

Inline-Partikelgrößenbestimmung als PAT-Werkzeug bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Dominic Kamke
aus Detmold

Tübingen
2019

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

05.03.2020

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Rolf Daniels

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Gerd Kutz

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Zeitraum von Juni 2015 bis Oktober 2019 an der Technischen Hochschule Ostwestfalen Lippe.

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Rolf Daniels vom Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard Karls Universität Tübingen bedanken, dass er diese Arbeit von universitärer Seite betreut hat.

Herrn Prof. Dr. Gerd Kutz von der Technischen Hochschule Ostwestfalen-Lippe danke ich für die Möglichkeit, dieses spannende Thema bearbeiten zu dürfen. Ebenso möchte ich mich für die vielen fachlichen Diskussionen und seine uneingeschränkte Unterstützung bedanken. Besonders dankbar bin ich für die fachliche Weiterbildung und die Möglichkeit zur Teilnahme an nationalen und internationalen Kongressen.

Der Deutschen Bundesstiftung Umwelt danke ich für die Förderung des Projektes „PATandSHEAR“, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Bei der Firma Diosna GmbH möchte ich mich für die gelungene Zusammenarbeit über die gesamte Projektdauer bedanken, insbesondere aber für die Möglichkeit und die Unterstützung bei der Durchführung von Versuchen im Technikum.

Der Parsum GmbH danke ich für die Bereitstellung des Messsystems und der Unterstützung bei allen Fragen und Problemen.

Den Mitarbeitern der Mechanischen Werkstatt der Technischen Hochschule danke ich für die zahlreichen Gerätschaften und Hilfsmittel, die sie für mich im Laufe meiner Promotion mit viel Kreativität und hoher Präzision gebaut haben.

Besonderer Dank gilt meinen Kollegen aus der „Georg-Weerth-Straße 20“ für die freundschaftlich geprägte Zusammenarbeit. Besonders danken möchte ich Frau Tatjana Brasu, die mich tatkräftig bei den experimentellen Arbeiten im Labor unterstützt hat. Auch Herrn Volker Salzmann gilt mein Dank für die exzellente Abwicklung von organisatorischen Angelegenheiten, die Materialversorgung und die mal mehr und mal weniger tiefgründigen Gespräche.

Nicht zuletzt möchte ich bei meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich während meiner Promotion uneingeschränkt unterstützt haben.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Kamke, D., Daniels, R., Kutz, G. (2018). Real time control of melt granulation processes by inline measurement of particle size. Poster, 11th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Granada (Spanien).

Kamke, D., Daniels, R., Kutz, G. (2017). An Innovative Tool for Real-Time Particle Size Measurement during High-Shear Melt Granulation. Poster, AAPS Annual Meeting, San Diego (USA).

Kamke, D., Scherbaum, B., Daniels, R., Kutz, G. (2017). One formulation, four granulation techniques – Comparison of energy consumption. Poster, 2nd European Congress on Pharmaceutics, Krakau (Polen).

Kamke, D., Daniels, R., Dietrich, S., Kutz, G. (2016). Performance qualification of an inline particle sizing probe. Poster, 10th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Glasgow (Großbritannien).

Besondere Hinweise:

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Schluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

Die dem Symbol „±“ nachstehenden Werte sowie die Fehlerbalken aller Diagramme geben stets die Standardabweichung des Mittelwerts an.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 Schmelzgranulation im Intensivmischer	1
1.1.1 Technologische Bedeutung von Schmelzgranulaten	1
1.1.2 Herstellung.....	2
1.1.3 Kornbildungsmechanismen.....	8
1.1.4 Bindemittel für die Schmelzgranulation.....	10
1.2 Prozessanalytische Technologien (PAT)	12
1.2.1 Hintergrund	12
1.2.2 PAT-Werkzeuge.....	14
1.2.3 PAT bei der Granulation im Intensivmischer.....	15
1.3 Das erweiterte faseroptische Ortsfilterverfahren	19
1.3.1 Messprinzip.....	19
1.3.2 Partikeldispersierung	22
1.3.3 Anwendung als PAT-Werkzeug	24
2 Zielsetzung der Arbeit.....	27
3 Experimentelles Vorgehen	29
3.1 Schaffung der apparativen Voraussetzungen	29
3.1.1 Problemstellung	29
3.1.2 Ermittlung der Spülgasmenge.....	30
3.1.3 Realisierung der Behälterentlüftung.....	32
3.1.4 Mögliche Sondenpositionen.....	34

3.1.4.1	Vorüberlegung.....	34
3.1.4.2	Konstruktive Umsetzung.....	36
3.2	Kalibrierung des Messsystems	40
3.2.1	Allgemeine Problematik der Partikelgrößenbestimmung	40
3.2.2	Hintergrund und Zielsetzung	41
3.2.3	Kalibrierung mit rotierenden Hochpräzisionsmessstiften	43
3.2.3.1	Durchführung.....	43
3.2.3.2	Ergebnisse	43
3.2.4	Kalibrierung mit Referenzmaterialien	45
3.2.4.1	Berechnung der theoretischen Verteilung	45
3.2.4.2	Durchführung.....	48
3.2.4.3	Ergebnisse	48
3.2.5	Zusammenfassung	51
3.3	Auswahl einer geeigneten Formulierung	52
3.3.1	Ableitung einer Modellformulierung.....	52
3.3.2	Granulation der Modellformulierung („Melt-In“-Verfahren)	54
3.3.2.1	Durchführung.....	54
3.3.2.2	Prüfung der prinzipiellen Machbarkeit	57
3.3.2.3	Einfluss der Bindemittelkonzentration	61
3.3.3	Zusammenfassung	65
3.4	Untersuchungen zur Robustheit der Messanordnung.....	65
3.4.1	Vorgehen	65
3.4.2	Experimentelle Untersuchung möglicher Einflussgrößen.....	66
3.4.2.1	Auswahl des Versuchsplans.....	67
3.4.2.2	Durchführung.....	71
3.4.2.3	Ergebnisse	71

3.4.2.4	Zusammenfassung.....	82
3.4.3	Bestimmung eines geeigneten Parameterbereichs.....	83
3.4.3.1	Auswahl des Versuchsplans.....	83
3.4.3.2	Durchführung.....	85
3.4.3.3	Ergebnisse	86
3.4.4	Zusammenfassung	88
3.5	Untersuchungen zur Prozesssteuerung.....	89
3.5.1	Zielsetzung.....	89
3.5.2	Prozesssteuerung im Labormaßstab	90
3.5.2.1	Vorgehen.....	90
3.5.2.2	Ergebnisse	90
3.5.3	Scale-up in den Technikumsmaßstab.....	94
3.5.3.1	Durchführung.....	94
3.5.3.2	Sondenpositionierung im Technikumsmaßstab.....	95
3.5.3.3	Ergebnisse	96
3.5.4	Zusammenfassung	99
4	Zusammenfassung der Arbeit.....	101
5	Material und Methoden	105
5.1	Materialien.....	105
5.1.1	Referenzmaterialien.....	105
5.1.2	Hilfsstoffe und Bindemittel	105
5.2	Methoden	106
5.2.1	Hochpräzisionsmessstifte / Prüfgerät VK 1	106
5.2.2	Statistische Versuchsplanung.....	107
5.2.3	Inline-Partikelmesssystem	107
5.2.3.1	Parsum IPP 80-P.....	107

5.2.3.2	Inline-Partikeldispersierung	108
5.2.3.3	Auswertung	108
5.2.4	Probenteilung.....	110
5.2.5	Offline-Analyse mit der Parsum-Sonde.....	110
5.3	Anlagen	112
5.3.1	Intensivmischer P1-6	112
5.3.2	Intensivmischer P10-60	112
6	Literaturverzeichnis	113

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Seitenansicht (links) und Aufsicht (rechts) eines Intensivmischers mit dreiflügligem Hauptmischwerkzeug und seitlich angebrachtem Zerhacker.	4
Abbildung 1-2: Drehzahlabhängige Strömungsprofile bei der Granulation im Intensivmischer; „bumping“ (links) und „roping“ (rechts); Modifiziert nach Litster et al. (2002).....	6
Abbildung 1-3: Produktbewegung bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer P1-6 (6 L) nach dem Überschreiten der Schmelztemperatur (56-59 °C) von PEG 4000.....	7
Abbildung 1-4: Kornbildungsmechanismen bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer nach (Schæfer 2001); a) Distributionsmechanismus, b) Immersionsmechanismus.....	8
Abbildung 1-5: Verlauf der elektrischen Leistungsaufnahme unter kontinuierlicher Zugabe von Granulierflüssigkeit bei der Feuchtgranulation im Intensivmischer (Schepky 1991).	16
Abbildung 1-6: Schematische Darstellung des Messprinzips des erweiterten faseroptischen Ortsfilterverfahrens; Modifiziert nach Stöckel et al. (2013).	20
Abbildung 1-7: Impulserzeugung an der Einzelfaser beim erweiterten faseroptischen Ortsfilterverfahren; Modifiziert nach Petrak (2002).	21
Abbildung 1-8: Schematische Darstellung der Inline-Dispergiereinheit und der internen und externen Zuführung des Dispergiergases.....	23
Abbildung 1-9: Pneumatikeinheit zur Regulierung der Dispergiergasvolumenströme und Einstellung des Reinigungsimpulses.	24
Abbildung 3-1: Abhängigkeit des Volumenstroms vom Reinigungsimpuls über den externen Luftkanal bei variierendem Vordruck.	31
Abbildung 3-2: Behälterentlüftung für den Intensivmischer P1-6 (6 L) mittels neu entwickeltem Behälteraufsatz.....	33

Abbildung 3-3: Produktbewegung während der Granulationsphase im Labormischer P1-6 (6 L) nach Überschreiten des Schmelzbereichs des verwendeten PEG-Typs; zur besseren Orientierung wurden die Positionsangaben eingefügt.....	34
Abbildung 3-4: Einflussnahme der Sonde auf das Strömungsbild bei der Schmelzgranulation sowie einbauwinkelabhängige Umströmung der Sondeneintrittsöffnung.....	35
Abbildung 3-5: Aufsicht auf den Prozessbehälter des Labormischers Diosna P1-6 (6 L) mit schematischer Darstellung der Parsum-Sonde und ihrer Orientierung in Bezug auf die Einbauposition und den Einbauwinkel..	37
Abbildung 3-6: Darstellungen der Skalen zur eindeutigen und reproduzierbaren Einstellung der Einbauposition (EP) mittels Skala 1 und des Einbauwinkels (EW) mittels Skala 2.	38
Abbildung 3-7: Seitenansicht des Prozessbehälters mit Filteraufsatz und Parsum-Sonde zur Darstellung der Einbauparameter AR und AW.....	39
Abbildung 3-8: Darstellung der Sondendurchführung mit exzentrisch angeordneter Sondenklammer und aufgebrachtener Skalierung zur Bestimmung des AW.....	39
Abbildung 3-9: Änderung der Sehnenlänge für einen gleichbleibenden Partikelschatten in Abhängigkeit von seiner räumlichen Orientierung.	41
Abbildung 3-10: Darstellung des Zusammenhangs zwischen den vorgegebenen und detektierten Werten bei der Überprüfung der Parsum-Sonde.	44
Abbildung 3-11: Schematische Darstellung zweier Sehnen (s_1 und s_2) für einen Kreis mit dem Durchmesser d (Petra et al. 2015).	45
Abbildung 3-12: Graphische Darstellung der Dichtefunktion q_3 in Abhängigkeit von der Sehnenlänge s für ein Partikel mit $d=200 \mu\text{m}$ (oben), mit $d=500 \mu\text{m}$ (mitte) und mit $d=1000 \mu\text{m}$ (unten).	47
Abbildung 3-13: Ermittelte Dichtefunktion q_3 für Referenzmaterialien mit einem nominalen Durchmesser von $d=200 \mu\text{m}$ (oben), $d=500 \mu\text{m}$ (Mitte) und $d=1000 \mu\text{m}$ (unten).	49

Abbildung 3-14: Darstellung des Zusammenhangs zwischen den vorgegebenen Durchmessern des Standards und den detektierten Werten bei der Kalibrierung der Parsum-Sonde mit Referenzpartikeln.....	50
Abbildung 3-15: Darstellung der vorläufigen Einbauparametereinstellung der Parsum-Sonde im Prozessbehälter des Labormischers P1-6 (6 L).	55
Abbildung 3-16: Verlauf der Produkttemperatur und der elektrischen Leistungsaufnahme des Hauptmischwerkzeugs in Abhängigkeit von der Prozesszeit bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer P1-6 (6 L).	58
Abbildung 3-17: Verlauf der mittleren Partikelgröße ($d_{50,3}$), der Partikelrate und der mittleren Partikelgeschwindigkeit (v_{50}) in Abhängigkeit von der Prozesszeit bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer P1-6 (6 L).	59
Abbildung 3-18: Verlauf der elektrischen Leistungsaufnahme, der Produkttemperatur, der mittleren Partikelgröße ($d_{50,3}$) und der Partikelrate in Abhängigkeit von der Prozesszeit bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer P1-6 (6 L).....	62
Abbildung 3-19: Abhängigkeit der mittleren Partikelgröße ($d_{50,3}$) und der Leistungsaufnahme von dem verwendeten PEG-Anteil.	64
Abbildung 3-20: Verlauf der mittleren Partikelgröße ($d_{50,3}$) (oben), der Partikelrate (Mitte) und der Produkttemperatur (unten) für drei Granulationsversuche zum Nachweis der Reproduzierbarkeit der Inline-Messung.....	72
Abbildung 3-21: Koeffizientenplot der Hauptfaktoren aus dem Screening-Versuchsplan für die Zielgrößen „mittlere Partikelgröße“ (oben) und „Partikelrate“ (unten) mit der jeweiligen Standardabweichung als Fehlerbalken. Die Koeffizienten der quadratischen und kombinierten Faktoren sind nicht dargestellt.....	74
Abbildung 3-22: Darstellung der Versuchsergebnisse für die Zielgrößen „mittlere Partikelgröße“ (Diagramm a) und c)) und „Partikelrate“ (Diagramm b) und d)) für die untersuchten Faktorstufen.....	76

Abbildung 3-23: Darstellung der resultierenden Anströmfläche der kreisförmigen Eintrittsöffnung des Messvolumens in Abhängigkeit von dem Einbauwinkel.	77
Abbildung 3-24: Darstellung des Verlaufs der mittleren Partikelgröße $d_{50,3}$ und der Partikelrate bei variierenden Einbauwinkeln (EW) an den Einbaupositionen (EP) 90° (oben), 180° (Mitte) und 270° (unten).	79
Abbildung 3-25: Sondenspitze anströmseitig (links) und austrittsseitig (rechts) nach der Granulation bei EP=90°, EW=90°, AR=5 mm und AW=min.	80
Abbildung 3-26: Offline ermittelte $d_{50,3}$ -Werte zur Festlegung einer Partikelgrößenspezifikation für die Prozesssteuerung.	81
Abbildung 3-27: Darstellung der Zielgröße „mittlere Partikelgröße“ in [μm] in Abhängigkeit von den Einbauparametern „Einbauposition“ (EP in [°]) und „Einbauwinkel“ (EW in [°]) als Höhenlinienplot.	86
Abbildung 3-28: Verlauf der mittleren Partikelgröße unter Sondenüberwachung und Sondensteuerung (oben), der mittleren Partikelgröße unter Sondenüberwachung und Sondensteuerung bei unterschiedlichen Koinzidenzlevel [KL] (Mitte) und der Partikelrate (unten) während der Schmelzgranulation im 6 L-Prozessbehälter im Labormaßstab.	91
Abbildung 3-29: Vergleich der Durchgangssummenverteilungen der Inline- und Offline-Messung im Labormaßstab bei Anwendung der Parsum-Sonde zur Prozesssteuerung.	93
Abbildung 3-30: Verlauf der mittleren Partikelgröße (oben; mit und ohne Koinzidenzlevel) und der Partikelrate (unten) während der Schmelzgranulation im 60 L-Prozessbehälter im Technikumsmaßstab.	96
Abbildung 3-31: Vergleich der Durchgangssummenverteilungen der Inline-Messung im Labor- und Technikumsmaßstab bei Anwendung der Parsum-Sonde zur Prozesssteuerung.	98
Abbildung 3-32: Vergleich der Durchgangssummenverteilungen der Inline- und Offline-Messung im Technikumsmaßstab bei Anwendung der Parsum-Sonde zur Prozesssteuerung.	99

Abbildung 5-1: Schematische Darstellung des Prüfgerätes VK1 zur Kalibrierung und Justage der Messsonde IPP 80-P (Quelle: Parsum GmbH, Chemnitz, Deutschland) 106

Abbildung 5-2: Darstellung des experimentellen Aufbaus zur Offline-Partikelgrößenbestimmung mit der Parsum-Sonde 111

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Volumenströme der Parsum-Sonde IPP 80-P in unterschiedlichen Betriebszuständen bei einem Vordruck von 6 bar.	31
Tabelle 3-2: Ergebnisübersicht über die Kalibrierung der Parsum-Sonde mittels des Prüfgerätes VK1.	43
Tabelle 3-3: Zusammenfassung der gemessenen $d_{50,3}$ -Werte für die sphärischen Referenzmaterialien.	48
Tabelle 3-4: Auswahl literaturbekannter Formulierungen, die für die Schmelzgranulation im Intensivmischer geeignet sind.	52
Tabelle 3-5: Modellformulierung für die Durchführung von Schmelzgranulationsversuchen im Intensivmischer.	54
Tabelle 3-6: Einstellungen der Prozess- und Methodenparameter während der Schmelzgranulation.	56
Tabelle 3-7: Zusammenfassung der einzelnen Einbaufaktoren mit ihren jeweiligen Faktorbereichen.	67
Tabelle 3-8: Versuchsplan zur Identifikation möglicher Einflussfaktoren.	69
Tabelle 3-9: Zusammenfassung der einzelnen Einbaufaktoren mit ihren jeweiligen Faktorbereichen.	83
Tabelle 3-10: Versuchsplan zur Identifikation der finalen Einbauparameter mit schematischer Darstellung der jeweiligen Faktorkombination.	84
Tabelle 3-11: Prozess- und Methodenparameter für die Schmelzgranulation im Technikumsmaßstab.	95
Tabelle 5-1: Verwendete Referenzmaterialien für die Kalibrierung der Parsum-Sonde.	105
Tabelle 5-2: Für die Schmelzgranulation verwendete Hilfsstoffe.	105
Tabelle 5-3: Zusammenfassung der Softwareparameter bei der Offline-Messung der Referenzmaterialien zur Kalibrierung der Parsum-Sonde.	111

1 Einleitung

1.1 Schmelzgranulation im Intensivmischer

1.1.1 Technologische Bedeutung von Schmelzgranulaten

Die Schmelzgranulation ist ein Verfahren zur Partikelvergrößerung, die durch die Agglomeration von Pulverpartikeln (Primärpartikel), durch das Hinzufügen eines geschmolzenen Bindemittels, oder durch Aufschmelzen des Bindemittels während des Prozesses, initiiert wird (Schæfer et al. 1990). Die sich bildenden Agglomerate werden als Sekundärpartikel bezeichnet. Das Europäische Arzneibuch 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“* (Ph. Eur. 2017). Schmelzgranulate bzw. Granulate allgemein können, ebenso wie Pulver, als eigenständige Darreichungsform angesehen und als solche appliziert werden. Häufig dienen sie aber als Intermediärprodukte, die durch nachgeschaltete Produktionsprozesse in eine andere Arzneiform überführt werden.

Im Bereich der Herstellung fester Darreichungsformen stellt die Granulation von Pulvern eine wichtige verfahrenstechnische Grundoperation dar. Neben der Erhöhung der Partikelgröße lassen sich auch andere Eigenschaften maßgeblich beeinflussen (Lakshman et al. 2011; Marks und Sciarra 1968). Einer der häufigsten Gründe für eine Granulation ist die Verbesserung des Fließverhaltens durch die Verringerung der Partikeloberfläche und die damit einhergehende Reduktion der interpartikulären Adhäsionskräfte. Die Verbesserung der Fließcharakteristik wirkt sich positiv auf die Weiterverarbeitbarkeit aus. So lässt sich durch ein gut fließendes Granulat, das als Ausgangsmaterial für die Tablettierung dient, die Matrize einer Tablettenpresse gleichmäßig füllen, sodass die Anforderung hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Masse einzel-dosierter Arzneiformen (Ph. Eur. 2.9.5) bei der Tablettenproduktion sichergestellt ist. Hinzu kommt, dass durch die Agglomeration die verwendeten Wirk- und Hilfsstoffe in den Granulatpartikeln vereinigt und gebunden werden. Somit werden Segregationseffekte, hervorgerufen durch unterschiedliche Partikelgrößen und Partikeldichten der

Primärpartikel, vermieden. Einzeldosierte Arzneiformen mit einem gleichförmigen Wirkstoffgehalt (Ph. Eur. 2.9.6) resultieren.

Die Staubemission von Granulaten fällt im Vergleich zu Pulvern deutlich geringer aus, sodass das Risiko von Kreuzkontaminationen reduziert wird. Die Verringerung der Staubbildung erhöht neben dem Produktschutz auch die Arbeitssicherheit der Mitarbeiter im Produktionsumfeld. Letztere sind wegen der verminderten Staubexposition vor hochpotenten und toxischen Wirkstoffen besser geschützt.

Neben einer verbesserten Handhabbarkeit und Produktqualität können darüber hinaus durch die Herstellung von Granulaten die Eigenschaften des fertigen Arzneimittels gezielt beeinflusst und gesteuert werden (Marks und Sciarra 1968).

Gegenüber der Feuchtgranulation als etabliertem Standardverfahren stellt die Schmelzgranulation eine wertvolle Alternative dar, da sie per se frei von Granulierflüssigkeiten und Lösemitteln ist. Damit verbunden entfällt deren Rückstandsanalytik. Auch ein nachgeschalteter Trocknungsprozess ist nicht notwendig. Dies hat den Vorteil, dass die Prozesszeit deutlich kürzer als bei der Feuchtgranulation ausfällt, da Schmelzgranulate nach der Herstellung lediglich abgekühlt werden, was auch ohne maschinellen Einsatz bei Raumtemperatur erfolgen kann (Eckert 2014).

Darüber hinaus handelt es sich bei der Schmelzgranulation um einen sogenannten „Single-Pot-Process“, bei dem sämtliche Prozessschritte in einer Anlage stattfinden (Vervaet und Remon 2010). Dies gilt sowohl für Schmelzgranulationsprozesse im Intensivmischer als auch in Wirbelschichtanlagen. Dadurch wird eine höhere Prozessausbeute erzielt, da kein Produkttransfer zwischen Granulations- und Trocknungsequipment notwendig ist. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Schmelzgranulation, bedingt durch die hohen Prozesstemperaturen, für die Granulation von thermolabilen Substanzen nicht oder nur in geringem Maße geeignet ist.

1.1.2 Herstellung

Für die Herstellung von Schmelzgranulaten stehen unterschiedliche Technologien zur Verfügung. Die Schmelzgranulation unter Anwendung der Extrusion (Perissutti et al. 2002; Reitz 2007; van Melkebeke et al. 2006) ist ebenso wie die Schmelzgranulation

in der Wirbelschichtanlage (Abberger et al. 2002; Moraga et al. 2015) ausführlich beschrieben und wird an dieser Stelle nicht weiter behandelt.

Für die Schmelzgranulation sind (beheizbare) Intensivmischer besonders gut geeignet: Die hohen Scherkräfte, die durch die Rotation der Mischorgane entstehen, sorgen für eine schnelle und gleichmäßige Verteilung der Formulierungsbestandteile, insbesondere aber des geschmolzenen Bindemittels. Zusätzlich tragen die interpartikulären Reibungskräfte und die damit verbundene Wärmeentwicklung zur gewünschten Erwärmung des Produktes bei. Prozesse in Intensivmischern zeichnen sich darüber hinaus durch eine kurze Prozessdauer aus. Aus diesen Gründen wird in der vorliegenden Arbeit für die Schmelzgranulation ein Intensivmischer verwendet, weshalb im Folgenden nur diese Technologie näher ausgeführt wird.

Intensivmischer können in unterschiedlichen Bauformen realisiert werden. Allen gemein ist der feststehende Produktbehälter. Bei Intensivmischern, die nach dem „Top-Drive“-Prinzip arbeiten, ist die Behälterform zylindrisch, da das Hauptmischwerkzeug beim Schließen des Deckels durch die Behälteröffnung in den Prozessraum eingebracht und über einen auf dem Behälterdeckel befindlichen Motor angetrieben wird. Handelt es sich um einen Mischer in „Bottom-Drive“-Ausführung, so ist dieser zylindrisch ausgeführt und nach oben konisch verjüngt (Abbildung 1-1, Seite 4). Durch diese Behälterform wird das Produkt durch die Zentrifugalkraft in Richtung der Innenwand des Prozessbehälters befördert. Zeitgleich wird das Produkt in Rotationsrichtung des Hauptmischwerkzeuges bewegt. Durch die konische Behälterform steigt das Produkt an der Behälterinnenwand auf und fällt anschließend wieder nach unten in Richtung des Hauptmischwerkzeuges. Diese Bauweise sorgt für eine stark umwälzende Produktbewegung im Mischbehälter und somit für eine homogene Verteilung der Rezepturbestandteile sowie der entstehenden oder zugesetzten Bindemittelschmelze.

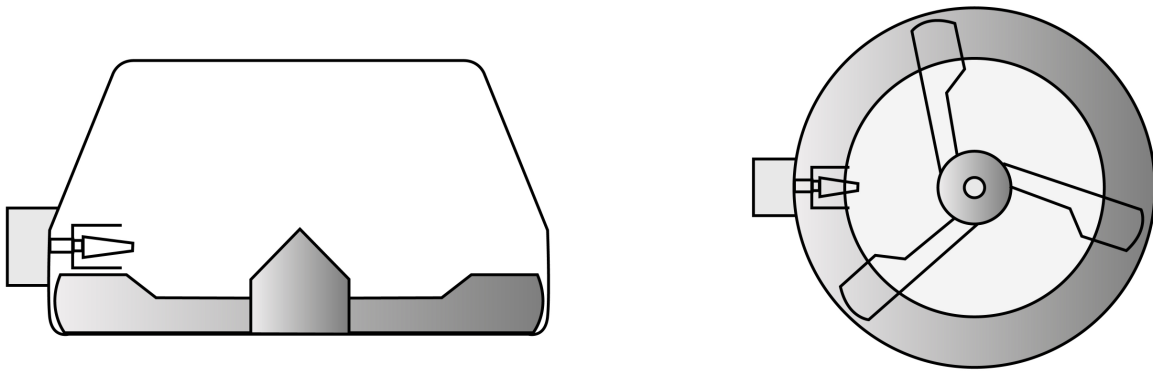


Abbildung 1-1: Seitenansicht (links) und Aufsicht (rechts) eines Intensivmischers mit dreiflügligem Hauptmischwerkzeug und seitlich angebrachtem Zerhacker.

Am Boden des Produktbehälters befindet sich das Hauptmischwerkzeug, das um eine vertikale Achse in geringem Abstand zum Behälterboden rotiert und maßgeblich für die Produktbewegung verantwortlich ist. Zusätzlich ist seitlich im Behälter ein Zerhacker integriert.

Für die Schmelzgranulation im Intensivmischer ist es notwendig, das im Produktbehälter befindliche Pulver zu erwärmen.

Hierfür stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

Zum einen kann das Produkt durch einen doppelwandig ausgeführten Prozessbehälter unter Zuhilfenahme eines Thermostats temperiert werden (Schæfer et al. 1990; Schæfer und Mathiesen 1996b).

Zum anderen ist die Erwärmung des Produktes durch die interpartikuläre Reibung bei hohen Drehzahlen des Hauptmischwerkzeuges realisierbar. Dieser Vorgang, bei dem die Bewegungsenergie des Pulvers durch Reibung in thermische Energie umgewandelt wird, wird als Dissipation bezeichnet.

