135 s abgeschnitten ist und nur Abbildung 6.4.B die vollen 280 s zeigen. Die Differenz der Schülpendicke zum Startpunkt der Messung wird als $\Delta x_{Schülpe}$ bezeichnet.

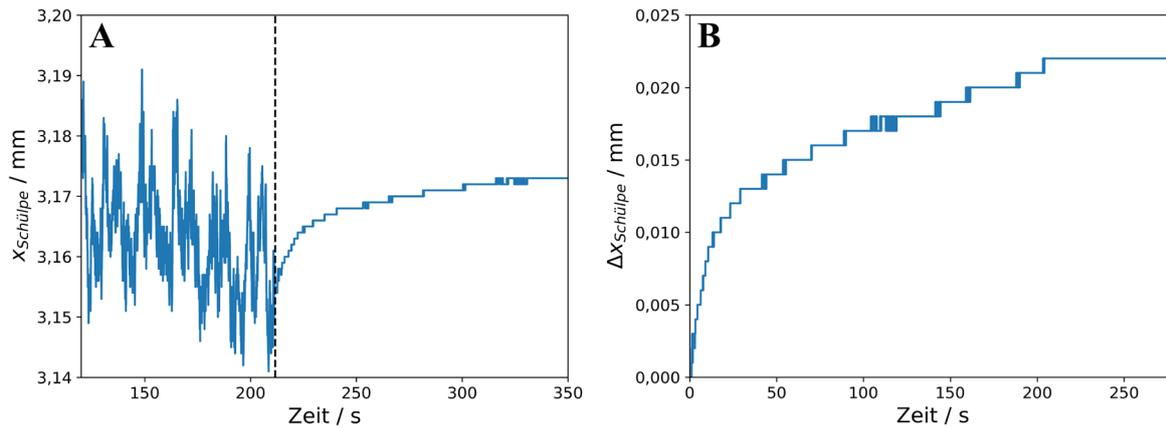


Abbildung 6.4. Typische Schülpendickenmessung über die Prozesslaufzeit auf der Walze (A) mit dem gekennzeichneten Stopp des Prozesses (gestrichelte Linie) und der Kinetik der fortlaufenden elastischen Rückdehnung (B).

Die Kinetik der elastischen Rückdehnung wurde analysiert, indem die Rohdaten (Abbildung 6.4.B) mit der Kurvenfitfunktion SciPy (Version 1.10.1.) von Python (Version 3.9.18.) in der Benutzerumgebung Jupyter Notebook (Version 5.6.4.) unter der Annahme der Gleichung 6.12. gefittet wurde. War der Fit unzureichend, wurde die Kurve in zwei Kinetiken eingeteilt ($ER_A + ER_B$). Die Funktionsparameter a und k wurden bestimmt sowie die Güte des Fits R^2 mit Hilfe von scikit-learn (Version 1.3.0.) beschrieben. Zur einfacheren Interpretation der Ergebnisse wurde die Funktionsgleichung 6.12. über Anwendung des natürlichen Logarithmus linearisiert (Gleichung 6.13.).

$$f(t) = a * (b - e^{-k*t}) \quad (6.12.)$$

$$\ln(f(t)) = \ln(a) - kt \quad (6.13.)$$

Der Startpunkt der zweiten Kinetik B und das Ende der vorherigen Kinetik A wurde algorithmisch über den ersten Schnittpunkt des exponentiellen Fits, der die gesamte Kurve miteinbezieht, und den Rohdaten ermittelt (siehe Ergebnisse und Diskussion). Für alle Fits wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 bestimmt. Zur genaueren Beschreibung der ER_B wurde ein Sigma Minus Plot angefertigt. Dafür wurde $\ln(\lim_{t \rightarrow \infty} (\Delta x_{Schülpe}) - \Delta x_{Schülpe}(t))$ gegen die Zeit aufgetragen. Die Auswertung erfolgte über die Steigung m und den R^2 der linearen Funktion. Da der Startpunkt der Kinetikmessung, wie oben beschrieben manuell festgelegt wurde, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dabei wurde der Startpunkt um 1,0; 2,0 und 5,0 Sekunden nach hinten verlegt und der Einfluss auf das Ergebnis betrachtet.

Um die maximale messbare elastischen Rückdehnung auf der Walze abzuschätzen, wurde die Kinetik B extrapoliert und auf die bereits vor dem Messzeitpunkt geschehene $ER_{in-line}$ addiert (Gleichung 6.14.).

$$ER_{in-line_max} = \left[\frac{((\Delta\bar{x} + \lim_{Zeit \rightarrow \infty} (\Delta x_{Schülpe})) - S)}{S} \right] * 100 \quad (6.14.)$$

6.4.1.6. Einfluss der spezifischen Kompaktierkraft und der Walzengeschwindigkeit auf die elastische Rückdehnung

Der Triangulationslaser (LK-H087, Keyence, Deutschland) wurde zusätzlich genutzt, um den Einfluss der SKK und der Walzengeschwindigkeit auf die elastischen Rückdehnung zu untersuchen. Dabei wurden MCC, MCC+DCPA sowie HPC+DCPA als Beispielformulierungen verwendet und es wurden vier Messpositionen des Triangulationslasers entlang der Walzenumdrehung eingesetzt (Abbildung 6.5.).

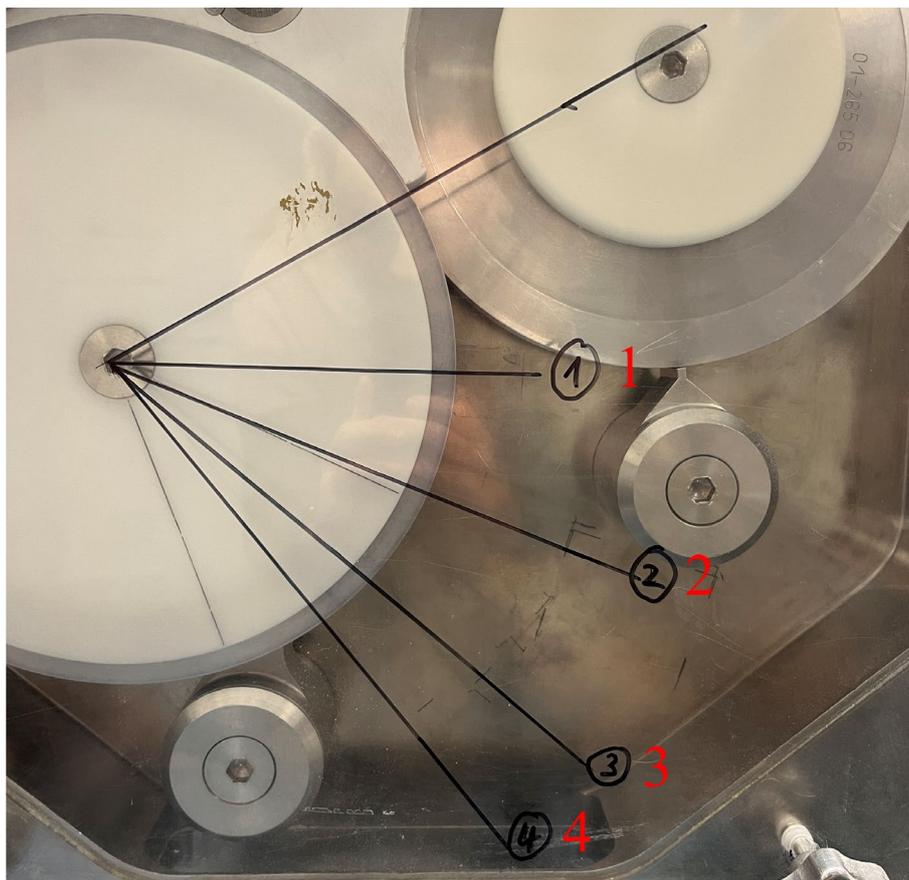


Abbildung 6.5. Darstellung der vier Messpositionen des Triangulationslasers zur Untersuchung der Kinetik der elastischen Rückdehnung. 1 \equiv 30°, 2 \equiv 50°, 3 \equiv 70° und 4 \equiv 85° zum Spalt.

