

**Inline-Partikelgrößenbestimmung auf Basis der Ortsfilteranemometrie im Rotor-  
Wirbelschichtprozess**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktoringenieur  
(Dr.-Ing.)**

von M.Sc. Marcel Tobias Langner  
geb. am 14.07.1990 in Hildesheim

genehmigt durch die Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik der Otto-von-Guericke-  
Universität Magdeburg

Promotionskommission:

Prof. Dr. Berend van Wachem (Vorsitz)

Prof. Dr.-Ing. habil. Evangelos Tsotsas (Gutachter)

Prof. Dr. habil. Bertram Wolf (Gutachter)

Prof. Dr.-Ing. habil. Abdolreza Kharaghani (Gutachter)

eingereicht am: 21.04.2022

Promotionskolloquium am: 19.12.2022



## Kurzzusammenfassung

Der in den letzten Jahren stetig ansteigende Anspruch an Qualität und Sicherheit von Produkten der pharmazeutischen Industrie erfordert Echtzeitmessungen von kritischen Produktmerkmalen, um Prozesse besser verstehen, überwachen, steuern und regeln zu können. Das Agglomerat aus der Rotor-Wirbelschicht unterscheidet sich durch seine hohe Dichte, gesteigerte mechanische Stabilität und sphärische Form deutlich von den Agglomeraten der konventionellen Wirbelschicht. Aus diesem Grund besteht bei dieser in der industriellen Anwendung noch eher seltenen Form der Wirbelschicht ein großes Interesse an Systemen zur Echtzeitmessung von Produktmerkmalen, um die regulatorischen Anforderungen erfüllen zu können. Inline-Partikelgrößenmessungen zur Prozessüberwachung und Prozesssteuerung wurden bereits erfolgreich in konventionellen Wirbelschichtanlagen zur Agglomeration und zum Coating durchgeführt, jedoch wurden bisher keine systematischen Untersuchungen in der Rotor-Wirbelschicht mit tangentialer Sprühdüse zur Herstellung von Agglomeraten und Pellets durchgeführt. Der Mangel an Systemen zur Echtzeitmessung beim Agglomerieren und Coaten in der Rotorwirbelschicht führt zum Thema dieser Arbeit: Inline-Partikelgrößenbestimmung auf Basis der Ortsfilteranemometrie im Rotor-Wirbelschichtprozess.

Zunächst werden Pellets mit definierten Partikelgrößen in „Placebo-Versuchen“ ohne zu sprühen aufgewirbelt, wobei die generelle Eignung der Partikelgrößenmesssonde in diesem Prozess durch den Vergleich mit dem Analysenzertifikat zur Partikelgröße und der dynamischen Bildanalyse nachgewiesen wird. Messungen von einzelnen Pelletsorten und binären Pelletmischungen unterschiedlicher Partikelgröße weisen eine gute Übereinstimmung mit der dynamischen Bildanalyse auf. Sondenparameter wie Dispergierwinkel, Abstand des Dispergierers zur Behälterwand und Drucklufteinstellung zum Einsaugen und Verdünnen des Partikelstroms üben einen Einfluss auf die gemessene Partikelgröße aus, was auf Koinzidenz, isokinetische Probenahmefehler und Segregation innerhalb der Wirbelschicht zurückzuführen ist. Grundsätzlich wird anhand binärer Pelletmischungen jedoch gezeigt, dass bei geeigneten Messbedingungen steigende Anteile großer Partikel in plausiblen Größenordnungen mit der Sonde nachgewiesen werden können. Bei der Agglomeration von Mikrokristalliner Cellulose mit einer Sprühlösung des Modellarzneistoffs Natriumbenzoat in der Rotorwirbelschicht werden statistische

Versuchspläne durchgeführt, um den Prozess hinsichtlich der angestrebten Partikelgröße und der Partikelgrößenverteilung aus den Daten der Sonde zu verbessern. Der Vergleich zu dynamischer Bildanalyse, Siebanalyse und Laserdiffraktometrie zeigt ähnliche Trends. Anhand der Modelle aus den Versuchsplänen lassen sich für die verschiedenen Einstellungen der Prozessparameter präzise Vorhersagen für die gemessene Partikelgröße mit der Sonde erstellen. Bei den Haupteffekten weisen Sprühdrate und Sprühdruk einen signifikanten Effekt auf die Partikelgröße auf, wohingegen bei der Partikelgrößenverteilung zusätzlich Hinweise auf einen signifikanten Effekt der Ansatzmenge und der Rotordrehzahl bestehen. Weiterhin werden einige Wechselwirkungen und quadratische Effekte als signifikant für die Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung beobachtet ( $p < 0,05$ ). In Bezug auf die Sphärizität der Agglomerate wird in den Versuchsplänen kein geeignetes Modell gefunden, was eine adäquate Vorhersage ermöglicht.

Erst mit deutlich höherem Feuchtigkeitseintrag gelingt die Herstellung von sphärischen Pellets in der Rotorwirbelschicht („Pelletieren“). Der damit stark einhergehende Partikelgrößenzuwachs erfordert eine Anpassung der Prozessparameter und Sondenparameter, damit einerseits das Wirbelbett aufrechterhalten wird und andererseits starke Segregationseffekte vermieden werden, um eine Annäherung an die wahre Partikelgröße zu erhalten. Überraschend ist, dass in der Tendenz große und schwere Partikel peripher und weiter oben im Prozessbehälter mit der Sonde detektiert werden, da sie möglicherweise einen stärkeren Impuls durch die Rotorplatte erhalten als die feinen und leichten Partikel, die sich vor allem zentral und knapp oberhalb der Rotorplatte (unterer Bereich der helikalen Rotorwirbelschicht) befinden. Das Pelletieren wird mit der Sonde gesteuert, indem bei einer bestimmten Partikelgröße die Flüssigkeitszugabe gestoppt wird.

Beim Coating der Pellets in der Rotor-Wirbelschicht mit freisetzungverzögerndem Film werden Partikelgröße sowie Partikelgrößenverteilung mit der Sonde überwacht. Nach Herstellung einer vergleichbaren Rezeptur in der Wirbelschicht mit Wurster Technik werden die Freisetzungsprofile der Pellets verglichen, wobei in beiden Fällen mit zunehmendem Coating die stark zunehmende Retardierung durch eine RRSB-Verteilung oder einem Sigma-Minus-Plot beschrieben werden kann.

Abschließend werden die Agglomerate aus der Rotorwirbelschicht mit einer typisch pharmazeutischen Rezeptur tablettiert, um den Einfluss der Agglomerateigenschaften auf die Qualität der Tabletten zu prüfen.

Alle Ausgangsstoffe und Produkte (Agglomerate, Pellets, Tabletten) werden unter pharmazeutisch-technologischen Gesichtspunkten charakterisiert, wobei die Produkte sowohl konform mit den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs sind als auch bei verschiedenen Untersuchungen mit einem Pulverrheometer gute Produkteigenschaften (z.B. Fließverhalten, mechanische Stabilität) aufweisen. Im Vergleich zu den Ausgangsstoffen besitzt das Agglomerat aus der Rotor-Wirbelschicht in allen Tests ein deutlich verbessertes Fließverhalten, welches nur noch von den verschiedenen Pelletprodukten übertroffen wird, die alle ähnlich gut fließen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine Inline-Partikelgrößenbestimmung auf Basis der Ortsfilteranemometrie im Rotor-Wirbelschichtprozess möglich ist und in der Pharmaindustrie genutzt werden kann, um Produkteigenschaften und die Qualität pharmazeutischer Produkte zu verbessern.

## Abstract

Increasing quality and safety demand of drug products in the pharmaceutical industry requires real time measurements of critical product attributes to generate better understanding, measurement, and control of the process. Agglomerates from rotary fluidized bed differ strongly in density, mechanical stability and particle form compared to agglomerates from conventional fluidized bed equipment. Thus, the implementation of in-line measurement systems is highly important for this less frequently used fluidized bed process to meet regulatory requirements. In-line particle size measurement for process control has already been carried out successfully in conventional fluidized bed coating and agglomeration but was not investigated in rotary fluidized bed agglomeration with tangential spray for granulate and pellet manufacturing yet. The lack of real-time measurements in the rotary fluidized bed process leads to the main theme of this doctoral thesis: In-line particle size measurement based on spatial filter velocimetry technique in a rotary fluidized bed process. Initially, the general feasibility of performing measurements with the particle probe is proven by fluidizing pellets with a defined particle size in the rotary bed without a spray nozzle ("placebo-batches") and comparing the particle size to the certificate of analysis and dynamic image processing. Particle size measurements of single pellet types and binary pellet mixtures show good correlation with dynamic imaging. Parameter settings of the spatial filter velocimetry probe like angle of the disperser, distance of the disperser to the wall of the vessel and pressurized air settings for suction and dilution of particles have a big impact on the measured particle size due to coincidence, errors in isokinetic sample drawing and segregation inside of the fluid bed granulator. Measurements of binary pellets mixtures with suitable parameter settings in rotary fluidized bed process indicate that low amounts of large particles are clearly detected by the spatial filter velocimetry probe even in a huge surplus of small particles.

Agglomeration of microcrystalline cellulose with a solution of the model drug sodium benzoate is performed in rotary fluidized bed with a design of experiments to improve the product regarding particle size and particle size distribution based on the data from the spatial filter velocimetry probe. The particle size measurements show strong correlation with dynamic imaging, sieve analysis, and laser diffraction. Models resulting from the design of experiments allow for precise predictions of the particle size depending on different process

parameter settings. Spray rate and atomizing pressure are the main effects that influence the particle size significantly, whereas the particle size distribution is affected additionally by batch size and rotor disk velocity. Furthermore, several interactions and quadratic effects have a significant impact on particle size and particle size distribution ( $p < 0,05$ ). Regarding the sphericity of the agglomerates a suitable model cannot be found that allows for an adequate prediction of values.

A considerably higher moisture content in the agglomerates during an additional pelletizing step finally leads to spherical pellets in the rotary fluidized bed but simultaneously increases the particle size. An adaption of the process and probe parameters is required to maintain the fluidization state on one hand and to avoid segregation on the other hand. Surprisingly, there is a tendency of big and heavy particles being measured preferably in the periphery and in higher regions of the fluid bed granulator, whereas small and light particles are more likely to be found in the center and close to the rotor disk. Presumably, heavy particles develop a higher impulse after colliding with the rotor disk than lighter particles and therefore, travel higher distances. The spatial filter velocimetry probe allows for process control during the pelletizing step by finishing the spray process once a defined particle size is reached.

A subsequent sustained-release coating of pellets is performed either in the rotary fluidized bed or in a fluidized bed with Wurster insert. Particle size and particle size distribution are monitored with the spatial filter velocimetry probe. The retardation of the release of the model drug increases with the amount of sustained-release coating and indicates a release profile which can be described by a RRSB distribution or a sigma-minus plot for both fluidized bed processes.

Finally, the agglomerates of the rotary fluidized bed are compressed using a typical pharmaceutical recipe to investigate the impact of their product parameters on the quality of the tablets.

Raw materials and products (agglomerates, pellets, tablets) are examined according to pharmaceutical-technological specifications of the European Pharmacopoeia and with a powder rheometer. The agglomerates from the rotary fluidized bed show improved product properties (e.g. flowability, mechanical stability) compared to the raw materials but they do not flow as well as the pellet products from the different fluidized bed processes.

The results of the present work prove that particle size based on spatial filter velocimetry technique can be measured in-line inside a rotary fluidized bed granulator allowing for an improvement of the quality of products in the pharmaceutical industry.



# Inhaltsverzeichnis

Kurzzusammenfassung	I	
Abstract	IV	
Symbolverzeichnis	XI	
Abkürzungsverzeichnis	XIV	
<b>1</b>	<b>Einleitung, Zielstellung und Arbeitsplan</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Theoretische Grundlagen</b>	<b>6</b>
<b>2.1</b>	<b>Bindungsmechanismen bei der Agglomeration</b>	<b>6</b>
2.1.1	Feststoffbrücken	6
2.1.2	Flüssigkeitsbrücken	7
2.1.3	Grenzflächenspannung	7
2.1.4	Kapillardruck	8
2.1.5	Bindemechanismen ohne Brücke	10
<b>2.2</b>	<b>Feuchtagglomeration</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Funktionsweise der Wirbelschichtagglomeration</b>	<b>12</b>
2.3.1	Wirbelschicht mit Wurster-Rohr	14
2.3.2	Wirbelschicht mit Rotoreinsatz	15
<b>2.4</b>	<b>Formfaktoren und Partikeldurchmesser</b>	<b>18</b>
2.4.1	Feret-Durchmesser, Martin-Durchmesser, minimale und maximale Sehnenlänge	19
2.4.2	Sphärizität nach Wadell und Zirkularität	19
<b>2.5</b>	<b>Partikelgrößenverteilung</b>	<b>20</b>
<b>2.6</b>	<b>Übersicht über Messsysteme zur Partikelgrößenbestimmung und prozessanalytische Technologie (PAT) in der Wirbelschicht</b>	<b>22</b>
2.6.1	Offline-Methoden	23
2.6.2	Methoden mit Sehnenlängenverteilung	25
2.6.3	Grundprinzip der Ortsfilteranemometrie mit Transmissionsgitter	26
2.6.4	Ortsfilteranemometrie mit faseroptischer Gitteranordnung	29
2.6.5	Anwendung der Ortsfilteranemometrie in der Wirbelschicht	32
2.6.6	Focused Beam Reflectance Measurement	34
2.6.7	Nahe Infrarotspektroskopie	35
2.6.8	Dynamische Bildanalyse	38
2.6.9	Schallemission	40
<b>2.7</b>	<b>Auflösung und In-vitro-Freisetzung von Arzneistoffen aus festen Arzneiformen</b>	<b>42</b>
2.7.1	Auflösungskinetik von Feststoffen	43
2.7.2	Kinetische Gesetze der Freisetzung	44
<b>2.8</b>	<b>Statistische Versuchsplanung</b>	<b>46</b>
2.8.1	Grundbegriffe der statistischen Versuchsplanung	46
2.8.2	Ziele und Aufbau der statistischen Versuchsplanung	47

2.8.3	Auflösung von Versuchsplänen	50
2.8.4	Screening	50
2.8.5	Plackett-Burman-Versuchsplan	50
2.8.6	Multiple Regression und Response Surface Model	52
2.8.7	Central Composite Design	53
2.8.8	Hypothesentest, Signifikanzniveau, Konfidenzintervall	55
2.8.9	Voraussetzung für die Auswertung von statistischen Versuchsplänen	56
2.8.10	Bootstrap als nichtparametrisches Verfahren zur Auswertung von statistischen Versuchsplänen	58
<b>3</b>	<b>Materialien und Methoden</b>	<b>60</b>
<b>3.1</b>	<b>Verwendete Substanzen</b>	<b>60</b>
3.1.1	Natriumbenzoat	60
3.1.2	Hilfsstoffe für die Agglomeration	60
3.1.3	Hilfsstoffe für das Coating	62
3.1.4	Hilfsstoffe für die Tablettierung	63
3.1.5	Sonstige Hilfsstoffe	64
<b>3.2</b>	<b>Herstellungsanlagen</b>	<b>65</b>
3.2.1	Wirbelschichtanlage	65
3.2.2	Tablettenpresse	68
<b>3.3</b>	<b>Methoden zur Bestimmung von Partikelgröße, Partikelgrößenverteilung und Partikelform</b>	<b>69</b>
3.3.1	Ortsfilteranemometrie mit Parsum-Sonde	69
3.3.2	Dynamische Bildanalyse mit Camsizer	71
3.3.3	Siebanalyse	72
3.3.4	Laserdiffraktometrie	72
3.3.5	Mikroskopie	73
<b>3.4</b>	<b>Weitere Prüfmethoden</b>	<b>73</b>
3.4.1	Restfeuchte mit Halogen-Trocknungswaage	73
3.4.2	Wahre Dichte mit Luftvergleichspyknometer	74
3.4.3	Schütt- und Stampfdichte	75
3.4.4	Fließzeit und Böschungswinkel	76
3.4.5	FT4 Pulverrheometer	77
3.4.6	Massegleichförmigkeit von Tabletten	88
3.4.7	Friabilität von Tabletten	88
3.4.8	Bruchfestigkeit von Tabletten	89
3.4.9	Zerfallszeit von Tabletten	89
3.4.10	Freisetzung und Gehalt von Natriumbenzoat aus Agglomeraten	89
<b>3.5</b>	<b>Experimentelle Verfahren für die Beobachtung der Wirbelschichtprozesse und Untersuchung der Eigenschaften der Produkte</b>	<b>91</b>
3.5.1	Videoaufnahmen mit einer Hochgeschwindigkeitskamera in der Rotor-Wirbelschicht	91

3.5.2	Untersuchung der Partikelgröße von einzelnen Pelletsorten in der Rotor-Wirbelschicht mit SFV-Sonde ohne Sprühen	92
3.5.3	Untersuchung der Partikelgröße von Pelletmischungen in der Rotor-Wirbelschicht mit SFV-Sonde	92
3.5.4	Auswahl der unabhängigen Prozessvariablen für die Versuchspläne	93
3.5.5	Versuchspläne	96
3.5.6	Modellverifizierung	97
3.5.7	Pelletierung von reiner MCC und Natriumbenzoat-Rezepturen	98
3.5.8	Coating von Natriumbenzoat-Pellets mit freisetzungverzögerndem Film	99
3.5.9	Tablettierung der Rotorpellets	102
<b>4</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>104</b>
<b>4.1</b>	<b>Untersuchung von Placebo-Pellets in der Rotor-Wirbelschicht mit SFV-Sonde ohne Sprühprozess</b>	<b>104</b>
4.1.1	Fotographische Aufnahmen von Placebo-Pellets in der Rotor-Wirbelschicht	104
4.1.2	Untersuchung der Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung einzelner Pelletsorten	105
4.1.3	Untersuchung der Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung von binären Pelletmischungen und der Einfluss unterschiedlicher Sondenparameter und Prozessparameter auf die SFV-Messung	111
4.1.4	Untersuchungen mit dynamischer Bildanalyse bei verschiedenen Prozessparametern	120
<b>4.2</b>	<b>Statistische Auswertung der Versuchspläne und Partikelgrößenmessung bei Agglomeration, Pelletierung und Coating in der Rotor-Wirbelschicht mit SFV-Sonde und typischer pharmazeutischer Rezeptur</b>	<b>121</b>
4.2.1	Statistische Auswertung vom Screening Design bei der Agglomeration	121
4.2.2	Statistische Auswertung vom Central Composite Design bei der Agglomeration	130
4.2.3	Anpassung der Prozessparameter bei der Agglomeration und Verifizierung des statistischen Modells aus dem Central Composite Design	138
4.2.4	Auswertung der Partikelgrößenmessungen bei der Agglomeration in der Rotor-Wirbelschicht mit der SFV-Sonde und Vergleich mit anderen Methoden der Partikelgrößenmessung	139
4.2.5	Auswertung der Partikelgrößenmessungen bei der Pelletierung von reiner MCC in der Rotor-Wirbelschicht mit SFV-Sonde und Vergleich mit DBA	144
4.2.6	Auswertung der Partikelgrößenmessungen beim Coating in der Rotor-Wirbelschicht oder in der Wirbelschicht mit Wurster-Rohr mit SFV-Sonde und Vergleich mit DBA	151
<b>4.3</b>	<b>Finale Charakterisierung der Produkte</b>	<b>154</b>
4.3.1	Gehaltsuntersuchung der Screening-Chargen mit UV-VIS-Spektroskopie und HPLC	154
4.3.2	In-Vitro-Freisetzung von Natriumbenzoat aus den Coatingprodukten	155
4.3.3	Eigenschaften zur Fließfähigkeit, Verdichtung, Luftpermeabilität, Fluidisierbarkeit, Wandreibung und Scherverhalten mit FT4	163
4.3.4	Pharmazeutisch-technologische Prüfung der Pressmischung und der Tabletten	178
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>180</b>
<b>Anhänge</b>		<b>188</b>

Anhang A:	Berechnung der Summenverteilung aus den „Siebfraktionen“ der SFV-Sonde und Umrechnung in eine Dichteverteilung	188
Anhang B:	Berechnung einer isokinetischen Ansaugung der SFV-Sonde im Rotorbehälter	189
Anhang C:	Berechnung der Sehnenlängen monodisperser Kugeln	190
Anhang D:	Rohdaten, Prozess- und Sondenparameter des Screening-Versuchsplans sowie Residuen- und Varianzanalysen der Prozessantworten: Sphärizität, Variationskoeffizient und SPAN der Partikelgröße	191
Anhang E:	Rohdaten, Prozess- und Sondenparameter des CCD-Versuchsplans sowie Residuen- und Varianzanalysen der Prozessantworten: Median x50,3, Variationskoeffizient und SPAN der Partikelgröße	198
Anhang F:	Prozess- und Sondenparameter der Ausrundungschargen („Ausr“) und Rotorpelletchargen („RP“) und Ergebnisse zu Sphärizität und Median x50,3 in Abhängigkeit der Sondenparameter und der Produktfeuchte	207
Anhang G:	Kalibriergerade Natriumbenzoat mit UV-VIS-Spektroskopie und HPLC und Vergleich der Analysemethoden anhand ausgewählter Chargen aus dem Screening-Versuchsplan	212
Anhang H:	Sondenparameter und Ergebnisse zum Median x50,3 der RAC-, CRP- und WC-Chargen	215
Anhang I:	Linearisierung der Freisetzungskurven der RAC-, CRP- und WC-Chargen mittels Sigma-Minus-Plot	217
Anhang J:	Berechnung der Druckhaltezeit bei Rundläuferpressen	218
Anhang K:	Ergebnisse zu Friabilität, Abrieb, Zerfallszeit, Bruchfestigkeit und Massegleichförmigkeit der Tabletten nach den Methoden des EAB	219
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>220</b>

## Symbolverzeichnis

### Lateinische Symbole

A	Fläche	$m^2$
AR	Aeration Ratio (Belüftungsverhältnis)	-
a	Skalierungsparameter bei der RRSB-Verteilung	-
BFE	Basisfließenergie	$kg \cdot m^2/s^2$
b	Durchmesser Lichtwellenleiter	m
b	Kurvenformparameter bei der RRSB-Verteilung	-
CBD	Kompressions-Bulkdichte (Compression Bulk Density)	$kg/m^3$
CFE	konsolidierte Fließenergie (Consolidated flow energy)	$kg \cdot m^2/s^2$
Cov	Covarianz	-
c	Konstante	-
c	Konzentration	$mol/m^3$
c	Kohäsion, Scherfestigkeit	$kg/(s^2 \cdot m)$
D	Partikelabstand	m
D	Diffusionskoeffizient	$m^2/s$
DHZ	Druckhaltezeit	s
d	Durchmesser, Sehnenlänge	m
df	Freiheitsgrad	-
E	Erwartungswert des Produktparameters	-
F	Kraft	$kg \cdot m/s^2$
FRI	Flow Rate Index	-
f	allgemeine Funktionsbezeichnung	-
f	Funktion der Lichtintensitätsverteilung	-
fc	Schüttgutfestigkeit	$kg/(m \cdot s^2)$
ffc	Fließfähigkeit	-
f <sub>0</sub>	Frequenz	1/s
g	Erdbeschleunigung	$m/s^2$
g	Gitterfunktion	-
HF	Hausner-Faktor	-
HK	Hamaker-Konstante	$kg \cdot m^2/s^2$
h	Dicke der Diffusionsschicht	m
h <sub>Kp</sub>	kapillare Steighöhe	m
J	Diffusionsstrom	$mol/(s \cdot m^2)$
KFSK	Kontaktfläche Stempelkopf zur Druckrolle	$m^2$
k	Absorptionskoeffizient	1/m
k	Permeabilität	$m^2$
k	Konstante	-
k	Konstante in der Noyes und Whitney Gleichung	1/s
k	Konstante der Bindungsstärke	$kg/s^2$

$k_B$	Boltzmann-Konstante	$\text{kg}\cdot\text{m}^2/(\text{s}^2\cdot\text{K})$
$k_c$	Coulomb-Konstante	$\text{kg}\cdot\text{m}^3/(\text{A}^2\cdot\text{s}^4)$
$k_{D1}$	Diffusionskonstante bezogen auf Arzneistoffkonzentration	$1/(\text{m}^2\cdot\text{s})$
$k_{D2}$	Diffusionskonstante bezogen auf Arzneistoffmenge	$\text{m}/\text{s}$
$k_H$	Higuchi-Konstante	$\text{kg}/\text{s}^{0,5}$
$k_0$	Geschwindigkeitskonstante Reaktion 0. Ordnung	$\text{mol}/(\text{m}^3\cdot\text{s})$
$k_1$	Geschwindigkeitskonstante Reaktion 1. Ordnung, Konstante zur Bestimmung der Halbwertszeit	$1/\text{s}$
$k_1$	Konstante zur Ermittlung der intrinsischen Auflösungsgeschwindigkeit	$1/(\text{s}\cdot\text{m}^2)$
L	Länge	m
M	Vergrößerung des Objektivs	-
M	freigesetzte Arzneistoffmenge	kg
m	Masse	kg
m	Anzahl der Faktoren	-
N	Anzahl der Versuche	-
$n_0$	Zentralversuch	-
P	Umfang	m
P	Wahrscheinlichkeit	-
p	Druck	$\text{kg}/(\text{m}\cdot\text{s}^2)$
p	p-Wert	-
Q	elektrische Ladung	A·s
Q	Luftdurchsatz	$\text{m}^3/\text{s}$
Q	Summenverteilung	-
q	Dichteverteilung	-
q	Faktor, der anstelle einer Wechselwirkung bestimmt wird	-
q	Luftgeschwindigkeit	$\text{m}/\text{s}$
R	Radius	m
$R^2$	Regressionskoeffizient	-
$R_\infty$	Reflexionsgrad	-
S	Flüssigkeitssättigungsgrad	-
S	Oberfläche	$\text{m}^2$
S	Stufenabstand	-
SD	Standardabweichung des Produktparameters	-
SI	Stabilitätsindex	-
SPAN	Spannweite	-
s	Abstand	m
s	Gitterperiode	m
s	Dispersionskoeffizient	$1/\text{m}$

T	Temperatur	°C, K
TBH	Tabletten pro Stunde („Tablets per hour“)	1/h
T <sub>63,2</sub>	Zeit nach der 63,2% Arzneistoff gemäß RRSB-Verteilung freigesetzt wurden	s
t	Zeit	s
t <sub>p</sub>	Impulsbreite	s
U	Verteilung der Residuen	-
u	Funktion der Ausgangsspannung des Ortsfiltersignals	-
V	Volumen	m <sup>3</sup>
VK	Variationskoeffizient	-
v	Geschwindigkeit	m/s
W	Arbeit	kg·m <sup>2</sup> /s <sup>2</sup>
x	Partikelgröße, Raumkoordinate	m
x <sub>50,3</sub>	Median der Partikelgröße der Mengenart Volumen	m
Y	gemessener Wert	-
Ŷ	Modellvorhersage	-
y	Raumkoordinate	m

#### Griechische Symbole

$\alpha$	(Böschungs-)Winkel	°
$\alpha$	Sternpunkt	-
$\alpha^2$	Orthogonalität, Drehbarkeit	-
$\beta$	Regressionsparameter	-
$\gamma$	Grenzflächenspannung	kg/s <sup>2</sup>
$\delta$	Randwinkel	°
$\varepsilon$	Porosität	-
$\eta$	dynamische Viskosität	kg/(m·s)
$\eta$	Linearer Prädiktor	-
$\mu$	reduzierte Masse	kg
$\rho$	Dichte	kg/m <sup>3</sup>
$\sigma_1$	Hauptspannung	kg/(m·s <sup>2</sup> )
$\sigma^2$	Varianz des Produktparameters	-
$\tau$	Schubspannung	kg/(m·s <sup>2</sup> )
$\Phi_e$	effektiver Reibungswinkel	°
$\Phi_i$	innerer Reibungswinkel	°
$\Psi_{Wa}$	Sphärizität	-
$\Psi_Z$	Zirkularität	-

#### Tiefgestellte Indices

B	Boltzmann	
---	-----------	--

C	Coulomb
co	verdichtet
Disp	Dispergierer
G	Gesamt
H	Hohlraum
i	Indexwert
j	Indexwert
K	Kern
Kp	Kapillare
L	Flüssigkeitsbrücke
l	liquid, Flüssigkeit
max	maximal
min	minimal
o	Objektebene
P	Partikel
pK	projektionsflächengleicher Kreis
r	Mengenart
S	Sehne
s	Sättigung
s	solid
t	Zeit
U	Umgebung
vK	volumengleiche Kugel
VW	Van-der-Waals
W	wahr
x	Partikel
x	Raumkoordinate
y	Raumkoordinate
z	Raumkoordinate
0	Zeitpunkt 0
50,3	50%-Quantil der Mengenart 3 (Volumen)

## Abkürzungsverzeichnis

Ausr.	Ausrundung
CCD	Central Composite Design, Charge-Coupled-Device
CCDA	Agglomerationschargen aus dem Central Composite Design
CHP	Calciumhydrogenphosphat
CMOS	Complimentary metal-oxide semiconductor



CRP	„Coating Rotorpellets“, Chargen die in der Rotor-Wirbelschicht agglomeriert und anschließend mit Wurster-Einsatz in der herkömmlichen Wirbelschicht gecoatet wurden
DBA	Dynamische Bildanalyse
DAD	Dioden Array Detektor
EAB	Europäisches Arzneibuch
FBRM	Focused Beam Reflectance Measurement
FDA	Food and Drug Administration
GPCG	Glatt Powder Coater Granulator
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IR	Infrarot
KI	Konfidenzintervall
LMH	Lactose-Monohydrat
LTS	Lacktrockensubstanz
MC	Mischcharge von Pellets aus der Rotor-Wirbelschichtagglomeration
MCC	Mikrokristalline Cellulose
MW	Mittelwert
NB	Natriumbenzoat
NBP	Natriumbenzoatpellets
NIR	Nahes Infrarot
NIRDRS	Nahe Infrarotspektroskopie mit diffuser Reflexion
NIRS	Nahe Infrarotspektroskopie
PAT	Process Analytical Technology
PEG	Polyethylenglykol
PGV	Partikelgrößenverteilung
PTFE	Polytetrafluorethylen
PVP	Polyvinylpyrrolidon
RAC	Rotor-Wirbelschichtagglomeration und anschließendes Rotor-Wirbelschichtcoating
r.F.	relative Feuchte
RP	Rotorpellets
RRSB	Verteilung nach Rosin, Rammler, Sperling und Bennet
SCR	Screening
SFV	Spatial Filter Velocimetry (deutsch: Ortsfilteranemometrie)
UV-VIS	Ultravioletter und sichtbarer Bereich
WC	Wurster-Coating



# 1 Einleitung, Zielstellung und Arbeitsplan

Tabletten und Kapseln nehmen bis heute einen hohen Stellenwert bei den Fertigarzneimitteln in der pharmazeutischen Industrie ein, da sie beim Patienten im Vergleich zur Pulvermischung eine deutlich verbesserte Akzeptanz besitzen, sich gut dosieren lassen und gegen äußere Umwelteinflüsse geschützt werden können. Nur selten lassen sich Arzneistoffe und Pulvermischungen direkt abfüllen oder tablettieren, und erfüllen dabei nur schwer die strengen Anforderungen der Arzneibücher. In der Regel müssen die Arzneistoffe mit anderen Hilfsstoffen gemischt und zu Agglomeraten oder Pellets verarbeitet werden, die in den meisten Fällen als Zwischenprodukt für die Tablettierung oder Kapselfüllung dienen.

Die Herstellung von Agglomeraten und Pellets in der pharmazeutischen Industrie dient der Erhöhung der Fließfähigkeit und Dosiergenauigkeit, was die Qualität und die Geschwindigkeit beim Tablettieren oder der Kapselfüllung erhöht, aber auch für eine hohe Gehaltsgleichförmigkeit und eine homogene Verteilung des Arzneistoffs fester Arzneiformen und nach Applikation innerhalb des Gastrointestinaltrakts sorgt. Die Formung von Agglomeraten führt beim Tablettieren auf Grund größerer Haftkräfte zwischen den Agglomeraten zu einer verbesserten plastischen Verformbarkeit gegenüber der Pulvermischung, ohne dass bei ihrer Verarbeitung eine Entmischung auftritt. Weitere Vorteile der grobdispersen Agglomerate im Vergleich zur feindispersen Pulvermischung sind eine gleichmäßigere Verteilung des Arzneistoffs beim Verarbeiten, eine geringere elektrostatische Aufladung, schnellerer Zerfall der Tabletten, geringere Staubanfälligkeit und eine modifizierte Freisetzung bei Zugabe geeigneter Hilfsstoffe [1–6].

Zur Herstellung von Agglomeraten haben sich verschiedene Prozesse etabliert, die unterschiedliche Vor- und Nachteile mit sich bringen. Die Wirbelschichtprozess zählt auf Grund seiner Effizienz zu den bedeutendsten Prozessen, da die einzelnen Schritte Mischen, Agglomerieren, Pelletieren, Coaten und Trocknen in einer einzigen Herstellungsanlage durchgeführt werden können. Der Wirbelschichtprozess wird wiederum in unterschiedliche Techniken unterteilt, wobei nach Position der Sprühdüse (Top-, Bottom-, Tangential-Spray) oder nach den Einbauten unterschieden wird (konventionelle Wirbelschicht, Wurster-Technik, Spouted Bed oder Rotor-Wirbelschicht).

Im Rahmen dieser Arbeit wird in der Rotor-Wirbelschicht mit Rotorplatte und tangentialer Sprühdüse eine Pulvermischung agglomeriert, pelletiert und mit einem

freisetzungverzögernden Film gecoatet. Die rotierende Rotorplatte erzeugt ein helikales Fließbett mit hohen mechanischen Kräften, das die Pulvermischung besonders stark verdichtet und verformt, wobei mechanisch äußerst stabile Agglomerate und Pellets mit hervorragenden Fließeigenschaften und einer hohen Sphärizität entstehen. Sphärische Partikel werden bevorzugt beim Coating eingesetzt, weil sich die Sprühflüssigkeit auf ihrer Oberfläche besonders gut verteilen lässt und der gleichmäßige Filmauftrag eine homogene, reproduzierbare Arzneistofffreisetzung ermöglicht [5,7,8].

Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung sind kritische Produktparameter, die einen wesentlichen Einfluss auf die Fließfähigkeit ausüben. Deswegen gibt es ein großes Interesse, diese Produktparameter zu überwachen und zu steuern, um eine gleichbleibende Produktqualität zu gewährleisten („Industrie 4.0“). Unerwartete Prozessänderungen erfordern unter Umständen einen korrigierenden Eingriff, bei dem Prozessparameter angepasst werden müssen. Eine schnelle Reaktion auf sich verändernde Umstände ist notwendig, damit bezüglich der Produktqualität die geforderte Spezifikation eingehalten wird. Zur Prozesssteuerung eignen sich vor allem Messsysteme, die eine unmittelbare Messantwort in Echtzeit (online) liefern und in vielen Fällen in direktem Produktkontakt stehen (inline). Je nach Partikelgrößenbereich existieren dafür verschiedene Messmethoden. Im Zuge der vorliegenden Arbeit wird eine Sonde auf Basis der Inline-Ortsfilteranemometrie (englisch: spatial filter velocimetry, SFV) in der Rotor-Wirbelschicht mit Rotorplatte und tangentialer Sprühdüse verwendet. Zum einfacheren Verständnis wird zur Beschreibung der Messmethode oder der konkreten Inline-Partikelgrößenmesssonde die Abkürzung SFV oder „die Sonde“ verwendet.

SFV hat sich bereits vor einigen Jahren in der klassischen Top- oder Bottom-Spray Wirbelschicht und im Wurster-Prozess etabliert [9–17] und wird inzwischen in der pharmazeutischen Produktion eingesetzt. Bis jetzt gab es jedoch keine wissenschaftlich beschriebene Anwendung der Sonde in der Rotor-Wirbelschicht, wofür es vermutlich zwei Hauptgründe gibt:

1. Obwohl die Rotor-Wirbelschicht einige Vorteile wie verbesserte Fließeigenschaften gegenüber der klassischen Wirbelschicht bietet, ist sie im industriellen Maßstab deutlich unterrepräsentiert, da sie ein höheres Maß an Erfahrung erfordert und die maximale Chargengröße in der Regel kleiner ist.

2. Der Methodentransfer zur Messung der Partikelgröße ist nicht trivial, da sich das Wirbelbett und die Partikelbewegung in der Rotor-Wirbelschicht grundlegend von den anderen Prozessen unterscheiden.

Der zweite Grund führt zur Problemstellung der vorliegenden Arbeit. Das Volumen der Rotor-Wirbelschicht ist im Vergleich zur konventionellen Wirbelschicht deutlich kleiner, was zu einer sehr hohen Partikelkonzentration führt. Frühere Arbeiten über den Einsatz von Inline-SFV in der klassischen Wirbelschichttechnik haben gezeigt, dass eine hohe Partikelkonzentration schnell zu einem hohen Beladungsgrad der Messzelle der Sonde führen kann, sodass auf Grund von Koinzidenz ein nicht repräsentatives Messergebnis entsteht. Im Extremfall führt eine zu hohe Beladung der Messzelle zu einem kompletten Ausfall der Messung. Über die softwareseitige Limitierung der maximal zulässigen Beladung und über die Drucklufteinstellung des Dispergierers kann Koinzidenz durch zu hohe Beladung zu einem gewissen Grad verhindert werden, indem der Ansaugstrom zur Messzelle verdünnt wird. Bei der Herstellung von Pellets in der Rotor-Wirbelschicht wird eine hohe Feuchte zur plastischen Verformung des Agglomerats benötigt, was weitere prozesstechnische Hürden wie Verklebung oder verändertes Fluidisierungsverhalten mit sich bringt [16–19]. Daraus ergeben sich verschiedene Ziele in Bezug auf die Partikelgrößemessmethode:

1. Die Untersuchung der generellen Eignung der Sonde als Partikelgrößemessmethode im Rotor-Wirbelschichtprozess mit tangentialer Sprühdüse in den verschiedenen Teilprozessen des Mischens, Agglomerierens, Pelletierens und Coatens.
2. Die Verbesserung der Messmethode hinsichtlich einer repräsentativen Annäherung an die wahre Partikelgröße und der Minimierung von Koinzidenz durch Variation der Position und Drucklufteinstellung des Dispergierers.
3. Überwachung und Steuerung des Rotor-Wirbelschichtprozesses bestehend aus den Teilschritten Mischen, Agglomerieren, Pelletieren, Coaten und Trocknen anhand der Partikelgröße der Sonde.

Zum Vergleich werden andere Atline- und Offline-Methoden zur Bestimmung der Partikelgröße herangezogen. Die Umsetzung der Ziele erfolgt in dieser Arbeit in drei Teilen. Im ersten Teil der Arbeit werden Ausgangssubstanzen mit einer definierten Partikelgröße in der Rotor-Wirbelschicht ohne Sprühdüse fluidisiert und gemischt, um die Eignung der Messmethode zu überprüfen und eine geeignete Einstellung der SFV-Sonde zu finden

(„Placeboversuche“). Im zweiten Teil wird die Sonde genutzt, um die Agglomeration in der Rotor-Wirbelschicht über statistische Versuchspläne zu untersuchen und zu verbessern. Es folgen Versuche zur Pelletierung, um die Sphärizität der Partikel zu erhöhen und zum Coating mit einem retardierenden Polymer. Bei letzterem wird der gesamte Prozess aus den Teilschritten Mischen, Agglomerieren, Pelletieren, Coaten und Trocknen in direkt aufeinanderfolgenden Schritten in der Rotor-Wirbelschicht durchgeführt. Die Filmqualität wird anhand der Freisetzung eines Modellarzneistoffs beurteilt. Zum Vergleich werden Pellets mit anderen Prozessen hergestellt und gecoatet. Insgesamt werden drei Gruppen unterschieden:

1. Herstellung von Pellets durch Agglomeration und Pelletierung in der Rotor-Wirbelschicht und direkt anschließendes Coating in der Rotor-Wirbelschicht.
2. Herstellung von Pellets durch Agglomeration und Pelletierung in der Rotor-Wirbelschicht: In einem zweiten Schritt Fraktionierung und Bottom-Spray-Coating in der Wirbelschicht mit Wurster-Rohr.
3. Vorlage von handelsüblichen Neutralpellets und Coating in der Wirbelschicht mit Wurster-Rohr.

Alle Prozesse werden inline mit der SFV-Sonde überwacht. Die Qualität aller Produkte wird mit einem Pulverrheometer und mit pharmazeutisch-technologischen Methoden für feste Arzneiformen des Europäischen Arzneibuchs (EAB) untersucht, und die Produkte werden mit den Zwischenprodukten und Ausgangssubstanzen verglichen.

Aus pharmazeutischer Sicht müssen Pellets eine Sphärizität von mindestens 0,9 aufweisen, damit ein homogener Filmauftrag möglich ist. Die Partikelgröße der Pellets sollte 1 mm nicht übersteigen, und die Partikelgrößenverteilung sollte nicht zu breit sein, damit nach Applikation eine gleichmäßige Freisetzung im Magen-Darm-Trakt gewährleistet wird und die Pellets den Magenpförtner ungehindert passieren können. Die Freisetzung soll verzögert erfolgen, wobei nach etwa 8 Stunden die gesamte Arzneistoffmenge freigesetzt sein muss. Die Pellets sollen nach EAB mindestens eine zufriedenstellende Fließfähigkeit besitzen, damit im Folgeprozess bei der Tablettierung oder bei der Kapselfüllung selbst bei hohen Abfüllgeschwindigkeiten eine korrekte Dosierung in die Matrizen bzw. Kapseln erfolgt.

Mit dem Pulverrheometer werden Fließeigenschaften untersucht, die über die Methoden des EAB hinausgehen. Eine leichte Fluidisierbarkeit der Ausgangsstoffe für die Erzeugung der

Wirbelschicht oder für einen späteren pneumatischen Transport der Produkte ist wünschenswert. Weiterhin sind geringe interpartikuläre Reibungskräfte oder eine möglichst geringe Wandreibung zur Vermeidung von Verlusten durch Abrieb vorteilhaft und Gegenstand der Untersuchungen. Beim Entleeren von Pellets aus Behältern oder bei der Zuführung aus dem Füllschuh in die Dosiereinheit der Tablettenpresse können zu hohe interpartikuläre Reibungskräfte oder Wandreibungskräfte kritisch sein. Die Kompressibilität macht grundsätzliche Aussagen über die Fließeigenschaften und gibt an, wie leicht sich eine Pressmischung zu mechanisch stabilen Tabletten komprimieren lässt. Nach der Verdichtung wird getestet, wie leicht sich der Ausgangszustand des Schüttguts wiederherstellen lässt, was bei längeren Lagerzeiten in Containern oder bei Einwirkung von Vibration auf das Produkt (Sieben, Tablettieren) von Interesse sein kann. Zusätzlich wird die generelle Stabilität von Produkten und insbesondere von Agglomeraten getestet.

Zuletzt wird das Agglomerat aus der Rotor-Wirbelschicht zu Tabletten verpresst. Damit die Tabletten unbeschadet beim Patienten ankommen, sollte eine genügend hohe Bruchfestigkeit vorliegen, ohne dass die Zerfallszeit im Magen-Darm-Trakt unverhältnismäßig hoch ist. Durch die Überprüfung der Massegleichförmigkeit nach dem EAB wird nachgewiesen, dass die Dosierung des Arzneistoffs über die gesamte Tablettencharge gleichbleibend ist und wenig schwankt. Ein weiteres Ziel ist eine möglichst niedrige Friabilität der Tabletten, da Abrieb zu Staub und somit zu Ausbeuteverlust und Problemen beim Coating führen kann. Grundsätzlich müssen alle Anforderungen des EAB an schnellfreisetzende Tabletten erfüllt sein.

Die Auswahl der Rezepturen beruht auf früheren Forschungsarbeiten zur Messung der Partikelgröße mit SFV-Sonde beim Agglomerieren und Coaten in der Wirbelschicht [9,20], weil erfahrungsgemäß mechanisch stabile Produkte entstehen, die sich gut tablettieren lassen.

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Bindungsmechanismen bei der Agglomeration

Für den Zusammenhalt von Agglomeraten sorgen unterschiedliche Bindungsmechanismen (Abbildung 2.1), wobei ihre Stärke und Reichweite maßgeblich für die Stabilität des Agglomerates verantwortlich sind [21].

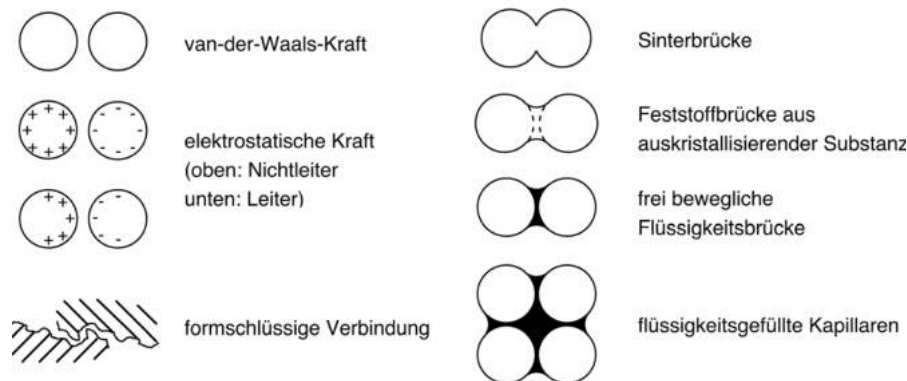


Abbildung 2.1: Bindungsmechanismen in Agglomeraten. Bildquelle [21].

#### 2.1.1 Feststoffbrücken

Bei *Feststoffbrücken* wird grundsätzlich zwischen Sinterbrücken und Bindemittelbrücken unterschieden (Abbildung 2.1, rechts). Bei Sinterbrücken wird die ursprüngliche Form der Partikel verändert, wodurch zwei oder mehr Partikel zu einem größeren Agglomerat verwachsen. Beispiele finden sich bei der Feuchtagglomeration, bei der Substanzen angelöst werden und nach Verdunstung des Lösemittels wieder auskristallisieren und größere Krustenagglomerate bilden. Zudem entstehen Sinterbrücken bei der trockenen Agglomeration oder Direktverpressung in Folge des hohen Pressdrucks und der daraus resultierenden Reibungswärme, die ein Sintern oder ein teilweises Schmelzen und Wiedererstarren von Substanzen bewirkt. Beim Sintern bewegen sich infolge von Diffusion knapp unterhalb der Schmelztemperatur Moleküle an den Kontaktstellen verschiedener Partikel aufeinander zu und bilden dadurch eine Brücke aus. Im Gegensatz dazu werden oberhalb der Schmelztemperatur nach Abkühlung und Aushärtung der Schmelze neue Kontaktpunkte zwischen den Partikeln ausgebildet. Abgesehen von der Direktverpressung entstehen Feststoffbrücken durch Sintern auch im Rahmen der Herstellung von Tabletten mit additiven Verfahren („3D Printing“) beim selektiven Lasersintern. Dabei werden aus einem pulverförmigen Ausgangsstoff mit Hilfe eines Lasers räumliche Strukturen zur Einbettung eines Arzneistoffs geschaffen. Außerdem können Sinterbrücken auf Grund chemischer



Reaktionen entstehen, wobei dies jedoch in den meisten Fällen bei der Arzneiformung unerwünscht ist [1,3,4,6,22–25].

Im Unterschied zu Sinterbrücken bleibt bei Bindemittelbrücken die ursprüngliche Partikelform weitestgehend erhalten, wobei die Verbindung durch ausgehärtete Polymere zustande kommt („Klebstoffgranulate“). Ähnlich wie bei den Krustenagglomeraten werden die Polymere zunächst gelöst, bilden Flüssigkeitsbrücken zwischen den Partikeln und härten nach Lösemittelverdunstung aus. Nach Auflösung der Bindemittelbrücken zerfallen die Partikel in ihre Ursprungsform [6,22].

### 2.1.2 Flüssigkeitsbrücken

*Flüssigkeitsbrücken* (Abbildung 2.1, rechts) sind der initial dominierende Bindungsmechanismus bei der Feuchtagglomeration, in der Regel verdunsten und härten sie aber im weiteren Verlauf der Agglomeration zu stärkeren Feststoffbrücken aus. Die dabei auftretenden Haftkräfte setzen sich aus Randkräften der Grenzflächenspannung und aus einer Kraft zusammen, die auf den Kapillardruck zurückzuführen ist [26,27].

### 2.1.3 Grenzflächenspannung

Als Grenzflächenspannung ( $\gamma$ ) wird die Arbeit ( $dW$ ) bezeichnet, die aufgewendet werden muss, um eine Oberfläche ( $dA$ ) entgegen ihrer Kohäsion zu vergrößern [28],

$$\gamma = \frac{dW}{dA}. \quad (2.1)$$

Eine Flüssigkeit wird gegenüber Luft auf Grund der Kohäsionskräfte zwischen den Flüssigkeitsmolekülen stets die kleinste volumenbezogene Oberfläche in Form eines kugelförmigen Tropfens einnehmen, weil die resultierenden Kräfte, die auf die Flüssigkeitsmoleküle an der Grenzfläche wirken, nach innen gerichtet sind (Abbildung 2.2).

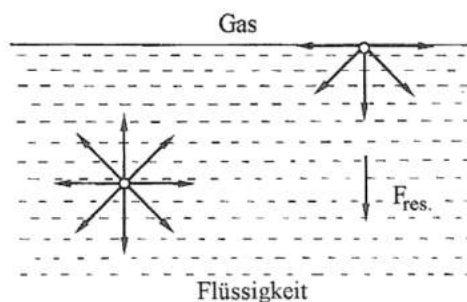


Abbildung 2.2: Kräfte an einer Grenzfläche: Auf Grund von Kohäsion liegt die resultierende Kraft senkrecht zur geraden Oberfläche. Bildquelle [3].

Aus diesem Grund werden sich auch an den Grenzflächen entlang der Flüssigkeitsbrücken (flüssig/fest/gas) zwischen zwei Partikeln anziehende Randkräfte entwickeln, wobei die Flüssigkeitsbrücke gegenüber der Umgebung im Unterdruck steht (Abbildung 2.3).

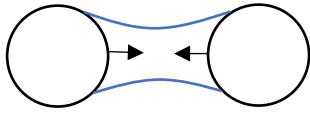


Abbildung 2.3: Anziehende Randkräfte auf Grund von Grenzflächenspannungen [29].

#### 2.1.4 Kapillardruck

Die Herleitung der vereinfachten Young-Laplace-Gleichung zur Beschreibung des Kapillardrucks als Funktion von der Oberflächenspannung und Krümmung einer Flüssigkeitsbrücke

$$\Delta p = \frac{2 \cdot \gamma}{R} \quad (2.2)$$

wurde vielerorts beschrieben [3,29]. Der Kapillardruck nach Gl. (2.3) gibt die Druckdifferenz an, die an konkaven Flüssigkeitsmenisken zwischen der Flüssigkeitsbrücke und der Umgebung entsteht [26]:

$$\Delta p_{\text{kp}} = p_{\text{U}} - p_{\text{L}}, \quad (2.3)$$

$p_{\text{U}}$  = Umgebungsdruck,  $p_{\text{L}}$  = Druck in der Flüssigkeitsbrücke.

Abbildung 2.4 zeigt den Aufstieg einer Flüssigkeit in einer Kapillare auf Grund von Grenzflächenspannungen und einem kapillaren Unterdruck, welcher sich an der Unterseite des gekrümmten Meniskus ausbildet.

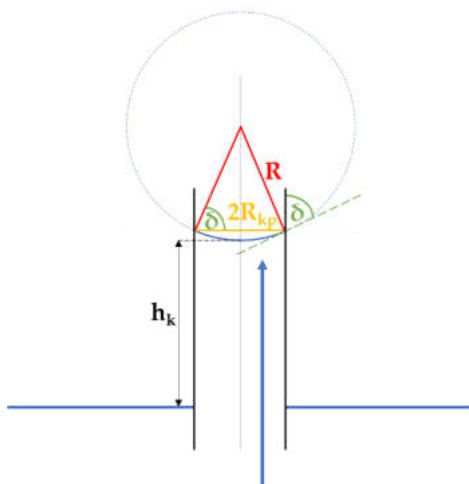


Abbildung 2.4: Aufstieg einer Flüssigkeit in einer Kapillare auf Grund von Grenzflächenspannungen und kapillaren Haftkräften unter Ausbildung eines gekrümmten Meniskus.

In diesem Beispiel ist die Adhäsionskraft der Flüssigkeit zur Kapillarwand größer als ihre eigene Kohäsion, weshalb die Feststoffoberfläche benetzt wird und ein bestimmter Randwinkel ( $\delta$ ) mit einer konkaven Krümmung entsteht. Dabei stehen die Grenzflächenspannungen zwischen fest, flüssig und gasförmig im Gleichgewicht. Der gekrümmte Meniskus hat in etwa die Form einer Kugel. Nach Anwendung der Winkelfunktion folgt aus Abbildung 2.4:

$$\cos \delta = \frac{R_{Kp}}{R}, \quad (2.4)$$

$R$  = Radius der Kugel,  $R_{Kp}$  = Radius der Kapillare.

Unterhalb des gekrümmten Meniskus entsteht ein kapillarer Unterdruck ( $\Delta p_{Kp}$ ), welcher die Flüssigkeit ansteigen lässt. Nach Einsetzen von Gl. 2.4 in Gl. 2.2 folgt aus der Young-Laplace-Gleichung für einen kreiszylindrischen Meniskus:

$$\Delta p_{Kp} = \frac{2 \cdot \gamma \cdot \cos \delta}{R_{Kp}}. \quad (2.5)$$

Die Höhendifferenz, die die Flüssigkeit bis zum Erreichen des Gleichgewichts zurücklegt, wird kapillare Steighöhe ( $h_{Kp}$ ) genannt. Beim Erreichen der kapillaren Steighöhe entsteht ein Gleichgewicht zwischen dem Gewicht der Flüssigkeitssäule und der nach oben gerichteten Kraft des Kapillardrucks

$$\Delta p_{Kp} = \rho_l \cdot g \cdot h_{Kp}, \quad (2.6)$$

sodass die Flüssigkeit nicht weiter ansteigt. Wird Gl. 2.6 in Gl. 2.5 eingesetzt und nach  $h_{Kp}$  umgestellt, kann die kapillare Steighöhe

$$h_{Kp} = \frac{2 \cdot \gamma \cdot \cos \delta}{\rho_l \cdot g \cdot R_{Kp}} \quad (2.7)$$

berechnet werden. Die kapillare Steighöhe und der Kapillardruck nehmen mit kleineren Radien stark zu und sind von den Grenzflächenspannungen und dem daraus resultierenden Randwinkel abhängig. In realen Pulverbetten und Schüttgütern können zwischenpartikulär vorhandene Poren näherungsweise als Kapillare betrachtet werden. Gleichungen 2.5 und 2.7 sind in den meisten Fällen aber zu ungenau, da die Poren in der Realität unterschiedlich groß, stark vernetzt und geformt sind, weshalb sich verschiedene Forschungsarbeiten mit der Ausbildung von Kapillarkräften und der Benetzung und Trocknung von Pulverbetten beschäftigen [30–35].

### 2.1.5 Bindemechanismen ohne Brücke

*Van-der-Waals-Kräfte* (Abbildung 2.1, links) sind in trockenen Schüttgütern die stärksten Haftkräfte ohne Materialbrücke. Sie beruhen auf Dipolmomenten von Atomen und Molekülen und nehmen mit steigender Partikelgröße und wachsendem Abstand zueinander stark ab [36]:

$$F_{VW} = \frac{HK}{6 \cdot D^2} \cdot \frac{R_1 \cdot R_2}{R_1 + R_2}, \quad (2.8)$$

D = Abstand zwischen den Partikeln, HK = Hamaker-Konstante.

Besonders bei kleinen Partikeln < 200 µm überwiegen die Van-der-Waals-Kräfte gegenüber der Schwerkraft, sodass auf Grund der starken Kohäsionskräfte des Schüttgutes Fließprobleme auftreten. Die Berechnung der Van-der-Waals-Kräfte in einem realen Schüttgut ist nicht trivial, da in der Regel keine einheitliche Partikelgröße vorliegt, sondern die gesamte Partikelgrößenverteilung, und verschiedene Packungsdichten berücksichtigt werden müssen [22].

*Elektrostatische Kräfte* (Abbildung 2.1, links) werden durch das Coulombsche Gesetz beschrieben, welches besagt, dass die Kraft proportional zum Produkt der Ladungen (Q) zweier Partikel und umgekehrt proportional zum Quadrat des interpartikulären Abstandes (D) ist [3,37,38]:

$$F_C = k_C \cdot \frac{Q_1 \cdot Q_2}{D^2}, \quad (2.9)$$

k<sub>C</sub> = Coulomb-Konstante.

Elektrostatische Kräfte wirken bei entgegengesetzten Ladungen anziehend und im Falle gleichartiger Ladung abstoßend. Die elektrostatische Aufladung kann einerseits durch Elektronenübertritt zwischen leitenden Materialien entstehen, andererseits aber auch bei nichtleitenden Materialien durch vorhergehende Vorgänge wie Mahlen oder Transport in Form von Überschussladungen auftreten, wobei Reibungskräfte wirken [6,28].

*Formschlüssige Bindungen* durch Verhaken von Partikeln (Abbildung 2.1, links) treten in pharmazeutischen Prozessen vor allem bei Verdichtungsvorgängen auf. Dabei wird die Porosität reduziert, und durch den Pressdruck entstehen unterschiedlich geformte Agglomerate, wobei gleichzeitig auch infolge der hohen äußeren Kräfte eine Partikelzerkleinerung stattfinden kann [6].

## 2.2 Feuchtagglomeration

Die Wirbelschichtagglomeration ist eine typische Form der Feuchtagglomeration, bei der feinere Partikel mit Hilfe einer Bindemittelflüssigkeit zu größeren Partikeln aufgebaut und

gleichzeitig getrocknet werden. Während der Befeuchtung wird die Bindungsstärke des Agglomerats hauptsächlich davon beeinflusst, wie viel Flüssigkeit sich in den interpartikulären Zwischenräumen befindet, was durch den Flüssigkeitssättigungsgrad ( $S$ ) definiert wird [3,28,39]:

$$S = \frac{V_l}{V_H} = \frac{\rho_s \cdot (1 - \varepsilon) \cdot m_l}{\rho_l \cdot \varepsilon \cdot m_s}, \quad (2.10)$$

$V_l$  = interpartikuläres Flüssigkeitsvolumen,  $V_H$  = interpartikuläres Hohlraumvolumen,  
 $\varepsilon$  = Porosität des Schüttguts,  $\rho_s$  = Dichte Feststoff,  $\rho_l$  = Dichte Flüssigkeit.

Der Sättigungsgrad ist nicht nur von den Masseanteilen des Festkörpers und der Flüssigkeit, sondern auch von den Dichten beider Stoffe und der Porosität des Festkörpers abhängig (Gl. 2.10). Je nach Sättigungsgrad wird in drei Stadien eingeteilt: penduläres, funiculares und kapillares Stadium (Abbildung 2.5).

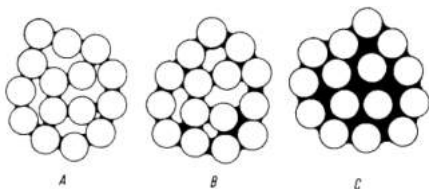


Abbildung 2.5: Verschiedene Stadien der Flüssigkeitsaufnahme in einem Pulverbett, A = penduläres, B = funiculares, C = kapillares Stadium. Bildquelle [40].

Während der Zusammenhang zwischen Agglomeratfestigkeit und Sättigungsgrad experimentell über die Zugfestigkeit bestimmt werden kann [41], hat sie Leuenberger [42] indirekt über die Leistungsaufnahme des Rührwerkzeugs eines Mischergranulierers gegen die Flüssigkeitszugabe untersucht.

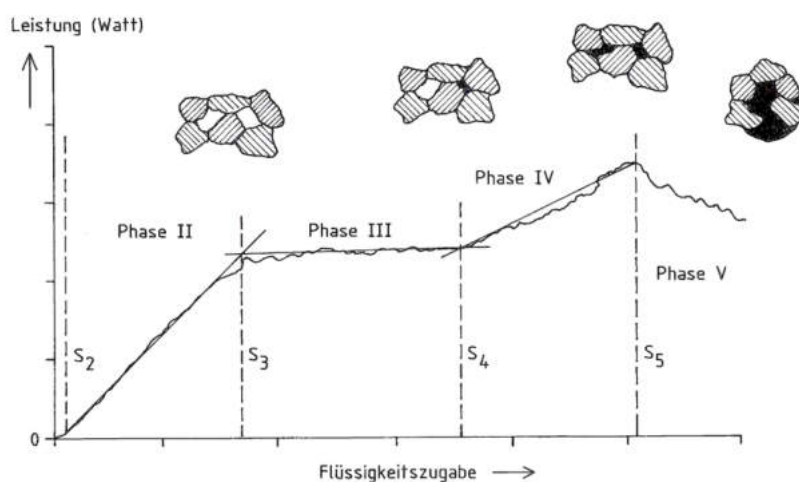


Abbildung 2.6: Verschiedene Phasen bei der Leistungsaufnahme eines Mischergranulierers gegen Flüssigkeitszugabe. Verändert nach Leuenberger [42], Bildquelle: [1].

Zu Beginn einer Agglomeration lagern sich bei Flüssigkeitszugabe durch Adsorption wenige Lagen relativ stark gebundener Flüssigkeitsmoleküle an der Partikeloberfläche an, welche nicht frei beweglich sind und nur einen sehr geringen Flüssigkeitsgehalt ( $X_v < 0,001$ ) ausmachen [3]. Im pendulären Stadium steigt die Leistungsaufnahme stark an (Abbildung 2.6, Phase II,  $S \leq 0,3$ ), weil die Agglomeratkörner von Bindemitteltropfen benetzt und im weiteren Verlauf zwischen den Agglomeraten punktuelle Flüssigkeitsbrücken ausgebildet werden [3,28,43]. Im funicularen Stadium (Abbildung 2.6, Phase III) wird bei weiterer Flüssigkeitszugabe der Raum zwischen den Partikeln immer mehr von der Granulierflüssigkeit ausgefüllt, wobei die Zugfestigkeit nahezu konstant bleibt. In diesem Bereich liegen sowohl einzelne Flüssigkeitsbrücken als auch vollständig mit Flüssigkeit gefüllte Poren gleichzeitig vor. Dieser angestrebte Bereich der Flüssigkeitssättigung liegt etwa zwischen  $S \approx 0,3 - 0,8$  [1,3,6,44,45]. Bei der Ausfüllung aller interpartikulären Hohlräume ist schließlich das kapillare Stadium erreicht (Abbildung 2.6, Ende Phase IV,  $S \geq 0,8$ ), bei dem sich an der Oberfläche des Agglomerats ein konkaver Meniskus bildet. Das Schüttgut besitzt die maximale Zugfestigkeit, und bei weiterer Flüssigkeitszugabe bildet sich eine Suspension, die durch einen starken Abfall der Leistungsaufnahme als auch der Zugfestigkeit des Agglomerats gekennzeichnet ist (Abbildung 2.6, Phase V). Ein kugelförmiger Suspensionstropfen entsteht, dessen Zusammenhalt lediglich auf die Oberflächenspannung der Granulierflüssigkeit zurückzuführen ist [27,40,44].

Abbildung 2.6 zeigt eine generelle Abhängigkeit der Zugfestigkeit vom Flüssigkeitssättigungsgrad, laut Gl. 2.10 wird dieser aber nicht nur durch die Zunahme des Volumens an Granulierflüssigkeit, sondern auch vom Hohlraumanteil und somit von der Porosität des Schüttgutes beeinflusst. Bei starker Verdichtung des Agglomerats in einem Schnellmischer oder einer Rotor-Wirbelschicht ist daher der Sättigungsgrad der Flüssigkeit deutlich schneller erreicht als in einer konventionellen Wirbelschicht mit einem porösen Agglomerat [8,39].

### 2.3 Funktionsweise der Wirbelschichtagglomeration

Bei der Wirbelschichtagglomeration werden Partikel in einem Arbeitsschritt simultan gemischt, agglomeriert und getrocknet. Der grundsätzliche Aufbau einer Wirbelschichtanlage ist in Abbildung 2.7 dargestellt.

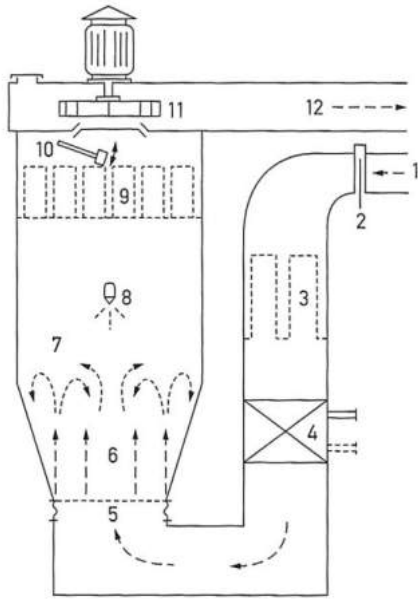


Abbildung 2.7: Top-Spray Wirbelschichtprozess. Bildquelle [6].

Ein Ventilator (11) erzeugt einen Zuluftstrom (1), welcher über eine Ab- oder Zuluftregelklappe (2) gesteuert wird. Die filtrierte (3) und erhitzte (4) Zuluft durchströmt das im Materialbehälter (6) befindliche Schüttgut und erfährt dabei einen Druckverlust, bevor sie über die Abluftfilter den Wirbelschichtapparat wieder verlässt. Bei niedriger Strömungsgeschwindigkeit bleiben die Partikel des Schüttguts am Siebboden (5) als Festbett fixiert. Mit steigender Strömungsgeschwindigkeit werden die Feststoffpartikel in einen Schwebезustand gebracht, bei dem das Gewicht der einzelnen Partikel im Gleichgewicht mit der auf sie wirkenden Widerstandskraft der Strömung steht. Der Zustand, in dem die Partikel ihren permanenten Kontakt zueinander verlieren und eine gewisse Beweglichkeit erlangen, wird als Lockerungspunkt bezeichnet und die dafür erforderliche Strömungsgeschwindigkeit der Prozessluft als minimale Fluidisierungsgeschwindigkeit. Der Lockerungspunkt ist außerdem von der Differenz der wahren Dichten von Gas und Feststoffpartikel sowie der Porosität abhängig. Auf Grund einiger Ähnlichkeiten mit dem Erscheinungsbild einer Flüssigkeit wird von einer fluidisierten Wirbelschicht gesprochen. Wird die Strömungsgeschwindigkeit sukzessive erhöht, bleibt der Druckverlust ab diesem Punkt annähernd konstant, aber das Wirbelbett expandiert in seinem Volumen immer stärker und kann verschiedene Bewegungsmuster von homogen bis blasenbildend oder stoßend annehmen. Letztere Muster rufen starke Schwankungen des Druckverlustes hervor. Nach Überschreitung der Sinkgeschwindigkeit wäre eine pneumatische Förderung der Partikel über die Abluft (12) die Folge. Die Nutzung einer konischen Behälterform (7) verringert die

Strömungsgeschwindigkeit jedoch, und ein Abrütteln oder Freiblasen der Produktrückhaltefilter (9, 10) verhindert insbesondere den Austrag des Feinanteils und bringt ihn in den Prozessbehälter zurück [1,2,43,46,47]. Die Granulierflüssigkeit wird über eine Düse gepumpt und mit Druckluft auf die gewünschte Tröpfchengröße zerstäubt. Die Düse kann im Gleich- oder Gegenstromprinzip (Bottom- oder Top-Spray) zum Zuluftstrom angebracht werden. Beim Top-Spray-Prozess entstehen poröse Agglomerate mit niedriger Dichte, wohingegen der Bottom-Spray-Prozess meist beim Coating verwendet wird [1,8].

### 2.3.1 Wirbelschicht mit Wurster-Rohr

Im Gegensatz zur konventionellen Wirbelschichtagglomeration nach dem Top-Spray-Prozess werden beim Wurster-Coating ein höhenverstellbares Führungsrohr (Wurster-Rohr) in die Mitte des Materialbehälters montiert und eine spezielle Lochplatte verwendet (Abbildung 2.8). Letztere besitzt eine nach innen stärker werdende Perforierung und einen Einlass für eine oder mehrere Düsen im Bottom-Spray-Prozess. Im unteren Teil des Behälters werden die Partikel auf Grund der starken Perforierung der Lochplatte in der Mitte mit dem Luftstrom durch das Wurster-Rohr nach oben befördert. Gleichzeitig wirkt der Venturi-Effekt, wobei auf Grund des engen Querschnitts des Wurster-Rohrs ein Unterdruck entsteht, Luft in das Wurster-Rohr eingesaugt und der Luftstrom im Wurster-Rohr beschleunigt wird. Eine Sprühdüse sitzt mittig im unteren Teil des Wurster Rohres und besprüht die Pulverpartikel. Am oberen Ende des Wurster-Rohrs nimmt die Strömungsgeschwindigkeit des Luftstroms auf Grund der Vergrößerung des Rohrdurchmessers schlagartig ab, sodass die Partikel zwischen Behälterinnenwand und Wurster-Rohr wieder auf die schwach perforierte Lochplatte nach unten fallen und dabei trocknen (Abbildung 2.8). Über der perforierten Bodenplatte ist die Strömungsgeschwindigkeit knapp oberhalb der minimalen Fluidisierungsgeschwindigkeit, sodass das Wirbelbett noch aufrechterhalten wird und eine gewisse Beweglichkeit der Partikel gegeben ist. Die Partikel werden seitlich am unteren Ende des Wurster-Rohres eingesaugt und gelangen erneut in die Sprühzone. Dieser Prozess ermöglicht eine geordnete, zirkuläre und weniger chaotische Partikelbewegung. Ein homogener Filmauftrag ist möglich, was insbesondere bei magensaftresistenten und freisetzungsverzögernden Filmen erforderlich ist [1,6,8].



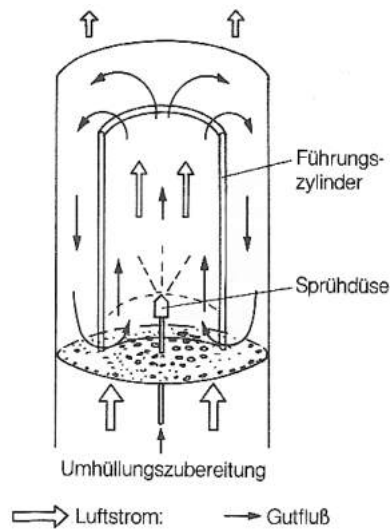


Abbildung 2.8: Wirbelschichtcoating mit Wurster-Rohr. Bildquelle [48].

### 2.3.2 Wirbelschicht mit Rotoreinsatz

In der Wirbelschicht mit Rotoreinsatz kann sowohl agglomeriert als auch gecoatet werden. Der Aufbau des Rotoreinsatzes und die Bewegung des Wirbelbetts sind in Abbildung 2.9 dargestellt.

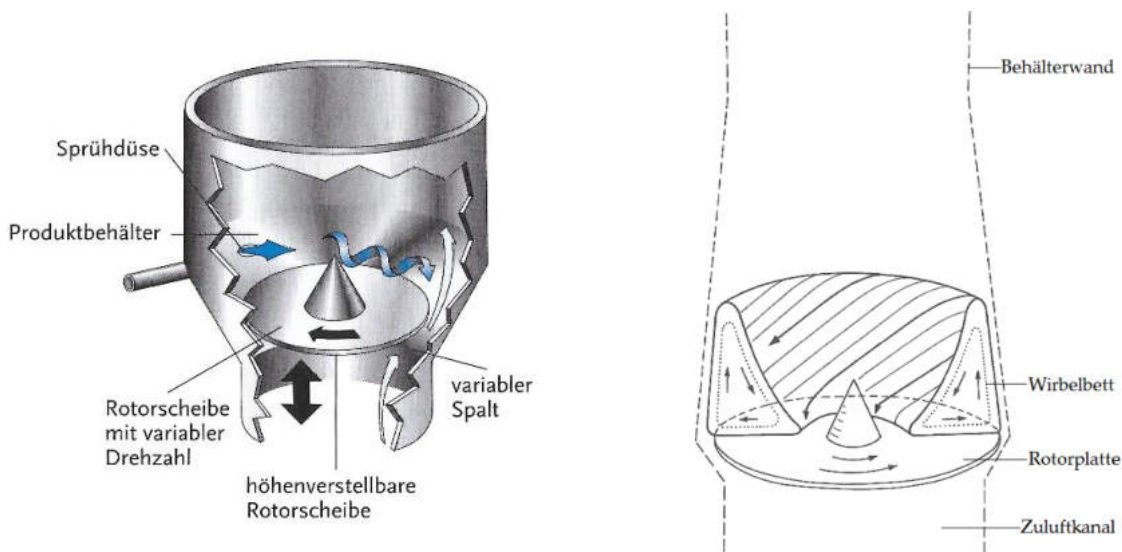


Abbildung 2.9: Links: Aufbau des Rotor-Einsatzes mit Tangential-Spray, rechts: Partikelbewegung in der Rotor-Wirbelschicht. Bildquelle [4,48].

Statt Lochplatte oder Siebboden ist eine höhenverstellbare Rotorplatte eingebaut, welche je nach Stellung einen mehr oder weniger großen Spalt zur Behälterwand und einen Durchgang für die Zuluft erzeugt. Die Sprühdüse ist tangential zur Rotorplatte in der Höhe des fluidisierten Materials angebracht. Das Ausgangsmaterial wird durch die Drehung der Rotorplatte einer Zentrifugalkraft ausgesetzt, sodass es sich auf den Spalt zubewegt. Dort angelangt, wird es vom Zuluftstrom vertikal nach oben befördert und fällt durch die

Gravitationskraft mittig auf die Rotorplatte zurück. Gleichzeitig wird eine Lösung oder Suspension über die tangentielle Düse versprüht, sodass Agglomerate entstehen, die über die intensive helikale Rollbewegung ausgerundet werden.

Im Vergleich zur konventionellen Top-Spray-Wirbelschicht ist der Energieeintrag durch die Zentrifugalkräfte in der Rotor-Wirbelschicht deutlich größer, sodass die Partikel stärker verdichtet werden. Es entstehen mechanisch stabile Pellets mit einer hohen Dichte, einer glatten Oberfläche und einer relativ engen Korngrößenverteilung, welche jedoch breiter als beim Sphäronisieren ist, bei der die Partikelgröße der Stränge bereits vorgegeben ist. Teilweise werden Schikanen oder Zerhacker analog zu Mischergranulierern eingesetzt, wobei jedoch kein wesentlicher Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung festgestellt wurde [1,7,8,39,49–58]. Die Rotorplatte existiert je nach Hersteller in verschiedenen Formen und Ausführungen. Ihre Oberfläche kann glatt oder rau sein und hat Einfluss auf Form, Oberfläche und Größe der Partikel. Eine Rotorplatte mit rauher Oberfläche überträgt größere Kräfte auf die Partikel, erzeugt bei der Trocknung aber mehr Abrieb und ist anfälliger für Partikelanhaftung. Die Form kann gerade oder nach oben gekrümmt sein, was die helikale Rollbewegung und somit das Ausrunden zusätzlich unterstützen soll [8,39,58–60].

Zur Ausbildung von sphärischen Pellets ist eine hohe Feuchtigkeit beziehungsweise ein ausreichender Grad der Flüssigkeitssättigung notwendig (Abschn. 2.1.6), um eine plastische Deformation und Verdichtung zu ermöglichen. In diesem Zusammenhang kann es jedoch zur Anhaftung des Produkts an der Gerätewand kommen, was einerseits durch antihaftende Beschichtungen (z.B. PTFE), aber auch durch Änderungen der Prozessparameter vermieden werden sollte, indem beispielsweise die Zuluftgeschwindigkeit am Spalt zwischen der Rotorplatte und der Behälterwand erhöht wird. Ein Produktverlust durch Anhaftung an der Behälterwand oder indem das Pulver durch den Spalt zwischen Rotorplatte und Behälterwand nach unten fällt, sollte vermieden werden, da das restliche Produkt sonst schnell überfeuchtet [39,57].

Bei einer Pelletierung wird das Pulver auf die Rotorplatte vorgelegt und mit einer Bindemittellösung besprüht, sodass Flüssigkeitsbrücken entstehen, die im weiteren Verlauf aushärten oder verdunsten, wobei gleichzeitig eine weitere Verdichtung des Materials stattfindet (Abbildung 2.10). Bei ausreichend hohem Flüssigkeitsgrad lassen sich die Partikel zu Pellets ausrunden.

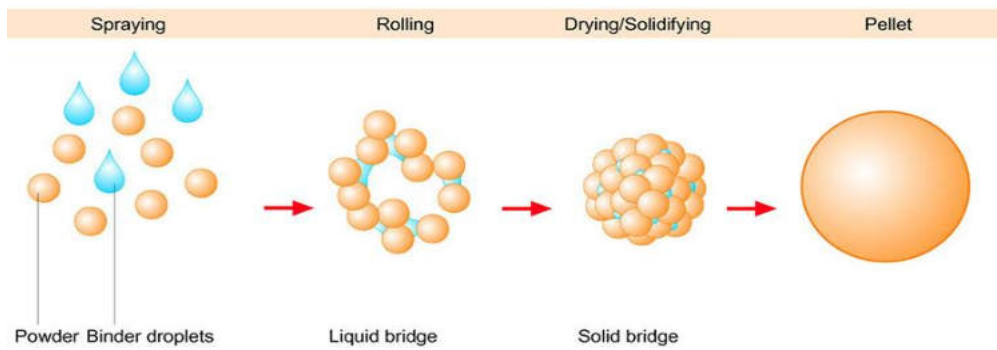


Abbildung 2.10: Prinzip der Pelletierung. Bildquelle [61].

Der Rotor-Wirbelschichtprozess startet im Normalfall mit einer Vermischung und Erwärmung des Produkts. Die Sprühdüse befeuchtet das Produkt mit einer Bindemittellösung. Dabei ist eine gute Verteilung der Bindemittellösung wichtig, damit es nicht zu einer Anhaftung des Produktes an die Behälterwand kommt. Die Sprühdüse übersteigt die Trocknungsrate, sodass ein kontinuierlicher Anstieg der Produktfeuchte erfolgt. Durch den Massezuwachs verringert sich die Effektivität der Fluidisierung, weshalb unter Umständen der Zuluftvolumenstrom erhöht werden muss. Bei weiterer Erwärmung der Wirbelschichtanlage und des Materials wird sich im Laufe des Prozesses bestenfalls ein Gleichgewicht zwischen Flüssigkeitseintrag und Verdunstung einstellen oder die Produktfeuchte sogar sinken. Wenn Arzneistoff in der Bindemittellösung enthalten ist, muss eine definierte Menge aufgesprüht werden, um den erforderlichen Gehalt einzustellen. Es muss sichergestellt sein, dass im Prozess eine gewisse Feuchte erreicht wird, sodass sich das Agglomerat plastisch verformen lässt und Pellets geformt werden. Das Verhältnis von Flüssigkeitseintrag und Verdunstung ist abhängig von den Prozessparametern wie Sprühdüse, Sprühdüse, Zuluftvolumenstrom, Zulufttemperatur, Zuluftfeuchte, Rotordrehzahl, Differenzdruck über der Rotorplatte und der Chargengröße. Nachdem die Sprühdüse aufgetragen wurde, schließt häufig eine Ausrundung an, die einerseits durch die verlängerte Prozesszeit und die helikale Bewegung der Partikel gefördert wird, andererseits wird durch zusätzliches Aufsprühen von Wasser die Produktfeuchte angepasst und die plastische Deformierbarkeit verbessert. Auch das weitere Anwachsen der Agglomerate ist möglich. Zum Ende schließt eine Trocknung an, bei der häufig die Rotordrehzahl reduziert wird, um Abrieb zu vermeiden. Mit abnehmender Produktfeuchte sinkt die plastische Deformierbarkeit, sodass sich die Pellets ab einem gewissen Zeitpunkt im Prozess nicht mehr verformen lassen und

keine weitere Erhöhung der Sphärizität erreicht wird. Dann sollte der Prozess beendet werden, um Abrieb und Zerfall der Agglomerate zu vermeiden.

## 2.4 Formfaktoren und Partikeldurchmesser

Formfaktoren und Partikeldurchmesser dienen der Beschreibung der Partikelform und Partikelgröße. Diese kritischen Produktparameter bestimmen wesentlich, wie sich ein Schüttgut während eines Prozesses verhält und haben einen erheblichen Einfluss auf die Eigenschaften des Endproduktes wie zum Beispiel Adsorptionsvermögen, Aerophilie, Entmischungstendenz, Haftung, scheinbare Dichte, Lösungsgeschwindigkeit, Löslichkeit, Trocknungsgeschwindigkeit, Fließfähigkeit und Bioverfügbarkeit. Auf Grund dieser Zusammenhänge kann durch die Bestimmung der Partikelform und Partikelgröße die Qualität des Produktes überprüft und im Idealfall durch Prozessänderungen beeinflusst werden [62,63].

Grundsätzlich handelt es sich bei der Partikelform und Partikelgröße um dreidimensionale physikalische Eigenschaften, weshalb für ihre genaue Beschreibung auch dreidimensionale Bilder oder Daten als Ausgangspunkt dienen sollten. Mit der Röntgencomputertomographie ist es inzwischen möglich, solche Bilder zu erstellen. Der Einsatz im laufenden Prozess und die Erzeugung von repräsentativen Daten sind jedoch sehr herausfordernd, weshalb hauptsächlich einfachere, zweidimensionale Methoden zur Charakterisierung der Partikelform und Partikelgröße angewendet werden. Im Rahmen dieser Arbeit werden deshalb nur Formfaktoren und Partikeldurchmesser behandelt, welche auf zweidimensionale Daten zurückgehen [63–65].

Messungen verschieden definierter Partikeldurchmesser von derselben Probe eines Schüttguts werden sich zwangsläufig unterscheiden. Ein Partikeldurchmesser ist nicht „besser“ als ein anderer, und je nach Messmethode werden unterschiedliche Durchmesser erfasst. Beispielsweise werden sich Partikel bei der Betrachtung unter einem Mikroskop auf dem Objektträger mit ihrer stabilsten Seite ausrichten, sodass ihre größte Fläche gemessen wird, wohingegen bei der Siebanalyse die Partikel vorzugsweise mit ihrer schmalen Seite durch die Maschen fallen. Nur wenige Methoden sind in der Lage, mehrere Partikeldurchmesser zu ermitteln [66].

Ein *statistischer Durchmesser* ist eine geometrische Abmessung einer Partikelprojektion in einer vorgegebenen Messrichtung. Ein *Äquivalentdurchmesser* ist der Durchmesser eines Kreises

oder einer Kugel, welche vergleichbare physikalische (z.B. Sinkgeschwindigkeit) oder geometrische Eigenschaften (z.B. Fläche) wie das unregelmäßig geformte Partikel besitzen. Einige Beispiele sind in Abschnitt 2.4.1 aufgeführt. In der vorliegenden Arbeit werden nur statistische Durchmesser und geometrische Äquivalentdurchmesser verwendet. Ein *Formfaktor* wird aus dem Verhältnis zweier spezifischer Längen, Flächen oder Volumina eines Partikels gebildet und ein Beispiel in Abschnitt 2.4.2 näher behandelt [28,66].

### 2.4.1 Feret-Durchmesser, Martin-Durchmesser, minimale und maximale Sehnenlänge

Abbildung 2.11 zeigt verschiedene Partikeldurchmesser, nach denen die Partikelgröße ausgewertet werden kann. Der *Feret-Durchmesser* ( $d_{Fe}$ ) bezeichnet den maximalen Abstand zweier Tangenten, die an das Partikel in Messrichtung angelegt werden. Der *Martin-Durchmesser* ( $d_{Ma}$ ) ist die maximale Sehnenlänge durch den Flächenschwerpunkt in Messrichtung. Die maximale Sehnenlänge ( $d_{Cmax}$ ) ist der längste Durchmesser einer Partikelprojektion in Messrichtung. Der Äquivalentdurchmesser eines flächengleichen Kreises zum unregelmäßig geformten Partikel einer zweidimensionalen Projektion wird als  $d_{Area}$  bezeichnet.

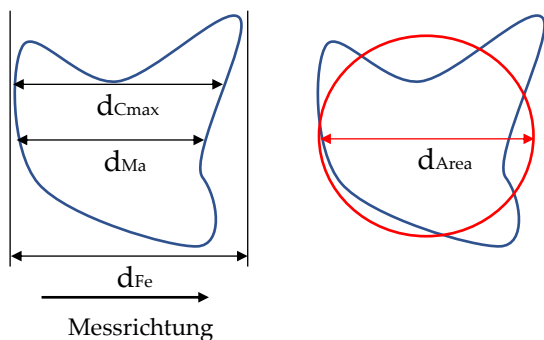


Abbildung 2.11: Links = Feret-Durchmesser, Martin-Durchmesser und maximale Sehnenlänge in vertikaler Messrichtung, Rechts = Durchmesser des Flächenäquivalenten Kreises.

### 2.4.2 Sphärizität nach Wadell und Zirkularität

Die Sphärizität ( $\Psi_{Wa}$ ) ist ein Formfaktor zur Beschreibung der Ähnlichkeit eines Partikels zur Kugelform, wobei die maximale Sphärizität von 1 eine ideale Kugel darstellt. Laut Wadell [67] ist sie definiert als

$$\Psi_{Wa} = \frac{\text{Oberfläche der volumengleichen Kugel}}{\text{Tatsächliche Oberfläche des Partikels}} = \frac{d_{vK}^2 \cdot \pi}{S}, \quad (2.11)$$

$d_{vK}$  = Durchmesser einer volumengleichen Kugel,  $S$  = Oberfläche eines Partikels.

Bei zweidimensionalen Bildern wird analog die Zirkularität ( $\Psi_z$ ) definiert [28]:

$$\Psi_z = \frac{\text{Umfang des projektionsflächengleichen Kreises}}{\text{Tatsächlicher Umfang der Partikelprojektion}} = \frac{d_{pK} \cdot \pi}{P}, \quad (2.12)$$

$d_{pK}$  = Durchmesser des projektionsflächengleichen Kreises,  $P$  = Umfang der Partikelprojektion.

Wird die Fläche  $A$  eines Kreises

$$A = \frac{d^2 \cdot \pi}{4} \quad (2.13)$$

nach dem Durchmesser umgestellt und in Gl. 2.12 eingesetzt, ergibt sich nach Quadrierung eine weitere Definition für die Zirkularität:

$$\Psi_z^2 = \frac{4 \cdot \pi \cdot A}{P^2}. \quad (2.14)$$

Der Begriff Zirkularität wird in der Literatur nicht einheitlich verwendet und wird mit  $\Psi_z$ ,  $1/\Psi_z$ ,  $\Psi_z^2$  oder  $1/\Psi_z^2$  angegeben und teilweise sogar als Sphärizität bezeichnet [28,68,69]. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen wird die Zirkularität mit  $\Psi_z^2$  nach Gl. 2.14 berechnet, wobei der Wert von 1 einem idealen Kreis entspricht.

## 2.5 Partikelgrößenverteilung

Verschiedene Partikelgrößen innerhalb eines polydispersen Schüttguts werden durch eine Partikelgrößenverteilung (PGV) charakterisiert. Dabei werden die Partikel nach ihrer charakteristischen Größe (statistischer oder Äquivalentdurchmesser, Abschn. 2.4) in Fraktionen aufgeteilt und ihre entsprechenden Mengenanteile ermittelt. Dadurch wird bestimmt, wie wahrscheinlich das Vorkommen einer bestimmten Partikelgröße in einem Schüttgut ist. Häufig wird durch Messung der PGV der Endpunkt eines Prozesses festgelegt, oder es wird kontrolliert, ob unerwünschte Agglomeratbildung oder Sprühtrocknung stattfindet. Es wird zwischen *Verteilungssummenkurve* und *Verteilungsdichtekurve* unterschieden. Die Verteilungssumme ist die Teilmenge derjenigen Partikel im Schüttgut, welche unterhalb einer bestimmten Partikelgröße  $x$  liegen,

$$Q_{r,i} = Q_r(x_i) = \frac{\text{Teilmenge } x_{\min} \dots x_i}{\text{Gesamtmenge } x_{\min} \dots x_{\max}}. \quad (2.15)$$

Werden die relativen Mengenanteile beginnend mit der kleinsten Partikelgröße ( $x_{\min}$ ) aufsummiert und in einem Diagramm über der Partikelgröße aufgetragen, entsteht eine

monoton ansteigende Verteilungssummenkurve mit  $Q_r$  zwischen 0 und 100 % in der Form einer S-Kurve (Abbildung 2.12, oben). Aus ihr kann der Partikelanteil direkt abgelesen werden (z.B. Median = 50%), der kleiner als eine beliebig ausgewählte Partikelgröße ist.

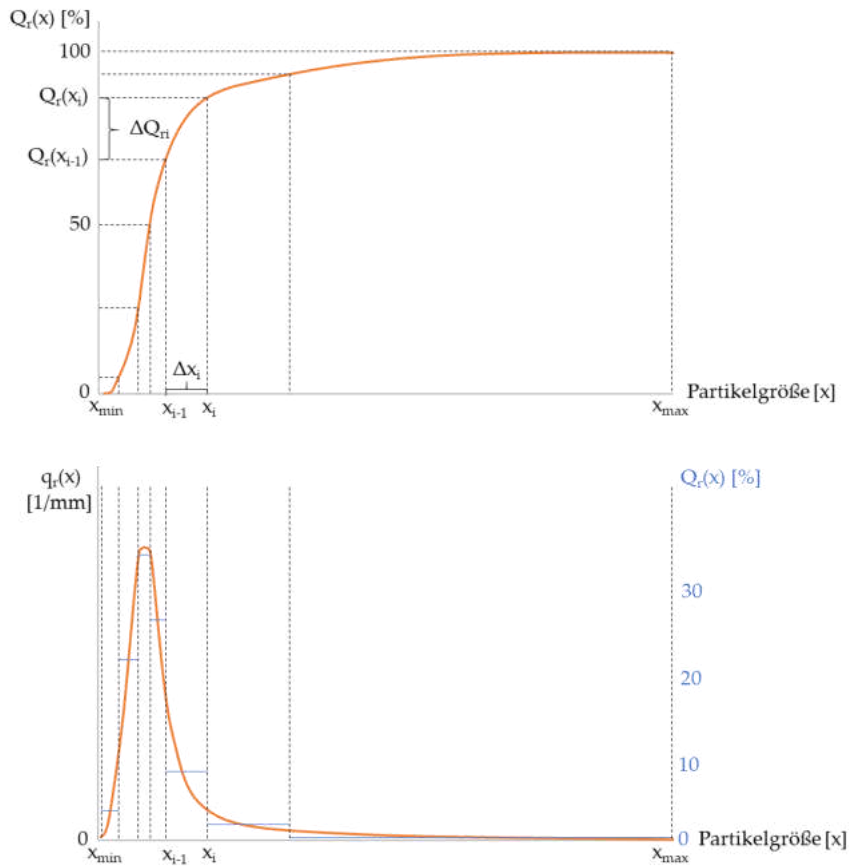


Abbildung 2.12: Oben: Verteilungssummenkurve, Unten: Verteilungsdichtekurve und Histogramm (blau).

Üblicherweise werden die Messwerte von  $\Delta Q_{ri}$  zusätzlich über der Partikelgröße als Histogramm aufgetragen. Beim Ablesen kann jedoch ein falscher Eindruck entstehen, wenn die Intervallbreite wie in Abbildung 2.12 nicht gleich gewählt wurde. Aus diesem Grund wird eine Verteilungsdichtekurve (Abbildung 2.12, unten) erstellt, die den wahren Verlauf der Kurve anzeigt. Es handelt sich um eine normierte Funktion, bei der auf der Ordinate die Mengenanteile einer Fraktion durch ihre Intervallbreite dividiert werden [28,70],

$$q_{r,i} = \frac{\text{Mengenanteil der Fraktion}}{\text{Intervallbreite } \Delta x_i} = \frac{Q_r(x_i) - Q_r(x_{i-1})}{x_i - x_{i-1}}. \quad (2.16)$$

Aus der Verteilungsdichtekurve geht hervor, ob ein monomodales oder ein multimodales Schüttgut mit mehreren Maxima vorliegt. Durch Integration der Verteilungsdichtekurve oder durch Differenzieren der Verteilungssummenkurve sind die Funktionen ineinander umrechenbar:

$$Q_r = \int q_r(x) dx \quad (2.17)$$

und

$$q_r(x_i) = \frac{dQ_r}{dx}. \quad (2.18)$$

Der Wendepunkt der Verteilungssummenkurve stellt den Modalwert (Maximum) der Verteilungsdichtekurve dar.

Neben der Gauß'schen gibt es noch andere Verteilungen wie beispielsweise die logarithmische Normalverteilung oder RRSB-Verteilung. Nach Eintragung der Verteilungssumme in spezielle Körnungsnetze der verschiedenen Approximationsfunktionen entsteht bei starker Ähnlichkeit zur entsprechenden Verteilung eine Gerade. Es wird jedoch empfohlen, die Achseneinteilung zunächst doppelt linear statt logarithmisch vorzunehmen, um eine Fehlinterpretation der Ergebnisse zu vermeiden. Anstelle von Körnungsnetzen werden heutzutage meist numerische Methoden angewendet [66,70].