Bei der Herstellung von Schmelzgranulaten in Intensivmischern können prinzipiell zwei Prozessvarianten unterschieden werden:

Bei dem Schmelzverfahren („Melt-In“) befindet sich das Bindemittel in fester Form in der zu granulierenden Pulvervorlage. Durch Reibungswärme, oder durch die Verwen-

dung eines beheizbaren Doppelmantelbehälters, wird das Produkt über den Schmelzpunkt des verwendeten Bindemittels hinaus erwärmt. Anschließend steht dieses im aufgeschmolzenen Zustand für den Granulatkornaufbau zur Verfügung.

Die zweite Variante ist das sogenannte „Sprühverfahren“ („Spray-On“). Dabei wird das Bindemittel außerhalb des Prozessbehälters aufgeschmolzen und dem bewegten Produktbett im Intensivmischer durch Aufsprühen oder Zugießen zugeführt. Das „Melt-In“- und das „Spray-On“-Verfahren wurden von Kukec et al. (2012) miteinander verglichen. Hinsichtlich der Partikelgröße wurden keine Unterschiede festgestellt. Einzig die Wirkstofffreisetzung wurde durch die Art und Weise der Bindemittelzugabe beeinflusst.

Relevante Prozessparameter im Rahmen der Schmelzgranulation im Intensivmischer sind die Drehzahl des Hauptmischwerkzeugs und des Zerhackers. So beeinflusst der Zerhacker die Teilchengröße, indem er unerwünschte große Agglomerate zerkleinert (Schæfer et al. 1993). Darüber hinaus nimmt er durch seine seitliche Anordnung in der Behälterwand Einfluss auf das Strömungsbild des Produktes. Die Geschwindigkeit des Hauptmischwerkzeuges beeinflusst die Partikelgröße des Produktes ebenfalls. Allerdings sind in der Literatur hierzu gegensätzliche Ergebnisse zu finden:

Schæfer et al. (1993) sowie Eliassen et al. (1998) beobachteten bei der Erhöhung der Drehzahl des Hauptmischwerkzeuges einen Anstieg der Partikelgröße, wohingegen Schæfer und Mathiesen (1996c) hierbei die Bildung von feineren Granulaten feststellten. Eine Erklärung hierfür ist im Mechanismus des Granulatkornaufbaus zu finden, mit dem sich das nachfolgende Kapitel 1.1.3 im Detail befasst.

Das erwähnte Strömungsprofil, das vom Produkt ausgebildet wird, ist maßgeblich von der Drehzahl des Hauptmischwerkzeugs abhängig. Litster et al. (2002) beschreiben für die Granulation im Intensivmischer zwei Strömungsbilder: das sogenannte „bumping“ und das „roping“, welche in der Abbildung 1-2 auf Seite 6 dargestellt sind.

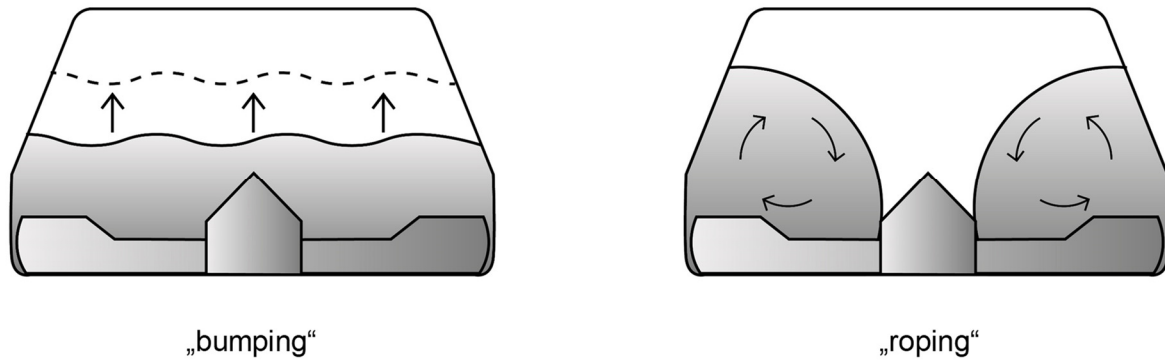


Abbildung 1-2: Drehzahlabhängige Strömungsprofile bei der Granulation im Intensivmischer; „bumping“ (links) und „roping“ (rechts); Modifiziert nach Litster et al. (2002).

Das „bumping“ ist durch eine pulsierende Produktbewegung gekennzeichnet, bei der sich der Pulverspiegel geringfügig horizontal bewegt (Abbildung 1-2, links). Diese Bewegung des Pulverbetts wird durch das am Behälterboden rotierende Hauptmischwerkzeug hervorgerufen. Die Pulvermasse wird dabei nur sehr langsam in Rotationsrichtung des Hauptmischwerkzeuges bewegt. Diese Art der Produktbewegung ist bei geringen Drehzahlen und beim Mischen von trockenen Pulvern sehr gut zu beobachten.

Durch eine Erhöhung der Drehzahl ändert sich das Bewegungsbild und es resultiert das sogenannte „roping“, bei dem das Produkt in einem geschlossenen Ring entlang der Behälterinnenwand um die Rotationsachse des Hauptmischwerkzeuges bewegt wird (Abbildung 1-2, rechts). Innerhalb dieser Strömung erfolgt eine intensive Durchmischung des Produktes, die Grundvoraussetzung für Kollisionen zwischen den Pulverpartikeln im Rahmen des Granulatkornaufbaus ist.

Alkhatib (2015) stellte ebenfalls im Zuge der Änderung der Konsistenz der Pulvermasse durch die Zugabe der Granulierflüssigkeit eine Produktbewegung fest, die sich durch das „roping“ beschreiben lässt. Da bei der Schmelzgranulation durch das Schmelzen des Bindemittels ebenfalls eine Granulierflüssigkeit entsteht, kann diese Beobachtung auch auf ebendiese Prozesse übertragen werden.



Abbildung 1-3: Produktbewegung bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer P1-6 (6 L) nach dem Überschreiten der Schmelztemperatur (56-59 °C) von PEG 4000.

Die obige Abbildung 1-3 zeigt das Strömungsbild bei der Schmelzgranulation von 1.275 g α -Lactose-Monohydrat im Intensivmischer P1-6 (Diosna Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Deutschland) mit einem Behältervolumen von 6 L nach dem Überschreiten des Schmelzbereichs (56-59 °C) von 225 g PEG 4000, das als Bindemittel enthalten ist. Es ist deutlich zu erkennen, dass das Produkt sich, wie von Litster et al. (2002) beschrieben, um die Antriebswelle des Hauptmischwerkzeugs bewegt.

Neben den beiden Mischwerkzeugen ist die Prozesstemperatur bei der Schmelzgranulation von großer Bedeutung, da sie sich direkt auf die Viskosität der Bindemittelschmelze auswirkt und somit ihre Verteilung im Produktbett beeinflusst. Indirekt werden so auch die plastische Verformbarkeit der Granulate und folglich deren Wachstum beeinflusst (Schæfer und Mathiesen 1996b).

Die Granulierzeit ist besonders bei Prozessen von Relevanz, bei denen die Erwärmung des Produktes durch Reibungswärme erfolgt. Sie beeinflusst aber auch den Grad der Verdichtung der Agglomerate über die längere oder kürzere Einwirkung der Zentrifugalkraft. Ebenso beeinflusst wird der mit dem geschmolzenen Bindemittel erzielbare Sättigungsgrad der Agglomerate. Nach Schæfer et al. (1990) steht dieser in direktem Zusammenhang mit dem Granulat Kornwachstum.

Durch die Chargengröße kann ebenfalls Einfluss auf die Granulateigenschaften genommen werden, da sich der Beladungsgrad des Prozessbehälters und somit die Geschwindigkeit der Partikel, die Erzeugung von Reibungswärme und die Verteilung des Bindemittels (Thomsen et al. 1993) verändern.

1.1.3 Kornbildungsmechanismen

Der Granulatkornaufbau bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer nach Schæfer (2001) kann durch folgende zwei Mechanismen erfolgen:

- Distribution
- Immersion

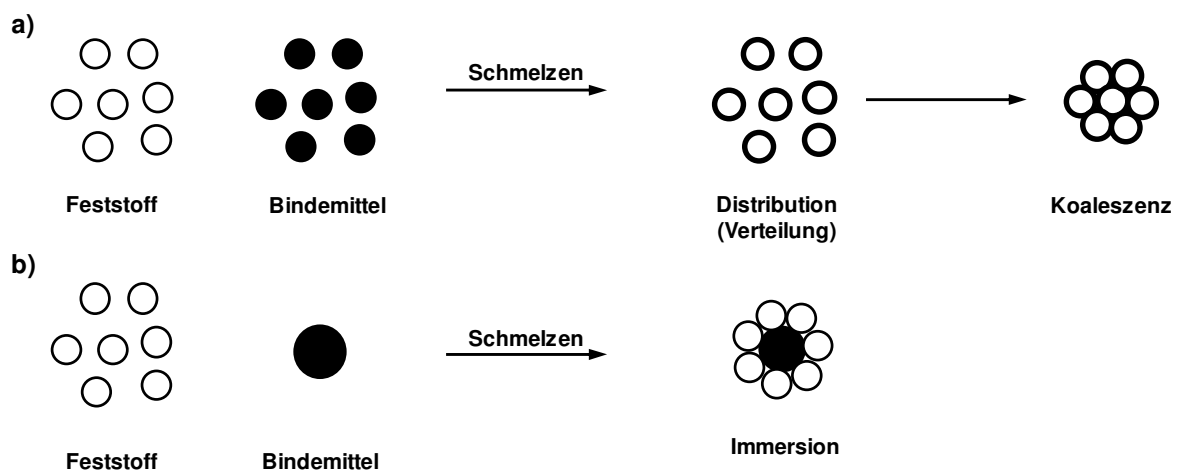


Abbildung 1-4: Kornbildungsmechanismen bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer nach (Schæfer 2001); a) Distributionsmechanismus, b) Immersionsmechanismus.

Beim Distributionsmechanismus, auch Verteilungsmechanismus genannt, überzieht das geschmolzene Bindemittel die Primärpartikel der Pulvervorlage (Abbildung 1-4). Die benetzten Partikel treffen aufeinander, bilden untereinander Flüssigkeitsbrücken aus und haften aneinander, wodurch das eigentliche Granulatwachstum erfolgt.

Der zweite Kornbildungsmechanismus ist die Immersion. Hierbei bilden sich die Agglomerate dadurch, dass die Pulverpartikel auf der Oberfläche der angeschmolzenen Bindemittelpartikel bzw. der flüssig vorliegenden Bindemitteltropfen haften.

Prinzipiell laufen beide Kornbildungsmechanismen simultan ab, wobei einer überwiegt. Dies ist sowohl von der Formulierung als auch den angewandten Prozessparametern abhängig (Vervaet und Remon 2010; Kristensen 1995).

Der Mechanismus der Distribution überwiegt, wenn die Partikelgröße der geschmolzenen Bindemitteltropfen kleiner ist als die zu granulierenden Pulverpartikel.

Die Immersion tritt stets dann auf, wenn die Größe der Bindemitteltröpfchen die Teilchengröße der zu granulierenden Primärpartikel übersteigt (Schæfer 2001).

Grundvoraussetzung für den Aufbau von Granulaten ist eine Kollision zwischen den Primärpartikeln. Die hierfür notwendige Bewegungsenergie wird bei der Granulation im Intensivmischer durch die Mischwerkzeuge eingebracht. Ein erfolgreicher Granulatkornaufbau basiert darauf, dass kollidierende Primärpartikel durch Flüssigkeitsbrücken, die durch das geschmolzene Bindemittel ausgebildet werden, aneinander haften bleiben.

In der Mechanischen Verfahrenstechnik geht man von folgendem Modell aus:

Zwei Primärpartikel, die vollständig mit einer dünnen Schicht des geschmolzenen Bindemittels überzogen sind, kollidieren miteinander. Wird bei dieser Kollision die Bewegungsenergie der Partikel nahezu vollständig von der sich bildenden Flüssigkeitsbrücke dissipiert, bleiben beide Partikel aneinanderhaften, wodurch sich ein Agglomerat aus zwei Primärpartikeln bildet. Ist die Bewegungsenergie jedoch so groß, dass keine weitgehende Dissipation durch die Flüssigkeitsbrücke erfolgen kann, prallen die Partikel voneinander ab und ein Granulatkornaufbau findet nicht statt. Für dieses Modell wurde die Stokes-Zahl (St) definiert, die der Gleichung 1 entnommen werden kann. Sie setzt die Bewegungsenergie der Primärpartikel ins Verhältnis zur dissipierten Energie bei der Ausbildung der Flüssigkeitsbrücke. Berücksichtigt wird allerdings ausschließlich die viskose Dissipation (Ennis et al. 1991; Iveson et al. 2001; Tardos et al. 1997).

$$St = \frac{2 \cdot \rho \cdot v_p \cdot d}{9 \cdot \eta} \quad \text{Gleichung 1}$$

Nach der Gleichung 1 kommt es zur Bildung von Agglomeraten, wenn der Energieaufwand zur Bildung von Flüssigkeitsbrücken größer ist als die kinetische Energie der

Partikel. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die Viskosität (η) der Bindemittelschmelze hoch ist. Diese theoretische Überlegung wurde von Schæfer und Mathiesen 1996a experimentell bestätigt. Nehmen hingegen die Dichte der Partikel (ρ), deren Geschwindigkeit (v_P) und Größe (d) zu, resultiert ein Anstieg der kinetischen Energie. Dadurch kommt es seltener zur Ausbildung von stabilen Bindemittelbrücken, ein geringeres Granulatwachstum ist die Folge.

Abweichend davon ist mit einer hohen Drehzahl des Hauptmischwerkzeugs auch eine höhere Zentrifugalkraft verbunden, und damit einhergehend eine stärkere Verdichtung der Granulatpartikel. Im Zuge dessen wird das Hohlraumvolumen innerhalb der Granulatpartikel reduziert und das Bindemittel aus den Poren im Inneren des Agglomerats an dessen Oberfläche befördert, wodurch es für einen weiteren Granulatkornaufbau zur Verfügung steht. Somit lässt sich anhand der Gleichung 1 nicht vollständig abschätzen, ob ein Granulataufbau stattfindet, da weitere Formulierungsparameter und Eigenschaften (z. B. die Oberflächenbeschaffenheit) der sich bildenden Agglomerate eine Rolle spielen.

1.1.4 Bindemittel für die Schmelzgranulation

Die Schmelzgranulation ist dadurch gekennzeichnet, dass der Granulatkornaufbau durch das Erstarren der Bindemittelschmelze erfolgt. Folglich ist der Schmelzpunkt des verwendeten Bindemittels von großer Bedeutung.

Die Anforderungen hinsichtlich des Schmelzpunktes des Bindemittels ergeben sich aus den Temperaturen, die bei einer üblichen Handhabung wie der Lagerung und dem Transport vorherrschen. Um bestimmte Eigenschaften der finalen Arzneiform nicht negativ zu beeinflussen, ist es notwendig, dass die Arzneiform auch nach der Einnahme ihre Form behält und nicht zerfällt. Dies ist besonders dann der Fall, wenn es sich um eine Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung handelt, da hier durch ein verfrühtes Auflösen der Arzneiform eine unkontrollierte Abgabe des Wirkstoffes erfolgen kann. Zusätzlich wird die mechanische Stabilität der Granulate durch einen möglichst hohen Schmelzpunkt des Bindemittels erhöht. Somit müssen Bindemittel für die Schmelzgranulation zwingend einen Schmelzpunkt oberhalb der Körpertemperatur

aufweisen. Limitiert wird der Schmelzbereich nach oben durch die thermische Stabilität der zu granulierenden Formulierungsbestandteile und der während der Granulation erreichbaren Prozesstemperaturen. Letztere sind unweigerlich mit einem hohen Energieaufwand verknüpft. Aus den genannten Gründen weisen Bindemittel für die Schmelzgranulation im pharmazeutischen Umfeld in der Regel einen Schmelzpunkt von maximal 90 °C auf.

Die Eigenschaften von Granulaten werden primär durch das verwendete Bindemittel beeinflusst. Diese Bindemittel lassen sich in zwei Gruppen einordnen:

- Hydrophile Bindemittel
- Lipophile Bindemittel

Hydrophile Bindemittel werden für die Herstellung von Granulaten mit schnell freisetzenden Eigenschaften (immediate-release) verwendet, da sie schnell zerfallen und somit den Wirkstoff zügig freisetzen. Diese Granulate wurden von Kowalski et al. (2009) umfangreich untersucht. Für die Herstellung solcher schnell freisetzenden Granulate werden im Regelfall Polymere verwendet. Die Eignung von Polyethylenglycol (PEG) wurde von Schæfer et al. (1990) belegt. Aber auch Polymere vom Typ der Poloxamere eignen sich aufgrund ihrer niedrigen Schmelzpunkte besonders für die Schmelzgranulation (Passerini et al. 2002).

Granulate mit verzögerten Freisetzungseigenschaften (sustained-release) werden unter Anwendung von lipophilen Bindemitteln hergestellt, wodurch die entstehenden Granulate hydrophober werden und im Vergleich zu Granulaten mit hydrophilen Bindemitteln deutlich langsamer zerfallen (Royce et al. 1996; Hamdani et al. 2002; Ochoa et al. 2011). Hierfür eignen sich unter anderem Hartfett (Eckert 2014), Wachse (Zhang und Schwartz 2003) und Zuckerester. Letztere sind im Hinblick auf die Herstellung von Granulaten mit einem retardierten Freisetzungsprofil in der Literatur ausführlich beschrieben (Chansanroj und Betz 2010; Szüts und Szabó-Révész 2012; Seidenberger 2011; Szüts 2008).

Darüber hinaus wurde festgestellt, dass ein Überzug aus einem hydrophoben Bindemittel die Stabilität der Formulierung gegenüber Feuchtigkeit erhöht (Kowalski et al. 2009) oder dazu verwendet werden kann, einen unangenehmen Geschmack zu maskieren, was von großem Interesse bei der Herstellung von Arzneiformen für die Pädiatrie ist (Duru et al. 2004; Eckert 2014).

Der Bindemittelanteil liegt in Abhängigkeit von der Formulierung im Bereich zwischen 15 % und 25 % bezogen auf die Gesamtmasse der zu granulierenden Pulvervorlage (Solanki 2016). Thies und Kleinebudde (2000) sowie Kukec et al. (2012) stellten fest, dass auch kleinere Bindemittelanteile ausreichen können, wenn sich andere Rezepturbestandteile im geschmolzenen Bindemittel lösen. Der Zusammenhang, dass die Partikelgröße des sich bildenden Granulates mit der Bindemittelmenge steigt, wurde von Schæfer et al. (1990) nachgewiesen. Ferner wird durch den Anteil des Bindemittels die Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung aus dem Granulat maßgeblich beeinflusst.

1.2 Prozessanalytische Technologien (PAT)

1.2.1 Hintergrund

Sofern pharmazeutische Herstellungsprozesse im Rahmen einer traditionellen Validierung (European Medicines Agency 2016) untersucht werden, führt dies vor dem Hintergrund wirtschaftlicher Interessen und der Überschätzung des im Unternehmen vorhandenen Prozessverständnisses oft dazu, dass nur wenige, häufig schlecht begründete Einflussgrößen auf den Prozess untersucht werden. Darüber hinaus werden diese missverständlicherweise nur innerhalb eng abgesteckter Grenzen variiert.

Dieser traditionelle und in der pharmazeutischen Industrie weit verbreitete Validierungsansatz ist risikobasiert. So empfiehlt die Food and Drug Administration (FDA) für die Identifizierung von kritischen Materialeigenschaften bzw. Prozessparametern, die einen Einfluss auf die Qualität des Produktes haben, die Anwendung einer Risikobewertung („Risk-Based Approach“) im Rahmen einer Risikoanalyse (Food and Drug Administration 2004b). Sie ermöglicht es, den Einfluss einzelner Prozessschritte bzw. die im jeweiligen Prozessschritt eingebundenen kritischen Prozessparameter, auch als Critical Process Parameters (CPPs) bezeichnet, hinsichtlich ihres Einflusses auf die Produktqualität zu bewerten.

Als Beispiel für Methoden zur Identifikation von relevanten Einflussgrößen hat sich das von Kaoru Ishikawa entwickelte und nach ihm benannte Ishikawa-Diagramm etabliert (Kamiske und Brauer 2011). Mit seiner Hilfe können die Einflussgrößen in den vier

Bereichen „Material“, „Methode“, „Maschine“ und „Mensch“ (4M) identifiziert werden, die sich auf die Zielgröße, in der Regel ein Critical Quality Attribute (CQA) des Produktes, auswirken.

Im Anschluss erfolgt die Bewertung der Einflussgrößen und der möglichen Fehler im Rahmen der eigentlichen Risikoanalyse. Im pharmazeutischen Umfeld hat sich hierfür die Failure Mode and Effects Analysis, kurz FMEA, durchgesetzt. Im Gegensatz zu anderen Methoden zur Risikoanalyse, wie der HACCP-Methode (Hazard Analysis Critical Control Points), liefert die FMEA einen konkreten Zahlenwert, der als Risikoprioritätszahl (RPZ) bezeichnet wird. Dabei werden potentielle Fehler nach ihrer Bedeutung, ihrer Auftretswahrscheinlichkeit und ihrer Entdeckungswahrscheinlichkeit mit jeweils einer Kennzahl bewertet. Die RPZ berechnet sich anschließend durch Multiplikation der drei für jeden potentiellen Fehler festgestellten Kennwerte. Anhand dieser RPZ können mögliche Fehler im Hinblick auf ihre Kritikalität geordnet und entsprechende Kontrollmaßnahmen festgelegt werden.

Darauf aufbauend wird die eigentliche Prozessvalidierung durchgeführt, die den dokumentierten Nachweis erbringt, dass der betrachtete Prozess die im Vorfeld definierten Akzeptanzkriterien im praktischen Einsatz reproduzierbar erfüllt. Der traditionelle Ansatz der prospektiven Validierung sieht hierfür die Herstellung von drei aufeinander folgenden Produktchargen vor. Statistisch liefert diese Anzahl jedoch keinerlei Anhaltspunkt für einen robusten und reproduzierbaren Prozess.

Neuere Ansätze gehen weg von der traditionellen Prozessvalidierung hin zur Etablierung eines Design Space (vgl. Kapitel 1.2.2, Seite 14) gemäß den Vorgaben der ICH-Guideline Q8(R2), der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, aus dem Jahr 2009. Dieses Vorgehen zielt darauf ab, die Qualität des Produktes durch das Design des Prozesses sicherzustellen und nicht erst die Produktqualität als finale Prüfung zu bestimmen. Dieser Ansatz wird als Quality by Design (QbD) bezeichnet und fordert den pharmazeutischen Hersteller dazu auf, sich bereits im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung intensiv mit den Herstellungsprozessen auseinander zu setzen und dieses Wissen aus der Entwicklung im Labor in den späteren Produktionsmaßstab zu transferieren.

Um Prozesswissen zu erlangen, ist die Verwendung von Prozessanalytischen Technologien, kurz PAT, zielführend. Der PAT-Ansatz wurde vor mehr als 15 Jahren von

der amerikanischen Zulassungsbehörde in der Richtlinie „Guidance for Industry: PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance“ (Food and Drug Administration 2004a) aufgegriffen und wird im Rahmen der sogenannten „PAT-Initiative“ in die pharmazeutischen Herstellungsbetriebe getragen.

1.2.2 PAT-Werkzeuge

Als PAT-Werkzeuge sind Prozessinstrumente zu verstehen, die dazu herangezogen werden, Produktionsprozesse zu entwickeln, zu überwachen und zu analysieren (Food and Drug Administration 2004a) und die in letzter Konsequenz als Ausgangspunkt für eine automatische Prozesssteuerung Anwendung finden sollen. Zentrales Element ist die Etablierung von Systemen zur Erfassung von CQAs, also von qualitätsrelevanten Parametern, um die Qualität des finalen Produktes bereits während dessen Herstellung sicherstellen zu können. Primäres Ziel ist dabei nicht das Erheben von Prozessdaten, sondern die Gewinnung von verwertbaren Informationen zur Vertiefung der Prozesskenntnis. Das auf diese Weise gewonnene Prozesswissen ermöglicht, Zusammenhänge zwischen den Prozesseinflussgrößen und den resultierenden Produkteigenschaften zu identifizieren und die Arzneimittelqualität im Rahmen einer Prozesssteuerung sicherzustellen.

Gemäß dieser Definition und im Einklang mit Hartung (2011) sind Prozessanalytische Technologien als die Summe verschiedener Werkzeuge zu verstehen, die zur Gewinnung einer tieferen Prozesskenntnis herangezogen werden.

Konkret können als PAT-Werkzeug Systeme zur zeitnahen Erfassung von kritischen Prozess- und Produktparametern und die Etablierung von Kontrollstrategien verstanden werden, die die Steuerung der als kritisch identifizierten Parameter erlauben. Hierfür eignen sich prozessabhängig eine Vielzahl von Analysemethoden wie z. B. die Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIR-Spektroskopie) (Tonnelier 2008) oder aber auch die Raman-Spektroskopie (Wirges 2012).

Weitere Werkzeuge basieren auf mathematischen Beziehungen zwischen Prozessparametern und den qualitätsrelevanten Eigenschaften des Produktes. Eine Methode,

die bei der Interpretation großer Datenmengen nützlich ist, ist die multivariate Datenanalyse (Kessler 2006; Kessler W. 2007). Mit dieser werden aus einer großen Anzahl an Primärdaten nur die für die Fragestellung wichtigen Informationen extrahiert werden. Mit den aufbereiteten Daten wird ein tieferes Prozessverständnis gewonnen, sofern die Einflussgrößen mit direktem und signifikantem Einfluss auf die Produktqualität von solchen ohne direkten und signifikanten Einfluss auf die Qualität des Endproduktes unterscheidbar sind. Ein weiteres mathematisches Werkzeug, das als Prozessanalytische Technologie herangezogen wird, ist die Anwendung der statistischen Versuchsplanung (SVP), auch als Design of Experiments (DoE) bezeichnet. Mit Hilfe dieser Methode kann ein sogenannter „Design Space“ ermittelt werden, bei dem es sich um einen multidimensionalen Parameterraum handelt, in dem stets ein spezifikationskonformes Produkt erzeugt wird. Eine Variation der Prozessparameter innerhalb dieses Design Space ist ohne Änderung der laufenden Zulassung möglich, sofern der zuvor definierte Design Space nicht verlassen wird und Bestandteil der Zulassung ist (Straßberger und Diller 2009).

1.2.3 PAT bei der Granulation im Intensivmischer

Die Granulation im Intensivmischer ist ein Verfahren, dessen Endpunkt konventionell über die elektrische Leistungsaufnahme des Hauptmischwerkzeuges bestimmt wird (Schepky 1991). Hierbei handelt es sich um ein indirektes Verfahren, bei dem die Leistungsaufnahme des Intensivmischers ein Maß für den Widerstand darstellt, den die zu granulierende Pulvermasse auf das Hauptmischwerkzeug ausübt (Vervaet und Remon 2010). Dieser Widerstand ist abhängig von der Konsistenz des Produktes, welche bei der Feuchtgranulation mit der Zugabe sowie mit dem Anteil der Granulierflüssigkeit beeinflusst wird (Leuenberger 1982).

