

BESCHREIBUNG DES KORNGRÖßENWACHSTUMS
BEI DER WIRBELSCHICHT-SPRÜHGRANULATION MITTELS
STATISTISCHER MODELLE

Dissertation

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2004

vorgelegt von

OLIVER SCHINZINGER

Tag der mündlichen Prüfung

27. August 2004

Dekan

Prof. Dr. H. Probst

1. Berichterstatter

Prof. Dr. P. C. Schmidt

2. Berichterstatter

Prof. Dr. S. Laufer

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. P.C. Schmidt

am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater, Herrn Prof. Dr. P.C. Schmidt, danke ich für die interessante Aufgabenstellung und seine ständige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft. Durch sein Engagement bei der Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie und bei der Organisation und Durchführung interessanter wissenschaftlicher Vorträge und Exkursionen hat er weit über den Rahmen der Arbeit hinaus meine Begeisterung für die Pharmazeutische Technologie gefördert. Der Besuch von Seminaren und Kongressen erweiterte meinen pharmazeutischen Horizont in den unterschiedlichen Teilgebieten der Pharmazie.

Besonderen Dank auch an Herrn Prof. Dr. Ing. Lothar Mörl und Herrn Dr. Ing. Stefan Heinrich, Universität Magdeburg für die Einführung in die physikalischen Modelle zur Granulierung und die zahlreichen Anregungen.

Dank an die Firma Meggle, Wasserburg für die kostenlose Überlassung der verschiedenen Lactose-Typen.

Weiterer Dank gilt der Chemischen Fabrik Budenheim für die freundliche Beratung und kostenlose Bereitstellung des Dicalciumphosphates.

Mein Dank gilt auch der Firma Roquette, Frankfurt für die kostenlose Überlassung der Kartoffelstärke.

Herrn Roland Walker danke ich für seine ständige Hilfsbereitschaft bei der Wirbelschichtgranulation und der Tablettierung sowie bei der gemeinsamen Betreuung von Praktika. Bei Herrn Klaus Weying möchte ich mich für die Anfertigung der REM-Aufnahmen bedanken und bei Frau Renate Beer und Frau Martina Brenn bedanke ich mich für ihre Unterstützung bei kleinen und großen Problemen während meiner Zeit am Lehrstuhl.

Herrn Geiger und seinem Team aus der Werkstatt des Pharmazeutischen Instituts danke ich für die Unterstützung bei der Instrumentierung und Modifikation des Kugelcoaters, für viele kleine Reparaturen und Lösungen bei gerätetechnischen Problemen.

Meinen ehemaligen und derzeitigen Kolleginnen und Kollegen danke ich ganz herzlich für das hervorragende Arbeitsklima, die konstruktive Zusammenarbeit und natürlich für die zahlreichen Diskussionen in den Kaffee- und Mittagspausen.

Herzlichen Dank auch an meine Eltern, Großeltern und den Rest der Familie, die den privaten Rückhalt für das Gelingen dieser Arbeit darstellen. Insbesondere möchte ich mich zu guter letzt bei meiner Frau Birgit bedanken, die mich während der Promotion immer ermuntert und mit mir durchgehalten hat. Für das Aufopfern ihrer Feierabende und freien Tage für das schnelle und sehr sorgfältige Korrekturlesen des Manuskriptes danke ich ihr sehr.

Meinen Eltern und meiner
Frau in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ar	Archimedes-Zahl
Art.-Nr.	Artikelnummer
Ch.-B.	Chargenbezeichnung
DMS	Dehnungsmessstreifen
d_{32}	Sauterdurchmesser
$d_{10/50/90}$	Partikeldurchmesser bei einem volumenbezogenen Summendurchgang von 10, 50 und 90 Prozent
et. al.	et alii
Fa.	Firma
Gl.	Gleichung
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
IR	Infrarot
NS	nicht signifikant
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europea
PVP	Polyvinylpyrrolidon
Q_0	Anzahlbezogene Summenverteilung
Q_3	Volumenbezogene Summenverteilung
q_0	Anzahlbezogene Dichteverteilung
q_3	Volumenbezogene Dichteverteilung
Re	Reynolds-Zahl
REM	Rasterelektronenmikroskop
r. F.	relative Luftfeuchtigkeit
Tab.	Tabelle
U/min	Umdrehungen pro Minute
Vers.	Version
vgl.	vergleiche

Besondere Hinweise:

Falls nicht anderes gekennzeichnet, geben Fehlerbalken und Intervalle immer den 95%-Vertrauensbereich des Mittelwertes an.

Mit \pm werden die Standardabweichungen der Stichproben gekennzeichnet.

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

1. Einleitung und Zielsetzung	1
2. Instrumentierung und Validierung des Kugelcoaters.....	5
2.1. Einleitung.....	5
2.2. Instrumentierung.....	6
2.2.1. Verwendete Fühler und ihre Messstellen	6
2.2.2. Kalibrierung der Fühler	8
2.2.3. Ansprechzeiten der Fühler.....	10
2.3. Kalibrierung der Schlauchpumpe.....	13
2.4. Beurteilung des Wirbelbettes.....	14
2.4.1. Luftdurchsatz Sprühdüse	14
2.4.2. Sauterdurchmesser D_{32}	16
2.4.3. Existenzbereich der Wirbelschicht.....	16
2.4.4. Druckverlust in der Wirbelschicht	19
2.5. Reproduzierbarkeit der Granulation	21
3. Bestimmung der Granulatkorngröße	23
4. Vorversuche zur Granulation von α -Lactose-Monohydrat (Granulac 140).....	28
4.1. Einleitung	28
4.2. Charakterisierung von Granulac 140	30
4.3. Granulation von Granulac 140 mit bindemittelhaltiger Granulierflüssigkeit	31
4.3.1. Einfluss der Bindemittelkonzentration.....	31
4.3.2. Einfluss der Sprührate	32
4.3.3. Einfluss des Volumenstroms der Zuluft	34
4.3.4. Einfluss der Heizlufttemperatur.....	35
4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse	36
5. Optimierung der Granulation von α -Lactose-Monohydrat, Dicalciumphosphat (wasserfrei) und Kartoffelstärke mittels statistischer Versuchsplanung	37
5.1. Einleitung	37
5.2. α -Lactose-Monohydrat (Granulac 70)	39
5.2.1. Charakterisierung von Granulac 70	39
5.2.2. Viskosität der Bindemittellösungen.....	41
5.2.3. Vorversuche zum Einfluss der Prozessparameter.....	43
5.2.4. Versuchsplan und Granulationsbedingungen	45
5.2.5. Auswertung mittels Central Composite Design	48
5.2.5.1. Ausbeute der Granulate.....	50
5.2.5.2. Teilchengrößenverteilung der Granulate	53

5.2.5.3.	Böschungswinkel der Granulate	56
5.2.5.4.	Schüttdichte und Stampfdichte der Granulate	60
5.2.5.5.	Optimierung der Prozessbedingungen	64
5.3.	Dicalciumphosphat (wasserfrei).....	66
5.3.1.	Charakterisierung von Dicalciumphosphat (Calciumhydrogenphosphat)	66
5.3.2.	Versuchsplan und Granulationsbedingungen	66
5.3.3.	Auswertung mittels 2^3 Faktorenversuchsplan	68
5.3.3.1.	Ausbeute der Granulate	68
5.3.3.2.	Teilchengrößenverteilung der Granulate	69
5.3.3.3.	Böschungswinkel der Granulate	72
5.3.3.4.	Optimierung der Prozessbedingungen	75
5.4.	Kartoffelstärke	76
5.4.1.	Charakterisierung der Kartoffelstärke	76
5.4.2.	Versuchsplan und Granulationsbedingungen	76
5.4.3.	Auswertung mittels 2^3 Faktorenversuchsplan	78
5.4.3.1.	Ausbeute der Granulate	78
5.4.3.2.	Teilchengrößenverteilung der Granulate	79
5.4.3.3.	Böschungswinkel der Granulate	81
5.4.3.4.	Optimierung der Prozessbedingungen	84
5.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse	84
6.	Tablettierung der Granulate und Einbeziehung in die statistische Versuchsplanung	87
6.1.	Einleitung	87
6.2.	Tablettierung der Lactosegranulate und Auswertung mittels Central Composite Design	87
6.3.	Tablettierung der Dicalciumphosphatgranulate und Auswertung mittels 2^3 Faktorenversuchsplan	90
6.4.	Tablettierung der Kartoffelstärkegranulate und Auswertung mittels 2^3 Faktorenversuchsplan	92
6.5.	Optimierung der Granulationsbedingungen anhand der Granulat- und Tabletten-eigenschaften	95
6.5.1.	Auswertung über <i>Desirability</i> -Funktionen	95
6.5.2.	Graphische Optimierung mittels Contour-Plots	96
6.6.	Diskussion der Ergebnisse	99
7.	Experimenteller Teil.....	101
7.1.	Verwendete Substanzen	101

7.2.	Verwendete Geräte	101
7.3.	Datenverarbeitung	102
7.4.	Granulation im Hüttlin Kugelcoater HKC 05 TJ	103
7.4.1.	Aufbau des Kugelcoaters.....	103
7.4.2.	Luftdurchsatz der Dreistoffdüsen	104
7.4.3.	Kalibrierung der Messfühler	105
7.4.3.1.	Flügelrad-Anemometer	105
7.4.3.2.	Temperaturfühler	105
7.4.3.3.	Feuchtefühler	106
7.4.4.	Bestimmung der Ansprechzeiten der Messfühler	106
7.4.5.	Messung des Druckverlustes der Wirbelschicht	107
7.4.6.	Kalibrierung der Schlauchpumpe	107
7.4.7.	Viskositätsmessung der Granulierflüssigkeit	108
7.4.8.	Durchführung der Granulation	108
7.5.	Pulvertechnologische Untersuchungen	110
7.5.1.	Partikelgrößenbestimmung mittels Siebanalyse	110
7.5.1.1.	Bestimmung mittels Siebturm (Vibrations-siebung)	110
7.5.1.2.	Bestimmung mittels Luftstrahlsiebung	110
7.5.2.	Partikelgrößenbestimmung mittels Laserbeugungsspektroskopie.....	110
7.5.2.1.	Sympatec-Helos-Laserbeugungsspektrometer KA Compact	110
7.5.2.2.	Malvern Mastersizer 2000.....	111
7.5.3.	Böschungswinkel	112
7.5.4.	Schüttdichte und Stampfdichte	112
7.5.5.	Wassergehaltsbestimmung mittels IR-Waage	113
7.5.6.	Bestimmung der wahren Dichte	113
7.5.7.	Rasterelektronische Aufnahmen.....	112
7.6.	Tablettierung der Granulate.....	114
7.6.1.	Herstellung der Tablettiermischungen	114
7.6.2.	Instrumentierung der Presse und Kalibrierung der Messkette.....	114
7.6.3.	Maschineneinstellungen und Pressbedingungen	116
7.6.4.	Tablettierung auf der EK2.....	116
7.7.	Prüfung der Tabletten	117
7.7.1.	Masse der Tabletten	117
7.7.2.	Bruchfestigkeit der Tabletten	118
7.8.	Statistische Designs	118

7.8.1. Faktorenversuchsplan	118
7.8.2. Rotierbares, orthogonales Central Composite Design	119
8. Zusammenfassung.....	121
9. Literaturverzeichnis	126
10. Anhang	143
10.1. Firmenverzeichnis	143
10.2. Rohdaten der statistischen Versuchsplanung	144

Kapitel 1

Einleitung und Zielsetzung

Das Wirbelschichtverfahren wurde 1959 zum ersten Mal in der Pharmazie von Wurster vorgestellt (Wurster, 1959 und 1960). Die Granulation in der Wirbelschicht hat den Vorteil, dass sie die Teilprozesse Mischen, Granulieren und Trocknen in einem Gerät vereint (Gupte 1973). Die raschen und günstigen Wärme- und Stoffübergänge durch Konvektion und Diffusion sind von großem Vorteil (Bauer et al. 1997, Poersch 1975). Im Vergleich zur herkömmlichen Nassgranulierung liefert die Wirbelschicht ein feineres, einheitlicheres und besser fließendes Granulat, welches sich auch zu schneller zerfallenden Tabletten verpressen lässt (Liske und Möbus 1968).

Kristensen und Schaefer (1987) unterscheiden bei der Wirbelschichtgranulation zwischen Produkt-, Prozess- und Geräteparametern, wobei die Prozessparameter zu den am häufigsten untersuchten Parametern gehören. Eine gute Zusammenstellung des Wissenstandes bis 1991 geben Banks und Aulton (1991). Die am häufigsten untersuchten Prozessparameter sind der Volumenstrom der Prozessluft, die Heizlufttemperatur, die Bindemittelkonzentration, die Sprührate der Granulierflüssigkeit und der Druck der Sprühluft. Bei den meisten Arbeiten werden Klebstoffgranulate hergestellt, d. h. eine Bindemittelösung wird auf ein fluidisiertes Ausgangsmaterial gesprüht, um dadurch größere Agglomerate zu bilden. Krustengranulate werden nur selten durch das Verfahren der Wirbelschichtgranulation erzeugt und anschließend untersucht. Von Krustengranulaten spricht man, wenn kein Bindemittel zum Einsatz kommt und die Granulatbrücken aus auskristallisiertem Feststoff bestehen (Voigt und Fahr 2000).

Bei der Wirbelschichtgranulation handelt es sich um einen komplexen Prozess, der einer genauen Kontrolle bedarf, um zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Als Kriterium wird meistens die Granulatgröße oder die Granulatgrößenverteilung herangezogen. Schaefer und Worts (1977a, 1977b, 1978a, 1978b und 1978c) zeigen bei ihrer fünfteiligen Publikation die Einflüsse unterschiedlicher Parameter auf den Granulationsprozess und die Kontrolle des Prozesses über die Granulatgröße und Granulatgrößenverteilung. Watano et al. (1992) beschreiben einen automatisierten Prozess, der zu einem definiertem Teilchengrößenspektrum der Granulate führt. Die Regulierung des Prozesses erfolgt über einen Infrarot-Sensor, der in der Wirbelschicht kontinuierlich die Wirbelbett-Feuchtigkeit bestimmt (Watano et al. 1990). Der IR-Sensor kann über eine Kontrolleinheit die Sprührate der Granulier-

flüssigkeit regulieren, um somit die Feuchtigkeit in der Wirbelschicht zu beeinflussen. Von Watano et al. (1995) werden diese Kenntnisse dazu verwendet, die Kinetik des Korngrößenwachstums mittels Koaleszenzwahrscheinlichkeiten von zwei miteinander kollidierenden Partikeln zu bestimmen.

1996 beschreiben Watano et al. (1996) ein bildgebendes Verfahren zur Kontrolle des Granulatwachstums in der Wirbelschicht. Mit Hilfe einer Charge-Coupled Device (CCD)-Kamera und einer auf „fuzzy logic“ basierenden Kontrolleinheit kann die Partikelgrößenverteilung mit einer guten Genauigkeit während des Granulationsprozesses in der Wirbelschicht dargestellt werden.

Frake et al. (1997) benutzen die nahe Infrarot-(NIR)-Spektroskopie, um direkt im Prozessbehälter die Feuchtigkeit der Wirbelschicht und die Partikelgröße des Granulates zu bestimmen. Dadurch kann der Wirbelschichtprozess kontrolliert und nach Erreichen einer definierten Granulatgröße beendet werden.

Eine weitere Methode zur Einstellung einer definierten Granulatgröße ist die kontinuierliche Kontrolle aller relevanten Prozessparameter während der Wirbelschichtgranulation. Eine statistische Versuchsplanung, wie zum Beispiel ein Faktorenversuchsplan oder ein Central Composite Design, ermöglichen eine Vorhersage der Granulatgröße bei genau definierten Parametereinstellungen. Rambali et al. (2001a) verwenden ein Central Composite Design, um die optimalen Parametereinstellungen, die zur Herstellung eines Granulates der Größe von 300 – 500 μm notwendig sind, zu ermitteln. Statistische Verfahren ermöglichen auch ein einfacheres *upscaling* auf größere Wirbelschichtgeräte (Rambali et al. 2003a).

Eine physikalische Betrachtungsweise des Wirbelschichtprozesses wird im Gebiet der Verfahrenstechnik herangezogen. Iveson et al. (2001) geben in ihrem Übersichtsartikel einen sehr detaillierten Einblick in die Teilprozesse Kernbildung, Wachstum und Bruch von Partikeln in der Wirbelschicht. Mittels Populationsbilanzen sollen die einzelnen Teilprozesse beschrieben und letztendlich die Granulatgröße im voraus berechnet werden (Hounslow 1998). Für die Berechnungen wird eine Agglomerationsrate β verwendet, welche den Größenzuwachs pro Zeiteinheit wiedergibt. Kapur und Fuerstenau (1969) geben der Agglomerationsrate einen festen Wert, der nicht physikalisch begründet ist. Liu und Litster (2002) kombinieren die Agglomerationsrate mit dem von ihnen entwickelten Koaleszenzmodell (Liu et al. 2000) und zeigen eine gute Näherung der durch das Modell berechneten Teilchengrößenverteilungen.

Heinrich und Mörl (1999a) und Heinrich et al. (2000) beschreiben kontinuierlich aufgestellte Masse- und Energiebilanzen der Luft, des zu granulierenden Gutes und der in der Wirbelschicht vorhandenen Flüssigkeit. Somit lassen sich Feuchte- und Temperaturverläufe in der

Wirbelschicht berechnen. Diese Berechnungen sind die Grundlage für eine auf dem Benetzungsmodell (Heinrich und Mörl 1999b) basierende Agglomerationsrate β , die wiederum die Berechnung der Granulatgröße mittels Populationsbilanzen ermöglicht.

In dieser Arbeit werden Granulationsversuche mit Hilfe des Wirbelschichtgerätes Hüttlin Kugelcoater HKC 05 TJ durchgeführt. Der Kugelcoater wird in der Literatur häufig zum Überziehen von Pellets oder Tabletten verwendet (Laicher et al. 1993, Laicher und Fuchs 1998, Holm und Holm 1991). Eine Granulierung von Lactose im Hüttlin Kugelcoater beschreiben Laicher et al. (1994) und Wöstheinrich (2000). Der Turbojet 2000-Einsatz des Kugelcoaters führt zu einer gerichteten, gleichmäßigen Gutsbewegung, die nur eine geringe mechanische Belastung für das Produkt darstellt. Die benötigte Zuluftmenge kann durch den Turbojet-Einsatz verringert werden.

Eine wichtige Voraussetzung für die Kontrolle und Beurteilung des Prozesses der Wirbelschichtgranulation ist eine genaue Instrumentierung und Validierung des Kugelcoaters sowie eine detaillierte Beschreibung der Wirbelschicht. Die Instrumentierung des Kugelcoaters soll in der Lage sein, während des Prozesses alle relevanten Prozessparameter zuverlässig darzustellen und aufzuzeichnen. Auf diese Weise ist eine weitere Anwendung dieser Daten in einer statistischen Versuchsplanung oder in einem physikalischen Modell möglich. Die Validierung des Kugelcoaters soll zeigen, dass der Wirbelschichtprozess unter gleichen vorgegebenen Bedingungen zu gleichen und reproduzierbaren Granulaten führt, d. h. dass die wichtigen Granulateigenschaften wie Partikelgröße und Böschungswinkel reproduzierbare Ergebnisse liefern.

Der Grossteil der hier vorgestellten Ergebnisse beschäftigt sich mit der quantitative Beschreibung der Wirbelschichtgranulation im Laborgerät Hüttlin Kugelcoater HKC 05 TJ mittels der statistischen Versuchsplanung. Die statistischen Designs ermöglichen die Untersuchung mehrerer Prozessvariablen, deren Wechselwirkungen und quadratische Einflüsse zur gleichen Zeit. Die Designs werden so gewählt, dass unter Ausnutzung der gesamten Arbeitsbreite des Gerätes das Granulierverhalten dreier gängiger pharmazeutischer Hilfsstoffe, α -Lactose-Monohydrat, wasserfreies Dicalciumphosphat und Kartoffelstärke untersucht werden. Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften dieser Hilfsstoffe können durch die statistischen Modelle Unterschiede im Granulier- bzw. Tablettierverhalten aufgezeigt werden. α -Lactose-Monohydrat (Granulac 70) stellt eine wasserlösliche Substanz mit einem plastisch-sprödrüchigen Pressverhalten dar. Im Gegensatz dazu stellt wasserfreies Dicalciumphosphat eine wasserunlösliche Substanz mit einem sprödrüchigen Pressverhalten und Kartoffelstärke eine wasserunlösliche, jedoch quellende Substanz mit einem plastisch-

elastischen Pressverhalten dar. Es wird ein Central Composite Design für die Granulation von α -Lactose-Monohydrat vorgestellt, das die Effekte der vier wichtigen Prozessparameter Heizlufttemperatur, Sprühdichte und Bindemittelkonzentration der Granulierflüssigkeit und Volumenstrom der Prozessluft auf die Granulateigenschaften und Eigenschaften daraus hergestellter Tabletten aufzeigt. Die untersuchten Granulateigenschaften sind Granulat Korngröße, Böschungswinkel der Granulate, Schütt- und Stampfdichte der Granulate sowie die Ausbeute bei der Granulation. Für jede Eigenschaft wird eine Modellgleichung aufgestellt, mit der das jeweilige Merkmal im voraus berechnet werden kann. Mit Hilfe dieser Gleichungen ist es möglich, die optimalen Parametereinstellungen für ein bestimmtes Granulat mit genau definierten Eigenschaften zu finden. Diese Optimierung wird nach der *Desirability* Funktion (Deringer und Suich 1980) durchgeführt. Weiterhin wird jeweils ein Faktorenversuchsplan für die Granulation von Dicalciumphosphat und Kartoffelstärke verwendet, um den Einfluss der Heizlufttemperatur, der Sprühdichte und der Prozessluftmenge auf die Granulatgröße, den Böschungswinkel und die Ausbeute bei der Granulation zu untersuchen. Der Volumenstrom der Prozessluft wird aufgrund des geringen Effektes bei der Granulation von α -Lactose-Monohydrat nicht berücksichtigt und während den Granulationen konstant gehalten.

Alle Granulate werden anschließend auf einer Rundläuferpresse zu Tabletten verarbeitet. Die resultierende Tablettenbruchfestigkeit gilt als wichtigstes Merkmal der Tabletten. Mittels der statistischen Designs wird der Einfluss der Granulationsparameter auf die Tablettenfestigkeit untersucht. Durch die Verwendung von Contour-Plots soll für jeden Hilfsstoff der Arbeitsbereich ermittelt werden, der zu Granulaten mit zuvor definierten optimalen Eigenschaften und letztendlich zu einer ausreichenden Zugfestigkeit der Tabletten führt.

Kapitel 2

Instrumentierung und Validierung des Kugelcoaters

2.1. Einleitung

Schaefer und Worts (1977a) zeigen, dass eine funktionsfähige Instrumentierung und damit sichere Kontrolle der Prozessparameter notwendig ist, um eine reproduzierbare Granulation durchführen zu können, die letztendlich zu Granulaten mit konstanten Eigenschaften führt. Eine ständige Überwachung und Regulierung der Prozessparameter ist wichtig, um den Granulationsprozess zu kontrollieren (Abberger et al. 1996, Niskanen et al. 1990a, Wöstheinrich und Schmidt 2000). Mercku et al. (1992) beschreiben eine sehr ausführlich instrumentierte Wirbelschichtapparatur, die es ermöglicht, 17 Prozessparameter kontinuierlich zu messen und zu regulieren. Eine einfachere automatische Steuerung der Wirbelschichtgranulation über den Feuchtegehalt des Wirbelbettes demonstrieren Watano et al. (1992) und Frake et al. (1997). Hieraus wird ersichtlich, wie wichtig eine zuverlässige Instrumentierung ist.

Einen Überblick über Parameter, die die Wirbelschichtgranulation und das daraus entstehende Granulat beeinflussen, werden von Aulton und Banks (1981) und von Jones (1985) beschrieben. Viele Parameter sind durch Verwendung eines bestimmten Wirbelschichtgranulators festgelegt. Wie zum Beispiel das Aufsprühverfahren (top-spray, bottom spray), die Art des Anströmbodens oder die Form des Produktbehälters.

Alle wesentlichen Parameter werden am in dieser Arbeit verwendeten Kugelcoater gemessen und über den Prozesszeitraum dargestellt. Um zuverlässige Messungen zu gewährleisten und diese in spätere Berechnungen einfließen zu lassen, ist eine Kalibrierung der einzelnen Messfühler notwendig, wobei kurze Ansprechzeiten wichtig sind, um sich schnell ändernde Parameter exakt darstellen zu können. Daher wird die Zeit bestimmt, die die Messfühler benötigen, um 90 % eines neuen vorgegebenen Wertes erreichen zu können.

Die Validierung des Kugelcoaters umfasst die Reproduzierbarkeit der Granulationen sowie die Beschreibung der Wirbelschicht im Kugelcoater. Die Reproduzierbarkeit wird untersucht, indem eine Granulation bei gleich bleibenden Bedingungen mehrmals wiederholt und die Partikelgröße der Granulate untersucht wird.

Die Beurteilung der Wirbelschicht hängt zum Teil direkt mit der eingesetzten Substanz zusammen. Um den Existenzbereich der Wirbelschicht berechnen zu können, wird ein Zusammenhang der Reynolds- (Kürten et al., 1966) und der Archimedes-Zahl (Martin, 1980) benötigt. In beiden Kenngrößen steckt die Partikelgröße der zu fluidisierenden Substanz

(VDI-Wärmeatlas, 1997). Ab der minimalen Fluidisierungsgeschwindigkeit, auch Lockerungsgeschwindigkeit genannt, kommt eine Wirbelschicht zustande. Ab der maximalen Fluidisierungsgeschwindigkeit findet Austrag aus dem Kugelcoater statt (Uhlemann und Mörl, 2000). Eine Klassifizierung der zu fluidisierenden Substanzen nach Geldart (1973) gibt einen Anhaltspunkt, wie leicht bzw. schwer eine Substanz zu fluidisieren ist. Bei Substanzen, die zum Geldart Typ C gehören, ist mit einer erhöhten Lockerungsgeschwindigkeit und der Tendenz zur Kanalbildung zu rechnen. Im Kugelcoater wird die Tendenz zur Kanalbildung durch die tangentielle Luftführung vermindert.

2.2. Instrumentierung

2.2.1. Verwendete Fühler und ihre Messstellen

Zur Messung des Volumenstromes der Prozessluft ist am Zuluftrohr ein Flügelradanemometer eingebaut. Das Zuluftrohr ist so aufgebaut, dass die Zuluft eine laminare Strömung aufweist. So kann die Luftgeschwindigkeit mittels Flügelradsonde zuverlässig bestimmt werden. Die Umdrehungen des Flügelrads werden in elektrische Signale umgewandelt und am Datenlogger als Luftgeschwindigkeit und als Volumenstrom, berechnet mit Hilfe des Innenrohrradius von 56 mm, angezeigt. Die Genauigkeit der Messsonde liegt bei $\pm 2,5\%$.

Zur Temperaturmessung unterscheidet man zwei Arten von Messfühlern: die Oberflächenfühler, die z.B. zur Messung der Außenwandtemperatur des Produktbehälters eingesetzt werden, und die Einstechfühler, die direkt in eine Flüssigkeit, einen Feststoff oder in ein Gas (Luft) eingetaucht werden. Eine weitere Unterscheidung erfolgt nach dem Messprinzip: Widerstands-, NTC- und Thermoelementfühler. Widerstands- und NTC-Fühler haben eine hohe Genauigkeit, dafür aber längere Ansprechzeiten als die Thermoelemente. Die Genauigkeit der Thermoelementfühler ist hingegen geringer. In Tab. 2.1 sind die verwendeten Temperaturfühler samt Genauigkeit (laut Herstellerangabe) dargestellt.

Für sich schnell ändernde Temperaturen, wie zum Beispiel die Produkt- oder Ablufttemperatur, werden NiCrNi-Thermoelementfühler eingesetzt, die eine sehr kurze Ansprechzeit aufweisen. Somit können auch kleine Temperaturschwankungen gemessen werden. Zur Messung der Heizlufttemperatur reicht ein etwas trägerer Pt100-Fühler aus, da sich die Heizlufttemperatur eigentlich nicht ändert.

Tab. 2.1 Verwendete Temperaturfühler im Kugelcoater und deren Genauigkeiten nach Herstellerangaben (T entspricht der Temperatur in °C)

Temperaturfühler (Messstelle)	Genauigkeit [°C]
Pt-100-Widerstandsfühler (neben dem Anemometer)	$\pm (0,3+0,005*T)$
Pt-100-Widerstandsfühler (am Ausgang des Zuluftrohres, unterhalb des Turbojeteinsatzes)	$\pm (0,3+0,005*T)$
NTC-Fühler (nach Zuluftfilter, vor der Heizung)	$\pm 0,4 (0...50\text{ °C})$ $\pm 0,5 (-20... 0\text{ °C}, 50... 80\text{ °C})$ $\pm 1,2\% \text{ vom Messwert (restlicher Bereich)}$
NTC-Fühler (nach Abluftfilter)	$\pm 0,4 (0...50\text{ °C})$ $\pm 0,5 (-20... 0\text{ °C}, 50... 80\text{ °C})$ $\pm 1,2\% \text{ vom Messwert (restlicher Bereich)}$
NiCrNi-Thermoelement (Außenwand des Produktbehälters; aufgeklebt)	$\pm 2,5$ $\pm (0,0075*T)$
NiCrNi-Thermoelement (ca. 2,5 cm oberhalb des Turbojeteinsatzes)	$\pm 1,5$ $\pm (0,004*T)$ größere Wert gilt
NiCrNi-Thermoelement (oberhalb der Wirbelschicht)	$\pm 1,5$ $\pm (0,004*T)$ größere Wert gilt

Die Länge des Thermoelementfühlers zur Messung der Ablufttemperatur ist mit 300 mm so gewählt, dass die Temperatur direkt über der Wirbelschicht gemessen wird. Bei einer stark expandierten Wirbelschicht wird hier ein kleinerer Messfühler (100 mm) eingesetzt.

Da es in der Wirbelschicht bei sehr feinem Ausgangsmaterial zu starken elektrostatischen Aufladungen kommen kann (Watano et al. 1998), sind alle Temperaturmessfühler, die direkt in das Wirbelbett eintauchen, geerdet.

Die Messungen der Zu- und Abluftfeuchte werden mit kapazitiven Feuchtefühlern durchgeführt. Ein im Messfühler befindlicher Kondensator ändert seine Kapazität in Abhängigkeit von der Umgebungsfeuchte. Die Fühler weisen eine Metallsinterkappe auf, um eine Verschmutzung durch in der Luft befindliche kleine Partikel zu vermeiden. Eine Reinigung dieser Me-

tallsinterkappen ist alle 3 Monate zu empfehlen, um einen genügenden Feuchtigkeits-Austausch am Sensor zu gewährleisten. Kapazitive Feuchtfühler weisen relativ lange Ansprechzeiten auf. Somit ist es schwierig, die sich schnell ändernde Abluffeuchte exakt zu bestimmen. Die wichtigere Zuluftfeuchte ist während des gesamten Granulierprozesses annähernd konstant. Sie lässt sich mit einer hohen Genauigkeit bestimmen. Der Feuchtfühler der Zuluft befindet sich vor der Heizung und wird somit nicht von unterschiedlichen Prozess-temperaturen beeinflusst. Der Messbereich der Feuchtfühler geht von 0 – 100 % r.F. mit einer Genauigkeit von ± 2 % r.F. (0...98 % r.F.).

2.2.2. Kalibrierung der Fühler

Um die gemessenen Prozessparameter in dem statistischen Design oder dem physikalischen Modell zu verwenden, ist eine regelmäßige Kalibrierung der verwendeten Messfühler notwendig. Die genaue Durchführung wird im experimentellen Teil besprochen. Generell werden Temperaturfühler mit einer Zweipunktkalibrierung mittels Eis-Wasser-Gemisch und kochendem Wasser kalibriert. Feuchtfühler werden über gesättigten Elektrolytlösungen kalibriert. Das verwendete Flügelradanemometer wird direkt beim Hersteller in einem instrumentierten Windkanal kalibriert. Der kalibrierte Bereich erstreckt sich von 5 - 20 m/s.

Die Kalibrierfunktion des Anemometers lautet:

$$y = 0,992 \cdot x + 0,05$$

und hat einen Korrelationskoeffizienten von 1. Die gemessenen Werte weichen nur um maximal 0,7 % vom geforderten Wert ab. Somit lassen sich mit dem Flügelradanemometer zuverlässige Werte bestimmen.

Die durch eine Zweipunktkalibrierung der Temperaturfühler erhaltenen Kalibriergeraden sind in Abb. 2.1 dargestellt. Die dazugehörigen Kalibrierfunktionen sind in Tabelle 2.2 angegeben. Die Widerstandsfühler und die Thermoelemente ergeben eine Kalibrierfunktion mit nur einer kleinen Abweichung von maximal 0,14 °C.

Die kombinierten Feuchte/Temperaturfühler (NTC) für Zuluft und Abluft zeigen eine Abweichung von 2,16 °C und 2,44 °C. Somit sind sie nicht mehr im Toleranzbereich der Herstellerangaben. Die Abweichungen der NTC-Fühler werden bei der weiteren Behandlung der gemessenen Daten berücksichtigt.

Die verwendeten Feuchtfühler und deren Kalibrierfunktion sind in Tab. 2.3 dargestellt. Beide Feuchtfühler zeigen eine starke Abweichung von den geforderten Werten. Nach einer Reinigung der stark verschmutzten Fühler sind die Abweichungen nicht signifikant zurückgegangen. Die Abweichungen sind immer noch so hoch, dass sie für eine weitere Verwendung

der Daten berücksichtigt werden müssen. Alle Versuche werden mit sauberen Feuchtefühlern durchgeführt. Die Abweichungen, die berücksichtigt werden müssen, sind 3,7 % r.F. für die Zuluftfeuchte und 4,6 % r.F. für die Abluftfeuchte.

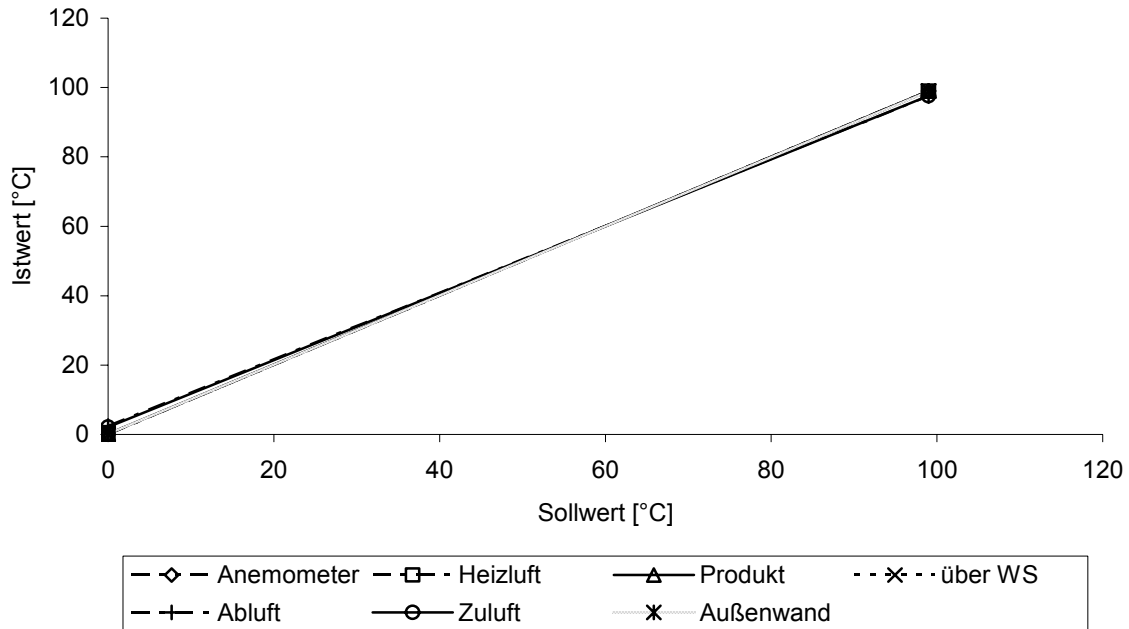


Abb. 2.1 Kalibriergeraden der verwendeten Temperaturmessfühler

Tab. 2.2 Kalibrierfunktionen der verwendeten Temperaturfühler mit ihren Korrelationskoeffizienten

Temperaturfühler	Kalibrierfunktion	Korrelationskoeffizient
Anemometer	$y = 0,9998x + 0,02$	1,000
Heizlufttemperatur	$y = 0,9990x + 0,04$	1,000
Produkttemperatur	$y = 0,9984x + 0,14$	1,000
Außenwandtemperatur	$y = 1,0000x + 0,02$	1,000
Ablufttemperatur über der Wirbelschicht	$y = 0,9996x$	1,000
Zuluft (kombiniert mit Feuchtemessung)	$y = 0,9642x + 2,16$	0,9998
Abluft (kombiniert mit Feuchtemessung)	$y = 0,9602x + 2,44$	0,9998

Tab. 2.3 Kalibrierfunktionen der kapazitiven Feuchtfühler jeweils vor und nach der Reinigung der Fühler

Feuchtfühler	Kalibrierfunktion	Korrelationskoeffizient
vor der Reinigung		
Zuluftfeuchte	$y = 0,9865x + 5,3216$	0,9990
Abluftfeuchte	$y = 0,9773x + 4,1346$	0,9987
nach der Reinigung		
Zuluftfeuchte	$y = 0,9832x + 3,6972$	0,9992
Abluftfeuchte	$y = 0,9778x + 4,5733$	0,9994

2.2.3. Ansprechzeiten der Fühler

Die Ansprechzeit wird als die Zeit angegeben, die benötigt wird, um 90 % des neuen Wertes anzuzeigen (t_{90}). Der Hersteller der Messfühler verwendet als Ansprechzeit die Zeit, die benötigt wird, um 99 % des Temperatursprunges oder Feuchtigkeitssprunges anzuzeigen (t_{99}). Diese Zeit t_{99} berechnet sich aus der Ansprechzeit t_{90} :

$$t_{99} = 2 \cdot t_{90} \quad [\text{sec}] \quad (\text{Testo Produktkatalog, 2002}).$$

Die Ansprechzeiten der verwendeten Temperaturfühler sind in Tab. 2.4 dargestellt. Die Temperaturfühler werden, von Raumtemperatur ausgehend, in einen 65 °C warmen Luftstrom mit einer Geschwindigkeit von 10 m/s gebracht. Ebenso wird der Wechsel von 65 °C hin zur Raumtemperatur untersucht.

Die Widerstandssensoren (Pt100) sprechen sehr schnell auf eine Temperaturänderung an, zeigen aber auch einen asymptotischen Verlauf der Temperaturkurve, was in einer Ansprechzeit von 40 – 50 Sekunden resultiert. Da die Raumtemperatur (neben Anemometer) und die Heizlufttemperatur eigentlich über den gesamten Prozesszeitraum konstant bleiben und keine großen Schwankungen aufweisen, stellen die etwas längeren Ansprechzeiten an diesen Messstellen kein Problem dar. Die verwendeten NiCrNi-Thermoelemente weisen sehr kurze Ansprechzeiten von unter 10 Sekunden auf. Somit lassen sich auch stark schwankende Temperaturverläufe exakt und schnell bestimmen. Eine Änderung der Produkt- oder Ablufttemperatur (über der Wirbelschicht) lassen sich innerhalb weniger Sekunden quantitativ feststellen. Die verwendeten kombinierten Feuchte/Temperaturfühler sprechen nur sehr langsam auf eine Temperaturschwankung an. Die Ansprechzeit dieser NTC-Fühler beim Einbringen in einen 65 °C warmen Luftstrom beträgt knapp 2 Minuten. Die Zulufttemperatur unterliegt keinen großen Schwankungen und somit ist die Messung mit dem NTC-Fühler mit

der langen Ansprechzeit kein Problem. Kritischer ist die Bestimmung der Ablufttemperatur mit dem NTC-Fühler, da sich die Ablufttemperatur gegebenenfalls schnell ändern kann. Die exakte Ablufttemperaturmessung wird deshalb mit dem Thermoelement direkt über der Wirbelschicht durchgeführt. Allgemein benötigen alle Fühler für den Wechsel zu höheren Temperaturen länger, als für den Wechsel zu niedrigeren Temperaturen, was in einer um ein Viertel verringerten Ansprechzeit der NTC-Fühler resultiert (ca. 90 Sekunden).

Tab. 2.4 Ansprechzeiten der verwendeten Temperaturfühler (90 % des Messwertes).

Sensor	Fühlertyp	Ansprechzeit beim Einbringen von 22 °C auf 65 °C [s]	Ansprechzeit beim Einbringen von 65 °C auf 22 °C [s]
Anemometer	Pt-100	48	41
Prozessluft	Pt-100	46	40
Produkt	Ni-Cr-Ni	9	7
Über Wirbelschicht (Abluft)	Ni-Cr-Ni	9	8
Behälterwand	Ni-Cr-Ni	10	8
Zuluft	NTC	135	89
Abluft	NTC	128	86

Bei der Bestimmung der Ansprechzeiten der kapazitiven Feuchtfühler werden analog der Kalibrierung dieser Fühler gesättigte Elektrolytlösungen verwendet. Es wird die Zeit bestimmt, die benötigt wird, um den Wechsel von 23,2 % r.F. (KAc) zu 75,6 % r.F. (NaCl) und umgekehrt zu bestimmen. In Abb. 2.2 sind die gemessenen Feuchtigkeitsverläufe beider Messfühler dargestellt. Beim Wechsel der Umgebungsfeuchten wird ein sofortiges Ansprechen der Fühler wiedergegeben. Der Feuchtigkeitsverlauf geht asymptotisch gegen den durch die Kalibrierung nach oben korrigierten Sollwert. Die genauen Ansprechzeiten sind in Tab. 2.5 aufgeführt. Die Ansprechzeiten, die einen Wechsel von einer geringeren Feuchtigkeitsspanne (beispielsweise von 11,9 zu 44,1 % r.F.) beschreiben, fallen wesentlich geringer aus. So liegen die Ansprechzeiten bei ca. 20 -120 Sekunden. Die längeren Ansprechzeiten des Zuluftfühlers sind weniger problematisch, da sich die Zuluftfeuchtigkeit nur unwesentlich verändert und eigentlich konstant bleiben sollte. Diese Größe ist für die Berechnungen wichtig und kann zuverlässig gemessen werden. Es empfiehlt sich alle Granulationen bei gleich bleibenden über das ganze Jahr konstanten Werten durchzuführen, da die Trocknungskapa-

zität der Luft bei unterschiedlichen Feuchtigkeiten um ca. 30 % variiert (Jones 1985). Die sich schnell ändernde Abluftfeuchte geht nicht in die Berechnung ein, kann aber qualitativ als Endpunktsbestimmung bei der Trocknung eingesetzt werden. Eine zuverlässige, exakte Messung der sich schnell ändernden Abluftfeuchte ist hier problematisch.

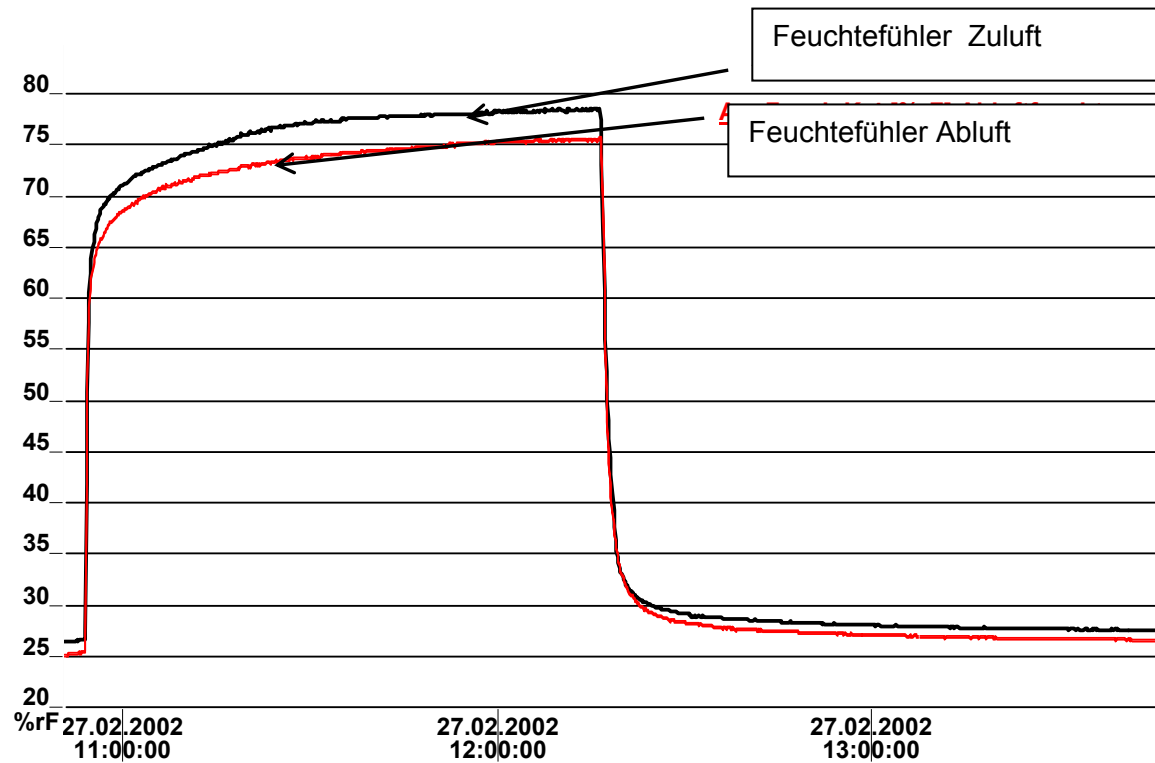


Abb. 2.2 Verlauf der gemessenen Zu- und Abluftfeuchte beim Wechsel von 23,2 % r.F. zu 75,6 % r.F. und wieder zu 23,2 % r.F. (bei Raumtemperatur gemessen)

Tab. 2.5 Ansprechzeiten der kapazitiven Feuchtefühler bis zum Erreichen von 90 % des korrigierten Endwertes

Sensor	Ansprechzeit beim Wechsel von 23,2 % r.F. auf 75,6 % r.F. [s]	Ansprechzeit beim Wechsel von 75,6 % r.F. auf 23,2 % r.F. [s]
Feuchtefühler Zuluft	270	380
Feuchtefühler Abluft	300	440

Sensor	Ansprechzeit beim Wechsel von 11,9 % r.F. auf 44,1 % r.F. [s]	Ansprechzeit beim Wechsel von 44,1 % r.F. auf 11,9 % r.F. [s]
Feuchtefühler Zuluft	25	120
Feuchtefühler Abluft	31	129

2.3. Kalibrierung der Schlauchpumpe

Die Sprührate stellt einen häufig untersuchten Parameter dar, der einen großen Einfluss auf die Granulatgröße und die Granulatgrößenverteilung hat (Rankell et al. 1964, Davies und Gloor 1971, Ormos et al. 1973a, Ormos et al. 1973b, Schaefer und Worts 1978a, Wan und Lim 1988). Eine gleichmäßig arbeitende Pumpe ist somit von großer Wichtigkeit. Die verwendete Schlauchpumpe wird mit unterschiedlichen Bindemittellösungen kalibriert. Die Bindemittellösungen werden alle auf 25 °C temperiert. Somit sind Transportschwankungen aufgrund des temperaturbedingten Viskositätsunterschiedes nicht vorhanden. Die genaue Kalibrierung ist in Abschnitt 7.4.6. beschrieben und die entsprechenden Kalibriergeraden der untersuchten Bindemittellösungen sind in Abb. 2.3 dargestellt.

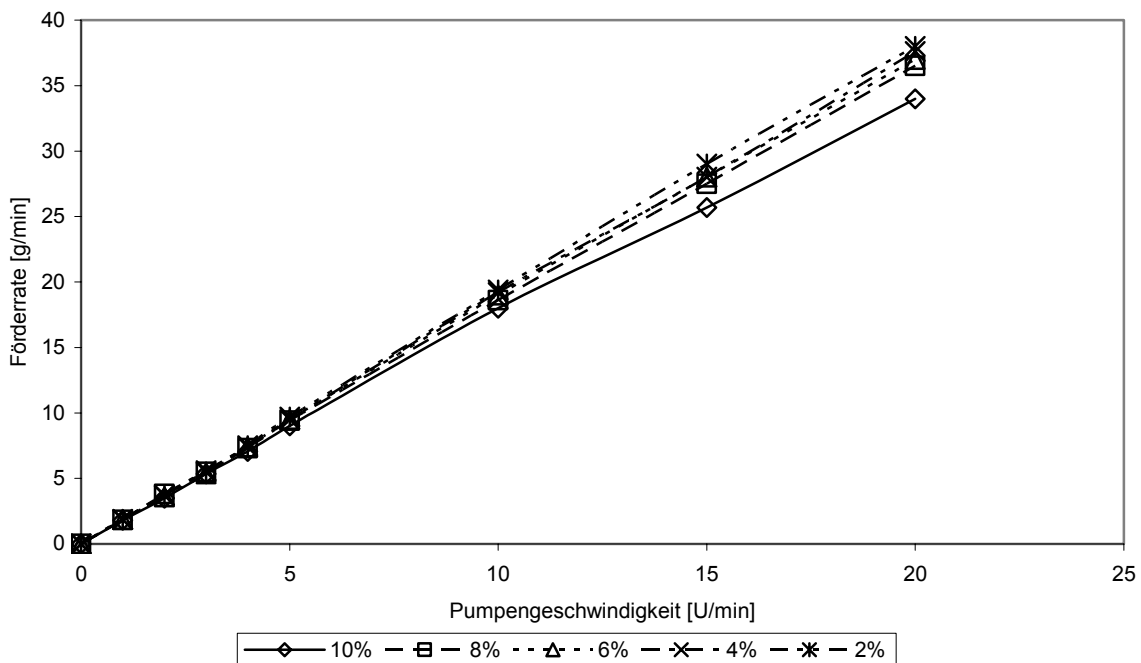


Abb. 2.3 Kalibriergeraden der Granulierflüssigkeiten mit unterschiedlichen Bindemittelkonzentrationen (2 %, 4 %, 6 %, 8 %, 10 %)

Im Bereich niedriger Pumpengeschwindigkeiten unterscheiden sich die Förderraten der unterschiedlichen Bindemittelkonzentrationen nur wenig. Einen größeren Einfluss auf die Förderrate hat die Bindemittelkonzentration bei hohen Pumpengeschwindigkeiten. Die Förderrate steigt hier mit geringerer Bindemittelkonzentration an. Der Grund hierfür ist die verminderte Viskosität der Granulierflüssigkeiten. Im Bereich der bei der Granulation in Frage kommender Förderraten (4 g/min – 16 g/min) unterscheiden sich diese bei unterschiedlichen Bindemittelkonzentrationen nur unwesentlich.

Die Kalibrierfunktionen der unterschiedlichen Bindemittelkonzentrationen sind in Tab. 2.6 dargestellt. Mit Hilfe dieser Funktionen wird die genaue Einstellung der Sprühdüse durchgeführt.

Tab. 2.6 Kalibrierfunktionen der Förderung der Granulierflüssigkeiten mittels Schlauchpumpe.

Bindemittelkonzentration	Kalibrierfunktion	Korrelationskoeffizient
2 %	$y = 1,9145x$	0,9998
4 %	$y = 1,8810x$	0,9998
6 %	$y = 1,8618x$	0,9998
8 %	$y = 1,8342x$	0,9999
10 %	$y = 1,7225x$	0,9991

Zusätzlich wird während der Versuche über den gesamten Prozesszeitraum die Sprühdüse auf dem Computer dargestellt. So fällt ein ungleichmäßiges Fördern der Granulierflüssigkeit schnell auf und kann beseitigt werden.

2.4. Beurteilung des Wirbelbettes

Eine Schüttung feinkörniger Teilchen wird durch ein aufwärtsströmendes Gas so weit aufgelockert und getragen (fluidisiert), dass die Feststoffschicht als Ganzes ein flüssigkeitsähnliches Verhalten zeigt. Hinweise, ob eine Wirbelschicht sich ausgebildet hat, geben die Fluidisierungsgeschwindigkeiten und der Druckverlust der Wirbelschicht. Die Berechnungen dieser Parameter sind in der Literatur sehr detailliert beschrieben (VDI-Wärmeatlas 1997, Werther 1977, Howard 1989, Uhlemann und Mörl 2000).

Um den Wirbelschichtprozess besser verstehen zu können, werden die wichtigsten Parameter berechnet und mit gemessenen Werten verglichen.

2.4.1. Luftdurchsatz Sprühdüse

Die Sprühdüsen bringen zusätzlich zur Prozessluft Luft in den Prozessbehälter ein, die in die Bilanzen miteinbezogen werden muss. So setzt sich letztendlich der Volumenstrom, der in den Produktbehälter eingebracht wird, aus dem Volumenstrom der Prozessluft und dem Volumenstrom der Sprühdüsen zusammen. Der Luftdurchsatz der Dreistoffdüsen hängt zum einen von dem Sprühdüsendruck und zum anderen von dem Druck des Mikroklimas der Düse ab.

Alle Granulationsversuche werden mit den gleichen Einstellungen für Sprühdruk und Mikroklima durchgeführt. Somit ist die durch die Sprühdüsen eingebrachte Luft bei allen Versuchen identisch. Der Luftdurchsatz der Sprühdüsen in Abhängigkeit vom angelegten Sprühdruk ist in Abb. 2.4 dargestellt. Abb. 2.5 zeigt den Luftdurchsatz in Abhängigkeit des angelegten Druckes des Mikroklimas.