Auf Grund unterschiedlicher Messverfahren von Partikelgrößen (Abschn. 2.4) ist es erforderlich, zwischen PGV mit verschiedenen Mengenarten ( $r$ ) zu unterscheiden, wobei  $r = 0$  (Anzahl),  $r = 1$  (Länge),  $r = 2$  (Fläche) und  $r = 3$  (Masse bzw. Volumen) üblich sind. Je nach gewählter Mengenart können sich die Verteilungskurven enorm unterscheiden. Staubanfällige Schüttgüter werden in der Anzahlverteilung einen Schwerpunkt im Feinkorn besitzen, wobei die kleinen Fraktionen womöglich nur einen geringen Gewichtsanteil ausmachen und in der Masseverteilung kaum oder gar nicht zu erkennen sind. Prinzipiell sind Partikelgrößenverteilungen in andere Mengenarten umrechenbar, jedoch können dabei Abweichungen entstehen, weil die Annahme gemacht wird, dass ein proportionaler Zusammenhang zwischen Partikelmasse, Partikelform und Partikelgröße besteht. Die Abweichung nimmt mit der Breite der PGV zu [36,71].

## 2.6 Übersicht über Messsysteme zur Partikelgrößenbestimmung und prozessanalytische Technologie (PAT) in der Wirbelschicht

Bei der Bestimmung der Partikelgröße spielt die Messmethode inklusive Probenahme eine erhebliche Rolle, da sie maßgeblich die Art des Partikeldurchmessers (Abschn. 2.4) und die Mengenart (Abschn. 2.5) beeinflusst. Bei der Messdurchführung ist, wenn vorhanden, die Dispergierbedingung bedeutend. Eine Dispergierung erfolgt bei Suspensionen durch



Ultraschallenergie und bei Pulvern durch Verdünnung mit Druckluft. Bei fehlender Dispergierung ist häufig eine Verschiebung der PGV in Richtung Grobkorn feststellbar. Bei zu starker Dispergierung wäre eine Zerkleinerung von spröden Agglomeraten und eine Verschiebung der PGV in Richtung Feinkorn denkbar. Damit ist ein Vergleich verschiedener Messsysteme nicht trivial und immer kritisch zu hinterfragen. Um die Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Messsystemen zu testen, sollten möglichst die gleichen Voraussetzungen bei der Probenahme und Dispergierung vorliegen. Die Grundvoraussetzung für jede Messmethode sollte jedoch eine gute Wiederholbarkeit der Messung mit geringer Streuung sein. Bezogen auf die Anwendung in der Wirbelschicht sollte die Methode in der Lage sein, sowohl Sprühtrocknung als auch sehr große, meist ungewollte Agglomerate zuverlässig zu erkennen [70].

Die Bestimmung der Partikelgröße kann entweder nachträglich im Labor (offline), zeitnah (atline) oder idealerweise zeitgleich durch Probenzug über einen Bypass (online) oder direkt im Prozessbehälter (inline) mit Hilfe von PAT-Messsystemen (Process Analytical Technology) erfolgen. Nur bei Benutzung von Online-, Inline- und in Ausnahmefällen Atline-Methoden werden Prozess- und Produktparameter ausreichend schnell kontrolliert, um mit den gewonnenen Informationen in den Prozess eingreifen und die Produktqualität auf gleichbleibend hohem Niveau halten zu können. Im Jahr 2004 hat die amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) eine Richtlinie veröffentlicht, die einen höheren Einsatz von PAT-Messsystemen in der Forschung und Industrie einfordert. Im Jahr 2018 hat die Europäische Kommission einen Leitfaden herausgebracht, der die Implementierung einer Echtzeitfreigabe von Arzneimitteln auf Basis von PAT-Systemen, Quality by Design (Abschn. 2.8) und Prinzipien des Qualitätsmanagementsystems gesetzlich zulässt. Die prozessbegleitende Analytik soll sukzessive die Endkontrolle am Produkt ablösen und dadurch zu einem besseren Prozessverständnis und einer gesteigerten Produktqualität beitragen [72,73].

### 2.6.1 Offline-Methoden

Zu den bewährten Offline-Methoden zählen Laserdiffraktometrie, Siebanalyse, mikroskopische Bildanalysen und die Bestimmung der Partikelgröße über die Sedimentationsgeschwindigkeit. Diese Methoden werden oft als Vergleichsanalyse herangezogen, bieten jedoch keine Echtzeitinformationen über den Prozess. Als weitere

Nachteile werden hohe Kosten, Zeit- und Personalaufwand gezählt, die bei der Probenahme und ihrer Auswertung im Offline-Labor entstehen.

Die Laserdiffraktometrie ist die am häufigsten angewendete Methode zur Untersuchung der Partikelgröße von Pulvern [74]. Bei der Laserdiffraktometrie passieren Partikel einen Laserstrahl, sodass bei der Ablenkung von Lichtwellen ein partikelgrößenabhängiges Muster mit einer bestimmten Lichtintensitätsverteilung entsteht und von einem Detektorsystem registriert wird (Abbildung 2.13).

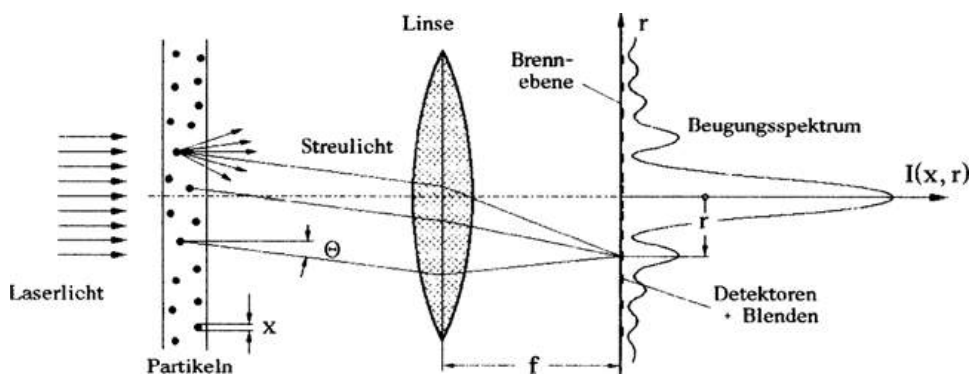


Abbildung 2.13: Prinzip der Laserdiffraktometrie. Bildquelle [28].

Je nach zu messendem Partikelgrößenbereich wird entweder die Fraunhofer- oder die Mie-Theorie zur Beschreibung der Lichtstreuung angewendet. Die Fraunhofer-Theorie wird vor allem bei höheren Partikelgrößen bis wenige Millimeter angewendet und geht davon aus, dass die Partikel kreisförmig, opaque und ihre Beugungswinkel klein sind. Im Gegensatz zur Mie-Theorie wird nur die Laserbeugung untersucht (Abbildung 2.14), wobei Beugungsmuster in Form konzentrischer Kreise entstehen. Die Mie-Theorie deckt neben den höheren Partikelgrößen auch kleinere Bereiche bis wenige Nanometer und transparente Partikel ab. Neben der Beugung wird die Brechung, Reflexion und Absorption untersucht, weshalb Kenntnisse über die Materialeigenschaften wie der Brechungsindex erforderlich sind, damit die Theorie angewendet werden kann. Die Mie-Theorie setzt kugelförmige, hochverdünnte, homogene Partikelkollektive voraus. Stark abweichende Partikelformen verfälschen das Messergebnis der Laserdiffraktometrie [74].

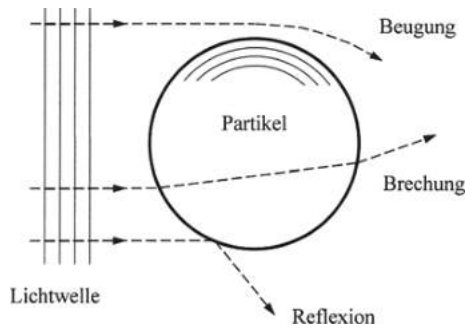


Abbildung 2.14: Lichtstreuung an einem Partikel. Bildquelle [28].

## 2.6.2 Methoden mit Sehnenlängenverteilung

Eine Sehnenlänge wird als gerade Linie zwischen zwei beliebigen Punkten am Rande eines Partikels bezeichnet. Bei den Methoden mit Sehnenlängenmessung erfolgt die Berechnung entweder aus der Geschwindigkeit und Dauer eines Partikels bei der Durchquerung eines Lasers (Abschn. 2.6.4) oder aus der Geschwindigkeit und Dauer eines Lasers beim Abtasten eines Partikels (Abschn. 2.6.6).

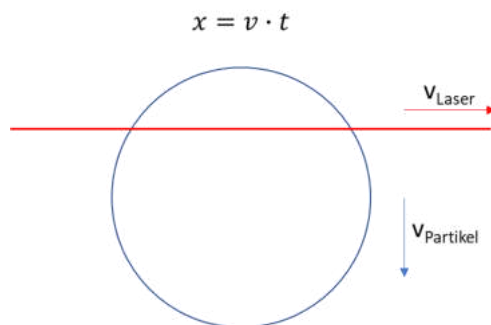


Abbildung 2.15: Berechnung der Sehnenlänge aus der Laser- oder Partikelgeschwindigkeit und der Dauer des Kontaktes zwischen Laserstrahl und Partikel.

Um verschiedene Partikelmessmethoden zu vergleichen, können Sehnenlängenverteilungen in PGV transformiert werden. Dazu werden Modelle erstellt, bei denen aus einer bekannten PGV die Sehnenlängenverteilung berechnet wird. Aus gemessenen Sehnenlängenverteilungen soll durch eine Rücktransformation auf die PGV geschlossen werden können. Bei sphärischen oder ellipsenförmigen Partikeln erfolgt die Transformation nach verschiedenen Modellen wie der probability apportion method, die häufig auf dem Satz von Bayes beruhen. Eine geeignete Transformation für verschiedene Partikelformen zu finden, ist derzeit Forschungsthema [75–77]. Eine solche Transformation ist unter mathematischen Gesichtspunkten ein schlecht gestelltes Problem und somit äußerst komplex, weil bei der Rekonstruktion der Partikelgrößen aus der Sehnenlängenverteilungsdichte große Rauscheffekte auftreten. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgt für die Sehnenlängenverteilung der

SFV-Sonde keine Transformation in eine Partikelgrößenverteilung. Genau genommen stellen die in dieser Arbeit diskutierten PGV also Sehnenlängenverteilungen dar.

### 2.6.3 Grundprinzip der Ortsfilteranemometrie mit Transmissionsgitter

Wird die Bewegung eines Partikels fotografisch verfolgt, kann seine Geschwindigkeit bei bekannter Aufnahmezeit und zurückgelegter Entfernung ermittelt werden, vorausgesetzt, dass Geschwindigkeit und Richtungsvektor zwischen den Aufnahmen konstant bleiben. Bei genügend hoher Aufnahmefrequenz ließe sich sogar eine Geschwindigkeits- oder Richtungsänderung näherungsweise bestimmen. Statt Kamera und Filmaufnahmen könnte ein Photodetektor mit einem Oszilloskop verwendet werden, welcher das zeitliche Signal der Lichtintensität detektiert. Diese Überlegung bildet den Grundgedanken der Ortsfilteranemometrie (englisch: Spatial Filter Velocimetry = SFV), wobei Schaeper [78] die Anfänge 1935 im Patent von Gerald [79] sieht. Dieser beschreibt die Verwendung eines photoelektrischen Sensors, vor dem ein optisches Gitter (Ortsfilter) angebracht wird, sodass sich lichtdurchlässige und -undurchlässige Bereiche in definierten Abständen abwechseln und somit ein oszillierendes Signal der Lichtintensität entsteht. Ator [80] sei der erste gewesen, welcher die theoretischen Grundlagen der Signalentstehung bei der SFV an parallelen Schlitzen beschreibt. Der Grundaufbau eines SFV-Systems ist in Abbildung 2.16 dargestellt [81].

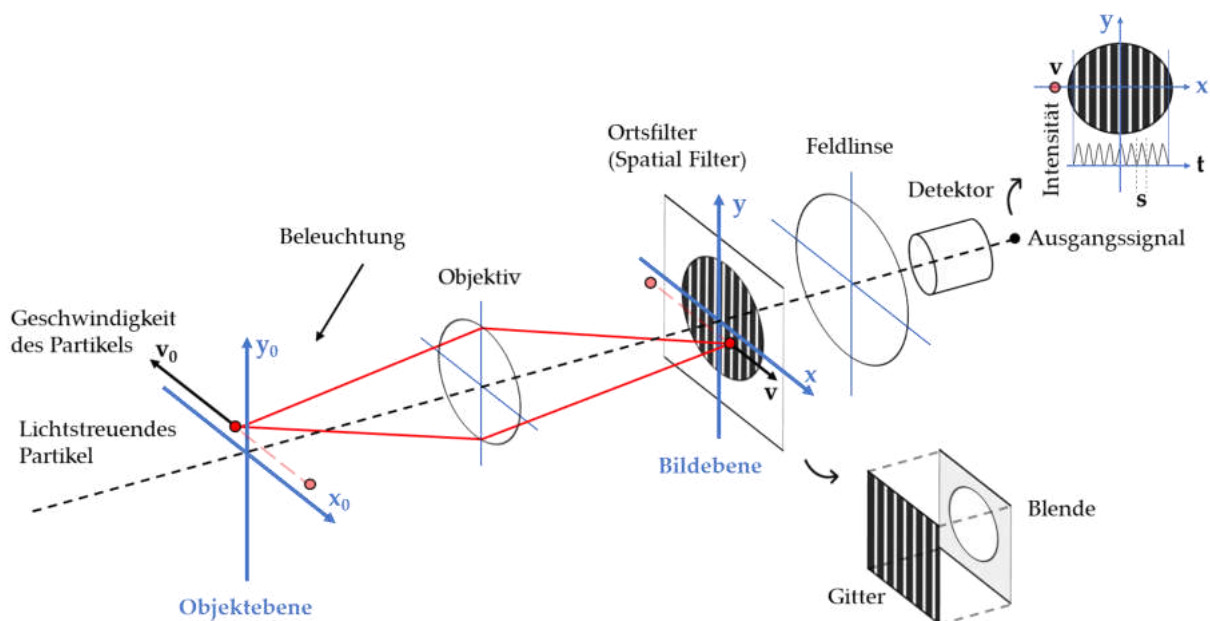


Abbildung 2.16: Prinzip der Ortsfilteranemometrie mit optischem Transmissionsgitter modifiziert nach [81]. Darstellung eines Partikels (hellrot) im Verlauf der Messung (dunkelrot) und Erzeugung eines periodischen Signals der Lichtintensität.

Ein Partikel bewegt sich auf einer zweidimensionalen  $x_0$ - $y_0$ -Ebene (Objektebene) mit einer konstanten Geschwindigkeit ( $v_0$ ) parallel zur Abszisse und wird von einer Lichtquelle bestrahlt. Das Licht wird in Abhängigkeit von der Oberflächenbeschaffenheit des Partikels in einem gewissen Maß gestreut, durch ein Objektiv gesammelt und das Bild des Partikels entlang eines Ortsfilters (Bildebene) projiziert. Die Geschwindigkeit des Partikels in der Bildebene ( $v$ ) hängt dabei proportional von der Geschwindigkeit des Partikels in der Objektebene ( $v_0$ ) und der Vergrößerung des Objektivs ( $M$ ) ab,

$$v = v_0 \cdot M. \quad (2.19)$$

Der Ortsfilter (Abbildung 2.16, unten rechts) besteht aus einer Blende und einem Gitter mit definierten Abständen aus abwechselnd lichtdurchlässigen Schlitzen und lichtundurchlässigen Bereichen, wobei letztere das Licht herausfiltern und somit die Lichtintensität abschwächen. Eine Blende unmittelbar hinter dem Gitter beeinflusst die Größe des Messbereichs in der Objektebene und somit auch die Intensität des einfallenden Lichtes. Das gesamte Licht, welches den Ortsfilter über die Schlitze passiert, wird über eine Feldlinse gesammelt und an den Photodetektor weitergeleitet. Zusammenfassend führt die Bewegung eines Partikels in der Objektebene zu einer Verschiebung der Lichtintensität auf dem Gitter der Bildebene und bewirkt durch die abwechselnd lichtdurchlässigen und -undurchlässigen Bereiche eine periodische Änderung der vom Photodetektor registrierten Lichtintensität (Abbildung 2.16, oben rechts). Eine Frequenzanalyse des vom Photodetektor stammenden Ausgangssignals (Ortsfiltersignal) ermöglicht die Ermittlung einer Frequenz ( $f_0$ ), welche für die Geschwindigkeit des Partikels charakteristisch ist und ihre Berechnung erlaubt:

$$v_0 = \frac{f_0 \cdot s}{M}, \quad (2.20)$$

$s$  = Gitterperiode.

In der Literatur finden sich zwei wesentliche Beschreibungen zur Erzeugung des Ortsfiltersignals [78,80,82–84]. In beiden Fällen ist der Ausgangspunkt die Lichtintensitätsverteilung

$$f(x - x_A, y - y_A) \quad (2.21)$$

mit

$$x_A = v_x \cdot t + c_1, \quad y_A = c_2. \quad (2.22)$$

Die erste Möglichkeit zur Beschreibung der Ausgangsspannung des Ortsfiltersignals  $u(x_A, y_A)$  liegt in der Kreuzkorrelation zwischen Lichtintensitätsverteilung und Gitterfunktion  $g(x, y)$ . Die Lichtintensitätsverteilung wird am Photodetektor entlangbewegt und mit der Gitterfunktion gewichtet:

$$u(x_A, y_A) = f(x, y) \star g(x, y), \quad (2.23)$$

$$u(x_A, y_A) = \int \int_{-\infty}^{+\infty} f(x - x_A, y - y_A) g(x, y) dx dy. \quad (2.24)$$

Die zweite häufiger verwendete Methode liegt in der Beschreibung des Ortsfiltersignals als Faltung. Mathematisch betrachtet wird die Funktion der Lichtintensitätsverteilung  $f(x, y)$  gespiegelt  $f(-x, -y)$ , verschoben  $f(x_A - x, y_A - y)$  und an der Gitterfunktion  $g(x, y)$  entlanggeführt:

$$u(x_A, y_A) = f(x, y) \ast g(x, y), \quad (2.25)$$

$$u(x_A, y_A) = \int \int_{-\infty}^{+\infty} f(x_A - x, y_A - y) g(x, y) dx dy. \quad (2.26)$$

Hierbei handelt es sich um eine zweidimensionale Faltung  $(x, y)$ , weil sich das Ortsfiltersignal theoretisch je nach Struktur des Gitters mit der Bewegung des Partikels in der  $x$ - und auch  $y$ -Ebene verändern kann. Prinzipiell sind viele verschiedene Gitteranordnungen möglich und von Aizu und Asakura [81] beschrieben. Wird ein feststehendes Transmissionsgitter wie in Abbildung 2.16 verwendet, welches senkrecht zur Bewegungsrichtung des Partikels steht, dann wird sich die Lichtintensität des Ortsfiltersignals hauptsächlich bei einer Bewegung in  $x$ -Richtung ändern. Wird die Geometrie des Ortsfilters so gewählt, dass  $y \rightarrow \infty$  geht, dann wird der Querschnitt des Messvolumens in der Objektebene immer größer, und mehr Licht kann das Gitter passieren, was zu einer sukzessiven Erhöhung der einfallenden Lichtintensität am Photodetektor führen würde. Ab einem bestimmten Punkt wäre die Lichtintensität so hoch, dass bei der Projektion von Partikeln in  $x$ -Richtung der Bildebene die Filterwirkung des Gitters keinen Effekt mehr hätte und sich keine Frequenz ermitteln ließe. In einigen Anwendungen wird stattdessen eine längliche Geometrie des Ortsfilter gewählt, sodass  $y \rightarrow 0$  tendiert. Die Lichtmenge muss stark erhöht werden, damit das Ortsfiltersignal am Photodetektor noch ausreichend ist. In diesem Fall ist die Lichtintensitätsverteilung jedoch nur noch von der  $x$ -Richtung abhängig und die Gleichungen 2.25 und 2.26 vereinfachen sich zu [75]:

$$u(x_A) = f(x) \ast g(x), \quad (2.27)$$

$$u(x_A) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x_A - x) g(x) dx. \quad (2.28)$$

Für die Frequenzanalyse des Ortsfiltersignals stehen ebenfalls mehrere Möglichkeiten zu Verfügung, was durch Aizu und Asakura [81] beschrieben wurde. Es ist unerheblich, ob das Signal vorher durch eine Kreuzkorrelation oder Faltung beschrieben wurde, da sie ineinander umrechenbar sind [82]. Nach Durchführung der Frequenzanalyse ergibt sich ein Leistungsspektrum des Ortsfiltersignals, wodurch die Grundfrequenz zur Berechnung der Objektgeschwindigkeit nach Gl. 2.20 erhalten wird.

Abbildung 2.17a zeigt den zeitlichen Verlauf eines Ortsfiltersignals am Photodetektor.

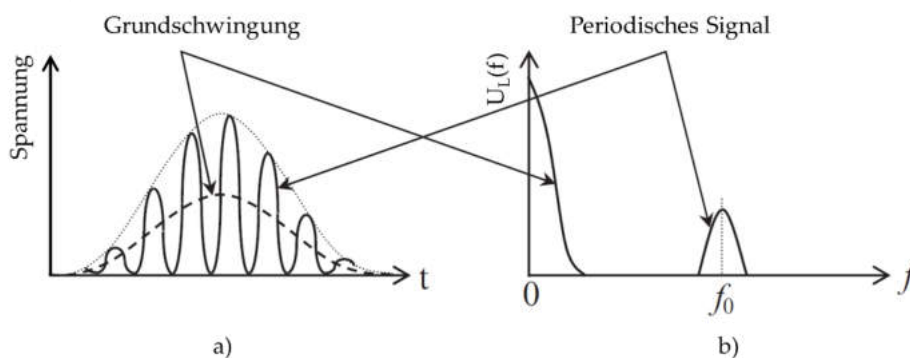


Abbildung 2.17: a) Zeitlicher Verlauf eines Ortsfiltersignals am Photodetektor, b) Periodisches Signal der spektralen Leistungsdichte des Ortsfiltersignals. Modifiziert nach [75,81].

Das Signal besteht einerseits aus dem periodischen Signal, welches Informationen über die Partikelgeschwindigkeit enthält, andererseits aus der Grundschiwingung, welche einen hohen Leistungsanteil in der spektralen Leistungsdichte ausmacht (Abbildung 2.17b). Die Grundschiwingung verringert das Signal-Rausch-Verhältnis und sollte deshalb entfernt werden. Dies kann beispielsweise mit einem Hochpassfilter bewerkstelligt werden, welcher niedrige Frequenzen herausfiltert.

#### 2.6.4 Ortsfilteranemometrie mit faseroptischer Gitteranordnung

In der vorliegenden Arbeit wird eine Messsonde mit faseroptischen Lichtwellenleitern als Ortsfilter verwendet, deren Durchmesser so gering ist, dass eine Abhängigkeit der Lichtintensitätsverteilung von nur einer Raumrichtung angenommen werden kann (vgl. Abschn. 2.6.3). Im Vergleich zum beschriebenen Ortsfilterverfahren mit Transmissionsgitter (vgl. Abbildung 2.16) gibt es neben dem Aufbau des Ortsfilters grundlegende Unterschiede in der Beleuchtung. Abbildung 2.18 zeigt die Messanordnung.

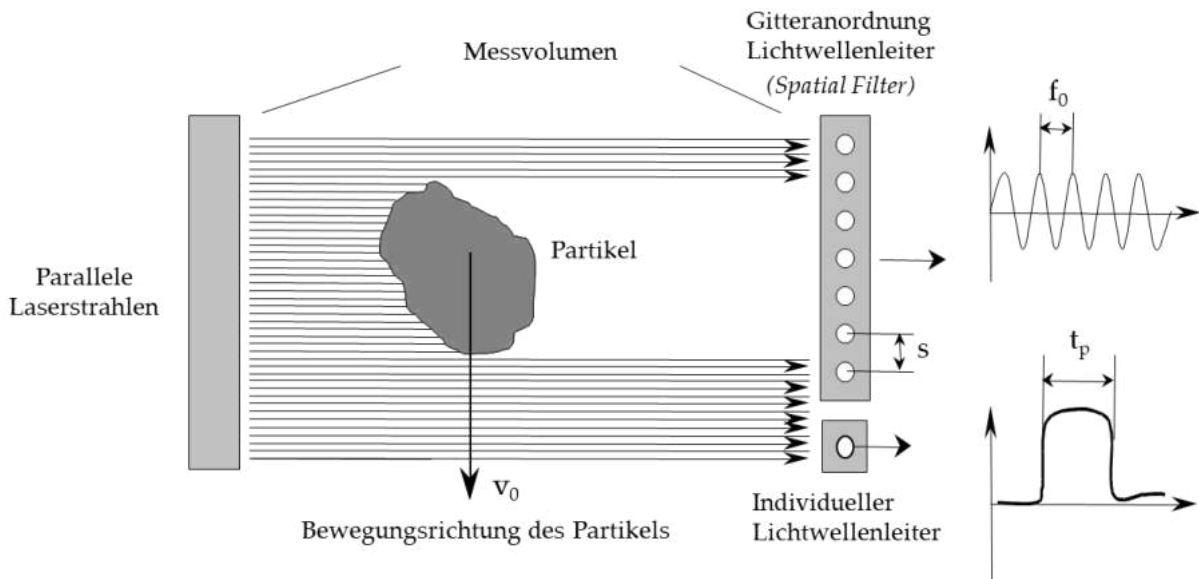


Abbildung 2.18: Messprinzip der Ortsfilteranemometrie. Modifiziert nach [85].

Der parallele Strahlengang eines Lasers beleuchtet permanent die gegenüberliegenden faseroptischen Lichtwellenleiter, welche als Ortsfilter mit einem bestimmten Gitterabstand ( $s$ ) zueinander angeordnet sind und das Licht an den Detektor weiterleiten. Passiert ein Partikel das Messvolumen, findet eine Abschwächung der Lichtintensität in Form eines periodischen Ausgangssignals mit einer bestimmten Frequenz ( $f_0$ ) statt, wenn der Partikelschatten am Ortsfilter vorüberzieht. Gegenüber der Lichtstreuung von Partikeln, wie in Abbildung 2.16 beschrieben, hat dies den Vorteil, dass die Lichtwellenleiter keine Zwischenstufen der einfallenden Lichtintensität an den Detektor weitergeben. Die Signalfilterung wird vereinfacht und die Lichtintensitätsverteilung ist nicht mehr von der Oberflächenbeschaffenheit der Partikel abhängig. Zusätzlich wird bei der Verwendung eines parallelen Strahlengangs eine perspektivische Verzerrung der Schatten entlang des Ortsfilters verhindert [75].

Als zweite Messung erfolgt eine faseroptische Punktabtastung, wenn das Partikel den Laserstrahl zum individuellen Lichtwellenleiter unterbricht. Dabei wird ein Impuls erzeugt ( $t_p$ ), dessen Breite von der Partikelgröße, Partikelgeschwindigkeit und der Lage und Bewegungsrichtung des Partikels zum Lichtwellenleiter im Raum abhängt. Die Erzeugung des Impulses ist in Abbildung 2.19 dargestellt [86]. Ab dem Zeitpunkt  $t_1$  beginnt das Partikel, den Strahlengang zum individuellen Lichtwellenleiter zu blockieren, wodurch die Lichtintensität in Abhängigkeit von der Partikelgeschwindigkeit linear abfällt und zum Zeitpunkt  $t_2$  gleich Null ist. Analog steigt die Intensität ab dem Zeitpunkt  $t_3$  beim Austritt des Partikels aus dem Strahlengang wieder an und erreicht bei  $t_4$  wieder den ursprünglichen Wert.



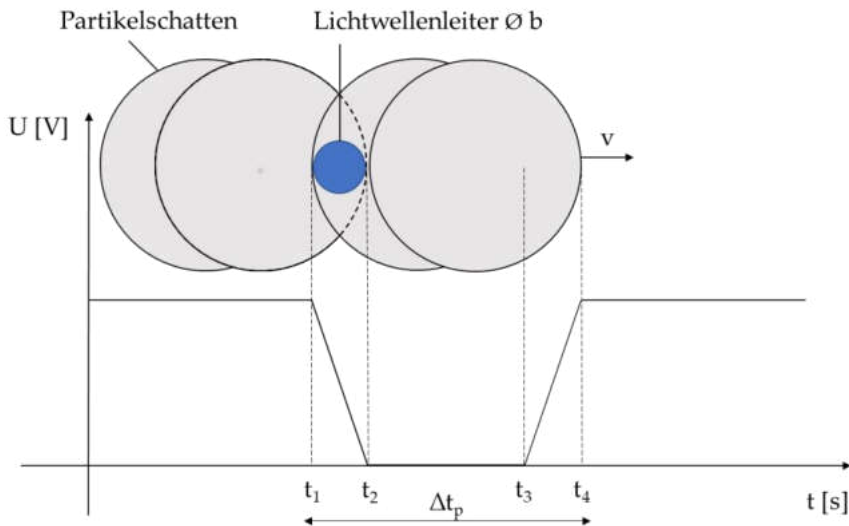


Abbildung 2.19: Erzeugung eines Impulses bei der faseroptischen Punktabtastung eines individuellen Lichtwellenleiters durch ein sphärisches Partikel. Modifiziert nach [86].

Die Breite des Impulses berechnet sich aus den Zeitdifferenzen gemäß Abbildung 2.19 oder analog aus Durchmesser des Lichtwellenleiters, Geschwindigkeit des Partikels und Partikelgröße:

$$\Delta t_p = (t_2 - t_1) + (t_3 - t_2) + (t_4 - t_3) = \frac{b}{v} + \frac{x - b}{v} + \frac{b}{v}, \quad (2.29)$$

$b$  = Durchmesser Lichtwellenleiter.

Die Ermittlung des Impulses und der Partikelgeschwindigkeit nach Gl. 2.20 ermöglicht die Berechnung der Sehnenlänge in Bewegungsrichtung:

$$x_s = v_0 \cdot t_p - b. \quad (2.30)$$

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass bei der Frequenzanalyse das periodische Signal mit der Information über die Partikelgeschwindigkeit unter Umständen nicht akkurat bestimmt werden kann. Ein Hochpassfilter ist nur dann eine Lösung, wenn die Grundschwingung und das periodische Signal gut voneinander getrennt sind. Dies ist insbesondere der Fall, wenn der Ortsfilter aus vielen Gitterelementen besteht ( $n \geq 10$ ). Um hohes Rauschen zu vermeiden, werden die linear angeordneten Lichtwellenleiter häufig alternierend mit einem Abstand von  $s/2$  im Ortsfilter angebracht und die Signale an zwei unterschiedliche Photodetektoren weitergeleitet (Abbildung 2.20). Die Differenzbildung der Ausgangssignale beider Photodetektoren erlaubt die Entfernung der Grundschwingung aus der spektralen Leistungsdichte [81].

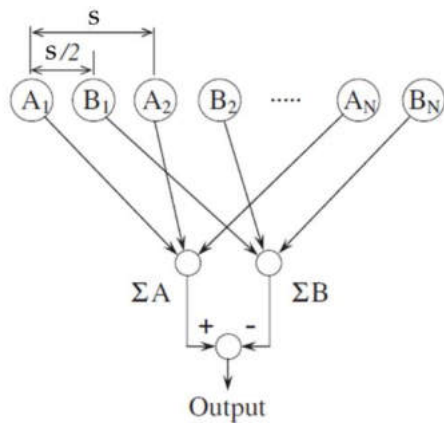


Abbildung 2.20: Alternierende Lichtwellenleiter mit Abstand  $s/2$  im faseroptischen Ortsfilter. Bildquelle [81].

Weiterhin wird das Signal der Grundschwingung durch die Spaltweite des Gitters im Ortsfilter beeinflusst. Aizu und Asakura [81] empfehlen eine Spaltweite von  $s/2$ .

Die Messdaten werden kontinuierlich in einem Ringspeicher hinterlegt, wobei die Anzahl an zu speichernden Messwerten beliebig festgelegt werden kann. Sobald der Ringspeicher voll ist, werden die ältesten Daten mit neuen überschrieben („first in, first out“). Aus den Daten im Ringspeicher wird eine Anzahlverteilung erzeugt, die von der Software in eine Volumenverteilung umgerechnet wird. Die Größe des Ringspeichers beeinflusst maßgeblich die Richtigkeit der Messergebnisse. Bei der Ortsfilteranemometrie handelt es sich um ein Zählverfahren, bei dem Sehnenlängen nacheinander ermittelt werden und die Ergebnisse somit zeitlich abhängig sind. Bei einer Agglomeration werden die Sehnenlängen am Anfang des Prozesses kleiner sein als am Ende. Ein zu hoher Stichprobenumfang ( $\approx$  Ringspeicher) führt daher zu einer Verteilungskurve, die in Richtung Feinanteil verschoben ist und nicht die aktuelle Partikelgröße repräsentiert. Ein zu klein gewählter Ringspeicher führt jedoch nach dem Gesetz der großen Zahlen zu einem schlechten Schätzwert für den Mittelwert und erhöht die Varianz [87].

### 2.6.5 Anwendung der Ortsfilteranemometrie in der Wirbelschicht

Der erfolgreiche Einsatz von faseroptischer Ortsfilteranemometrie in der Wirbelschicht wurde vielfach beschrieben für Agglomeration [12–15,88] Coating [9,16,17,86], Schmelzgranulation [89] und kürzlich im Rahmen dieser Arbeit für die Rotoragglomeration im Tangential-Spray-Prozess [90].

Närvänen et al. [13] vergleichen bei einer Wirbelschichtagglomeration Inline-SFV mit Atline-Laserdiffraktometrie und Offline-Siebanalyse. Alle drei Methoden zeigen den gleichen Trend, wobei es unerwartet große Unterschiede im Median der Partikelgröße ( $x_{50,3}$ ) gibt. Den größten

Median  $x_{50,3}$  zeigt die Siebanalyse gefolgt von der SFV und zum Schluss der Laserdiffraktometrie. Bei fast allen Chargen ist der Median  $x_{50,3}$  der Siebanalyse (250 – 1050  $\mu\text{m}$ ) doppelt so hoch wie bei der Laserdiffraktometrie, wobei die SFV-Methode mittig liegt. In Abschnitt 2.4 wurde bereits erläutert, dass Partikel vorzugsweise mit ihrer schmalsten Seite durch die Siebmaschen fallen, weshalb die großen Werte von  $x_{50,3}$  in der Siebanalyse umso verwunderlicher sind. Die Autoren erklären diese Ergebnisse mit einer hohen elektrostatischen Aufladung und Van-der-Waals-Kräften ihres Produktes, sodass lose Agglomerate entstehen, die nicht durch die Maschen fallen. Die niedrigen Werte von  $x_{50,3}$  der Laserdiffraktometrie entstehen laut den Autoren durch die Pulverdispersion, welche eine starke Beschleunigung der Agglomerate beim Durchgang durch ein Venturi-Rohr auslöst und nachfolgend zu Kollisionen der Partikel mit der Wand führt. Dadurch würden die Agglomerate teilweise zerstört. Bei SFV werden die Partikel zwar ebenfalls durch Druckluft beschleunigt, jedoch passieren sie umgehend das Messvolumen, wodurch keine Kollisionen mit den Wänden des Dispergierers stattfinden. Burggraeve et al. [14] kommen in einem anderen Wirbelschichtprozess zu ähnlichen Ergebnissen zwischen SFV und Laserdiffraktometrie, wobei der Median  $x_{50,3}$  aus SFV grundsätzlich höher lag.

Foltmann et al. [16] zeigen für das Wirbelschichtcoating, dass Inline-SFV und Atline-Dynamische-Bildanalyse (DBA) bei der Partikelgrößenmessung den gleichen Trend aufweisen, wobei die Autoren für SFV eine breitere PGV feststellen. Der Grund dafür könnte in der hohen Beladung der Messzelle von maximal 30% liegen, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit für Koinzidenz erhöht. Wiegel et al. [9] bestätigen die gute Übereinstimmung zwischen SFV und DBA. In ihrer Studie konzentrieren sie sich auf die Detektion von Agglomeraten beim Wirbelschichtcoating, wobei sich die Betrachtung des  $x_{90,3}$  als besonders geeignet erwies.

Roßteuscher-Carl et al. [91] untersuchen verschiedene Sorten Mikrokristalline Cellulose in der Wirbelschicht ohne Sprühen, wobei die SFV-Sonde in zwei unterschiedlichen Höhen über dem Siebboden angebracht wird und sowohl der Abstand zur Behälterinnenwand als auch der Winkel der Sonde verändert werden. Dabei stellen die Autoren für Mikrokristalline Cellulose eine Segregation der Partikel in der Wirbelschicht fest, weil die höhere Sondenposition in einer geringeren Partikelgröße resultiert. Insgesamt stimmt die Partikelgröße mit Laserdiffraktometrie besser mit der Spezifikation der Substanz überein ( $\sim 100 \mu\text{m}$ ) als mit SFV. Als Grund wird die minimale Partikelgröße von  $50 \mu\text{m}$  als Grenze für die SFV-Methode

angegeben, wohingegen bei der Laserdiffraktometrie auch geringere Partikelgrößen gemessen werden können. Bei höheren Partikelgrößen finden die Autoren eine gute Übereinstimmung zwischen SFV und Laserdiffraktometrie. Eine Änderung des Winkels oder Abstands der Sonde zur Behälterwand hätten ebenfalls einen Einfluss auf die gemessene PGV, wobei sich die Werte von  $x_{50,3}$  jedoch nur um wenige Mikrometer unterscheiden und deshalb der Einfluss eher als gering zu bewerten ist.

### 2.6.6 Focused Beam Reflectance Measurement

Focused Beam Reflectance Measurement (FBRM) basiert auf der Bestrahlung von Partikeln mit einem sehr schnell rotierenden Laser (2 – 8 m/s), wobei das reflektierte Licht von einem Detektor erfasst wird. Die Geschwindigkeit des Lasers ist deutlich größer als die der Partikel, weshalb bei Multiplikation mit der Zeit, die der Laser benötigt, um ein Partikel abzufahren, die Partikelgröße in Form einer Sehnenlänge bestimmt werden kann. Aus dem gleichen Grund kann im Gegensatz zur SFV-Methode die Flugrichtung der Partikel vernachlässigt werden, weshalb die Sehnenlänge lediglich von der Orientierung des Partikels abhängt. Partikel werden nur gemessen, wenn sie unmittelbar am Fenster der Messsonde vorbeifliegen [8,74]. Ein Vorteil gegenüber der SFV-Sonde ist, dass FBRM auch in Suspensionen eingesetzt werden kann. Ein Nachteil ist, dass sich das Fenster der Sonde zusetzen kann (Fouling) und die Messergebnisse verfälscht werden oder das Messsignal abbricht. Neuere Sondenmodelle sollen über einen mechanischen Scheibenwischer oder pneumatische Systeme die Fenster freihalten können.

Kukec et al. [89] setzen FBRM und SFV in einem Wirbelschichtprozess zur Untersuchung der Wachstumskinetik bei der Schmelzgranulation ein. Dabei sind die Kurvenverläufe des Medians  $x_{50,3}$  nahezu gleich, jedoch zeigt SFV bei höheren Produkttemperaturen schneller eine Änderung in der Partikelgröße an, wohingegen die Messung mit FBRM leicht verzögert ist. Die Autoren begründen dies mit den unterschiedlichen Messmethoden und Neigungswinkeln der Sonden im Prozess.

Alshihabi et al. [92] gelingt es, eine gute Korrelation ( $R^2 = 0,95$ ) zur Siebanalyse herzustellen, jedoch betonen sie die Wichtigkeit einer korrekten Positionierung der Sonde im Wirbelschichtbehälter.

Ferreira et al. [93] setzen Inline-FBRM und -DBA und Offline-Siebanalyse, -Laserbeugung und -Mikroskopie in einem Wirbelschichtprozess zur Erfassung der Partikelgröße und Dichte des

Partikelstroms ein. Dabei werden transparente Polystyrol-Partikel in unterschiedliche Siebfraktionen aufgeteilt und in der Wirbelschicht vermessen, wobei die Anzahl der Signale pro Zeiteinheit Aufschluss über die verschiedenen Partikeldichten geben soll. Die Fraktionen bestehen entweder aus rein kugelförmigen oder aus einer Mischung von kugelförmigen und elliptischen Partikeln. Bei kugelförmigen Partikelkollektiven beurteilen die Autoren die Partikelgröße zwischen den verschiedenen Methoden als vergleichbar. Sind elliptische Partikel vorhanden, wird die Partikelgröße durch die Siebanalyse im Vergleich zu den anderen Methoden häufig unterschätzt (Abschn. 2.6.1). Zudem wird die Ellipsenform durch Inline-Methoden und die Laserdiffraktometrie seltener erkannt als durch das Mikroskop, was zu einer Verschiebung der PGV in Richtung Feinanteil führt. Die Autoren begründen dies mit der bevorzugten Ausrichtung der elliptischen Partikel nach ihrem Flächenschwerpunkt im Mikroskop, Glanzeffekten bei FBRM und dynamischer Bildanalyse und Teilfokussierung beziehungsweise Aussortierung von großen Partikeln am Bildrand bei der dynamischen Bildanalyse.

### 2.6.7 Nahe Infrarotspektroskopie

Bei der Nahen Infrarotspektroskopie (NIRS) wird die Absorption von elektromagnetischer Strahlung im Wellenlängenbereich zwischen 800 – 2500 nm ( $\cong$  Wellenzahl 12500 – 4000  $\text{cm}^{-1}$ ) untersucht. Die Wellenzahl ist der reziproke Wert der Wellenlänge und wird auf Grund ihrer Proportionalität zur Frequenz der absorbierten Strahlung bevorzugt verwendet. Moleküle werden bei der Bestrahlung mit nahem oder mittlerem Infrarot zum Schwingen angeregt. Eine Absorption bestimmter Frequenzbereiche im NIR wird jedoch nur erreicht, wenn sich das Dipolmoment von Molekülen mit permanentem oder induziertem Dipol ändert. Die Schwingungsfrequenz ( $f$ ) kann gemäß Hookeschem Gesetz näherungsweise mit der Annahme eines harmonischen Oszillators bestimmt werden, bei dem die Masse an einem Federpendel um seine Gleichgewichtslage schwingt [44,94–96]:

$$f = \frac{1}{2 \cdot \pi} \cdot \sqrt{\frac{k}{\mu}}, \quad (2.31)$$

$k$  = Konstante der Bindungsstärke,  $\mu$  = reduzierte Masse.

Anstelle der Masse wird die reduzierte Masse aus der klassischen Mechanik verwendet, weil bei einer Molekülschwingung zwei Massen um ihre Gleichgewichtslage schwingen (Gl. 2.32):

$$\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}. \quad (2.32)$$

Im Gegensatz zur Analogie mit dem Federpendel besitzt das Licht nach der Quantentheorie Teilchencharakter, weshalb nur diskrete Energie- und somit Schwingungszustände möglich sind. Der Übergang vom Grundzustand zum ersten Schwingungszustand wird Grundschiwingung genannt und tritt hauptsächlich im mittleren Infrarot auf. Die energiereichere Strahlung im nahen Infrarot führt dazu, dass höhere Schwingungszustände, die Oberschwingungen, erreicht werden. Gleichzeitig treten bei der NIRS Kombinationsschwingungen auf, die sich aus mehreren Einzelschwingungen zusammensetzen. Die notwendige Energie, um ein Molekül zum Schwingen anzuregen, ist für jedes Dipolmolekül spezifisch. Kleine Molekülgruppen mit starker kovalenter Bindung wie C-H, O-H, N-H und S-H benötigen hohe Energien für die Schwingungsanregung. Ihre Grundschiwingungen liegen mit  $670 - 4000 \text{ cm}^{-1}$  im mittleren, ihre ersten Oberschwingungen mit  $5000 - 7000 \text{ cm}^{-1}$  jedoch bereits im nahen Infrarotbereich. Somit werden bei der NIRS nur Ober- und Kombinationsschwingungen beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit für ihr Auftreten ist jedoch deutlich geringer, weshalb die Intensität der Absorptionsbanden sehr niedrig ist. Zusätzlich überlagern sich die breiten NIR-Absorptionsbanden durch die Vielzahl an möglichen Ober- und Kombinationsschwingungen, weshalb für die Auswertung der komplexen Spektren chemometrische Methoden notwendig sind. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass das harmonische Modell des Oszillators in der Realität nur für niedrige Schwingungszustände anwendbar ist, welche eine Parabelform voraussetzen. Bei höheren Schwingungszuständen werden anharmonische Modelle höherer Ordnung verwendet [97–99].

Das niedrige Absorptionsvermögen im NIR-Bereich ist ein Nachteil für die Empfindlichkeit der Methode, jedoch ermöglicht sie die Messung von Feststoffen im Reflexionsbetrieb. Die Methode wird als Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy (NIRDRS) bezeichnet. Nicht absorbierte IR-Strahlung wird von der Probe reflektiert. In Abhängigkeit von der Oberflächenrauigkeit geschieht dies zu verschiedenen Anteilen als gerichtete und diffuse Reflexion. Die gerichtete Reflexion enthält weniger Informationen über den Feststoff, trägt aber wesentlich zum Rauschen bei, weshalb der Detektor so positioniert wird, dass dieses Signal möglichst reduziert wird. Stattdessen wird der diffuse Anteil der Reflexion nach der Kubelka-Munk Theorie ausgewertet [95]:

$$f(R_{\infty}) = \frac{k}{s} = \frac{(1 - R_{\infty})^2}{2 \cdot R_{\infty}}, \quad (2.33)$$

$k$  = Absorptionskoeffizient,  $s$  = Dispersionskoeffizient,  $R_{\infty}$  = Reflexionsgrad.

Der Reflexionsgrad beschreibt das Verhältnis von der Intensität der Strahlung, die auf die Probe einfällt und von ihr reflektiert wird. In der Realität ist die diffuse Streuung des Lichtes so groß, dass sie nicht komplett mit Spiegeln im Detektor eingefangen werden kann. Stattdessen wird die relative Reflexion einer Probe gegenüber einem möglichst gering absorbierenden (stark diffus reflektierenden) Referenzmaterial gemessen [100].

NIR-Spektren werden von den physikalischen Eigenschaften der Substanz wie Oberfläche, scheinbare Dichte und vor allem aber Feuchtegehalt und Partikelgröße beeinflusst. Die starke Abhängigkeit führt einerseits dazu, dass neben chemischen auch diese physikalischen Eigenschaften mit NIR untersucht werden können, andererseits können bereits kleine Prozessänderungen oder Materialschwankungen das Messergebnis stark verändern, weshalb zuvor eine sehr zeitaufwändige und komplexe Kalibrierung notwendig ist. Vorteile dieser Technologie sind die schnelle und zerstörungsfreie Erfassung von NIR-Spektren und dass mehrere physikalische und chemische Eigenschaften bei geeigneter Kalibrierung gleichzeitig erfasst werden können [101–103].

Während Online- und Inline-NIRS zur Feuchtemessung sehr häufig durchgeführt werden, gibt es im Verhältnis dazu nur wenige Publikationen, die sich mit der Online- oder Inline-Bestimmung der Partikelgröße beschäftigen [102–108].

Findlay et al. [102] können eine gute Korrelation der Partikelgröße zwischen Online-NIRDRS, Offline-Bildanalyse und einer Modellierung mit Populationsbilanzgleichungen in der Wirbelschichtagglomeration aufzeigen. Die Autoren stellen fest, dass bei zu hoher Restfeuchte der Agglomerate (> 3%) die Partikelgröße aus den NIR-Spektren zu hoch berechnet wird. Mit der Einführung einer Korrekturfunktion können sie die Korrelation verbessern.

Tok et al. [106] verwenden Inline-NIRS bei der Untersuchung der Partikelgröße in einem Agglomerationsprozess in der Wirbelschicht. Die Sonde wird mit einem antistatischen Spray versehen, damit an den Fenstern kein Fouling entsteht. Bei einer Wellenzahl von  $10000 \text{ cm}^{-1}$  untersuchen sie die Absorption und vergleichen sie mit der Partikelgröße aus einer Offline-Laserbeugung. Erst ab der Hälfte der 130-minütigen Prozesszeit korrelieren die Daten miteinander, und zu Beginn werden kaum Signale durch die NIRS-Methode erfasst. Die Autoren begründen dies mit einem Fouling zu Beginn des Prozesses, wobei größere Partikel

durch Kollision im weiteren Verlauf die Fenster befreien. Zu bemängeln sind fehlende Wiederholungschargen und fehlende Angaben über die Anwendung der NIRS-Methode. Die Autoren geben beispielsweise keine Information darüber, ob in Reflexion oder Absorption gemessen und ob eine Kalibrierung durchgeführt wurde.

### 2.6.8 Dynamische Bildanalyse

Die dynamische Bildanalyse (DBA) findet bereits seit vielen Jahren eine breite Anwendung sowohl in der Forschung als auch in der Industrie zur Messung der Partikelgröße und Partikelform aus zweidimensionalen Bildern [9,11,74,98,99,109,110]. Im Gegensatz zur Untersuchung mit dem Mikroskop werden bei dieser Methode Bilder von bewegten Partikeln untersucht. Die Probe wird entweder auf einer Dosierrinne über Vibrationen oder mit einer Dispergiereinheit verdünnt und in den Messschacht befördert. Unter Umständen können Partikel auf Grund elektrostatischer Aufladung (Abschn. 2.1.5) aneinander oder an der Dosierrinne haften, sodass der Transport in den Messschacht gestört wird und Koinzidenzfehler entstehen. Als Gegenmaßnahme wird meist ein Ionisator zugeschaltet, welcher die Partikel durch Ionenbeschuss elektrisch neutral ausgleichen oder gleiche Ladung und Abstoßung untereinander bewirken soll.

Im Messschacht befindet sich eine Belichtungsquelle und eine oder mehrere Kameras in der Ausführung als CCD (charged couple device) oder CMOS (complimentary metal-oxide semiconductor), die mehrere Dutzende bis Hunderte Bilder pro Sekunde aufnehmen. Die umfangreiche Bearbeitung der Bilder durch eine Software findet nahezu ohne Verzögerung statt. Randständige Partikel werden bearbeitet, indem sie aussortiert, nach außen erweitert oder nur die Pixel innerhalb des Bildes betrachtet werden. Gegebenenfalls farbige Bilder werden in Graustufen umgewandelt und binarisiert, sodass alle Pixel entweder eine weiße oder schwarze Farbe erhalten. Rauscheffekte werden herausgerechnet, und eine Reihe weiterer Filter wie Gammakorrekturen oder Kontrastanpassungen können angewendet werden. Die Software analysiert die Bilder nach spezifischen Mustern, um beispielsweise Koinzidenz auszuschließen, und es wird festgelegt, welche minimale und maximale Pixelgröße ausgewertet werden soll. Diese umfangreichen Bearbeitungen machen einen Vergleich zwischen verschiedenen Herstellern sehr komplex, jedoch ist es auch möglich, die Rohdaten eigenständig zu bearbeiten.



Die DBA ist eine günstige und schnelle Methode zur Messung der Partikelgröße und Partikelform. Die Beleuchtung muss gut gewählt sein, damit ausreichender Kontrast entsteht, um zwei Partikel voneinander unterscheiden zu können, insbesondere wenn sie Schatten aufeinander werfen. Nachteilig ist, dass die Kamera stets in einer Ebene fokussiert, sodass Partikel im Vorder- oder Hintergrund zunehmend unscharf erscheinen. Teilweise fokussierte Partikel können so leicht als kleinere Partikel von der Software erkannt werden. Treffer et al. [111] merken an, dass transparente und stark reflektierende Partikel zu Reflexionen auf der Linse der Kamera und damit zu fehlerhaften Ergebnissen führen können.

Über Prozessmodellierungen sagen Bachmann et al. [112] die Partikelgrößenverteilung und Schichtdickenverteilung von gecoateten Pellets in einem kontinuierlichen Wirbelschichtprozess voraus. Zur Bestätigung der theoretischen Ergebnisse stellen sie Chargen her und bestimmen die PGV mit DBA und Lichtmikroskop. Aus der Subtraktion der PGV am Ende und Anfang des Prozesses berechnen sie die Schichtdickenverteilung und vergleichen sie mit den Messergebnissen aus der Mikro-Computertomographie. Vor allem die DBA und die Mikro-Computertomographie, weisen ähnliche Schichtdickenverteilungen auf. Die geringen Abweichungen und engeren Verteilungen aus der Lichtmikroskopie begründen die Autoren mit der Probenahme. Bei der Lichtmikroskopie wurden die Pellets aus einem Partikelkollektiv händisch selektiert.

In der Regel wird atline gemessen, einige Forschungsgruppen arbeiten jedoch auch mit Online- oder Inline-Verfahren. Ein bekanntes System zur Online-Partikelgrößenmessung ist Eyecon<sup>®</sup>, was an ein Sichtfenster der Wirbelschichtanlage angebracht wird. Silva et al. [74] erzielen mit diesem System bei der Messung von Mischprozessen in der Wirbelschicht vergleichbare Ergebnisse zu anderen Methoden wie Ortsfilteranemometrie, Laserbeugung oder FBRM. Jedoch wurde bei jenen Wirbelschichtprozessen nicht gesprüht. Große Probleme bereiten feuchte und klebrige Produkte, die das Sichtfenster der Wirbelschichtanlage zusetzen (Fouling) und dichte Wirbelbetten, bei denen Koinzidenz auftreten kann [99].

Watano et al. [113,114] können mit der DBA während einer Wirbelschichtagglomeration das Partikelwachstum verfolgen und eine gute Korrelation zu Messwerten aus der Siebanalyse herstellen. Dabei wird die Messsonde der DBA direkt in den Prozessbehälter eingebracht. Innerhalb der Messsonde sind Lichtquelle und CCD-Kamera separat voneinander getrennt und werden durch regelmäßige Druckluftstöße von anhaftendem Material befreit.

Närvänen et al. [115] untersuchen mit einer ähnlichen Online-Methode die Partikelgröße in der Wirbelschichtagglomeration, indem das Produkt beim Herunterfallen an der Seitenwand des Prozessbehälters über einen modifizierten Produktstutzen direkt in den Messschacht mit CCD-Kamera gelangt, dort gemessen und mit Druckluftimpulsen wieder in den Prozessbehälter zurückgeführt wird. Dabei stellen die Autoren eine gute Korrelation zur Offline-Siebanalyse bei zwei Partikelkollektiven mit einer PGV zwischen 250 – 1000  $\mu\text{m}$  und einem Median  $x_{50,3}$  von 300 – 400  $\mu\text{m}$  fest. Bei einer dritten Charge ist der Wert von  $x_{50,3}$  aus der Siebanalyse im Vergleich zur DBA jedoch besonders hoch (1033 vs. 683  $\mu\text{m}$ ). Dies begründen die Autoren mit einer leicht erhöhten Varianz in den Ergebnissen der DBA und dem Zerfall des Agglomerats in der Trocknungsphase. Wären die Partikel in der Trocknungsphase stark zerfallen, hätte dies aber auch in den Ergebnissen der Siebanalyse sichtbar werden müssen. Die Autoren geben an, dass bei der DBA insbesondere in der Qualität der Fotoaufnahmen noch Verbesserungsbedarf besteht.

Kadunc et al. [116] nutzen die DBA zur Bestimmung der Filmdicke von Pellets im Wirbelschichtcoating. Dazu bringen sie eine CMOS-Kamera direkt am Sichtfenster der Wirbelschichtanlage an. Über die Partikelgrößendifferenz am Anfang und am Ende des Prozesses wird die Filmdicke bestimmt und eine gute Übereinstimmung mit spektrometrischen Daten erzeugt.

### 2.6.9 Schallemission

Partikelkollisionen mit anderen Partikeln oder Objekten wie der Behälterwand führen zu einer Schallemission, welche sich je nach physikalischen Eigenschaften wie Partikelgröße, scheinbare Dichte, Form, Feuchtegehalt oder nach chemischen Eigenschaften ändern kann. Der Schall wird mit Sonden, die außen an der Behälterwand montiert werden und piezoelektrische Umformer enthalten, online aufgenommen. Gewöhnlich werden hohe Frequenzen im Ultraschallbereich von 70 – 500 kHz ausgewertet, die weniger Interferenzen mit anderen Geräuschquellen (z.B. Ventilator) aufweisen. Das akustische Signal wird über chemometrische Methoden ausgewertet, weshalb eine vorherige Kalibrierung notwendig ist. Derzeit sind nur wenige Studien über Schallemission in der Wirbelschicht veröffentlicht, weshalb für den routinemäßigen Einsatz dieser Methode noch weiter geforscht werden muss. Die kleinen, nichtinvasiven und relativ günstigen Sonden bieten jedoch ein hohes Potential, als PAT-Instrumente eingesetzt werden zu können [44,98,99,109].

Eine frühe Publikation, die sich mit Schallemission in der Wirbelschicht beschäftigte, stammt von Tsujimoto et al. [117]. Die Autoren stellen eine Zunahme der mittleren Amplitude des Schallsignals mit der Strömungsgeschwindigkeit als auch der Partikelgröße fest. Sie setzen die Sonde ebenfalls in der Rotor-Wirbelschicht beim Agglomerieren von MCC ein und können eine starke Korrelation zwischen der Rotordrehzahl und der Höhe der Amplituden feststellen. Insgesamt ist die mittlere Amplitude deutlich höher als in der klassischen Wirbelschicht, was auf verstärkte Kollisionen der Partikel untereinander und speziell mit der Behälterwand zurückzuführen sei. Ein weiterer Unterschied ist, dass die mittlere Amplitude des Schallsignals mit zunehmender Strömungsgeschwindigkeit abnimmt. Dies begründen die Autoren damit, dass bei höheren Geschwindigkeiten die Ähnlichkeit des Fließbettes zur konventionellen Wirbelschicht größer wird.

Matero et al. [118] untersuchen den Einsatz von Schallemission in der Wirbelschicht. Um ihr Modell zu kalibrieren, wirbeln sie verschiedene Siebfraktionen auf und untersuchen die Partikelgröße. Mit ansteigender Siebfraktion können sie zwar höhere Amplituden im Spektrum der Schallemission beobachten, eine Bestimmung der Partikelgröße von bimodalen Mischungen erreichen sie jedoch nicht. Den hohen Fehler bei der Vorhersage der Partikelgröße begründen sie mit der Siebanalyse als Referenzmethode zur Kalibrierung des Modells, die von sphärischen und normalverteilten Partikeln ausgehe, welche in der Realität aber nicht vorlagen. In einer weiteren Studie untersuchen sie die Nukleation zu Beginn eines Wirbelschichtprozesses und stellen aus den Schallsignalen eine Korrelation zur PGV am Ende des Prozesses her [119].

Leskinen et al. [120] untersuchen die Partikelgröße mit Schallemission in der Wirbelschichtagglomeration mit einer Kombination verschiedener Frequenzen und können eine sehr gute Korrelation zur Online-DBA sowie zur Offline-Schallemission herstellen.

Sheahan und Briens [121] coaten Glasperlen mit einer Zuckerlösung in einem Top-Spray-Wirbelschichtprozess und untersuchen den Partikelgrößenzuwachs mit Schallemission. Sie können eine ansteigende Partikelgröße nachweisen, jedoch ist sie um den Faktor 4 geringer als theoretisch berechnet. Dies begründen die Autoren mit einem großen Ausbeuteverlust durch Anhaftung des Zuckers an der Behälterwand. Die Autoren untersuchen den Fall von Glasperlen auf mit Zucker überzogenen und nicht überzogenen Metallplatten, stellen jedoch keinen wesentlichen Unterschied in der Höhe der Amplituden des Schallsignals fest. In früheren Studien untersuchen sie den Einfluss der Zerstäubungsluft und

Strömungsgeschwindigkeit, stellen jedoch nur bei letzterer eine Änderung der Amplitudenhöhe fest [122].

## 2.7 Auflösung und In-vitro-Freisetzung von Arzneistoffen aus festen Arzneiformen

Bevor eine peroral verabreichte, feste Arzneiform wie eine Tablette wirken kann, muss sie entweder bei Wasserkontakt im Gastrointestinaltrakt quellen und wasserdurchlässig werden oder in Bruchstücke und Primärteilchen zerfallen, sodass der Arzneistoff gelöst und nach außen transportiert werden kann. Die dritte Möglichkeit ist, dass sich die Tablette löst, ohne dass sie quillt oder zerfällt. Die Auflösung beschreibt den Übergang einer festen Substanz in den gelösten Zustand, während die Freisetzung den Übergang einer festen, in einer Hülle oder Matrix eingebetteten Substanz in den gelösten, freien Zustand beschreibt. Die Freisetzung beschreibt die Summe aus Zerfall, Auflösung und Transport. Jeder dieser Vorgänge kann geschwindigkeitsbestimmend sein. Bei schwerlöslichen Arzneistoffen ist zum Beispiel häufig die Auflösung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, bei Matrixtabletten ist es der Transport bzw. die Diffusion. Wenn der vollständig gelöste Arzneistoff im FreisetzungsmEDIUM eine Konzentration von maximal 10% der Sättigungskonzentration erreicht, liegen Sink-Bedingungen vor. In der Analytik wird dies beispielsweise erreicht, wenn entnommene Proben zur Gehaltsuntersuchung durch gleiche Volumina frischen FreisetzungsmEDIUMS ersetzt werden. Der gesamte Vorgang der Freisetzung eines Arzneistoffs aus einer Arzneiform wird als scheinbare Lösungsgeschwindigkeit bezeichnet, für die verschiedene Methoden im EAB existieren. Die Blattrührermethode und die Drehkörbchenmethode werden im Abschnitt 3.4.10 des EAB erläutert. Begrifflich wird die scheinbare Lösungsgeschwindigkeit von der wahren Auflösungsgeschwindigkeit des reinen Arzneistoffs (intrinsische Auflösungsgeschwindigkeit) unterschieden. Bei der Bestimmung der scheinbaren Lösungsgeschwindigkeit ändert sich die Oberfläche fortlaufend, weshalb Lösungsgeschwindigkeiten schwer bzw. nicht vergleichbar sind im Gegensatz zur intrinsischen Lösungsgeschwindigkeit mit konstanter Oberfläche. Bei der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeit wird ein Pressling in einer Halterung fixiert, sodass nur eine Fläche Kontakt zum Lösungsmittel hat. Dadurch wird die Lösungsgeschwindigkeit als Masse pro Fläche ermittelt [4,73,123,124].

Es gibt unterschiedliche Ansätze, um eine kontrollierte Freisetzung zu erzielen. Bei Polymerfilmen wird zwischen pH-abhängiger und pH-unabhängiger Auflösung unterschieden. Wasserunlösliche, pH-unabhängige Polymerfilme, die auf Pellets, Tabletten oder Kapseln aufgebracht sein können, quellen bei Wasserkontakt und werden permeabel, sodass Wasser ins Innere eindringt, den Arzneistoff auflöst und die Diffusion der Arzneistoffmoleküle nach außen ermöglicht („Diffusionsüberzüge“). PH-abhängige Polymerfilme besitzen ionische Gruppen (z.B. Säuregruppen), welche sich durch den Protonenüberschuss im sauren Magenmilieu nicht lösen, erst bei annähernd neutralem pH-Wert im Dünndarm dissoziieren und als ionische Gruppen unter Salzbildung in Lösung gehen können [20,123].

Ein weiterer Ansatz ist die Verarbeitung von Porenbildnern als wasserlösliche Bestandteile in einem wasserunlöslichen Polymerfilm, sodass bei Wasserkontakt Poren gebildet werden, durch die der Arzneistoff diffundiert.

Im Rahmen dieser Arbeit wird wie im Pharmabereich bei der Untersuchung der Arzneistofffreisetzung üblich die scheinbare Lösungsgeschwindigkeit schnellfreisetzender und gecoateter Tabletten und Pellets mit geschlossenem Polymerfilm betrachtet, der bei Wasserkontakt quillt und den Arzneistoff nach außen über Diffusion freigibt. Es liegen somit Diffusionsüberzüge vor.

### 2.7.1 Auflösungskinetik von Feststoffen

Noyes und Whitney [125] erstellten eines der ersten Modelle zur Beschreibung der Auflösungskinetik einer festen Substanz:

$$\frac{dc}{dt} = k(c_s - c), \quad (2.34)$$

$c$  = Konzentration an gelöster Substanz,  $c_s$  = Sättigungskonzentration,  $k$  = Konstante.

Sie stellten in ihren Experimenten sicher, dass sich die Oberfläche der Arzneiform nicht ändert (intrinsische Lösungsgeschwindigkeit, Abschn. 2.7) und gingen von einem Konzentrationsgefälle über eine dünne Diffusionsschicht um den Pressling aus, durch die gelöste Anteile diffundieren müssen, was laut 1. Fickschem Gesetz die treibende Kraft der Diffusion ist:

$$J = \frac{dm}{A \cdot dt} = -D \frac{dc}{dx}, \quad (2.35)$$

$J$  = Diffusionsstrom bzw. Massenstrom über eine Querschnittsfläche pro Zeiteinheit,  $m$  = Masse,  $A$  = Fläche,  $D$  = Diffusionskoeffizient,  $dc/dx$  = Konzentrationsgefälle.

Das Minuszeichen vor dem Diffusionskoeffizienten gibt an, dass die Diffusionsrichtung entgegen dem Konzentrationsgefälle vom Ort hoher Konzentration zum Ort niedriger Konzentration verläuft. Der Diffusionskoeffizient der zu lösenden Substanz ist gemäß Stokes-Einstein-Gleichung

$$D = \frac{k_B \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot R}, \quad (2.36)$$

$k_B$  = Boltzmann-Konstante,  $T$  = Temperatur,  $\eta$  = Viskosität des umgebenden Mediums,  $R$  = Partikelradius.

Nernst und Brunner [126,127] erweiterten Gl. 2.34 mit dem 1. Fickschen Gesetz um die Feststofffläche  $A$ , woraus die modifizierte Noyes-Whitney-Gleichung folgt:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot A}{h \cdot V} (c_s - c) = k_{D1} \cdot A \cdot (c_s - c), \quad (2.37)$$

$k_{D1}$  = Diffusionskonstante =  $D/(h \cdot V)$ ,  $h$  = Dicke der Diffusionsschicht,  $V$  = Volumen der Lösung. Teilweise wird in der Literatur statt der in Gl. 2.37 verwendeten Konzentration an gelöster Substanz die freigesetzte Arzneistoffmenge ( $M_t$ ) verwendet:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{D \cdot A}{h} (c_s - c) = k_{D2} \cdot A \cdot (c_s - c), \quad (2.38)$$

$k_{D2}$  = Diffusionskonstante =  $D/h$ .

In ihren Experimenten berücksichtigten die Autoren, dass die Lösungsgeschwindigkeit von der Feststoffoberfläche, der Temperatur und der Rührgeschwindigkeit des Apparates abhängt, was die Dicke der Diffusionsschicht bestimmt [126]. Wenn die Konzentration der gelösten Substanz  $c$  sehr gering gegenüber der Sättigungskonzentration  $c_s$  ist, gelten Sink-Bedingungen und Gl. 2.37 kann vereinfacht werden zu

$$\frac{dc}{dt} = k_1 \cdot A \cdot c_s. \quad (2.39)$$

## 2.7.2 Kinetische Gesetze der Freisetzung

Das *Gesetz 0. Ordnung* besagt, dass in gleichen Zeiträumen gleiche Arzneistoffmengen freigesetzt werden, bzw. dass die Konzentrationszunahme im Freisetzungsmedium

unabhängig von der noch verbliebenen, nicht freigesetzten Arzneistoffkonzentration (z.B. in der Tablette) ist:

$$\frac{dc}{dt} = -k_0, \quad (2.40)$$

$k_0$  = Abgabekonstante 0. Ordnung.

Nach Integration zwischen den Grenzen  $c_0$  und  $c$  ergibt sich die Arzneistoffkonzentration im FreisetzungsmEDIUM zu

$$c = c_0 - k_0 \cdot t, \quad (2.41)$$

$c_0$  = 100% Arzneistoffkonzentration.

Das Gesetz 0. Ordnung tritt vor allem bei bioabbaubaren Polymeren, porösen Matrices mit hydrophilen, quellenden Hilfsstoffen, therapeutischen Systemen mit membrankontrollierter Diffusion und transdermalen Pflastern auf [1,123].

Das Noyes-Whitney-Gesetz aus Gln. 2.37 und 2.39 entspricht dem *Gesetz 1. Ordnung*, was umgestellt nach der freigesetzten Arzneistoffkonzentration

$$c = c_0(1 - e^{-k_1 \cdot t}), \quad (2.42)$$

$k_1$  = Geschwindigkeitskonstante 1. Ordnung = 1/s,

ergibt. Die Geschwindigkeit, mit der die Arzneistoffkonzentration im FreisetzungsmEDIUM zunimmt, ist im Gegensatz zur Freisetzung zur Freisetzung 0. Ordnung proportional abhängig von der noch verbliebenen, nicht freigesetzten Arzneistoffkonzentration. Die Geschwindigkeit, mit der die Arzneistoffkonzentration im FreisetzungsmEDIUM zunimmt, ist anfangs hoch und nimmt wie bei einer Sättigungskurve ab. Üblicherweise wird die nicht freigesetzte Arzneistoffkonzentration halblogarithmisch ( $\ln(c_0 - c)$ ) gegen die Zeit aufgetragen, sodass eine Gerade mit negativem Anstieg entsteht, deren Betrag die Geschwindigkeitskonstante  $k_1$  ist. Diese Darstellungsweise wird Sigma-Minus Plot genannt. Aus ihr lässt sich nach Gl. 2.43 die Halbwertszeit der Freisetzung

$$t_{1/2} = \ln(2) / k_1 \quad (2.43)$$

berechnen.

Das *Quadratwurzelgesetz* nach Higuchi beschreibt die Freisetzung aus festen, porenfreien Matrixeinbettungen [6,127,128]:

$$M_t = \sqrt{D \cdot (2 \cdot c_0 - c_s) c_s \cdot t} = k_H \cdot \sqrt{t}. \quad (2.44)$$

Die Darstellung der freigesetzten Arzneistoffmenge gegen die Quadratwurzel aus der Zeit ergibt eine Gerade, deren Anstieg die Geschwindigkeitskonstante ist.

Die *RRSB-Funktion* beschreibt Freisetzungskurven mit unterschiedlicher Kinetik [127,129,130]:

$$M_t = M_0 \left( 1 - e^{-\frac{t^b}{a}} \right), \quad (2.45)$$

a, b = Modellparameter.

Die doppelt logarithmische Auftragung von  $\ln(-\ln(1 - M/M_0))$  gegen  $\ln(t)$  resultiert in einer Geraden. Es handelt sich um ein empirisches Modell, bei dem im Gegensatz zu den anderen Freisetzungsgesetzen zwei Modellparameter bestimmt werden. Der Kurvenformparameter b beschreibt die Freisetzungskurve, wobei sie 1. Ordnung und einphasig ( $b = 1$ ) oder mehrphasig ( $b \neq 1$ ) sein kann. Bei mehrphasigem Verlauf ist sie entweder sigmoid, verzögert ansteigend und mit beschleunigtem Terminalteil ( $b > 1$ ) oder mit einem steileren Initialteil als bei der rein exponentiellen Form ( $b < 1$ ). Aus dem Skalierungsparameter

$$a = e^{-\text{Ordinaten Schnittpunkt}} \quad (2.46)$$

und dem Kurvenformparameter b (Steigung der Geraden) ergibt sich die charakteristische Zeit, nach der 63,2% des Arzneistoffs freigesetzt wurden:

$$T_{63,2} = \sqrt[b]{a}. \quad (2.47)$$

## 2.8 Statistische Versuchsplanung

### 2.8.1 Grundbegriffe der statistischen Versuchsplanung

Die Einflussgrößen eines Prozesses werden in der statistischen Versuchsplanung in *Faktoren* und übrige Parameter eingeteilt. Faktoren sind unabhängige Variablen, welche die *Prozessantwort* (abhängige Variable) beschreiben. Sie werden gezielt untersucht und verändert im Gegensatz zu den übrigen Parametern, welche lediglich beobachtet und möglichst konstant gehalten werden. Diese Unterscheidung dient dazu, den Versuchsumfang bei einer Vielzahl von Parametern möglichst niedrig zu halten, da mit der Anzahl an Faktoren der Versuchsaufwand erheblich steigt.

Ein *Effekt* ist die Wirkung eines Faktors auf die zu untersuchende Produkteigenschaft bzw. Prozessantwort. Beeinflussen sich zwei oder mehr Faktoren gegenseitig, wird von einer



Wechselwirkung gesprochen. Demnach werden die Effekte auch in Haupteffekte und Wechselwirkungseffekte unterschieden.

Eine *Stufe* ist eine bestimmte Einstellung eines Faktors, wobei jeder Faktor auf mindestens zwei Stufen getestet wird. Liegen nur zwei Stufen vor, werden diese üblicherweise mit Minus und Plus beziehungsweise mit  $-1$  und  $+1$  bezeichnet. Die Stufe 0 ist die Einstellung eines Faktors, der genau zwischen der Stufe  $-1$  und  $+1$  liegt. In einem Versuchsplan werden verschiedene Faktorkombinationen untersucht. Der Stufenabstand hat einen großen Einfluss auf den Effekt, wobei hohe Stufenabstände zu größeren Effekten führen. Ist der Stufenabstand zu klein gewählt, werden Effekte möglicherweise übersehen.

Der *Design Space* bezeichnet den Raum zwischen der minimalen und maximalen Stufensteinstellung. Eine Extrapolation außerhalb des Design Space ist unzulässig, da sich die Effekte sprunghaft ändern können [131,132].

## 2.8.2 Ziele und Aufbau der statistischen Versuchsplanung

In der klassischen Versuchsplanung wird immer nur ein Faktor zur gleichen Zeit verändert. Bei einer Vielzahl von Faktoren führt dies zu einem erheblichen Versuchsaufwand. Wechselwirkungen der Faktoren können nur untersucht werden, wenn mindestens zwei Faktoren gleichzeitig verändert werden. Bei einem vollfaktoriellen Versuchsplan werden die Faktoren auf jeder Stufe und in allen möglichen Faktorkombinationen untersucht, wobei sich die Anzahl der Versuche wie folgt ergibt:

$$N = S^m, \tag{2.48}$$

$N$  = Anzahl der Versuche,  $S$  = Stufenanzahl,  $m$  = Anzahl der Faktoren.

Abbildung 2.21 zeigt die graphische Darstellung eines  $2^3$ -Versuchsplans.

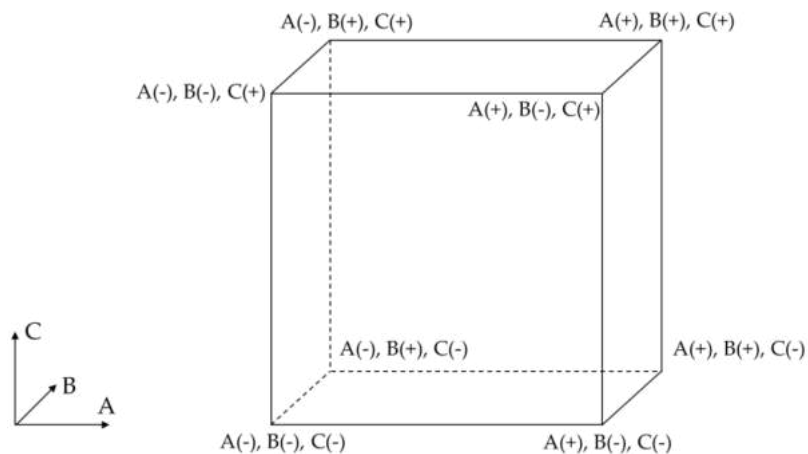


Abbildung 2.21: Vollfaktorieller Versuchsplan mit 3 Faktoren auf 2 Stufen.

Zur Durchführung des vollfaktoriellen Versuchsplans  $2^3$  sind acht Versuche notwendig, wobei drei Haupteffekte, drei einfache Wechselwirkungen und eine Dreifachwechselwirkung bestimmt werden (Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1: Vollfaktorieller Versuchsplan mit 3 Faktoren auf 2 Stufen.

Versuch	Codierung	Faktoren und Wechselwirkungen						
		A	B	C	AB	AC	BC	ABC
1	(1)	-	-	-	+	+	+	-
2	a	+	-	-	-	-	+	+
3	b	-	+	-	-	+	-	+
4	ab	+	+	-	+	-	-	-
5	c	-	-	+	+	-	-	+
6	ac	+	-	+	-	+	-	-
7	bc	-	+	+	-	-	+	-
8	abc	+	+	+	+	+	+	+

Bei der Konstruktion von Versuchsplänen wird eine spezielle Codierung verwendet. Werden alle Faktoren auf die minimale Stufe (-) eingestellt, erhält der Versuch die Codierung (1). Alle Faktoren, die auf die maximale Stufe (+) eingestellt werden, werden mit ihrem Kleinbuchstaben codiert. Sind beispielsweise die Faktoren A und B auf maximaler Stufe eingestellt, so lautet die Codierung „ab“. Die Vorzeichen für die Wechselwirkungen ergeben sich aus der Multiplikation der Vorzeichen der Faktoren.

Der Versuchsaufwand steigt mit der Anzahl an Faktoren exponentiell an. Das Ziel der statistischen Versuchsplanung liegt einerseits darin, den Versuchsaufwand in einem vertretbaren Ausmaß zu halten und andererseits die Wechselwirkungen der Faktoren untereinander zu bestimmen. Erfahrungsgemäß haben Mehrfachwechselwirkungen einen

geringeren Effekt, weshalb sie gegebenenfalls vernachlässigt werden. Häufig werden teilfaktorielle Versuchspläne eingesetzt, bei denen statt einer Wechselwirkung ein weiterer Faktor untersucht wird [132]. Damit reduziert sich der Versuchsaufwand zu Lasten einer geringeren Auflösung (Abschn. 2.8.3) Die Anzahl von Versuchen bei teilfaktoriellen Versuchsplänen ergibt sich zu

$$N = S^{m-q}, \tag{2.49}$$

q = Faktor, welcher anstelle einer Wechselwirkung bestimmt wird.

Drei Faktoren können auf zwei Stufen bereits mit vier Versuchen bestimmt werden (Tabelle 2.2).

Tabelle 2.2: Teilfaktorieller  $2^{3-1}$ -Versuchsplan.

Versuch	Codierung	Faktoren und Wechselwirkungen		
		A BC	B AC	AB C
1	c	-	-	+
2	a	+	-	-
3	b	-	+	-
4	abc	+	+	+

In diesem Beispiel wird der Wechselwirkung AB ein insignifikanter Effekt unterstellt, weshalb ein weiterer Faktor C untersucht wird. Dadurch reduziert sich der Versuchsaufwand im Vergleich zu einem vollfaktoriellen Versuchsplan um die Hälfte, jedoch können die Effekte nicht mehr eindeutig den Faktoren zugeordnet werden, da diese mit vermeintlich insignifikanten Zweifachwechselwirkungen vermengt sind.

Ein weiterer Vorteil des teilfaktoriellen Versuchsplans ist, dass dieser bei Bedarf erweitert werden kann und durch zusätzliche Versuche nachträglich ein vollfaktorieller Versuchsplan entsteht.

Versuchspläne sind in der Regel orthogonal konstruiert, sodass die Effekte trotz unterschiedlicher Faktorkombinationen und Stufen noch eindeutig den einzelnen Faktoren zugeordnet werden können (*unvermengte* Faktoren). Bei einem orthogonalen Versuchsplan kann der Schätzwert für einen Effekt eines Faktors unabhängig von anderen Faktoren oder Wechselwirkungen bestimmt werden. Voraussetzungen für Orthogonalität sind, dass keine zwei Spalten eines Versuchsplans miteinander korrelieren und das Skalarprodukt jeder beliebigen Spalte zu einer anderen 0 ergibt (vgl. Tabelle 2.1) [131].

### 2.8.3 Auflösung von Versuchsplänen

Die Auflösung eines Versuchsplans gibt an, inwiefern Effekte bestimmten Faktoren oder Wechselwirkungen eindeutig zugeordnet werden können oder aber mit ihnen vermenget sind. Versuchspläne haben mindestens die Auflösungsstufe III und können bis V+ gehen (Tabelle 2.3).

Tabelle 2.3: Überblick über die Auflösungsstufen von Versuchsplänen [131,132].

Auflösung	
III	Haupteffekte sind mit Zweifachwechselwirkungen vermenget. Nur zum Screening (Abschn. 2.8.4) geeignet.
IV	Haupteffekte sind mit Dreifachwechselwirkungen vermenget und Zweifachwechselwirkungen untereinander. Das Feld ist geeignet, um Haupteffekte sicher zu bestimmen, Zweifachwechselwirkungen lassen sich jedoch nicht eindeutig zuordnen.
V	Haupteffekte sind mit Vierfachwechselwirkungen vermenget und Dreifachwechselwirkungen mit Zweifachwechselwirkungen.
V+	Haupteffekte sind mit Fünffachwechselwirkungen, Zweifachwechselwirkungen mit Vierfachwechselwirkungen und Dreifachwechselwirkungen untereinander vermenget. Im Vergleich zur Auflösungsstufe V ist jedoch kein großer Genauigkeitsgewinn zu erwarten.

### 2.8.4 Screening

Ein Screening stellt keinen spezifischen Versuchsplan dar, sondern kann ein teilfaktorieller Versuchsplan oder ein anderer spezieller Versuchsplan mit niedriger Auflösung sein, bei dem viele Haupteffekte mit möglichst geringem Versuchsaufwand identifiziert werden sollen. Im Anschluss folgt häufig eine Erweiterung oder die Durchführung eines neuen Versuchsplans, um die Wechselwirkungen der relevanten Haupteffekte zu bestimmen. Gemäß Gl. 2.48 ist die Untersuchung vieler Faktoren mit einem erheblichen Versuchsaufwand verbunden, weshalb bei einem Screening die Stufenanzahl auf zwei begrenzt wird. Dies hat zur Folge, dass lediglich lineare Effekte untersucht werden können.

### 2.8.5 Plackett-Burman-Versuchsplan

Der Plackett-Burman-Versuchsplan wird zum Screening von Haupteffekten eingesetzt und benötigt einen besonders geringen Versuchsaufwand. Meist besitzt er die Auflösungsstufe III. Bei einer nachträglichen Verdoppelung der Versuche („Faltung“) kann der Plackett-Burman-Plan die Auflösungsstufe IV erreichen, wobei die Haupteffekte nur noch mit

Dreifachwechselwirkungen vermengt sind. Die Anzahl der Versuche in einem Plackett-Burman-Versuchsplan ist ein Vielfaches von vier ( $N = 4, 8, 12, \dots$ ). Der Unterschied zu einem teilfaktoriellen Versuchsplan liegt in der Vermengung der Wechselwirkung mit den Faktoren. Bei teilfaktoriellen Versuchsplänen der Auflösungsstufe III ist jede Wechselwirkung immer nur mit einem bestimmten Faktor komplett vermengt. Stattdessen würde bei einem Plackett-Burman-Versuchsplan die Wechselwirkung AB mit allen Faktoren gleichermaßen vermengt sein außer den Faktoren A und B. In diesem Zusammenhang wird von einer „Verschmierung“ gesprochen. Bei einem Plackett-Burman-Versuchsplan mit acht Versuchen und sieben Faktoren wäre die Wechselwirkung AB mit den Faktoren C, D, E, F und G verschmiert. Der Vorteil des Verschmierens ist, dass die einzelnen Effekte der Faktoren nicht so stark verfälscht werden, da sich kleine bis mittelgroße Effekte von Wechselwirkungen über die Faktoren verteilen. Bei großen Effekten von Wechselwirkungen hat sich gezeigt, dass der Plackett-Burman-Versuchsplan nicht anwendbar ist und dass ihr Einfluss bei einem Versuchsplan mit der Auflösungsstufe V oder höher untersucht werden sollte [132]. Plackett-Burman-Versuchspläne werden mit irregulären Feldern konstruiert. Das bedeutet, dass das Produkt zweier Spalten nur zu diesen Spalten orthogonal ist, aber nicht zu anderen Spalten des Versuchsplans. Die Konstruktion erfolgt, indem alle Vorzeichen der ersten bis zur vorletzten Zeile einer Spalte zur nächsten Spalte nach unten verschoben werden (Tabelle 2.4). Die letzte Zeile enthält nur Minuszeichen.

Tabelle 2.4: Plackett-Burman-Versuchsplan mit 8 Versuchen und 7 Faktoren.

Versuch	Faktoren und Wechselwirkungen						
	A	B	C	D	E	F	G
1	-	+	-	+	+	+	-
2	-	-	+	-	+	+	+
3	+	-	-	+	-	+	+
4	+	+	-	-	+	-	+
5	+	+	+	-	-	+	-
6	-	+	+	+	-	-	+
7	+	-	+	+	+	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-

## 2.8.6 Multiple Regression und Response Surface Model

Nach der Durchführung eines Versuchsplans wird ein Modell häufig in Form einer einfachen linearen Regression oder bei mehreren Faktoren in Form einer multiplen, linearen Regression beschrieben:

$$\eta = \beta_0 + \sum_{j=1}^m \beta_j x_j, \quad (2.50)$$

$\beta$  = Regressionsparameter,  $x$  = Faktor.

Bei einer linearen Regression sind lediglich die Regressionsparameter als linear definiert [133], wobei die Faktoren einen nichtlinearen Effekt aufweisen können. Mit einer geeigneten Transformation können die Effekte jedoch in einigen Fällen linearisiert werden.

Bei der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wird eine Ausgleichsgerade zwischen den Modellvorhersagen ( $\hat{Y}$ ) und den gemessenen Werten ( $Y$ ) gelegt, so dass die Abstände (Residuen =  $Y_i - \hat{Y}_i$ ) möglichst gering werden (Abbildung 2.22). Indem die Summe der quadrierten Residuen

$$S = \sum_{i=1}^N (Y_i - \hat{Y}_i)^2 \quad (2.51)$$

minimiert wird, erfolgt eine Schätzung der Regressionsparameter.

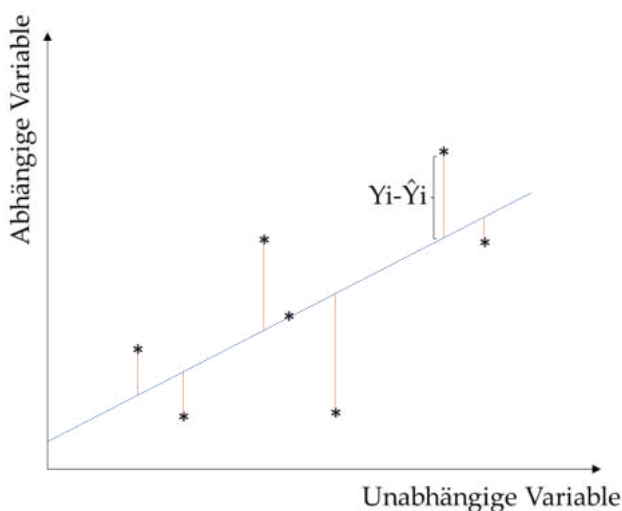


Abbildung 2.22: Methode der kleinsten Fehlerquadrate.

Die Untersuchung von quadratischen Effekten (Modell zweiten Grades) ist nur mit einer höheren Stufenanzahl von mindestens drei Stufen möglich, weshalb der Versuchsaufwand stark ansteigt. Häufig wird daher zunächst ein Screening zur Ermittlung signifikanter

Faktoren durchgeführt, um in einem zweiten Schritt mit einem Response Surface Model eine verbesserte Einstellung der Faktoren zu finden und sie auf quadratische Effekte und Wechselwirkungen zu untersuchen. Gleichung 2.50 wird zu einem linearen multiplen Regressionsmodell zweiten Grades erweitert:

$$\eta = \beta_0 + \sum_{j=1}^m \beta_j x_j + \sum_{j=1}^m \sum_{k=j+1}^m \beta_{jk} x_j x_k + \sum_{j=1}^m \beta_{jj} x_j^2. \quad (2.52)$$

Der erste Term beschreibt die Modellkonstante, der zweite Term einzelne Faktoren, der dritte Term Wechselwirkungen und der vierte Term quadratische Effekte. Die Bezeichnung Response Surface Model ist darauf zurückzuführen, dass der Einfluss von zwei Faktoren auf die Prozessantwort anschaulich als Fläche mit Minimum und Maximum dargestellt (Abbildung 2.23) und die Prozessantwort somit verbessert werden kann.

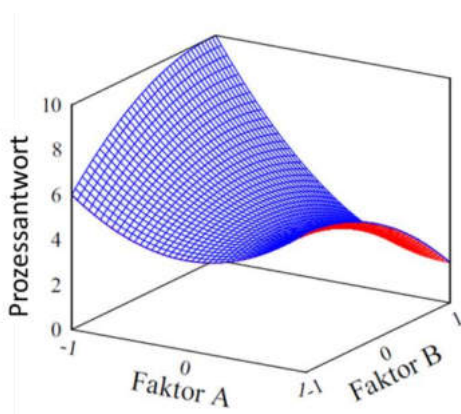


Abbildung 2.23: Response Surface (Wirkungsfläche) zweier Faktoren A und B. Bildquelle [131].

Grundsätzlich können auch kubische Effekte oder Modelle höheren Grades untersucht werden, wobei die hinzugewonnene Prozesskenntnis den Aufwand in der Regel nicht rechtfertigt. Aus dem gleichen Grund finden vollfaktorielle Versuchspläne des Typs  $3^m$  kaum Verwendung (Abschn. 2.8.2). Durch spezielle Designs (Abschn. 2.8.7) steigt die Anzahl der Versuche bei der Betrachtung von quadratischen Modellen nur moderat an.

### 2.8.7 Central Composite Design

Ein Central Composite Design (CCD, zentral zusammengesetzter Versuchsplan) ist ein Response Surface Model zur Bestimmung von quadratischen Effekten und zur Verbesserung der Prozessantwort. Der Kern ist ein zweistufiger Versuchsplan ( $2^m$  oder  $2^{m-q}$ ), welcher durch zusätzliche Zentralpunkte und Sternpunkte ( $\alpha$ ) ergänzt wird (Abbildung 2.24).

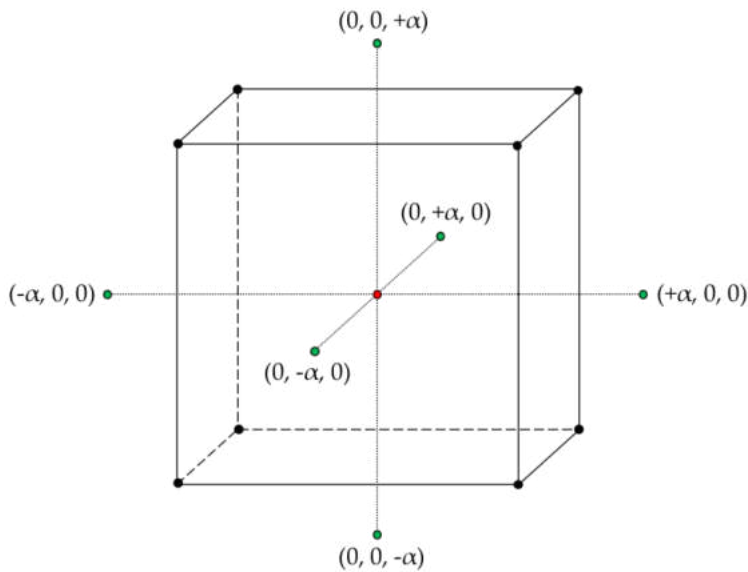


Abbildung 2.24: Central Composite Design mit  $2^3$ -Würfel als Grundgerüst (schwarz) und Erweiterung durch Zentralpunkt (rot) und Sternpunkte (grün).

Die notwendige Anzahl an Versuchen ist:

$$N = 2^{(m-q)} + n_0 + 2m, \quad (2.53)$$

$n_0$  = Zentralversuch.

Bei fünf Faktoren müssen in einem  $2^5$ -CCD somit 43 Versuche durchgeführt werden, wohingegen bei einem  $3^5$ -Versuchsplan 243 Versuche notwendig wären, um die quadratischen Effekte zu untersuchen. Bei noch höherer Faktoranzahl könnte als Kern für ein CCD ein teilfaktorieller Versuchsplan ( $2^{m-q}$ ) mit reduziertem Versuchsaufwand dienen (Tabelle 2.5), da der Effekt höherer Wechselwirkungen in der Regel vernachlässigbar ist.

Tabelle 2.5: Orthogonales CCD bei bestimmtem Abstand der Sternpunkte zum Zentralpunkt.

Faktoranzahl	Kern des Versuchsplans	Anzahl der Versuche	$\alpha_{\text{Orthogonal}}$	$\alpha_{\text{Drehbar}}$
2	$2^2$	9	1,000	1,414
3	$2^3$	15	1,215	1,682
4	$2^4$	25	1,414	2,000
5	$2^{5-1}$	27	1,547	
	$2^5$	43	1,596	2,378
6	$2^{6-1}$	45	1,724	
	$2^6$	77	1,761	2,282
7	$2^{7-1}$	79	1,885	
8	$2^{8-2}$	81	2,000	

Damit Orthogonalität gegeben ist und die quadratischen Effekte nicht miteinander korrelieren, müssen die Sternpunkte je nach Faktoranzahl einen bestimmten Abstand zum



Zentralpunkt aufweisen (Tabelle 2.5, vorletzte Spalte). Wenn Vertrauensintervalle richtungsunabhängig ermittelt werden sollen und ihre Breite nur noch vom Abstand des Punktes zum Zentralpunkt abhängt, liegt ein drehbarer Versuchsplan vor (Tabelle 2.5, letzte Spalte). Die Orthogonalitätsbedingung eines CCD lässt sich berechnen aus

$$\alpha^2 = 0,5 \cdot (\sqrt{N_G \cdot N_K} - N_K), \quad (2.54)$$

$N_G$  = Versuchsanzahl gesamt aus Gl. 2.53,

$N_K$  = Versuchsanzahl Kern aus Gl. 2.49.