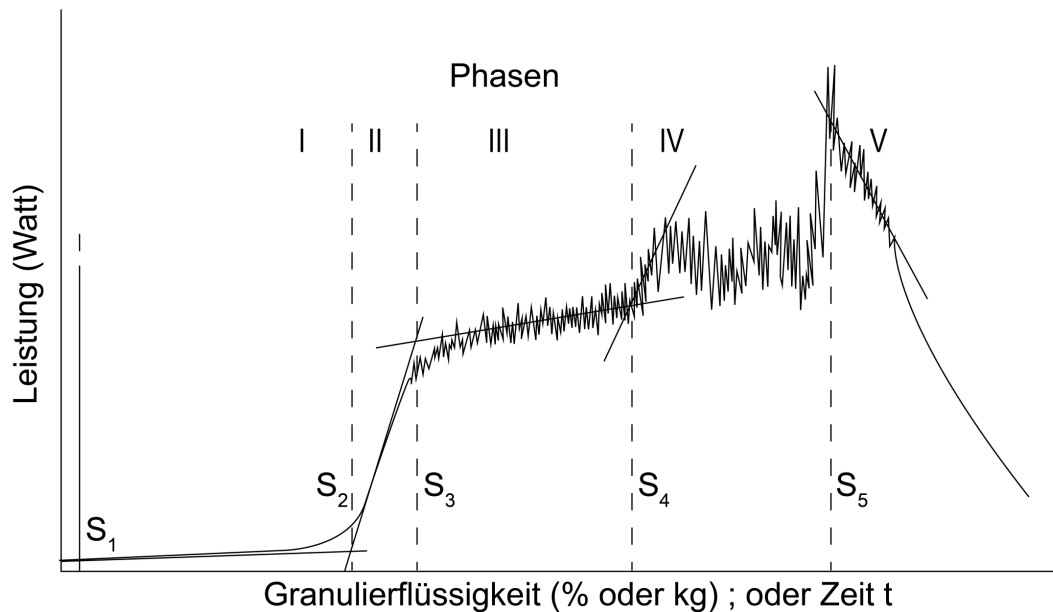


Abbildung 1-5: Verlauf der elektrischen Leistungsaufnahme unter kontinuierlicher Zugabe von Granulierflüssigkeit bei der Feuchtgranulation im Intensivmischer (Schepky 1991).

Leuenberger (1982) teilt die Mischergranulation anhand der elektrischen Leistungsaufnahme am Beispiel der Feuchtgranulation in fünf Phasen ein (vgl. Abbildung 1-5):

In der ersten Phase beginnt die Zugabe der Granulierflüssigkeit zum trockenen Pulverbett ohne nennenswerten Anstieg der elektrischen Leistungsaufnahme, der auf ein Einsetzen der Granulat Kornbildung hindeuten würde.

Innerhalb der zweiten Prozessphase ist ein deutlicher Anstieg der Leistungsaufnahme zu erkennen, der im Zuge der weiteren Flüssigkeitszugabe auf den Beginn der Agglomeratbildung hindeutet.

Die dritte Prozessphase ist durch einen weniger starken und gleichmäßigen Verlauf der Leistungsaufnahme gekennzeichnet. Der leichte Anstieg deutet auf eine Fortführung des Granulat Kornaufbaus hin.

Im Zuge einer weiteren Flüssigkeitszugabe ist in der Phase IV ein deutlich unregelmäßiger Kurvenverlauf erkennbar. Ein weiterer Anstieg der Leistungsaufnahme bleibt aus. Vielmehr schwankt diese sehr stark, was auf die Bildung von Flüssigkeitsnestern zurückgeführt werden kann.

Die Phase V ist dadurch gekennzeichnet, dass die Leistungsaufnahme deutlich abfällt. Dies kann auf eine Überfeuchtung des Granulates zurückgeführt werden. Der suspensionsartige Zustand bietet dem rotierenden Hauptmischwerkzeug nur noch wenig Widerstand, weshalb die elektrische Leistung sinkt.

Anhand der einzelnen Phasen, die mittels der elektrischen Leistungsaufnahme eindeutig identifiziert werden können, ist ein Rückschluss auf die Vorgänge innerhalb des Prozessraumes des Mixers möglich. Eine Aussage über die tatsächliche Beschaffenheit des Produktes sowie einzelner CQAs kann jedoch nicht getroffen werden. Darüber hinaus ist die aufzuwendende Leistung stark abhängig von der Zusammensetzung der zu granulierenden Formulierung.

Analog dazu verhält es sich bei der Schmelzgranulation, bei der die Granulierflüssigkeit in Form einer Bindemittelschmelze vorliegt. Die Festlegung des Prozessendpunktes muss durch begleitende Untersuchungen zur Korrelation der Produktgüte mit der elektrischen Leistungsaufnahme erfolgen.

Neuere Ansätze befassen sich mit der direkten Erfassung von qualitätsrelevanten Produkteigenschaften bei der Granulation im Intensivmischer.

Dabei wurde besonders die Konsistenz der Granulatmasse mit dem Ziel untersucht, physikalische Veränderungen zu detektieren, die mit dem Granulatkornaufbau zusammenhängen. Alleva und Schwartz (1986) zeigten, dass durch die Anwendung einer Inline-Konsistenzmessung stoffspezifische Unterschiede bei der Feuchtgranulation von Substanzen zur Tablettierung im Intensivmischer feststellbar sind.

Papp et al. (2008) haben durch die Messung von akustischen Emissionen bei der Feuchtgranulation von Lactose-Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen der Geräuschemission des Prozesses und den Produkteigenschaften, wie Partikelgröße und Fließeigenschaft, besteht.

Erste Versuche zur Online-Messung der Partikelgröße in Granulationsprozessen im Intensivmischer wurden von Watano et al. (2000) unternommen. Hierfür verwendeten Watano et al. ein System, das aus einer CCD-Kamera, einer Beleuchtungseinheit sowie einem Probenahmesystem und einer entsprechenden Auswertesoftware bestand. Durch einen Vergleich der kontinuierlich erhobenen Daten mit der offline durchgeführten Siebanalyse von separat gezogenen Proben aus dem Prozessraum konnten

die Online-Daten bestätigt werden. Weitergehende Untersuchungen zur Prozesssteuerung wurden im Anschluss durchgeführt (Watano et al. 2001).

Bereits im Vorfeld der PAT-Initiative der FDA wurde die NIR-Spektroskopie hinsichtlich ihrer Eignung zur Prozessüberwachung von Granulationsprozessen im Intensivmischer untersucht. So wurden von Rantanen et al. (2005) NIR-Spektren erfolgreich sowohl mit der Partikelgröße als auch mit der Granulatfeuchte korreliert. Bjorn et al. (2005) haben durch die Anwendung der NIR-Spektroskopie festgestellt, dass sich sowohl Änderungen der Drehzahl des Hauptmischwerkzeugs als auch Unterschiede in der Granulatzusammensetzung, hervorgerufen durch eine Anpassung des Anteils an mikrokristalliner Cellulose, feststellen lassen.

Huang et al. (2010) haben mittels einer Sonde, die auf der Focused Beam Reflectance Measurement-Methode (FBRM-Methode) beruht, die Feuchtgranulation in einem Intensivmischer überwacht. Es konnte gezeigt werden, dass die FBRM-Technologie prinzipiell dazu geeignet ist, die Partikelgröße bei der Feuchtgranulation im Intensivmischer in Echtzeit zu überwachen. Die verwendete Sonde wurde dabei so modifiziert, dass eine zusätzlich installierte Abreinigungs Vorrichtung an der Sondenoptik entstehende Produktablagerungen entfernt. Eine Probenaufbereitung ist nicht notwendig, wodurch die Sonde einfach in bestehende Prozesse integriert werden kann.

Jedoch können mittels der FBRM-Technologie nur Partikel bis zu einer bestimmten Geschwindigkeit erfasst werden:

Dies ist bedingt durch den Aufbau des Messsystems: Durch eine mit $2 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ rotierende Messoptik wird ein ebenfalls mit dieser Geschwindigkeit rotierender Fokuspunkt eines Laserstrahls erzeugt. Trifft der sich vertikal und radial bewegende Fokuspunkt ein Partikel, wird Licht reflektiert. Dabei wird von einem Detektor, der das reflektierte Licht in ein elektrisches Signal umwandelt, nur das direkt zurückgestreute Licht (180° -Streulicht) erfasst und auf dessen Grundlage die Partikelgrößenverteilung als statistische Sehnenlängenverteilung berechnet.

Die Rotationsgeschwindigkeit des Fokuspunktes ist die Größe, die die Anwendbarkeit der FBRM-Technologie auf Partikel mit einer Geschwindigkeit von weniger als $2 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ limitiert. Die Eignung zur Überwachung von Schmelzgranulationsprozessen im Intensivmischer lässt sich anhand einer Vorüberlegung abschätzen:

Beispielhaft soll die Schmelzgranulation in einem Intensivmischer vom Typ P1-6 (Di- osna Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Deutschland) mit einem Prozessbehälter, dessen Nennvolumen 6 L beträgt, durchgeführt werden. Der Aufbau dieses Intensiv- mischers ist schematisch in der Abbildung 1-1 auf Seite 4 dargestellt. Der Durchmes- ser des Hauptmischwerkzeugs beträgt bei der betrachteten Behältergröße 0,248 m. Unter der Annahme, dass die Partikelgeschwindigkeit der Umfangsgeschwindigkeit des Hauptmischwerkzeugs entspricht und die Partikelgeschwindigkeit nicht durch in- terpartikuläre Reibung und Kollisionen reduziert wird, ergibt sich bereits ab einer Dreh- zahl von 154 min^{-1} eine Umfangsgeschwindigkeit von $2 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$, ab der die Partikelgröße durch die FBRM-Technologie nicht mehr zuverlässig detektiert werden kann. Auch vor dem Hintergrund einer möglichen Maßstabsvergrößerung ist die Umfangsgeschwin- digkeit kritisch, da diese durch die Zunahme des Mischwerkzeugdurchmessers steigt. Granulationsprozesse in Intensivmischemen sind generell durch hohe Drehzahlen des Hauptmischwerkzeugs gekennzeichnet, die nicht selten im Bereich von 500 bis 1200 min^{-1} liegen können (Chitu et al. 2011; Cavinato 2011). Ausgehend davon und von den theoretischen Überlegungen stellt die FBRM-Technologie für die Überwa- chung sowie Steuerung von Granulationsprozessen im Intensivmischer keine geeig- nete Möglichkeit dar.

1.3 Das erweiterte faseroptische Ortsfilterverfahren

1.3.1 Messprinzip

Das Prinzip zur Messung der Partikelgröße lässt sich wie folgt erklären: Ein sich be- wegendes Partikel durchquert das von einem Laserstrahl parallel beleuchtete Mess- volumen. Dabei wirft es einen Schatten auf den faseroptischen Differenzortfilter, wel- cher aus periodisch angeordneten Lichtwellenleitern mit unterschiedlicher Gewichtung besteht (siehe Abbildung 1-6, Seite 20).

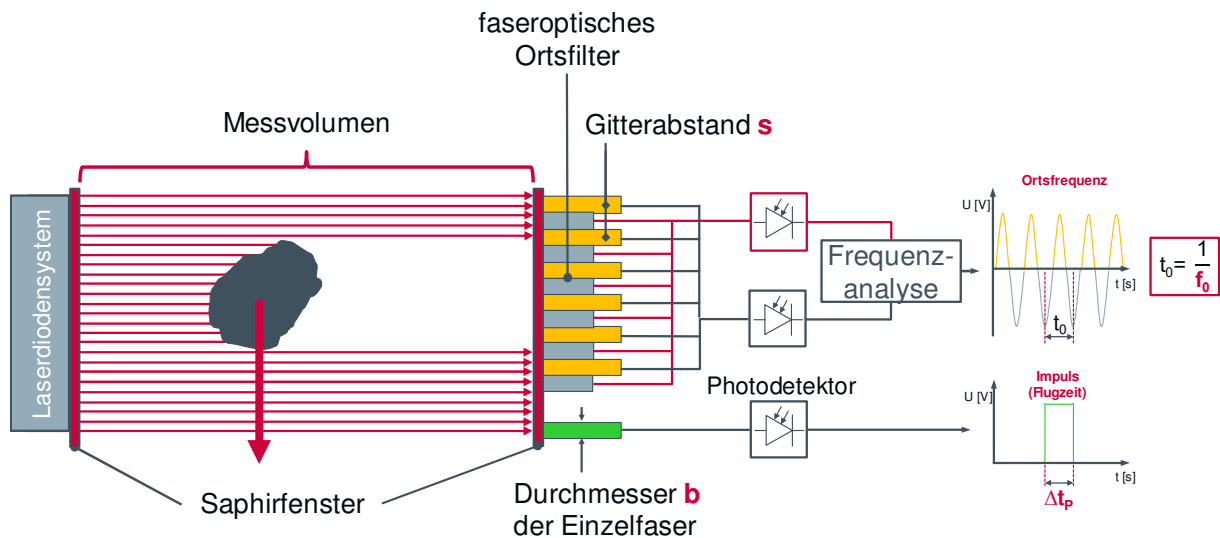


Abbildung 1-6: Schematische Darstellung des Messprinzips des erweiterten faseroptischen Ortsfilterverfahrens; Modifiziert nach Stöckel et al. (2013).

Der durch ein Partikel hervorgerufene Schatten erzeugt eine Abdunkelung der Lichtwellenleiter. Dadurch wird ein zeitlich begrenzter Impuls erzeugt und von den Photodetektoren der positiv und negativ gewichteten Lichtwellenleiter erfasst. Die Frequenzanalyse dieser Signale liefert die Ortsfrequenz f_0 des betrachteten Partikels. Die resultierende Frequenz ist sowohl von der Partikelgröße als auch von der Partikelgeschwindigkeit abhängig. Durch Miteinbeziehung des Gitterabstands s , der den Abstand zwischen zwei gleichartigen Lichtwellenleitern definiert, lässt sich mit folgender Gleichung die Geschwindigkeit des Partikels v_P berechnen:

$$v_P = f_0 \cdot s \quad \text{Gleichung 2}$$

Bei dem erweiterten faseroptischen Ortsfilterverfahren handelt es sich um eine Abwandlung des klassischen faseroptischen Ortsfilterverfahrens nach Aizu und Asakura (2006). Das herkömmliche Verfahren ist in der modifizierten Ausführung um eine „Ein-Punkt-Abtastung“ erweitert (Petrač 2002; Petrač et al. 2011). Durch diese Erweiterung zur Erfassung der Flugzeit einzelner Partikel ermöglicht das Verfahren die Bestimmung der Partikelgröße auf Grundlage der durch das faseroptische Ortsfilterverfahren messbaren Partikelgeschwindigkeit.

Mit Hilfe einer zusätzlichen Einzelfaser („Ein-Punkt-Abtastung“) mit dem Durchmesser b ist es möglich, eine Impulsbreite Δt_P zu bestimmen. Die Entstehung dieses Impulses wird in der folgenden Abbildung 1-7 dargestellt.

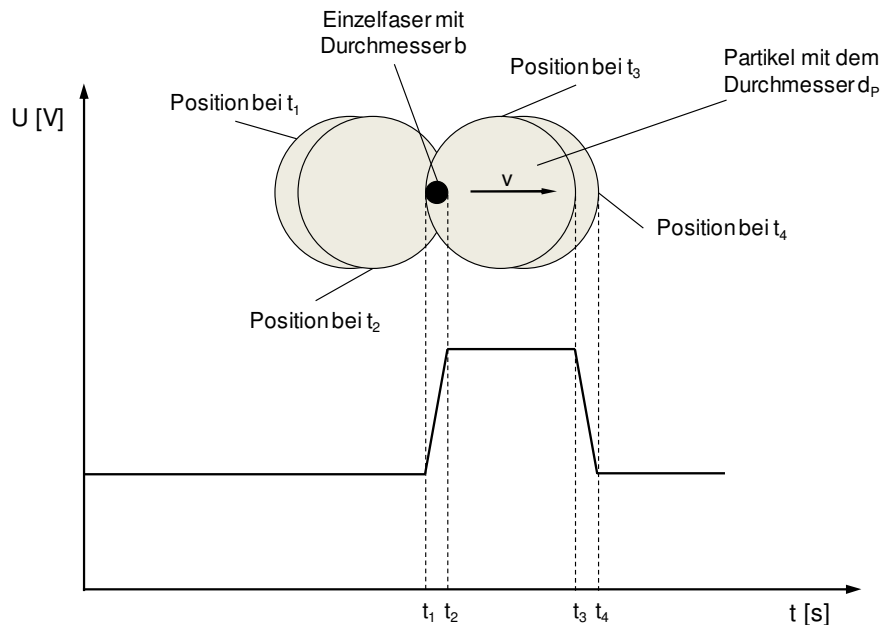


Abbildung 1-7: Impulserzeugung an der Einzelfaser beim erweiterten faseroptischen Ortsfilterverfahren; Modifiziert nach Petrak (2002).

Die Impulsbreite Δt_P für ein Partikel berechnet sich mit den in der obigen Abbildung 1-7 dargestellten Einzelzeitpunkten sowie unter Berücksichtigung der Partikelgeschwindigkeit v_P (aus Gleichung 2) wie folgt:

$$\Delta t_P = (t_2 - t_1) + (t_3 - t_2) + (t_4 - t_3) = \frac{b}{v_P} + \frac{d_P - b}{v_P} + \frac{b}{v_P} \quad \text{Gleichung 3}$$

Durch Umformung der Gleichung 3 nach d_P erhält man den Partikeldurchmesser als Sehnenlänge der Partikelprojektion (Gleichung 4), die je nach Flugbahn und räumlicher Orientierung des Partikels erfasst wird. Dabei beschreibt die Sehnenlänge die direkte Verbindungsstrecke zweier Punkte am Rand der Projektionsfläche des Partikels und somit dessen Größe.

$$d_p = v_p \cdot \Delta t_p - b$$

Gleichung 4

Durch dieses Messprinzip und die nachgeschaltete rechnerische Auswertung ist jedes betrachtete Partikel hinsichtlich seiner Größe sowie seiner Geschwindigkeit eindeutig charakterisierbar.

1.3.2 Partikeldispergierung

Um die Parsum-Sonde in Prozessen mit hohen Partikelkonzentrationen, wie der Granulation im Intensivmischer, integrieren zu können, ist eine Vereinzelung der Partikel notwendig, da nur auf diese Weise die Größe individueller Partikel erfasst werden kann. Eine nicht ausreichende Vereinzelung der Partikel führt zu sogenannten Koinzidenzeffekten. Hierbei handelt es sich um ein Phänomen, bei dem zur gleichen Zeit mindestens zwei Partikel das Messvolumen passieren und deren Projektionen sich teilweise überlappen, sodass sie vom Messsystem als einzelnes großes Partikel erfasst werden. Das Auftreten dieses Phänomens ist im Wesentlichen von der Partikelkonzentration im Messvolumen abhängig, welche durch eine ausreichende Vereinzelung reduziert werden kann.

Für den Einsatz in Granulationsprozessen in Intensivmischern eignet sich besonders eine speziell für die Parsum-Sonde vorgesehene Dispergereinheit. Diese ist in der folgenden Abbildung 1-8 schematisch dargestellt.

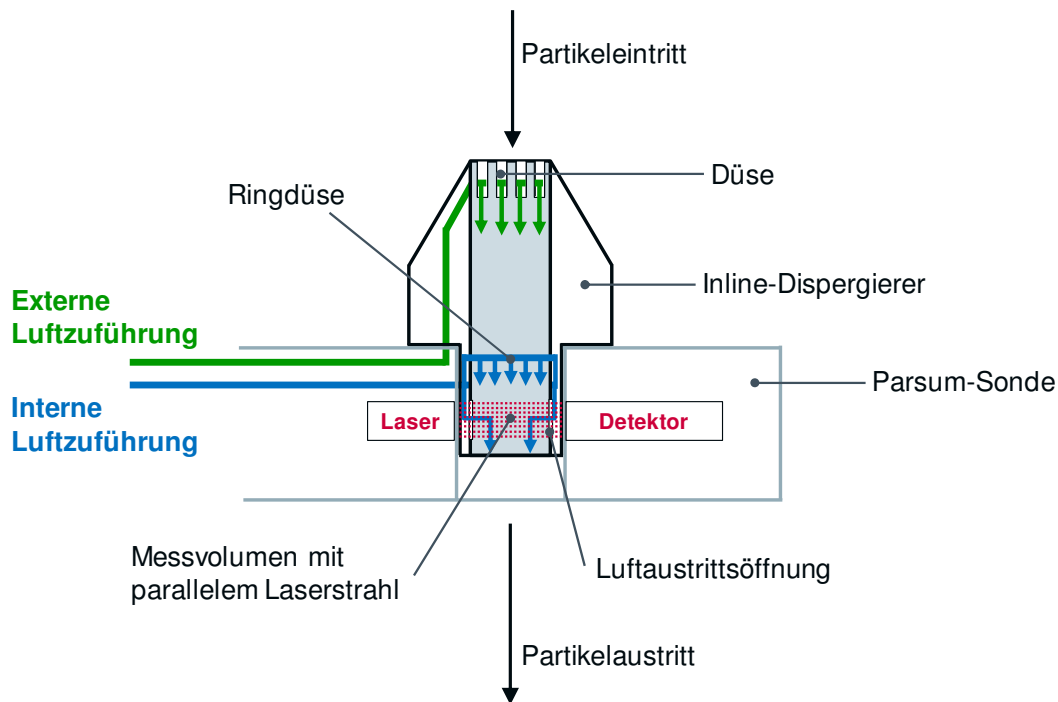


Abbildung 1-8: Schematische Darstellung der Inline-Dispergiereinheit und der internen und externen Zuführung des Dispergiergases.

Für die Vereinzelung der zu messenden Partikel wird Druckluft verwendet. Diese wird über folgende zwei Luftzuführungen in die Inline-Dispergiereinheit geleitet

- Interne Luftführung
- Externe Luftführung

Bei der internen Luftzuführung (kurz: int.) handelt es sich um ein System, dessen primäre Aufgabe die Partikelvereinzelung ist. Darüber hinaus dient der interne Dispergiergasstrom dazu, die Messoptik vor Produktablagerungen zu schützen. Durch den kontinuierlichen Luftstrom kann keine Ablagerung von Stäuben oder Bindemitteln auf der Messoptik erfolgen.

Die externe Dispergiergaszuführung (kurz: ext.) dient in erster Linie der Aspiration von Partikeln. Diese erfolgt durch das Umlenken des Gasstroms an der Eintrittsöffnung der Sonde, wodurch ein Sog entsteht, der die Partikel in Richtung der Messoptik befördert.

Darüber hinaus kann eine Reinigung des Messvolumens während des Messbetriebs erfolgen. Hierzu wird ein Druckluftimpuls wahlweise über den externen oder internen

Luftkanal geleitet, der das Messvolumen von möglichen Ablagerungen befreit. Der zeitliche Abstand zwischen den Impulsen ist ebenso wie die Impulsdauer frei wählbar. Die Einstellung der Volumenströme und des Reinigungsimpulses erfolgt über eine spezielle Pneumatikeinheit, die in der Abbildung 1-9 schematisch dargestellt ist. Mit Hilfe von zwei Schwebekörperdurchflussmessern können die Volumenströme für den internen und externen Luftkanal eingestellt werden. Herstellerseitig werden $20 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ (intern) und $3 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ (extern) empfohlen. Die Volumenströme können jedoch variiert werden, wobei deren Verhältnis konstant bleiben muss, um die Funktionsfähigkeit der Dispergiereinheit sicherzustellen.

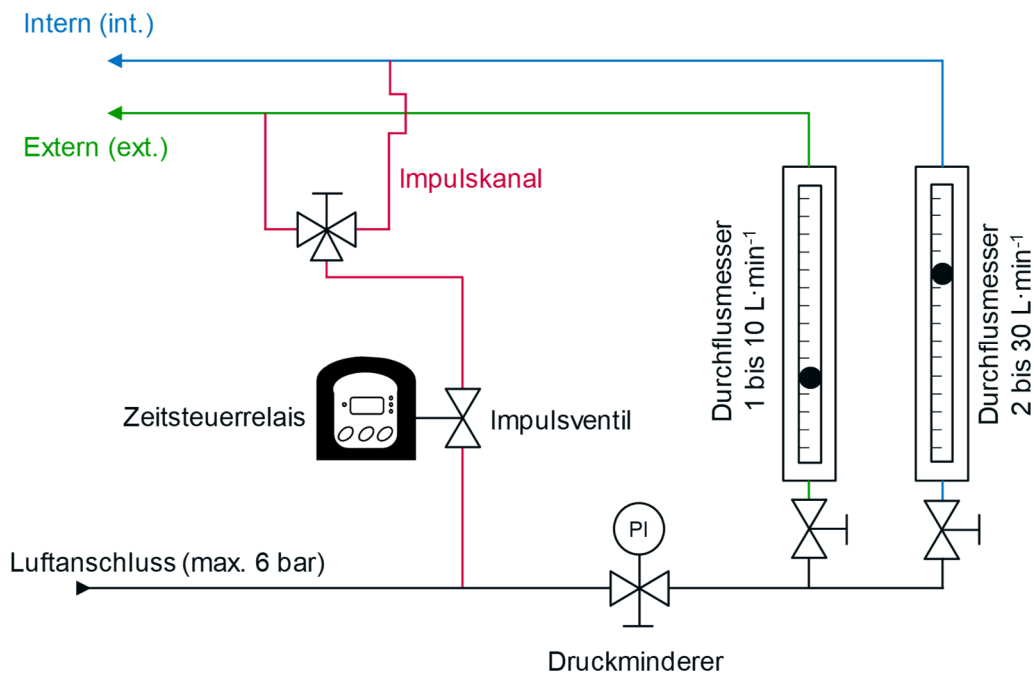


Abbildung 1-9: Pneumatikeinheit zur Regulierung der Dispergiergasvolumenströme und Einstellung des Reinigungsimpulses.

1.3.3 Anwendung als PAT-Werkzeug

Das zunehmende Interesse der pharmazeutischen Industrie an der Erhöhung der Wirtschaftlichkeit ihrer Herstellungsverfahren führt dazu, dass im Zuge der PAT-Initiative der amerikanischen Food and Drug Administration ein vermehrtes Durchführen von

Machbarkeitsstudien zur Implementierung von möglichen PAT-Werkzeugen in unterschiedlichen Prozessen zu beobachten ist. Diese Beobachtung kann auch für die, auf dem erweiterten faseroptischen Ortsfilterverfahren basierende, Parsum-Sonde gemacht werden.

In der Literatur ist die Möglichkeit zur Inline-Überwachung der Partikelgrößenverteilung bei Granulationsprozessen in der Wirbelschicht beschrieben (Stöckel et al. 2013; Schmidt-Lehr et al. 2007). Es konnte gezeigt werden, dass mittels der Parsum-Sonde die Korngrößenverteilung über die gesamte Prozessdauer in Echtzeit überwacht werden kann. Diese Möglichkeit stellt die Grundlage dafür dar, die Partikelgrößenverteilung in neuartige Konzepte der Prozesssteuerung miteinzubeziehen, was von Reimers et al. (2019) erfolgreich für die Wirbelschichtgranulation umgesetzt werden konnte.

Besonders im universitären Umfeld finden zahlreiche Untersuchungen zum Einsatz des erweiterten Faseroptischen Ortsfilterverfahrens als PAT-Werkzeug in der Wirbelschichtgranulation statt. Lipsanen et al. (2008) untersuchten den Einfluss von Prozessparametern bei der Wirbelschichtgranulation unter Anwendung der Parsum-Sonde als Werkzeug zur Echtzeitüberwachung der Partikelgrößenverteilung. Die Arbeiten von Närvänen (2009) und Närvänen et al. (2009) erhöhten das Prozessverständnis der Wirbelschichtgranulation zusätzlich.

Die erfolgreiche Überwachung von Granulationsprozessen in der Wirbelschicht machte das Verfahren auch für andere Prozesse in der Wirbelschicht interessant. Es folgten Untersuchungen von Pitzko und Dietrich (2010) zur Bestimmung des Agglomeratanteils als qualitätsrelevantes Merkmal beim Wurster-Coating in einer Wirbelschichtanlage. Neuere Untersuchungen lieferten Ergebnisse zur Nutzung der Inline-Partikelmesssonde bei der Ermittlung der Schichtdicke bei Coatingprozessen in der Wirbelschicht (Folttmann et al. 2014; Folttmann 2015; Petrak et al. 2018).