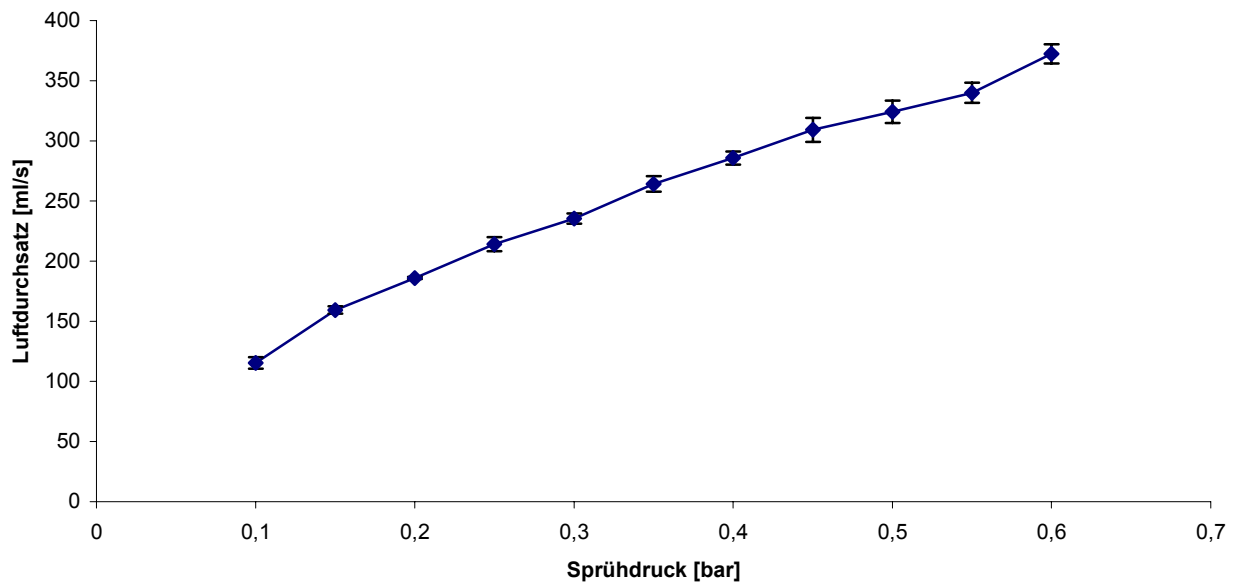


Abb. 2.4 Luftdurchsatz der Sprühdüse in Abhängigkeit des Sprühdrukkes (Fehlerbalken sind Standardabweichungen aus $n=5$ Versuchen)

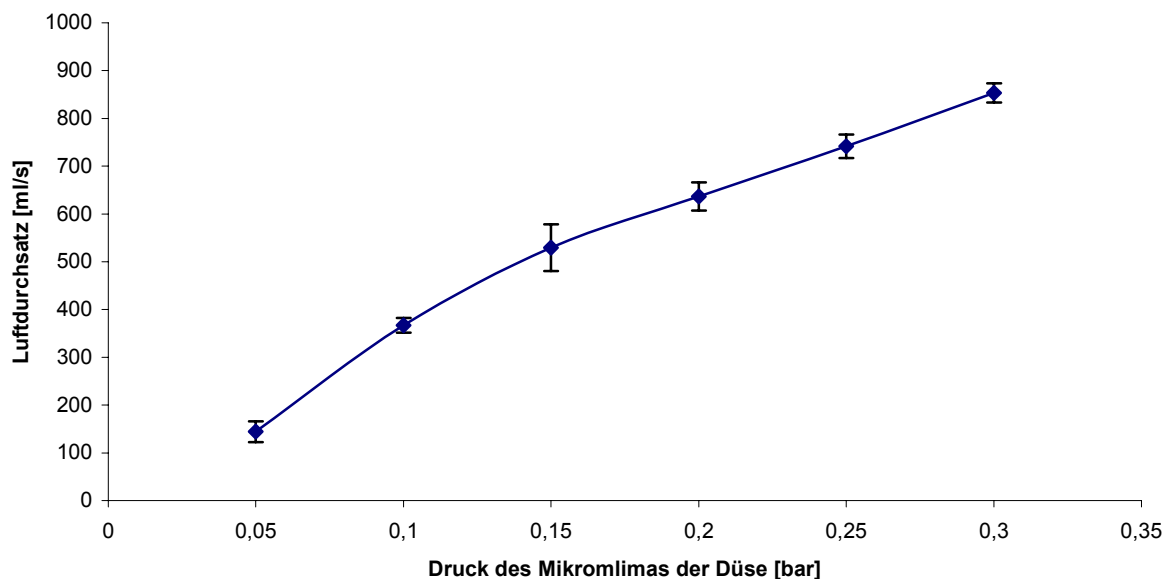


Abb. 2.5 Luftdurchsatz der Sprühdüse in Abhängigkeit des angelegten Mikroklimas (Fehlerbalken sind Standardabweichungen aus $n=5$ Versuchen)

Der Sprühdruk beträgt bei den durchgeführten Versuchen 0,3 bar. Dies entspricht einer zusätzlich eingebrachten Luftmenge von 235 ml/s (0,846 m³/h). Dies verdoppelt sich durch die Anzahl der Sprühdüsen. Der Druck des Mikroklimas beträgt bei den durchgeführten Versuchen jeweils 0,1 bar. Dadurch wird durch beide Düsen eine zusätzliche Luftmenge von 734 ml/s (2,642 m³/h) eingebracht.

Der komplette Luftdurchsatz beider Düsen beträgt bei diesen Drücken 4,324 m³/h und wird zum eingestellten Volumenstrom hinzu addiert.

2.4.2. Sauterdurchmesser D_{32}

Bei den folgenden Berechnungen wird der Sauterdurchmesser als mittlere Partikelgröße eingesetzt. Dieser Durchmesser wird hauptsächlich bei Vorgängen, die sich an der Teilchenoberfläche abspielen (z.B. Emulgieren, Extraktion, Sprühtrocknung und Wirbelschichtverfahren) verwendet (Zimmermann 1998). Der Sauterdurchmesser ist der hinsichtlich Volumen und Oberfläche gleichwertige Kugeldurchmesser. N Kugeln dieses Durchmessers haben sowohl die gleiche Oberfläche als auch das gleiche Volumen wie die N Partikel des Schüttguts (Uhlemann und Mörl 2000). Da der Formfaktor der Substanzen nicht bekannt ist, erfolgt die Berechnung des Sauterdurchmessers aus der Momentanalyse (DIN 66141, 1974).

$$M_{k,r} = \int_{x_{\min}}^{x_{\max}} x^k \cdot q_r(x) dx \quad (\text{Gl. 2-1})$$

In Gleichung 2-1 gibt k die Potenz des Feinheitsmerkmals und r die gewählte Mengenart an. Der Sauterdurchmesser wird als Quotient des Momentes $M_{3,0}$ (mittlere x^3 einer Anzahl-Verteilung) und des Momentes $M_{2,0}$ (mittlere x^2 einer Anzahl-Verteilung), wie in Gleichung 2-2 dargestellt, beschrieben.

$$D_{32} = \frac{M_{3,0}}{M_{2,0}} \quad (\text{Gl. 2-2})$$

Um die erforderlichen Momente zu berechnen, ist es zuvor notwendig, die durch das Messgerät erhaltene Volumen(Q_3)-Verteilung in eine Anzahl(Q_0)-Verteilung umzurechnen.

2.4.3. Existenzbereich der Wirbelschicht

Die minimale Fluidisierungsgeschwindigkeit ist die Geschwindigkeit der Prozessluft, die benötigt wird, um das Pulverbett zu fluidisieren. Diese Geschwindigkeit wird auch als Lockerungsgeschwindigkeit bezeichnet (Werther 1977). Wenn die maximale Fluidisierungsgeschwindigkeit erreicht ist, werden die einzelnen Pulverpartikel aus der Wirbelschicht ausgetragen. Der Ar-

beitsbereich der Granulation sollte zwischen den Grenzen der minimalen und maximalen Fluidisierungsgeschwindigkeit liegen (Uhlemann und Mörl 2000). Dieser Arbeitsbereich verändert sich während der Granulation bei zunehmender Granulatgröße.

Die Berechnungen der minimalen und maximalen Fluidisierungsgeschwindigkeiten werden nach Howard (1989) und dem VDI-Wärmeatlas (1997) durchgeführt.

Die Archimedes-Zahl (Ar) beschreibt die Partikel-, Tropfen- oder Blasenbewegungen in Flüssigkeiten oder Gasen. Die Reynolds-Zahl (Re) kann als Verhältnis der Trägheitskraft zur Reibungskraft gesehen werden. Sie gibt auch Auskunft auf die Frage, ob sich eine laminare oder turbulente Strömung ausbildet. Der Quotient Ar/Re^2 gibt das Verhältnis von Gewichtskraft minus Auftriebskraft zur Trägheitskraft wieder.

Die Archimedes-Zahl lässt sich nach folgender Formel berechnen:

$$Ar = \frac{g \cdot d_p \cdot (\rho_s - \rho_f)}{\rho_f \cdot \nu_f^2} \quad (\text{Gl. 2-3})$$

wobei g die Fallbeschleunigung, d_p die mittlere Korngröße, ρ_s und ρ_f die Dichten von Feststoff und Fluid sowie ν_f die kinematische Viskosität des Fluids darstellen.

Die Reynolds-Zahl wird nach der Formel:

$$Re = \frac{u \cdot d_p}{\nu_f} \quad (\text{Gl. 2-4})$$

berechnet, wobei u die Geschwindigkeit des Fluids darstellt.

Die Beziehungen zwischen der Archimedes-Zahl und der Reynolds-Zahl sind am Lockerungspunkt bzw. am Austragungspunkt wie folgt:

$$\text{Lockerungspunkt: } Re_w = \frac{Ar}{1400 + 5,22 \cdot \sqrt{Ar}} \quad (\text{Gl. 2-5})$$

$$\text{Austragungspunkt: } Re_A = \frac{Ar}{18 + 0,61 \cdot \sqrt{Ar}} \quad (\text{Gl. 2-6})$$

Aus Gl. 2-5 und Gl. 2-6 lassen sich die Reynolds-Zahlen am Lockerungspunkt und am Austragungspunkt berechnen. Durch Umstellen der Gleichung 2-4 lassen sich die erforderlichen Luftgeschwindigkeiten am Lockerungspunkt bzw. Austragungspunkt bestimmen. Um letztendlich auf den Volumenstrom im Prozessbehälter schließen zu können, werden die Geschwindigkeiten mit der Geometrie des Behälters verrechnet.

Die Berechnungen werden für Granulac 70, Granulac 140 sowie für Pellets mit einer Größe von 1,4 – 1,7 mm und für ein fertiges Granulat mit einer mittleren Korngröße von ca. 1000

µm durchgeführt und mit den experimentellen Daten verglichen. In Tabelle 2.7 sind die Ergebnisse der Berechnungen dargestellt. Die experimentellen Volumenströme sind durch optische Beobachtungen und durch Bestimmungen des Druckverlustes mit dem U-Rohr-Manometer (der Druckverlust ist ab dem Lockerungspunkt konstant) bestimmt worden.

Tab. 2.7 Berechnete minimale und maximale Fluidisierungsgeschwindigkeiten der verwendeten Hilfsstoffe im Vergleich mit den experimentellen Werten

	Granulac 140	Granulac 70	Pellets	Granulat
Mittlere Korngröße [µm]	40	70	1550	1000
Berechneter Volumenstrom am Wirbelpunkt [m³/h]	0,15	0,52	31,05	18,01
Experimenteller Volumenstrom am Wirbelpunkt [m³/h]	30	25	35	50
Berechneter Volumenstrom am Austragungspunkt [m³/h]	10,53	31,87	422,46	318,26
Experimenteller Volumenstrom am Austragungspunkt [m³/h]	60	60	-	-

Für die untersuchten Neutralpellets stimmen die berechneten Werte sehr gut mit den beobachteten Werten überein. Die Berechnungen des fertigen Granulates weichen aufgrund der Form der Granulate und den höheren Haftkräften von den beobachteten Werten ab. Diese liegen aber mit 50 m³/h noch im berechneten Existenzbereich der Wirbelschicht von 18 - 318 m³/h. Granulac 140 und Granulac 70 benötigen beide einen Volumenstrom von ca. 30 m³/h, um eine Wirbelschicht ausbilden zu können. Die berechneten Werte liegen sehr weit darunter. Durch den hohen Anteil an feinen Partikeln in den untersuchten Lactosetypen besitzen diese sehr große Haftkräfte. Diese Haftkräfte dominieren gegenüber den Gewichtskräften, die somit praktisch keine Rolle bei der Fluidisierung spielen. Bei den durchgeführten Berechnungen sind die Haftkräfte nicht berücksichtigt worden. Geldart (1973) klassifiziert Schüttgüter nach ihrem Fluidisierverhalten. Unterschieden werden 4 Typen (A – D), dargestellt in Abb. 2.6.

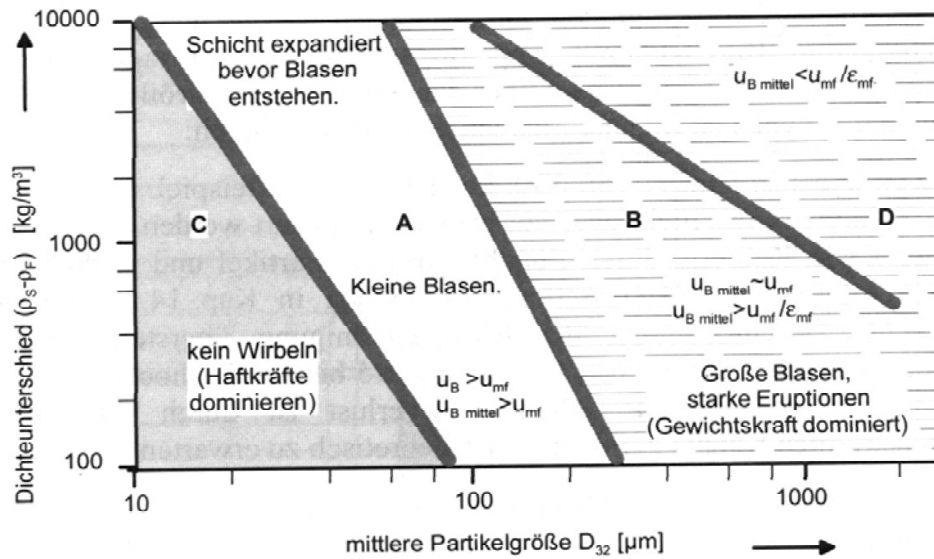


Abb. 2.6 Doppeltlogarithmische Auftragung der Dichtedifferenz (Feststoff - Fluidisiergas) über der mittleren Korngröße des Feststoffes (aus Uhlemann/Mörl 2000)

Zum Geldart-Typ C gehören leichte, feine und kohäsive Güter, die nicht oder nur sehr schlecht fluidisiert werden können. Diese Güter können nur durch einen erhöhten Volumenstrom zum fluidisieren gebracht werden. Weiterhin kommt es zur Kanalbildung, die jedoch durch die tangentielle Luftführung vermindert wird.

Beim Einsprühen von Flüssigkeit vergrößern die entstehenden Kapillarkräfte zwischen den Partikeln die Haftkräfte. Dadurch werden die Bereichsgrenzen zu größeren Partikeln verschoben.

Granulac 140 und Granulac 70 lassen sich als Geldart-Typ C einstufen, wodurch der erhöhte Bedarf an Volumenstrom am Lockerungspunkt erklärt wird.

2.4.4. Druckverlust in der Wirbelschicht

Für ein gut fließendes, wenig kohäsives Gut von annähernd einheitlicher Korngröße ergibt sich der von dem Gesamtgewicht der Schüttung und der Querschnittsfläche des Produktbehälters abhängige Druckverlust der Wirbelschicht. Dieser wird als Funktion der Leerraumgeschwindigkeit angegeben. Bis zur Lockerungsgeschwindigkeit am Wirbelpunkt steigt der Druckverlust linear an. Nach dem Wirbelpunkt bleibt der Druckverlust annähernd konstant. Nach einem Vielfachen der Lockerungsgeschwindigkeit steigt der Druckverlust drastisch an

(VDI-Wärmeatlas 1997). Bei einem nicht kohäsiven Gut ist der Druckverlust der durch das Bett strömenden Luft proportional dem Gewicht des aufgewirbelten Granulats und unabhängig von der Luftmenge (Kaspar und Rosch, 1973). Kaspar und Rosch verwendeten die Druckmessung, um die Granulatmenge im kontinuierlichen Wirbelbett konstant zu halten.

Bei einem sehr kohäsiven Schüttgut kommt es aufgrund partieller Kanalbildung zu einem verminderten Druckverlust.

Der Druckverlust eines Gases bei Durchströmen eines Festbettes durch reibungsbehaftete Strömung kann nach Ergun (1952) anhand zweier Terme beschrieben werden. Der erste Term gibt den laminaren Anteil des Druckverlustes wieder, der zweite Term den turbulenten.

$$\frac{\Delta p_{Sch}}{H} = 150 \cdot \frac{(1 - \varepsilon_0)^2}{\varepsilon_0^3} \cdot \frac{\nu_f \cdot \rho_f \cdot u}{D_{32}^2} + 1,75 \cdot \frac{1 - \varepsilon_0}{\varepsilon_0^3} \cdot \frac{\rho_f \cdot u^2}{D_{32}} \quad (\text{Gl. 2-7})$$

In Gleichung 2-7 ist ν_f die kinematische Viskosität des Fluidisiergases, ρ_f die Dichte des Fluidisiergases, H die Höhe des Festbettes, D_{32} der Sauterdurchmesser der Partikel und ε_0 die Porosität des Festbettes. Da bei der Granulation von Partikeln bis 1000 μm nur Reynolds-Zahlen unter 150 auftreten, wird die Luftströmung als laminar angenommen (Kürten et al. 1966, Uhlemann und Mörl 2000). Der zweite Term, der den turbulenten Anteil des Druckverlustes beschreibt, kann vernachlässigt werden.

Der Druckverlust der Wirbelschicht am Lockerungspunkt (Wirbelpunkt) wird nach Gleichung 2-8 berechnet und ist von der Struktur der Schicht und ihrem Gewicht abhängig. Die einzelnen Partikel sind frei beweglich und haben keinen permanenten Kontakt.

$$\Delta p = h_{Sch} \cdot (1 - \varepsilon) \cdot (\rho_s - \rho_f) \cdot g \quad (\text{Gl. 2-8})$$

Die Struktur der Schicht ist durch die Porosität ε und die Schichthöhe h_{Sch} gegeben. ρ_f und ρ_s stehen für die Dichten von Schüttgut und Fluidisiergas. Im Lockerungspunkt stellt sich ein Gleichgewicht zwischen der vom Fluid auf den Feststoff ausgeübten Widerstandskraft und dem um den Auftrieb verminderten Gewicht des Feststoffes ein.

In Tab. 2.8 sind die berechneten Werte den tatsächlich gemessenen gegenübergestellt. Als Porosität ε am Lockerungspunkt wird für Granulac 0,6 angenommen (aus VDI-Wärmeatlas 1997), für die Pellets 0,4. Die Berechnungen sind sehr stark von den angenommenen Porositäten am Lockerungspunkt abhängig.

Der berechnete Wert des Druckverlustes bei Fluidisierung der Pellets entspricht annähernd dem tatsächlich gemessenen Wert. Die beiden Granulac-Typen zeigen eine starke Diskrepanz zwischen den berechneten und gemessenen Werten, wobei Granulac 140 aufgrund der höheren Kohäsivität und daraus folgenden Kanalbildung eine größere Abweichung aufweist als Granulac 70.

Tab. 2.8 Vergleich von berechnetem und gemessenem Druckverlust der Wirbelschicht

	Granulac 140	Granulac 70	Pellets
Mittlere Partikelgröße [μm]	40	70	1550
Berechneter Druckverlust [Pa]	2409	2469	1760
Mittels U-Rohr-Manometer bestimmter Druckverlust [Pa]	200	1200	1500

Qualitative Messungen können bei beiden Granulac-Typen durchgeführt werden, quantitative Messungen sind jedoch problematisch.

2.5. Reproduzierbarkeit der Granulation

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit werden unter identischen Bedingungen fünf Granulationen von Granulac 140 mit jeweils 200 g einer wässrigen, 1%igen PVP-Lösung durchgeführt. Die eingestellten Prozessparameter sind in Tab. 2.9 aufgeführt.

Tab. 2.9 Prozessparameter der Granulationsversuche zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit

Masse an Granulierflüssigkeit [g]	PVP-Konz. der Granulierflüssigkeit [%]	Sprührate [g/min]	Volumenstrom der Zuluft [m^3/h]	Heizlufttemperatur [$^{\circ}\text{C}$]	Zuluftfeuchte [% r.F.]
200	1	9,86	60	70	35
200	1	9,84	60	70	40
200	1	9,90	60	70	35
200	1	9,91	60	70	35
200	1	9,89	60	70	40

Die Korngrößenverteilungen der fertigen Granulate werden mit dem Malvern Mastersizer vermessen und in Abb. 2.7 dargestellt.

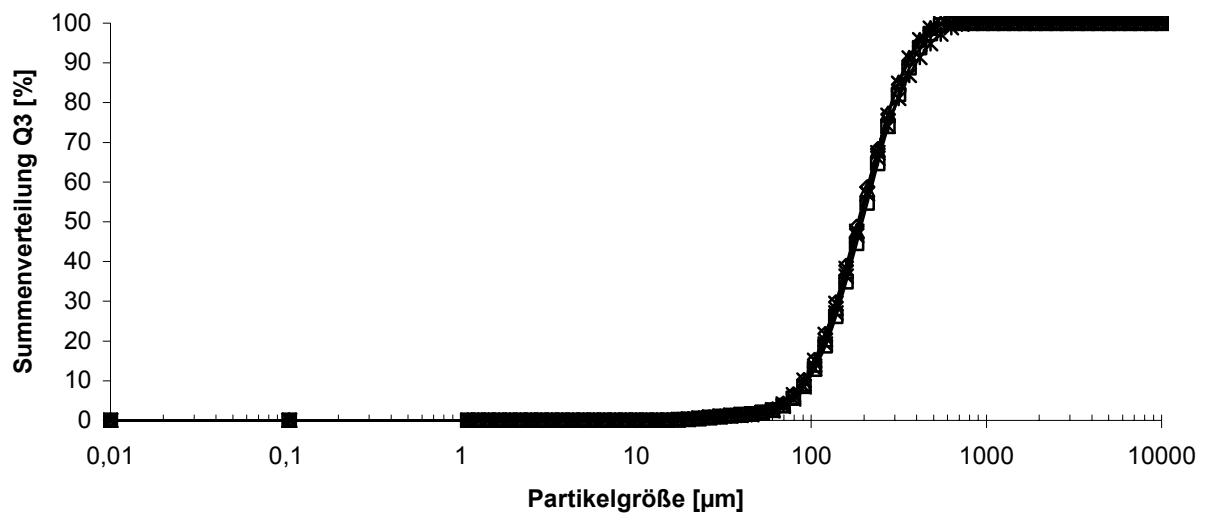


Abb. 2.7 Korngrößenverteilungen der Versuche zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit

Die Korngrößenverteilungen der einzelnen Granulate liegen sehr eng beieinander. Die relativen Standardabweichungen der Korngrößenparametern x_{10} , x_{50} , x_{90} und D_{32} liegen zwischen 2 und 5 %. Die Reproduzierbarkeit der Granulation von Granulac 140 mit PVP als Bindemittel ist sehr gut. Bei höheren Bindemittelkonzentrationen nimmt die Streuung der Korngrößenparameter, wie in Kapitel 4.3.1 dargestellt, zu. Die hohe Reproduzierbarkeit der Granulat Korngröße ist zum Teil auf die gute Reproduzierbarkeit der Ausbeute zurückzuführen. Die Ausbeute obiger Granulationen liegt bei $86,3 \% \pm 1,5 \%$.

Kapitel 3

Bestimmung der Granulatgröße

Zur Bestimmung der Granulatgröße stehen mehrere Geräte bzw. Methoden zur Auswahl:

- Siebanalyse (Siebturm und Luftstrahlsiebung)
- Laserbeugungsspektrometer Sympatec mit GRADIS (Granulate) oder RHODOS (Ausgangssubstanzen)
- Laserbeugungsspektrometer Malvern Mastersizer 2000 mit Trockendispergierung Scirocco.

Die Methode der Wahl ist die Bestimmung mit dem Malvern Mastersizer. Die Trockendispergierung erlaubt einen Dispergierdruck von 0,1 bis 4 bar. Für sehr kohäsive Ausgangsmaterialien benötigt man einen hohen Dispergierdruck. Bei Granulaten, die weniger kohäsiv sind, setzt ab einem bestimmten Dispergierdruck schon eine Zerstörung der Granulate ein. Um den maximalen Dispergierdruck zu bestimmen, der gerade noch zu keiner Zerstörung der Granulate führt, wird ein Granulat mit oben aufgeführten Methoden vermessen und die Ergebnisse untereinander verglichen. Für die Korngrößenmessung von Granulaten ist das Sympatec-Gerät mit dem GRADIS-Freifallschacht als Dispergiereinheit eine sehr schonende, exakte und am besten geeignete Messeinheit. Das Sympatec-Gerät hat den großen Nachteil, dass es nur Messungen im Messbereich von 4,5 bis 875 μm erlaubt. Durch die Siebanalyse wird eine definierte Größenfraktion des Granulates aufgefangen und diese mit dem Malvern Mastersizer bei unterschiedlichen Dispergierdrücken untersucht. In Abb. 3.1 ist das Ergebnis der Korngrößenbestimmung des **Ausgangsmaterial** Granulac 140 mit unterschiedlichen Messmethoden dargestellt.

Die Angaben des Herstellers beruhen auf Messungen mit einem Luftstrahlsieb. Die Ergebnisse der Luftstrahlsiebung von Granulac 140 stimmen mit den Herstellerangaben überein. Eine Messung der Korngrößenverteilung von Granulac 140 mit einem zu geringen Dispergierdruck (0 bar), dem Siebturm oder dem GRADIS-Freifallschacht führt zu größeren Korngrößen. Die Dispergierung dieser Methoden oder Geräte reicht bei der sehr kohäsiven Ausgangssubstanz nicht aus.

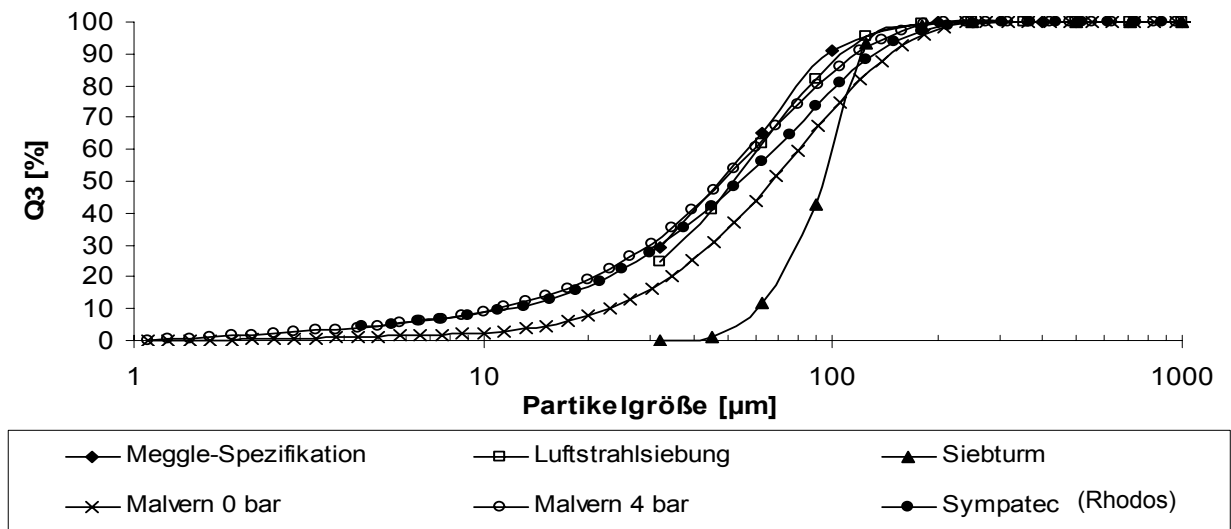


Abb. 3.1 Korngrößenverteilung von Granulac 140, gemessen mit unterschiedlichen Messmethoden

Zur Messung der Korngrößenverteilungen der **Granulate** wird ein Granulat aus Granulac 140 hergestellt. Zur Granulierung wird eine 5%ige PVP-Lösung als Granulierflüssigkeit eingesetzt, die mit einer Sprühdrate von 10 g/min auf das Ausgangsmaterial aufgesprüht wird. Die Granulation wird bei einer Temperatur von 70 °C und einem Volumenstrom der Prozessluft von 60 m³/h durchgeführt. Abb. 3.2 zeigt das Ergebnis der Korngrößenuntersuchungen mit unterschiedlichen Messmethoden. Die Messung mit dem Mastersizer bei einem Dispergierdruck von 0,1 bar zeigt eine Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Siebturm-Analyse. Die Luftstrahlsiebung wie auch die Messung mit dem Mastersizer bei einem Dispergierdruck von 4 bar zeigen deutlich kleinere Korngrößen. Bei einem Dispergierdruck von 4 bar wächst der Anteil der sehr kleinen Partikel beträchtlich an. Knapp 20 % der Partikel sind kleiner als 100 µm.

Das hergestellte Granulat wird mit einem Sieb der lichten Maschenweite von 180 µm gesiebt und anschließend der Rückstand mit dem Mastersizer bei unterschiedlichen Pressdrücken untersucht. In Abb. 3.3 sind die erhaltenen Korngrößenverteilungen bei unterschiedlichen Pressdrücken dargestellt. Deutlich zu erkennen ist die Abnahme der gemessenen Korngröße mit zunehmenden Dispergierdrücken. Bei Messungen mit Dispergierdrücken von 0 bis 0,5 bar sind keine Granulatkörner kleiner als 180 µm im Granulat festzustellen. Bei einem Dispergierdruck über 0,5 bar werden die gemessenen Granulatkörner zunehmend kleiner, was für eine Zerstörung der Granulatkörner spricht.

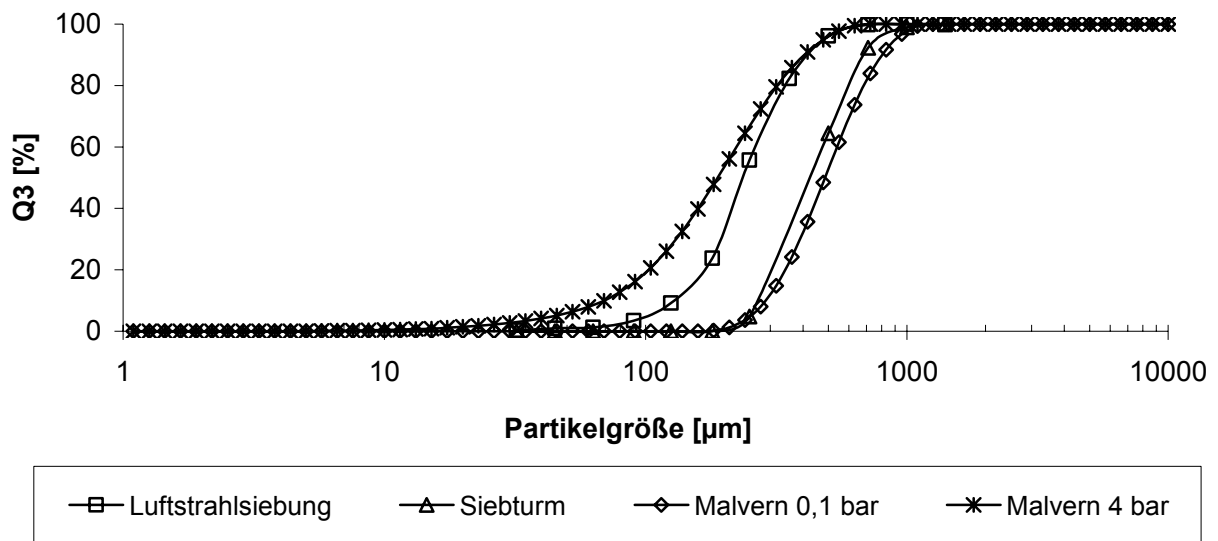


Abb. 3.2 Korngrößenverteilungen eines Granulates gemessen mit unterschiedlichen Messmethoden

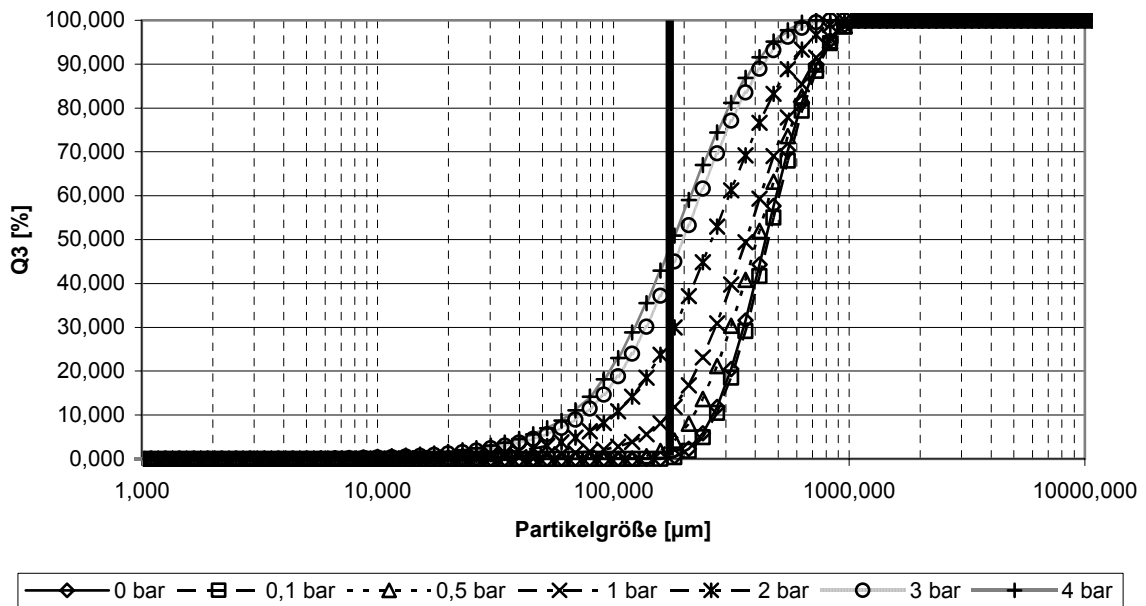


Abb. 3.3 Gemessene Korngrößenverteilungen des gesiebten Granulates (> 180 µm) bei unterschiedlichen Dispergierdrücken

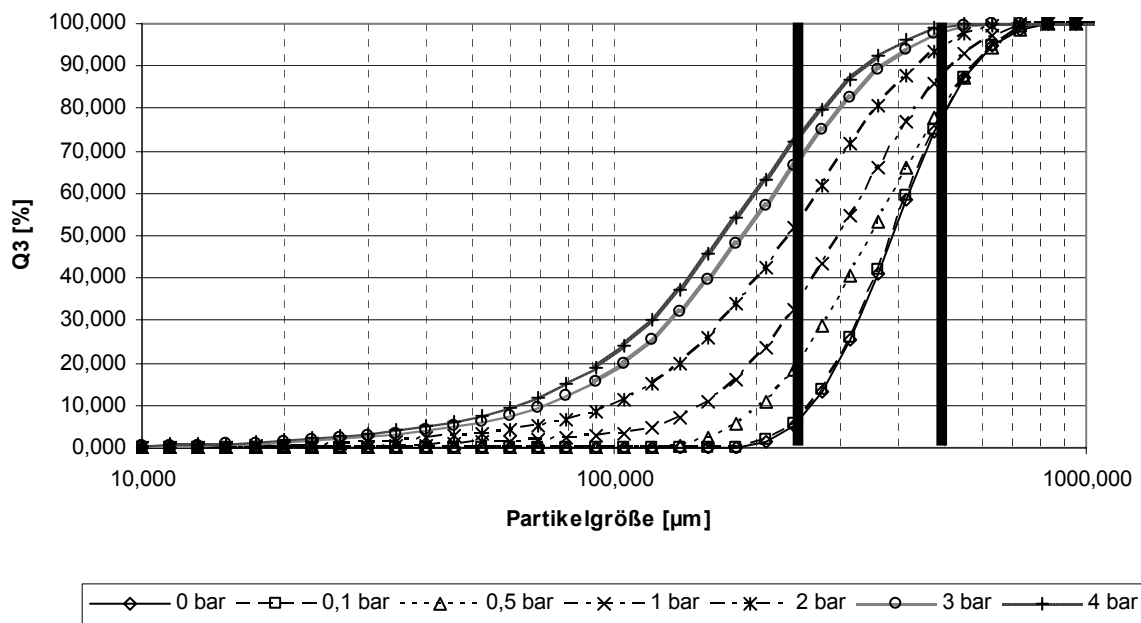


Abb. 3.4 Gemessene Korngröße einer Korngrößenfraktion (250 – 500 µm) des Granulates bei unterschiedlichen Dispergierdrücken

Das oben beschriebene Granulat wird mittels zweier Analysensiebe klassiert. Die Siebung ergibt eine Korngrößenfraktion des Granulates von 250 µm bis 500 µm. Diese Korngrößenfraktion wird auf dem Mastersizer mittels Trockendispergierung vermessen. Abb. 3.4 zeigt die gemessenen Korngrößenverteilungen bei unterschiedlichen Dispergierdrücken. Die Verteilungen, die am besten in den gewählten Bereich passen und zudem einen engen Korngrößenbereich aufweisen, sind die bei einem Dispergierdruck von 0 bzw. 0,1 bar gemessenen Korngrößenverteilungen. Korngrößenverteilungen, die bei einem höheren Dispergierdruck gemessen werden, weisen bis zu 70 % kleinere Granulat Körner auf. Für eine optimale Dispergierung der Granulate reicht ein Dispergierdruck von 0,1 bar aus. Eine eventuelle Zerstörung der Granulate findet bei einem Dispergierdruck von 0,1 bar nicht statt.

Die Dispergierung im Freifallschacht GRADIS stellt für Granulate eine sehr gute und schonende Dispergierung dar. Der Messbereich des Sympatec-Gerätes endet jedoch bei 875 µm. Stark agglomerierte Granulate können mit dem Sympatec nicht mehr exakt bestimmt werden. Der Vergleich zwischen der Dispergierung im Freifallschacht GRADIS (Sympatec) und der Dispergierung mit 0,1 bar Dispergierdruck (Malvern) zeigt, dass es zwischen den gemessenen Korngrößenparametern x_{10} , x_{16} , x_{50} , x_{84} und x_{90} keinen signifikanten Unterschied gibt (Abb. 3.5). Ein höherer Dispergierdruck bewirkt nur noch einen größeren Unterschied zu den Messungen mit dem Freifallschacht GRADIS.

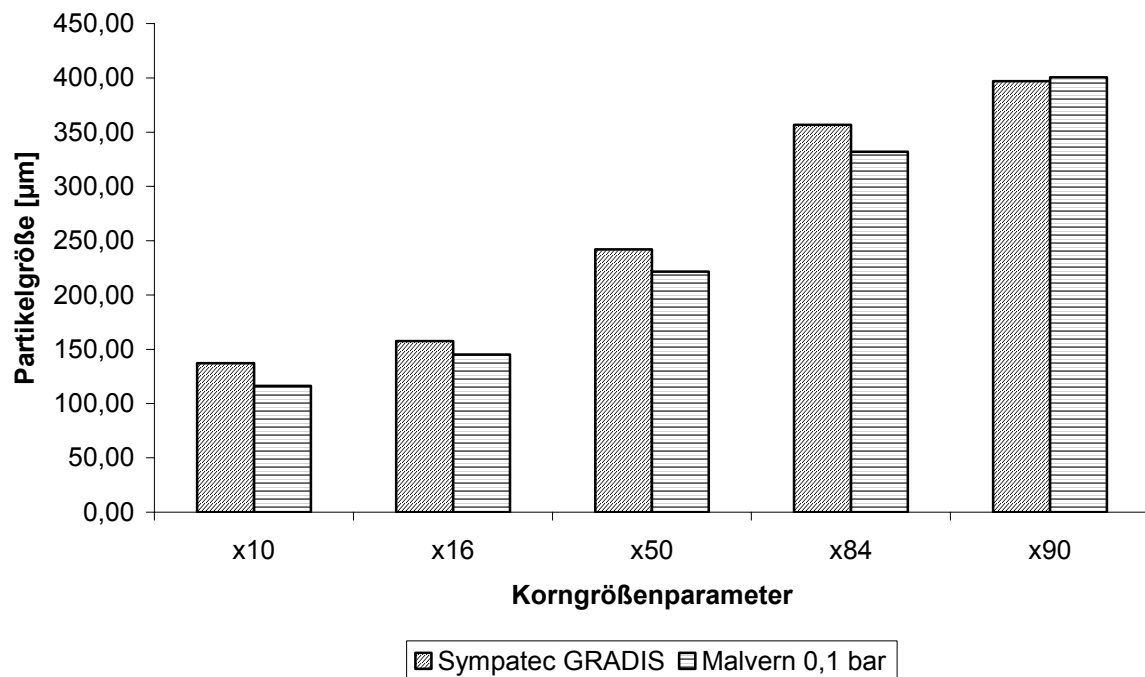


Abb. 3.5 Gemessene Korngrößenparameter im Sympatec (GRADIS) und im Malvern(0,1bar)

Letztendlich werden kohäsive Ausgangssubstanzen auf dem Malvern Mastersizer mit einem Dispergierdruck von 4 bar gemessen. Granulate hingegen werden mit einem Dispergierdruck von 0,1 bar gemessen.

Kapitel 4

Vorversuche zur Granulation von α -Lactose-Monohydrat (Granulac 140)

4.1. Einleitung

Die European Pharmacopoeia 4 (2002) definiert Granulate als Zubereitungen, die aus festen und trockenen Körnern bestehen, wobei jedes Korn ein Agglomerat aus Pulverpartikeln mit genügender Festigkeit darstellt, um verschiedene Handhabungen zuzulassen. Der Einsatz als Zwischenprodukt zur Herstellung von Tabletten und Kapseln steht im Vordergrund. Rumpf (1958, 1962) definiert Granulate als körnige Güter, deren Granulatkörner oder Pellets eine möglichst einheitliche Korngröße aufweisen, und untersucht die bei der Granulation auftretenden Mechanismen der Agglomeratbildung. Schubert (1979) unterscheidet zwischen systematischer Herstellung von Agglomeraten und unsystematischer Agglomeration. Zur unsystematischen Agglomeration zählt er die ungewollte Agglomeration von feinen Partikeln, die z.B. beim Mischen, Trocknen und Zerkleinern stören kann. Die unterschiedlichen Haftkräfte, die in Granulate auftreten, werden von Schubert sehr detailliert dargestellt.

Das „Handbook of pharmaceutical granulation technology“ (1997) definiert das Granulieren sehr allgemein als “size enlargement process during which small particles are formed into larger, physical strong agglomerates in which the original particles can still be identified”.

Ein sehr guter Überblick über die Möglichkeiten und Durchführung der Wirbelschichtgranulation wird in „Fluidisation, Solid Handling and Processing (1999)“ und im „Handbook of pharmaceutical granulation technology (1997)“ gegeben. Die Wirbelschichtgranulation ist ein Verfahren zur Erzeugung grobkörniger Feststoffpartikel aus anfänglich einem im Prozessbehälter befindlichen Ausgangsmaterial und flüssigen Produkten wie Lösungen, Suspensionen oder Schmelzen (Walzel und Benien 1999). Das Ausgangsmaterial liegt meistens als kohäsives und staubiges Pulver mit einer kleinen Partikelgröße vor. Durch das Aufsprühen der Granulierflüssigkeit kommt es zur Abscheidung von Flüssigkeitströpfchen auf den Partikeln (Uhlemann 1990). Das in der Flüssigkeit enthaltene Lösungsmittel (meistens Wasser) verdampft in der ungesättigten Fluidisierluft. Der abgeschiedene Feststoff bleibt auf den Partikeln zurück und führt zu einem schrittweisen Wachstum der Partikeln. Durch wiederholte Tropfenanlagerung, oberflächliches Verfließen und Trocknen spricht man von „zwiebelartigem“ Wachstum, auch als *coating* oder *layering* bezeichnet. Hierbei entstehen meistens

gleichmäßige, runde und durch die Beanspruchung in der Wirbelschicht abriebfeste Granulate. Bei der Agglomeration entstehen, anders als bei der Granulation, Aggregate, die durch unterschiedliche Bindungen (Rumpf 1958) von Partikeln zustande gekommen sind. Bei der Agglomeration kann man vier elementare Wachstumsmechanismen unterscheiden. Diese werden von Kapur (1978) beschrieben:

- Anlagerung von Ausgangsgut an Agglomerate
- Bruch der Granulate und Anlagerung der Bruchstücke
- Koaleszenz
- Anlagerung von Abrieb.

Allgemein gilt, egal ob Granulation oder Agglomeration, Abrieb und nicht abgeschiedene Sprühtröpfchen werden aus der Wirbelschicht ausgetragen. Damit eine Agglomeration stattfindet, muss eine gewisse Feuchtigkeit in der Wirbelschicht (Becher und Schlünder 1997) und an der Oberfläche der Pulverpartikel auftreten (Huang und Kono 1988a und 1988b).

Die Granulation stellt stets eine Verbesserung des Produktes dar. Die wichtigste Granulateigenschaft ist die Granulatgröße bzw. die Granulatgrößenverteilung. Viele der erwünschten Vorteile der Granulate hängen direkt mit der Granulatgröße zusammen. Das Gros der Publikationen behandelt verschiedene Einflussfaktoren auf die Granulatgröße. Gupte (1973) untersucht die Einflüsse der Ansatzgröße, der Tropfengrößenverteilung, der Menge und Konzentration des verwendeten Bindemittels und der Trocknungszeit auf die Granulatgröße und beeinflusst durch Variation dieser Parameter gezielt die Korngrößenverteilung. Zahlreiche Publikationen beschreiben den Einfluss unterschiedlicher Prozess-, Produkt- und Apparateparameter auf die Granulateigenschaften, wie die Granulatgröße, das Fließverhalten oder die Schütt- und Stampfdichte (Ormos et al. 1973a, 1973b, 1973c u. 1975, Ormos und Pataki 1979, Knop und Lippold 1989 u. 1991).

In diesem Kapitel werden die Mechanismen der Wirbelschichtgranulation, insbesondere der Kornaufbau über Feststoffbrückenbindungen, dargestellt. Man unterscheidet bei den Feststoffbrückenbindungen Klebstoffgranulate und Krustengranulate. Klebstoffgranulate entstehen durch erhärtendes Bindemittel und Krustengranulate durch Kristallisation gelöster Stoffe (List 1985). Scott et al. (1964) beschreiben die Bildung einer Feststoffbrücke, egal ob Krusten- oder Klebstoffgranulate, durch Verdunstung von Flüssigkeit. Die durch einsprühen einer Lactoselösung hergestellten Krustengranulate zeigen in Vorversuchen eine sehr schlechte Reproduzierbarkeit und ein nur unzureichendes Korngrößenwachstum. Ein möglicher Grund für diesen Sachverhalt sind die sehr starken Ausbeuteschwankungen. Aus diesen Gründen wird auf die Betrachtung der Krustengranulation in diesem Kapitel verzichtet. Die in diesem Kapitel vorgestellten Klebstoffgranulate werden unter Verwendung einer wässrigen PVP-

Lösung hergestellt. Yüksel et al. (2003) vergleichen drei unterschiedliche Bindemittel (vorge-
latinierte Stärke, PVP und Gelatine) und vergleichen die Eigenschaften der hergestellten
Granulate und deren Komprimierbarkeit und können z.T. deutliche Effekte der verwendeten
Bindemittel darstellen. Planisek et al. (2000) hingegen vergleichen PVP und HPMC als Bin-
demittel bei der Granulation hinsichtlich Granulatgröße, -dichte und Friabilität. Weiterhin un-
tersuchen sie die Spreitung der Bindemittellösungen auf unterschiedlichen Pulvern. Bei glei-
cher Konzentration der Bindemittellösung zeigt PVP ein stärkeres Granulatwachstum als
HPMC. Einen großen Einfluss auf die Granulatgröße zeigen die Sprührate, die Bindemittel-
konzentration und die Menge an Granulierflüssigkeit (Mehta et al. 1977, Davies und Gloor
1971, 1972 und 1973, Alkan und Yuksel 1986, Raneburger und Egerman 1988, Rohera und
Zahir 1993).

4.2. Charakterisierung von Granulac 140

Lactose wird häufig bei der Tabletten- und Kapselherstellung als Füllstoff oder Träger einge-
setzt. Eine umfassende Übersicht der Eigenschaften von Lactose gibt Lerk (1987). Juslin
und Yliruusi (1996) zeigen, dass sich während der Granulation in der Wirbelschicht der
Kristallinitätsgrad an der Granulatoberfläche stark erhöht.

Für die in diesem Kapitel beschriebenen Granulationsversuche wird ein fein gemahlenes α -
Lactose-Monohydrat vom Typ Granulac 140 der Firma Meggle verwendet. Granulac 140 ist
eine sehr feine und kohäsive Lactose, deren Korngrößenverteilung in Abb. 4.1 dargestellt ist.

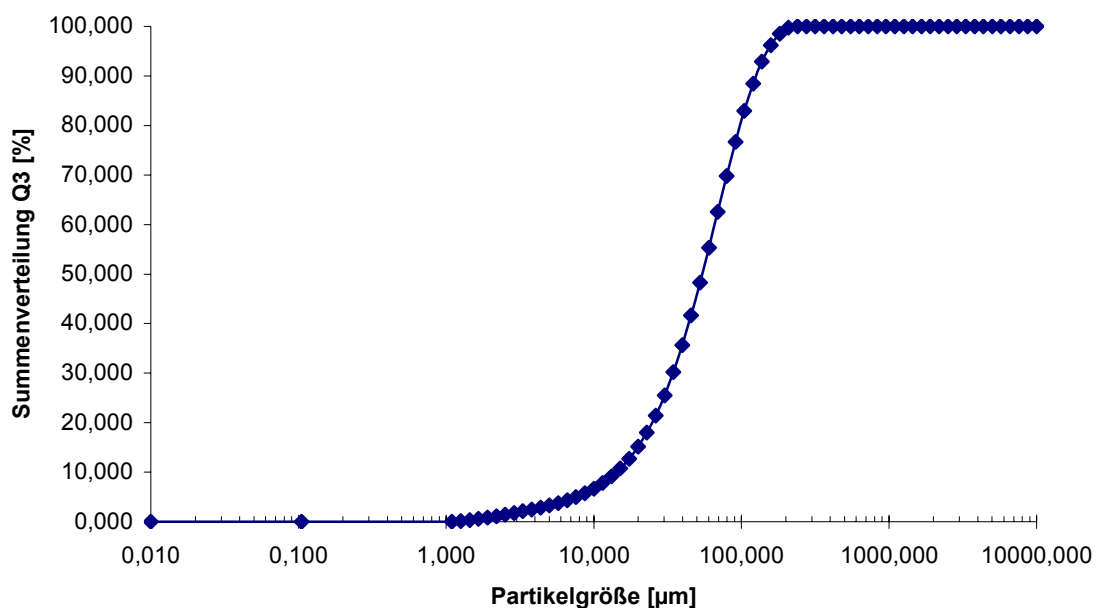


Abb. 4.1 Korngrößenverteilung von Granulac 140. Bestimmt mit dem Malvern Mastersizer bei einem Dispergierdruck von 4 bar.

Der mittlere Partikeldurchmesser von Granulac 140 liegt bei 54,3 μm . Der Böschungswinkel (Sieb-Kegel-Methode) von 51,1 ° bestätigt die hohe Kohäsivität und das schlechte Fließverhalten der Substanz. Ohne Granulation oder Zugabe weiterer Hilfsstoffe lässt sich Granulac 140 nicht weiter verarbeiten. Die Schütt- bzw. Stampfdichte beträgt 0,62 g/ml bzw. 0,85 g/ml.

4.3. Granulation von Granulac 140 mit bindemittelhaltiger Granulierflüssigkeit

4.3.1. Einfluss der Bindemittelkonzentration

Durch Variation der Bindemittelkonzentration verändert sich die eingedüστε Bindemittelmengen pro Zeiteinheit und die Viskosität der Granulierflüssigkeit. 200 g der Granulierflüssigkeiten werden mit einer Sprührate von 10 g/min bei einer Heizlufttemperatur von 70 °C und einem Volumenstrom der Prozessluft von 60 m³/h in das Wirbelbett eingedüst. Als Granulierflüssigkeiten werden 1, 5 und 10%ige PVP-Lösungen verwendet. Es werden jeweils 3 Granulationen bei konstanten Parametereinstellungen durchgeführt. In Abbildung 4.2 sind die Korngrößenverteilungen der Granulate dargestellt. Mit steigender Bindemittelkonzentration ist auch ein deutlicher Anstieg der Granulatgröße zu beobachten. Bei einer Bindemittelkonzentration von 10 % werden Granulate mit einem mittleren Korndurchmesser von ca. 750 μm erhalten. Die Korngrößen sind deutlich größer als die bei bindemittelfreier Granulation.

Durch Erhöhung der Bindemittelkonzentration der Sprühflüssigkeit lässt sich ein Anstieg der Granulatausbeute beobachten. Bei Granulationen mit einer 1%igen Granulierflüssigkeit werden Ausbeuten von 85 %, mit 5%iger Granulierflüssigkeit von 91 % und mit 10%iger Granulierflüssigkeit von 92 % erreicht.

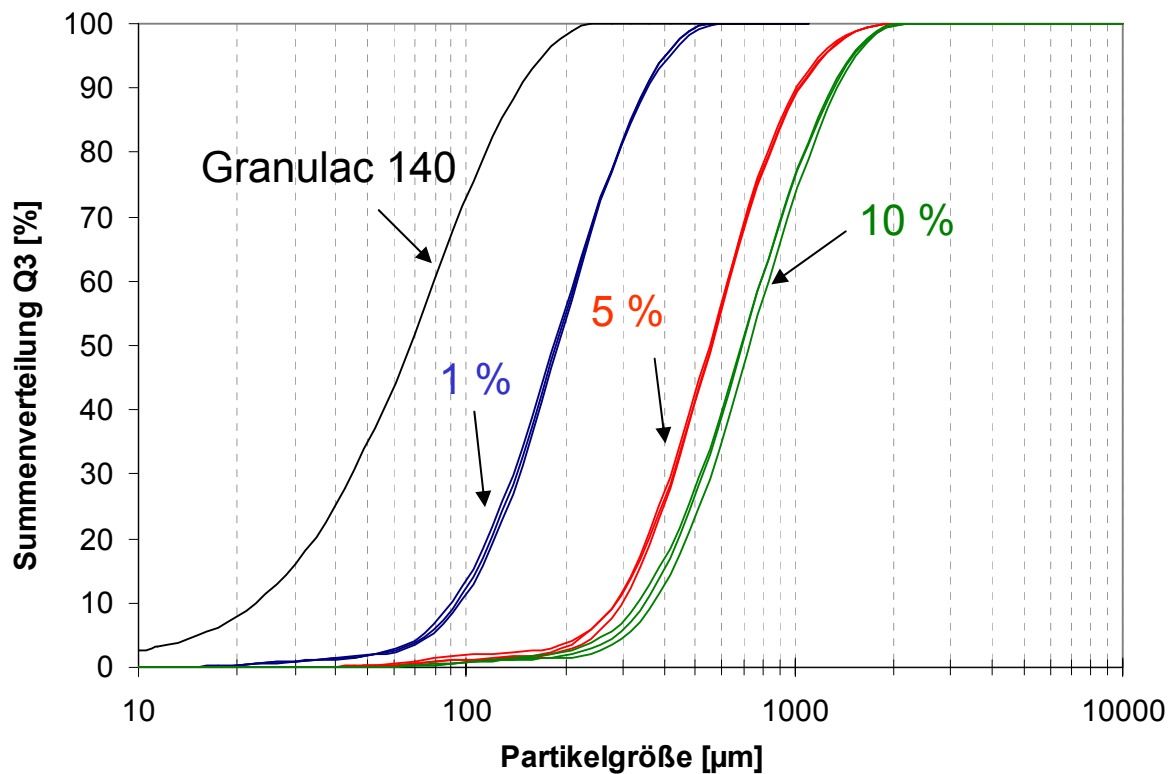


Abb. 4.2 Partikelgrößenverteilungen von Granulac 140-Granulaten, hergestellt mit 200g einer 1, 5 bzw. 10%igen PVP-Granulierlösung (pro Bindemittelkonzentrationen $n=3$).

4.3.2. Einfluss der Sprütrate

Die Sprütrate der Granulierflüssigkeit ist derjenige Parameter, der am häufigsten benutzt wird, um die Eigenschaften der Granulate, vor allem die Granulatgröße, zu beeinflussen. Man unterscheidet die unterkritische, kritische und überkritische Sprütrate (Abberger 1996). Bei der unterkritischen Sprütrate wird weniger Flüssigkeit mit der Granulationsflüssigkeit eingedüst als durch die Abluft wieder ausgetragen werden kann. Aus diesem Grund findet keine Akkumulation von Feuchtigkeit im Gut statt. Das Korngrößenwachstum ist bei unterkritischer Sprütrate gering. Bei der kritischen Sprütrate stehen eingebrachte und ausgetragene Menge an Flüssigkeit im Gleichgewicht. Bei Überschreiten der kritischen Sprütrate kommt es zur Akkumulation von Feuchtigkeit im Wirbelbett. Das Korngrößenwachstum ist bei überkritischer Sprühweise stark ausgeprägt. Zur Überprüfung des Einflusses der Sprütrate werden Granulationen mit Sprürraten von 5, 10 und 15 g/min durchgeführt. Weitere Prozessparameter, wie die Heizlufttemperatur (70 °C), den Volumenstrom (60 m³/h) und die Bindemittelkonzentration (1 %) werden über den Prozesszeitraum konstant gehalten. Durch

das Einsprühen von jeweils 200 g Granulierflüssigkeit variiert die Dauer der Granulation. Abbildung 4.3 zeigt die Korngrößenverteilungen der Granulate, die bei unterschiedlichen Sprühhöhen hergestellt wurden. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Granulaten zu beobachten.