Ein Versuchsplan ist drehbar, wenn

$$\alpha^2 = \sqrt{2^{m-q}} \quad (2.55)$$

gilt. Ein Versuchsplan ist nicht auf die Anzahl der Versuche in Tabelle 2.5 beschränkt. Es können Wiederholungsversuche bei ein und derselben Faktoreinstellung durchgeführt werden, damit die Streuung der entsprechenden Messwerte besser geschätzt werden kann. Je mehr Wiederholungsversuche durchgeführt werden, desto höher wird der für die Orthogonalität nach Gl. 2.54 erforderliche Abstand des Sternpunktes vom Zentralpunkt ( $\alpha_{\text{Orthogonal}}$ ). Dadurch kann bei genügend Wiederholungsversuchen ein Versuchsplan sowohl orthogonal als auch drehbar sein [132].

### 2.8.8 Hypothesentest, Signifikanzniveau, Konfidenzintervall

Mit einer Hypothese wird eine bestimmte mathematische Annahme aufgestellt, beispielsweise dass ein Faktor in einem Versuchsplan einen statistisch signifikanten Effekt auf die zu untersuchende Prozessantwort besitzt oder stattdessen keinen Effekt ausübt und die Messwerte durch eine rein zufällige Streuung erhalten wurden. Die Nullhypothese soll in der Regel widerlegt werden und ihre mathematische Annahme beruht in vielen Fällen darauf, dass z.B. kein („Null“) Effekt vorhanden ist und die Abweichung zwischen dem Ergebnis einer Rechnung und dem Messergebnis aus dem Experiment rein zufallsbedingt aufgetreten ist. Die Alternativhypothese geht normalerweise vom Gegenteil aus, dass z.B. ein Effekt vorhanden ist und die Ergebnisse nicht rein zufällig streuen, sondern von einem bestimmten Faktor abhängen. Hypothesentests funktionieren meist nach dem Prinzip, dass eine Annahme (Nullhypothese) widerlegt werden soll, was aber nicht bedeutet, dass die Alternativhypothese automatisch bestätigt wird. Beim Verwerfen der Nullhypothese wird jedoch von der

Richtigkeit der Alternativhypothese ausgegangen, solange diese nicht widerlegt wird. In der vorliegenden Arbeit werden statistische Tests zur Auswertung von Versuchsplänen oder zur Beurteilung, ob eine Normalverteilung der Residuen vorliegt, durchgeführt. Dazu werden neben dem F-Test der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilk-Test angewendet. Die Durchführung dieser Hypothesentests wurde in der Literatur vielfach beschrieben (z.B. [134,135]) und ist nicht Teil dieser Arbeit.

Von einer statistischen Signifikanz eines Faktors wird gesprochen, wenn die Nullhypothese mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit bzw. Sicherheit verworfen werden kann. Ist das Resultat eines Versuchsplans beispielsweise, dass ein Faktor signifikant ist mit 5% Irrtumswahrscheinlichkeit (= Signifikanzniveau,  $p = 0,05$ ), kann die Nullhypothese mit 95% Wahrscheinlichkeit verworfen werden und ein möglicher Irrtum, dass die Messwerte nur auf Grund eines Zufalls erhalten wurden, beträgt 5%. Ab wann ein Ergebnis als signifikant gilt ( $p = 0,05$  oder  $0,01$  oder ...), wird subjektiv vom Tester festgelegt und hängt oftmals von der Aufgabenstellung ab.

Ein niedriger p-Wert erlaubt mit einer entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeit eine Aussage darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit sich zwei Ergebnisse signifikant voneinander unterscheiden, macht jedoch keine Aussage über die Effektstärke. Zwei Ergebnisse können sich zwar statistisch signifikant unterscheiden, aber der Effekt auf die Prozessantwort mag so gering sein, dass er womöglich für die Fragestellung unerheblich ist. Daher sollte neben dem p-Wert der Vertrauensbereich (Konfidenzintervall) angegeben werden, um die Interpretation von Ergebnissen zu erleichtern. Vertrauensbereiche werden ebenfalls subjektiv festgelegt. Ein Vertrauensbereich von 95% bedeutet z.B., dass sich innerhalb bestimmter Grenzen der wahre Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% befindet [131,132].

### 2.8.9 Voraussetzung für die Auswertung von statistischen Versuchsplänen

Damit Haupteffekte unverzerrt geschätzt und Signifikanztests durchgeführt werden können, müssen folgende Annahmen erfüllt sein:

$$\text{Annahme 1: } \text{Var}(U_i) = \sigma_i^2 = \sigma^2 \quad (2.56)$$

Die Verteilung der Residuen (U) muss für jeden Beobachtungswert einer unabhängigen Variablen die gleiche Varianz ( $\sigma^2$ ) aufweisen (Homoskedastizität). Homoskedastizität lässt sich prüfen, indem in einem Streudiagramm die studentisierten Residuen gegen die

unstandardisierten, vorhergesagten Werte der abhängigen Variablen aufgetragen werden. Die einzelnen Residuen sollten sich gleichmäßig im Diagramm verteilen und keine Muster oder Trichterform aufweisen.

$$\text{Annahme 2: } E(U) = 0 \quad (2.57)$$

Die Verteilung der Residuen hat einen Erwartungswert von 0. Somit müssen die Residuen gleichmäßig um den wahren Wert der abhängigen Variablen verteilt sein.

$$\text{Annahme 3: } \text{Cov}(X_i U_i) = 0 \quad (2.58)$$

Residuen müssen unabhängig von den Werten der unabhängigen Variablen sein (Kovarianz = 0) und eine konstante Varianz besitzen. Ein niedriger Wert einer unabhängigen Variablen darf demnach z.B. keine kleinere Varianz in der Verteilung der Residuen aufweisen als bei einem großen Wert.

$$\text{Annahme 4: } \text{Cov}(U_i U_j) = 0 \text{ (mit } i \neq j) \quad (2.59)$$

Die Residuen müssen voneinander unabhängig sein. Zum Beispiel dürfen die Residuen nicht deshalb hoch sein, weil im Versuch vorher oder nachher die Residuen ebenfalls hoch waren (Autokorrelation). Die Prüfung auf Autokorrelation der Residuen wird mit einem Zeitreihendiagramm durchgeführt. Die Residuen aufeinanderfolgender Versuche müssen unabhängig voneinander sein, weshalb das Diagramm keine Trends und ungewöhnliche Muster aufzeigen darf.

$$\text{Annahme 5: } U_i \sim N(0, \sigma^2) \quad (2.60)$$

Zur Durchführung von Signifikanztests muss zusätzlich die Annahme erfüllt sein, dass die Residuen bei allen Werten der unabhängigen Variablen normalverteilt sind mit dem Erwartungswert 0 und konstanter Varianz. Die Normalverteilung der Residuen lässt sich beim Auftrag der Residuen in ein Wahrscheinlichkeitsnetz prüfen. Bei einer Normalverteilung liegen die Residuen nahe an der Diagonalen. Wenn die Residuen weiter entfernt liegen oder wenn sie eine starke S-Form bilden, gilt dies als Anzeichen für die Verletzung der Annahme ihrer Normalverteilung [136–139].

## 2.8.10 Bootstrap als nichtparametrisches Verfahren zur Auswertung von statistischen Versuchsplänen

Das Bootstrap-Verfahren setzt keine konkrete Verteilungsannahme voraus, weshalb seine Anwendung empfohlen wird, wenn die Normalverteilungsannahmen der Residuen in Abschnitt 2.8.9 verletzt werden. Beim Bootstrap-Verfahren wird eine große Menge an Bootstrap-Stichproben aus der gegebenen Stichprobe erzeugt, wobei das Verfahren auf dem Resampling-Prinzip beruht (Abbildung 2.25).

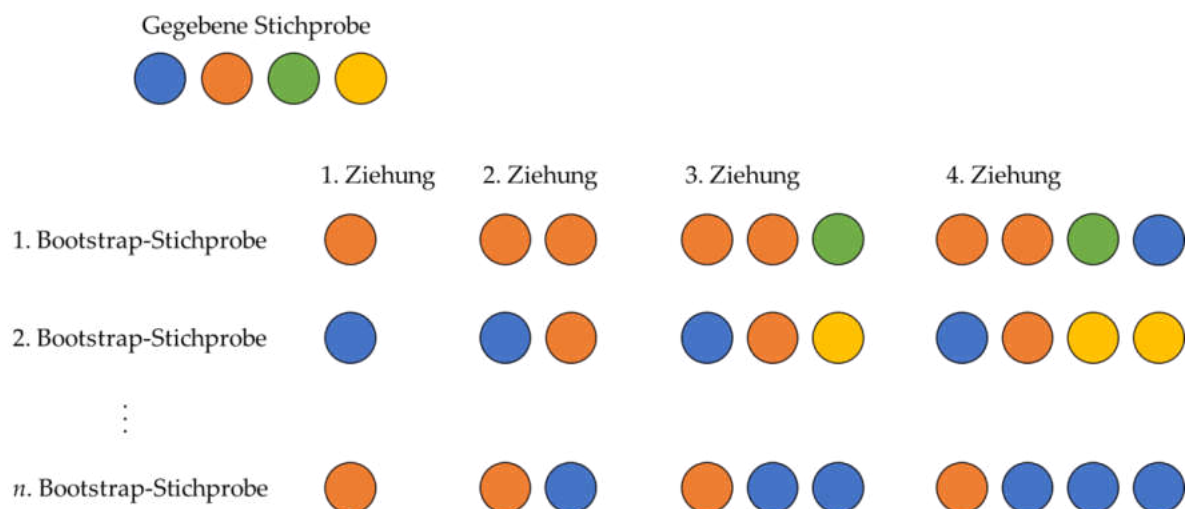


Abbildung 2.25: Prinzip des Bootstrap-Verfahrens.

Dabei wird  $n$ -mal aus der gegebenen Stichprobe gezogen, wobei nach jeder Ziehung „zurückgelegt“ wird und die Daten nicht aus der Stichprobe entfernt werden, sodass sie potenziell bei der nächsten Ziehung mit der gleichen Wahrscheinlichkeit erneut gezogen werden können. Daraus ergibt sich eine Bootstrap-Stichprobe, für die eine selbstständige Regressionsschätzung durchgeführt wird. Dieses Verfahren wird idealerweise mindestens 10000-mal wiederholt, sodass sich entsprechend viele Bootstrap-Stichproben mit eigenen Regressionsschätzungen ergeben. Aus der Vielzahl an Bootstrap-Stichproben wird je eine empirische Verteilung für die geschätzten Regressionsparameter  $(\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_i)$  erstellt, wobei die neu entstandene Verteilung die Bestimmung von Konfidenzintervallen und Standardfehlern zulässt. Das Erzeugen einer Bootstrap-Stichprobe aus der (ursprünglichen) gegebenen Stichprobe kann als Analogie zum Ziehen von Stichproben aus einer Gesamtpopulation betrachtet werden. Die Regressionsparameter werden durch das Bootstrap-Verfahren zwar nicht besser geschätzt als bei der herkömmlichen linearen Regression mit der Methode der kleinsten Quadrate, jedoch wird die Streuung der

Regressionsparameter in der Regel robuster, wodurch Signifikanztests und Konfidenzintervalle zuverlässigere Werte liefern [137–139].

## 3 Materialien und Methoden

### 3.1 Verwendete Substanzen

Alle Substanzen entsprechen der Qualität des EAB [140].

#### 3.1.1 Natriumbenzoat

Natriumbenzoat als Natrium-Salz der Benzoesäure ist ein weißes, kristallines bis amorphes Pulver, das hygroskopisch und in Wasser leicht löslich ist [140].

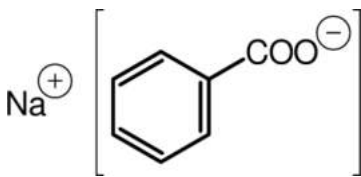


Abbildung 3.1: Strukturformel Natriumbenzoat. Bildquelle [140].

In Konzentrationen zwischen 0,1 – 0,5% (m/m) wird es als Konservierungsmittel vor allem in wasserhaltigen Arzneiformen zur peroralen oder kutanen Anwendung verwendet. Die antimikrobielle Wirkung beruht auf der Störung von elementaren Stoffwechselfvorgängen (Wechselwirkung mit Enzymen der Zellmembran) von niederen Pilzen und bestimmten Bakterien. Der konservierende Effekt gilt nur für die freie (undissoziierte) Säure, weshalb die antimikrobielle Wirkung stark pH-abhängig ist und der pH-Wert unter 5 liegen sollte [4,141,142]. Natriumbenzoat wird zur medizinischen Behandlung bei seltenen, genetisch vererbaren Stoffwechselerkrankungen wie der nichtketotischen Hyperglycinämie oder Hyperargininämie eingesetzt. Dabei werden Dosen von bis zu 375 mg/ kg Körpergewicht pro Tag verabreicht [142–146]. Ritschel und Bauer-Brandl [1] beschreiben zudem beim Einsatz hoher Konzentrationen von 2 – 10% (w/w) eine Funktion als lösliches Gleitmittel in Injektions- oder Lösungstabletten. Im Gegensatz zu den lipophilen Gleitmitteln wie den Stearaten erfolgt keine Zerfalls- und Auflösungsverzögerung. Verwendet wurde Natriumbenzoat der Firma S3 Chemicals, Bad Oeynhausen, Deutschland.

#### 3.1.2 Hilfsstoffe für die Agglomeration

Das Polysaccharid **Mikrokristalline Cellulose** (MCC) ist ein weißes, feines und hygroskopisches Pulver aus  $\beta$ -glykosidisch 1,4 verknüpften Glucosebausteinen mit einem Polymerisationsgrad von etwa 200 – 300. Es wird aus Zellstoff oder Rohcellulose durch Mineralsäurebehandlung von überwiegend amorpher  $\alpha$ -Cellulose partiell depolymerisiert,

getrocknet und mechanisch zerkleinert. Es ist in Wasser praktisch unlöslich. MCC ist in verschiedenen Feinheitsgraden erhältlich und besitzt je nach Rezeptur eine Vielzahl von pharmazeutischen Anwendungen. Es wird als Füllmittel in der Agglomeratherstellung und Kapselfüllung, als Trockenbindemittel in der Direkttablettierung, als schwaches Sprengmittel für Tabletten, als Verdickungsmittel in flüssigen und halbfesten Zubereitungen oder seltener als Pudergrundlage verwendet. Durch den hohen Kristallinitätsgrad und das Wasseraufnahmevermögen besitzt MCC eine gute plastische Verformbarkeit, weshalb es sich bei der Herstellung von Pellets in der Rotor-Wirbelschicht bewährt hat. Es wird eine Konzentration zwischen 10 – 45% empfohlen, wobei auch die Herstellung reiner MCC Pellets möglich ist [1,4,6,22,39,44,140,142,147].

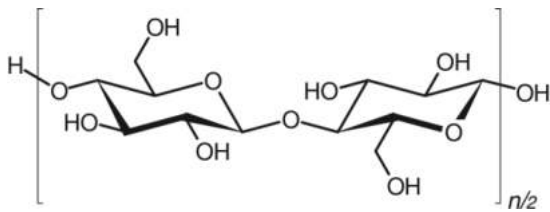


Abbildung 3.2: Strukturformel Mikrokristalline Cellulose. Bildquelle [140].

Für die Untersuchungen wurde MCC mit dem Handelsnamen Avicel PH101 (FMC International, Cork, Irland) mit einer mittleren Partikelgröße von 50  $\mu\text{m}$  eingesetzt.

**Povidon** (Polyvidon, Polyvinylpyrrolidon, PVP, Kollidon<sup>®</sup>) ist ein Polymerisationsprodukt des Vinylpyrrolidons und ein weißes, hygroskopisches Pulver. Die in Wasser gut lösliche Form wird als Bindemittel, Viskositätserhöher oder Filmbildner, dagegen die unlösliche, quervernetzte Form vor allem als Tablettsprengmittel eingesetzt. Lösliches Povidon führt zu harten und stabilen Agglomeraten und Tabletten. Der K-Wert gibt die relative Molmasse an und liefert einen Hinweis auf Viskosität und Bindemittleigenschaften [1,6,140,147]. Für die Untersuchungen wurde das lösliche Polyvinylpyrrolidon K25 von Carl Roth GmbH (Karlsruhe, Deutschland) verwendet.

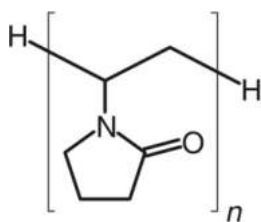


Abbildung 3.3: Strukturformel Povidon. Bildquelle [140].

**Macrogole** (Polyglycole, Polyethylenglycole, PEG) sind Polymergemische mit der allgemeinen Formel  $H-[OCH_2-CH_2]_n-OH$ , wobei  $n$  die Anzahl an Oxyethylen-Gruppen angibt. Der Macrogol-Typ wird durch eine Zahl beschrieben, welche die mittlere relative Molmasse angibt. Das verwendete PEG 6000 (Clariant, Gendorf, Deutschland) ist eine weiße, wachsartige Substanz und in Wasser sehr leicht löslich. Es wird als Gleit- und Trennmittel, als Glanzmittel in Überzügen, als Bindemittel und als hydrophile Salben- bzw. Suppositoriengrundlage eingesetzt. Ein Zusatz von geringen Mengen PEG zu anderen Bindemitteln und Filmbildnern hat einen weichmachenden Effekt und erhöht die Elastizität der Filme [1,4,6,22,48,140,142,147].

### 3.1.3 Hilfsstoffe für das Coating

**Cellets®** (IPC, Dresden, Deutschland) ist ein Handelsname für MCC-Pellets. Sie weisen eine hohe mechanische Belastbarkeit auf und besitzen eine nahezu sphärische Form (Sphärizität  $\geq 0,9$ ), was einen homogenen Coatingauftrag ermöglicht [10]. Es wurden Cellets 90 (63 – 125  $\mu\text{m}$ ), Cellets 200 (200 – 355  $\mu\text{m}$ ), Cellets 700 (700 – 850  $\mu\text{m}$ , selbst hergestellte Fraktion) und Cellets 1000 (1000 – 1400  $\mu\text{m}$ ) eingesetzt.

Als **Polyacrylat-Dispersion** (PEMMA-D, Eudragit® NE, Kollicoat®) werden wässrige Copolymerisate auf Basis von Ethylacrylat und Methylmethacrylat mit einer mittleren relativen Molmasse von etwa 800.000 bezeichnet. Die Primärpartikel der milchigen Latex-Dispersion mit 30% Feststoffgehalt (Eudragit® NE 30 D) sind etwa 100 nm groß und entstehen durch Emulsionspolymerisation. Die Dispersion wird als pH-unabhängiger Retardüberzug verwendet, wobei der unlösliche Polymerfilm bei Wasserkontakt zu quellen beginnt und dadurch für den gelösten Arzneistoff permeabel wird. Da die Arzneistofffreigabe diffusionsgesteuert erfolgt, lässt sich die Geschwindigkeit über die Filmdicke steuern. Eudragit NE besitzt eine minimale Filmbildetemperatur von 5 °C und benötigt deshalb keine Weichmacherzusätze. Beim Auftrag entstehen flexible Filme, die eine Reißfestigkeit von etwa 8 N/mm<sup>2</sup> und eine Reißdehnung von 600% erreichen können. Allerdings wird auf die Notwendigkeit von Trennmitteln wie z.B. Talkum hingewiesen, um ein Verkleben der Partikel untereinander zu vermeiden [1,4,48,140,142,148].



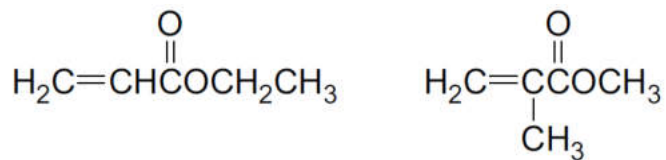


Abbildung 3.4: Strukturformel Ethylacrylat (links) und Methylmethacrylat (rechts). Bildquelle [149].

**Magnesiumstearat** ist eine Verbindung aus Magnesium und einem Gemisch fester, organischer Säuren, wobei Magnesiumstearat und Magnesiumpalmitat mindestens 90% des Gehalts ausmachen. Es ist ein weißes, sich fettig anführendes Pulver und in Wasser praktisch unlöslich. Magnesiumstearat wird als Fließ-, Gleit- und Trennmittel bei der Agglomerat-, Tabletten- und Kapselherstellung und als Trennmittel in klebrigen Filmüberzügen verwendet. Besonders in größeren Mengen (> 1%, w/w) kann es durch Lipophilisierung von Oberflächen einen Einfluss auf den Zerfall von Tabletten und die Freisetzung des Arzneistoffs haben. Weiterhin wird Magnesiumstearat als Antistatikum bei elektrostatisch aufgeladenen Schüttgütern verwendet, indem es die interpartikuläre Reibung verringert [1,4,6,48,140,142,148,150,151].

**Talkum** ist ein natürlich vorkommendes, pulverisiertes Magnesiumsilicat mit der chemischen Formel  $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ , wobei in der Regel noch geringe Anteile weiterer Mineralien enthalten sind. Das Pulver ist weiß und in Wasser unlöslich. Es wird als Gleit- und Fließregulierungsmittel in Tabletten und Kapseln und als Antiklebemittel in überzogenen Arzneiformen beim Coating verwendet [140,147].

### 3.1.4 Hilfsstoffe für die Tablettierung

**Lactose-Monohydrat** ist ein weißes, kristallines Pulver mit schwach süßem Geschmack, das in Wasser leicht löslich ist. Beim verwendeten Typ FlowLac®100 handelt es sich um eine sprühgetrocknete Form des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrats, sodass teilweise ein amorpher Zustand der Substanz vorliegt, die ein verbessertes Kompressionsverhalten zeigt und deshalb als Füllstoff verwendet wird. Zur besseren Tablettierbarkeit wird eine Mischung mit MCC empfohlen [1,140,142].

**Croscarmellose-Natrium** ist das Natriumsalz der quervernetzten Carboxymethylcellulose. Es handelt sich um ein weißes, hygroskopisches Pulver, das in Wasser praktisch unlöslich ist, jedoch ein hohes Wasseraufnahmevermögen besitzt und stark quillt. Dadurch wird es als Sprengmittel in Tabletten eingesetzt, um die Zerfallszeit zu verringern [1,140].

**Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat** ist ein weißes, kristallines Pulver, das praktisch unlöslich in Wasser ist und als Füll- und Bindemittel in der Tablettierung eingesetzt wird. In Säuren ist Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat jedoch löslich, wodurch es sich nicht zu Herstellung von Tabletten mit verzögerter Freisetzung eignet, da es sich im Magen teilweise löst. Beim Tablettieren zeigt die Substanz gute Eigenschaften auf Grund geringer elastischer Rückdehnung und ist im Vergleich zu anderen Füllstoffen deutlich weniger hygroskopisch. Die Freisetzung von Kristallwasser während der Lagerung kann jedoch zu Stabilitätsproblemen mit hydrolyseempfindlichen Wirkstoffen führen [1,140,142].

**Hochdisperses Siliciumdioxid** (Aerosil®) ist ein weißes, amorphes Pulver geringer Dichte und einer mittleren Partikelgröße von etwa 15 nm. Es ist praktisch unlöslich in Wasser. Auf Grund der geringen Partikelgröße hat es beim Vermischen mit anderen Substanzen die Eigenschaft, an diese zu adsorbieren und eine dünne Trennschicht zwischen den größeren Partikeln zu bilden, wodurch die interpartikuläre Reibung verringert wird. Daher wird hochdisperses Siliciumdioxid als Fließregulierungsmittel in Pressmischungen eingesetzt. Daneben bietet es weitere vielfältige Anwendungsmöglichkeiten und wird zum Beispiel als Zerfallshilfsmittel, Gelbildner oder als Stabilisator zur Vermeidung von Verklumpung eingesetzt [1,140].

**Saccharose** ist ein Disaccharid aus  $\alpha$ -Glucose und  $\beta$ -Fructose. Es ist eine weiß schimmernde, kristalline Substanz, welche in Wasser sehr gut löslich ist. Auf Grund des süßlichen Geschmacks wird es in pulverisierter Form als Füllstoff, Trockenbindemittel oder Süßungsmittel in Tabletten oder Lutschtabletten eingesetzt. In Tabletten neigt Saccharose zum Nachhärten, was zu höheren Zerfallszeiten bzw. Lösungszeiten führen kann, für Lutschtabletten jedoch ein Vorteil darstellt. Ein hoher Saccharose-Anteil in der Pressmischung führt zu Klebern an den Tablettierwerkzeugen und sollte daher begrenzt werden [1,140,142].

### 3.1.5 Sonstige Hilfsstoffe

Handelsüblicher **Leinsamen** wurde als Vergleichsmaterial in der Rotor-Wirbelschicht aufgewirbelt. Der Median  $x_{50,3}$  mit DBA beträgt 4,3 mm und die Dichte mit Luftvergleichspyknometer  $1,2 \text{ g/cm}^3$  (Abschn. 3.4.2).

## 3.2 Herstellungsanlagen

### 3.2.1 Wirbelschichtanlage

Die Wirbelschichtanlage GPCG 1.1 des Maschinenbauers Glatt GmbH (Binzen, Deutschland) ist für den Laborbedarf konzipiert. Die Anlage lässt sich umrüsten und ermöglicht drei verschiedenen Betriebsweisen:

1. Konventioneller Top-Spray- oder Bottom-Spray-Prozess (Abschn. 2.3)
2. Bottom-Spray-Prozess mit Wurster Rohr (Abschn. 2.3.1)
3. Tangential-Spray-Prozess mit Rotoreinsatz (Abschn. 2.3.2)

Der grundlegende Aufbau für den Top-Spray- und Bottom-Spray-Prozess ist in Abbildung 3.5 dargestellt. Der konische Prozessbehälter (5) wird mit dem Anpresstopf (4) über einen pneumatischen Anpresszylinder abgedichtet. Zwischen Prozessbehälter und Anpresstopf befindet sich ein Sieb, sodass das Pulver nicht in den Zuluftkanal herunterfallen kann. Oberhalb des Prozessbehälters befinden sich im Filtergehäuse (7) textile Produktrückhaltefilter (6), die in regelmäßigen Intervallen abgerüttelt werden (8). Partikel werden am Austrag aus dem Prozessbehälter gehindert und wieder zurückbefördert. Der Zuluftvolumenstrom wird über einen Ventilator (1) erzeugt, der sich im Abluftkanal innerhalb des Steuerschranks (10) befindet. Die Zuluft wird seitlich am Steuerschrank aus der Umgebungsluft angesaugt (Pfeile, Abbildung 3.5) und lässt sich über eine Abluftklappe (2) im Zuluftvolumenstrom regeln. Sie wird über einen Vorfilter geleitet, durch eine Elektroheizung (12) erwärmt und nach Verlassen des Prozessbehälters über einen Finalfilter gereinigt. Eine Konditionierung der Zuluftfeuchte ist bei der Standardausführung der Anlage nicht vorgesehen. Versuchsreihen wurden in zeitlich kurzen Abständen durchgeführt, um größere wetterabhängige Schwankungen in der Zuluftfeuchte zu vermeiden. Beim Sprühen wird die Granulierflüssigkeit über eine Schlauchpumpe zur außenmischenden Zweistoffdüse (Fa. Schlick, Model 970) in den Materialbehälter befördert. Über Druckluft wird die Granulierflüssigkeit zerstäubt. Die gravimetrische Dosierung zur Angabe der Sprühdosis in Abhängigkeit von der Pumpendrehzahl wird für jede Sprühflüssigkeit vorher über eine Kalibriergerade quantifiziert.

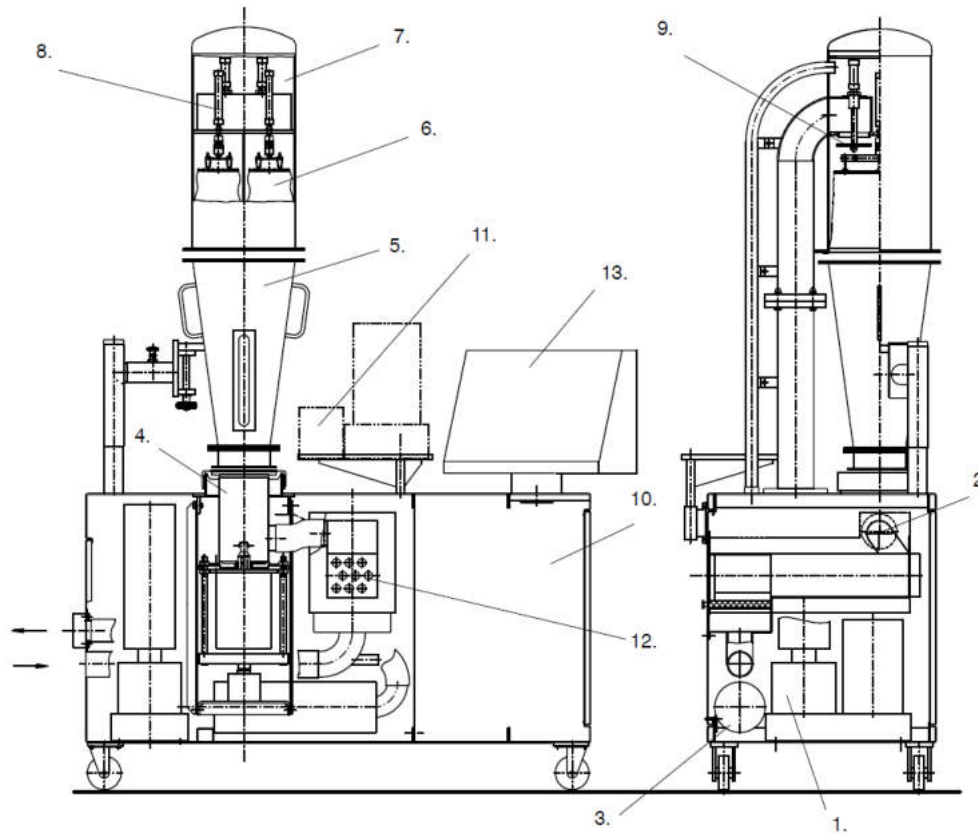


Abbildung 3.5: Konstruktionszeichnung der Wirbelschichtanlage GPCG 1.1 von Glatt: 1. Ventilator, 2. Regelbare Abluftklappe, 3. Schalldämpfer, 4. Anpresstopf, 5. Konischer Behälter für Top-Spray-, Bottom-Spray- oder Wurster-Prozess. Wahlweise auch runder Behälter für Rotoragglomeration, 6. Produktrückhaltefilter, 7. Filtergehäuse, 8. Rüttelzylinder, 9. Kammerklappen, 10. Steuerschrank, 11. Standort für Sprühpumpe, 12. Elektro-Heizung, 13. Bedienpult. Bildquelle [152].

Je nach Betriebsart gibt der Hersteller eine maximale Chargengröße von 5 l (Rotoreinsatz, konventionelle Wirbelschicht) oder 2,5 l (Wurster-Einsatz) an, wobei die Schüttdichte des Materials eine Rolle spielt.

### 3.2.1.1 Bottom-Spray-Prozess mit Wurster-Rohr

Die konische Form des Prozessbehälters beim Bottom-Spray-Prozess mit Wurster-Rohr ist nahezu identisch zum Top-Spray-Prozess. Unterschiede ergeben sich vor allem im Inneren des Prozessbehälters (Abbildung 3.6). Seitlich sind zwei Sichtfenster zur Beobachtung des Prozesses angebracht. In der Mitte des höhenverstellbaren Wurster-Rohrs befindet sich die Sprühdüse und darunter die Bodenplatte, deren Perforierung nach außen abnimmt, um die charakteristische Produktbewegung zu erzeugen (Abschn. 2.3.1). Am äußersten Rand der Bodenplatte befindet sich erneut eine Reihe mit großer Perforation, um eine Produktanhaftung an der Behälterinnenwand zu verhindern. Die Bodenplatte ist mit einem feinmaschigen Sieb bedeckt, damit das Produkt nicht in den Zuluftkanal gelangt. Die SFV-Sonde und der

Temperatursensor befinden sich auf oberer Höhe zwischen Wurster-Rohr und Behälterinnenwand.



Abbildung 3.6: Innenaufnahme des Materialbehälters mit Wurster-Einsatz der Wirbelschichtanlage GPCG 1.1 der Glatt GmbH. Eigenaufnahme vom 02.07.2020.

### 3.2.1.2 Tangentiale Wirbelschicht mit Rotoreinsatz

Im Gegensatz zum Bottom- und Top-Spray-Prozess besteht der Produkteinsatz bei der Rotor-Wirbelschicht aus einem runden Prozessbehälter mit darüber angeordnetem Entspannungsbehälter (Abbildung 3.7). Im Entspannungsbehälter sind Sichtfenster zur Beobachtung des Prozesses eingelassen. Der Antrieb für die Rotorplatte besteht aus einem stufenlos regelbaren Drehstrommotor im Gehäuseunterteil. Der untere Produktbehälter des Rotoreinsatzes ist in Abbildung 3.8 von oben mit eingesetzter Sonde dargestellt. Die Rotorplatte besitzt eine feine, geriffelte Oberfläche und wird über das Handrad in der Höhe verstellt, sodass die Größe des Spalts und die Strömung der Zuluft verändert werden (Abschn. 2.3.2). Die Sprühdüse wird tangential eingesetzt, wobei die Positionierung von Sprühdüse und SFV-Sonde manuell eingestellt werden. Über den Probenahmestutzen kann während des Prozesses eine Probe gezogen werden. Je nach Winkeleinstellung der Sonde befindet sich die Öffnung des Dispergierers unmittelbar über der Rotorplatte ( $0^\circ$ -Winkel), auf Höhe des Probenzugs ( $30 - 45^\circ$ ) oder oberhalb des Probenzugs ( $45 - 90^\circ$ ). Die Positionierung erfolgt gegen die Drehrichtung der Rotorplatte.

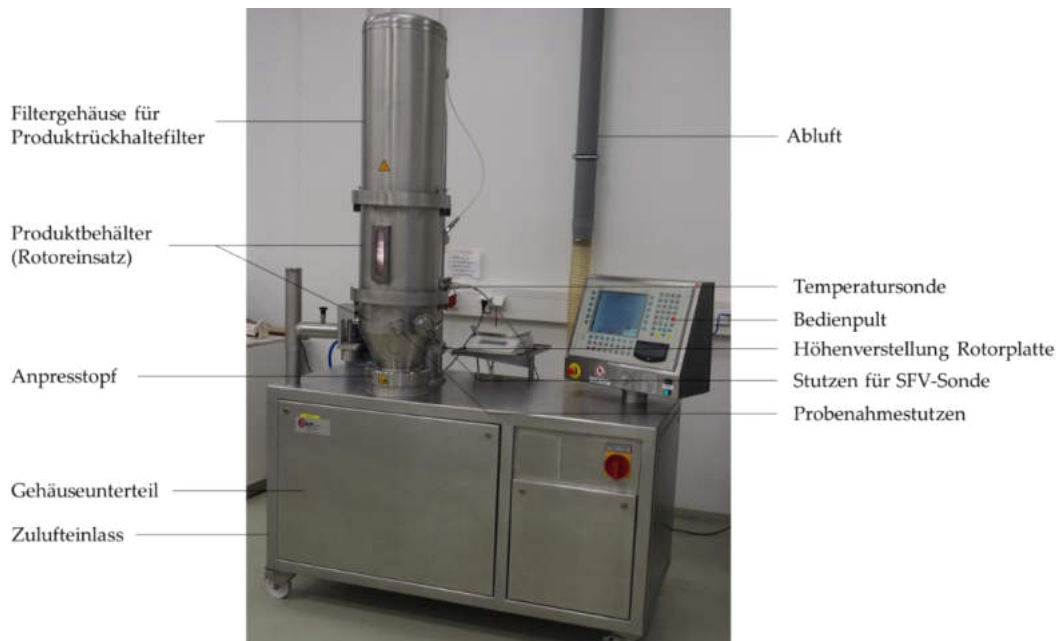


Abbildung 3.7: Wirbelschichtanlage GPCG 1.1 (Firma Glatt) von außen mit Rotoreinsatz. Eigenaufnahme vom 09.01.2018.



Abbildung 3.8: Innenaufnahme des Materialbehälters vom Rotoreinsatz der Wirbelschichtanlage GPCG 1.1 der Glatt GmbH. Eigenaufnahme vom 09.09.2019.

### 3.2.2 Tablettenpresse

Die Universal Perfecta II der Maschinenbaufirma Fette Compacting GmbH (Schwarzenbek, Deutschland) ist eine Rundläuferpresse für die Tablettierung und wird zum Verpressen der Rotor-Wirbelschichtprodukte verwendet. Die Anlage wird mit bis zu 24 Stempeln bestückt und produziert Tabletten mit einem Durchmesser von 7 bis 13 mm und einer Tablettendicke (Fülltiefe der Matrize) bis 16 mm. Die maximale Presskraft beträgt 80 kN, und der Matrizenstisch rotiert mit einer Drehzahl zwischen 13 – 60 U/min, was einem maximalen Durchsatz von 86.400 Tabletten pro Stunde entspricht. Abbildung 3.9 zeigt das Prinzip bei der Tablettierung auf einer Rundläuferpresse. Die Pressmischung wird über den Fülltrichter in die Bohrung der Matrizen (4) eingefüllt, welche Bestandteil des beweglichen Matrizenstisches

(5) sind. Mit jeder Matrize bewegen sich jeweils ein Ober- und Unterstempel (3, 6) mit. Diese befinden sich auf speziellen Gleitbahnen (2), die zu bestimmten Zeitpunkten für ein Anheben und Absenken der Stempel und somit gemeinsam mit der Druckrolle (2) für einer Verdichtung der Pressmischung sorgen. Beim Füllen befindet sich der Unterstempel in einer definierten Ausgangsposition, dessen Höhe davon abhängt, wie viel Pressmischung in die Matrize gefüllt werden und wie hoch die Tablettenmasse sein soll. Der Oberstempel ist in der obersten Position. Nach dem Füllen senkt sich die Gleitbahn mit Oberstempel und bewegt sich auf den Unterstempel zu. Die Pressmischung wird verdichtet, wobei über die Höhe der Druckrollen ein definierter Pressdruck eingestellt wird. Nach dem Pressen bewegen sich Unterstempel und Oberstempel nach oben, wobei die Tablette aus der Matrize ausgestoßen und über eine Rutsche aus der Tablettenpresse befördert wird. Vor dem erneuten Füllen bewegen sich die Stempel in ihre Ausgangsposition zurück.

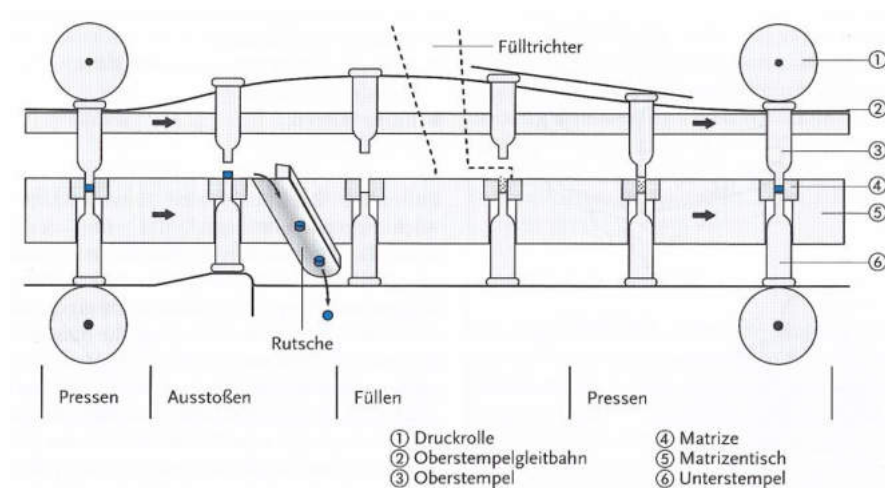


Abbildung 3.9: Schema der Tablettenherstellung auf einer Rundläuferpresse. Bildquelle [4].

### 3.3 Methoden zur Bestimmung von Partikelgröße, Partikelgrößenverteilung und Partikelform

#### 3.3.1 Ortsfilteranemometrie mit Parsum-Sonde

Die SFV-Sonde (Abschn. 2.6.4) mit der Modellbezeichnung IPP 70-S der Parsum GmbH wird zur Inline-Partikelgrößenmessung in der Wirbelschicht verwendet. Sie besteht aus einem Gehäuseteil, in dem die elektronischen Komponenten untergebracht sind und einem Schaft. Am Schaftende ist eine Nut als Messvolumen eingefräst, welches von beiden Seiten mit kratzfesten Saphirfenstern begrenzt wird. Parallele Laserstrahlen durchleuchten das

Messvolumen und treffen auf den Ortsfilter bestehend aus einem Gitter von 18 linear angeordneten Lichtwellenleitern mit alternierender Vernetzung (Abschn. 2.6.4) und einer individuellen Einzelfaser. Die messbare Partikelgröße liegt zwischen 50 – 6000  $\mu\text{m}$ , ist aber prozess- und materialabhängig. Die Sonde erlaubt die Messung von Partikelgeschwindigkeiten zwischen 0,01 und 50 m/s, wobei der Hersteller eine Partikelkonzentration im Messvolumen von 12% (Partikelgröße < 1 mm) und von 30% (Partikelgröße > 1 mm) empfiehlt [153]. Am Messvolumen ist ein Dispergierer des Typs D12 zur Ansaugung, Verdünnung und Beschleunigung von Partikelströmen montiert. Abbildung 3.10 zeigt den Aufbau des Dispergierers Typ D12. Der Dispergierer besteht aus drei Düsen, die seitlich Lufteinlässe besitzen und an eine Druckluftversorgung angeschlossen sind. Die obere Düse wird als Ringdüse bezeichnet und ist mit der externen Druckluftversorgung der Sonde verbunden („Air supply 3“). Der Partikelstrom, der in den Dispergierer gelangt, wird durch die externe Druckluft verdünnt, um Koinzidenz zu vermeiden. Periodisch wird über die Ringdüse außerdem alle 20 Sekunden ein starker Druckluftstrom ausgestoßen, der die Dispergiereröffnung von anhaftenden Partikeln befreit. Die externe Druckluft wird mit 1 – 5 l/min niedrig eingestellt, um Rückstaueffekte zu vermeiden, die dazu führen würden, dass die aus der Dispergiereröffnung herausströmende Druckluft zu einer Klassierung führen würde, indem feine Partikel herausgetragen werden. Die höhere Einstellung der internen Druckluft von 5 – 30 l/min führt in der zweiten Düse („Air Supply 2“) zu einem Sog, sodass Partikel in der Umgebung des Dispergierers eingesaugt werden. Die Partikel gelangen bis zur letzten Düse, wo sie ebenfalls durch die interne Druckluft beschleunigt werden („Air Supply 1“). Geringe Unterschiede in Größe und Dichte der Partikel führen während dieser Beschleunigungsstrecke zu einer Vereinzelung der Partikel. Zuletzt gelangen die Partikel in den Messbereich der Sonde, wo sie durch die Einzelfaser erfasst werden und ab diesem Punkt ihre Geschwindigkeit bis zum Austritt aus dem Messbereich mit Ortsfilter nicht mehr ändern sollten (Abschn. 2.6.4). Grundsätzlich sollte die Drucklufteinstellung weder zu niedrig noch zu hoch sein, damit eine isokinetische Probenahme erfolgt, die repräsentativ für das Partikelkollektiv im Prozessbehälter ist. Bei zu hoher Drucklufteinstellung besteht außerdem die Gefahr, dass beabsichtigte Agglomerate aus dem Prozess in kleinere Einheiten zerfallen [75,154].



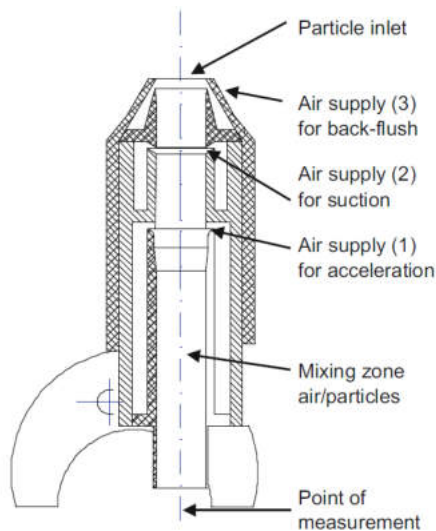


Abbildung 3.10: Aufbau des Dispergierers D11/D12. Bildquelle [154].

Die Sonde lässt sich auf verschiedene Arten positionieren. Der Winkel des Dispergierers wird auf die relative Position zur Rotorplatte bezogen (Abbildung 3.11).



Abbildung 3.11: Dispergierer der Sonde im 0° und 90° Winkel. Eigenaufnahme vom 09.09.2019.

Der Abstand der Sonde bezieht sich auf den Abstand der Eintrittsöffnung am Dispergierer zur Behälterwand, wenn sich dieser in der 90° Stellung befindet. Je nach Winkeleinstellung variiert der tatsächliche Abstand der Eintrittsöffnung zur runden Behälterwand und ist bei einer 0° Stellung kleiner als bei 90°. Dennoch wird diese vereinfachte Angabe genutzt, da häufig der Winkel und der Abstand des Dispergierers geändert werden und der tatsächliche Abstand während des Prozesses nicht ermittelt werden kann.

### 3.3.2 Dynamische Bildanalyse mit Camsizer

Die Atline-Partikelgrößenmessung wird mit dem Partikelgrößenmessgerät Camsizer® der Firma Retsch GmbH (Haan, Deutschland) durchgeführt. Die Probe wird manuell über einen Trichter eingeführt und gelangt über eine Vibrationsrinne mit Leitblech in den Messschacht, wo sich zwei CCD-Kameras und gegenüberliegend eine Beleuchtungseinheit befinden. Die Basic-Kamera misst Partikel zwischen 0,3 und 30 mm, wohingegen die Zoom-Kamera Partikel

im Bereich von 0,03 – 3 mm misst. Die Bildwiederholrate beträgt 30 Hz je Kamera, sodass 60 Bilder pro Sekunde entstehen. Die Bilder werden aus 32 verschiedenen Winkeln entsprechend dem eingestellten Partikeldurchmesser (Abschn. 2.4) ausgewertet. In der vorliegenden Arbeit wurde zur Auswertung der Partikelgröße mit dem Camsizer der Durchmesser  $d_{area}$  verwendet (Abschn. 2.4.1).

Die Förderung der Partikel über die Vibrationsrinne ist automatisch über die Solldichte der Partikel geregelt. Diese beschreibt den Anteil von Bildpunkten, die von der Software einem Partikel zugeordnet werden, an der Gesamtanzahl. Über eine Vakuum-Absaugung wird der Strahlengang von Staub befreit. Ein Ionisator zur Neutralisierung von elektrostatischer Ladung (Abschn. 2.6.8) ist vorhanden. Die Prozessparameter sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

Tabelle 3.1: Prozessparameter der DBA.

Prozessparameter	Einstellung
Breite der Vibrationsrinne [mm]	10
Auflösung je Kamera in Megapixel	1,3
Probenmenge [g]	0,5
Solldichte Partikel [%]	0,5
Drucklufteinstellung Vakuumeinheit [bar]	2

### 3.3.3 Siebanalyse

Für die Siebanalyse nach EAB [140] wird die Siebmaschine AS Basic 200 der Firma Retsch (Haan, Deutschland) verwendet. Je nach verfügbarem Material werden 50 oder 100 g der Probe auf den Siebturm gegeben und die Anlage für 10 min bei einer Frequenz von 50 Hz und einer Amplitude von 1,5 mm betrieben. Folgende Siebmaschenweiten werden in absteigender Reihenfolge verwendet: 2000, 1400, 1000, 710, 500, 355, 250, 180, 125 und 90  $\mu\text{m}$ . Der Siebdurchmesser beträgt 20 cm.

### 3.3.4 Laserdiffraktometrie

Für die Messung der Partikelgröße mit der Laserdiffraktometrie wird der Partikelgrößenanalysator PSA 1190 der Anton Paar AG (Graz, Österreich) verwendet. Die Probe wird in einen Probehälter gegeben, von wo aus sie durch Anlegen einer Vibration auf einer Rinne zum Dispergierer befördert wird. Auf der Rinne findet eine erste Vereinzelung der Partikel statt, und nach dem freien Fall gelangen sie in einen Dispergiererstrom, ehe sie

über ein Venturi-Rohr beschleunigt und zum Messschacht befördert werden. Die Messung der Partikel erfolgt nach der Fraunhofer-Theorie (Abschn. 2.6.1). Nach einer fest eingestellten Messzeit wird das Gerät gereinigt, indem übriggebliebene Probe von der Vibrationsrinne entfernt und die Dispergier- und Messeinheit mit Druckluft durchgespült wird. Die Prozessparameter sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

*Tabelle 3.2: Prozessparameter des Partikelgrößenanalytors PSA 1190 der Anton Paar AG.*

<b>Parameter</b>	<b>Einstellung</b>
Vibrationsstärke [%]	100
Rüttlerfrequenz [Hz]	46
Luftdruck [mbar]	1000
Messzeit [s]	30
Rekonstruktionsmodus	Fraunhofer
Reinigungszeit [s]	15

### 3.3.5 Mikroskopie

Stereomikroskopische Aufnahmen werden mit dem Stereolichtmikroskop Stemi 2000 der Carl Zeiss AG (Jena, Deutschland) gemacht. Ein schwarzer Hintergrund dient als Kontrast zu den weißen Agglomeraten. Es wurden 6,5 bis 50-fache Vergrößerungen gewählt (genaue Angabe unter den Bildern).

Die lichtmikroskopischen Aufnahmen wurden mit dem Durchlichtmikroskop Axio Observer 7 inverse Microscope der Carl Zeiss AG bei 250-facher Vergrößerung gemacht. Mit der ZEN 2.0 Imaging Software wurden die Aufnahmen bearbeitet.

## 3.4 Weitere Prüfmethoden

### 3.4.1 Restfeuchte mit Halogen-Trocknungswaage

Mit der Halogen-Trocknungswaage HG53 der Firma Mettler Toledo (Greifensee, Schweiz) wird die Restfeuchte gravimetrisch ermittelt. Dazu werden etwa 500 mg Probe eingewogen und bei 105 °C so lange getrocknet, bis sich die Masse innerhalb von 30 Sekunden um weniger als 1 mg ändert.

### 3.4.2 Wahre Dichte mit Luftvergleichspyknometer

Mit dem Luftvergleichspyknometer der Firma Beckman Instruments Inc. (Fullerton, Kalifornien, USA) wird die wahre Dichte des Schüttguts nach dem EAB bestimmt. Es wird das Luftvolumen ermittelt, das von einer Feststoffprobe in einem Messzylinder verdrängt wird. Das Luftvergleichspyknometer besteht aus zwei Zylindern (Messzylinder und Referenzzylinder) mit je einem Kolben, die über ein Handrad in ihrer Position verstellt werden können [140].

Die Masse des leeren Messzylinders mit bekanntem Volumen ( $V_i$ ) wird bestimmt. Der Messzylinder wird mit der Probe befüllt, die Masse wird ermittelt, und er wird im Pyknometer dicht verschlossen. Der Messzylinder ist mit dem Referenzzylinder über ein offenes Ventil zum Druckausgleich verbunden. Der Kolben im Messzylinder wird über das Handrad in eine vom Hersteller definierte Ausgangsposition gebracht, und der Kolben des Referenzzylinders wird auf die äußerste Position gestellt. Das Verbindungsventil der Zylinder wird geschlossen. Durch gleichzeitiges Drehen beider Handventile werden die Kolben in die Zylinder hineinbewegt, wodurch das Luftvolumen verdichtet wird. Eine Anzeige am Pyknometer stellt sicher, dass der Bediener die Zylinder gleichmäßig verdichtet. Bei einer bestimmten Verdichtung abhängig vom wahren Volumen der Probe steigt der Überdruck im Messzylinder mit der Probe exponentiell an, wodurch eine weitere Verdichtung durch Drehen des Handrades nicht mehr möglich ist (Abbildung 3.12).

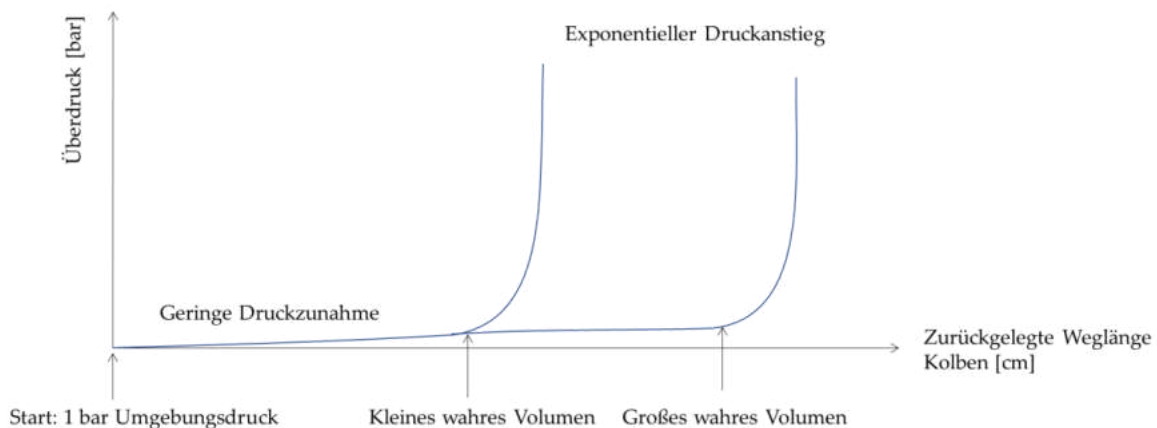


Abbildung 3.12: Prinzip des Beckman®-Pyknometers. Exponentieller Druckanstieg ab einer bestimmten Verdichtung des Luftvolumens (= zurückgelegte Weglänge der Kolben).

Das wahre Volumen wird am Pyknometer abgelesen, wobei es direkt proportional zum zurückgelegten Weg der Kolben ist. Die wahre Dichte wird aus der Einwaage an der Analysenwaage und dem wahren Volumen berechnet:

$$\rho_w = \frac{m}{V_w}. \quad (3.1)$$

### 3.4.3 Schütt- und Stampfdichte

Die Schüttdichte eines Pulvers ist das Verhältnis der Masse einer unverdichteten Pulverprobe zu ihrem Volumen mit inter- und intrapartikulären Hohlräumen. Die Stampfdichte ist die durch Verdichten des Pulvers erhöhte Schüttdichte. Schütt- und Stampfdichte werden mit dem Stampfvolumeter SVM 20 der ERWEKA GmbH (Langen, Deutschland) nach der Methode des EAB bestimmt [140]. Dazu wird ein 250 ml Messzylinder mit 100 g Probe gefüllt und das Schüttvolumen abgelesen. Der Messzylinder wird im Apparat 10-, 500- und 1250-mal gestampft, und die Stampfvolumina werden abgelesen. Das Stampfvolumen nach 500 und 1250 Stampfbewegungen muss sich um mindestens 2 ml unterscheiden, sonst wird erneut 1250-mal gestampft.

Der Hausner-Faktor nach EAB dient zur Beurteilung der Fließfähigkeit:

$$HF = \frac{V_0}{V_{1250}}, \quad (3.2)$$

$V_{1250}$  = Endgültiges Stampfvolumen.

Im EAB werden die Fließeigenschaften für den Hausner-Faktor definiert (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Beurteilung des Fließverhaltens anhand des Hausner-Faktors nach EAB [140].

Fließeigenschaften	Hausner-Faktor	Böschungswinkel
Ausgezeichnet	1,00 – 1,11	25 – 30
Gut	1,12 – 1,18	31 – 35
Zufriedenstellend	1,19 – 1,25	36 – 40
Mäßig	1,26 – 1,34	41 – 45
Schlecht	1,35 – 1,45	46 – 55
Sehr schlecht	1,46 – 1,59	56 – 65
Ungenügend	> 1,60	> 66

Die

$$\text{Verdichtung} = \frac{V_{10} - V_{500}}{m} \quad (3.3)$$

liefert einen Hinweis auf das Verhalten vom Schüttgut beim Vorverdichten in der Tablettierung und darauf, welches Volumen es in einem Einzeldosisbehältnis einnimmt.

### 3.4.4 Fließzeit und Böschungswinkel

Fließzeit und Böschungswinkel dienen der Charakterisierung der Fließeigenschaften von Schüttgütern, wobei die interpartikuläre Reibung und der Widerstand bei der Bewegung der Partikel gegeneinander untersucht wird [140]. Fließzeit und Böschungswinkel werden mit dem Fließmessgerät PTG-S4 der Pharmatest Apparatebau AG (Hainburg, Deutschland) untersucht (Abbildung 3.13).



Abbildung 3.13: Fließmessgerät PTG-S4 der Firma Pharmatest AG. Eigenaufnahme vom 17.07.2020.

Die Durchführung der Tests erfolgt automatisch. Dazu werden 100 g Probe in den Trichter gegeben, dessen Auslass verschlossen ist. Nach Start des Tests öffnet sich der Trichterauslass, und eine Lichtschranke registriert die benötigte Zeit, bis das gesamte Schüttgut aus dem Trichter auf eine definierte kreisförmige Fläche geflossen ist. Das Schüttgut bildet einen Kegel, dessen Böschungswinkel aus

$$\tan \alpha = \frac{\text{Höhe Schüttgutkegel}}{0,5 \cdot \text{Durchmesser Kreisfläche}} \quad (3.4)$$

berechnet wird (Abbildung 3.14).

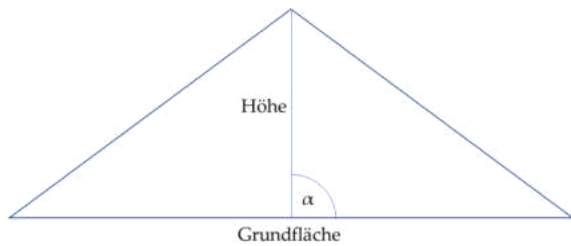


Abbildung 3.14: Berechnung des Böschungswinkels  $\alpha$ .

Während der Tests wird das Schüttgut im Trichter mit einem Blattrührer bei 10 U/min gerührt, um interpartikuläre Adhäsionskräfte, Agglomeration und Anhaftung an der Trichterwand zu reduzieren (Abbildung 3.13). Die Beurteilung des Fließverhaltens nach EAB wird anhand von Tabelle 3.3 vorgenommen. Im Gegensatz zum Böschungswinkel gibt das Arzneibuch keine Angaben zur Beurteilung der Fließzeit vor.

### 3.4.5 FT4 Pulverrheometer

Mit dem Pulverrheometer FT4 (Abbildung 3.15) der Freeman Technology Ltd. (Tewkesbury, England) werden Parameter der Ausgangsmaterialien, Agglomerate und Pelletprodukte untersucht, die Aussagen zu den Fließeigenschaften, zur Verdichtung, zur Luftpermeabilität, zur Fluidisierbarkeit, zur Wandreibung und zum Scherverhalten liefern.



Abbildung 3.15: Pulverrheometer FT4 der Freeman Technology Ltd. Eigenaufnahme vom 11.08.2020.

Grundlage aller Tests ist die Messung von axialer Kraft und Drehmoment, wenn der Rührer (oder ein anderer Einsatz aus Abbildung 3.16) mit der Probe in Kontakt tritt. Vor Durchführung der Tests wird das Schüttgut unter standardisierten Bedingungen konditioniert, um reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. Zwei leere Glaszylinder werden übereinandergestellt und über ein Verbindungsstück miteinander befestigt (Abbildung 3.17, links). Das Verbindungsstück lässt sich öffnen, sodass auch die Glaszylinder voneinander getrennt oder wieder zusammengefügt werden können (Abbildung 3.17, rechts).

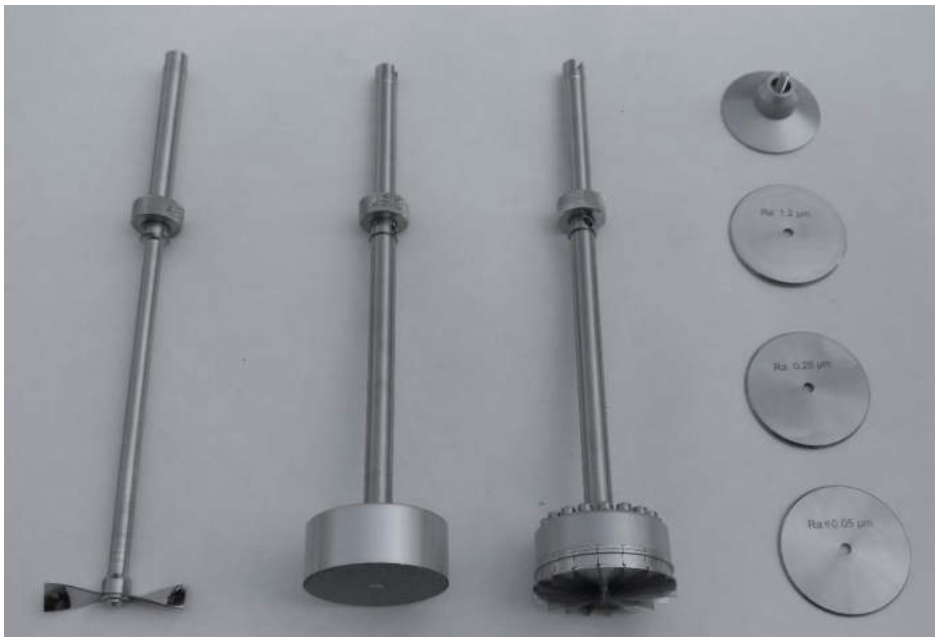


Abbildung 3.16: Verschiedene Einsätze des Pulverrheometers FT4 von Freeman Technology. Von links nach rechts: Rührer, perforierter Kolben, Scherzelle, Aufsätze unterschiedlicher Rauigkeit zur Beurteilung der Wandreibung. Eigenaufnahme vom 11.08.2020.

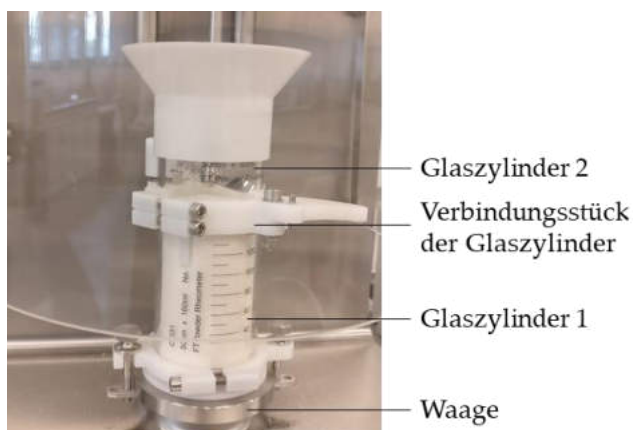


Abbildung 3.17: Links: zwei übereinanderstehende Glaszylinder, die über ein Verbindungsstück miteinander befestigt sind (Eigenaufnahme vom 11.08.2020). Rechts: Geöffnetes Verbindungsstück des FT4 Pulverrheometers. Bildquelle [155].



Die beiden Glaszylinder werden auf die Waage des Pulverrheometers gestellt und befestigt (Abbildung 3.15), und das Gewicht wird tariert. Die Probe wird bis knapp oberhalb des unteren Glaszylinders eingefüllt. Der Rührer vollführt eine helikale Abwärtsbewegung entgegen dem Uhrzeigersinn in die Probe und fährt im Uhrzeigersinn unter der helikalen Bewegung wieder aus der Probe heraus. Dadurch wird die Probe in einen lockeren, homogenen und reproduzierbaren Schüttzustand überführt. Je nach Test wird die Konditionierung einige Male wiederholt. Am Ende wird das Verbindungsstück geöffnet („Split“), sodass überschüssiges Pulver vom unteren Glaszylinder entfernt wird. Die Waage registriert erneut das Gewicht, und aus der Massendifferenz vor und nach dem Konditionierungsschritt wird die Masse der Probe berechnet.

Die Geschwindigkeit an der Spitze des Rührerflügels (Blade Tip Speed = Vorschubgeschwindigkeit) ergibt sich aus der vertikalen Bewegung in das Pulver und der Rotation um die eigene Achse (Abbildung 3.18). Wenn nicht anders beschrieben, beträgt die Vorschubgeschwindigkeit 100 mm/s und der Winkel  $\alpha = 5^\circ$  gegenüber der Probenoberfläche. Durch den flachen Winkel wird ein sanftes Eintauchen des Rührers in die Probe gewährleistet und eine Verdichtung weitestgehend vermieden.

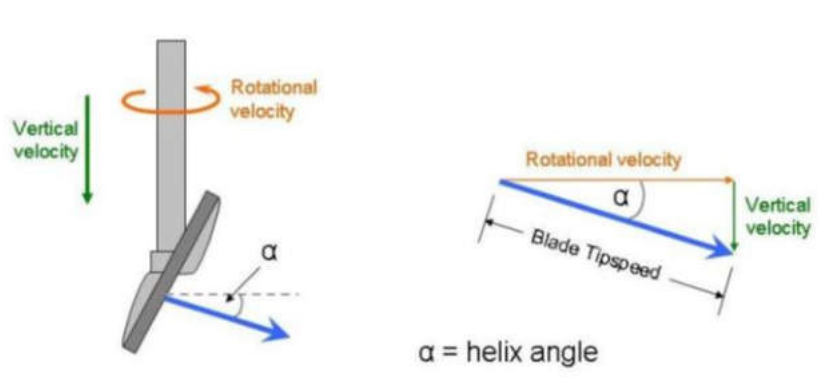


Abbildung 3.18: Graphische Bestimmung des Blade Tip Speed (Vorschubgeschwindigkeit) aus Rotationsgeschwindigkeit und axialer Geschwindigkeit beim Eintauchen des Rührers in die Probe. Bildquelle [155].

### 3.4.5.1 Basisfließenergie, Stabilität und variable Fließfähigkeit

Beim Stabilitätstest und beim variablen Fließfähigkeitstest (Stability and Variable Flow Rate Test) wird die notwendige Energie (Fließenergie) gemessen bzw. die geleistete Arbeit berechnet, um den Rührer von oben nach unten durch die Probe zu bewegen. Der Rührer taucht nach einer Konditionierung mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 100 mm/s in die Probe. Der Widerstand, den die Probe auf den Rührer ausübt, ist die Kombination aus der

axialen Kraft und dem Drehmoment des Rührers beim Eintauchen in die Probe und beim Verschieben des Pulvers. Die Fließenergie berechnet sich aus der Widerstandskraft der Probe multipliziert mit dem zurückgelegten Weg des Rührers. Der Vorgang wird insgesamt sieben Mal durchgeführt, wobei zwischen den Testphasen jeweils neu konditioniert wird. Wenn eine Pulverprobe agglomeriert oder ein Agglomerat zerfällt, so hat dies eine Auswirkung auf die gemessenen Kräfte und wird in diesem Test erkannt. Die Änderung der Fließenergie nach sechsmaliger Wiederholung der Rührerbewegung durch die Probe wird als Stabilitätsindex

$$SI = \frac{\text{Energie Test 1}}{\text{Energie Test 7}} \quad (3.5)$$

definiert. Die Fließenergie des 7. Tests wird als Basisfließenergie (Basic Flowability Energy, BFE) bezeichnet und spielt auch bei anderen Tests eine Rolle. Wenn die Probe stabil ist und weder Agglomeration noch Zerfall der Partikel auftreten, beträgt der SI annähernd 1.

Die spezifische Fließenergie charakterisiert das Fließverhalten einer Probe in einer Umgebung ohne Stresseinwirkung. Sie wird als Mittelwert der gemessenen Fließenergien beim vorletzten (Test 6) und letzten (Test 7) Durchlauf definiert, während sich der Rührer jedoch in der Aufwärtsbewegung befindet.

Beim variablen Fließfähigkeitstest werden vier weitere Testphasen angeschlossen, bei denen die Vorschubgeschwindigkeit von 100 auf 70, 40 und 10 mm/s reduziert wird. Der Winkel  $\alpha$  von  $5^\circ$  wird beibehalten, weshalb die Rotationsgeschwindigkeit und die axiale Geschwindigkeit des Rührers proportional verringert werden (Abbildung 3.18). Der Fließfähigkeitsindex (Flow Rate Index = FRI) wird bestimmt, definiert als Quotient aus der Basisfließenergie und dem Ergebnis aus dem variablen Fließfähigkeitstest mit 10 mm/s Vorschubgeschwindigkeit. Tabelle 3.4 zeigt eine Unterteilung der Schüttgüter nach dem FRI.

Tabelle 3.4: Einteilung der Schüttgüter nach Flow Rate Index.

FRI < 1,0	Pulver mit Fließmitteln (z.B. Pressmischungen mit Magnesiumstearat).
FRI = 1	Das Pulver ist völlig unempfindlich gegenüber einer Veränderung der Vorschubgeschwindigkeit. Dies trifft häufig auf grobe Schüttgüter mit behandelter Oberfläche (Zugabe von Fließmitteln) zu.
$1,5 \leq \text{FRI} \leq 3,0$	Typisch für die meisten Schüttgüter mit mittlerer Empfindlichkeit. Langsamer Anstieg der Fließenergie mit abnehmender Vorschubgeschwindigkeit.
FRI > 3,0	Sehr empfindliche und kohäsive Schüttgüter.

Der Variable Flow Rate Index darf nur für mechanisch stabile Pulver ( $0,9 \leq SI \leq 1,1$ ) bestimmt werden.

### 3.4.5.2 Verdichtung und Wiederherstellung des Ausgangszustandes

Die Probe wird durch Stampfbewegungen verdichtet. Es wird die Fließenergie des Rührers beim Bewegen durch die verdichtete Probe (Consolidation Test) ermittelt. Bei der Verdichtung nehmen die Wechselwirkungskräfte zwischen den Partikeln zu, wodurch dem Rührer ein höherer Widerstand entgegengesetzt wird. Die Glaszylinder werden mit der Probe befüllt, konditioniert und in das Stampfvolumeter (Abschn. 3.4.3) eingesetzt. Es werden 50 Stampfbewegungen durchgeführt und die Zylinder wieder in das Pulverrheometer überführt. Ein Split wird durchgeführt, die Probenmasse gewogen und die konsolidierte Fließenergie bestimmt (CFE), wenn der Rührer mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 100 mm/s durch die verdichtete Probe fährt.

Direkt im Anschluss wird beim Recovery-Test ermittelt, bis zu welchem Grad der konditionierte (Grund-) Zustand wiederhergestellt wird. Die Probe aus dem Consolidation-Test wird nicht entfernt. Ein Konditionierungslauf und eine weitere helikale Ab- und Aufwärtsbewegung des Rührers werden vollzogen.

### 3.4.5.3 Belüftung

Beim Belüftungstest (Aeration) wird die Fluidisierbarkeit einer Schüttgutprobe ermittelt, wobei die Kohäsivität ausschlaggebend ist. Grundsätzlich nimmt die aufzuwendende Energie des Rührers beim Eintauchen in die Probe bei guter Fluidisierbarkeit ab. Es ist der einzige Test, bei dem nur ein einziger Glaszylinder verwendet und nicht gesplittet wird. Daher ist das Ergebnis von der Einwaage abhängig. Es werden etwa 90 g Probe in den Glaszylinder eingewogen. An der unteren Seite des Glaszylinders befindet sich ein perforierter Boden, der an die Druckluftversorgung angeschlossen ist. Nach Konditionierung wird Druckluft durch den perforierten Boden des Glaszylinders geleitet und steigt durch das Pulverbett auf. Gleichzeitig bewegt sich der Rührer helikal durch die Probe. Es wird gemessen, wie stark sich der Energieaufwand des Rührers beim Bewegen durch die Probe in Abhängigkeit von einem ansteigenden Luftdurchsatz ändert. Der Test wurde mit Luftgeschwindigkeiten von 0, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35 und 40 mm/s durchgeführt, wobei zwischen jedem Lauf konditioniert wurde.

Das Belüftungsverhältnis (AR = Aeration ratio) macht eine Aussage darüber, wie die Wechselwirkungskräfte zwischen den Partikeln des Schüttguts bei starker Belüftung verändert werden. Es ergibt sich als Quotient aus gemessener Fließenergie der Probe ohne Belüftung und der Fließenergie bei der höchsten Druckluftgeschwindigkeit.

Als weiterer Parameter wird die minimale Fluidisierungsgeschwindigkeit bestimmt. Traditionell ergibt sie sich aus dem Druckverlust in der Wirbelschichtanlage (Abschn. 2.3), beim Pulverrheometer wird sie jedoch direkt über die Fließeigenschaften bestimmt, wenn die Fließenergie den Nullpunkt erreicht. Der Hersteller gibt an, dass die Fluidisierungsgeschwindigkeit erreicht ist, wenn die Fließenergie < 10 mJ beträgt [155].

#### 3.4.5.4 Kompressibilität

Beim Kompressibilitäts-Test werden die Fließeigenschaften nicht direkt untersucht, sondern die Abnahme des Volumens und die Zunahme der scheinbaren Dichte beim Verdichten des Schüttguts mit einem perforierten Kolben bestimmt. Der Test simuliert die Verdichtung, wie sie bei der Tablettierung oder bei Lager- und Transportvorgängen vorkommen kann. Zwei übereinandergestellte Glaszylinder werden befüllt, die Probe drei Mal konditioniert und der Rührer durch einen perforierten Kolben ausgetauscht (Abbildung 3.16). Vor der Testphase wird ein Split durchgeführt, und überschüssiges Pulver wird entfernt. Die Masse mit dem definierten Volumen (konditionierte Bulkdichte) wird ermittelt. Darauf erfolgt mit dem Kolben eine erste vertikale Verdichtung (Compression) bis zu einer Normalspannung von 0,5 kPa und einer Haltezeit von 60 s. Es folgen Messungen bei den Normalkräften 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 und 15 kPa. Auf Grund der Perforation des Kolbens kann eingeschlossene Luft aus der Probe entweichen. Bei jedem Zwischenschritt ergeben sich kleinere Volumina und damit eine größere scheinbare Bulkdichte, die Kompressions-Bulkdichte

$$CBD = \frac{m}{V_{Co}}, \quad (3.6)$$

CBD = Kompressions-Bulkdichte (Compression Bulk Density),  $V_{Co}$  = Volumen nach Verdichtung.

Als weiterer Parameter wird die Verdichtung (Compressibility) ermittelt, welche die prozentuale Veränderung des Volumens nach Einwirkung der definierten Normalspannung angibt.

### 3.4.5.5 Permeabilität

Der Permeabilitäts-Test sagt aus, wie leicht ein Luftstrom ein definiert gepacktes Pulverbett durchdringen kann und wie hoch seine Porosität ist. Im Gegensatz zum Aeration-Test (Abschn. 3.4.5.3) wird die Probe zuvor verdichtet.

Zwei übereinandergestellte Glaszylinder werden befüllt, die Probe drei Mal konditioniert und der Rührer durch den perforierten Kolben ausgetauscht. Die Glaszylinder stehen auf dem perforierten Boden, welcher an die Druckluftversorgung angeschlossen ist. Nach einem Split wird die Masse ermittelt. Die Probe wird mit dem Kolben und einer Normalspannung von 1 kPa für 60 s verdichtet. Danach wird die Druckluftversorgung zugeschaltet mit einer Luftgeschwindigkeit von 2 mm/s, wobei die Normalspannung und die Haltezeit des Kolbens unverändert bei 1 kPa und 60 s liegen. Schrittweise wird die Normalspannung auf 2, 4, 6, 8, 10, 12 und 15 kPa erhöht bei jeweils 2 mm/s Luftgeschwindigkeit und 60 s Haltezeit. Der Druckabfall über das gepackte Pulverbett wird gegen die Normalspannung in einem Diagramm aufgetragen.

Die Permeabilität wird aus dem Druckabfall mit dem Gesetz nach Darcy berechnet:

$$Q = \frac{k \cdot A \cdot \Delta p}{\mu \cdot L}, \quad (3.7)$$

$Q$  = Luftdurchsatz [ $\text{cm}^3/\text{s}$ ],  $k$  = Permeabilität [ $\text{cm}^2$ ],  $A$  = Querschnittsfläche des Pulverbettes [ $\text{cm}^2$ ],  $\Delta p$  = Druckabfall über das gepackte Pulverbett [Pa],  $\eta$  = dyn. Viskosität der Luft [Pas],  $L$  = Länge des Pulverbettes [cm] ( $\cong$  Höhe des Kolbens im Glaszylinder).

Wird Gl. 3.7 nach der Permeabilität umgestellt und durch die Querschnittsfläche geteilt, folgt

$$k = \frac{q \cdot \mu \cdot L}{\Delta p}, \quad (3.8)$$

$q$  = Luftgeschwindigkeit [cm/s].

Ein hoher Druckabfall über das gepackte Bett bedeutet, dass das Schüttgut eine geringe Porosität besitzt und eine schlechte Permeabilität für den Luftstrom bietet.

### 3.4.5.6 Scherzellentest

Der Scherzellen-Test (Shear Cell) liefert Kenntnisse darüber, wie leicht sich ein zuvor in Ruhe befindliches, verdichtetes Schüttgut in eine Fließbewegung versetzen lässt. Das stationäre Fließen findet statt, wenn der Fließpunkt erreicht wird. Die Glaszylinder werden mit Probe befüllt, und ein Konditionierungsschritt wird durchgeführt. Der Rührer wird gegen den

perforierten Kolben ausgetauscht, und die Probe wird mit einer Normalspannung von 15 kPa verdichtet, sodass die Porosität der Probe abnimmt. Der Zustand der Probe ist überverfestigt. Es erfolgt ein Split, überschüssiges Pulver wird entfernt, und die Probenmasse sowie scheinbare Dichte werden ermittelt. Der perforierte Kolben wird gegen die Scherzelle (Abbildung 3.16) gewechselt. Ein weiterer Konditionierungsschritt, das Anscheren (Pre-Shear), erfolgt, der zwischen den einzelnen Messungen wiederholt wird. Dabei übt die Scherzelle erneut eine Normalspannung von 15 kPa auf die Probe aus, um Einflüsse des Splits auf die Probe zu korrigieren. Gleichzeitig beginnt die horizontale Drehung der Scherzelle. Die Schubspannung nimmt unter elastischer Verformung der Probe sukzessive zu, bis der Bereich des Fließpunktes (Abbildung 3.19, B) erreicht wird. Die plastische Verformung beginnt mit einer lokalen Auflockerung der Probe, wobei sie in ihrem Volumen und ihrer Porosität zunimmt, während die Festigkeit und somit die Schubspannung abnimmt. Sobald keine Volumenänderung mehr stattfindet, ist die Phase des stationären Fließens erreicht, und die Schubspannung bleibt konstant (Abbildung 3.19) [3,28].

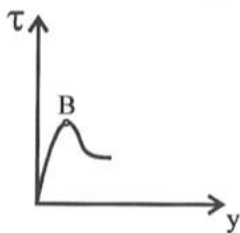


Abbildung 3.19: Schubspannungs-Weg-Diagramm für den überverfestigten Zustand einer Schüttgutprobe. Der Punkt B zeigt den Fließpunkt an. Bildquelle [3].

Das Abscheren beginnt, wobei bei einer reduzierten Normalspannung von 6 kPa eine Scherbewegung erfolgt. Die Probe wird so lange geschert, bis der Bereich des Fließpunktes ( $\tau$ ) erreicht wird (Abbildung 3.20). Dann dreht sich die Scherzelle kurzzeitig in die entgegengesetzte Richtung, sodass die Schubspannung wieder den Wert 0 und damit die Ausgangsposition für die nächste Messung annimmt. Der Vorgang wird mit den Normalspannungen von 4,0 3,5, 3,0, 2,5 und 2 kPa wiederholt. Zwischen den Abschervorgängen wird jeweils mit 15 kPa Normalspannung angeschert, um jedes Mal wieder dieselbe Ausgangsbedingung zu schaffen.

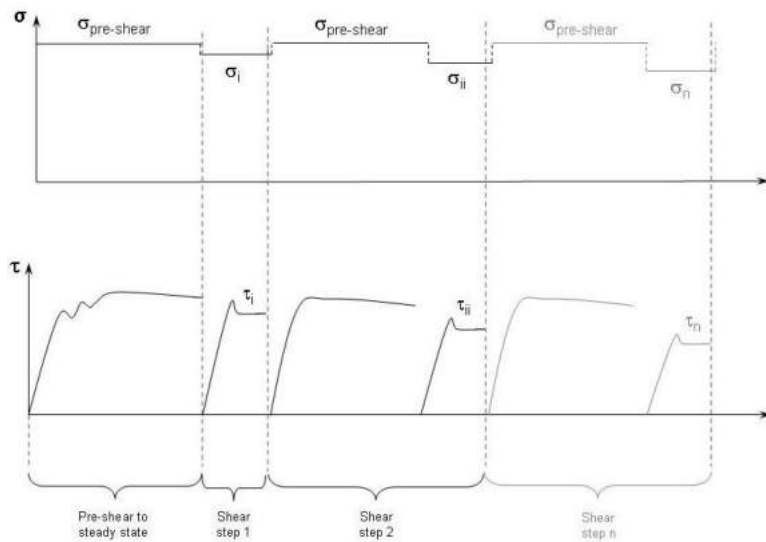


Abbildung 3.20: Ablauf beim Scherzellentest. Vor den Testmessungen zur Ermittlung der Fließpunkte ( $\tau$ ) wird bei einer definierten Normalspannung ( $\sigma$ ) jeweils ein Pre-Shear als Konditionierungsschritt durchgeführt. Bildquelle [155].

Der Fließpunkt ist von der angelegten Normalspannung während der Tests abhängig, sodass verschiedene Fließpunkte entstehen (Abbildung 3.20), die zusammen als Fließort aufgetragen werden (Abbildung 3.21). Ein Fließort ist eine Gerade die beschreibt, ab welcher Schubspannung ein Schüttgut in Abhängigkeit von einer definierten Normalspannung stationär zu fließen beginnt.

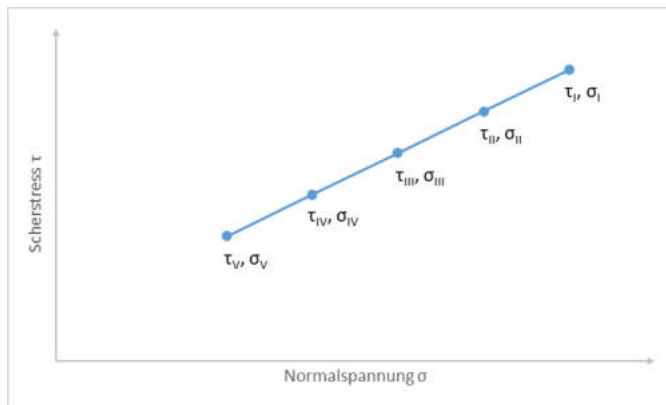


Abbildung 3.21: Auftragung der einzelnen Fließpunkte ( $\tau$ ,  $\sigma$ ) zu einem Fließort. Modifiziert nach [155].

Für die weitere Auswertung werden am Fließort Mohrsche Spannungskreise eingezeichnet (Abbildung 3.22). Der Fließort am Fließpunkt ( $\tau$ ,  $\sigma$ ) stellt die Tangente zum jeweiligen Mohrschen Spannungskreis dar. Die Radien der Mohrschen Spannungskreise stehen im rechten Winkel zum Fließort, wobei sich ihre Kreismittelpunkte auf der Abszisse befinden. Die Schnittpunkte der Mohrschen Spannungskreise mit der Abszisse ( $\sigma_1$  und  $\sigma_2$ ) stellen diejenigen Normalspannungen dar, bei denen die Schubspannung den Wert 0 annimmt. Sie

werden Hauptspannungen genannt. Die Hauptspannung mit dem größeren Wert wird mit  $\sigma_1$  bezeichnet und größte Verfestigungsspannung genannt.

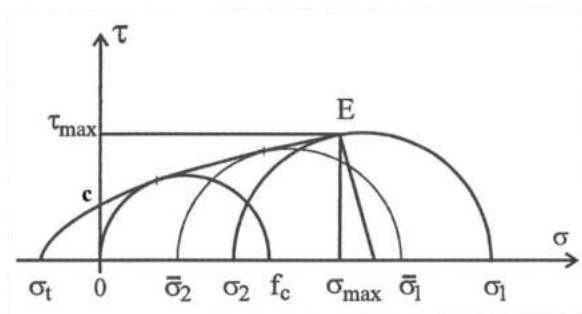


Abbildung 3.22: Darstellung des Fließortes mit Mohrschen Spannungskreisen. Modifiziert nach [3].

Die Hauptspannung des kleinen Mohrschen Spannungskreises, der den Ursprung schneidet, entspricht der Schüttgutfestigkeit ( $f_c$ ). Nach Jenike kann die Fließfähigkeit ( $ffc$ ) eines Schüttgutes anhand seiner Schüttgutfestigkeit und der Hauptspannung  $\sigma_1$  des großen Mohrschen Spannungskreises beurteilt werden (Tabelle 3.5) [3,156]:

$$ffc = \frac{\sigma_1}{f_c}. \quad (3.9)$$

Tabelle 3.5: Einteilung der Fließfähigkeit nach dem  $ffc$ -Wert aus dem Scherzellen-Test nach Jenike [156].

Fließfähigkeit	Wert
Frei fließend	$10 < ffc$
Leicht fließend	$4 < ffc < 10$
Kohäsiv	$2 < ffc < 4$
Sehr kohäsiv	$1 < ffc < 2$
Nicht fließend	$ffc < 1$

Durch Extrapolation des Fließortes entsteht ein Schnittpunkt mit der Ordinate, der als Kohäsion ( $c$ ) definiert ist. In der DIN 1055-6 [157] wird sie Scherfestigkeit genannt. Bei kohäsionsfreien Schüttgütern schneidet der extrapolierte Fließort die Achse im Ursprung.

Als weitere Parameter werden die Steigung des Fließortes als innerer Reibungswinkel ( $\Phi_i$ , Abbildung 3.23) sowie der effektive Reibungswinkel ( $\Phi_e$ ) ermittelt, welcher durch den Ursprung, dem Endpunkt des Fließortes und der Abszisse begrenzt ist. Je größer die Reibungswinkel sind, desto stärker sind die Wechselwirkungen der Partikel beim Anlegen einer Normalspannung und desto ausgeprägter ist die Abhängigkeit der Schubspannung von der angelegten Normalspannung.



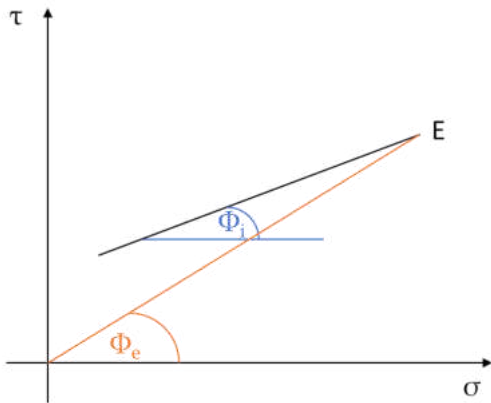


Abbildung 3.23: Bestimmung des inneren Reibungswinkels und effektiven Reibungswinkels.

### 3.4.5.7 Wandreibungs-Test

Beim Wandreibungs-Test wird genau wie bei der Scherzelle die Schubspannung gegen die angewandte Normalspannung gemessen, nur wird hier nicht die Scherung des Pulvers gegen sich selbst, sondern gegen eine definierte Oberfläche mit bestimmter Rauigkeit gemessen. Anstelle der Scherzelle führt eine Metallscheibe mit bestimmter Rauigkeit die Normalspannung und die Scherbewegung von oben auf das vorher verdichtete Pulverbett aus. Das Ergebnis ist die Aussage darüber, wann (und wie leicht) ein vorher verdichtetes Pulver bei der Berührung mit einem Wandmaterial definierter Rauigkeit zu fließen beginnt. Aus diesem Grund stehen Wandreibungsköpfe mit den drei Rauigkeiten  $1,2 \mu\text{m}$  (relativ grob),  $0,28 \mu\text{m}$  (mittel) und  $< 0,05 \mu\text{m}$  zur Verfügung. Im Pharmabereich wird für Behälter und Anlagen überwiegend Edelstahl verwendet, wobei die produktberührenden Oberflächen in der Regel Rauigkeiten von  $0,8$  oder  $0,4 \mu\text{m}$  aufweisen. Der Test könnte eine Rolle spielen, wenn das Schüttgut aus einem Behälter in den Füllschuh, aus dem Füllschuh in die Tablettenpresse oder die Matrizenbohrung fließt, oder wenn ein Pulver pneumatisch gefördert wird. In diesen Fällen sollte die Wandreibung möglichst gering sein.

Bei der Durchführung wird die Probe in einen Glaszylinder gefüllt, konditioniert und der Rührer gegen den perforierten Kolben getauscht. Es erfolgt eine Verdichtung mit  $15 \text{ kPa}$  und ein Split, wobei die scheinbare Dichte ermittelt wird. Der Kolben wird gegen eine Scheibe bestimmter Rauigkeit ( $0,05$ ,  $0,28$  oder  $1,2 \mu\text{m Ra}$ , Abbildung 3.16) getauscht. Es wird bei  $15 \text{ kPa}$  angeschert, und die Scheibe dreht sich analog zum Scherzellentest. Solange das Pulverbett der Rotation des Wandreibungskopfes widersteht, steigt das Drehmoment an, bis der Widerstand überschritten wird und stationäres Fließen eintritt. Die Probe befindet sich in einem überkonsolidierten Zustand und die Testreihe beginnt, wobei der Schervorgang mit

den Normalspannungen 6,0, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5 und 2 kPa wiederholt wird. Neben der Überschreitung des Fließpunktes der Probe muss die Wandreibung an der Scheibe mit definierter Rauigkeit überwunden werden. Die Fließpunkte werden wie beim Scherzellentest als Fließort (Abbildung 3.21) aufgetragen. Zwischen den Messungen findet im Gegensatz zum Scherzellentest kein Anscheren statt, jedoch dreht sich die Scheibe nach einer Messung kurzzeitig in die entgegengesetzte Richtung, sodass die Schubspannung wieder auf den Wert 0 absinkt.

Analog zum Scherzellentest wird als Parameter der Fließort bestimmt, der beschreibt, ab welcher Schubspannung ein Schüttgut in Abhängigkeit von einer definierten Normalspannung und Oberflächenrauigkeit stationär zu fließen beginnt.

### 3.4.6 Massegleichförmigkeit von Tabletten

Zur Überprüfung der Massegleichförmigkeit werden von 20 Tabletten entsprechend den Vorgaben des EAB auf der Analysenwaage CP124S-ACE der Firma Sartorius (Göttingen, Deutschland) die Masse, Mittelwert und Standardabweichung bestimmt [140].

### 3.4.7 Friabilität von Tabletten

Die Friabilität von Tabletten wird mit dem Friabilitätstester TA 10 der ERWEKA GmbH untersucht. In einer nach dem EAB genormten Trommel (Abbildung 3.24) werden etwa 6,5 g Tabletten eingefüllt, ehe sie verschlossen und an einem Antrieb angeschlossen wird. Die Trommel besitzt einen gebogenen Mitnehmer, der sich von der Mitte der Trommel bis zur äußeren Wand erstreckt. Die Trommel dreht sich 100-mal mit einer Drehzahl von 25 U/min, wobei die Tabletten an der peripheren Wand gleiten und um 15,6 cm vom Mitnehmer nach unten auf die Trommelwand fallen.

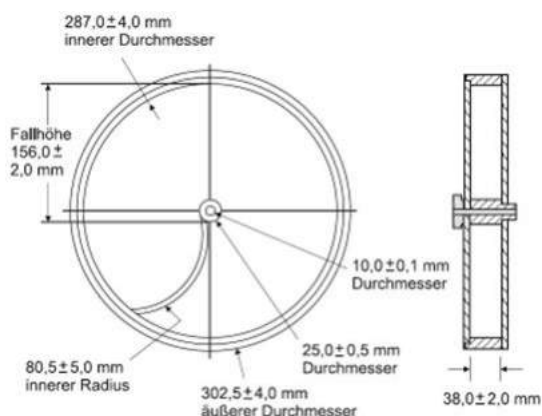


Abbildung 3.24: Trommel zur Durchführung des Friabilitätstests. Bildquelle [140].

Das Material darf nach dem Test keine gesprungenen, gespaltenen oder zerbrochenen Tabletten und nicht mehr als 1% Abrieb aufweisen. Dazu werden die Tabletten vor und nach dem Test auf einer Analysenwaage mit vier Nachkommastellen gewogen [140].

### **3.4.8 Bruchfestigkeit von Tabletten**

Die radiale Bruchfestigkeit der Tabletten wird mit dem Bruchfestigkeitstester PTB-411 der Firma Pharmatest Apparatebau GmbH (Hainburg, Deutschland) nach EAB durchgeführt. Das Gerät besteht aus zwei gegenüberliegenden Backen, wobei eine feststehend ist und die andere sich auf sie zubewegt. 10 Tabletten werden nacheinander zwischen die Backen gelegt, wobei die Bruchkerbe gleich ausgerichtet werden sollte. Die Kraft wird gemessen, die notwendig ist, um die Tabletten durch Druck zu zerbrechen [140].

### **3.4.9 Zerfallszeit von Tabletten**

Bei der Zerfallszeit wird getestet, ob Tabletten im flüssigen Medium innerhalb einer vorgeschriebenen Zeit zerfallen oder sich auflösen. Die Zerfallszeit wird mit dem Zerfallstester PTZ der Firma Pharmatest (Hainburg, Deutschland) entsprechend EAB durchgeführt. Dazu wird jeweils eine Tablette in sechs Prüfröhrchen mit Sieb (Maschenweite 2 mm) gegeben, die durch eine gleichmäßige Auf- und Abwärtsbewegung (~ 30-mal pro Minute) in einem jeweils 1-Liter-Becherglas mit etwa 750 ml gereinigtem Wasser eintauchen. Das Becherglas befindet sich in einem temperierten Wasserbad ( $37 \pm 0,5$  °C). Es wird beobachtet, ab welchem Zeitpunkt die Bruchstücke der zerfallenen Tabletten das Sieb passiert haben beziehungsweise im Fall von Lösungstabletten die gelöste Tablette das Sieb passiert hat. Angaben zur Geometrie der Anlage befinden sich im EAB [140].