Um die Messung an Messposition 1, die sich am nächsten zum Spalt befindet, zu ermöglichen wurde eine 3D gedruckte Halterung mit zwei 10 x 10 cm großen silberbeschichteten Oberflächenspiegeln (Edmund Optics, Deutschland) versehen und an der Kompaktorrückwand

befestigt. Die Spiegel waren so ausgerichtet, dass der Laserstrahl in einem 90° Winkel auf die Walze reflektiert wurde (Abbildung 6.6.). Die verwendeten Oberflächenspiegel zeichnen sich durch eine Reflektion von 98 % des roten, 655 nm Laserstrahls aus. An den oben gezeigten Messpositionen wurde $ER_{in-line}$ (Abschnitt 6.4.1.3.) während des laufenden Prozesses bestimmt. Die Zeit an der die Schülpe nach Verlassen des Spaltes die Messpunkte passiert kann mit dem Winkel und der Winkelgeschwindigkeit der Walze bestimmt werden.

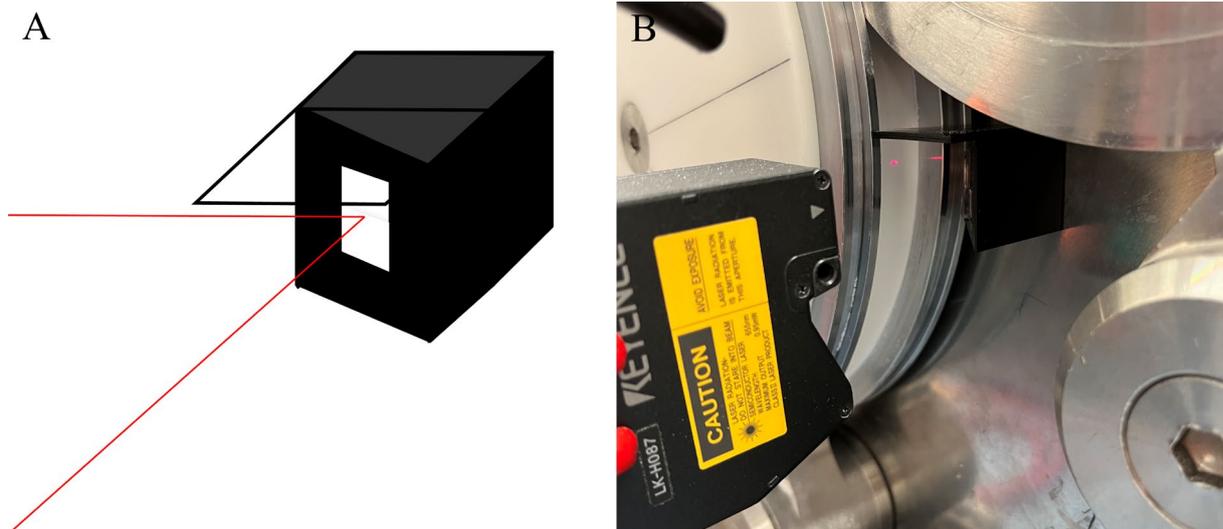


Abbildung 6.6. Schematische Darstellung der Spiegelhalterung (A) mit Positionierung an der Kompaktorwand, um den Laserstrahl an Messposition 1 auf die Walze zu reflektieren (B).

6.4.1.7. Druckfestigkeit

Die Druckfestigkeit der Schülpen ($DF_{Schülpe}$) wurde mit einem Dreibalken-Bruchtest bestimmt, der an einem Texture analyser XT2i (Stable Micro Systems, Großbritannien) installiert wurde (Abbildung 6.7.) [132].

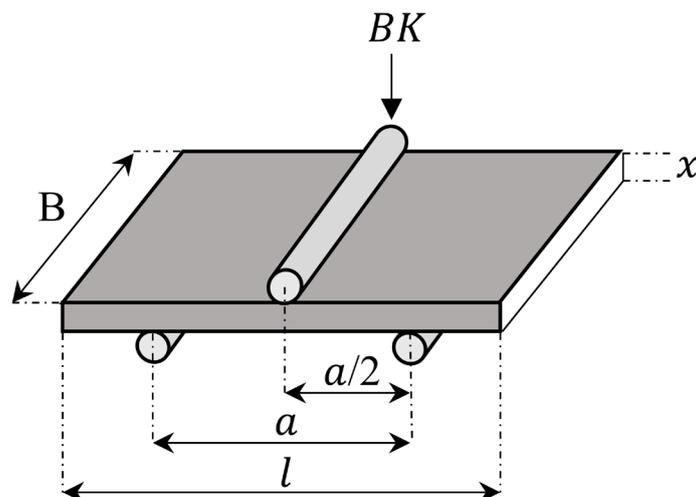


Abbildung 6.7. Schematische Darstellung des Dreibalken-Bruchtests zur Bestimmung der Druckfestigkeit von Schülpen mit der Bruchkraft (BK), der Länge (l) und dem Abstand zwischen den Balken (a).

Zur Berechnung der $DF_{Sch\ddot{u}lpe}$ (Gleichung 6.15.) wurde die Bruchkraft (BK) als Maximum der gemessenen Kraft-Zeit Kurve ermittelt. Die BK wurde vertikal zur Auflagefläche der Schülpe und mittig zwischen den beiden Balken angebracht. x und B wurden mittels Messschieber (Absolute AOS Digimatic, Mitutoyo, Japan) dreifach pro Schülpenstück gemessen und die Mittelwerte zur weiteren Berechnung angenommen. Die Intaktheit der Schülpen wurde vor jeder Messung geprüft. Es wurden drei Schülpenstücke pro Charge vermessen.

$$DF_{Sch\ddot{u}lpe} = \frac{3 * BK * a}{2 * B * x^2} \quad (6.15.)$$

6.4.2. Granulat

6.4.2.1. Probenteilung

Vor der Analyse der Granulate wurden diese mittels eines rotierenden Probenteilers (PT 100, Retsch, Deutschland) in gleichgroße, repräsentative Proben geteilt. War die Probengröße nach einer Teilung noch zu groß, wurde eine weitere Teilung vorgenommen.

6.4.2.2. Granulatgrößenverteilung

Die Granulatgrößenverteilung wurde durch dynamische Bildanalyse mit dem Camsizer XT (Retsch, Deutschland) unter Ausnutzung des X-jet Modus analysiert, wobei die Granulate mit einem Dispersionsdruck von 0,4 bar zerstäubt wurden. Für eine valide Messung mussten mindestens 1.000.000 Partikel eingeschlossen werden. Die Auswertung erfolgte anhand der D10, D50 und D90 Quantile der Volumenverteilung der Partikelgröße. Alle Messungen wurden dreifach durchgeführt.

6.4.3. Tabletten

Die Tabletten wurden vor der weiteren Analyse mit dem automatischen Tablettentester Smart Test 50 (Dr. Schleuniger Pharmatron, Schweiz) mindestens für 48 h unter klimatisierten Bedingungen gelagert (s.o.). Von mindestens 6 Tabletten wurden die Masse, der Durchmesser (d), die Höhe (h) und die Bruchkraft (BK) erhoben und damit die Druckfestigkeit der Tabletten bestimmt [145] (Gleichung 6.16.).

$$Druckfestigkeit = \frac{2 * BK}{\pi * d * h} \quad (6.16.)$$

Das Ausmaß des Verlustes der Tablettierbarkeit nach dem Walzenkompaktieren im Vergleich zum Ausgangspulver wurde durch das Verhältnis der Flächen unterhalb der Tablettierkurven beschrieben [84]. Dabei wurde die Fläche unterhalb der Tablettierkurve, welche aus Granulaten

hergestellt wurden (AUC), durch die Fläche unter der Tablettierkurve nach einer Direktverpressung (AUC_{DV}) dividiert. Die Flächen wurden mit der entsprechenden Funktion des Programmes OriginLab Origin 2021b berechnet.

7. Anhang

Tabelle 7.1.: Übersicht über die unkodierten Faktorstufen der DoEs mit dazugehöriger Formulierung, Kompaktor und Walzentyp.