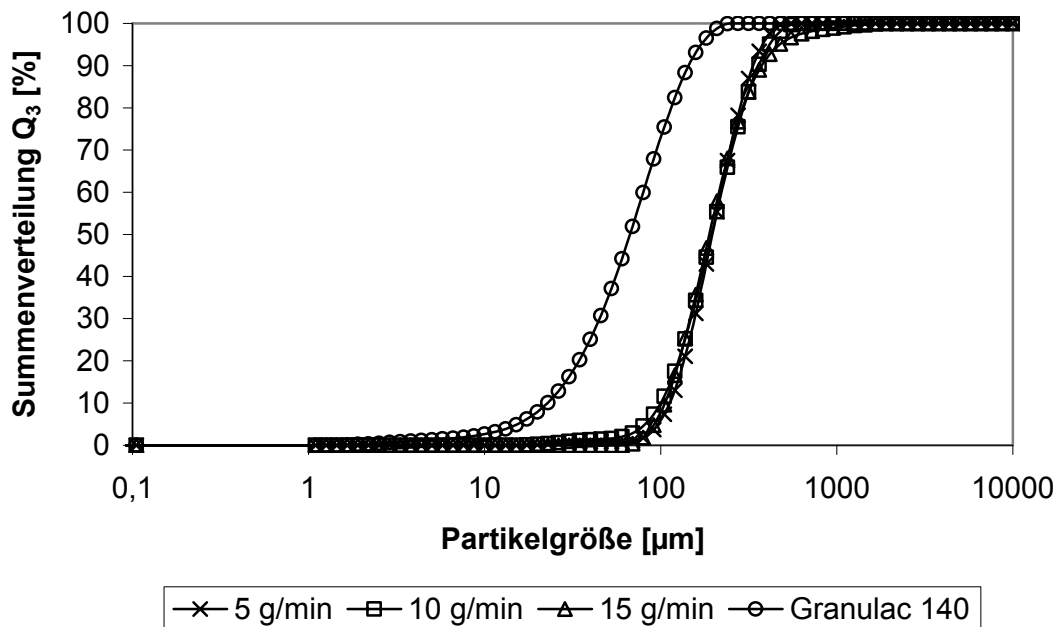


Abb. 4.3 Partikelgrößenverteilungen der Granulate, hergestellt bei unterschiedlichen Sprühhöhen.

Die im Nachhinein berechnete kritische Sprühhöhe beträgt ca. 15 g/min. Dies bedeutet, dass ein geringes Korngrößenwachstum dennoch feststellbar sein sollte. Die gewählten Bedingungen sind in diesem Fall nicht geeignet, um einen Einfluss der Sprühhöhe festzustellen. Die verwendete Bindemittelkonzentration von „nur“ ein Prozent ermöglicht kein ausreichendes Korngrößenwachstum.

Die Ausbeuten der Granulationen bei den gewählten Einstellungen der Sprühhöhe werden sehr stark von dieser beeinflusst. Die Sprühhöhe von 5 g/min führt zu einer sehr schlechten Ausbeute von nur 70 %. Bei Erhöhung der Sprühhöhe steigt die Ausbeute zunächst auf 80 % an, bei einer Sprühhöhe von 15 g/min auf fast 90 %. So ist es möglich, dass das bei niedriger Sprühhöhe hergestellte Granulat durch den hohen Verlust, der hauptsächlich aus Feinanteil und Abrieb besteht, größer erscheint, als es ohne größeren Verlust sein würde. Durch Erhöhung der Sprühhöhe findet kein merklicher Korngrößenaufbau statt, lediglich der Abrieb und Feingutaustrag wird eingeschränkt.

Untersuchungen mit Granulac 70 bei besser ausgewählten Bedingungen stellen den Einfluss der Sprühhöhe genauer dar (Kapitel 5).

4.3.3. Einfluss des Volumenstroms der Zuluft

Die Menge der Zuluft legt die Feuchtigkeit im Wirbelbett fest. Bei einem hohen Volumenstrom der Prozessluft kann pro Zeiteinheit mehr Feuchtigkeit aus der Wirbelschicht ausgebracht werden als bei einem geringen Volumenstrom. Durch einen hohen Volumenstrom ist gleichzeitig mit einem erhöhten Abrieb zu rechnen. Der Einfluss des Volumenstroms wird anhand von Granulationen, die bei einem Volumenstrom von 50, 60 und 80 m³/h durchgeführt werden, untersucht. Die weiteren Prozessparameter werden in ihren Einstellungen (Heizlufttemperatur 70 °C; Sprütrate 10 g/min; Bindemittelkonzentration 1 %) konstant gehalten.

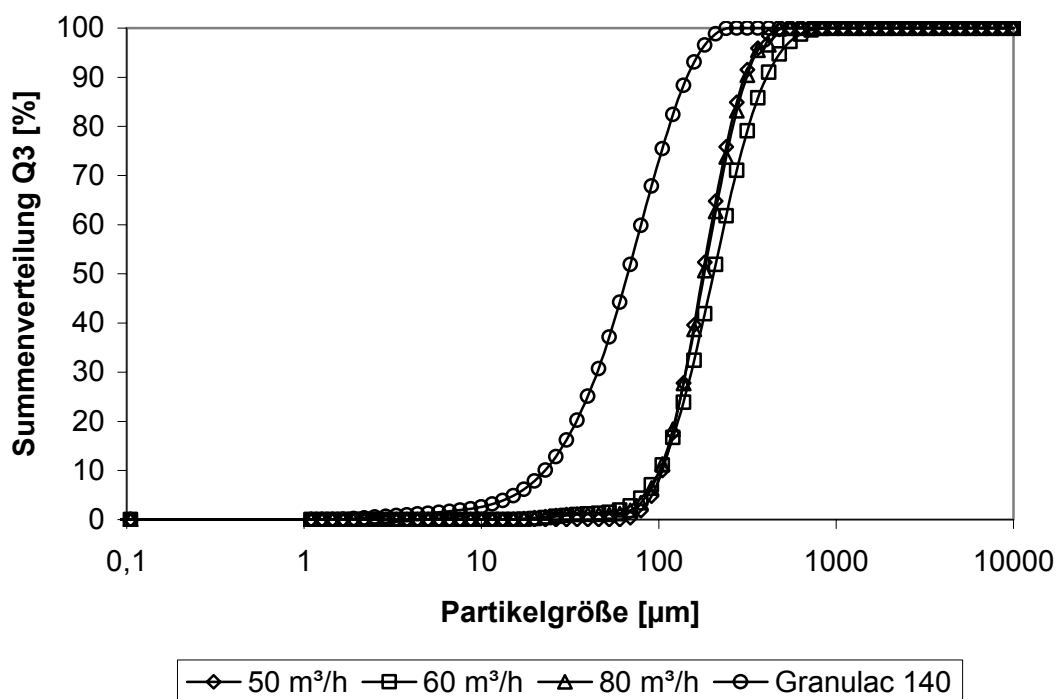


Abb. 4.4 Partikelgrößenverteilungen der Granulate, hergestellt bei unterschiedlichen Volumenströme der Prozessluft.

Aus Abbildung 4.4 lässt sich anhand der Korngrößenverteilungen der Granulate kein signifikanter Einfluss des Volumenstromes auf die Granulatgröße ableiten. Wie schon im Kapitel 4.3.2. zu sehen ist, sind die verwendeten Parametereinstellungen, insbesondere die Bindemittelkonzentration, nicht geeignet, einen Einfluss des Volumenstromes aufzuzeigen.

Die Granulationen bei einem sehr hohen Volumenstrom (80 m³/h) führen zu einer geringen Ausbeute von nur 74 %. Werden die Granulationen bei 50 bzw. 60 m³/h durchgeführt pendelt

sich die Ausbeute bei ca. 85 % ein. Der Unterschied von 50 und 60 m³/h macht sich beim Verlust nahezu nicht bemerkbar.

4.3.4. Einfluss der Heizlufttemperatur

Höhere Heizlufttemperaturen bewirken durch einen erhöhten Flüssigkeitsaustrag eine geringere Feuchtigkeit in der Wirbelschicht. Aus diesem Grund steht der Granulation eine geringere Feuchtigkeit zum Granulataufbau zur Verfügung. Schaefer und Worts (1978a) zeigen eine umgekehrte Proportionalität zwischen der Korngröße und der Differenz von Zuluft- und Kühlgrenztemperatur. In Abbildung 4.5 sind die gemessenen Korngrößenverteilungen der bei unterschiedlichen Heizlufttemperaturen (60, 70 und 80 °C) hergestellten Granulate. Die übrigen Prozessparameter werden konstant gehalten (Sprührate 10 g/min; Bindemittelkonzentration 1 %; Volumenstrom 60 m³/h). Ein signifikanter Einfluss der Heizlufttemperatur ist auch hier nicht zu beobachten.

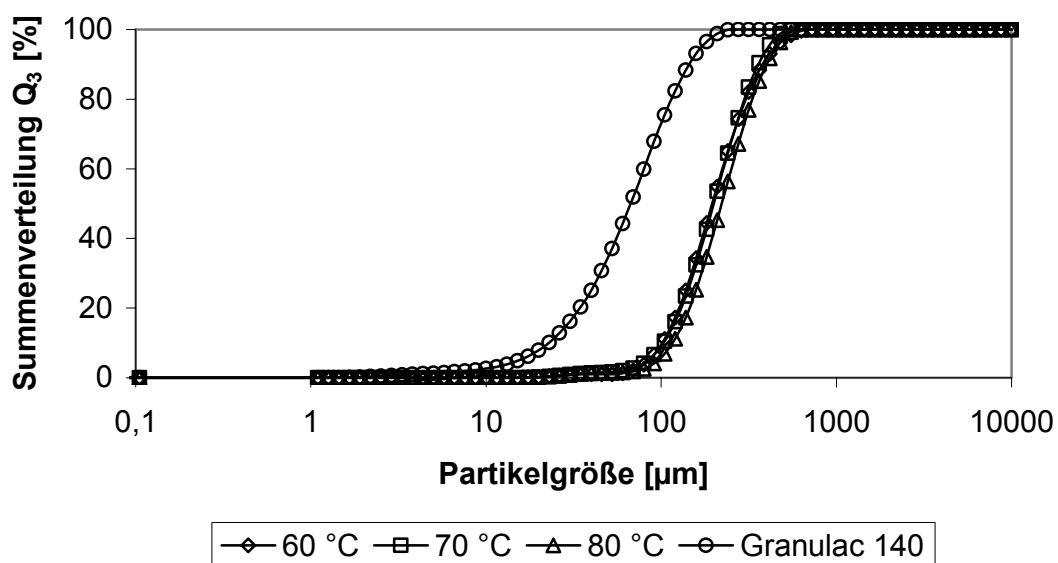


Abb. 4.5 Partikelgrößenverteilungen der Granulate, hergestellt bei unterschiedlichen Heizlufttemperaturen.

Lediglich die Ausbeute der Granulation wird durch Variation der Heizlufttemperatur beeinflusst. Die geringste Ausbeute von 67 % wird bei einer Heizlufttemperatur von 80 °C erreicht. Bei Verringerung der Heizlufttemperatur auf 70 °C erhöht sich die Ausbeute auf 77 % und bei einer weiteren Verringerung auf 60 °C auf knapp 87 %.

4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die mehrfache Granulation von Granulac 140 mit einer Bindemittellösung (PVP) unter identischen Bedingungen zeigt eine sehr gute Reproduzierbarkeit. Durch Variation der Bindemittelkonzentration der Granulierflüssigkeit lässt sich ein signifikanter Einfluss auf die Granulatgröße bestimmen. Je höher die Bindemittelkonzentration ist, desto größer werden die Granulate. Die Steigerung der Korngröße bei einer Erhöhung der Bindemittelkonzentration von 1 % auf 5 % ist stärker ausgeprägt wie bei einer Erhöhung der Bindemittelkonzentration von 5 % auf 10 %. Bei einer weiteren Erhöhung wird die Steigerung der Korngröße immer geringer ausfallen und sich irgendwann einer Grenzkorngröße angleichen.

Bei Variation der weiteren Prozessparameter Heizlufttemperatur, Sprütrate und Volumenstrom der Prozessluft werden aufgrund der unzureichend gewählten Bedingungen keine Effekte beobachtet. Die Bindemittelkonzentration der Granulierflüssigkeit ist mit nur einem Prozent zu gering. Die Granulateigenschaften streuen aufgrund der zum Teil großen Verluste sehr stark. So wird bei einer Granulation mit einer Bindemittelkonzentration von 1 % und einer geringen Sprütrate ein hoher Verlust, d.h. ein vermehrter Feingutaustrag erreicht. Durch Erhöhung der Sprütrate wird lediglich der Verlust bzw. der Feingutaustrag vermindert. Beide Granulate zeigen keinen merklichen Unterschied in ihrer Granulatkorngrößen. Untersuchungen der Heizlufttemperatur und des Volumenstromes der Prozessluft zeigen den gleichen Sachverhalt. Genauere Untersuchungen dieser Parameter werden in Kapitel 5 bei besser gewählten Bedingungen, mit einer höheren Bindemittelkonzentration und einer besser fluidisierbaren Substanz (Granulac 70) beschrieben.

Die Ausbeuten der Granulationen mit einer Bindemittellösung (PVP) liegen zwischen 65 und 90 %. Bei einer hohen Bindemittelkonzentration werden Ausbeuten bis über 90 % erreicht. Durch Variation der Prozessparameter Heizlufttemperatur, Sprütrate und Volumenstrom der Prozessluft sind eindeutige Einflüsse auf die Ausbeute zu beobachten. Mit steigender Sprütrate werden höhere Granulatausbeuten erreicht. Hingegen wird mit steigender Heizlufttemperatur oder steigendem Volumenstrom ein höherer Verlust erzeugt. Für den Verlust ist die geringe Feuchtigkeit in der Wirbelschicht, die zu einer geringeren Granulationstendenz und einem erhöhten Abrieb führt, verantwortlich. Ein hoher Volumenstrom verstärkt den Abrieb und begünstigt gleichzeitig den Austrag aus der Wirbelschicht.

Kapitel 5

Optimierung der Granulation von α -Lactose-Monohydrat, Dicalciumphosphat (wasserfrei) und Kartoffelstärke mittels statistischer Versuchsplanung

5.1. Einleitung

Davies und Gloor (1971, 1972) untersuchen den Einfluss der Sprühdüse, der Heizlufttemperatur, des Sprühdrukkes und der Höhe der Sprühdüse auf die Eigenschaften der hergestellten Granulate. Für jeden Prozessparameter wird eine eigene Versuchsreihe durchgeführt. Einen geringeren Zeitaufwand und eine genauere Berechnung der Effekte ermöglicht die statistische Versuchsplanung. Sie ist seit 1973 (Schwartz et al.) ein etabliertes Werkzeug der Untersuchung komplexer pharmazeutischer Prozesse. Die unterschiedlichen statistischen Designs ermöglichen die Untersuchung mehrerer Prozessvariablen und deren Wechselwirkungen zur gleichen Zeit. Es wird ein Minimum an Experimenten benötigt. Das Gros der Untersuchungen im Bereich der Granulation behandelt den Einfluss der Faktoren auf die Granulat Korngröße. Viele andere Granulateigenschaften hängen direkt von der Granulat Korngröße ab. So werden das Fließverhalten, die Schütt- und Stampfdichte und der Hausner-Faktor der Granulate untersucht. Als statistische Designs kommen hauptsächlich Faktorenversuchspläne bzw. Teilfaktorenversuchspläne (Merkku und Yliruusi 1993, Merkku et al. 1993a und 1993b, Niskanen et al. 1990b, Meshali et al. 1983, Lipps und Sakr 1994, Rambali et al. 2001b) zum Einsatz, die die Einflüsse der untersuchten Faktoren und deren Wechselwirkungen beschreiben. Die Effekte und Wechselwirkungen können durch Ermittlung des Versuchsfehlers, z.B. bei Wiederholung des Versuchsplanes oder mehrmaliger Wiederholung des Zentralversuches, sofern dieser dem Faktorenversuchsplan zugefügt wird, statistisch abgesichert werden. Bei Faktorenversuchsplänen mit einer großen Anzahl an Faktoren kann auch die höchste Wechselwirkung zwischen den Faktoren als Reststreuung für die Signifikanzprüfung verwendet werden. Der große Vorteil der statistischen Designs ist die Erfassung quantitativer Zusammenhänge, die mit einer normalen Variation (ein Faktor pro Zeit) nicht möglich ist. Die quantitativen Zusammenhänge ergeben ein mathematisches Modell, mit dem für jede Faktorenkombination im experimentellen Raum die untersuchten Zielgrößen berechnet werden können. Ein solches Modell 1. Ordnung ist nur fähig, lineare Zusammenhänge zu beschreiben. Sobald eine Ebene oder Gerade stark gekrümmt ist, wird ein Modell

2. Ordnung benötigt, wofür mindestens 3 Faktor-Stufen notwendig sind. D.h. ein Faktorenvorsuchsplan vom Typ 3^k ist, wie auch zentral zusammengesetzte Versuchspläne, in der Lage, quadratische Einflüsse zu erkennen. Der Vorteil von zentral zusammengesetzten Versuchsplänen (Central Composite Design) ist der geringere Aufwand an Experimenten. Ein 3^4 Faktorenvorsuchsplan benötigt mindestens 81 Experimente, wogegen ein 2^4 Central Composite Design nur 25 Versuche vorschreibt. Rambali et al. (2001a) verwenden ein 2^4 Central Composite Design, um den Einfluss von Heizlufttemperatur, Sprühdrate, Luftfeuchtigkeit und Volumenstrom der Prozessluft auf verschiedene Zielgrößen zu bestimmen. Über das Regressionsmodell werden die erforderlichen Parameter für ein optimales Granulat mit zuvor definierten Eigenschaften berechnet. Lediglich die Granulatkorngröße geht als Optimierungskriterium in die Optimierung ein. Böschungswinkel der Granulate werden zwar untersucht, gehen aber in die Optimierung nicht mit ein. Die von Rambali et al. aufgestellte statistische Modelle geben nicht das komplette Design wieder, da ca. ein Drittel aller Versuche wegen Überfeuchtung des Wirbelbettes nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Eigenschaften der missglückten Versuche werden durch Rambali et al. (2003b) nach der „deepest regression“ Methode berechnet. Anhand der so bestimmten und den gemessenen Werte werden neue Modelle entwickelt, die eine Optimierung des neuen „kompletten“ Datensatzes zulassen und diesen genauer beschreiben.

Im Vergleich zu Rambali et al. (2001a) ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, den Versuchsraum des Laborwirbelschichtgranulators Hüttlin Kugelcoater HKC 05 TJ vollständig zu beschreiben. Dazu werden drei Hilfsstoffe mit unterschiedlichen Eigenschaften eingesetzt. Mit α -Lactose-Monohydrat, eine wasserlösliche Substanz, wird ein 2^4 Central Composite Design verwendet, das die Faktoren Heizlufttemperatur, Volumenstrom der Prozessluft, Sprühdrate und Bindemittelkonzentration der Granulierflüssigkeit beschreibt. Die Bindemittelkonzentration der Granulierflüssigkeit wird, im Gegensatz zur Arbeit von Rambali, als Faktor im Design eingesetzt, da Vorversuche große Einflüsse der Bindemittelkonzentration auf die Granulateigenschaften zeigen. Die Granulation von Dicalciumphosphat (wasserfrei) als wasserunlösliche und Kartoffelstärke als wasserunlösliche, aber stark quellende Substanz, werden jeweils durch einen 2^3 Faktorenvorsuchsplan beschrieben, die die Einflüsse und Interaktionen der Heizlufttemperatur, Sprühdrate und Bindemittelkonzentration der Granulierflüssigkeit beschreiben. Der Volumenstrom der Prozessluft wird in diese Designs nicht eingesetzt, da er bei der Granulation der Lactose nur sehr geringe Effekte zeigte.

Die Entwicklung des Designs und Planung der Experimente erfolgt nach den Beschreibungen von Scheffler (1997) und Petersen (1991). Die Auswertung der Experimente wird mittels der Computerprogramme *The SAS-System Vers. 8.00* und *The Unscrambler Vers. 7.01*

durchgeführt. Die Bewertung der Daten und der berechneten Modelle werden nach Stetsko (1986) überprüft. Er beschreibt mehrere Möglichkeiten, die bei unseren Versuchsergebnissen allesamt durchgeführt werden.

- Vergleich des Regressionskoeffizienten mit dem Standardfehler, der nur 50 % des Regressionskoeffizienten ausmachen darf.
- Überprüfung des Lack of fit (LOF) Tests; Ein signifikanter LOF deutet auf ein Anpassungsdefizit hin, was zu einer Transformation der entsprechenden Zielgröße führen kann.
- Überprüfung der Signifikanz des Modells.
- Der Korrelationskoeffizient soll nahe 1 sein. Ein Korrelationskoeffizient zwischen 0,9 und 1,0 ist akzeptabel, über 0,95 ist er sehr gut.
- Die beste Überprüfung ist die Durchführung von Kontrollversuchen, die bei Parameter-einstellungen durchgeführt werden, die so im Design nicht verwendet werden. Die gemessenen Eigenschaften der Kontrollgranulate müssen durch die Modelle gut beschrieben werden können.

Eine simultane Optimierung von mehreren Zielgrößen erlaubt die Bestimmung von Prozessparametern, die zu einem optimalen Granulat mit zuvor definierten Granulateigenschaften führen. Diese Auswertung erfolgt nach der graphischen Analyse (Lewis, Mathieu, Phan-Tan-Luu 1999) und nach der mathematischen *Desirability Function* (Derringer und Suich 1980, Vojnovic et al. 1993).

5.2. α -Lactose-Monohydrat (Granulac 70)

5.2.1. Charakterisierung von Granulac 70

Granulac 70 ist ein fein gemahlene α -Lactose-Monohydrat. Die Herstellung der Lactose und ihre physikalisch-pharmazeutische Eigenschaften werden von Lerk (1987) beschrieben. Die Teilchengrößenverteilung der verwendeten Chargen von Granulac 70 ist in Abbildung 5.1 dargestellt.

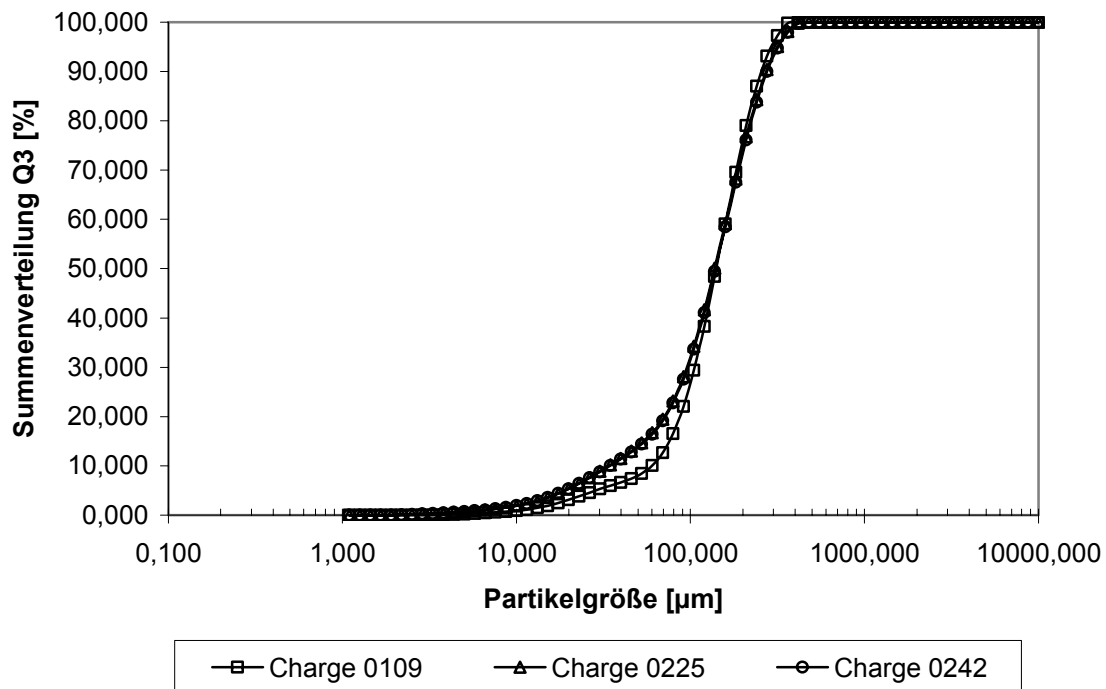


Abb. 5.1 Korngrößenverteilung von Granulac 70 gemessen mit dem Malvern Mastersizer 2000

Bei der statistischen Untersuchung der Granulationsversuche wird für jeden Durchgang eine andere Charge von Granulac 70 verwendet. Die Korngrößenparameter der 3 verwendeten Chargen sind in Tabelle 5.1 aufgeführt. Die Charge 0109 enthält weniger Feinanteil als Charge 0225 und 0242. Während der Vorlaufzeit (Aufwärmen des Ausgangsmaterials im Kugelcoater) passieren sehr feine Partikel die Dynamikfilter und verlassen den Produktbehälter. Nach dieser Vorlaufzeit haben sich die Teilchengrößenverteilungen dieser Chargen annähernd angepasst.

Tab. 5.1 Korngrößenparameter der in den 3 Wiederholungen des 2⁴ Central Composite Designs verwendeten Chargen von Granulac 70

	Charge	x_{10} [µm]	x_{50} [µm]	x_{90} [µm]
1. Wiederholung	0109	61,567	141,316	254,256
2. Wiederholung	0225	34,638	138,183	273,428
3. Wiederholung	0242	35,934	137,308	271,882

Abb. 5.2 zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Granulac 70 (Charge 0242). Die charakteristische Keilstruktur der Lactosepartikel sowie der erhöhte Feinanteil sind deutlich zu sehen.

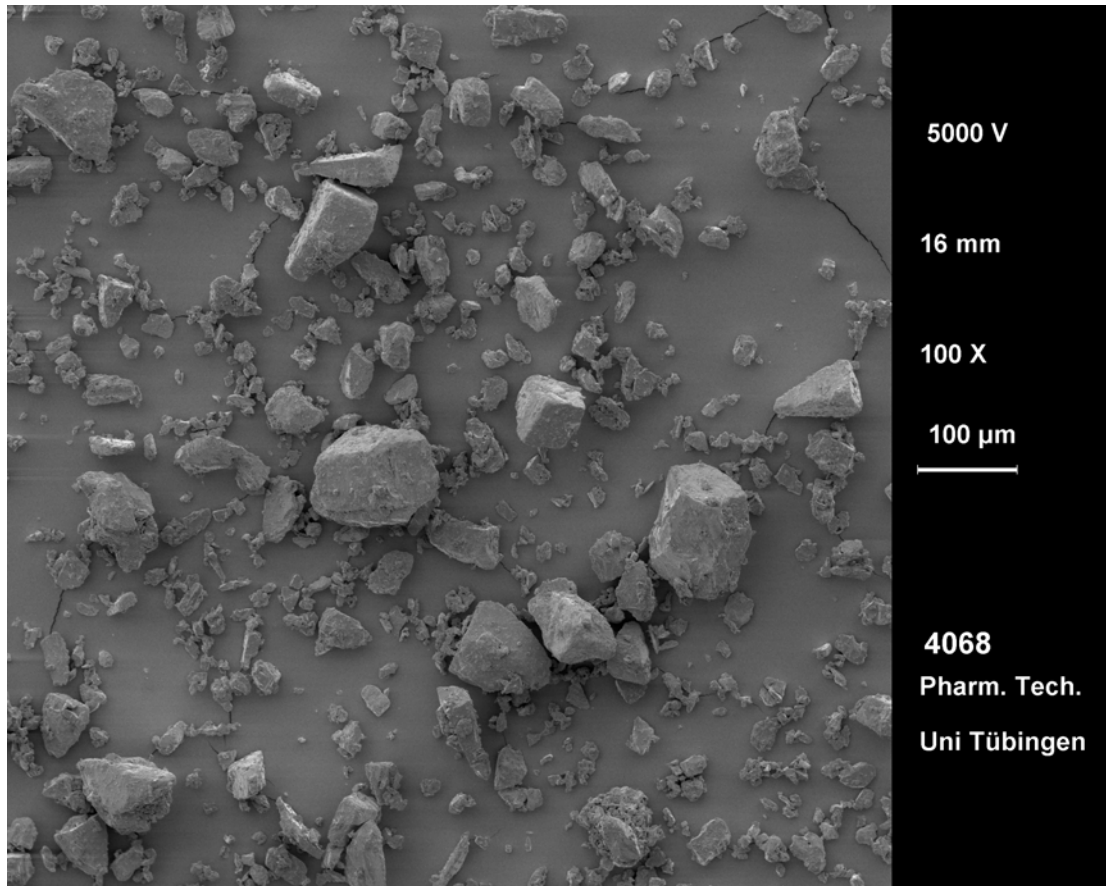


Abb. 5.2 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Granulac 70 (Charge 0242; Balkenlänge am rechten Rand: 100 μm)

Der Böschungswinkel (Sieb-Kegel-Methode) von $49,55^\circ$ deutet auf ein schlechtes Fließverhalten der Substanz hin. Die Schütt- bzw. Stampfdichte beträgt $0,72 \text{ g/ml}$ bzw. $0,89 \text{ g/ml}$ und ist im Gegensatz zu Granulac 140 höher, was für eine geringere Kohäsivität und besseres Fließverhalten spricht.

Um einen zu großen Pulververlust durch Austragung in der Anfangsphase der Granulation zu vermeiden, wird bei allen Versuchen in den ersten beiden Minuten der Volumenstrom der Prozessluft auf einen gegenüber dem Versuchsplan um $20 \text{ m}^3/\text{h}$ verringerten Wert eingestellt. Nach 2 Minuten wird der vom Versuchsplan geforderte Wert des Volumenstromes eingestellt. Somit kann ein Verlust von bis zu 30 % des Pulvers, wie er bei einer einstufigen Einstellung vorkommen kann, vermieden werden.

5.2.2. Viskosität der Bindemittellösungen

Um bei der Herstellung der Bindemittellösungen Fehler zu vermeiden, werden die hergestellten Bindemittellösungen mit dem Brookfield-Viskosimeter vermessen und die Viskositäten

verglichen. Um sicherzugehen, dass das Viskosimeter über die gesamte Dauer der Versuchsdurchführung konstant arbeitet, wird eine Kalibrierung des Gerätes, wie in Kapitel 8.4.7 beschrieben, vor und nach der statistischen Versuchsplanung durchgeführt.

Die Kalibrierung vor der Durchführung der Granulationsversuche ergibt die Kalibriergerade aus Gl. 5.1.

$$y = 1,2827 \cdot x + 14,308 \quad (\text{Gl. 5.1})$$
$$R = 0,9999$$

Die Kalibrierung nach der Versuchsplanung ergibt die Kalibriergerade aus 5.2.

$$y = 1,2823 \cdot x + 14,005 \quad (\text{Gl. 5.2})$$
$$R = 0,9998$$

Beide Kalibrierfunktionen stimmen sehr gut überein, so dass das Gerät während der Dauer der statistischen Versuchsplanung konstant gemessen hat.

Die Bindemittellösungen werden bei 25 °C mit der Spindel C, die sich mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 100 U/min dreht, vermessen. In Abbildung 5.3 sind die gemessenen Viskositäten der unterschiedlichen Bindemittellösungen dargestellt. Von der niedrigsten Konzentration von 2 % bis hin zur höchsten Konzentration von 10 % steigt die gemessene Viskosität exponentiell an. Die Fehler der Messungen sind sehr gering. Bei 2 % Bindemittelkonzentration ist die Standardabweichung knapp 8 %, bei allen anderen Konzentrationen zwischen 0,3 und 3,2 %.

Bei der Herstellung der Bindemittellösungen sind somit keine gravierenden Fehler aufgetreten. Alle hergestellten Bindemittellösungen gleicher Konzentration zeigen gleiche Viskositäten.

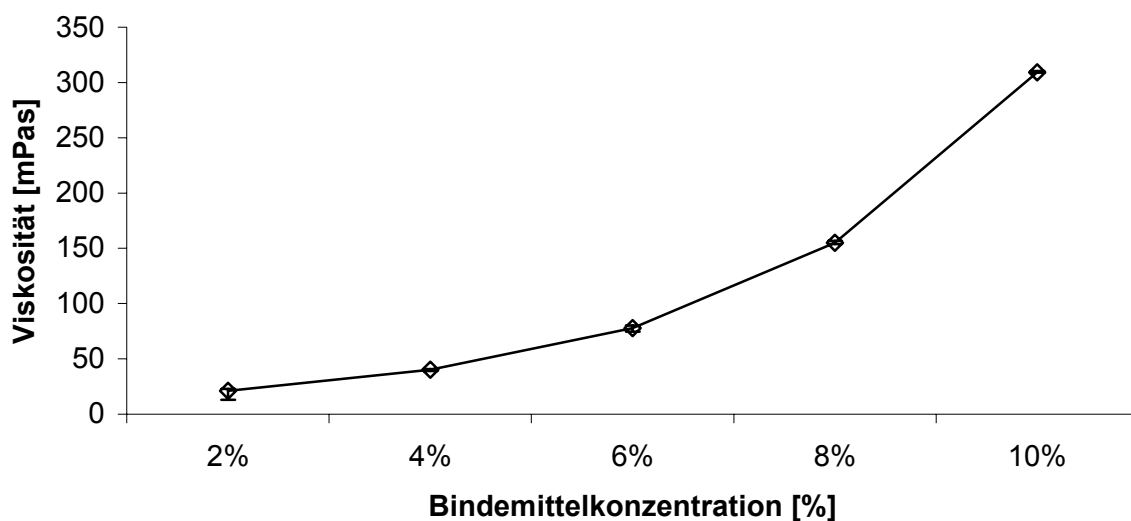


Abb. 5.3 Viskositäten der verwendeten Bindemittellösungen ($T=25^{\circ}\text{C}$; Spindel C; 100 U/min)

5.2.3. Vorversuche zum Einfluss der Prozessparameter

Vier der wichtigsten, leicht variierbaren Parameter, die die Wirbelschichtgranulation beeinflussen, sind die Heizlufttemperatur, die Sprühdrate, die Bindemittelkonzentration der Granulierflüssigkeit und der Volumenstrom der Prozessluft. Um den experimentellen Raum für die statistische Versuchsplanung zu bestimmen und um im Vorfeld Tendenzen der zu erwartenden Effekte aufzuzeigen, werden Vorversuche durchgeführt. Dazu wird von einer Granulation bei bestimmten Parametern ausgegangen (Heizlufttemperatur 60 °C; Volumenstrom 70 m³/h; Sprühdrate 10 g/min; Bindemittelkonzentration 6 %) und jeweils ein Parameter in äquidistanten Schritten nach oben und nach unten variiert (Tabelle 5.2).

Tab. 5.2 Versuchsbedingungen der Vorversuche und die Ergebnisse der Granulateigen-schaften Sauterdurchmesser und Böschungswinkel (Mittelwert aus n=3 Wiederholungen).

	Heizluft- temperatur [°C]	Sprühdrate [g/min]	Bindemittel- konzentration [%]	Volumenstrom [m ³ /h]	Sauterdurch- messer D ₃₂ [µm]	Böschungswinkel [°]
	Mittelwert aus n=3					
T1	40				379,99	35,43
T2	50				333,93	35,64
T3	60	10	6	70	309,96	36,64
T4	70				300,92	36,28
T5	80				303,18	36,92
S1		4			214,42	34,32
S2		7			258,87	35,27
S3	60	10	6	70	309,96	36,64
S4		13			405,86	37,26
S5		16			632,63	36,13
K1			2		194,89	33,11
K2			4		265,24	35,21
K3	60	10	6	70	309,96	36,64
K4			8		363,94	37,83
K5			10		474,72	39,82
V1				50	330,43	36,22
V2				60	323,18	36,16
V3	60	10	6	70	309,97	36,64
V4				80	292,83	36,31
V5				90	293,84	36,25

Die Granulationszeit beträgt jeweils 10 Minuten. Die anschließend gemessenen Granulateigenschaften Sauterdurchmesser D_{32} und Böschungswinkel werden jeweils als Mittelwert aus 3 Granulationsversuchen in Tabelle 5.2 angegeben.

Einfluss der Heizlufttemperatur auf die Granulateigenschaften

Die Vorversuche T1 bis T5 geben die Variation der Heizlufttemperatur wieder. Johnson et al. (1975) gehen bei steigender Heizlufttemperatur von einer fallenden Teilchengröße bzw. einem steigenden Böschungswinkel aus. Die Vorversuche bestätigen diese Aussage und zeigen eine leichte Tendenz zu kleineren Granulatkorngrößen und größeren Böschungswinkeln bei steigender Heizlufttemperatur. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Granulaten sind jedoch nur gering.

Die hier verwendeten Grenzen der Heizlufttemperatureinstellungen sind für die statistische Versuchsplanung geeignet. Höhere Temperaturen sind seitens der Heizung im Kugelcoater nicht möglich. Bei geringeren Temperaturen ist ein Verdampfen des Lösungsmittels sehr schwierig und es besteht die Gefahr der Überfeuchtung und damit des Zusammenbruchs des Wirbelbettes.

Einfluss der Sprühdrate auf die Granulateigenschaften

Der untersuchte Bereich der Sprühdrate erstreckt sich von 4 g/min bis 16 g/min (S1 – S5). Bei den Granulationen ist bei steigender Sprühdrate mit einem starken Anstieg der Partikelgröße zu rechnen, was in Tabelle 5.2 deutlich zu sehen ist. Die Streuung zwischen den drei Durchgängen ist nur sehr gering. Der Anstieg der Sprühdrate bewirkt eine steigende Feuchtigkeit in der Wirbelschicht, welche mit einem erhöhten Korngrößenwachstum korreliert (Kokubo und Sunada 1997). Der Böschungswinkel der Granulate zeigt eine steigende Tendenz mit steigender Sprühdrate (El-Gindy et al., 1988).

Bei der Durchführung der Vorversuche S1 – S5 kommt es zu keiner Überfeuchtung des Wirbelbettes und somit können diese Einstellungen der Parameter in das statistische Design übernommen werden. Bei einer weiteren Erhöhung der Sprühdrate ist bei gleich bleibendem Volumenstrom der Prozessluft nur noch bedingt eine Granulation erfolgreich durchführbar.

Einfluss der Bindemittelkonzentration der Sprühflüssigkeit auf die Granulateigenschaften

Die Vorversuche K1 bis K5 zeigen die Variation der Bindemittelkonzentration in 2 %-Schritten in einem Bereich von 2 % bis 10 %. Aulton und Banks (1981) finden mit zunehmender Bindemittelmenge einen Anstieg der Partikelgröße und korrespondierend dazu einen

Abfall des Feinanteils. In Tabelle 5.2 ist eine deutliche Steigerung der Partikelgröße mit steigender Bindemittelkonzentration zu sehen. Entsprechend den Ergebnissen von El-Gindy et al. (1988) steigen bei obigen Vorversuchen mit steigender Bindemittelkonzentration die Böschungswinkel beträchtlich an. Davies und Gloor (1972) finden mit steigender Bindemittelkonzentration eine fallende Fließfähigkeit der Granulate. Die gemessenen Böschungswinkel liegen in einem Bereich von $32,5^\circ$ bis $40,5^\circ$. Dieser enorme Unterschied deutet auf einen stark ausgeprägten Effekt der Bindemittelkonzentration der Granulierflüssigkeit auf den Böschungswinkel der Granulate hin.

Einfluss des Volumenstroms der Zuluft auf die Granulateigenschaften

Der Volumenstrom erstreckt sich über einen Bereich von 50 bis 90 m³/h (V1 – V5). Dem Einfluss des Volumenstromes der Prozessluft wird in der Literatur wenig Beachtung geschenkt, da zu wenig Zuluft ein unzureichendes Fluidisieren ergibt und ein zu hoher Volumenstrom zu einem vermehrten Produktaustrag führt. Bank et al. (1971) erhalten bei steigender Prozessluftmenge eine geringere Partikelgröße. Aulton und Banks (1978) machen hierfür zwei Mechanismen verantwortlich. Zum einen wird die Feuchtigkeit der Partikel durch ein beschleunigtes Verdampfen des Lösungsmittels erniedrigt und zum andern der Abrieb in der turbulenteren Luftströmung erhöht. Diese Beobachtungen sind in den Vorversuchen nur sehr gering feststellbar. Lediglich eine geringe Tendenz von fallender Partikelgröße bei steigendem Volumenstrom ist zu erkennen. Eine signifikante Änderung des Böschungswinkels, bedingt durch die Variation des Volumenstromes ist nicht ersichtlich.

Die gewählten Einstellungen des Volumenstromes gewähren erfolgreiche Granulationen im statistischen Design.

5.2.4. Versuchsplan und Granulationsbedingungen

Für die Untersuchung der Wirbelschichtgranulation von Granulac 70 wird ein Central Composite Design, wie in Kapitel 7.8.2 beschrieben, mit den vier Faktoren Heizlufttemperatur, Sprühdrate, Bindemittelkonzentration der Granulierflüssigkeit und Volumenstrom der Prozessluft auf zwei Niveaus verwendet. Hinzu kommen das Niveau des Zentralpunktes und die Niveaus der Starpoints. Aus diesem Grund ist es möglich, Effekte, Wechselwirkungen und quadratische Einflüsse der untersuchten Faktoren zu erkennen. Die Niveaus der Faktoren sind in Tabelle 5.3 dargestellt. Sie werden so gewählt, dass alle Versuche des Designs zu einer erfolgreichen Granulation führen, d.h. dass keine zu staubigen Granulate entstehen und kein Zusammenbrechen des Wirbelbettes aufgrund einer zu hohen Feuchtigkeit auftritt. Auf der anderen Seite werden die Einstellungen so gewählt, dass die Grenzen der Geräte

ausgereizt werden und auch die bei der Granulation üblichen Einstellungen vorgenommen werden. In Tabelle 5.3 bedeuten $-\alpha$ und $+\alpha$ die Niveaus der Starpoints, -1 und $+1$ die der Würfelpunkte und 0 das Niveau des Zentralpunktes.

Tab. 5.3 Unabhängige Faktoren des Central Composite Designs und deren verwendeten Niveaus

	A	B	C	D
<i>Level</i>	<i>Heizlufttemperatur</i> [°C]	<i>Sprührate</i> [g/min]	<i>Bindemittelkonzentration</i> [%]	<i>Volumenstrom</i> [m ³ /h]
$-\alpha$	40	4	2	50
-1	50	7	4	60
0	60	10	6	70
$+1$	70	13	8	80
$+\alpha$	80	16	10	90

Ein kompletter Durchgang beinhaltet 36 Versuche, die randomisiert durchgeführt werden. Der komplette Versuchsplan ist in Tabelle 5.4 dargestellt. Die grau unterlegten Versuche sind die Zentralpunktversuche, aus denen der experimentelle Fehler bestimmt wird. Die Randomisierung erfolgt durch die Computerprogramme. Der erste Durchgang wird anschließend zweimal mit unterschiedlichen Chargen von Granulac 70 wiederholt, um den Chargeneinfluss des Ausgangsmaterials auf die Granulation zu erfassen.

Tab. 5.4 Randomisierter Versuchsplan für die Wirbelschichtgranulation

Nr.	Heizlufttemperatur [°C]	Sprütrate [g/min]	Bindemittelkonzentration [%]	Volumenstrom [m³/h]
1	50	7	8	60
2	70	7	4	60
3	50	7	4	60
4	80	10	6	70
5	50	13	4	80
6	60	10	6	70
7	60	16	6	70
8	60	10	6	70
9	60	10	6	70
10	60	10	6	90
11	60	10	6	70
12	60	4	6	70
13	60	10	2	70
14	70	13	4	80
15	70	13	4	60
16	60	10	6	70
17	50	7	8	80
18	60	10	6	50
19	60	10	6	70
20	60	10	6	70
21	60	10	10	70
22	40	10	6	70
23	60	10	6	70
24	70	7	4	80

Nr.	Heizlufttemperatur [°C]	Sprütrate [g/min]	Bindemittelkonzentration [%]	Volumenstrom [m³/h]
25	50	7	4	80
26	50	13	8	80
27	70	13	8	80
28	70	7	8	80
29	50	13	4	60
30	60	10	6	70
31	60	10	6	70
32	60	10	6	70
33	70	13	8	60
34	70	7	8	60
35	60	10	6	70
36	50	13	8	60

Die Zielgrößen des Designs sind die Granulatkorngröße, insbesondere die Korngrößenparameter x_{10} , x_{50} , x_{90} und der Sauterdurchmesser D_{32} sowie der Böschungswinkel und die Schütt- bzw. Stampfdichte der Granulate. Um den Verlust während der Granulation kontrollieren zu können, wird die Ausbeute der Granulation als weitere Zielgröße betrachtet. In Kapitel 6 wird die Tablettierung der Granulate beschrieben und die resultierende Tablettenhärte als Zielgröße herangezogen.

5.2.5. Auswertung mittels Central Composite Design

Die Auswertungen über das Central Composite Design werden mittels zweier Computerprogramme durchgeführt (SAS System, The Unscrambler). Dadurch ist eine Validierung der Berechnungen gewährleistet. Beide Programme ergeben die gleichen Effekte, Interaktionen und quadratische Einflüsse sowie auch dieselben Signifikanzen dieser Beobachtungen. Anhand dieser Signifikanzprüfungen werden alle signifikanten Effekte ($\alpha=0,05$) in dem statistischen Modell berücksichtigt und tauchen in der Ergebnisfunktion der jeweiligen Zielgröße auf. Zur Bestätigung der Ergebnisfunktionen des Central Composite Designs werden vier Granulationsversuche bei Versuchsbedingungen, die so im statistischen Design nicht vor-

kommen, durchgeführt. Die Prozessparameter dieser Versuche sind in Tabelle 5.5 dargestellt.

Tab. 5.5 Versuchsbedingungen für die Kontrollversuche im Central Composite Design

Nr.	Heizlufttemperatur [°C]	Sprührate [g/min]	Bindemittelkonzentration [%]	Volumenstrom [m ³ /h]
K1	55	12	5	65
K2	65	9	7	75
K3	60	7	6	70
K4	60	10	8	70

Die gemessenen Granulateigenschaften aller durchgeführten Versuche sind in Kapitel 10.2 dargestellt.

Ein Überblick über die Signifikanz der gemessenen Effekte wird in Tabelle 5.6 gegeben. Dargestellt ist hier die Höhe der Signifikanz anhand unterschiedlicher Anzahl von - und + Zeichen. Minuszeichen bedeuten einen negativen Effekt und Pluszeichen einen positiven Effekt hin zu höheren Werten der Zielgröße. Ein Zeichen bedeutet eine Signifikanz mit $p=0,01 - 0,05$; zwei Zeichen eine hohe Signifikanz mit $p=0,001 - 0,01$ und drei Zeichen eine sehr hohe Signifikanz mit $p<0,001$. Nicht signifikante Effekte werden mit NS abgekürzt. Der „Model check“ prüft die verwendeten Modelle auf ihre Signifikanz, wobei p-Werte kleiner 0,05 ein signifikantes Modell darstellen. Der „Lack of fit“-Test prüft, ob der Fehler bei der Zielgrößenvorhersage durch den experimentellen Fehler bedingt ist oder durch eine unpassende Form des Modells. Falls ein signifikanter „Lack of fit“ ($p<0,05$) detektiert wird, muss überprüft werden, ob eine Transformation der Zielgröße zu einem besseren Modell führt, welches die Antwortfläche ausreichend beschreibt. Die Korrelationskoeffizienten, die in der Tabelle aufgeführt sind, geben die Güte der Korrelation von gemessenen Werten mit durch das Modell vorhergesagten Werten wieder. Dieser Korrelationskoeffizient sollte möglichst nahe 1 sein. Ein Wert über 0,900 wird als akzeptabel angesehen, ein Wert über 0,950 als ein sehr gutes Ergebnis (Stetsko 1986).

Bei der statistischen Auswertung der Granulation von Granulac 70 sind alle verwendeten Modelle signifikant und es ist kein Anpassungsdefekt aufgetreten. Aufgrund der drei unterschiedlichen Chargen von Granulac 70 sind die Korrelationskoeffizienten der einzelnen Durchgänge höher als die in der Tabelle angegebenen. Wenn alle drei Durchgänge betrachtet werden, sind die Ergebnisse der Ausbeute und der Tablettenhärte nicht akzeptabel. Auf diesen Sachverhalt wird in den jeweiligen Unterkapiteln näher eingegangen.

Tab. 5.6 Signifikanz der gemessenen Effekte und Wechselwirkungen auf die untersuchten Zielgrößen. Überprüfung der Modelle anhand des „Model check“, des „Lack of fit“-Tests und der Korrelationskoeffizienten.

Faktoren	Aus- beute [%]	Bö- schungs winkel [°]	Granulatgröße				Schütt- dichte [g/cm ³]	Stampf- dichte [g/cm ³]	Tensile Strength (300 MPa) [N/mm ²]
			X ₁₀ [μm]	X ₅₀ [μm]	X ₉₀ [μm]	D32 [μm]			
Heizlufttemperatur [°C] (A)	---	+++	---	---	--	---	NS	NS	NS
Sprührate [g/min] (B)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	---	---	+++
Bindemittelkonzentration [%] (C)	NS	+++	+++	+++	+++	+++	---	---	+++
Volumenstrom [m ³ /h] (D)	---	NS	---	--	--	---	NS	NS	NS
AB	+++	+++	---	---	---	---	---	---	NS
AC	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
AD	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
BC	NS	NS	+++	+++	+++	+++	NS	NS	NS
BD	+++	NS	---	---	---	---	---	--	NS
CD	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
AA	NS	NS	NS	NS	NS	NS	++	+	NS
BB	---	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	NS
CC	NS	NS	NS	NS	++	NS	+++	+++	--
DD	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Model check	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Lack of fit	0.3858	0.2719	0.7231	0.6909	0.4148	0.5635	0.1762	0.0655	0.8124
Korrelation	0.8610	0.9490	0.9530	0.9530	0.9540	0.9580	0.9480	0.9560	0.7990

5.2.5.1. Ausbeute der Granulate

Die Ausbeute der Granulationen wird in Publikationen nicht behandelt. Bedingt durch den hohen Verlust bei den Granulationen von Granulac 140 (siehe Kapitel 4) ist es wichtig zu prüfen, ob der Verlust von der Ausgangsteilchengrößenverteilung und dem Fluidisierverhalten der Substanz abhängig ist oder auch von den Parametereinstellungen während der Granulation. Der Verlust setzt sich aus dem Gut, das die Dynamikfilter passiert und im Endfilter abgeschieden wird und dem Pulverrückstand an den Dynamikfiltern und den Wänden des Prozessbehältes zusammen, wobei das Gut im Endfilter den größeren Teil ausmacht. Eine Ausbeute von 90 % wird bei den Versuchen angestrebt und als akzeptabel angesehen. Wenn alle 108 Versuche des Designs betrachtet werden, erhält man Ausbeuten im Bereich von 70,35 und 99,37 %. Bedingt durch den höheren Feinanteil der 2. und 3. α-Lactose-Monohydrat-Charge sind die Ausbeuten im 2. und 3. Durchgang im Vergleich zum 1. Durch-

gang geringer. Die 36 Zentralpunktversuche liegen alle im akzeptablen Bereich und ergeben Ausbeuten von $94,42\% \pm 1,98\%$. Die konstanten Ausbeuten der Zentralpunktversuche in Verbindung mit der großen Spanne von nahezu 30 % zeigen, dass die untersuchten Faktoren einen Einfluss auf die Ausbeute der Granulationen haben müssen. Die Effekte und Wechselwirkungen sind in Abbildung 5.4 dargestellt.

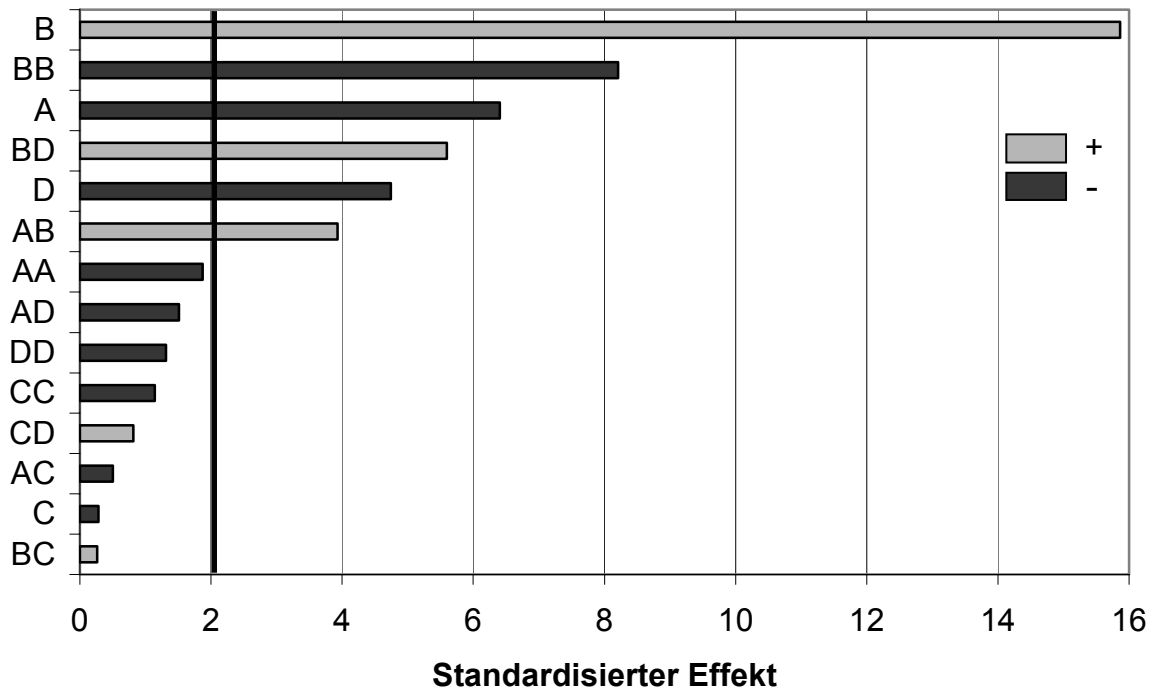


Abb. 5.4 Einfluss der standardisierten Effekte der Faktoren, Interaktionen und quadratischen Terme auf die Granulatausbeute.

Einzelne Buchstaben geben die Hauptfaktoren Heizlufttemperatur (A), Sprütrate (B), Bindemittelkonzentration (C) und Volumenstrom (D) an. Eine Kombination von zwei Buchstaben gibt Interaktionen (AB) oder quadratische Einflüsse (AA) an. Positive Effekte (hell dargestellt) beeinflussen die Ausbeute hin zu höheren Werten, wohingegen negative Effekte (dunkel) die Ausbeute verringern. Nur Effekte, die größer als das 95%-Signifikanzniveau (dicker vertikaler Balken) sind, sind signifikant und gehen in die Berechnung eines Modells ein.

Den größten positiven Effekt auf die Ausbeute zeigt die Sprütrate. Je höher die Sprütrate eingestellt wird, desto feuchter wird die Wirbelschicht und desto höher ist die Ausbeute. Negative Effekte zeigen die Heizlufttemperatur und der Volumenstrom. Durch eine hohe Heizlufttemperatur wird eine geringere Wirbelbettfeuchte erhalten und der hohe Volumenstrom bewirkt einen erhöhten Abrieb und bedingt durch die Wirbelschichtexpansion einen vermehrten Austrag aus dem Produktbehälter. Weiterhin ist ein negativer quadratischer Effekt der Sprütrate zu sehen. Dies bedeutet eine nicht-lineare Steigung der Ausbeute in Abhängigkeit

der Sprühdrate. Dies ist in der Antwortfläche in Abbildung 5.5 zu sehen. Im Vergleich verhält sich die Ausbeute in Abhängigkeit der Heizlufttemperatur linear. Ein verändertes Verhalten des Temperatureinflusses auf die Ausbeute bei unterschiedlichen Sprühdraten kann durch die Wechselwirkung zwischen Heizlufttemperatur und Sprühdrate (AB) erklärt werden.