### **3.4.10 Freisetzung und Gehalt von Natriumbenzoat aus Agglomeraten**

Die In-vitro-Freisetzung von Natriumbenzoat aus Agglomeraten wird mit dem Freisetzungsapparat PTW 2 der Pharmatest GmbH (Hainburg, Deutschland) durchgeführt. Die sechs Freisetzungsbehälter werden mit 1 l gereinigtem Wasser gefüllt und mit einem Thermostat auf 37 °C erwärmt. Während die Blattrührer mit 50 U/min rühren, werden jeweils 0,5 g Probe in die Freisetzungsbehälter gegeben. Bei den nicht überzogenen Agglomeraten wird der Prozess nach 10 min beendet und nach 1:20 Verdünnung der Gehalt von Natriumbenzoat in der Lösung bestimmt. Bei den mit Eudragit überzogenen Pellets dauert dieser Prozess in Abhängigkeit von der Freisetzungsgeschwindigkeit bis zu 24 h, wobei in

regelmäßigen Abständen Proben gezogen werden. Beim Probenzug werden jeweils 10 ml Probe entnommen, ohne die Vessel wieder mit gereinigtem Wasser aufzufüllen, was jedoch bei der Gehaltsberechnung mathematisch berücksichtigt wird. Bei der Untersuchung von Pellets werden Drehkörbchen statt Blattrührer verwendet, um ein Aufschwimmen zu vermeiden.

Die Bestimmung des Gehalts von Natriumbenzoat in Wasser erfolgt nach Absorptionsmessung mit dem UV-VIS-Spektralphotometer Spekol 1300 der Analytik Jena GmbH bei einer Wellenlänge von 228 nm. Zuvor wurde diese Wellenlänge als das Absorptionsmaximum von Natriumbenzoat in gereinigtem Wasser (pH ~ 6,5) bestimmt, und es wurde eine Kalibriergerade erstellt. Unter Anwendung des Lambert-Beerschen-Gesetzes wird die Absorption von Natriumbenzoat in Wasser in eine Konzentration umgerechnet.

Auf Grund aufgetretener Gehaltsschwankungen bei der UV-VIS-Methode wurden einzelne Proben mit der Flüssigchromatographie (HPLC) in der Anlage LC-2010C HT der Shimadzu Corporation (Kyoto, Japan) untersucht (Abbildung 3.25).

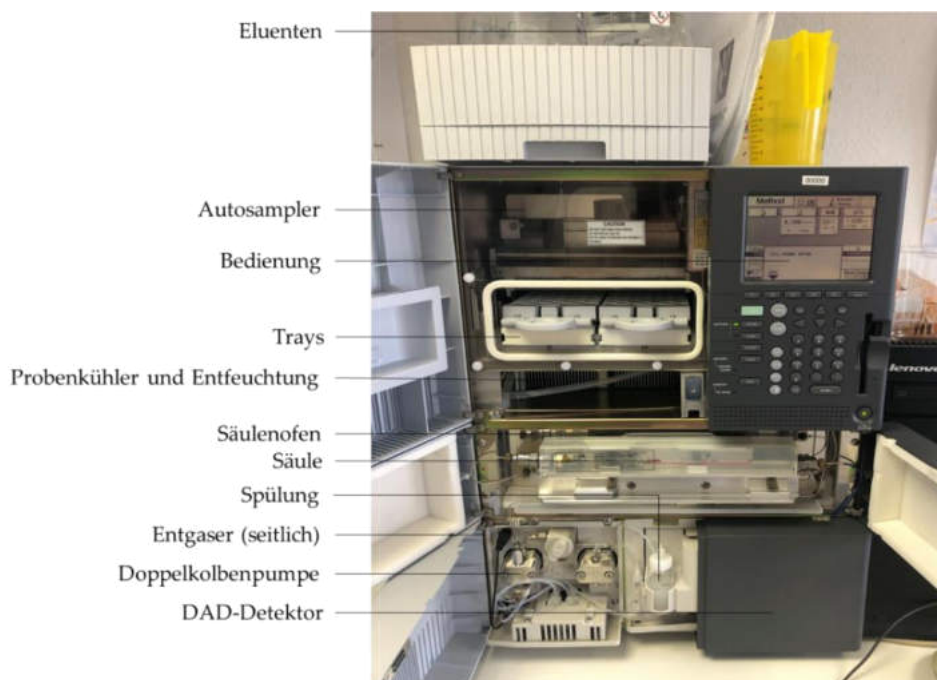


Abbildung 3.25: HPLC-Anlage LC2010C HT von Shimadzu. Eigenaufnahme vom 01.06.2020.

Natriumbenzoat dissoziiert in Wasser in Benzoessäure und Natriumhydroxid (Abbildung 3.26). Die Dissoziation ist pH-abhängig, wobei das Gleichgewicht im sauren Milieu zur Benzoessäure verschoben ist. Eine Ammoniumacetat-Pufferlösung (pH 4,2) dient als Eluent,

um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten (Tabelle 3.6). Der aromatische Ring der undissoziierten Benzoesäure geht mit den Octylsilangruppen der C8 Reversed Phase Säule hydrophobe Wechselwirkungen ein, wodurch Benzoesäure im Vergleich zu den anderen Rezepturbestandteilen eine längere Retentionszeit aufweist und als separater, gut abgetrennter Peak im Chromatogramm erscheint.

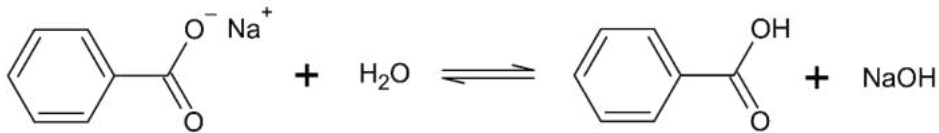


Abbildung 3.26: Dissoziationsgleichgewicht von Natriumbenzoat und Benzoesäure in Wasser.

Tabelle 3.6: Prozessparameter der HPLC-Gehaltsbestimmung.

Prozessparameter	Einstellung
Säule	Nucleosil 100-5 C18 (Macherey-Nagel)
Eluentenzusammensetzung Ammoniumacetatpuffer/Acetonitril [%] (m/m)	80/20
Laufzeit [min]	12
Injektionsvolumen [ $\mu$ l]	20
Durchflussgeschwindigkeit [ml/min]	1
Fluss	isokratisch
Temperatur [ $^{\circ}$ C]	25
Wellenlänge DAD-Detektor [nm]	228

### 3.5 Experimentelle Verfahren für die Beobachtung der Wirbelschichtprozesse und Untersuchung der Eigenschaften der Produkte

#### 3.5.1 Videoaufnahmen mit einer Hochgeschwindigkeitskamera in der Rotor-Wirbelschicht

Für Videoaufnahmen des Rotor-Wirbelschichtprozesses mit der Hochgeschwindigkeitskamera IDT XS-1440p PCIe 2.0 (Chromos Group AG, Dielsdorf, Schweiz) werden Cellets 200 mit einer Farbdispersion aus Wasser und Sudanrot und Cellets 1000 mit einer Farbstofflösung aus Wasser und Metylenblau für 1 h getränkt. Die eingefärbten Pellets trocknen über Nacht im Trockenschrank bei 40  $^{\circ}$ C. Eine Mischung (166,6 g) wird im Verhältnis 9:1 (Cellets 200 zu Cellets 1000) hergestellt und in die Rotor-Wirbelschicht überführt. Die Hochgeschwindigkeitskamera befindet sich am vorderen

Sichtfenster der Wirbelschichtanlage, und der Behälter wird durch die Seitenfenster ausgeleuchtet. Die Cellets werden ohne Sprühen aufgewirbelt, wobei detaillierte Prozessparameter in Tabelle 3.7 aufgelistet sind.

Tabelle 3.7: Prozessparameter des GPCG 1.1 bei den Hochgeschwindigkeitsaufnahmen des Rotor-Wirbelschichtprozesses.

Prozessparameter	Einstellung
Zuluftvolumenstrom [m <sup>3</sup> /h]	50 – 90
Zulufttemperatur [°C]	20
Rotordrehzahl [U/min]	300
Differenzdruck über der Rotorplatte [Pa]	500
Sprühdruck [bar]	2

### 3.5.2 Untersuchung der Partikelgröße von einzelnen Pelletsorten in der Rotor-Wirbelschicht mit SFV-Sonde ohne Sprühen

Verschiedene Placebo-Pellets (Cellets 175, 200, 1000 und fraktionierte Zuckerpellets 500 – 700 µm) werden in der Rotor-Wirbelschicht fluidisiert (Tabelle 3.8), wobei die Partikelgröße mit der Sonde untersucht wird (Tabelle 3.9).

Tabelle 3.8: Prozessparameter bei der Untersuchung von Placebo-Pellets in der Rotor-Wirbelschicht ohne Sprühen. Zulufttemperatur 25 °C, Rotordrehzahl 500 U/min, Differenzdruck über der Rotorplatte 500 Pa.

Prozessparameter	Cellets 175	Cellets 200	Zuckerpellets	Cellets 1000
Ansatzmenge [g]	250	200	150	100
Zuluftvolumenstrom [m <sup>3</sup> /h]	55 – 70	65 – 70		70 – 80

Tabelle 3.9: Sondenparameter bei der Untersuchung von Placebo-Pellets in der Rotor-Wirbelschicht ohne Sprühen.

Sondenparameter	Einstellung
Dispergierwinkel [°]	30 – 45
Abstand Dispergierer zur Behälterwand [cm]	3
Interne Drucklufteinstellung [l/min]	15 – 20
Externe Drucklufteinstellung [l/min]	5
Maximales Loading [%]	30

### 3.5.3 Untersuchung der Partikelgröße von Pelletmischungen in der Rotor-Wirbelschicht mit SFV-Sonde

Mischungen aus Placebo-Pellets werden in der Rotor-Wirbelschicht fluidisiert und mit der Sonde untersucht (Tabelle 3.10). Bei der Mischung aus Cellets 200 und Cellets 1000 wird die

Auswirkung verschiedener Parameter auf die Partikelgrößenmessung untersucht, wobei die Parameter nacheinander verändert werden.

Tabelle 3.10: Prozessparameter und Sondenparameter bei der Untersuchung von Mischungen aus Placebo-Pellets in der Rotor-Wirbelschicht, ohne zu sprühen.

Prozessparameter	Cellets 90 + Cellets 200	Cellets 200 + Cellets 700 µm	Cellets 200 + Cellets 1000
Ansatzmenge [g]	300	200	150 – 300
Anteil großer Pellets (% m/m)	50	1 – 10	50
Zuluftvolumenstrom [m <sup>3</sup> /h]	50	65	90 – 120 (90*)
Zulufttemperatur [°C]	25		
Rotordrehzahl [U/min]	650	500	300 – 900 (500*)
Differenzdruck über der Rotorplatte [Pa]	500	750	500 – 1300 (900*)
Frequenz Abrütteln Filter/ Pause [s]	6/15	6/15	5/25
Abstand Dispergiereröffnung zur Behälterwand [cm]	4	8,5	2 – 8 (2*)
Winkel Dispergierer [°]	40	30	0 – 90 (45*)
Interne Drucklufteinstellung SFV-Sonde [l/min]	3 – 21	20	15
Externe Drucklufteinstellung SFV-Sonde [l/min]	2 – 8	6	5
Maximales Loading [%]	5 – 15	5	5 – 30

\* = Standardeinstellung, wenn andere Parameter untersucht wurden

### 3.5.4 Auswahl der unabhängigen Prozessvariablen für die Versuchspläne

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit liegt der Fokus auf der Messung der Partikelgröße und der PGV mit der SFV-Sonde in der Rotor-Wirbelschicht. Die Partikelgröße wird entweder als Median  $x_{50,3}$  oder als arithmetischer Mittelwert  $\bar{x}$  gemessen, und die PGV wird als Spannweite

$$SPAN = \frac{x_{90,3} - x_{10,3}}{x_{50,3}} \quad (3.10)$$

und Variationskoeffizient

$$VK(\bar{x}) = \frac{\text{Standardabweichung}(\bar{x})}{\bar{x}} \quad (3.11)$$

der Partikelgröße ausgewertet. Der VK ist identisch zur relativen Standardabweichung. Als weitere Prozessantwort wird die Sphärizität mit der DBA untersucht (Abschn. 2.4.2, Gl. 2.14),

da Pellets als charakteristisches Produkt in diesem Prozess entstehen. Die Auswahl der unabhängigen Prozessvariablen für die Versuchspläne erfolgt auf Basis eigener Erfahrungen, Literaturrecherchen und Hypothesen, welche nachfolgend vorgestellt werden.

Die *Sprührate* beeinflusst die Produktfeuchte des Schüttguts. Eine hohe Einstellung vergrößert die Wahrscheinlichkeit einer Kollision feuchter Partikel, die zur Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken und zum Wachstum von Agglomeraten führt [7,39,57,158–161]. Da die Agglomerate nicht gleichmäßig in ihrer Größe wachsen, verbreitert sich die PGV in der Regel mit ansteigender Sprührate. Ab einer gewissen Produktfeuchte wird erwartet, dass sich die Plastizität von MCC stark erhöht und sich die Agglomerate zu Pellets verformen lassen [49,50,54,58,162].

Der *Sprühdruck* ist für die Zerstäubung der Granulierflüssigkeit verantwortlich, wobei ein hoher Sprühdruck zu einer starken Zerstäubung führt und kleinere Tröpfchen entstehen. Je kleiner die Tröpfchen sind, desto besser ist die Verteilung der Sprühflüssigkeit im Produkt, und es kommt zu weniger lokaler Überfeuchtung, geringerer unkontrollierter Agglomeratbildung und somit zu einer engen PGV, aber auch zu einem geringeren Partikelwachstum [158]. Eine Kombination aus geringer Sprührate und hohem Sprühdruck resultiert in einer noch stärkeren Zerstäubung und kleineren Tröpfchen.

Die *Zulufttemperatur* beeinflusst das Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Verdunstungsrate der Granulierflüssigkeit. Eine hohe Temperatur verschiebt das Gleichgewicht in Richtung einer höheren Verdunstung, wobei die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken sinkt und eine geringere Partikelgröße zu erwarten ist [7,162]. In der Literatur konnte jedoch nicht immer ein signifikanter Effekt der Zulufttemperatur festgestellt werden [14]. Durch sinkende Produktfeuchte und abnehmende plastische Verformbarkeit könnte zudem ein Einfluss auf die Sphärizität vorhanden sein.

Neben der Ausbildung und Aufrechterhaltung der Wirbelschicht ist die Aufgabe des *Zuluftvolumenstroms* die Trocknung, weshalb dieser Parameter bei Bedarf angepasst, aber im Rahmen der Versuchspläne möglichst konstant gehalten wird. Grundsätzlich beeinflusst der Zuluftvolumenstrom jedoch die Trocknungsrate, sodass eine niedrige Einstellung zu hohen Feuchten und der Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken führen kann, die in einem Partikelwachstum resultieren [158,160,162,163].

Die Weite des Spalts zwischen Rotorplatte und Behälterwand äußert sich im *Differenzdruck über der Rotorplatte*. Ein enger Spalt führt auf Grund der Massenerhaltung zu einem Anstieg



der Strömungsgeschwindigkeit. Außerdem wird die Prozessluft stärker umgelenkt, was zu einem Anstieg des Differenzdruck zwischen den Sensoren über der Rotorplatte und im unteren Gehäuseteil der Wirbelschichtanlage führt. Eine höhere Strömungsgeschwindigkeit am Spalt und entlang der Behälterwand verringert das Risiko von anhaftendem Material an der Behälterwand [39], und Simulationen zeigen [51], dass das Wirbelbett stärker expandiert und dadurch weniger Partikelkollisionen stattfinden.

Die *Rotordrehzahl* hat Einfluss auf die Verteilung der Granulierflüssigkeit, die Verdichtung des Pulvers und die Sphärizität der Produkte. Einige Autoren beobachten mit steigender Rotordrehzahl eine Zunahme der Partikelgröße auf Grund einer besseren Verdichtung [8,54,57,60], andere Autoren jedoch eine Abnahme auf Grund stärkeren Abriebs und Zerfalls der Agglomerate [7,49,50]. Vermutlich liegt eine Wechselwirkung mit der Produktfeuchte vor, da feuchte Partikel zur Agglomeration neigen und trockene Partikel zum Bruch. Daher wäre es sinnvoll, wenn die Rotordrehzahl während der Agglomeration hoch ist und während der Trocknung oder des Coatings verringert wird. Möglicherweise besteht ein weiterer Zusammenhang mit den Eigenschaften der Substanz oder des Gemisches wie Klebrigkeit und Bindemittelwirkung, Hygroskopizität und Löslichkeit. Die Sphärizität nimmt mit steigender Rotordrehzahl zu, weil die Rollbewegung intensiver wird und die Oberfläche durch Abrieb geglättet wird [8,49,60,164].

Der *Düsendurchmesser* beeinflusst die Tröpfchengröße der Sprühflüssigkeit, wobei kleine Durchmesser zu kleineren Tröpfchen führen. Dadurch könnte der Median  $x_{50,3}$  ebenfalls sinken, weil kleinere Tröpfchen eine größere spezifische Oberfläche besitzen. Durch die große Kontaktfläche zwischen Gas und Flüssigkeit ist der Wärmetransport hoch und die Flüssigkeit verdunstet schneller. Die Folge ist eine verringerte Agglomeration und im Extremfall Sprühtrocknung. Andererseits führen kleine Tröpfchen zu einer gleichmäßigeren Verteilung innerhalb des Pulvers, sodass lokale Überfeuchtung und unkontrollierte Agglomeration vermieden wird [165,166].

Eine niedrige *Einstellung der Düsenkappe* (Skalenteile) führt zu einem kleinen Sprühwinkel, wobei lokale Überfeuchtung und unkontrollierte Agglomeration entstehen kann [8]. Dadurch würde die Partikelgröße ansteigen und die PGV breiter werden. Ein großer Sprühwinkel könnte zu einer gleichmäßigeren Befeuchtung des Wirbelbettes und der Partikel und einer geringeren Partikelgröße sowie engen PGV führen, es sei denn, der Sprühwinkel ist so groß,

dass die Behälterwände und Einbauten besprüht werden. In diesem Fall könnten ebenfalls lokale Überfeuchtung oder Produktverlust auftreten.

Die *Ansatzmenge* hat Einfluss auf die Verteilung der Granulierflüssigkeit im Produkt, wobei eine große Ansatzmenge bei gleichbleibender Sprühdrate und Sprühmenge zu einer geringen Produktfeuchte führen würde, da die größere Feststoffmasse mehr Flüssigkeit aufnehmen kann und z.B. bei MCC durch Quellung bindet. Eine kleinere Partikelgröße resultiert. Einige Autoren beobachten eine Zunahme der Partikelgröße [167] wobei eine stärkere Verdichtung durch die erhöhte Masse oder die langsamere Trocknung der größeren Masse verantwortlich sein könnten. Ob die Partikelgröße mit der Ansatzmenge zu- oder abnimmt hängt vermutlich mit der Produktfeuchte zusammen [1,2,5,8].

### 3.5.5 Versuchspläne

Für die Versuchspläne (Abschn. 3.5.5.1 und 3.5.5.2) wird die Natriumbenzoat-Rezeptur verwendet (Tabelle 3.11).

*Tabelle 3.11: Rezeptur für die Versuchspläne.*

Substanz	Kleine Charge [g]	Große Charge [g]	Anteil [%]
Natriumbenzoat	197,5	395,0	56,4
MCC	100,0	200,0	28,6
Macrogol 6000	35,0	70,0	10,0
Povidon K 25	17,5	35,0	5,0
Gesamt	350,0	700,0	100,0

MCC wird vorgelegt und mit einer Lösung der restlichen Rezepturbestandteile agglomeriert. Der Modellarzneistoff Natriumbenzoat liegt in hoher Konzentration vor, weil sich dadurch in der Pharmaindustrie wirtschaftliche Vorteile ergeben würden und möglichst reale Gegebenheiten simuliert werden sollen. MCC als Füllstoff hat gute Zerfallseigenschaften und unter Wasserzugabe eine hervorragende plastische Verformbarkeit, wodurch sich das Agglomerat gut zu Tabletten verpressen lässt oder Pellets geformt werden können. Povidon dient als starkes Bindemittel und Macrogol als schwaches. Der Zusatz von Macrogol führt außerdem zu besseren Gleit- und Trenneigenschaften beim Tablettieren und erhöht die Elastizität der Agglomerate. Povidon bildet ein amorphes Klebstoffagglomerat aus, wohingegen Natriumbenzoat und Macrogol 6000 kristallin ausfallen und Krustenagglomerate

bilden. Deswegen handelt es sich bei dem Agglomerat um eine Mischform aus Krusten- und Klebstoffagglomerat (Abschn. 2.1.1).

### 3.5.5.1 Screening Design („SCR-Chargen“)

Ein Plackett-Burman Versuchsplan mit 12 Versuchen bei 8 Faktoren mit 2 Stufen wird konstruiert, wobei der Versuchsplan gefaltet wird, um die Haupteffekte getrennt von den Wechselwirkungen bestimmen zu können (Abschn. 2.8.5). Dadurch ergibt sich ein Versuchsplan der Auflösungsstufe IV mit 24 Versuchen. Die Faktoreinstellungen werden zu Beginn des Abschnitts 4.2.1 (Tabelle 4.1) aufgeführt. Die Parameter der Sonde sind in Anhang D aufgeführt.

### 3.5.5.2 Central Composite Design („CCD-Chargen“)

Der Einfluss ausgewählter Faktoren aus dem Screening-Design (Sprühdruk, Zulufttemperatur, Rotordrehzahl und Sprühdrate) auf die Prozessantworten Partikelgröße, PGV und die Sphärität wird in einem Central Composite Design untersucht (Abschn. 2.8.7). Dazu werden 30 Versuche durchgeführt, was einer Auflösungsstufe von V entspricht (Tabelle 2.3). Es werden Haupteffekte, Zweifachwechselwirkungen und quadratische Effekte untersucht. Der Stufenabstand der Sternpunkte  $\alpha$  beträgt  $-2$  beziehungsweise  $+2$ . Nach den Gln. 2.54 und 2.55 liegt ein drehbarer Versuchsplan vor, welcher bezüglich der Sternpunkte zwar nicht komplett, aber annähernd orthogonal ist ( $\alpha_{\text{Orthogonal}} = 1,72$ , Abschn. 2.8.7). Die leichten Abweichungen von der Orthogonalität werden als vernachlässigbar eingestuft. Die Faktoreinstellungen werden zu Beginn des Abschnitts 4.2.2 (Tabelle 4.8) aufgeführt. Prozessparameter der Sonde sind in Anhang E aufgeführt.

### 3.5.6 Modellverifizierung

Die aus dem CCD-Versuchsplan entstanden Modelle zur Partikelgröße und PGV in Abhängigkeit von den Prozessparametern Sprühdruk, Zulufttemperatur, Rotordrehzahl und Sprühdrate werden anhand von drei Verifizierungschargen überprüft (Tabelle 3.12). Die Sondeneinstellung ist mit den Versuchen aus dem CCD (Abschn. 3.5.5.2) identisch (Anhang E).

Tabelle 3.12: Prozessparameter der Verifizierungsläufe.

Prozessparameter	Einstellung
Sprührate [g/min]	19
Sprühdruck [bar]	1,8
Rotordrehzahl [U/min]	825
Zulufttemperatur [°C]	75
Zuluftvolumenstrom [m <sup>3</sup> /h]	35 – 60
Differenzdruck über der Rotorplatte [Pa]	450
Durchmesser Sprühdüse [mm]	1,0
Skaleneinstellung Düsenkappe [-]	2
Einbautiefe Sprühdüse [cm]	3
Ansatzmenge [g]	350

### 3.5.7 Pelletierung von reiner MCC und Natriumbenzoat-Rezepturen

Bei der Pelletierung wurden drei Ansätze verfolgt:

1. Herstellung von Placebo-Pellets aus reiner MCC ohne zusätzliche Bindemittel.
2. Erhöhung des MCC-Anteils in der Rezeptur gegenüber dem ursprünglichen Natriumbenzoat-Rezept, um Kleber an den Behälterinnenwänden zu vermeiden. Während der Ausrundung werden unterschiedliche Mengen an Wasser verwendet. Die Chargen werden als „Ausrundungschargen“ bezeichnet („Ausr. Chargen“, Tabelle 3.13).
3. Herstellung von Rotorpellet-Chargen („RP-Chargen“) mit neuer Natriumbenzoat-Rezeptur und verbessertem Pelletierprozess als Grundlage für nachfolgendes Coating.

Prozessparameter sind in Tabelle 3.14 aufgeführt, wobei sich Details zu einzelnen Chargen und Parameter der Sonde in Anhang E befinden.

Tabelle 3.13: Rezeptur Ausr. Chargen und RP-Chargen mit hohem MCC-Gehalt.

Ausr. Chargen/ RP-Chargen		
Substanz	Masse [g]	Anteil Feststoff [%]
Natriumbenzoat	282,1	56,4
MCC	210,4	42,1
Macrogol 6000	2,5	0,5
Povidon K 25	5,0	1,0
Gesamt	500,0	100,0

Tabelle 3.14: Prozessparameter Ausr. Chargen und RP-Chargen. Zulufttemperatur 75 °C, Skaleneinstellung Düsenkappe = 2, Einbautiefe Sprühdüse 3 cm, Ansatzmenge 500 g.

Prozessparameter	Ausr. Chargen			RP-Chargen		
	Agglomeration	Ausrundung	Trocknung	Agglomeration	Ausrundung	Trocknung
Zuluftvolumenstrom [m <sup>3</sup> /h]	45	90	30 – 90	45	90	30
Sprührate [g/min]	31 – 35	34 – 39	0 – 30	31	34 – 37	0
Sprühdruck [bar]	1,0 – 1,8		0 – 1,8	1,0		0
Differenzdruck über der Rotorplatte [Pa]	500	900	300 – 900	500	900	300
Rotordrehzahl [U/min]	825			825		200
Durchmesser Sprühdüse [mm]	1,0 – 1,2			1,2		

### 3.5.8 Coating von Natriumbenzoat-Pellets mit freisetzungverzögerndem Film

Für das Coating von Natriumbenzoat-Pellets mit freisetzungverzögerndem Film werden drei verschiedene Ansätze verfolgt:

1. Herstellung von Arzneistoffpellets durch Pelletierung in der Rotor-Wirbelschicht und direkt anschließendes Coating mit freisetzungverzögerndem Film in der Rotor-Wirbelschicht („RAC-Chargen“, Tabelle 3.15).
2. Erzeugung einer Mischcharge im Kubusmischer aus Arzneistoffpellets aus der Rotor-Wirbelschicht („RP-Chargen“, Tabelle 3.16), Fraktionieren und Coating mit freisetzungverzögerndem Film in der Wirbelschicht mit Wurster-Rohr („CRP-Chargen“, Tabelle 3.17).
3. Herstellung von Arzneistoffpellets durch Coating von Placebopellets und anschließendes Coating mit freisetzungverzögerndem Film in der Wirbelschicht mit Wurster-Rohr („WC-Chargen“, Tabelle 3.18).

Die Prozessparameter der Chargen sind in Tabelle 3.19 aufgeführt. Bei allen Chargen werden die Produkte gesiebt (Maschenweite 1 mm) und über Nacht im Trockenschrank für etwa 16 h bei 40 °C getempert.

Tabelle 3.15: Rezeptur der RAC-Chargen.

Substanz	Rotor-Wirbelschicht Agglomeration und Coating (RAC)					
	RAC_15		RAC_20		RAC_25	
	Masse [g]	Anteil [%]	Masse [g]	Anteil [%]	Masse [g]	Anteil [%]
<i>Agglomeration</i>						
Natriumbenzoat	282,1	41,6	282,1	37,3	282,1	32,9
MCC	210,4	31,1	210,4	27,8	210,4	24,5
Macrogol 6000	5,0	0,7	5,0	0,7	5,0	0,6
Povidon K 25	2,5	0,4	2,5	0,3	2,5	0,3
<i>Coating</i>						
Polyacrylat Dispersion*	101,6	15,0	151,5	20,0	214,6	25,0
Talkum	50,8	7,5	75,7	10,0	107,3	12,5
Mg-Stearat	10,2	1,5	15,1	2,0	21,5	2,5
<i>Overcoat</i>						
Talkum	12,5	1,8	12,5	1,7	12,5	1,5
Mg-Stearat	2,5	0,4	2,5	0,3	2,5	0,3
<b>Gesamt</b>	<b>677,6</b>	<b>100,0</b>	<b>757,3</b>	<b>100,1</b>	<b>858,4</b>	<b>100,1</b>

\* = Lacktrockensubstanz

Tabelle 3.16: Herstellung Mischcharge (MC) aus Rotorpellets (RP-Charge 1 – 5) im Kubusmischer als Ausgangspelletts für die CRP-Chargen.

Prozessparameter	Einstellung
Ansatzmenge [g]	1500
Füllgrad [%]	50
Drehzahl [U/min]	100
Zeit [min]	3
Fraktionierung oberes Sieb [ $\mu\text{m}$ ]	710
Fraktionieren unteres Sieb [ $\mu\text{m}$ ]	250

Tabelle 3.17: Rezeptur der CRP-Chargen.

Substanz	Wurster-Coating Rotorpellets (CRP)					
	CRP_15		CRP_20		CRP_25	
	Masse [g]	Anteil [%]	Masse [g]	Anteil [%]	Masse [g]	Anteil [%]
<i>Coating</i>						
Rotorpellets*	300,0	73,8	300,0	66,0	300,0	58,3
Polyacrylat-Dispersion* <sup>2</sup>	61,0	15,0	90,9	20,0	128,7	25,0
Talkum	30,5	7,5	45,4	10,0	64,4	12,5
Mg-Stearat	6,1	1,5	9,1	2,0	12,9	2,5
<i>Overcoat</i>						
Talkum	7,5	1,8	7,5	1,7	7,5	1,5
Mg-Stearat	1,5	0,4	1,5	0,3	1,5	0,3
Gesamt	406,6	100,0	454,4	100,0	515,0	100,1

\* = Rezeptur: 42,1% MCC; 56,4% Natriumbenzoat; 1,0% Macrogol 6000; 0,5% Povidon K25

\*<sup>2</sup> = Lacktrockensubstanz

Tabelle 3.18: Rezeptur der WC-Chargen.

Substanz	Wurster-Coating (WC)					
	WC_15		WC_20		WC_25	
	Masse [g]	Anteil [%]	Masse [g]	Anteil [%]	Masse [g]	Anteil [%]
<i>Coating Arzneistoffpellets</i>						
Natriumbenzoat	60,0	14,3	60,0	13,2	60,0	12,0
Cellets 200	240,0	57,3	240,0	52,8	240,0	48,0
<i>Coating retardierendes Polymer</i>						
Polyacrylat-Dispersion*	68,5	16,4	90,9	20,0	125,0	25,0
Talkum	34,2	8,2	45,4	10,0	62,5	12,5
Mg-Stearat	6,9	1,6	9,1	2,0	12,5	2,5
<i>Overcoat</i>						
Talkum	7,5	1,8	7,5	1,7	-	-
Mg-Stearat	1,5	0,4	1,5	0,3	-	-
Gesamt	418,6	100,0	454,4	100,0	500,0	100,0

\* = Lacktrockensubstanz

Tabelle 3.19: Prozessparameter RAC-, CRP- und WC-Chargen, Durchmesser Sprühdüse 1,2 mm, Düsenkappeneinstellung auf 2.

Prozessparameter	RAC-Chargen		CRP-Chargen	WC-Chargen
	Agglomeration /Ausrunden	Coating		
Zuluftvolumenstrom [m <sup>3</sup> /h]	40 – 90	90	60 – 90	
Zulufttemperatur [°C]	74 – 76	35 – 40	27 – 29	
Sprührate [g/min]	28 – 32	18 – 20	5	
Sprühdruck [bar]	1,0		1,8	
Differenzdruck über der Rotorplatte [Pa]	500 – 900	500	-	
Rotordrehzahl [U/min]	825		-	
Höhe Wurster-Rohr [cm]	-		2,5	
Bodenplatte Typ [-]	-		C	
Ansatzmenge [g]	210,4	500	300	

### 3.5.9 Tablettierung der Rotorpellets

Als Grundlage für die Pressmischung wird das Agglomerat aus den Versuchsplänen verwendet (Tabelle 3.11) und mit weiteren Hilfsstoffen im Kubusmischer vermischt (Tabellen 3.20 – 3.21). Auf der Rundläuferpresse (Abschn. 3.2.2) wird die Pressmischung zu Tabletten komprimiert (Tabelle 3.22).

Tabelle 3.20: Rezeptur Pressmischung.

Substanz	Masse [g]	Anteil [%]
Agglomerat	115,6	46,25
Lactose-Monohydrat	115,6	46,25
Natriumcarboxymethylcellulose	12,5	5,00
Magnesiumstearat	5,0	2,00
Hochdisperses Siliciumdioxid	1,3	0,50
Gesamt	250,0	100,00



Tabelle 3.21: Prozessparameter des Kubus-Mischers zur Herstellung der Pressmassen.

Prozessparameter	Einstellung
Ansatzmenge [g]	250
Füllgrad [%]	25
Drehzahl [U/min]	100
Zeit [min]	10
Fraktionierung obere Maschenweite [ $\mu\text{m}$ ]	1000

Tabelle 3.22: Prozessparameter des Tablettierprozesses.

Prozessparameter	Einstellung
Presskraft [kN]	15
Drehzahl des Rotors [U/min]	26
Anzahl Stempel [-]	24
Durchmesser Stempel [mm]	7
Durchmesser Matrizenkreis [mm]	280
Druckhaltezeit [ms]	30
Tablettiergeschwindigkeit [Tbl./h]	37440

## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Untersuchung von Placebo-Pellets in der Rotor-Wirbelschicht mit SFV-Sonde ohne Sprühprozess

#### 4.1.1 Fotografische Aufnahmen von Placebo-Pellets in der Rotor-Wirbelschicht

Ein wesentliches Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung, ob sich mit der SFV-Methode in einem dichten Partikelstrom wie in der Rotor-Wirbelschicht eine repräsentative Messung der Partikelgröße und der PGV durchführen lässt. Erfahrungsgemäß ist die PGV bei der Herstellung von Pellets in der Rotor-Wirbelschicht breit, sodass im Anschluss häufig eine Klassierung durchgeführt werden muss. Neben dem Risiko, dass durch die hohe Partikelkonzentration Koinzidenz gemessen wird, könnte die breite PGV möglicherweise zu einer Segregation der Partikel führen. Deshalb sollen Aufnahmen des Prozesses mit einer Hochgeschwindigkeitskamera eine qualitative Aussage liefern, ob eine Partikelsegregation auf Grund unterschiedlicher Partikelgrößen oder Feststoffdichten im Prozess auftritt. Auf den Aufnahmen der Hochgeschwindigkeitskamera kann rein visuell keine Segregation der Partikel auf Grund unterschiedlicher Partikelgröße festgestellt werden (Abbildung 4.1). Die Aufnahmen zeigen, dass sich die größeren, blauen Cellets über das gesamte Pulverbett gut verteilen.

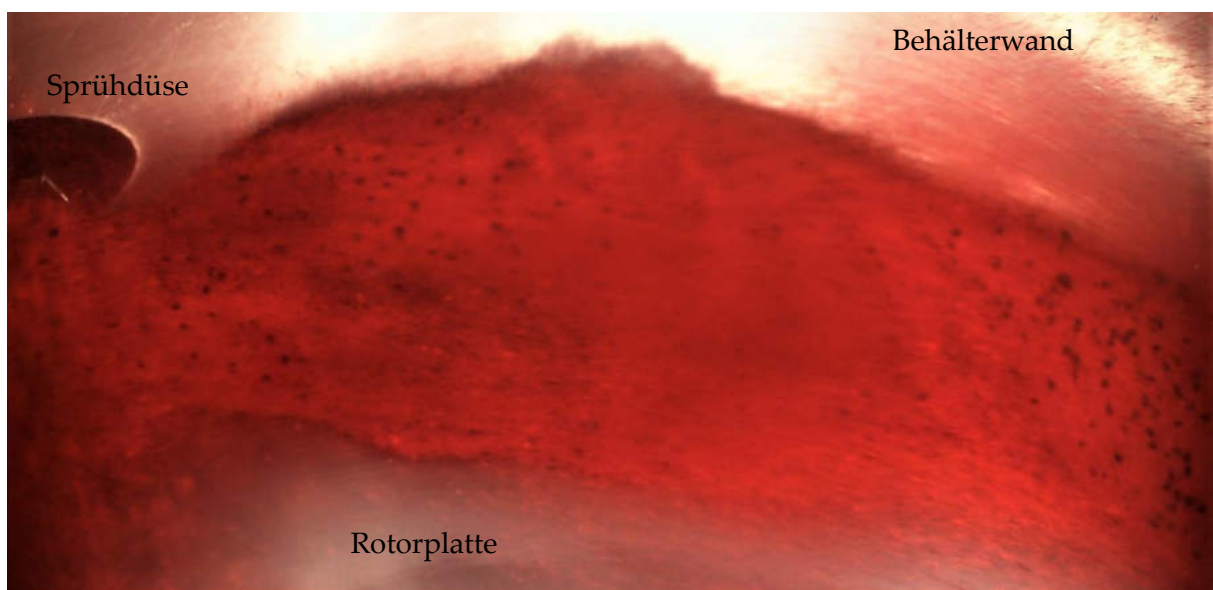


Abbildung 4.1: Ausschnitt einer Videoaufnahme in der Rotor-Wirbelschicht mit Hochgeschwindigkeitskamera bei gleichmäßiger Verteilung von Cellets 1000 (dunkelblaue Punkte, 10% w/w) in Cellets 200 (rot). Eigenaufnahme vom 16.01.2020.

In der Realität werden Ausgangsubstanzen mit unterschiedlicher wahrer Dichte verwirbelt. Es sollte festgestellt werden, ob unterschiedliche Dichten der Feststoffe eine Segregation der Partikel in der Rotor-Wirbelschicht bewirken. Dafür wurde eine Mischung aus 50 g Cellets 1000 (Dichte 1,5 g/cm<sup>3</sup>) und 50 g Leinsamen (Dichte 1,2 g/cm<sup>3</sup>) vermessen. Cellets 1000 sind deutlich kleiner und runder als die länglichen Leinsamen ( $x_{50,3}$  DBA: 1,15 vs. 4,3 mm). Trotz der physikalischen Unterschiede kann beim Fluidisieren in der Rotor-Wirbelschicht (Tabelle 3.7) keine Partikelsegregation festgestellt werden (Abbildung 4.2, links). Bei Erhöhung des Zuluftvolumenstroms von 50 auf 90 m<sup>3</sup>/h steigt das Wirbelbett in der Höhe, jedoch wird optisch ebenfalls keine Partikelsegregation beobachtet (Abbildung 4.2, rechts).

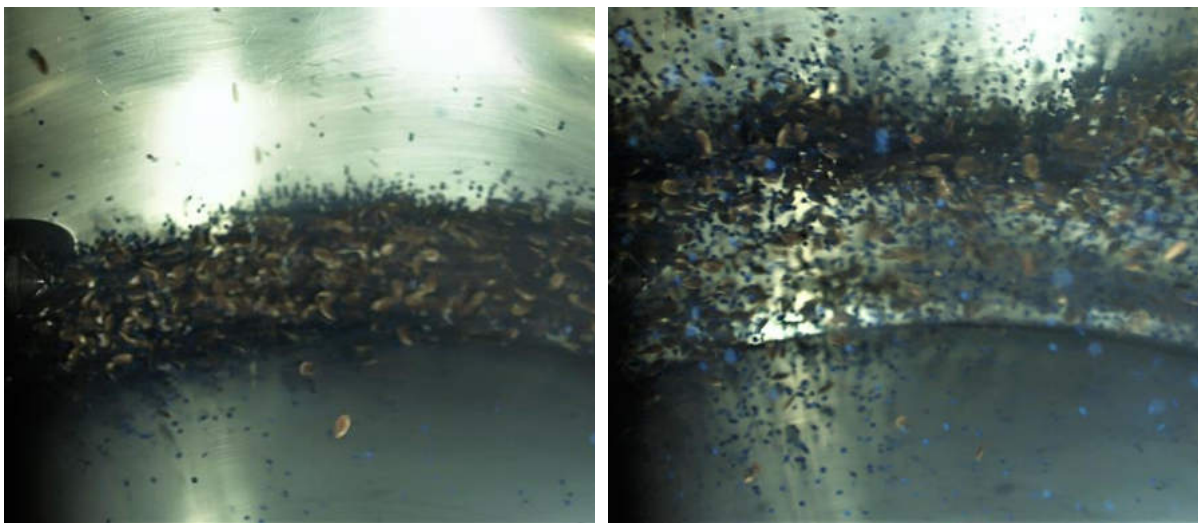


Abbildung 4.2: Ausschnitt einer Videoaufnahme in der Rotor-Wirbelschicht mit Hochgeschwindigkeitskamera bei Zuluftvolumenstrom 50 m<sup>3</sup>/h (links) und 90 m<sup>3</sup>/h (rechts). Eigenaufnahme vom 16.01.2020.

#### 4.1.2 Untersuchung der Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung einzelner Pelletsorten

##### 4.1.2.1 Bestimmung $x_{50,3}$ , Abrieb und PGV bei konstanten Prozessparametern

Zunächst wurden nacheinander einzelne Pelletsorten (Cellets 90, 175, 200, 1000, Zuckerpellets 500 – 600  $\mu$ m) in der Rotor-Wirbelschicht mit der Sonde untersucht. Nach 1 min stellt sich für alle Versuche ein konstanter Wert von  $x_{50,3}$  ein, welcher über den gesamten Prozessverlauf stabil bleibt (Abbildung 4.3). Alle Werte von  $x_{50,3}$  stimmen mit den Angaben aus dem Analysenzertifikat des Zulieferers überein.

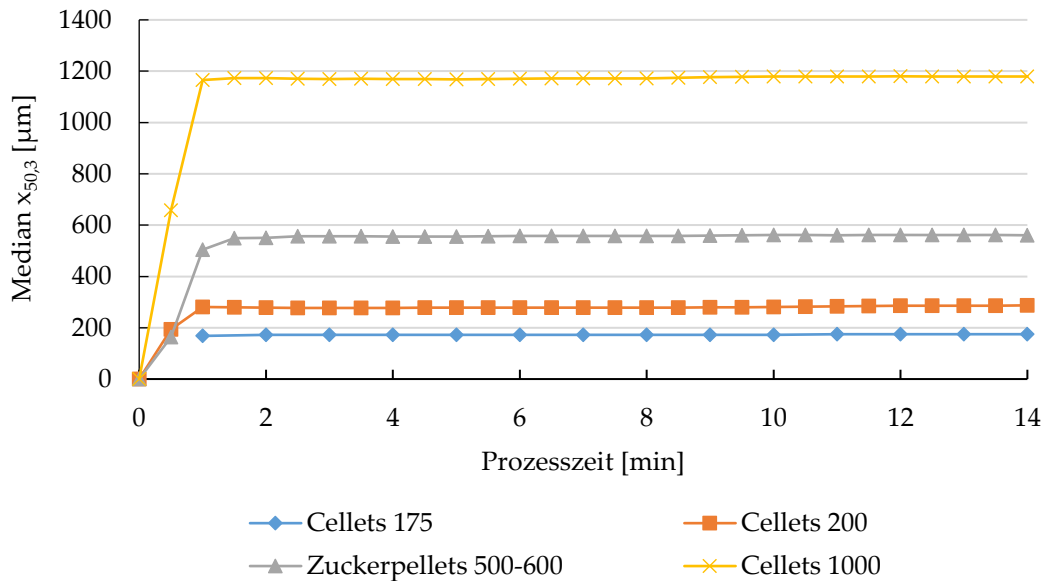


Abbildung 4.3: Median  $x_{50,3}$  gegen die Prozesszeit beim Wirbeln von Pellets in der Rotor-Wirbelschicht, ohne zu sprühen.

Bei längerer Prozesszeit und insbesondere bei geringer Feuchtigkeit kann ein Absinken des Medians  $x_{50,3}$  auf Grund von Abrieb auftreten. Cellets 175 wurden über 30 min in der Rotor-Wirbelschicht aufgewirbelt (Abbildung 4.4). Der Wert von  $x_{50,3}$  sinkt in dieser Zeit von 180 auf 160  $\mu\text{m}$  ab bei gleichzeitigem Anstieg des Feinanteils in der Fraktion  $< 125 \mu\text{m}$  von 8 auf 15%. Mit der Sonde lassen sich diese Trends in Echtzeit beobachten, sodass gegebenenfalls ein Einschreiten in den Prozess möglich wäre (z.B. Reduzierung Zuluftvolumenstrom oder Rotordrehzahl).

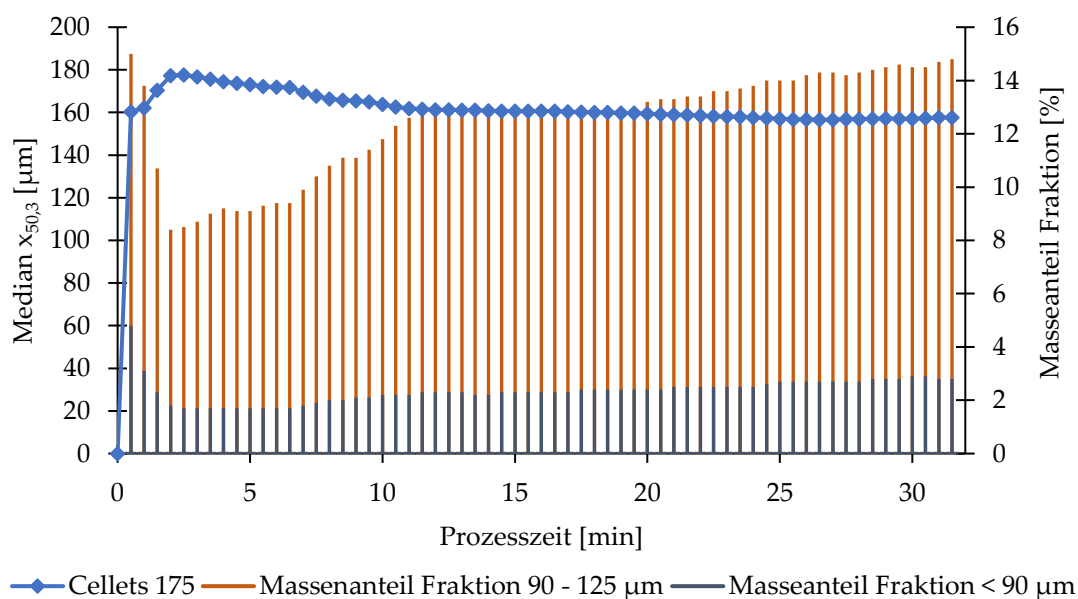


Abbildung 4.4: Fluidisierung von Cellets 175 über 30 min in der Rotor-Wirbelschicht.

Nach jeweils 15 min Prozesszeit wurde über den Probenahmestutzen eine Probe zum Vergleich zwischen SFV und DBA gezogen. Die Volumendichteverteilung der Sonde wird standardmäßig logarithmisch ausgegeben. Eine Umrechnung in eine Volumendichteverteilung mit linearer Achseneinteilung (Anhang A) dient zur besseren Vergleichbarkeit mit den Daten der DBA (Abbildung 4.5). Die PGV sind für alle Pelletgrößen zwischen SFV und DBA ähnlich, wobei die Sonde etwas breitere PGV aufweist, da sowohl mehr Fein- als auch Grobanteil erfasst werden.

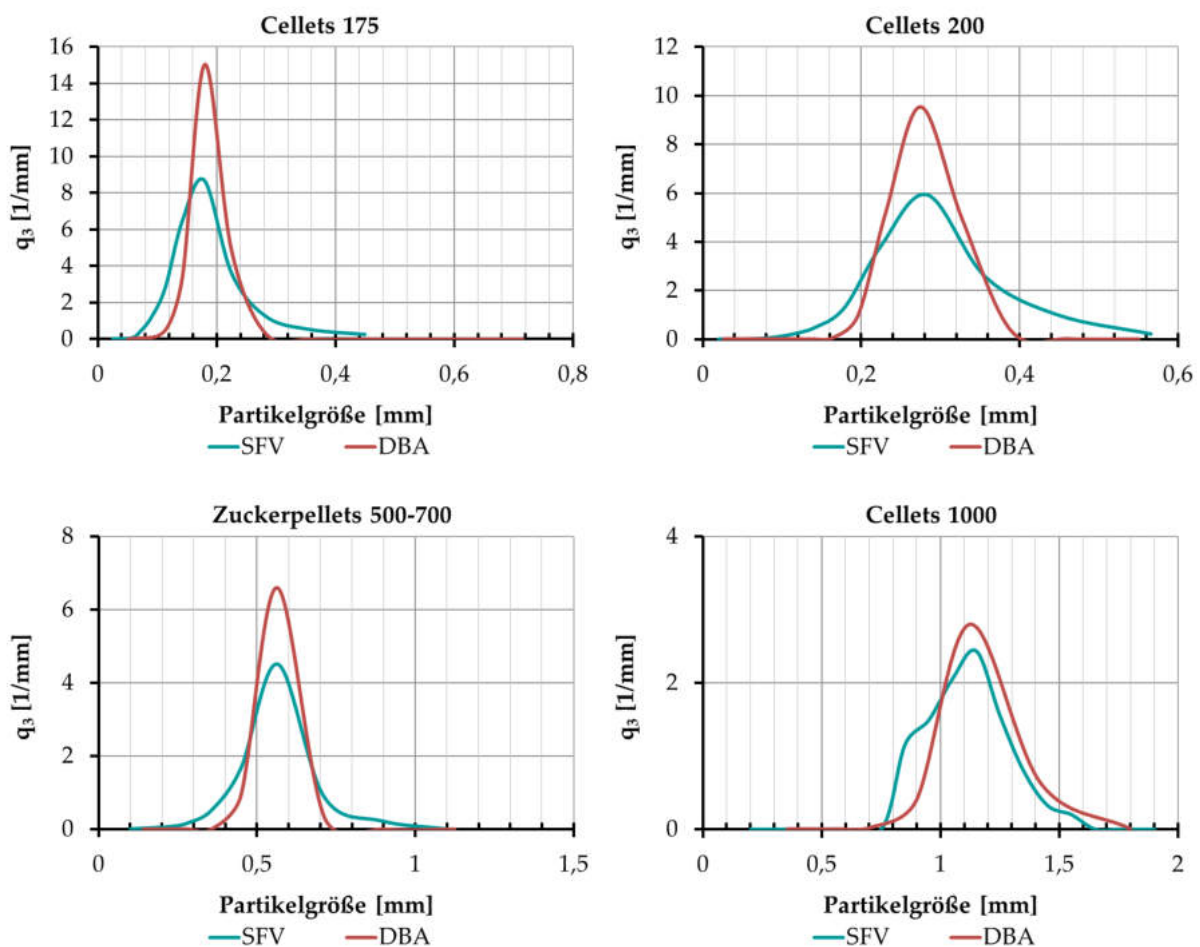


Abbildung 4.5: Vergleich der Volumendichteverteilungen von SFV und DBA nach 15 min Prozesszeit für Cellets 175, 200, 1000 und Zuckerpellets.

Die Ursache für den höheren Feinanteil bei der Sonde könnte in der Messmethode liegen. Die Messöffnung des Dispergierers D12 (7 mm) und der Messzelle (10 mm) sind um ein Vielfaches größer als der Durchmesser der Cellets 1000 (1 – 1,4 mm). Dadurch ergeben sich für die Partikel beim Eintritt in den Dispergierer und das Messvolumen der Sonde gewisse translatorische und rotatorische Bewegungsfreiheiten. In der Folge werden die Partikel nicht immer mittig vom Laser der Sonde erfasst, sondern sind um eine bestimmte Distanz zum

Laser verschoben („Offset“, [75]), wodurch Sehnenlängen verkürzt und damit zu klein oder unter Umständen gar nicht gemessen werden (Abbildung 4.6).

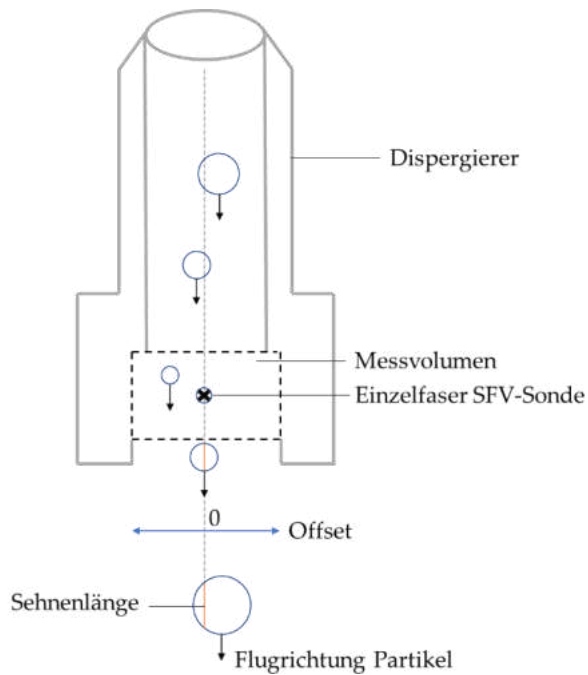


Abbildung 4.6: Verschiebung (Offset) der Partikel weg vom Mittelpunkt des Messvolumens und damit vom Laser. Vereinfachte Darstellung mit sphärischen Partikeln und ausschließlich senkrechter Flugrichtung.

Selbst bei nahezu monodispersen, sphärischen Schüttgütern wie im vorliegenden Fall resultiert keine einheitliche Sehnenlänge, sondern eine Sehnenlängenverteilung, wie Simulationen zeigen [168,169]. Für monodisperse Kugeln mit dem Radius  $100\ \mu\text{m}$  ergibt sich eine Sehnenlängenverteilung im Intervall  $[0, 200]$  (Abbildung 4.7, Berechnung Anhang C).

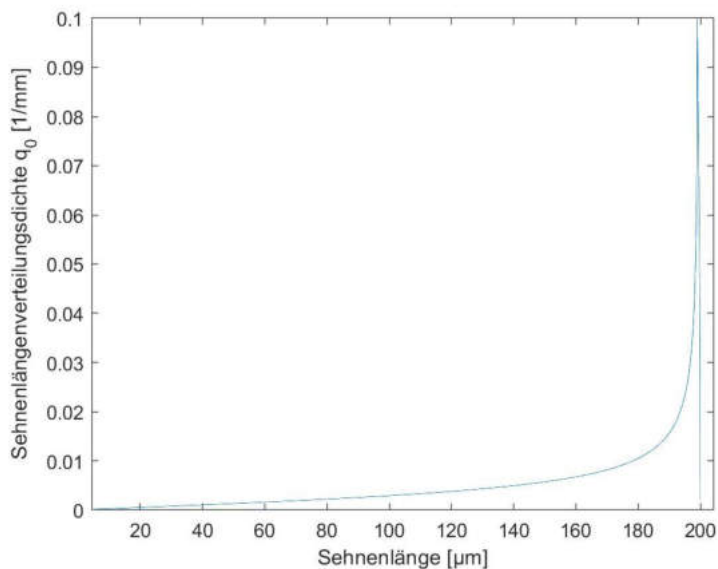


Abbildung 4.7: Simulation einer Sehnenlängenverteilungsdichte monodisperser Kugeln mit einem Partikeldurchmesser von  $200\ \mu\text{m}$ .

Die Partikelgröße wird auf Grund des Offsets tendenziell etwas unterschätzt. In der Software der Sonde ist es möglich, die PGV durch die Einführung eines Faktors zu verschieben, wobei diese Vorgehensweise auf dem Vergleich und die Annäherung des Medians  $x_{50,3}$  an die Werte einer Vergleichsmethode zur Partikelgrößenbestimmung beruht. Abweichungen von der Kugelform oder Änderungen der Partikelform während des Prozesses werden dabei nicht berücksichtigt.

Der höhere Grobanteil bei der Messung mit der Sonde (Abbildung 4.5) deutet auf Koinzidenz hin und tritt auf, wenn die Partikelkonzentration im Messvolumen (Loading) zu hoch ist. Bei allen Versuchen lag das Loading unter 15%. Somit kann bereits bei geringen Partikelkonzentrationen im Messvolumen Koinzidenz auftreten.

#### 4.1.2.2 Bestimmung $x_{50,3}$ und Loading bei Änderung des Dispergiererwinkels

Cellets 200 (Siebfraktion: 200 – 355  $\mu\text{m}$ ) wurden in der Rotor-Wirbelschicht aufgewirbelt, und die Sonde wurde stufenweise in ihrem Winkel bezüglich der Rotorplatte von 0 – 60° verändert (Abbildung 4.8). Der Median  $x_{50,3}$  (links) und das Loading (rechts) wurden untersucht. Bereits bei geringen Veränderungen im Winkel zeigen sich deutliche Unterschiede im Loading, wobei die Werte im Prozess zwischen 0 und 70% liegen. Besonders niedrige Winkel, wenn sich die Eintrittsöffnung des Dispergierers nahe der Rotorplatte befindet, ergeben ein hohes Loading. Ab einem Loading von 5% ist leichte Koinzidenz zu beobachten (hellblaue Kurve, 40°), die in einem Anstieg des Medians  $x_{50,3}$  von 235  $\mu\text{m}$  auf 250  $\mu\text{m}$  resultiert. Bei höherem Loading bis 70% (dunkelblaue Kurve, 0°) verdoppelt sich der Wert von  $x_{50,3}$  und steigt teilweise bis auf 590  $\mu\text{m}$  an.

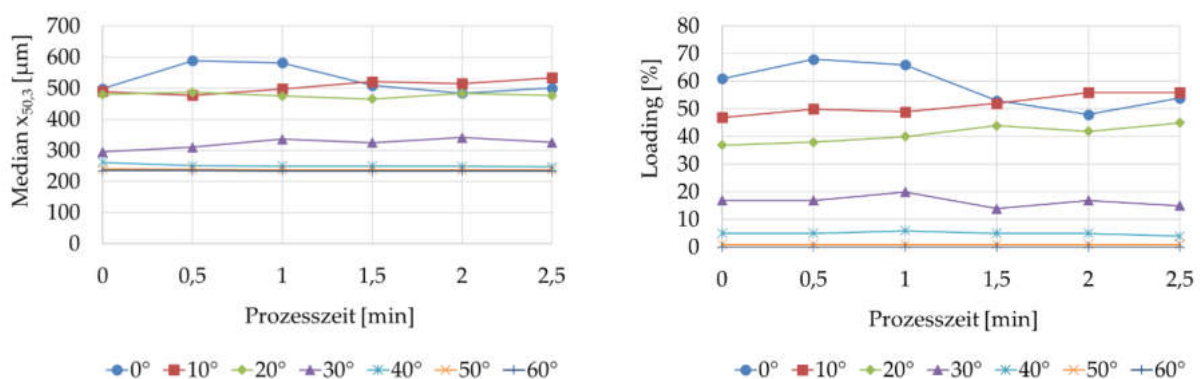


Abbildung 4.8: Median  $x_{50,3}$  von Cellets 200 (links) und ihre entsprechenden Loadings (rechts) gegen die Prozesszeit bei verschiedenen Winkeln des Dispergierers.

Über die Software kann ein maximales Loading eingestellt werden, bis zu dem die Sonde Messdaten auswertet. Auf Grund der stark ansteigenden Koinzidenz sollte ein Loading von 5% möglichst nicht überschritten werden. Für die Einstellung von 30° wurde daher das maximale Loading über die Software auf 5% begrenzt, was in einer Verringerung des Medians  $x_{50,3}$  von 345 auf 245  $\mu\text{m}$  resultiert (Abbildung 4.9).

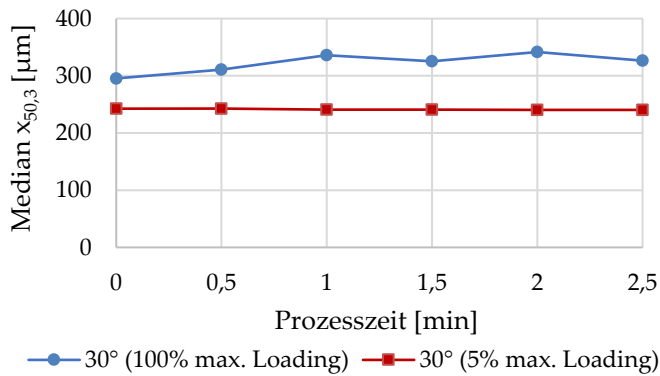


Abbildung 4.9: Median  $x_{50,3}$  von Cellets 200 bei unterschiedlicher Einstellung des maximalen Loadings. Das tatsächlich gemessene Loading liegt bei 20% (vgl. Abbildung 4.8).

Jedoch muss berücksichtigt werden, dass eine Begrenzung des Loadings dazu führen kann, dass die Sonde keine Messdaten mehr aufnimmt, insbesondere weil in dem dichten Wirbelbett kleine Änderungen des Sondenwinkels bereits einen großen Einfluss auf das Loading bewirken (Abbildung 4.8, rechte Kurve). Eine Reduzierung des Loadings und der Begrenzung des maximal erlaubten Loadings resultiert in einer Verringerung der Partikelrate. Dies führt besonders in Kombination mit einem großen Ringspeicher zu einer trägen Messdynamik, weil alte Daten zur Partikelgröße und PGV nur langsam durch neue Daten ersetzt werden (Abschn. 2.6.4). Ein niedriges Loading ist als Kompromiss zu einer niedrigen Partikelrate und trägen Messdynamik zu sehen, im umgekehrten Fall führt ein hohes Loading zu Koinzidenz und zu falsch hohen Partikelgrößen. Da das Verhalten des Wirbelbetts stark vom Prozess, den verwendeten Substanzen und den Prozessparametern abhängt, kann keine generelle Empfehlung für die Winkeleinstellung des Dispergierers gegeben werden. Damit im Prozess und zwischen den Chargen eine gute Vergleichbarkeit gewährleistet ist, sollte jedoch mit einer möglichst konstanten Einstellung der Sonde gearbeitet werden.



### 4.1.3 Untersuchung der Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung von binären Pelletmischungen und der Einfluss unterschiedlicher Sondenparameter und Prozessparameter auf die SFV-Messung

Für die Untersuchung der Partikelgröße und PGV von binären Pelletmischungen mit der Sonde wurden drei Ansätze in der Rotor-Wirbelschicht ohne Sprühen fluidisiert:

1. Cellets 200 mit steigendem Anteil Cellets 700 (1 – 10%, m/m): Untersuchung der PGV in der Rotor-Wirbelschicht.
2. Cellets 90 und Cellets 200 (= 1:1): Einfluss der DruckluftEinstellung der Sonde auf die Partikelgröße.
3. Cellets 200 und Cellets 1000 (= 1:1): Einfluss Winkel der Sonde zur Rotorplatte, Abstand der Sonde zur Behälterwand und Einfluss Prozessparameter auf die Partikelgröße.

#### 4.1.3.1 Ansteigender Anteil grober Partikel in der Pelletmischung

Cellets 200 mit steigendem Anteil Cellets 700 (1 – 10%, m/m) wurden in der Rotor-Wirbelschicht fluidisiert und die PGV mit der Sonde aufgenommen. Die PGV zeigt erwartungsgemäß eine bimodale Verteilung mit den Modalwerten bei 230 und 710  $\mu\text{m}$  (Abbildung 4.10). Je größer der Anteil an großen Cellets, desto kleiner wird der Peak der kleinen Fraktion und desto größer wird der Peak der großen Fraktion. Der Versuch demonstriert, dass auch kleine Mengen großer Partikel (= potenziell ungewollte Agglomerate) bei der SFV-Messung in der Volumendichteverteilung zuverlässig erkannt werden.

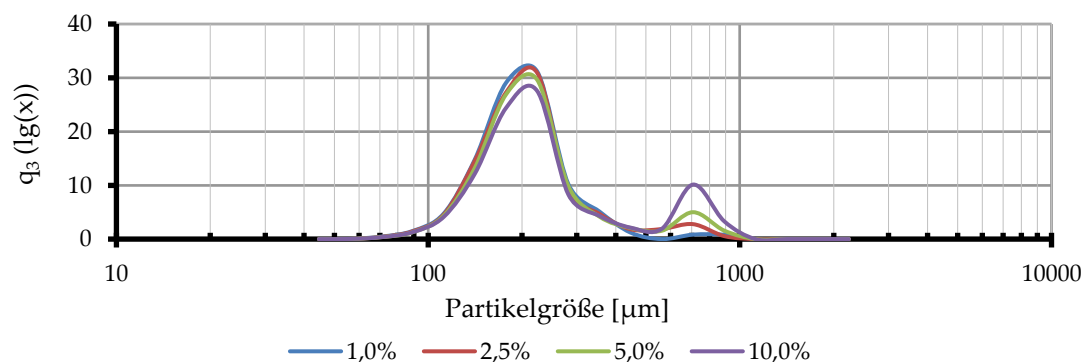


Abbildung 4.10: Volumendichteverteilung einer Mischung aus Cellets 200 mit Cellets 700 1 – 10%.

#### 4.1.3.2 DruckluftEinstellung des Dispergierers

Bei Cellets 90/200 (Verhältnis 1:1) wurde der Einfluss der internen und externen DruckluftEinstellung auf den Median  $x_{50,3}$  der Sonde untersucht (Abbildung 4.11). Die externe

Drucklufteinstellung zur Verdünnung des Partikelstroms wurde bei allen Versuchen auf 5 l/min eingestellt und die interne Drucklufteinstellung zum Ansaugen der Partikel wurde zwischen 3 – 21 l/min variiert, wobei das maximal zulässige Loading 10% betrug. Mit zunehmender interner Drucklufteinstellung wird mehr Luft durch den Dispergierer angesaugt (Abschn. 3.3.1), wodurch sich mehr Partikel im Messvolumen befinden, das Risiko für Koinzidenz steigt und deshalb eine höhere Partikelgröße erwartet wird. Die Ergebnisse bestätigen, dass eine niedrige, interne Drucklufteinstellung (3 – 9 l/min) zu einem geringen Loading führt (< 4%) und eine hohe Drucklufteinstellung (12 – 21 l/min) zu einem hohen (7 – 11%). Entgegen der Erwartung ist jedoch bei einer niedrigen, internen Drucklufteinstellung der Wert von  $x_{50,3}$  mit 200 – 210  $\mu\text{m}$  deutlich größer als bei hoher interner Drucklufteinstellung und hohem Loading (Median  $x_{50,3}$ : 120 – 140  $\mu\text{m}$ ).

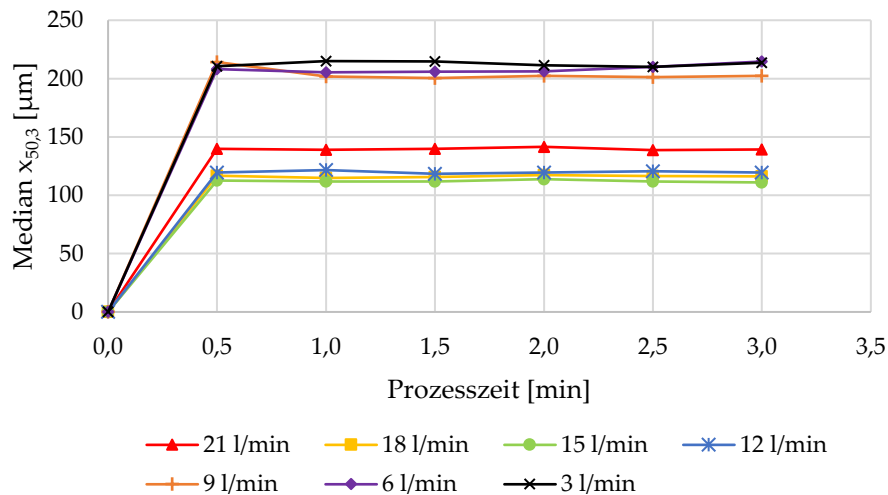


Abbildung 4.11: Median  $x_{50,3}$  gegen Prozesszeit für Cellets 90 : Cellets 200 = 1:1, interne Druckluft 21 – 3 l/min, externe Druckluft 5 l/min.

Eine Erklärung für diesen Widerspruch könnte eine hypokinetische oder hyperkinetische Ansaugung des Dispergierers sein, welche sich in Abhängigkeit von den verschiedenen internen Drucklufteinstellungen ergibt. Eine repräsentative Probenahme ist im Idealfall isokinetisch, wenn die Strömungsgeschwindigkeit beim Ansaugen des Dispergierers in etwa der Strömungsgeschwindigkeit im Prozessbehälter entspricht (Abbildung 4.12, links, [170]). Saugt der Dispergierer mit zu hoher Geschwindigkeit an, ist die Probenahme hyperkinetisch und bei zu niedriger Geschwindigkeit hypokinetisch. Wenn die Probenahme nicht isokinetisch ist, folgen träge Partikel nicht mehr den Stromlinien [171].

Alle Partikel folgen den Stromlinien

Große, träge Partikel können den Stromlinien nicht mehr folgen

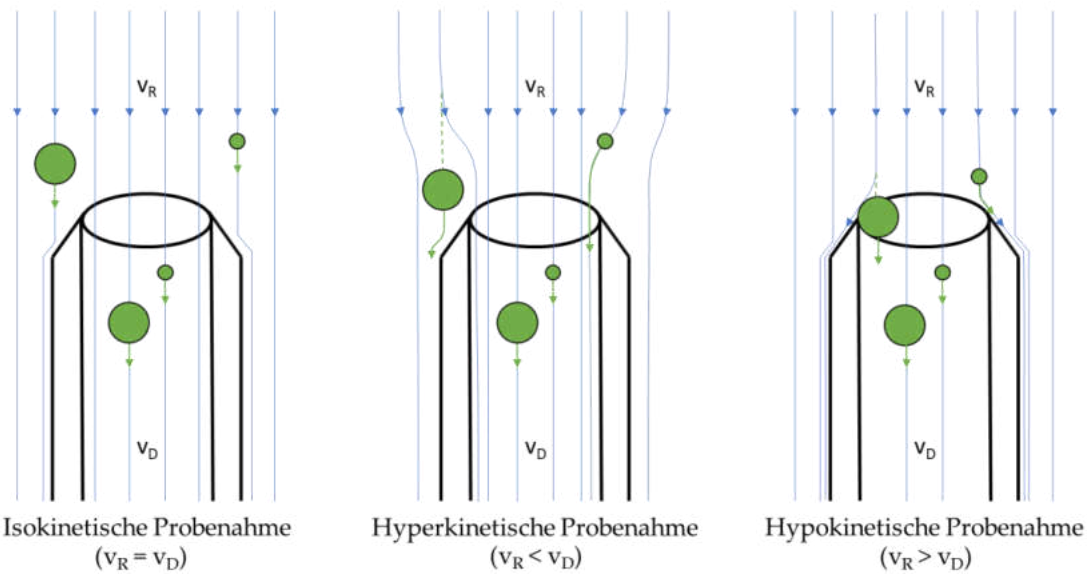


Abbildung 4.12: Flugrichtung von Partikeln bei der isokinetischen Probenahme (links) im Vergleich zur hyperkinetischen (Mitte) und hypokinetischen (rechts) Probenahme.

Bei einer hyperkinetischen Probenahme wird mehr Prozessluft in den Dispergierer gesaugt (Abbildung 4.12, Mitte). Ausreichend kleine Partikel folgen den Stromlinien und gelangen in den Dispergierer, wobei große und träge Partikel ihre Richtung beibehalten und am Dispergierer vorbeiströmen. Die Partikelgröße wird unterschätzt.

Bei einer hypokinetischen Probenahme wird die Partikelgröße tendenziell überschätzt, weil kleine Partikel mit den Stromlinien am Dispergierer vorbeiströmen, aber große Partikel auf Grund ihrer Trägheit nicht abgelenkt werden und in den Dispergierer gelangen (Abbildung 4.12, rechts). Im Anhang B wird näherungsweise berechnet, wie die Einstellungen der Sonde zu wählen sind, damit eine isokinetische Ansaugung für einen beispielhaften Prozess im Rahmen dieser Arbeit erfolgt. Für den vorliegenden Fall würde rechnerisch eine interne Drucklufteinstellung von 15 l/min näherungsweise als isokinetisch gelten. Möglicherweise war die Drucklufteinstellung bei 3 – 9 l/min so stark hypokinetisch, dass überwiegend große Partikel gemessen wurden, und bei 12 – 18 l/min war sie annähernd isokinetisch.

Entgegen der Erwartung führt die höchste Drucklufteinstellung von 21 l/min nicht zu den niedrigsten Werten von  $x_{50,3}$  (Abbildung 4.11, rote Kurve). Möglicherweise ist der Effekt in diesem Fall mit einem hohen Loading überlagert, weshalb ab einer gewissen Koinzidenz der Median  $x_{50,3}$  wieder steigt.

Eine weitere Erklärung für die unterschiedlichen Werte von  $x_{50,3}$  in Abhängigkeit von der internen Drucklufteinstellung ist die positive oder negative Beschleunigung, die ein Partikel beim Durchgang durch den Dispergierer der Sonde erfährt. Grundsätzlich wird für jedes Partikel eine konstante Geschwindigkeit aus der Frequenz ermittelt, die durch Abschattung der Lichtfasern am Ortsfilter entsteht (Abschn. 2.6.4). Die Sehnenlänge berechnet sich aus der Partikelgeschwindigkeit und der Dauer, welche zum Abtasten des Partikels durch die Einzelfaser benötigt wird. Wird ein Partikel im Dispergierer beschleunigt, ist seine Geschwindigkeit am Eingang des Ortsfilters langsamer als an der Einzelfaser am Ende, und die Sehnenlänge wird zu kurz berechnet. Sollte das Partikel eine Abbremsung erfahren, wird die Sehnenlänge zu lang berechnet. Die interne Drucklufteinstellung beeinflusst die Luftgeschwindigkeit innerhalb des Dispergierers und könnte Partikel beschleunigen oder abbremsen. Weiterhin könnten Partikel mit den Wänden des Dispergierers oder untereinander kollidieren und ihre Geschwindigkeit ändern. Dadurch könnte trotz hohem Loading der Median  $x_{50,3}$  auf Grund größerer, interner Drucklufteinstellungen sinken, weil das Partikel innerhalb der Messzelle beschleunigt wurde und als kleineres Partikel detektiert wird (rote Kurve, Abbildung 4.11).

Die externe Drucklufteinstellung dient zur Verdünnung des Partikelstroms, wodurch das Loading verringert wird (Abbildung 4.13).

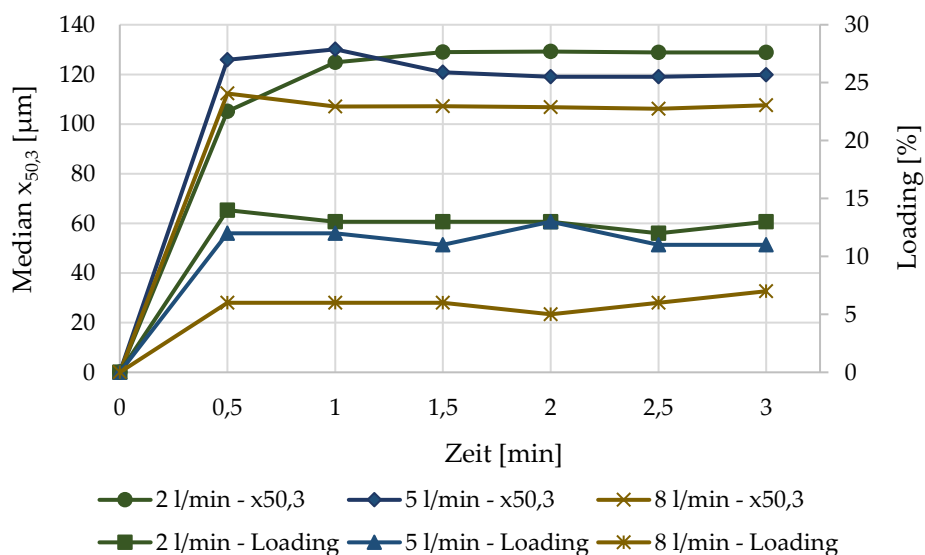


Abbildung 4.13: Median  $x_{50,3}$  gegen Prozesszeit für Cellets 90 : Cellets 200 = 1:1, externe Druckluft 2, 5 und 8 l/min, interne Druckluft 15 l/min.

Ein verringertes Loading führt zu einem niedrigeren Risiko für Koinzidenz und in der Folge zu einem kleineren Wert von  $x_{50,3}$ , welcher repräsentativer für die „wahre“ Partikelgröße ist. Eine Erhöhung der externen DruckluftEinstellung führt aber auch zu einer geringeren Ansauggeschwindigkeit und im Extremfall zum Abbremsen der Partikel beim Passieren des Ortsfilters, was falsch hohe Werte von  $x_{50,3}$  erzeugt. Rohdaten belegen, dass mit steigender externer Druckluftgeschwindigkeit die Partikelgeschwindigkeit von 9,3 auf 7,8 m/s abnimmt (externe Druckluft: 2 l/min respektive 8 l/min). Statt einer Erhöhung wird aber eine Verringerung des Medians  $x_{50,3}$  beobachtet, weshalb mit steigender externer Druckluftgeschwindigkeit der Effekt des verringerten Loadings im Vergleich zum stärkeren Abbremsen der Partikel deutlich überwiegt.

#### 4.1.3.3 Winkeleinstellung des Dispergierers

Aus den Versuchen mit einzelnen Pelletfraktionen ist bekannt, dass der Winkel des Dispergierers Einfluss auf die Höhe des Loadings hat (Abbildung 4.8). Bei Cellets 200/1000 (Verhältnis 1:1) wird der Winkel des Dispergierers zwischen 0 – 45° eingestellt und der Median  $x_{50,3}$  gemessen (Abbildung 4.14).

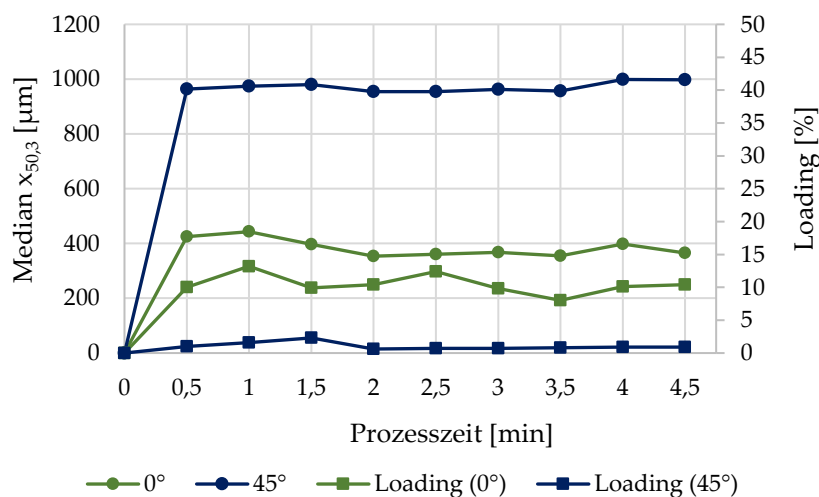


Abbildung 4.14: Median  $x_{50,3}$  in Abhängigkeit vom Dispergiererwinkel und Loading gegen die Prozesszeit. Mischung Cellets 200 : Cellets 1000 = 1:1.

Ein hoher Dispergiererwinkel entspricht einer höheren Position des Dispergierers im Prozessbehälter. Eine Veränderung des Winkels von 0 auf 45° resultiert in einem Anstieg des Medians  $x_{50,3}$  von 350 auf 1000 µm. Bei der Winkeleinstellung von 45° und dem Median  $x_{50,3}$  von 1000 µm beträgt das Loading nur 1 – 2%, weshalb Koinzidenz als Ursache für den starken Partikelgrößenunterschied ausgeschlossen wird. Im Falle einer Segregation wurde erwartet,

dass weiter oben im Prozessbehälter kleinere Partikel gemessen werden, überraschenderweise tritt aber das Gegenteil ein. Möglicherweise befindet sich die Öffnung des Dispergierers am unteren Rand des Wirbelbetts, sodass bei niedrigen Winkeln durch den Sog gerade noch die kleinen und leichten Partikel eingesaugt werden, für die großen und schweren Partikel der Sog aber zu gering ist. Dem Blick durch das Sichtfenster nach zu urteilen, ist dies aber eher unwahrscheinlich, da sowohl nahe der Rotorplatte (Dispergiererwinkel:  $0^\circ$ ) als auch weiter oben (Dispergiererwinkel:  $45^\circ$  Winkel) Pellets beobachtet werden. Eine andere Erklärung wäre, dass schwere Partikel einen größeren Impuls von der Rotorplatte erhalten und weiter nach oben geschleudert werden.

Entgegen der ursprünglichen Beobachtung aus den Videoaufnahmen mit der Hochgeschwindigkeitskamera (Abschn. 4.1.1) scheint die Segregation der Partikel höher als gedacht und die Ursache für den Partikelgrößenunterschied zu sein. Das Fließbett der Rotor-Wirbelschicht ist in seinem Volumen relativ klein und in seiner Höhe niedrig. Eine Änderung des Dispergiererwinkels von  $0$  auf  $45^\circ$  entspricht einer Verschiebung der Eintrittsöffnung von knapp  $10$  cm nach oben in den Prozessraum. Je nachdem, wie die Prozessparameter Zuluftvolumenstrom, Ansatzmenge, Differenzdruck über der Rotorplatte, Rotordrehzahl eingestellt sind und das Material beschaffen ist (Dichte, Form, Porosität, Kohäsivität), befindet sich die Eintrittsöffnung des Dispergierers möglicherweise auf unterschiedlichen Höhen des Fließbettes. Vor allem bei breiten PGV von Mischungen mit unterschiedlichen Partikelmassen, Partikeldichten oder Partikelformen findet eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Segregation statt. In der Praxis wird aber ein solcher Extremfall einer breiten bimodalen Verteilung (Abbildung 4.10) nur selten auftreten.

Wird der Zuluftvolumenstrom von  $90$  auf  $120$   $\text{m}^3/\text{h}$  erhöht, wird die Mischung stärker verwirbelt, das Volumen des Wirbelbetts expandiert, und es sind kaum Einflüsse der Winkeleinstellung auf die Werte von  $x_{50,3}$  feststellbar (Abbildung 4.15).

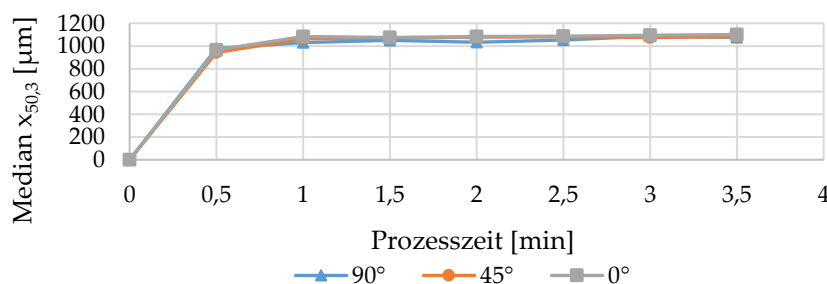


Abbildung 4.15: Median  $x_{50,3}$  gegen Prozesszeit bei Dispergiererwinkel  $0^\circ$ ,  $45^\circ$  und  $90^\circ$ , Cellets 200 : Cellets 1000 = 1:1, Zuluftvolumenstrom  $120$   $\text{m}^3/\text{h}$ .

#### 4.1.3.4 Abstand des Dispergierers zur Behälterwand

Ein zunehmender Abstand des Dispergierers zur Behälterwand zeigt bei Cellets 200/1000 (1:1) einen leichten Abwärtstrend im Median  $x_{50,3}$  (Abbildung 4.16, links). Vermutlich werden große Partikel bei Kontakt mit der Rotorplatte, welche auf sie eine zentrifugale Kraft ausübt, auf Grund ihres höheren Gewichts stärker an den Rand des Prozessbehälters gedrängt (Abschn. 2.3.2). In der Folge wird ein höherer Anteil an großen und schweren Partikeln bei geringem Abstand zur Behälterwand gemessen. Bei Verkleinerung des Dispergiererwinkels von 45 auf 0° befindet sich die Eintrittsöffnung des Dispergierers unmittelbar über der Rotorplatte, und eine Veränderung des Dispergiererabstandes von 2 auf 8 cm bewirkt eine noch stärkere Verringerung des Medians  $x_{50,3}$  von 1050 auf 825  $\mu\text{m}$  (Abbildung 4.16, rechts).

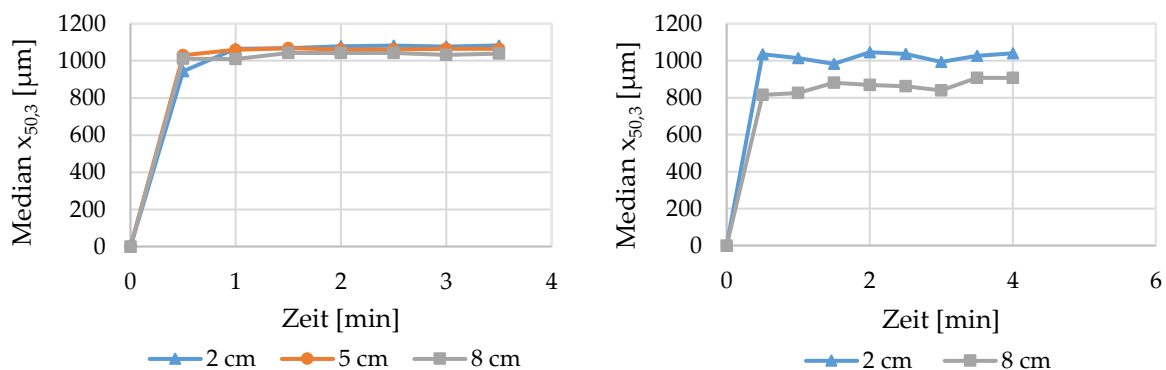


Abbildung 4.16: Median  $x_{50,3}$  gegen Prozesszeit, Cellets 200 : Cellets 1000 = 1:1. Links: Dispergiererwinkel 45°, Abstand Dispergierer zur Behälterwand 2, 5 und 8 cm. Rechts: Dispergiererwinkel 0°, Abstand Dispergierer zur Behälterwand 2 und 8 cm.

#### 4.1.3.5 Rotordrehzahl

Bei Zunahme der Rotordrehzahl von 300 auf 900 U/min zeigen Cellets 200/1000 (1:1) einen konstanten Median  $x_{50,3}$  von 1080  $\mu\text{m}$  (Abbildung 4.17). Die Rotordrehzahl hat in diesem Rotor-Wirbelschichtprozess ohne Sprühen keinen Einfluss auf den Wert des  $x_{50,3}$  der Sonde. In weiteren Versuchen sollen verschiedene pulverförmige Substanzen agglomeriert und pelletiert werden. Die Agglomerate nehmen bei der Rotortechnologie näherungsweise eine sphärische Form an, wobei mit der Formänderung ein Einfluss auf die gemessenen Sehnenlängen zu erwarten ist. Inwiefern sich die Rotordrehzahl auf die Sphärität der Partikel auswirkt, wird im Rahmen dieser Arbeit untersucht, sodass die Rotordrehzahl beim Pelletieren indirekt doch den Wert von  $x_{50,3}$  beeinflussen könnte.

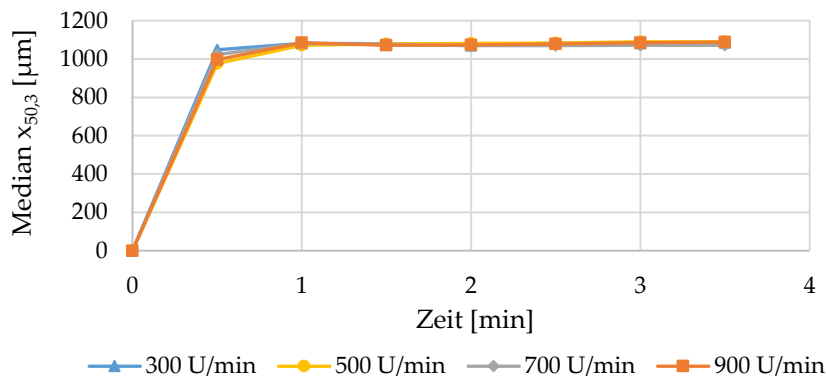


Abbildung 4.17: Median  $x_{50,3}$  gegen Prozesszeit, Rotordrehzahl 300, 500, 700, 900 U/min, Cellets 200 : Cellets 1000 = 1:1. SFV-Sonde: interne/externe Druckluft 15/5 l/min, Dispergiererwinkel 45°, Abstand zur Behälterwand 2 cm.

#### 4.1.3.6 Ansatzmenge

Bei Verdopplung der Ansatzmenge von Cellets 200/1000 (1:1) ergibt sich bei ansonsten gleichbleibenden Parametern (Tabelle 3.10) eine Verringerung des Medians  $x_{50,3}$  von 1080 auf 980  $\mu\text{m}$  (Abbildung 4.18). Wird der Zuluftvolumenstrom nicht an die größere Ansatzmenge angepasst, verringert sich das Volumen des Fließbettes, und es sinkt in seiner Höhe, weil größere Gewichtskräfte überwunden werden müssen, um die Pulverprobe zu fluidisieren (Abschn. 2.3). Der Dispergierer befindet sich bei unveränderter Position im oberen Teil des Fließbettes, in dem sich bevorzugt kleinere Partikel befinden und angesaugt werden. Auf der Höhe des Dispergierers findet eine Segregation statt.

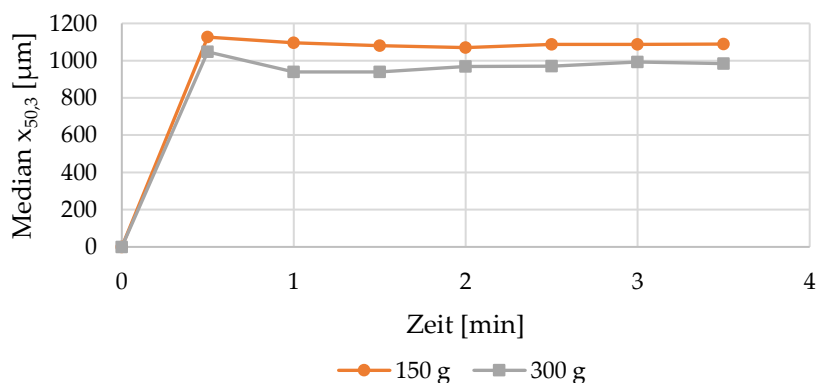


Abbildung 4.18: Median  $x_{50,3}$  gegen Prozesszeit, Ansatzmenge 150 und 300 g, Cellets 200 : Cellets 1000 = 1:1. SFV-Sonde: interne/externe Druckluft 15/5 l/min, Dispergiererwinkel 45°, Abstand zur Behälterwand 2 cm.

#### 4.1.3.7 Differenzdruck über der Rotorplatte

Mit kleiner werdendem Spalt zwischen Rotorplatte und Prozessbehälter wird ein Anstieg des Differenzdrucks über der Rotorplatte von 500 auf 1300 Pa provoziert (Abbildung 4.19). Bei den Einstellungen 900 – 1300 Pa bleibt der Wert von  $x_{50,3}$  der Cellets 200/1000 (1:1) konstant bei 1050



$\mu\text{m}$ . Bei einem Differenzdruck von 500 Pa sinkt der Wert von  $x_{50,3}$  stark auf 350  $\mu\text{m}$  ab. Mit Vergrößerung des Spalts zwischen Rotorplatte und Behälterwand verringern sich der Druckverlust und damit auch der Differenzdruck über der Rotorplatte. Unabhängig von der Größe wird der Spalt immer von der gleichen Luftmenge durchströmt (Kontinuitätsgesetz), weshalb gemäß dem Venturi-Prinzip die Luftgeschwindigkeit in der Verengung stark ansteigt. In der Folge wird bei hohen Luftgeschwindigkeiten im Spalt das Pulver stärker aufgewirbelt, sodass große Partikel wie Cellets 1000 in die Eintrittsöffnung des Dispergierers gelangen können. Dadurch wird eine PGV gemessen, welche der wahren PGV sehr nahekommt. Bei niedriger Luftgeschwindigkeit am Rotorspalt und wenn die Eintrittsöffnung des Dispergierers hoch liegt (großer Winkel bis  $90^\circ$ ), erreichen schwere Partikel den Dispergierer nicht, und es werden überwiegend die kleineren Cellets 200 gemessen (Abbildung 4.19, 500 Pa).

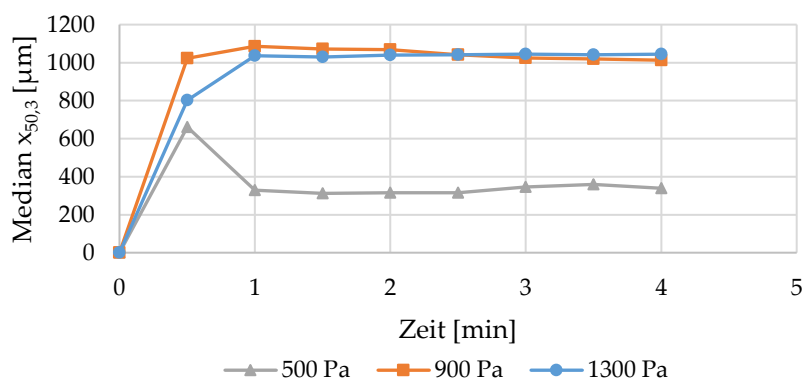


Abbildung 4.19:  $x_{50,3}$  gegen Prozesszeit, Differenzdruck 500, 900 und 1300 Pa, Cellets 200 : Cellets 1000 = 1:1. SFV-Sonde: interne/externe Druckluft 15/5 l/min, Dispergiererwinkel  $45^\circ$ , Abstand zur Behälterwand 2 cm.