Neben der Anwendung der, auf dem erweiterten faseroptischen Ortsfilterverfahren basierenden, Partikelmesssonden für die Inline-Überwachung von Granulations- und Coatingprozessen in der Wirbelschicht, sind in der Literatur auch Anwendungsbeispiele zur Offline-Analyse von Partikelkollektiven beschrieben. So verglichen Silva et al. (2013) diverse Inline-Partikelmesssysteme, darunter unter anderem die Parsum-Sonde und ein auf der Focused Beam Reflectance Measurement-Technologie basierendes Messsystem, mit etablierten Offline-Methoden wie der Laserdiffraktometrie und

der klassischen Siebanalyse. Die Resultate für nahezu ideal sphärische Cellulosepellets lieferten eine sehr gute Vergleichbarkeit zwischen dem erweiterten faseroptischen Ortsfilterverfahren und der Laserdiffraktometrie. Die Anwendbarkeit der Parsum-Sonde als Offline-Methode wurde bereits zuvor für Analysezwecke von Kivikero (2010) etabliert, um die Partikelgrößenverteilung von Granulaten offline zu bestimmen.

Die umfangreichen Anwendungsgebiete, wie die Granulation und das Coating, machen die Inline-Partikelmessung mit Hilfe der Parsum-Sonde für eine Vielzahl weiterer Verfahren im Bereich der Pharmazeutischen Technologie, wie z. B. die Walzenkompaktierung (Mangal et al. 2016; Mangal 2018), zu einem Prozessinstrument, das zur Sicherstellung der Produktqualität im Zuge einer kontinuierlichen Prozessüberwachung herangezogen werden kann.

2 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Implementierung einer Sonde zur Inline-Partikelgrößenmessung bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer.

Granulationsprozesse im Intensivmischer sind weit verbreitet und in der Literatur ausführlich beschrieben. In diesem Kontext nimmt die Schmelzgranulation eine besondere Rolle ein, da diese im Intensivmischer in kleinem Maßstab ohne ein zusätzliches Gerät zur Behältertemperierung durchgeführt werden kann. Darüber hinaus kann die Abkühlung der Granulate bei Raumtemperatur ohne zusätzliches Prozessequipment erfolgen. Insgesamt können dadurch erhebliche Einsparungen erzielt werden, da die Prozesszeiten verkürzt werden, Investitionskosten für zusätzliche Anlagen und deren Qualifizierung sowie Wartung und Instandhaltung entfallen. Diese Aspekte machen die Schmelzgranulation sowohl aus ökonomischer als auch ökologischer Sicht interessant.

Um die Parsum-Sonde in den Prozessraum eines Intensivmischers im Labormaßstab einbringen zu können, werden zu Beginn die hierfür notwendigen apparativen Voraussetzungen geschaffen. Dies erfolgt unter besonderer Berücksichtigung einer möglichst hohen Variabilität verschiedener Einbauparameter, um den Einfluss eben dieser Parameter auf das Messergebnis bestimmen zu können.

Zur Überprüfung der Richtigkeit des Messsystems wird eine Kalibrierung durchgeführt, bevor die Sonde erstmalig im Rahmen einer Machbarkeitsstudie in einen Schmelzgranulationsprozess integriert wird. Mithilfe der Parsum-Sonde soll darüber hinaus der Einfluss des Bindemittelanteils für eine literaturbasierte Modellformulierung ermittelt werden.

Im Anschluss daran erfolgt eine systematische Untersuchung der einzelnen Einbauparameter sowie eine Festlegung der Produktspezifikation im Hinblick auf die Partikelgröße. Darauf aufbauend wird ein für die Prozessüberwachung geeigneter Einbauparameterbereich etabliert und Experimente zur Steuerung von Schmelzgranulationsprozessen im Labormaßstab durchgeführt.

Abschließend werden die Erkenntnisse aus dem Labormaßstab im Rahmen eines Scale-up im Technikumsmaßstab angewandt, um deren Übertragbarkeit zu belegen.

3 Experimentelles Vorgehen

3.1 Schaffung der apparativen Voraussetzungen

3.1.1 Problemstellung

Wie bereits in der Darstellung des Messprinzips der Parsum-Sonde erläutert, wird für den aktiven Transport der zu messenden Partikel durch das Messvolumen der Sonde und deren Vereinzelung Druckluft benötigt (vgl. Kapitel 1.3.2, Seite 22). Die hierfür aufzuwendenden Volumenströme sind herstellerseitig empfohlen und somit bekannt. Im Gegensatz dazu ist die Menge an Druckluft, die bei der Anwendung des Reinigungsimpulses aufgewendet wird, unbekannt.

Für die Durchführung von Schmelzgranulationsversuchen im Labormaßstab soll der Intensivmischer P1-6 (Diosna Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Deutschland) mit Doppelmantelbehälter, dessen Fassungsvermögen 6 L beträgt, verwendet werden. Der Standardbehälterdeckel ist mit einem Metall-Sinter-Filter zur Entlüftung versehen, wodurch der Druckausgleich beim Einbringen von Bindemittelschmelzen oder Granulierflüssigkeit in den verschlossenen Prozessbehälter gewährleistet ist.

Vorversuche haben gezeigt, dass die bekannte Menge an Dispergiergas und die unbekannt Menge an Gas für den Reinigungsimpuls der Sonde nur unzureichend über diese Standardentlüftung abgeführt werden können. Infolgedessen bildet sich im Prozessbehälter des Intensivmischers ein Überdruck, der das Produkt teilweise in die Dichtungslager der Antriebswellen des Haupt- und Zerhackerwerkzeugs drückt und diese so beschädigt.

Aus diesem Grund muss in einem ersten Schritt die vollständige Abführung des eingebrachten Dispergiergases aus dem Prozessbehälter sichergestellt werden. Hierfür werden die angewandten Volumenströme ermittelt und auf deren Grundlage eine Lösung entwickelt.

Die schnelle Produktbewegung im Intensivmischer, verbunden mit einer hohen Partikelkonzentration, führt zu der Vermutung, dass die Positionierung der Sonde im Prozessraum einen starken Einfluss auf das Messergebnis hat. Um dies zu untersuchen

ist es zwingend notwendig, dass die Positionierung exakt und reproduzierbar vornehmbar ist. Hierfür wird unter Berücksichtigung einer ausreichenden Entlüftung des Prozessbehälters ein Konzept entwickelt und umgesetzt.

3.1.2 Ermittlung der Spülgasmenge

Um eine vollständige Entlüftung des Prozessbehälters während des Betriebs der Parsum-Sonde sicherzustellen, ist es unerlässlich, die für den Reinigungsimpuls aufzuwendende Menge an Druckluft zu ermitteln. Da der Reinigungsimpuls in der vorliegenden Arbeit nur über den externen Luftkanal der Parsum-Sonde geleitet wird, erfolgt seine Ermittlung ausschließlich in diesem Luftkanal.

Ausgehend von der in der Abbildung 1-9 auf Seite 24 dargestellten Pneumatikeinheit zur Dispergiertgasversorgung der Parsum-Sonde ist zu schlussfolgern, dass der Volumenstrom dem angelegten Vordruck direkt proportional ist. Aus diesem Grund erfolgt die Messung des Volumenstroms bei einem Vordruck von 2 bis 6 bar mittels des Durchflussmessers KMT (Kobold Messring GmbH, Hofheim/Taunus, Deutschland). Dabei stellen die 6 bar die vom Sondenhersteller festgelegte maximale Obergrenze für den Vordruck dar.

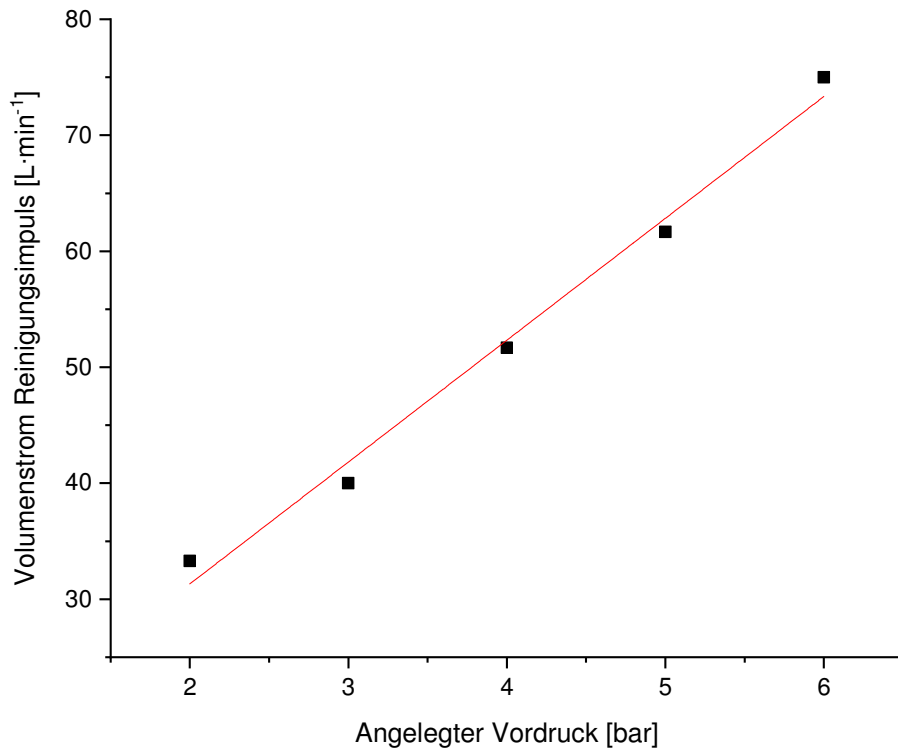


Abbildung 3-1: Abhängigkeit des Volumenstroms vom Reinigungsimpuls über den externen Luftkanal bei variierendem Vordruck.

Wie zu erwarten, zeigt die Abbildung 3-1 eine deutliche Zunahme des Volumenstroms für den Reinigungsimpuls in Abhängigkeit von dem angewendeten Vordruck. Für den maximal anwendbaren Vordruck von 6 bar („worst-case“-Bedingung) wurde ein Volumenstrom von $75 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ ermittelt. Somit ergeben sich für den Betrieb der Parsum-Sonde während der Messung und während der Reinigung des Messvolumens über den externen Luftkanal die in der Tabelle 3-1 zusammengefassten Volumenströme.

Tabelle 3-1: Volumenströme der Parsum-Sonde IPP 80-P in unterschiedlichen Betriebszuständen bei einem Vordruck von 6 bar.

	Messbetrieb	Reinigung
Volumenstrom (int.)	$20 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$	$20 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$
Volumenstrom (ext.)	$3 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$	$75 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$
Gesamt volumenstrom	$23 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$	$95 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$

Um die Standardeinstellungen von $20 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ (int.) und $3 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ (ext.) im Messbetrieb der Sonde zu realisieren, wäre lediglich ein minimaler Vordruck von 1,5 bar erforderlich.

Da nicht bekannt ist, welcher Vordruck für einen erfolgreichen Reinigungsimpuls notwendig ist und in welcher Taktung dieser Anwendung finden muss, erfolgt die Auslegung der Filterfläche auf Basis des Gesamtvolumenstroms von $95 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, der eine kontinuierliche Abreinigung ermöglichen würde. Vor dem Hintergrund der bekanntermaßen klebrigen und adhäsiven Granulatmasse bei Schmelzgranulationsprozessen wäre ein kontinuierlicher Reinigungsprozess nicht überraschend.

3.1.3 Realisierung der Behälterentlüftung

An die zu konzipierende Behälterentlüftung werden konstruktive Anforderungen gestellt. Diese beinhalten die Möglichkeit, die Parsum-Sonde im Prozessraum des Intensivmischers möglichst variabel in Bezug auf ihre Einbausituation zu nutzen. Deshalb sind störende Aufbauten auf dem Deckel zu vermeiden, da diese eine genaue und reproduzierbare Positionierung der Sonde beeinträchtigen. Die Behälterentlüftung, verbunden mit einer hohen Variabilität bzgl. der Einbauparameter der Parsum-Sonde, soll über einen konstruktiv geringen Aufwand realisiert werden, damit eine wirtschaftlich überzeugende Nachrüstmöglichkeit für bereits auf dem Markt befindliche Altanlagen möglich ist.

Unter Berücksichtigung der genannten Anforderungen ist die Entlüftung des Behälters über die Mantelfläche eines zylindrischen Behälteraufsatzes zielführend. Die hierfür notwendige Filterfläche A_{\min} ergibt sich aus dem Quotienten des maximal abzuführenden Volumenstroms von $95 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ und der Gaspermeabilität des verwendeten Filtertuchs. Letztere wird als Erfahrungswert der Diosna Dierks & Söhne GmbH mit $1600 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ angegeben, woraus sich wie folgt die minimale Filterfläche ergibt:

$$A_{\min} = \frac{95 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}}{1600 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}} = 0,059 \text{ m}^2 \quad \text{Gleichung 5}$$

Um die notwendige Fläche zu gewährleisten, muss die Mindesthöhe der Filterfläche h_{\min} des zylindrischen Behälteraufsatzes für den 6 L-Prozessbehälter, dessen lichte Öffnung einen Radius von 0,11 m besitzt, berechnet werden:

$$h_{\min} = \frac{0,059 \text{ m}^2}{2 \cdot \pi \cdot 0,11 \text{ m}} = 0,085 \text{ m} \approx 0,09 \text{ m} \quad \text{Gleichung 6}$$

Mit einer Höhe der Filterfläche von 0,09 m wird eine effektive Filterfläche von 0,062 m² erreicht, wodurch sichergestellt werden kann, dass sich im Prozessbehälter des Intensivmischers kein Überdruck aufbaut.

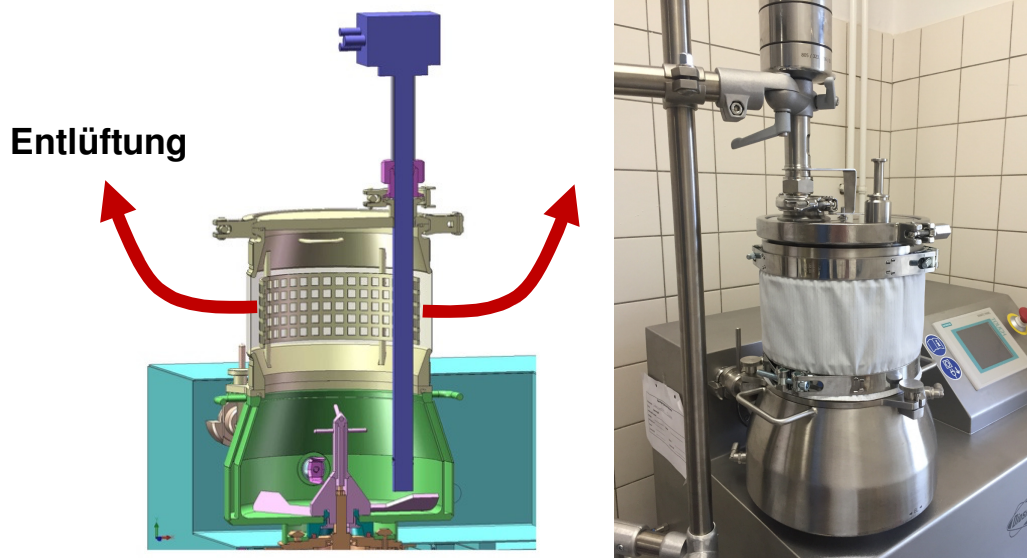


Abbildung 3-2: Behälterentlüftung für den Intensivmischer P1-6 (6 L) mittels neu entwickeltem Behälteraufsatz.

Die Abbildung 3-2 zeigt links den konzeptionell neu entwickelten Aufsatz für den Prozessbehälter des Intensivmischers P1-6 (6 L), über dessen Mantelfläche die Dispergier- und Spülgasmenge vollständig aus dem Behälter abgeführt werden kann. Rechts ist eine Fotografie zu sehen, die den Filteraufsatz auf dem Prozessbehälter des Labormischers mit eingebauter Parsum-Sonde zeigt.

3.1.4 Mögliche Sondenpositionen

3.1.4.1 Vorüberlegung

Die Granulation im Intensivmischer ist durch eine spezifische Produktströmung charakterisiert, die durch die beiden Mischwerkzeuge und die konische Form des Prozessbehälters hervorgerufen wird. Bedingt durch die schnelle Strömung des Produktes ist es möglich, dass die Messergebnisse der Parsum-Sonde von ihrer Einbausituation im Prozessraum beeinflusst werden.

Die folgende Abbildung 3-3 zeigt eine Aufsicht auf die bewegte Granulatmasse nach dem Überschreiten des Schmelzbereichs im 6 L-Behälter des Labormischers P1-6.

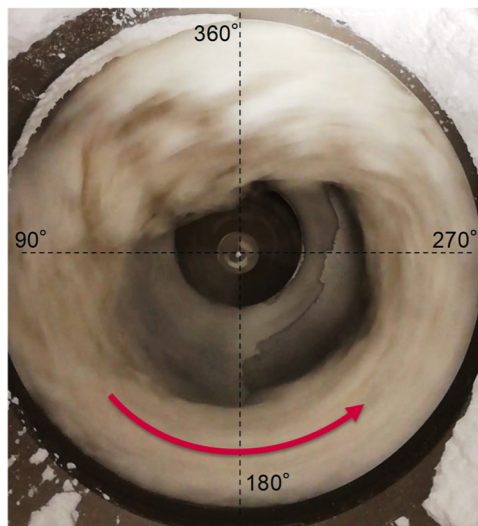


Abbildung 3-3: Produktbewegung während der Granulationsphase im Labormischer P1-6 (6 L) nach Überschreiten des Schmelzbereichs des verwendeten PEG-Typs; zur besseren Orientierung wurden die Positionsangaben eingefügt.

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Produktbewegung entgegen des Uhrzeigersinns gerichtet ist und nur durch das rotierende Zerhackerwerkzeug bei 360° gestört wird. In der Ausprägung der Produktströmung sind Unterschiede zwischen der Position bei 90° und den Positionen bei 180° und 270° visuell erkennbar. Im Bereich zwischen 360° und 90° scheint das Produktbett lockerer und weniger durch die Zentrifugalkraft verdichtet zu sein als bei 180° und 270°. Dies kann auf den Einfluss des Zerhackers zurückgeführt werden.

Diese bereits visuell erkennbaren Unterschiede in der Produktbewegung lassen vermuten, dass die **Einbauposition (EP)** einen Einfluss auf das Messergebnis der Parsum-Sonde ausübt. Deshalb wird sie als relevanter Einbauparameter näher untersucht.

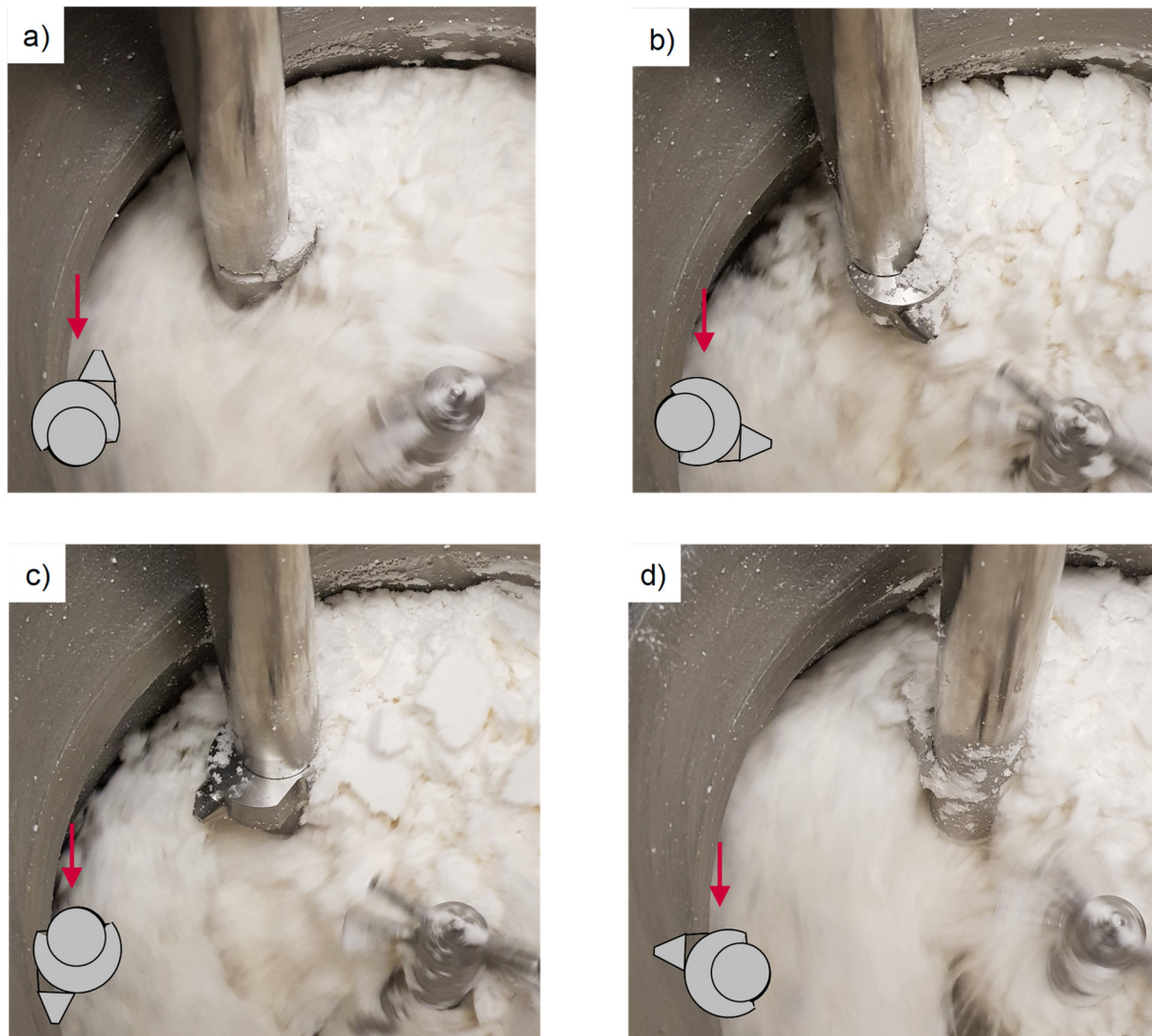


Abbildung 3-4: Einflussnahme der Sonde auf das Strömungsbild bei der Schmelzgranulation sowie einbauwinkelabhängige Umströmung der Sondeneintrittsöffnung.

Durch das Einbringen der Sonde in den Prozessraum wird die in der Abbildung 3-3 dargestellte Produktströmung gestört (siehe Abbildung 3-4). Die zu charakterisierenden Partikel müssen das Messvolumen der Sonde aber in einer vorgegebenen Richtung passieren. Die Eintrittsöffnung des Messvolumens ist in Bezug auf ihren Einbauwinkel variabel.

Der Abbildung 3-4 kann entnommen werden:

1. Dass in Abhängigkeit vom Einbauwinkel die Eintrittsöffnung der Sonde in das Produkt eintaucht (siehe a) und d))
2. Die Granulatmasse die Eintrittsöffnung der Sonde nicht bei jedem Einbauwinkel umspült (siehe b) und c)).

Letztere Einbauwinkel werden keiner weiteren Untersuchung unterzogen. Die eingehende Auseinandersetzung mit dem Einfluss des **Einbauwinkels (EW)** scheint notwendig, da ein Einfluss auf das Messergebnis nicht a priori ausgeschlossen werden kann.

Die aus der hohen Drehzahl des Hauptmischwerkzeugs resultierende Zentrifugalkraft bewirkt, dass das Produkt ausschließlich entlang der Behälterinnenwand transportiert wird (siehe Abbildung 3-3), dadurch steigt die Partikelkonzentration mit kleiner werdendem **Abstand zur Behälterwand (AW)**. Aus diesem Grund ist dieser Einbauparameter ebenfalls einer systematischen Überprüfung zu unterziehen.

Der letzte Einbauparameter, von dem ein Einfluss auf das Messergebnis angenommen werden kann, ist der **Abstand der Sonde zum Hauptmischwerkzeug (AR)**. Mit dieser Einbaugröße wird festgelegt, wie tief die Parsum-Sonde in das Produktbett eintaucht. Auf diese Weise wird die Umströmung des Sondenbereichs, in dem sich das Messvolumen befindet, variiert, und somit Einfluss auf die Partikelrate und die ermittelte mittlere Partikelgröße genommen.

Alle anderen Versuchsparameter werden konstant gehalten.

3.1.4.2 Konstruktive Umsetzung

Um den Einfluss der Einbausituation auf das Messergebnis zu untersuchen, ist es notwendig, die Parsum-Sonde mit einer hohen Variabilität in Bezug auf ihre Einbauposition, ihren Einbauwinkel, ihren Abstand zum Hauptmischwerkzeug und ihren Abstand zur Behälterinnenwand in den Prozessraum implementieren zu können.

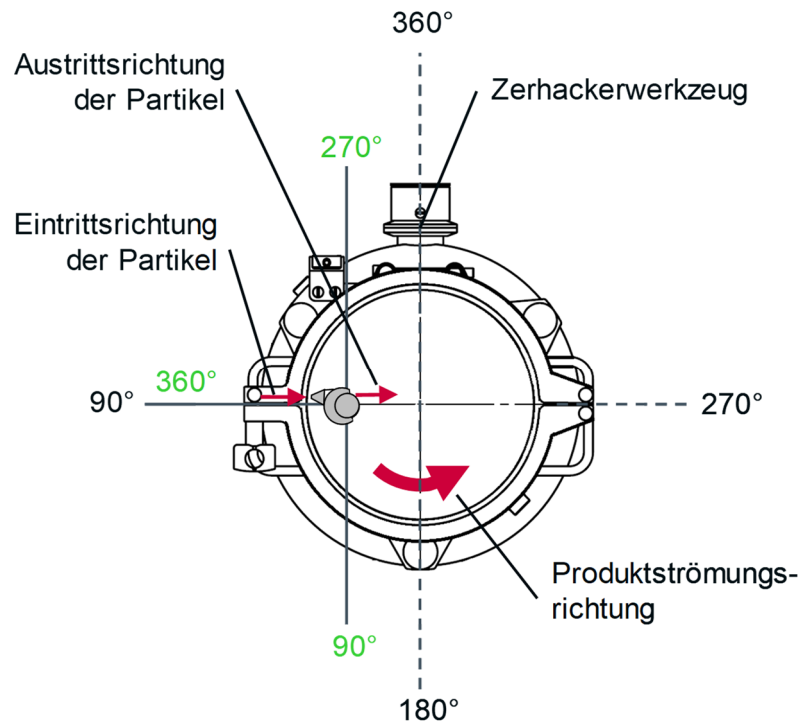


Abbildung 3-5: Aufsicht auf den Prozessbehälter des Labormischers P1-6 (6 L) mit schematischer Darstellung der Parsum-Sonde und ihrer Orientierung in Bezug auf die Einbauposition und den Einbauwinkel.

Für die Einbauposition (EP) wird das im Behälter verortete Zerhackwerkzeug als Bezugspunkt definiert. Dieser Bezugspunkt ist in der Abbildung 3-5 durch die 360°-Position der schwarz beschrifteten Gradeinteilung dargestellt. Durch die Produktströmungsrichtung gegen den Uhrzeigersinn wird die Richtung vorgegeben, in der der Winkel, welcher die Einbauposition angibt, zunimmt. Somit ergibt sich für die oben dargestellte Einbauposition ein Wert von $EP=90^\circ$.

Als Bezugspunkt für den Einbauwinkel (EW) wird die direkte Orientierung der Partikeleintrittsöffnung der Parsum-Sonde entlang des Behälterradius auf die Innenwand des Prozessbehälters als $EW=360^\circ$ definiert (siehe Abbildung 3-5, grün beschriftete Gradeinteilung). Analog zur Einbauposition nimmt der Einbauwinkel gegen den Uhrzeigersinn größere Werte an.