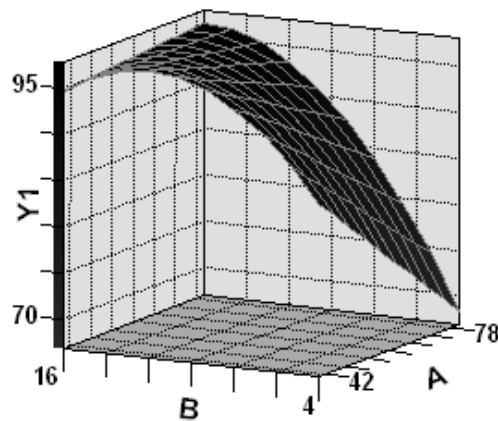


Abb. 5.5 Antwortfläche der Granulatausbeute (Y_1) in Abhängigkeit der Heizlufttemperatur (A) und der Sprühdrate (B). Die Bindemittelkonzentration und der Volumenstrom werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Allgemein lässt sich sagen, dass Granulationen bei hoher Heizlufttemperatur, hohem Volumenstrom und geringer Sprühdrate zu geringen Ausbeuten führen.

Durch die aus der ANOVA berechneten Effekte wird ein quadratisches Modell zur Vorhersage der Ausbeute verwendet. Zur Berechnung des Modells werden nur signifikante Effekte mit $p < 0,050$ berücksichtigt (siehe Kapitel 7.8.2). Der Zusammenhang der Faktoren, Interaktionen und quadratischer Terme wird durch Modellgleichung 5-1 wiedergegeben:

$$\begin{aligned} \text{Ausbeute}(\%) = & 150,7217 - 0,6529A - 1,3209B - 0,8030D \\ & + 0,0467AB - 0,2298BB + 0,0665BD \end{aligned} \quad (\text{Gl. 5-1})$$

In dieser Gleichung werden die Werte der Faktoren (Heizlufttemperatur A, Sprühdrate B, Bindemittelkonzentration C und Volumenstrom D) uncodiert eingesetzt, d.h. es ist keine Umrechnung der Faktoren bezüglich der Niveaus -1 und +1 notwendig. Um die Güte des Modells zu kontrollieren, werden die durchgeführten Versuche mit obigem Modell berechnet und mit den gemessenen Werten verglichen (Abbildung 5.6). Im Idealfall erhält man eine Gerade mit der Steigung 1 (gestrichelte Linie). Die tatsächliche Regressionsgerade (durchgezogene

Linie) sollte eine Steigung nahe 1 und einen Korrelationskoeffizienten größer 0,900 aufweisen. Die Werte sind nicht gleichmäßig über den gesamten Bereich verstreut, sondern gruppieren sich im oberen Bereich ab 90 %. Aufgrund unterschiedlicher Granulac 70 Chargen ist der Korrelationskoeffizient des Modells mit 0,861 nicht akzeptabel. Werden die Unterschiede hinsichtlich der Teilchengrößenverteilungen der Ausgangs-Lactose-Chargen als Block-Faktor miteinbezogen, so erhält man einen akzeptablen Korrelationskoeffizienten mit 0,920, was den Teilchengrößeneinfluss beweist. Die vier Kontrollversuche bestätigen die Übereinstimmung der Ergebnisse mit den vorausgerechneten Werten.

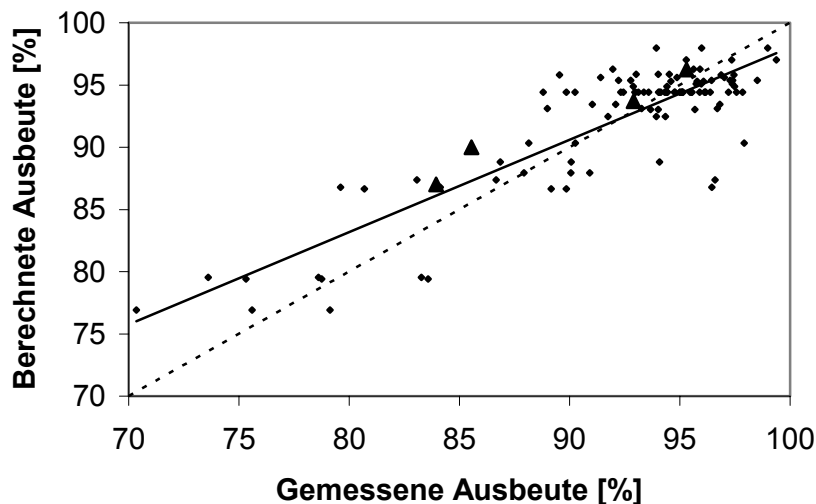


Abb. 5.6 Berechnete gegen gemessene Werte der Ausbeuten und die Ergebnisse der Kontrollversuche (▲)

5.2.5.2. Teilchengrößenverteilung der Granulate

Eine sehr wichtige und sehr gut untersuchte Eigenschaft der Granulate ist die Granulat Korngröße. Kokubo und Sunada (1997) stellen die Feuchte des Wirbelbettes als wichtigste Größe bei der Wirbelschichtgranulation dar. Die Feuchtigkeitswerte der Wirbelschicht werden mit unterschiedlichen Sprühhöhen eingestellt. Kokubo und Sunada (1997) finden ein erhöhtes Granulatwachstum bei einer erhöhten Feuchtigkeit im Wirbelbett.

Die Korngrößenverteilung der Granulate kann als Ganzes nicht als Zielgröße eingesetzt werden. Infolgedessen werden die Korngrößenparameter x_{10} , x_{50} , x_{90} und der Sauterdurchmesser D_{32} verwendet. Bei den Auswertungen der unterschiedlichen Korngrößenparameter werden die gleichen signifikanten Effekte berechnet. Die Korrelation zwischen berechneten

und gemessenen Werten ergibt jeweils den gleichen Wert. Eine detaillierte Auswertung erfolgt anhand des Sauterdurchmessers D_{32} . Die Reproduzierbarkeit der Granulatkorngröße lässt sich anhand der 36 Zentralversuche überprüfen. Die Zentralversuche ergeben im Durchschnitt einen Sauterdurchmesser von 309,96 μm mit einer Standardabweichung von 21,41 μm . Folglich ist die Reproduzierbarkeit der Granulatgröße sehr hoch. In Abbildung 5.7 ist der Einfluss der gemessenen Effekte auf den Sauterdurchmesser dargestellt. Das Maximum des Sauterdurchmessers von 1100,35 μm wird bei einer Heizlufttemperatur von 40 °C, einer Sprühdrate von 16 g/min, einer Bindemittelkonzentration von 10 % und einem Volumenstrom der Prozessluft von 50 m^3/h erreicht. Das entsprechende Minimum von 141,33 μm wird bei einer Heizlufttemperatur von 50 °C, einer Sprühdrate von 4 g/min, einer Bindemittelkonzentration von 2 % und einem Volumenstrom von 50 m^3/h erreicht.

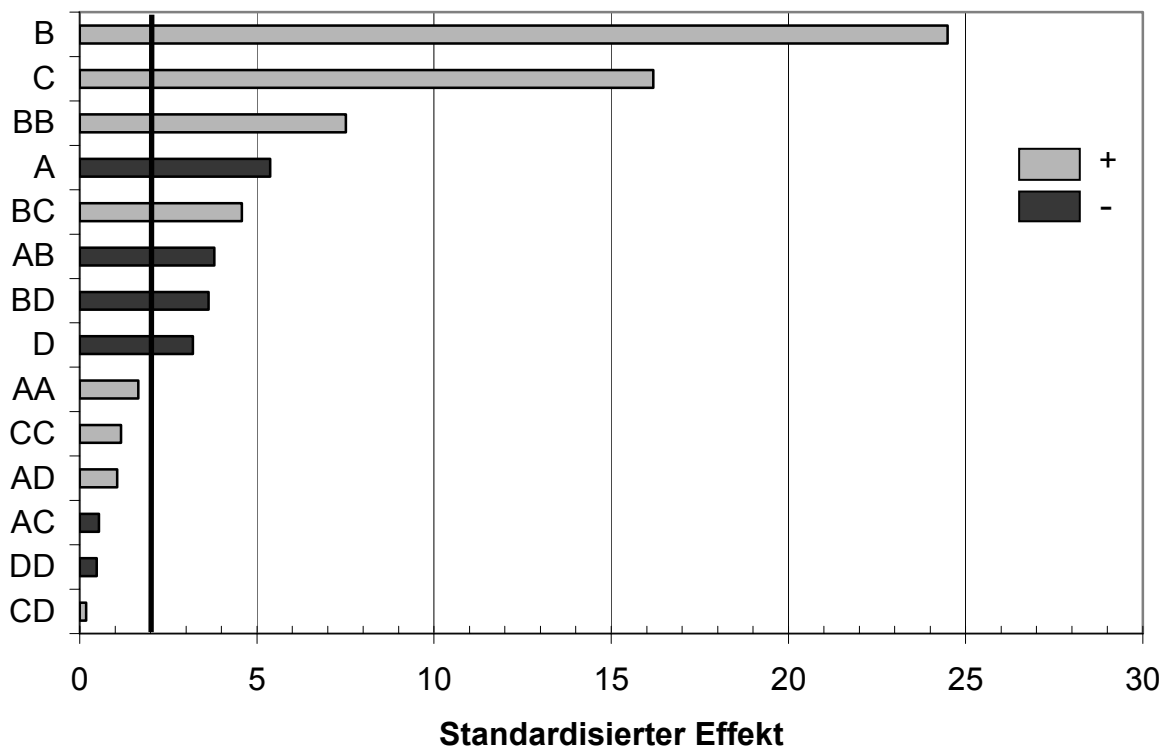


Abb. 5.7 Einfluss der standardisierten Effekte der Faktoren, Interaktionen und quadratischen Terme auf die Granulatgröße D_{32} .

Aus der Abbildung 5.7 ist ersichtlich, dass die größten Einflüsse auf den Sauterdurchmesser die Sprühdrate und die Bindemittelkonzentration der Sprühflüssigkeit zeigen. Der Effekt der Sprühdrate wird durch deren quadratischen Einfluss noch verstärkt. Negative Einflüsse auf die Granulatgröße zeigen die Heizlufttemperatur und der Volumenstrom. Durch eine erhöhte Heizlufttemperatur wird die Feuchtigkeit in der Wirbelschicht verringert und somit die Agglomerationsneigung gesenkt. Ein erhöhter Volumenstrom führt zu einer schnelleren Trocknung

der Granulatkörner und zu einem erhöhten Abrieb. Beides führt zu einer geringeren Granulatgröße. In Abbildung 5.8 ist die Antwortfläche des Sauterdurchmessers dargestellt. Diese zeigt einen durch den quadratischen Einfluss exponentiellen starken Anstieg des Sauterdurchmessers in Abhängigkeit der Sprühdrate. Der Einfluss der Bindmittelkonzentration ist bei niedrigen Sprühdraten nicht so stark ausgeprägt wie bei hohen Sprühdraten. Durch die signifikanten Einflüsse der Heizlufttemperatur und des Volumenstromes variieren die Antwortflächen, z.B. wenn die Antwortfläche aus Abbildung 5.8 nicht bei einer Heizlufttemperatur von 60 °C sondern von 40 °C dargestellt wird.

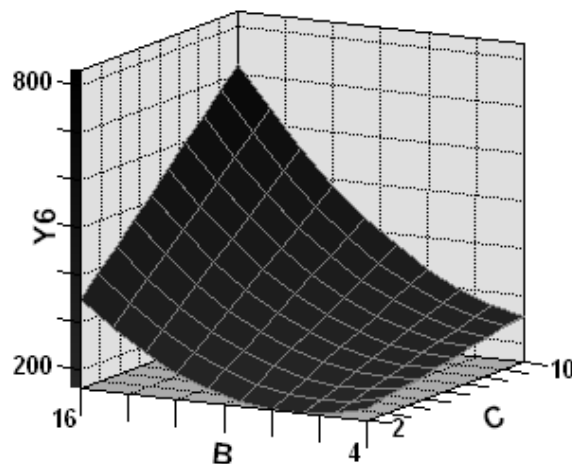


Abb. 5.8 Antwortfläche des Sauterdurchmessers (Y_6) in Abhängigkeit der Sprühdrate (B) und der Bindemittelkonzentration (C). Die Heizlufttemperatur und der Volumenstrom werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Die aus den berechneten Effekten resultierende Gleichung 5-2 zur Vorhersage des Sauterdurchmessers lautet:

$$D_{32}(\mu\text{m}) = -259.8150 + 4.0398A + 31.1652B - 5.0139C + 4.6475D - 0.6180AB + 2.8768BB + 3.7245BC - 0.5921BD \quad (\text{Gl. 5-2})$$

Die mit dieser Gleichung berechneten Werte werden gegen die tatsächlich gemessenen Werte aufgetragen. Abbildung 5.9 zeigt das entsprechende Diagramm. Die Regressionsgerade liegt sehr nahe an der Idealgeraden mit Steigung 1. Die einzelnen Versuche des Designs streuen nur sehr wenig um diese Gerade, was zu einem hohen Korrelationskoeffizienten von 0,9580 führt. Bei Betrachtung der einzelnen Durchgänge fällt eine geringere Streuung der Zentralversuche und dadurch bedingt ein höherer Korrelationskoeffizient von bis zu 0,9920 auf. Die durchgeführten Kontrollversuche bestätigen diese sehr guten Korrelationskoeffizienten.

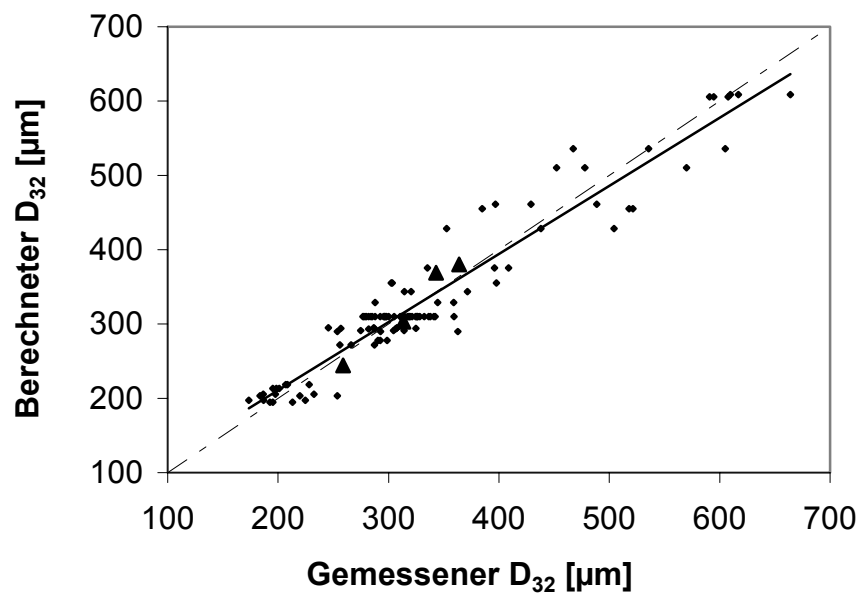


Abb. 5.9 Berechnete gegen gemessene Werte des Sauterdurchmessers D_{32} und die Ergebnisse der Kontrollversuche (\blacktriangle)

5.2.5.3. Böschungswinkel der Granulate

Alle Lactosegranulate fließen frei aus dem Auslaufrichter aus. Carr (1965) bewertet die Fließeigenschaften von Schüttgütern anhand eines Punktesystems. Granulate oder Pulver mit Böschungswinkeln unter 40° , die ohne Hilfe frei aus einem Auslaufrichter auslaufen, werden als akzeptabel angesehen. Im Central Composite Design werden Böschungswinkel zwischen $32,52^\circ$ und $40,48^\circ$ erreicht. Die Zentralpunktversuche ergeben einen mittleren Böschungswinkel von $36,64^\circ$ mit einer sehr geringen Standardabweichung ($s=0,41^\circ$). Wie Abbildung 5.10 zeigt, sind die Bindemittelkonzentration und die Sprütrate die Haupteinflussgrößen auf den Böschungswinkel. Bei Erhöhung dieser Parameter werden größere Böschungswinkel erreicht. Der quadratische negative Einfluss der Sprütrate vermindert den positiven Effekt der Sprütrate. Auch die Heizlufttemperatur bewirkt ein leichtes Ansteigen des Böschungswinkels, wie auch schon von Johnson et al. (1975) gefunden. Die Bindemittelkonzentration zeigt mit Abstand den größten Effekt auf den Böschungswinkel. Dieser enorme lineare Effekt ist in Abbildung 5.11 (links), der Antwortfläche, deutlich zu sehen. Dasselbe gilt für den Einfluss der Sprütrate, der sich aus einem positiven linearen und negativen quadratischen Term zusammensetzt. Bei Variation der Heizlufttemperatur verändert sich auch die dargestellte Antwortfläche des Böschungswinkels dahingehend, dass das leichte

Abfallen des Böschungswinkels bei einer hohen Sprütrate durch eine hohe Heizlufttemperatur in ein leichtes Ansteigen umgewandelt wird (Abbildung 5.11 rechts). Grund hierfür ist die Interaktion zwischen Sprütrate und Heizlufttemperatur, die einen positiven Effekt auf den Böschungswinkel ausübt.

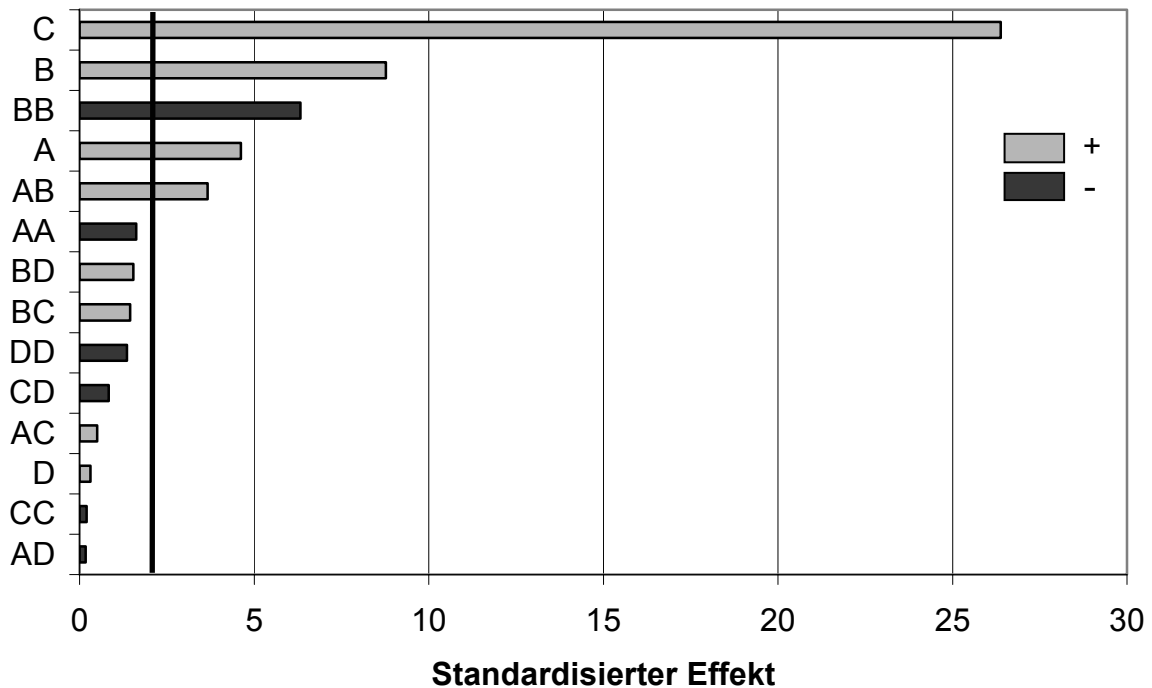


Abb. 5.10 Einfluss der standardisierten Effekte der Faktoren, Interaktionen und quadratischen Terme auf den Böschungswinkel α .

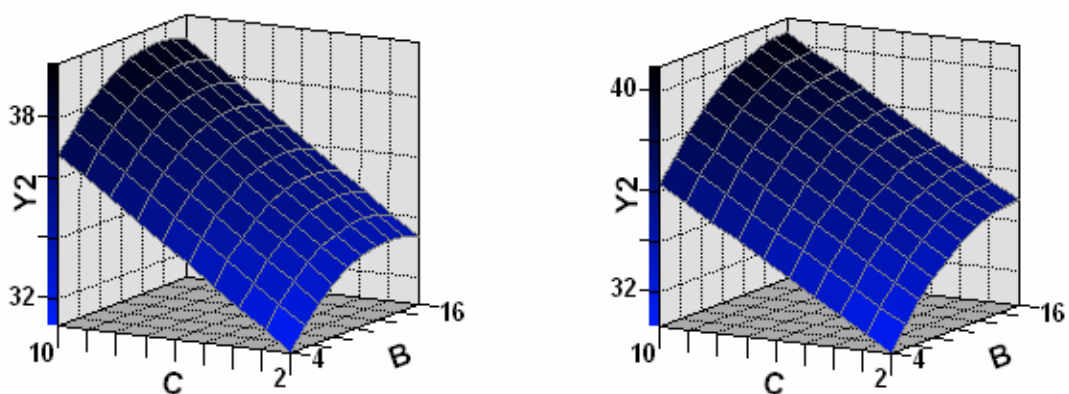


Abb. 5.11 Antwortfläche des Böschungswinkels (Y_2) in Abhängigkeit der Sprütrate (B) und der Bindemittelkonzentration (C). Die Heizlufttemperatur und der Volumenstrom werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten (links), bzw. die Heizlufttemperatur auf 80 °C erhöht (rechts).

Das berechnete Maximum des Böschungswinkels von $41,30^\circ$ wird bei einer Heizlufttemperatur von 80°C , einer Sprühdrate von 16 g/min und einer Bindemittelkonzentration von 10% erreicht. Das Minimum von 30° hingegen bei einer Heizlufttemperatur von 50°C , einer Sprühdrate von 4 g/min und einer Bindemittelkonzentration von 2% . Der Volumenstrom der Zuluft zeigt auf den Böschungswinkel keinen Effekt.

Durch die Variation der Sprühdrate und der Bindemittelkonzentration wird der Böschungswinkel, wie auch die Granulatkorngröße (Kapitel 5.2.5.2) stark beeinflusst. In Abbildung 5.12 ist der Böschungswinkel in Abhängigkeit des Sauterdurchmessers dargestellt. Eine Tendenz von kleinen Granulaten mit kleinen Böschungswinkeln hin zu großen Granulaten mit großen Böschungswinkeln ist zu erkennen. Normalerweise zeigen große Partikel eine gute Fließfähigkeit (kleiner Böschungswinkel) und kleine Partikel, bedingt durch die vergrößerte Oberfläche und dadurch erhöhte interpartikuläre Anziehungskräfte, eine schlechtere Fließfähigkeit (große Böschungswinkel). Dieser Sachverhalt wird auch von Niskanen et al. (1991) bestätigt. El-Gindy et al. (1988) finden hingegen bei erhöhter Bindemittelmenge größere Granulate, die eine verminderte Fließrate der Granulate und einen erhöhten Böschungswinkel aufweisen.

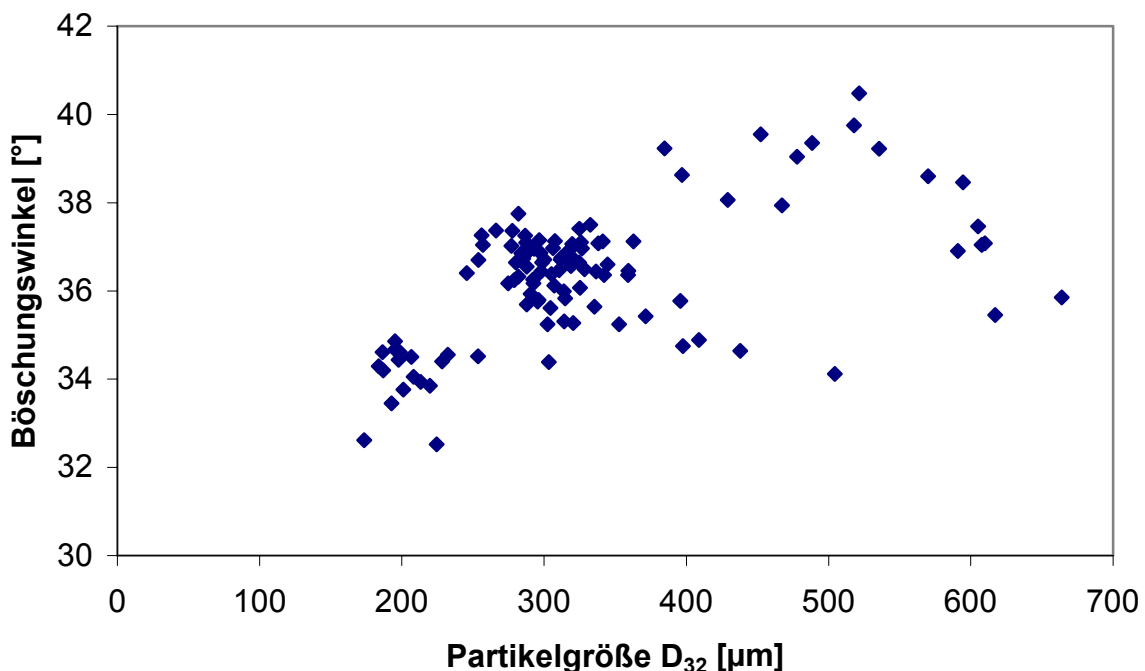


Abb. 5.12 Korrelation zwischen dem gemessenen Böschungswinkel und dem Sauterdurchmesser D_{32} der Granulate.

Der Grund für den Zusammenhang von Böschungswinkel und Partikelgröße liegt in der unregelmäßigen Form der Granulate. In Abbildung 5.2 (Kapitel 5.2) ist eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des Ausgangsmaterials zu sehen. In Abbildung 5.13 sind Granu-

late mit einem kleinen Böschungswinkel (a), aufgenommen mit einer 100 fachen Vergrößerung, und Granulate mit einem großen Böschungswinkel (b), aufgenommen mit einer 50 fachen Vergrößerung, abgebildet.

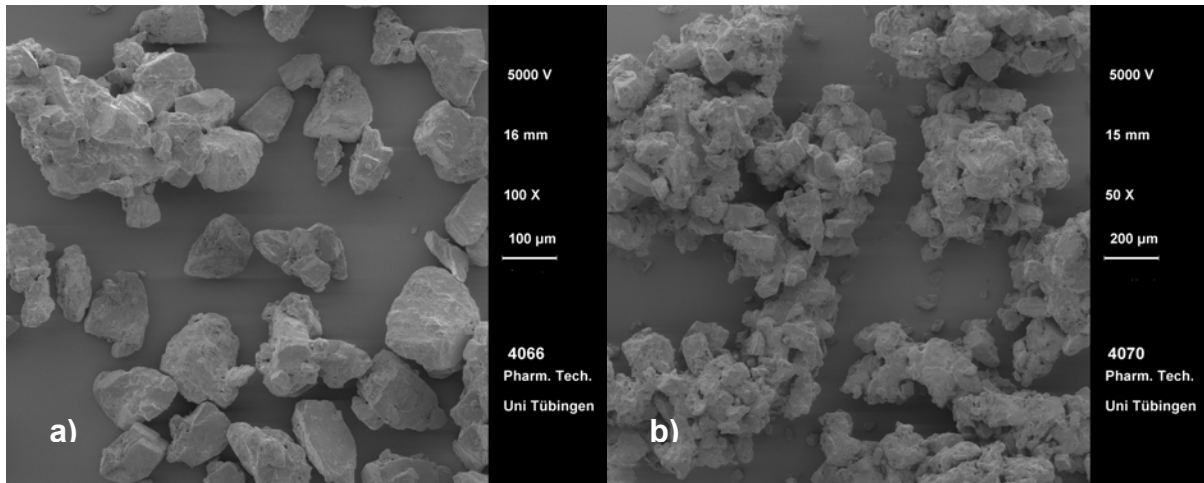


Abb. 5.13 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von a) einem Granulat mit einer kleinen Partikelgröße und einem kleinen Böschungswinkel (hergestellt bei einer Heizlufttemperatur von 70 °C, Sprühdrate von 7 g/min, Bindemittelkonzentration von 4 % und Volumenstrom von 60 m³/h) und von b) einem Granulat mit einer großen Partikelgröße und einem großen Böschungswinkel (hergestellt bei einer Heizlufttemperatur von 60 °C, Sprühdrate von 10 g/min, Bindemittelkonzentration von 10 % und Volumenstrom von 70 m³/h).

In Abbildung 5.13a sind große, ungranulierte Ausgangspartikel von Granulac 70 immer noch vorhanden. Der Feinanteil ist jedoch granuliert worden. Er lagert sich bevorzugt an größere Partikel an. Dieses wenig agglomerierte Granulat besitzt durch den geringen Feinanteil und eine eher regelmäßige Form einen geringen Böschungswinkel. Stark agglomerierte Granulate (5.13b) zeigen aufgrund ihrer stark zerklüfteten Form einen höheren Böschungswinkel. Durch Verzahnungen der einzelnen Granulatkörner wird die Fließfähigkeit stark vermindert. In stark agglomerierten Granulaten sind keine ungranulierten Ausgangspartikel mehr vorhanden. In Gleichung 5-3 sind die Zusammenhänge der signifikanten Einflüsse auf den Böschungswinkel dargestellt.

$$\begin{aligned} \text{Böschungswinkel}(\text{°}) = & 30,2367 - 0,0606A + 0,3596B + 0,7738C \\ & + 0,0088AB - 0,0357BB \end{aligned} \quad (\text{Gl.5-3})$$

Anhand dieses Modells werden die Böschungswinkel der durchgeführten Experimente vorausgerechnet. Diese werden in Abbildung 5.14 den gemessenen Werten gegenübergestellt. Eine gute Korrelation zwischen den berechneten und gemessenen Werten des Böschungswinkels

winkels mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9490 wird durch die vier eingezeichneten Kontrollversuche bestätigt.

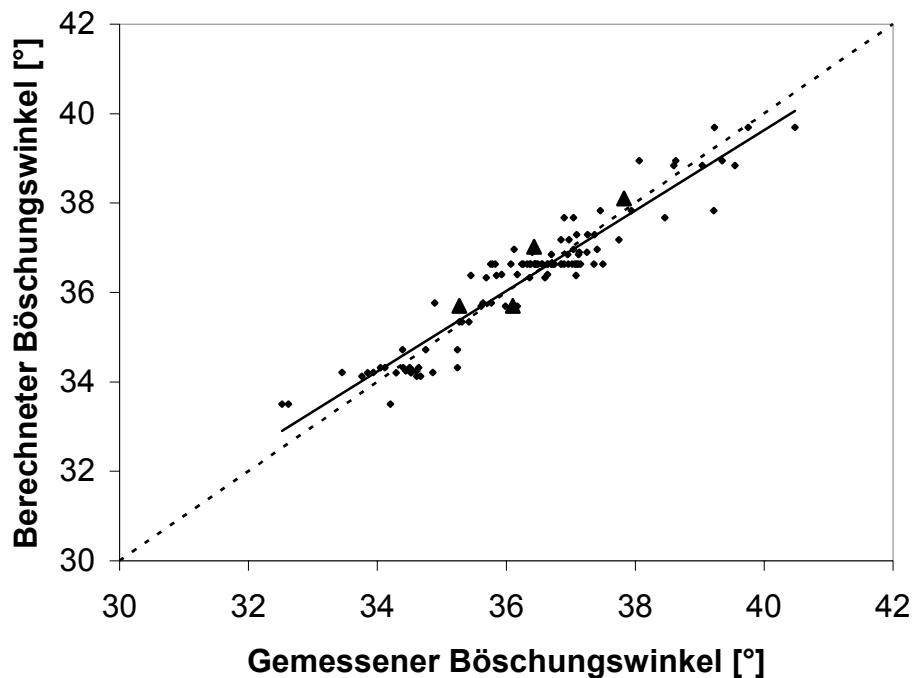


Abb. 5.14 Berechnete gegen gemessene Werte des Böschungswinkels und die Ergebnisse der Kontrollversuche (▲)

5.2.5.4. Schüttdichte und Stampfdichte der Granulate

Ursprünglich ging man bei der Schüttdichte der Granulate davon aus, dass diese Eigenschaft nicht genau eingestellt und kontrolliert werden könne. Jones (1985) beschreibt eine kontrollierte Einstellung der Schüttdichte der Granulate, indem man die Feuchtigkeit im Prozessbehälter und den Volumenstrom der Prozessluft betrachtet. Eine Trocknungsphase oder eine zu trockene Wirbelschicht bewirkt einen Produktabrieb und daraus resultierend eine höhere Schüttdichte. Niskanen et al. (1990a) finden hingegen keine signifikante Änderung der Schütt- und Stampfdichte bei Variation der Sprühdichte und somit auch der Wirbelschichtfeuchte. Zurückzuführen ist dieser Sachverhalt auf die nur sehr geringe Änderung der Granulat Korngröße. Aufgrund der großen Bandbreite der Granulat Korngröße bei den durchgeführten Experimenten sind deutliche Effekte der untersuchten Faktoren zu erwarten. Abbildung 5.15 zeigt die gemessenen Schütt- und Stampfdichten in Abhängigkeit der Partikelgröße D_{32} . Granulate mit einer geringen Größe besitzen hohe Schütt- und Stampfdichten, wohingegen bei größer werdenden Granulaten die Schütt- und Stampfdichten zunächst einem Minimum zustreben, um dann bei sehr großen Granulatkörnern wieder anzusteigen. Weiterhin ist er-

sichtlich, dass nicht nur die Partikelgröße eine Rolle spielt, sondern wie in Abbildung 5.16 dargestellt auch der Böschungswinkel der Granulate.

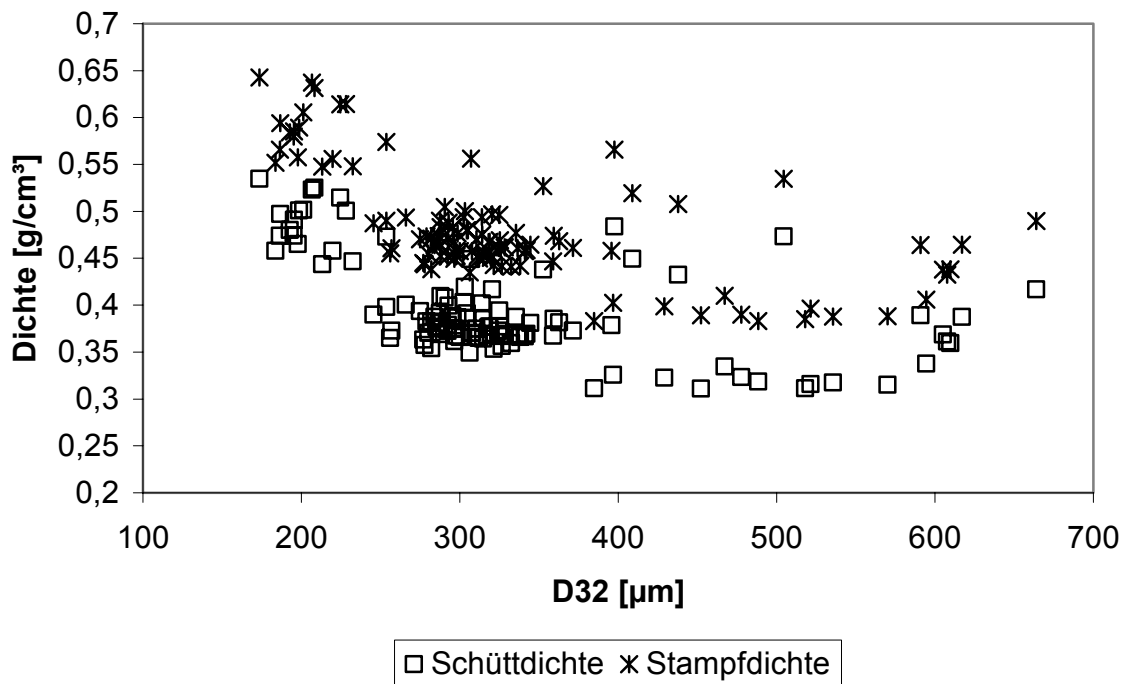


Abb. 5.15 Gemessene Schütt- und Stampfdichten in Abhängigkeit der Partikelgröße D_{32} .

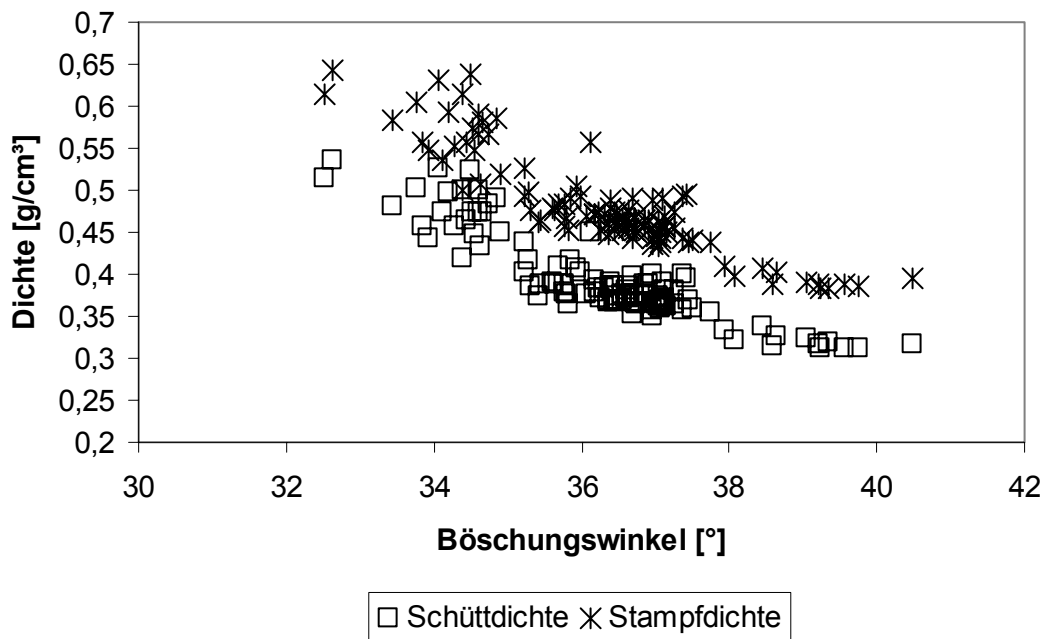


Abb. 5.16 Gemessene Schütt- und Stampfdichten in Abhängigkeit des Böschungswinkels der Granulate.

Die gemessenen Effekte der untersuchten Faktoren auf die Schütt- und Stampfdichte sind in Abbildung 5.17 dargestellt. Bei einer Erhöhung der Bindemittelkonzentration (C) sowie der Sprühdichte (B) werden die Werte der Schütt- und Stampfdichten kleiner. Beide Effekte werden durch ihre quadratischen Terme verringert. D.h. die quadratischen Terme der Bindemittelkonzentration und der Sprühdichte zeigen einen negativen Effekt auf die Schütt- und Stampfdichten. Die drei größten Effekte auf die Schütt- und Stampfdichten entsprechen den drei größten Effekten auf den Böschungswinkel, nur dass diese ein anderes Vorzeichen haben. Der Zusammenhang zwischen Böschungswinkel und Schütt- und Stampfdichte, dargestellt in Abbildung 5.17, ist durch das Verhalten dieser Faktoren erklärbar.

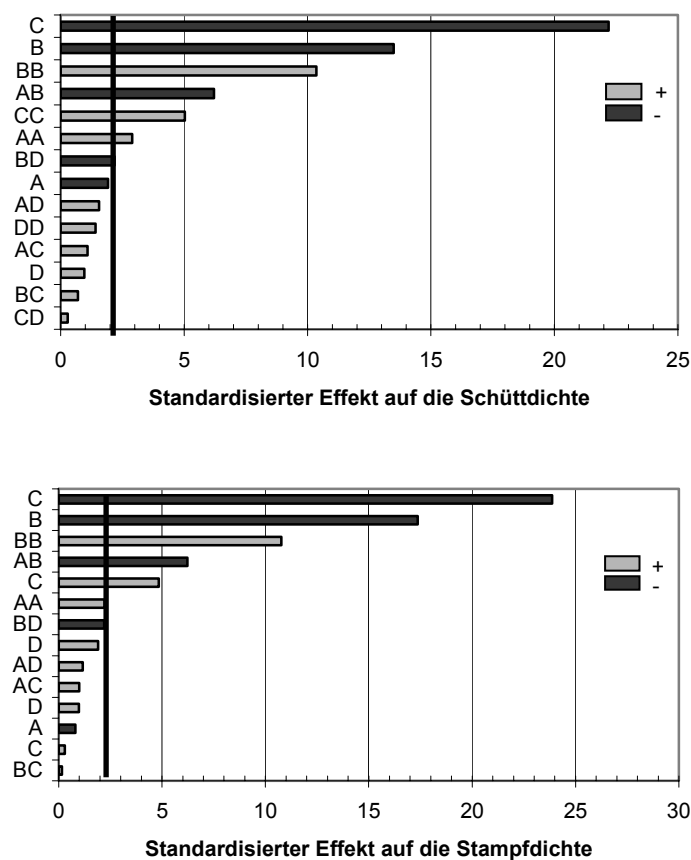


Abb. 5.17 Standardisierte Effekte der Faktoren, Interaktionen und quadratische Terme auf die Schütt- (oben) bzw. Stampfdichte (unten).

Die aus den Effekten resultierende Antwortfläche für die Schütt- bzw. Stampfdichte ist in Abbildung 5.18 gegeben. Wie schon die beobachteten Effekte stimmen auch die Antwortflächen der Schütt- bzw. Stampfdichten überein. Die beobachteten quadratischen Einflüsse ergeben diese stark gewölbte Antwortfläche.

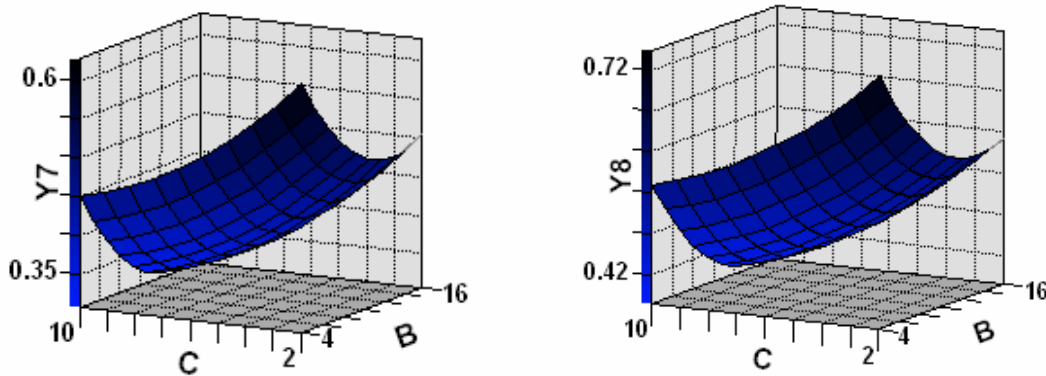


Abb. 5.18 Antwortfläche der Schüttdichte (Y_7 , links) und der Stampfdichte (Y_8 , rechts) in Abhängigkeit der Sprührate (B) und der Bindemittelkonzentration (C). Die Heizlufttemperatur und der Volumenstrom werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Die Gleichungen 5-4 und 5-5 geben die berechneten Modelle zur Vorhersage der Schütt- bzw. Stampfdichte der Granulate wieder. Um die Modell-Hierarchie zu wahren, werden nur die sehr schwach signifikanten bzw. nicht signifikanten Einflüsse der Heizlufttemperatur (A) und des Volumenstromes (D) miteinbezogen, da diese Faktoren bei signifikanten Interaktionen auftreten.

$$\begin{aligned} \text{Schüttdichte}(\text{g/cm}^3) &= 0,6408 - 0,0014A - 0,0060B - 0,0496C + 0,0020D \\ &+ 0,00005AA - 0,0005AB + 0,0020BB - 0,0002BD + 0,0022CC \end{aligned} \quad (\text{Gl. 5-4})$$

$$\begin{aligned} \text{Stampfdichte}(\text{g/cm}^3) &= 0,7051 + 0,0003A - 0,0105B - 0,0517C + 0,0023D \\ &+ 0,00004AA - 0,0005AB + 0,0022BB - 0,0002BD + 0,0022CC \end{aligned} \quad (\text{Gl. 5-5})$$

Die mit diesen Formeln berechneten Werte werden in Abbildung 5.19 gegen die gemessenen Werte dargestellt.

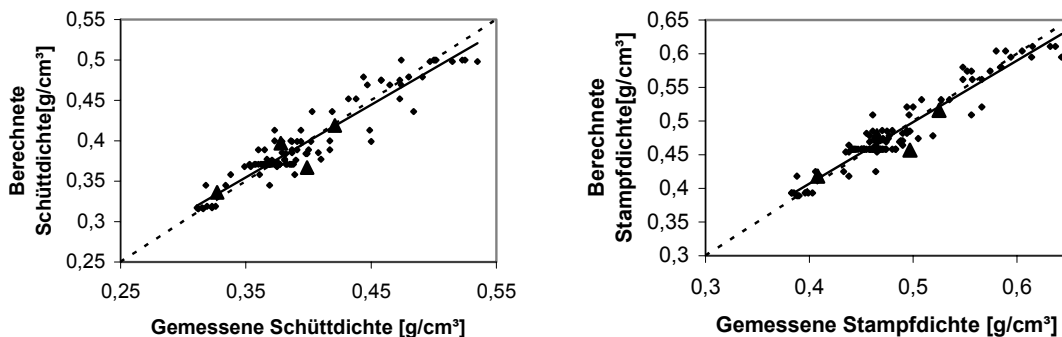


Abb. 5.19 Berechnete gegen gemessene Werte des Böschungswinkels und die Ergebnisse der Kontrollversuche (\blacktriangle).

Beide Modelle erreichen eine gute Korrelation zwischen berechneten und gemessenen Werten der Schütt- bzw. Stampfdichte. Die Korrelationskoeffizienten betragen 0,952 und 0,958. Die vier Kontrollversuche werden durch die Modelle ausreichend beschrieben.

5.2.5.5. Optimierung der Prozessbedingungen

Die Optimierung der Prozessbedingungen erfolgt mittels der *Desirability*-Funktionen (Derringer und Suich 1980). Die *Desirability* d_i kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Je näher der berechnete Wert an 1 liegt, umso besser ist die Optimierung gelungen. Wenn der Zielwert y_i in einem bestimmten Bereich (y_{\min} - y_{\max}) liegen soll, so nimmt die *Desirability* d_i der Werte in diesem Bereich jeweils den Wert 1 an. Liegen die Werte außerhalb des Bereichs nimmt die *Desirability* d_i den Wert 0 an:

$$d_i=0 \quad \text{wenn } y_i < y_{\min}$$

$$d_i=1 \quad \text{wenn } y_{\min} < y_i < y_{\max}$$

$$d_i=0 \quad \text{wenn } y_{\max} < y_i$$

Falls der optimale Wert einer Zielgröße aber nicht in einem bestimmten Bereich liegt, sondern minimiert oder maximiert werden soll, d.h. der Wert einer Zielgröße y_i soll mindestens einen Schwellenwert y_{\min} erreichen, aber möglichst noch größer sein, werden folgende Zusammenhänge verwendet.

Für die Maximierung:

$$d_i=0 \quad \text{wenn } y_i \leq y_{\min}$$

$$d_i=(y_i-y_{\min})/(y_{\max}-y_{\min}) \quad \text{wenn } y_{\min} \leq y_i \leq y_{\max}$$

$$d_i=1 \quad \text{wenn } y_{\max} \leq y_i$$

wobei y_{\min} der Schwellenwert ist und y_{\max} der maximal erreichbare Wert im Design.

Für die Minimierung:

$$d_i=0 \quad \text{wenn } y_i \geq y_{\max}$$

$$d_i=(y_{\max}-y_i)/(y_{\max}-y_{\min}) \quad \text{wenn } y_{\min} \leq y_i \leq y_{\max}$$

$$d_i=1 \quad \text{wenn } y_i \leq y_{\min}$$

wobei y_{\max} der Schwellenwert ist und y_{\min} der niedrigste erreichbare Wert.

Mit den gezeigten Beziehungen kann für jede Parameterkombination je Zielgröße ein *Desirability*-Wert berechnet werden. Werden mehrere Zielgrößen miteinander kombiniert, errechnet sich aus den einzelnen *Desirability*-Werten einer Parameterkombination ein globaler *Desira-*

bility-Wert D . Dieser Wert gibt den geometrischen Mittelwert der einzelnen *Desirability*-Werte d_i wieder.

$$D = \left[\prod_{i=1}^r d_i \right]^{1/r}$$

Die Berechnung für die Optimierung der Granulation von Granulac 70 erfolgt mit der statistischen Software (SAS System). Zur Optimierung werden die Ausbeute der Granulation, der Böschungswinkel und die Granulatkorngröße herangezogen.

Die Bedingungen der Optimierung lauten:

- **Die Ausbeute sollte mindestens 90 % betragen, größere Ausbeuten sind bevorzugt.**
- **Der Böschungswinkel darf maximal 36 ° betragen, kleinere Böschungswinkel sind bevorzugt.**
- **Die Granulatkorngröße D_{32} sollte im Bereich von 300 µm bis 500 µm liegen.**

Das Ergebnis der Optimierung, dargestellt in Abbildung 5.20, ergibt eine globale *Desirability* von 0,81. Der Granulationsversuch, der die Vorlagen der Optimierung am besten erfüllt, wird bei einer Heizlufttemperatur (A) von 50 °C, einer Sprühdrate (B) von 16 g/min, einer Bindemittelkonzentration (C) von 2 % und einem Volumenstrom (D) von 90 m³/h durchgeführt.

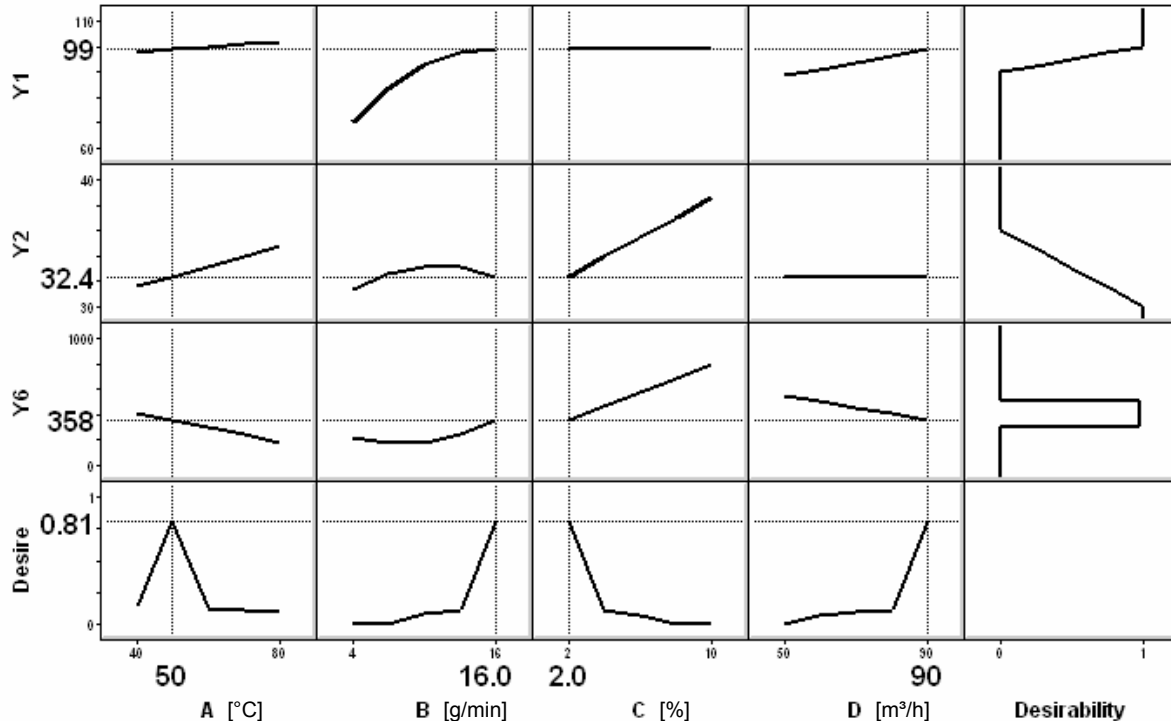


Abb. 5.20 *Desirability* Funktionen zur Findung des optimalen Granulates mit den zuvor definierten Eigenschaften Ausbeute (Y1), Böschungswinkel (Y2) und Granulatkorngröße (Y6).

Die bei diesen Parametereinstellungen erreichten Granulateigenschaften sind eine Ausbeute (Y1) von 99 %, ein Böschungswinkel (Y2) von 32,4 ° und eine Granulatgröße (Y6) von 358 μm .

5.3. Dicalciumphosphat (wasserfrei)

5.3.1. Charakterisierung von Dicalciumphosphat (Calciumhydrogenphosphat)

Das verwendete Dicalciumphosphat liegt in der wasserfreien Form vor und zeigt keine Hygroskopizität und ist in Wasser praktisch unlöslich (0,1 g/l Wasser) (Herzog 1991). Die Dichte der Substanz liegt bei etwa 2,89 g/ml. Die Teilchengrößenverteilung der Substanz ist in Abbildung 5.21 dargestellt. Dicalciumphosphat liegt als sehr feines Pulver mit einem mittleren Partikeldurchmesser von 7,01 μm vor. Der Böschungswinkel von Dicalciumphosphat wurde mit der Sieb-Kegel-Methode bestimmt und beträgt 63,4 °.

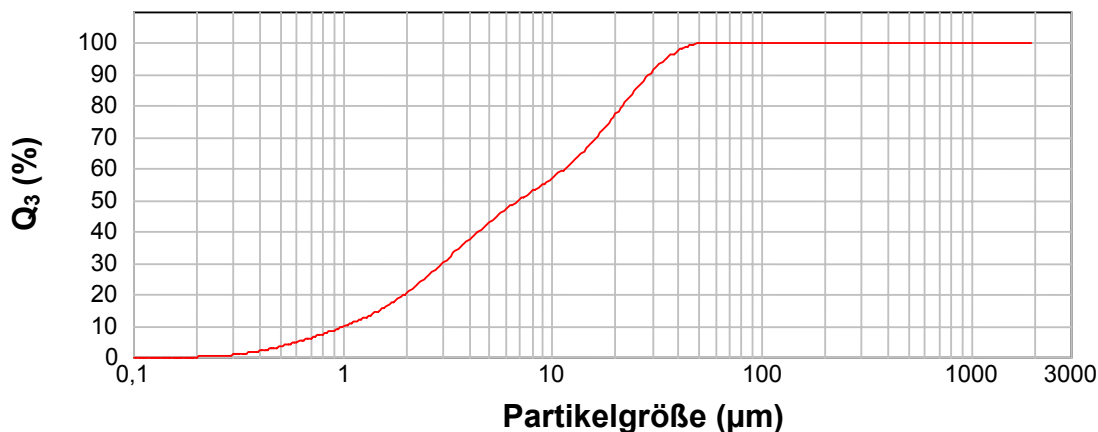


Abb. 5.21 Teilchengrößenverteilung des wasserfreien Dicalciumphosphates.

5.3.2. Versuchsplan und Granulationsbedingungen

Um den Einfluss der gewählten Prozessparameter auf die Granulation von Dicalciumphosphat zu untersuchen, wird ein 2^3 -Faktorenversuchsplan (Kapitel 7.8.1) verwendet. Dieses Design erlaubt es, lineare Effekte der untersuchten Faktoren und deren Wechselwirkungen zu erkennen. Die Niveaus der Faktoren Heizlufttemperatur, Sprühdrate und Bindemittelkonzentration der Granulierflüssigkeit sind in Tabelle 5.7 dargestellt.