Versuchsteil	Formulierung	Kompaktor	Walzentyp	SKK / kN/cm	S / mm	WG / Upm
3.1.2.	MCC	BRC25/100	geriffelt	2,2-7,2*	2	1-10**
3.1.3.2.	MCC	MINI-PACTOR®	glatt	4-10	1,5-3	1-6
	MCC	MINI-POLYGRAN®	glatt	3,2-8,1	1,5-3	3-5
	MCC+GL	MINI-PACTOR®	glatt	6-10	2-3	2-4
	MCC+GL	MINI-POLYGRAN®	glatt	4,8-7,6	2-3	3-5
3.1.3.4.	MCC	BRC25/ MINI-PACTOR®	glatt/gerändelt	2-8	2-3	2-10**
	DCPA	BRC25/ MINI-PACTOR®	glatt/gerändelt	7-13	2-3	2-6
	MCC+DCPA	BRC25/ MINI-PACTOR®	glatt/gerändelt	7-13	2-3	2-6
3.2.3. / 3.2.4.	MCC	MINI-PACTOR®	glatt	4-10	1,5-3	1-6
	MCC_90	MINI-PACTOR®	glatt	4-10	1,5-3	1-6
	MCC_gerändelt	MINI-PACTOR®	gerändelt	2-6	2-3	2-3
	MCC+DCPA	MINI-PACTOR®	glatt	7-13	2-3	2-6
	PVP+DCPA(30+70)	MINI-PACTOR®	glatt	4-10	1,5-3	1-6
	PVP+DCPA(10+90)	MINI-PACTOR®	glatt	6-14	2-3	3-6
	HPC+DCPA	MINI-PACTOR®	glatt	6-14	2-3	3-6
	IBU+DCPA+HPC	MINI-PACTOR®	glatt	3-6	2-3	2-4
3.3.2.	MCC	MINI-PACTOR®	glatt	4-10	1,5-3	1-6
	MCC+DCPA	MINI-PACTOR®	glatt	7-13	2-3	2-6
	HPC+DCPA	MINI-PACTOR®	glatt	6-14	2-3	2-4
3.3.3.	MCC	MINI-PACTOR®	glatt	4-10	3	1-6

* berechnet als P_{max}

** berechnet als DHZ

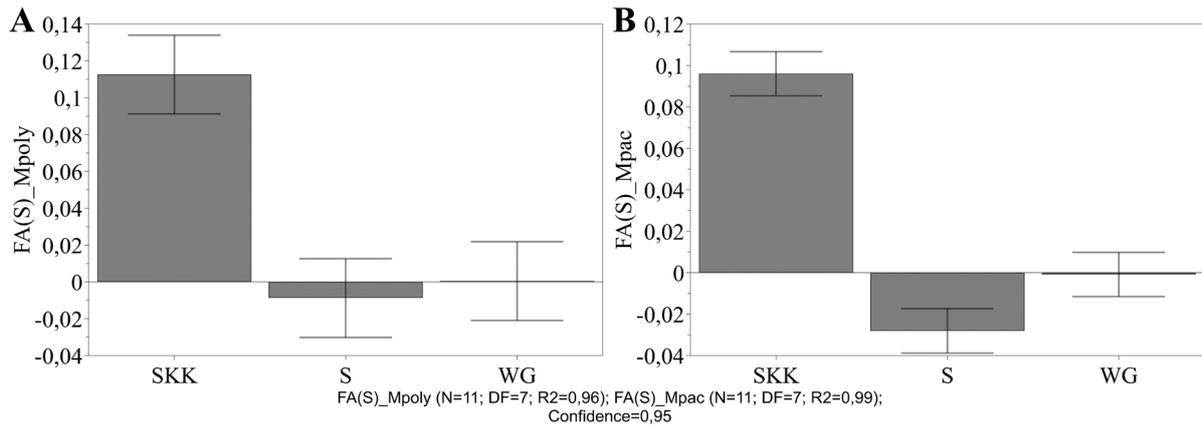


Abbildung 7.1. Koeffizientenplot der untersuchten Faktoren SKK, S und WG auf dem MINI-POLYGRAN® (A) und dem MINI-PACTOR® (B) für die FA_S. Fehlerbalken bilden das 95 % Konfidenzintervall ab.

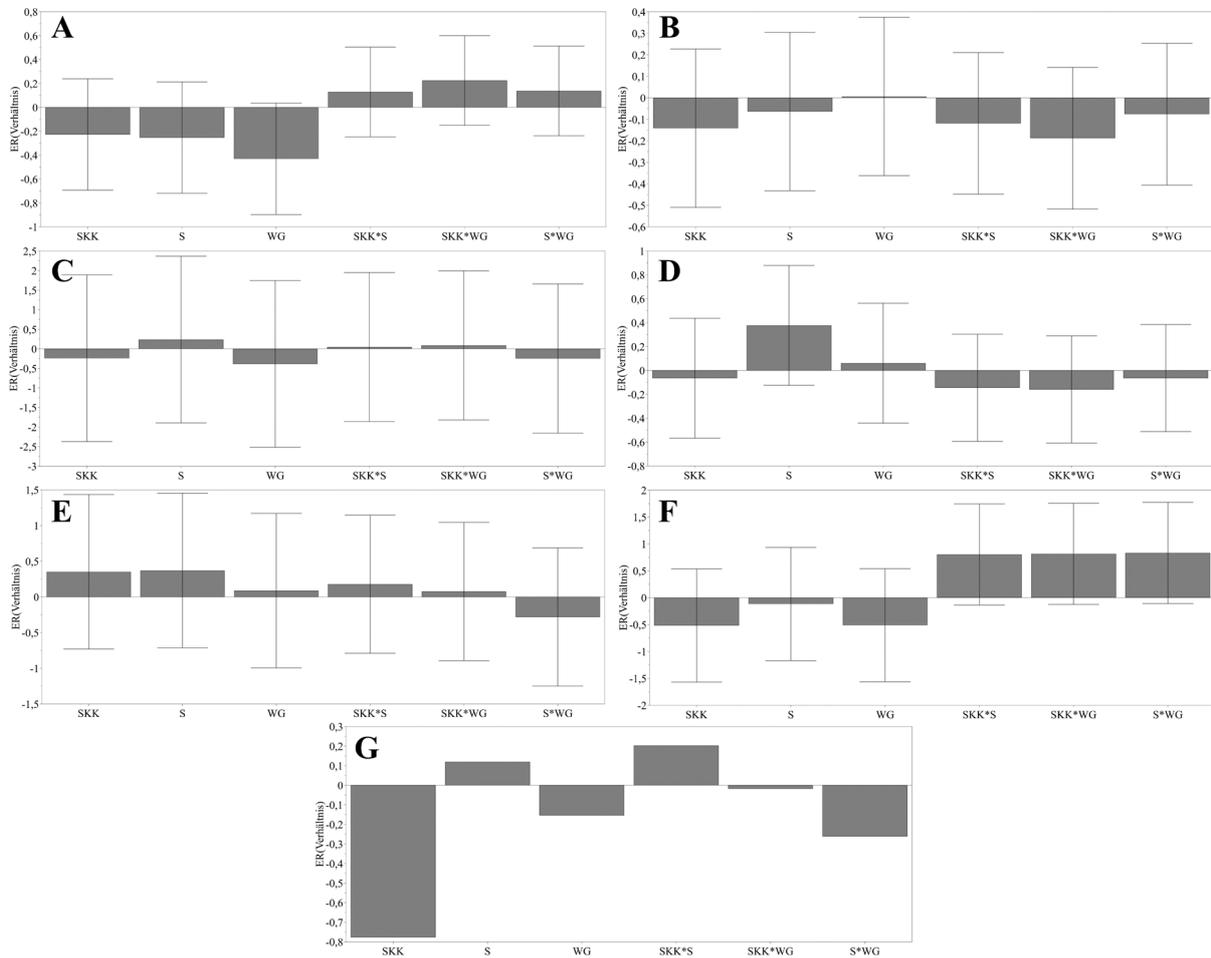


Abbildung 7.2. Koeffizientenplot der untersuchten Faktoren SKK, S und WG für ER_{Verhältnis} von MCC(A), MCC_90(B), MCC+DCPA(C), PVP+DCPA(30+70)(D), PVP+DCPA(10+90)(E), HPC+DCPA(F) und HPC+DCPA+IBU(G). Fehlerbalken bilden das 95 % Konfidenzintervall ab.