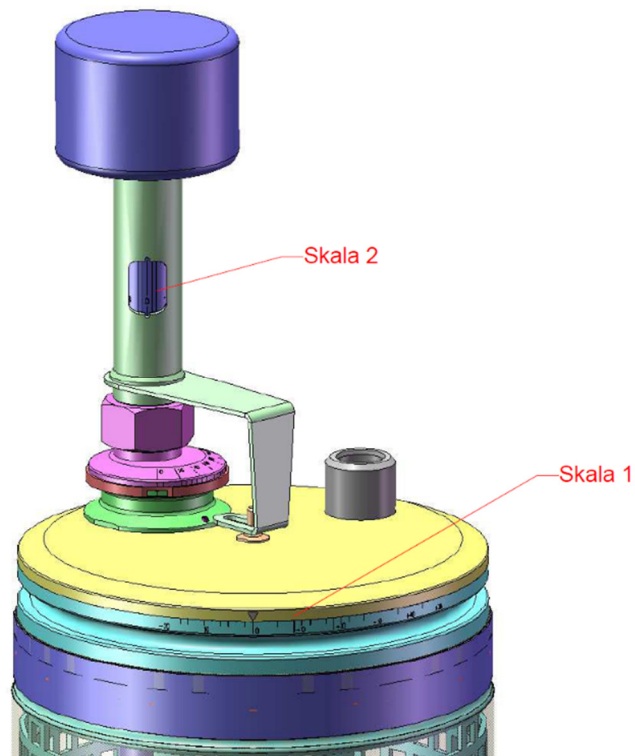


Abbildung 3-6: Darstellungen der Skalen zur eindeutigen und reproduzierbaren Einstellung der Einbauposition (EP) mittels Skala 1 und des Einbauwinkels (EW) mittels Skala 2.

Zur reproduzierbaren Einstellung der EP wurde auf dem oberen Rand des Behälteraufsatzes eine Skala aufgebracht (siehe Abbildung 3-6, Skala 1). Durch eine Markierung auf dem gelb dargestellten Kunststoffdeckel des Behälteraufsatzes kann die Einbauposition eindeutig festgelegt und reproduziert werden. Für die Einstellung des EW wurde eine Skalierung (siehe Abbildung 3-6, Skala 2) auf dem Sondenstab angebracht, die durch ein mit einer Markierung versehenes Sichtfenster im Tiefenanschlag abgelesen werden kann. Ein zusätzlich am Tiefenanschlag angebrachter Bügel wird mittels eines Metallstiftes in der Mitte des Deckels fixiert, sodass das Sichtfenster unabhängig von der gewählten Einbauposition in seiner Position eindeutig festgelegt ist und eine genaue Einstellung des Einbauwinkels ermöglicht. Zudem verhindert der Tiefenanschlag, dass der minimale Abstand zwischen Sonde und Hauptmischwerkzeug unterschritten, und die Sonde durch das rotierende Hauptmischwerkzeug beschädigt wird.

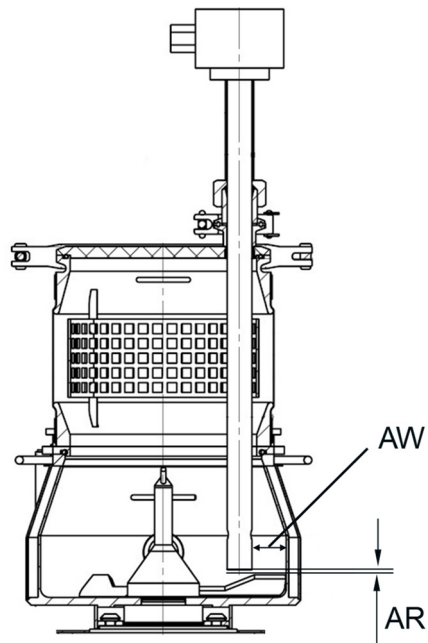


Abbildung 3-7: Seitenansicht des Prozessbehälters mit Filteraufsatz und Parsum-Sonde zur Darstellung der Einbauparameter AR und AW.

Ein weiterer Einbauparameter, der mittels des Tiefenanschlags eingestellt werden kann, ist der in der Abbildung 3-7 dargestellte Abstand zum Hauptmischwerkzeug (AR). Durch die Verwendung von unterschiedlich hohen Distanzstücken, eingebracht zwischen dem Tiefenanschlag und dem Sondenkopf, ist der Parameter AR in Schritten von jeweils 5 mm variabel.

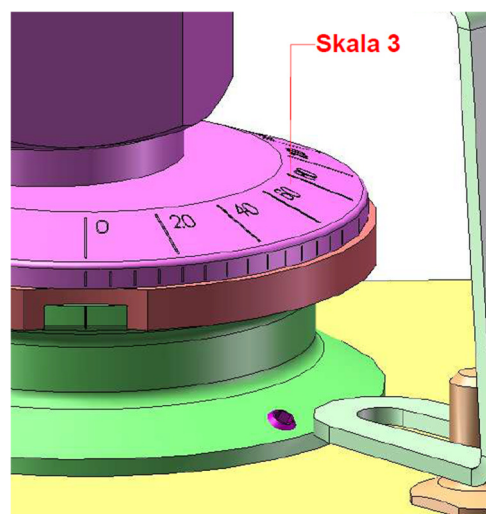


Abbildung 3-8: Darstellung der Sondendurchführung mit exzentrisch angeordneter Sondenklammer und aufgebrachtener Skalierung zur Bestimmung des AW.

Um den Abstand zur Behälterinnenwand (AW) einzustellen, wurde eine Sondendurchführung entwickelt, bei der die Sondenklemmung exzentrisch angeordnet ist. Dadurch kann der Abstand der Sonde zur Behälterwand durch Drehen der Durchführung variiert werden. Aus Gründen der Reproduzierbarkeit und zur eindeutigen Festlegung dieses Parameters wurde zusätzlich eine Skalierung auf der Durchführung angebracht (siehe Abbildung 3-8, Seite 39).

3.2 Kalibrierung des Messsystems

3.2.1 Allgemeine Problematik der Partikelgrößenbestimmung

Für die Messung der Partikelgröße steht eine Vielzahl möglicher Messmethoden zur Verfügung. Die einzelnen Methoden unterscheiden sich jedoch grundlegend im Hinblick auf das jeweils gemessene Partikelmerkmal. Als optische Messverfahren haben sich die Laserbeugungsspektroskopie (Partikelmerkmal: Projektionsfläche), die Sehnenlängenmessung (Partikelmerkmal: Sehne der Projektionsfläche) und die digitale Bildanalyse (Partikelmerkmal: Projektionsfläche) etabliert (Allen 1990).

Untersuchungen von Etzler und Sanderson (1995) sowie von Naito et al. (1998) und Silva et al. (2013) haben sich mit den Vor- und Nachteilen sowie mit der Vergleichbarkeit einzelner Methoden befasst. Alle konnten einen großen Einfluss der Partikelform auf das Messergebnis feststellen.

Der Einfluss der Partikelform wird am Beispiel der Sehnenlängenmessung, wie bei der Parsum-Sonde angewandt, im Folgenden näher erläutert:

Bezugspunkt ist das vertikal angeordnete Detektorgitter der Parsum-Sonde. Das zu vermessende Partikel passiert dieses Gitter und der von dem Partikel geworfene Schatten wird von der Messoptik erfasst. Die Form des Schattens ist jedoch stark abhängig von der räumlichen Orientierung des Partikels. Zur Verdeutlichung ist dieser Zusammenhang in der Abbildung 3-9 (Seite 41) bildlich dargestellt.

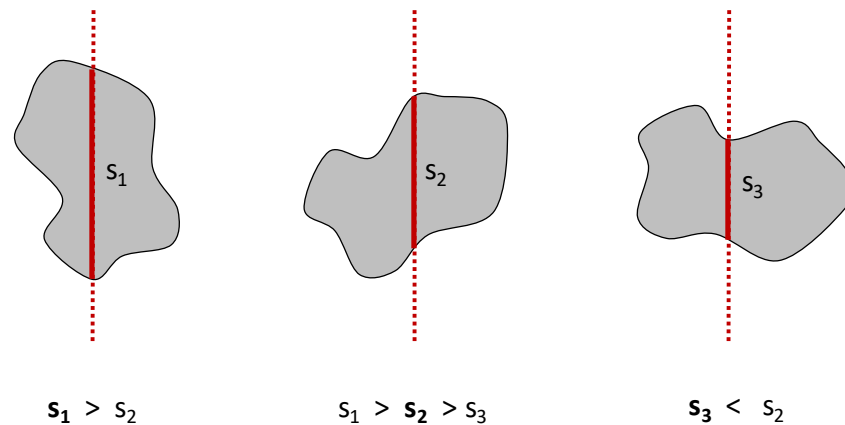


Abbildung 3-9: Änderung der Sehnenlänge für einen gleichbleibenden Partikelschatten in Abhängigkeit von seiner räumlichen Orientierung.

Die Änderung der räumlichen Orientierung geht mit einer Veränderung der vom Messsystem detektierten Sehnenlänge des Partikels einher. Somit ist die Verwendung von unregelmäßig geformten Partikeln, wie sie z. B. in Form von Quarzsand als zertifiziertes Referenzmaterial für die Kalibrierung von Siebanalysen verwendet werden, nicht geeignet, um die Richtigkeit der Messergebnisse der Parsum-Sonde zu belegen. Für die Messung von unregelmäßig geformten Partikeln, wie sie in realen Partikelkollektiven vorkommen, sind Kontroll- bzw. Vergleichsmessungen mit monodispersen Vergleichsmaterialien erforderlich (Schmerwitz 1999). Besonders geeignet sind hierfür sphärische Materialien, da diese unabhängig von ihrer räumlichen Ausrichtung stets die Projektionsfläche eines Kreises mit gleichbleibendem Durchmesser aufweisen. Die theoretische Sehnenlängenverteilung eines solchen Kreises mit bekanntem Durchmesser kann mathematisch berechnet werden (Underwood 1970).

3.2.2 Hintergrund und Zielsetzung

Um die Parsum-Sonde als PAT-Werkzeug zur Echtzeitüberwachung der Partikelgröße von Granulaten in Schmelzgranulationsprozessen einsetzen zu können, ist es notwendig, das Messsystem hinsichtlich seiner Eignung zu validieren.

Für analytische Methoden im pharmazeutischen Umfeld erfolgt die Validierung gemäß der ICH Q2(R1)-Guideline der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2005). Die darin

enthaltenen Validierungsparameter wie Richtigkeit, Linearität, Genauigkeit, Spezifität, Nachweis- und Bestimmungsgrenze heben jedoch maßgeblich auf Methoden aus dem Bereich der quantitativen pharmazeutischen Analytik ab und sind demnach für die Parsum-Sonde, die ein Prozessinstrument darstellt, nicht vollständig abzuprüfen. Für die Überwachung von Produktionsprozessen mittels Sonden zur Inline-Partikelgrößenmessung kann es ausreichen, eine relative Änderung der Partikelgröße bzw. ihrer Verteilung zu detektieren (Schmerwitz 1999), sodass die Anzahl der Validierungsparameter reduziert werden kann.

Prozessinstrumente, ähnlich wie Temperaturfühler, Drucksensoren oder pH-Elektroden, werden einer Kalibrierung unterzogen, um die **Richtigkeit** der ausgegebenen Messwerte sicherzustellen. Die Richtigkeit ist dabei definiert als *„das Maß der Übereinstimmung zwischen dem ermittelten Wert und einem als richtig angesehenen Wert“* (Kromidas 2011). Konkret wird dabei der Messwert mit einem Referenzwert, bei dem es sich um einen zurückführbaren Standard handelt, verglichen. Die dabei festgestellte Abweichung sollte minimal sein und sich innerhalb einer vorgegebenen Toleranz befinden. Neben der Richtigkeit spielt die **Linearität** bei der Kalibrierung ebenfalls eine wichtige Rolle. Die Linearität einer Methode ist gegeben, wenn die Methode einen direkt proportionalen Zusammenhang zwischen dem vorgegebenen und dem detektierten Wert liefert. Zur Quantifizierung dieses Zusammenhangs kann als mathematisches Werkzeug die lineare Regression herangezogen werden.

Unter besonderer Berücksichtigung der Richtigkeit und der Linearität soll die Parsum-Sonde kalibriert werden. Zu diesem Zweck wird ein zweistufiges Verfahren gewählt. Zuerst findet eine „Grundkalibrierung“ unter Verwendung eines sondenspezifischen Prüfgerätes statt. Dadurch wird festgestellt, ob das Messsystem richtig arbeitet und die ausgegebenen Messwerte innerhalb vorgegebener Toleranzgrenzen liegen. Festgestellte Abweichungen können durch eine Justierung des Messsystems behoben werden, um die Richtigkeit wiederherzustellen. Im Anschluss daran erfolgt die Kalibrierung unter Zuhilfenahme von zertifizierten Referenzmaterialien, um die Richtigkeit der Sonde bei der Messung von Partikeln zu belegen.

3.2.3 Kalibrierung mit rotierenden Hochpräzisionsmessstiften

3.2.3.1 Durchführung

Zur „Grundkalibrierung“ der Parsum-Sonde wird das Prüfgerät VK1 (Parsum GmbH, Chemnitz, Deutschland) verwendet, wodurch die Überprüfung der Funktionsfähigkeit des gesamten Messsystems, bestehend aus Sonde, PC und Software, vorgenommen wird. Das genaue Vorgehen bei der Verwendung des genannten Prüfgerätes ist im Kapitel 5.2.1 auf Seite 106 ausführlich beschrieben.

3.2.3.2 Ergebnisse

Durch die Kalibrierung der Parsum-Sonde mittels des Prüfgerätes VK1 konnte bestätigt werden, dass sich die vom Messsystem ausgegebenen Werte innerhalb der Herstellerspezifikation befinden (vgl. Tabelle 3-2). Eine Justierung des Messsystems war somit nicht notwendig.

Tabelle 3-2: Ergebnisübersicht über die Kalibrierung der Parsum-Sonde mittels des Prüfgerätes VK1.

Nominaler Durchmesser des Hochpräzisionsstiftes	Spezifikation	Ergebnis
150 μm	150 $\mu\text{m} \pm 4,5 \mu\text{m}$	149 μm
1000 μm	1000 $\mu\text{m} \pm 30 \mu\text{m}$	979 μm
2000 μm	2000 $\mu\text{m} \pm 60 \mu\text{m}$	1967 μm

In Anlehnung an die Validierung von analytischen Methoden können die Ergebnisse aus der oben dargestellten Tabelle herangezogen werden, um den Validierungsparameter „Linearität“ im für die Granulation relevanten Arbeitsbereich bis 2000 μm zu überprüfen.

Um die Linearität hinsichtlich ihrer Qualität beurteilen zu können, werden im Vorfeld Akzeptanzkriterien festgelegt. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass der Mess-

wert den vorgegebenen Referenzwert innerhalb der Toleranzgrenze von $\pm 3\%$ wiedergibt, ist mit einer Steigung zu rechnen, die sehr nahe an 1 liegt. Als Akzeptanzkriterium wird somit eine Steigung im Bereich zwischen 0,95 und 1,05 festgelegt. Für das Bestimmtheitsmaß R^2 wird gemäß Kromidas (2011) ein Wert von $> 0,999$ definiert.

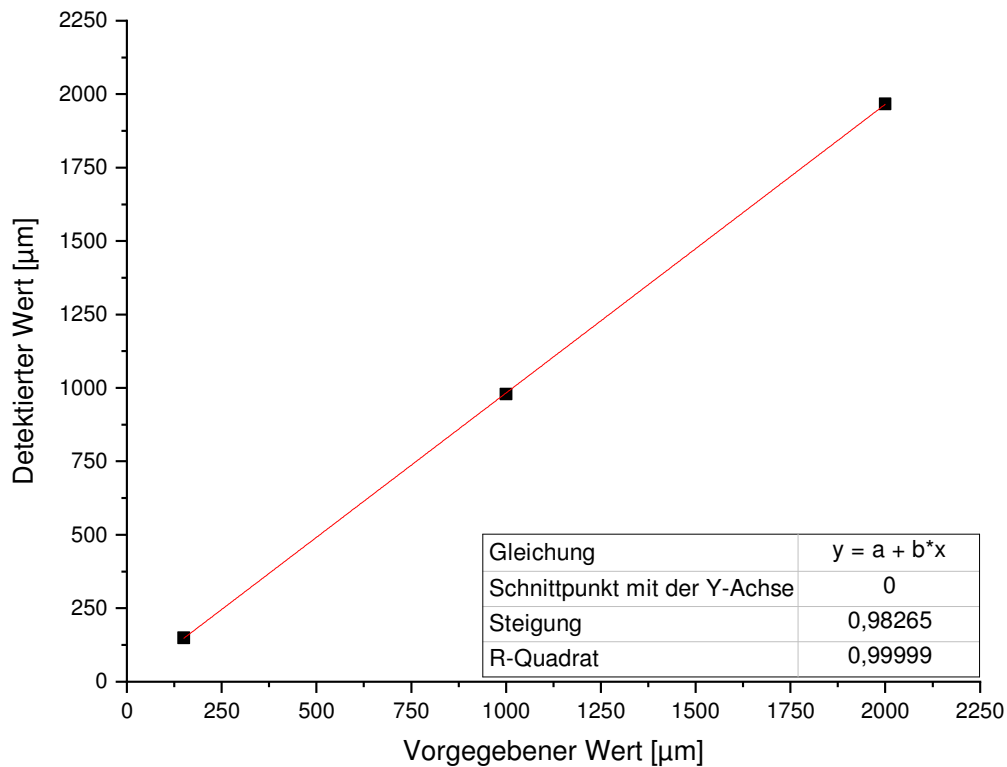


Abbildung 3-10: Darstellung des Zusammenhangs zwischen den vorgegebenen und detektierten Werten bei der Überprüfung der Parsum-Sonde.

Die graphische Darstellung der Messwerte aus der Tabelle 3-2 (Seite 43) zeigt einen linearen Zusammenhang zwischen dem durch die Messstifte vorgegebenen Wert und dem von dem Messsystem ausgegebenen Messwert. Die Durchführung der linearen Regression bestätigt dies. Die Steigung liegt mit 0,98265 innerhalb der festgelegten Akzeptanzkriterien und auch das Bestimmtheitsmaß liegt mit $R^2=0,99999$ oberhalb der gesetzten Anforderung. Auf Grundlage dieser Ergebnisse kann die Kalibrierung mittels des Prüfgerätes VK1 erfolgreich abgeschlossen werden.

3.2.4 Kalibrierung mit Referenzmaterialien

3.2.4.1 Berechnung der theoretischen Verteilung

Um eine Kalibrierung des Messsystems mit Partikeln durchzuführen, werden sphärische Referenzmaterialien verwendet. Monodispers verteilte Partikel zeichnen sich dadurch aus, dass sie eindeutig über ihren Durchmesser charakterisiert sind. Im Gegensatz zu unregelmäßig geformten Partikeln haben sie zudem den Vorteil, dass sich ihr Durchmesser, der durch die maximal messbare Sehnenlänge der kreisförmigen Partikelprojektion repräsentiert wird, in Abhängigkeit von der Lage der Partikel nicht verändert. Für komplexere Partikelformen kann die Verteilung der Sehnenlänge unter Zuhilfenahme der Monte-Carlo-Simulation berechnet werden (Daniels und Karwoth 1998).

Für kreisförmige Partikelprojektion wird die zu erwartende Verteilung der Sehnenlängen wie folgt berechnet:

Als Sehne wird die direkte Verbindung zweier Punkte auf dem Umfang eines Kreises bezeichnet. In der folgenden Abbildung 3-11 sind die Sehnen s_1 und s_2 eines Kreises mit dem Durchmesser d rot dargestellt.

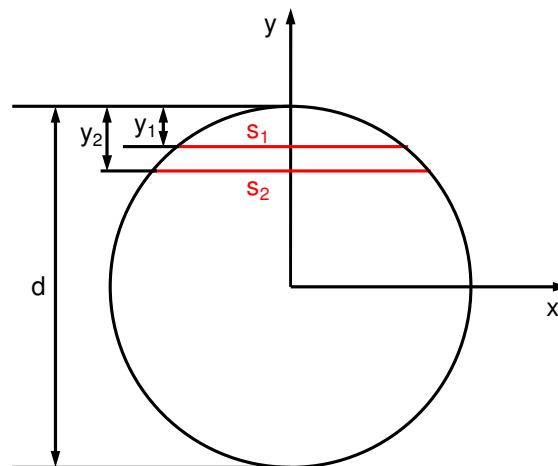


Abbildung 3-11: Schematische Darstellung zweier Sehnen (s_1 und s_2) für einen Kreis mit dem Durchmesser d (Petrak et al. 2015).

Die Wahrscheinlichkeit P , eine Sehne im Bereich zwischen s_1 und s_2 zu erfassen, kann mit folgender Wahrscheinlichkeitsfunktion berechnet werden:

$$P(s_1, s_2) = \frac{y_2 - y_1}{\frac{d}{2}} = \frac{\sqrt{d^2 - s_2^2} - \sqrt{d^2 - s_1^2}}{d} \quad \text{Gleichung 7}$$

Mit

$$y_1 = \frac{d}{2} - \frac{1}{2}\sqrt{d^2 - s_1^2} \quad \text{Gleichung 8}$$

$$y_2 = \frac{d}{2} - \frac{1}{2}\sqrt{d^2 - s_2^2} \quad \text{Gleichung 9}$$

Die Wahrscheinlichkeitsfunktion $P(s_1, s_2)$ aus Gleichung 7 kann herangezogen werden, um die Dichtefunktion der anzahlbasierten Verteilung zu berechnen:

$$q_0(s) = \frac{P(s_1, s_2)}{\Delta s} \quad \text{Gleichung 10}$$

Die anzahlbasierte Dichtefunktion $q_0(s)$ aus Gleichung 10 kann unter Anwendung der in der DIN ISO 9276-2 (Deutsches Institut für Normung 2006) beschriebenen Momente in eine volumenbasierte Verteilung ($q_3(s)$) umgerechnet werden. Für die Umrechnung der anzahlbasierten Verteilung in eine Volumenverteilung wird das folgende Moment herangezogen:

$$M_{3,0} = \sum_{d_{\min}}^{d_{\max}} \bar{d}_i^3 \cdot q_0(\bar{d}_i) \cdot \Delta d_i \quad \text{Gleichung 11}$$

Unter Einbeziehung von Gleichung 11 kann die Dichtefunktion der volumenbasierten Verteilung folgendermaßen angegeben werden:

$$q_3(\bar{d}_i) = \frac{\bar{d}_i^3 \cdot q_0(\bar{d}_i)}{\sum_{d_{\min}}^{d_{\max}} \bar{d}_i^3 \cdot q_0(\bar{d}_i) \cdot \Delta d_i} \quad \text{Gleichung 12}$$

Für die Kalibrierung der Parsum-Sonde werden Referenzmaterialien mit einem nominalen Durchmesser von 200 μm , 500 μm und 1000 μm verwendet. Bei der Auswahl

dieser Materialien wurde der spätere Arbeitsbereich der Sonde berücksichtigt, in dem die mittlere Partikelgröße der Granulate, spezifiziert durch den d_{50} -Wert, zu erwarten ist. Gemäß der Gleichung 12 können für die genannten nominalen Durchmesser die zu erwartenden Dichtefunktionen der Sehnenlängenverteilungen der jeweiligen Partikelprojektionen berechnet werden. Die graphische Darstellung der Dichtefunktionen ist in der Abbildung 3-12 dargestellt.

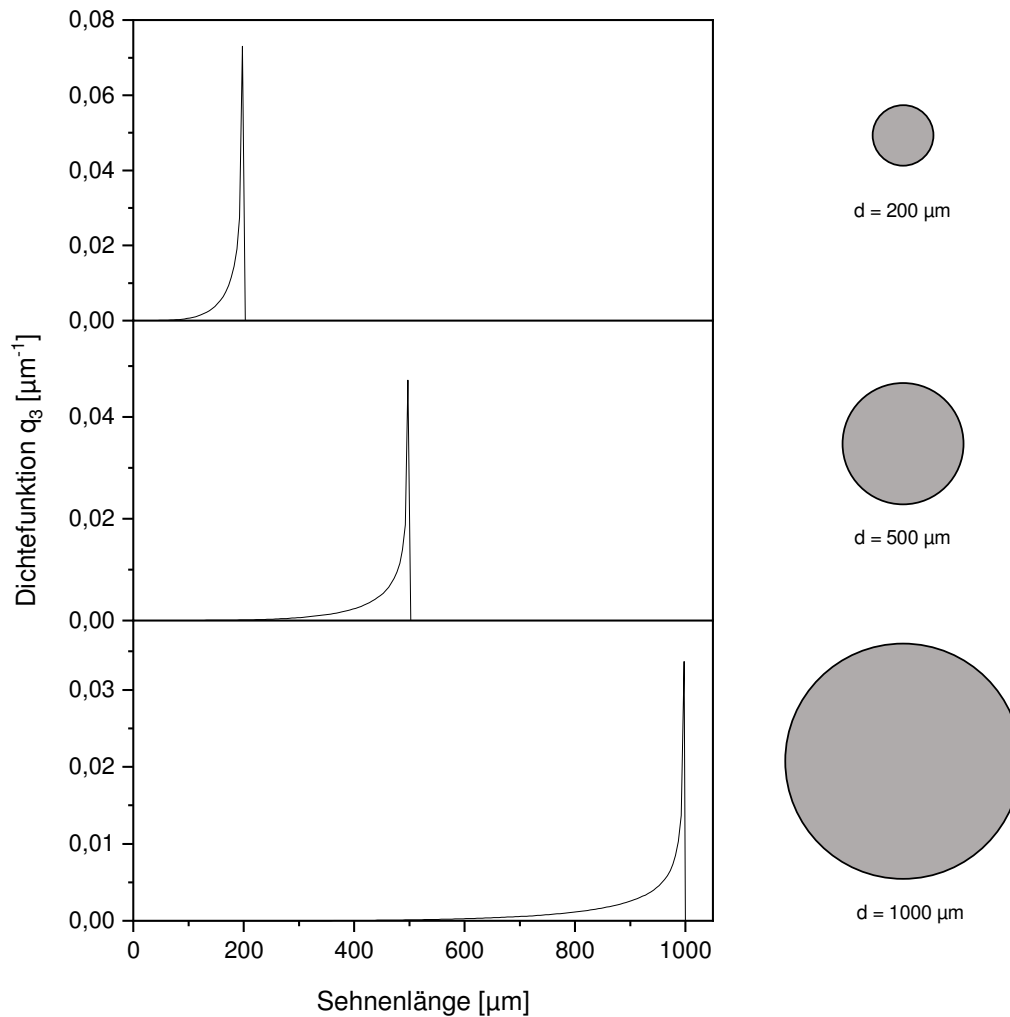


Abbildung 3-12: Graphische Darstellung der Dichtefunktion q_3 in Abhängigkeit von der Sehnenlänge s für ein Partikel mit $d=200 \mu\text{m}$ (oben), mit $d=500 \mu\text{m}$ (Mitte) und mit $d=1000 \mu\text{m}$ (unten).

Das Maximum der in der Abbildung 3-12 dargestellten Dichtefunktionen liefert den $d_{50,3}$ -Wert des betrachteten Partikelkollektives, der in guter Näherung dem Durchmesser der verwendeten sphärischen Referenzmaterialien entspricht.

3.2.4.2 Durchführung

Für die Kalibrierung der Parsum-Sonde werden sphärische Referenzmaterialien vom Typ Duke Standards (ThermoFischer Scientific Particle Technology, Fermtont, Kalifornien (USA)) verwendet. Die Spezifikationen der einzelnen Referenzmaterialien können der Tabelle 5-1 (Seite 105) entnommen werden.

Um die Kalibrierung der Parsum-Sonde mit Referenzmaterialien durchführen zu können, wird der in Abbildung 5-2 (Seite 111) dargestellte Aufbau verwendet.