Tab. 5.7 Unabhängige Faktoren des 2³-Faktorenversuchsplans und deren verwendeten Niveaus

	A	B	C
<i>Level</i>	<i>Heizlufttemperatur</i> [°C]	<i>Sprührate</i> [g/min]	<i>Bindemittelkonzentration</i> [%]
-1	50	10	6
0	55	13	8
+1	60	16	10

Sie werden so gewählt, dass alle Versuche des Designs zu einer erfolgreichen Granulation führen, d.h. keine zu staubigen Granulate entstehen und kein Zusammenbrechen des Wirbelbettes aufgrund einer zu hohen Feuchtigkeit auftritt. Aus diesem Grund wird der Volumenstrom in diesem Design nicht als variabler Faktor untersucht. Bei Vorversuchen, die zu stark agglomerierten Granulaten führten, wurde aufgrund der hohen Dichte der Substanz ein sehr hoher Volumenstrom benötigt. Würde dieser Volumenstrom bei einer niedrigen Sprührate und einer geringen Bindemittelkonzentration eingestellt werden, führt dies zu einer stark ausgedehnten Wirbelschicht, was eine sehr geringes bis fast kein Granulatwachstum zur Folge hätte. Im verwendeten Design wird der Volumenstrom annähernd bei allen Granulationen konstant gehalten. Bei sehr großen Granulaten war es notwendig, gegen Ende der Granulation den Volumenstrom nach oben zu verändern, um eine Fluidisierung der Granulate zu gewährleisten. Die Granulationszeit beträgt jeweils 15 Minuten. Das Design umfasst insgesamt 11 Versuche, die randomisiert durchgeführt wurden. In Tabelle 5.8 sind der randomisierte Versuchsplan und die Parametereinstellungen der Kontrollversuche dargestellt.

Tab. 5.8 Randomisierter Versuchsplan für die Wirbelschichtgranulation von Dicalciumphosphat. K1 und K2 sind die Einstellungen der Kontrollversuche.

Nr.	Heizlufttemperatur [°C]	Sprührate [g/min]	Bindemittelkonzentration [%]
1	50	16	10
2	50	10	6
3	60	10	10
4	55	13	8
5	60	16	6
6	50	16	6
7	60	10	6

Nr.	Heizlufttemperatur [°C]	Sprührate [g/min]	Bindemittelkonzentration [%]
8	55	13	8
9	50	10	10
10	60	16	10
11	55	13	8
K1	57	15	9
K2	52	11	7

Um den experimentellen Fehler zu bestimmen, wurde der Zentralpunktversuch (grau unterlegt) dreimal durchgeführt. Die Werte der gemessenen Eigenschaften der Dicalciumphosphatgranulate sind im Anhang (Kapitel 10.2) aufgeführt.

5.3.3. Auswertung mittels 2³ Faktorenversuchsplan

5.3.3.1. Ausbeute der Granulate

Die Ausbeute der Granulation von Dicalciumphosphat ist im Vergleich zur Granulation von Lactose sehr hoch. Nur eine Granulation brachte eine Ausbeute unter 90 %. Diese Granulation wurde bei einer Heizlufttemperatur von 60 °C, einer Sprührate von 10 g/min und einer Bindemittelkonzentration von 6 % durchgeführt. Alle anderen Versuche ergaben Ausbeuten zwischen 91,48 % und 96,03 %. Die berechneten Effekte der Faktoren und deren Interaktionen sind in Abbildung 5.22 dargestellt.

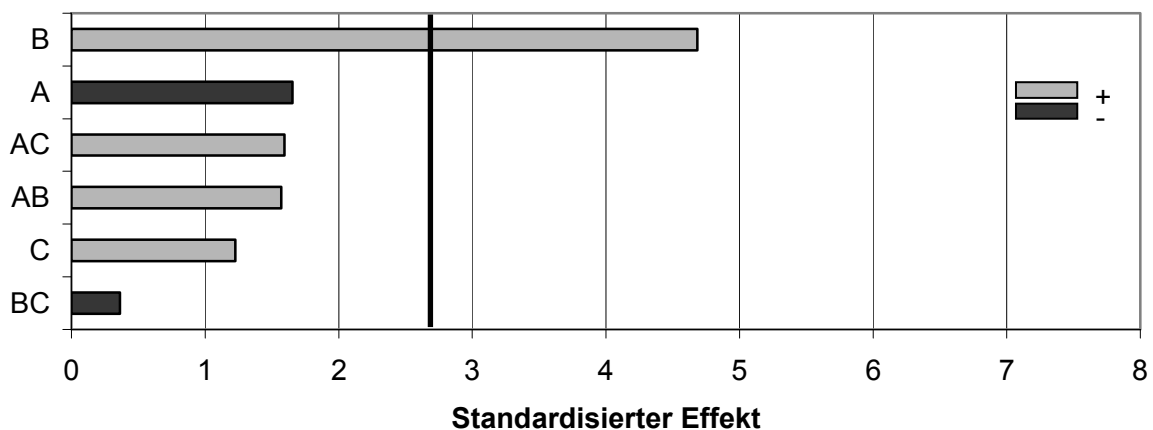


Abb. 5.22 Standardisierte Effekte der Faktoren und deren Interaktionen auf die Ausbeute der Granulation.

Der einzige signifikante Effekt ist der Einfluss der Sprütrate. Mit steigender Sprütrate wird auch hier die Ausbeute der Granulation höher. Die Effekte der Heizlufttemperatur und der Bindemittelkonzentration wirken sich ähnlich der Granulation von Granulac 70 qualitativ gleich auf die Ausbeute aus. Jedoch sind diese Effekte statistisch nicht signifikant. Das Modell würde in diesem Fall nur die Bindemittelkonzentration beinhalten. Aus diesem Grund ist der Korrelationskoeffizient des Modells mit einem Wert von 0,788 sehr gering. Wenn alle Terme in das Modell aufgenommen werden, was sich hier durch den geringen Unterschied der einzelnen Effekte empfiehlt, erhöht sich der Korrelationskoeffizient des Modells auf einen guten Wert von 0,941. Mit dem Modell gemäß Gleichung 5-6 werden die Versuche aus dem Design und die Kontrollversuche nachberechnet

$$\begin{aligned} \text{Ausbeute}(\%) = & 148,4304 - 1,2353A - 1,5450B - 3,0673C \\ & + 0,0664AC + 0,0436AB - 0,0252BC \end{aligned} \quad (\text{Gl.5-6})$$

Das resultierende Diagramm ist in Abbildung 5.23 zu sehen.

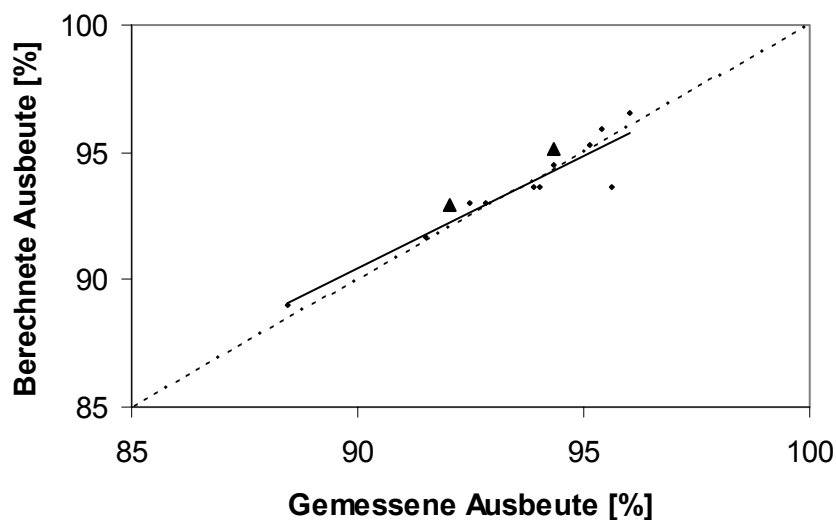


Abb. 5.23 Berechnete gegen gemessene Werte der Ausbeute der Granulationen und die Ergebnisse der Kontrollversuche (▲).

5.3.3.2. Teilchengrößenverteilung der Granulate

Die Zentralpunktversuche liegen allesamt in einem sehr engen Bereich ($371,44 \mu\text{m} \pm 4,12 \mu\text{m}$). Die Werte des Sauterdurchmessers D_{32} aller 11 Versuche liegen hingegen in einem sehr großen Bereich, was für die Vorhersage von Vorteil ist.

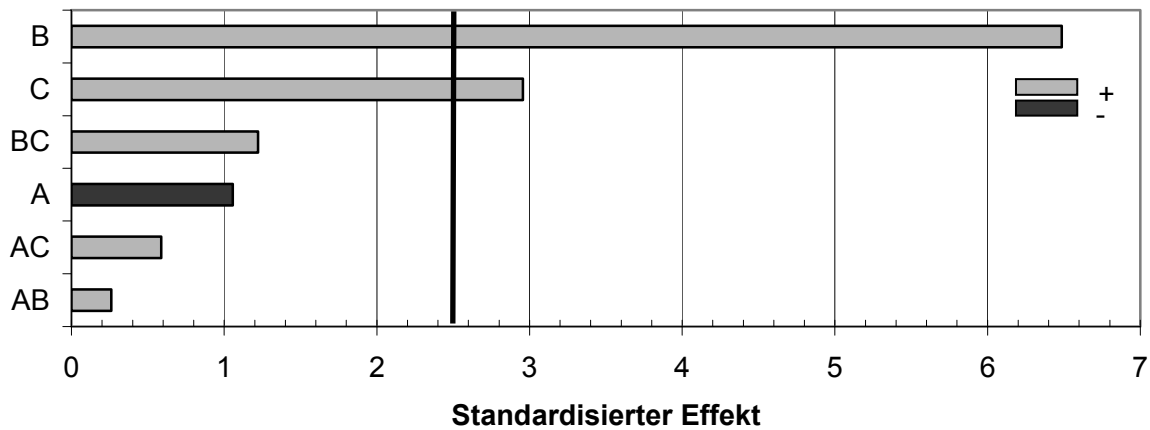


Abb.5.24 Standardisierte Effekte der untersuchten Faktoren und deren Interaktionen auf den Sauterdurchmesser D_{32} .

Wie schon bei der Ausbeute der Granulationen als Zielgröße sind die gemessenen Effekte der Faktoren auf den Sauterdurchmesser D_{32} denen der Granulation von Granulac 70 qualitativ gleich (Abbildung 5.24). Den größten positiven Effekt zeigt die Sprührate, gefolgt von der Bindemittelkonzentration. Die Erhöhung beider Parameter bewirkt ein erhöhtes Granulatwachstum, bedingt durch die gesteigerte Feuchtigkeit in der Wirbelschicht. Der Effekt der Heizlufttemperatur ist wie bei der Granulation von Granulac 70 negativ. Dieser Effekt ist nur sehr klein und deshalb statistisch nicht signifikant. Das resultierende Modell, das den Sauterdurchmesser in Abhängigkeit der signifikanten Faktoren beschreibt, ist in Gleichung 5-7 gegeben.

$$D_{32}(\mu\text{m}) = -1187,88 + 88,9265B + 60,8063C \quad (\text{Gl.5-7})$$

Die Korrelation zwischen gemessenen und mit dem Modell berechneten Werten ist in Abbildung 5.25 dargestellt. Der Korrelationskoeffizient ist mit 0,965 sehr gut und auch die Kontrollversuche werden von dem ausgewählten Modell ausreichend beschrieben.

Aus der ANOVA ergibt sich für den „Lack of fit“-Test ein signifikantes Ergebnis. Dies bedeutet, dass eine Transformation der Zielgröße zu einem noch besser passenden Modell führen kann. Die bei der Partikelgröße nahe liegende logarithmische Transformation von D_{32} in $\log(D_{32})$ bewirkt eine erhebliche Präzisierung des Modells. Durch die Transformation verändern sich auch die Effekte der Faktoren. Abbildung 5.26 zeigt die standardisierten Effekte der Faktoren auf die transformierte Partikelgröße.

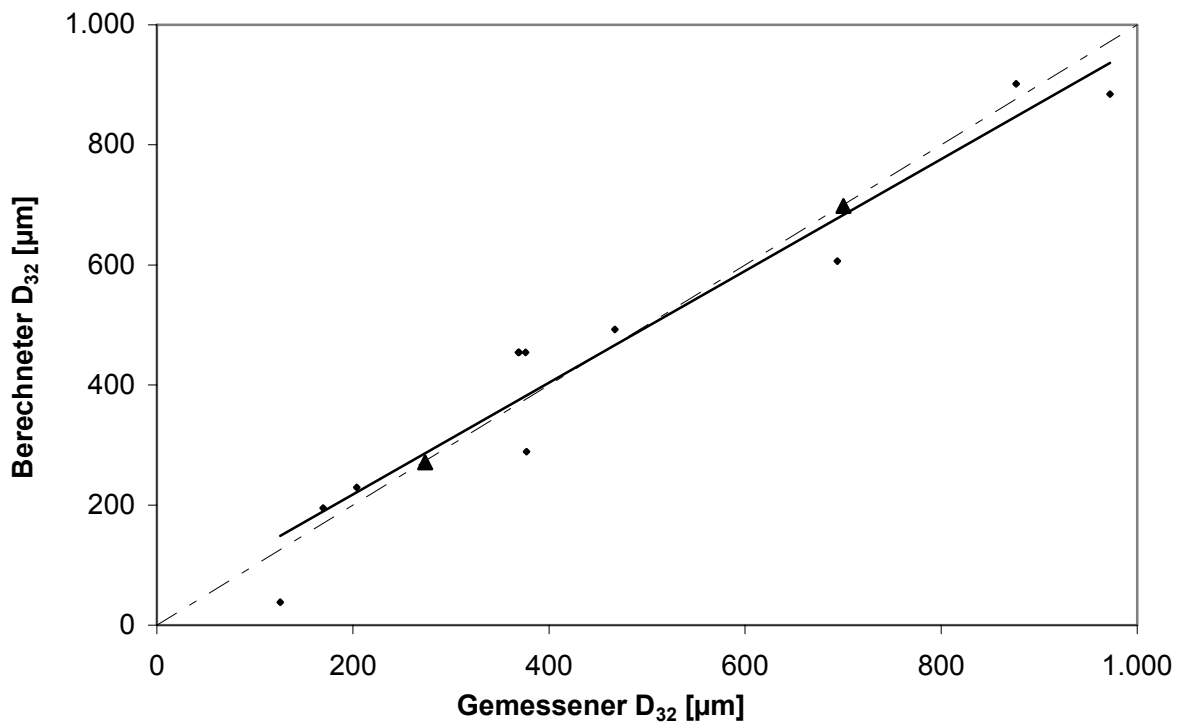


Abb. 5.25 Berechnete gegen gemessene Werte der Partikelgröße D_{32} und die Ergebnisse der Kontrollversuche (▲).

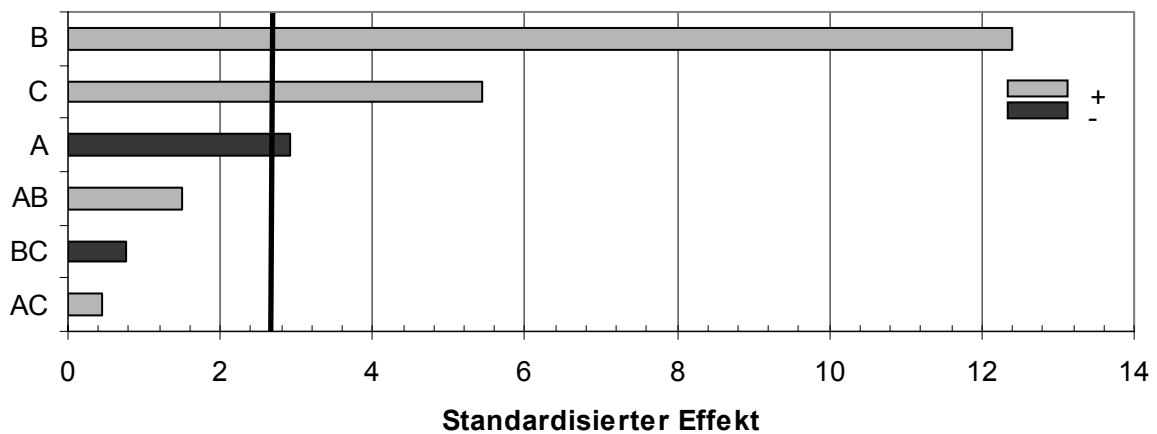


Abb.26 Standardisierte Effekte der untersuchten Faktoren und deren Interaktionen auf den transformierten Sauterdurchmesser $\log(D_{32})$.

Zusätzlich zu den signifikanten Effekten der Sprühdichte und der Bindemittelkonzentration kommt der signifikant negative Effekt der Heizlufttemperatur hinzu. Aus diesem Grund ändert sich auch die Modellgleichung zur Vorhersage des Sauterdurchmessers D_{32} (Gleichung 5-8).

$$\log(D_{32}) = 3,6926 - 0,0301A + 0,2137B + 0,1404C \quad (\text{Gl. 5-8})$$

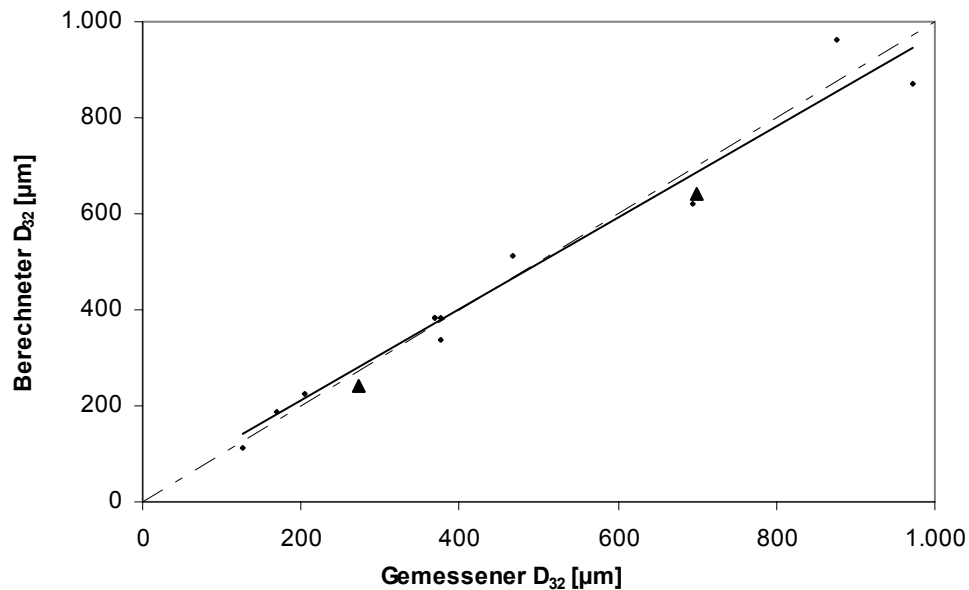


Abb. 5.27 Berechnete gegen gemessene Werte der Partikelgröße D_{32} und die Ergebnisse der Kontrollversuche (▲).

Nach logarithmischer Transformation ergibt die Korrelation zwischen berechneten und gemessenen Werten einen Korrelationskoeffizienten von 0,990 (Abbildung 5.27). Die einzelnen Versuche des Designs werden durch das transformierte Modell besser beschrieben, jedoch weichen die durchgeführten Kontrollversuche mehr von dem transformierten Modell ab.

5.3.3.3. Böschungswinkel der Granulate

Die Dicalciumphosphat-Granulate haben allesamt sehr gute Fließeigenschaften. Die Böschungswinkel liegen im Bereich von $28,76^\circ$ bis $37,67^\circ$. Die standardisierten Effekte sind in Abbildung 5.28 dargestellt und lassen einen deutlichen Einfluss der Bindemittelkonzentration und der Sprütrate erkennen.

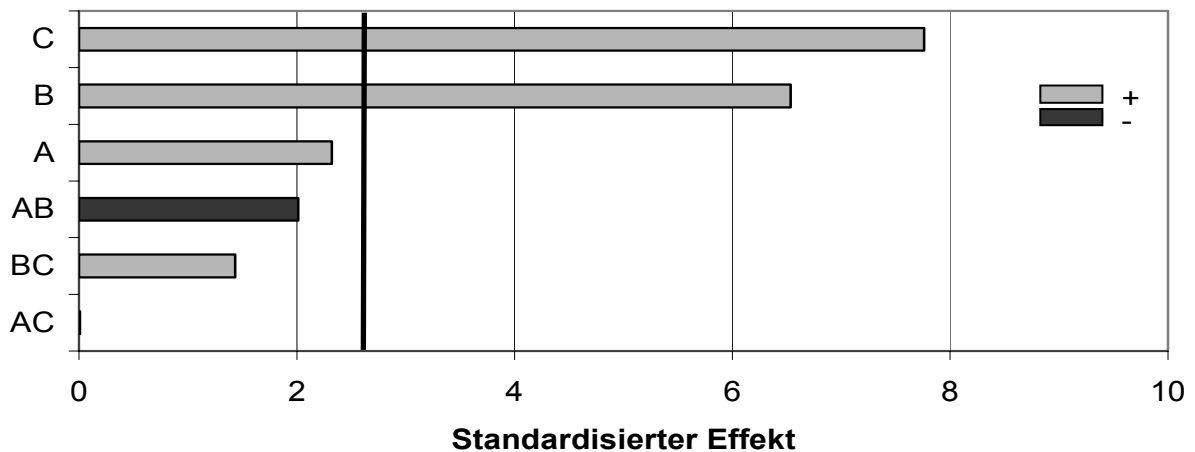


Abb. 5.28 Standardisierte Effekte der untersuchten Faktoren und deren Interaktionen auf den Böschungswinkel.

Die Heizlufttemperatur wirkt sich auf den Böschungswinkel nicht signifikant aus. Wechselwirkungen zwischen Sprühdichte und Bindemittelkonzentration sind, wie auch bei der Granulation von Lactose, nicht aufgetreten. Das Maximum des Böschungswinkels wird bei einer hohen Sprühdichte und bei gleichzeitig hoher Bindemittelkonzentration erreicht. Aus diesen Effekten geht die Gleichung 5-9, die den Zusammenhang der signifikanten Parameter beschreibt, hervor.

$$\text{Böschungswinkel}(\text{°}) = 18,3179 + 0,5467B + 0,9738C \quad (\text{Gl. 5-9})$$

Der Korrelationskoeffizient des Modells beträgt 0,983. Die berechneten und gemessenen Werte der Versuche des Designs und der Kontrollversuche sind in Abbildung 5.29 dargestellt. Die Regressionsgerade weicht nur geringfügig von der gestrichelten Ideallinie ab. Abbildung 5.30 zeigt rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen eines Granulates mit einem kleinen Böschungswinkel und geringer Granulatkorngröße (a), und ein Granulat mit einem großen Böschungswinkel und einer großen Granulatkorngröße (b), jeweils aufgenommen mit einer 50 fachen Vergrößerung. Im Vergleich zu den Lactosegranulaten aus Abbildung 5.13 sind die einzelnen Dicalciumphosphat-Granulatkörner stärker abgerundet, was für den kleineren Böschungswinkel spricht.

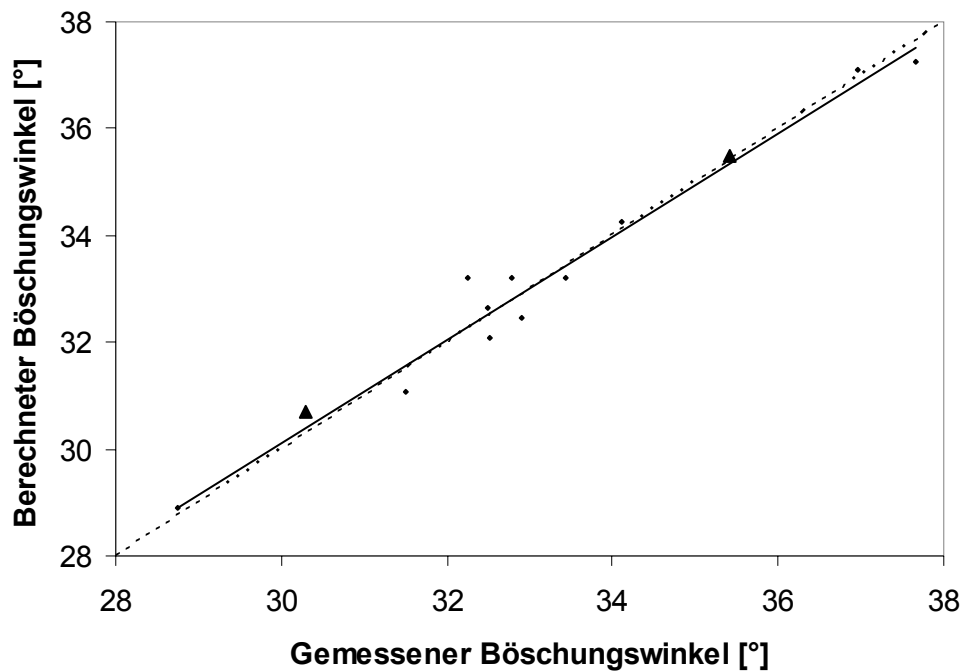


Abb. 5.29 Berechnete gegen gemessene Werte des Böschungswinkels und die Ergebnisse der Kontrollversuche (▲).

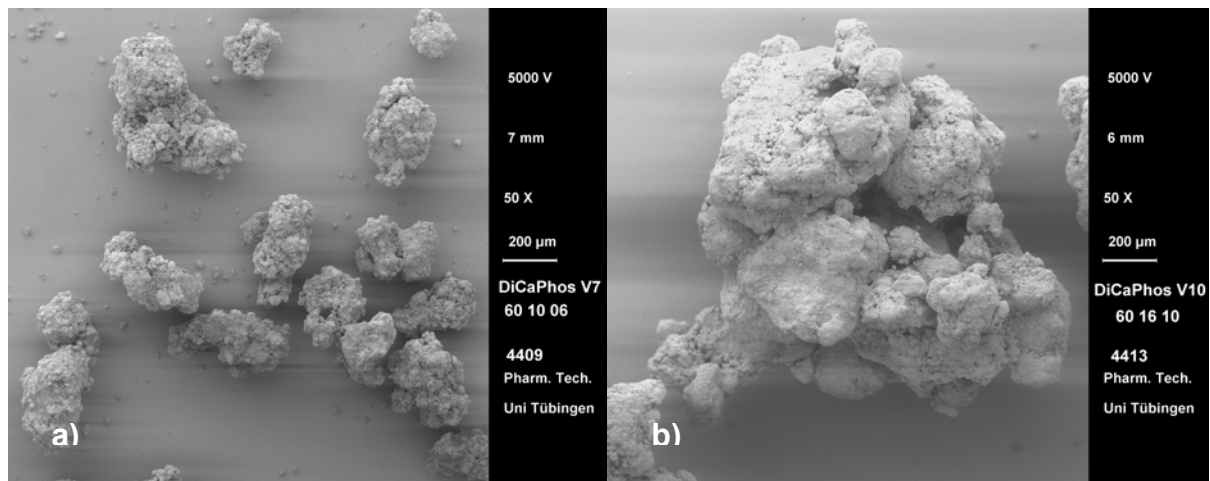


Abb. 5.30 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von a) einem Granulat mit einer kleinen Partikelgröße und einem kleinen Böschungswinkel (hergestellt bei einer Heizlufttemperatur von 60 °C, Sprühdrate von 10 g/min und Bindemittelkonzentration von 6 %) und von b) einem Granulat mit einer großen Partikelgröße und einem großen Böschungswinkel (hergestellt bei einer Heizlufttemperatur von 60 °C, Sprühdrate von 16 g/min und Bindemittelkonzentration von 10 %).

5.3.3.4. Optimierung der Prozessbedingungen

Die Optimierung der Granulation von Dicalciumphosphat wird wie bei den Lactosegranulaten beschrieben, durchgeführt. Die Berechnung der *Desirability* ist in Kapitel 5.2.5.5 detailliert aufgeführt. Zur Optimierung werden die Ausbeute der Granulation, der Böschungswinkel und die Granulatgröße herangezogen.

Die Bedingungen der Optimierung lauten:

- Die Ausbeute sollte mindestens 90 % betragen, größere Ausbeuten sind bevorzugt.
- Der Böschungswinkel darf maximal 36 ° betragen, kleinere Böschungswinkel sind bevorzugt.
- Die Granulatkorngröße D_{32} sollte im Bereich von 300 μm bis 500 μm liegen.

Das Ergebnis der Optimierung, dargestellt in Abbildung 5.31, ergibt eine globale *Desirability* von 0,75. Der Granulationsversuch, der die Vorlagen der Optimierung am besten erfüllt, wird bei einer Heizlufttemperatur (A) von 50 °C, einer Bindemittelkonzentration (C) von 6 % und einer Sprührate (B) von 13 g/min durchgeführt.

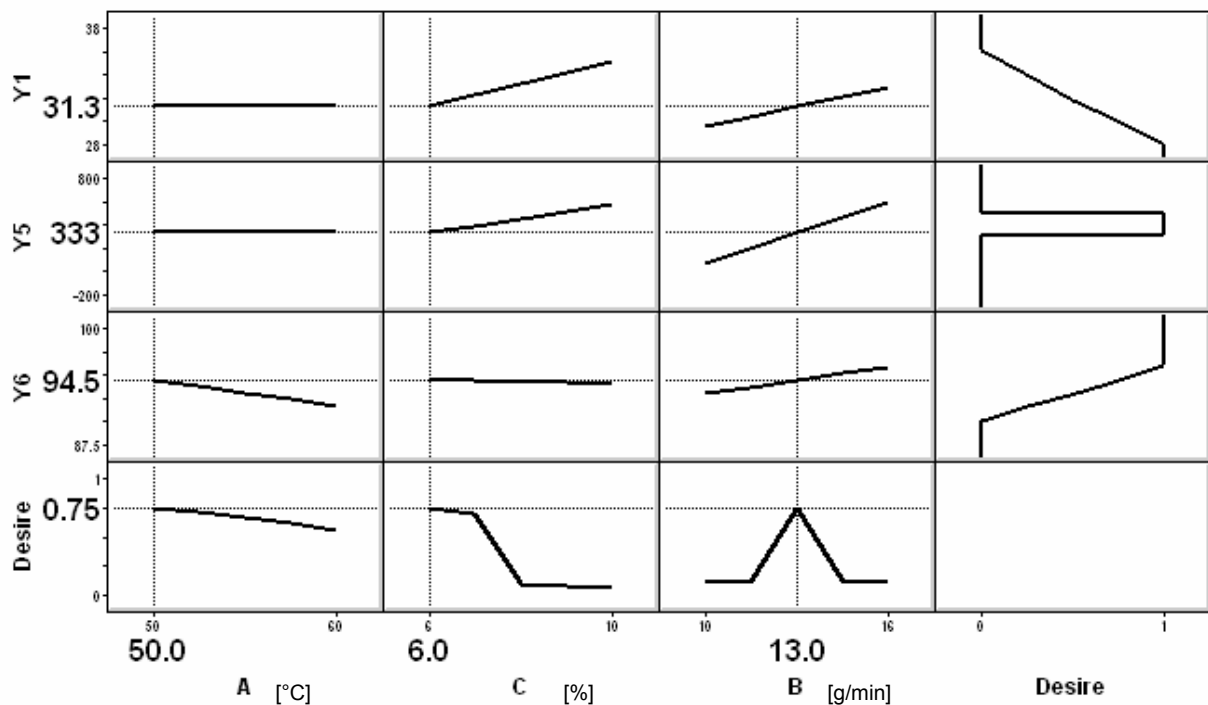


Abb. 5.31 *Desirability* Funktionen zur Findung des optimalen Granulates mit den zuvor definierten Eigenschaften Ausbeute (Y6), Böschungswinkel (Y1) und Granulatgröße (Y5).

Die bei diesen Einstellungen durchgeführte Granulation führt zu optimalen Granulateigenschaften (Ausbeute von 94,5 %, Böschungswinkel von 31,3 ° und eine Granulatgröße von 333 μm).

5.4. Kartoffelstärke

5.4.1. Charakterisierung der Kartoffelstärke

Die verwendete Kartoffelstärke zeigt eine Korngröße von $x_{10}=22,418 \mu\text{m}$, $x_{50}=42,398 \mu\text{m}$ und $x_{90}=73,260 \mu\text{m}$ und weist die in Abbildung 5.32 dargestellte Korngrößenverteilung auf. Kartoffelstärke weist einen Wassergehalt von 7 bis 15 % auf, wobei die hier verwendete Kartoffelstärke einen Wassergehalt von knapp 15 % hat. Weiterhin zeigt Kartoffelstärke eine ausgeprägte Hygroskopizität, d.h. sie vermag bis zu 30 % und mehr Wasser aufzunehmen. Ab einer Temperatur von 62 °C fängt Kartoffelstärke in wässrigem Medium zu quellen an. Der Böschungswinkel der Kartoffelstärke wurde mit der Sieb-Kegel-Methode bestimmt und hat einen Wert von 56,94 °.

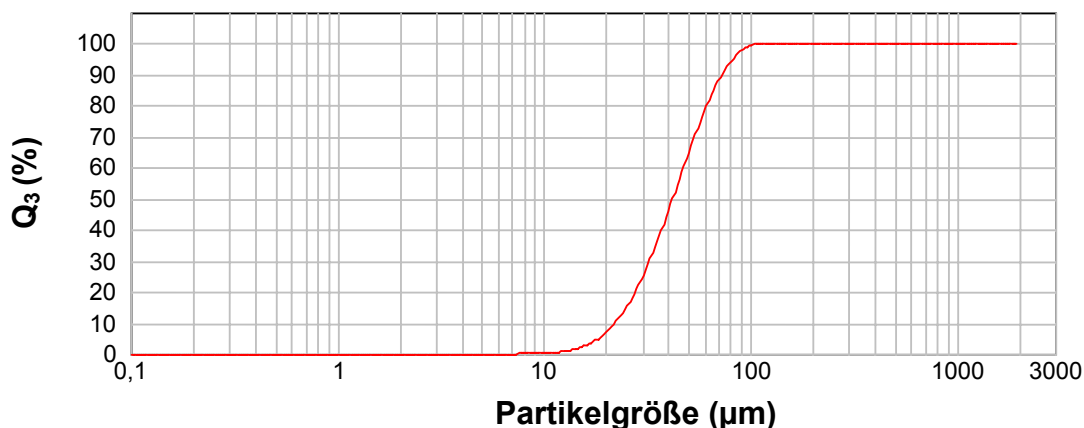


Abb. 5.32 Teilchengrößenverteilung der verwendeten Kartoffelstärke.

5.4.2. Versuchsplan und Granulationsbedingungen

Um den Einfluss der gewählten Prozessparameter auf die Granulation von Kartoffelstärke zu untersuchen, wird wie auch bei der Granulation von Dicalciumphosphat ein 2³-Faktorenversuchsplan (Kapitel 7.8.1) verwendet. Dieses Design erlaubt es, lineare Effekte der Faktoren und deren Wechselwirkungen zu erkennen. Die Niveaus der Faktoren Heizlufttemperatur, Sprühdichte und Bindemittelkonzentration der Granulierflüssigkeit sind in Tabelle

5.9 dargestellt und entsprechen den Faktoren und Niveaus der Granulation von Dicalciumphosphat. Die Granulationszeit beträgt 15 Minuten.

Tab. 5.9 Unabhängige Faktoren des 2³-Faktorenversuchsplans und deren Niveaus

	A	B	C
<i>Level</i>	<i>Heizlufttemperatur</i> [°C]	<i>Sprührate</i> [g/min]	<i>Bindemittelkonzentration</i> [%]
-1	50	10	6
0	55	13	8
+1	60	16	10

Die Niveaus der Faktoren werden so gewählt, dass alle Versuche des Designs zu einer erfolgreichen Granulation führen. Aufgrund der starken Expansion des Wirbelbettes kann auch hier der Volumenstrom nicht als variabler Faktor eingesetzt werden. Der Volumenstrom beträgt bei allen Granulationen in den ersten beiden Minuten 50 m³/h und wird dann auf den geforderten Wert von ca. 60- 70 m³/h eingestellt, um den initialen Pulver-Verlust zu minimieren. Granulationen, die bei hoher Sprührate und gleichzeitig hoher Bindemittelkonzentration durchgeführt werden, benötigen während den letzten fünf Minuten einen höheren Volumenstrom, um eine Fluidisierung der Granulatkörner zu gewährleisten.

Das Design umfasst insgesamt 11 Versuche, die randomisiert durchgeführt werden. In Tabelle 5.10 sind der randomisierte Versuchsplan und die Parametereinstellungen der Kontrollversuche dargestellt.

Tab. 5.10 Randomisierter Versuchsplan für die Wirbelschichtgranulation von Kartoffelstärke. K1 und K2 sind die Einstellungen der Kontrollversuche.

Nr.	Heizlufttemperatur [°C]	Sprührate [g/min]	Bindemittelkonzentration [%]
1	55	13	8
2	50	10	10
3	50	16	10
4	55	13	8
5	60	10	10
6	60	16	6
7	60	16	10
8	50	16	6

Nr.	Heizlufttemperatur [°C]	Sprührate [g/min]	Bindemittelkonzentration [%]
9	60	10	6
10	55	13	8
11	50	10	6
K1	57	15	9
K2	52	11	7

Um den experimentellen Fehler zu bestimmen, wurde der Zentralpunktversuch (grau unterlegt) dreimal durchgeführt. Die Werte der gemessenen Eigenschaften der hergestellten Kartoffelstärke-Granulate sind im Anhang (Kapitel 10.2) aufgeführt.

5.4.3. Auswertung mittels 2³ Faktorenversuchsplan

5.4.3.1. Ausbeute der Granulate

Im Vergleich zu den Granulationen von Granulac 70 bzw. Dicalciumphosphat sind die Ausbeuten der Granulationen von Kartoffelstärke sehr gering. Eine klare Tendenz der Einflüsse der Prozessparameter ist nicht zu erkennen. Keiner der in Abbildung 5.33 dargestellten Effekte ist signifikant. Anhand der Ergebnisse (Kapitel 10.2) wird die höchste Ausbeute (93,47 %) bei niedrigem Heizluftniveau und hohem Niveau der Sprührate erreicht. Die niedrigste Ausbeute (70,76 %) wird bei hoher Heizlufttemperatur und niedriger Sprührate erreicht.

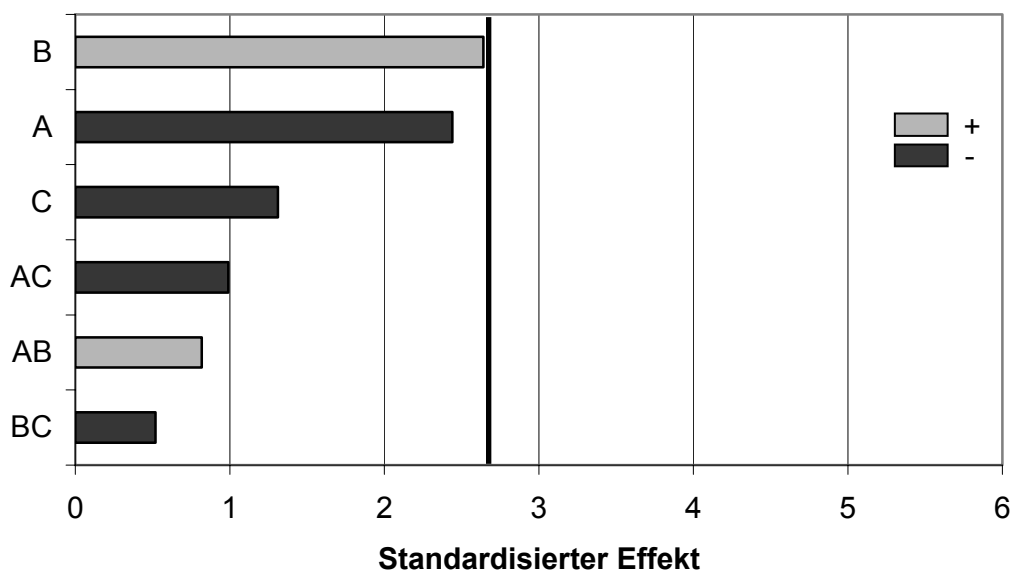


Abb. 5.33 Standardisierte Effekte der Faktoren und deren Interaktionen auf die Ausbeute der Granulation.

Ein Modell zur Vorhersage der Ausbeute kann zwar bestimmt werden, aber nur unter Berücksichtigung aller Faktoren und Interaktionen. Dieses Modell ist aber nicht signifikant. Dennoch erhält man für dieses Modell einen Korrelationskoeffizienten von 0,898. Lässt man die drei Zentralversuche bei der Berechnung des Modells weg, erhält man ein Modell mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,995, was für eine starke Streuung der Zentralversuche spricht. In Abbildung 5.34 lässt sich die große Streuung der Wiederholungsversuche beobachten. Die große Abweichung von der gestrichelt dargestellten Ideallinie und die schlechte Beschreibung der Kontrollversuche sprechen für ein nicht signifikantes Modell. Aufgrund der hohen Wasseraufnahmekapazität der Stärke, wird das eingedüste Wasser sehr schnell aufgenommen. Die Wirbelschicht bleibt daher trocken und die Stärkepartikel können leichter aus der Wirbelschicht ausgetragen werden. Den erhöhten Verlust während der Granulation und das Versagen des statistischen Modells bei der Ausbeute lassen sich durch den erhöhten Wasserbedarf der Stärke erklären.

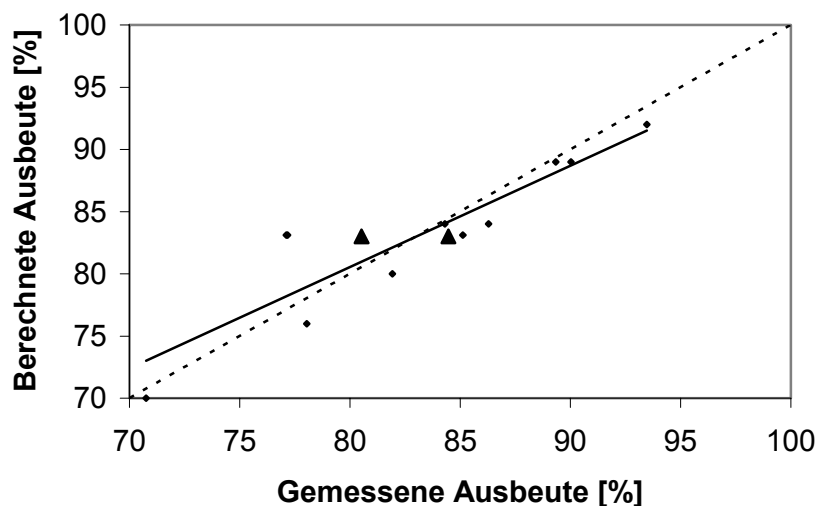


Abb. 5.34 Berechnete gegen gemessene Werte der Ausbeute der Granulation und die Ergebnisse der Kontrollversuche (\blacktriangle).

5.4.3.2. Teilchengrößenverteilung der Granulate

Bei der Auswertung der Korngrößenverteilung der Granulate wurde der Sauterdurchmesser D_{32} der Granulate als Zielgröße eingesetzt. Der Sauterdurchmesser variiert in einem Bereich von 221,525 μm bis 545,057 μm . Obwohl bei der Granulation von Kartoffelstärke und der Granulation von Dicalciumphosphat identische statistische Designs verwendet wurden, erhält man bei der Granulation von Dicalciumphosphat Granulate, die in einem breiteren Korngrö-

ßenbereich liegen (126 µm – 972 µm). Die Haupteffekte, die die Korngröße der Granulate beeinflussen, sind jedoch qualitativ gleich. Der große Unterschied des Korngrößenwachstums der Substanzen kommt vom erhöhten Wasserbedarf der Kartoffelstärke. Der Großteil des mit der Sprühflüssigkeit eingebrachten Wassers wird von der Stärke aufgenommen und steht nicht für den Granulationsprozess zur Verfügung. Für ein ähnliches Granulatwachstum wie bei Dicalciumphosphat ist bei der Kartoffelstärke eine wesentlich höhere Sprührate erforderlich.

In Abbildung 5.35 sind die positiven Effekte der Sprührate und der Bindemittelkonzentration zu sehen. Werden beide Faktoren auf einem hohen Niveau betrachtet, erhöht sich die Granulatgröße um einen größeren Teil, bedingt durch die positive Wechselwirkung zwischen Sprührate und Bindemittelkonzentration. Die Heizlufttemperatur zeigt bei der Granulation von Kartoffelstärke keinen Effekt. Der Zusammenhang der signifikanten Effekte ist in Gleichung 5-10 dargestellt. Die zugehörige Korrelation von berechneten und gemessenen Werten in Abbildung 5.36.

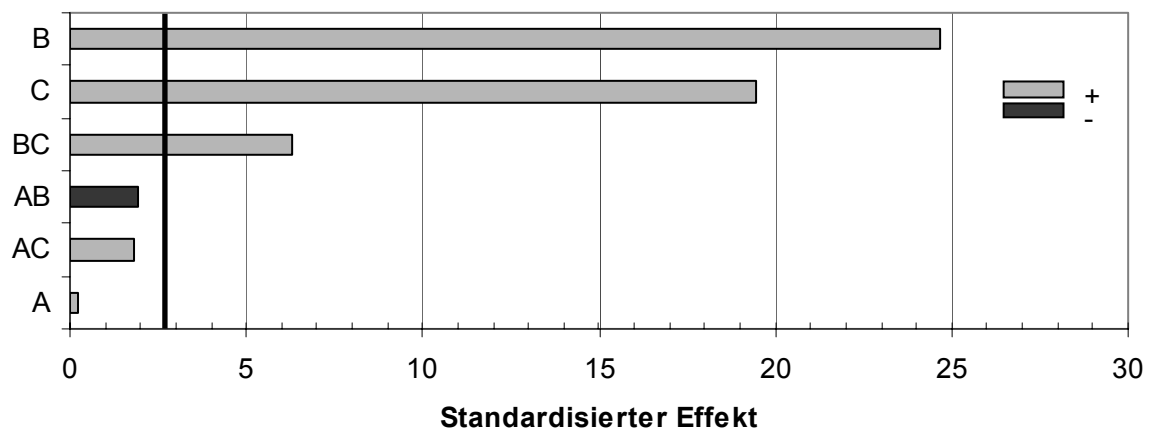


Abb. 5.35 Standardisierte Effekte der Faktoren und deren Interaktionen auf die Partikelgröße D_{32} .

$$D_{32}(\mu\text{m}) = 85,3863 - 0,5036B - 13,9635C + 3,7832BC \quad (\text{Gl.5-10})$$

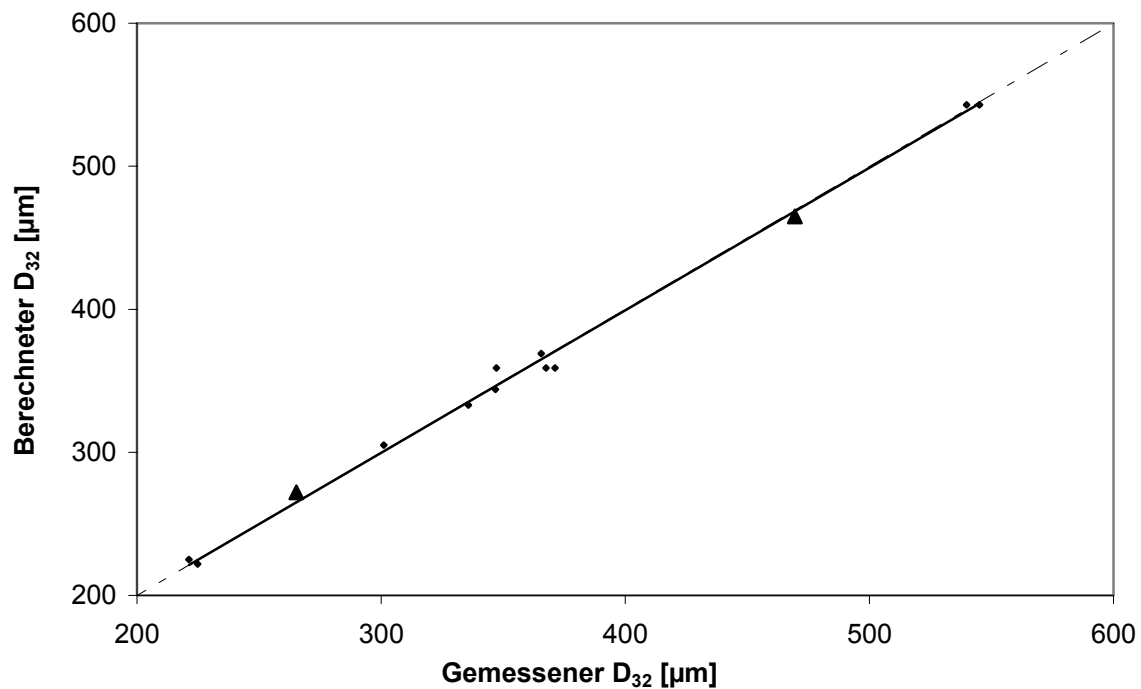


Abb. 5.36 Berechnete gegen gemessene Werte der Partikelgröße D_{32} und die Ergebnisse der Kontrollversuche (▲).

Das verwendete Modell wird durch die gute Korrelation von 0,998 und die gute Anpassung der Kontrollversuche bestätigt. Die Regressionsgerade weicht von der gestrichelten Ideallinie nur geringfügig ab.

5.4.3.3. Böschungswinkel der Granulate

Die Beurteilung der Böschungswinkel der Kartoffelstärkegranulate erweist sich schwieriger als bei den Dicalciumphosphatgranulaten. Die Böschungswinkel liegen alle in einem sehr engen Bereich ($38,68^\circ$ - $41,26^\circ$). Zudem fließen die Kartoffelstärkegranulate schlechter als die Dicalciumphosphat- bzw. Lactosegranulate. Der einzige signifikante Effekt ist der Einfluss der Bindemittelkonzentration (Abbildung 5.37). Wird dieser Parameter erhöht, erhöht sich auch der Böschungswinkel der Granulate.

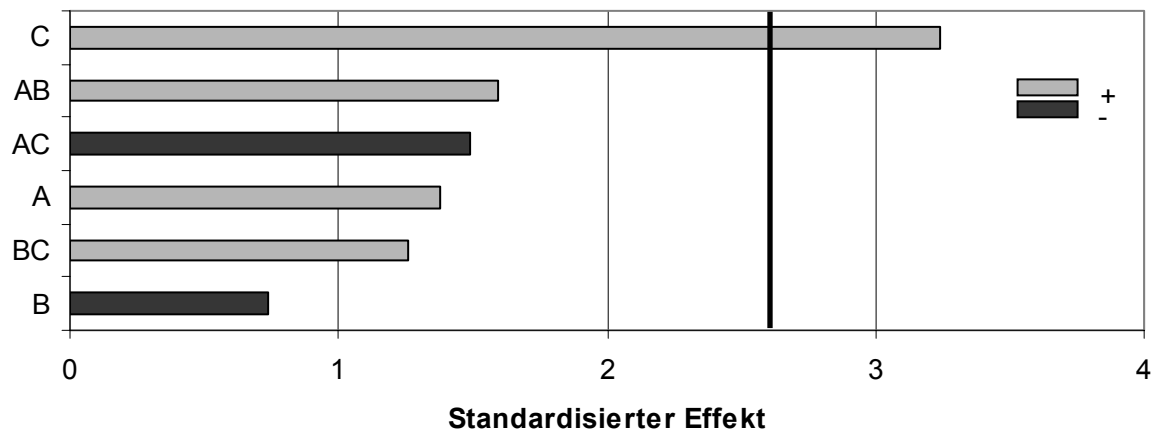


Abb. 5.37 Standardisierte Effekte der Faktoren und deren Interaktionen auf den Böschungswinkel.

Ein Modell, basierend auf den signifikanten Effekten, beschreibt die Böschungswinkel der Granulate nur sehr schlecht (Korrelationskoeffizient von 0,672). Bei Berücksichtigung aller Effekte wird ein Modell erhalten, das die Daten des Böschungswinkels wesentlich besser beschreibt (Korrelationskoeffizient von 0,910). Die Korrelation von berechneten und gemessenen Werten des Böschungswinkels ist in Abbildung 5.38 dargestellt und bestätigt die Abweichung im Modell. Eine starke Abweichung der Kontrollversuche ist jedoch nicht zu erkennen. Wie schon bei der Ausbeute versagt auch hier das statistische Modell bei den gewählten Bedingungen.

In Abbildung 5.39 sind rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen zweier, bei unterschiedlichen Bedingungen hergestellter Kartoffelstärke-Granulate dargestellt. Abbildung 5.39a zeigt ein Granulat mit einer geringen Granulat Korngröße und einem kleineren Böschungswinkel von 40,36°, Abbildung 5.39b zeigt ein Granulat mit einer großen Granulat Korngröße und einem größeren Böschungswinkel von 41,26°, jeweils aufgenommen mit einer 50 fachen Vergrößerung. Ein struktureller Unterschied zwischen beiden Granulaten ist nicht vorhanden. Aus diesem Grund liegen die Böschungswinkel der Granulate alle in einem sehr engen Bereich.

5.4.3.4. Optimierung der Prozessbedingungen

Die Optimierung der Granulation von Kartoffelstärke wird analog der Optimierung der Lactose- bzw. Dicalciumphosphatgranulate durchgeführt. Die Berechnung der *Desirability* ist in Kapitel 5.2.5.5 detailliert aufgeführt. Zur Optimierung werden die Ausbeute der Granulation, der Böschungswinkel und die Granulatgröße mit den vorher beschriebenen Optimierungskriterien herangezogen. Da die Böschungswinkel der Kartoffelstärkegranulate allesamt in einem Bereich von weit über 36 ° liegen, können die Optimierungskriterien nicht erfüllt werden. Aus diesem Grund würde die Optimierung der Granulation zu einer *Desirability* von 0 führen. Das heißt, im verwendeten Arbeitsbereich lässt sich kein Granulat mit optimalen Eigenschaften herstellen.

Der kleinste Böschungswinkel, der im Arbeitsbereich erreicht werden kann liegt bei 38,7 °. Dieses Granulat wird bei einer Heizlufttemperatur von 50 °C, einer Sprütrate von 16 g/min und einer Bindemittelkonzentration von 6 % hergestellt und hat eine Granulat Korngröße D_{32} von 357 µm. Die Ausbeute beträgt in diesem Fall 92 %.

5.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Im vorliegenden Kapitel werden statistische Verfahren zur Optimierung der Wirbelschichtgranulation von drei Substanzen im Hüttlin Kugelcoater beschrieben. Granulac 70 (α -Lactose-Monohydrat), eine wasserlösliche Substanz, wird anhand eines 2^4 Central Composite Designs untersucht. Die beiden anderen Substanzen Dicalciumphosphat, eine wasserunlösliche Substanz, und Kartoffelstärke, eine Substanz, die sehr viel Wasser unter Quellung aufnehmen kann, werden anhand eines 2^3 Faktorenversuchsplanes untersucht. Am Beginn der Granulation zeigen Dicalciumphosphat und Kartoffelstärke eine starke, Lactose hingegen eine sehr geringe elektrostatische Aufladung. Trotz der sehr geringen Ausgangskorngröße des Dicalciumphosphates lässt es sich aufgrund seiner hohen Dichte sehr gut fluidisieren.

Die Granulat Korngröße, als wichtigste Granulateigenschaft, hängt direkt von der Feuchtigkeit in der Wirbelschicht ab. Die Sprütrate, die Heizlufttemperatur und auch der Volumenstrom der Prozessluft beeinflussen direkt die Feuchtigkeit im Wirbelbett. Ist die Feuchtigkeit im Wirbelbett sehr hoch, bilden sich an der Oberfläche der Partikel mehr Feuchtigkeitsbrücken aus, die letztendlich zu Feststoffbrücken bzw. Klebstoffbrücken aushärten. Bei erhöhter Feuchtigkeit ist somit eine erhöhte Granulatgröße gegeben. Die Sprütrate übt den größten Einfluss auf die Feuchtigkeit und somit auf die Granulatgröße aus, was durch die Vorversu-

che gezeigt werden kann. Dicalciumphosphat zeigt als wasserunlösliche Substanz das stärkste Granulatwachstum, Kartoffelstärke das geringste. Aufgrund der Fähigkeit der Kartoffelstärke, viel Wasser aufzunehmen, steht an der Oberfläche der Partikel weniger Feuchtigkeit zur Verfügung, um den Granulataufbau zu fördern. Um bei der Granulation der Kartoffelstärke ein erhöhtes Granulatwachstum erzielen zu können, wäre eine wesentlich höhere Sprütrate erforderlich. Physikalische Modelle, die auf einem Benetzungsmodell basieren, berücksichtigen die hohe Wasseraufnahmekapazität der Kartoffelstärke nicht. Eine Berechnung des Granulatwachstums würde zu größeren Granulatkorngrößen führen.