#### 4.1.3.8 Zuluftvolumenstrom

Cellets 200/1000 (1:1) wurden fluidisiert und der Zuluftvolumenstrom von 60 – 120  $\text{m}^3/\text{h}$  variiert (Abbildung 4.20). Bei 60  $\text{m}^3/\text{h}$  wird die minimale Fluidisierungsgeschwindigkeit nicht erreicht, sodass ein Teil der Mischung in den Zuluftkanal fällt und keine sinnvolle Auswertung bei dieser Einstellung möglich ist. Erwartungsgemäß fällt bei Verringerung des Zuluftvolumenstroms von 120 auf 90  $\text{m}^3/\text{h}$  der Wert von  $x_{50,3}$  um 50 – 100  $\mu\text{m}$  auf 1025 – 1075  $\mu\text{m}$  ab. Je geringer der Zuluftvolumenstrom, desto weniger expandiert das Fließbett, bis der Fließpunkt unterschritten wird und das Wirbelbett in sich zusammenfällt. Bei einem geringen Zuluftvolumenstrom gelangen schwere, große Partikel mit geringerer Wahrscheinlichkeit in die Eintrittsöffnung des Dispergierers. Würde der Zuluftvolumenstrom zu hoch sein, würden

feine Partikel bevorzugt in die Produktrückhaltefilter gewirbelt werden und der Wert von  $x_{50,3}$  steigt.

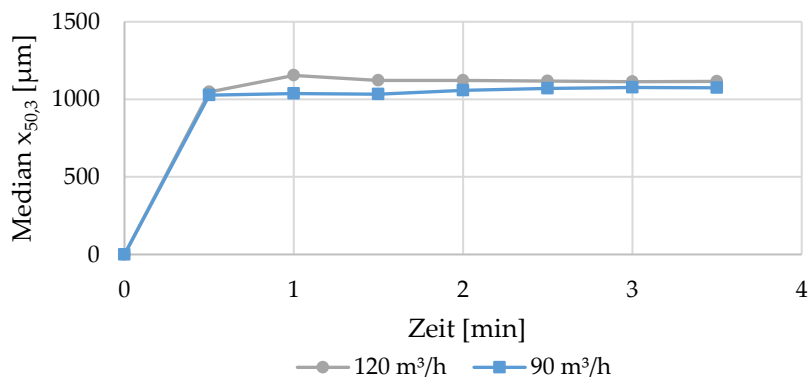


Abbildung 4.20: Median  $x_{50,3}$  gegen Prozesszeit, Zuluftvolumenstrom 90 und 120 m³/h, Cellets 200 : Cellets 1000 = 1:1. SFV-Sonde: interne/externe Druckluft 15/5 l/min, Dispergiererwinkel 45°, Abstand zur Behälterwand 2 cm.

#### 4.1.4 Untersuchungen mit dynamischer Bildanalyse bei verschiedenen Prozessparametern

Aus den Versuchen mit binären Pelletmischungen war bereits bekannt, dass bei breiten und im Extremfall bimodalen Verteilungen eine Segregation in der Rotor-Wirbelschicht auftritt und sich dies auf die Partikelgrößenmessung mit der Sonde auswirkt. Je nach Parametereinstellung liegt der gemessene Median  $x_{50,3}$  von Cellets 200/1000 (1:1) zwischen 325 und 1150 µm. Um auszuschließen, dass es sich nicht um einen systematischen Fehler der Sonde handelt, sondern um eine Segregation der Pulverkomponenten in der Rotor-Wirbelschicht auf Grund ungünstiger Kombination der wichtigen Prozessparameter, wurde zusätzlich der Median  $x_{50,3}$  mit der DBA atline gemessen. Dabei wurden der Differenzdruck über der Rotorplatte, der Zuluftvolumenstrom und die Ansatzmenge variiert und über den Probenahmestutzen für jede Parametereinstellung hintereinander fünf Proben entnommen (Abbildung 4.21). Je nach Parametereinstellung liegt der gemessene Wert von  $x_{50,3}$  zwischen 600 und 1130 µm und weist unterschiedlich starke Schwankungen auf. Vor allem niedrige Zuluftvolumenströme und geringe Differenzdrücke über der Rotorplatte in Kombination mit einer hohen Ansatzmenge führen zu einer Unterrepräsentation von großen Partikeln im Probenahmestutzen und somit bei der Messung mit der DBA. Selbst bei der höchsten Einstellung im Zuluftvolumenstrom (120 m³/h) und einem Differenzdruck von 900 Pa treten Schwankungen des Medians  $x_{50,3}$  bei der DBA auf. Sehr hohe Differenzdrücke (1300 Pa) oder

hohe Differenzdrücke in Kombination mit geringer Ansatzmenge (150 g) reduzieren die Schwankungen des Medians  $x_{50,3}$  bei der DBA.

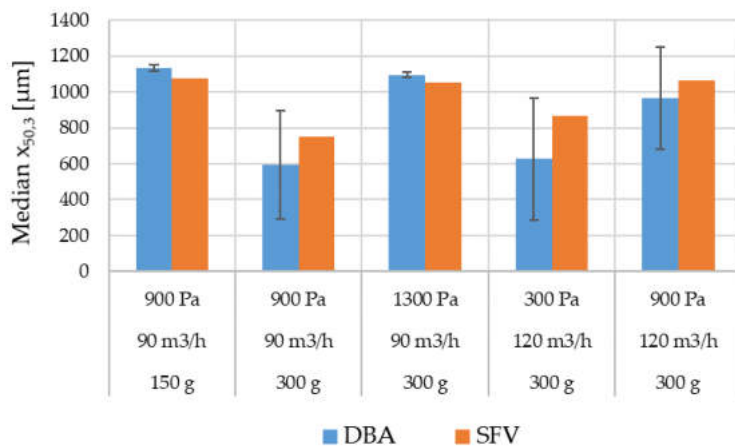


Abbildung 4.21: Median  $x_{50,3}$  von DBA und SFV in Abhängigkeit vom Differenzdruck über der Rotorplatte, Zuluftvolumenstrom und der Ansatzgröße. SFV-Sonde: interne/externe Druckluft 15/5 l/min, Dispergiererwinkel 45°, Abstand zur Behälterwand 2 cm.

Die Werte von  $x_{50,3}$  aus DBA und SFV weisen einen ähnlichen Trend auf, wobei die Werte aus SFV zusätzlich von den Einstellungen des Dispergierers abhängig sind, wie gezeigt wurde. Da beide Partikelmessmethoden je nach eingestellten Prozessparametern Schwankungen aufweisen, wird als Ursache von einer Segregation der Partikel in der Wirbelschicht ausgegangen und nicht von einem systematischen Messfehler der Messmethoden. Der Probenahmestutzen des Rotorgranulierers befindet sich etwa 5 cm über der Rotorplatte und auf der gleichen Höhe mit der Sonde, wenn der Dispergierer eine Winkeleinstellung von 30 – 45° besitzt (Abbildung 3.8). Wird die Höhe des Dispergierers für den Vergleich der Messmethoden auf den Probenahmestutzen angepasst, führt das jedoch nicht zwangsläufig zu einer Annäherung des gemessenen Medians  $x_{50,3}$  an die wahre Partikelgröße.

## 4.2 Statistische Auswertung der Versuchspläne und Partikelgrößenmessung bei Agglomeration, Pelletierung und Coating in der Rotor-Wirbelschicht mit SFV-Sonde und typischer pharmazeutischer Rezeptur

### 4.2.1 Statistische Auswertung vom Screening Design bei der Agglomeration

Insgesamt wurden 24 Chargen mit der Natriumbenzoat-Rezeptur hergestellt (Tabelle 3.11) und der Einfluss der Haupteffekte der Faktoren (Tabelle 4.1) auf die Prozessantworten

(Partikelgröße, PGV und Sphärizität) untersucht. Für die Faktoren wurden zwei Stufen eingestellt.

Tabelle 4.1: Faktoreinstellung des Plackett-Burman-Designs.

Faktor	Stufeneinstellung	
	Niedrig (-)	Hoch (+)
Zuluftvolumenstrom [m <sup>3</sup> /h]	35 – 60	
Sprührate [g/min]	11	16
Sprühdruck [bar]	1,4	2,2
Zulufttemperatur [°C]	70	85
Differenzdruck über der Rotorplatte [Pa]	300	600
Rotordrehzahl [U/min]	300	1000
Durchmesser Sprühdüsenöffnung [mm]	0,8	1,2
Skaleneinstellung Düsenkappe [-]	1	5
Ansatzmenge [g]	350	700

Der Median  $x_{50,3}$  schwankt zwischen 106 und 393  $\mu\text{m}$ , der SPAN zwischen 0,87 und 1,73, die relative Standardabweichung zwischen 0,43 und 0,68 und die Sphärizität zwischen 0,68 und 0,87 (Anhang D, Tabelle D1). Die durchschnittliche Ausbeute beträgt 88,6% und die Wiederfindung an Natriumbenzoat 102,9 %. Ausbeuteverluste entstehen durch Anhaftungen von Produkt an Behälterinnenwand, Filter und Rotorplatte. Eine Reduzierung des Feuchtegehalts vom Fertigprodukt ( $\sim 3\%$ ) gegenüber den Ausgangssubstanzen ( $\sim 5\%$ ) trägt zur scheinbar leicht erhöhten Wiederfindung von Natriumbenzoat bei. Nachfolgend wird für die Partikelgröße der Sonde ( $x_{50,3}$ ) die Auswertung exemplarisch im Detail vorgenommen. Zu Beginn wurde eine simultane, multiple Regression durchgeführt, und die Voraussetzungen zur Durchführung von Signifikanztests bei der Auswertung statistischer Versuchspläne wurden überprüft (Abschn. 2.8.9).

Zur Prüfung der Homoskedastizität wurden die studentisierten Residuen gegen die unstandardisierten, vorhergesagten Werte der abhängigen Variablen in einem Streudiagramm aufgetragen. Das vorliegende Streudiagramm zeigt links und rechts leichte Verstöße gegen die Homoskedastizität (Abbildung 4.22, bei 50 – 100 und 300 – 350  $\mu\text{m}$ ). In der Literatur wird in solchen Fällen die Anwendung nichtparametrischer Verfahren wie das Bootstrapping empfohlen [137].

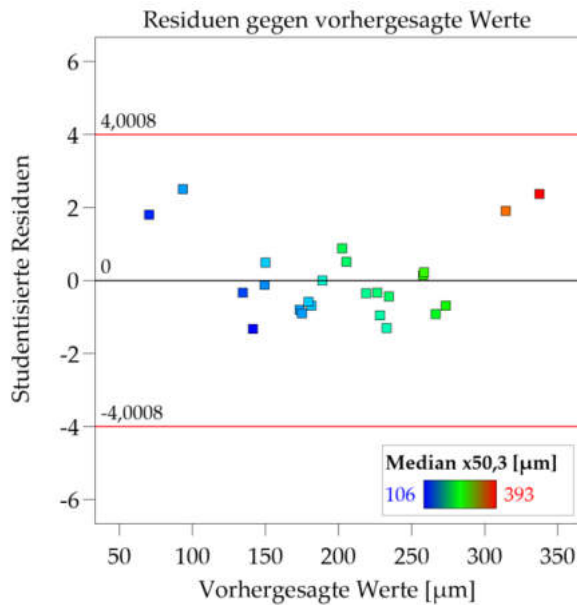


Abbildung 4.22: Studentisierte Residuen gegen vorhergesagte Werte der Partikelgröße.

Im Zeitreihendiagramm sind keine Trends oder Muster zu erkennen, weshalb eine Verletzung der Autokorrelation der Residuen ausgeschlossen wird und die Residuen als voneinander unabhängig angesehen werden (Abbildung 4.23).

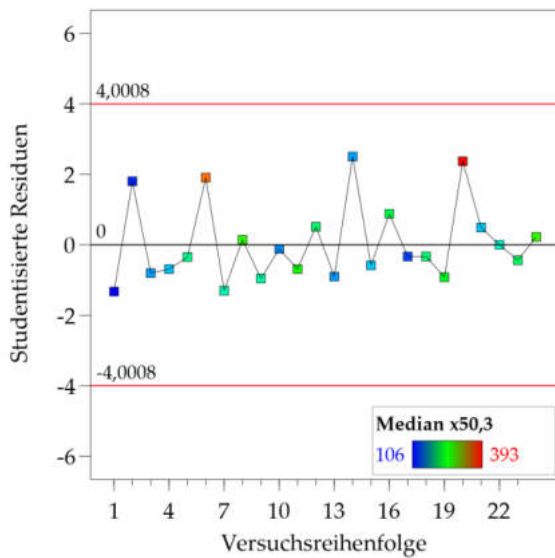


Abbildung 4.23: Zeitreihenanalyse der Residuen, studentisierte Residuen gegen Versuchsreihenfolge.

Die Cook-Distanz liefert einen Hinweis darauf, wie stark sich das Regressionsmodell ändert, wenn ein einzelnes Versuchsergebnis ausgelassen wird, wobei besonders einflussreiche Messwerte wie Ausreißer erkannt werden können [132]. In der Regel sind Messwerte mit hoher Cook-Distanz diejenigen, welche bereits ein hohes studentisiertes Residuum aufweisen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn die Versuchspläne orthogonal sind. Als grober Richtwert

sollte die Cook-Distanz nicht größer als 1 sein. Die vorliegenden Daten liefern keine Hinweise auf Ausreißer (Abbildung 4.24).

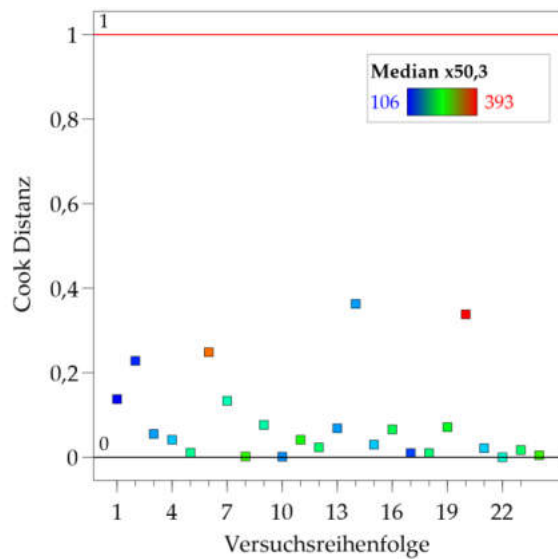


Abbildung 4.24: Cook-Distanz für die Daten des Medians  $x_{50,3}$ .

Der Auftrag der erwarteten kumulierten Wahrscheinlichkeit einer Normalverteilungsfunktion gegen die beobachteten studentisierten Residuen für den Median  $x_{50,3}$  zeigt eine leichte S-Kurve (Abbildung 4.25), wobei einige Residuen einen größeren Abstand zur Diagonalen aufweisen, was einen Hinweis für einen Verstoß gegen die Normalverteilungsannahme der Residuen liefert (Abschn. 2.8.9).

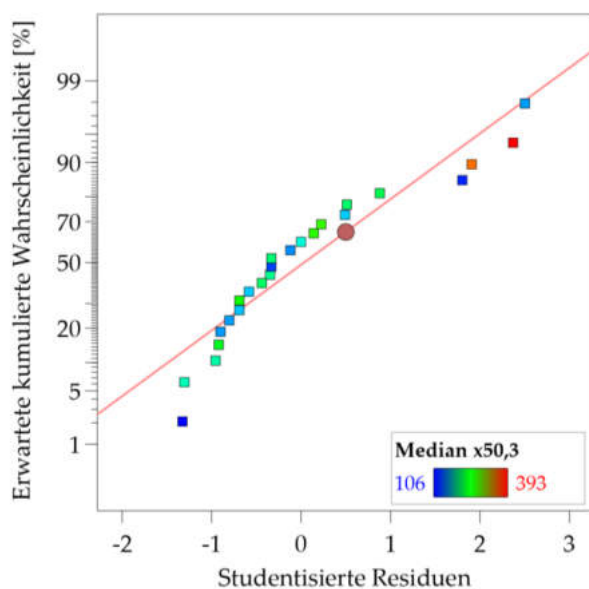


Abbildung 4.25: Auftrag der studentisierten Residuen in ein Wahrscheinlichkeitsnetz.

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und dem Shapiro-Wilk-Test wird zusätzlich über einen Signifikanztest geprüft, ob eine Normalverteilung der Residuen vorliegt. Dabei besagt die

Nullhypothese, dass die Daten einer Normalverteilung folgen. Wenn die Tests nicht signifikant ausfallen ( $p < 0,05$ ), wird die Nullhypothese verworfen, und es wird davon ausgegangen, dass die Residuen nicht normalverteilt sind. Beide Tests werden mit der Software SPSS für die vorliegenden Daten durchgeführt (Tabelle 4.2). Für den Kolmogorov-Smirnov-Test wird die Nullhypothese angenommen ( $p = 0,058$ ), wohingegen der Shapiro-Wilk-Test für die Annahme der Alternativhypothese spricht ( $p = 0,014$ ). Unter der Berücksichtigung aller 3 Tests (graphisch in Abbildung 4.25 und bei beiden Normalverteilungstests) ist eine leichte Verletzung der Normalverteilungsannahme wahrscheinlich. Einige Literaturquellen [137,138] empfehlen in diesem Fall ein Bootstrap-Verfahren durchzuführen, welche keine konkrete Verteilungsannahme voraussetzt (Abschn. 2.8.10).

Tabelle 4.2: Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	p-Wert	Statistik	df	p-Wert
Studentisierte Residuen	0,174	24	0,058	0,891	24	0,014

Tabelle 4.3 zeigt die Ergebnisse des Bootstraps für die jeweiligen Regressionsparameter für 10000 Bootstrap-Stichproben. Das arithmetische Mittel des jeweiligen Regressionsparameters aus den 10000 Bootstrap-Stichproben wird ermittelt und die Differenz zum Ausgangsdatensatz in der Spalte Verzerrung angegeben. Beispielweise wird die Konstante leicht überschätzt und beträgt laut Bootstrap-Ergebnissen nicht 339,2 sondern 338,8  $\mu\text{m}$  ( $339,2 - 0,4 \mu\text{m}$ ). Insgesamt sind die Verzerrungen minimal. Die geschätzten Effekte für die Sprühdrate und den Sprühdruk sind statistisch signifikant auf dem 5 % Signifikanzniveau (Tabelle 4.3, Spalte 6). Damit beträgt die Wahrscheinlichkeit  $\geq 95\%$ , dass die Ergebnisse der Mediane  $x_{50,3}$  aus dem Versuchsplan auf Grund dieser beiden Faktoren erhalten wurden und nicht wegen einer zufälligen Streuung. Regressionsparameter werden zusätzlich standardisiert angegeben, um ihre bessere Vergleichbarkeit zu erreichen (Tabelle 4.3, Spalte 3). Der Vergleich zwischen den unabhängigen Variablen Sprühdrate und Sprühdruk zeigt, dass die Sprühdrate einen stärkeren Effekt auf die abhängige Variable ausübt (0,62 vs. -0,55). Das positive Vorzeichen beim Regressionsparameter der Sprühdrate gibt an, dass der Wert von  $x_{50,3}$  mit der Sprühdrate ansteigt, wohingegen das negative Vorzeichen beim Sprühdruk eine Verringerung des Wertes von  $x_{50,3}$  bei ansteigendem Sprühdruk signalisiert. Das 95% Konfidenzintervall für die

Sprührate gibt an, dass der wahre Regressionskoeffizient in 95% aller Fälle innerhalb der Grenzen zwischen 10,6 und 23,6 liegt. Das Konfidenzintervall für die Konstante weist eine starke Schwankung zwischen 121 und 542  $\mu\text{m}$  auf, was auf eine starke Prozessschwankung hindeutet. Für alle anderen unabhängigen Variablen wird die Nullhypothese und somit eine zufällige Streuung angenommen, welche nicht durch diese Variablen verursacht wurde.

Tabelle 4.3: Bootstrap für Koeffizienten (Median  $x_{50,3}$ ) beruhend auf 10000 Bootstrap-Stichproben. P-Werte: hochsignifikante ( $p \leq 0,01$ ) und signifikante ( $p \leq 0,05$ ) grün hervorgehoben.

Modell	Regressionsparameter	Standardisierter Regressionsparameter	Bootstrap				
			Verzerrung	Std.-Fehler	p-Wert Sig. (2-seitig)	95% Konfidenzintervall	
						Unteres	Oberes
Konstante	339,22	-	-0,41	107,09	0,05	120,96	541,59
Ansatzmenge [g]	-0,08	-0,21	0,00	0,05	0,12	-0,17	0,01
Differenzdruck über der Rotorplatte [Pa]	-0,10	-0,21	0,00	0,06	0,19	-0,21	0,01
Sprühdruck [bar]	-94,90	-0,55	0,20	20,87	0,02	-134,82	-55,65
Zulufttemperatur [°C]	-1,78	-0,19	0,00	1,12	0,20	-3,92	0,39
Düsenkappenstellung [Skalenteile]	-2,81	-0,08	0,01	4,24	0,53	-10,99	5,31
Sprührate [g/min]	17,12	0,62	0,07	3,40	0,01	10,60	23,59
Rotordrehzahl [U/min]	0,00	-0,02	0,00	0,02	0,89	-0,05	0,04
Düsensdurchmesser [mm]	38,96	0,11	0,57	42,93	0,40	-41,74	121,20

Die Rohdaten der statistischen Auswertung für die PGV (SPAN und VK basierend auf der Volumendichteverteilung) und die Sphärizität befinden sich im Anhang D. Für das bessere Textverständnis werden im folgenden nur VK und SPAN geschrieben, diese Kennwerte für die PGV beziehen sich aber immer auf die arithmetische Partikelgröße im ersten Fall oder den Median  $x_{50,3}$  im zweiten Fall (Abschn. 3.5.4). Die verschiedenen Mittelwerte stellen den wesentlichsten Unterschied bei der Berechnung des SPAN und des VK dar. Da das arithmetische Mittel alle Extremwerte einbezieht, wird es bei unkontrollierter Agglomeration mit wenigen großen Agglomeraten stärker beeinflusst als der Median  $x_{50,3}$ . Deswegen ist es sinnvoll, die Partikelgrößenverteilung über verschiedene Wege wie z.B. mit SPAN oder VK zu beschreiben und zu vergleichen. Der gleiche Effekt tritt bei einer plötzlich eintretenden Sprühtrocknung auf, bei der sehr viele kleine Partikel entstehen. Da die Partikelgrößen aus der volumenbezogenen und nicht der anzahlbezogenen PGV stammen, werden die Messwerte durch große Agglomerate jedoch stärker beeinflusst als durch Sprühtrocknung.



Bei der Auswertung des SPAN ergeben sich bei der Eintragung der Residuen ins Wahrscheinlichkeitsnetz ebenfalls Verstöße gegen die Normalverteilung der Residuen und der Homoskedastizität (Anhang D, Abbildung D1, oben), weshalb ein Bootstrap durchgeführt wurde (Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4: Bootstrap für Koeffizienten (SPAN) beruhend auf 10000 Bootstrap-Stichproben. P-Werte: hochsignifikante ( $p \leq 0,01$ ) und signifikante ( $p \leq 0,05$ ) grün, möglicherweise signifikante ( $\leq 0,1$ ) gelb hervorgehoben.

Modell	Regressionsparameter	Standardisierter Regressionsparameter	Bootstrap				
			Verzerrung	Std.-Fehler	p-Wert Sig. (2-seitig)	95% Konfidenzintervall	
						Unteres	Oberes
Konstante	1,69	-	0,00	0,30	0,00	1,05	2,24
Ansatzmenge [g]	0,00	-0,27	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00
Differenzdruck über der Rotorplatte [Pa]	0,00	-0,15	0,00	0,00	0,18	0,00	0,00
Sprühdruck [bar]	-0,31	-0,56	0,00	0,05	0,00	-0,42	-0,21
Zulufttemperatur [°C]	-0,01	-0,21	0,00	0,00	0,08	-0,01	-0,00
Düsenkappenstellung [Skalenteile]	-0,02	-0,14	0,00	0,01	0,19	-0,04	0,01
Sprührate [g/min]	0,06	0,61	0,00	0,01	0,00	0,04	0,07
Rotordrehzahl [U/min]	0,00	-0,08	0,00	0,00	0,42	0,00	0,00
Düsensdurchmesser [mm]	0,19	0,17	0,00	0,11	0,11	-0,03	0,41

Es wurde keine Verzerrung der Regressionsparameter festgestellt (Spalte 4). Die geschätzten Effekte für die Sprührate, den Sprühdruck und die Ansatzmenge sind statistisch signifikant auf dem 5% Signifikanzniveau (Spalte 6). Der SPAN und somit die PGV verbreitern sich mit steigender Sprührate sowie sinkenden Werten für Sprühdruck und Ansatzmenge (Spalte 3). Dies entspricht der Erwartung (Abschn. 3.5.4), weil eine höhere lokale Feuchtigkeit zum Ausbau von Flüssigkeitsbrücken und im Extremfall zu unkontrolliertem Partikelwachstum führt. Die Zulufttemperatur besitzt einen p-Wert von 0,08, weshalb die Nullhypothese ( $p \leq 0,05$ ) verworfen, jedoch ein signifikanter Effekt auf den SPAN nicht ausgeschlossen wird. Möglicherweise wurde die Stufenweite der Zulufttemperatur zu gering eingestellt, um einen signifikanten Effekt auf dem 5% Signifikanzniveau zu erzeugen. Außerdem wurden mit dem Versuchsplan keine Wechselwirkungen oder quadratischen Effekte untersucht, welche jedoch bei der Auswahl der Prozessparameter diskutiert wurden (Abschn. 3.5.4).

Die Untersuchung des VK (Anhang D) ergibt keine Verletzung der Regressionsannahmen, weshalb kein Bootstrap, sondern die herkömmliche Regressionsanalyse auf Basis der kleinsten Fehlerquadrate durchgeführt wird (Tabelle 4.5).

Tabelle 4.5: Varianzanalyse und Regressionsparameter (VK). P-Werte: hochsignifikante ( $p \leq 0,01$ ) und signifikante ( $p \leq 0,05$ ) grün, möglicherweise signifikante ( $\leq 0,1$ ) gelb hervorgehoben.

	Summe der Abweichungsquadrate	df	F-Wert	p-Wert	Standardisierter Regressionsparameter	Standard-Fehler	95% KI Niedrig	95% KI Hoch
<b>Model</b>	0,081	11	6,37	0,002	-	-	-	-
Intercept	-	1	-	-	0,541	0,007	0,526	0,556
A-Ansatzmenge	0,003	1	2,18	0,166	-0,010	0,007	-0,025	0,005
B-Differenzdruck über der Rotorplatte	0,002	1	1,97	0,186	0,010	0,007	-0,005	0,025
C-Sprühdruk	0,020	1	17,22	0,001	-0,029	0,007	-0,044	-0,014
D-Zulufttemperatur	0,006	1	5,21	0,042	-0,016	0,007	-0,031	-0,001
E-Kappenstellung	0,004	1	3,33	0,093	-0,013	0,007	-0,028	0,002
F-Sprührate	0,040	1	35,05	< 0,001	0,041	0,007	0,026	0,056
G-Rotordrehzahl	0,001	1	1,09	0,318	-0,007	0,007	-0,022	0,008
H-Durchmesser Sprühdüse	0,004	1	3,37	0,091	0,013	0,007	-0,002	0,028
J-Dummy 1	0,001	1	0,5136	0,487	0,005	0,007	-0,010	0,020
K-Dummy 2	0,000	1	0,0801	0,782	0,002	0,007	-0,013	0,017
L-Dummy 3	0,000	1	0,0395	0,846	0,001	0,007	-0,014	0,016
<b>Residual</b>	0,014	12	-	-	-	-	-	-
<b>Cor Total</b>	0,094	23	-	-	-	-	-	-

Die Varianzanalyse deutet auf eine starke Signifikanz des Sprühdruks und der Sprührate hin, was die Ergebnisse vom Bootstrap des SPAN bestätigt. Ein Unterschied besteht in der schwachen statistischen Signifikanz der Zulufttemperatur (p-Wert = 0,04), stattdessen ist die Ansatzmenge in diesem Modell statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,17). Ein Anstieg der Zulufttemperatur führt zu einer engeren PGV, was bereits diskutiert wurde (Abschn. 3.5.4). Auf Grund der höheren Zulufttemperatur verdunstet die Granulierflüssigkeit schneller und führt zu einer Reduzierung der Flüssigkeitsbrücken. Analog zu den anderen abhängigen Variablen (SPAN und Median  $x_{50,3}$ ) ist der Effekt der Sprührate am größten, des Sprühdruks am zweitgrößten und der Effekt der Zulufttemperatur am drittgrößten, wobei die Größenordnung bei 1:2 bzw. 1:3 liegt.

Insgesamt weist das Modell ein Bestimmtheitsmaß von 0,85 auf (Tabelle 4.6), wodurch 85% der Streuung des VK anhand dieses Modells erklärt werden. Da das Bestimmtheitsmaß bei der Aufnahme unendlich vieler Variablen immer weiter ansteigen würde, bis es schließlich einen Wert von 1,0 erreicht, wird zusätzlich der korrigierte  $R^2$ -Wert betrachtet, welcher einen Strafterm in die Gleichung einführt und dadurch schlanke Modelle mit wenigen Variablen tendenziell ein höheres korrigiertes  $R^2$  aufweisen. Als Daumenregel sollte das korrigierte  $R^2$

nicht mehr als um 0,2 vom Regressionskoeffizienten abweichen. Im aktuellen Fall hat das korrigierte  $R^2$  den Wert 0,72 und erfüllt diese Regel.

Tabelle 4.6: Modellparameter (VK).

SD	0,034	$R^2$	0,854
MW	0,541	Korrigiertes $R^2$	0,720
VK [%]	6,27	Vorhergesagtes $R^2$	0,415

Bei der Residuenanalyse der Sphärizität weisen die studentisierten Residuen beim Auftrag gegen mehrere, unabhängige Variablen wie z.B. Sprühdruk unterschiedliche Varianzen auf (Verletzung der Annahme der Homoskedastizität nach Gl. 2.56, Abbildung 4.26). In diesem Beispiel ist die Varianz für die Chargen mit 1,4 bar Sprühdruk kleiner als bei den Chargen mit 2,2 bar.

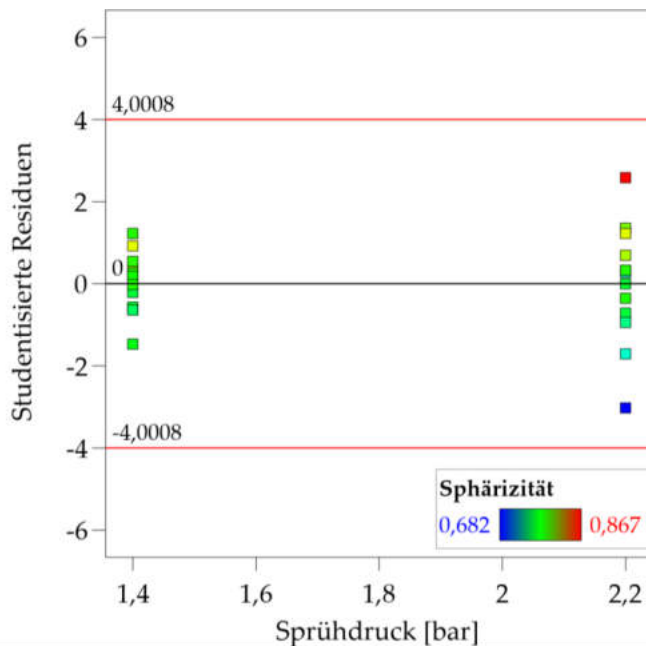


Abbildung 4.26: Studentisierte Residuen gegen Sprühdruk.

Möglicherweise liegt auch eine Abhängigkeit der Residuen von diesen unabhängigen Variablen vor (Verletzung von Annahme 3, Gl. 2.58), wofür neben den Streudiagrammen das niedrige Bestimmtheitsmaß von 0,34 spricht (Tabelle 4.7).

Tabelle 4.7: Modellparameter (Sphärizität).

SD	0,039	$R^2$	0,341
MW	0,778	Korrigiertes $R^2$	-0,264
VK [%]	4,99	Vorhergesagtes $R^2$	-1,637

Die Verletzung dieser Annahme deutet auf einen Spezifikationsfehler des Modells hin, da die Residuen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit einer oder mehreren Variablen oder Störvariablen korrelieren, welche im Modell nicht berücksichtigt wurden [137]. Die Residuen können dann mit einer im Modell enthaltenen unabhängigen Variablen kovariieren (z.B. Sprühdruk), wenn diese mit der ausgelassenen Variablen zusammenhängt und z.B. eine Wechselwirkung ersten Grades besitzt. Damit können mit dem Modell keine verlässlichen Vorhersagen zur Sphärizität getroffen werden. Die Produktfeuchte wurde in der theoretischen Betrachtung (Abschn. 3.5.4) als Haupttreiber für die Sphärizität eingeschätzt (plastische Verformung), jedoch lässt sie sich auf Grund einer fehlenden Konditionierung der Zuluftfeuchte sowie einer fehlenden Inline-Überwachung schwer kontrollieren. Aus diesem Grund wird mit einer hohen Wahrscheinlichkeit die fehlende Produktfeuchte im Modell als Ursache für den Spezifikationsfehler vermutet.

Zusammenfassend lassen sich folgende Effekte beobachten:

Niedriger Sprühdruk, hohe Sprühdrate = Großer Median  $\times_{50,3}$

Hohe Ansatzmenge, hoher Sprühdruk, niedrige Sprühdrate = Kleiner SPAN

Hoher Sprühdruk, hohe Zulufttemperatur, niedrige Sprühdrate = Niedriger VK

#### 4.2.2 Statistische Auswertung vom Central Composite Design bei der Agglomeration

30 Chargen wurden mit der Natriumbenzoat-Rezeptur (Tabelle 3.11) hergestellt und der Einfluss der Haupteffekte, Zweifachwechselwirkungen und quadratischen Effekte von Sprühdruk, Sprühdrate, Zulufttemperatur und Rotordrehzahl mit fünf Stufen (Tabelle 4.8) auf die Prozessantworten (Partikelgröße, PGV und Sphärizität) untersucht.

*Tabelle 4.8: Faktoreinstellung des Central Composite Design. Zuluftvolumenstrom 35 – 60 m<sup>3</sup>/h, Differenzdruck über der Rotorplatte 450 Pa, Durchmesser Sprühdüsenöffnung 1,0 mm, Skaleneinstellung Düsenkappe = 2, Einbautiefe Sprühdüse 3 cm, Ansatzmenge 350 g.*

Faktor	Stufeneinstellung				
	$-\alpha$	Niedrig (-)	Zentral- punkt	Hoch (+)	$+\alpha$
Stufenabstand	-2	-1	0	+1	+2
Sprühdrate [g/min]	11,5	14	16,5	19	21,5
Sprühdruk [bar]	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2
Rotordrehzahl [U/min]	300	475	650	825	1000
Zulufttemperatur [°C]	70	75	80	85	90

Die Auswahl und Einstellung der Faktoren beruht auf ihrem signifikanten Effekt im Screening Design. Die Ausbeute ist hoch und liegt zwischen 87 – 93%. Insgesamt schwanken die Werte von  $x_{50,3}$  (113 – 265  $\mu\text{m}$ ), SPAN (0,76 – 1,32) und VK (0,35 – 0,52) weniger stark (Anhang E) als beim Screening Design (Anhang D). Der Grund liegt in der unterschiedlichen Einstellung des Sprühdruks der beiden Versuchspläne (Screening: 1,4 – 2,2 bar, Tabelle 4.1 vs. CCD: 1,6 – 2,0 bar, Tabelle 4.8). Wäre der Kern des CCD analog zum Screening ebenfalls bei 1,4 bis 2,2 bar Sprühdruk durchgeführt worden, müssten die Sternpunkte des Versuchsplans zur Ermittlung von quadratischen Effekten bei 1,0 und 2,6 bar durchgeführt werden, um den Abstand zum Zentralpunkt für einen drehbaren und nahezu orthogonalen Versuchsplan zu gewährleisten (Abschn. 2.8.6). Versuche zeigten jedoch, dass der niedrige Sprühdruk von 1,0 bar in Kombination mit den übrigen Prozessparametern zum Abbruch des Prozesses auf Grund lokaler Überfeuchtung und unkontrollierter Agglomeration führt. Deshalb wurde der engere Sprühdrukbereich von 1,6 – 2,0 bar für den Kern des CCD gewählt.

Die verschiedenen Einstellungen der Faktoren im CCD haben keinen wesentlichen Einfluss auf die Sphärizität, welche sich zwischen 0,77 und 0,82 bewegt. Somit entstehen lediglich Agglomerate, aber keine sphärischen Pellets. Die Zusammenfassung der statistischen Auswertung des Versuchsplans ist in der Tabelle 4.9 aufgeführt.

Tabelle 4.9: P-Wert, standardisierter Regressionsparameter und 95% Konfidenzintervall der Haupteffekte, Wechselwirkungen und quadratischen Effekte für Median  $x_{50,3}$ , VK und SPAN. P-Werte: hochsignifikante ( $p \leq 0,01$ ) und signifikante ( $p \leq 0,05$ ) grün, möglicherweise signifikante ( $\leq 0,1$ ) gelb hervorgehoben.

	Median $x_{50,3}$				VK				SPAN			
	p-Wert	Std. Reg. Param.	95% KI Niedrig	95% KI Hoch	p-Wert	Std. Reg. Param.	95% KI Niedrig	95% KI Hoch	p-Wert	Std. Reg. Param.	95% KI Niedrig	95% KI Hoch
<b>Modell</b>	< 0,001	-	-	-	< 0,001	-	-	-	< 0,001	-	-	-
Konstante	-	160,0	147,2	172,7	-	0,445	0,434	0,456	-	1,030	0,984	1,070
A-Sprühdruk	< 0,001	-26,2	-32,6	-19,8	< 0,001	-0,021	-0,027	-0,016	< 0,001	-0,094	-0,116	-0,072
B-Zulufttemp.	0,744	-1,0	-7,4	5,4	0,113	-0,004	-0,010	0,001	0,450	-0,008	-0,030	0,014
C-Rotordrehzahl	0,565	-1,8	-8,1	4,6	0,002	-0,010	-0,015	-0,004	0,086	-0,019	-0,041	0,003
D-Sprührate	< 0,001	23,4	17,0	29,7	< 0,001	0,025	0,020	0,030	< 0,001	0,096	0,074	0,118
AB	0,829	-0,8	-8,6	7,0	0,921	-0,000	-0,007	0,006	0,644	0,006	-0,021	0,033
AC	0,123	-6,0	-13,8	1,8	0,022	-0,008	-0,015	-0,001	0,159	-0,019	-0,046	0,008
AD	0,003	-13,3	-21,1	-5,5	0,011	-0,009	-0,016	-0,002	0,030	-0,030	-0,057	-0,003
BC	0,498	2,5	-5,3	10,4	0,836	-0,001	-0,007	0,006	0,614	0,007	-0,020	0,033
BD	0,287	4,0	-3,8	11,9	0,036	0,007	0,001	0,014	0,178	0,018	-0,009	0,045
CD	0,035	8,5	0,7	16,3	0,001	0,013	0,006	0,019	0,051	0,027	-0,000	0,054
A <sup>2</sup>	0,032	6,6	0,7	12,6	0,117	0,004	-0,001	0,009	0,213	0,013	-0,008	0,033
B <sup>2</sup>	0,001	11,0	5,0	16,9	0,007	0,008	0,002	0,013	0,002	0,035	0,015	0,056
C <sup>2</sup>	0,222	-3,6	-9,5	2,4	0,002	-0,009	-0,014	-0,004	0,014	-0,027	-0,047	-0,006
D <sup>2</sup>	0,603	1,5	-4,5	7,5	0,430	0,002	-0,003	0,007	0,972	0,000	-0,020	0,021
<b>Residual</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lack of Fit	0,150	-	-	-	0,211	-	-	-	0,260	-	-	-

Die Tabelle zeigt die signifikanten Einflussfaktoren und Wechselwirkungen für die Prozessantworten Median  $x_{50,3}$  sowie VK und SPAN. Neben den p-Werten sind die standardisierten Regressionsparameter sowie die dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle angegeben. Eine detailliertere Tabelle zur Auswertung des Versuchsplans befindet sich im Anhang E. Für alle Prozessantworten mit Ausnahme der Sphärizität gelten die Modelle als hochsignifikant (zweite Zeile,  $p < 0,001$ ).

#### *CCD-Auswertung Median*

Der Median  $x_{50,3}$  zeigt signifikante Ergebnisse für die Sprühdrate und dem Sprühdruk (Tabelle 4.9, Spalte 2), was die Ergebnisse aus dem Screening Design bestätigt. Daneben zeigt der F-Test eine Signifikanz auf dem 95% Konfidenzintervall für die Wechselwirkung aus der Sprühdrate und dem Sprühdruk, der Rotordrehzahl und der Sprühdrate sowie einen quadratischen Einfluss der Zulufttemperatur und des Sprühdruks.

Treten signifikante Wechselwirkungen auf, ist eine isolierte Betrachtung und Interpretation der Haupteffekte nicht mehr trivial und unter Umständen überhaupt nicht möglich. In der Regel werden die Effekte anhand einer graphischen Darstellung der Daten interpretiert.

Zwischen der Sprühdrate und dem Sprühdruk liegt eine ordinale Wechselwirkung vor, welche die getrennte Interpretation beider Haupteffekte zulässt (Abbildung 4.27a und 4.27b). Eine ordinale Wechselwirkung ist dadurch gekennzeichnet, dass sich die Kurven der beiden Faktoren nicht schneiden und beide entweder einen positiven oder einen negativen Anstieg aufweisen [172]. Würden die Kurven in Abbildung 4.27a oder 4.27b parallel verlaufen, so würde gar keine Wechselwirkung zwischen den beiden unabhängigen Faktoren existieren. Im vorliegenden Fall nimmt der Wert von  $x_{50,3}$  mit steigender Sprühdrate und sinkendem Sprühdruk zu, was die Ergebnisse des Screening Designs bestätigt. Bei einer hohen Sprühdrate hat ein geringer Sprühdruk einen stärkeren Effekt (steilerer Kurvenanstieg) als ein hoher Sprühdruk. Ein Zusammenhang zwischen Sprühdrate und Sprühdruk und Tröpfchengröße bzw. PGV wurde bereits beschrieben (Abschnitt 3.5.4). Eine hohe Sprühdrate erzeugt in Kombination mit einem geringen Sprühdruk große Tröpfchen, die auf Grund ihrer geringen spezifischen Oberfläche langsamer verdunsten, eine höhere Produktfeuchte sowie stärkere Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken fördern und zu großen Agglomeraten und breiter PGV führen.

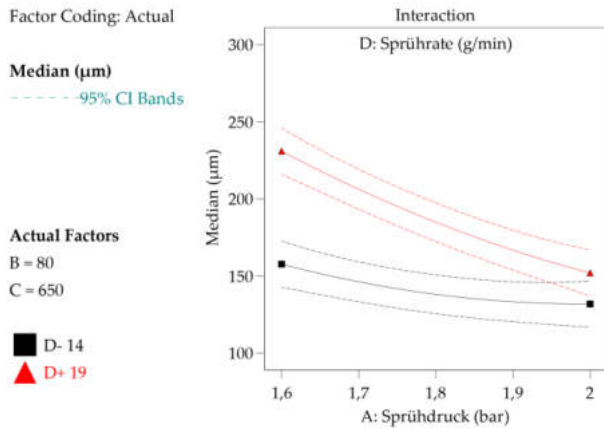
Die Wechselwirkung aus Rotordrehzahl und Sprühdrate besitzt eine Signifikanz auf dem 95% Konfidenzintervall (Tabelle 4.9, Spalte 2,  $p = 0,035$ ), obwohl die Rotordrehzahl allein keinen signifikanten Effekt auf den Median  $x_{50,3}$  zeigt ( $p = 0,57$ ). Bei dieser Wechselwirkung handelt es sich um einen semidisordinalen Effekt, weil die Kurven in Abbildung 4.27c beide einen positiven Anstieg aufweisen, sich jedoch kreuzen [172]. Ein semidisordinaler Effekt lässt eine gesonderte Interpretation der Haupteffekte zu, wobei jedoch nur solche ausgewertet werden, die zuvor als signifikant ermittelt wurden. Im vorliegenden Fall wird deshalb nur der Haupteffekt der Sprühdrate und dessen Wechselwirkung mit der Rotordrehzahl ausgewertet, weil der Haupteffekt der Rotordrehzahl nicht signifikant ist (s.o.). Ein Anstieg der Sprühdrate resultiert in einen Partikelgrößenzuwachs (Abbildung 4.27c), was den bisherigen Ergebnissen entspricht. Auf Grund der Wechselwirkung ist der Median  $x_{50,3}$  am niedrigsten bei geringer Sprühdrate und hoher Rotordrehzahl. Vermutlich liegt auf Grund der geringen Sprühdrate ein trockenes, sprödes Produkt vor, welches durch eine Erhöhung der Rotordrehzahl mechanisch beansprucht wird, wodurch die Agglomerate in kleinere Untereinheiten zerfallen und die Partikelgröße gering bleibt. Der größte Wert von  $x_{50,3}$  wird bei einer hohen Sprühdrate in Kombination mit einer ebenfalls hohen Rotordrehzahl erreicht (Abbildung 4.27c). In diesem Fall wird durch die Sprühdrate ein feuchtes Produkt mit einer großen Anzahl an Flüssigkeitsbrücken erzeugt, weshalb durch eine stärkere Verwirbelung des Produkts vermehrt flüssig-flüssig Kollisionen auftreten. Ab einem gewissen Feuchtegehalt wird das Pulverbett plastisch verformbar, wobei ein Anstieg der Rotordrehzahl zu einer stärkeren Verdichtung und zu mechanisch stabileren Agglomeraten führt, weshalb die Partikelgröße zunimmt.

Der Sprühdruk hat einen quadratischen Effekt auf den Median  $x_{50,3}$  (Tabelle 4.9,  $A^2$ ,  $p$ -Wert =  $0,032$ ), wobei die Kurve mit zunehmendem Sprühdruk abflacht (Abbildung 4.27d). Der Grund liegt vermutlich darin, dass das Ausmaß der Tröpfchenzerkleinerung mit zunehmendem Sprühdruk nicht proportional ist. Ab einer gewissen Tröpfchengröße ist eine so hohe Energie zur weiteren Zerstäubung notwendig, dass eine Erhöhung des Sprühdruks nur noch einen marginalen Effekt bewirkt.

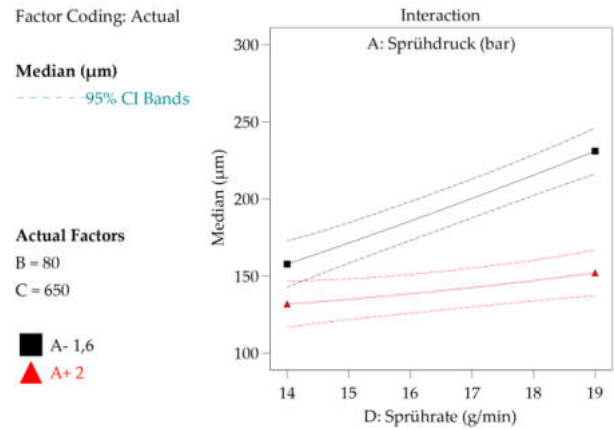
Der quadratische Effekt der Zulufttemperatur wurde als hochsignifikant ermittelt (Tabelle 4.9,  $B^2$ ,  $p = 0,001$ ), obwohl beim Haupteffekt keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte ( $p = 0,744$ , Tabelle 4.9). Der Median  $x_{50,3}$  zeigt in Abhängigkeit von der Zulufttemperatur einen unerwartet parabolischen Verlauf (Abbildung 4.27e), da es zunächst unplausibel erscheint,

dass die Partikelgröße bei steigender Temperatur zunimmt. Möglicherweise treten bei besonders hohen Temperaturen Viskositätsveränderungen der Sprühlösungen auf, welche zu Verklebungen und in der Folge zu einer verstärkten Agglomeration führen.

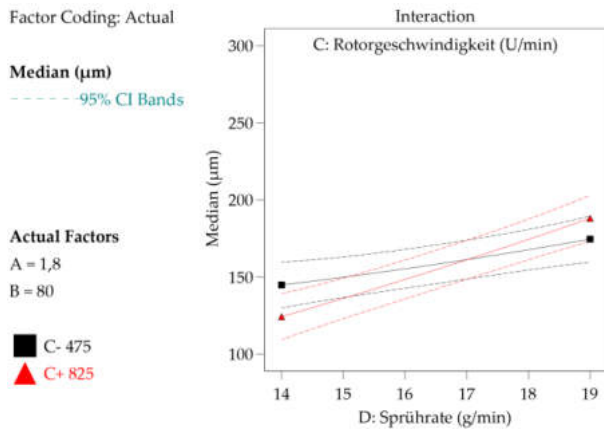
a)



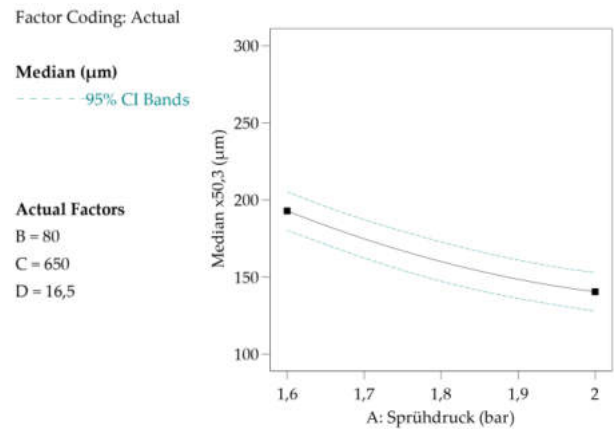
b)



c)



d)



e)

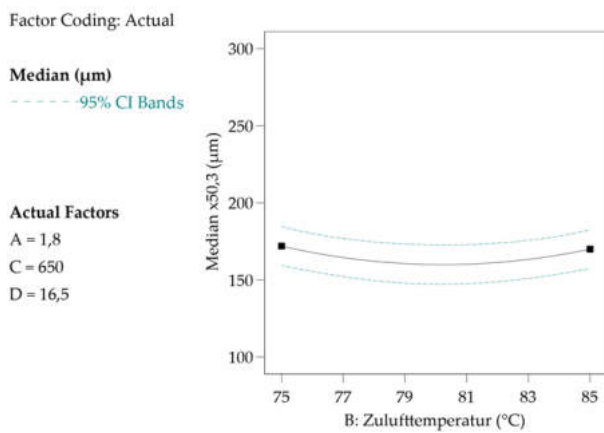


Abbildung 4.27: Median  $x_{50,3}$  gegen Sprühdrate und Sprühdruk (a, b), Rotordrehzahl und Sprühdrate (c), Sprühdruk (d) und Zulufttemperatur (e). A = Sprühdruk, B = Zulufttemperatur, C = Rotordrehzahl, D = Sprühdrate.



Da der Haupteffekt der Zulufttemperatur nicht signifikant ist, sollte die Signifikanz des quadratischen Effekts kritisch hinterfragt werden, insbesondere da dieser Effekt nicht erwartet wurde und sich schwer erklären lässt. Grundsätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass auf Grund eines Zufalls ein nicht signifikanter Term im Modell als signifikant erkannt wird. Für mehr Gewissheit sollten Wiederholungen an den Sternpunkten durchgeführt werden, was jedoch den zeitlichen Rahmen dieser Arbeit sprengt.

#### *CCD-Auswertung der PGV (VK und SPAN)*

Die Effekte der Faktoren und Wechselwirkungen auf VK und SPAN unterscheiden sich nur geringfügig (Tabelle 4.9). Die Haupteffekte des Sprühdruks und der Sprühdrate auf SPAN und VK sind ebenso wie die quadratischen Effekte von Rotordrehzahl und Zulufttemperatur hochsignifikant ( $p \leq 0,01$ ), die Wechselwirkung aus Sprühdruk und Sprühdrate ist signifikant ( $p \leq 0,05$ ). VK und SPAN unterscheiden sich dahingehend, dass der Haupteffekt der Rotordrehzahl und die Wechselwirkung aus Rotordrehzahl und Sprühdrate für den VK hochsignifikant sind ( $p = 0,002$  respektive  $0,001$ ), wohingegen sie für den SPAN nur mit geringer Sicherheit signifikant sind ( $p = 0,086$  respektive  $0,051$ ). Der VK zeigte im Gegensatz zum SPAN darüber hinaus eine Signifikanz für die Wechselwirkungen aus Sprühdruk und Rotordrehzahl sowie Zulufttemperatur und Sprühdrate. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden lediglich die Effekte zum VK graphisch ausgewertet (Abbildung 4.28).

Der Effekt der Wechselwirkung aus Rotordrehzahl und Sprühdruk auf den VK ist ordinal (Abbildungen 4.28a und 4.28b). Je höher der Sprühdruk oder die Rotordrehzahl, desto kleiner ist der VK. Bei einem hohen Sprühdruk hat eine hohe Rotordrehzahl einen stärkeren Effekt (größerer Kurvenabfall) als eine niedrige (Abbildung 4.28a). Ein hoher Sprühdruk führt zu kleineren Tröpfchen, wodurch eine gleichmäßigere Verteilung im Pulverbett ermöglicht wird und weniger lokale Überfeuchtung entsteht, was wiederum zu einer engen PGV führt (vgl. Abschn. 3.5.4). Eine hohe Rotordrehzahl kann in der Tendenz zu einer engeren PGV führen, weil insbesondere durch eine starke mechanische Beanspruchung grobe Agglomerate zerschlagen werden, bevor Flüssigkeitsbrücken aushärten oder auskristallisieren und stabile Partikel entstehen. Bei hoher Rotordrehzahl und hohem Sprühdruk ist die PGV besonders eng, wobei der Grund vermutlich darin liegt, dass mit kleinen Tröpfchen und starker mechanischer Beanspruchung weniger agglomeriert wurde und sich die enge PGV des Ausgangsmaterials kaum geändert hat.

Die Wechselwirkung aus Sprühdruk und Sprühdrate ist ebenfalls ordinal (Abbildungen 4.28c und 4.28d). Mit steigender Sprühdrate und sinkendem Sprühdruk wird die PGV entsprechend der Erwartung zunehmend breiter. Bei einer hohen Sprühdrate ist der Effekt des Sprühdruks auf die PGV stärker als bei einer niedrigen Sprühdrate (Abbildung 4.28c). Bei einer niedrigen Sprühdrate lassen sich die kleinen Tröpfchen auch bei Zunahme des Sprühdruks nur noch unwesentlich zerkleinern. Hohe Sprühdraten in Kombination mit einem hohen Sprühdruk führen zu lokaler Überfeuchtung, unkontrollierter Agglomeration und breiter PGV.

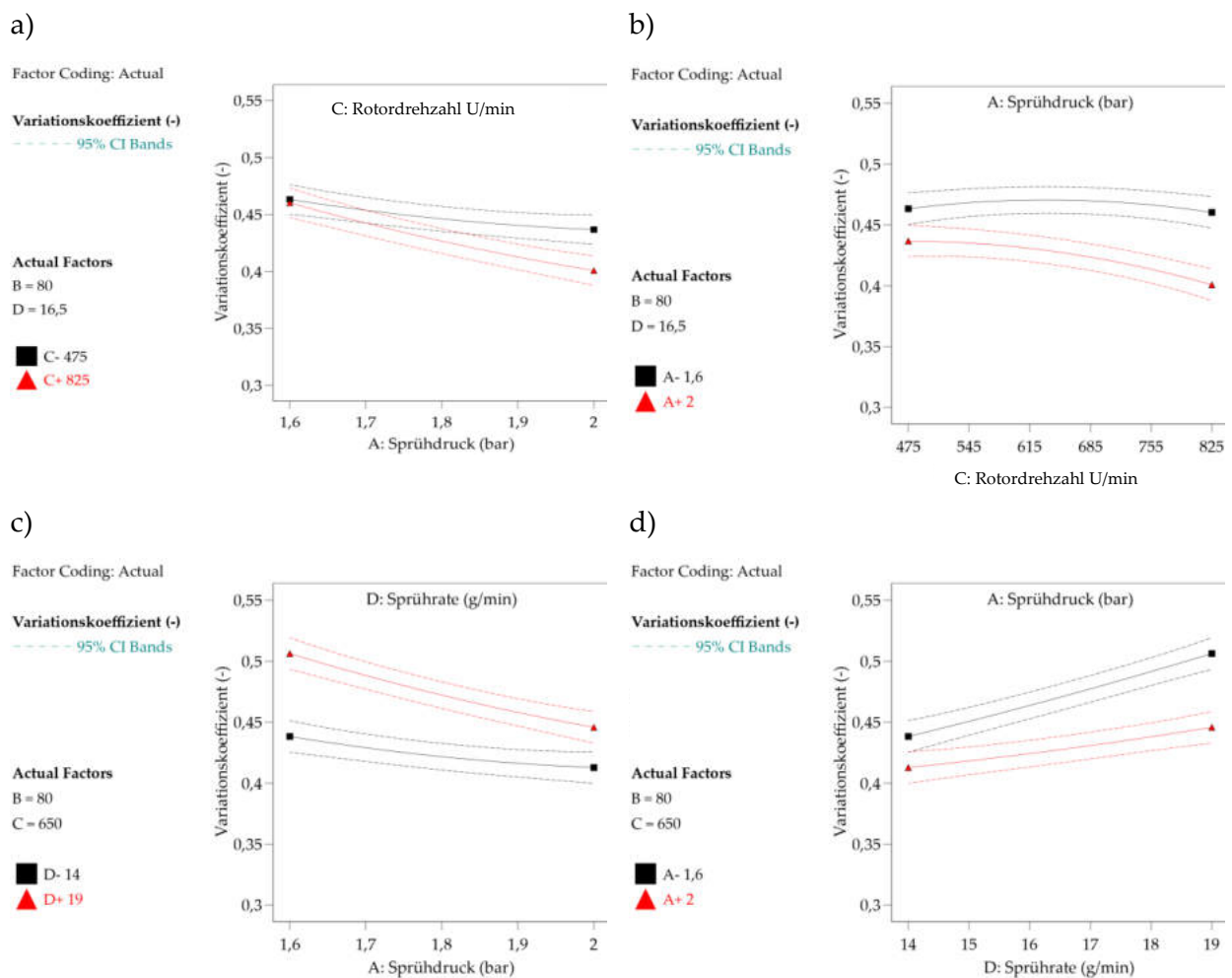


Abbildung 4.28: VK gegen Rotordrehzahl und Sprühdruk (a, b) sowie gegen Sprühdrate und Sprühdruk (c, d). A = Sprühdruk, B = Zulufttemperatur, C = Rotordrehzahl, D = Sprühdrate.

Die Wechselwirkung aus Sprühdrate und Rotordrehzahl weist einen semidisordinalen Effekt auf die PGV auf, weil sich die Kurven entweder kreuzen (Abbildung 4.29a) oder unterschiedliche Steigungen (negativ und positiv, Abbildung 4.29b) aufweisen. Somit darf die Hauptwirkung der Sprühdrate interpretiert werden (Abbildung 4.29a), jedoch besitzt die Rotordrehzahl keinen einheitlichen Effekt (Abbildung 4.29) und sollte in diesem Zusammenhang nicht als gesonderter Haupteffekt ausgewertet werden. Je höher die

Sprührate ist, desto breiter ist die PGV, wodurch die bisherigen Ergebnisse bestätigt werden. Die PGV ist bei der Kombination aus niedriger Sprührate und hoher Rotordrehzahl am engsten (Abbildung 4.29a), wobei der Wert von  $x_{50,3}$  kaum steigt (von 100 auf 130  $\mu\text{m}$ , Abbildung 4.27c). Bei hoher Sprührate und hoher Rotordrehzahl ist die PGV am breitesten und hat einen hohen Median  $x_{50,3}$  von 180  $\mu\text{m}$ . Der Grund für die enge PGV liegt in einer geringen Produktfeuchte und einer starken mechanischen Beanspruchung. Im Falle der breiten PGV liegt die Ursache in einer hohen Produktfeuchte, guten plastischen Verformbarkeit und vermehrten flüssig-flüssig Kollisionen (s.o.).

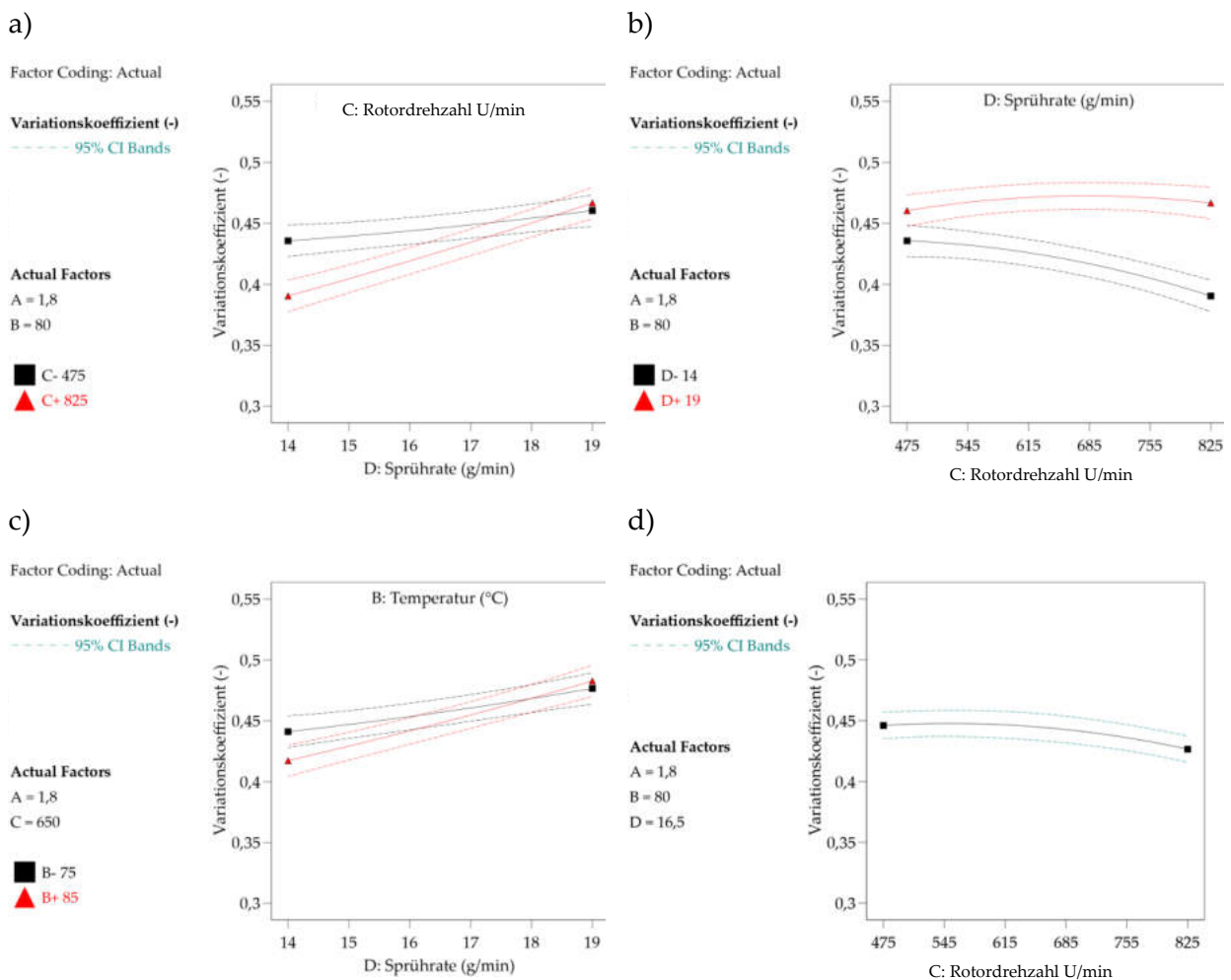


Abbildung 4.29: VK gegen Sprührate und Zulufttemperatur (a, b), Sprührate und Rotordrehzahl (c, d) und Rotordrehzahl. A = Sprühdruck, B = Zulufttemperatur, C = Rotordrehzahl, D = Sprührate.

Die Wechselwirkung aus Zulufttemperatur und Sprührate besitzt einen semidisordinalen Effekt (Abbildung 4.29c). Bei einer niedrigen Sprührate führt eine hohe Temperatur zu einer engen PGV, weil die schnelle Verdunstung der geringen Menge an Sprühflüssigkeit kaum Flüssigkeitsbrücken und somit Agglomeratwachstum ermöglicht. Im Falle hoher

Temperaturen in Kombination mit hohen Sprühdichten verbreitert sich die PGV stark, wobei viskositätserhöhende Eigenschaften der Bindemittellösung eine Rolle spielen könnten (s.o.). Der quadratische Effekt der Rotordrehzahl auf die PGV ist relativ schwach und tritt erst bei sehr hohen Werten auf (Abbildung 4.29d). Möglicherweise zeigen sich erst bei einer stärkeren mechanischen Beanspruchung eine gewisse Verdichtung oder die Zerschlagung von stabileren Agglomeraten. Insgesamt sind die Effekte der Rotordrehzahl, Wechselwirkungen und quadratischen Effekte auf die PGV um den Faktor 2 – 4 kleiner als die Haupteffekte des Sprühdruks und der Sprühdichte (Tabelle 4.9).

#### 4.2.3 Anpassung der Prozessparameter bei der Agglomeration und Verifizierung des statistischen Modells aus dem Central Composite Design

Die Agglomeration soll dahingehend verbessert werden, dass ein möglichst hoher Median  $x_{50,3}$  und eine enge PGV resultieren. Um diese Ziele erreichen zu können, muss ein Kompromiss eingegangen werden, da beispielsweise eine hohe Sprühdichte zwar den Wert von  $x_{50,3}$  erhöht, gleichzeitig aber auch die PGV verbreitert (Abschn. 4.2.2). Für die Agglomeration hat der Partikelgrößenzuwachs jedoch Priorität, weshalb ein Median  $x_{50,3}$  von 200  $\mu\text{m}$  als Ziel gesetzt wird.

Die Modellgleichungen für die Prozessantworten sind gemäß Tabelle 4.9:

$$\text{Median } x_{50,3} = 160,0 - 26,2 \cdot A - 1,0 \cdot B - 1,8 \cdot C + 23,4 \cdot D - 0,8 \cdot AB - 6,0 \cdot AC - 13,3 \cdot AD + 2,5 \cdot BC + 4,0 \cdot BD + 8,5 \cdot CD + 6,6 \cdot A^2 + 11,0 \cdot B^2 - 3,6 \cdot C^2 + 1,5 \cdot D^2$$

$$\text{VK} = 0,45 - 0,02 \cdot A - 0,00 \cdot B - 0,01 \cdot C + 0,03 \cdot D - 0,00 \cdot AB - 0,01 \cdot AC - 0,01 \cdot AD - 0,00 \cdot BC + 0,01 \cdot BD + 0,01 \cdot CD + 0,00 \cdot A^2 + 0,01 \cdot B^2 - 0,01 \cdot C^2 + 0,00 \cdot D^2$$

$$\text{SPAN} = 1,03 - 0,09 \cdot A - 0,01 \cdot B - 0,02 \cdot C + 0,10 \cdot D + 0,01 \cdot AB - 0,02 \cdot AC - 0,03 \cdot AD + 0,01 \cdot BC + 0,02 \cdot BD + 0,03 \cdot CD + 0,01 \cdot A^2 + 0,04 \cdot B^2 - 0,03 \cdot C^2 + 0,00 \cdot D^2$$

Für weitere Versuche wird ein Sprühdruks von 1,8 bar, eine Zulufttemperatur von 75 °C, eine Rotordrehzahl von 825 U/min und eine Sprühdichte von 19 g/min festgelegt. Nach Einfügen der normierten Werte der Faktorstufenkombination entsprechend der Tabelle 4.10 werden vom Modell folgende Werte vorhergesagt: Median  $x_{50,3} = 193,4 \mu\text{m}$ , VK = 0,47, SPAN = 1,13. Damit liegt der Wert von  $x_{50,3}$  nahe an der Zielgröße (200  $\mu\text{m}$ ), ohne dass die Partikelgrößenverteilung (VK, SPAN) zu breit wird. Der verbesserte Prozess wurde an drei Verifizierungsladungen überprüft.

*Tabelle 4.10: Gewählte Faktorstufenkombination (gelb markiert) für die Prozessverbesserung der Agglomeration.*

Faktor	Stufeneinstellung				
	$-\alpha$	Niedrig (-)	Zentralpunkt	Hoch (+)	$+\alpha$
Normierte Werte	-2	-1	0	+1	+2
A-Sprühdruk [bar]	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2
B-Zulufttemperatur [°C]	70	75	80	85	90
C-Rotordrehzahl [U/min]	300	475	650	825	1000
D-Sprührate [g/min]	11,5	14	16,5	19	21,5

Die Verifizierungschargen weisen nahezu identische Werte im Vergleich zu den vorhergesagten Prozessantworten auf und streuen in einem sehr geringen Maß (Tabelle 4.11). Alle Ergebnisse liegen im arithmetischen Mittel leicht über den Modellvorhersagen. Für die Sphärizität konnte zuvor kein geeignetes Modell erstellt werden (Abschn. 4.2.1 und 4.2.2). Die Sphärizität liegt mit 0,78 im Bereich der zuvor hergestellten Chargen, wodurch die Anforderungen an Pellets nicht erfüllt ist ( $\geq 0,9$ ). Es handelt sich um eine sehr kleine Stichprobenzahl, da die Ergebnisse jedoch sehr gering streuen und die Modellparameter hohe Bestimmtheitsmaße besitzen ( $> 0,9$ , Anhang E, Tabelle E5), werden die Ergebnisse als repräsentativ bewertet. Das Modell ermöglicht eine genaue Vorhersage bezüglich Partikelgröße und PGV.

Tabelle 4.11: Ergebnisse der Verifizierungsläufe im Vergleich zur Modellvorhersage.

Prozessantwort	Modellvorhersage	Verifizierungschargen				Streuung
		1	2	3	MW	
Median $x_{50,3}$ [ $\mu\text{m}$ ]	193,4	197,8	194,3	193,1	195,1	2,0
VK	0,47	0,48	0,47	0,49	0,48	0,01
SPAN	1,13	0,99	1,15	1,14	1,09	0,04
Sphärizität	-	0,776	0,783	0,783	0,78	0,003

#### 4.2.4 Auswertung der Partikelgrößenmessungen bei der Agglomeration in der Rotor-Wirbelschicht mit der SFV-Sonde und Vergleich mit anderen Methoden der Partikelgrößenmessung

Werden die Werte von  $x_{50,3}$  am Prozessende für alle 24 Chargen des Screenings und 30 Chargen des CCD aufgetragen, weisen SFV und DBA insgesamt eine gute Übereinstimmung und einen ähnlichen Trend auf (Abbildung 4.30). Bis etwa 200  $\mu\text{m}$  liegen die Ergebnisse der DBA etwas höher im Vergleich zur SFV-Methode. Die Ursache liegt in starken Van-der-Waals-Kräften bei kleinen Partikeln  $< 200 \mu\text{m}$  verbunden mit einer elektrostatischen Aufladung der Partikel, wenn sie am Prozessende getrocknet werden (Abschn. 2.1.5). Während das Schüttgut in der

Rotor-Wirbelschicht fluidisiert wird und die Messung einzelner Partikel möglich ist, lagern sich auf der Rinne der DBA Partikel zu losen Agglomeraten zusammen, welche durch eine fehlende Dispergierung trotz Vibration und Ionisator nicht wieder getrennt werden. Bei Partikelgrößen ab etwa 200  $\mu\text{m}$  tritt der gegenteilige Effekt auf, und die DBA zeigt eine geringere Partikelgröße als die Sonde (Abbildung 4.30).

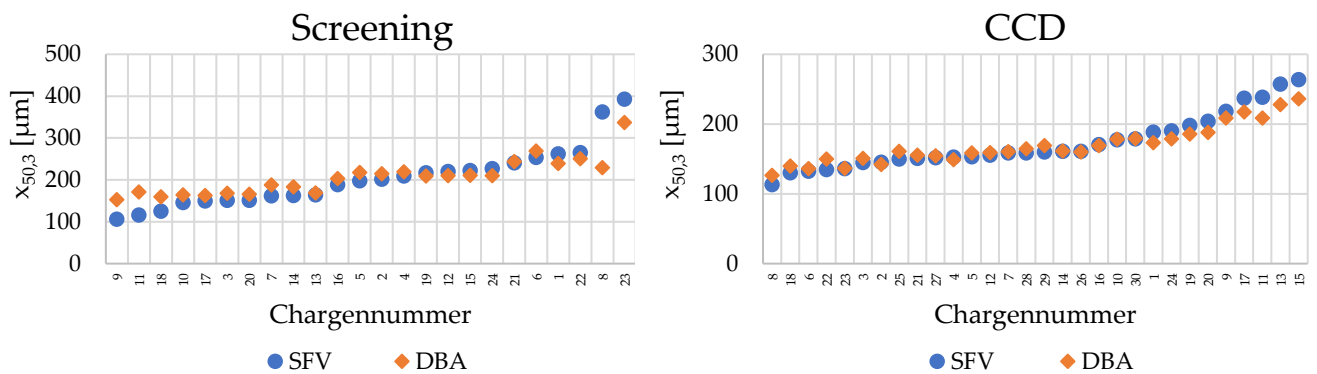


Abbildung 4.30: Median  $x_{50,3}$  aller Chargen mit SFV und DBA nach aufsteigender Partikelgröße (SFV) für das Screening Design (links) und das CCD (rechts).

Abbildung 4.31 zeigt den Median  $x_{50,3}$  von DBA gegen SFV für das Screening (links) und das CCD (rechts). Beide Graphen zeigen ein hohes Bestimmtheitsmaß beim Auftrag der Werte von  $x_{50,3}$  beider Messmethoden ( $R^2 = 0,81$  und  $0,97$ ). Beim linken Graph ergibt sich eine größere Abweichung, wobei der Wert von  $x_{50,3}$  aus SFV mit  $362 \mu\text{m}$  deutlich größer als bei DBA ( $229 \mu\text{m}$ ) ist. Möglicherweise handelt es sich um eine nicht repräsentative Probenahme der DBA. Wird die Charge als Ausreißer aus den Berechnungen entfernt, steigt das Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,81$  auf  $0,94$ .

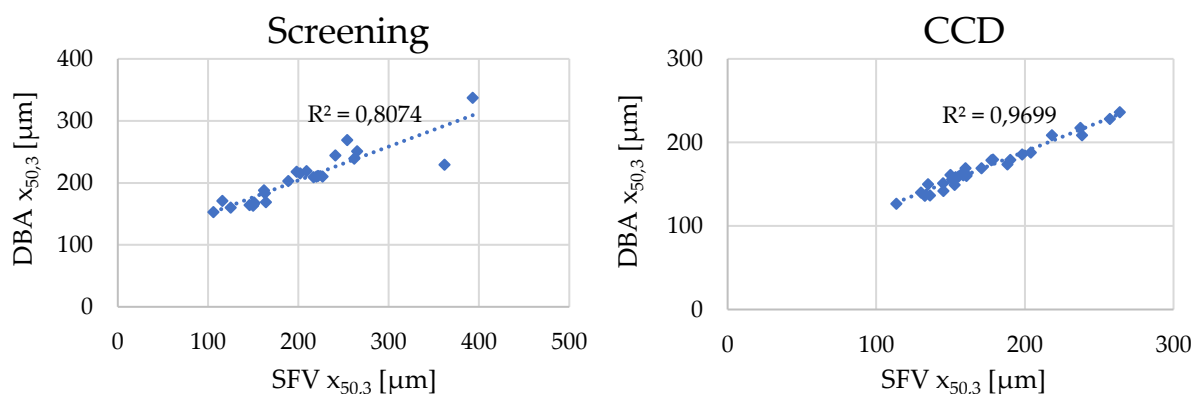


Abbildung 4.31: Median  $x_{50,3}$  aus DBA gegen SFV beim Screening Design (links) und CCD (rechts).

Abbildung 4.32 zeigt den Verlauf der Partikelgröße gegen die Prozesszeit für die Screening-Chargen SCR\_1, 8, 12 und 22. Der Median  $x_{50,3}$  der Charge SCR\_8 (Abbildung 4.32, oben rechts)

weist eine starke Abweichung ab 40 min auf, wobei kurz vorher bis zum Prozessende ein Anstieg des Loadings von 10 auf 35% zu verzeichnen ist. In der Software ist das Loading bis 15% begrenzt worden, was jedoch nicht ausreicht, um Koinzidenz zu vermeiden. Bei allen anderen Chargen mit einem Loading zwischen 10 – 20% wird wenig bis keine Koinzidenz beobachtet. Zu Beginn des Screenings wurde die Sonde auf einen Winkel von 30° gestellt, um hohe Partikelraten zu erzielen. Im Laufe des Prozesses nehmen durch das Aufsprühen der Bindemittellösung die Masse und das Volumen des Wirbelbetts zu, was zu einem Anstieg des Loadings führt. Je nach Einstellung der Prozessparameter ändert sich der Anstieg des Loadings zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt und mit unterschiedlicher Ausprägung, wobei der Winkel bis 45° erhöht wird, um das Loading zu reduzieren. Bei Charge SCR\_1 (Abbildung 4.32, oben links) wurde nach 32 min der Winkel der Sonde von 30 auf 40° gestellt, was zu einem sofortigen Abfall des Loadings von 25% auf 10% führt. Zur gleichen Zeit steigt der Wert von  $x_{50,3}$  weiterhin konstant an, weshalb sowohl die Änderung des Winkels als auch des Loadings in diesem Bereich keinen großen Effekt auf die Partikelgröße hat. Größere Winkeländerungen bergen jedoch die Gefahr, dass sich der Dispergierer aus dem Pulverbett bewegt und auf Grund von Segregation vermehrt Feinkorn oder Grobkorn gemessen wird (Abschn. 4.1.3.3). Bei Charge SCR\_8 (Abbildung 4.32, oben rechts) wurde der Winkel in der 40. Minute ebenfalls von 30 auf 40° gestellt, wobei jedoch nur eine kurzzeitige Abnahme des Loadings zu verzeichnen ist. Eine weitere Erhöhung des Winkels auf 45° hätte womöglich zu einer Reduktion des Loadings und somit zum Ausschluss von Koinzidenz führen können. Um hohe Loadings wie bei Charge SCR\_8 zu vermeiden, wurde der Dispergiererwinkel im CCD zum Chargenstart auf 35° eingestellt und zusätzlich das maximale Loading auf 5 bzw. 10% begrenzt (Messstelle 1 respektive 2). Die höhere Korrelation zu den Ergebnissen der DBA (Abbildung 4.31) spricht dafür, dass ein Dispergiererwinkel von mindestens 35° für den vorliegenden Prozess besser als ein 30°-Winkel geeignet ist.

Alle Chargen (Abbildung 4.32) zeigen, dass bis zu einem Grenzwert von etwa 200  $\mu\text{m}$  die Partikelgröße bei DBA größer als bei SFV ist, weil die Partikel nicht dispergiert werden und auf Grund von Kohäsion kurzzeitig lose Agglomerate bilden. Mikrofotos der DBA bestätigen diese Hypothese: Nach fünf Minuten ist eine deutliche Agglomeratbildung zu beobachten, die zum Prozessende nahezu vollständig verschwindet, da mit steigender Partikelgröße der Effekt der Gewichtskraft gegenüber den Van-der-Waals-Kräften überwiegt (Abbildung 4.33).

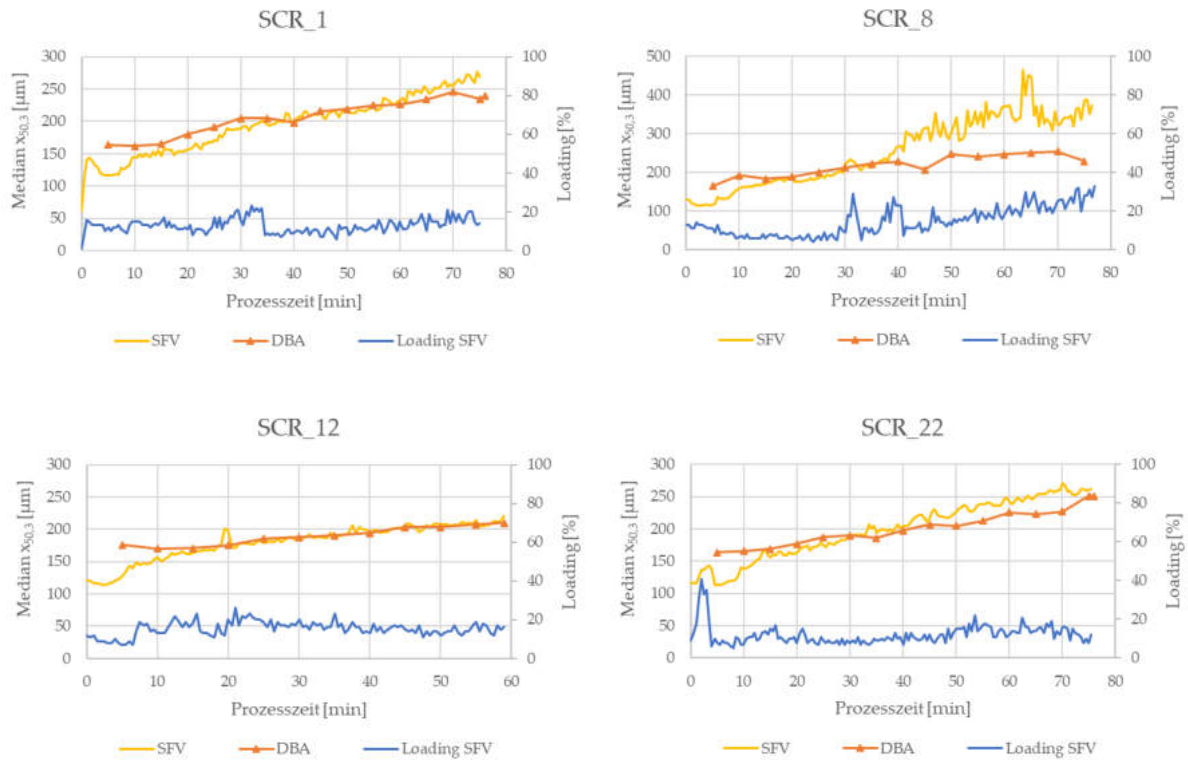


Abbildung 4.32: Median  $x_{50,3}$  gegen Prozesszeit, SFV und DBA, Screening-Chargen SCR\_1, 8, 12, 22.

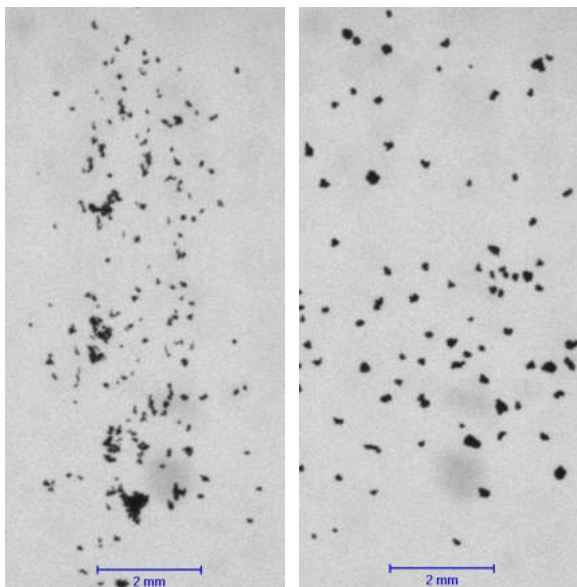


Abbildung 4.33: Charge SCR\_22 mit DBA nach 5 min (links) und am Prozessende nach 76 min (rechts).

Die Sonde zeigt nach fünf Minuten eine engere Korngrößenverteilung im Vergleich zur DBA, die weiter in Richtung Feinkorn verschoben ist (Abbildung 4.34). Zum Prozessende (76 min) nähern sich die PGV an, wobei die Sonde eine etwas breitere PGV hat, bei der sowohl mehr Fein- als auch Grobkorn auftritt. Mikroskopische Fotos bestätigen den Bereich der PGV aus DBA und SFV (Abbildung 4.35).



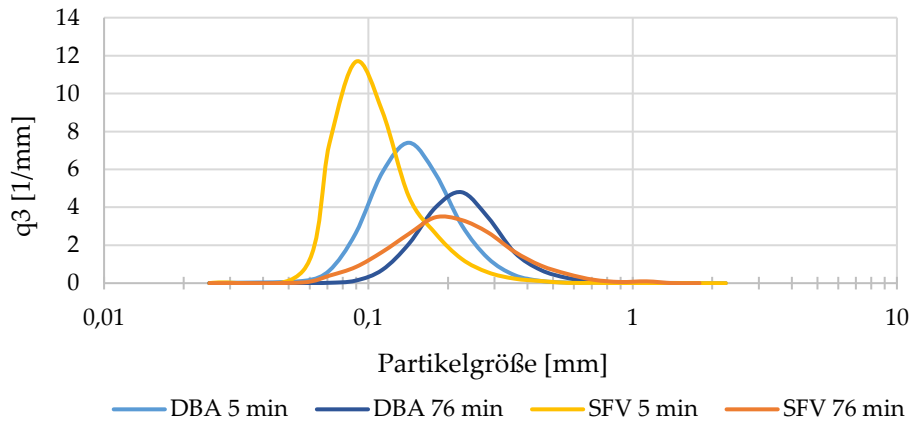


Abbildung 4.34: Volumendichteverteilung, SFV und DBA nach 5 und 76 min (Charge SCR\_22).

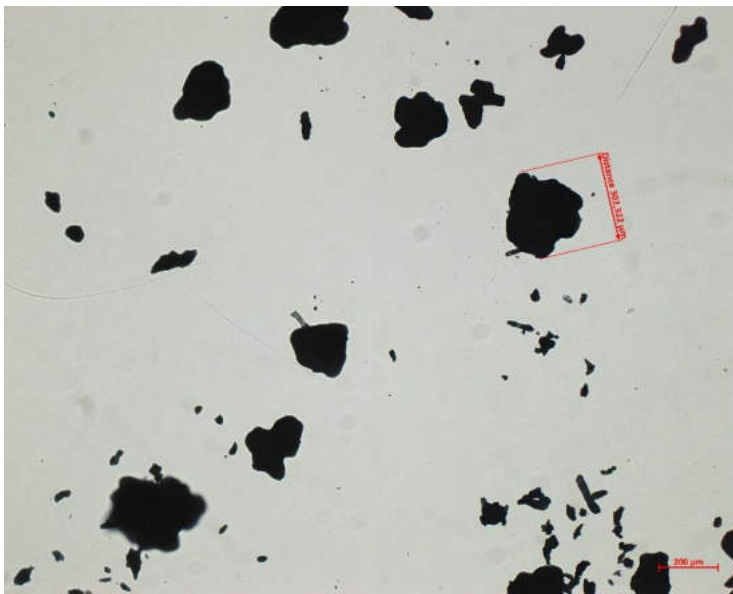


Abbildung 4.35: Lichtmikroskopische Aufnahme, 250-fache Vergrößerung (Charge SCR\_22).

Im CCD wurde die Partikelgröße der Chargen nach Prozessende zusätzlich mit Laserdiffraktometrie und Siebanalyse vermessen (Abbildung 4.36). Insgesamt weisen die Chargen einen ähnlichen Trend auf, wobei die Laserdiffraktometrie bei niedrigen Partikelgrößen tendenziell höhere Werte im Vergleich zu den anderen Methoden aufweist. Eine Ursache könnte darin liegen, dass die Dispergierung am Laserdiffraktometer mit einem Luftdruck von 1 bar nicht stark genug eingestellt war, um lose Agglomerate voneinander zu trennen. Da die Fraunhofer-Theorie von runden Partikeln ausgeht, können insbesondere bei kleinen Partikelgrößen, bei denen der Agglomerationsgrad niedrig ist und längliche MCC-Partikel vorliegen, Abweichungen in den Messergebnissen entstehen. Die Sphärizität lag in den meisten Fällen unter 0,8 (Anhang E, Tabelle E1).

Der Median  $x_{50,3}$  der Siebanalyse liegt im Vergleich zu den anderen Methoden im Mittel etwas niedriger, wobei die Charge SCR\_14 besonders heraussticht. Möglicherweise handelt es sich um einen Probenahmefehler, bei dem ein hoher Feinkornanteil vorhanden war. Der Grund für die niedrigen Werte liegt in der starken mechanischen Beanspruchung durch die Vibration beim Sieben, was insbesondere bei größeren und länglichen Agglomeraten zum Bruch führen kann. SFV zeigt bei höheren Werten von  $x_{50,3}$  die größten Werte. Da sie die einzige Inline-Methode ist, liegt möglicherweise eine Segregation in der Wirbelschicht und/oder eine ungünstige Positionierung des Dispergierers vor. Es wird erwartet, dass sich große Partikel auf Grund der Zentrifugalkraft der Rotorplatte und ihrer höheren Massenträgheit tendenziell näher am Rotorspalt befinden. Als Gegenmaßnahme könnte der Dispergierer in größerer Entfernung zur Behälterwand positioniert werden oder der Winkel oberhalb von  $45^\circ$  hinaus eingestellt werden. Möglicherweise spielt Koinzidenz eine geringe Rolle, wobei das maximale Loading in diesen Versuchen auf 5% begrenzt und dies somit eher unwahrscheinlich ist.

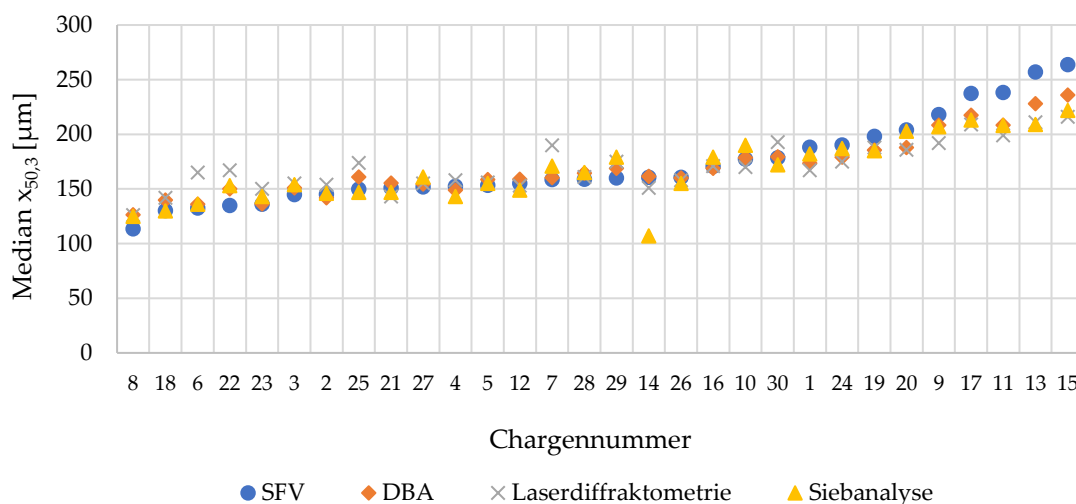


Abbildung 4.36: Median  $x_{50,3}$  aller CCD-Chargen mit SFV, DBA, Laserdiffraktometrie und Siebanalyse, geordnet nach aufsteigender Partikelgröße (SFV).

#### 4.2.5 Auswertung der Partikelgrößenmessungen bei der Pelletierung von reiner MCC in der Rotor-Wirbelschicht mit SFV-Sonde und Vergleich mit DBA

Beim Screening und CCD wird eine angestrebte Sphärizität von mindestens 0,9 trotz hoher Rotordrehzahl nicht erreicht. Es werden zwei Ursachen vermutet: eine zu geringe Restfeuchte unter 10% sowie ein zu geringer Massendruck. Eine gewisse Restfeuchte ist notwendig, um eine ausreichende plastische Verformbarkeit zu gewährleisten und durch Ausrunden auf der

Rotorplatte sphärische Pellets zu erzeugen (Abschn. 2.3.1). Eine große Ansatzmenge erhöht den Massendruck, sodass die Partikel stärker verdichtet werden.

Versuche mit der Rezeptur aus dem CCD führen bei Erhöhung der Produktfeuchte über 10% zu einem starken Verkleben der Partikel und in der Folge zu unkontrollierter Agglomeration und Abbruch des Prozesses. Deswegen wurde reine MCC mit Wasser zu Pellets agglomeriert (Abschn. 3.5.6), um ein besseres Prozessverständnis zu erlangen:

1. Niedriger Massedruck (150 g Ansatzmenge), mittlere Produktfeuchte (~ 10% r.F.)
2. Hoher Massedruck (750 g Ansatzmenge), mittlere Produktfeuchte (~ 10% r.F.)
3. Hoher Massedruck (750 g Ansatzmenge), hohe Produktfeuchte (~ 50% r.F.)
4. Niedriger Massedruck (150 g Ansatzmenge), hohe Produktfeuchte (~ 50% r.F.)

Bei der ersten und zweiten Charge mit mittlerer Produktfeuchte werden keine Pellets erzeugt, und auf Grund fehlenden Bindemittels zerfallen die MCC-Agglomerate in ihre Ausgangspartikel (SFV Median  $x_{50,3} = 104 \mu\text{m}$  respektive  $99 \mu\text{m}$ ).

Bei der dritten Charge mit großer Ansatzmenge wird die Produktfeuchte kontinuierlich auf 52 % gesteigert, ehe das Sprühen gestoppt und der Prozess in einer Ausrundungsphase bei ansonsten gleichen Prozessparametern weitergeführt wird. Am Prozessende folgt eine Trocknung auf eine Restfeuchte von 7%. Die Ausbildung von Pellets erweist sich als erfolgreich, wobei die Pellets eine Sphärizität von 0,99 aufweisen und auch nach dem Trocknen mechanisch stabil sind (Abbildung 4.37).