Basierend auf der theoretischen Herleitung der Sehnenlängenverteilung bei der Analyse von sphärischen Partikeln mittels des erweiterten faseroptischen Ortsfilterverfahrens im vorangegangenen Kapitel wird bei der Auswertung nur der $d_{50,3}$ -Wert berücksichtigt.

3.2.4.3 Ergebnisse

Die gemessenen Verteilungen für die Sehnenlänge der Referenzmaterialien sind in der Abbildung 3-13 dargestellt. Wie zu erkennen ist, zeigen die jeweiligen Kurven den theoretisch hergeleiteten Verlauf. Das Maximum der ermittelten Dichteverteilungen repräsentiert den Durchmesser des Referenzmaterials und gibt somit den $d_{50,3}$ -Wert an.

Die folgende Tabelle fasst zusätzlich die Spezifikationen der verwendeten Referenzmaterialien sowie die jeweils mittels der Parsum-Sonde gemessenen $d_{50,3}$ -Werte zusammen.

Tabelle 3-3: Zusammenfassung der gemessenen $d_{50,3}$ -Werte für die sphärischen Referenzmaterialien.

Referenzmaterial	Nominale Größe	MW \pm SD	Gemessener $d_{50,3}$ -Wert
4320A	200 μm	198 $\mu\text{m} \pm 6,8 \mu\text{m}$	193,3 μm
4350A	500 μm	500 $\mu\text{m} \pm 25,8 \mu\text{m}$	482,5 μm
4400A	1000 μm	1007 $\mu\text{m} \pm 48,8 \mu\text{m}$	1015 μm

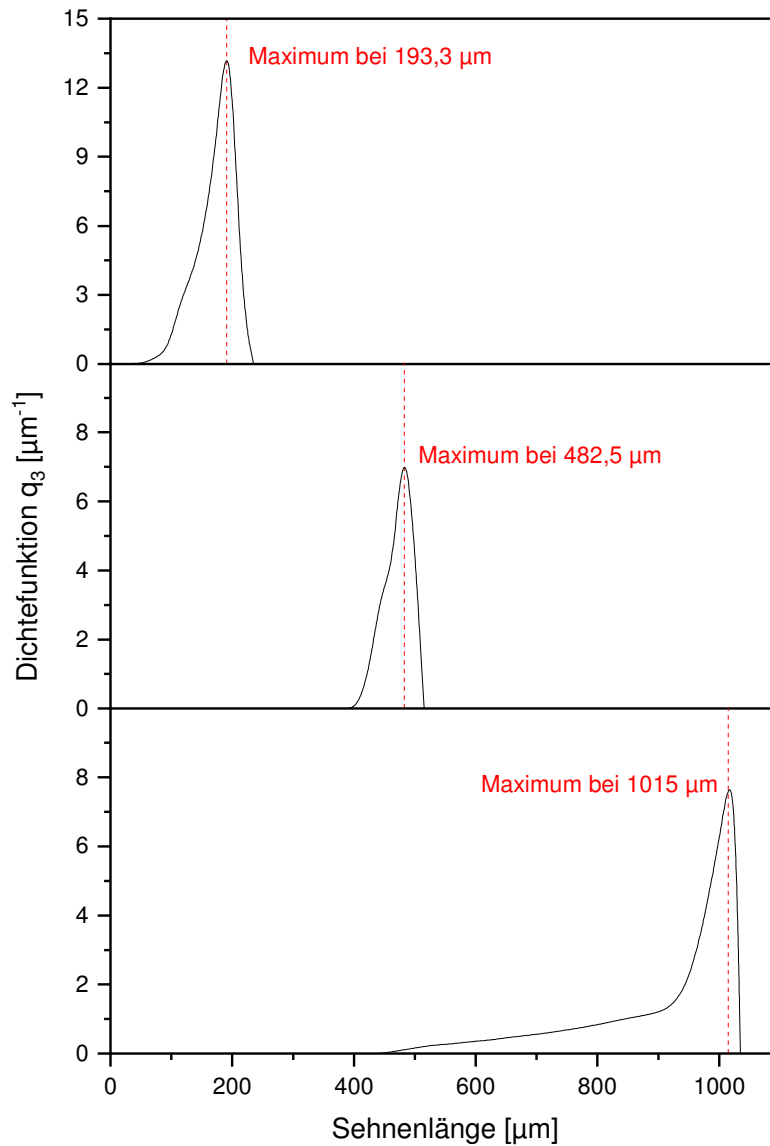


Abbildung 3-13: Ermittelte Dichtefunktion q_3 für Referenzmaterialien mit einem nominalen Durchmesser von $d=200$ μm (oben), $d=500$ μm (Mitte) und $d=1000$ μm (unten).

Neben der Richtigkeit bei der Kalibrierung des Messsystems mittels Referenzmaterialien spielt auch hier die Linearität im untersuchten Arbeitsbereich eine Rolle. Als Akzeptanzkriterien für die Linearität werden die bereits in Kapitel 3.2.3.2 (Seite 43) genannten Grenzen herangezogen.

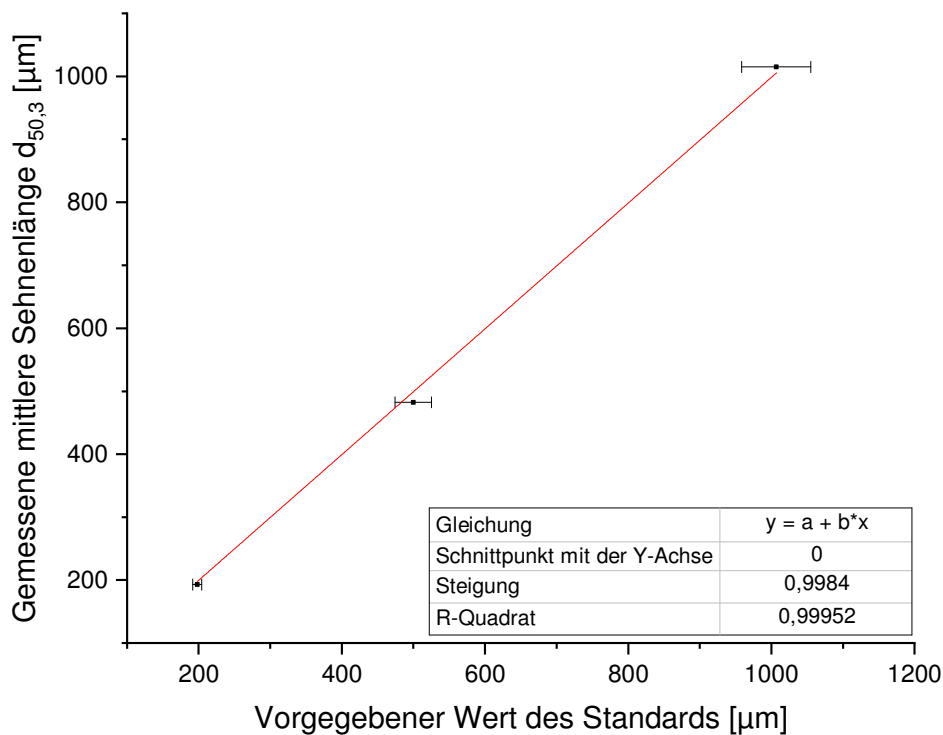


Abbildung 3-14: Darstellung des Zusammenhangs zwischen den vorgegebenen Durchmessern des Standards und den detektierten Werten bei der Kalibrierung der Parsum-Sonde mit Referenzpartikeln.

In der obigen Abbildung 3-14 ist zu erkennen, dass der Zusammenhang zwischen den durch den Standard vorgegebenen Partikeldurchmessern und den von der Parsum-Sonde gemessenen $d_{50,3}$ -Werten streng linear ist. Die Steigung liegt mit 0,9984 sehr nahe an dem für diesen Kalibrieransatz idealen Wert von 1 und auch das Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,99952$ erfüllt die gesetzte Anforderung ($> 0,999$). Die ermittelte Regressionsgrade schneidet die durch die Fehlerbalken eingegrenzten Bereiche bei allen drei Messpunkten. Somit wird bestätigt, dass die Parsum-Sonde die Partikelgröße, repräsentiert durch die Sehnenlänge der Partikelprojektion, richtig detektiert und die Methode linear ist.

3.2.5 Zusammenfassung

Im Kontext der Ermittlung der „richtigen“ Partikelgröße bei unregelmäßig geformten Partikeln wurde entschieden, für die Kalibrierung der Parsum-Sonde sphärische Referenzmaterialien einzusetzen.

Die im Rahmen der „Grundkalibrierung“ erhobenen Daten zeigen, dass die Parsum-Sonde die Durchmesser der Messstifte des Prüfgerätes VK1 innerhalb der vom Sondenhersteller vorgegebenen Toleranz von $\pm 3 \%$ richtig erfasst. Eine Justierung des Messsystems war somit nicht notwendig.

Da es sich bei den Messstiften ausschließlich um ein Werkzeug zur Überprüfung der Richtigkeit handelt, das primär für den Zweck der Justierung des Messsystems gedacht ist, erfolgte eine zusätzliche Überprüfung der Richtigkeit unter Anwendung von Referenzmaterialien. Hierfür wurden monodispers verteilte, sphärische Materialien verwendet, da diese unabhängig von ihrer räumlichen Orientierung stets den gleichen Partikeldurchmesser aufweisen. Für die kreisförmigen Projektionen unterschiedlich großer Partikel wurden die theoretischen Sehnenlängenverteilungen berechnet und mit den gemessenen Verteilungen verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die gemessenen Daten den theoretischen Erwartungen entsprechen und der gemessene $d_{50,3}$ -Wert für alle drei Standardmaterialien innerhalb der Standardabweichung des Referenzmaterials lag. Somit wurde bestätigt, dass die Parsum-Sonde in der Lage ist, die Partikelgröße, repräsentiert durch die Sehnenlänge, richtig zu detektieren.

Basierend auf den durchgeführten Kalibrierarbeiten kann belegt werden, dass die von der Parsum-Sonde generierten Messwerte richtig sind. Somit ist die Sonde für die Anwendung als PAT-Werkzeug zur Charakterisierung von Schmelzgranulationsprozessen geeignet.

3.3 Auswahl einer geeigneten Formulierung

3.3.1 Ableitung einer Modellformulierung

Bei der Herstellung von Schmelzgranulaten in Intensivmischern handelt es sich um eine Basistechnologie aus dem Bereich der pharmazeutischen Verfahrenstechnik, die in der Literatur ausführlich hinsichtlich ihrer Eignung, Möglichkeiten und Limitierungen beschrieben ist (Seo et al. 2003; Aoki et al. 2015; Chandra et al. 2013; Kowalski et al. 2009; Schæfer et al. 1990).

Tabelle 3-4: Auswahl literaturbekannter Formulierungen, die für die Schmelzgranulation im Intensivmischer geeignet sind.

Literaturquelle	Pulvervorlage	Bindemittel
Campisi et al. (1999)	- α -Lactose-Monohydrat	
Voinovich et al. (1999)	- Mikrokristalline Cellulose - Hydroxypropylmethylcellulose	- PEG 6000
Passerini et al. (2010)	- α -Lactose-Monohydrat - Wirkstoff: Ibuprofen	- PEG 6000
Schæfer et al. (1990)	- α -Lactose-Monohydrat	- PEG 3000 - PEG 6000
Seo und Schæfer (2001)	- α -Lactose-Monohydrat	- PEG 1500 - PEG 6000
Vilhelmsen et al. (2004)	- α -Lactose-Monohydrat	- PEG 3000
Vilhelmsen und Schæfer (2005)	- α -Lactose-Monohydrat	- PEG 4000
Kukec et al. (2012)	- Mikrokristalline Cellulose - Wirkstoff: Carvedilol	- Poloxamer 188 - Glycerolmonostearat
Thies (1999)	- Wirkstoff: Natrium Valporat	- Glycerolmonostearat
Thies und Kleinebudde (1999, 2000)	- α -Lactose-Monohydrat - Hydroxypropylmethylcellulose	
Yang et al. (2007)	- Maisstärke - Wirkstoff: Griseofulvin	- PEG 3350

Die Verwendung von α -Lactose-Monohydrat als Füllstoff in Schmelzgranulationsprozessen ist in der Literatur umfangreich beschrieben (vgl. Tabelle 3-4). Einzige Ausnahme ist die von Thies (1999) sowie Thies und Kleinebudde (1999, 2000) verwendete Formulierung, bei der ausschließlich der hygroskopische Wirkstoff Natrium Valporat mit Glycerolmonostearat als Bindemittel granuliert wurde.

Von daher wird ebenfalls auf α -Lactose-Monohydrat als Rezepturbestandteil der in dieser Arbeit später verwendeten Modellformulierung zurückgegriffen. Die Festlegung einer Einsatzkonzentration ist für einen Füllstoff nicht notwendig.

Die von Campisi et al. (1999), Voinovich et al. (1999) und Kukec et al. (2012) verwendete mikrokristalline Cellulose dient im pharmazeutischen Umfeld ebenfalls als Füllstoff. Sie kann darüber hinaus auch die Funktion eines Trockenbindemittels und eines Zerfallsförderers übernehmen. Folglich ist die mikrokristalline Cellulose ein wichtiger Formulierungsbestandteil, wenn die Granulate als Ausgangsprodukt für einen nachgeschalteten Tablettierprozess dienen sollen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird mikrokristalline Cellulose ebenfalls als Rezepturbestandteil verwendet, um eine Modellformulierung abzubilden, die, bezogen auf ihre Bestandteile, einer repräsentativen Tablettenrezeptur entspricht. Die Einsatzkonzentration bei der Schmelzgranulation wird von Kukec et al. (2012) mit 16 % (m/m) angegeben.

Stärke ist ein multifunktionaler Hilfsstoff, der sowohl als Füllstoff als auch als Zerfallsförderer bei der Granulation und Tablettierung Verwendung findet. Yang et al. (2007) verwendeten Stärke, um deren Einfluss auf den Zerfall und damit auf die Freisetzeigenschaften von Schmelzgranulaten mit einem schwer löslichen Wirkstoff zu untersuchen. Somit stellt Stärke einen wichtigen Formulierungsbestandteil dar, weshalb sie der verwendeten Modellformulierung zugesetzt wird. Gängige Einsatzkonzentrationen für Stärke liegen nach Lowenthal (1973) sowie Patel und Hopponen (1966) im Bereich zwischen 3 % und 25 % (m/m).

Der wichtigste Rezepturbestandteil bei der Schmelzgranulation ist das Bindemittel. In zahlreichen Veröffentlichungen wird Polyethylenglycol (PEG) verwendet. In Abhängigkeit von seiner Kettenlänge, auf die durch den im jeweiligen PEG-Typ genannten Zahlenwert geschlossen werden kann, variiert dessen Schmelztemperatur. Seo und Schæfer (2001) verwendeten PEG 1500 und PEG 6000, die sich in ihrer Kettenlänge und damit in ihrem Schmelzpunkt unterscheiden. Sie stellten fest, dass die Viskosität der Bindemittelschmelze sich maßgeblich auf die Granulat Kornbildung auswirkt. Die

Viskosität von geschmolzenem PEG 1500 ist im Vergleich zu der von geschmolzenem PEG 6000 niedriger, weshalb die sich bildenden Agglomerate eine höhere Plastizität aufweisen und so die Bildung von größeren Granulaten begünstigen. Durch die in der Literatur ausführlich belegte Eignung von PEG als Bindemittel (vgl. Tabelle 3-4, Seite 52) in der Schmelzgranulation wird PEG 4000 als Bindemittel für die zu granulierende Modellformulierung herangezogen. Die Einsatzkonzentration wurde nach Solanki (2016) auf 15 % (m/m) der Chargengröße festgelegt.

Die genaue Zusammensetzung der abgeleiteten Modellformulierung ist in der Tabelle 3-5 zusammengefasst.

Tabelle 3-5: Modellformulierung für die Durchführung von Schmelzgranulationsversuchen im Intensivmischer.

Formulierungsbestandteil	Anteil [%]
Kartoffelstärke	2,7
PEG 4000	15,0
Mikrokristalline Cellulose	16,7
α -Lactose-Monohydrat	ad. 100,0

3.3.2 Granulation der Modellformulierung („Melt-In“-Verfahren)

3.3.2.1 Durchführung

Die in der Tabelle 3-5 aufgeführten pulverförmigen Formulierungsbestandteile werden nach Siebung (Sieb 315 μm) in den Prozessbehälter des Labormischers P1-6 (6 L) gegeben. Die Chargengröße beträgt für alle Versuche im Labormaßstab 1500 g. Die **vorläufige Position** der Parsum-Sonde wurde auf Basis der angestellten Vorüberlegungen (siehe Kapitel 3.1.4.1 ab S. 34) und orientierender Vorversuche, wie in der folgenden Abbildung 3-15 dargestellt, festgelegt.

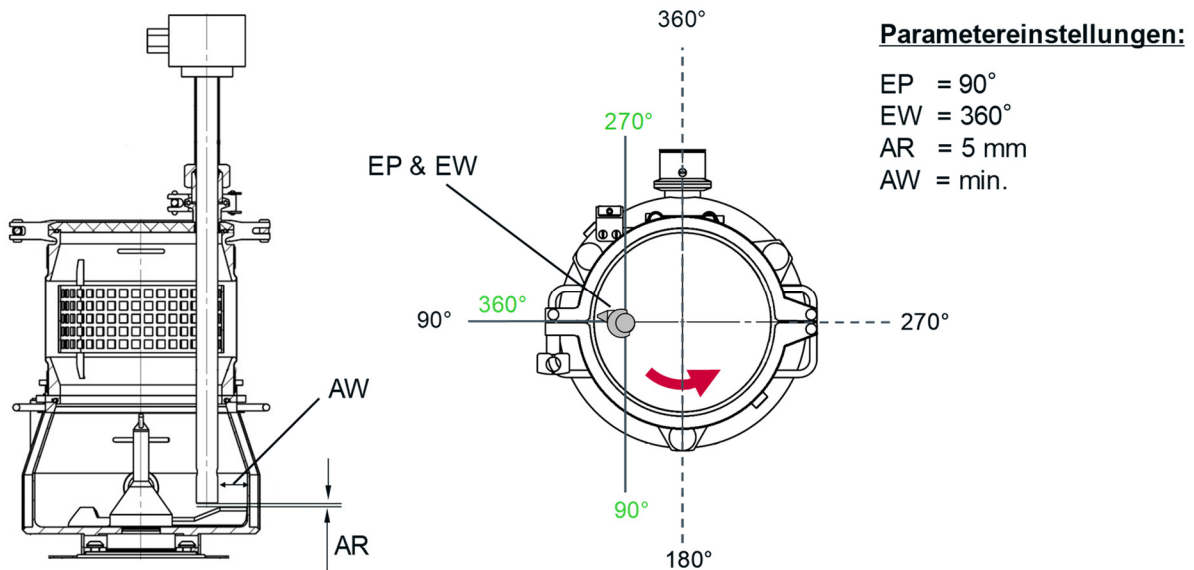


Abbildung 3-15: Darstellung der vorläufigen Einbauparametereinstellung der Parsum-Sonde im Prozessbehälter des Labormischers P1-6 (6 L).

Der Abstand zwischen der Partikelmesssonde und dem Hauptmischwerkzeug des Intensivmischers, bezeichnet als AR, wurde mit 5 mm so gering wie möglich gewählt. Ebenfalls minimiert wurde der Abstand zwischen der Sonde und der Behälterinnenwand (AW). Durch diese beiden Maßnahmen wird sichergestellt, dass die Parsum-Sonde jederzeit in das Produkt eintaucht. Die Sonde wurde bei einer Einbauposition von $EP=90^\circ$ mit einem Einbauwinkel von $EW=360^\circ$ ausgerichtet.

Mit Hilfe der eingebauten Parsum-Sonde erfolgt eine Aufzeichnung der Partikelgröße. Zur Prozesscharakterisierung wird in der vorliegenden Arbeit der $d_{50,3}$ -Wert herangezogen, der die mittlere Partikelgröße der volumenbasierten Verteilung darstellt. Daneben liefert die Parsum-Sonde Daten zur Anzahl der pro Zeiteinheit gemessenen Partikel (Partikelrate) und zur Partikelgeschwindigkeit. Bei Letzterer wird ebenfalls nur die mittlere Partikelgeschwindigkeit v_{50} berücksichtigt.

Betrachtet werden ausschließlich die Kenngrößen der volumenbasierten Verteilung (Q_3 , q_3), da diese im Hinblick auf größere Partikel, wie sie bei der Agglomeration entstehen, sensitiver ist als die anzahlbasierte Verteilung (Q_0 , q_0). Alle Experimente im Labormaßstab werden im Intensivmischer P1-6 (Diosna Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Deutschland) durchgeführt. Der dazu verwendete Prozessbehälter besitzt ein Nennvolumen von 6 L und ist doppelwandig ausgeführt. Die Aufzeichnung der elektrischen Leistungsaufnahme des Hauptmischwerkzeugs erfolgt mittels der HMI-Software

Wonderware InTouch (Schneider Electric Software Germany GmbH, Walldorf, Deutschland). Die Pulver- bzw. Produkttemperatur wird mittels eines Pt100-Thermoelements und des Präzisionsthermometers GHM3710-GE bestimmt und von der Software EBS 20M (GHM Messtechnik GmbH, Regenstauf, Deutschland) aufgezeichnet.

In Bezug auf die angewendeten Prozessparameter stellt die Schmelzgranulation im Intensivmischer einen sensiblen Prozess dar (Eliassen et al. 1999). Aus diesem Grund werden die in der Tabelle 3-6 aufgeführten Prozess- und Methodenparameter konstant gehalten, um gleichbleibende Prozessbedingungen zu schaffen.

Der Granulationsprozess nach dem „Melt-In“-Prinzip wird in die folgenden zwei Prozessphasen unterteilt:

1. Heizphase
2. Granulationsphase

Die jeweiligen Prozessparameter der beiden Phasen sind in der folgenden Tabelle 3-6 aufgeführt.

Tabelle 3-6: Einstellungen der Prozess- und Methodenparameter während der Schmelzgranulation.

Parameter	Heizphase	Granulationsphase
Drehzahl Hauptmischwerkzeug	1000 min ⁻¹	500 min ⁻¹ ab $\vartheta_{\text{Produkt}} = 55 \text{ °C}$
Drehzahl Zerhackerwerkzeug	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹
Produkttemperatur	bis $\vartheta_{\text{Produkt}} = 55 \text{ °C}$	bis $\vartheta_{\text{Produkt}} = 64 \text{ °C}$
Dispergiertgasvolumenstrom (int.)	10 L·min ⁻¹	20 L·min ⁻¹
Dispergiertgasvolumenstrom (ext.)	1,5 L·min ⁻¹	3 L·min ⁻¹

In der ersten Prozessphase erfolgt das Erwärmen des Pulvers bis zu einer Temperatur von 55 °C. Um den Heizvorgang durch das Einbringen von kalter Druckluft nicht zu verlangsamen, werden die Volumenströme für das Dispergiertgas reduziert.

Ab einer Temperatur von 55 °C beginnt die Granulationsphase. Hier findet die Agglomeration des Pulvers durch das Schmelzen des Bindemittels statt. In dieser Prozessphase werden die vom Sondenhersteller empfohlenen Dispergiergasvolumenströme von 20 L·min⁻¹ (intern) und 3 L·min⁻¹ (extern) angewendet, um eine ausreichende Vereinzelung der Partikel zu gewährleisten.

Der Vordruck für die Dispergiergasvolumenströme wird auf 1,5 bar eingestellt. Damit wird sichergestellt, dass der Eintrag kalter Luft minimal gehalten wird, um eine Kühlung des Produktes zu reduzieren. Der Vordruck kann bei Bedarf erhöht werden, falls der Volumenstrom zur Reinigung des Messvolumens unzureichend ist.

Die Reduktion der Drehzahl des Hauptmischwerkzeugs ab einer Produkttemperatur von 55 °C ist notwendig, um sich bildende Agglomerate nicht zu zerstören. Der Prozess wird bei der beschriebenen Versuchsanordnung beendet, sobald die Produkttemperatur 64 °C erreicht.

In Anlehnung an das von Eckert (2014) und Passerini et al. (2010) etablierte Vorgehen wird das fertige Granulat in einer dünnen Schicht ausgebreitet und bei Raumtemperatur abgekühlt. Der Grobanteil wird über ein Sieb (1400 µm) abgetrennt und eine Probe für die Charakterisierung des Granulates mittels eines Riffelteiles vom Typ Haver RT 12,5 (Haver & Boecker OHG, Oelde, Deutschland) vorbereitet.

Die Einflüsse auf die Partikelgröße durch das Abkühlen des Granulates und nachgeschaltete Schritte waren nicht Gegenstand der Untersuchungen.

3.3.2.2 Prüfung der prinzipiellen Machbarkeit

Der konventionelle Ansatz zur Prozessüberwachung von Schmelzgranulationsprozessen in Intensivmischern basiert auf der Messung der Produkttemperatur und der elektrischen Leistungsaufnahme des Hauptmischwerkzeugs. Die Abbildung 3-16 auf Seite 58 zeigt den Verlauf der genannten Prozesskenngrößen in Abhängigkeit von der Prozesszeit für den in Kapitel 3.3.2.1 (ab Seite 54) beschriebenen Schmelzgranulationsprozess im Intensivmischer unter Anwendung der Prozessparameter aus Tabelle 3-6 (Seite 56).

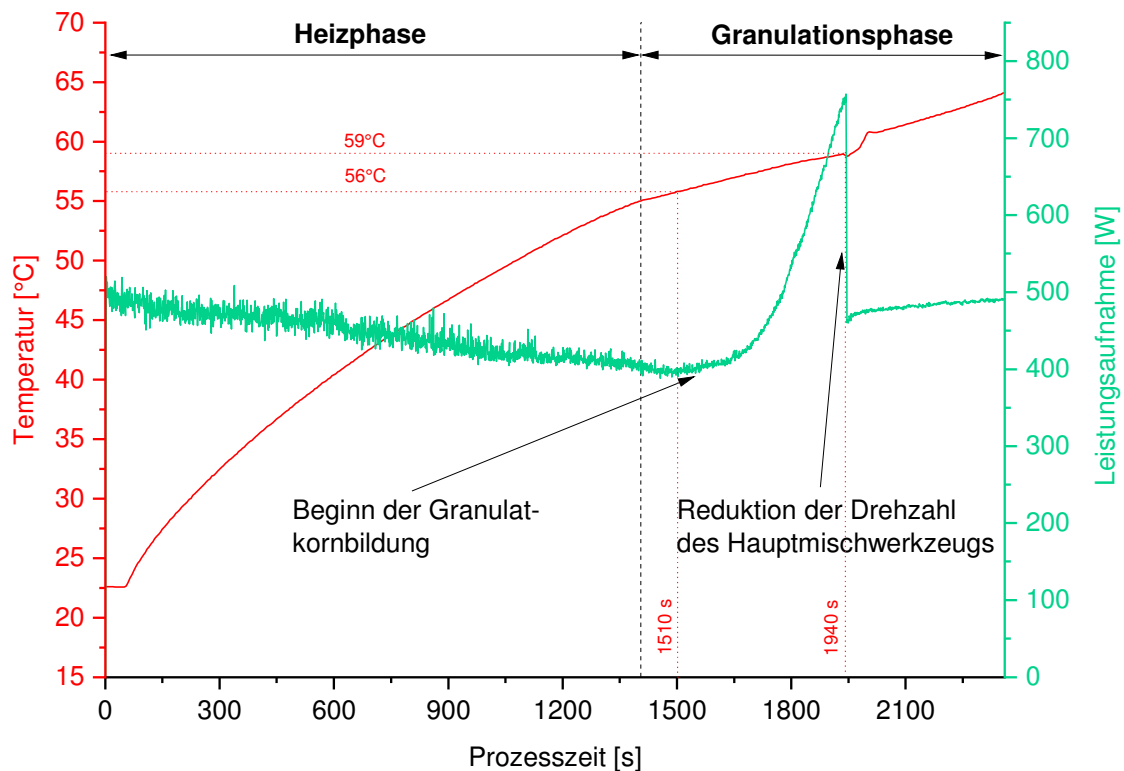


Abbildung 3-16: Verlauf der Produkttemperatur und der elektrischen Leistungsaufnahme des Hauptmischwerkzeugs in Abhängigkeit von der Prozesszeit bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer P1-6 (6 L).