Die Untersuchung der Ausbeute der Granulationen von Granulac 70 zeigt die gleichen Tendenzen, wie schon in Kapitel 4 beobachtet. Um den Verlust während den Granulationen niedrig zu halten, werden die ersten beiden Minuten der Granulation bei verringertem Volumenstrom der Zuluft durchgeführt und anschließend auf den Sollwert eingestellt. So lassen sich Verluste durch Austragung von Feinanteil vermeiden. Die Kartoffelstärke kann nur unter großen Verlusten granuliert werden. Der Grund hierfür liegt in der hohen Wasseraufnahmekapazität der Stärke, die dazu führt, dass die Wirbelschicht zu trocken ist und es letztlich zu einem erhöhten Abrieb und Austrag aus der Wirbelschicht kommt. Fast alle Granulationen zeigen eine Ausbeute unter 90 %, wobei keine signifikanten Effekte zu beobachten sind. Im Gegensatz dazu zeigt die Granulation von Dicalciumphosphat sehr hohe Ausbeuten, die größtenteils weit über 90 % liegen.

Die durch die statistische Versuchsplanung aufgestellten Modelle beschreiben die Granulatoreigenschaften sehr genau. Die Kontrollversuche werden durch die verwendeten Modelle exakt vorhergesagt. Jedoch sind Modelle, die die Ausbeute der Granulation von Kartoffelstärke und den Böschungswinkel dieser Granulate beschreiben, nicht in der Lage, den gesamten untersuchten Bereich exakt zu erfassen. Der Grund hierfür liegt in dem zu engen Bereich der Parametereinstellungen. Eine Erweiterung des Arbeitsbereiches (insbesondere der Sprütrate) würde zu besser beschreibenden Modellen führen.

Durch die statistische Versuchsplanung lässt sich zeigen, dass die Sprütrate und die Bindemittelkonzentration die wichtigsten Parameter bei der Herstellung von Granulaten mit definierter Korngröße und Böschungswinkel sind. Diese beiden Parameter zeigen die größten Effekte auf die Granulatoreigenschaften und somit können die Eigenschaften wie Partikelgröße und Böschungswinkel vorwiegend durch die Wahl dieser Parameter eingestellt werden. Der Einfluss der Heizlufttemperatur ist geringer. Die Variation in 5 °C Schritten reicht für signifikante Unterschiede nicht aus. Wird die Heizlufttemperatur wie bei Lactose in einem größeren Bereich variiert, werden signifikante, aber meistens kleine Effekte der Heizlufttemperatur festgestellt.

Letztendlich lässt sich sagen, dass Dicalciumphosphat und Granulac 70 sich zu frei fließenden Granulaten einer vorherbestimmbaren Korngröße verarbeiten lassen. Die Ausbeuten der Granulationen dieser Substanzen sind in der Regel sehr hoch. Die Granulation von Kartoffelstärke führt hingegen fast immer zu hohen Verlusten von bis zu 30 % und zu Granulaten mit einem schlechteren Fließverhalten. Die statistischen Modelle dieser Zielgrößen versagen bei der Granulation von Kartoffelstärke.

Die statistische Versuchsplanung ist geeignet, die Granulation einer Substanz in einem bestimmten Gerät unter zuvor definierten Bedingungen zu beschreiben.

Kapitel 6

Tablettierung der Granulate und Einbeziehung in die statistische Versuchsplanung

6.1. Einleitung

Der Zusammenhang zwischen den bei den Wirbelschichtgranulationen herrschenden Bedingungen und den Tabletteneigenschaften ist von großer Bedeutung. Einen wesentlichen Einfluss auf die Tabletteneigenschaften, insbesondere die Tablettenbruchfestigkeit, hat die Menge an Bindemittel in den Granulaten (Davies und Gloor 1972). Sie determiniert weiterhin die Granulatkorngröße, das Fließverhalten und die Porosität der Granulate. Liske und Möbus (1968) vergleichen die Wirbelschichtgranulation mit der herkömmlichen Nassgranulierung. Die Wirbelschichtgranulate zeigen eine porösere Struktur und lassen sich zu schneller zerfallenden Tabletten verpressen. Bei gleichem Pressdruck liefert ein Wirbelschichtgranulat festere Tabletten als ein herkömmliches Granulat. Kristensen und Schaefer (1987) führen die erhöhte Tablettenfestigkeit auf eine, um die einzelnen Granulatkörner gebildete, Bindemittelhülle zurück, die den Zusammenhalt der Partikel verstärkt. Eine gleichmäßige Bindemittelverteilung in den Granulaten ist von Vorteil und hat einen großen Einfluss auf die Verpressbarkeit dieser Granulate (Seager et al. 1981, Wikberg und Alderborn 1993).

In diesem Kapitel wird der Zusammenhang zwischen Granulationsparametern und Tabletteneigenschaften unter Einsatz statistischer Modelle untersucht.

6.2. Tablettierung der Lactosegranulate und Auswertung mittels Central Composite Design

Die Tablettierung der Lactosegranulate wird, wie in Kapitel 7.6 dargestellt, auf einer Rundläuferpresse Korsch PH 103 durchgeführt. Zur internen Schmierung wird den Granulaten 1 % Magnesiumstearat untergemischt. Bei Presskräften von 5, 10, 15, 20 und 25 kN werden jeweils 30 Sekunden lang Tabletten gepresst. Die Presskraft wird während dieser Zeit aufgenommen und statistisch ausgewertet. Je Presskraft-Niveau werden 10 Tabletten gewogen und ihre Bruchfestigkeit gemessen. Die Tablettengewichte ergeben einen Mittelwert von 330,85 mg mit einer Standardabweichung von 8,78 mg. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der eingestellten Presskraft und der Bruchfestigkeit der Tabletten. Um die

Geometrie der Tabletten mit einzubeziehen, wird die Presskraft in den Pressdruck und die Bruchfestigkeit in die *Tensile Strength* (Zugfestigkeit) umgerechnet. Die erhaltenen Pressdruck-Zugfestigkeits-Profile bestätigen den linearen Zusammenhang dieser Größen. Die bei der höchsten Presskraft hergestellten Tabletten erreichen ausreichende Tablettenhärten von 74,1 N bis 111,6 N.

Die Auswertung der Zugfestigkeit (Tensile strength) der Tabletten kann anhand der Steigung aus dem Pressdruck-Zugfestigkeitsprofil oder der Zugfestigkeit bei einem bestimmten Pressdruck durchgeführt werden. Die Ergebnisse beider Auswertungen sind identisch. Aus diesem Grund wird zur Auswertung die Zugfestigkeit bei einem Pressdruck von 300 MPa herangezogen. Diese variiert bei den durchgeführten 108 Versuchen zwischen 1,56 und 2,25 N/mm². Die Reproduzierbarkeit, bestimmt durch die 36 Zentralpunktversuche, ist hoch. Der Mittelwert der Zugfestigkeit der Zentralpunktversuche bei 300 MPa Pressdruck beträgt 1,94 N/mm² ± 0,09 N/mm² (entsprechend 98,83 N ± 6,26 N).

Die Zugfestigkeit wird als Zielgröße in das in Kapitel 5.2 verwendete statistische Design eingesetzt. Die gemessenen Effekte der Faktoren, deren Interaktionen und die quadratischen Einflüsse werden in Abbildung 6.1 dargestellt.

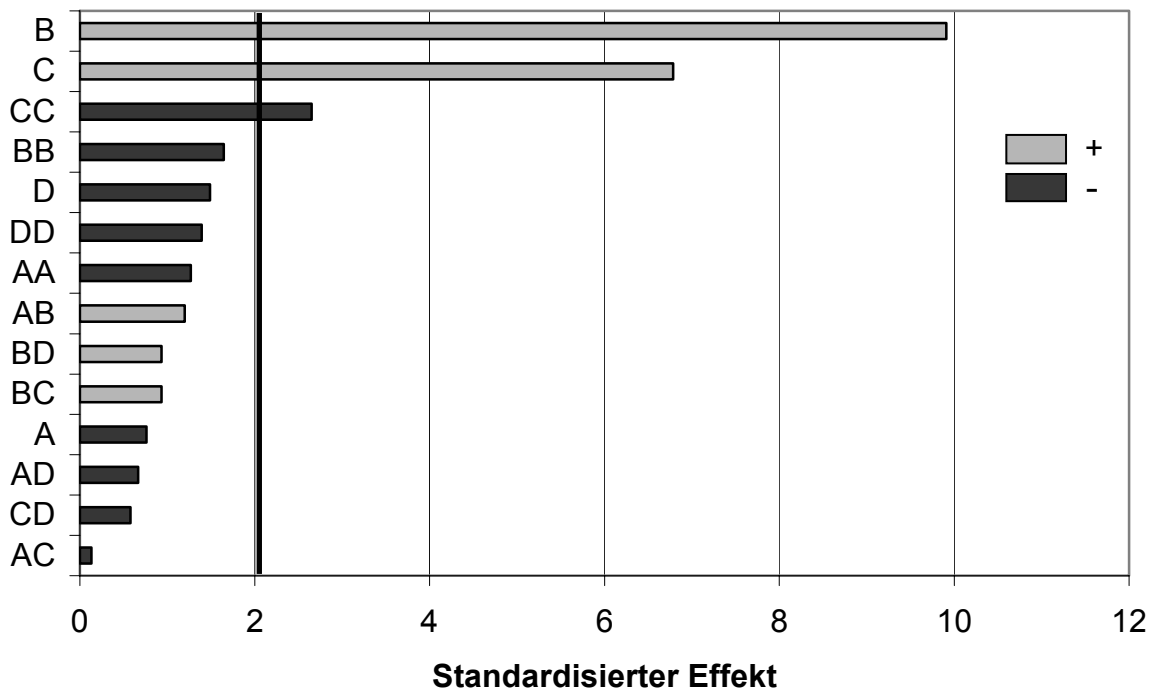


Abb. 6.1 Standardisierte Effekte der Faktoren, Interaktionen und quadratischer Terme auf die Zugfestigkeit (*Tensile Strength*) der Tabletten bei 300 MPa Pressdruck.

Eine Erhöhung der Sprütrate (B) und der Bindemittelkonzentration (C) bewirkt ein Ansteigen der Tablettenhärte (Y19). Durch den negativen quadratischen Term der Bindemittelkonzentration wird der Haupteffekt der Bindemittelkonzentration abgeschwächt. Dies ist in der Darstellung der Antwortfläche in Abbildung 6.2 anhand der Wölbung der Fläche deutlich zu erkennen.

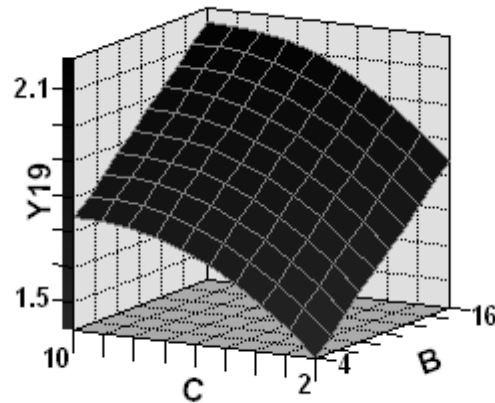


Abb. 6.2 Antwortfläche der Zugfestigkeit (Y19) in Abhängigkeit von der Sprütrate (B) und der Bindemittelkonzentration (C). Die Heizlufttemperatur und der Volumenstrom werden auf ihren Zentralniveaus konstant gehalten.

Das verwendete Modell (Gl. 6-1) zur Beschreibung der Zugfestigkeit der Tabletten stellt den Zusammenhang zwischen den signifikanten Effekten den untersuchten Faktoren dar.

$$\text{Zugfestigkeit (N/mm}^2\text{)} = 1,0589 + 0,0379B + 0,1180C - 0,0066CC \quad (\text{Gl. 6-1})$$

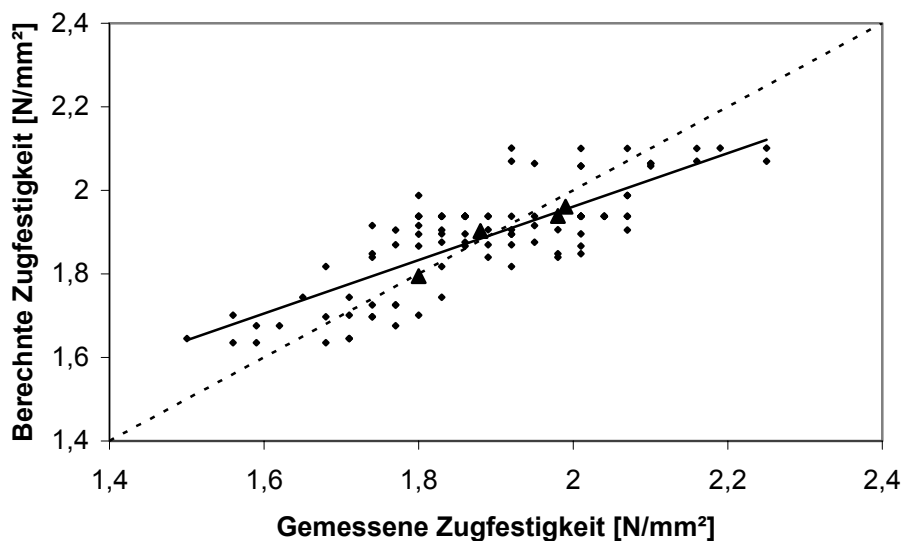


Abb. 6.3 Berechnete gegen gemessene Werte der Zugfestigkeit und die Ergebnisse der Kontrollversuche (▲).

Die berechneten Werte werden in Abbildung 6.3 den gemessenen Werten gegenübergestellt. Der Korrelationskoeffizient von 0,799 zeigt die schlechte Anpassung des Modells. Ein Grund hierfür liegt in den beträchtlichen Unterschieden der drei Wiederholungen mit unterschiedlichen Lactose-Chargen. Der erste Durchgang allein betrachtet zeigt einen Korrelationskoeffizienten von 0,888. Die rel. Standardabweichung der Zentralpunktversuche liegt bei 4,6 %. Bei Betrachtung des zweiten bzw. dritten Durchganges fallen die geringere Streuung in den Zentralpunktversuchen von 1,9 % bzw. 1,6 % auf. Daraus folgen wesentlich bessere Korrelationskoeffizienten von 0,962 bzw. 0,964. Bei Betrachtung der einzelnen Durchgänge werden weitere signifikante Effekte, die aber im Verhältnis zu den Effekten der Sprührate und Bindemittelkonzentration eher klein sind, beobachtet. Bei der Optimierung der Prozessbedingungen wird das oben beschriebene, alle drei Durchgänge umfassende Modell verwendet.

6.3. Tablettierung der Dicalciumphosphatgranulate und Auswertung mittels 2³ Faktorenversuchsplan

Die Tablettierung erfolgt analog der Tablettierung der Lactosegranulate. Zur internen Schmierung werden 1,5 % Magnesiumstearat den Granulaten untergemischt. Die Tabletten Gewichte ergeben einen Mittelwert von 531,21 mg mit einer Standardabweichung von 8,73 mg. Prozentual gesehen ist die Standardabweichung der Tablettengewichte im Vergleich zur Lactose geringer. Der Grund hierfür liegt in den besseren Fließigenschaften der Dicalciumphosphatgranulate. Die Pressdruck-Zugfestigkeitsprofile zeigen ebenfalls einen linearen Zusammenhang. Die Tablettierung der Dicalciumphosphatgranulate ergibt bei gleichem Pressdruck im Vergleich zur Tablettierung der Lactosegranulaten eine höhere Tablettenfestigkeit. Die Zugfestigkeit bei einem Pressdruck von 300 MPa liegt im Bereich von 1,83 bis 2,73 N/mm² (entsprechend 98,8 N – 138,2 N). Die Wiederholungen des Zentralpunktversuches ergeben eine geringere Streuung um den Mittelwert (2,39 N/mm² ± 0,02 N/mm²).

In Abbildung 6.4 sind die standardisierten Effekte der untersuchten Faktoren dargestellt. Die Bindemittelkonzentration (C) zeigt den größten Effekt auf die Tablettenhärte. Der zweite signifikante Effekt zeigt die Sprührate (B). Bei Erhöhung dieser Parameter erhöht sich auch die Zugfestigkeit der Tabletten. Die weiteren Effekte der Faktoren und Interaktionen sind nicht signifikant.

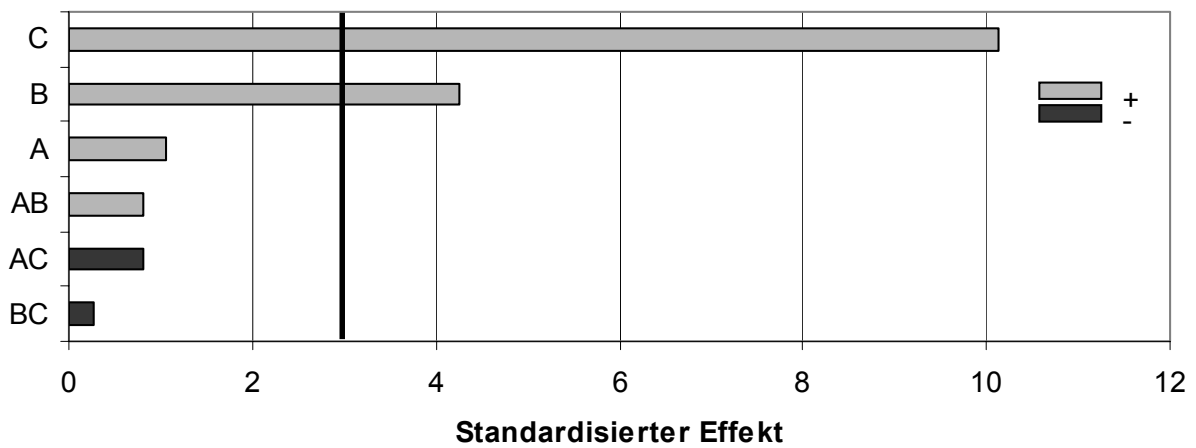


Abb. 6.4 Standardisierte Effekte der Faktoren und deren Interaktionen auf die Zugfestigkeit (Tensile Strength) bei 300 MPa Pressdruck.

Abbildung 6.5 gibt auf der Basis der Gleichung 6-2 den Zusammenhang zwischen der gemessenen und der berechneten Zugfestigkeit (Tensile strength) wieder.

$$\text{Zugfestigkeit (N/mm}^2\text{)} = 0,6555 + 0,04B + 0,1425C \quad (\text{Gl. 6-2})$$

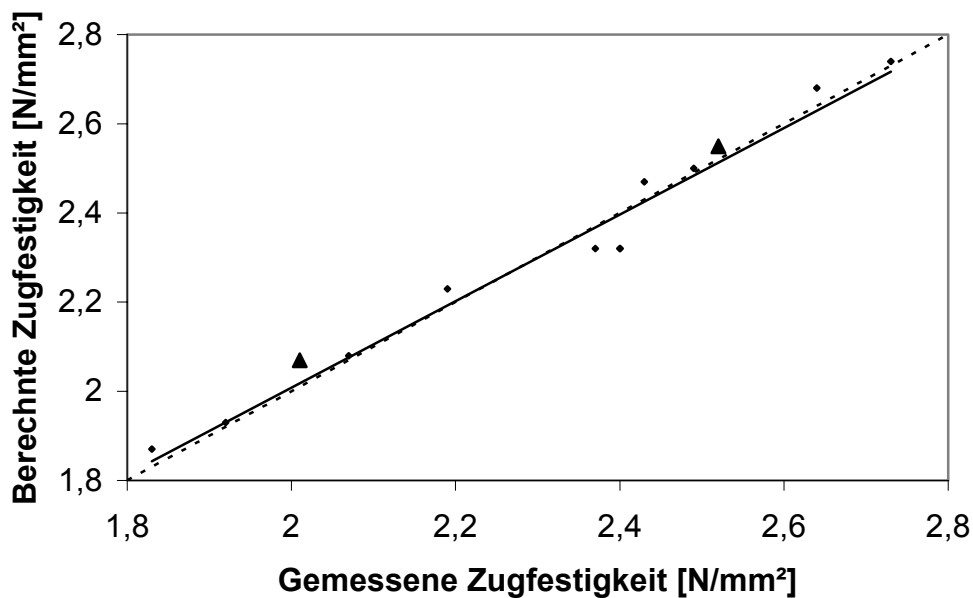


Abb. 6.5 Berechnete gegen gemessene Werte der Zugfestigkeit der Tabletten und die Ergebnisse der Kontrollversuche (▲).

6.4. Tablettierung der Kartoffelstärkegranulate und Auswertung mittels 2³ Faktorenversuchsplan

Die Tablettierung erfolgt analog der Tablettierung der Lactose- bzw. der Dicalciumphosphatgranulate. Zur internen Schmierung wird den Granulaten 1,0 % Magnesiumstearat untergemischt. Die Tablettengewichte ergeben einen Mittelwert von 325,66 mg mit einer Standardabweichung von 11,57 mg. Aufgrund der relativ schlechten Fließfähigkeit der Granulate ist die Streuung der Tablettengewichte im Vergleich zu Lactose bzw. Dicalciumphosphat wesentlich höher. Das Pressdruck-Zugfestigkeitsprofil zeigt keinen linearen Zusammenhang, sondern geht ab einem Pressdruck von ca. 70 - 100 MPa in einen asymptotischen Kurvenverlauf über. Untersuchungen auf einer instrumentierten Exzenterpresse EK2 (Dressler 2002) zeigen eine Überkompression der Kartoffelstärkegranulate, die zu einer Stagnation der Tablettenhärte bei steigendem Pressdruck führt. Ein Indiz für die Überkompression ist das Überschreiten der wahren Dichte durch die scheinbare Dichte ab einem Pressdruck von ca. 60 bis 70 MPa. Abbildung 6.6 zeigt das aufgenommene Heckel-Diagramm bei einem geringen Pressdruck von max. 18 MPa.

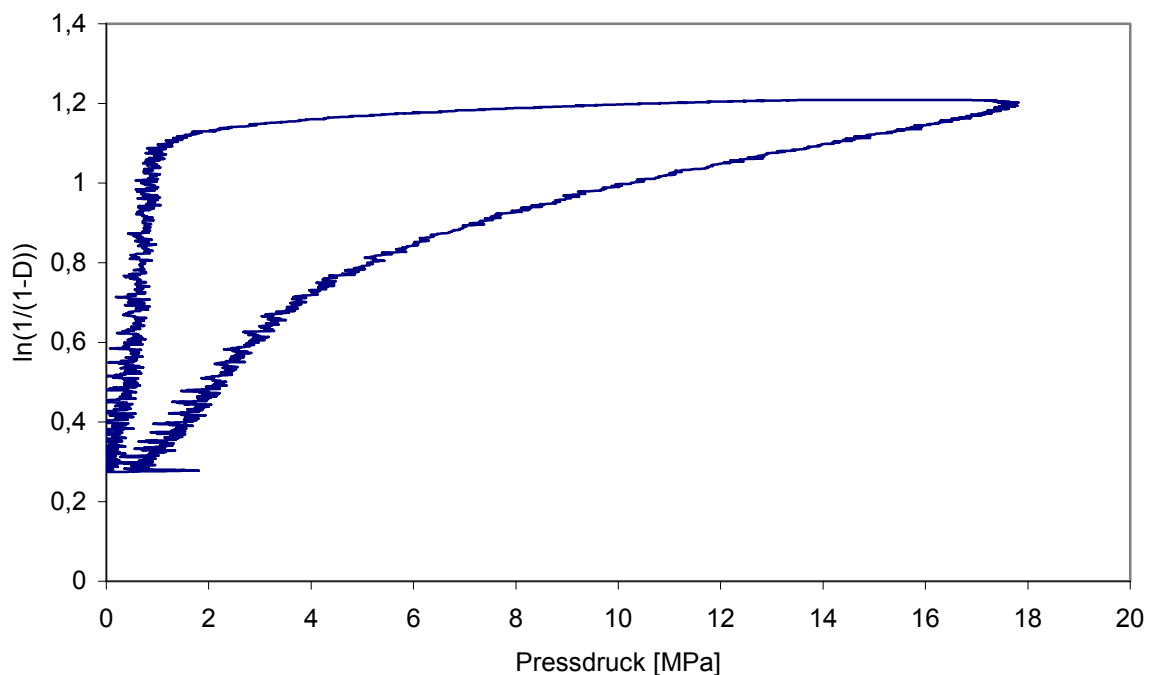


Abb. 6.6 Heckel-Diagramm eines Kartoffelstärkegranulates bei einem geringen max. Pressdruck. Die scheinbare Dichte liegt weit unterhalb der wahren Dichte.

Wird der maximale Pressdruck stark erhöht, nähert sich die scheinbare Dichte der wahren Dichte an und es resultiert ein typisches bauchförmiges Heckel-Diagramm, dargestellt in Abbildung 6.7.

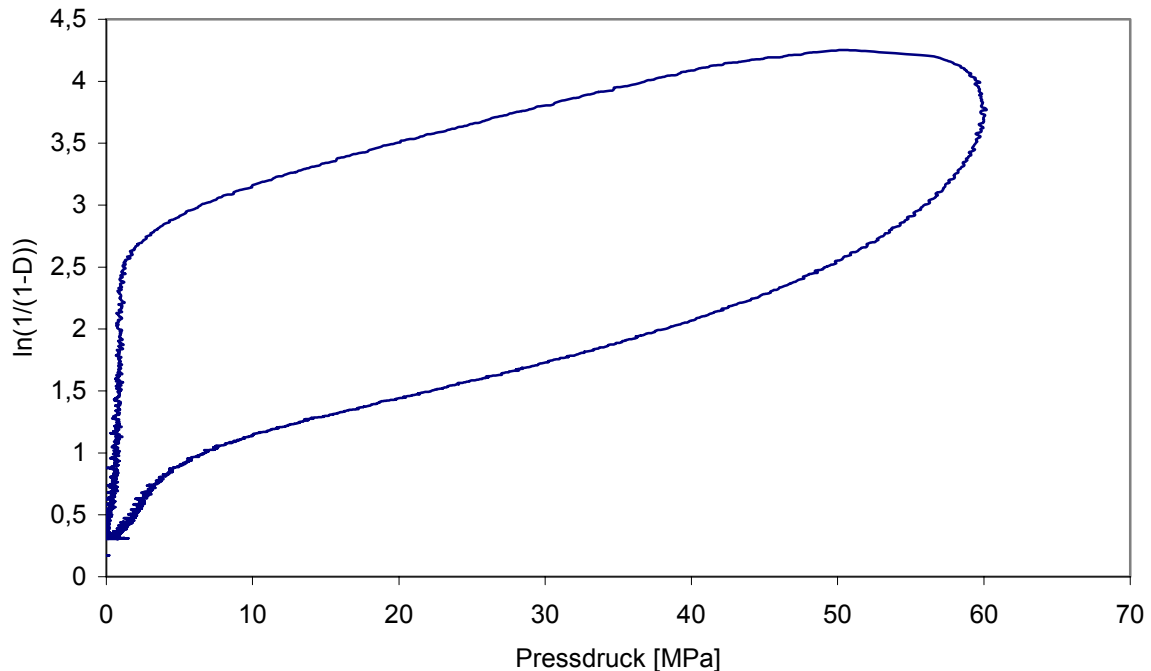


Abb. 6.7 Heckel-Diagramm eines Kartoffelstärkegranulates bei einem höheren maximalen Pressdruck (ca. 60 MPa). Die scheinbare Dichte nähert sich der wahren Dichte an.

Die Kartoffelstärke-tabletten sind sehr weich. Die Bruchfestigkeit liegt bei einem Pressdruck von 300 MPa in einem Bereich von 14,8 N bis 41,9 N was einer Zugfestigkeit von 0,288 N/mm² bis 0,832 N/mm² entspricht. Die Schwankungen der Zugfestigkeiten des Zentralpunktversuches sind, bedingt durch die größeren Massenschwankungen, höher. Der Mittelwert der Zentralpunktversuche liegt bei 0,613 N/mm² ± 0,054 N/mm².

Die Auswertung der Tablettierung der Kartoffelstärkegranulate ergibt bei Verwendung der Zugfestigkeit bei 300 MPa Pressdruck als Zielgröße zwei signifikante Faktoren. Wie in Abbildung 6.8 dargestellt zeigt die Sprührate (B) den größten Effekt auf die Tablettenhärte. Einen weniger stark ausgeprägten Effekt zeigt die Bindemittelkonzentration (C) der Granulierflüssigkeit. Werden diese Faktoren erhöht, so steigt die Zugfestigkeit (Tensile strength) der Tabletten.

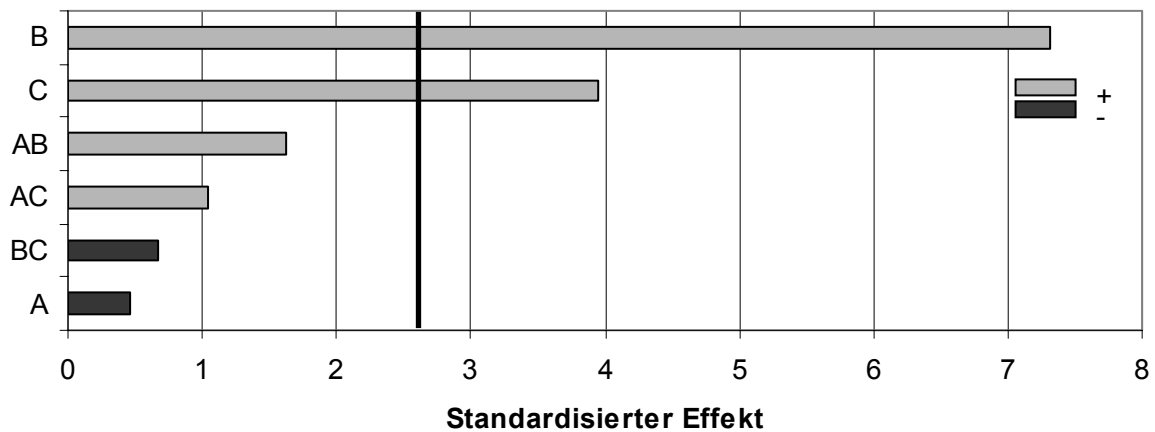


Abb. 6.8 Standardisierte Effekte der Faktoren und deren Interaktionen auf die Zugfestigkeit (Tensile strength) der Tabletten bei 300 MPa Pressdruck.

Das Modell zur Vorhersage der Zugfestigkeit der Tabletten wird in Gleichung 6-3 dargestellt.

$$\text{Zugfestigkeit (N/mm}^2\text{)} = -0,3480 + 0,0476B + 0,0386C \quad (\text{Gl. 6-3})$$

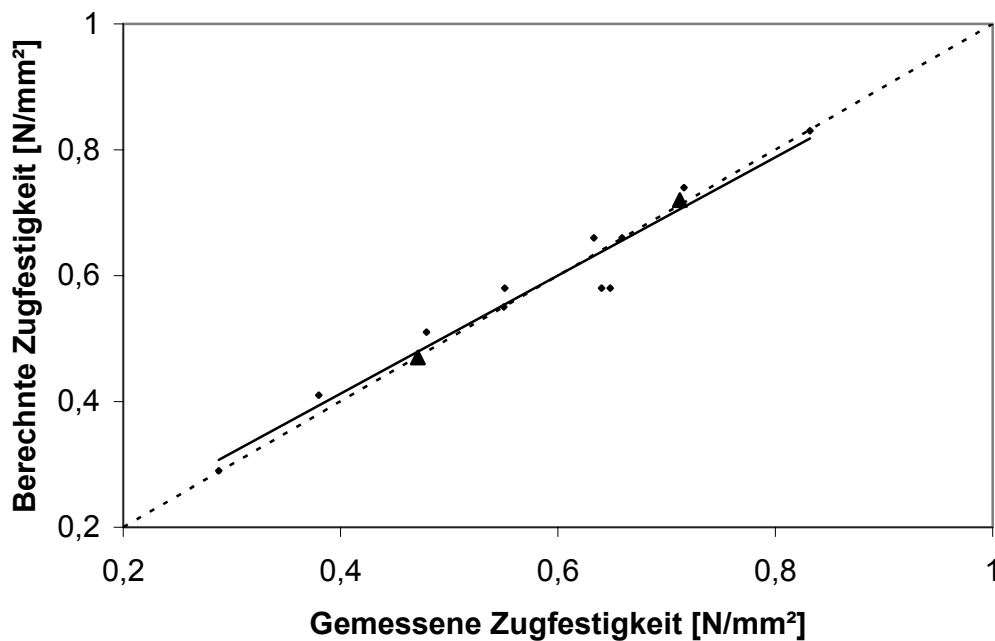


Abb. 6.9 Berechnete gegen gemessene Werte der Zugfestigkeit der Tabletten und die Ergebnisse der Kontrollversuche (▲).

Die Korrelation von berechneten und gemessenen Werten der Zugfestigkeit, dargestellt in Abbildung 6.9, bestätigt durch den hohen Korrelationskoeffizienten von 0,974 das verwendete Modell. Die Kontrollversuche werden exakt vorhergesagt.

6.5. Optimierung der Granulationsbedingungen anhand der Granulat- und Tabletteneigenschaften

Im Kapitel 5 werden die Eigenschaften der Granulate von Lactose, Dicalciumphosphat und Kartoffelstärke optimiert. Als zusätzliche Größe zur Optimierung der Granulation wird in diesem Kapitel die Tablettenhärte (Zugfestigkeit) verwendet. Durch die in Kapitel 5.2.5.5 beschriebenen *Desirability*-Funktionen wird das Granulat mit der höchsten *Desirability* ermittelt. Weiterhin wird durch Übereinanderlagerung von Contour-Plots die Schnittmenge ermittelt, die die optimalen Granulat- und Tabletteneigenschaften ergeben. Anhand der Lage und Größe der Schnittmenge können die Grenzen der Parametereinstellungen gefunden werden. Die Bedingungen der Granulat- und Tabletteneigenschaften zur Optimierung werden wie folgt gewählt.

- **Die Granulatausbeute sollte mindestens 90 % betragen, größere Ausbeuten sind bevorzugt.**
- **Der Böschungswinkel darf maximal 36 ° betragen, kleinere Böschungswinkel sind bevorzugt.**
- **Die Granulatgröße D_{32} sollte im Bereich von 300 μm bis 500 μm liegen.**
- **Die Zugfestigkeit der Tabletten sollte im Bereich von 1,5 bis 2,5 N/mm^2 liegen, jedoch sind größere Werte bevorzugt.**

6.5.1. Auswertung über *Desirability*-Funktionen

Über *Desirability*-Funktionen werden die Einstellungen der Granulationsparameter gefunden, die die Bedingungen der Granulat- bzw. Tabletteneigenschaften am besten erfüllen. Lediglich bei der Granulation der Kartoffelstärkegranulate kann mit obigen Optimierungskriterien keine Optimierung durchgeführt werden. Die Böschungswinkel der Kartoffelstärkegranulate liegen allesamt über 36 °, die Zugfestigkeiten der Tabletten weit unter 1,5 N/mm^2 . Die Kartoffelstärke zeigt während des Pressvorganges ein elastisches Pressverhalten und ist nicht in der Lage, stabile Bindungen zu bilden. Eine höhere Tablettenzugfestigkeit bei Kartoffelstärkegranulaten wäre durch Veränderung der Granulationsparameter des Designs (höheres Niveau der Sprütrate und der Bindemittelkonzentration) möglich.

In Tabelle 6.1 ist das Ergebnis der Optimierung für Lactose und Dicalciumphosphat dargestellt. Bei beiden Substanzen lässt sich bei der optimalen Parametereinstellung kein großer Unterschied erkennen. Es wird jeweils eine Heizlufttemperatur von 50 °C benötigt, wie auch

eine relativ hohe Sprühdrate und eine Bindemittelkonzentration auf den niedrigeren Niveaus der Designs. Lactose und Dicalciumphosphat zeigen annähernd die gleiche *Desirability*. Dies ist ein Anzeichen dafür, dass die Zone, in der die Prozessparameter variiert werden können, aber dennoch im optimalen Bereich liegen, ungefähr gleich groß ist. Bei der Optimierung der Granulation von Lactose ist ersichtlich, dass die optimalen Parametereinstellungen an den Grenzen des gewählten Designs liegen. Eine Erweiterung des Designs ist jedoch durch den Arbeitsbereich des Gerätes und einem möglichen Überfeuchten der Wirbelschicht nicht möglich.

Tab. 6.1 Ergebnis der Optimierung der Prozessparameter Heizlufttemperatur (A), Sprühdrate (B), Bindemittelkonzentration (C) und Volumenstrom (D) durch die Desirability-Funktionen, und die korrespondierenden Eigenschaften Ausbeute (Y1), Böschungswinkel (Y2), Granulatgröße (Y3) und Zugfestigkeit der Tabletten (Y4).

	A	B	C	D	Y1	Y2	Y3	Y4	<i>Desirability</i>
Lactose	50	16	2	90	99	32,4	358	1,88	0,71
Dicalciumphosphat	50	13	6	-	93,6	31,3	333	2,03	0,77

Mit den gleichen Bedingungen werden in Kapitel 6.5.2 die Bereiche der optimalen Granulat- und Tabletteneigenschaften der jeweiligen Substanz verglichen.

6.5.2. Graphische Optimierung mittels Contour-Plots

Contour-Plots beschreiben eine bestimmte Eigenschaft in Abhängigkeit zweier Faktoren. Jede Linie eines Contour-Plots stellt einen bestimmten Wert dieser Eigenschaft dar. Bei Betrachtung mehrerer Faktoren wird der jeweilige Contour-Plot bei feststehenden Faktoreinstellungen der übrigen Faktoren betrachtet.

Werden mehrere Eigenschaften verglichen, werden die Contour-Plots übereinander gelegt. Für jede betrachtete Eigenschaft wird ein optimaler Bereich bestimmt. Die Schnittmenge dieser Bereiche gibt die Faktoreinstellungen wieder, die zu den gewünschten optimalen Eigenschaften führen.

In Abbildung 6.10 ist das Ergebnis der Optimierung der Granulation von α -Lactose-Monohydrat anhand der Contour-Plots dargestellt. Jeder Contour-Plot beschreibt die Abhängigkeit der Ausbeute der Granulationen, des Böschungswinkels der Granulate, der Granulatgröße D_{32} und der Zugfestigkeit der Tabletten von der Sprühdrate (x-Achse) und der Bindemittelkonzentration (y-Achse). Die Faktoren Heizlufttemperatur und Volumenstrom der Prozessluft werden bei den Contour-Plots auf einem bestimmten Niveau gehalten. Um auch den Einfluss der Heizlufttemperatur und des Volumenstromes auf den optimalen Bereich zu erken-

nen, werden die Contourplots jeweils bei einer Heizlufttemperatur von 40, 60 und 80 °C und bei einem Volumenstrom von 50, 70 und 90 m³/h dargestellt.

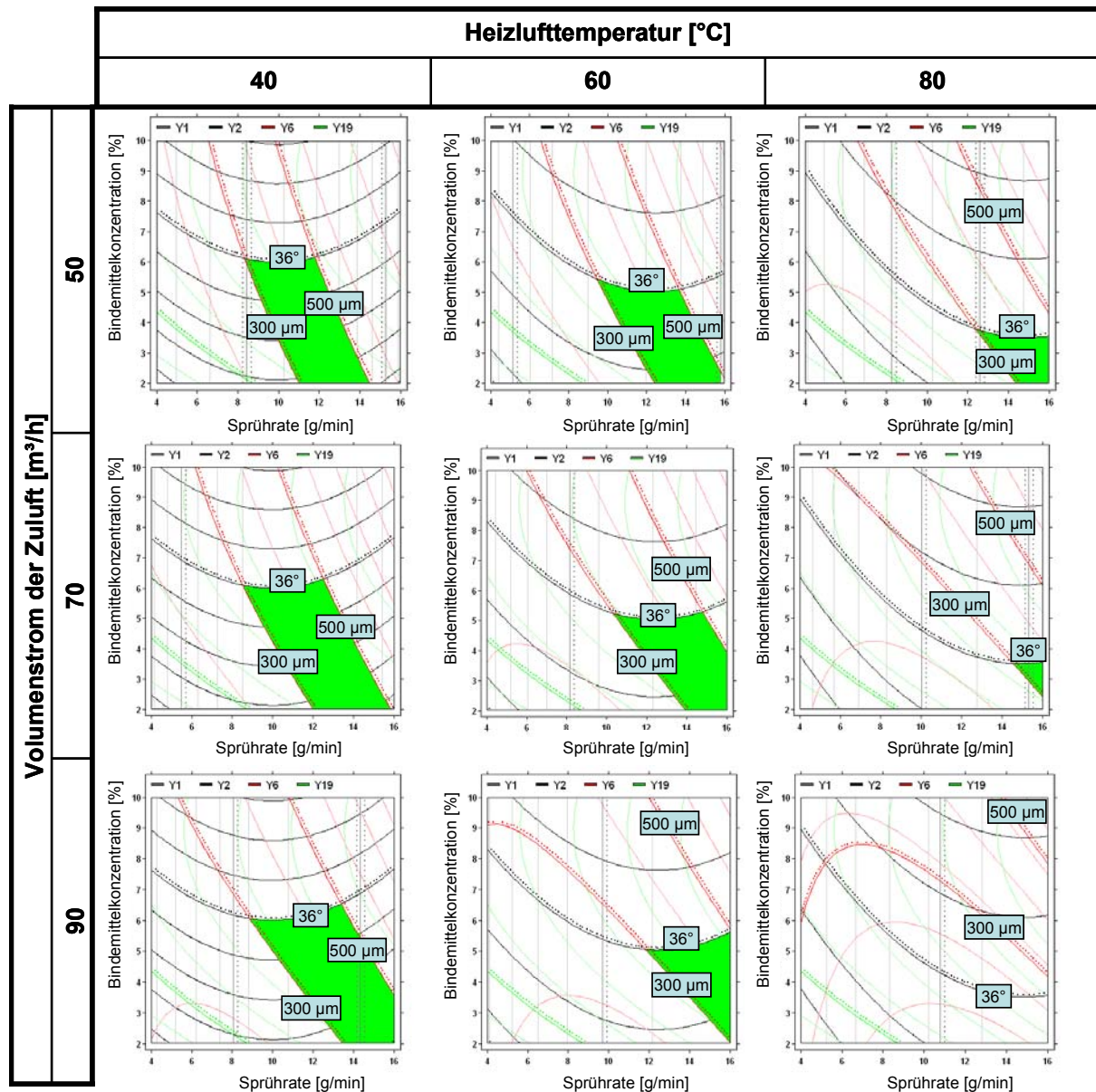


Abb. 6.10 Schnittmenge der Antwortflächen der Zielgrößen in Abhängigkeit des Volumenstromes und der Heizlufttemperatur bei der Granulation von α -Lactose-Monohydrat. Y1= Ausbeute; Y2= Böschungswinkel; Y6= Sauterdurchmesser; Y19= Zugfestigkeit der Tabletten.

Eine deutliche Verringerung des optimalen Bereiches ist mit steigender Temperatur zu erkennen. Bei steigender Temperatur wird der optimale Bereich zu kleineren Bindemittelkonzentrationen aber höheren Sprühtaten verschoben. Dieses Verhalten ist bei jeder Einstellung

des Volumenstromes zu erkennen. Bei einem Volumenstrom von 90 m³/h und einer Heizlufttemperatur von 80 °C verschwindet der optimale Bereich ganz, d.h. es kann bei diesen Einstellungen des Volumenstromes und der Heizlufttemperatur kein Granulat hergestellt werden, das obigen Anforderungen entspricht. Bei Erhöhung des Volumenstromes erkennt man bei geringer Heizlufttemperatur eine minimale Vergrößerung des optimalen Bereichs. Bei höheren Heizlufttemperaturen bewirkt eine Erhöhung des Volumenstromes eine Verringerung des optimalen Bereichs. Letztendlich lässt sich sagen, dass bei einer geringen Heizlufttemperatur die größten Variationsmöglichkeiten der Prozessbedingungen vorliegen, um dennoch ein Granulat im optimalen Bereich zu erhalten.

Da bei der Granulation von Dicalciumphosphat der Volumenstrom nicht untersucht wurde, reichen drei Contour-Plots aus, um das Verhalten des optimalen Bereichs darzustellen. In Abbildung 6.11 sind die drei Contour-Plots dargestellt, die den Einfluss der Sprütrate und der Bindemittelkonzentration bei einer bestimmten Heizlufttemperatur auf die untersuchten Eigenschaften beschreiben.

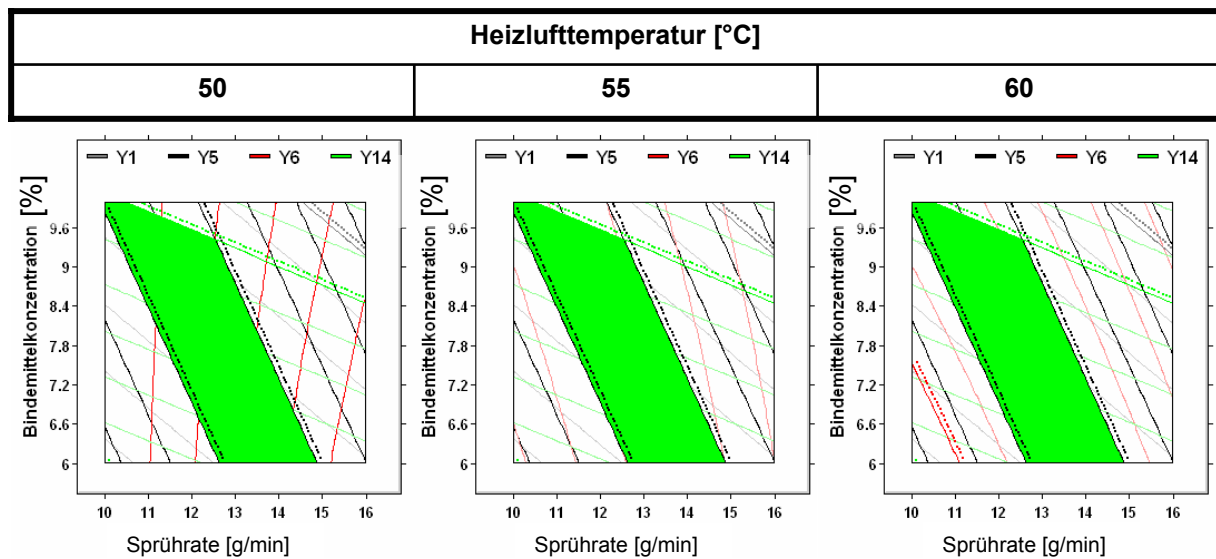


Abb. 6.11 Schnittmenge der Antwortflächen der Zielgrößen in Abhängigkeit der Heizlufttemperatur bei der Granulation von Dicalciumphosphat. Y1= Böschungswinkel; Y5= Sauterdurchmesser; Y6= Ausbeute; Y14= Zugfestigkeit der Tabletten.

Bei der Optimierung der Granulierbedingungen von Dicalciumphosphat wird ein sehr großer optimaler Bereich gefunden. Dieser wird durch die obere Grenze der Zugfestigkeit der Tabletten und durch die Spanne der Granulatgröße D_{32} festgelegt. Da diese beiden Faktoren von der Heizlufttemperatur unabhängig sind, verändert sich der optimale Bereich auch nicht bei zunehmender oder abnehmender Heizlufttemperatur. Zum Erreichen der optimalen Zone

können die Heizlufttemperatur und die Bindemittelkonzentration im untersuchten Bereich beliebig eingestellt werden. Allein die Sprütrate muss zum Erreichen der optimalen Zone von der Bindemittelkonzentration abhängig eingestellt werden, jedoch auf maximal 15 g/min. Bei einer Sprütrate über 15 g/min kann der optimale Bereich nicht mehr erreicht werden. Die Optimierung der Granulation von Kartoffelstärke kann durch obige Optimierungskriterien nicht durchgeführt werden. Der Böschungswinkel der Granulate und die Tablettenhärte sind die kritischen Parameter, die durch die Optimierungskriterien nicht erfüllt werden können.

6.6. Diskussion der Ergebnisse

Alle Granulate werden auf einer instrumentierten Rundläuferpresse, ausgestattet mit einem Rührwerkfüllschuh, verpresst. Bei Betrachtung der Gewichtsschwankungen der Tabletten fällt bei Dicalciumphosphat-Tabletten eine sehr geringe relative Standardabweichung von 1,6 % auf. α -Lactose-Monohydrat- und Kartoffelstärke-Tabletten zeigen eine deutlich höhere Schwankung von 2,6 % bzw. 3,6 %. Bei Vergleich des durchschnittlichen Böschungswinkels aller Granulate einer Substanz erhält man eine gute Korrelation mit der relativen Standardabweichung der jeweiligen durchschnittlichen Tablettenmasse. Dicalciumphosphatgranulate haben den kleinsten durchschnittlichen Böschungswinkel von 33,2 ° und zeigen bei der Tablettierung die geringste Gewichtsschwankung von 1,6 %. Kartoffelstärkegranulate hingegen haben den größten Böschungswinkel von 40,4 ° und zeigen eine deutlich höhere Gewichtsschwankung von 3,6 %. Lactosegranulate liegen mit einem mittleren Böschungswinkel von 36,3 ° und einer Gewichtsschwankung von 2,6 % in der Mitte.

Als Zielgröße wird bei allen drei Substanzen die Zugfestigkeit (*Tensile Strength*) der Tabletten bei einem Pressdruck von 300 MPa eingesetzt. Die drei untersuchten Substanzen besitzen ein stark unterschiedliches Pressverhalten. α -Lactose-Monohydrat zeigt ein plastisch-sprödrüchiges, Dicalciumphosphat ein sprödrüchiges und Kartoffelstärke ein plastisch-elastisches Pressverhalten. Dicalciumphosphatgranulate zeigen aufgrund des sprödrüchigen Pressverhaltens die höchste Tablettenhärte. Unter Kompression brechen die Granulate und bilden neue Oberflächen, die neue stabile Bindungen bilden können. Im Gegensatz dazu führt das elastische Pressverhalten der Kartoffelstärke einer sehr geringen Tablettenhärte. Lactosegranulate zeigen ein plastisch-sprödrüchiges Verhalten, das zu ausreichend harten Tabletten führt, die wesentlich höhere Zugfestigkeiten als Kartoffelstärkegranulat-Tabletten aufweisen.

Alle drei statistischen Designs zeigen signifikante Effekte der Sprütrate und der Bindemittelkonzentration auf die Zugfestigkeit der Tabletten. Die Heizlufttemperatur und der Volumen-

strom hingegen zeigen keinen signifikanten Effekt. Eine Erhöhung der signifikanten Effekte bewirkt einen größeren Bindemittelanteil im Granulat und eine unregelmäßigere Form der Granulate. Beide Auswirkungen führen zu einer erhöhten Tablettenfestigkeit. Die Form der Stärkegranulate weicht von den Formen der Lactose- und Dicalciumphosphatgranulate stark ab. In den Stärkegranulaten sind die einzelnen kugelförmigen und elastischen Stärkekörner himbeerartig miteinander verbunden. Da sich elastische, kugelförmige Partikel nur sehr schlecht verpressen lassen, ist es offensichtlich, dass sich die Stärkegranulate ebenfalls nur sehr schlecht verpressen lassen. Der Unterschied der Zugfestigkeit der Tabletten zwischen den Substanzen, wird durch ihr Pressverhalten bestimmt. Der Unterschied innerhalb einer Substanz wird beeinflusst durch den Bindemittelanteil im Granulat. In dem verwendeten Design der Kartoffelstärke reicht der eingebrachte Bindemittelanteil für eine ausreichende Tablettenhärte nicht aus.

Die Optimierung über *Desirability*-Funktionen zeigt, dass nur Lactosegranulate oder Dicalciumphosphatgranulate im untersuchten Bereich in der Lage sind, Tabletten mit einer ausreichenden Festigkeit herzustellen. Bei den untersuchten Einstellungen der Granulationsparameter können Kartoffelstärkegranulate nicht zu Tabletten mit einer akzeptablen Härte verarbeitet werden.

Die gemeinsame Optimierung mehrerer Zielgrößen führt bei der Granulation von α -Lactose-Monohydrat bzw. Dicalciumphosphat zu einem optimalen Bereich, in dem die Optimierungskriterien erfüllt sind. Um den optimalen Bereich zu treffen, sollten die Versuche bei niedriger Temperatur, hoher Sprühdichte und niedriger Bindemittelkonzentration durchgeführt werden. Die Granulation der Kartoffelstärke kann nur durch eine eventuelle Anpassung der Optimierungskriterien optimiert werden, wobei der Böschungswinkel und die Zugfestigkeit der Tabletten die kritischen Zielgrößen sind. Auf der Basis der vorher festgelegten Optimierungskriterien werden bei der Granulation der Kartoffelstärke keine zufrieden stellende Granulate bzw. Tabletten erhalten.

Kapitel 7

Experimenteller Teil

7.1. Verwendete Substanzen

Tab 7.1. Verwendete Materialien

Substanz	Charge	Hersteller/Lieferant
Granulac 70	0109, 0225, 0242	Meggle GmbH & Co. KG
Granulac 140	0104	Meggle GmbH & Co. KG
Inhalac 120	9917	Meggle GmbH & Co. KG
Kartoffelstärke Pharma	W3104	Roquette GmbH
Dicalciumphosphat, wasserfrei	A10639A	Chemische Fabrik Budenheim
Kollidon 90 F	39-1093	BASF AG
Pharmacoat 606	109371	Syntapharm
Magnesiumstearat	224609	Bärlocher GmbH

7.2. Verwendete Geräte

Tab. 7.2 Geräte zur allgemeinen Verwendung

Gerät	Hersteller/Lieferant
Laborwaage Mettler PM4600	Fa. Mettler Toledo
Laborwaage Mettler PM6100	Fa. Mettler Toledo
Laborwaage Mettler PC1616	Fa. Mettler Toledo
Laborwaage Mettler AE 200	Fa. Mettler Toledo
Laborwaage Mettler P 1210	Fa. Mettler Toledo

Gerät	Hersteller/Lieferant
Laborwaage Mettler LP12	Fa. Mettler Toledo
Luftstrahlsieb A 200 LS	Hosokawa Alpine
Turbulamischer T2C	Willy Bachofen
Bruchfestigkeitstester TBH 30	Erweka GmbH
Schlauchpumpe 505S	Watson-Marlow
Heizbarer Magnetrührer	
Wasserbad	

7.3. Datenverarbeitung

IBM—kompatibler Rechner; (Masterpiece Notebook; Fa. Gericom), Intel-Pentium IV, 2 GHz, 256 MB RAM, 20 GB Festplatte

Tab. 7.3 Liste der allgemein verwendeten Software

Software	Hersteller/Lieferant
Microsoft Word XP	Fa. Microsoft
Microsoft Excel XP	Fa. Microsoft
Microsoft Power Point XP	Fa. Microsoft
VCH Biblio für Windows	VCH Verlagsgesellschaft
Statgraphics Plus 5.1 Demoversion	Manugistics
The Unscrambler 7.01	Camo
The SAS System 8.00	SAS Institute
Comfort light software	Fa. Testo
Mastersizer 2000 Version 4.0	Malvern
Mathcad 2000 Professional	Mathsoft
Matlab 5.3	Mathworks
Beam for Spider 8 Vers. 3.8	AMS

7.4. Granulation im Hüttlin Kugelcoater HKC 05 TJ

7.4.1. Aufbau des Kugelcoaters

Abbildung 7.1 zeigt den Aufbau des Hüttlin Kugelcoaters und den Einbauort der Messfühler. Eine Übersicht über alle verwendeten Messfühler gibt Tabelle 7.4.