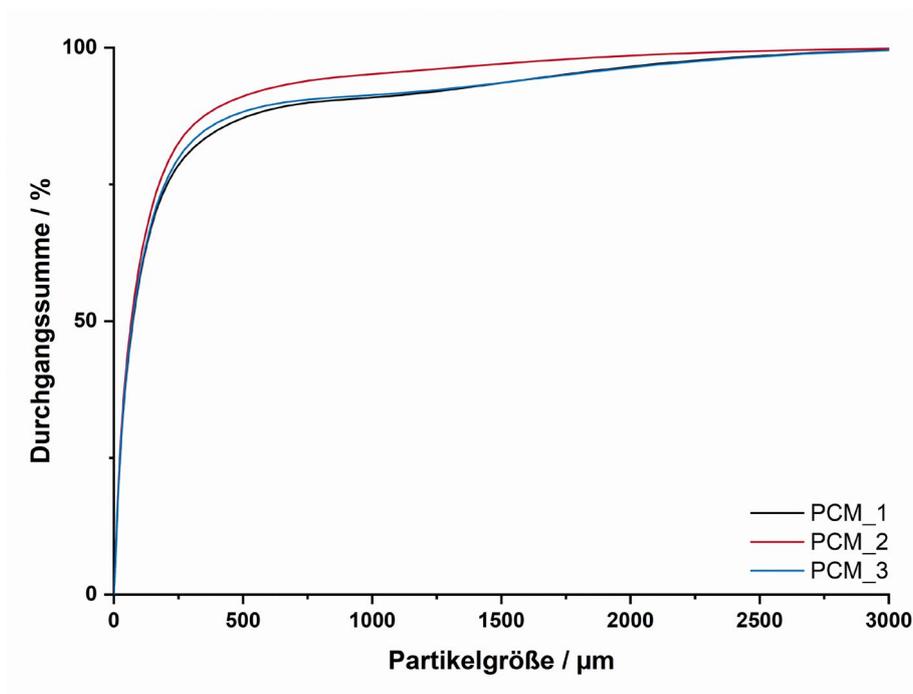


Abbildung 7.3. Partikelgrößenverteilung von PCM-Pulver dargestellt als Summenverteilung. Individuelle Messungen dargestellt, $n = 3$.

8. Literaturverzeichnis

- [1] D.M. Parikh, Introduction, in: Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Taylor & Francis Group, Boca Raton, 4th Edition (2021), pp. 1-7.
- [2] M. Leane, K. Pitt, G. Reynolds, G. Manufacturing Classification System Working, A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms, Pharm Dev Technol, 20 (2015) 12-21.
- [3] M. Leane, K. Pitt, G.K. Reynolds, N. Dawson, I. Ziegler, A. Szepes, A.M. Crean, R. Dall Agnol, S.W.G. The Manufacturing Classification System Mc, Manufacturing classification system in the real world: factors influencing manufacturing process choices for filed commercial oral solid dosage formulations, case studies from industry and considerations for continuous processing, Pharm Dev Technol, 23 (2018) 964-977.
- [4] Europarat, "Tabletten", in: Europäisches Arzneibuch, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 11. Ausgabe (2023).
- [5] B. Hancock, Identifying Candidates for Direct Compression Using Material-Sparing Formulation Tools, in: AAPS Annual Meeting, 2004, pp. 7-11.
- [6] J. Dhondt, J. Bertels, A. Kumar, D. Van Hauwermeiren, A. Ryckaert, B. Van Snick, D. Klingeleers, C. Vervaet, T. De Beer, A multivariate formulation and process development platform for direct compression, Int J Pharm, 623 (2022) 121962.
- [7] R.W. Miller, Roller Compaction Technology, in: Handbook on Pharmaceutical Granulation Technology, Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2005, pp. 159-188.
- [8] D.S. Hausman, Comparison of low shear, high shear, and fluid bed granulation during low dose tablet process development, Drug Dev Ind Pharm, 30 (2004) 259-266.
- [9] S. Pohl, P. Kleinebudde, A review of regime maps for granulation, Int J Pharm, 587 (2020) 119660.
- [10] E.L. Parrott, Densification of powders by concavo-convex roller compactor, J Pharm Sci, 70 (1981) 288-291.
- [11] S. Schiano, L. Chen, C.-Y. Wu, The effect of dry granulation on flow behaviour of pharmaceutical powders during die filling, Powder Technol, 337 (2018) 78-83.
- [12] H. Rumpf, Grundlagen und Methoden des Granulierens, Chemie Ingenieur Technik, 30 (1958) 144-158.

- [13] P. Kleinebudde, Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 58 (2004) 317-326.
- [14] P. Guigon, O. Simon, Roll press design—influence of force feed systems on compaction, *Powder Technol*, 130 (2003) 41-48.
- [15] G. Shlieout, R.F. Lammens, P. Kleinebudde, Dry granulation with a roller compactor part I: The functional units and operation modes, *Pharm Technol Eur*, 12 (2000) 24-35.
- [16] P. Kleinebudde, Improving Process Understanding in Roll Compaction, *J Pharm Sci*, 111 (2022) 552-558.
- [17] A. Mazor, L. Perez-Gandarillas, A. de Ryck, A. Michrafy, Effect of roll compactor sealing system designs: A finite element analysis, *Powder Technol*, 289 (2016) 21-30.
- [18] O. Korhonen, Continuous Line Roller Compaction, in: J. Khinast, J. Rantanen, P. Kleinebudde (Eds.) *Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals*, Wiley-VCH, Weinheim, 2017, pp. 313-335.
- [19] C. Vervaet, J.P. Remon, Continuous granulation in the pharmaceutical industry, *Chem Eng Sci*, 60 (2005) 3949-3957.
- [20] K. Kiricenko, P. Kleinebudde, Drying behavior of a horizontal vibrated fluidized bed dryer for continuous manufacturing, *Pharm Dev Technol*, 28 (2023) 440-451.
- [21] C.C. Sun, P. Kleinebudde, Mini review: Mechanisms to the loss of tabletability by dry granulation, *Eur J Pharm Biopharm*, 106 (2016) 9-14.
- [22] Y. Funakoshi, T. Asogawa, E. Satake, The use of a novel roller compactor with a concavo-convex roller pair to obtain uniform compacting pressure, *Drug Dev Ind Pharm*, 3 (1977) 555-573.
- [23] O. Simon, P. Guigon, Correlation between powder-packing properties and roll press compact heterogeneity, *Powder Technol*, 130 (2003) 257-264.
- [24] J.R. Johanson, A rolling theory for granular solids, *Journal of Applied Mechanics*, 32 (1965) 842-848.
- [25] A. Michrafy, H. Diarra, J.A. Dodds, M. Michrafy, L. Penazzi, Analysis of strain stress state in roller compaction process, *Powder Technol*, 208 (2011) 417-422.