*Abbildung 4.37: Mikrofoto (Stereomikroskop) von Pellets aus MCC/Wasser, Charge 3, Rotor-Wirbelschicht. Eigenaufnahme vom 05.02.2020.*

Der Prozess dauerte 115 min, wobei nach 30 min eine Unterbrechung stattfand und die Sonde aus der Rotor-Wirbelschicht entfernt wurde, weil unter dieser hohen Produktfeuchte ein

Materialstau mit Anhaftungen an der Sonde und der Behälterwand vorlag und die Sonde keine Messungen mehr durchführte. Die DBA zeigt wegen fehlender Dispergierung bereits nach 5 min Prozesszeit einen Median  $x_{50,3}$  von mehreren Millimetern an im Vergleich zu SFV mit 100  $\mu\text{m}$  (Abbildung 4.38). Auf Grund der hohen Feuchte ist ab 60 min keine Probenahme mehr für die DBA möglich. Deswegen wurde nach 60 min die Sprühphase gestoppt und das Produkt bei gleichen Prozessparametern für 35 min ausgerundet. Nach 95 min wurde die Trocknungsphase eingeleitet und die Zulufttemperatur von 40 auf 75 °C erhöht, woraufhin die Produktfeuchte rapide absinkt (Abbildung 4.38). Ab 100 min war mit sinkender Produktfeuchte eine Messung der inzwischen geformten Pellets mit der DBA wieder möglich.

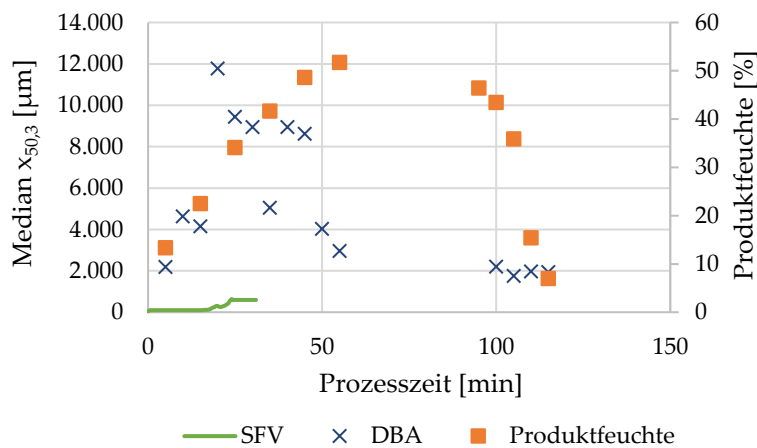


Abbildung 4.38: Median  $x_{50,3}$  und Produktfeuchte gegen Prozesszeit, reine MCC-Pellets, Charge Versuch 3, Rotor-Wirbelschicht.

Es bestätigt sich, dass eine gewisse Restfeuchte notwendig ist, um sphärische Pellets herzustellen. In der pharmazeutischen Praxis sind Pellets größer 2 mm nicht geeignet, da sie nicht die Vorteile der schnellen Magenpassage besitzen und zu groß für die Tablettierung sind. Bei der vierten Charge wird eine geringere Ansatzmenge von 150 g verwendet, um zu prüfen, ob Pellets auch unter einem geringeren Massedruck und somit geringerer Verdichtung hergestellt werden können. Ein weiteres Ziel ist die Reduzierung der finalen Partikelgröße auf 500 – 1000  $\mu\text{m}$ . Während des Prozesses steigt der Wert von  $x_{50,3}$  mit der Produktfeuchte (46%) auf 650  $\mu\text{m}$  an und sinkt in der Trocknungsphase auf 152  $\mu\text{m}$  (Abbildung 4.39). Während der Ausrundung (20 – 26 min) wurde nicht gesprüht und bei der Trocknung wurde die Zulufttemperatur von 40 auf 75° C erhöht. Die DBA misst bei den hohen Produktfeuchten erneut einen Median  $x_{50,3}$  von einigen Millimetern (Abbildung 4.40, links), stimmt jedoch am

Prozessende nach Trocknung mit der Partikelgröße der Sonde überein. Die Sphärizität beträgt 0,91, weshalb die Pellets für pharmazeutische Zwecke sehr gut geeignet wären.

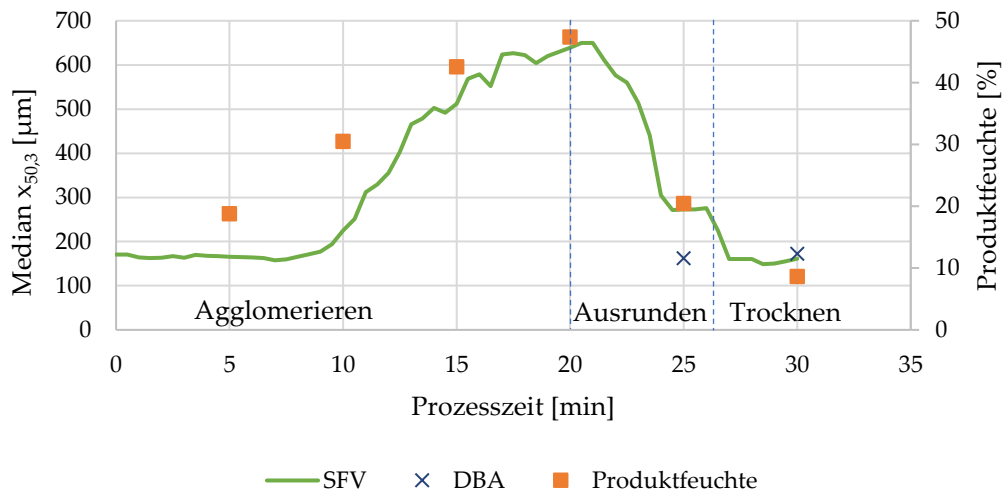


Abbildung 4.39: Median  $x_{50,3}$  von SFV und DBA gegen die Prozesszeit und der Verlauf der Produktfeuchte (Charge Versuch 4).

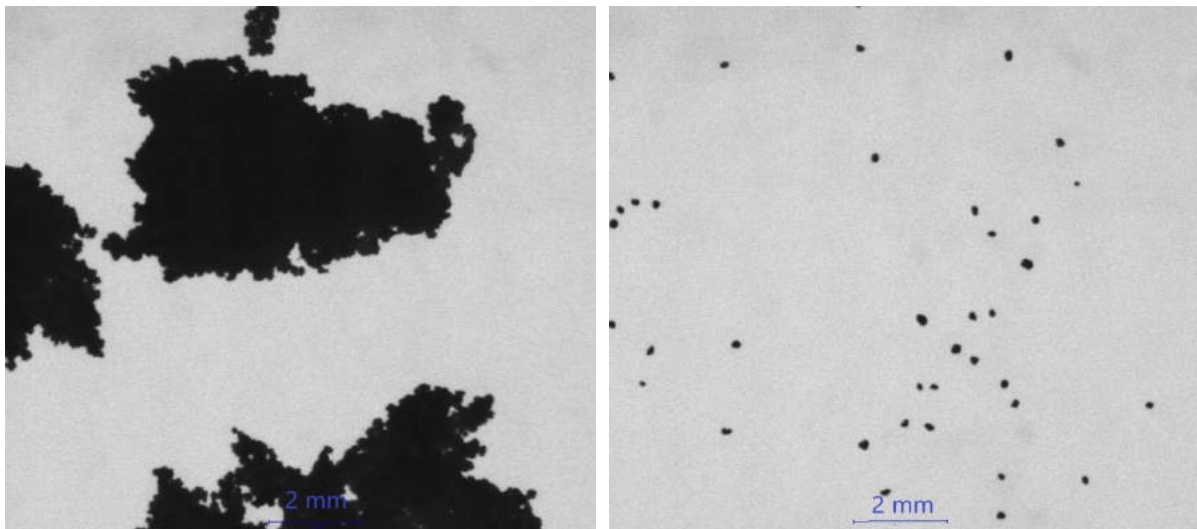


Abbildung 4.40: Mikrofotos der Agglomerate, DBA nach 20 min (links, Ende Sprühen) und 30 min (rechts, Ende Trocknung). Charge 4.

Zusammenfassend ist für die Ausbildung von Pellets die Produktfeuchte entscheidend und wird weniger stark vom Massedruck beeinflusst. MCC besitzt ein hohes Aufnahmevermögen für Wasser, und die Ausbildung von Pellets ist möglich, ohne dass ein Zusatz von Bindemitteln erforderlich ist. Wahrscheinlich werden die Pellets überwiegend durch mechanische Verhakungen der MCC zusammengehalten und durch die hohe mechanische Beanspruchung irreversibel verformt.

Als Konsequenz wurde die Rezeptur der Natriumbenzoat-Pellets angepasst, indem der Anteil von MCC erhöht und vom Bindemittel reduziert wurde (Abschn. 3.5.7, Tabelle 3.13). Dadurch soll eine höhere Wasseraufnahme erreicht werden, sodass Pellets hoher Sphärizität geformt werden können und ein Verkleben des Produkts vermieden wird.

Abbildung 4.41 zeigt eine Charge mit der veränderten Natriumbenzoat-Rezeptur, wobei sich bei niedriger Produktfeuchte von 4 – 7 % für die Sphärizität ein Plateau von etwa 0,70 – 0,75 einstellt. Erst bei höherer Produktfeuchte bis 26 % steigt die Sphärizität auf 0,96 an.

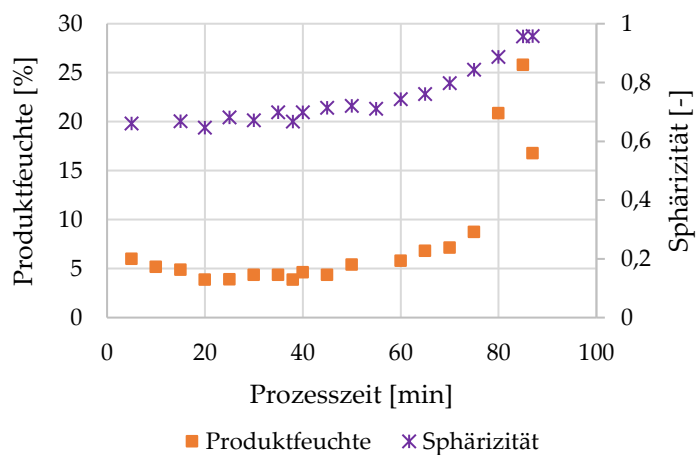


Abbildung 4.41: Produktfeuchte und Sphärizität gegen die Prozesszeit (Charge: Ausr.), Natriumbenzoat-Pellets, Rotor-Wirbelschicht.

#### Ausrundungschargen („Ausr. Chargen“)

Der Prozess wurde hinsichtlich der Wasserzugabe beim Ausrunden (Menge, Sprühdrate, Sprühdruk) und der Trocknungsphase verbessert (Abschn. 3.5.7, Anhang F). Die Versuche wurden mit der Sonde überwacht und gesteuert, wobei die Wasserzugabe gestoppt wurde, sobald die Zielgröße von 400 – 500 µm erreicht wurde. Die Sphärizität liegt im Bereich 0,89 – 0,94 (Tabelle 4.12).

Tabelle 4.12: Sphärizität der Ausrundungschargen.

Charge	Sphärizität [-]	Maximale Produktfeuchte [%]
Ausr_1	0,92	20,3
Ausr_2	0,94	23,5
Ausr_3	0,89	18,5
Ausr_4	0,92	21,3
Ausr_5	0,92	19,9
Ausr_6	0,92	23,5
Ausr_7	0,92	19,2

Die Ergebnisse bestätigen, dass die Produktfeuchte für eine Zeit von mindestens 5 Minuten idealerweise zwischen 15 – 20% liegen sollte, damit sich Pellets hoher Sphärizität ausbilden (Anhang F, Abbildung F1). Liegt die Produktfeuchte für längere Zeit (> 5 min) bei über 20%, werden leichte Anhaftungen von Produkt an der Sonde und der Behälterwand beobachtet (Abbildung 4.42).



Abbildung 4.42: Produktanhaftungen an Behälterwand und Sonde (Charge Ausr\_2, Natriumbenzoat-Rezeptur). Eigenaufnahme vom 03.04.2020.

Grundsätzlich zeigen SFV und DBA bei der Pelletierung einen ähnlichen Trend im Wert von  $x_{50,3}$ , bei einigen Chargen werden jedoch Abweichungen von bis zu 200  $\mu\text{m}$  zwischen den Methoden gemessen (Anhang F, Abbildung F2). Bei allen Chargen sinkt die Partikelrate der Sonde mit fortlaufender Prozesszeit teilweise rapide ab. Eine offensichtliche Ursache liegt darin, dass viele kleine Partikel zu relativ wenigen großen Partikeln agglomeriert werden. Zusätzlich wird durch das Sichtfenster beobachtet, dass das Wirbelbett mit zunehmenden Werten von  $x_{50,3}$  auf Grund der höheren Schwerkraft an Höhe verliert, wodurch nur noch wenige Partikel in den Dispergierer gelangen. Eine Erhöhung des Zuluftstroms von 45 auf 90  $\text{m}^3/\text{h}$  kann diesen Effekt nur teilweise ausgleichen. Die Positionierung der Dispergierers in das Zentrum des Wirbelbetts durch Verkleinerung des Winkels führt nicht immer zum Erfolg, da erhöhtes Loading von bis zu 60% gemessen wird. Auf Grund der Begrenzung des maximalen Loadings verringert sich die Partikelrate. Eine Positionierung des Dispergierers in das Zentrum des Wirbelbetts, in dem die höchste Partikelkonzentration vorherrscht, ist aus diesem Grund nicht ratsam. Stattdessen sollte der Dispergierer in Randbereiche des Wirbelbetts positioniert werden, bei dem die Partikelkonzentration und das Loading nicht so hoch sind und eine Messung noch möglich ist. Bei einigen Chargen tritt dadurch jedoch eine

stärkere Abweichung des Medians  $x_{50,3}$  von SFV zu DBA auf, was vermutlich daran liegt, dass in diesen Randbereichen des Wirbelbetts Segregation auftritt.

Die Abweichung zwischen SFV und DBA ist am Ende der Trocknungsphase besonders hoch (Abbildung 4.43 links, vgl. 55 min). Vor der Trocknung werden der Zuluftvolumenstrom von 90 auf 25 – 30 m<sup>3</sup>/h und die Rotordrehzahl von 825 auf 200 U/min gesenkt, um die Pellets bei der Trocknung mechanisch möglichst wenig zu belasten. Gleichzeitig wird der Rotorspalt deutlich verringert, damit die Pellets nicht in den Zuluftkanal hineinfliegen. Dabei fällt das Wirbelbett in sich zusammen, die Pellets werden auf Grund der sich drehenden Rotorplatte trotzdem durchmischt und der geringe Zuluftstrom sorgt dafür, dass keine Verklebungen entstehen. Der Dispergierer wird daraufhin auf geringe Winkel bis  $-20^\circ$  gestellt (Abbildung 4.43 links, ab 45 min), sodass er leicht nach unten geneigt ist und sich die Öffnung unmittelbar über der Rotorplatte befindet. Dennoch reicht der Ansaugstrom des Dispergierers wahrscheinlich nicht aus, um die großen und schweren Pellets von unten in den Dispergierer einzusaugen und zur Messzelle zu befördern, weshalb nur kleine Partikel gemessen werden und der Wert von  $x_{50,3}$  bei der Sonde stark abfällt. Zusätzlich ist während der Trocknungsphase Abrieb zu beobachten, wobei Anhaftungen am Sichtfenster auftreten. Dadurch werden vermutlich verstärkt Staubpartikel eingesaugt.

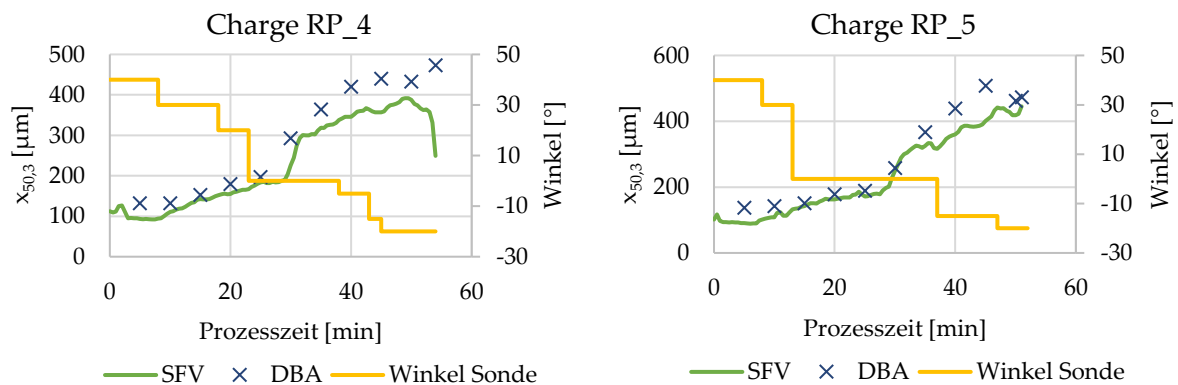


Abbildung 4.43: Median  $x_{50,3}$  gegen Prozesszeit, Dispergiererwinkel  $-20$  bis  $40^\circ$ , links Charge RP\_4, rechts Charge RP\_5.

Zur Annäherung der Werte von  $x_{50,3}$  aus SFV und DBA wurde für die Charge RP\_5 der Ansaugstrom des Dispergierers während der Trocknungsphase von 15 auf 25 l/min erhöht (Abbildung 4.43 rechts, ab 47 min). Dadurch konnten auch die großen und schweren Partikel durch den nach unten geneigten Dispergierer angesaugt werden, wodurch sich zum Prozessende SFV und DBA im Median  $x_{50,3}$  annähern. Eine weitere Möglichkeit für eine



repräsentative Messung mit der Sonde in dieser Endphase bestünde in der Beibehaltung eines hohen Zuluftvolumenstroms während der Trocknungsphase, wobei die Pellets aber mechanisch stark belastet würden.

#### 4.2.6 Auswertung der Partikelgrößenmessungen beim Coating in der Rotor-Wirbelschicht oder in der Wirbelschicht mit Wurster-Rohr mit SFV-Sonde und Vergleich mit DBA

Drei verschiedene Methoden zur Herstellung von Retardpellets wurden verfolgt (Abschn. 3.5.8), wobei verschiedene Konzentrationen des freisetzungverzögernden Polymers Eudragit NE 30 D (15, 20 und 25%, m/m) aufgetragen wurden, um unterschiedlich verzögerte Freisetzungprofile zu erhalten. Bei den RAC-Chargen wurden in der Rotor-Wirbelschicht Natriumbenzoat-Pellets hergestellt und direkt im Anschluss Eudragit NE 30 D aufgetragen. Im Gegensatz dazu wurde das Coating bei den WC- und CRP-Chargen mit Bottom-Spray und Wurster-Rohr aufgetragen. Als Ausgangssubstanz für die WC-Chargen dienten Cellets 200, welche mit Natriumbenzoat und danach mit Eudragit NE 30 D überzogen wurden. Für die CRP-Chargen wurden fraktionierte Natriumbenzoat-Pellets aus der Rotor-Wirbelschicht vorgelegt (RP-Chargen, Abschn. 3.5.6).

Bei allen drei Methoden zur Herstellung von überzogenen Natriumbenzoat-Pellets mit Eudragit NE bestätigten sich die bisherigen Erfahrungen mit der Sonde aus der Rotor-Wirbelschicht auch beim Coating: Während der gesamten Prozesszeit ist der Wert von  $x_{50,3}$  etwas niedriger im Vergleich zur DBA, wobei ähnliche Trends im Kurvenverlauf auftreten (Anhang H).

Der gesamte RAC-Prozess in der Rotor-Wirbelschicht ist mit 135 min deutlich kürzer als das Coating im WC- oder CRP-Prozess mit Wurster-Rohr (160 – 175 min), besonders wenn bedacht wird, dass der RAC-Prozess aus mehreren Teilschritten besteht (Agglomeration, Pelletierung und Coating, Abbildung 4.44). Die RAC-Chargen weisen im Gegensatz zu den WC- und CRP-Chargen eine größere Streuung in beiden Partikelgrößenmessmethoden auf (Abbildung 4.44, oberer Graph). Die Ursache liegt darin, dass bei den RAC-Chargen keine Fraktionierung zwischen Pelletierung („Ausrunden“) und Coating stattfindet und dadurch gelegentlich Agglomerate gemessen werden. Mit Beginn des Ausrundens steigt die Partikelgröße schlagartig an, weil durch die hohe Produktfeuchte zusätzliche Bindemittelbrücken entstehen. Am Ende des Ausrundens (54 min) wird beim Wechsel der Sprühflüssigkeit zur Vorbereitung

für das Coating eine starke Staubentwicklung durch das Sichtfenster beobachtet, weil ein großer Teil der Produktfeuchtigkeit verdampft und stabilisierende Flüssigkeitsbrücken entfernt werden. Zu diesem Zeitpunkt zeigen SFV und DBA eine große Diskrepanz, wobei die Partikelgröße bei der Sonde stark abfällt und durch die Staubentwicklung stark beeinflusst zu werden scheint. Mit Beginn des Coatingauftrags (56 min) steigt die Partikelgröße aus SFV wieder stark an, stabilisiert sich und befindet sich auf einem ähnlichen Niveau wie bei der DBA. Bis zum Ende des Prozesses streut die Partikelgröße beider Messmethoden, was vermutlich durch Agglomerate verursacht wird (Abbildung 4.45).

Während des Coatings nimmt bei allen 3 Herstellungsmethoden die Partikelgröße nur unwesentlich zu. Bei der Charge CRP\_25 (Abbildung 4.44, mittlerer Graph) nimmt die Partikelgröße der Sonde ab der 85 min sogar zeitweise ab, und es entsteht bis zum Prozessende eine größere Differenz zwischen SFV und DBA. Der Grund hierfür liegt in einer abnehmenden Partikelrate ab der 80 min, weshalb die interne Drucklufteinstellung ab der 85 min von 15 auf 20 l/min erhöht wurde, damit ein stärkerer Sog am Dispergierer entsteht.

Die Chargen mit 15 und 20% Eudragitauftrag weisen den gleichen Trend bezüglich der Partikelgrößenmessung mit SFV und DBA auf wie beim Coating mit 25% Eudragit NE 30 D (Anhang H). Eine größere Abweichung des  $x_{50,3}$  von SFV (200  $\mu\text{m}$ ) zu DBA (450  $\mu\text{m}$ ) besteht bei der Charge CRP\_15, da es sich um die erste Coatingcharge handelte und sich die Einstellung des Dispergierers (Winkel 90° nach unten) als ungeeignet erwies. Für alle folgenden Chargen mit Wurster-Technik (CRP und WC) wurde der Dispergierer im Winkel von 90° nach oben eingestellt, wodurch eine deutliche Annäherung der Partikelgröße von SFV zu DBA resultiert.

Ein Vergleich der Volumendichteverteilung bestätigt die bisherigen Erkenntnisse, dass die SFV-Methode eine breitere Verteilung mit einem niedrigeren Modalwert liefert, obwohl die Werte von  $x_{50,3}$  mit 419 vs. 423  $\mu\text{m}$  nahezu identisch sind (SFV vs. DBA, Abbildung 4.46).

Die bisherigen Erfahrungen, dass der Einsatz der Sonde sowohl in der Rotor-Wirbelschicht als auch beim Bottom-Spray mit Wurster-Rohr möglich ist, wurden durch die drei Herstellungsmethoden bestätigt. Streuungen in der Rotor-Wirbelschicht könnten verringert werden, indem der Prozess nach der Ausrundung gestoppt wird, eine Fraktionierung stattfindet und der Prozessbehälter gereinigt wird, ehe mit dem Filmauftrag fortgesetzt wird.

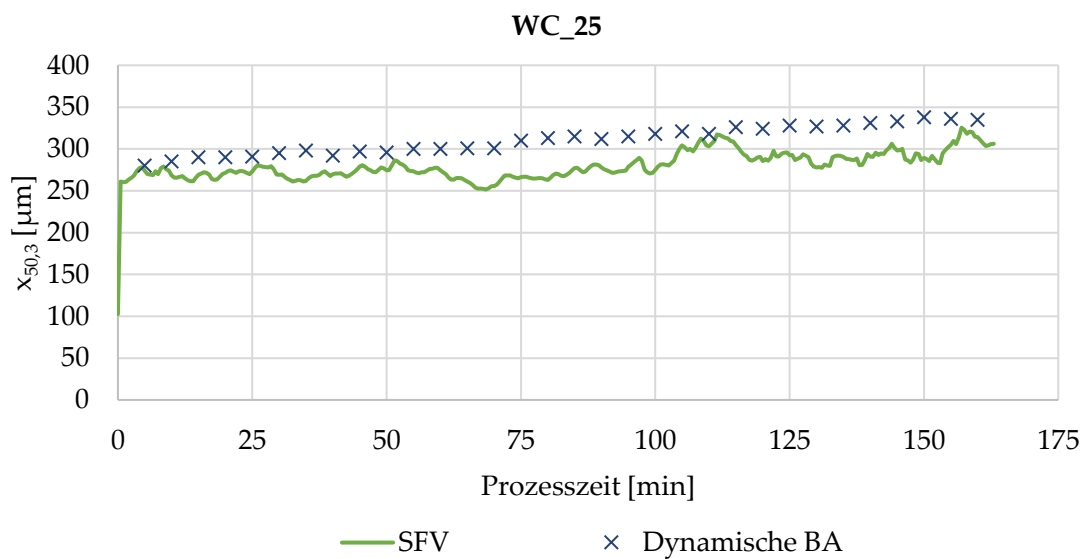
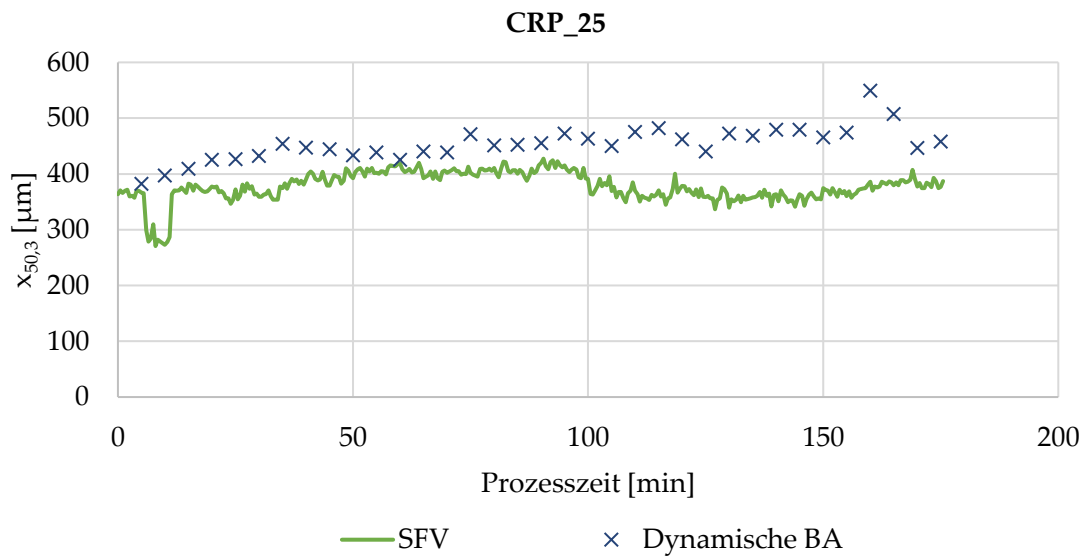
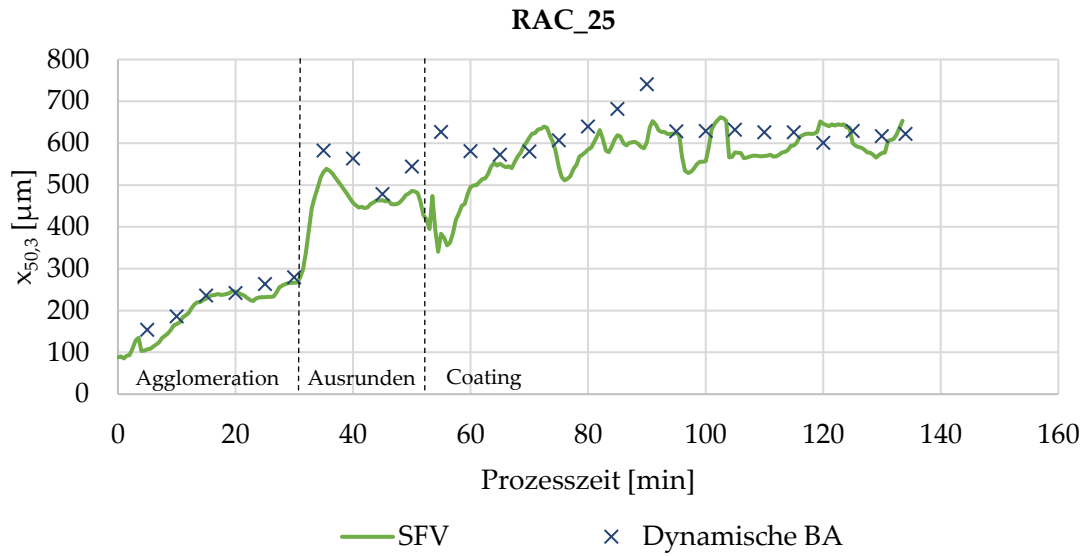


Abbildung 4.44:  $x_{50,3}$  gegen Prozesszeit, Coating Eudragit 25% (m/m) gemessen. Coating-Prozesse: RAC-, WC, CRP.



Abbildung 4.45: Grobe Agglomerate am Prozessende nach Coating in der Rotor-Wirbelschicht auf Grund einer zu hohen Produktfeuchte während der Agglomeration/Pelletierung (Charge RAC\_20). Eigenaufnahme vom 17.07.2020.

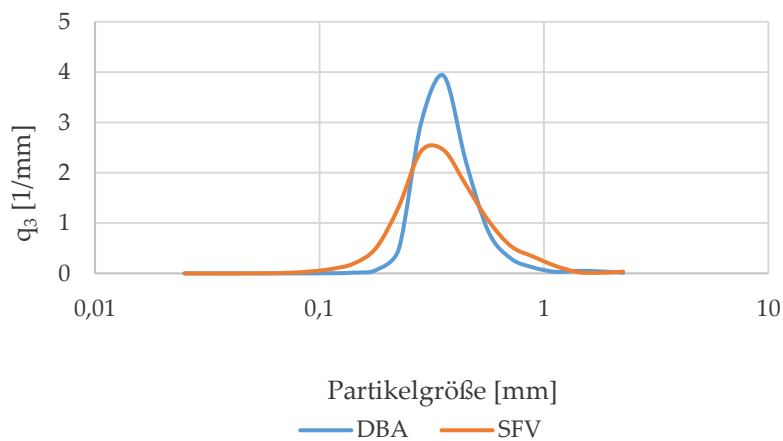


Abbildung 4.46: Volumendichteverteilungen von DBA und SFV im Vergleich (Charge RAC\_20, Prozessende).

### 4.3 Finale Charakterisierung der Produkte

#### 4.3.1 Gehaltsuntersuchung der Screening-Chargen mit UV-VIS-Spektroskopie und HPLC

Der Gehalt von Natriumbenzoat der Screening-Chargen wurde mit UV-VIS-Spektroskopie untersucht (Abschn. 3.4.10). Eine Einwaage von 0,5 g Agglomerat in 1 l gereinigtem Wasser entspricht nach einer 1:20 Verdünnung (Abschn. 3.4.10) einer Konzentration von 14,1 mg/l an Natriumbenzoat (= 100% Gehalt, Tabelle 3.11). Angelehnt an den Test der Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter, fester Arzneiformen aus dem EAB [140] sollte der Gehalt an Natriumbenzoat in den Agglomeraten zwischen 85 – 115% betragen. Alle Chargen mit Ausnahme von Charge SCR\_4 (82,2%) entsprechen dieser Anforderung (Anhang D). Für den

Gehalt der Charge SCR\_4 wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt, wodurch das vorliegende Ergebnis bestätigt wurde. Die Charge weist eine niedrige Ausbeute von 87% auf (Anhang D), weshalb vermutet wird, dass ein größerer Anteil der Natriumbenzoat-Sprühlösung an die Behälterwand oder die Filter gesprüht wurde. Der Gehalt der Chargen schwankt zwischen 82 – 110%. Um auszuschließen, dass die Schwankungen der Analytik und nicht dem Herstellungsprozess geschuldet sind, wurde eine HPLC-Methode entwickelt (Abschn. 3.4.10). Für die Chargen SCR\_4, SCR\_16 und SCR\_20 wurde der Gehalt sowohl mit UV-VIS-Spektroskopie als auch mit HPLC untersucht, um einen systematischen Fehler in der Analytik auszuschließen. Das Bestimmtheitsmaß der Kalibriergeraden beider Methoden liegt bei  $R = 0,99$ , sodass keine größeren Schwankungen innerhalb einer Charge auf Grund der Analytik zu erwarten sind (Anhang G, Tabelle G3). Die Ergebnisse beider Methoden in Tabelle 4.13 wurden aus den sechs einzelnen Proben je Charge errechnet (Anhang G). Die Ergebnisse der UV-VIS-Spektroskopie sind vergleichbar zur HPLC. Die Gehalte der HPLC-Methode weisen eine geringere Standardabweichung im Vergleich zur UV-VIS-Methode auf (0,7 – 1,1% vs. 2,7 – 6,5%), was aber vermutlich an der höheren Einwaage an Agglomerat in die Freisetzungsapparatur liegt (HPLC: 0,5 g vs. UV-VIS: 0,1 g). Um Gehaltsschwankungen bei der Einwaage zu verringern, wurde für die UV-VIS-Methode für alle nachfolgenden Versuche die Einwaage ebenfalls auf 0,5 g erhöht.

Tabelle 4.13: Gehalt und Standardabweichung. SCR-Chargen 4, 16, und 20. UV-VIS-Spektroskopie und HPLC.

Charge	UV-VIS-Spektroskopie		HPLC	
	Gehalt [%]	SD [%]	Gehalt [%]	SD [%]
SCR_4	82,2	2,9	81,6	0,7
SCR_16	97,3	6,5	97,9	1,1
SCR_20	113,7	2,7	113,9	1,1

#### 4.3.2 In-Vitro-Freisetzung von Natriumbenzoat aus den Coatingprodukten

Die Untersuchung der In-vitro-Freisetzung von Natriumbenzoat aus Pellets, die mit Eudragit gecoatet wurden, erfolgte mit Freisetzungsapparatur und UV-VIS-Spektroskopie, da sich diese Analytikmethode bei den Screening-Chargen bewährt hatte (Abschn. 4.3.1). Die Pellets wurden entweder in der Rotor-Wirbelschicht agglomeriert und gecoatet (RAC), in der Rotor-Wirbelschicht agglomeriert und mit Wurster-Prozess gecoatet (CRP) oder komplett im Wurster-Prozess hergestellt (WC, Abschn. 3.5.8). Bei den CRP- und WC-Chargen wurde eine

definierte Menge an fraktionierten Pellets vorgelegt, wohingegen die RAC-Chargen ohne Unterbrechung hergestellt und nicht fraktioniert wurden.

Grundsätzlich zeigen alle Chargen (RAC, CRP, WC) erwartungsgemäß eine abnehmende Freisetzungsgeschwindigkeit mit zunehmender Schichtdicke an retardierendem Eudragit NE (Abbildung 4.47). Alle Kurvenverläufe weisen einen stärkeren Anstieg auf und flachen mit zunehmender Prozesszeit ab. Einige Kurvenverläufe zeigen eine Freisetzung 1. Ordnung nach Noyes und Whitney (Abschn. 2.7.2), andere deuten aufgrund ihrer S-Form auf eine mehrphasige Freisetzung hin. Bei den Chargen mit dem höchsten Eudragitauftrag (25% m/m) ist nach 24 bzw. 48 h die gesamte Natriumbenzoatmenge freigesetzt, wohingegen bei einem Eudragitanteil von 15% die gesamte Natriumbenzoatmenge bereits nach 1,5 bis 4 h freigesetzt wird. Die RAC- und CRP-Chargen weisen bei 15 und 20% Eudragitauftrag eine schnellere Freisetzung auf im Vergleich zu den Chargen, die nur mit Wurster-Prozess hergestellt und vorher nicht agglomeriert wurden (WC-Chargen). Der Grund liegt in der sehr engen PGV und der sehr hohen Sphärizität der Placebopellets, die beim Wurster-Coating vorgelegt werden. Dadurch wird ein homogener Schichtauftrag ermöglicht. Im Gegensatz dazu wurden die Rotorpellets gröber (CRP) oder gar nicht (RAC) fraktioniert und besitzen deshalb eine breite PGV. Kleine Partikel weisen eine größere Schichtdicke als große Partikel auf, wobei letztere mit geringem Eudragitanteil möglicherweise keinen vollständig geschlossenen Film haben, was zur sofortigen Freisetzung führt. Deshalb setzen die RAC- und CRP-Chargen bei geringem und mittleren Eudragitanteil bereits nach 5 min zwischen 20 und 75% Natriumbenzoat frei (Abbildung 4.47, oben und Mitte). Die höhere Sphärizität der WC-Chargen (0,94) im Gegensatz zu den RAC- und CRP-Chargen (~ 0,9) führt vermutlich ebenfalls zu einer gleichmäßigeren Schichtdicke des Films. Je sphärischer die Pellets sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass herausstehende Ecken oder konkave Mulden existieren. Einerseits wird dadurch die spezifische Oberfläche vergrößert, sodass mehr Eudragit zur vollständigen Benetzung notwendig ist. Andererseits werden Mulden mit Eudragit aufgefüllt, sodass das Polymer unter Umständen nicht mehr für die Ausbildung einer geschlossenen Retardschicht zur Verfügung steht und keine einheitliche Schichtdicke resultiert.

Im Gegensatz zum Eudragitauftrag von 15 oder 20% dauert es bei den CRP- und RAC-Chargen mit 25% jedoch länger als bei den WC-Chargen, bis die gesamte Arzneistoffmenge freigesetzt ist. Nach 6 h sind erst 80 – 90% Arzneistoff freigesetzt, was aus pharmazeutischer Sicht zu langsam ist. Die Ursache liegt wahrscheinlich in unterschiedlichen Werten von  $x_{50,3}$

der Ausgangspellets für die jeweiligen Prozesse. Die WC-Chargen besitzen den niedrigsten Median  $x_{50,3}$  (290  $\mu\text{m}$ , DBA), gefolgt von den CRP-Chargen (424  $\mu\text{m}$ ) und den RAC-Chargen (365 – 581  $\mu\text{m}$ , breite PGV, keine Fraktionierung). Partikel mit niedrigem Median  $x_{50,3}$  besitzen bei gleicher Ansatzmenge eine größere spezifische Oberfläche und benötigen in der Folge einen höheren Anteil an Eudragit, um eine dickere Schicht aufzubauen. Für die Berechnung des notwendigen Eudragitanteils wurde eine theoretische Ausbeute von 100% angenommen, wodurch ein möglicher Ausbeuteverlust nach der Agglomeration nicht berücksichtigt wird. Bei den RAC-Chargen wird vor allem bei hohen Ausbeuteverlusten während der Agglomeration anteilig zu viel Eudragit aufgetragen. Da die Prozessschritte ohne Unterbrechung aufeinanderfolgen, wird keine Ausbeutebestimmung vorgenommen und die Stärke dieses Effekts kann für die einzelnen Chargen deshalb nicht angegeben werden. Eine weitere Ursache ist erneut die breitere PGV der RAC- und CRP-Chargen, die zu einem unregelmäßigen Coatingauftrag führt.

Die WC-Chargen und die Charge RAC\_25 zeigen eine Lagtime, weil zu Beginn nur wenig Natrium-Benzoat freigesetzt wird. Bei Eudragit NE handelt es sich um eine pH-unabhängige Freisetzung, bei der das Quellen des Polymerfilms, das Eindringen von Wasser und das Herauslösen des Arzneistoffs einige Zeit erfordert (Abschn. 2.7.2). Erst wenn der Polymerfilm quillt, wird er permeabel für Wasser, wodurch eine Lagtime auftritt. Bei den anderen Chargen (RAC und CRP) ist bis auf Charge RAC\_25 keine Lagtime ersichtlich, weil vermutlich auf Grund der breiten PGV und der daraus resultierenden unterschiedlichen Schichtdicken des Polymers einige Pellets sofort Natriumbenzoat freisetzen, wohingegen andere Pellets stark verzögert freisetzen. Selbst wenn eine Lagtime für diese Chargen vorhanden wäre, würde sie durch die schnelle Freisetzung einiger Pellets mit unvollständigem Coatingauftrag überlagert sein.

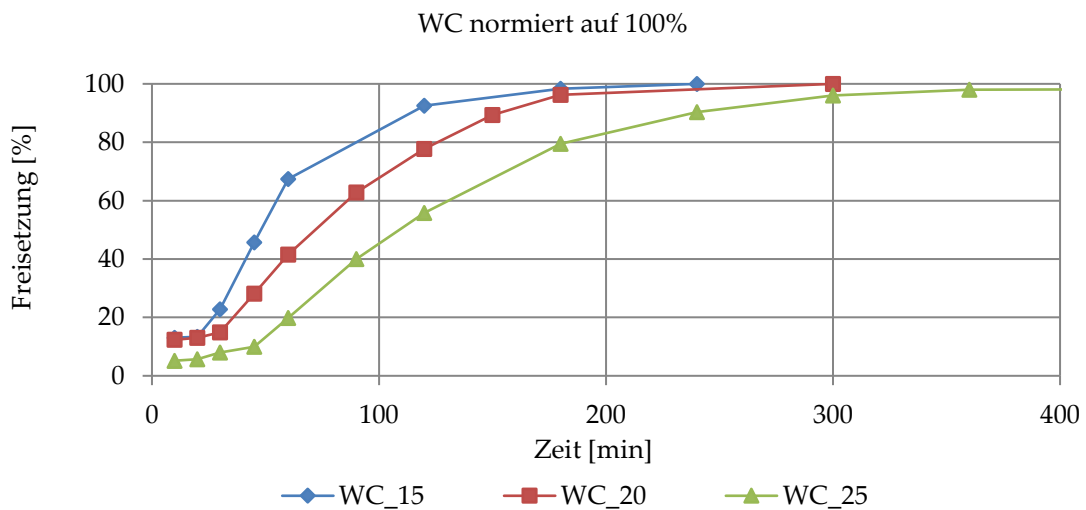
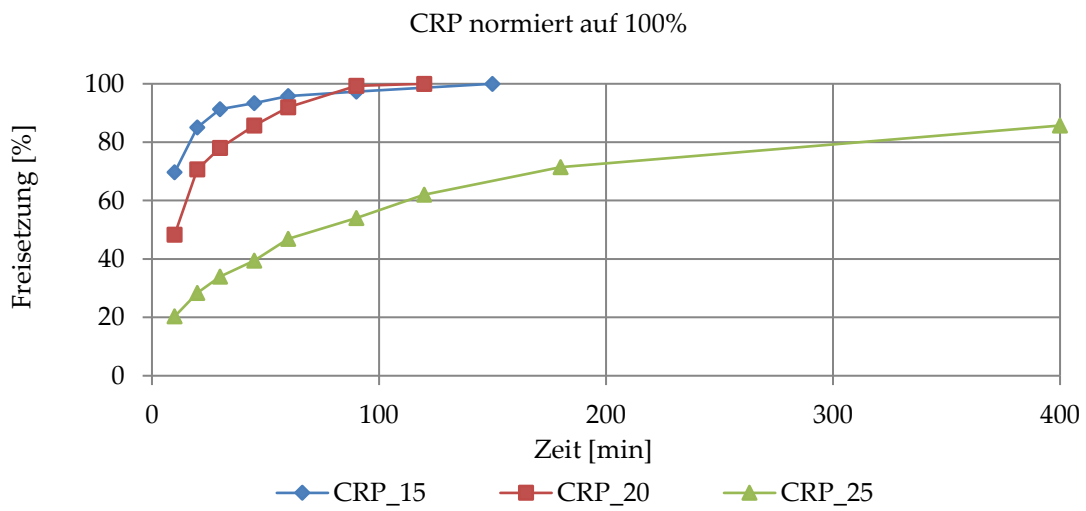
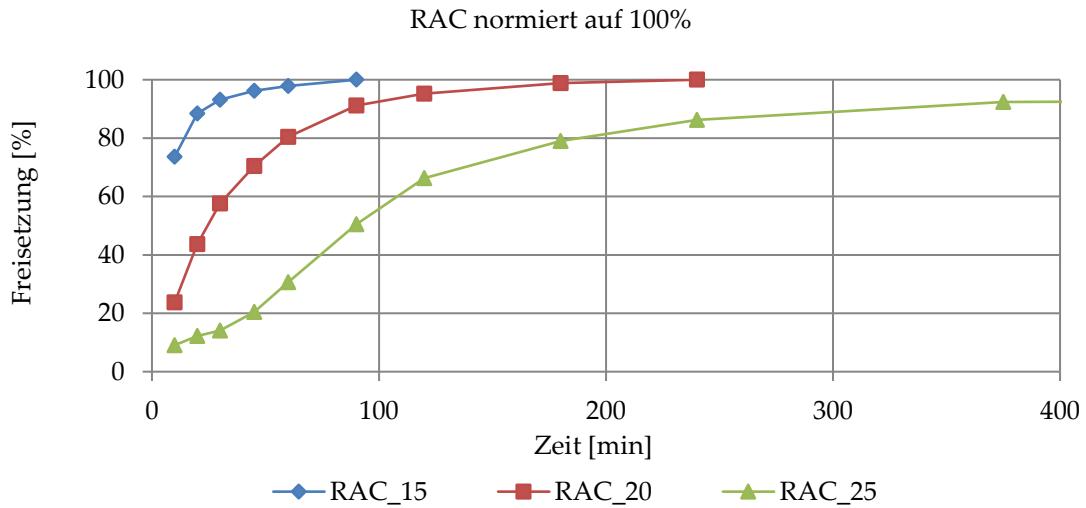


Abbildung 4.47: Freisetzung von Natriumbenzoat aus Pellets normiert auf 100% freigesetzte Arzneistoffmenge der Chargen RAC, WC und CRP.



### RRSB-Funktion

Insgesamt werden für alle Chargen hohe Bestimmtheitsmaße zwischen 0,93 und 0,99 erreicht, weshalb sich die Freisetzungskurven gut mit der RRSB-Funktion linearisieren lassen (Abbildung 4.48). Aus der RRSB-Funktion lässt sich bestimmen, ob es sich um eine ein- oder mehrphasige sigmoide Freisetzung handelt (Abschn. 2.7.2). Insgesamt nimmt der Kurvenformparameter  $b$  bei allen Chargen in der Tendenz mit steigendem Eudragitanteil zu. Bei den Chargen RAC\_15 und den CRP-Chargen liegt der Kurvenformparameter  $b$  unter 1, wodurch sich ein sigmoider Verlauf mit steilerem Initialteil (= schnellere Freisetzung) ergibt. Da für die Chargen RAC\_20 und RAC\_25 der Kurvenformparameter  $b$  annähernd 1 ist, liegt ein einphasiger Verlauf mit einer Freisetzung nach annähernd 1. Ordnung vor. Für die WC-Chargen liegt der Kurvenformparameter  $b$  über 1, wodurch ein sigmoider Verlauf mit einem verzögerten Anstieg und einem beschleunigten Terminalteil eintritt.

Bei einem Eudragitanteil von 25% benötigt die WC-Charge mit 144 min am längsten, bis 63,2% Natriumbenzoat freigesetzt wurden ( $T_{63,2}$ , Tabelle 4.14). Bei den RAC- und CRP-Chargen dauert es zwar länger, bis 100% Arzneistoff freigesetzt werden, jedoch ist die initiale Freisetzung bis zum Erreichen von  $T_{63,2}$  schneller.

Tabelle 4.14: Freisetzungsparemeter RRSB.

Charge	RAC_15	RAC_20	RAC_25	CRP_15	CRP_20	CRP_25	WC_15	WC_20	WC_25
Skalierungsparameter „a“	2,8	31,7	165,7	2,4	11,1	17,2	237,5	233,9	970,5
Kurvenformparameter „b“	0,58	0,96	1,04	0,50	0,85	0,58	1,32	1,22	1,38
$T_{63,2}$ [min]	5,8	36,8	136,8	6,0	17,2	135,8	63,7	88,3	144,6

Der Parameter  $T_{63,2}$  besitzt einen ähnlichen Trend wie die Halbwertszeiten aus dem Sigma-Minus-Plot (Anhang I). Beim Sigma-Minus-Plot liegen jedoch beim hohen Eudragitauftrag von 25% die Halbwertszeiten von den RAC- und CRP-Chargen höher als bei der WC-Charge. Der Grund liegt vermutlich darin, dass das Natriumbenzoat bei der WC-Charge nach etwa 400 min nahezu vollständig freigesetzt wurde im Vergleich zur RAC- und CRP-Charge (~ 85 – 90%). Beim Vergleich der doppelt linearen Auftragung (Abbildung 4.47) mit der Halbwertszeit aus dem Sigma-Minus-Plot (Anhang I) und dem Parameter  $T_{63,2}$  aus der RRSB-Funktion fällt auf, dass letzterer etwas besser mit den Freisetzungswerten übereinstimmt.

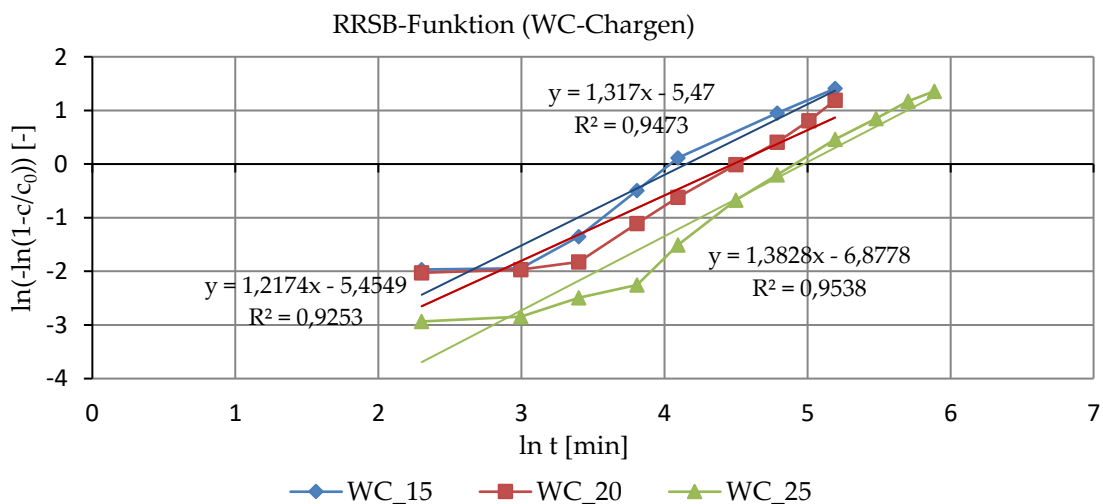
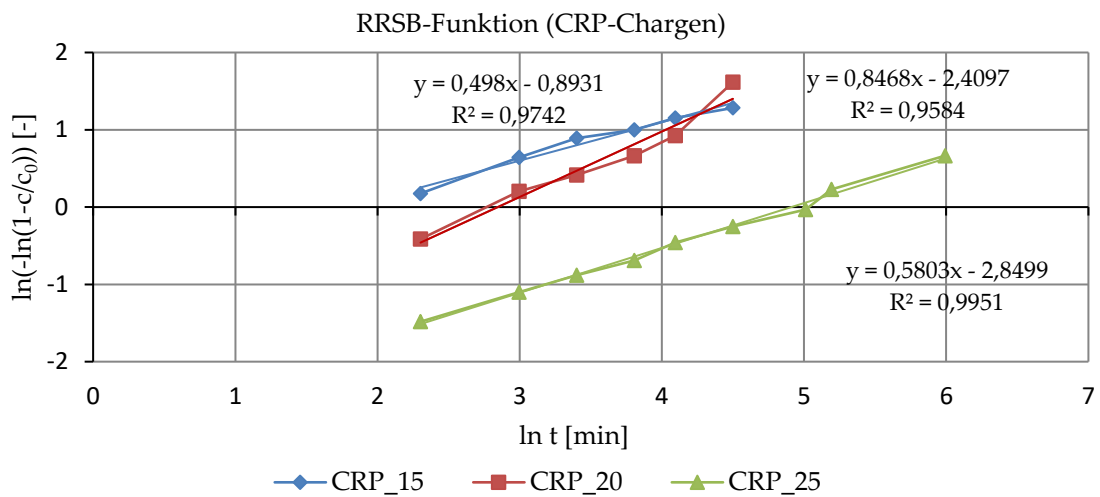
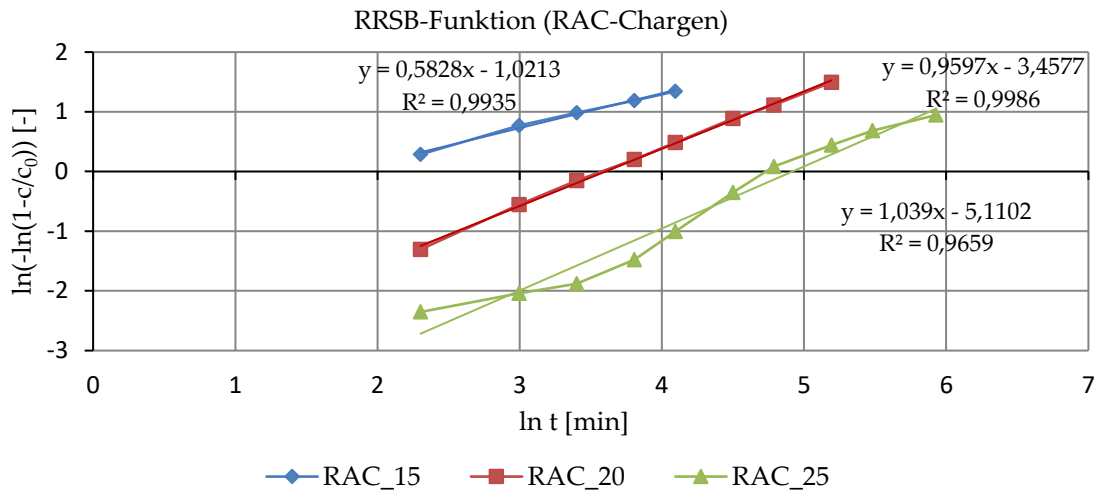


Abbildung 4.48: RRSB-Funktion der Chargen RAC, WC und CRP.

### Higuchi-Funktion

Die Higuchi-Funktion ergibt Bestimmtheitsmaße von 0,72 – 0,98 (Abbildung 4.49, Tabelle 4.15). Sie eignet sich besonders zur Beschreibung der Freisetzung aus Matrixformen. Bei den RAC- und CRP-Chargen wird beobachtet, dass das Bestimmtheitsmaß mit ansteigendem Eudragitanteil stark ansteigt und das Quadratwurzelgesetz die Freisetzung teilweise besser beschreibt als die RRSB-Funktion oder der Sigma-Minus-Plot (CRP\_25, Tabelle 4.15). Da die Freisetzung von Natriumbenzoat auf der Quellung des unlöslichen Polymers Eudragit NE zurückgeht, ist es plausibel, dass die Freisetzung mit steigendem Polymeranteil mehr und mehr die Kinetik wie bei einer unlöslichen Matrixform annimmt.

Insgesamt lassen sich die Ergebnisse mit allen drei Freisetzungsfunktionen gut linearisieren, wobei hohe Bestimmtheitsmaße bis 0,999 erreicht werden (Tabelle 4.15). RAC- und CRP-Chargen zeigen ähnliche Kurvenverläufe und können am besten mit der RRSB-Funktion und WC-Chargen besser durch den Sigma-Minus-Plot beschrieben werden. Bei 25% Eudragitauftrag werden durch Linearisierung mit dem Quadratwurzelgesetz nach Higuchi für alle Chargen (RAC, CRP, WC) ebenfalls hohe Bestimmtheitsmaße von mindestens 0,94 erreicht.

Tabelle 4.15: Bestimmtheitsmaße nach Linearisierung der Freisetzungskurven. RAC-, CRP-, WC-Chargen. Gelb markierte Zellen zeigen die Kinetik, mit der das höchste Bestimmtheitsmaß erreicht wurde.

Funktion (Kinetik)	Bestimmtheitsmaß (R <sup>2</sup> )								
	RAC			CRP			WC		
	15	20	25	15	20	25	15	20	25
RRSB	0,994	0,999	0,966	0,974	0,958	0,995	0,947	0,925	0,954
Sigma-Minus-Plot	0,926	0,998	0,975	0,846	0,957	0,941	0,988	0,944	0,983
Higuchi (Quadratwurzelgesetz)	0,795	0,831	0,939	0,716	0,878	0,984	0,907	0,926	0,941

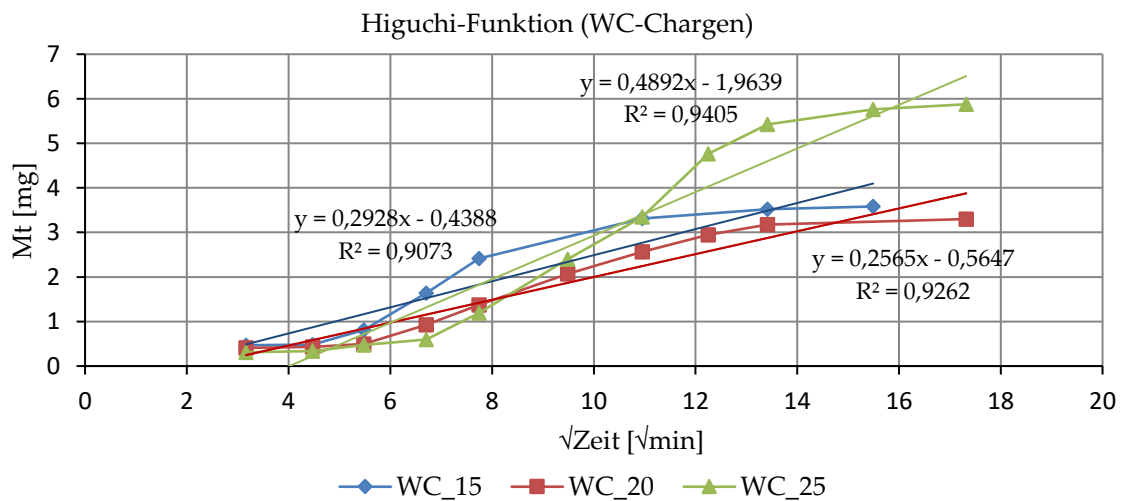
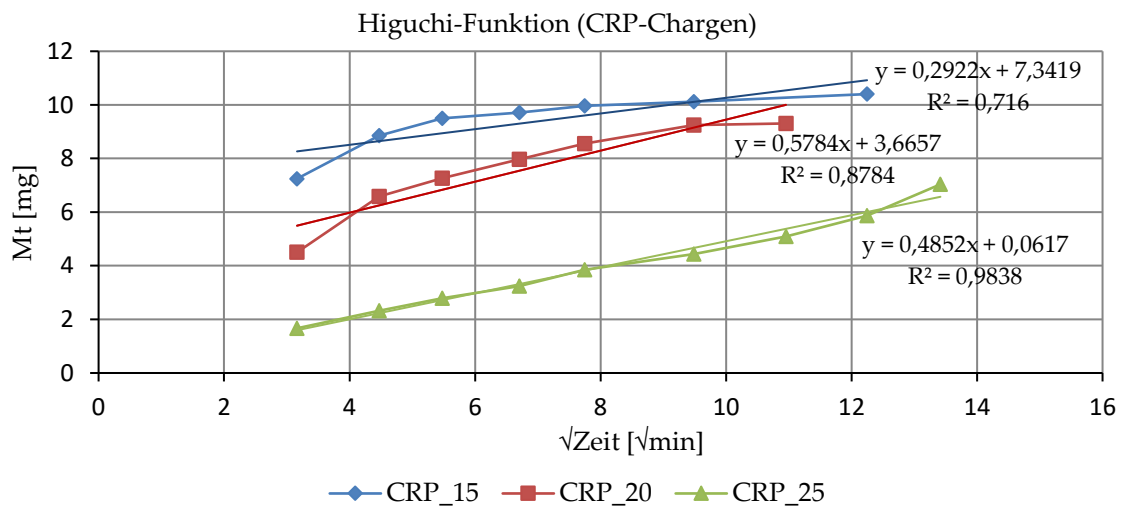
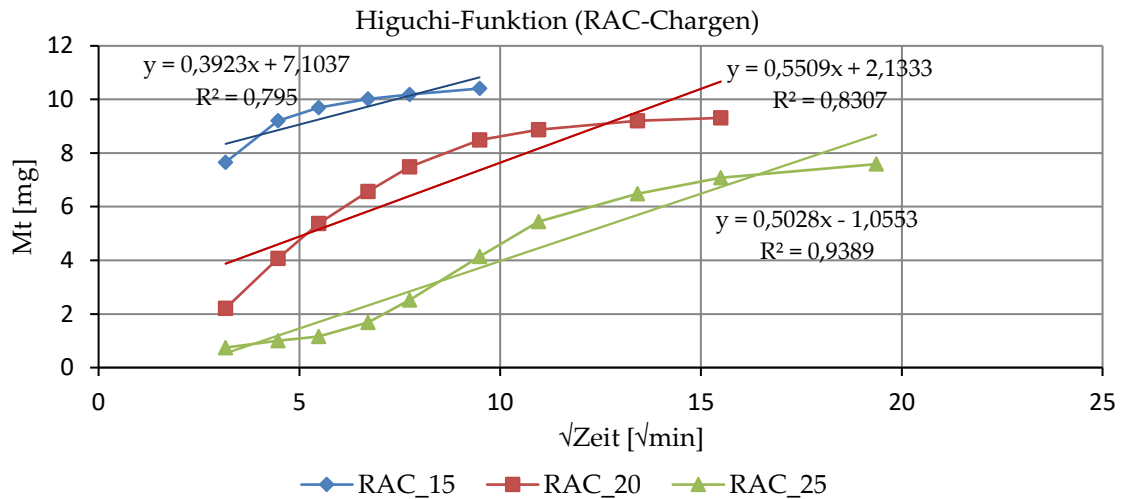


Abbildung 4.49: Higuchi-Funktion der Chargen RAC, WC und CRP.

### 4.3.3 Eigenschaften zur Fließfähigkeit, Verdichtung, Luftpermeabilität, Fluidisierbarkeit, Wandreibung und Scherverhalten mit FT4

Mit dem Pulverrheometer FT4 von Freeman Technology wurden das CCD-Agglomerat (CCDA), die Mischcharge aus Rotorpellets (MC) und die mit Eudragit überzogenen RAC-, WC-, sowie CRP-Chargen untersucht und mit den in der pharmazeutischen Industrie typischen Ausgangsmaterialien Lactose-Monohydrat (LMH), Calciumhydrogenphosphat (CHP), MCC und dem Modellarzneistoff Natriumbenzoat (NB) verglichen. Zur besseren Übersicht werden in den folgenden Abschnitten hauptsächlich die RAC-, CRP- und WC-Chargen mit 25% Eudragitauftrag dargestellt.

#### 4.3.3.1 Basisfließenergie, Stabilität and variable Fließfähigkeit

*Basisfließenergie (BFE)*

Die BFE der Ausgangssubstanzen und Produkte liegt zwischen 149 mJ und 2019 mJ (Abbildung 4.50).

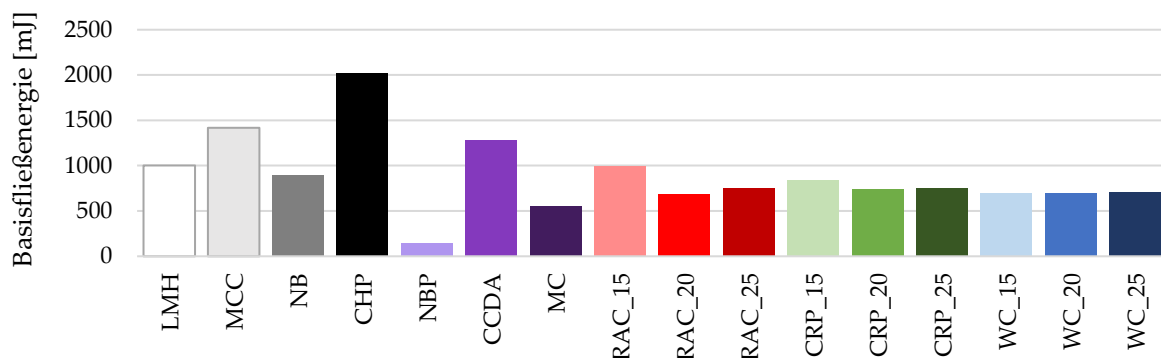


Abbildung 4.50: BFE der Ausgangssubstanzen, Agglomerate und Pellets.

Eine hohe BFE bedeutet, dass ein hoher Widerstand gegen den Rührer und gegen generelles Fließen vorliegt. Die Ausgangssubstanzen (insbesondere CHP, 2019 mJ) weisen eine sehr hohe BFE auf, danach folgen das Agglomerat (CCDA, 1281 mJ), alle Eudragit-gecoateten Pellets (RAC, WC, CRP; 686 – 998 mJ) und ungecoateten Pellets (MC, 550 mJ) und die Natriumbenzoat-Pellets (NBP, 149 mJ). Die Ursache für das schlechte Fließen der Ausgangssubstanzen liegt vor allem in der deutlich geringeren Partikelgröße im Vergleich zum CCDA und den Pellets. Kleine Partikel besitzen in der Regel eine höhere Kohäsivität (Abschn. 2.1.5) und damit schlechtere Fließigenschaften, weil die Partikel aneinanderhaften. Weiterhin sind alle Ausgangssubstanzen kristallin und weisen eine unregelmäßige Form auf, weshalb sie stärkere Reibungskräfte erzeugen. Die hygroscopische Eigenschaft von MCC und

NB führt zu einer hohen Restfeuchte (6 – 7%) im Vergleich zum Agglomerat und den Pellets (2 – 5%, Tabelle 4.16). Dadurch steigt die Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen und Kapillarkräften, die zu einer höheren Kohäsivität und BFE beitragen. Insgesamt besitzt NB von den Ausgangssubstanzen jedoch die geringste BFE (890 mJ).

Das CCDA liegt mit 1281 mJ zwischen den Ausgangssubstanzen aus MCC (1418 mJ) und NB (890 mJ). Einerseits war dies zu erwarten, da die Hauptbestandteile des CCDA diese Substanzen sind, andererseits würde die höhere Partikelgröße eine bessere Fließfähigkeit und somit eine niedrigere BFE vermuten lassen. Möglicherweise gibt es weitere Einflüsse wie zum Beispiel Verhakungen durch eine unregelmäßigere Partikelform oder eine breite Partikelgrößenverteilung. Letzteres könnte dazu führen, dass das Pulver besonders dicht gepackt ist und der Rührer das Schüttgut schlecht verdrängen kann, weil wenig Zwischenräume existieren.

Die BFE aller mit Eudragit gecoateten Pellets (RAC, CRP, WC) liegt mit 686 – 998 mJ auf einem ähnlichen Niveau. Tests zur Beurteilung der Fließfähigkeit nach dem EAB bestätigen diese Ergebnisse (Tabelle 4.16).

*Tabelle 4.16: Fließeigenschaften des CCD-Agglomerats und der Eudragit-gecoateten Pelletprodukte mit Bewertung nach EAB.*

Agglomerat / Pellets	Fließzeit [s]	Hausner-Faktor	Bewertung EAB	Böschungswinkel [°]	Bewertung EAB	Restfeuchte [%, m/m]
CCDA	7,1	1,20	Zufriedenstellend	31	Gut	2,6
RAC_15	4,4	1,15	Gut	28	Ausgezeichnet	4,4
RAC_20	3,2	1,14	Gut	23	Ausgezeichnet	4,4
RAC_25	2,6	1,12	Gut	21	Ausgezeichnet	2,3
CRP_15	4,1	1,13	Gut	25	Ausgezeichnet	4,9
CRP_20	3,1	1,13	Gut	23	Ausgezeichnet	4,0
CRP_25	3,4	1,11	Ausgezeichnet	24	Ausgezeichnet	3,0
WC_15	2,2	1,14	Gut	14	Ausgezeichnet	2,3
WC_20	2,1	1,11	Ausgezeichnet	14	Ausgezeichnet	2,8
WC_25	2,0	1,16	Gut	14	Ausgezeichnet	2,7

Insgesamt besitzen die gecoateten Pellets ein gutes bis ausgezeichnetes Fließverhalten (HF = 1,11 – 1,16), wohingegen das CCDA nur zufriedenstellend bis gut ist (HF = 1,20). Das verbesserte Fließverhalten liegt an der höheren Partikelgröße, sphärischen Form und den

Trennmitteln (Talkum, Mg-Stearat), die am Ende des Coatings aufgesprüht wurden. Dennoch liegt die BFE höher als bei den ausgerundeten Pellets aus der Rotoragglomeration (MC: 550 mJ), da Eudragit eine gewisse Klebrigkeit erzeugt.

Die im Wurster-Prozess hergestellten NBP besitzen die geringste BFE und damit die beste Fließfähigkeit, weil sie eine nochmals verbesserte Sphärizität, eine glatte Oberfläche und eine sehr einheitliche Korngrößenverteilung aufweisen.

#### *Stabilitätsindex (SI)*

SI-Werte zwischen 0,9 und 1,1 kennzeichnen mechanisch stabile Schüttgüter. Ein  $SI > 1,1$  könnte auf Agglomeration, Entmischung, Entlüftung der Probe, Feuchtigkeitsaufnahme oder elektrostatische Aufladung hindeuten. Ein  $SI < 0,9$  könnte auf Zerfall, Abrieb, Lipophilisierung des Rührers und der Zylinderwand durch ein Fließmittel oder durch zu langes Rühren („Totmischen“) und einer Lipophilisierung der Probe hindeuten. Alle Produkte besitzen einen SI zwischen 0,9 und 1,07 und gelten damit als stabile Produkte, bei denen sich die Fließenergie während der 7 Testphasen nicht wesentlich geändert hat (Abschn. 3.3, Abbildung 4.51).

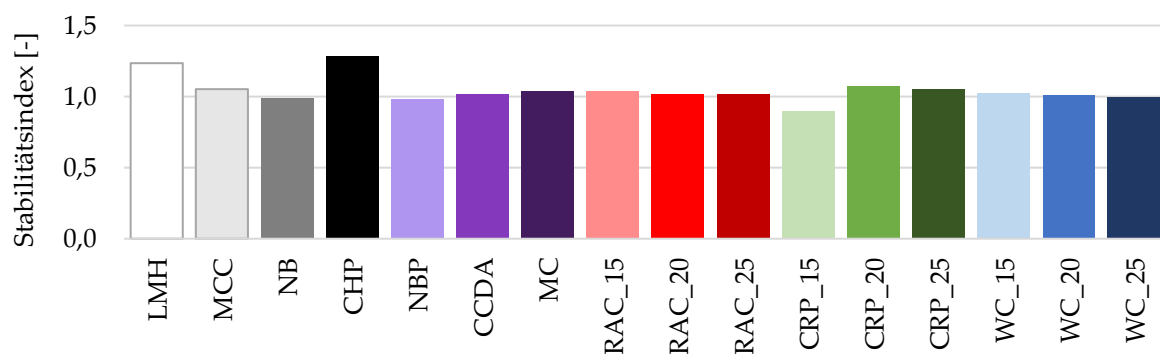


Abbildung 4.51: SI der Ausgangssubstanzen und Produkte.

Es werden keine Trends in Abhängigkeit vom Eudragitanteil beobachtet. Bei den Ausgangsstoffen besitzen LMH und CHP SI-Werte von 1,24 und 1,28. Die feindispersen Pulver sind typische Tablettierhilfsstoffe und bilden wahrscheinlich durch die leichte Konsolidierung des Rührers lose Agglomerate. Dabei steigen die scheinbare Korngröße und die scheinbare Dichte und somit der Stabilitätsindex an. Möglicherweise findet zudem eine Entlüftung des Pulverbettes statt. Kohäsive Pulver mit niedriger Schüttdichte enthalten große Mengen Luft in den Zwischenräumen. Sind die Körner ungünstig gepackt, werden das Pulverbett beim Rühren und dem Eintrag von mechanischer Energie verdichtet und die Luft aus dem Bett herausgedrückt. Zwischen den Körnern wirken Scherkräfte. Reibungskräfte beim Rühren

verstärken die Kohäsion, was insbesondere durch elektrostatische Anziehungskräfte bei feindispersen Pulvern wahrscheinlich ist.

### Spezifische Energie

Die spezifische Energie wird entgegen der Gravitationskraft bei der Aufwärtsbewegung des Rührers bestimmt (Abschn. 3.3) und nimmt mit zunehmender Kohäsivität der Partikel im Pulverbett und der Reibung der Partikel aneinander zu (Abbildung 4.52). Die spezifische Energie der Ausgangssubstanzen (4,8 – 27,5 mJ/g) unterscheidet sich wesentlich von den Produkten (1,4 – 4,8 mJ/g, Abbildung 4.52), was ein Indiz dafür ist, dass die Fließfähigkeit der Produkte und vor allem der Pellets gemäß den Erwartungen besser ist. Unter den Produkten weisen das CCDA und die RAC- sowie CRP-Chargen mit 15% Eudragit die höchste spezifische Energie auf. Bei Letzteren ist die Coatingschicht um die Partikel vermutlich stellenweise nicht vollständig ausgebildet, was zu einer schlechteren Stabilität und damit zu Zerfall und Abrieb führt. Das wird durch die starken initialen Freisetzungen von RAC\_15 und CRP\_15 bestätigt (Abschn. 4.3.1). Durch Zerfall und Abrieb entstehen Partikel, die nicht mehr sphärisch sind und die Reibungskräfte erhöhen.

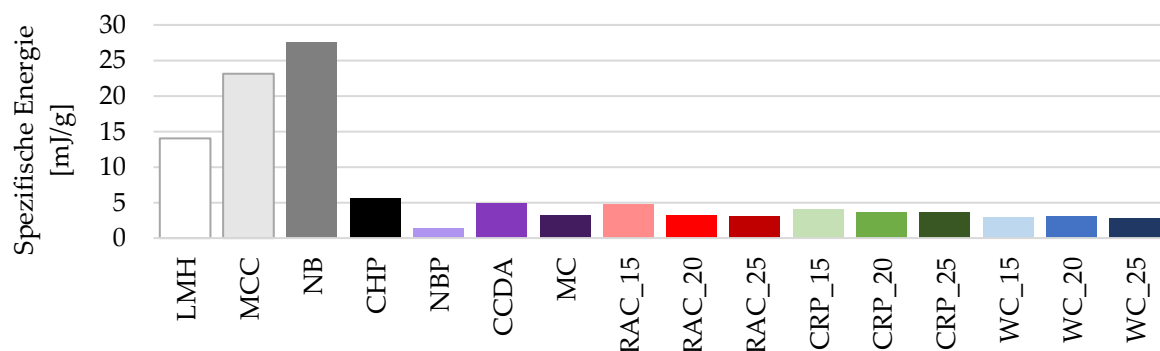


Abbildung 4.52: Spezifische Energie der Ausgangssubstanzen und Produkte.

Der variable Fließfähigkeitstest (Abbildung 4.53) vereint die Ergebnisse vom Stabilitätsindex (Testnummer 1 – 7) mit den Fließenergien, die entstehen, wenn die Vorschubgeschwindigkeit des Rührers von 100 auf 10 mm/s reduziert wird (Testnummer 8 – 11). Da LMH und CHP instabile Schüttgüter sind (s.o.), eignen sie sich für den variablen Fließfähigkeitstest nicht. Die Pelletprodukte verändern ihre Fließenergie bei reduzierter Vorschubgeschwindigkeit nur unwesentlich, wohingegen beim CCDA die Fließenergie sinkt und bei den Ausgangssubstanzen ansteigt.



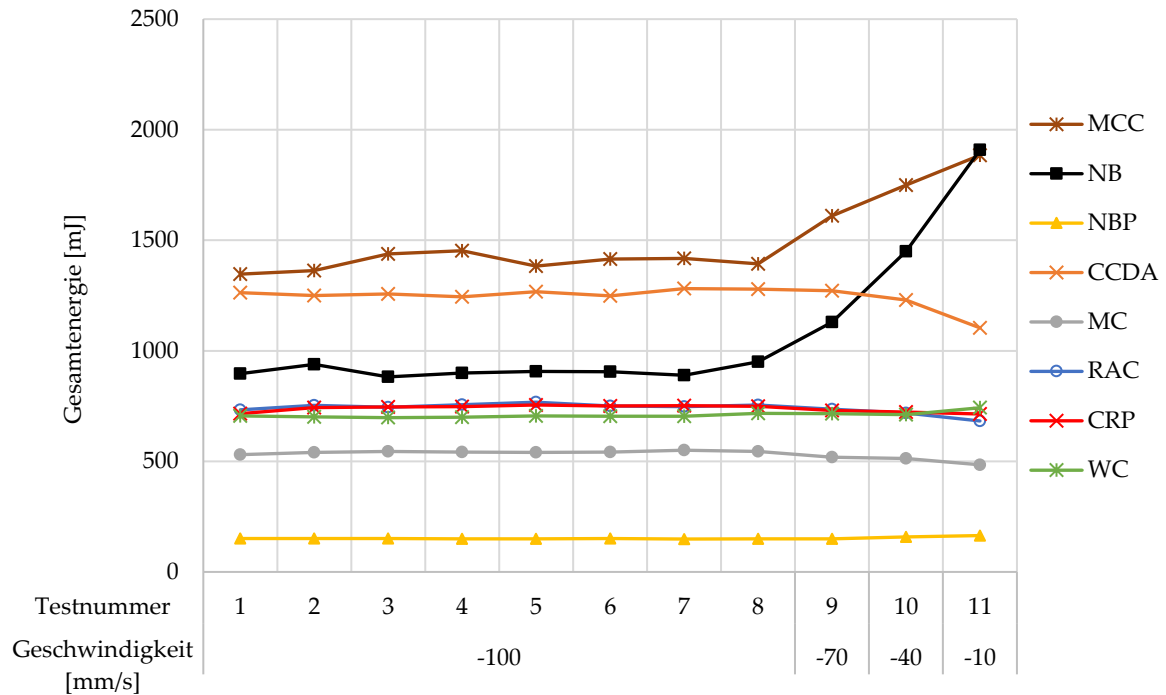


Abbildung 4.53: Gesamtenergie gegen Geschwindigkeit des Rührers, Ausgangssubstanzen und Produkte.

Aus dem Diagramm wird der Fließfähigkeitsindex (Flow Rate Index = FRI) bestimmt (Abbildung 4.54). Alle Pelletprodukte besitzen einen FRI nahe 1, was entsprechend der Einteilung des Herstellers zu erwarten war, da diese grobdispers vorliegen und die Oberflächen mit Fließmitteln behandelt wurden (ausgenommen MC und NBP). Es handelt sich demnach um Schüttgüter, die unempfindlich gegenüber einer Veränderung der Vorschubgeschwindigkeit sind. MCC und NB weisen einen erhöhten FRI von 1,35 und 2,01 auf, womit diese als kohäsiv und empfindlich gegenüber einer Änderung der Vorschubgeschwindigkeit eingestuft werden. Diese Einteilung ist laut dem Hersteller des Pulverrheometers typisch für die meisten Pulver. Die Ursache liegt in der hohen Luftmenge, die bei kohäsiven Partikeln eingeschlossen ist, wobei die Luft als schwaches Fließmittel wirkt. Bei niedrigen Vorschubgeschwindigkeiten wird weniger Luft in die Probe eingetragen, wodurch das Schüttgut schlechter fließt. Bei niedrigen Vorschubgeschwindigkeiten besteht mehr Zeit, um entstehende Lücken im Schüttgut mit Partikeln zu füllen, was zu einem insgesamt dichteren Material führt. Dadurch wird dem Rührer ein erhöhter Widerstand entgegengesetzt.

Beim CCDA sinkt die Fließenergie bei der Verringerung der Vorschubgeschwindigkeit, was unerwartet ist, da ein  $FRI < 0,9$  typischerweise beim Einsatz von Fließmitteln beobachtet wird. Bei langsamerer Vorschubgeschwindigkeit würde ein vermehrtes Verhaken der Partikel

untereinander und damit ein Anstieg der Kurve erwartet werden, insbesondere wenn ein Agglomerat mit niedriger Sphärizität und vielen Kanten vorliegt.

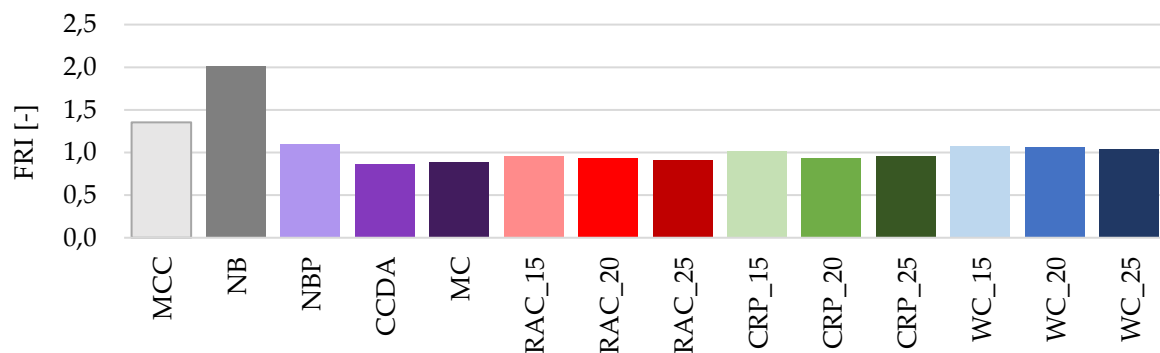


Abbildung 4.54: FRI der Ausgangssubstanzen und Produkte.

#### 4.3.3.2 Verdichtung und Wiederherstellung des Ausgangszustandes

Nach 50 Stampfbewegungen zeigt die Fließenergie des konsolidierten Zustandes (CFE) im Vergleich zur BFE den größten Zuwachs bei den Ausgangssubstanzen (LMH, MCC, NB) und den NBP (Abbildung 4.55). Für die Ausgangssubstanzen beträgt die Zunahme der Fließenergie bis zu 200%. Die Pulver werden deutlich verdichtet, Luft entweicht, die Partikel rücken enger aneinander, und die kohäsiven Kräfte nehmen zu. Bezogen auf die Praxis in der Pharmaindustrie können Verdichtungen beispielsweise auf Grund von Massedruck bei der Herstellung der Pressmischung oder Vibrationen beim Transport der Pressmischung zu den Tablettiermaschinen auftreten, die zu einem konsolidierten Zustand führen. Dadurch könnte sich die Fließfähigkeit verschlechtern, was zu einem ungleichmäßigen Befüllen der Matrizenlöcher führt.

Bei den NBP beträgt die Zunahme der Fließenergie sogar über 700 %. Die BFE (100 mJ) ist aber im Vergleich zu den Ausgangssubstanzen (900 – 1500 mJ) deutlich niedriger, weshalb der absolute Anstieg der Fließenergie geringer ist. Dennoch ist dies ein Anzeichen, dass sich zwischen den Pellets eingeschlossene Luft befindet, welche in Folge der Stampfbewegung entweicht, wobei sich die Pellets zu einer dichteren Packung anordnen, und eine stärkere interpartikuläre Wechselwirkung entsteht.

Das CCDA zeigt einen mittelgroßen Anstieg von 35%, wohingegen die Fließenergie aller übrigen Pellets nahezu unverändert bleibt. Dadurch werden diese Produkte als stabil gegenüber Vibrationen eingestuft, sodass beispielsweise beim Transport oder während einer Tablettierung im Füllschuh keine negativen Folgen zu erwarten sind.

Bei den Produkten wurde ein Recovery-Test durchgeführt (Abbildung 4.55, rechts), indem die Proben konditioniert und die Fließenergien erneut bestimmt wurden (Abschn. 3.4.5.2). Dabei wurden nahezu identische Fließenergien gemessen wie die jeweiligen BFEs. In der Praxis könnte das Produkt nach längerer Lagerung durch Mischen leicht wieder in seinen Grundzustand versetzt werden.

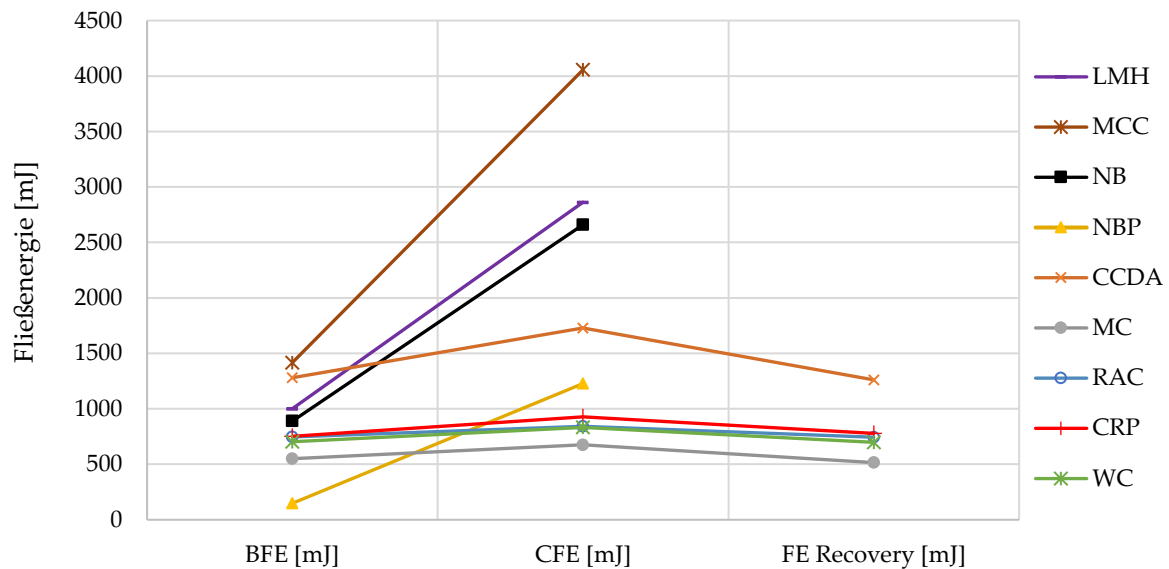


Abbildung 4.55: Basisfließenergie (BFE), Verdichtung (CFE) und Fließenergie nach Wiederherstellung des Grundzustandes (FE Recovery), Ausgangssubstanzen und Produkte.

### 4.3.3.3 Belüftung

Ohne Belüftung ist die Fließenergie von MCC am höchsten (1800 mJ), gefolgt von NB (1400 mJ), NBP (1250 mJ), CCDA (950 mJ), LMH (900 mJ) und den übrigen Pelletprodukten (400 – 600 mJ). Die Ergebnisse (Abbildung 4.56) lassen sich in vier Gruppen einteilen.

#### 1. Gruppe: LMH, MCC, NB

Die Fließenergien von LMH, MCC und NB nehmen mit steigender Belüftungsgeschwindigkeit stark ab und stabilisieren sich ab einer Geschwindigkeit von 4 mm/s bei etwa 200 mJ. Da die Fließenergie bis zur Belüftungsgeschwindigkeit 10 mm/s nicht weiter abnimmt, ist bei diesen Ausgangssubstanzen von einer hohen Kohäsivität und einer schlechten Fluidisierbarkeit auszugehen.

#### 2. Gruppe: CCDA

Beim CCDA nimmt die anfangs sehr hohe Fließenergie mit steigender Belüftungsgeschwindigkeit ebenfalls stark ab, wobei ab einer Geschwindigkeit von 20 mm/s

die Energie nahezu 0 mJ beträgt und das Produkt daher in einem fluidisierten Zustand vorliegt. Zu diesem Zeitpunkt wird der Bewegung des Rührers praktisch kein Widerstand mehr entgegengesetzt. Es handelt sich um ein nicht kohäsives Agglomerat, das sich gut fluidisieren lässt.

### *3. Gruppe: NBP*

Die NBP starten ebenfalls mit einer hohen Fließenergie (1236 mJ), wobei die Kurve jedoch einen weniger steilen Verlauf annimmt. Da die Kurve keinen konstanten Wert annimmt, kann keine Aussage über die Kohäsivität und Fluidisierbarkeit getroffen werden. Die hohe Fließenergie zu Beginn ohne zusätzliche Belüftung steht im Widerspruch zu bisherigen Ergebnissen, bei denen die NBP die niedrigste Fließenergie besitzen (Abbildung 4.50, 149 mJ). Am wahrscheinlichsten liegt dies in einer höheren Einwaage im Vergleich zu den anderen Proben (152 vs. 70 – 120 g) begründet, wodurch eine größere Massekraft auf den Rührer wirkt, wenn sich dieser durch die Probe bewegt. Möglicherweise wurden die NBP auch während der Versuche elektrostatisch aufgeladen, weshalb eine höhere Energie notwendig ist, um die interpartikulären Wechselwirkungskräfte zu überwinden. Dagegen spricht, dass der Stability Test keine Hinweise auf elektrostatische Aufladung liefert (Abbildung 4.51, SI = 0,98).

### *4. Gruppe: MC, RAC, CRP, WC*

Die Pelletprodukte MC, RAC, CRP und WC besitzen bereits bei niedriger Belüftungsgeschwindigkeit eine niedrige Fließenergie, die mit steigender Luftgeschwindigkeit bis 40 mm/s langsam, aber konstant abnimmt. Bei allen Chargen wird das Bett aus nahezu sphärischen, festen Partikeln zwar zunehmend aufgelockert, erreicht aber nicht die minimale Fluidisierungsgeschwindigkeit. Neben der hohen Dichte und großen Partikelgröße sorgt die sphärische Partikelform dafür, dass höhere Luftgeschwindigkeiten zum Erreichen der minimalen Fluidisierungsgeschwindigkeit notwendig sind, weil an den Partikeln wenig Verwirbelungen auftreten, die für große Druckdifferenzen und dadurch zusätzlichen Auftrieb sorgen [155]. Um die minimale Fluidisierungsgeschwindigkeit schneller zu erreichen, könnte mit einer niedrigeren Einwaage gearbeitet werden. Eine höhere Luftgeschwindigkeit als 40 mm/s ist am Pulverrheometer nicht möglich.

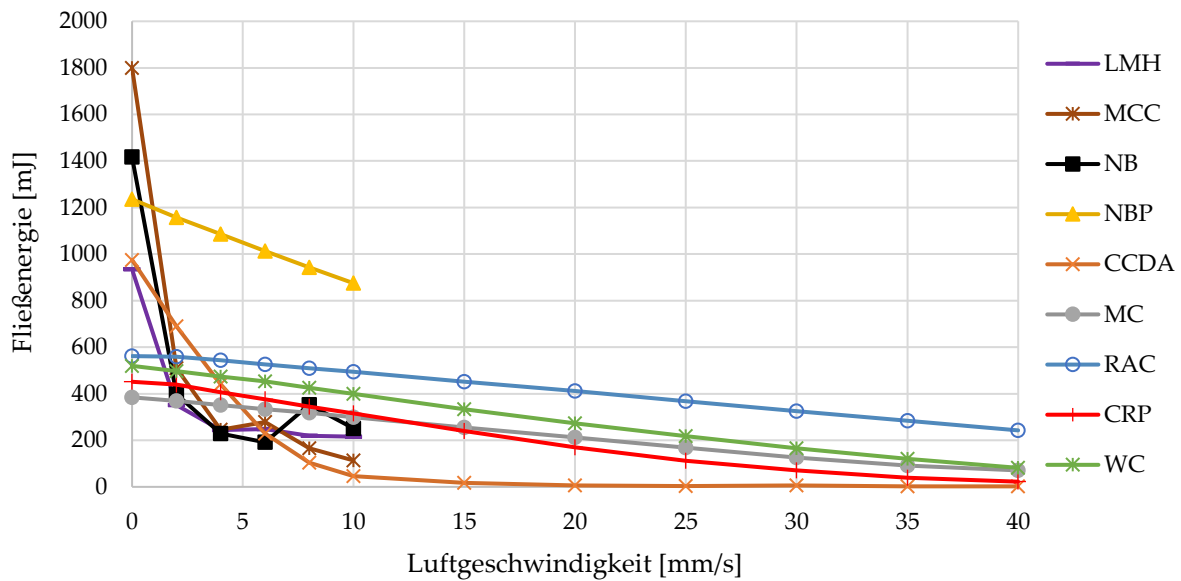


Abbildung 4.56: Fließenergie gegen Luftgeschwindigkeit, Ausgangssubstanzen und Produkte.

Das Belüftungsverhältnis wird nur für diejenigen Substanzen berechnet, bei denen mit steigender Belüftungsgeschwindigkeit ein stabiler Grenzwert der Fließenergie erreicht wird (Tabelle 4.17). Das Belüftungsverhältnis ist beim CCDA am höchsten (396,4) gefolgt von den Ausgangssubstanzen (< 20). Ein Wert von über 20 gibt laut Hersteller an, dass es sich um belüftungsempfindliche Proben handelt, die leicht fluidisierbar und nicht kohäsiv sind. Ein Wert zwischen 2 und 20 trifft auf Proben zu, die eine mittlere Belüftungsempfindlichkeit und Kohäsivität besitzen.

Tabelle 4.17: Belüftungsverhältnis (Aeration Ratio) von ausgewählten Substanzen.