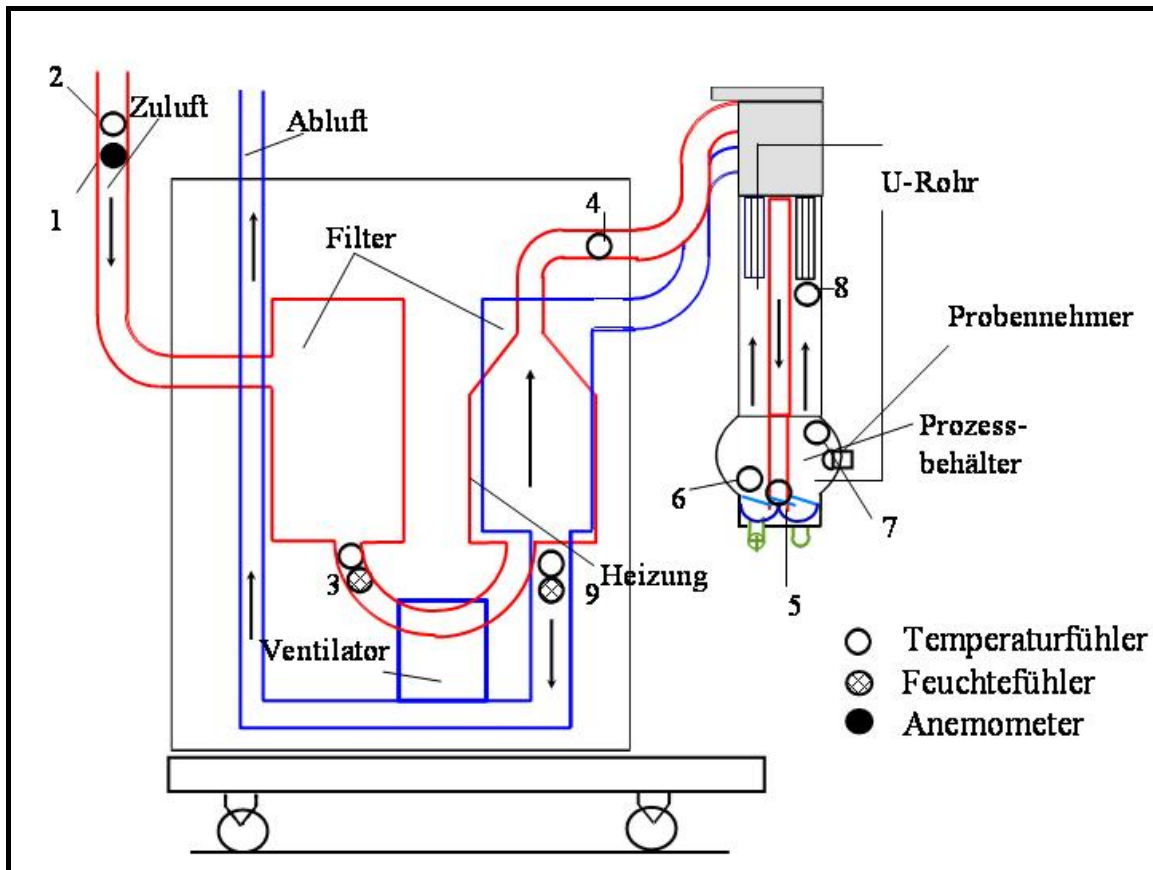


Abb. 7.1 Aufbau und Instrumentierung des Hüttlin Kugelcoaters HKC 05 TJ

Tab. 7.4 Verwendete Messwertgeber zur Instrumentierung im Kugelcoater

Messwertgeber	Position	Artikelnummer
Flügelradanemometer	1	0635.9345
Pt-100 Temperaturfühler	2, 4, 5	6041.7114
Ni-Cr-Ni-Thermoeinbaufühler	6, 8	6000.9999
Ni-Cr-Ni-Thermoelement (aufklebbar)	7	0644.1607
Kombinierter Feuchte- / NTC-Temperaturfühler	3, 9	0636.2260

Der auf der Abluftseite angebrachte Ventilator bewirkt einen Unterdruck im Produktbehälter und damit auch im Zuluftrohr, wodurch Raumluft in den Kugelcoater eingesaugt wird. Die Zuluftgeschwindigkeit wird an Position 1 mit einem Flügelradanemometer gemessen. Um die Geschwindigkeit auf Normbedingungen umrechnen zu können, ist an Position 2 ein Temperaturfühler installiert. Nachdem die Zuluft durch einen Kerzenfilter filtriert worden ist, werden die Feuchtigkeit und Temperatur der Zuluft an Position 3 bestimmt. Der nach der Heizung angebrachte Temperaturfühler (Position 4) dient als Messwertgeber für die Heizungssteuerung. Die erwärmte Luft wird durch ein zentral im Produktbehälter angebrachtes Metallrohr geleitet. Am unteren Ende des Metallrohrs, Position 5, wird die tatsächliche Temperatur der Prozessluft gemessen. Die Prozessluft wird umgelenkt und tritt dann durch den Turbojeteinsatz nach oben in das Pulverbett. Durch zwei sich gegenüberliegende, tangential angeordnete Dreistoffdüsen wird die Granulierflüssigkeit im bottom-spray Verfahren eingedüst. Die Zufuhr der Granulierflüssigkeit erfolgt durch das zentrale dünne Rohr der Düse. Das Rohr für die Sprühluft umgibt die Zuführung für die Granulierflüssigkeit. In einem Außenmantel wird die Luft des Mikroklimas zugeführt. Die Produkttemperatur wird an Position 6 durch einen Temperaturfühler, der ca. 3 cm oberhalb des Siebbodens angebracht ist, gemessen. An Position 7 wird die Außenwandtemperatur des Produktbehälters gemessen. Dieser Temperaturfühler lässt sich auf den Produktbehälter kleben und ist notwendig, um die Aufwärmzeit zu bestimmen. Direkt über der Wirbelschicht wird an Position 8 die eigentliche Ablufttemperatur bestimmt. Hier kommen in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Wirbelschicht 2 Temperaturfühler unterschiedlicher Länge zum Einsatz. Die Abluft verlässt den Produktbehälter durch 5 Dynamikfilter, die abwechselnd durch Pressluft mit einer Taktung von 90 Reinigungen pro Minute abgeblasen werden. Nach dem Abscheiden feiner Partikel durch einen weiteren Kerzenfilter werden die Feuchtigkeit und Temperatur der Abluft an Position 9 gemessen.

7.4.2. Luftdurchsatz der Dreistoffdüsen

Der Luftdurchsatz der Dreistoffdüsen setzt sich aus dem Volumenstrom der Sprühluft und des Mikroklimas zusammen. Diese Luft wird durch die Pressluft-Hausleitung mit einer relativen Feuchtigkeit von weniger als 10 % bereitgestellt. Diese Luft nimmt zusätzlich zur Prozessluft Einfluss auf den Trocknungsprozess während der Granulation.

Die Bestimmung des Luftdurchsatzes wird durch eine Versuchsanordnung, wie in Abbildung 7.2 dargestellt, durchgeführt.

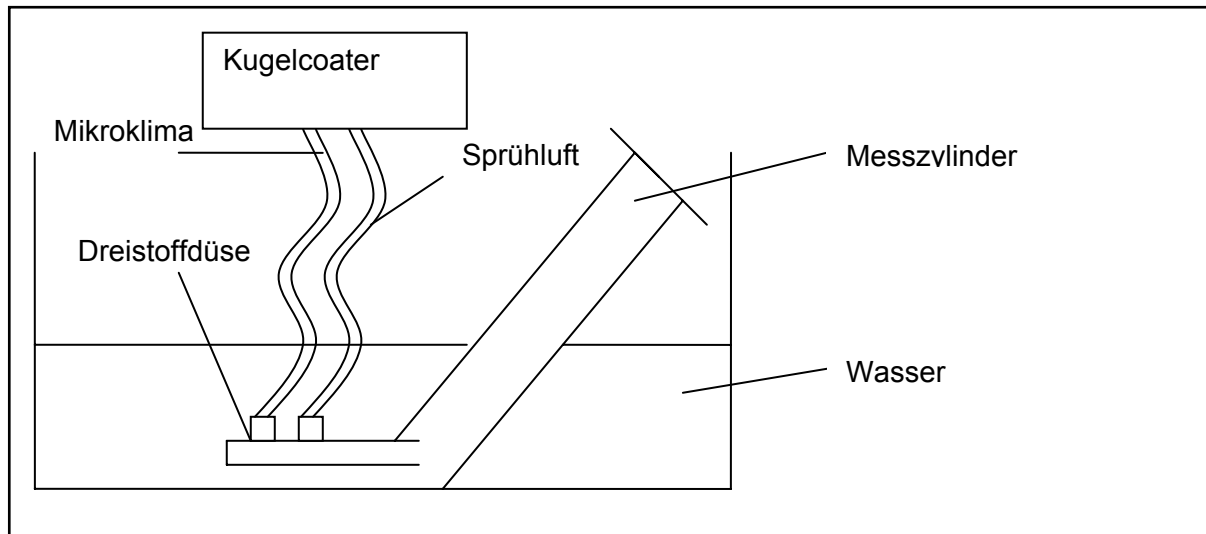


Abb. 7.2 Messung des Luftdurchsatzes der verwendeten Dreistoffdüsen

Der 1000 ml Messzylinder wird vollständig mit Wasser befüllt und in obige Position gebracht. Die Dreistoffdüse wird so angebracht, dass die austretende Luft nur in den Messzylinder steigen kann (Kontrolle der Luftblasen). Die aufsteigende Luft verdrängt das Wasser im Messzylinder. Das verdrängte Volumen kann direkt abgelesen werden. Das Volumen der Luft und die entsprechende Zeit ergeben den Volumenstrom der Luft aus der Düse. Sprühluft und Mikroklimateilern werden jeweils einzeln bestimmt.

7.4.3. Kalibrierung der Messfühler

7.4.3.1. Flügelrad-Anemometer

Das Flügelrad-Anemometer wird direkt beim Hersteller (Testo) kalibriert. Die Messung erfolgt in einem Windkanal mit Hilfe der Laser-Doppler-Anemometrie. Es werden Luftgeschwindigkeiten im Bereich von 5 m/s bis 20 m/s abgedeckt.

7.4.3.2. Temperaturfühler

Die Temperaturfühler werden mittels einer Eis-Wasser-Mischung von 0,0 °C und kochendem Wasser von 99 °C kalibriert. Nach einer Ausgleichszeit von 2 Minuten werden am Datenlogger testo 454 die gemessenen Werte abgelesen. Jede Bestimmung wurde 5-mal durchgeführt.

7.4.3.3. Feuchtefühler

Die Feuchtefühler werden bei Raumtemperatur (21 °C) mit Hilfe gesättigter Elektrolytlösungen kalibriert. Die Herstellung dieser Elektrolytlösungen erfolgt unter Zufuhr von Wärme auf einem beheizbaren Magnetprüher. Etwa 300 ml Wasser werden auf ca. 80 °C erwärmt. Das entsprechende Salz wird unter Rühren zugesetzt, bis ein Bodensatz entsteht. Die Heizung wird abgestellt und die Suspension weiter gerührt bis Raumtemperatur erreicht wird. Die Elektrolytsuspension wird in dicht verschlossenen Schraubdeckelgläsern aufbewahrt. Die zur Kalibrierung verwendeten Salze und ihre relativen Feuchten sind in Tabelle 7.5 aufgeführt (Stahl 1980).

Tab. 7.5 Verwendete Elektrolyte zur Kalibrierung der Feuchtefühler

Elektrolyt	Relative Feuchte bei 20 °C
Lithiumchlorid x H ₂ O	11,9 %
Kaliumacetat x 1,5 H ₂ O	23,2 %
Kaliumcarbonat x 1,5 H ₂ O	44,1 %
Natriumnitrit	65,4 %
Natriumchlorid	75,6 %
Kaliumchlorid	85,1 %
Kaliumsulfat	97,5 %

Die gesättigten Elektrolytlösungen mit Bodensatz werden in einen verschlossenen Plexiglasbehälter gefüllt. In dem Behälter befindet sich ein kleiner Ventilator, um die Diffusion durch die Sinterkappe der Feuchtefühler zu beschleunigen und um den Abluftstrom im Kugelcoater zu simulieren. An der Oberseite des Behälters können die Feuchtefühler in das Gefäß eingebracht werden. Die Feuchtefühler sitzen ca. 5 cm oberhalb der Elektrolytlösung. Die Werte der Feuchtefühler werden 15 Minuten lang mit dem Datenlogger aufgezeichnet und der 15-Minuten-Wert für die Kalibrierung verwendet. Jede Bestimmung wird 3-mal durchgeführt.

7.4.4. Bestimmung der Ansprechzeiten der Messfühler

Zur Bestimmung der Ansprechzeiten der Temperaturfühler werden diese zuerst bei Raumtemperatur (22 °C) equilibriert. Anschließend werden die Temperaturfühler in die vorgesehe-

ne Stelle am Kugelcoater eingebracht, der mit einem Prozessluftstrom von 70 °C betrieben wird. Die Abkühlung von 70 °C auf Raumtemperatur (22 °C) wird auf die gleiche Weise durchgeführt. Die Zeit, die benötigt wird, um 90 % des Endwertes zu erreichen, gilt als Ansprechzeit des Fühlers. Die Bestimmung wird für jeden Fühler 3-mal durchgeführt.

Um die Ansprechzeiten der Feuchtefühler zu bestimmen, werden diese in einem verschlossenen Glasgefäß über einer gesättigten Kaliumacetatlösung (23 % r.F.) equilibriert. Danach werden die Feuchtefühler in die Apparatur zur Kalibrierung gebracht, in der sich eine gesättigte Natriumchloridlösung (75 % r.F.) befindet. Der Ventilator simuliert den Luftstrom im Kugelcoater. Auf die gleiche Weise wird die Ansprechzeit von 75 % r.F. auf 23 % r.F. bestimmt. Die Ansprechzeit ist die Zeitspanne, die benötigt wird, um 90 % des Endwertes zu erreichen. Die Feuchteverläufe werden mit dem Datenlogger aufgezeichnet. Jede Bestimmung wird 3-mal durchgeführt.

7.4.5. Messung des Druckverlustes der Wirbelschicht

Die Messung des Druckverlustes der Wirbelschicht wird mit einem U-Rohr-Manometer aus Glas durchgeführt. Das Glasrohr hat einen Innendurchmesser von 1 cm. Die beiden Schenkel des U-Rohrs sind jeweils 80 cm lang. Ein Schenkel wird mit einem Schlauch und einem Messingrohr unterhalb der Wirbelschicht im Kugelcoater befestigt. Der andere Schenkel mittels Schlauch und Messingrohr über der Wirbelschicht (siehe auch Abb. 8.1). Im U-Rohr befindet sich blau angefärbtes Wasser. Der unterschiedliche Pegelstand des Wassers zwischen den beiden Schenkeln wird mittels Millimeterpapier bestimmt. 1cm Wassersäule entspricht einem Druckunterschied von 100 Pa (Barth und Ziegengeist 1999).

7.4.6. Kalibrierung der Schlauchpumpe

Die Schlauchpumpe wird mit Hilfe von wässrigen 2-, 4-, 6-, 8- und 10-prozentigen Pharmacoat 606 Lösungen bei 25 °C kalibriert. Nach der Temperierung wird die Bindemittellösung mit konstanter Geschwindigkeit 10 Minuten lang gefördert. Aus der transportierten Masse an Bindemittellösung und der benötigten Zeit wird die Sprühdrate in g/min bestimmt. Es werden jeweils die Pumpenstufen von 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 und 20 Umdrehungen pro Minute zur Kalibrierung verwendet.

7.4.7. Viskositätsmessung der Granulierflüssigkeit

Zur Viskositätsmessung der Granulierflüssigkeit wird ein Brookfield Digital-Viskosimeter des Typs DV-E (Brookfield GmbH) eingesetzt. Das Gerät besitzt folgende Spezifikationen:

Federdrehmoment	$673,7 \cdot 10^{-5} \text{ N}\cdot\text{cm}$
Drehzahlstufen	18
Unsicherheit	$\pm 1 \%$ vom Endwert des Messbereichs
Reproduzierbarkeit	$\pm 0,2 \%$
Viskositätsbereich mit Standardspindelsatz	15 – 2.000.000 mPas

Die Kalibrierung erfolgt mit Siliconölen der Firma Dow Corning GmbH. Verwendet werden 5 Fluida mit Viskositäten von 10, 20, 50, 100 und 350 cSt.. Die Fluida werden bei 25 °C temperiert und anschließend sofort vermessen. Jeweils 100 ml werden in ein hohes 250 ml Becherglas gegeben und mit der Spindel C (Code 93) mit einer Drehzahl von 100 U/min vermessen. Es wird eine Kalibrierung vor Durchführung der Versuche gemäß der statistischen Versuchsplanung und eine weitere Kalibrierung danach durchgeführt.

Die zu vermessende Bindemittellösungen werden ebenfalls bei 25 °C temperiert und mit der Spindel C bei 100 Umdrehungen pro Minute vermessen.

7.4.8. Durchführung der Granulation

Aufgrund der hohen Wärmekapazität des Kugelcoaters wird dieser vor der Granulation 30 Minuten bis zu einer konstanten Außenwandtemperatur vorgeheizt. Danach wird das zu granulierende Gut über den Einsaugstutzen in den Kugelcoater eingesaugt. Anschließend wird bei geringem Volumenstrom, um möglichst einen Austrag der feinen Partikel aus dem Kugelcoater zu verhindern, das zu granulierende Gut während 15 Minuten auf eine konstante Temperatur erwärmt. Daraufhin wird die Granulierflüssigkeit mittels beider Dreistoffdüsen im bottom-spray Verfahren in die Wirbelschicht eingedüst. Das Gefäß der Granulierflüssigkeit befindet sich während des Sprühvorganges auf einer Digitalwaage. Diese Waage ist über die serielle Schnittstelle direkt mit einem Computer verbunden, welcher jede Minute das Gewicht auf der Waage aufzeichnet. Die daraus resultierende Sprührate wird festgehalten. Die vorgeschriebene Granulierzzeit wird mit einer Stoppuhr gemessen. Die Förderung der Granulierflüssigkeit erfolgt mit einer Doppelkopf-Schlauchpumpe Typ 505 S/RL (Watson-Marlow). Während des Prozesses ist es wichtig, den Volumenstrom der Prozessluft zu kontrollieren und diesen auf einen konstanten Wert einzuregeln.

Alle Prozessparameter werden über den Datenlogger 454 auf einen Computer übertragen und graphisch ausgewertet. Ein typischer Prozessverlauf im Hüttlin Kugelcoater ist in Abbildung 7.3 dargestellt. Nach Beendigung der Granulation wird bei konstanter, möglichst geringer Zuluftmenge getrocknet, bis die Produkttemperatur annähernd konstante Werte annimmt.

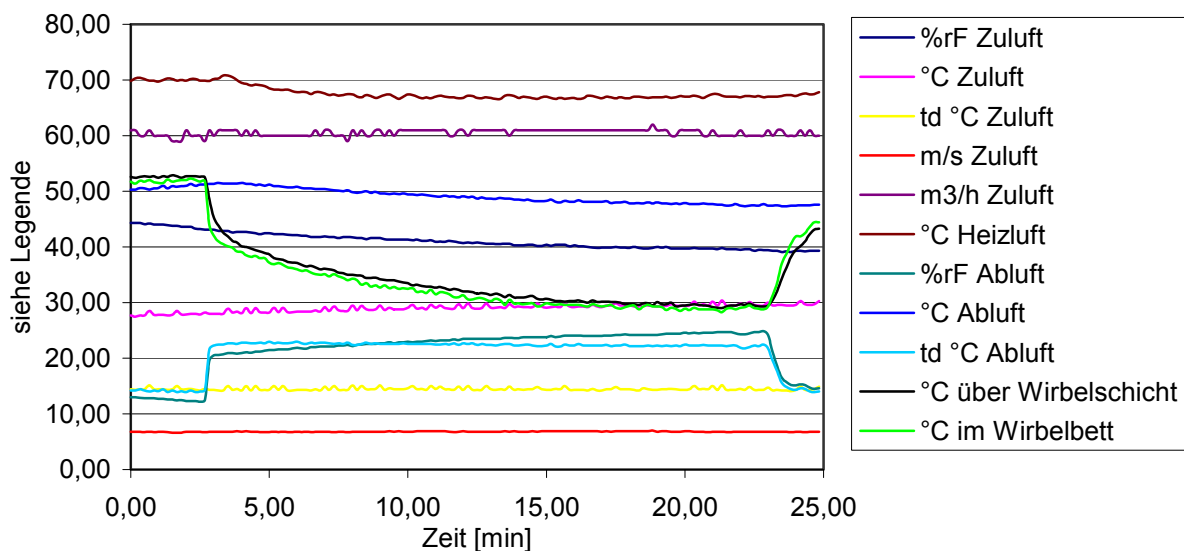


Abb. 7.3 Typischer Prozessverlauf einer Granulation im Hüttlin Kugelcoater. Dargestellt sind alle aufgezeichneten Prozessparameter.

Die allgemeinen Parameter der Dreistoffdüsen lauten:

Anzahl der Düsen:	2
Bohrungsdurchmesser der Düsen:	1,0 mm
Sprühdruck:	0,3 bar
Mikroklima:	0,1 bar

Um den Verlust während der Granulation möglichst gering zu halten, wird versucht, die ersten beiden Minuten den Volumenstrom auf einem niedrigen Level zu halten und ihn dann auf den vorgeschriebenen Wert einzustellen.

7.5. Pulvertechnologische Untersuchungen

7.5.1. Partikelgrößenbestimmung mittels Siebanalyse

7.5.1.1. Bestimmung mittels Siebturm (Vibrationssiebung)

Zur Bestimmung der Granulatgröße wird der Rückstand auf 12 Analysensieben (Retsch) mit Maschenweiten von 2000 μm , 1400 μm , 1000 μm , 710 μm , 500 μm , 250 μm , 180 μm , 125 μm , 90 μm , 63 μm , 45 μm und 32 μm bestimmt. Die Siebe werden in zwei 6er Gruppen verwendet. Erste Gruppe von 2000 μm bis 250 μm , die zweite von 180 μm bis 32 μm . Jeweils 50 g Granulat, genau gewogen, werden auf den Siebturm gegeben und 7 Minuten bei 30 % der Maximalfrequenz auf der Laborsiebmaschine Retac 3D (Kurt Retsch GmbH) gesiebt. Der Rückstand auf jedem Sieb wird gewogen. Beide Siebtürme werden miteinander verrechnet und die Verteilungsdichte und Verteilungssumme daraus ermittelt.

7.5.1.2. Bestimmung mittels Luftstrahlsiebung

Die Bestimmung der Granulatgröße wird mit einem Luftstrahlsieb der Firma Hosokawa Alpine vom Typ A 200 LS durchgeführt. Alle Siebe, die bei der Vibrationssiebung eingesetzt wurden, werden auch bei der Luftstrahlsiebung verwendet. Jeweils 10 g Granulat, genau gewogen, werden auf das Sieb gebracht und 5 Minuten lang gesiebt. Aus dem Siebrückstand jedes Siebes ergeben sich dann Verteilungsdichte und Verteilungssumme.

7.5.2. Partikelgrößenbestimmung mittels Laserbeugungsspektroskopie

Die Messung der Teilchengrößenverteilungen der Ausgangssubstanzen und der Granulate werden mithilfe der Laserbeugung durchgeführt. Die Ergebnisse werden nach DIN 66141 dargestellt.

7.5.2.1. Sympatec-Helos-Laserbeugungsspektrometer KA Compact

Das Sympatec-Helos-Laserbeugungsspektrometer KA Compact (Sympatec GmbH) ist über ein Glasfaserkabel mit dem Computer HP Vectra M 2/66 verbunden. Die Datenerfassung erfolgt mit dem auf Windows basierenden Programm Windox 3.3 (1999). Die Auswertung wird ebenfalls mit diesem Programm durchgeführt. Bei allen Messungen wird eine Sammellinse mit der Linsenbrennweite von 500 mm verwendet. Dies ergibt einen Messbereich von 4,5 bis 875 μm . Vor jeder Messung wird der Laserstrahl auf die drei zentralen Detektorelemente fokussiert und eine Referenzmessung bei eingeschalteter Absaugung ohne Produkt

durchgeführt. Die durch die Referenzmessung erhaltene Lichtintensität wird bei der Messung mit Produkt abgezogen. Alle Granulate werden mit dem Freifallschacht GRADIS vermessen, wobei die Granulate mit einem Schwingendosierer Typ DR 40 (Retsch GmbH) dem Freifallschacht zugeführt werden. Die Messung beginnt automatisch ab einer optischen Konzentration von 2 % und endet automatisch nach 10 Sekunden. Die optische Konzentration sollte während der Messung zwischen 2 und 10 % liegen. Alle Messungen werden dreimal wiederholt und das Ergebnis als Mittelwert angegeben. Das Windox Programm gibt die Teilchengrößenverteilung sowie die Korngrößenparameter x_{10} , x_{16} , x_{50} , x_{84} , x_{90} und x_{99} wieder. Für die Berechnungen wird hier das Fraunhofer-Modell angewandt.

7.5.2.2. Malvern Mastersizer 2000

Als weiteres Messsystem kommt der Mastersizer 2000 (Malvern Instruments) zum Einsatz. Alle Ausgangssubstanzen und Granulate werden mit der Trockendispergiereinheit Scirocco 2000 dispergiert. Für sehr kohäsive Substanzen wie die Ausgangssubstanzen (vor allem Granulac 140) wird ein hoher bis zu 4 bar starker Dispergierdruck verwendet. Alle frei fließenden Granulate werden bei einem schwachen Dispergierdruck von 0,1 bar dispergiert, um eine Zerstörung der Granulatkörner zu vermeiden. Der Messbereich des Mastersizer erstreckt sich von 0,02 μm bis zu 2000 μm . Die Auswertung kann durch die Reverse Fourier-Linse und verschiedenen Detektoren nach der Mie-Theorie und nach dem Fraunhofer-Prinzip durchgeführt werden. Für die Bestimmung der Granulat Korngröße wird nach der Mie-Theorie ausgewertet und die Ergebnisse mit der Fraunhofer-Theorie verifiziert.

Vor jeder Messung erfolgt bei eingeschalteter Pressluft und Absaugung eine automatische Justierung des Detektorsystems. Anschließend wird eine Hintergrundmessung gestartet, um die Basislinie des Systems zu ermitteln und die optische Einheit zu überprüfen. Bei dieser Messung ist darauf zu achten, dass die Lichtintensität auf den vierzig Detektorelementen einen exponentiellen Abfall zeigt.

Das zu vermessende Gut wird auf die Dosierrinne des Trockendispergiereers gebracht (ca. 50 g). Die Steuerung der Dispergiereinheit wird über die Software getätigt. Es werden hier der gewünschte Dispergierdruck und die gewünschte Rüttelintensität der Dosierrinne eingestellt. Die Ergebnisse der Hintergrundmessungen werden mit den Ergebnissen der Messung der Granulate verrechnet und letztendlich ein Ergebnis als Mittelwert aus drei Einzelbestimmungen ausgegeben. Die Messeinstellungen bei der Messung der Granulate sind in Tabelle 7.6 aufgeführt.

Tab. 7.6 Messeinstellungen für die Trockendispergierung der Granulate im Malvern Master-sizer 2000

Parameter	Einstellungen
Optische Dichte	2 - 6 %
Messzeit	10 s
Rüttelintensität	30 – 40 %
Dispergierdruck	0,1 bar
Brechungsindex Lactose	1,347
Brechungsindex Dicalciumphosphat	1,627
Brechungsindex Kartoffelstärke	1,300

7.5.3. Böschungswinkel

Die Bestimmung des Böschungswinkels wird nach der Auslaufrichtermethode nach DIN ISO 4324 durchgeführt. Jeweils 150 ml des Granulates lässt man durch einen Auslaufrichter mit einer Auslauföffnung von 10 mm auf eine zentral im Abstand von 75 mm darunter liegende Zylinderscheibe mit einem Radius von 50 mm ausfließen. Auf der Scheibe bildet sich ein Pulverkegel mit der Höhe h , die mit einem Höhenmesser (Mitutoyo Co. Ltd.) genau bestimmt wird. Der Tangens des Böschungswinkel α ist definiert als Quotient aus Höhe und Radius des Pulverkegels:

$$\tan \alpha = \frac{h}{r} \quad (\text{Gl. 7-1})$$

Es wird jeweils der Mittelwert aus drei Bestimmungen ermittelt.

7.5.4. Schüttdichte und Stampfdichte

Die Bestimmung von Schütt- und Stampfdichte erfolgt nach den Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs 4.00 (2002). Es werden 250 ml Standzylinder mit abnehmbaren Kunststoffböden verwendet. 100 g des Granulates, genau gewogen, werden in den Standzylinder gefüllt. Das Schüttvolumen wird millilitergenau abgelesen. Der Quotient aus eingewogener Menge Granulat und dem entsprechenden Schüttvolumen ergibt die Schüttdichte.

Die Bestimmung des Stampfvolumens erfolgt mit einem Stampfvolumeter der Firma Engelsmann. Das Stampfvolumen wird nach 10, 500 und 1250 Stampfungen abgelesen. Wenn die Differenz zwischen V_{500} und V_{1250} größer als 2 ml ist, werden weitere 1250 Stampfungen

durchgeführt. Damit ist gewährleistet, dass die Volumenänderung durch den Stampfprozess im Wesentlichen abgeschlossen ist. Um alle Granulate gleich zu behandeln, werden alle Granulate 2500-mal gestampft. Der Quotient aus eingewogener Menge und Volumen nach 2500 Stampfungen ergeben die Stampfdichte. Für jedes Granulat wird das Ergebnis aus dem Mittelwert zweier Messungen berechnet.

Der Hausner-Faktor gilt als Maß für die Kompressibilität eines Haufwerks und wird als Quotient aus Stampfdichte und Schüttdichte berechnet.

7.5.5. Wassergehaltsbestimmung mittels IR-Waage

Die Bestimmung des Wassergehalts der Granulate wird mit der Mettler Waage Typ P 163 (Mettler Toledo GmbH) und dem dazugehörigen Heizmodul Typ LP 12 (Mettler Toledo GmbH) durchgeführt. Ca. 2 g der Granulate werden auf dem Probenteller in dünner Schicht gleichmäßig verteilt und genau gewogen. Bei der Heizrate auf Stufe 1 wird das Granulat bis zur Massenkonstanz getrocknet. Diese stellte sich nach ca. 30 Minuten ein.

7.5.6. Bestimmung der wahren Dichte

Die wahre Dichte der Tablettiermischungen wird mit einem Gasvergleichspyknometer (Modell 930, Beckmann Instruments) ermittelt. Nullwert und Startwert (108,05) werden vor jeder Messung überprüft. Der so ermittelte Offset-Wert wird zur Korrektur der Messwerte verwendet. In den Probenbehälter werden jeweils ca. 5 g, 10 g und 15 g der Tablettiermischung genau eingewogen. Die Messungen werden nach der Standardmethode mit Luft als Messgas durchgeführt. Alle Bestimmungen wurden dreimal wiederholt. Die wahre Dichte ergibt sich aus dem Quotient der Probeneinwaage und dem bestimmten wahren Volumen.

7.5.7. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen

Die Granulate werden auf ein mit Tempfix bestrichenes Aluminiumplättchen aufgestäubt. Nach Erwärmen wird der nicht haftende Anteil durch vorsichtiges Blasen mit einem Peleusball entfernt. Das Aluminiumplättchen wird mit doppelseitigem leitendem Klebeband auf einer Aluminiumniete befestigt. Die Proben werden in einem Sputtercoater (Modell E 5100, BIO RAD) mit Gold besputtert. Die verwendeten Einstellungen lauten:

Sputterzeit	4 * 60 s
Stromstärke	20 mA
Beschleunigungsspannung	2,1 kV
Vakuum	0,02 – 0,03 mbar

Die Proben werden in das Rasterelektronenmikroskop DSM 940 A (Carl-Zeiss) eingebracht und bei einem Vakuum von mindestens $4 * 10^{-6}$ bar mit einer Beschleunigungsspannung von 5 kV bei variierenden Vergrößerungen betrachtet. Die Dokumentation erfolgt in digitaler Form mittels der Orion Digitalisierungseinheit und zugehöriger Software Version 5.25 (Orion Microscopy).

7.6. Tablettierung der Granulate

Alle Granulate werden auf der mit 3 Stempelpaaren bestückten Rundlaufablettenpresse Pharmapress 103 (Korsch Pressen GmbH) verpresst.

7.6.1. Herstellung der Tablettiermischungen

Für die Herstellung der Tablettiermischungen werden jeweils 200 g eines Granulates verwendet. Als internes Schmiermittel wird Magnesiumstearat auf das vorgelegte Granulat durch ein Sieb mit der lichten Maschenweite von 315 μm (Sieb Nr. 5) aufgesiebt. Bei den Lactose- bzw. Kartoffelstärkegranulaten werden 1 % Schmiermittel zugesetzt. Bei den Dicalciumphosphatgranulaten werden 1,5 % Schmiermittel verwendet. Die Mischungen werden anschließend 10 Minuten lang in einem Turbula-Mischer Modell T2C (Willy Bachofen Maschinenfabrik) mit 42 U/min gemischt.

7.6.2. Instrumentierung der Presse und Kalibrierung der Messkette

Die Presskräfte werden über eine an der Druckspindel der unteren Druckrollenabstützung angebrachte, temperaturkompensierte Dehnungsmessstreifen-Vollbrücke erfasst. Eine genaue Beschreibung der Instrumentierung gibt Herzog (1991). Das von der Vollbrücke ausgehende Signal wird direkt an den Spider 8 (HBM GmbH) übertragen. Der Spider 8 beinhaltet einen Trägerfrequenzmessverstärker und einen Analog-Digital-Wandler, der das Signal direkt an den angeschlossenen Computer (Siemens Simatic PCRI 25) weiterleitet. Die DMS-Vollbrücke wird vom Spider 8 mit einer Brückenversorgungsspannung von 2,5 V gespeist. Die Empfindlichkeit beträgt 3 mV/V. Der interne Butterworthfilter (75 Hz) beseitigt Störanteile

und Signalrauschen. Die Software „Beam for Spider 8“ (AMS GmbH) ermöglicht eine automatische Datenerfassung und die Berechnung der Presskraftmaxima. Die Messwertaufzeichnung wird durch einen mit 10 Volt gespeisten Trigger gestartet. Eine Messperiode dauert 30 Sekunden. Um das jeweilige Pressereignis dem richtigen Stempelpaar zuordnen zu können, benutzt das Programm ein weiteres Triggersignal, das jeweils nach einer Umdrehung des Matrizenisches anspricht.

Die Messkette wird vor Versuchsbeginn kalibriert. Die Kalibrierung erfolgt durch Abgleich der DMS-Vollbrücke gegen einen piezoelektrischen Kraftaufnehmer (Type 9021 A, Kistler Instruments GmbH), dessen werksseitig angegebene Empfindlichkeit 4,23 pC/N als Kalibriernormal angenommen wird. Der Messbereich des piezoelektrischen Kraftaufnehmers beträgt 3,5 kN bis 35 kN. Der piezoelektrische Kraftaufnehmer wird mittels Kalibriereinsätzen und normalen Stempelschäften zwischen der oberen und unteren Druckrolle locker zusammengesteckt. Die Ladungssignale werden über einen Ladungsverstärker (Type 5007, Kistler Instruments GmbH) verstärkt und anschließend im Spider 8 digitalisiert. Die Einstellungen des Ladungsverstärkers lauten:

Time period:	long
Scale:	4,23 pC/Unit
Transducer Sensitivity:	5000 Unit/V

Die Kalibrierung erfolgt im Bereich von 3 bis 27 kN. Jeweils 6 Presskraftniveaus werden mit je 5 Kalibrierpunkten abgefahren. Der Kalibrierfaktor wird direkt in die Software eingegeben und eine Aufnehmeranpassung durchgeführt. Ein Signal von 1 mV/V entspricht einer Presskraft von 58,589 kN. Die Kalibriergerade mit zehnfach erweitertem 95 % Vertrauensbereich ist in Abb. 7.4 zu sehen.

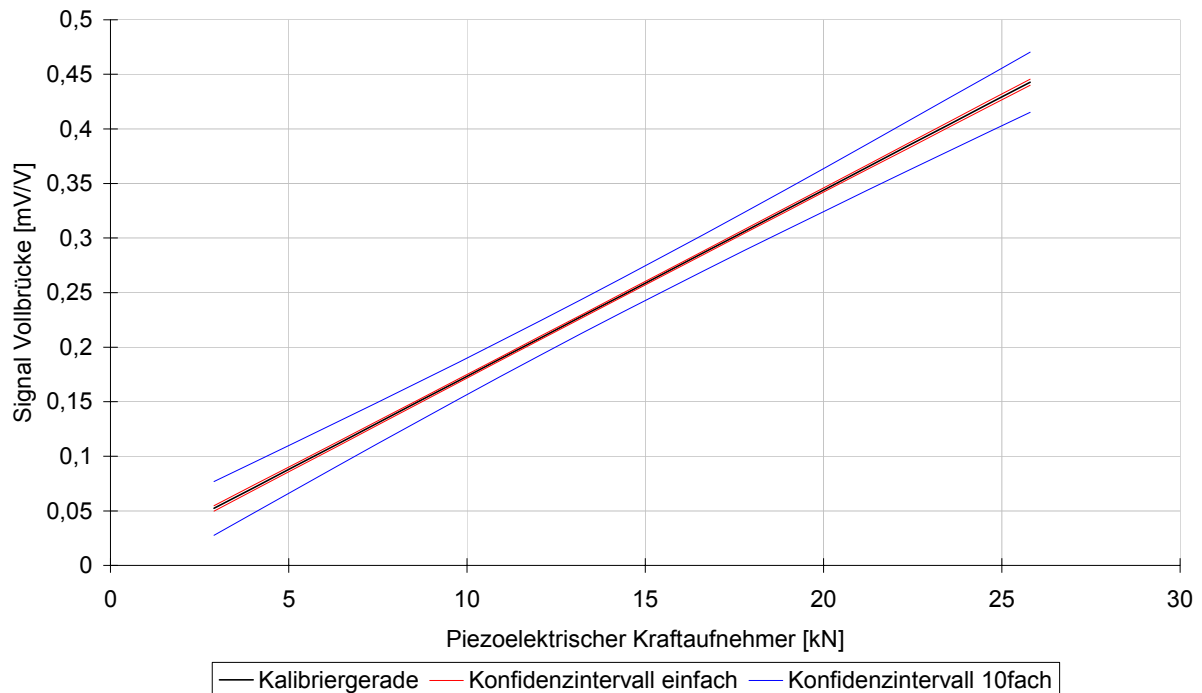


Abb. 7.4 Kalibriergerade der Presskraftkalibrierung mit einfach und zehnfach erweitertem 95 % Vertrauensbereich

7.6.3. Maschineneinstellungen und Pressbedingungen

Nach Einstellen der Fülltiefe lässt man die Tablettenpresse 3 Minuten lang warm laufen und überprüft erneut das Tablettengewicht. Es werden jeweils ca. 30 Tabletten bei 5 verschiedenen Presskraftniveaus (5, 10, 15, 20 und 25 kN) gepresst. Die Einstellung der Presskraft erfolgt durch direkte Kontrolle am Computer. Während 10 Umdrehungen des Matrizentischs werden die Presskraftsignale vom Messwerterfassungsprogramm (Beam for Spider 8, AMS) aufgenommen und gespeichert. Die einzelnen Mittelwerte der Stempel, der Gesamtmittelwert und die entsprechenden Standardabweichungen werden ausgegeben. Vor jeder Messung wird ein Nullabgleich über die Software durchgeführt. Eine Übersicht über die verwendeten Maschineneinstellungen gibt Tab. 7.7.

Tab. 7.7 Maschineneinstellungen der Tablettenpresse

Parameter	Einstellungen	
Maschinengeschwindigkeit	20 U/min	
Geschwindigkeit des Rührflügelfüllschuhs	25 Skalenteile	
Tablettenmasse (Sollgewicht)	Lactosegranulate	300 mg
	Dicalciumphosphatgranulate	500 mg
	Kartoffelstärkegranulate	300 mg
Umgebungsparameter	19-23 °C; 33-40 % r.F.	
Tablettierwerkzeuge	3 Stempelpaare, 10 mm Durchmesser, flach, facettiert, aus einem Stück	

7.6.4. Tablettierung auf der EK2

Die nach 7.6.1 hergestellte Tablettiermischung eines Kartoffelstärkegranulates wird auf der instrumentierten Exzenterpresse Korsch EK2 (Korsch Pressen) unter Verwendung eines runden, flachen 10 mm-Stempels verpresst. Die Befüllung der Matrize wird mit dem Handfüllschuh durchgeführt. Eine genaue Beschreibung der Instrumentierung, Kalibrierung und Auswertung der Kompressionsparameter gibt Dressler (2002). Das Granulat wird bei ansteigenden Pressdrücken verpresst, um das Überschreiten der wahren Dichte von der scheinbaren Dichte zu untersuchen.

7.7. Prüfung der Tabletten

7.7.1. Masse der Tabletten

Die Bestimmung erfolgt auf der Analysenwaage AE 200 (Mettler Toledo GmbH) mit einer Ablesegenauigkeit von 0,1 mg. Jeweils 10 zufällig ausgewählte Tabletten werden direkt nach der Herstellung gewogen. Der Mittelwert der zehn Bestimmungen sowie die Standardabweichung charakterisieren die Tablettencharge.

7.7.2. Bruchfestigkeit der Tabletten

Die Bestimmung der Bruchfestigkeit von 10 Tabletten pro Presskraftniveau wird 24 h nach Herstellung der Tabletten durchgeführt. Dazu wird ein digital anzeigendes, automatisches Bruchfestigkeitsprüfgerät TBH 30 (Erweka GmbH) mit einem Messbereich von 10 N bis 500 N verwendet. Das Gerät wird monatlich mit 3 Eichgewichten kalibriert.

Aus der Bruchfestigkeit wird nach Fell und Newton (1968) die *Tensile Strength* (Zugfestigkeit) der Tabletten nach folgender Formel berechnet:

$$\sigma_t = \frac{F \cdot 2}{\pi \cdot D \cdot h} \quad (\text{Gl. 7-2})$$

wobei F für die gemessene Bruchfestigkeit steht, h ist die durch eine Mikrometerschraube (Mitutoyo Co. Ltd.) auf 0,01 mm genau bestimmte Höhe und D steht für den Tabletten-durchmesser. Der Tablettendurchmesser wird ebenfalls durch den Erweka Bruchfestigkeitstester ermittelt. Hierzu ist eine tägliche Kalibrierung mittels Tablettenendmaßen durchzuführen.

7.8. Statistische Designs

Alle verwendeten statistischen Designs werden mit der Software *The Unscrambler 7.01* und *The SAS System 8.00* programmiert und ausgewertet. Die Ergebnisse beider Programme unterscheiden sich nicht.

7.8.1. Faktorenversuchsplan

Ein 2^n Faktorenversuchsplan ermöglicht die Bestimmung von Effekten einer Anzahl n Faktoren und deren Interaktionen auf die gewählten Zielgrößen. Ein 2^n Faktorenversuchsplan wird durch 2^n Versuche beschrieben.

Bei der Granulation von Dicalciumphosphat bzw. Kartoffelstärke werden 2^3 Faktorenversuchspläne verwendet. Die Versuchsanordnung eines 2^3 Faktorenversuchsplanes lässt sich als Würfel beschreiben.

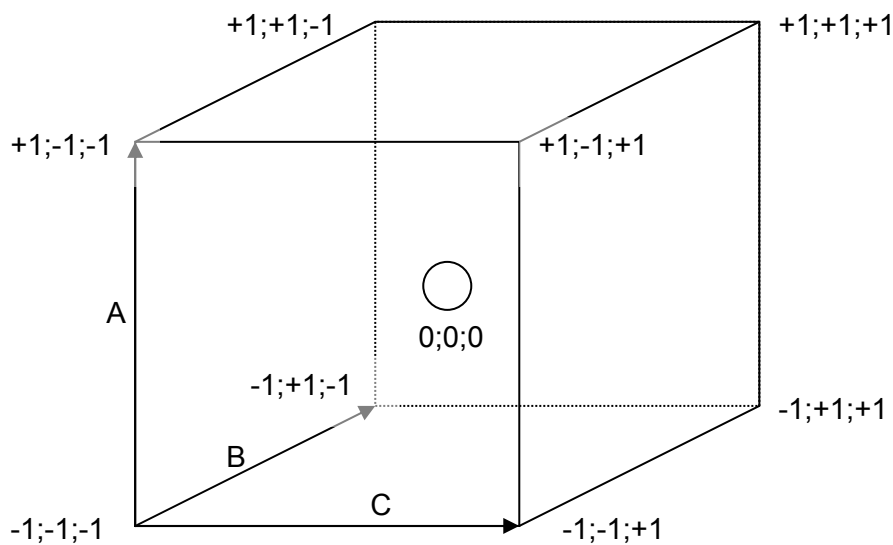


Abb. 7.5 Versuchsanordnung eines 2^3 Faktorenlageplans mit Zentralpunkt (0;0;0) mit niedrigem (-1) sowie hohem (+1) Niveau.

In Abb. 7.5 ist der Versuchsaufbau eines 2^3 Faktorenlageplans dargestellt. Die Faktoren A, B und C werden auf 2 unterschiedlichen Niveaus dargestellt (-1 für niedriges Niveau und +1 für hohes Niveau). Die einzelnen Versuche werden durch die Ecken des Würfels repräsentiert. Am Punkt -1;-1;-1 sind alle drei Faktoren auf dem niedrigen Level, bei +1;+1;+1 hingegen auf dem hohen Level. Um den experimentellen Fehler zu bestimmen, wird ein weiterer Punkt, der so genannte Zentralpunkt, eingeführt. Dieser wird im Design mit 0;0;0 gekennzeichnet und insgesamt dreimal durchgeführt. Das verwendete Design besteht insgesamt aus $2^3 + 3 = 11$ Versuchen.

7.8.2. Rotierbares, orthogonales Central Composite Design

Ein Central Composite Design ermöglicht zusätzlich die Bestimmung von quadratischen Einflüssen auf die Zielgrößen. Dazu sind weitere Untersuchungen auf zusätzlichen Niveaus erforderlich.

Im verwendeten Central Composite Design werden vier Faktoren auf 2 Niveaus untersucht. Zur Bestimmung der Versuchsstreuung wird der Zentralpunkt mehrmals wiederholt. Um quadratische Einflüsse zu erkennen, werden zusätzliche Versuche auf den Niveaus $-\alpha$ und $+\alpha$ durchgeführt. Diese Versuche werden als Starpoints bezeichnet und liegen auf einer Kugeloberfläche, die über den Ecken des Würfels aufgespannt ist. Zur Beschreibung der Versuchsanordnung eines 2^4 Central Composite Designs reicht ein Würfel nicht mehr aus.

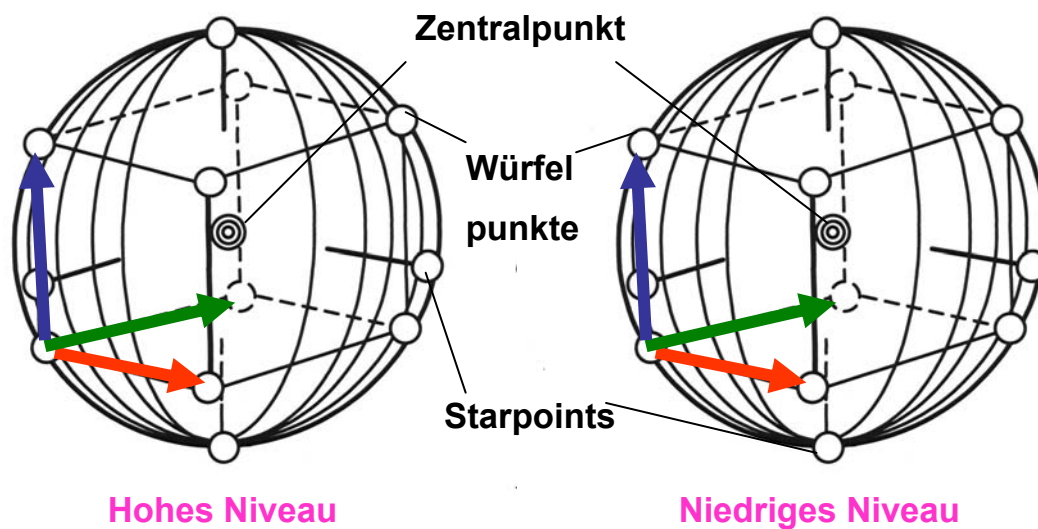


Abb. 7.6 Versuchsanordnung des verwendeten Central Composite Designs

In Abb. 7.6 ist die Versuchsanordnung des 2^4 Central Composite Design schematisch dargestellt. Die drei Pfeile in jedem Würfel stellen drei variable Faktoren dar. Beide Würfel sind identisch, ein Würfel beschreibt den vierten Faktor auf dem hohen Niveau beschreibt, der andere Würfel auf dem niedrigen.

Die Anzahl der durchzuführenden Versuche berechnet sich nach folgender Gleichung:

$$\text{Anzahl} = 2^n + 2 \cdot n + 1 \quad (\text{Gl. 7-3})$$

2^n ist die Anzahl der Würfelpunktversuche, $2 \cdot n$ die Anzahl der Starpoints und 1 ist die minimale Anzahl der Zentralpunktversuche. Somit wäre bei einem 2^4 Central Composite Design eine Mindestanzahl von 25 Versuchen notwendig.

Der Abstand der axialen Punkte (Starpoints) vom Zentrum determiniert die Eigenschaften des Central Composite Designs. Soll das Central Composite Design rotierbar sein, so berechnet sich das Niveau aus:

$$\alpha = \sqrt{k} \quad (\text{Gl. 7-4})$$

(k = Anzahl der unabhängigen Faktoren)

Dies hat den Vorteil, dass die Varianz der abhängigen Größe nur von dem Abstand zum Zentrum abhängig ist. Der Nachteil ist, dass das Design nicht mehr orthogonal ist und somit die Regressionskoeffizienten nicht mehr unabhängig voneinander sind. Wenn ein orthogonales Design erreicht werden soll, berechnet sich α aus folgender Gleichung:

$$\alpha = \sqrt{0,5 \cdot (\sqrt{N_{\text{ges}}} \cdot 2^{k-p} - 2^{k-p})} \quad (\text{Gl. 7-5})$$

(k = Anzahl der Faktoren; N_{ges} = Anzahl an Versuchen)

Somit sind die Regressionskoeffizienten unabhängig voneinander.

Ein orthogonales und rotierbares Design vereint beide Vorteile und besitzt keine nennenswerten Nachteile. Somit wurde dieses Design gewählt. Bei der Berechnung des axialen Abstandes α berechnet man α zuerst für ein rotierbares Design:

$$\alpha = \sqrt{4} = 2 \quad (\text{Gl. 7-6})$$

und setzt dieses α in die Formel des orthogonalen Designs ein. Nach Auflösen der Formel nach der Gesamtanzahl der Versuche lässt sich diese berechnen:

$$N_{ges} = (2 \cdot \alpha^2 + 2^{k-p})^2 / 2^{k-p} = (2 \cdot 2^2 + 2^4)^2 / 2^4 = 36 \quad (\text{Gl. 7-7})$$

Somit benötigt man für ein rotierbares, orthogonales Design insgesamt 36 Versuche. Dies bedeutet, dass der Zentralversuch 12-mal durchgeführt wird.

Von jedem Versuch werden dann die entsprechenden Zielgrößen bestimmt. Durch multiple, lineare, schrittweise Regression werden die Regressionskoeffizienten der Ergebnisfunktion mit den Statistikprogrammen berechnet.

$$\begin{aligned} y = & \beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_3 \cdot x_3 + \beta_4 \cdot x_4 \\ & + \beta_{11} \cdot x_1^2 + \beta_{12} \cdot x_1 \cdot x_2 + \beta_{13} \cdot x_1 \cdot x_3 + \beta_{14} \cdot x_1 \cdot x_4 \\ & + \beta_{22} \cdot x_2^2 + \beta_{23} \cdot x_2 \cdot x_3 + \beta_{24} \cdot x_2 \cdot x_4 \\ & + \beta_{33} \cdot x_3^2 + \beta_{34} \cdot x_3 \cdot x_4 + \beta_{44} \cdot x_4^2 \end{aligned} \quad (\text{Gl. 7-8})$$

Für die weitere Auswertung wird diese Modellgleichung dahingehend vereinfacht, dass nur Terme mit signifikanten ($\alpha = 0,05$) Regressionskoeffizienten berücksichtigt werden.

Kapitel 8

Zusammenfassung

Das Ziel der Arbeit ist die quantitative Beschreibung der Wirbelschichtgranulation in einem Labor-Wirbelschichtgerät (Hüttlin Kugelcoater HKC 05 TJ) mittels statistischer Methoden. Dabei soll unter Ausnutzung der gesamten Arbeitsbreite des Gerätes das Granulierverhalten dreier gängiger pharmazeutischer Hilfsstoffe, α -Lactose-Monohydrat, wasserfreies Dicalciumphosphat und Kartoffelstärke anhand der Granulatausbeute, der Granulatkorngröße und des Böschungswinkels der Granulate untersucht werden. Um eine Vorhersage über die Granulateigenschaften treffen zu können, ist es erforderlich, die Prozessparameter während der Granulationsprozesse zu kontrollieren. Aus diesem Grund ist eine exakte Kalibrierung und Validierung der Messkette und des Kugelcoaters von großer Bedeutung.

Instrumentierung und Validierung des Kugelcoaters

Die Instrumentierung des Kugelcoaters erlaubt es, den Granulationsprozess online zu verfolgen. Schwankungen der Prozessparameter werden direkt am Computer festgestellt und entsprechend am Gerät korrigiert. So können die den Granulationsprozess beeinflussenden Parameter über den gesamten Prozesszeitraum konstant gehalten werden.

Die Zuluftgeschwindigkeit wird über ein Flügelradanemometer im Zuluftrohr bestimmt. Über den Rohrquerschnitt und die Zuluftgeschwindigkeit wird der Volumenstrom der Prozessluft berechnet. Die Messung der Produkt- und Ablufttemperatur erfolgt mittels schnell reagierender Thermoelemente. Die Messstelle des Abluffühlers wird je nach Ausmaß der Wirbelschicht so variiert, dass die Temperatur direkt über der Wirbelschicht erfasst wird. Da Messfühler generell Änderungen nur zeitversetzt registrieren, ist eine Bestimmung der Ansprechzeit notwendig. Die Temperaturfühler zeigen für 90 % des Endwertes eine sehr kurze Ansprechzeit von maximal 10 Sekunden und sind somit in der Lage, kurzfristige Temperaturänderungen quantitativ exakt darzustellen. Die relative Feuchte der Zu- und Abluft wird mittels zweier kombinierter Feuchte/Temperatur-Fühler erfasst. Die Feuchtwerte zeigen bei der Kalibrierung mit gesättigten Elektrolytlösungen eine Abweichung von etwa 4-5 % r.F., welche bei der weiteren Auswertung berücksichtigt wird. Ein großer Nachteil der verwendeten Feuchtefühler ist die lange Ansprechzeit (t_{90}) von etwa 300-400 Sekunden. Da sich die Zuluftfeuchte während des Granulationsprozesses jedoch nur unwesentlich ändert, ist eine exakte Bestimmung der Zuluftfeuchte möglich. Die Abluftfeuchte kann während des Prozesses

deutlichen Schwankungen unterliegen, die aufgrund der langen Ansprechzeit des Feuchtefühlers nur unzureichend erfasst werden können.

Die Validierung des Kugelcoaters erfolgt durch die wiederholte Granulation von Granulac 140 mit einer wässrigen einprozentigen Polyvinylpyrrolidonlösung unter gleichbleibenden Bedingungen. Die Messung der Korngröße der Granulate erfolgt mit Hilfe der Laserbeugungsspektroskopie. Die Dispergierung der Granulate ist hierbei von entscheidender Bedeutung. Wird der Dispergierdruck zu hoch gewählt, führt dies zu einer Zerstörung der Granulate und es werden zu kleine Partikelgrößen gemessen. Aus diesem Grund werden alle Granulate mit einem gleichbleibenden Dispergierdruck von 0,1 bar dispergiert und anschließend mit dem Malvern Mastersizer 2000 vermessen.