- [26] C. Eichler, S. Pietsch-Braune, M. Dosta, A. Schmidt, S. Heinrich, Micromechanical analysis of roller compaction process with DEM, *Powder Technol*, 398 (2022) 117146.
- [27] K. Borho, R. Polke, K. Wintermantel, H. Schubert, K. Sommer, Produkteigenschaften und Verfahrenstechnik, *Chem Ing Tec*, 63 (2004) 792-808.
- [28] R. Sousa, P.C. Valente, M. Nakach, L. Bardet, M. Wacquet, N. Midoux, J.R. Authelin, Roller Compaction Scale-Up Made Simple: An Approximate Analytical Solution to Johanson's Rolling Theory, *J Pharm Sci*, 109 (2020) 2536-2543.
- [29] N. Souihi, M. Josefson, P. Tajarobi, B. Gururajan, J. Trygg, Design Space Estimation of the Roller Compaction Process, *Eng Chem Res*, 52 (2013) 12408-12419.
- [30] C. So, L.Y. Leung, A.R. Muliadi, A.S. Narang, C. Mao, Simplifying Johanson's roller compaction model to build a "Virtual Roller Compactor" as a predictive tool - Theory and practical application, *Int J Pharm*, 601 (2021) 120579.
- [31] J.C. Cunningham, D. Winstead, A. Zavaliangos, Understanding variation in roller compaction through finite element-based process modeling, *Com Chem Eng*, 34 (2010) 1058-1071.
- [32] N. Souihi, G. Reynolds, P. Tajarobi, H. Wikstrom, G. Haeffler, M. Josefson, J. Trygg, Roll compaction process modeling: transfer between equipment and impact of process parameters, *Int J Pharm*, 484 (2015) 192-206.
- [33] A. Krok, C.Y. Wu, Evolutions of temperature and density during roll compaction of a pharmaceutical excipient, *Int J Pharm*, 572 (2019) 118822.
- [34] A. Michrafy, H. Diarra, J.A. Dodds, M. Michrafy, Experimental and numerical analyses of homogeneity over strip width in roll compaction, *Powder Technol*, 206 (2011) 154-160.
- [35] A.R. Muliadi, J.D. Litster, C.R. Wassgren, Validation of 3-D finite element analysis for predicting the density distribution of roll compacted pharmaceutical powder, *Powder Technol*, 237 (2013) 386-399.
- [36] A.M. Miguelez-Moran, C.Y. Wu, H. Dong, J.P. Seville, Characterisation of density distributions in roller-compacted ribbons using micro-indentation and X-ray micro-computed tomography, *Eur J Pharm Biopharm*, 72 (2009) 173-182.
- [37] F. Jaminet, H. Hess, Studies on compacting and dry granulation, *Pharm Acta Helv*, 41 (1966) 39-58.

- [38] K. Van der Voort Maarschalk, K. Zuurman, H. Vromans, G. Bolhuis, C. Lerk, Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials, *Int J Pharm*, 151 (1997) 27-34.
- [39] M. Luck, S. Klinken, P. Kleinebudde, Laser Triangulation Based In-Line Elastic Recovery Measurement for the Determination of Ribbon Solid Fraction in Roll Compaction, *J Pharm Sci*, 113 (2024) 1020-1028.
- [40] P. Nkansah, S.J. Wu, S. Sobotka, K. Yamamoto, Z.J. Shao, A novel method for estimating solid fraction of roller-compacted ribbons, *Drug Dev Ind Pharm*, 34 (2008) 142-148.
- [41] A. Wilms, P. Kleinebudde, Optimization of residence time distribution in RCDG and an assessment of its applicability in continuous manufacturing, *Particuology*, 56 (2021) 43-49.
- [42] R.J. Roberts, R.C. Rowe, The compaction of pharmaceutical and other model materials - a pragmatic approach, *Chem Eng Sci*, 42 (1987b) 903-911.
- [43] O. Antikainen, J. Yliruusi, Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile, *Int J Pharm*, 252 (2003) 253-261.
- [44] E.T. Cole, J.E. Rees, J.A. Hersey, Relations between compaction data for some crystalline pharmaceutical materials, *Pharm Acta Helv*, 50 (1975) 28-32.
- [45] G. Vreeman, C.C. Sun, Mean yield pressure from the in-die Heckel analysis is a reliable plasticity parameter, *Int J Pharm X*, 3 (2021) 100094.
- [46] A. Bauer-Brandl, W. Ritschel, *Die Tablette - Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung*, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2012.
- [47] R. Roberts, R.C. Rowe, Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting, *Int J Pharm*, 36 (1987a) 205-209.
- [48] A. McKenna, D.F. McCafferty, Effect on particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets, *J Pharm Pharmacol*, 34 (1982) 347-351.
- [49] R.J. Roberts, R.C. Rowe, The effect of the relationship between punch velocity and particle size on the compaction behaviour of materials with varying deformation mechanisms, *J Pharm Pharmacol*, 38 (1986) 567-571.
- [50] E. Doelker, Comparative compaction properties of various Microcrystalline Cellulose types and Generic Products, *Drug Dev Ind Pharm*, 19 (1993) 2399-2471.

- [51] R.B. Al-Asady, R.M. Dhenge, M.J. Hounslow, A.D. Salman, Roller compactor: Determining the nip angle and powder compaction progress by indentation of the pre-compacted body, *Powder Technol*, 300 (2016) 107-119.
- [52] J. Zhang, C. Pei, S. Schiano, D. Heaps, C.Y. Wu, The application of terahertz pulsed imaging in characterising density distribution of roll-compacted ribbons, *Eur J Pharm Biopharm*, 106 (2016) 20-25.
- [53] G. Alderborn, C. Nyström, Studies on direct compression of tablets XIV. The effect of powder fineness on the relation between tablet permeametry surface area and compaction pressure, *Powder Technol*, 44 (1985) 37-42.
- [54] V.V. Nesarikar, N. Vatsaraj, C. Patel, W. Early, P. Pandey, O. Sprockel, Z. Gao, R. Jerzewski, R. Miller, M. Levin, Instrumented roll technology for the design space development of roller compaction process, *Int J Pharm*, 426 (2012b) 116-131.
- [55] O. Mahmah, M.J. Adams, C.S. Omar, B. Gururajan, A.D. Salman, Roller compaction: Ribbon splitting and sticking, *Int J Pharm*, 559 (2019) 156-172.
- [56] S. Paul, C.C. Sun, Gaining insight into tablet capping tendency from compaction simulation, *Int J Pharm*, 524 (2017) 111-120.
- [57] D. Train, An investigation into the compaction of powders, *J Pharm Pharmacol*, 8 (1956) 745-761.
- [58] K.M. Picker, Time dependence of elastic recovery for characterization of tableting materials, *Pharm Dev Technol*, 6 (2001) 61-70.
- [59] O.R. Arndt, P. Kleinebudde, Towards a better understanding of dry binder functionality, *Int J Pharm*, 552 (2018b) 258-264.
- [60] H.L. Keizer, P. Kleinebudde, Elastic recovery in roll compaction simulation, *Int J Pharm*, 573 (2020) 118810.
- [61] E.G. Rippie, D.W. Danielson, Viscoelastic stress/strain behavior of pharmaceutical tablets: analysis during unloading and postcompression periods, *J Pharm Sci*, 70 (1981) 476-482.
- [62] S. Sarkar, S.M. Ooi, C.V. Liew, B.X. Tan, P.W. Heng, Influence of disintegrants in different substrate physical form on dimensional recovery of multi-component tablet, *Int J Pharm*, 475 (2014) 558-565.

- [63] R.K. Roeder, Mechanical Characterization of Biomaterials, in: Characterization of Biomaterials, Elsevier, Academic Press, 2013, pp. 49-104.
- [64] A. Perez Gago, P. Kleinebudde, MCC-mannitol mixtures after roll compaction/dry granulation: percolation thresholds for ribbon microhardness and granule size distribution, *Pharm Dev Technol*, 22 (2017) 764-774.
- [65] O.R. Arndt, R. Baggio, A.K. Adam, J. Harting, E. Franceschinis, P. Kleinebudde, Impact of Different Dry and Wet Granulation Techniques on Granule and Tablet Properties: A Comparative Study, *J Pharm Sci*, 107 (2018a) 3143-3152.
- [66] H. Mangal, P. Kleinebudde, Is the adjustment of the impeller speed a reliable attempt to influence granule size in continuous dry granulation?, *Adv Powder Technol*, 29 (2018) 1339-1347.
- [67] L. Perez-Gandarillas, A. Perez-Gago, A. Mazor, P. Kleinebudde, O. Lecoq, A. Michrafy, Effect of roll-compaction and milling conditions on granules and tablet properties, *Eur J Pharm Biopharm*, 106 (2016) 38-49.
- [68] C.M. Wagner, M. Pein, J. Breitzkreutz, Roll compaction of mannitol: compactability study of crystalline and spray-dried grades, *Int J Pharm*, 453 (2013) 416-422.
- [69] S. Inghelbrecht, J.P. Remon, Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures, *Int J Pharm*, 161 (1998) 215-224.
- [70] P.J. Sheskey, T.D. Cabelka, R.T. Robb, B.T. Boyce, Use of roller compaction in the preparation of controlled-release hydrophilic matrix tablets containing methylcellulose and hydroxypropyl-methylcellulose polymers, *Pharm Technol*, 18 (1994) 132-150.
- [71] J.M. Bultmann, Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor, *Eur J Pharm Biopharm*, 54 (2002) 59-64.
- [72] J.J. Motzi, N.R. Anderson, The Quantitative Evaluation of a Granulation Milling Process II. Effect of Output Screen Size, Mill Speed and Impeller Shape, *Drug Dev Ind Pharm*, 10 (1984) 713-728.
- [73] H. Mangal, M. Kirsolak, P. Kleinebudde, Roll compaction/dry granulation: Suitability of different binders, *Int J Pharm*, 503 (2016) 213-219.
- [74] M.G. Herting, K. Klose, P. Kleinebudde, Comparison of different dry binders for roll compaction/dry granulation, *Pharm Dev Technol*, 12 (2007) 525-532.