Der Startpunkt des Granulatkoronaufbaus ist über den beginnenden Anstieg der elektrischen Leistungsaufnahme des Hauptmischwerkzeugs bei einer Produkttemperatur von 56 °C, dem Beginn des Schmelzbereichs des verwendeten PEG 4000, zu erkennen. Die Reduktion der Drehzahl des Hauptmischwerkzeugs von 1000 min^{-1} auf 500 min^{-1} , nach dem Überschreiten des Schmelzbereichs des PEG 4000 (59 °C), ist ebenso auszumachen wie ein geringer Anstieg der Leistungsaufnahme im weiteren Prozessverlauf (ab $t=1940 \text{ s}$), der auf ein weiteres Granulatwachstum hindeutet. Die dargestellten Kurven entsprechen somit vollständig den theoretischen Erwartungen in Bezug auf die Vorgänge bei Granulationsprozessen in Intensivmischern und wurden so auch in der Literatur beschrieben (Eckert 2014).

Die Vorgänge während des Prozesses hinsichtlich der mittleren Partikelgröße $d_{50,3}$, der mittleren Partikelgeschwindigkeit v_{50} und der Partikelrate lassen sich theoretisch diskutieren:

Während der Heizphase wird aufgrund des noch nicht stattfindenden Granulatkornaufbaus keine Zunahme der mittleren Partikelgröße feststellbar sein. Die mittlere Partikelgeschwindigkeit und die Partikelrate sollten ebenfalls unverändert bleiben.

Mit dem Beginn der Granulationsphase bei $\vartheta_{\text{Produkt}}=55\text{ °C}$ erfolgt eine Anpassung der Dispergiergasvolumenströme. Dies sollte zu einem Anstieg der mittleren Partikelgeschwindigkeit führen, da die erhöhte Strömungsgeschwindigkeit mit einer erhöhten Beschleunigung der Partikel einhergeht. Ebenso bewirken die höheren Volumenströme eine erhöhte Partikelrate, da der Partikeldurchsatz durch das Messvolumen der Sonde steigt. Wird der Schmelzbereich des PEG 4000 überschritten, wird im Zuge des Granulataufbaus, der durch einen Anstieg der mittleren Partikelgröße festgestellt wird, mit einem Abfallen der mittleren Partikelgeschwindigkeit und der Partikelrate gerechnet:

Durch den Aufbau von Sekundärpartikeln sinkt die Anzahl der Primärpartikel im Prozessraum und die größeren Agglomerate erreichen bei gleichbleibender Beschleunigung durch das Dispergiergas eine niedrigere mittlere Partikelgeschwindigkeit.

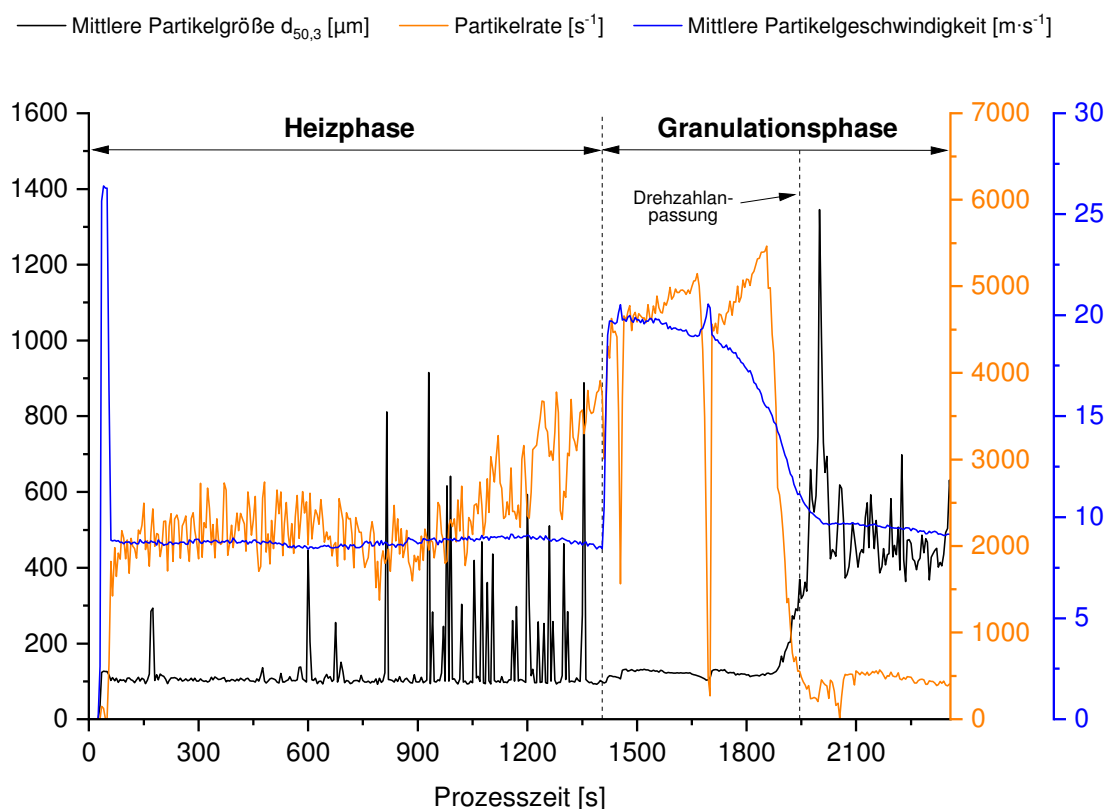


Abbildung 3-17: Verlauf der mittleren Partikelgröße ($d_{50,3}$), der Partikelrate und der mittleren Partikelgeschwindigkeit (v_{50}) in Abhängigkeit von der Prozesszeit bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer P1-6 (6 L).

Die in der Abbildung 3-17 (Seite 59) dargestellten Kurven zeigen die Übereinstimmung der theoretisch zu erwartenden mit den tatsächlich ermittelten Ergebnissen hinsichtlich der Partikelgröße, -geschwindigkeit und -rate:

Zu Beginn des Prozesses liegen sowohl das Bindemittel als auch das zu granulierende Pulver mit einer ähnlichen Partikelgröße vor. Innerhalb der Heizphase kommt es zu keinem Granulataufbau, weshalb kein Partikelwachstum detektiert werden kann (schwarze Kurve in der Abbildung 3-17, Seite 59). Die vereinzelt Peaks in diesem Prozessabschnitt können auf die Schwankungen der Partikelrate zurückgeführt werden.

Im weiteren Verlauf des Prozesses wird die Pulvervorlage über den Schmelzbereich des Bindemittels hinaus erwärmt. Das nun im flüssigen Zustand vorliegende PEG 4000 verteilt sich, bedingt durch die hohe Drehzahl des Hauptmischwerkzeugs und der daraus resultierenden Scherkräfte, in einem ersten Schritt auf der Oberfläche der Primärpartikel und benetzt diese (Scott et al. 2000). Im zweiten Schritt lagern sich die mit flüssigem Bindemittel benetzten Partikel aneinander. Das sich bildende Agglomerat wird über die Flüssigkeitsbrücken, die vom Bindemittel ausgebildet werden, zusammengehalten.

Die gemessene Partikelrate (rote Kurve in der Abbildung 3-17, Seite 59) zeigt den erwarteten Kurvenverlauf: Zum Zeitpunkt $t=1700$ s ist ein Einbruch der Partikelrate erkennbar, der auf ein teilweises Zusetzen des Messvolumens zurückzuführen ist. Durch ein einmaliges Auslösen des Reinigungsimpulses konnte diese Störung beseitigt und der Messvorgang fortgesetzt werden. Somit ist ein angelegter Vordruck von 1,5 bar für das Dispergiergas und den Reinigungsimpuls vollkommen ausreichend.

Besonders auffällig ist der Anstieg der Partikelrate nach der Anpassung der Dispergiergasvolumenströme beim Übergang von der Heiz- zur Granulationsphase. Ursächlich hierfür ist die Veränderung der Produktbewegung nach Einsetzen des Schmelzens des Bindemittels, wodurch eine höhere Anzahl an Partikeln das Messvolumen erreicht und erfasst werden kann.

Besonders deutlich spiegeln sich die theoretischen Vorüberlegungen bei der graphischen Darstellung der mittleren Partikelgeschwindigkeit (blaue Kurve in der Abbildung 3-17, Seite 59) wider.

Diese ist über die gesamte Heizphase konstant und wird erst durch die Anpassung der Dispergiertgasvolumenströme erhöht. Wie zu erwarten war, sinkt die mittlere Geschwindigkeit der gemessenen Partikel durch den Aufbau des Granulates. Die weitere Abnahme der Partikelrate bis zum Prozessende deutet auf einen weiteren Granulatkoronaufbau hin, der bereits durch den Verlauf der elektrischen Leistungsaufnahme (siehe Abbildung 3-16, Seite 58) in diesem Abschnitt vermutet und nun durch die In-line-Messung der mittleren Partikelgröße bestätigt werden konnte.

Die durchgeführte Studie zur Überprüfung der prinzipiellen Eignung der Parsum-Sonde zur Echtzeitüberwachung der Partikelgröße bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer konnte somit erfolgreich abgeschlossen werden.

3.3.2.3 Einfluss der Bindemittelkonzentration

Dass der Anteil des eingesetzten Bindemittels einen signifikanten Einfluss auf die im Rahmen der Granulation erzielbare Endpartikelgröße hat, ist in der Literatur ausführlich beschrieben (Schæfer et al. 1990). Im Folgenden soll die Frage geklärt werden, ob sich dieser Einfluss auf die Partikelgröße mit Hilfe der Parsum-Sonde während des Prozesses detektieren lässt.

Zu diesem Zweck wurde der Bindemittelanteil zwischen 10 % und 20 % (m/m) variiert. Zusätzlich wurde ein Versuch ohne Bindemittel durchgeführt, um einen Referenzwert zu bestimmen. Durch die veränderte Zusammensetzung der Pulvervorlage sind Abweichungen in der Prozessdauer möglich. Da durch eine Variation des Bindemittelanteils eine Änderung der finalen Partikelgröße einhergeht, sind Unterschiede der elektrischen Leistungsaufnahme während des Granulatkoronaufbaus und am Ende des Prozesses anzunehmen.

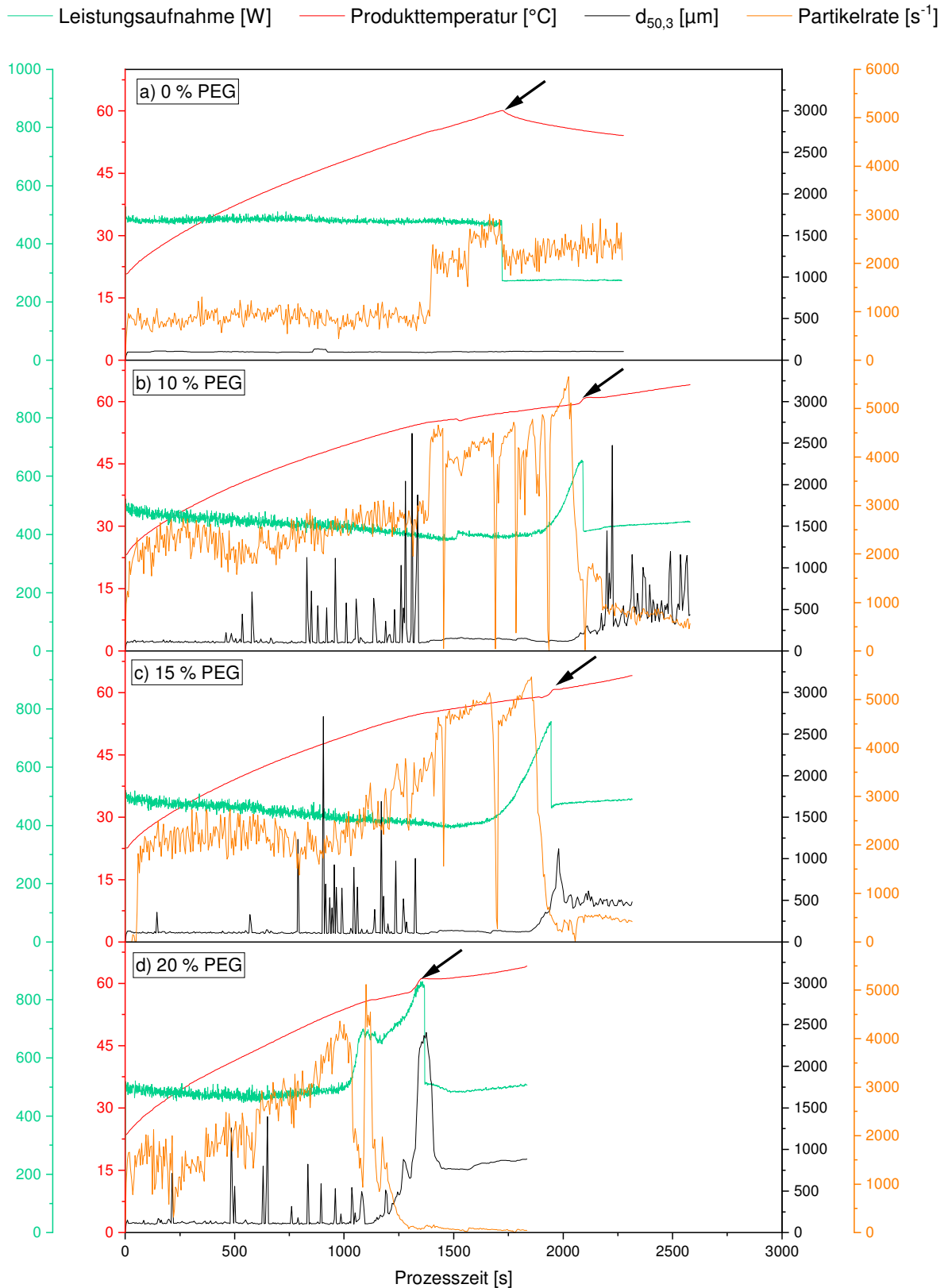


Abbildung 3-18: Verlauf der elektrischen Leistungsaufnahme, der Produkttemperatur, der mittleren Partikelgröße ($d_{50,3}$) und der Partikelrate in Abhängigkeit von der Prozesszeit bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer P1-6 (6 L).

Die theoretischen Annahmen zum Verlauf der mittleren Partikelgröße, der mittleren Partikelgeschwindigkeit und der Partikelrate aus Kapitel 3.3.2.2 (S. 57) können erneut und bei unterschiedlicher Zusammensetzung der Formulierung durch die in der Abbildung 3-18 (S. 62) dargestellten Kurvenverläufe b) bis d) bestätigt werden. Einzige Ausnahme hierbei stellt der Prozess dar, bei dem kein Bindemittel in der Pulvervorlage enthalten war (a)), da in diesem Fall kein Granulatkoronaufbau stattfindet.

In Abhängigkeit von dem PEG-Anteil sind die hypothetisch zu erwartenden Unterschiede in der Prozesszeit und der maximal aufzuwendenden Leistung während des Granulataufbaus im Schmelzbereich des Bindemittels deutlich zu erkennen. Zusätzlich kann innerhalb des Schmelzbereichs ein Sprung im Verlauf der Produkttemperatur festgestellt werden (in der Abbildung 3-18 (S. 62) jeweils durch einen Pfeil markiert). Dieser literaturbekannte Effekt wurde von Evrard et al. (1999) als Hinweis auf die beginnende Agglomeration im Zuge des Schmelzens des Bindemittels interpretiert.

Bei dem Versuch ohne Bindemittel konnte beobachtet werden, dass die Produkttemperatur nach der Reduktion der Drehzahl des Hauptmischwerkzeugs sinkt. Hierfür gibt es zwei Erklärungen:

1. Durch die Drehzahlreduktion wird der Energieeintrag in das Produkt vermindert und
2. das Fehlen des Bindemittels verschlechtert den Wärmeübergang zwischen Produkt und Messfühler.

Der Temperaturverlauf bei dem Versuch ohne Bindemittel verdeutlicht, wie präzise die Energiezufuhr über das Hauptmischwerkzeug erfolgen kann.

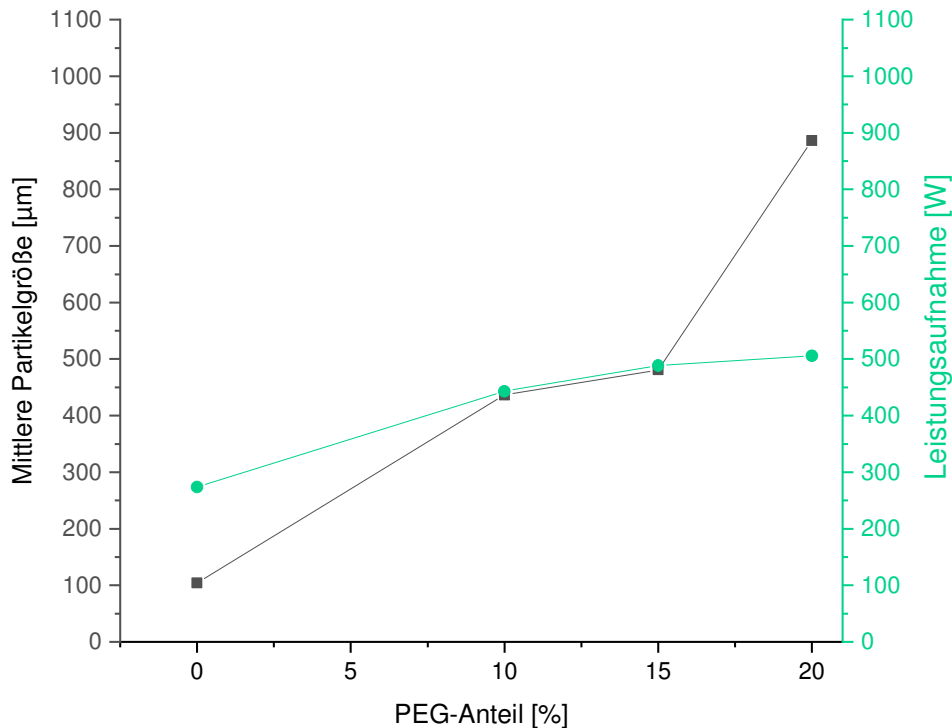


Abbildung 3-19: Abhängigkeit der mittleren Partikelgröße ($d_{50,3}$) und der Leistungsaufnahme von dem verwendeten PEG-Anteil.

Durch die Inline-Messung der mittleren Partikelgröße konnte eine Ausgangspartikelgröße von 104,4 μm der zu granulierenden Pulvervorlage bestimmt werden. In Abhängigkeit von dem zugesetzten Anteil an PEG 4000 steigt der $d_{50,3}$ -Wert von 436,6 μm (bei 10 % PEG-Anteil) auf 886,2 μm bei 20 % PEG-Anteil. Damit wird der aus der Literatur bekannte Zusammenhang zwischen Bindemittelkonzentration und erzielbarer Granulat Korngröße bestätigt (Schæfer et al. 1990). Darüber hinaus konnte so der Nachweis erbracht werden, dass die Parsum-Sonde in der Lage ist, Änderungen in der Zusammensetzung der Formulierung anhand ihres Einflusses auf die Granulat Korngröße zu detektieren. Dies macht die Parsum-Sonde zu einem geeigneten Werkzeug im Rahmen von Rezepturfindungen und deren Optimierung.

Durch den Vergleich der Leistungsaufnahme und der erzielbaren Granulat Korngröße bei variierenden Bindemittelanteilen wird die Überlegenheit der Inline-Partikelgrößenmessung gegenüber dem konventionellen Ansatz zur Prozessüberwachung deutlich. Die nur moderate Änderung der aufzuwendenden Leistung lässt keinen Rückschluss auf die Produktbeschaffenheit zu, wohingegen die Inline-Messung einen deutlichen

Anstieg des $d_{50,3}$ -Wertes liefert und somit eine Aussage über die Produktqualität in Bezug auf dessen Partikelgröße zulässt.

3.3.3 Zusammenfassung

Die Auswahl einer geeigneten Formulierung mit PEG 4000 als Bindemittel erfolgte anhand von Literaturdaten. Es konnte gezeigt werden, dass Schmelzgranulationsprozesse im Intensivmischer P1-6 (6 L) im Labormaßstab unter Anwendung der Parsum-Sonde als Werkzeug zur Inline-Partikelgrößenmessung erfolgreich überwacht werden können. Die hierfür verwendeten Einbauparameter wurden anhand des für die Granulation im Intensivmischer charakteristischen Strömungsprofils abgeleitet. Da davon auszugehen ist, dass die Positionierung der Sonde im Prozessraum des Intensivmischers einen erheblichen Einfluss auf das Messergebnis hat, bedürfen die Einbauparameter einer weiteren, tiefergehenden Untersuchung.

Durch die Betrachtung der Partikelgröße, der Produkttemperatur, der Partikelgeschwindigkeit, der Partikelrate und der elektrischen Leistungsaufnahme des Hauptmischwerkzeugs konnten Aufschlüsse über die Vorgänge bei der Durchführung der Inline-Messung erzielt werden. Die Auffälligkeiten bei den Messreihen zur Produkttemperatur konnten durch eine gezielte Versuchsreihe auf die Anwesenheit des Bindemittels zurückgeführt werden.

3.4 Untersuchungen zur Robustheit der Messanordnung

3.4.1 Vorgehen

Im vorliegenden Fall soll nicht der Einfluss von Prozessparametern auf die Granulateigenschaften untersucht werden, sondern der Einfluss der Einbauparameter der Parsum-Sonde auf deren Messergebnisse. Als Zielgröße werden die von der Parsum-Sonde errechneten Ergebnisdaten definiert.

Das Hauptaugenmerk bei der Verwendung der Parsum-Sonde liegt auf der Ermittlung bzw. Überwachung und Aufzeichnung der Partikelgröße im Prozess. Wie bereits dargelegt, ist zu prüfen, ob die Partikelgröße stark von den Einbauparametern der Sonde beeinflusst wird. Für die Prozessüberwachung wird die **mittlere Partikelgröße ($d_{50,3}$ -Wert)** als Zielgröße herangezogen, anhand derer der Einfluss der Einbauparameter ermittelt werden kann.

Bei der Verwendung der Parsum-Sonde basieren die Ergebnisse auf dem Inhalt eines sogenannten „Ringspeichers“. Hierbei handelt es sich um eine dynamische Stichprobe der Primärdaten, aus der die Partikelgröße und ihre Verteilung berechnet werden. Die Größe dieses Ringspeichers ist individuell auf die jeweilige Anwendung einstellbar. Die Beschickung des Ringspeichers mit Messdaten erfolgt nach dem first-in-first-out-Prinzip, bei dem ältere Messwerte durch neue Daten ersetzt werden. Somit befinden sich immer die aktuellsten Daten im Speicher. Durch die Größe des Ringspeichers ist es möglich, eine Glättung der gemessenen Kurvenverläufe zu erzielen, da einzelne Partikel die Gesamtverteilung bei einem großen Stichprobenumfang weniger stark beeinflussen als bei kleinen Stichproben. Um den Ringspeicher möglichst häufig umzusetzen, ist eine entsprechend hohe Partikelrate notwendig. Sie kann zudem Aufschluss über die Vorgänge im Messraum der Sonde geben. Setzt sich das Messvolumen beispielsweise durch Agglomerate zu, können Partikel diesen nicht mehr passieren, wodurch die Partikelrate absinkt bzw. auf null zurückgeht. Als Folge daraus werden dem Ringspeicher keine neuen Messwerte zugeführt und die daraus berechneten Ergebnisse bleiben konstant.

Somit ist es sinnvoll, die **Partikelrate** während des Granulationsprozesses als zusätzliche Zielgröße zu überwachen.

3.4.2 Experimentelle Untersuchung möglicher Einflussgrößen

Im vorangegangenen Kapitel 3.1.4.1 (Seite 34) wurden vier Einbauparameter als Resultat einer einfachen Vorüberlegung als Faktoren festgelegt, von denen ein Einfluss auf das Messergebnis der Parsum-Sonde denkbar ist. Zu deren Quantifizierung wird eine Untersuchung durchgeführt. Dieses Vorgehen ermöglicht es, die Anzahl der später im Detail zu untersuchenden Faktoren zu reduzieren.

3.4.2.1 Auswahl des Versuchsplans

Bei den folgenden drei identifizierten Einflussfaktoren handelt es sich um quantifizierbare Größen:

- Einbauposition (EP)
- Einbauwinkel (EW)
- Abstand zum Hauptmischwerkzeug (AR)

Die genannten Faktoren können innerhalb eines sinnvoll gewählten Faktorbereichs variiert werden. Limitierend wirken sich auf die Wahl der Faktorwerte die Genauigkeit deren Einstellbarkeit und fest vorgegebene Faktoreinstellungen bzw. Faktorstufen aus.

Neben den genannten quantitativen Faktoren existiert mit dem Parameter

- Abstand zur Behälterwand (AW)

zusätzlich ein qualitativer Einbauparameter. Dieser kann im Labormaßstab nur die Werte „max.“ und „min.“ annehmen, da der Abstand der Sonde zwischen dem maximalen und minimalen Abstand zur Behälterwand mit 13 mm so gering ist, dass eine Untersuchung des dazwischen befindlichen Bereichs nur bei einem Einfluss dieses Parameters auf das Messergebnis für sinnvoll erachtet wird. Außerdem ändert sich durch den konischen Produktbehälter der Abstand zwischen der Sonde und der Behälterinnenwand in Abhängigkeit von dem gewählten Abstand zwischen Sonde und Hauptmischwerkzeug, sodass der Einbauparameter AW als qualitativer Parameter definiert wird.

Die einstellbaren Faktorbereiche sind in der folgenden Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Tabelle 3-7: Zusammenfassung der einzelnen Einbaufaktoren mit ihren jeweiligen Faktorbereichen.

Faktor	Faktortyp	Faktorbereich	Faktorstufen
Einbauposition (EP)	quantitativ	90° bis 270°	180°
Einbauwinkel (EW)	quantitativ	270° bis 45°	330°
Abstand zum Hauptmischwerkzeug (AR)	quantitativ	5 mm bis 25 mm	15 mm
Abstand zur Behälterwand (AW)	qualitativ	„max.“ und „min.“	--

Das Erstellen und Auswerten der statistischen Versuchspläne erfolgt durch die Verwendung der Versuchsplanungssoftware STAVEX (Aicos Technologies AG, Basel, Schweiz). Da sich die Faktortypen der einzelnen Einbaufaktoren in ihrer Art unterscheiden, wird ein D-optimales Versuchsdesign gewählt. Dieses ist besonders dann geeignet, wenn sowohl quantitative als auch qualitative Faktoren berücksichtigt werden sollen und zeichnet sich dadurch aus, dass es nicht orthogonal ist. Das bedeutet, dass nicht jede Faktorkombination im Plan enthalten ist und berücksichtigt wird, um eine Aussage über den Einfluss der einzelnen Faktoren zu treffen.

Für die Untersuchung der Einflussfaktoren ergibt sich unter Berücksichtigung ihres Typs und ihres jeweiligen Faktorbereichs der in der Tabelle 3-8 (S. 69) dargestellte Versuchsplan. Zur Verdeutlichung der Einbauposition (EP) und des Einbauwinkels (EW) werden diese beiden Faktoren zusätzlich graphisch dargestellt, wobei EP durch einen schwarzen Punkt dargestellt ist. Durch die rote Linie wird die Richtung angegeben, in die die Eintrittsöffnung des Messvolumens zeigt.