Granulation von α -Lactose-Monohydrat (Granulac 140)

Die Reproduzierbarkeit des Verfahrens, bestimmt durch die Granulation von α -Lactose-Monohydrat (Granulac 140) mit einer 1%igen wässrigen Polyvinylpyrrolidonlösung, erweist sich mit einer relativen Standardabweichung von 2 bis 5 % der Korngrößenparameter x_{10} , x_{50} und x_{90} sowie des Sauterdurchmessers D_{32} als gut.

Eine Variation der Bindemittelkonzentration der Granulierflüssigkeit im Bereich von 1 bis 10 % PVP lässt einen signifikanten Einfluss auf die Granulat Korngröße erkennen. Eine Steigerung der Bindemittelkonzentration bewirkt ein stärkeres Granulatwachstum, was letztendlich zu größeren Granulaten führt. Die Variation der Heizlufttemperatur, der Sprühdrate und des Volumenstromes der Prozessluft zeigen bei den gewählten Bedingungen keinen Effekt auf die Granulatgröße. Lediglich Einflüsse auf die Ausbeute der Granulation sind zu beobachten. Mit steigender Sprühdrate werden höhere Granulatausbeuten erreicht. Hingegen wird bei Erhöhung der Heizlufttemperatur oder steigendem Volumenstrom die Ausbeute geringer. Dafür sind die geringere Feuchtigkeit in der Wirbelschicht und ein erhöhter Abrieb verantwortlich. Ein hoher Volumenstrom verstärkt den Abrieb und begünstigt gleichzeitig den Austrag aus der Wirbelschicht.

Statistische Versuchsplanung (α -Lactose-Monohydrat (Granulac 70), Dicalciumphosphat (wasserfrei) und Kartoffelstärke)

Die statistische Versuchsplanung ermöglicht die Erfassung und Quantifizierung von Effekten und Wechselwirkungen, die durch variable Faktoren hervorgerufen werden. Die Untersuchung der Wirbelschichtgranulation wird anhand der Betrachtung der Heizlufttemperatur, der Sprühdrate, der Bindemittelkonzentration und zum Teil des Volumenstromes der Prozessluft als Faktoren durchgeführt. Die Einstellungen der Faktoren müssen so gewählt werden, dass

sie innerhalb der Arbeitsbreite des Gerätes liegen und Effekte gemessen werden können. Durch Vorversuche können die Niveaus der Faktoren festgelegt werden.

Das unterschiedliche Granulationsverhalten dreier Hilfsstoffe kann durch die Verwendung statistischer Verfahren herausgearbeitet werden. Granulac 70 (α -Lactose-Monohydrat), eine wasserlösliche Substanz, wird anhand eines Central Composite Designs untersucht. Die beiden anderen Hilfsstoffe Dicalciumphosphat, eine wasserunlösliche Substanz, und Kartoffelstärke, eine Substanz, die sehr viel Wasser unter Quellung aufnehmen kann, werden anhand eines 2^3 -Faktorenversuchsplanes untersucht. Als wichtigste Zielgrößen werden bei allen Granulaten die Partikelgröße und der Böschungswinkel bestimmt. Bei den Lactosegranulaten werden zusätzlich noch Schütt- und Stampfdichte ermittelt. Die Granulatkorngröße hängt von der Feuchtigkeit des Wirbelbettes während der Granulation ab. Diese Feuchtigkeit wird direkt über die Sprütrate, die Heizlufttemperatur und auch den Volumenstrom der Prozessluft gesteuert. Ist die Feuchtigkeit im Wirbelbett sehr hoch, bilden sich an den Oberflächen der Partikel mehr Feuchtigkeitsbrücken aus, die letztendlich zu Feststoffbrücken bzw. Klebstoffbrücken aushärten. Bei erhöhter Feuchtigkeit wird somit eine erhöhte Granulatkorngröße erhalten. Die Sprütrate übt den größten Einfluss auf die Feuchtigkeit und somit auf die Granulatkorngröße aus, was durch die Vorversuche und auch durch die Versuche im Rahmen der statistischen Verfahren gezeigt werden kann. Dicalciumphosphat zeigt als wasserunlösliche Substanz das stärkste Granulatwachstum, dagegen zeigt Kartoffelstärke die geringste Agglomerationstendenz. Aufgrund der Fähigkeit der Kartoffelstärke, unter Quellung viel Wasser aufzunehmen, steht an der Oberfläche der Partikel weniger Feuchtigkeit zur Verfügung, um den Granulataufbau zu fördern. Um ein stärkeres Korngrößenwachstum zu erreichen, wäre eine wesentlich höhere Sprütrate während der Granulation erforderlich.

Die statistischen Modelle beschreiben die Granulateigenschaften für α -Lactose-Monohydrat und Dicalciumphosphat genau. Die Ergebnisse der Kontrollversuche werden durch die Modelle exakt vorhergesagt. Für die Granulation der Kartoffelstärke kann dagegen kein befriedigendes Modell aufgestellt werden. Der Grund liegt in der Quellung und der damit verbundenen hohen Wasseraufnahme der Stärkekörner. Es steht weniger freies Wasser für die Granulation an der Partikeloberfläche zur Verfügung.

Durch die statistische Versuchsplanung lässt sich zeigen, dass die Sprütrate und die Bindemittelkonzentration die wichtigsten Parameter bei der Herstellung von Granulaten mit definierter Korngröße und optimalem Fließverhalten sind. Diese beiden Parameter zeigen die größten Effekte auf die Granulateigenschaften. Somit können Eigenschaften wie Partikelgröße und Böschungswinkel vorwiegend durch die Variation dieser Parameter eingestellt werden.

Zur Evaluierung der Tablettierung der drei Substanzen wird die Zugfestigkeit (*Tensile Strength*) der Tabletten bei einem Pressdruck von 300 MPa eingesetzt. Die drei untersuchten Substanzen besitzen ein stark unterschiedliches Pressverhalten. α -Lactose-Monohydrat zeigt ein plastisch-sprödrüchiges, Dicalciumphosphat ein sprödrüchiges und Kartoffelstärke ein plastisch-elastisches Pressverhalten. Dicalciumphosphatgranulate zeigen aufgrund des sprödrüchigen Pressverhaltens die höchste Tablettenhärte. Unter Kompression brechen die Granulate und bilden neue Oberflächen, die neue stabile Bindungen bilden können. Kartoffelstärkegranulate können nur zu Tabletten mit einer inakzeptablen sehr geringen Härte verpresst werden. Hierfür ist hauptsächlich das elastische Verhalten der Stärke unter Kompression verantwortlich. Lactosegranulate zeigen ein plastisch-sprödrüchiges Verhalten, das zu ausreichend harten Tabletten führt, die wesentlich höhere Zugfestigkeiten als Kartoffelstärkegranulat-Tabletten zeigen. Der Unterschied der Zugfestigkeiten der Tabletten zwischen den Substanzen wird durch ihr Pressverhalten festgesetzt. Der Unterschied der einzelnen Granulate einer Substanz wird jedoch durch die Variation der Prozessparameter Sprühdichte und Bindemittelkonzentration der Granulierflüssigkeit determiniert.

Die gemeinsame Optimierung mehrerer Zielgrößen führt bei der Granulation von α -Lactose-Monohydrat bzw. Dicalciumphosphat zu einem optimalen Bereich, in dem die Optimierungskriterien erfüllt sind. Um den optimalen Bereich zu treffen, sollten die Versuche bei niedriger Temperatur, hoher Sprühdichte und niedriger Bindemittelkonzentration durchgeführt werden. Die Granulation der Kartoffelstärke kann nur durch eine eventuelle Anpassung der Optimierungskriterien optimiert werden, wobei der Böschungswinkel und die Zugfestigkeit der Tabletten die kritischen Zielgrößen sind. Auf der Basis der vorher festgelegten Optimierungskriterien werden bei Kartoffelstärke keine befriedigende Granulate bzw. Tabletten erhalten.

Fazit:

Der experimentelle Raum des Hüttlin Kugelcoaters lässt sich durch die Verwendung statistischer Modelle für die Granulation von α -Lactose-Monohydrat als wasserlöslicher und Dicalciumphosphat als wasserunlöslicher Substanz gut beschreiben. Dieses Verfahren versagt jedoch unter den gewählten Granulationseinstellungen bei Kartoffelstärke, aufgrund ihrer Fähigkeit, enorme Mengen an Wasser aufzunehmen. Für ein akzeptables Granulatwachstum und hohe Ausbeuten sind bei der Granulation von Kartoffelstärke höhere Sprühdichten erforderlich. Die Tablettierung der Granulate zeigt einen deutlichen Unterschied zwischen den Substanzen, was auf deren unterschiedliches Pressverhalten zurückgeführt werden kann. Kartoffelstärkegranulate können nicht zu Tabletten mit einer ausreichenden Tablettenfestigkeit verpresst werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass sich Dicalciumphosphat und α -Lactose-Monohydrat zu frei fließenden Granulaten einer definierten Größe verarbeiten lassen. Die Tablettierung dieser Granulate führt zu einer ausreichenden Tablettenfestigkeit. Die Ausbeuten bei den Granulationsprozessen dieser Substanzen sind in der Regel sehr hoch. Hingegen führt die Granulation von Kartoffelstärke fast immer zu hohen Verlusten von bis zu 30 % und zu Granulaten mit einem schlechteren Fließverhalten und unzureichender Tablettierfähigkeit.

Die statistische Versuchsplanung ist dazu geeignet, die Granulation einer Substanz mit einem bestimmten Gerät in einem, zuvor definierten Bereich zu beschreiben und stellt die einfachste und schnellste Möglichkeit dar, Modelle zur Vorhersage der Granulatgröße zu entwickeln.

Kapitel 9

Literaturverzeichnis

Abberger, Th.

“Definition und Bedeutung der freien Feuchte bei der Wirbelschichtgranulierung.”

Dissertation, Universität Innsbruck **1996**.

Abberger, Th.; Raneburger, J.A.; Egermann, H.

“Instrumentation of a laboratory-scale fluid-bed granulator for control of critical spray rate and of free moisture.”

Sci. Pharm. **1996**, 64, 255-262.

Alkan, M.H.; Yuksel, A.

“Granulation in a fluidized bed II. Effect of binder amount on the final granules.”

Drug Dev. Ind. Pharm. **1986**, 12, 1529-1543.

Aulton, M.E.; Banks, M.

“The factors affecting fluidized bed granulation.”

Manuf. Chem. a. Aerosol News **1978**, 49, 50-56.

Aulton, M.E.; Banks, M.

“Fluidised bed granulation – Factors influencing the quality of the product.”

Int. J. Pharm. Technol. Product Manuf. **1981**, 2, 24-29.

Bank, A; Bezzegh, D.; Fekete, P.

“Effect of technological parameters on the quality of tablets prepared from granulates produced with industrial fluid-bed granulation equipment.”

Proc. 2nd Conf. Appl. Phys. Chem. **1971**, 2, 687-692.

Banks, M.; Aulton, M.E.

“Fluidised-bed granulation: A Chronology”

Drug Dev. Ind. Pharm. **1991**, 17, 1437-1463.

Barth, A.; Ziegengeist, K.-D.

„Physik“

7. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, **1999**.

Bauer, K.H.; Frömmig, K.-H.; Führer, C.

Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie

6. Auflage, Wiss. Verl.-Ges. Stuttgart, **1997**.

Becher, R.-D.; Schlünder, E.-U.

„*Agglomeration von Partikeln bei der Wirbelschicht-Sprühgranulation.*“

Chem.-Ing.-Tech. **1997**, 69, 805-808.

Carr, R.L.

“*Evaluating flow properties of solids.*”

Chem. Eng. **1965**, 18, 163-168.

Davidson, J.F.; Harrison, D.

“*Fluidized particles*”

Cambridge University Press, New York **1963**.

Davies, W.L.; Gloor, W.T.

“*Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed I: Effects of process variables on physical properties of final granulation.*”

J. Pharm. Sci. **1971**, 60, 1869-1873.

Davies, W.L.; Gloor, W.T.

“*Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed II: Effects of various binders and their concentrations on granulations and compressed tablets.*”

J. Pharm. Sci. **1972**, 61, 618-622.

Davies, W.L.; Gloor, W.T.

“*Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed III: Binder dilution effects on granulation.*”

J. Pharm. Sci. **1973**, 62, 170-171.

Derringer, G.; Suich, R.

“Simultaneous optimization of several response variables”

J. Qual. Technol. **1980**, 12, 214-219.

DIN 66141

“Darstellung von Korn-(Teilchen-)größenverteilungen, Grundlagen”

Beuth Verlag GmbH Berlin, **1974**.

DIN EN ISO 787-11

“Bestimmung des Stampfvolumens und der Stampfdichte“

Beuth Verlag GmbH Berlin, **1974**.

DIN ISO 4324

“Pulver und Granulate. Bestimmung des Schüttwinkels.“

Beuth Verlag GmbH Berlin, **1983**.

Dressler, J.A.

„Vergleichende Untersuchungen pharmazeutischer Hilfsstoffe unter Einsatz eines inkrementalen Weggebers zur präzisen Wegmessung an einer Exzenter-Tablettenpresse“

Dissertation Universität Tübingen **2002**.

El-Gindy, N.A.; Samaha, M.W.; El-Maradny, H.A.

“Evaluation of binder activities on the physical properties and compression characteristics of granules prepared by two different modes.”

Drug. Dev. Ind. Pharm. **1988**, 14, 977-1005.

Ergun, S.

Chem. Eng. Prog. **1952**, 48, 89-94.

aus: VDI-Wärmeatlas; Springer Verlag **1997**.

European Pharmacopoeia 4

“Pharmaceutical technical procedures.”

Council of Europe, Strasbourg **2002**.

Fell, J.T.; Newton, J.M.

“Tensile strength of lactose tablets.”

J. Pharm. Pharmacol. **1968**, 20, 657-659.

“Fluidisation, solid handling and processing.”

Chapter 6: Fluidized bed coating and granulation **1999**.

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.”

Int. J. Pharm. **1997**, 151, 75-80.

Geldart, D.

“Types of gas fluidization”

Powder Technol. **1973**, 7, 285-292.

Gupte, A.R.

“Das Granulieren in der Wirbelschicht.”

Pharm. Ind. **1973**, 35, 17-20.

“Handbook of pharmaceutical granulation technology.”

Dekker, New York **1997**.

Heinrich, S.; Mörl, L.

“Description of temperature, humidity and concentration distribution in gas-liquid-solid fluidised beds.”

Int. J. Therm. Sci. **1999a**, 38, 142-147.

Heinrich, S.; Mörl, L.

“Fluidized bed spray granulation – a new model for the description of particle wetting and of temperature and concentration distribution.”

Chem. Eng. Proc. **1999b**, 38, 635-663.

Heinrich, S.; Mörl, L.; Wostheinrich, K.; Schmidt, P. C.

“Non-stationary drying kinetics in a batch pharmaceutical fluidized bed coating process.”
Dry. Technol. **2000**, *18*, 2065-2090.

Herzog, R.

“Calciumphosphate in der Tablettierung“
Dissertation Universität Tübingen **1991**.

Holm, P.; Holm, J.

“A comparison of two fluid bed systems. Enteric coating of pellets.”
Acta Pharm. Nord. **1991**, *3*, 235-241.

Hounslow, M.J.

“The population balance as a tool for understanding particle rate processes.”
KONA **1998**, *16*, 179-193.

Howard, J.R.

“Particles and Fluidization”
aus: *Fluidized bed technology – principles and applications.*
Adam Hilger, Bristol New York **1989**.

Huang, C.-C.; Kono, H.O.

“The granulation of partially prewetted alumina powders – a new concept in coalescence mechanism.”
Powder Technol. **1988a**, *55*, 19-34.

Huang, C.-C.; Kono, H.O.

“A mathematical coalescence model in the bath fluidized bed granulator.”
Powder Technol. **1988b**, *55*, 35-49.

Iveson, S.M.; Litster, J.D.; Hapgood, K.; Ennis, B.J.

“Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review”
Powder Technol. **2001**, *117*, 3-39.

Johnson, M.C.R.; Rees, J.E.; Sendall, F.

"Evaluation of a small scale fluidized bed granulation unit."

J. Pharm. Pharmacol. **1975**, 27, 80P.

Jones, D.M.

"Factors to consider in fluid-bed processing"

Pharm. Technol. **1985**, 9 (4), 50-62.

Juslin, L.; Yliruusi, J.

"The effect of fluidized bed granulation on the crystal properties of lactose, glucose and mannitol."

S.T.P. Pharm. Sci. **1996**, 6, 173-178.

Kapur, P. C.

"Balling and granulation."

Adv. Chem. Eng. **1978**, 10, 55-123.

Kapur, P. C.; Fuerstenau, D.W.

"Coalescence model for granulation."

Ind. Eng. Chem. Process Design Develop. **1969**, 8, 56-62.

Kaspar, J.; Rosch, M.

"Eine neue Entwicklung auf dem Gebiet der Wirbelschichtgranulation."

Chem.-Ing.-Tech. **1973**, 45, 736-739.

Knop, K.; Lippold, B.C.

"Die Wirbelschichtgranulation als Herstellungsmethode für Pellets."

Pharm. Ind. **1989**, 51, 302-309.

Knop, K.; Lippold, B.C.

"Pelletherstellung in der Wirbelschicht am Beispiel der gut löslichen Arzneistoffe Ascorbinsäure und Etofyllin."

Pharm. Ind. **1991**, 53, 1065-1068.

Kokubo, H.; Sunada, H.

“Effect of process variables on the properties and binder distribution of granules prepared in a fluidized bed”

Chem. Pharm. Bull. **1997**, *45*, 1069-1072.

Kristensen, H.G.; Schaefer, T.

“Granulation. A review on pharmaceutical wet-granulation.”

Drug Dev. Ind. Pharm. **1987**, *13*, 803-872.

Kürten, H.; Raasch, J.; Rumpf, H.

„Beschleunigung eines kugelförmigen Feststoffteilchens im Strömungsfeld konstanter Geschwindigkeit“

Chem.-Ing.-Tech. **1966**, *38*, 941-948.

Laicher, A.; Fuchs, W.S.

„Die Pellet Technologie. Retardpellets in Hartgelatine-Kapseln – eine geeignete Arzneiform für Theophyllin.“

Arzneim. Forsch./Drug Res. **1998**, *48*, 540-547.

Laicher, A.; Lorck, C.A.; Grunenberg, P.C.; Klemm, H.; Stanislaus, F.

“Aqueous coating of pellets to sustained release dosage forms in a fluid-bed coater”

Pharm. Ind. **1993**, *55*, 1113-1116.

Laicher, A.; Profitlich, Th.; Schwitzer K.

„Sprühgranulation und Trocknung von Granulaten in einer neuen Universalprozessanlage im Produktionsmaßstab“

Pharm. Ind. **1994**, *56*, 276-281.

Lerk, C.F.

“Physikalisch-pharmazeutische Eigenschaften von Lactose.”

Pharm. unserer Zeit **1987**, *16*, 39-46.

Lewis, G.A.; Mathieu, D.; Phan-Tan-Luu, R.

“Drugs and the pharmaceutical sciences. Vol. 92: Pharmaceutical experimental design”

Marcel Dekker, New York **1999**.

Lipps, D.M.; Sakr, A.M.

“Characterization of wet granulation process parameters using response surface methodology. 1. Top-spray fluidized bed.”

J. Pharm. Sci. **1994**, 83, 937-947.

Liske, T.; Möbus, W.

„Herstellung und vergleichende Untersuchung von Wirbelschicht-Sprühgranulaten.“

Pharm. Ind. **1968**, 30, 557-561.

List, P.H.

„Arzneiformenlehre. Ein Lehrbuch für Pharmazeuten“

4. Auflage, Wiss. Verl.-Ges. Stuttgart, **1985**.

Liu, L.X.; Litster, J.D.

“Population balance modelling of granulation with a physically based coalescence kernel.”

Chem. Eng. Sci. **2002**, 57, 2183-2191.

Liu, L.X.; Litster, J.D.; Iveson, S.M.; Ennis, B.J.

“Coalescence of deformable granules in wet granulation process.”

AIChE J. **2000**, 46, 529-539.

Martin, H.

“Wärme- und Stoffübertragung in der Wirbelschicht.”

Chem.-Ing.-Tech. **1980**, 52, 199-209.

Mehta, A.; Adams, K.; Zoglio, M.A.; Carstensen, J.T.

“Influence of granulation liquid flow rate on particle-size distribution in spray-granulated products.”

J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1462-1464.

Merkku, P.; Yliruusi, J.

“Use of 3³ factorial design and multilinear stepwise regression analysis in studying the fluidized bed granulation process, part I.”

Eur. J. Pharm. Biopharm. **1993**, 39, 75-81.

Merkku, P.; Antikainen, O.; Yliruusi, J.

“Use of 3³ factorial design and multilinear stepwise regression analysis in studying the fluidized bed granulation process, part II.”

Eur. J. Pharm. Biopharm. **1993a**, 39, 112-116.

Merkku, P.; Lindqvist, A.S.; Yliruusi, J.

“Optimization of granule and tablet properties in automated fluidized bed granulation process using regression analysis.”

Boll. Chim. Farmaceutico **1993b**, 132, 241-246.

Merkku, P.; Yliruusi, J.; Hellen, L.

“Testing of an automated laboratory scale fluidized bed granulator using different bed loads.”

Acta Pharm. Fenn. **1992**, 101, 173-180.

Meshali, M.; El-Banna, H.M.; El-Sabbagh, H.

“Use of a fractional factorial design to evaluate granulations prepared in a fluidized bed.”

Pharmazie **1983**, 38 (5), 323-325.

Niskanen, T.; Niskanen, M.; Yliruusi, J.

“Granulation in instrumented fluidized bed granulator – evaluation of the effects of two independent process variables on granule properties.”

Acta. Pharm. Nord. **1991**, 3, 19-24.

Niskanen, T.; Yliruusi, J.; Niskanen, M.; Kontro, O.

“Granulation of potassium chloride in instrumented fluidized bed granulator - part 1: Effect of flow rate.”

Acta Pharm. Fenn. **1990a**, 99, 13-22.

Niskanen, T.; Yliruusi, J.; Niskanen, M.; Kontro, O.

“Granulation of potassium chloride in instrumented fluidized bed granulator - part 2: Evaluation of the effects of two independent process variables using 3²-factorial design.”

Acta Pharm. Fenn. **1990b**, 99, 23-30.

Ormos, Z.; Csukas, B.; Pataki, K.

“Studies on granulation in a fluidized bed II. The effects of the amount of the binder on the physical properties of granules formed in a fluidized bed.”

Hung. J. Ind. Chem. **1973a**, 1, 307-328.

Ormos, Z.; Csukas, B.; Pataki, K.

“Studies on granulation in a fluidized bed III. Calculation of the feed rate of granulating liquid.”

Hung. J. Ind. Chem. **1973b**, 1, 463-474.

Ormos, Z.; Csukas, B.; Pataki, K.

“Studies on granulation in a fluidized bed IV. Effects of the characteristics of the fluidized bed. The atomization and the air distributor upon the physical properties of the granulates.”

Hung. J. Ind. Chem. **1973c**, 1, 475-492.

Ormos, Z.; Csukas, B.; Pataki, K.

“Studies on granulation in fluidized bed V. Study on the particle size distribution of granulates.”

Hung. J. Ind. Chem. **1975**, 3, 193-216.

Ormos, Z.; Pataki, K.

“Studies on granulation in a fluidized bed. XIII. The extent of wetting and granule formation.”

Hung. J. Ind. Chem. **1979**, 7, 237-246.

Petersen

„Grundlagen der statistischen Versuchsplanung“

Ecomed **1991**.

Planinsek, O.; Pisek, R.; Trojak, A.; Srcic, S.

“The utilization of surface free-energy parameters for the selection of a suitable binder in fluidized bed granulation.”

Int. J. Pharm. **2000**, 207, 77-88.

Poersch, W.

“Wärmeaustausch in Wirbelbetten beim Trocknen und Kühlen.”

Maschinenmarkt **1975**, *81*, 1766-1770.

Rambali, B.; Baert, L.; Massart, D.L.

“Using experimental design to optimize the process parameters in fluidized bed granulation on a semi-full scale.”

Int. J. Pharm. **2001a**, *220*, 149-160.

Rambali, B.; Baert, L.; Massart, D.L.

“Scaling up the fluidized bed granulation process.”

Int. J. Pharm. **2003a**, *252*, 197-206.

Rambali, B.; Baert, L.; Thone, D.; Massart, D.L.

“Using experimental design to optimize the process parameters in fluidized bed granulation.”

Drug Dev. Ind. Pharm. **2001b**, *27*, 47-55.

Rambali, B.; Van Aelst, S.; Baert, L.; Massart, D.L.

“Using deepest regression method for optimization of fluidized bed granulation on semi-full scale.”

Int. J. Pharm. **2003b**, *258*, 85-94.

Raneburger, J.A.; Egerman, H.

„Mechanismus des Kornwachstums bei der Wirbelschichtgranulierung in Abhängigkeit von der Sprühgeschwindigkeit.“

Sci. Pharm. **1988**, *56*, 14.

Rankell, A.S.; Scott, M.W.; Lieberman, H.A.; Chow, F.S.; Battista, J.V.

“Continuous production of tablet granulations in a fluidized bed II. Operation and performance of equipment.”

J. Pharm. Sci. **1964**, *53*, 320-324.

Rohera, B.D.; Zahir, A.

“Granulations in a fluidized-bed: Effect of binders and their concentrations on granule growth and modelling the relationship between granule size and binder concentration.” Drug Dev. Ind. Pharm. **1993**, *19*, 773-792.

Rumpf, H.

„Grundlagen und Methoden des Granulierens.“
Chem.-Ing.-Tech. **1958**, *3*, 144-158.

Rumpf, H.

“The strength of granules and agglomerates.”
NY Wiley-Interscience **1962**, 379-418.

Schaefer, T.; Worts, O.

“Control of fluidized bed granulation. I. Effects of spray angle, nozzle height and starting materials on granule size and size distribution.”
Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed. **1977a**, *5*, 51-60.

Schaefer, T.; Worts, O.

“Control of fluidized bed granulation. II. Estimation of droplet size of atomized binder solutions.”
Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed. **1977b**, *5*, 178-193.

Schaefer, T.; Worts, O.

“Control of fluidized bed granulation. III. Effects of inlet air temperature and liquid flow rate on particle size and size distribution. Control of moisture content of granules in the drying zone.”
Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed. **1978a**, *6*, 1-13.

Schaefer, T.; Worts, O.

“Control of fluidized bed granulation. IV. Effects of binder solution and atomization on granule size distribution.”
Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed. **1978b**, *6*, 14-25.

Schaefer, T.; Worts, O.

“Control of fluidized bed granulation. V. Factors affecting granule growth.”

Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed. **1978c**, 6, 69-82.

Scheffler, E.

“Statistische Versuchsplanung und –auswertung.”

Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie Stuttgart **1997**.

Schubert, H.

„Grundlagen des Agglomerierens.“

Chem.-Ing.-Tech. **1979**, 51, 266-277.

Schwartz, J.B.; Flamholz, J.R.; Press, R.H.

“Computer optimization of pharmaceutical formulations I: General procedure.”

J. Pharm. Sci. **1973**, 62, 1165-1170.

Scott, M.W.; Lieberman, H.A.; Rankell, A.S.; Battista, J.V.

“Continous production of tablet granulations in a fluidized bed I. Theory and design considerations.”

J. Pharm. Sci. **1964**, 53, 314-320.

Seager, H.; Rue, P.J.; Burt, J.; Ryder, J.; Warrack, J.K.

“The relationship between granule structure, process of manufacture and the tableting properties of a granulated product Part III. Tablet structure and biopharm. properties.”

Int. J. Pharm. Techol. Product Manuf. **1981**, 2, 41-50.

Stahl, P.H.

„Feuchtigkeit und Trocknen in der pharmazeutischen Technologie“

Steinkopf Darmstadt **1980**, 106-121, 127.

Stetsko, G.

“Statistical experimental design and its application to pharmaceutical development problems.”

Drug Dev. Ind. Pharm. **1986**, 12, 1109-1123.

Testo Produktkatalog

„*Mobile Messgeräte*“

Testo GmbH, **2002**, 21.

Uhlemann, H.

“*Kontinuierliche Wirbelschicht-Sprühgranulation.*”

Chem.-Ing.-Tech. **1990**, 10, 822-834.

Uhlemann, H.; Mörl, L.

“*Wirbelschicht-Sprühgranulation*”

Springer Verlag **2000**.

VDI-Wärmeatlas 8. Auflage

Springer Verlag **1997**.

Voigt, R.; Fahr, A.

“*Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf*”

9.Auflage, Dt. Apotheker-Verl., Stuttgart **2000**.

Vojnovic, D.; Moneghini, M.; Rubessa, F.

“*Simultaneous optimization of several response variables in a granulation process.*”

Drug Dev. Ind. Pharm. **1993**, 19, 1479-1496.

Walzel, P.; Benien, L.

“*Herstellen von Partikeln aus Suspensionen und Schmelzen durch Erstarren von Tropfen in einer Wirbelschicht.*”

Chem.-Ing.-Tech. **1999**, 71, 72-76.

Wan, L.S.C.; Lim, K.S.

“*The effect of incorporating polyvinylpyrrolidone as a binder on fluidized bed granulations of lactose*“

S.T.P. Pharma **1988**, 4, 560-571.

Watano, S.; Morikawa, T.; Miyanami, K.

“Kinetics of granule growth in fluidized bed granulation with moisture control”

Chem. Pharm. Bull. **1995**, *43*, 1764-1771.

Watano, S.; Sato, Y.; Miyanami, K.

“Control of granule growth in fluidized bed granulation by an image processing system.”

Chem. Pharm. Bull. **1996**, *44*, 1556-1560.

Watano, S.; Suzuki, T.; Taira, T.; Miyanami, K.

“Continous monitoring and mechanism of electrostatic charge of powder in fluidized bed process.”

Chem. Pharm. Bull. **1998**, *46*, 1438-1443.

Watano, S.; Terashita, K.; Miyanami, K.

“Development and application of infrared moisture sensor to complex granulation.”

Bull. Univ. Osaka Pref. **1990**, *39*, 187-197.

Watano, S.; Terashita, K.; Miyanami, K.

“Moisture feedback control and process automation in fluidized bed granulation”

Adv. Powder Technol. **1992**, *3*, 255-265.

Werther, J.

“Strömungsmechanische Grundlagen der Wirbelschichttechnik”

Chem.-Ing.-Tech. **1977**, *49*, 193-202.

Wikberg, M; Alderborn, G.

“Compression characteristics of granulated materials VII. The effect of intragranular binder distribution on the compactibility of some lactose granulations”

Pharm. Res. **1993**, *10*, 88-94.

Wöstheinrich, K.

“Einsatzmöglichkeiten des Hüttlin Kugelcoaters HKC 05-TJ unter Einbeziehung von Simulationen”

Dissertation Universität Tübingen **2000**.

Wöstheinrich, K.; Schmidt, P.C.

“Evaluation and validation of a fully instrumented Hüttlin HKC 05-TJ laboratory-scale fluidized bed granulator.”

Drug Dev. Ind. Pharm. **2000**, 26, 621-633.

Wurster, D.E.

“Air-suspension technique of coating drug particles.”

J. Am. Pharm. Ass. **1959**, 48, 451-454.

Wurster, D.E.

“Preparation of compressed tablet granulations by the air-suspension technique II.”

J. Am. Pharm. Ass. **1960**, 49, 82-84.

Yüksel, N.; Karatas, A.; Baykara, T.

“Comparative evaluation of granules made with different binders by a fluidized bed method.”

Drug. Dev. Ind. Pharm. **2003**, 29, 387-395.

Zimmermann, I.

„Pharmazeutische Technologie. Industrielle Herstellung und Entwicklung von Arzneimitteln“

Springer Verlag **1998**.

Kapitel 10

Anhang

10.1. Firmenverzeichnis

AMS GmbH, Heinrich-Heine-Str. 5, D-09557 Flöha
Bachofen Maschinenfabrik, Utengasse 15/17, CH-4002 Basel
Bärlocher GmbH, Postfach 500108, Riesstr. 16, D-80992 München
Brookfield Engineering Labs. Vertriebs GmbH, Hauptstrasse 18, D-73547 Lorch
CAMO ASA Development & Support, Olav Tryggvasonsgt. 24, N-7011 Trondheim
Chemische Fabrik Budenheim KG, Rheinstrasse 27, D-55257 Budenheim
Corel Co., Edison Straße 6, D-85716 Unterschleißheim
Elmo Vacuum Technology GmbH, Siemensstr. 15, D-97616 Bad Neustadt a. d. Saale
Engelsmann AG, Frankenthaler Str. 137-141, D-67059 Ludwigshafen
Erweka GmbH, Ottostr. 20-22, D-63150 Heusenstamm
Hewlett-Packard GmbH, Herrenberger Straße 140, D-71034 Böblingen
Hosokawa Alpine AG, Peter-Dörfler-Str. 13-15, D-86199 Augsburg
Hottinger-Baldwin Messtechnik GmbH, Im Tiefen See 45, D-64293 Darmstadt
Hüttlin GmbH, Daimlerstr. 7, D-79585 Steinen
IBM Deutschland GmbH, Pascalstr. 100, D-70569 Stuttgart
Kistler Instruments GmbH, Eulachstr. 22, CH-8408 Winterthur
Knick Elektronische Messgeräte GmbH & Co., Beuckestraße 22, D-14163 Berlin
Korsch Pressen AG, Breitenbachstr. 1, D-13509 Berlin
Malvern Instruments GmbH, Rigipsstr. 19, D-71083 Herrenberg
Manugistics, Inc., East Jefferson Street Rockville, MD 20852-4999, USA
Meggler GmbH, Megglestr. 6-12, D-83512 Wasserburg
Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, D-64293 Darmstadt
Mettler-Toledo GmbH, Ockerweg 3, D-35353 Gießen
Microsoft Deutschland GmbH, Konrad-Zuse-Straße 1, D-85716 Unterschleißheim
Mitutoyo Messgeräte GmbH, Borsigstr. 8-10, D-41469 Neuss
Retsch GmbH & Co, Rheinische Str. 36, D-42781 Haan
Roquette GmbH, Postfach 700863, Schaumainkai 45, D-60596 Frankfurt (Main)
Sartorius AG, Weender Landstraße 94-108, D-37075 Göttingen
SAS Institute Inc., Cary, NC 27513-2414, USA

Schleuniger Dr. K., Schöngrünstr. 27, CH-4501 Solothurn

Siemens AG, Wittelsbacherplatz 2, D-80333 München

Sympathec GmbH, Burgstätter Str. 6, D-38678 Clausthal-Zellerfeld

Syntapharm, Delle 50-52, D-45468, Mülheim-Ruhr

Testo AG, Testo-Str. 1, 79853 Lenzkirch

Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstraße 12, D-69469 Weinheim

Watson-Marlow Limited, Falmouth, Cornwall TR 11 4RU, UK

10.1. Rohdaten der statistischen Versuchsplanung

Tab. 10.1 Rohdaten des Central Composite Designs für die Granulation von Granulac 70 und die Ergebnisse der gemessenen Zielgrößen. 1. Wiederholung.

Tab. 10.2 Rohdaten des Central Composite Designs für die Granulation von Granulac 70 und die Ergebnisse der gemessenen Zielgrößen. 2. Wiederholung.

Tab. 10.3 Rohdaten des Central Composite Designs für die Granulation von Granulac 70 und die Ergebnisse der gemessenen Zielgrößen. 3. Wiederholung.

1. Run	Prozessvariablen				Zielgrößen				Böschungswinkel [°]	Schüttdichte [g/cm³]	Stampfdichte [g/cm³]	Zugfestigkeit [N/mm²]	
	Heizlufttemperatur [°C]	Sprüh-rate [g/min]	Bindemittelkonzentration [%]	Volumenstrom [m³/h]	Ausbeute [%]	Granulatkorngröße [µm]							
						X ₁₀	X ₅₀	X ₉₀					D ₃₂
1	50	7	4	60	95,69	115,939	223,542	411,287	186,486	34,61	0,474	0,566	1,77
2	50	7	4	80	96,46	116,112	215,633	384,286	183,592	34,29	0,458	0,552	1,71
3	50	7	8	60	93,93	168,007	343,838	628,085	281,984	37,75	0,354	0,438	1,95
4	50	7	8	80	96,60	144,885	299,723	557,638	245,609	36,40	0,390	0,487	1,83
5	50	13	4	60	96,08	324,823	544,230	917,588	504,356	34,12	0,473	0,535	1,86
6	50	13	4	80	99,37	255,456	431,889	716,733	397,636	34,75	0,484	0,566	1,92
7	50	13	8	60	97,38	379,867	671,727	1203,535	590,876	36,90	0,389	0,464	2,16
8	50	13	8	80	98,99	391,218	686,555	1216,977	605,089	37,46	0,369	0,438	2,10
9	70	7	4	60	90,92	116,496	237,934	446,999	192,685	33,45	0,480	0,584	1,68
10	70	7	4	80	83,28	118,312	232,765	431,670	195,228	34,67	0,474	0,580	1,59
11	70	7	8	60	89,86	149,905	313,815	585,374	256,008	37,26	0,365	0,455	1,89
12	70	7	8	80	83,58	146,722	316,638	596,210	256,959	37,04	0,373	0,461	1,83
13	70	13	4	60	96,88	204,303	375,715	649,513	320,536	35,27	0,417	0,497	1,98
14	70	13	4	80	98,51	171,248	325,380	575,792	274,830	36,17	0,394	0,470	2,01
15	70	13	8	60	97,48	295,772	582,421	1070,78	477,788	39,04	0,323	0,340	2,19
16	70	13	8	80	97,02	241,763	481,227	877,400	396,822	38,63	0,326	0,403	2,01
17	40	10	6	70	95,63	254,879	451,483	772,664	408,813	34,89	0,450	0,519	1,83
18	80	10	6	70	94,08	149,965	323,770	606,107	253,738	36,70	0,398	0,490	1,92
19	60	4	6	70	79,13	125,665	233,378	420,592	208,303	34,05	0,525	0,632	1,71
20	60	16	6	70	97,40	406,562	731,038	1326,087	663,927	35,85	0,417	0,490	2,16
21	60	10	2	70	96,81	116,864	210,565	369,832	186,734	34,20	0,497	0,594	1,77
22	60	10	10	70	96,71	225,523	483,162	914,763	384,819	39,23	0,316	0,383	2,07
23	60	10	6	50	94,52	176,299	348,408	626,326	287,855	35,69	0,410	0,483	1,80
24	60	10	6	90	97,92	179,156	351,038	628,582	292,553	36,17	0,379	0,471	2,01
25	60	10	6	70	95,10	181,559	360,131	644,287	297,512	36,86	0,375	0,458	1,98
26	60	10	6	70	96,16	171,711	342,516	620,863	284,026	36,85	0,387	0,464	2,01
27	60	10	6	70	96,16	193,523	379,026	671,543	314,730	35,83	0,364	0,452	2,07
28	60	10	6	70	95,90	176,037	353,905	639,227	292,405	36,26	0,373	0,452	2,04
29	60	10	6	70	96,39	201,059	391,678	692,231	324,443	36,64	0,373	0,461	1,80
30	60	10	6	70	95,55	173,291	345,818	623,725	285,291	36,73	0,377	0,467	1,83
31	60	10	6	70	97,20	168,231	336,834	612,758	277,000	37,02	0,363	0,445	1,89
32	60	10	6	70	93,11	183,244	355,848	634,473	296,518	37,15	0,362	0,450	1,86
33	60	10	6	70	95,46	175,356	346,874	623,610	287,890	36,55	0,369	0,452	2,01
34	60	10	6	70	97,56	181,721	360,525	646,390	298,024	36,44	0,367	0,453	1,98
35	60	10	6	70	97,85	169,451	335,004	604,278	277,659	37,36	0,358	0,444	2,04
36	60	10	6	70	96,11	169,139	343,121	627,693	280,087	36,64	0,371	0,455	1,95

2. Run	Prozessvariablen				Responses								
	Heizluft- temperatur [°C]	Sprüh- rate [g/min]	Bindemittel- konzentri- on [%]	Volu- menstro- m [m³/h]	Ausbeute [%]	Granulatkorngröße [µm]				Böschungswinkel [°]	Schüttdichte [g/cm³]	Stampfdichte [g/cm³]	Tensile Strength [N/mm²]
						X ₁₀	X ₅₀	X ₉₀	D ₃₂				
1	50	7	4	60	93,67	143,933	276,014	498,916	232,435	34,55	0,447	0,548	1,74
2	50	7	4	80	84,13	137,099	263,337	473,089	219,628	33,85	0,458	0,556	1,56
3	50	7	8	60	91,73	185,897	370,984	660,586	306,193	36,97	0,349	0,435	1,83
4	50	7	8	80	83,08	160,539	394,789	728,801	286,723	37,25	0,381	0,474	1,68
5	50	13	4	60	95,78	232,702	406,393	679,792	352,611	35,24	0,438	0,527	1,80
6	50	13	4	80	97,36	191,355	357,127	623,278	303,270	34,39	0,419	0,500	1,80
7	50	13	8	60	95,75	399,917	702,124	1233,341	607,638	37,04	0,361	0,433	1,92
8	50	13	8	80	95,98	296,422	556,414	988,427	467,238	37,94	0,334	0,410	1,95
9	70	7	4	60	87,93	128,405	260,569	482,238	213,092	33,94	0,444	0,548	1,74
10	70	7	4	80	78,61	124,865	250,332	463,387	201,121	33,76	0,502	0,605	1,56
11	70	7	8	60	89,17	174,374	369,288	660,321	287,370	37,09	0,391	0,490	1,74
12	70	7	8	80	75,32	204,569	397,297	696,019	324,830	37,41	0,394	0,496	1,65
13	70	13	4	60	97,46	197,842	375,074	655,975	314,239	35,31	0,386	0,475	1,89
14	70	13	4	80	92,22	197,964	379,872	663,022	314,011	35,99	0,402	0,494	1,86
15	70	13	8	60	94,42	284,457	541,338	971,448	452,232	39,55	0,311	0,389	1,92
16	70	13	8	80	94,87	267,885	519,392	942,901	429,151	38,06	0,323	0,399	2,01
17	40	10	6	70	95,91	210,167	400,599	697,642	335,338	35,64	0,387	0,477	1,77
18	80	10	6	70	86,85	236,402	459,283	802,083	362,833	37,12	0,382	0,468	1,77
19	60	4	6	70	70,35	127,171	249,623	458,682	206,734	34,50	0,523	0,637	1,50
20	60	16	6	70	97,28	381,350	677,228	1211,632	616,984	35,45	0,387	0,464	2,01
21	60	10	2	70	92,09	107,631	213,825	394,488	173,465	32,62	0,539	0,643	1,59
22	60	10	10	70	89,00	325,431	662,282	1247,907	521,414	40,48	0,316	0,396	1,80
23	60	10	6	50	94,02	214,683	417,555	737,574	344,492	36,60	0,381	0,464	1,74
24	60	10	6	90	88,14	175,549	372,608	665,230	290,471	35,93	0,408	0,505	1,74
25	60	10	6	70	95,52	227,266	431,846	750,737	359,342	36,45	0,385	0,474	1,83
26	60	10	6	70	95,09	206,574	385,475	665,595	325,240	36,07	0,377	0,469	1,92
27	60	10	6	70	94,99	204,246	394,471	690,120	325,908	37,10	0,367	0,460	1,86
28	60	10	6	70	94,43	198,171	387,149	682,895	318,198	36,72	0,377	0,467	1,83
29	60	10	6	70	92,99	183,897	376,344	669,725	296,194	35,79	0,375	0,468	1,89
30	60	10	6	70	94,37	198,553	382,761	673,999	318,853	36,56	0,377	0,468	1,80
31	60	10	6	70	93,58	192,886	383,370	680,565	310,539	36,47	0,375	0,470	1,80
32	60	10	6	70	93,37	175,697	338,734	595,296	279,012	36,24	0,383	0,473	1,83
33	60	10	6	70	94,79	185,209	359,183	635,461	295,475	35,76	0,388	0,483	1,86
34	60	10	6	70	95,14	174,817	350,307	627,362	282,039	36,32	0,382	0,471	1,86
35	60	10	6	70	95,01	189,909	375,912	666,384	305,138	36,38	0,386	0,480	1,86
36	60	10	6	70	92,43	208,674	391,208	676,197	328,312	36,49	0,370	0,462	1,86

3. Run	Prozessvariablen				Zielgrößen					Böschungswinkel [°]	Schüttdichte [g/cm³]	Stampfdichte [g/cm³]	Zugfestigkeit [N/mm²]
	Heizlufttemperatur [°C]	Sprührate [g/min]	Bindemittelkonzentration [%]	Volumenstrom [m³/h]	Ausbeute [%]	Granulatkorngröße [µm]							
						X ₁₀	X ₅₀	X ₉₀	D ₃₂				
1	50	7	4	60	94,02	121,261	244,219	453,623	197,723	34,44	0,465	0,557	1,77
2	50	7	4	80	79,61	157,232	303,518	543,794	253,599	34,52	0,473	0,574	1,80
3	50	7	8	60	94,35	177,006	348,548	622,426	287,752	36,85	0,375	0,465	1,86
4	50	7	8	80	86,67	182,49	386,242	700,298	307,645	37,13	0,371	0,458	1,92
5	50	13	4	60	94,59	274,619	481,733	818,994	437,934	34,64	0,433	0,508	2,01
6	50	13	4	80	95,28	186,919	359,689	638,753	302,417	35,24	0,403	0,494	1,92
7	50	13	8	60	95,97	393,818	688,582	1204,249	594,437	38,46	0,338	0,406	2,25
8	50	13	8	80	93,93	337,295	641,659	1163,477	535,546	39,22	0,318	0,388	2,10
9	70	7	4	60	90,05	119,469	251,148	463,123	195,282	34,86	0,491	0,585	1,74
10	70	7	4	80	73,60	115,169	250,810	482,482	198,575	34,61	0,501	0,589	1,68
11	70	7	8	60	80,68	152,839	382,951	708,739	266,081	37,37	0,400	0,494	1,98
12	70	7	8	80	78,76	191,388	404,332	712,705	307,101	36,12	0,449	0,556	1,71
13	70	13	4	60	89,54	243,809	442,827	752,757	371,497	35,42	0,373	0,461	1,92
14	70	13	4	80	92,77	190,167	374,002	658,562	304,517	35,61	0,391	0,480	1,83
15	70	13	8	60	92,89	359,127	682,848	1255,548	570,012	38,60	0,315	0,388	2,25
16	70	13	8	80	91,41	308,355	593,475	1083,113	488,478	39,35	0,319	0,383	2,10
17	40	10	6	70	91,96	252,674	472,711	814,104	395,814	35,77	0,379	0,458	2,07
18	80	10	6	70	90,07	183,060	364,846	646,629	292,977	36,95	0,399	0,488	1,89
19	60	4	6	70	75,59	142,205	273,992	494,861	228,210	34,40	0,500	0,615	1,71
20	60	16	6	70	96,43	379,671	668,068	1177,642	609,786	37,08	0,360	0,438	2,07
21	60	10	2	70	91,03	143,264	264,470	469,763	224,480	32,52	0,515	0,614	1,62
22	60	10	10	70	93,26	310,140	647,275	1236,749	517,921	39,75	0,312	0,385	2,07
23	60	10	6	50	93,01	228,570	440,439	766,603	358,934	36,36	0,367	0,447	1,95
24	60	10	6	90	90,25	184,092	366,944	650,093	298,504	36,64	0,387	0,476	1,98
25	60	10	6	70	95,10	216,941	411,632	716,602	342,177	36,36	0,369	0,459	1,98
26	60	10	6	70	94,76	202,057	382,914	665,546	321,438	36,70	0,353	0,443	2,01
27	60	10	6	70	94,41	204,702	394,048	690,463	326,608	36,96	0,357	0,442	2,01
28	60	10	6	70	94,31	196,695	381,182	671,465	317,115	36,90	0,368	0,453	2,04
29	60	10	6	70	94,08	198,552	385,997	680,665	319,693	37,06	0,368	0,450	1,98
30	60	10	6	70	94,13	212,439	413,696	727,128	336,479	36,44	0,369	0,461	1,98
31	60	10	6	70	92,97	193,354	384,275	680,776	311,582	36,71	0,366	0,453	2,01
32	60	10	6	70	92,32	184,589	364,033	646,211	300,088	36,71	0,366	0,458	2,04
33	60	10	6	70	94,04	204,021	451,933	844,427	341,126	37,12	0,367	0,458	1,98
34	60	10	6	70	89,86	211,537	409,447	720,818	337,975	37,08	0,366	0,442	1,98
35	60	10	6	70	88,80	206,143	418,789	743,958	332,315	37,50	0,360	0,441	2,01
36	60	10	6	70	90,25	190,698	392,163	703,338	312,199	36,75	0,365	0,450	2,07

Tab.10.4 Ergebnisse der Kontrollversuche K1 – K4 bei der Granulation von α -Lactose-Monohydrat (a= 1. Durchgang; b= 2. Durchgang; c= 3. Durchgang)

Run	Faktoren				Zielgrößen					
	Heizluft- temperatur [°C]	Sprüh- rate [g/ml]	Bindemittel- konzentra- tion [%]	Volumen- strom [m³/h]	Aus- beute [%]	Böschungs- winkel [°]	Granulatgröße [µm]			
							X ₁₀	X ₅₀	X ₉₀	D ₃₂
K1a	55	12	5	65	95,05	36,13	212,41	408,11	715,76	341,13
K2a	65	9	7	75	85,62	36,41	175,04	405,53	739,16	301,71
K3a	60	7	6	70	94,35	34,87	135,86	262,81	472,35	218,88
K4a	60	10	8	70	96,30	37,81	209,66	422,83	763,18	345,79
K1b	55	12	5	65	95,53	35,75	211,68	405,49	710,42	339,54
K2b	65	9	7	75	86,02	36,52	185,77	418,02	753,84	312,82
K3b	60	7	6	70	78,29	35,72	153,39	334,40	617,79	264,84
K4b	60	10	8	70	91,34	37,75	217,48	448,19	806,25	358,19
K1c	55	12	5	65	95,32	36,9	220,18	417,79	727,57	349,91
K2c	65	9	7	75	84,99	37,06	196,97	427,86	763,09	325,69
K3c	60	7	6	70	79,20	35,21	179,60	364,98	649,97	292,89
K4c	60	10	8	70	91,10	37,93	238,77	480,55	864,27	387,84

Run	Faktoren				Zielgrößen		
	Heizluft- temperatur [°C]	Sprüh- rate [g/ml]	Bindemittel- konzentra- tion [%]	Volumen- strom [m³/h]	Schüttdic- hte [g/ml]	Stampf- dichte [g/ml]	Zug- festigkeit [N/mm²]
K1a	55	12	5	65	0,370	0,456	1,98
K2a	65	9	7	75	0,412	0,512	1,89
K3a	60	7	6	70	0,414	0,519	1,8
K4a	60	10	8	70	0,326	0,407	1,98
K1b	55	12	5	65	0,384	0,471	1,92
K2b	65	9	7	75	0,400	0,497	1,86
K3b	60	7	6	70	0,414	0,517	1,83
K4b	60	10	8	70	0,331	0,409	1,98
K1c	55	12	5	65	0,381	0,468	1,95
K2c	65	9	7	75	0,385	0,483	1,89
K3c	60	7	6	70	0,435	0,539	1,77
K4c	60	10	8	70	0,325	0,407	2,01

Tab. 10.5 Rohdaten des Faktorenversuchsplans für die Granulation von Dicalciumphosphat und die Ergebnisse der gemessenen Zielgrößen.

Run	Faktoren			Zielgrößen						
	Heizluft- temperatur [°C]	Sprüh- rate [g/ml]	Bindemittel- konzentrati onn [%]	Ausbeute [%]	Böschung- winkel [°]	Granulatgröße [µm]				Zug- festigkeit [N/mm²]
						x ₁₀	x ₅₀	x ₉₀	D ₃₂	
1	50	10	6	92,84	28,76	96,248	238,832	480,840	169,511	1,83
2	60	10	6	88,47	31,51	74,883	213,755	417,907	125,898	1,92
3	50	16	6	95,38	32,90	418,362	781,035	1393,220	694,077	2,07
4	60	16	6	94,34	32,49	279,868	524,995	962,365	467,271	2,19
5	50	10	10	92,48	32,51	228,469	461,488	838,566	376,913	2,49
6	60	10	10	91,48	34,11	144,512	355,096	658,859	203,768	2,43
7	50	16	10	95,13	36,95	577,167	947,34	1493,021	876,540	2,64
8	60	16	10	96,03	37,67	656,004	1047,229	1571,721	972,437	2,73
9	55	13	8	95,64	33,44	223,303	421,513	747,176	368,685	2,37
10	55	13	8	94,01	32,78	234,123	437,133	776,373	376,178	2,40
11	55	13	8	93,90	32,24	227,051	429,089	759,752	369,453	2,40
K1	57	15	9	94,32	35,41	455,708	769,359	1229,005	700,389	2,52
K2	52	11	7	92,02	30,30	165,501	348,090	649,353	273,783	2,01

Tab.10.6 Rohdaten des Faktorenversuchsplans für die Granulation von Kartoffelstärke und die Ergebnisse der gemessenen Zielgrößen.

Run	Faktoren			Zielgrößen						
	Heizluft- temperatur [°C]	Sprüh- rate [g/ml]	Bindemittel- konzentration [%]	Ausbeute [%]	Böschung- winkel [°]	Granulatgröße [µm]				Zug- festigkeit [N/mm²]
						x ₁₀	x ₅₀	x ₉₀	D ₃₂	
1	50	10	6	84,31	39,76	132,919	301,071	559,075	224,808	0,380
2	60	10	6	78,04	40,36	130,095	296,798	562,294	221,252	0,288
3	50	16	6	93,47	38,68	231,288	452,665	795,595	365,609	0,659
4	60	16	6	90,03	40,06	219,170	425,547	747,614	346,799	0,633
5	50	10	10	86,29	41,12	182,172	413,125	762,333	301,180	0,550
6	60	10	10	70,76	40,37	206,481	458,035	842,033	335,829	0,479
7	50	16	10	89,34	40,59	344,994	669,647	1231,752	545,057	0,716
8	60	16	10	81,92	41,26	343,042	669,027	1205,516	539,894	0,832
9	55	13	8	77,11	41,08	235,275	460,496	814,348	371,251	0,640
10	55	13	8	85,13	40,21	216,249	442,593	794,655	347,199	0,551
11	55	13	8	77,17	40,93	232,206	461,628	818,784	367,565	0,648
K1	57	15	9	84,47	40,75	295,455	581,890	1041,794	469,511	0,712
K2	52	11	7	80,53	40,05	164,054	351,003	647,347	265,305	0,471

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Ammon, Bechthold, Beyer, Döring, Drews, Gauglitz, Gündisch, Häfelinger, Heide, Kovar, Lindner, Mechler, Nagel, Pommer, Safayhi, Schmidt, Schultz, Strähle, Wahl, Wankmüller, Zimmermann.

Lebenslauf

15. Januar 1975	geboren in Hechingen, erstes Kind von Fidelis und Ingrid Schinzinger (geb. Gärtner)
1981 – 1985	Grundschule Hechingen
1985 – 1994	Gymnasium Hechingen
1994	Allgemeine Hochschulreife
1994 – 1995	Grundwehrdienst, 2. Schnellbootgeschwader Warnemünde
Oktober 1995 – Oktober 1999	Studium der Pharmazie an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen
März 1998	1. Staatsexamen
Oktober 1999	2. Staatsexamen
Dezember 2000	3. Staatsexamen
November 1999 – April 2000	Praktikum in der Bärenapotheke in Tübingen
Mai 2000 – Oktober 2000	Praktikum bei der Röhm GmbH in Darmstadt
Dezember 2000	Approbation als Apotheker
Januar 2001 – August 2004	Wissenschaftlicher Angestellter am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Anfertigung der Dissertation „Beschreibung des Korngrößenwachstums bei der Wirbelschicht-Sprühgranulation mittels statistischer Modelle.“ unter Leitung von Herrn Prof. Dr. P.C. Schmidt.