- [75] M. Khorasani, J.M. Amigo, C.C. Sun, P. Bertelsen, J. Rantanen, Near-infrared chemical imaging (NIR-CI) as a process monitoring solution for a production line of roll compaction and tableting, *Eur J Pharm Biopharm*, 93 (2015b) 293-302.
- [76] M.G. Herting, P. Kleinebudde, Studies on the reduction of tensile strength of tablets after roll compaction/dry granulation, *Eur J Pharm Biopharm*, 70 (2008) 372-379.
- [77] J. Mosig, P. Kleinebudde, Critical evaluation of root causes of the reduced compactability after roll compaction/dry granulation, *J Pharm Sci*, 104 (2015) 1108-1118.
- [78] C.C. Sun, M.W. Himmelspach, Reduced tableability of roller compacted granules as a result of granule size enlargement, *J Pharm Sci*, 95 (2006) 200-206.
- [79] S. Patel, S. Dahiya, C.C. Sun, A.K. Bansal, Understanding size enlargement and hardening of granules on tableability of unlubricated granules prepared by dry granulation, *J Pharm Sci*, 100 (2011) 758-766.
- [80] J. Nordstrom, G. Alderborn, The granule porosity controls the loss of compactibility for both dry- and wet-processed cellulose granules but at different rate, *J Pharm Sci*, 104 (2015) 2029-2039.
- [81] F. Freitag, K. Reincke, J. Runge, W. Grellmann, P. Kleinebudde, How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Microhardness of ribbons and mercury porosimetry measurements of tablets, *Eur J Pharm Sci*, 22 (2004) 325-333.
- [82] F. Freitag, P. Kleinebudde, How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Comparison of four magnesium carbonates, *Eur J Pharm Sci*, 19 (2003) 281-289.
- [83] T. Kuntz, M.A. Schubert, P. Kleinebudde, Increased compactibility of acetames after roll compaction, *Eur J Pharm Biopharm*, 77 (2011) 164-169.
- [84] S. Malkowska, K.A. Khan, Effect of Re-Compression on the Properties of Tablets Prepared by Dry Granulation, *Drug Dev Ind Pharm*, 9 (1983) 331-347.
- [85] A.R. Muliadi, A. Banda, C. Mao, Recent Progress in Roll Compaction Process Development for Pharmaceutical Solid Dosage Form Manufacture, in: *Continuous Pharmaceutical Processing*, AAPS, 2020, pp. 227-267.

- [86] C. Badman, C.L. Cooney, A. Florence, K. Konstantinov, M. Krumme, S. Mascia, M. Nasr, B.L. Trout, Why We Need Continuous Pharmaceutical Manufacturing and How to Make It Happen, *J Pharm Sci*, 108 (2019) 3521-3523.
- [87] A. Wilms, P. Kleinebudde, Towards better understanding of the influence of process parameters in roll compaction/dry granulation on throughput, ribbon microhardness and granule failure load, *Int J Pharm X*, 2 (2020) 100059.
- [88] A. Wilms, K. Knop, P. Kleinebudde, Combination of a rotating tube sample divider and dynamic image analysis for continuous on-line determination of granule size distribution, *Int J Pharm X*, 1 (2019) 100029.
- [89] T.D. Lillotte, P. Bebernik, J. Keck, M. Bommer, D. Schroder, K.G. Wagner, Laser triangulation as a fast and reliable method for determining ribbon solid fraction; focus on accuracy, precision, and measurement time, *Int J Pharm*, 610 (2021) 121241.
- [90] M. Alleso, R. Holm, P. Holm, Roller compaction scale-up using roll width as scale factor and laser-based determined ribbon porosity as critical material attribute, *Eur J Pharm Sci*, 87 (2016) 69-78.
- [91] R. Wiedey, P. Kleinebudde, Infrared thermography — A new approach for in-line density measurement of ribbons produced from roll compaction, *Powder Technol*, 337 (2018a) 17-24.
- [92] R. Wiedey, R. Sibanc, P. Kleinebudde, Laser based thermo-conductometry as an approach to determine ribbon solid fraction off-line and in-line, *Int J Pharm*, 547 (2018b) 330-337.
- [93] R. Wiedey, P. Kleinebudde, Potentials and limitations of thermography as an in-line tool for determining ribbon solid fraction, *Powder Technol*, 341 (2019) 2-10.
- [94] M. Khorasani, J.M. Amigo, J. Sonnergaard, P. Olsen, P. Bertelsen, J. Rantanen, Visualization and prediction of porosity in roller compacted ribbons with near-infrared chemical imaging (NIR-CI), *J Pharm Biomed Anal*, 109 (2015a) 11-17.
- [95] A. Gupta, G.E. Peck, R.W. Miller, K.R. Morris, Real-time near-infrared monitoring of content uniformity, moisture content, compact density, tensile strength, and Young's modulus of roller compacted powder blends, *J Pharm Sci*, 94 (2005) 1589-1597.
- [96] J. Austin, A. Gupta, R. McDonnell, G.V. Reklaitis, M.T. Harris, The use of near-infrared and microwave resonance sensing to monitor a continuous roller compaction process, *J Pharm Sci*, 102 (2013) 1895-1904.

- [97] P. Gerteis, F. Lammens, US11420212B2 Methods and devices for controlling the dry granulation process, in: U.S. Patent (Ed.), 2022.
- [98] P. Sheskey, K. Pacholke, G. Sackett, L. Maher, J. Polli, Roll compaction granulation of a controlled-release matrix tablet formulation containing HPMC: Effect of process scale-up on robustness of tablets, tablet stability, and predicted in vivo performance, *Pharm Technol*, 24 (2000) 30-52.
- [99] A. Pérez Gago, G. Reynolds, P. Kleinebudde, Impact of roll compactor scale on ribbon density, *Powder Technol*, 337 (2018) 92-103.
- [100] W. Shi, O.L. Sprockel, A practical approach for the scale-up of roller compaction process, *Eur J Pharm Biopharm*, 106 (2016) 15-19.
- [101] A. Russell, J. Strong, S. Garner, W. Ketterhagen, M. Long, M. Capece, Direct Compaction Drug Product Process Modeling, *AAPS PharmSciTech*, 23 (2022) 67.
- [102] H.P. Zhu, Z.Y. Zhou, R.Y. Yang, A.B. Yu, Discrete particle simulation of particulate systems: Theoretical developments, *Chem Eng Sci*, 62 (2007) 3378-3396.
- [103] O.R. Walton, R.L. Braun, Stress calculations for assemblies of inelastic spheres in uniform shear, *Acta Mechanica*, 63 (1986) 73-86.
- [104] A. Mazor, L. Orefice, A. Michrafy, A. de Ryck, J.G. Khinast, A combined DEM & FEM approach for modelling roll compaction process, *Powder Technol*, 337 (2018) 3-16.
- [105] S. Awasthi, S.R. Gopireddy, D. Kako, S. Tanabe, H. Nakagawa, M. Miyajima, T. Profitlich, R. Scherließ, N.A. Urbanetz, Combined DEM and Johanson model for ribbon density prediction in a roller compactor, *Powder Technol*, 419 (2023) 118296.
- [106] R.T. Dec, A. Zavaliangos, J.C. Cunningham, Comparison of various modeling methods for analysis of powder compaction in roller press, *Powder Technol*, 130 (2003) 265-271.
- [107] Y. Liu, C. Wassgren, Modifications to Johanson's roll compaction model for improved relative density predictions, *Powder Technol*, 297 (2016) 294-302.
- [108] A. Michrafy, A. Zavaliangos, J.C. Cunningham, Dry granulation process modeling, in: *Predictive Modeling of Pharmaceutical Unit Operations.*, Elsevier, 2017, pp. 71-97.
- [109] G.K. Reynolds, Modelling of pharmaceutical granule size reduction in a conical screen mill, *J Chem Eng*, 164 (2010) 383-392.