Substanz/Produkt	Aeration Ratio [-]
NB	2,9
LMH	4,3
MCC	15,9
CCDA	396,4

#### 4.3.3.4 Kompressibilität

Grundsätzlich lassen sich die feindispersen, pulverförmigen Ausgangssubstanzen deutlich stärker verdichten als die Produkte (16 – 23 vs. 2 – 3%) und besitzen tendenziell eine niedrigere Kompressions-Bulkdichte (0,35 – 0,61 vs. 0,46 – 0,85 g/ml, Abbildung 4.57). Die Ursache für die starke Verdichtung liegt in den interpartikulären Hohlräumen, die bei der Abwärtsbewegung des perforierten Kolbens verkleinert werden und Luft aus den kohäsiven

Pulvern entweichen lässt. Bei den Produkten ist das Bett schon nach dem Einfüllen mechanisch fest und die Partikel sind stabil, sodass es sich kaum komprimieren lässt.

Durch die Verdichtung im Wirbelschichtprozess besitzen die Produkte höhere Kompressions-Bulkdichten von 0,46 (MC) bis 0,85 (WC). Die Kompressions-Bulkdichten von WC und NBP sind besonders hoch, da die Ausgangskerne (Cellets 200) bereits stark verdichtet vorliegen. Unter den Produkten besitzt MC die niedrigste Kompressions-Bulkdichte und zeigt die niedrigste prozentuale Verdichtung (2%). MC wurde nach der Herstellung fraktioniert (250 – 710  $\mu\text{m}$ ), wodurch die PGV enger als bei den anderen Pellets ist. Zwischen den Partikeln existieren große Hohlräume, die nicht durch kleinere Partikel ausgefüllt werden.

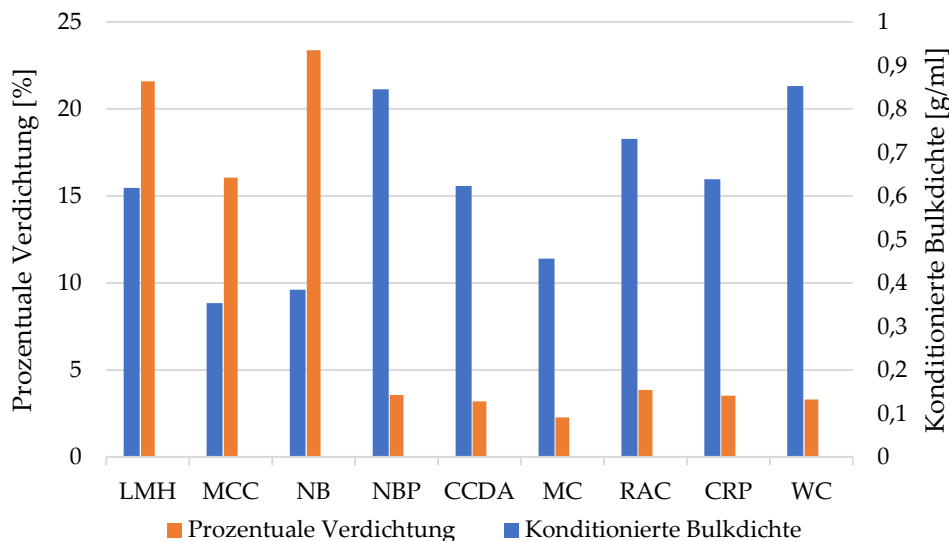


Abbildung 4.57: Prozentuale Verdichtung und Kompressions-Bulkichte nach Anlegen einer Normalspannung von 15 kPa, Ausgangssubstanzen und Produkte.

#### 4.3.3.5 Permeabilität

Die Permeabilität könnte in Prozessen eine Rolle spielen, bei denen das Pulver pneumatisch gefördert werden soll oder bei Dosierprozessen. Der Druckabfall der feindispersen Substanzen LMH und NB steigt mit zunehmender Verdichtung, weil die verfügbaren Kanäle verringert werden, durch die die Luft das Pulverbett durchströmen kann (Abbildung 4.58). Beim Verdichten wandern kleine Partikel in die Hohlräume zwischen den größeren Partikeln, das Hohlraumvolumen wird verringert, und für den Luftstrom ist ein höherer Druck erforderlich. Diese Kurvenverläufe sind überwiegend bei kohäsiven Pulvern mit breiter PGV zu finden. Überraschenderweise tritt bei MCC trotz breiter Korngrößenverteilung und einem Median  $x_{50,3}$  von etwa 50  $\mu\text{m}$  kaum Druckabfall auf. Vermutlich sorgt die sehr gute plastische

Verformbarkeit für ein genügend großes Hohlraumvolumen auch nach zunehmender Verdichtung des Pulverbetts, was an der rhombischen Partikelform der MCC liegen könnte. Bei den Produkten mit großer Partikelgröße und relativ enger PGV kann sich Luft selbst beim Anlegen einer Normalspannung von 15 kPa ungehindert durch das Pulverbett bewegen. Somit besitzen die Produkte eine hohe Permeabilität und weisen keine Veränderung des Druckabfalls bei steigender Normalspannung auf.

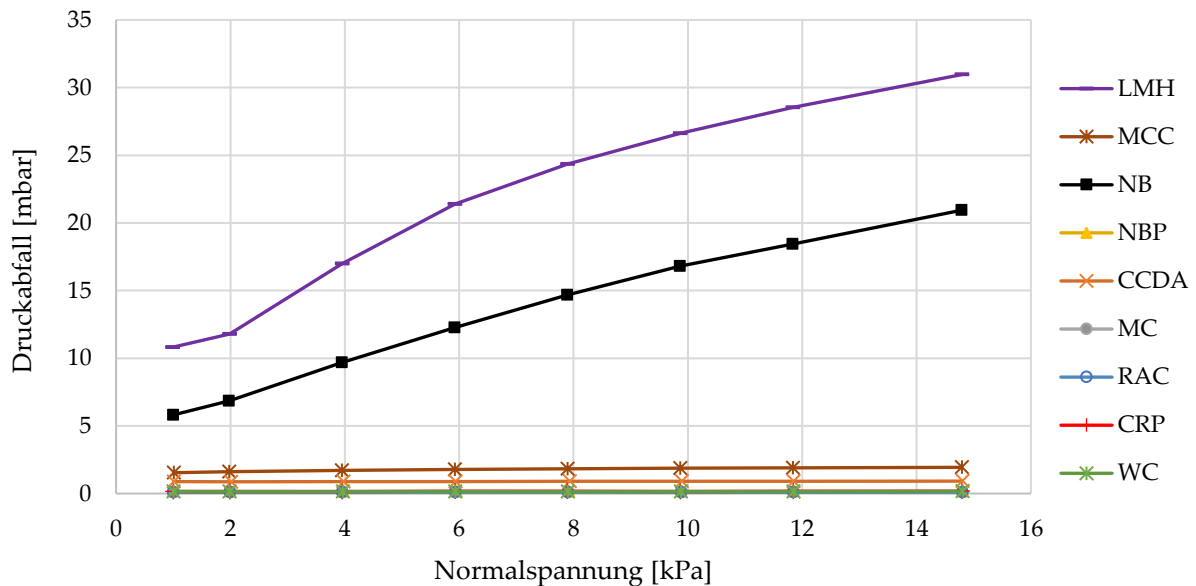


Abbildung 4.58: Druckabfall gegen zunehmende Normalspannung, Ausgangssubstanzen und Produkte, Belüftungsgeschwindigkeit 2 mm/s.

#### 4.3.3.6 Scherzelle

##### Fließort, Kohäsion

Die Ergebnisse der Scherzelle erlauben eine Einteilung in zwei Gruppen: die Ausgangssubstanzen und die Produkte. Für LMH, MCC, NB liegen die Fließorte am höchsten, mit deutlichem Abstand folgen CCDA, MC und die gecoateten Chargen (RAC, WC, CRP, Abbildung 4.59). Die hohen Fließorte liefern einen ersten Hinweis darauf, dass die Ausgangsstoffe erst bei sehr hohen Schubspannungen zu fließen beginnen und somit eine schlechtere Fließfähigkeit als die Produkte aufweisen. Dementsprechend ist die Kohäsion (Schnittpunkt mit der Ordinate, Abschn. 3.4.5.6) bei den Ausgangsstoffen mit 0,66 bis 0,95 wesentlich größer als bei den Produkten (bis 0,24; Tabelle 4.18), bei denen der Fließort nahezu durch den Ursprung verläuft und sie deshalb als kohäsionsarme Schüttgüter bezeichnet werden können.

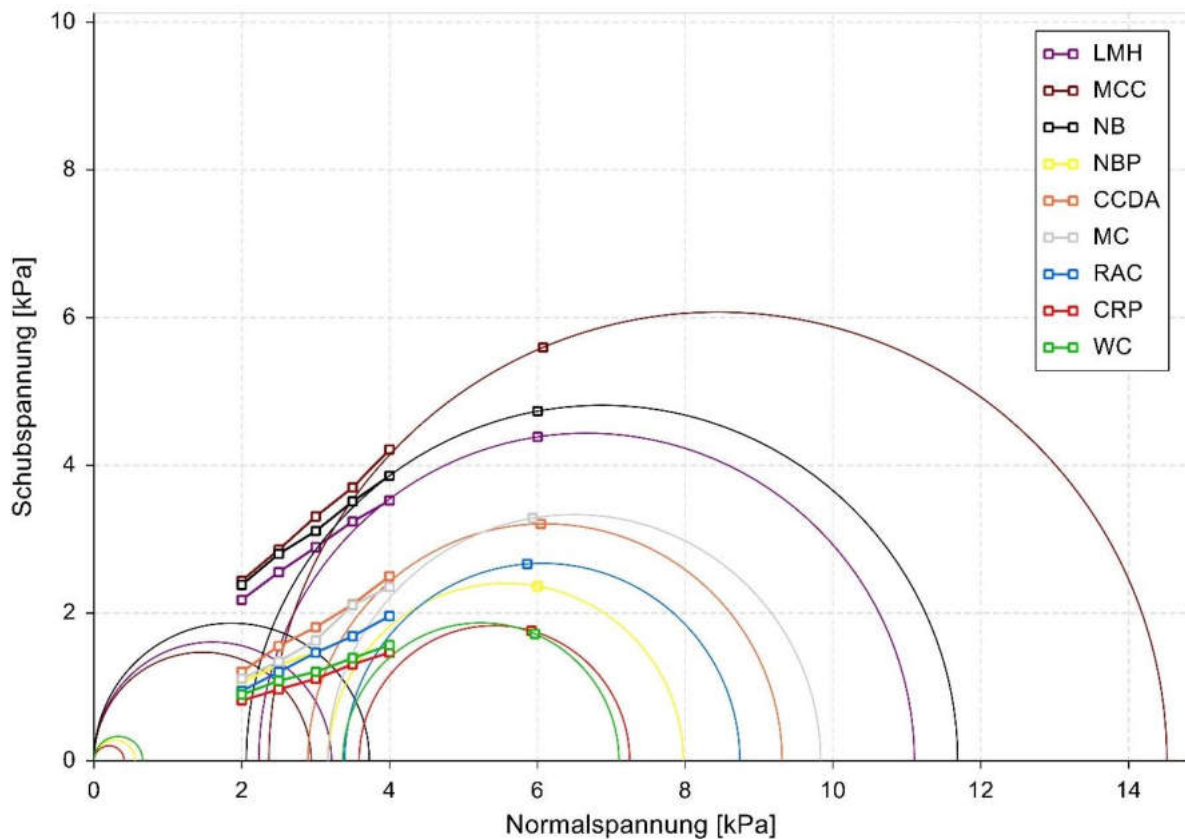


Abbildung 4.59: Schubspannung gegen Normalspannung mit Auftragung der Fließorte und Mohrschen Spannungskreise, Ausgangssubstanzen und Produkte.

Für CCDA, MC und RAC wurde ein negativer Schnittpunkt mit der Ordinate ermittelt, weshalb es für diese drei Produkte nicht möglich war, den kleinen Mohrschen Spannungskreis zu zeichnen und die Schüttgutfestigkeit sowie Fließfähigkeit nach Jenike zu ermitteln. In der Literatur wurde bereits über negative Schnittpunkte mit der Ordinate berichtet [173,174], wobei mehrere Ursachen verantwortlich sein könnten. Am wahrscheinlichsten ist, dass es sich bei diesen Produkten ebenfalls um sehr kohäsionsarme Produkte handelt, deren Fließort nahezu durch den Ursprung verläuft, aber durch die Streuung in den Messungen negative Schnittpunkte resultieren. Streuungen treten verstärkt bei Proben mit großen Partikeln oder Agglomeraten auf. Bei der Abscherung vergrößert sich unter Zunahme der Schubspannung der Abstand der Partikel, sodass eine Auflockerung der Probe unter Volumenzuwachs stattfindet, bis der Fließpunkt erreicht ist und die Probe bricht (Abschn. 3.4.5.6). Ein Teil des Volumenzuwachses kommt jedoch dadurch zustande, dass bei der Scherung die Partikel teilweise übereinander abgleiten und sich bei dicht gepackten Proben ein wenig nach oben bewegen. Die vertikale Ausdehnung beim Überqueren anderer Partikel ist dabei umso höher, je größer die Partikel sind. Die Bewegung in der Scherzelle führt zu einer Variation in der



gemessenen Normalspannung und dadurch zu einer Streuung in den Ergebnissen [155,175]. Eine weitere Möglichkeit besteht in einer falschen mathematischen Annahme. Bei der Zeichnung des Fließortes wird von einem linearen Zusammenhang zwischen der Normalspannung und der Schubspannung ausgegangen, welcher in der Realität aber nicht komplett linear ist. Für MC wird beispielsweise ein progressiv ansteigender Verlauf beobachtet, wie er in der Literatur beschrieben wird [175]. Dadurch wird der Fließort in seinem Winkel zur Abszisse (innerer Reibungswinkel) verändert.

Bei Schüttgütern kann der Scherzellentest ab einer gewissen Partikelgröße ungeeignet sein, insbesondere wenn Fließmittel zugesetzt wurden [155]. In diesem Fall kann es passieren, dass sich die gesamte Probe oder Teile davon als Kollektiv im Probenahmegefäß bewegt und keine geeignete, glatte Scherfläche unterhalb des Scherkopfes entsteht.

#### *Schüttgutfestigkeit, Verfestigungsspannung, Fließfähigkeit*

Die Schüttgutfestigkeit ist ein Maß für die Kohäsion der Schüttgüter. Die Ausgangsstoffe erreichen mit 3,2 – 3,7 kPa die größten Schüttgutfestigkeiten, wohingegen bei den Pelletprodukten deutlich niedrigere Werte gemessen werden (0,4 – 0,6 kPa, Tabelle 4.18). Die größten Verfestigungsspannungen mit Werten bis zu 14,52 kPa besitzen die Ausgangsstoffe, gefolgt vom CCDA (9,31 kPa) und den Pelletprodukten (7,10 – 9,13 kPa). Aus Schüttgutfestigkeit und der größten Verfestigungsspannung wird die Fließfähigkeit nach Jenike berechnet. Demnach werden NB und LMH als kohäsiv eingestuft, MCC als leicht fließend und die Pelletprodukte (NBP, WC, CRP) als frei fließend.

#### *Innerer Reibungswinkel*

Der innere Reibungswinkel ist ein Maß dafür, wie empfindlich ein Schüttgut auf eine Verdichtung reagiert, wobei große Winkel für eine hohe Verdichtung stehen. Der innere Reibungswinkel von MCC liegt mit 41° am höchsten, womit es sich am stärksten verdichten lässt und was auf eine hervorragende plastische Verformbarkeit beim Verpressen hindeutet (Tabelle 4.18). Ausreichend verdichten lassen sich NB (36°), LMH (34°), MC (33°), CCDA (32°) und RAC (27°). NBP, WC und CRP besitzen Reibungswinkel unter 25°, weshalb sie sich kaum verdichten lassen und deshalb laut Hersteller für den Scherzellentest unter Umständen nicht geeignet sind. Generell lassen sich sphärisch und mechanisch stabile Pellets schlecht verpressen. Die Auswertung der Fließorte zeigte sich bei allen Produkten grenzwertig, weil

die kleinen Mohrschen Kreise entweder gar nicht (CCDA, MC, RAC) konstruiert werden können oder sehr klein ausfallen (NBP, WC, CRP).

Tabelle 4.18: Parameter des Scherzellentests, Ausgangssubstanzen und Produkte, Normalspannung 6 kPa.

Gruppe	Substanz/ Produkt	Kohäsion [kPa]	Schüttgut- festigkeit [kPa]	Größte Verfestigungs- spannung [kPa]	Fließfähigkeit nach Jenike [-]	Innerer Reibungs- winkel [°]
A	LMH	0,85	3,21	11,10	3,45	33,99
	MCC	0,66	2,94	14,52	4,94	41,34
	NB	0,95	3,73	11,69	3,14	36,06
B	NBP	0,18	0,56	7,98	14,29	23,64
	CCDA	-0,05	n/a	9,84	n/a	32,23
	MC	-0,26	n/a	9,13	n/a	32,80
	RAC	-0,05	n/a	8,74	n/a	26,66
	WC	0,24	0,66	7,10	10,77	18,26
	CRP	0,15	0,41	7,25	17,78	18,18

#### 4.3.3.7 Wandreibung

Die Tests wurden mit den Wandrauigkeiten 0,28 und 1,2  $\mu\text{m}$  durchgeführt, da es sich dabei um übliche Rauigkeiten von produktberührenden Oberflächen von Anlagen in der pharmazeutischen Industrie handelt. Wie bei der Scherzelle erfordert eine stärker einwirkende Normalspannung auf das Pulver eine höhere Schubspannung, um das Pulver zum Fließen zu bringen. Erwartungsgemäß liegt in den meisten Fällen die Schubspannung bei einer Rauigkeit von 1,2  $\mu\text{m}$  höher als bei 0,28  $\mu\text{m}$ , weil das Schüttgut eine längere Zeit der Scherbewegung der Scheibe widersteht (Abbildung 4.60). Gleichmaßen bilden die Kurven bei einer Rauigkeit von 1,2  $\mu\text{m}$  größere Reibungswinkel aus.

In der Tendenz liegen die Fließorte der Ausgangssubstanzen (LMH, MCC, NB) und vom CCDA höher als bei den anderen Produkten. Der Grund liegt in der raueren Oberfläche der pulverförmigen Substanzen und des Agglomerats, da Ecken und Kanten leichte Verhakungen erzeugen und damit der Widerstand gegen die Scherbewegung wächst. Bei der geringeren Rauigkeit von 0,28  $\mu\text{m}$  liegt der Fließort von NB deutlich höher als bei den anderen Substanzen/Produkten, die einen ähnlichen Fließort besitzen.

Bei 1,2  $\mu\text{m}$  Rauigkeit liegt der Fließort von MCC am höchsten, gefolgt von NB, CCDA und LMH. Die Pelletprodukte weisen bei beiden Wandrauigkeiten auf Grund ihrer glatten Oberfläche deutlich geringere Schubspannungen auf. Vermutlich steht bei den grobkörnigen Pelletprodukten zudem nicht die komplette Oberfläche der Drehscheibe mit dem Produkt in

Kontakt, da die Scherebene unregelmäßig und nicht so eben wie bei den feindispersen Pulvern ist. Durch den geringeren Oberflächenkontakt ist der Widerstand und damit die Schubspannung geringer.

Bei der Rauigkeit von  $0,28 \mu\text{m}$  ist die Charge CRP auffällig, weil der Fließort höher ist als erwartet. Anhand der Rohdaten ist jedoch ersichtlich, dass die Charge CRP auffällige Spitzen im Kurvenverlauf der Schubspannung gegen die Zeit zeigt (Abbildung 4.61). Als Vergleich wurde der Kurvenverlauf von NB dargestellt, welcher eine größere Konstanz in den aufgenommenen Messwerten zeigt. Die Spitzen zu Beginn der jeweiligen Messung bei CRP sind ein Indiz dafür, dass sich das Schüttgut als Kollektiv im Behälter bewegt und über den Behälterboden rutscht (Hersteller: „Slippage“), sodass keine konstante Scherebene direkt unterhalb der Drehscheibe entsteht. Der Test wird im Regelfall bei Pulvern angewendet und nicht bei grobdispersen Pelletprodukten.

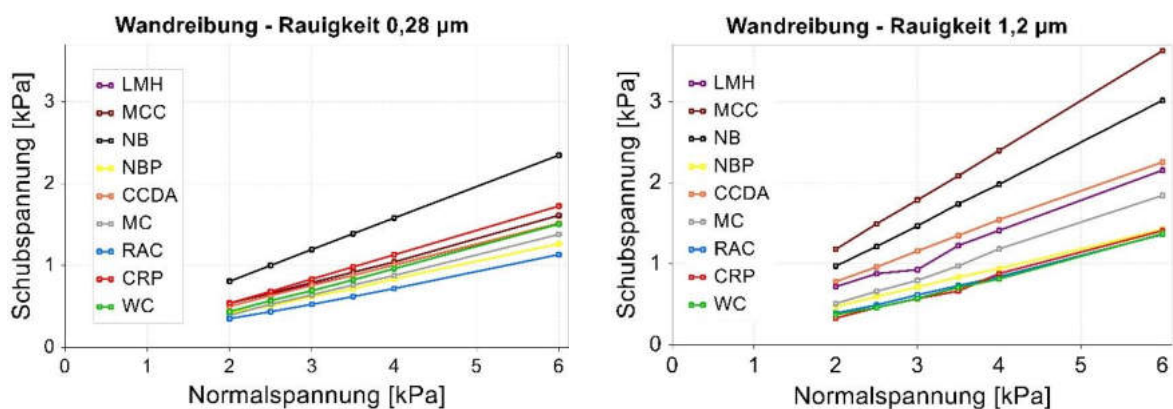


Abbildung 4.60: Schubspannung gegen Normalspannung mit Auftragung der Fließorte, Ausgangssubstanzen und Produkte, Wandrauigkeit  $0,28 \mu\text{m}$  (links) und  $1,2 \mu\text{m}$  (rechts).

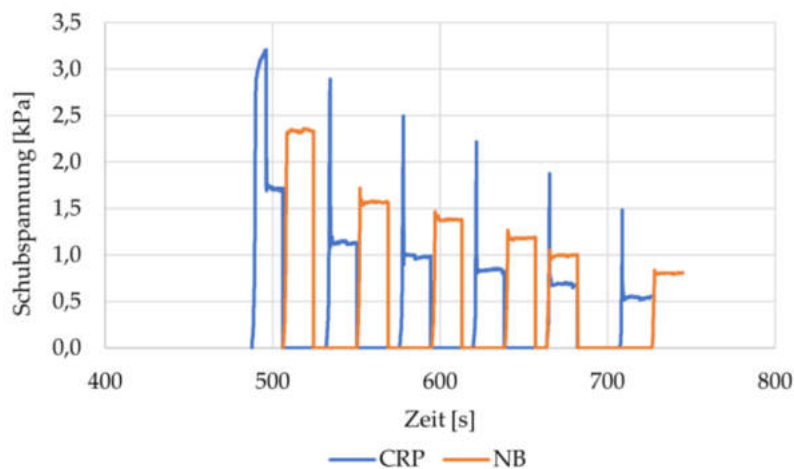


Abbildung 4.61: Schubspannung gegen Zeit, Normalspannung  $6 \text{ kPa}$ ,  $R_a = 0,28 \mu\text{m}$ , CRP und NB.

#### 4.3.4 Pharmazeutisch-technologische Prüfung der Pressmischung und der Tabletten

Mit ausgewählten Agglomeraten aus dem Screening („SCR-Chargen“) wurden im Kubusmischer Pressmischungen hergestellt, welche auf der Rundläuferpresse zu Tabletten komprimiert wurden (Abschn. 3.5.9). Bei den Pressmischungen wurden Hausner-Faktor und Böschungswinkel und bei den Tabletten Gleichförmigkeit der Masse, Friabilität, Abrieb Bruchfestigkeit und Zerfallszeit nach dem EAB bestimmt (Abschn. 3.4).

Böschungswinkel und Hausner-Faktor der Pressmischungen zeigen einen ähnlichen Verlauf (Abbildung 4.62). Der Böschungswinkel wird für die meisten Chargen gemäß EAB als ausgezeichnet bis gut bewertet und der Hausner-Faktor als zufriedenstellend bis mäßig. Größere Abweichungen im Böschungswinkel von 36 und 37° zeigen die Chargen 9 und 24. Damit ist ihre Fließfähigkeit gemäß EAB als gerade noch gut bzw. zufriedenstellend einzustufen. Charge SCR\_9 besitzt von allen Granulatchargen den kleinsten Wert von  $x_{50,3}$  (106  $\mu\text{m}$ , Anhang D), wodurch die schlechtere Fließfähigkeit zu erklären ist. Bei dieser kleinen Partikelgröße überwiegen interpartikuläre Wechselwirkungen gegenüber Gewichtskräften, sodass das Schüttgut eine hohe Kohäsion aufweist und schlecht fließt. Bei Charge 24 liefern die Chargendaten keinen eindeutigen Hinweis für den schlechteren Böschungswinkel.

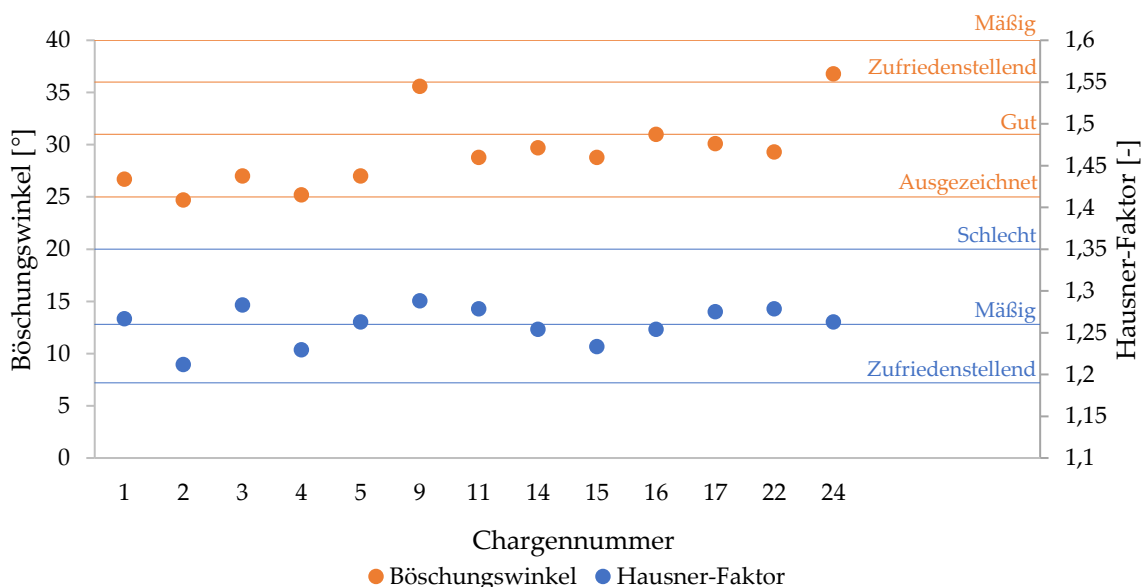


Abbildung 4.62: Böschungswinkel und Hausner-Faktor der Pressmischungen.

Die Tabletten besitzen eine Friabilität zwischen 0,3 – 0,8% und einen Abrieb zwischen 0,5 – 0,8% (Anhang K), wodurch sie der Anforderung des EAB ( $\leq 1\%$ ) entsprechen. Die Zerfallszeit beträgt 6 bis 10 min (Anhang K) und liegt innerhalb der Spezifikation des EAB für

schnellfreisetzende Arzneiformen ( $\leq 15\%$ ). Die Bruchfestigkeit der Tabletten liegt niedrig zwischen 41 und 67 N (Anhang K), wobei die Tabletten nach dem Abriebstest keine Abplatzer oder Brüche aufweisen und die Bruchfestigkeit daher als zufriedenstellend beurteilt wird. Die Gleichförmigkeit der Masse nach EAB entspricht für alle Chargen (Anhang K, Abschn. 3.4.6). Dies deutet ebenfalls auf eine gute Fließfähigkeit hin, die zu einer gleichmäßigen Befüllung der Matrizen führt.

## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird die Eignung einer Inline-Sonde auf Basis der Ortsfilteranemometrie (englisch: spatial filter velocimetry, SFV) im Rotor-Wirbelschichtprozess mit tangentialer Sprühdüse untersucht. Kapitel 1 führt in die Thematik der Inline-Partikelgrößenmessung in der Wirbelschicht und ihre Bedeutung im pharmazeutisch-verfahrenstechnischen Kontext ein, wobei die Problemstellung und das Ziel der Arbeit genannt werden. In Kapitel 2 werden theoretische Grundlagen zu Bindungsmechanismen in Agglomeraten, der Funktionsweise der Wirbelschichttechnik, dem aktuellen Forschungsstand über Partikelgrößenmessungen in der Wirbelschicht verschiedener Messsysteme, der Auflösung und Freisetzung von Arzneistoffen aus festen Arzneiformen und der statistischen Versuchsplanung behandelt. Kapitel 3 stellt den experimentellen Teil dar, bei dem die verwendeten Substanzen, Herstellungsanlagen, die SFV-Sonde sowie weitere Prüfmethode und die Versuchsbedingungen der verschiedenen Untersuchungen beschrieben werden. Die experimentelle Auswertung und Diskussion der Ergebnisse erfolgt in Kapitel 4, wobei neben der Eignung und Einstellung der SFV-Sonde in der Rotor-Wirbelschicht auf die Verbesserung von Agglomerations- und Coatingchargen und die Charakterisierung der Wirbelschichtprodukte eingegangen wird.

In Kapitel 4 werden zuerst „Placebo“-Versuche in der Rotor-Wirbelschicht ohne Sprühdüse durchgeführt, um die Eignung der SFV-Sonde zu untersuchen. Fotografische Aufnahmen mit einer Hochgeschwindigkeitskamera zeigen eine gute Durchmischung des Wirbelbetts selbst bei binären Substanzmischungen mit unterschiedlicher Partikelgröße oder Dichte (Abschn. 4.1.1). Der Einsatz der Sonde bei der Messung von einzelnen Pelletsorten zeigt eine gute Übereinstimmung zur dynamischen Bildanalyse, wobei jedoch eine breitere PGV beobachtet wird (Abschn. 4.1.2). Als Hauptursache für die Messung feinerer Partikel wird das Offset der Partikel diskutiert, das eine Verschiebung der Partikel weg vom Mittelpunkt des Lichtwellenleiters beschreibt. Durch die relativ große Öffnung des Dispergierers und der Messzelle der Sonde ergeben sich für die kleinen Partikel verschiedene Bewegungsmöglichkeiten, wodurch Sehnenlängen verkürzt oder Partikel im Extremfall gar nicht erfasst werden. Der scheinbar höhere Anteil an Grobkorn wird durch die Messung höherer Loadings und damit durch Koinzidenzfehler erklärt. Offenbar ist die Konzentration an Partikeln in der Luft bei den gewählten Prozessparametern in der Nähe der Rotorplatte

(Dispergiererwinkel  $0 - 20^\circ$ ) am höchsten, da dort sowohl das größte Loading als auch größere Werte von  $x_{50,3}$  gemessen werden. Partikelkonzentration und Loading befinden sich jedoch nicht auf einem konstanten Niveau, sondern unterliegen starken Schwankungen. Eine softwareseitige Begrenzung des Loadings macht es möglich, dass nur Messergebnisse bei niedrigem Loading ausgewertet werden. Es wird gezeigt, dass eine softwareseitige Limitierung des Loadings Koinzidenzfehler deutlich reduziert, die Messdynamik jedoch träger macht. Wenn die Limitierung des Loadings im Verhältnis zur vorhandenen Partikelkonzentration zu klein ist, misst die Sonde ab einem bestimmten Punkt überhaupt nicht mehr. Daher muss stets ein Kompromiss aus vorhandener Partikelkonzentration und Loading erfolgen, um ein repräsentatives Ergebnis zu erhalten. Grundsätzlich sollten zu hohe Partikelkonzentrationen vermieden werden, um diesem Dilemma zu entgehen, was in der Rotor-Wirbelschicht auf Grund des kleinen Volumens des Wirbelbetts jedoch schwierig ist. Es gibt mehrere Möglichkeiten, um die Partikelkonzentration zu reduzieren:

1. Die Drucklufteinstellung der SFV-Sonde zum Ansaugen und Verdünnen der Probe wird so angepasst, dass die Partikelkonzentration innerhalb des Dispergierers und der Messzelle deutlich kleiner ist als im Bereich der Sonde selbst (Abschn. 4.1.3.2).
2. Die Sonde muss durch Veränderung des Dispergiererwinkels und des Abstands zur Behälterwand in einen Bereich mit geringerer Partikelkonzentration verschoben werden (Abschn. 4.1.3.3 und 4.1.3.4).
3. Die Prozessparameter werden angepasst, sodass die Partikelanzahl in der Anlage insgesamt geringer ist (Anpassung Ansatzmenge, Abschn. 4.1.3.6) oder die Volumenerhöhung des Wirbelbetts für eine Reduzierung der Partikelkonzentration sorgt z.B. durch Erhöhung des Zuluftvolumenstroms, des Differenzdrucks über der Rotorplatte oder der Rotordrehzahl (Abschn. 4.1.3.5, 4.1.3.7 und 4.1.3.8).

Grundsätzlich wird anhand binärer Pelletmischungen gezeigt, dass steigende Anteile großer Partikel in plausiblen Größenordnungen mit der SFV-Sonde nachgewiesen werden können, wenn geeignete Messbedingungen vorliegen (Abschn. 4.1.3).

Im Abschnitt 4.1.3.2 wird der Einfluss der internen und externen Druckluft des Dispergierers auf die Messung der Partikelgröße und auf das Loading untersucht. Mit steigendem internem Druckluftstrom („Ansaugstrom“) nimmt das Loading zu, überraschenderweise fällt jedoch der Wert von  $x_{50,3}$  ab einem mittleren Druckluftstrom von 12 l/min stark ab und bleibt bei weiterer

Erhöhung des Druckluftstroms auf 18 l/min annähernd gleich. Als Ursache wird eine hypokinetische Probenahme bei niedrigen internen Druckluftströmen (3 – 9 l/min) vermutet, bei der die großen Partikel wegen ihrer Trägheit in den Dispergierer gelangen, obwohl die Stromlinien am Dispergierer vorbeiführen. Deshalb werden überproportional große Partikel gemessen. Nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei hohem Druckluftstrom die Partikel beim Einsaugen in den Dispergierer stark beschleunigt werden oder bei niedrigem Druckluftstrom beim Verdünnen des Luftstroms innerhalb des Dispergierers stark abgebremst werden, sodass sie bei ihrer Messung entlang des Ortsfilters und an der Einzelfaser ihre Geschwindigkeit ändern und die Sehnen vermeintlich zu kurz oder zu lang berechnet werden. Bei der Erhöhung des externen Druckluftstroms bestätigt sich die Erwartung, dass der Wert von  $x_{50,3}$  geringfügig sinkt, was auf ein verringertes Loading und auf abnehmende Koinzidenz zurückzuführen ist.

Bei der Veränderung des Dispergierewinkels und des Dispergiererabstandes zur Behälterwand zeigen sich bei einer Mischung aus Cellets 200 und Cellets 1000 gravierende Unterschiede im Wert von  $x_{50,3}$  (Abschn. 4.1.3.3 und 4.1.3.4). Bei Erhöhung des Dispergierewinkels von 0 auf 45° steigt der Median  $x_{50,3}$  von 400 auf 1000  $\mu\text{m}$  an, wird der Volumenstrom jedoch deutlich erhöht, bewirkt ein Anstieg des Dispergierewinkels von 0 – 90° kaum einen Unterschied. Der Wert von  $x_{50,3}$  bleibt bei einer Änderung des Dispergiererabstandes zur Behälterwand von 2 auf 8 cm und einem Dispergierewinkel von 45° gleich, beträgt der Dispergierewinkel jedoch 0°, fällt der Median  $x_{50,3}$  von 1000 auf 850  $\mu\text{m}$ . Demnach befinden sich mittig und unmittelbar über der Rotorplatte (Dispergierer: Winkel 0°, Abstand 8 cm) vermehrt kleine Partikel und auf einer Höhe von 10 cm über der Rotorplatte und nahe der Behälterwand (Winkel 45°, Abstand 2 cm) größere Partikel. Entgegen der Beobachtung mit der Hochgeschwindigkeitskamera von multidispersen Mischungen tritt trotz identischer Dichte eine gewisse Segregation auf. Prinzipiell kann es zwar sinnvoll sein, den Dispergierer in Bereiche niedrigerer Partikelkonzentration zu verschieben, um Loading und Koinzidenz zu verringern, jedoch ist eine konkrete Einstellung der SFV-Sonde sehr schwierig vorherzusagen, da Form und Volumen des Wirbelbetts je nach vorgelegtem Material und Prozessparametern der Wirbelschichtenanlage unterschiedlich ausfallen können. Für jede Rezeptur und für jeden Prozess müssen die konkreten Einstellungen der Sonde ermittelt werden.



Um die Auswirkung der Prozessparameter auf die Messung der Partikelgröße besser abschätzen zu können, werden Zuluftvolumenstrom, Differenzdruck über der Rotorplatte, Rotordrehzahl und Ansatzmenge variiert (Abschn. 4.1.3.5 bis 4.1.3.8). Unter bestimmten Parametereinstellungen wird dabei ebenfalls eine Segregation festgestellt. Der Vergleich zur DBA zeigt, dass es sich hierbei nicht um einen systematischen Messfehler der SFV-Sonde handelt, weil bei beiden Methoden ähnliche Trends im Wert von  $x_{50,3}$  und in der PGV beobachtet werden (Abschn. 4.1.4). Das liegt vermutlich daran, dass der Probenahmestutzen der Wirbelschichtanlage auf einer Höhe mit dem Dispergierer der Sonde liegt, wenn sich dieser auf einer mittleren Einstellung von 30 – 45° befindet. Die Veränderung von Prozessparametern ist limitiert, da sie eine Änderung der Produkteigenschaften mit sich zieht. Zusammenfassend kann keine generelle Empfehlung zur Einstellung der SFV-Sonde gegeben werden, da sie sehr individuell angepasst werden muss und prozessabhängig ist. Der Rotor-Wirbelschichtprozess weist Segregation auf, sodass die Positionierung der Sonde einen maßgeblichen Einfluss auf die gemessene Partikelgröße hat und für jeden Prozess validiert werden muss. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits zuvor in Top-Spray Wirbelschichtprozessen beobachtet [91]. Grundsätzlich ist aber eine isokinetische Probenahme mit niedriger bis mittlerer Partikelkonzentration empfehlenswert, ohne dass sich der Dispergierer im Bereich starker Segregation befindet und ausreichend dynamisch misst (Kompromiss aus Loading und Partikelkonzentration).

Im Abschnitt 4.2 bezieht sich die Arbeit auf die Agglomeration und das Coating in der Rotor-Wirbelschicht unter Verwendung der SFV-Sonde und die Verbesserung dieser Prozesse hinsichtlich Parameter wie Partikelgröße, Partikelgrößenverteilung und Sphärizität durch den Einsatz von statistischer Versuchsplanung. Während des Screening-Designs werden bei einer konstanten Einstellung des Zuluftvolumenstroms vor allem die Sprührate und der Sprühdruk als signifikante Prozessparameter mit dem größten Einfluss auf die Partikelgröße und die Partikelgrößenverteilung der Sonde identifiziert (Abschn. 4.2.1). Zulufttemperatur und Ansatzmenge zeigen eine schwache Signifikanz in Bezug auf die PGV. Für die Sphärizität der Agglomerate kann kein geeignetes Modell erstellt werden, jedoch gibt es einen ersten Hinweis, dass die Rotordrehzahl einen größeren Einfluss hat.

Die Verbesserung der Agglomeration wird in einem Central Composite Design fortgeführt, indem Wechselwirkungen und quadratische Effekte der Sprührate, Sprühdruk, Zulufttemperatur und Rotordrehzahl untersucht werden (Abschn. 4.2.2). Um die Komplexität

und den Aufwand der Versuche zu verringern, wird der Effekt der Ansatzmenge auf die Produktparameter nicht weiter untersucht.

Die Partikelgröße und die Partikelgrößenverteilung der SFV-Sonde zeigen während dieser Versuche einen ähnlichen Trend wie DBA, Laserdiffraktometrie und Siebanalyse, deren Daten online oder offline erhoben werden (Abschn. 4.2.4). Die Korrelation des Medians  $x_{50,3}$  von SFV und DBA bewegt sich in den Versuchsplänen zwischen 0,9 und 0,98; womit eine Eignung der SFV-Sonde und der DBA bei der Agglomeration in der Rotor-Wirbelschicht bestätigt werden kann. Unterschiede zeigen sich vor allem bei Kohäsion (Median  $x_{50,3} < 200 \mu\text{m}$ ), bei der die Partikelgröße mit der DBA auf Grund einer unvollständigen Dispergierung nicht korrekt erfasst wird. Bei höherer Partikelgröße sind die Werte von  $x_{50,3}$  aus der SFV höher als aus der DBA, was möglicherweise an einer ungünstigen Positionierung der Sonde liegt, da zum Teil hohe Loadings  $> 20\%$  detektiert werden.

Trotz der Prozessanpassungen wird mit der Verum-Rezeptur keine Sphärizität  $> 0,9$  erreicht, die als Definition für Pellets zählt. Placebo-Chargen mit mikrokristalliner Cellulose und Wasser zeigen, dass eine Produktfeuchte von unter 10% in den Agglomerationsversuchen zu gering ist, um eine irreversible, plastische Verformung zu erzielen. Bei gegebener Verum-Rezeptur findet in der Rotor-Wirbelschicht erst ab einer Produktfeuchte von 20% eine Pelletbildung statt, wobei gleichzeitig der Anteil an Weichmachern reduziert werden muss, um starkes Verkleben zu verringern (Abschn. 4.2.5).

Bei der Pelletierung werden Partikelgrößen über  $500 \mu\text{m}$  erreicht, das Produkt wird stark verdichtet, und die Produktfeuchte steigt an, weshalb der Zuluftvolumenstrom angepasst werden muss, um die Partikel in einem fluidisierten Zustand zu halten und der Gewichtskraft entgegenzuwirken. Im vorliegenden Prozess nimmt das Volumen des Wirbelbetts trotz Erhöhung des Zuluftvolumenstroms ab, sodass die Öffnung des Dispergierers oberhalb des Wirbelbetts liegt und kaum Daten erhoben werden. Aus diesem Grund wird eine Positionsänderung der Sonde knapp oberhalb der Rotorplatte notwendig. Bei einigen Chargen werden während der Pelletierung größere Abweichungen in den Werten von  $x_{50,3}$  zwischen SFV und DBA festgestellt. Bei besonders niedrigem Winkel und großem Abstand des Dispergierers zur Behälterwand treten die größten Abweichungen im Wert von  $x_{50,3}$  auf. Während der Pelletierung muss der Abstand des Dispergierers zur Behälterwand verringert werden, weil innerhalb des Wirbelbettes eine Segregation stattfindet. Die schweren Partikel erhalten den größten Impuls von der Rotorplatte und werden am stärksten in Richtung

Behälterwand gedrängt. Außerdem gibt es eine Tendenz, dass größere Partikel eher bei höheren Winkeln detektiert werden. Damit bestätigen sich die Ergebnisse aus den Versuchen ohne Agglomeration („Placeboversuche“).

Beim Coaten von Pellets mit Eudragit NE in der Wirbelschicht werden drei verschiedene Ansätze verfolgt (Abschn. 4.2.6):

1. Agglomeration der Pulvermischung mit Natriumbenzoat, Pelletierung und Coating mit Eudragit NE ohne Unterbrechung in der Rotor-Wirbelschicht.
2. Agglomeration der Pulvermischung mit Natriumbenzoat und Pelletierung in der Rotor-Wirbelschicht. In weiteren separaten Schritten: Fraktionierung der getrockneten Pellets und Coating mit Eudragit NE in der Wirbelschicht mit Wurster-Rohr.
3. Coating von Neutralpellets in der Wirbelschicht mit Wurster-Rohr mit Natriumbenzoat und im zweiten Schritt ohne Unterbrechung mit Eudragit NE.

Bei allen Prozessen wird grundsätzlich eine gute Übereinstimmung der Werte von  $x_{50,3}$  aus SFV und DBA erreicht. Während des Coatings steigt die Partikelgröße nur unwesentlich an. Der erste und mit Abstand kürzeste Prozess zeigt beim Coating die größten Schwankungen in beiden Messmethoden, weil zwischen Pelletierung und Coating nicht fraktioniert wird. Dadurch werden immer wieder größere Agglomerate gemessen. Die einsetzende Staubentwicklung beim Behälterwechsel zwischen Pelletierung und Coating wird durch die Sonde erkannt und führt zu einem kurzzeitigen Abfall des Medians  $x_{50,3}$ , ehe der Coatingauftrag beginnt und die Partikelgröße auf das vorhergehende Niveau ansteigt. SFV zeigt im Vergleich zur DBA im Endprodukt eine breitere PGV, wodurch bisherige Ergebnisse bestätigt werden.

Ein Einsatz der SFV-Sonde in der Rotor-Wirbelschicht ist möglich und zeigt ähnliche Trends wie die DBA. Die Sonde eignet sich zur Prozessüberwachung und Prozesssteuerung. Beispielsweise kann der Endpunkt beim Pelletieren festgelegt werden, indem beim Erreichen eines definierten Wertes von  $x_{50,3}$  die Wasserzugabe gestoppt wird (Abschn. 4.2.5). Die Ziele der vorliegenden Arbeit: Überprüfung der Eignung der Sonde in der Rotor-Wirbelschicht, Verbesserung der Sondereinstellung und Anwendung der Sonde bei der Überwachung und Steuerung beim Pelletieren und Coaten werden in großen Teilen erfüllt. Eine Endpunktbestimmung für das Coating ist schwierig, weil der Partikelgrößenzuwachs im

Verhältnis zur Streuung der Partikelgröße sehr gering ist. Die Streuung ließe sich verringern, wenn der Prozess nach dem Pelletieren gestoppt würde und die Pellets eng fraktioniert würden.

Während der Agglomeration treten die kleinsten Abweichungen des Medians  $x_{50,3}$  zwischen den Messmethoden SFV und DBA auf, wohingegen während der Pelletierung mit stark ansteigender Partikelgröße die größten Abweichungen entstehen. Grundsätzlich wird ein größerer Wert von  $x_{50,3}$  am Rand der Rotorplatte und bei höherer Position des Dispergierers detektiert. Insbesondere wenn feuchte, dichte Produkte mit großen Partikeln vorliegen, kann eine solche Segregation des Wirbelbetts beobachtet werden. In diesem Fall wird empfohlen, die Sonde in kurzer Distanz zur Behälterwand und mit höheren Winkeln einzustellen, sodass eine bessere Übereinstimmung mit den anderen Messmethoden erreicht wird. Wird die Sonde zu nah an die Behälterwand und in Bereiche mit sehr hohen Partikelraten positioniert, tritt ein hohes Loading mit dem Risiko einer Koinzidenz auf, die zu verfälschten Werten von  $x_{50,3}$  und bei Begrenzung des Loadings zu einer trägen Messdynamik führt. SFV stößt bei Prozessen mit sehr kleinen Volumina des Wirbelbetts und dadurch sehr hohen Partikelkonzentrationen an die Grenzen.

Im Abschnitt 4.3 der Arbeit wird eine physikalisch-chemische und pharmazeutisch-technologische Charakterisierung der Produkte vorgenommen. Bei der Untersuchung der In-Vitro-Freisetzung ist bei allen Coatingprodukten eine klare Retardierung des Arzneistoffs im Vergleich zum schnellfreisetzenden Agglomerat erkennbar. Die Freisetzung der Coatingprodukte lässt sich am besten mit der RRSB-Funktion oder dem Sigma-Minus-Plot linearisieren. Mit höherem Eudragitüberzug kann die Freisetzung ebenfalls durch das Quadratwurzelgesetz beschrieben werden, welches typisch für feste, porenfreie Matrixsysteme ist. Chargen mit hohem Eudragitüberzug weisen eine Lagtime auf, die bei den Chargen mit Wurster-Technik am ausgeprägtesten ist. Sie besitzen bei niedrigem und mittlerem Eudragitanteil die größte Halbwertszeit in der Freisetzung von Natriumbenzoat. Der Grund liegt in der praktisch ideal-sphärischen Form der Ausgangspellets und der engen PGV, was einen gleichmäßigen Filmauftrag mit homogener Schichtdicke ermöglicht. Bei den Chargen, die ganz oder teilweise in der Rotor-Wirbelschicht hergestellt werden, wird bei hohem Eudragitüberzug eine Freisetzung > 90% erst nach 24 h beobachtet. Aus pharmazeutischer Sicht ist die Freisetzung bei diesem hohen Eudragitüberzug zu langsam.

Die Ursache liegt in der breiteren PGV, die Pellets weisen unterschiedliche Schichtdicken mit Eudragit auf, wodurch ein kleinerer Anteil Pellets erst sehr spät freisetzt.

Die Fließfähigkeit der Ausgangs- und Endprodukte wird sowohl nach den Methoden des Europäischen Arzneibuchs als auch mit dem Pulverrheometer getestet. Im Vergleich zu den Ausgangsstoffen besitzt das Agglomerat aus der Rotor-Wirbelschicht in allen Tests ein deutlich verbessertes Fließverhalten, welches von den verschiedenen sphärischen Pelletprodukten übertroffen wird, die alle ähnlich gut fließen. Gemäß EAB besitzt das Agglomerat eine zufriedenstellende bis gute Fließfähigkeit und die Pellets eine gute bis ausgezeichnete Fließfähigkeit. Die Hauptursachen liegen in der deutlich höheren Partikelgröße und der sphärischen Form mit glatter Oberfläche, sodass bei den Pellets weniger Kohäsion und Reibung entsteht. Zudem lassen sie sich deutlich schlechter komprimieren, leichter fluidisieren, besitzen eine größere Luftpermeabilität und erzeugen im Scherzellen- und Wandreibungstest geringere Widerstände als das Agglomerat oder die Ausgangssubstanzen.

Die gute Fließfähigkeit des Agglomerats aus der Rotor-Wirbelschicht wird beim Tablettieren bestätigt, die Massegleichförmigkeit entspricht den Anforderungen aus dem EAB (Abschn. 4.3.3). Die Tabletten weisen eine ausreichend hohe Bruchfestigkeit, einen geringen Abrieb und wenig Staub auf. Die Zerfallszeit entspricht schnellfreisetzenden Tabletten gemäß EAB.

Die SFV-Sonde ist geeignet, um die Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung in der Rotor-Wirbelschichttechnologie zu messen und verschiedene Prozesse wie Agglomeration, Pelletierung oder Coating zu steuern. Es handelt sich jedoch um einen komplexen Prozess, bei dem die Sonde individuell für jeden Prozess eingestellt und unter Umständen dem Produktionsprozess angepasst werden muss. Als nächster Schritt könnte die Anwendung im Großmaßstab folgen, bei der die Sonde in der Höhe verstellbar sein sollte, um eine geeignete Positionierung zu finden. Weiteres Verbesserungspotential besteht während des Pelletierens, bei dem größere Differenzen in der Partikelgrößenmessung im Vergleich zur DBA auftraten.

## Anhänge

### Anhang A: Berechnung der Summenverteilung aus den „Siebfraktionen“ der SFV-Sonde und Umrechnung in eine Dichteverteilung

Die Umrechnung einer Verteilungssumme in eine Verteilungsdichte erfolgt nach:

$$q_{3,i} = \frac{Q_{3,i} - Q_{3,i-1}}{\Delta x} \quad (\text{A.1})$$

Tabelle A.1 zeigt beispielhaft die Umrechnung einer Verteilungssumme in eine Verteilungsdichte.

*Tabelle A.1: Beispiel einer Umrechnung von einer Verteilungssumme in eine Verteilungsdichte*

Cellets 175					
	Größenbereiche	Mitte	Partikelgrößenintervall	Verteilungssumme	Verteilungsdichte
i	x [mm]	xi [mm]	$\Delta x$ [mm]	$Q_{3,i}$	$q_{3,i}$ [1/mm]
1	0,0501	0,0251	0,0501	0,000	0,000
2	0,0631	0,0566	0,0130	0,001	0,045
3	0,0794	0,0713	0,0163	0,007	0,412
4	0,1000	0,0897	0,0206	0,032	1,176
5	0,1259	0,1130	0,0259	0,104	2,781
6	0,1585	0,1422	0,0326	0,315	6,500
7	0,1995	0,1790	0,0410	0,672	8,690
8	0,2512	0,2254	0,0517	0,856	3,562
9	0,3162	0,2837	0,0650	0,934	1,202
10	0,3981	0,3572	0,0819	0,976	0,509
11	0,5012	0,4497	0,1031	1,000	0,236

## Anhang B: Berechnung einer isokinetischen Ansaugung der SFV-Sonde im Rotorbehälter

Durchmesser Rotorbehälter: 300 mm

Durchmesser Rotorplatte: 295 mm

Fläche des Spalts zwischen Rotorplatte und Rotorbehälter:

$$A = \pi \cdot (0,15 \text{ m})^2 - \pi \cdot (0,1475 \text{ m})^2 = 0,00234 \text{ m}^2$$

Annahme Volumenstrom: 60 m<sup>3</sup>/h

Luftgeschwindigkeit am Spalt:

$$V_{Spalt} = \frac{60 \frac{\text{m}^3}{\text{h}}}{0,00234 \text{ m}^2} = 25678 \frac{\text{m}}{\text{h}} = 7,1 \frac{\text{m}}{\text{s}}$$

Durchmesser Dispergiereröffnung SFV-Sonde: 7 mm

Fläche Dispergiereröffnung:

$$A = \pi \cdot (0,0035 \text{ m})^2 = 0,0000385 \text{ m}^2$$

Ansaugrate Dispergierer: 15 l/min = 0,9 m<sup>3</sup>/h

Luftgeschwindigkeit an der Dispergiereröffnung:

$$V_{Disp} = \frac{0,9 \frac{\text{m}^3}{\text{h}}}{0,0000385 \text{ m}^2} = 23377 \frac{\text{m}}{\text{h}} = 6,5 \frac{\text{m}}{\text{s}}$$

## Anhang C: Berechnung der Sehnenlängen monodisperser Kugeln

Die folgenden Überlegungen und Berechnungen stammen von Simmons und Scheler [168,169]. Eine Kugel wird mit einem Laser abgetastet, wodurch eine Sehnenlänge ( $d = 2 \cdot l$ ) ermittelt wird (Abbildung C.1).

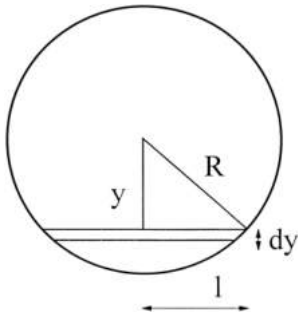


Abbildung C.1: Zusammenhang zur Berechnung einer Sehnenlänge ( $2 \cdot l$ ) mit dem Satz des Pythagoras aus dem Kreisradius  $R$  und der Strecke  $y$  [169].

Die Wahrscheinlichkeit, dass der Laser die Kugel im Bereich  $dy$  abtastet, beträgt:

$$P\{y, y + dy\} = \frac{dy}{R}. \quad (\text{C.1})$$

Gemäß Pythagoras gilt für Abbildung C.1:

$$y = \sqrt{R^2 - l^2}. \quad (\text{C.2})$$

Wird Gl. C.2 nach  $dl$  abgeleitet und in Gl. C.1 eingesetzt, resultiert nach Weglassen des negativen Vorzeichens (es existiert keine negative Wahrscheinlichkeit):

$$P\{l, l + dl\} = \frac{ldl}{R\sqrt{R^2 - l^2}}. \quad (\text{C.3})$$

Nach Integration von Gl. C.3 in den Grenzen von  $l_1$  und  $l_2$  ergibt sich:

$$P\{l_1, l_2\} = \frac{\sqrt{R^2 - l_1^2} - \sqrt{R^2 - l_2^2}}{R}. \quad (\text{C.4})$$

Mit Gl. C.4 lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, eine Sehnenlänge zwischen  $l_1$  und  $l_2$  zu erhalten, wenn der Laser den Partikel abtastet.



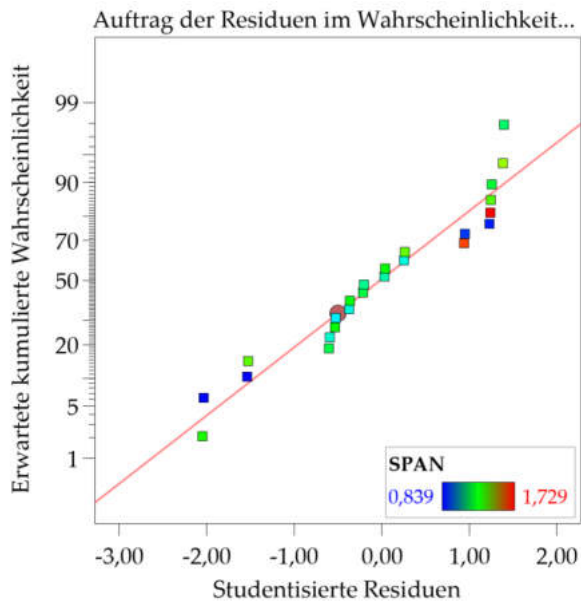
## Anhang D: Rohdaten, Prozess- und Sondenparameter des Screening-Versuchsplans sowie Residuen- und Varianzanalysen der Prozessantworten: Sphärizität, Variationskoeffizient und SPAN der Partikelgröße

Tabelle D.1: Rohdaten Screening.

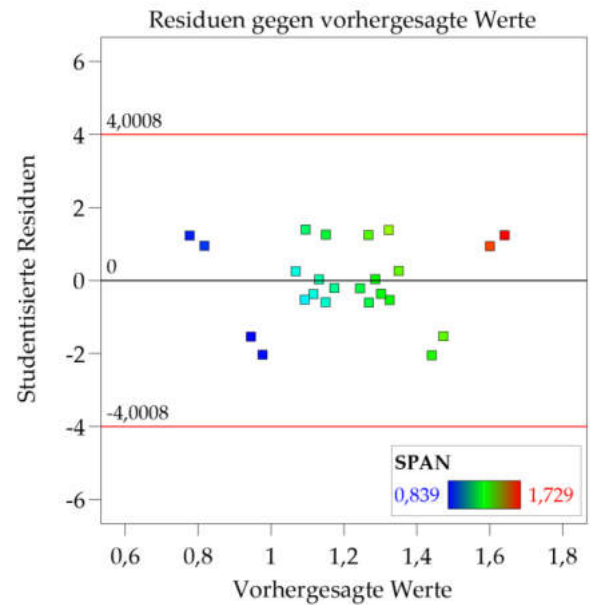
Chargennummer	Ansatzmenge [g]	Differenzdruck über der Rotorplatte [Pa]	Sprühdruck [bar]	Zulufttemperatur [°C]	Düsen-Kappenstellung [Skalenteile]	Sprührate [g/min]	Rotordrehzahl [U/min]	Düsen-durchmesser [mm]	Sphärizität	Median $x_{50,3}$ SFV [ $\mu\text{m}$ ]	Median $x_{50,3}$ DBA [ $\mu\text{m}$ ]	Rel. Standardabweichung Median $x_{50,3}$	Varianz (Median $x_{50,3}$ )	Standardabweichung Median $x_{50,3}$	SPAN	Ausbeute [%]	Gehalt Natriumbenzoat UV-VIS [%]
1	700	300	1,4	85	5	16	300	0,8	0,764	262	239	0,61	8589,6	92,7	1,42	90	102,4
2	350	300	2,2	70	5	16	1000	0,8	0,764	202	215	0,54	5017,5	70,8	1,22	89,3	94,4
3	700	600	2,2	85	1	16	1000	1,2	0,78	151	168	0,53	3227,2	56,8	1,09	93,7	101,0
4	350	300	1,4	85	5	11	1000	1,2	0,805	209	219	0,52	4626,3	68,0	1,23	87	82,2
5	350	600	2,2	70	5	16	300	1,2	0,766	198	218	0,58	5368,9	73,3	1,28	94,3	105,8
6	350	600	1,4	85	1	16	1000	0,8	0,769	254	269	0,56	8367,3	91,5	1,31	84,1	106,5
7	700	600	1,4	70	5	11	1000	1,2	0,806	162	188	0,52	3543,0	59,5	1,13	83,8	97,2
8	700	300	1,4	70	1	16	300	1,2	0,781	362	229	0,68	13807,5	117,5	1,67	91,2	98,8
9	700	300	2,2	70	1	11	1000	0,8	0,738	106	153	0,46	1817,4	42,6	0,84	85	105,6
10	350	300	2,2	85	1	11	300	1,2	0,75	146	164	0,52	3137,5	56,0	1,09	86,6	102,1
11	700	600	2,2	85	5	11	300	0,8	0,682	116	171	0,45	1805,0	42,5	0,87	90,5	102,3
12	350	600	1,4	70	1	11	300	0,8	0,782	220	210	0,58	6642,5	81,5	1,36	87,3	106,2
13	350	600	2,2	70	1	11	1000	1,2	0,806	164	169	0,54	3948,0	62,8	1,19	85,9	103,7
14	700	600	1,4	85	1	11	300	1,2	0,778	163	183	0,51	3250,8	57,0	1,11	91,4	101,9
15	350	300	1,4	70	5	11	300	0,8	0,782	222	211	0,55	5251,4	72,5	1,27	86	105,9
16	700	600	2,2	70	1	16	300	0,8	0,742	189	203	0,53	3626,1	60,2	1,16	92,7	97,3
17	700	300	1,4	85	1	11	1000	0,8	0,816	150	163	0,49	2859,8	53,5	1,05	89,4	101,5
18	700	300	2,2	70	5	11	300	1,2	0,781	125	160	0,44	1750,7	41,8	0,85	81,9	108,4
19	350	300	2,2	85	1	16	300	0,8	0,797	217	209	0,56	5733,8	75,7	1,29	88,3	109,1
20	350	600	2,2	85	5	11	1000	0,8	0,867	151	166	0,43	2465,9	49,7	0,89	85,5	113,7
21	350	600	1,4	85	5	16	300	1,2	0,757	241	244	0,56	7047,4	83,9	1,37	90,9	107,0
22	700	600	1,4	70	5	16	1000	0,8	0,78	265	251	0,58	8257,8	90,9	1,37	93,3	100,9
23	350	300	1,4	70	1	16	1000	1,2	0,772	393	337	0,68	14903,6	122,1	1,73	87,9	105,6
24	700	300	2,2	85	5	16	1000	1,2	0,815	227	210	0,56	4835,3	69,5	1,24	91,4	109,8

## Statistische Auswertung der Screening Versuche

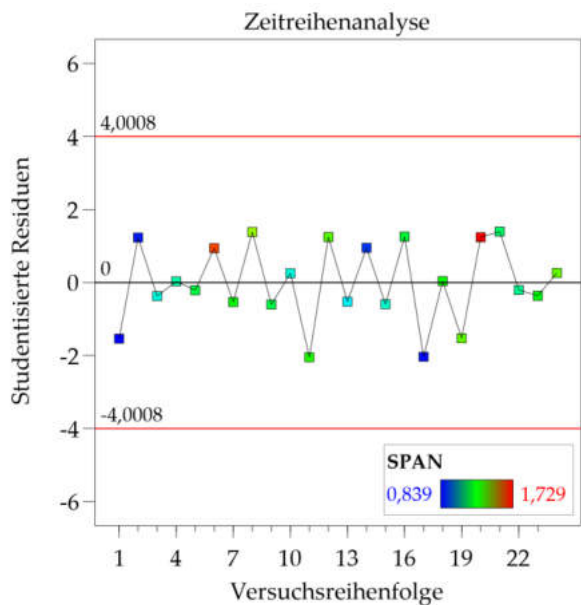
1)



2)



3)



4)

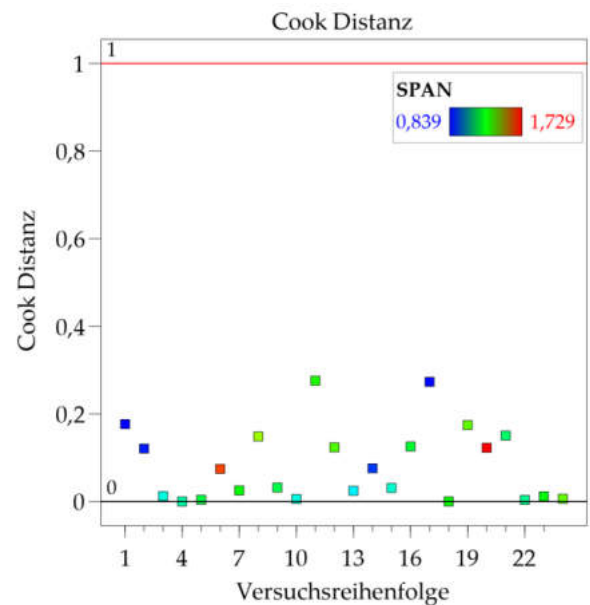
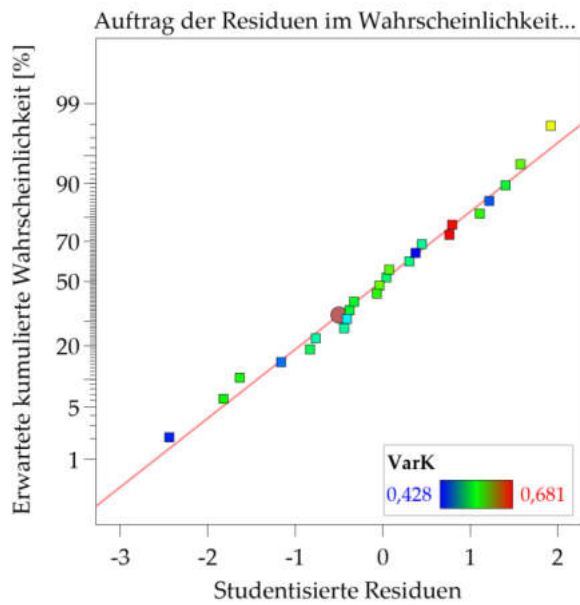
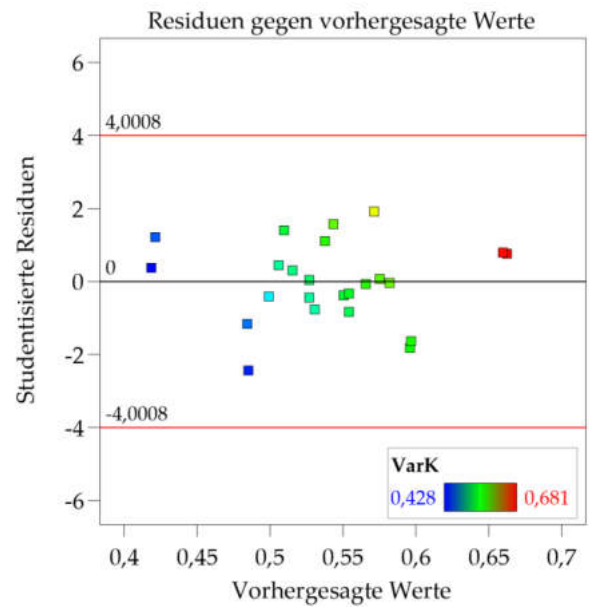


Abbildung D.1: Residuenanalyse für SPAN: 1) Auftrag Residuen im Wahrscheinlichkeitsnetz zur Prüfung auf Normalverteilung der Residuen, 2) Studentisierte Residuen gegen vorhergesagte Werte zur Prüfung auf Linearität und Homoskedastizität, 3) Zeitreihenanalyse zur Prüfung auf Autokorrelation der Residuen, 4) Cook Distanz zur Ermittlung von Ausreißer.

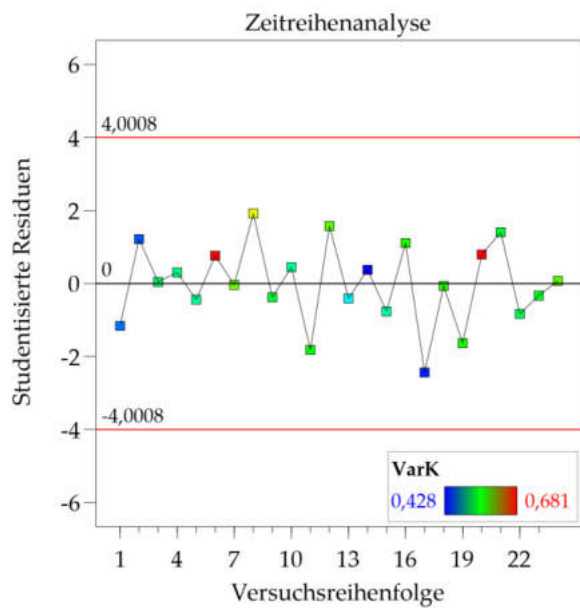
1)



2)



3)



4)

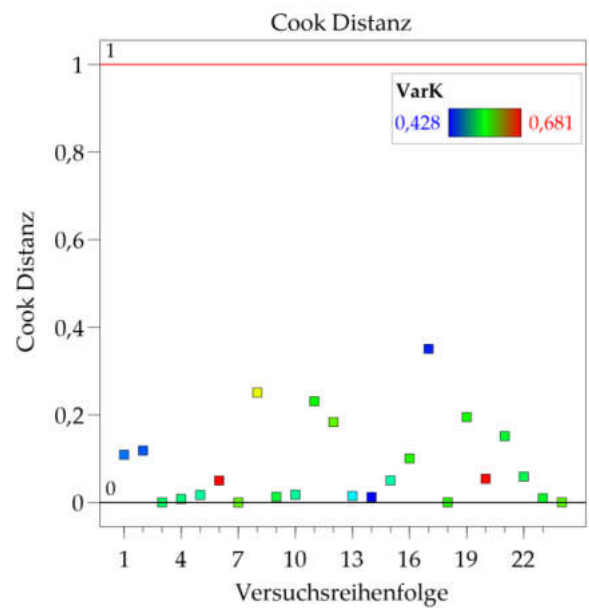


Abbildung D.2: Residuenanalyse für VK: 1) Auftrag Residuen im Wahrscheinlichkeitsnetz zur Prüfung auf Normalverteilung der Residuen, 2) Studentisierte Residuen gegen vorhergesagte Werte zur Prüfung auf Linearität und Homoskedastizität, 3) Zeitreihenanalyse zur Prüfung auf Autokorrelation der Residuen, 4) Cook Distanz zur Ermittlung von Ausreißern.

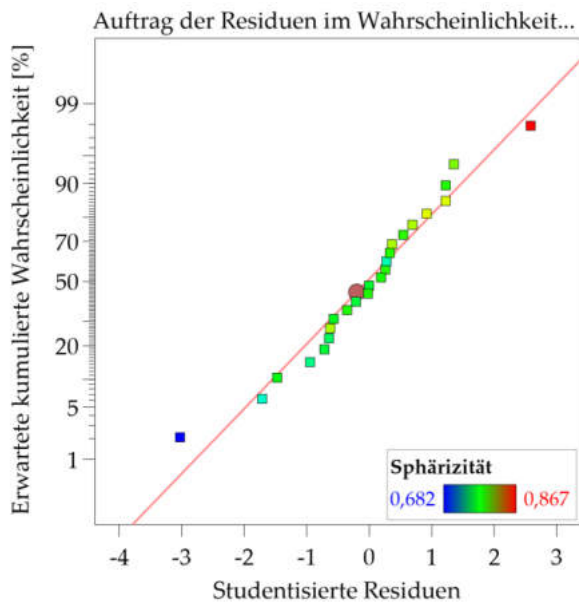
Tabelle D.2: Varianzanalyse und Regressionsparameter (VK).

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	Coefficient Estimate	Standard Error	95% CI Low	95% CI High
<b>Model</b>	0,0805	11	0,0073	6,37	0,0017	-	-	-	-
Intercept	-	1	-	-	-	0,5405	0,0069	0,5255	0,5556
A-Ansatzmenge	0,0025	1	0,0025	2,18	0,1658	-0,0102	0,0069	-0,0253	0,0049
B-Differenzdruck über der Rotorplatte	0,0023	1	0,0023	1,97	0,1859	0,0097	0,0069	-0,0054	0,0248
C-Sprühdruk	0,0198	1	0,0198	17,22	0,0013	-0,0287	0,0069	-0,0438	-0,0136
D-Zulufttemperatur	0,0060	1	0,0060	5,21	0,0415	-0,0158	0,0069	-0,0309	-0,0007
E-Kappenstellung	0,0038	1	0,0038	3,33	0,0930	-0,0126	0,0069	-0,0277	0,0024
F-Sprührate	0,0403	1	0,0403	35,05	< 0,0001	0,0410	0,0069	0,0259	0,0560
G-Rotordrehzahl	0,0012	1	0,0012	1,09	0,3180	-0,0072	0,0069	-0,0223	0,0079
H-Durchmesser Sprühdüse	0,0039	1	0,0039	3,37	0,0911	0,0127	0,0069	-0,0024	0,0278
J-Dummy 1	0,0006	1	0,0006	0,51	0,4873	0,0050	0,0069	-0,0101	0,0200
K-Dummy 2	0,0001	1	0,0001	0,08	0,7820	0,0020	0,0069	-0,0131	0,0170
L-Dummy 3	0,0000	1	0,0000	0,04	0,8458	0,0014	0,0069	-0,0137	0,0164
<b>Residual</b>	0,0138	12	0,0011	-	-	-	-	-	-
<b>Cor Total</b>	0,0943	23	-	-	-	-	-	-	-

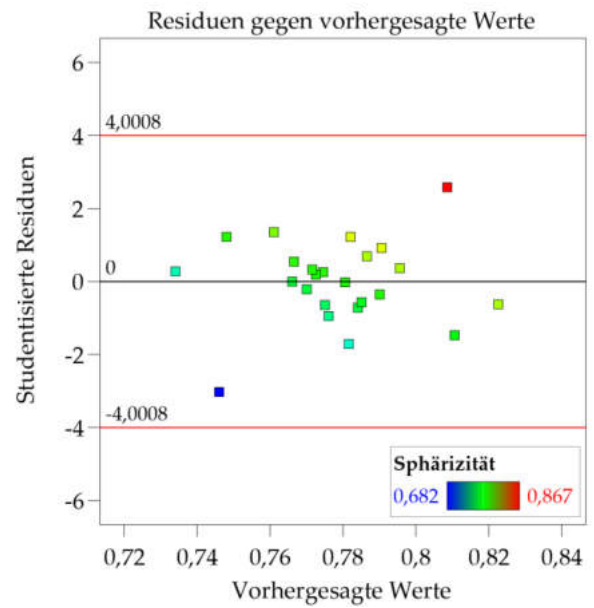
Tabelle D.3: Modellparameter (VK).

<b>SD</b>	0,0339	<b>R<sup>2</sup></b>	0,8537
<b>MW</b>	0,5405	<b>Korrigiertes R<sup>2</sup></b>	0,7197
<b>VK %</b>	6,27	<b>Vorhergesagtes R<sup>2</sup></b>	0,4149

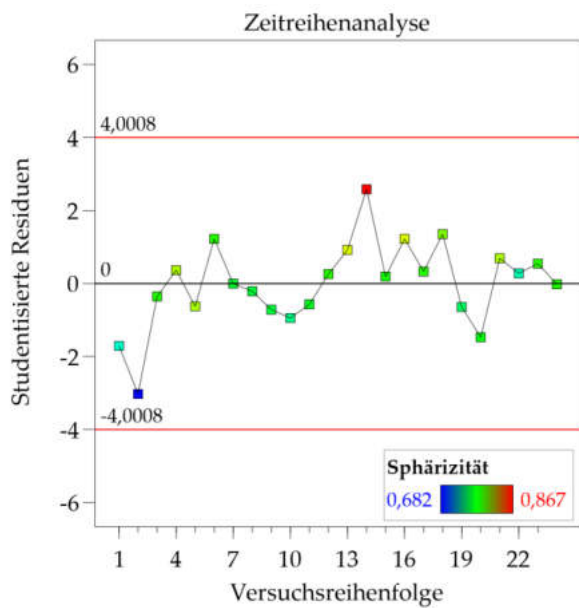
1)



2)



3)



4)

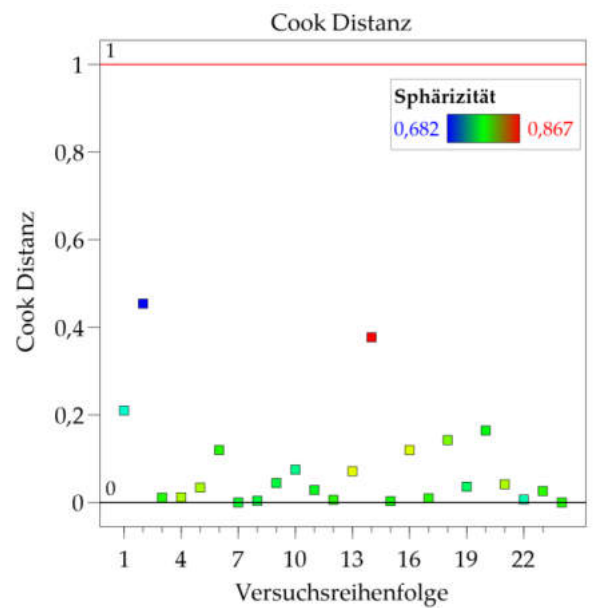


Abbildung D.3: Residuenanalyse für Sphärizität: 1) Auftrag Residuen im Wahrscheinlichkeitsnetz zur Prüfung auf Normalverteilung der Residuen, 2) Studentisierte Residuen gegen vorhergesagte Werte zur Prüfung auf Linearität und Homoskedastizität, 3) Zeitreihenanalyse zur Prüfung auf Autokorrelation der Residuen, 4) Cook Distanz zur Ermittlung von Ausreißern.

Tabelle D.4: Varianzanalyse (Sphärizität).

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
<b>Model</b>	0,0094	11	0,0009	0,5640	0,8240
A-Ansatzmenge	0,0010	1	0,0010	0,6556	0,4339
B-Differenzdruck über der Rotorplatte	0,0001	1	0,0001	0,0691	0,7971
C-Sprühdruk	0,0005	1	0,0005	0,2990	0,5945
D-Zulufttemperatur	0,0003	1	0,0003	0,1769	0,6815
E-Kappenstellung	0,0001	1	0,0001	0,0930	0,7656
F-Sprührate	0,0005	1	0,0005	0,3106	0,5875
G-Rotordrehzahl	0,0053	1	0,0053	3,5000	0,0858
H-Durchmesser Sprühdüse	0,0005	1	0,0005	0,3593	0,5601
J-Dummy 1	0,0003	1	0,0003	0,1859	0,6740
K-Dummy 2	0,0000	1	0,0000	0,0090	0,9262
L-Dummy 3	0,0008	1	0,0008	0,5418	0,4758
<b>Residual</b>	0,0181	12	0,0015		
<b>Cor Total</b>	0,0274	23			

Tabelle D.5: Modellparameter (Sphärizität).

<b>SD</b>	0,0388	<b>R<sup>2</sup></b>	0,3408
<b>MW</b>	0,7783	<b>Korrigiertes R<sup>2</sup></b>	-0,2635
<b>VK %</b>	4,99	<b>Vorhergesagtes R<sup>2</sup></b>	-1,6368

Tabelle D.6: Regressionsparameter (Sphärizität).

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High
Intercept	0,7783	1	0,0079	0,7611	0,7956
A-Ansatzmenge	-0,0064	1	0,0079	-0,0237	0,0108
B-Differenzdruck über der Rotorplatte	0,0021	1	0,0079	-0,0152	0,0193
C-Sprühdruk	-0,0043	1	0,0079	-0,0216	0,0129
D-Zulufttemperatur	0,0033	1	0,0079	-0,0139	0,0206
E-Kappenstellung	0,0024	1	0,0079	-0,0148	0,0197
F-Sprührate	-0,0044	1	0,0079	-0,0217	0,0128
G-Rotordrehzahl	0,0148	1	0,0079	-0,0024	0,0321
H-Durchmesser Sprühdüse	0,0047	1	0,0079	-0,0125	0,0220
J-Dummy 1	-0,0034	1	0,0079	-0,0207	0,0138
K-Dummy 2	0,0008	1	0,0079	-0,0165	0,0180
L-Dummy 3	-0,0058	1	0,0079	-0,0231	0,0114

Tabelle D.7: Sondeneinstellung der SFV-Methode während des Screening-Designs.

<b>Sondeneinstellung</b>	
Abstand Sonde zur Behälterwand [cm]	4
Winkel Sonde [°]	30 – 45
Interne Drucklufteinstellung SFV-Sonde [l/min]	15
Externe Drucklufteinstellung SFV-Sonde [l/min]	5
Maximales Loading [%]	15
Ringspeicher Messstelle 1:	15000
Ringspeicher Messstelle 2:	2500

Anhang E: Rohdaten, Prozess- und Sondenparameter des CCD-Versuchsplans sowie Residuen- und Varianzanalysen der Prozessantworten: Median  $x_{50,3}$ , Variationskoeffizient und SPAN der Partikelgröße

Tabelle E.1: Rohdaten des CCD-Versuchsplans.

Lauf	Sprühdruck	Temperatur	Rotordrehzahl	Sprührate	Sphärizität	Varianz	Median $x_{50,3}$ Parsum	Median $x_{50,3}$ Camsizer	Variationskoeffizient	SPAN	Ausbeute
	[bar]	[°C]	[U/min]	[g/min]	[-]	[ $\mu\text{m}^2$ ]	[ $\mu\text{m}$ ]	[ $\mu\text{m}$ ]	[-]	[-]	[%]
1	1,6	75	475	12	0,80	3408,5	188,3	173,5	0,47	1,13	90,1
2	2	75	475	12	0,78	2047,8	145,2	142,0	0,44	0,93	90,1
3	1,6	85	475	12	0,78	2089,6	144,9	151,0	0,43	0,95	88,9
4	2	85	475	12	0,82	2166,2	152,6	149,0	0,44	0,97	89,8
5	1,6	75	825	12	0,79	2217,5	153,3	158,5	0,44	1,00	90,5
6	2	75	825	12	0,80	1701,1	132,7	136,0	0,41	0,88	87,4
7	1,6	85	825	12	0,81	2238,1	158,6	160,5	0,42	0,97	89,0
8	2	85	825	12	0,78	1084,1	113,4	126,5	0,35	0,76	89,0
9	1,6	75	475	16	0,77	4529,0	218,2	208,5	0,49	1,25	92,3
10	2	75	475	16	0,79	2869,0	177,4	178,5	0,46	1,09	92,9
11	1,6	85	475	16	0,79	5359,8	238,4	208,5	0,50	1,27	91,9
12	2	85	475	16	0,78	2387,6	155,2	159,0	0,44	1,01	92,5
13	1,6	75	825	16	0,78	6219,3	257,1	228,0	0,52	1,32	91,6
14	2	75	825	16	0,78	2350,5	160,7	161,5	0,44	1,00	91,1
15	1,6	85	825	16	0,78	6926,0	263,8	236,0	0,52	1,31	90,5
16	2	85	825	16	0,80	2765,7	170,7	169,0	0,45	1,06	90,8
17	1,4	80	650	14	0,77	5372,5	237,3	217,5	0,50	1,26	91,0
18	2,2	80	650	14	0,78	1733,0	130,1	140,0	0,42	0,88	90,1
19	1,8	70	650	14	0,80	3721,8	198,2	185,5	0,47	1,13	92,5
20	1,8	90	650	14	0,82	3921,5	203,9	188,0	0,48	1,18	90,5
21	1,8	80	300	14	0,77	2160,8	151,0	155,5	0,44	0,95	91,5
22	1,8	80	1000	14	0,77	1514,6	134,8	150,0	0,38	0,87	91,4
23	1,8	80	650	10	0,82	1764,7	136,0	136,5	0,41	0,87	86,9

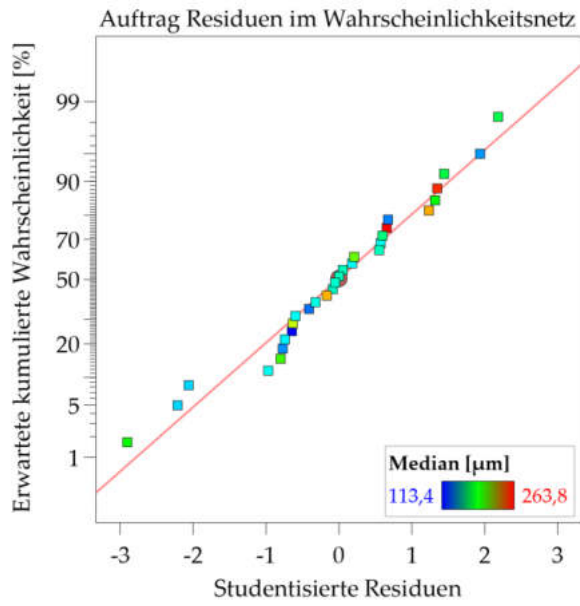


Lauf	Sprühdruck	Temperatur	Rotordrehzahl	Sprührate	Sphärizität	Varianz	Median $x_{50,3}$ Parsum	Median $x_{50,3}$ Camsizer	Variationskoeffizient	SPAN	Ausbeute
	[bar]	[°C]	[U/min]	[g/min]	[-]	[ $\mu\text{m}^2$ ]	[ $\mu\text{m}$ ]	[ $\mu\text{m}$ ]	[-]	[-]	[%]
24	1,8	80	650	18	0,77	3898,8	190,2	179,0	0,49	1,16	92,3
25	1,8	80	650	14	0,78	2190,2	149,9	161,0	0,44	0,99	90,3
26	1,8	80	650	14	0,78	2391,0	160,7	160,0	0,44	0,99	89,8
27	1,8	80	650	14	0,78	2309,4	151,8	154,5	0,44	1,00	91,3
28	1,8	80	650	14	0,78	2482,8	158,8	164,5	0,44	1,04	91,0
29	1,8	80	650	14	0,81	2459,2	160,0	169,0	0,45	1,06	91,0
30	1,8	80	650	14	0,80	3108,8	178,6	179,5	0,46	1,08	90,2

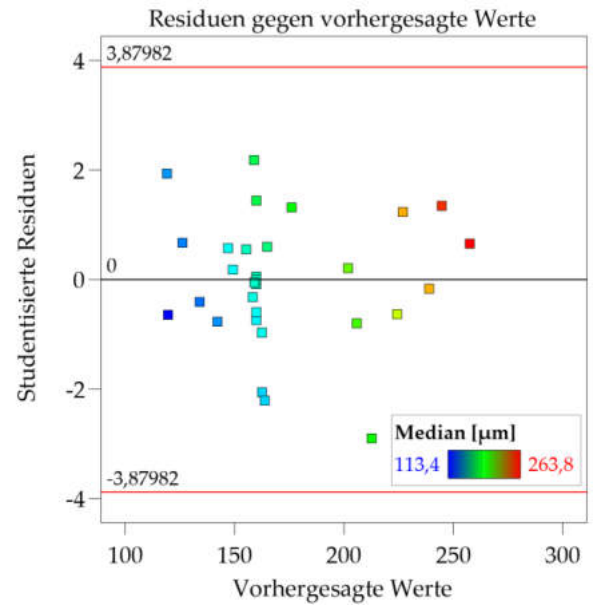
Tabelle E.2: Ergänzende Details zur Varianzanalyse des CCD (Median  $x_{50,3}$ ).

	Summe der Abweichungs- quadrate	df	F-Wert	Standard- Fehler
<b>Model</b>	39590,4	14	13,16	-
Konstante	-	1	-	6,0
A-Sprühdruk	16490,3	1	76,76	3,0
B-Temperatur	23,8	1	0,11	3,0
C-Rotordrehzahl	74,6	1	0,35	3,0
D-Sprührate	13108,7	1	61,01	3,0
AB	10,4	1	0,05	3,7
AC	574,8	1	2,68	3,7
AD	2817,0	1	13,11	3,7
BC	103,5	1	0,48	3,7
BD	261,6	1	1,22	3,7
CD	1157,7	1	5,39	3,7
A <sup>2</sup>	1208,0	1	5,62	2,8
B <sup>2</sup>	3303,2	1	15,38	2,8
C <sup>2</sup>	348,3	1	1,62	2,8
D <sup>2</sup>	60,6	1	0,28	2,8
<b>Residual</b>	3222,6	15	-	-
Lack of Fit	2705,5	10	2,62	-
Pure Error	517,1	5	-	-
<b>Cor Total</b>	42813,0	29	-	-

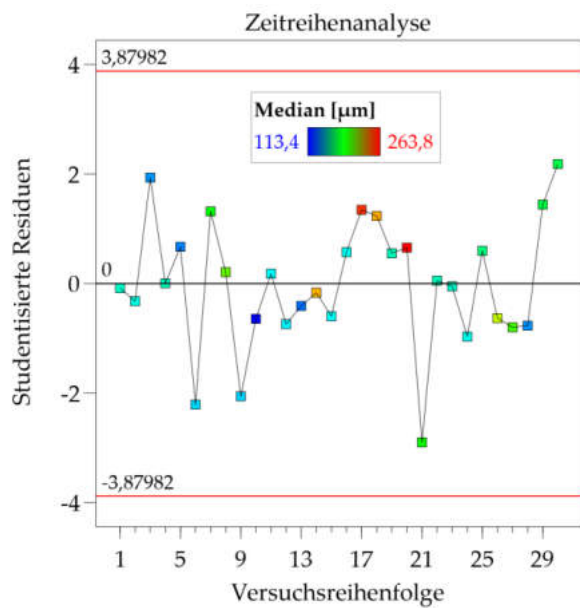
1)



2)



3)



4)

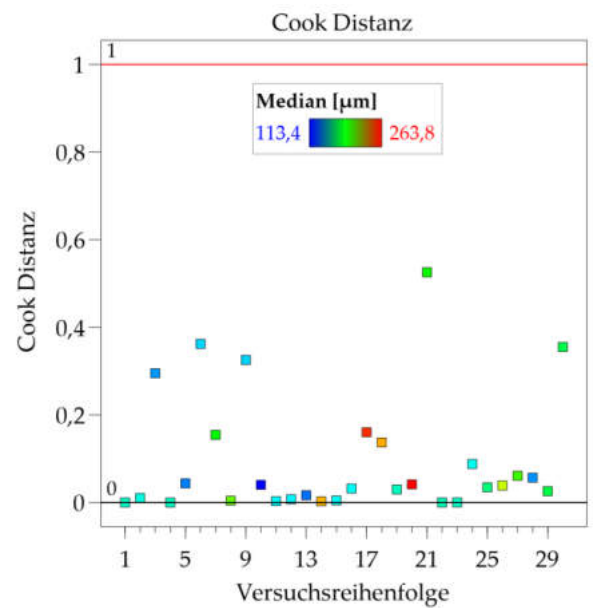
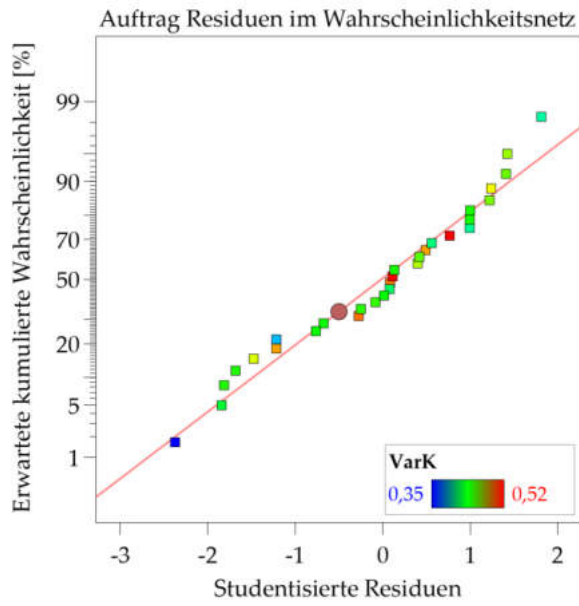


Abbildung E.1: Residuenanalyse für Median  $x_{50,3}$ : 1) Auftrag Residuen im Wahrscheinlichkeitsnetz zur Prüfung auf Normalverteilung der Residuen, 2) Studentisierte Residuen gegen vorhergesagte Werte zur Prüfung auf Linearität und Homoskedastizität, 3) Zeitreihenanalyse zur Prüfung auf Autokorrelation der Residuen, 4) Cook Distanz zur Ermittlung von Ausreißern.

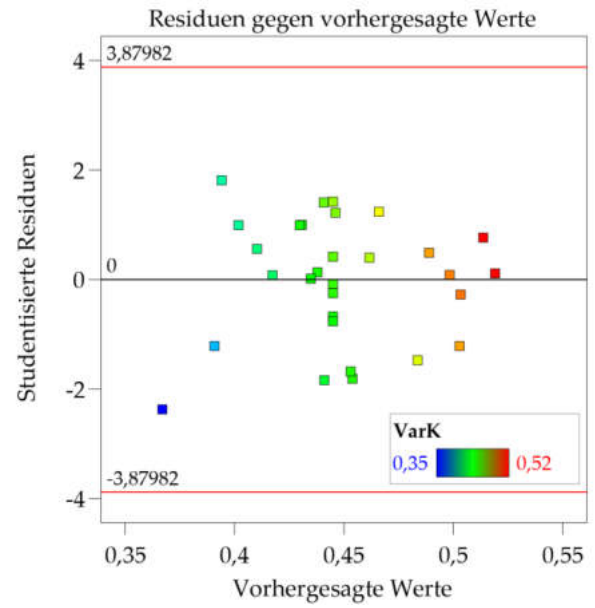
Tabelle E.3: Ergänzende Details zur Varianzanalyse des CCD (VK).