- [110] H. Busies, Dichteverteilung in Schülpen, in, Universität Bonn, 2006.
- [111] S. Peter, R.F. Lammens, K.-J. Steffens, Roller compaction/Dry granulation: Use of the thin layer model for predicting densities and forces during roller compaction, *Powder Technol*, 199 (2010) 165-175.
- [112] H.L. Reimer, P. Kleinebudde, Hybrid modeling of roll compaction processes with the Styl'One Evolution, *Powder Technol*, 341 (2019) 66-74.
- [113] G. Reynolds, R. Ingale, R. Roberts, S. Kothari, B. Gururajan, Practical application of roller compaction process modeling, *Comp Chem Eng*, 34 (2010) 1049-1057.
- [114] M. Bi, F. Alvarez-Nunez, F. Alvarez, Evaluating and modifying Johanson's rolling model to improve its predictability, *J Pharm Sci*, 103 (2014) 2062-2071.
- [115] B.A. Patel, M.J. Adams, N. Turnbull, A.C. Bentham, C.Y. Wu, Predicting the pressure distribution during roll compaction from uniaxial compaction measurements, *J Chem Eng*, 164 (2010) 410-417.
- [116] A.M. Miguelez-Moran, C.Y. Wu, J.P. Seville, The effect of lubrication on density distributions of roller compacted ribbons, *Int J Pharm*, 362 (2008) 52-59.
- [117] V.V. Nesarikar, C. Patel, W. Early, N. Vatsaraj, O. Sprockel, R. Jerzweski, Roller compaction process development and scale up using Johanson model calibrated with instrumented roll data, *Int J Pharm*, 436 (2012a) 486-507.
- [118] P. Toson, D.G. Lopes, R. Paus, A. Kumar, J. Geens, S. Stibale, J. Quodbach, P. Kleinebudde, W.K. Hsiao, J. Khinast, Model-based approach to the design of pharmaceutical roller-compaction processes, *Int J Pharm X*, 1 (2019) 100005.
- [119] R.V. Haware, I. Tho, A. Bauer-Brandl, Evaluation of a rapid approximation method for the elastic recovery of tablets, *Powder Technol*, 202 (2010) 71-77.
- [120] K. Csordas, R. Wiedey, P. Kleinebudde, Impact of roll compaction design, process parameters, and material deformation behaviour on ribbon relative density, *Drug Dev Ind Pharm*, 44 (2018) 1295-1306.
- [121] M. Dumarey, H. Wikstrom, M. Fransson, A. Sparen, P. Tajarobi, M. Josefson, J. Trygg, Combining experimental design and orthogonal projections to latent structures to study the influence of microcrystalline cellulose properties on roll compaction, *Int J Pharm*, 416 (2011) 110-119.

- [122] B. Olaleye, C.Y. Wu, L.X. Liu, The effects of screw-to-roll speed ratio on ribbon porosity during roll compaction, *Int J Pharm*, 588 (2020) 119770.
- [123] S. Yu, B. Gururajan, G. Reynolds, R. Roberts, M.J. Adams, C.Y. Wu, A comparative study of roll compaction of free-flowing and cohesive pharmaceutical powders, *Int J Pharm*, 428 (2012) 39-47.
- [124] G. Bindhumadhavan, J.P.K. Seville, M.J. Adams, R.W. Greenwood, S. Fitzpatrick, Roll compaction of a pharmaceutical excipient: Experimental validation of rolling theory for granular solids, *Chem Eng Sci*, 60 (2005) 3891-3897.
- [125] R.F. Mansa, R.H. Bridson, R.W. Greenwood, H. Barker, J.P.K. Seville, Using intelligent software to predict the effects of formulation and processing parameters on roller compaction, *Powder Technol*, 181 (2008) 217-225.
- [126] I. Muthancheri, M. Rousselin, A. Espinose, N. Sanchez, J.R. Authelin, Modified roller compaction model to account for roll speed effect on powder compaction in dry granulation process, *J Pharm Sci*, (2024).
- [127] M. Luck, M. De Saeger, P. Kleinebudde, Influence of Roll Speed during Roll Compaction and Its Effect on the Prediction of Ribbon Solid Fraction, *Pharmaceutics*, 14 (2022) 2399.
- [128] J. Ruangchayajatuporn, T. Amornsakchai, N. Sinchaipanid, A. Mitrevej, Compaction behavior and optimization of spray-dried lactose with various amorphous content, *J Drug Deliv Sci Technol*, 21 (2011) 175-181.
- [129] S. Yu, M. Adams, B. Gururajan, G. Reynolds, R. Roberts, C.-Y. Wu, The effects of lubrication on roll compaction, ribbon milling and tableting, *Chem Eng Sci*, 86 (2013) 9-18.
- [130] X. He, P.J. Secreast, G.E. Amidon, Mechanistic study of the effect of roller compaction and lubricant on tablet mechanical strength, *J Pharm Sci*, 96 (2007) 1342-1355.
- [131] S.G. von Eggelkraut-Gottanka, S.A. Abed, W. Muller, P.C. Schmidt, Roller compaction and tableting of St. John's wort plant dry extract using a gap width and force controlled roller compactor. II. Study of roller compaction variables on granule and tablet properties by a 3(3) factorial design, *Pharm Dev Technol*, 7 (2002) 447-455.
- [132] R.M. Iyer, S. Hegde, D. Singhal, W. Malick, A novel approach to determine solid fraction using a laser-based direct volume measurement device, *Pharm Dev Technol*, 19 (2014) 577-582.

- [133] B. Yohannes, M. Gonzalez, A. Abebe, O. Sprockel, F. Nikfar, S. Kang, A.M. Cuitino, The role of fine particles on compaction and tensile strength of pharmaceutical powders, *Powder Technol*, 274 (2015) 372-378.
- [134] J.M. Katz, R. Roopwani, I.S. Buckner, A material-sparing method for assessment of powder deformation characteristics using data collected during a single compression-decompression cycle, *J Pharm Sci*, 102 (2013) 3687-3693.
- [135] J. Mosig, P. Kleinebudde, Evaluation of lubrication methods: How to generate a comparable lubrication for dry granules and powder material for tableting processes, *Powder Technol*, 266 (2014) 156-166.
- [136] M.G. Herting, P. Kleinebudde, Roll compaction/dry granulation: effect of raw material particle size on granule and tablet properties, *Int J Pharm*, 338 (2007) 110-118.
- [137] K.G. Pitt, M.G. Heasley, Determination of the tensile strength of elongated tablets, *Powder Technol*, 238 (2013) 169-175.
- [138] C.C. Sun, H. Hou, P. Gao, C. Ma, C. Medina, F.J. Alvarez, Development of a high drug load tablet formulation based on assessment of powder manufacturability: moving towards quality by design, *J Pharm Sci*, 98 (2008) 239-247.
- [139] K.A. Riepma, H. Vromans, K. Zuurman, C.F. Lerk, The effect of dry granulation on the consolidation and compaction of crystalline lactose, *Inter J Pharm*, 97 (1993) 29-38.
- [140] A.L. Skelbaek-Pedersen, T.K. Vilhelmsen, J. Rantanen, P. Kleinebudde, The relevance of granule fragmentation on reduced tableability of granules from ductile or brittle materials produced by roll compaction/dry granulation, *Int J Pharm*, 592 (2021) 120035.
- [141] S. Grote, P. Kleinebudde, Roll Compaction/Dry Granulation of Dibasic Calcium Phosphate Anhydrous-Does the Morphology of the Raw Material Influence the Tableability of Dry Granules?, *J Pharm Sci*, 107 (2018) 1104-1111.
- [142] K.V. Prasad, D.B. Sheen, J.N. Sherwood, Fracture property studies of paracetamol single crystals using microindentation techniques, *Pharm Res*, 18 (2001) 867-872.
- [143] I. Jeon, G. Betz, Roll compaction as a dry granulation method for paracetamol, *J Drug Deliv Sci Technol*, 21 (2011) 257-262.
- [144] J.Y.S. Tay, Q.E. Han, C.V. Liew, P.W. Sia Heng, Investigation on the effect of roller compaction on paracetamol, *Pharm Dev Technol*, 25 (2020) 100-106.