	Summe der Abweichungs- quadrate	df	F-Wert	Standard- Fehler
<b>Model</b>	0,0391	14	17,84	-
Konstante	-	1	-	0,005
A-Sprühdruk	0,0110	1	70,01	0,003
B-Temperatur	0,0004	1	2,84	0,003
C-Rotordrehzahl	0,0022	1	13,97	0,003
D-Sprührate	0,0150	1	95,72	0,003
AB	0,0000	1	0,01	0,003
AC	0,0010	1	6,56	0,003
AD	0,0013	1	8,33	0,003
BC	0,0000	1	0,04	0,003
BD	0,0008	1	5,33	0,003
CD	0,0026	1	16,34	0,003
A <sup>2</sup>	0,0004	1	2,77	0,002
B <sup>2</sup>	0,0016	1	9,96	0,002
C <sup>2</sup>	0,0021	1	13,24	0,002
D <sup>2</sup>	0,0001	1	0,66	0,002
<b>Residual</b>	0,0023	15	-	-
Lack of Fit	0,0019	10	2,12	-
Pure Error	0,0004	5	-	-
<b>Cor Total</b>	0,0414	29	-	-

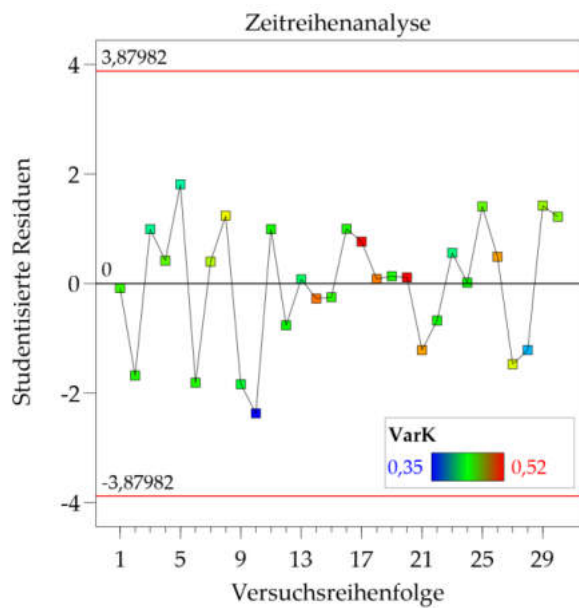
1)



2)



3)



4)

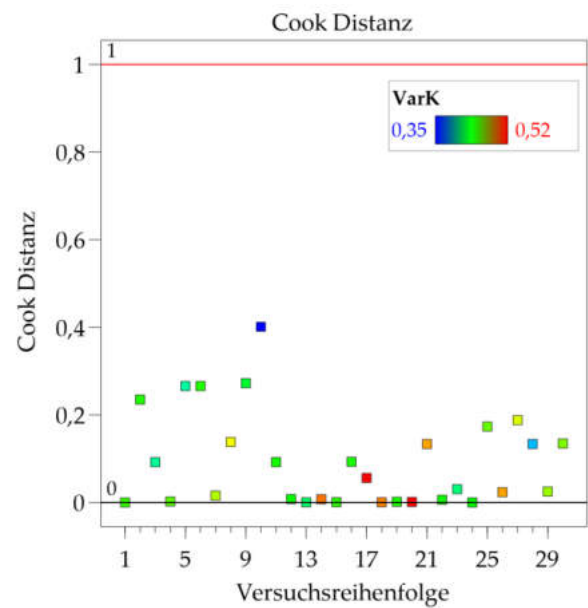
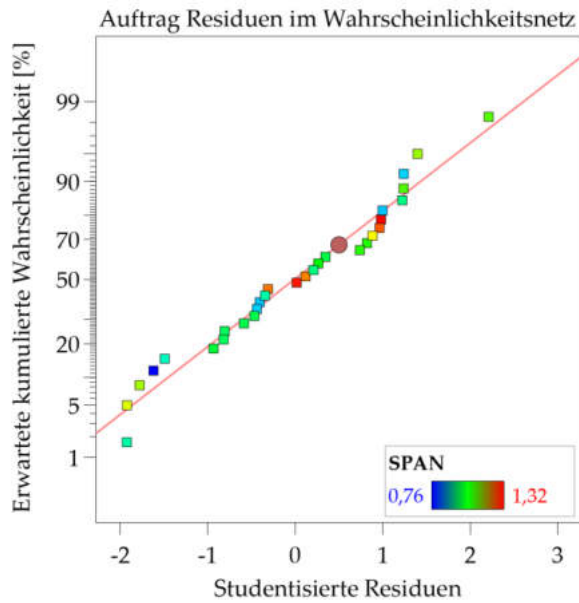


Abbildung E.2: Residuenanalyse für VK: 1) Auftrag Residuen im Wahrscheinlichkeitsnetz zur Prüfung auf Normalverteilung der Residuen, 2) Studentisierte Residuen gegen vorhergesagte Werte zur Prüfung auf Linearität und Homoskedastizität, 3) Zeitreihenanalyse zur Prüfung auf Autokorrelation der Residuen, 4) Cook Distanz zur Ermittlung von Ausreißern.

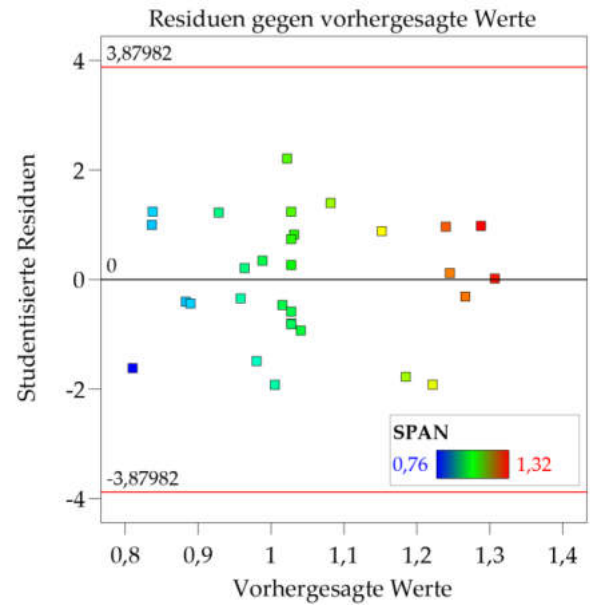
Tabelle E.4: Ergänzende Details zur Varianzanalyse des CCD (SPAN).

	Summe der Abweichungsquadrate	df	Standardisierter Regressionsparameter	Standard-Fehler
<b>Model</b>	0,5466	14	-	-
Konstante	-	1	1,030	0,021
A-Sprühdruk	0,2116	1	-0,094	0,010
B-Temperatur	0,0015	1	-0,008	0,010
C-Rotordrehzahl	0,0086	1	-0,019	0,010
D-Sprührate	0,2209	1	0,096	0,010
AB	0,0006	1	0,006	0,013
AC	0,0056	1	-0,019	0,013
AD	0,0147	1	-0,030	0,013
BC	0,0007	1	0,007	0,013
BD	0,0051	1	0,018	0,013
CD	0,0115	1	0,027	0,013
A <sup>2</sup>	0,0043	1	0,013	0,010
B <sup>2</sup>	0,0338	1	0,035	0,010
C <sup>2</sup>	0,0196	1	-0,027	0,010
D <sup>2</sup>	0,0000	1	0,000	0,010
<b>Residual</b>	0,0382	15	-	-
Lack of Fit	0,0300	10	-	-
Pure Error	0,0082	5	-	-
Cor Total	0,5848	29	-	-

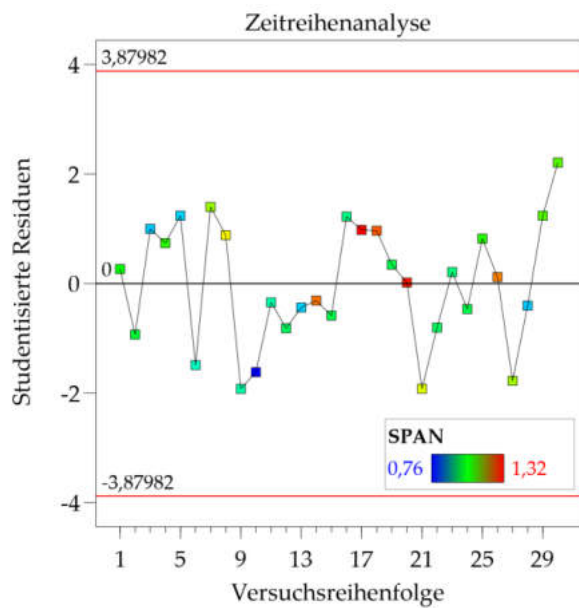
1)



2)



3)



4)

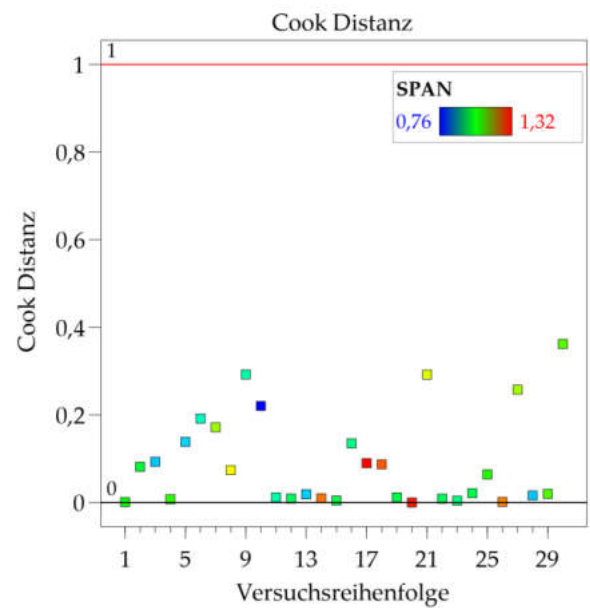


Abbildung E.3: Residuenanalyse für SPAN: 1) Auftrag Residuen im Wahrscheinlichkeitsnetz zur Prüfung auf Normalverteilung der Residuen, 2) Studentisierte Residuen gegen vorhergesagte Werte zur Prüfung auf Linearität und Homoskedastizität, 3) Zeitreihenanalyse zur Prüfung auf Autokorrelation der Residuen, 4) Cook Distanz zur Ermittlung von Ausreißern.

Tabelle E.5: Modellparameter des CCD-Designs.

	Median $x_{50,3}$	VK	SPAN
SD	14,7	0,01	0,05
MW	172,4	0,45	1,04
VK %	8,5	2,84	4,86
R <sup>2</sup>	0,92	0,94	0,93
Korrigiertes R <sup>2</sup>	0,85	0,89	0,87
Vorhergesagtes R <sup>2</sup>	0,62	0,71	0,68
Adeq Precision	13,35	16,88	13,83

Tabelle E.6: Sondeneinstellung der SFV-Methode während des CCD.

<b>Sondeneinstellung</b>	
Abstand Sonde zur Behälterwand [cm]	4
Winkel Sonde [°]	35 – 45
Interne Drucklufteinstellung SFV-Sonde [l/min]	15
Externe Drucklufteinstellung SFV-Sonde [l/min]	5
Maximales Loading Messstelle 1 [%]	5
Maximales Loading Messstelle 2 [%]	10
Ringspeicher Messstelle 1:	15000
Ringspeicher Messstelle 2:	2500



## Anhang F: Prozess- und Sondenparameter der Ausrundungschargen („Ausr“) und Rotorpelletchargen („RP“) und Ergebnisse zu Sphärizität und Median $x_{50,3}$ in Abhängigkeit der Sondenparameter und der Produktfeuchte

Tabelle F.1: Prozessparameter der Ausrundungschargen und Rotorpelletchargen.

Charge	Agglomeration						Ausrunden						Trocknen						Allgemein						
	Sprühdrehzahl [g/min]	Sprühdrehzahl [bar]	Zulufttemperatur [°C]	Rotor-drehzahl [U/min]	Zuluftvolumenstrom [m³/h]	Differenzdruck über der Rotorplatte [Pa]	Sprühdrehzahl [g/min]		Sprühdrehzahl [bar]	Zulufttemperatur [°C]	Rotor-drehzahl [U/min]	Zuluftvolumenstrom [m³/h]	Differenzdruck über der Rotorplatte [Pa]	Sprühdrehzahl [g/min]		Sprühdrehzahl [bar]	Zulufttemperatur [°C]	Rotor-drehzahl [U/min]	Zuluftvolumenstrom [m³/h]	Differenzdruck über der Rotorplatte [Pa]	Ansatzmenge [g]	Durchmesser Sprühdüsenöffnung [mm]	Skaleneinstellung [-]		
							min	max						min	max										
Ausr_1	35	1,8	75	825	45	500	36	39	1,8	75	825	90	900	30	30	1,8	75	825	90	900	500	1	2		
Ausr_2							39	39						28	28										
Ausr_3	34	1,8	75	825	45	500	34	37	1,8	75	825	90	900	27	27	1,8	75	825	90	900	500	1	2		
Ausr_4														30	30									30	30
Ausr_5														30	16									300	300
Ausr_6	31	1	75	825	45	500	34	37	1	75	825	90	900	0	0	1	75	200	30	300	500	1,2	2		
Ausr_7														300	300										
RP_1														300	500										
RP_2														300	300										
RP_3														300	300										
RP_4	300	300																							
RP_5	300	300																							

Tabelle F.2: SFV-Sondeneinstellung der Ausrundungschargen und Rotorpelletchargen.

Charge	Agglomeration				Ausrunden				Trocknen				Allgemein					
	Abstand Sonde zur		Winkel Sonde [°]		Abstand Sonde zur		Winkel Sonde [°]		Abstand Sonde zur		Winkel Sonde [°]		Interne DruckluftEinstellung	Externe DruckluftEinstellung	Maximales Loading je nach Messstelle [%]	Ringspeicher Messstelle [-]		
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max						
Ausr_1	8,5	8,5	35	45	8,5	8,5	-5	45	8,5	8,5	-5	-5	15	5	5-30	15000		
Ausr_2			40	40			-20	-5			40	40					-20	15
Ausr_3	8,5	8,5	40	45	6	6,5	40	45	6	6	40	45	15	5	5-30	15000		
Ausr_4			35	40			30	50			30	30						
Ausr_5			40	40			0	40			40	40						
Ausr_6	8,5	8,5	40	40	8,5	8,5	-10	35	8,5	8,5	-20	-10	15	5	5-30	15000		
Ausr_7							25	25			25	25						
RP_1							2	30			4	7,5					5	25
RP_2							30	30			2,5	2,5					30	30
RP_3							0	0			7	7					30	30
RP_4	0	8,5	-20	0	8,5	8,5	-20	-20	8,5	8,5	-20	-20	15 (25 Trocknen)	5	5-30	15000		
RP_5							0	0										

Tabelle F.3: Parameter SFV-Sonde bei den Ausrundungs-Chargen und RP-Chargen.

Sondeneinstellung	
Abstand Sonde zur Behälterwand [cm]	2,0 – 8,5
Winkel Sonde [°]	-20 bis 65
Interne DruckluftEinstellung SFV-Sonde [l/min]	15
Externe DruckluftEinstellung SFV-Sonde [l/min]	5
Maximales Loading je nach Messstelle [%]	5 – 30
Ringspeicher Messstelle [-]	15000

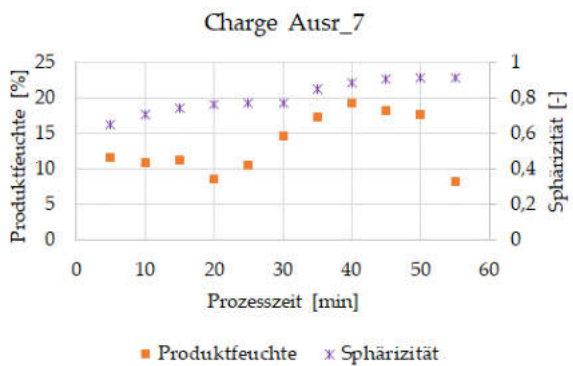
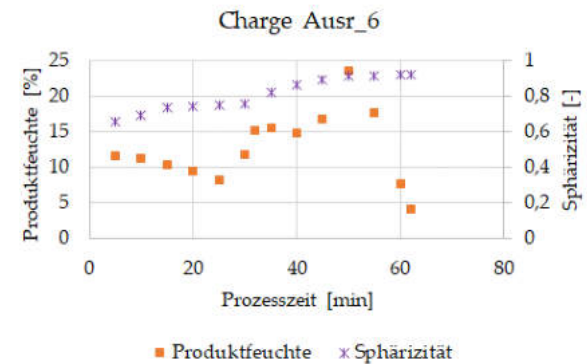
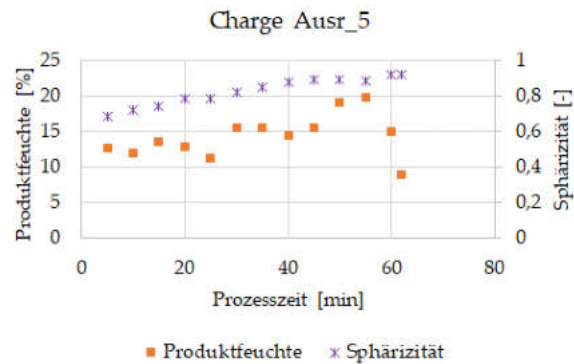
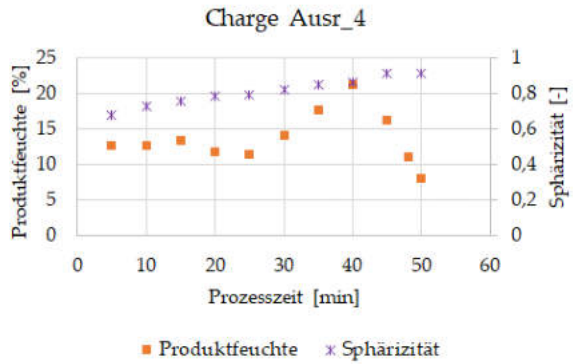
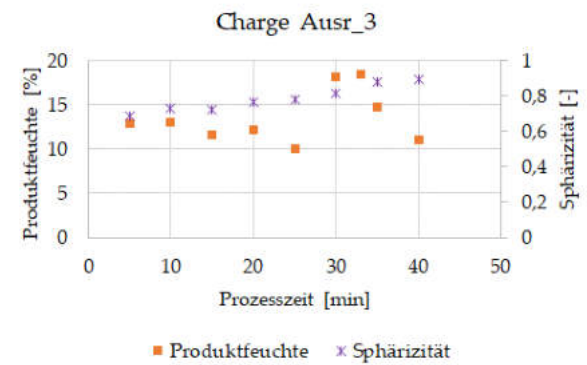
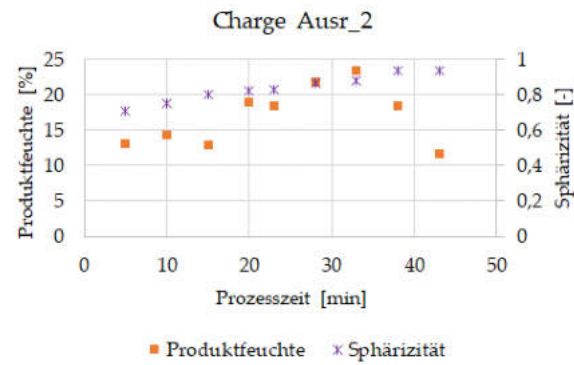
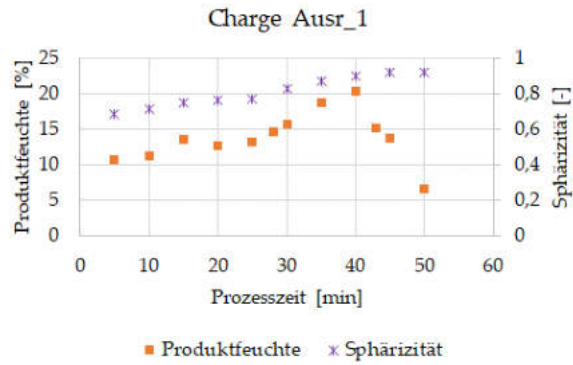


Abbildung F.1: Sphärizität und Produktfeuchte gegen die Prozesszeit (Chargen: Ausr\_1 – 7).

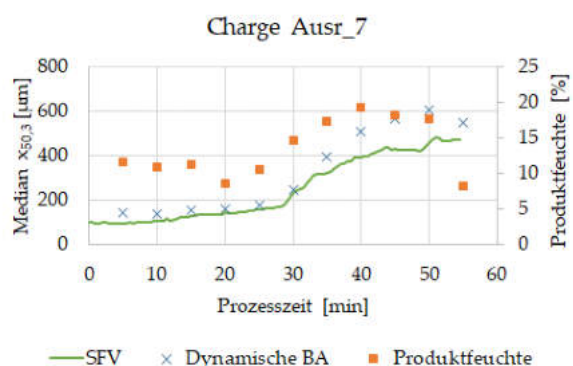
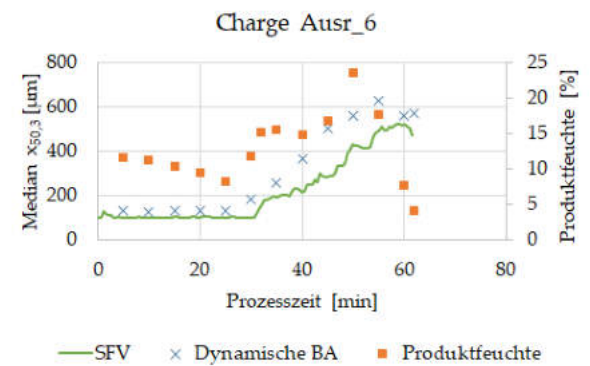
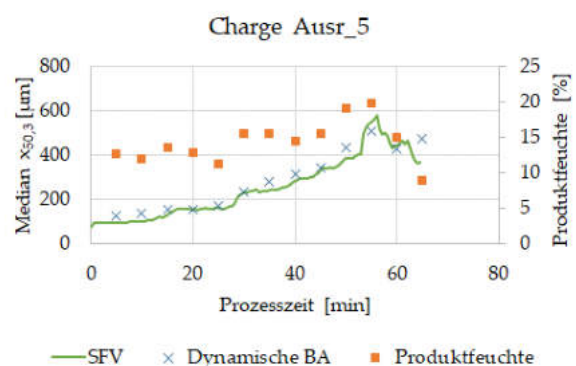
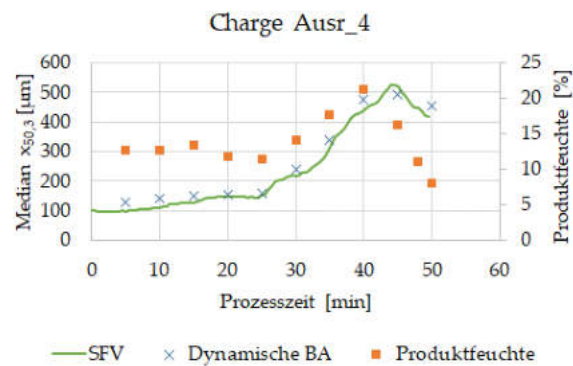
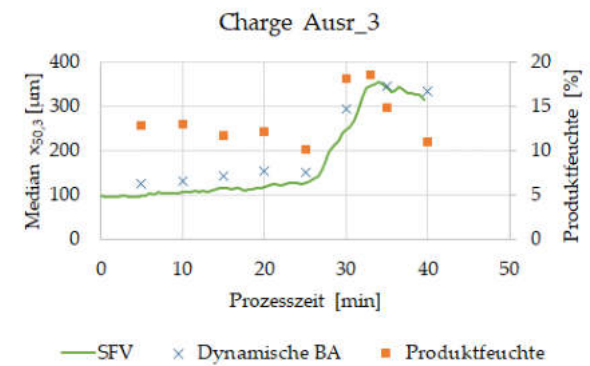
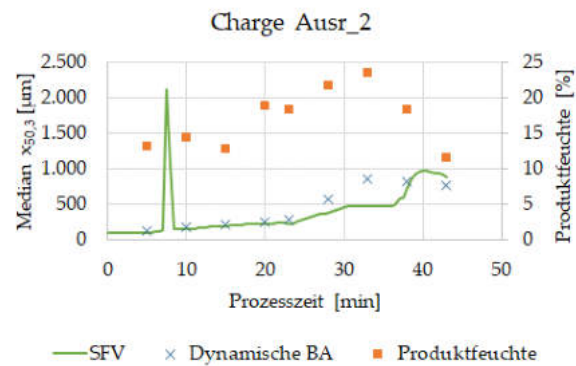
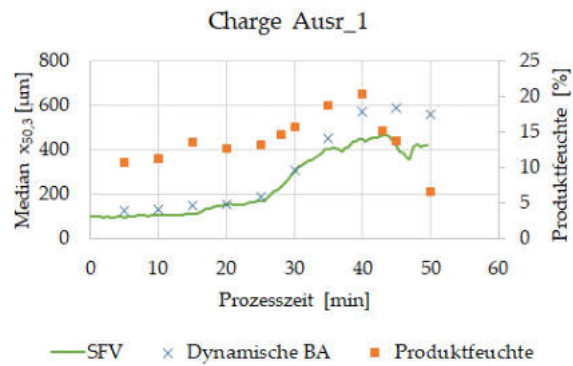


Abbildung F.2: Produktfeuchte und Median  $x_{50,3}$  gegen Prozesszeit, SFV und DBA, Chargen: Ausr\_1 – 7.

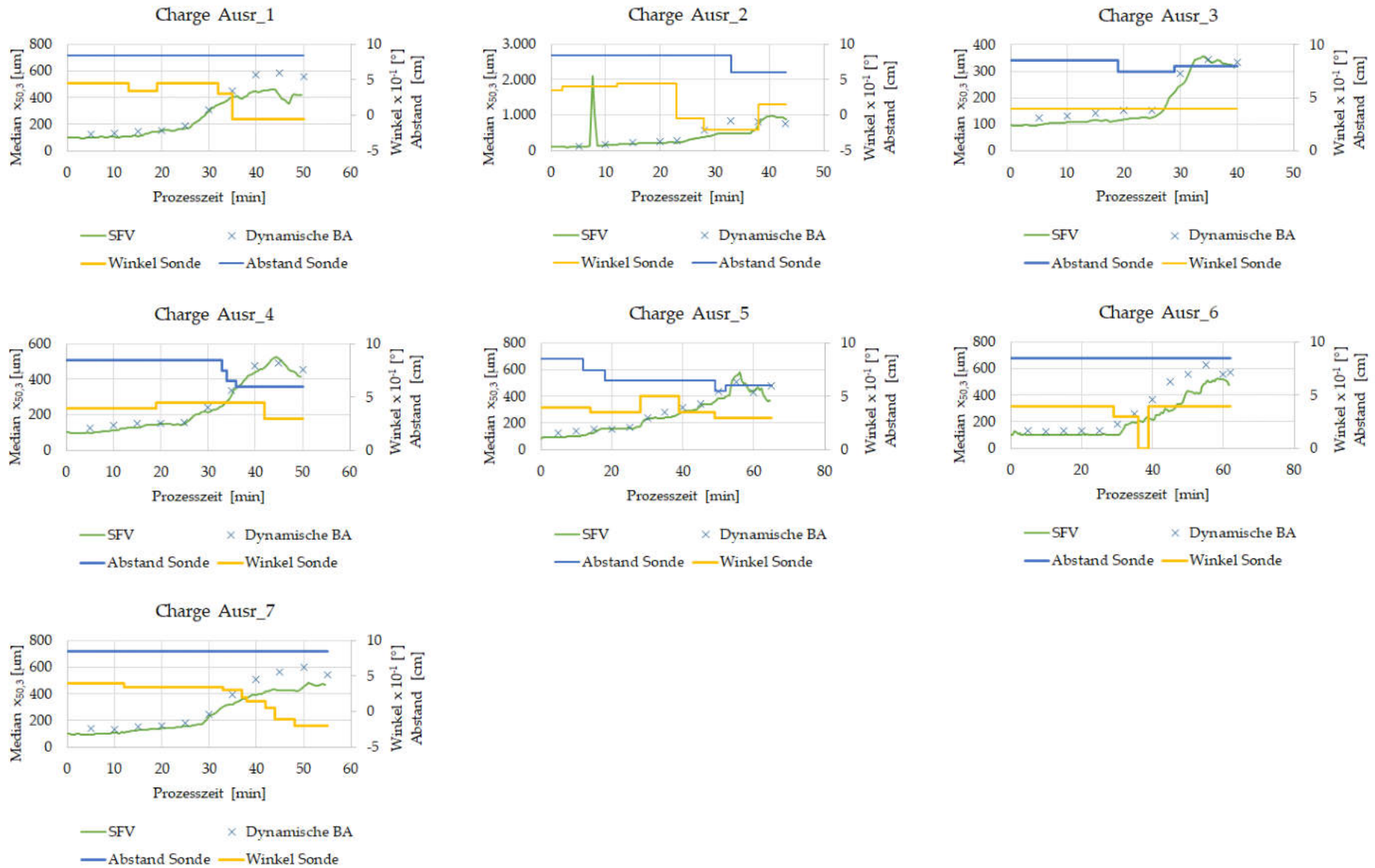


Abbildung F.3: Median  $x_{50,3}$ , Winkel und Abstand des Dispergierers gegen Prozesszeit, SFV und DBA, Chargen: Ausr\_1 – 7.

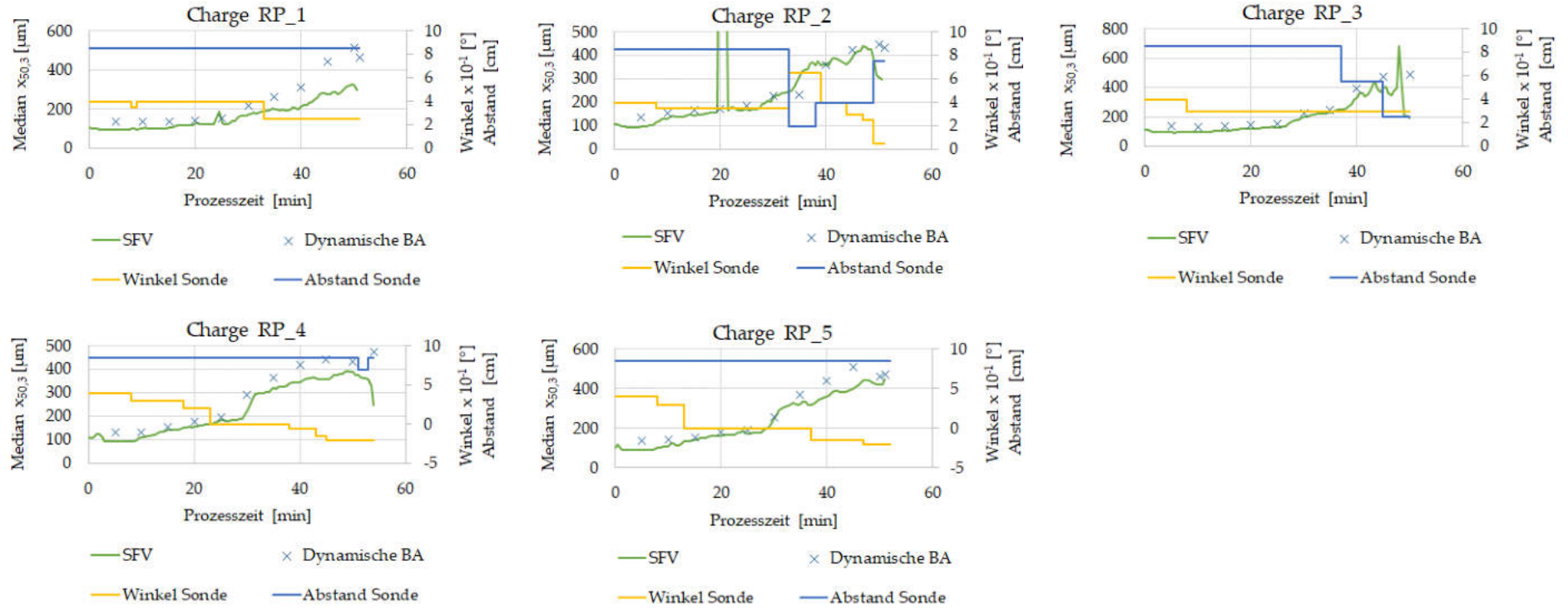


Abbildung F.4: Median  $x_{50,3}$ , Winkel und Abstand des Dispergierers gegen Prozesszeit, SFV und DBA, Chargen: RP\_1 – 5.

Anhang G: Kalibriergerade Natriumbenzoat mit UV-VIS-Spektroskopie und HPLC und Vergleich der Analysemethoden anhand ausgewählter Chargen aus dem Screening-Versuchsplan

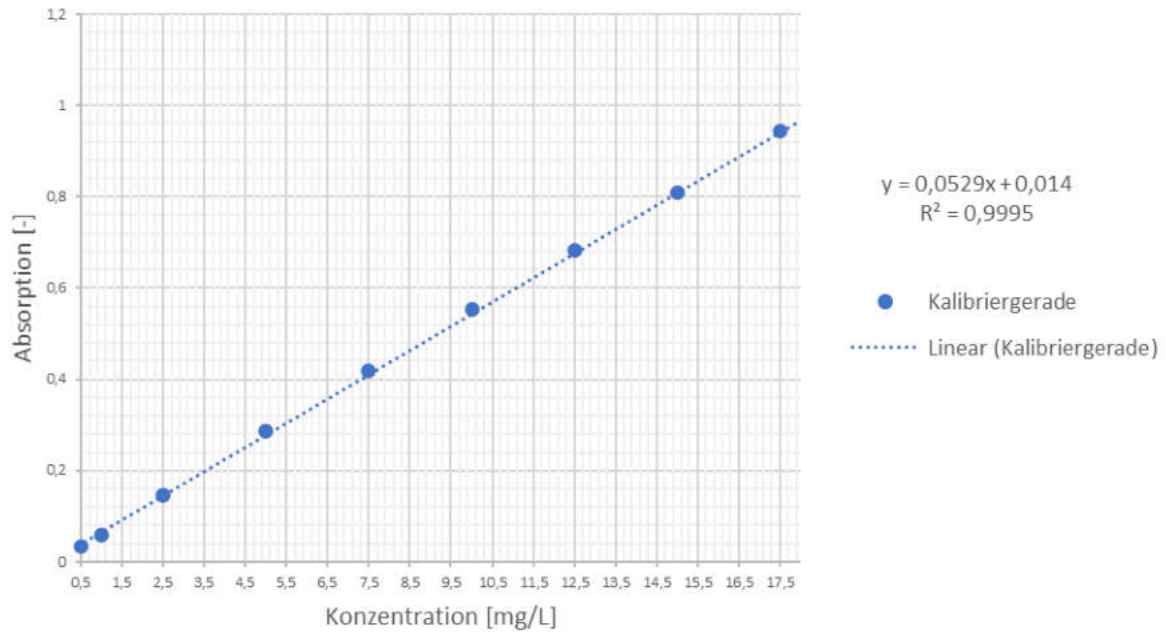


Abbildung G.1: Kalibriergerade UV-VIS-Spektroskopie, Natriumbenzoat in Wasser.

Tabelle G.1: Daten zur Kalibriergeraden UV-VIS.

Probe	Absorption			Konzentration [mg/L]
	1. Messung	2. Messung	Mittelwert Absorption	
1	0,014	0,012	0,013	0,1
2	0,033	0,034	0,034	0,5
3	0,06	0,06	0,060	1
4	0,148	0,146	0,147	2,5
5	0,288	0,285	0,287	5
6	0,419	0,42	0,420	7,5
7	0,551	0,554	0,553	10
8	0,684	0,682	0,683	12,5
9	0,81	0,807	0,809	15
10	0,943	0,943	0,943	17,5
11	1,056	1,056	1,056	20

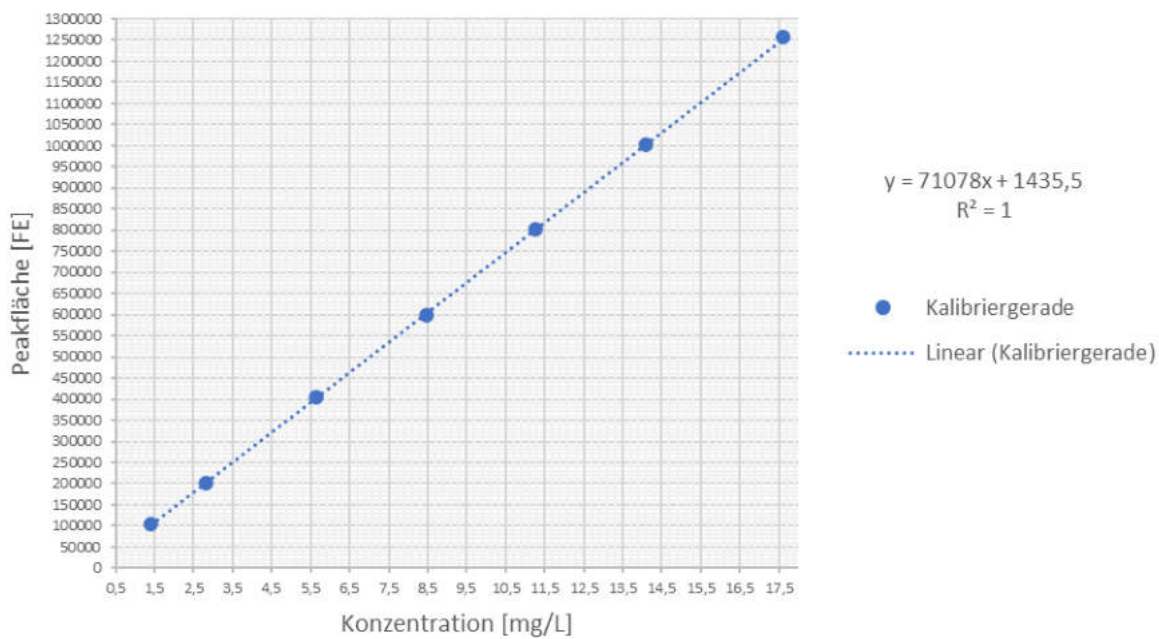


Abbildung G.2: Kalibriergerade HPLC Natriumbenzoat in Ammoniumacetat-Puffer.

Tabelle G.2: Daten zur Kalibriergeraden der HPLC (Natriumbenzoat).

Probe	Peakfläche [FE]			Mittelwert [FE]	Konzentration [mg/L]
	Peakfläche 1	Peakfläche 2	Peakfläche 3		
1	103908	99912	106633	103484	1,41
2	199334	203408	201450	201397	2,82
3	402648	405399	403474	403840	5,64
4	597969	602699	594835	598501	8,46
5	801274	804432	803843	803183	11,28
6	998010	1001099	1010158	1003089	14,10
7	1260758	1257110	1250421	1256096	17,63

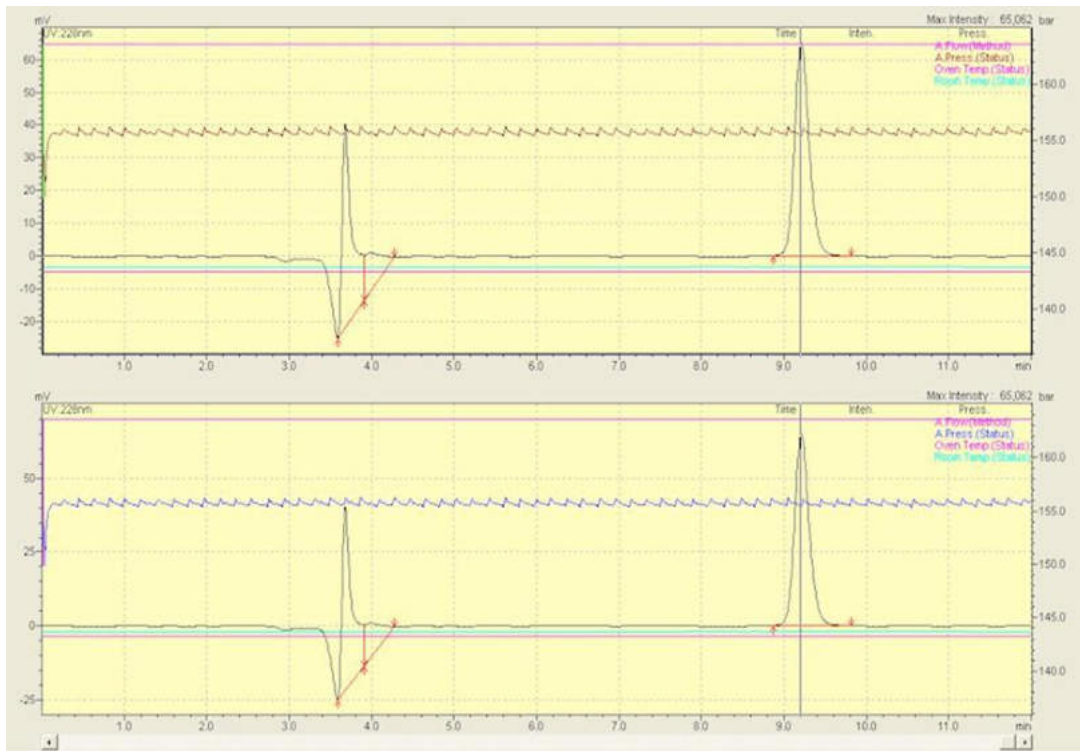


Abbildung G.3: Zwei Beispielchromatogramme zur Bestimmung des Natriumbenzoat-Gehalts der Charge SCR\_4.

Tabelle G.3: Gehalte Natriumbenzoat und Standardabweichungen der Chargen SCR\_4, SCR\_16 und SCR\_20 mit UV-VIS-Spektroskopie und HPLC.

Probe	UV-VIS-Spektroskopie			HPLC		
	Gehalt [%]	Gehalt MW [%]	SD [%]	Gehalt [%]	Gehalt MW [%]	SD [%]
SCR_4_1	84,8	82,2	2,9	82,5	81,6	0,7
SCR_4_2	84,5					
SCR_4_3	78,2					
SCR_4_4	83,2					
SCR_4_5	78,9					
SCR_4_6	83,7					
SCR_16_1	97,0	97,3	6,5	98,2	97,9	1,1
SCR_16_2	90,8					
SCR_16_3	89,5					
SCR_16_4	98,7					
SCR_16_5	101,3					
SCR_16_6	106,7					
SCR_20_1	113,4	113,7	2,7	115,2	113,9	1,1
SCR_20_2	117,3					
SCR_20_3	115,6					
SCR_20_4	114,5					
SCR_20_5	111,4					
SCR_20_6	109,8					



## Anhang H: Sondenparameter und Ergebnisse zum Median $x_{50,3}$ der RAC-, CRP- und WC-Chargen

Tabelle H.1: Sondenparameter der RAC-, CRP-, WC-Chargen.

Prozessparameter	RAC-Chargen	CRP-Chargen	WC-Chargen
Abstand Sonde zur Behälterwand [cm]	8,5	3,0 – 8,5	3
Winkel Sonde [°]	0 – 45	90	
Interne Drucklufteinstellung [l/min]	15 (15 – 20*)		
Externe Drucklufteinstellung [l/min]	5		
Maximales Loading [%]	15		
Ringspeicher Messstelle [-]	15000		

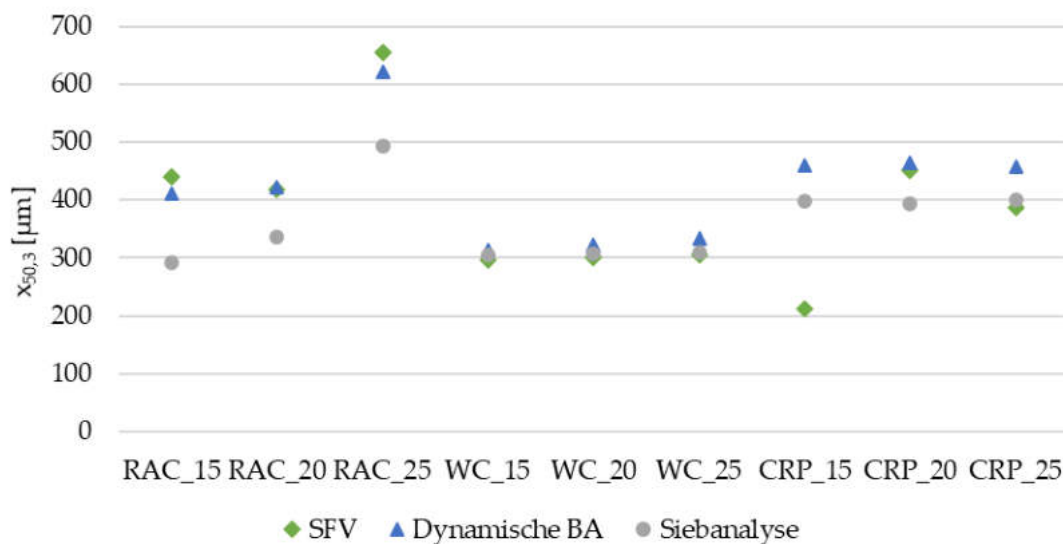


Abbildung H.1: Median  $x_{50,3}$  nach Prozessende. SFV, DBA und Siebanalyse. RAC-, WC- und CRP-Prozess mit verschiedenen Konzentrationen an Eudragit: 15, 20, 25% (m/m).

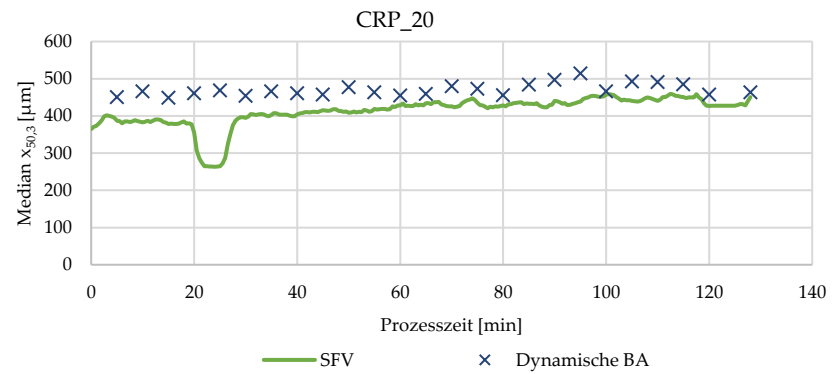
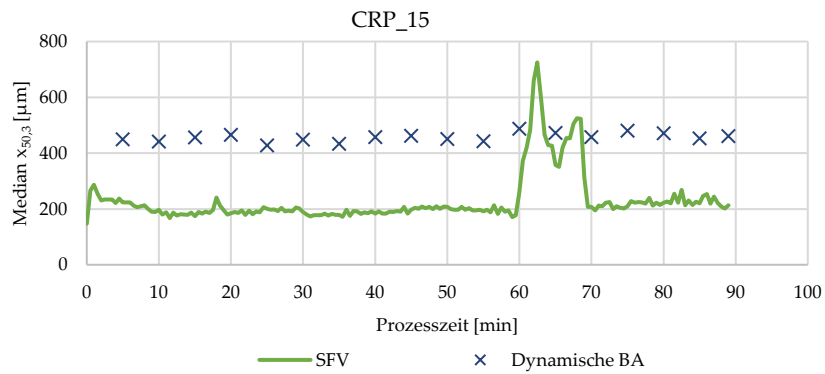
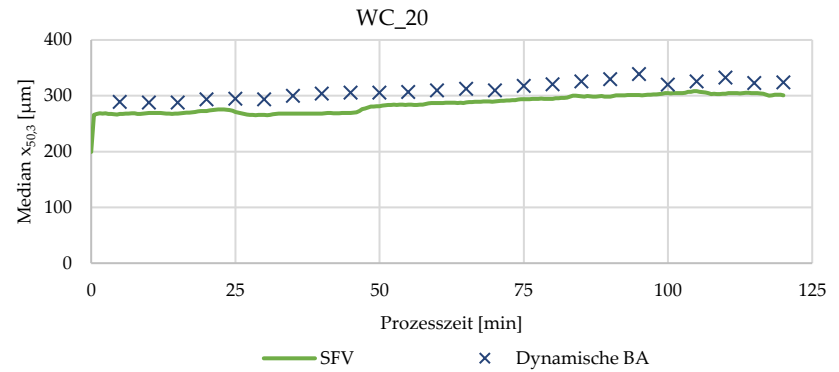
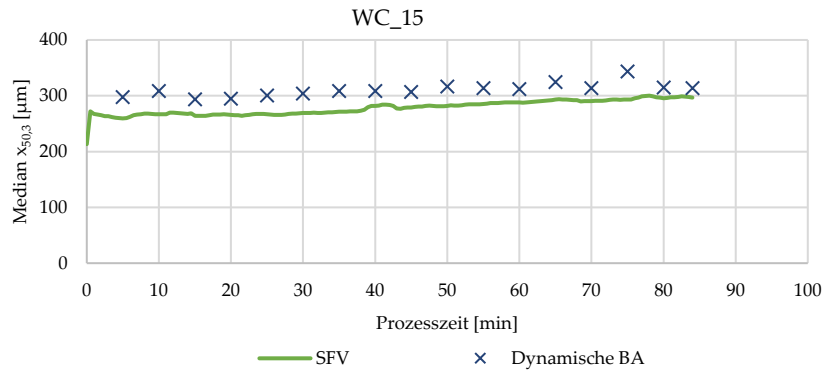
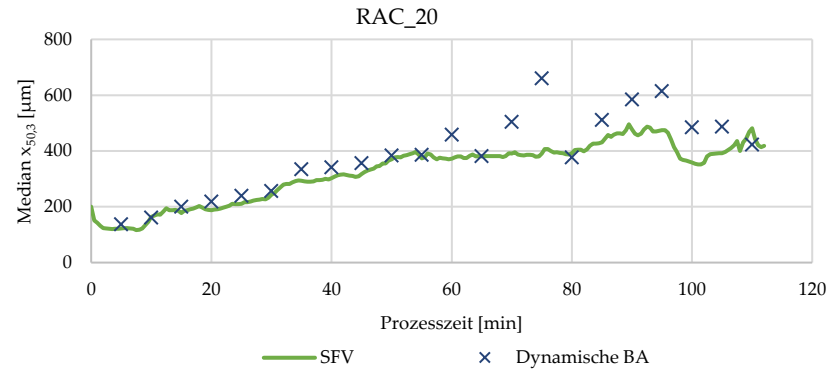
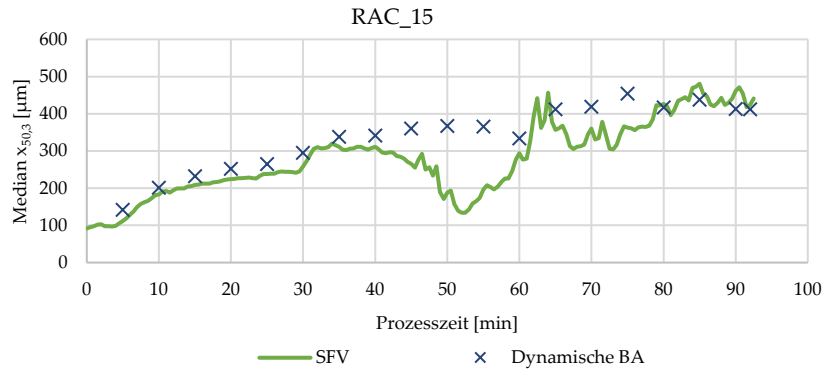


Abbildung H.2: Median  $x_{50,3}$  gegen Prozesszeit, SFV und DBA, RAC-, WC- und CRP-Prozess.

## Anhang I: Linearisierung der Freisetzungskurven der RAC-, CRP- und WC-Chargen mittels Sigma-Minus-Plot

Tabelle I.1: Berechnung der Halbwertszeiten, bei denen die Hälfte des Arzneistoffs freigesetzt wurde.

Charge	RAC_15	RAC_20	RAC_25	CRP_15	CRP_20	CRP_25	WC_15	WC_20	WC_25
Geschwindigkeitskonstante „k“ [1/min]	0,060	0,025	0,007	0,037	0,051	0,005	0,024	0,017	0,011
Halbwertszeit [min]	11,6	28,1	93,7	19,0	13,6	150,7	29,4	40,5	61,9

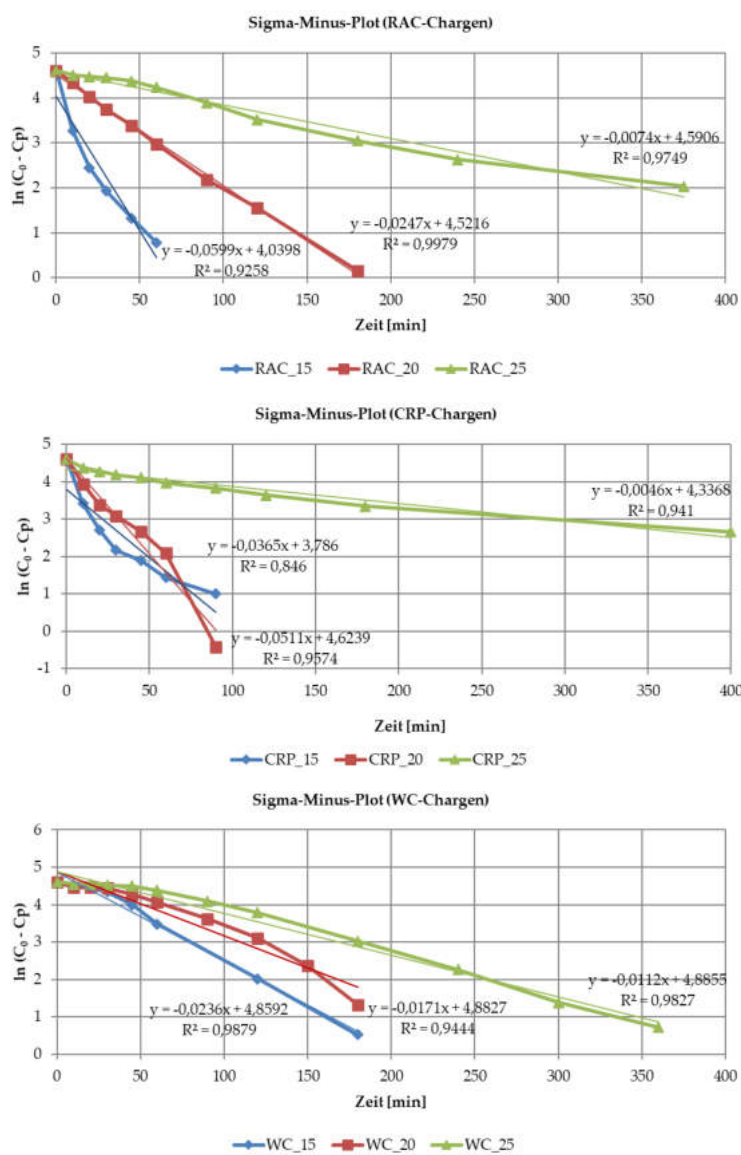


Abbildung I.2: Sigma-Minus-Plots der Chargen RAC, WC und CRP.

## Anhang J: Berechnung der Druckhaltezeit bei Rundläuferpressen

Die Druckhaltezeit (DHZ) der verwendeten Tablettenpresse Universal Perfecta II lässt sich wie folgt berechnen [176]:

$$DHZ = \frac{(KFSK \cdot n_{Stempel} \cdot 3600000 \text{ ms})}{(\pi \cdot d_{Matrizenkreis} \cdot TPH)}, \quad (J.1)$$

KFSK = Kontaktfläche Stempelkopf zur Druckrolle [mm],  $n_{Stempel}$  = Anzahl Stempelpaare,  
 $d_{Matrizenkreis}$  = Durchmesser Matrizenkreis, Strecke zweier gegenüberliegender Matrizen [mm],  
TPH = Tabletten pro Stunde.

Die Druckhaltezeit für die Tablettierung der Screening-Chargen beträgt:

$$DHZ = \frac{(12,5 \text{ mm} \cdot 24 \cdot 3600000 \text{ ms})}{(\pi \cdot 310 \text{ mm} \cdot 37440)} = 29,6 \text{ ms}. \quad (J.2)$$

## Anhang K: Ergebnisse zu Friabilität, Abrieb, Zerfallszeit, Bruchfestigkeit und Massegleichförmigkeit der Tabletten nach den Methoden des EAB

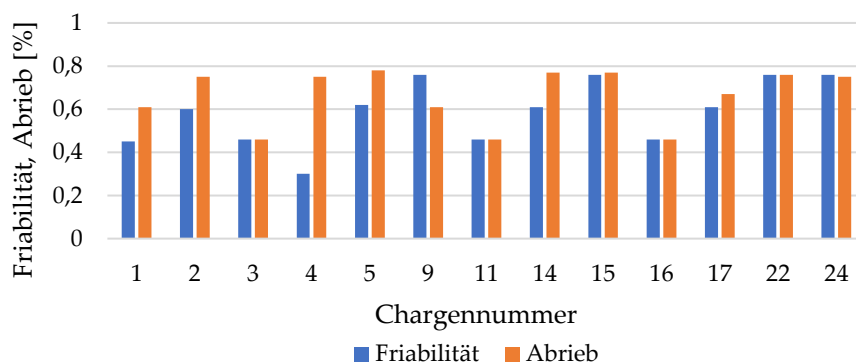


Abbildung K.1: Friabilität und Abrieb der Tablettierchargen.

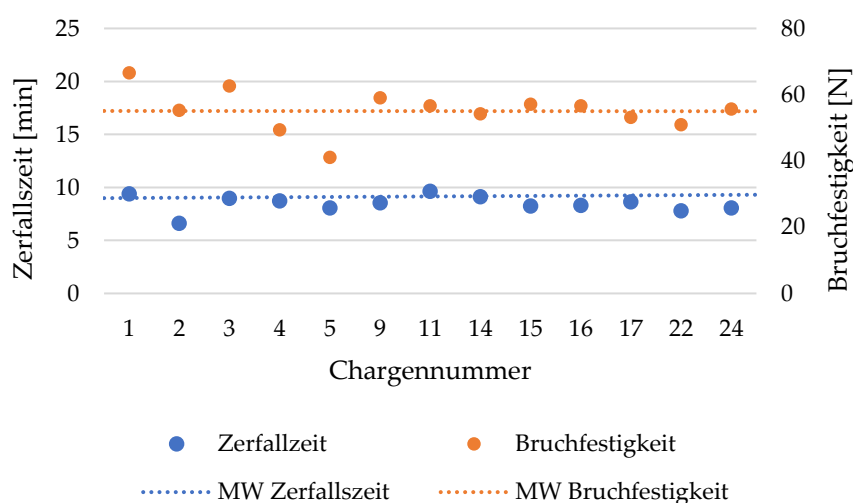


Abbildung K.2: Zerfallszeit und Bruchfestigkeit der Tablettierchargen.

Tabelle K.1: Massegleichförmigkeit der Tablettierchargen.

Charge	Mittelwert [mg]	Sollbereich 1 $\pm 7,5\%$ [mg]	Anzahl Abweichungen	Sollbereich 2 $\pm 15\%$ [mg]	Anzahl Abweichungen	Entspricht [ja/nein]
1	210,9	$\pm 15,8$	0	$\pm 31,6$	0	ja
2	213,6	$\pm 16,2$	0	$\pm 32,1$	0	ja
3	212,9	$\pm 16,0$	0	$\pm 32,0$	0	ja
4	208,1	$\pm 15,6$	0	$\pm 31,2$	0	ja
5	209,2	$\pm 15,7$	0	$\pm 31,4$	0	ja
9	211,1	$\pm 15,8$	0	$\pm 31,7$	0	ja
11	212,6	$\pm 15,9$	0	$\pm 31,9$	0	ja
14	211	$\pm 15,8$	0	$\pm 31,7$	0	ja
15	211,5	$\pm 15,9$	0	$\pm 31,7$	0	ja
16	211,2	$\pm 15,84$	0	$\pm 31,7$	0	ja,
17	210,6	$\pm 15,8$	0	$\pm 31,6$	0	ja
22	209,9	$\pm 15,7$	0	$\pm 31,5$	0	ja
24	210,9	$\pm 15,8$	0	$\pm 31,6$	0	ja

## Literaturverzeichnis

- [1] Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A., Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, 2nd ed., ECV, Editio-Cantor-Verl., Aulendorf, 2002.
- [2] Uhlemann, H., Mörl, L., Wirbelschicht-Sprühgranulation, 1st ed., Springer, Berlin, 2014.
- [3] Zimmermann, I., Pharmazeutische Technologie: Industrielle Herstellung und Entwicklung von Arzneimitteln, Springer Berlin Heidelberg, 1998.
- [4] Fahr, A., Pharmazeutische Technologie: Für Studium und Beruf, 12th ed., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2015.
- [5] Serno, P., Kleinebudde, P., Knop, K., Granulieren: Grundlagen, Verfahren, Formulierungen, 2nd ed., ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany), 2016.
- [6] Lippold, B.C., Müller-Goymann, C., Schubert, R., Pharmazeutische Technologie: Mit Einführung in Biopharmazie und Biotechnologie, 10th ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2017.
- [7] Bouffard, J., Dumont, H., Bertrand, F., Legros, R., Optimization and scale-up of a fluid bed tangential spray roto granulation process, *International Journal of Pharmaceutics* 335 (2007) 54–62.
- [8] Parikh, D.M., How to optimize fluid bed processing technology: Part of the expertise in pharmaceutical process technology series, Elsevier Academic Press, London, San Diego, Cambridge, MA, Oxford, 2017.
- [9] Wiegel, D., Eckardt, G., Priese, F., Wolf, B., In-line particle size measurement and agglomeration detection of pellet fluidized bed coating by Spatial Filter Velocimetry, *Powder Technology* 301 (2016) 261–267.
- [10] Petrak, D., Eckardt, G., Dietrich, S., Köhler, M., Wiegel, D., Wolf, B., Priese, F., Jacob, M., Inline-Messung von Schichtdicke, Agglomeratanteil und Sprühtrocknung beim Pelletcoating in der Wirbelschicht: Einsatz einer Inline-Partikelsonde als PAT-Instrument zur Echtzeit-Überwachung, *Die Pharmazeutische Industrie* 80 (2018) 262–270.
- [11] Priese, F., Wolf, B., Development of high drug loaded pellets by Design of Experiment and population balance model calculation, *Powder Technology* 241 (2013) 149–157.

- [12] Ehlers, H., Liu, A., Rääkkönen, H., Hatara, J., Antikainen, O., Airaksinen, S., Heinämäki, J., Lou, H., Yliruusi, J., Granule size control and targeting in pulsed spray fluid bed granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 377 (2009) 9–15.
- [13] Närvänen, T., Lipsanen, T., Antikainen, O., Rääkkönen, H., Yliruusi, J., Controlling granule size by granulation liquid feed pulsing, *International Journal of Pharmaceutics* 357 (2008) 132–138.
- [14] Burggraefe, A., van den Kerkhof, T., Hellings, M., Remon, J.P., Vervaet, C., de Beer, T., Evaluation of in-line spatial filter velocimetry as PAT monitoring tool for particle growth during fluid bed granulation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 76 (2010) 138–146.
- [15] Schmidt-Lehr, S., Moritz, H.-U., Jürgens, K.C., Online-control of the particle size during fluid-bed granulation: Evaluation of a novel laser probe for a better control of particle size in fluid-bed granulation, *Die Pharmazeutische Industrie* 69 (2007) 478–484.
- [16] Foltmann, F., Knop, K., Kleinebudde, P., Pein, M., In-line spatial filtering velocimetry for particle size and film thickness determination in fluidized-bed pellet coating processes, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 88 (2014) 931–938.
- [17] Hudovornik, G., Korasa, K., Vrečer, F., A study on the applicability of in-line measurements in the monitoring of the pellet coating process, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 75 (2015) 160–168.
- [18] Dietrich, S., Petrak, D., In-Line Particle Size Characterization of Multiparticulate Systems, in: A.R. Rajabi-Siahboomi (Ed.), *Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing*, Springer, New York, 2017.
- [19] Stöckel, P., Dietrich, S., Petrak, D., Inline-Partikelmessung in der Wirbelschicht, *Die Pharmazeutische Industrie* 75 (2013) 1–9.
- [20] Priese, F., Entwicklung von überzogenen Pellets mit funktionellen Schichten in der diskontinuierlichen Wirbelschichttechnik, *Dissertation Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg*, 2014.
- [21] Bohnet, M., *Mechanische Verfahrenstechnik*, 1st ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2007.

- [22] Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P., Asche, H. (Eds.), *Pharmazeutische Technologie*, 2nd ed., Thieme, Stuttgart, New York, 1991.
- [23] Wadher, K., Trivedi, R., Wankhede, N., Kale, M., Umekar, M., 3D printing in pharmaceuticals: An emerging technology full of challenges, *Annales Pharmaceutiques Francaises* 79 (2020) 107–118.
- [24] Awad, A., Fina, F., Goyanes, A., Gaisford, S., Basit, A.W., 3D printing: Principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering, *International Journal of Pharmaceutics* 586 (2020) 119594.
- [25] Fina, F., Goyanes, A., Madla, C.M., Awad, A., Trenfield, S.J., Kuek, J.M., Patel, P., Gaisford, S., Basit, A.W., 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering, *International Journal of Pharmaceutics* 547 (2018) 44–52.
- [26] Schubert, H., *Handbuch der Mechanischen Verfahrenstechnik*, John Wiley & Sons, Hoboken, 2012.
- [27] Heinze, G., *Handbuch der Agglomerationstechnik*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
- [28] Stieß, M., *Partikeltechnologie*, 3rd ed., Springer, Berlin, 2009.
- [29] Löffler, F., Raasch, J., *Grundlagen der mechanischen Verfahrenstechnik*, Vieweg, Braunschweig, 1992.
- [30] Wu, D., Zhou, P., Wang, G., Zhao, B., Howes, T., Chen, W., Modeling of capillary force between particles with unequal contact angle, *Powder Technology* 376 (2020) 390–397.
- [31] Murase, K., Mochida, T., Sagawa, Y., Sugama, H., Estimation on the strength of a liquid bridge adhered to three spheres, *Advanced Powder Technology* (2008) 349–367.
- [32] Kruyt, N.P., Millet, O., An analytical theory for the capillary bridge force between spheres, *Journal of Fluid Mechanics* 812 (2017) 129–151.
- [33] Terrazas-Velarde, K., Peglow, M., Tsotsas, E., Kinetics of fluidized bed spray agglomeration for compact and porous particles, *Chemical Engineering Science* 66 (2011) 1866–1878.
- [34] Surasani, V.K., Metzger, T.A., Tsotsas, E., Influence of heating mode on drying behavior of capillary porous media: Pore scale modeling, *Chemical Engineering Science* 63 (2008) 5218–5228.



- [35] Panda, D., Supriya, B., Kharaghani, A., Tsotsas, E., Surasani, V.K., Lattice Boltzmann simulations for micro-macro interactions during isothermal drying of bundle of capillaries, *Chemical Engineering Science* 220 (2020) 115634.
- [36] Rumpf, H., *Particle Technology*, Chapman and Hall, London, 1990.
- [37] Mortimer, C.E., Müller, U., Beck, J., *Chemie: Das Basiswissen der Chemie*, 12th ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2015.
- [38] Gotoh, K. (Ed.), *Powder Technology Handbook*, 2nd ed., Dekker, New York, NY, 1997.
- [39] Kleinebudde, P., Knop, K., Chapter 17 Direct Pelletization of Pharmaceutical Pellets in Fluid-Bed Processes, in: A.D. Salman (Ed.), *Handbook of Powder Technology, Granulation*, 1st ed., Elsevier, Amsterdam, 2007, pp. 779–811.
- [40] Pietsch, W., Rumpf, H., Haftkraft, Kapillardruck, Flüssigkeitsvolumen und Grenzwinkel einer Flüssigkeitsbrücke zwischen zwei Kugeln, *Chemie Ingenieur Technik* 39 (1967) 885–893.
- [41] Pietsch, W., Size Enlargement by Agglomeration, in: M.E. Fayed, L. Otten (Eds.), *Handbook of Powder Science & Technology*, Springer US, Boston, MA, 1997, pp. 202–377.
- [42] Leuenberger, H., Bier, H., Sucker, H., Determination of the liquid requirement for a conventional granulation process, *German Chemical Engineering* 4 (1981) 13–18.
- [43] Lieberman, H.A., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, 2nd ed., Dekker, New York, NY, 1990.
- [44] Parikh, D.M. (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 2nd ed., Taylor & Francis, Boca Raton, 2005.
- [45] Moest, T. (Ed.), *In-Prozess-Kontrolle fester Arzneiformen: Aktuelle On-line-Methode ; APV-Seminar vom 7. - 9. November 1988 in Darmstadt*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1990.
- [46] Zogg, M., *Einführung in die mechanische Verfahrenstechnik*, 3rd ed., Teubner, Stuttgart, 1993.
- [47] Dialer, K., Onken, U., Leschonski, K., *Grundzüge der Verfahrenstechnik und Reaktionstechnik*, Hanser, München, 1986.

- [48] Bauer, K.H., *Überzogene Arzneiformen: Grundlagen, Herstellungstechnologien, biopharmazeutische Aspekte, Prüfungsmethoden und Rohstoffe*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1988.
- [49] Korakianiti, E.S., Rekkas, D.M., Dallas, P.P., Choulis, N.H., Sequential optimization of a pelletization process in a fluid bed rotor granulator, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 14 (2004) 207–214.
- [50] Pašić, M., Betz, G., Hadžidedić, Š., Kocova El-Arini, S., Leuenberger, H., Investigation and development of robust process for direct pelletization of lansoprazole in fluidized bed rotary processor using experimental design, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 20 (2010) 367–376.
- [51] Neuwirth, J., Antonyuk, S., Heinrich, S., Jacob, M., CFD–DEM study and direct measurement of the granular flow in a rotor granulator, *Chemical Engineering Science* 86 (2013) 151–163.
- [52] Zema, L., Palugan, L., Cerea, M., Foppoli, A., Maroni, A., Sangalli, M.E., Pelletization of a  $\beta$ -cyclodextrin-acetaminophen interaction compound in a rotary fluid bed granulator: An optimization study, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 18 (2008) 197–202.
- [53] Kristensen, J., Schaefer, T., Kleinebudde, P., Direct pelletization in a rotary processor controlled by torque measurements. Part 1: Influence of process variables, *Pharmaceutical Development and Technology* 5 (2000) 247–256.
- [54] Kristensen, J., Schaefer, T., Kleinebudde, P., Direct pelletization in a rotary processor controlled by torque measurements. Part 2: Effects of changes in the content of microcrystalline cellulose, *AAPS PharmSci* 2 (2000) E24.
- [55] Priese, F., Frisch, T., Wolf, B., Comparison of film-coated retarded release pellets manufactured by layering technique or by bed rotor pelletization, *Pharmaceutical Development and Technology* 20 (2015) 417–425.
- [56] Vertommen, J., Jaucot, B., Rombaut, P., Kinget, R., Improvement of the material motion in a rotary processor, *Pharmaceutical Development and Technology* 1 (1996) 365–371.
- [57] Vertommen, J., Kinget, R., The influence of five selected processing and formulation variables on the particle size, particle size distribution, and friability

- of pellets produced in a rotary processor, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 23 (1997) 39–46.
- [58] Gu, L., Liew, C.V., Heng, P.W.S., Wet spheronization by rotary processing - A multistage single-pot process for producing spheroids, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 30 (2004) 111–123.
- [59] Yamanaka, K., Nishiyama, K., Takei, N., Centrifugal tumbling granulating-coating apparatus, method of granulating and coating powder or granular material by use of the apparatus. United States Patent.  
<https://patents.google.com/patent/US5904951A/en>. Accessed 26 March 2022.
- [60] Pisek, R., Planinsek, O., Tus, M., Srcic, S., Influence of rotational speed and surface of rotating disc on pellets produced by direct rotor pelletization, *Die Pharmazeutische Industrie* 62 (2000) 312–319.
- [61] IPC Process-Center GmbH & Co. KG, 2021. <https://www.ipc-dresden.de/pelletierung-60.html>. Accessed 6 April 2021.
- [62] Göber, B., Surmann, P., Dingermann, T. (Eds.), *Arzneimittelkontrolle: Grundlagen und Methoden der Prüfung und Standardisierung von Arzneimitteln*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2005.
- [63] Seville, J.P.K., Wu, C.-Y., *Particle Technology and Engineering: An Engineer's Guide to Particles and Powders : Fundamentals and Computational Approaches*, Butterworth-Heinemann, Oxford, UK, 2016.
- [64] Vasić, S., Grobéty, B., Kuebler, J., Graule, T., Baumgartner, L., XRCT characterisation of Ti particles inside porous Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *Materials Characterization* 61 (2010) 653–660.
- [65] Neumann, J., Simon, J.-W., Reese, S., Digital sieving of irregular 3D particles: A study using XRCT and statistically similar synthetic data, *Powder Technology* 338 (2018) 1001–1015.
- [66] Müller, W., *Mechanische Verfahrenstechnik und ihre Gesetzmäßigkeiten*, 2nd ed., Oldenbourg, München, 2014.
- [67] Wadell, H., Volume, shape, and roundness of rock particles, *The Journal of Geology* 40 (1932) 443–451.
- [68] Retsch Technology, *Handbuch Korngrößenmesssystem Camsizer*, Haan, 2007.
- [69] Allen, T., *Particle Size Measurement*, 5th ed., Chapman & Hall, London, 1996.

- [70] Hess, W.F., Nutzen aktueller Partikelmesstechnik zur Beurteilung verfahrenstechnischer Prozesse, in: U. Teipel (Ed.), *Produktgestaltung in der Partikeltechnologie*. Symposium Partikeltechnologie 14. und 15. November 2002, Pfinztal, Fraunhofer-IRB-Verl., Stuttgart, 2002, pp. 551–568.
- [71] Allen, T., *Powder Sampling and Particle Size Determination*, Elsevier, Amsterdam, 2003.
- [72] *Guidance for Industry PAT: A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*, 2004.  
<https://www.fda.gov/media/71012/download>. Accessed 23 December 2020.
- [73] Europäische Kommission, Annex 17: Real Time Release Testing and Parametric Release, 2018. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2018\\_annex17\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2018_annex17_en.pdf). Accessed 23 December 2020.
- [74] Silva, A.F.T., Burggraefe, A., Denon, Q., van der Meeren, P., Sandler, N., van den Kerkhof, T., Hellings, M., Vervaet, C., Remon, J.P., Lopes, J.A., de Beer, T., Particle sizing measurements in pharmaceutical applications: Comparison of in-process methods versus off-line methods, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 85 (2013) 1006–1018.
- [75] Fischer, C., Beitrag zur Inline-Messung von Partikelgrößenverteilungen in Wirbelschichtprozessen, Dissertation Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2019.
- [76] Fischer, C., Peglow, M., Tsotsas, E., Restoration of particle size distributions from fiber-optical in-line measurements in fluidized bed processes, *Chemical Engineering Science* 66 (2011) 2842–2852.
- [77] Agimelen, O.S., Jawor-Baczynska, A., McGinty, J., Dziewierz, J., Tachtatzis, C., Cleary, A., Haley, I., Michie, C., Andonovic, I., Sefcik, J., Mulholland, A.J., Integration of in situ imaging and chord length distribution measurements for estimation of particle size and shape, *Chemical Engineering Science* 144 (2016) 87–100.
- [78] Schaeper, M., *Mehrdimensionale Ortsfiltertechnik*, Springer Fachmedien, Wiesbaden, 2014.

- [79] Gerald, A.S.F., Photo-electric system. United States Patent.  
<https://patentimages.storage.googleapis.com/91/69/0a/86f84bf6668803/US2016036.pdf>. Accessed 27 November 2020.
- [80] Ator, J.T., Image-velocity sensing with parallel-slit reticles, *Journal of the Optical Society of America* 53 (1963) 1416–1422.
- [81] Aizu, Y., Asakura, T., *Spatial Filtering Velocimetry: Fundamentals and Applications*, Springer, Berlin, 2006.
- [82] Schaeper, M., Damaschke, N., Fourier-based layout for grating function structure in spatial filtering velocimetry, *Measurement Science and Technology* 28 (2017) 55008.
- [83] Petrak, D., Köhler, M., Rosenfeld, K., Przybilla, E., Dietrich, S., Fibreoptical spatial filter velocimeter for measurement of local liquid velocity, *Flow Measurement and Instrumentation* 7 (1996) 231–236.
- [84] Aizu, Y., Asakura, T., Principles and development of spatial filtering velocimetry, *Applied Physics B* 43 (1987) 209–224.
- [85] Köhler, M., Inline particle sizing for process control of fluid bed and high shear mixing processes, in: E. Tsotsas, T. Metzger, M. Peglow (Eds.), *Drying 2010: Proceedings of the 17th International Drying Symposium (IDS 2010)*, Docupoint, Barleben-Magdeburg, 2010.
- [86] Petrak, D., Dietrich, S., Eckardt, G., Köhler, M., In-line particle sizing for real-time process control by fibre-optical spatial filtering technique (SFT), *Advanced Powder Technology* 22 (2011) 203–208.
- [87] Mosler, K., Schmid, F., *Wahrscheinlichkeitsrechnung und schliessende Statistik*, 2nd ed., Springer, Berlin, 2006.
- [88] Huang, J., Goolcharran, C., Utz, J., Hernandez-Abad, P., Ghosh, K., Nagi, A., A PAT approach to enhance process understanding of fluid bed granulation using in-line particle size characterization and multivariate analysis, *Journal of Pharmaceutical Innovation* 5 (2010) 58–68.
- [89] Kukec, S., Hudovornik, G., Dreu, R., Vrečer, F., Study of granule growth kinetics during in situ fluid bed melt granulation using in-line FBRM and SFT probes, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 40 (2014) 952–959.

- [90] Langner, M., Kitzmann, I., Ruppert, A.-L., Wittich, I., Wolf, B., In-line particle size measurement and process influences on rotary fluidized bed agglomeration, *Powder Technology* 364 (2020) 673–679.
- [91] Roßteuscher-Carl, K., Fricke, S., Hacker, M.C., Schulz-Siegmund, M., In-line monitoring of particle size in a fluid bed granulator: Investigations concerning positioning and configuration of the sensor, *International Journal of Pharmaceutics* 466 (2014) 31–37.
- [92] Alshihabi, F., Vandamme, T., Betz, G., Focused beam reflectance method as an innovative (PAT) tool to monitor in-line granulation process in fluidized bed, *Pharmaceutical Development and Technology* 18 (2013) 73–84.
- [93] Ferreira, C., Cardona, J., Agimelen, O., Tachtatzis, C., Andonovic, I., Sefcik, J., Chen, Y.-C., Quantification of particle size and concentration using in-line techniques and multivariate analysis, *Powder Technology* 376 (2020) 1–11.
- [94] Hecht, T., *Physikalische Grundlagen der IR-Spektroskopie*, Springer Fachmedien, Wiesbaden, 2019.
- [95] Blanco, M., Coello, J., Iturriaga, H., MasPOCH, S., de la Pezuela, C., Near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical industry, *The Analyst* 123 (1998) 135–150.
- [96] Jue, T., Masuda, K., *Application of Near Infrared Spectroscopy in Biomedicine*, Springer US, Boston, MA, 2013.
- [97] Fink, M., *Einsatz der Nah – Infrarot (NIR) – Spektroskopie zur quantitativen Bestimmung ausgewählter pflanzlicher Inhaltsstoffe*, Dissertation Technische Universität Carolo-Wilhelmina, Braunschweig, 2002.
- [98] Korasa, K., Vrečer, F., Overview of PAT process analysers applicable in monitoring of film coating unit operations for manufacturing of solid oral dosage forms, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 111 (2018) 278–292.
- [99] Burggraeve, A., Monteyne, T., Vervaet, C., Remon, J.P., de Beer, T., Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: A review, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 83 (2013) 2–15.
- [100] Gauglitz, G., Moore, D.S. (Eds.), *Handbook of Spectroscopy*, Wiley-VCH, Weinheim, 2014.

- [101] Frake, P., Gill, I., Luscombe, C.N., Rudd, D.R., Waterhouse, J., Jayasooriya, U.A., Near-infrared mass median particle size determination of lactose monohydrate, evaluating several chemometric approaches, *The Analyst* 123 (1998) 2043–2046.
- [102] Findlay, W.P., Peck, G.R., Morris, K.R., Determination of fluidized bed granulation end point using near-infrared spectroscopy and phenomenological analysis, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 94 (2005) 604–612.
- [103] Frake, P., Greenhalgh, D., Grierson, S.M., Hempenstall, J.M., Rudd, D.R., Process control and end-point determination of a fluid bed granulation by application of near infra-red spectroscopy, *International Journal of Pharmaceutics* 151 (1997) 75–80.
- [104] Pauli, V., Roggo, Y., Kleinebudde, P., Krumme, M., Real-time monitoring of particle size distribution in a continuous granulation and drying process by near infrared spectroscopy, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 141 (2019) 90–99.
- [105] Liu, R., Li, L., Yin, W., Xu, D., Zang, H., Near-infrared spectroscopy monitoring and control of the fluidized bed granulation and coating processes: A review, *International Journal of Pharmaceutics* 530 (2017) 308–315.
- [106] Tok, A.T., Goh, X., Ng, W.K., Tan, R.B.H., Monitoring granulation rate processes using three PAT tools in a pilot-scale fluidized bed, *AAPS PharmSciTech* 9 (2008) 1083–1091.
- [107] Rantanen, J., Yliruusi, J., Determination of particle size in a fluidized bed granulator with a near infrared set - up, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 4 (1998) 73-75.
- [108] Nieuwmeyer, F.J.S., Damen, M., Gerich, A., Rusmini, F., van der Voort Maarschalk, K., Vromans, H., Granule characterization during fluid bed drying by development of a near infrared method to determine water content and median granule size, *Pharmaceutical Research* 24 (2007) 1854–1861.
- [109] da Silva, C.A.M., Butzge, J.J., Nitz, M., Taranto, O.P., Monitoring and control of coating and granulation processes in fluidized beds: A review, *Advanced Powder Technology* 25 (2014) 195–210.

- [110] Ansari, M.A., Stepanek, F., Formation of hollow core granules by fluid bed in situ melt granulation: Modelling and experiments, *International Journal of Pharmaceutics* 321 (2006) 108–116.
- [111] Treffer, D., Wahl, P.R., Hörmann, T.R., Markl, D., Schrank, S., Jones, I., Cruise, P., Mürb, R.-K., Koscher, G., Roblegg, E., Khinast, J.G., In-line implementation of an image-based particle size measurement tool to monitor hot-melt extruded pellets, *International Journal of Pharmaceutics* 466 (2014) 181–189.
- [112] Bachmann, P., Chen, K., Bück, A., Tsotsas, E., Prediction of particle size and layer-thickness distributions in a continuous horizontal fluidized-bed coating process, *Particuology* 50 (2020) 1–12.
- [113] Watano, S., Miyanami, K., Image processing for on-line monitoring of granule size distribution and shape in fluidized bed granulation, *Powder Technology* 83 (1995) 55–60.
- [114] Watano, S., Sato, Y., Miyanami, K., Optimization and validation of an image processing system in fluidized bed granulation, *Advanced Powder Technology* 8 (1997) 269–277.
- [115] Närvänen, T., Seppälä, K., Antikainen, O., Yliruusi, J., A new rapid on-line imaging method to determine particle size distribution of granules, *AAPS PharmSciTech* 9 (2008) 282–287.
- [116] Kadunc, N.O., Sibanc, R., Dreu, R., Likar, B., Tomaževič, D., In-line monitoring of pellet coating thickness growth by means of visual imaging, *International Journal of Pharmaceutics* 470 (2014) 8–14.
- [117] Tsujimoto, H., Yokoyama, T., Huang, C., Sekiguchi, I., Monitoring particle fluidization in a fluidized bed granulator with an acoustic emission sensor, *Powder Technology* 113 (2000) 88–96.
- [118] Matero, S., Poutiainen, S., Leskinen, J., Järvinen, K., Ketolainen, J., Reinikainen, S.-P., Hakulinen, M., Lappalainen, R., Poso, A., The feasibility of using acoustic emissions for monitoring of fluidized bed granulation, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 97 (2009) 75–81.
- [119] Matero, S., Poutiainen, S., Leskinen, J., Järvinen, K., Ketolainen, J., Poso, A., Reinikainen, S.-P., Estimation of granule size distribution for batch fluidized bed



- granulation process using acoustic emission and N-way PLS, *Journal of Chemometrics* 24 (2010) 464–471.
- [120] Leskinen, J.T., Okkonen, M.-A.H., Toiviainen, M.M., Poutiainen, S., Tenhunen, M., Teppola, P., Lappalainen, R., Ketolainen, J., Järvinen, K., Lab-scale fluidized bed granulator instrumented with non-invasive process monitoring devices, *Chemical Engineering Journal* 164 (2010) 268–274.
- [121] Sheahan, T., Briens, L., Passive acoustic emission monitoring of pellet coat thickness in a fluidized bed, *Powder Technology* 286 (2015) 172–180.
- [122] Sheahan, T., Briens, L., Passive acoustic emissions monitoring of the coating of pellets in a fluidized bed: A feasibility analysis, *Powder Technology* 283 (2015) 373–379.
- [123] Martin, A.N., Leuenberger, H. (Eds.), *Physikalische Pharmazie*, 4th ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2002.
- [124] Opitz, U.H., *Untersuchungen zur Tablettierbarkeit überzogener Pellets*, Dissertation Universität Leipzig, 2003.
- [125] Noyes, A.A., Whitney, W.R., The rate of solution of solid substances in their own solutions, *Journal of the American Chemical Society* 19 (1897) 930–934.
- [126] Dokoumetzidis, A., Macheras, P., A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system, *International Journal of Pharmaceutics* 321 (2006) 1–11.
- [127] Costa, P., Sousa Lobo, J.M., Modeling and comparison of dissolution profiles, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 13 (2001) 123–133.
- [128] Dredan, J., Evaluation of mathematical models describing drug release from lipophilic matrices, *International Journal of Pharmaceutics* 145 (1996) 61–64.
- [129] Langenbucher, F., Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 24 (1972) 979–981.
- [130] Wolf, B., Bead cellulose products with film formers and solubilizers for controlled drug release, *International Journal of Pharmaceutics* 156 (1997) 97–107.
- [131] Siebertz, K., van Bebber, D., Hochkirchen, T., *Statistische Versuchsplanung*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2010.
- [132] Kleppmann, W., *Versuchsplanung: Produkte und Prozesse optimieren*, 9th ed., Hanser, München, Wien, 2016.

- [133] Fahrmeir, L., Kneib, T., Lang, S., *Regression: Modelle, Methoden und Anwendungen*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2009.
- [134] Hartung, J., Elpelt, B., Klösener, K.-H., *Statistik: Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik*, 14th ed., Oldenbourg, München, Wien, 2005.
- [135] Shapiro, S.S., Wilk, M.B., An analysis of variance test for normality (complete samples), *Biometrika* 52 (1965) 591–611.
- [136] Fahrmeir, L., Heumann, C., Künstler, R., Pigeot, I., Tutz, G., *Statistik*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2016.
- [137] Urban, D., Mayerl, J., *Angewandte Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Praxis*, Springer Fachmedien, Wiesbaden, 2018.
- [138] Harrell, F.E., *Regression Modeling Strategies*, Springer International Publishing, Cham, 2015.
- [139] Hastie, T., Tibshirani, R., Friedman, J., *The Elements of Statistical Learning*, Springer, New York, NY, 2009.
- [140] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, *Europäisches Arzneibuch. Amtliche deutsche Ausgabe*, 9th ed., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2019.
- [141] Tucker, G.S., *Food Biodeterioration and Preservation*, Blackwell, Oxford, 2008.
- [142] Schmidt, P.C., Christin, I., Schmidt-Christin, *Wirk- und Hilfsstoffe für Rezeptur, Defektur und Großherstellung*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1999.
- [143] Mayatepek, E., *Pädiatrie: Grundlagen, Klinik und Praxis*, 1st ed., Urban & Fischer, München, 2019.
- [144] Bjoraker, K.J., Swanson, M.A., Coughlin, C.R., Christodoulou, J., Tan, E.S., Fergeson, M., Dyack, S., Ahmad, A., Friederich, M.W., Spector, E.B., Creadon-Swindell, G., Hodge, M.A., Gaughan, S., Burns, C., van Hove, J.L.K., Neurodevelopmental outcome and treatment efficacy of benzoate and dextromethorphan in siblings with attenuated nonketotic hyperglycinemia, *The Journal of Pediatrics* 170 (2016) 234–239.
- [145] Mizutani, N., Maehara, M., Hayakawa, C., Kato, T., Watanabe, K., Suzuki, S., Hyperargininemia: Clinical course and treatment with sodium benzoate and phenylacetic acid, *Brain and Development* 5 (1983) 555–563.

- [146] Qureshi, I.A., Letarte, J., Ouellet, R., Batshaw, M.L., Brusilow, S., Treatment of hyperargininemia with sodium benzoate and arginine-restricted diet, *The Journal of Pediatrics* 104 (1984) 473–476.
- [147] Fiedler, H.P., *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, 5th ed., Editio-Cantor-Verl., Aulendorf, 2002.
- [148] Kumpugdee-Vollrath, M., Krause, J.-P., *Easy Coating: Grundlagen und Trends beim Coating pharmazeutischer Produkte*, 1st ed., Vieweg + Teubner, Wiesbaden, 2011.
- [149] Wypych, G. (Ed.), *Handbook of polymers*, ChemTec Publishing, Toronto, 2012.
- [150] Pingali, K.C., Shinbrot, T., Hammond, S.V., Muzzio, F.J., An observed correlation between flow and electrical properties of pharmaceutical blends, *Powder Technology* 192 (2009) 157–165.
- [151] Leuenberger, G., Ludwig, R., Apelian, D., Modeling of conductivity versus density behavior in green-state powder metallurgy compacts, *Journal of Nondestructive Evaluation* 21 (2002) 111–116.
- [152] Betriebsanweisung des GPCG 1.1 der Glatt GmbH, 4th ed., 1999.
- [153] Parsum, IPP 70-S: Standard-Sonde, 2020.  
<https://www.parsum.de/partikelsonden/ipp-70-s-standard-sonde/>. Accessed 5 December 2021.
- [154] Rajabi-Siahboomi, A.R. (Ed.), *Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing*, Springer, New York, 2017.
- [155] Betriebsanweisung des FT4 Pulverrheometers von Freeman Technology, 2020.
- [156] Schulze, D., Zur Fließfähigkeit von Schüttgütern: Definition und Messverfahren, *Chemie Ingenieur Technik* 67 (1995) 60–68.
- [157] Deutsches Institut für Normung e. V., 2005. <http://www.pks.mk.ua/images/DIN-1055-6-2005.pdf>. Accessed 23 January 2021.
- [158] Behzadi, S.S., Klocker, J., Hüttlin, H., Wolschann, P., Viernstein, H., Validation of fluid bed granulation utilizing artificial neural network, *International Journal of Pharmaceutics* 291 (2005) 139–148.
- [159] Hu, X., Cunningham, J.C., Winstead, D., Study growth kinetics in fluidized bed granulation with at-line FBRM, *International Journal of Pharmaceutics* 347 (2008) 54–61.

- [160] Vengateson, U., Mohan, R., Experimental and modeling study of fluidized bed granulation: Effect of binder flow rate and fluidizing air velocity, *Resource-Efficient Technologies 2* (2016) 124-135.
- [161] Vetchý, D., Rabišková, M., Some variables influencing rotoagglomeration in the multiprocessor MP-1, *International Journal of Pharmaceutics* 242 (2002) 353–356.
- [162] Tawatchai, C., Wiwut, T., Poj, K., Kyo Seon Kim, Granulation and tabletization of pharmaceutical lactose granules prepared by a top-sprayed fluidized bed granulator, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 14 (2008) 661–666.
- [163] Dacanal, G.C., Menegalli, F.C., Experimental study of fluidized bed agglomeration of acerola powder, *Brazilian Journal of Chemical Engineering* 25 (2008) 51–58.
- [164] Vertommen, J., Rombaut, P., Kinget, R., Shape and surface smoothness of pellets made in a rotary processor, *International Journal of Pharmaceutics* 146 (1997) 21–29.
- [165] Ax, K., Feise, H., Sochon, R., Hounslow, M., Salman, A., Influence of liquid binder dispersion on agglomeration in an intensive mixer, *Powder Technology* 179 (2008) 190–194.
- [166] Bauer, K.H., Technische Innovationen auf dem Wirbelschicht- und Fließbett-Gebiet, *Die Pharmazeutische Industrie* 62 (2000) 816–820.
- [167] Chukwumezie, B.N., Wojcik, M., Malak, P., Adeyeye, M.C., Feasibility studies in spheronization and scale-up of ibuprofen microparticulates using the rotor disk fluid-bed technology, *AAPS PharmSciTech* 3 (2002) 10-22.
- [168] Tadayyon, A., Rohani, S., Determination of particle size distribution by Par-Tec® 100: Modeling and experimental results, *Particle & Particle Systems Characterization* 15 (1998) 127–135.
- [169] Simmons, M., Langston, P.A., Burbidge, A.S., Particle and droplet size analysis from chord distributions, *Powder Technology* 102 (1999) 75–83.
- [170] Helsper, C., Dressler, J., Partikelmesstechnik, in: L. Gail, U. Gommel, H.-P. Hortig (Eds.), *VDI, Reinraumtechnik*, 3rd ed., Springer, Berlin, 2012, pp. 69–95.
- [171] Zhu, C., Isokinetic Sampling and Cascade Samplers, in: S.L. Soo (Ed.), *Particle Technology Series, Instrumentation for Fluid-Particle Flow*, Noyes Publications, Park Ridge, N.J, Norwich, N.Y, 1999, pp. 9–46.

- [172] Rasch, B., *Quantitative Methoden: Einführung in die Statistik*, Springer Medizin Verlag, Berlin, Heidelberg, 2006.
- [173] Koynov, S., Glasser, B., Muzzio, F., Comparison of three rotational shear cell testers: Powder flowability and bulk density, *Powder Technology* 283 (2015) 103–112.
- [174] Wang, Y., Koynov, S., Glasser, B.J., Muzzio, F.J., A method to analyze shear cell data of powders measured under different initial consolidation stresses, *Powder Technology* 294 (2016) 105–112.
- [175] Schulze, D., *Pulver und Schüttgüter*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2019.
- [176] Guntermann, A.M., *Untersuchung der Tablettiersimulation mit dem Presster™ in Abhängigkeit von der Formulierung, Chargengröße und der Tablettenpresse*, Dissertation University of Basel, 2008.