[145] J.T. Fell, J.M. Newton, Determination of tablet strength by the diametral-compression test, *J Pharm Sci*, 59 (1970) 688-691.

Danksagung

Zuallererst gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. i.R. Dr. Dres. h.c. Peter Kleinebudde, der trotz eines kompletten Neustarts mit meinem Promotionsthema nach eineinhalb Jahren immer an mich geglaubt hat und mir stets das Gefühl vermittelt hat, dass ich dennoch das Rüstzeug besitze, um die Promotion erfolgreich abzuschließen. Lieber Herr Kleinebudde, ihre Tür war immer für mich offen, auch wenn ich mal zwei Sekunden zu spät kam und sie mich mit „Ach Herr Lück, ich habe gedacht sie kommen gar nicht mehr“ begrüßt haben. Sie haben neue Ideen sofort aufgenommen und wir konnten so die Forschung zielgerichtet und mit Begeisterung vorantreiben. Ihre dennoch hinterfragende Art mit der Fähigkeit in Sekunden die Lücke in den Daten zu finden, hat mich immer beeindruckt. Neben unserer Zusammenarbeit in der Forschung bleiben mir besonders die Momente abseits der Arbeit wie zum Beispiel der gemeinsame Pub Besuch in Sheffield oder die beiden Weinabende bei Ihnen zu Hause gerne in Erinnerung. Vielen Dank für alles!

Neben Professor Kleinebudde gilt mein besonderer Dank Dr. Raphael Wiedey, der mir erst eine Promotion an der Universität ermöglicht hat und mich auf ein sehr spannendes, aber vielleicht etwas zu ambitioniertes Forschungsthema angesetzt hatte. Dennoch konnte ich so einiges über das spannende Gebiet der amorphen festen Lösungen lernen. Chitosan werde ich allerdings nicht vermissen.

Als nächstes gilt mein Dank Jun.-Prof. Michael Hacker für die Bereitschaft das Koreferat für diese Promotionsarbeit zu übernehmen, auch wenn du sicher lieber weiter an Chitosan gearbeitet hättest.

Mein Dank gilt zudem Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz und Prof. Dr. Anne Seidlitz für ihre wertvollen Beiträge in Fokusgruppen und Doktorrandenvorträgen. Diese waren stets hilfreich und haben dabei bewirkt meine Forschung aus einem anderen Blickwinkel betrachten zu können. Besonders hervorheben möchte ich deine Begeisterung Anne für die NFL. Unser Austausch zu den Ereignissen rund um American Football hat mir immer viel Freude bereitet.

Meine Forschung am Walzenkompaktor wäre in dem Maße nicht möglich gewesen ohne die Unterstützung von Dr. Robin Meier von L.B. Bohle und Michael Schupp von Gerteis. Sie haben es ermöglicht, dass sowohl in Enningerloh als auch in Rapperwill-Jona Versuche stattfinden konnten, die maßgeblich in diese Arbeit mit einfließen. Weiterhin Danken möchte ich allen Mitarbeitern von L.B. Bohle und Gerteis, welche dabei beteiligt waren.

Ein großer Dank gilt meinen beiden Masterranden Matthias De Saeger und Anna De Corte, die den weiten Weg aus Belgien angetreten sind, um an unserem Institut unter meiner Betreuung ihre Masterarbeit zu verfassen. Eure aufopferungsvolle Arbeit im Klimaraum hat maßgeblich zum Erfolg dieser Dissertation beigetragen.

Dr. Stefan Klinken-Uth hat durch seine Begeisterung für die Auswertung von großen Datenmengen mir das Programmieren mit Python nähergebracht, wofür ich ihm sehr dankbar bin. Unsere Kooperationen haben mir stets neue Möglichkeiten aufgezeigt.

Nicht zu verachten war die Hilfe durch Dr. Haress Mangal, der alle Schwachstellen des Gerteis Kompaktors kennt und stets eine zutreffende Lösung im Kopf hatte. Du bist wohl einer der wenigen, der mir mit den Tücken des Gerteis helfen konnte. Danke dafür!

Andrea Michel und Dorothee Eikeler danke ich für ihre Hilfe bei durchgeführten Messungen am AccuPyk und für die entspannten und amüsanten Tage im AFL Praktikum. Stefan Stich danke ich für seine schnelle und professionelle Hilfe rund um alle verwendeten Gerätschaften. Dem gesamten Institut und besonders dem Eventbüro möchte ich für die Organisation und Durchführung von unvergessenen Feiern wie den Sommerfesten oder dem Oktoberfest danken. Den Institut BoYz für die Altstadtabende und die jährliche Holland Tour mit der Fähigkeit einfach alles zu frittieren, was auf der Speisekarte steht. Ich hoffe es werden noch einige Tripps folgen!

Felix Reichel und Leonie Uth danke ich für die gemeinsame Zeit im und außerhalb des Büros, den ausgiebigen Wein- und Cocktailabenden sowie der unfassbar aufschlussreichen Gossiprunden. Zudem danke ich euch, dass ihr Katja beim Schützenfest unterstützt habt. Ohne euch hätte sie es sicherlich nicht so gut überstanden. Ihr seid gerne jedes Jahr wieder gesehen!

Charline Hoffmann danke ich für die lustigen Stunden im Zyntheselabor und dafür, dass die Destille nur beinahe in die Luft geflogen ist. Finn Siebel möchte ich besonders für unseren entspannten Besuch bei der Granulation Conference in Sheffield, für seine einzigartigen Sets als „DJ Zwiebel“ und für die kulinarischen Tipps, die mich auf meinen neuen Lieblingscocktail Amaretto Sour gebracht haben, danken.

Ein großer Dank gilt Dr. Jerome Hansen. Deine unkomplizierte Saufmentalität hat mich erst richtig am Institut ankommen lassen und unsere Bürozeit mit vielen Lachern bleibt unvergessen! Von unserer gemeinsamen ersten Konferenz in Rotterdam mit ein „paar“ Cool Can auf Balcony 3 ganz zu schweigen. Vielleicht vergesse ich auch irgendwann, dass du es warst der mir meine erste Geburtstagsfeier von PK am Institut vermiest hat...

Meinem Herzensmenschen Katja Kiricenko gehört ein Riesendank dafür, dass du mich auch in schlechten Phasen immer unterstützt hast und stets eine Lösung wusstest, wenn mal wieder „die Welt untergehen“ zu drohte. Dein Eintritt in mein Leben bedeutet mir alles und hat die Promotion gar nicht mehr so wichtig erscheinen lassen. Danke für alles!

Abschließend gilt ein besonderer Dank meiner Familie. Insbesondere meinem Vater Georg, meiner Mutter Ute, meinen Brüdern Markus und Matthias und meinen Omas Marianne und Barbara. Auch meine Opas Klemens und Helmut dürfen nicht in Vergessenheit geraten. Ohne eure gemeinsame Unterstützung wäre nichts von dem möglich gewesen! Danke!

Eidesstaatliche Erklärung

Ich versichere an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist.

Martin Lück