Tabelle 3-8: Versuchsplan zur Identifikation möglicher Einflussfaktoren.

Versuch	Einbauposition [°]	Einbautiefe [mm]	Einbauwinkel [°]	Wandabstand [-]	Einbauschema
1	90	5	45	min.	
2	270	25	270	min.	
3	90	5	270	max.	
4	90	25	45	max.	
5	90	25	270	max.	
6	270	5	45	max.	
7	270	5	270	max.	
8	270	25	45	max.	
9	270	25	270	max.	

Tabelle 3-8 (Fortsetzung): Versuchsplan zur Identifikation möglicher Einflussfaktoren.

Versuch	Einbauposition [°]	Einbautiefe [mm]	Einbauwinkel [°]	Wandabstand [-]	Einbauschema
10	180	15	330	max.	
11	90	15	270	min.	
12	180	5	270	min.	
13	90	25	330	min.	
14	180	25	45	min.	
15	270	5	330	min.	
16	270	15	45	min.	
17	90	15	45	max.	
18	180	5	45	max.	

3.4.2.2 Durchführung

Die Granulationsversuche werden wie in Kapitel 3.3.2.1 (S. 54) bereits dargelegt durchgeführt. Da im Rahmen des Versuchsplans unterschiedliche Einbaukonfigurationen untersucht werden, wird die Ringspeichergröße auf einen Wert von 25.000 Partikeln festgelegt. Dadurch wird sichergestellt, dass die berechneten Partikelgrößenverteilungen auf einer ausreichend großen Stichprobe basieren. Des Weiteren soll die Dynamik des Granulatkoronaufbaus ausreichend berücksichtigt werden. Diese wird bei einer zu großen Ringspeichergröße nur unzureichend wiedergegeben, da die Austauschfrequenz der im Ringspeicher befindlichen Daten zu gering ist. Bei einer zu klein gewählten Ringspeichergröße ist der Einfluss einzelner großer Agglomerate, besonders bei der Betrachtung der volumenbasierten Verteilung, dominierend, wodurch die berechnete Verteilung in Richtung größerer Partikel verschoben wird.

3.4.2.3 Ergebnisse

Reproduzierbarkeit der Messung

Um die Versuchsergebnisse beurteilen zu können, ist es zunächst notwendig, die Reproduzierbarkeit der Prozessüberwachung mittels der Inline-Partikelgrößenmessung zu belegen. Zu diesem Zweck werden die beiden Zielgrößen (mittlere Partikelgröße ($d_{50,3}$) und Partikelrate) bestimmt. Hierfür wurde der erste Versuch aus dem in der Tabelle 3-8 (S. 69) aufgeführten Versuchsplan in dreifacher Wiederholung durchgeführt. Für die spätere Auswertung des statistischen Versuchsplans wird jedoch nur der erste Versuch berücksichtigt.

Die Abbildung 3-20 (S. 72) zeigt den Verlauf der $d_{50,3}$ -Werte (oben), der Produkttemperatur (Mitte) und der Partikelrate (unten) für die drei wiederholten Granulationsversuche ab dem Zeitpunkt $t=1800$ s. Der mit der Parsum-Sonde ermittelte Verlauf der mittleren Partikelgröße ist für alle Versuche qualitativ identisch. Die finale Granulatkorngöße liegt dabei zwischen $258 \mu\text{m}$ und $278 \mu\text{m}$. Anhand der resultierenden Spannweite von $20 \mu\text{m}$ kann belegt werden, dass die Bestimmung der Partikelgröße reproduzierbar erfolgen kann. Die Partikelrate zeigt in der Granulationsphase den theoretisch zu erwartenden Verlauf und verringert sich zum Prozessende auf einen Wert im Bereich zwischen 10 s^{-1} und 22 s^{-1} .

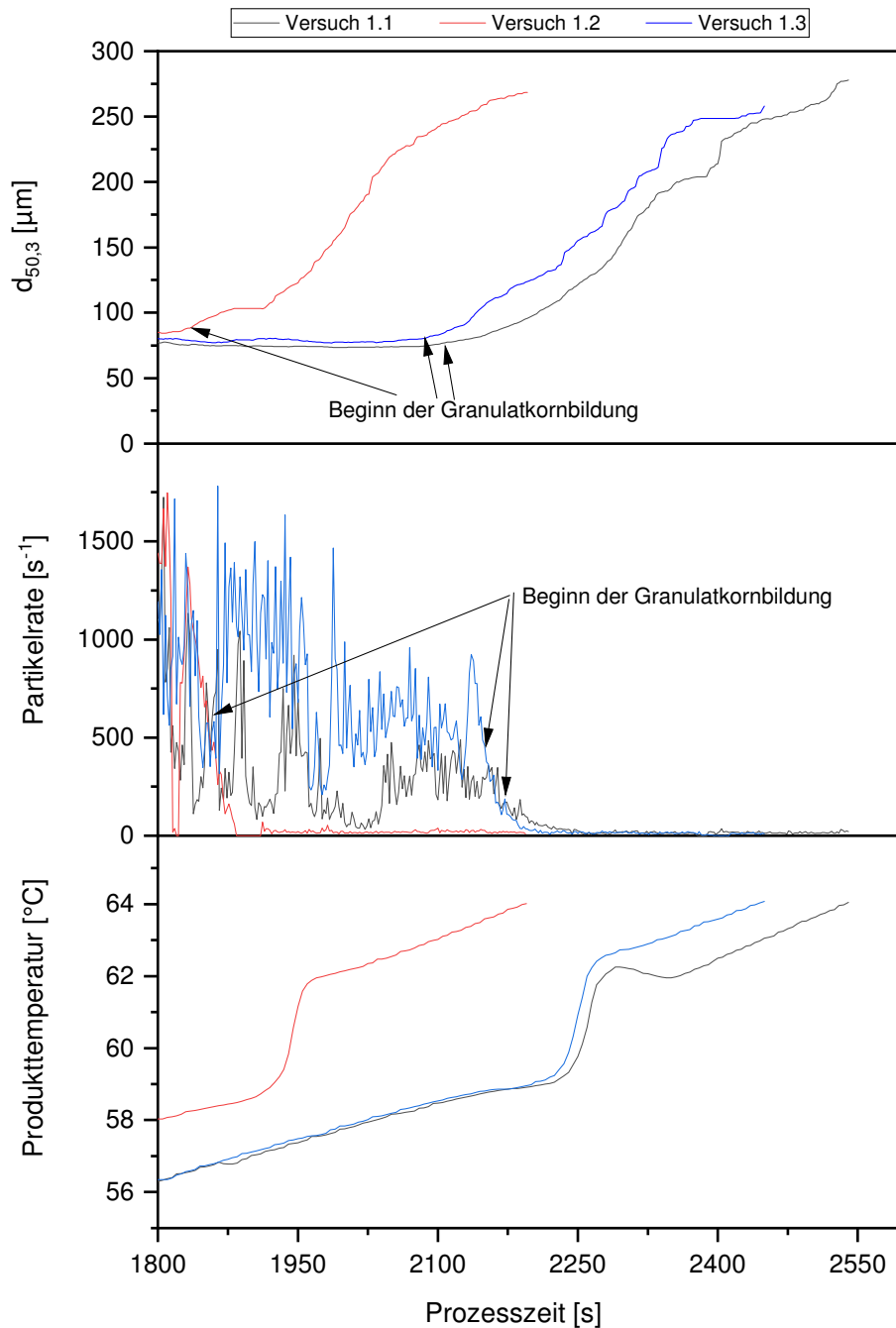


Abbildung 3-20: Verlauf der mittleren Partikelgröße ($d_{50,3}$) (oben), der Partikelrate (Mitte) und der Produkttemperatur (unten) für drei Granulationsversuche zum Nachweis der Reproduzierbarkeit der Inline-Messung.

Zusätzlich kann durch die obige Abbildung 3-20 der Beginn des Granulatkorngbaus (durch Pfeile gekennzeichnet) anhand des Anstiegs der mittleren Partikelgröße bzw. des starken Abfalls der Partikelrate für alle drei Granulationsversuche zuverlässig bestimmt werden.

Die durchgeführten Versuche zur Demonstration der Prozessreproduzierbarkeit verdeutlichen, dass die Prozesszeit zur Prozesssteuerung gänzlich ungeeignet ist, da die Granulationsverfahren einen zeitlich versetzten Verlauf zeigen. Diese zeitliche Abweichung wurde auch von Eckert (2014) beobachtet und darauf zurückgeführt, dass die Prozessanlage durch vorangegangene Versuchschargen vorgewärmt ist. Dies kann dadurch belegt werden, dass der unmittelbar auf Versuch 1.1 folgende Versuch 1.2 (siehe Abbildung 3-20, S. 72) eine deutlich kürzere Prozesszeit aufweist. Eine Endpunktbestimmung des Schmelzgranulationsprozesses über eine vorgegebene Prozesszeit ist somit unmöglich, wenn mehrere aufeinanderfolgende Chargen produziert werden sollen.

Die Produkttemperatur ist als Messgröße zur Prozessüberwachung der Schmelzgranulation im Intensivmischer prinzipiell geeignet, da die Agglomeration in Folge des Schmelzens des Bindemittels temperaturabhängig ist. Jedoch lässt die Temperatur ebenso wie die elektrische Leistungsaufnahme keine Aussage über die Produktbeschaffenheit zu. Betrachtet man den Verlauf der Produkttemperatur für alle drei gefertigten Granulatchargen, kann stets der bereits in Kapitel 3.3.2.3 (S. 61) diskutierte Temperatursprung festgestellt werden, der als Hinweis für die beginnende Agglomeration interpretiert werden kann. Vergleicht man das zeitliche Auftreten dieses Temperatursprungs mit dem detektierten $d_{50,3}$ -Wert und der Partikelrate des jeweiligen Granulationsexperiments, ist zu erkennen, dass sowohl der $d_{50,3}$ -Wert durch seinen Anstieg als auch die Partikelrate durch ihr Absinken bereits früher einen Granulatkoronaufbau anzeigen. Ursächlich hierfür könnte sein, dass der Temperaturfühler durch eine Belegung mit dem zu granulierenden Produkt verzögert Messwerte liefert.

Ausschließlich über direkt bestimmbare Korngrößenkennwerte, wie den $d_{50,3}$ -Wert, lässt sich die Produktbeschaffenheit in Abhängigkeit von dem Prozess bestimmen und ein Granulatkoronaufbau zuverlässig detektieren. Die durchgeführten Experimente belegen die erheblich bessere Eignung der Inline-Partikelgrößenmessung zur Prozessüberwachung gegenüber der Leistungsaufnahme, der Prozesszeit und der Produkttemperatur.

Auswertung des Versuchsplans

Für das gewählte D-optimale Versuchsdesign liefert das Modell zur Beschreibung der mittleren Partikelgröße ($d_{50,3}$) eine Anpassungsgüte von $R^2=0,92$. Für die Modellierung der Partikelrate wurde eine geringere Anpassungsgüte von $R^2=0,8437$ ermittelt. Die Regressionsgüten zeigen, dass der funktionale Zusammenhang zwischen den Einflussgrößen und den Zielgrößen nur mäßig bis schlecht wiedergegeben werden kann. Um die Ursache hierfür zu identifizieren, ist die Darstellung der Koeffizienten der einzelnen Hauptfaktoren in einem Koeffizientenplot sinnvoll.

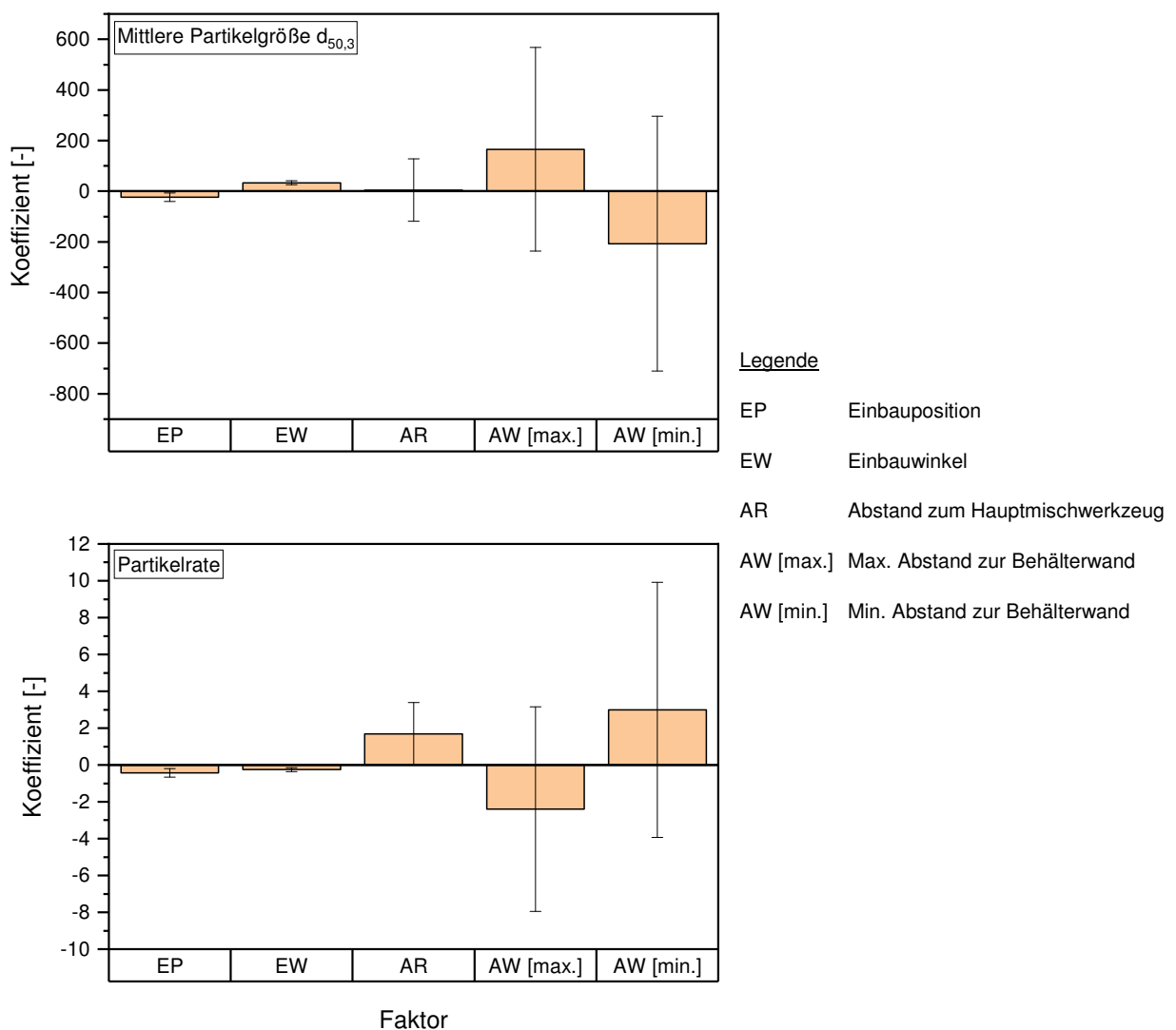


Abbildung 3-21: Koeffizientenplot der Hauptfaktoren aus dem Screening-Versuchsplan für die Zielgrößen „mittlere Partikelgröße“ (oben) und „Partikelrate“ (unten) mit der jeweiligen Standardabweichung als Fehlerbalken. Die Koeffizienten der quadratischen und kombinierten Faktoren sind nicht dargestellt.

Unabhängig von der betrachteten Zielgröße ist dem in der Abbildung 3-21 dargestellten Koeffizientenplot zu entnehmen, dass für beide Niveaus des Wandabstands (AW) und für den Abstand zum Hauptmischwerkzeug (AR) der Einfluss von der jeweiligen Streuung überlagert wird. Aus diesem Grund kann für diese beiden Faktoren kein eindeutiger Effekt bestätigt werden, weshalb sie von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen werden.

Der Einfluss der Einbauposition (EP) und des Einbauwinkels (EW) ist weniger stark ausgeprägt, jedoch nicht durch die jeweilige Streuung überlagert. Der Faktor EP weist unabhängig von der Zielgröße einen negativen Einfluss auf. Somit ist davon auszugehen, dass mit größer werdendem Winkel der Einbauposition eine Reduktion der detektierten Partikelgröße und Partikelrate einhergeht. Im Vergleich dazu steigt der $d_{50,3}$ -Wert mit einer Erhöhung des Einbauwinkels (positiver Einfluss), wohingegen für die Partikelrate ein negativer Einfluss festgestellt werden konnte.

Um einen besseren Überblick über die einzelnen Versuchsergebnisse und die Einflussfaktoren EP und EW zu erzielen, werden in der Abbildung 3-22 (S. 76) die ermittelten Zielgrößenergebnisse über die Faktorstufen von EP und EW aufgetragen.

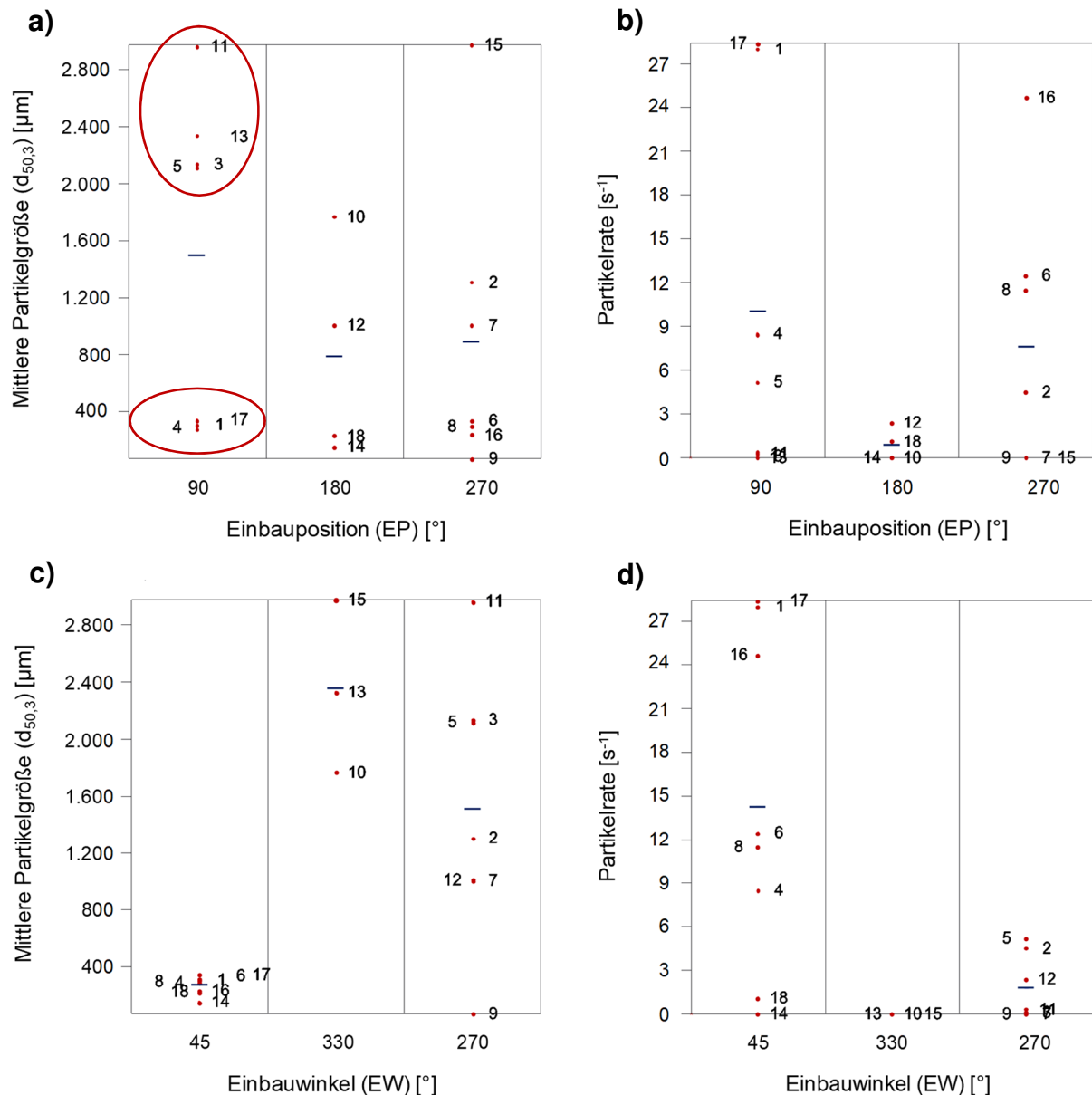


Abbildung 3-22: Darstellung der Versuchsergebnisse für die Zielgrößen „mittlere Partikelgröße“ (Diagramm a) und c)) und „Partikelrate“ (Diagramm b) und d)) für die untersuchten Faktorstufen.

Das Diagramm a) in der obigen Abbildung zeigt keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der ermittelten mittleren Partikelgröße und der Einbauposition (EP). Bei genauerer Betrachtung lassen sich bei EP=90° zwei Ergebnisgruppen identifizieren. Die Versuche 1, 4 und 17 liefern bei einem Einbauwinkel von EW=45° einen $d_{50,3}$ -Wert von weniger als 400 μm , wohingegen für die Versuche 3, 5, 11 und 13 eine mittlere Partikelgröße deutlich oberhalb von 2000 μm bestimmt werden konnte. Diese Feststellung kann mit dem Einbauwinkel (Diagramm c)) in Verbindung gebracht werden, da die

Versuche 1, 4 und 17 bei $EW=45^\circ$ und die Versuche 3, 5, 11 und 13 bei einem Einbauwinkel von 270° bzw. 330° durchgeführt wurden. Folglich sind die Einstellungen des Einbauparameters EW von großer Bedeutung für eine aussagekräftige Messung. Die Ursache für die starke Erhöhung der mittleren gemessenen Partikelgröße bei einem Einbauwinkel von 270° und 330° liegt darin, dass die Eintrittsöffnung der Parsum-Sonde bei diesen Einstellungen direkt von der Granulatmasse angeströmt wird. In Abhängigkeit von dem Einbauwinkel verkleinert sich die effektiv angeströmte Querschnittsfläche der Partikeleintrittsöffnung, ausgehend von $EW=270^\circ$, in Richtung $EW=360^\circ$ (vgl. Abbildung 3-23).

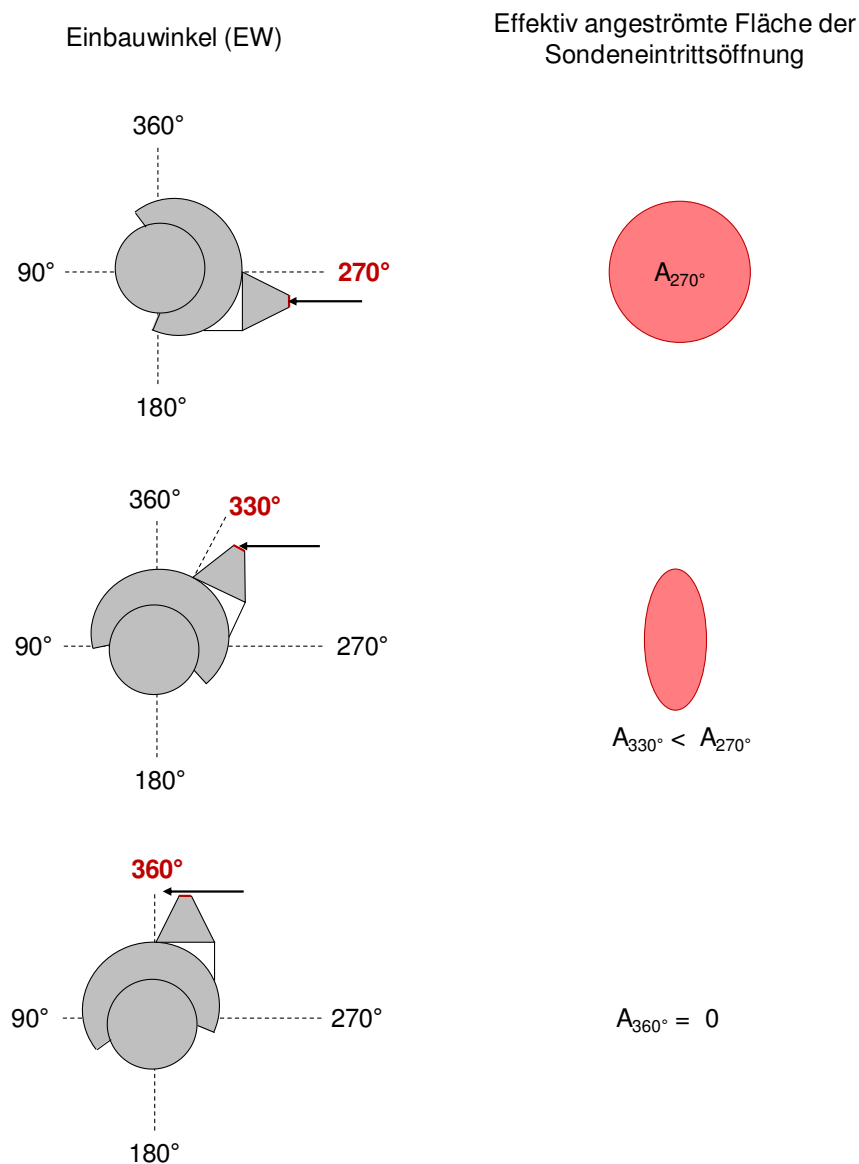


Abbildung 3-23: Darstellung der resultierenden Anströmfläche der kreisförmigen Eintrittsöffnung des Messvolumens in Abhängigkeit von dem Einbauwinkel.

Bei $EW=270^\circ$ ist die effektiv angeströmte Querschnittsfläche der Eintrittsöffnung der Parsum-Sonde am größten und nimmt bei $EW=360^\circ$ den Wert null an. Durch die direkte Anströmung der Sondeneintrittsöffnung kommt es zu einer Zwangsförderung der Granulatmasse durch das Messvolumen der Sonde, wodurch letztere sich zusetzt. Darüber hinaus ist, bedingt durch den zwangsweisen Transport des Granulates durch das Messvolumen, die Bildung von Artefakten möglich. Denkbar ist auch ein Absinken der Partikelrate, da durch den erzwungenen Transport einiger großer Partikel die Gesamtzahl der gemessenen Partikel pro Zeiteinheit sinkt.

Bei einem Einbauwinkel von 360° findet keine direkte Anströmung der Eintrittsöffnung mehr statt, wodurch die Wahrscheinlichkeit für eine Zwangsförderung der Granulatmasse durch das Messvolumen und die daraus resultierende Artefaktbildung deutlich verringert wird.

Um den Zusammenhang zwischen dem Einbauwinkel (EW) und der resultierenden Partikelgröße bzw. Partikelrate näher zu untersuchen, wurde eine weitere Versuchsreihe durchgeführt. Dabei wurde der Einbauwinkel (EW) während der Granulationsphase ab einer Produkttemperatur von $\vartheta_{\text{Produkt}}=62^\circ\text{C}$, also nach abgeschlossener Granulation, von 45° in Richtung 270° in 45° -Schritten verändert und die mittlere Partikelgröße sowie die Partikelrate erfasst. Da zu erwarten ist, dass sich das Messvolumen bei einer direkten Anströmung durch das Produkt, wie sie bei einem Einbauwinkel von 270° und 315° erfolgt, zusetzt, wird abweichend von der üblichen Drehrichtung, die Drehrichtung im Uhrzeigersinn gewählt. Dabei werden nacheinander die Einbauwinkel von 45° , 360° , 315° und 270° überprüft. Dadurch wird gewährleistet, dass die Messungen bei 45° und 360° durchgeführt werden können, ohne dass sich die Sonde durch eine direkte Anströmung bereits zugesetzt hat. Der Abstand zwischen der Sonde und dem Hauptmischwerkzeug (AR) wird auf 5 mm festgelegt und der Einbauparameter AW minimal gehalten.

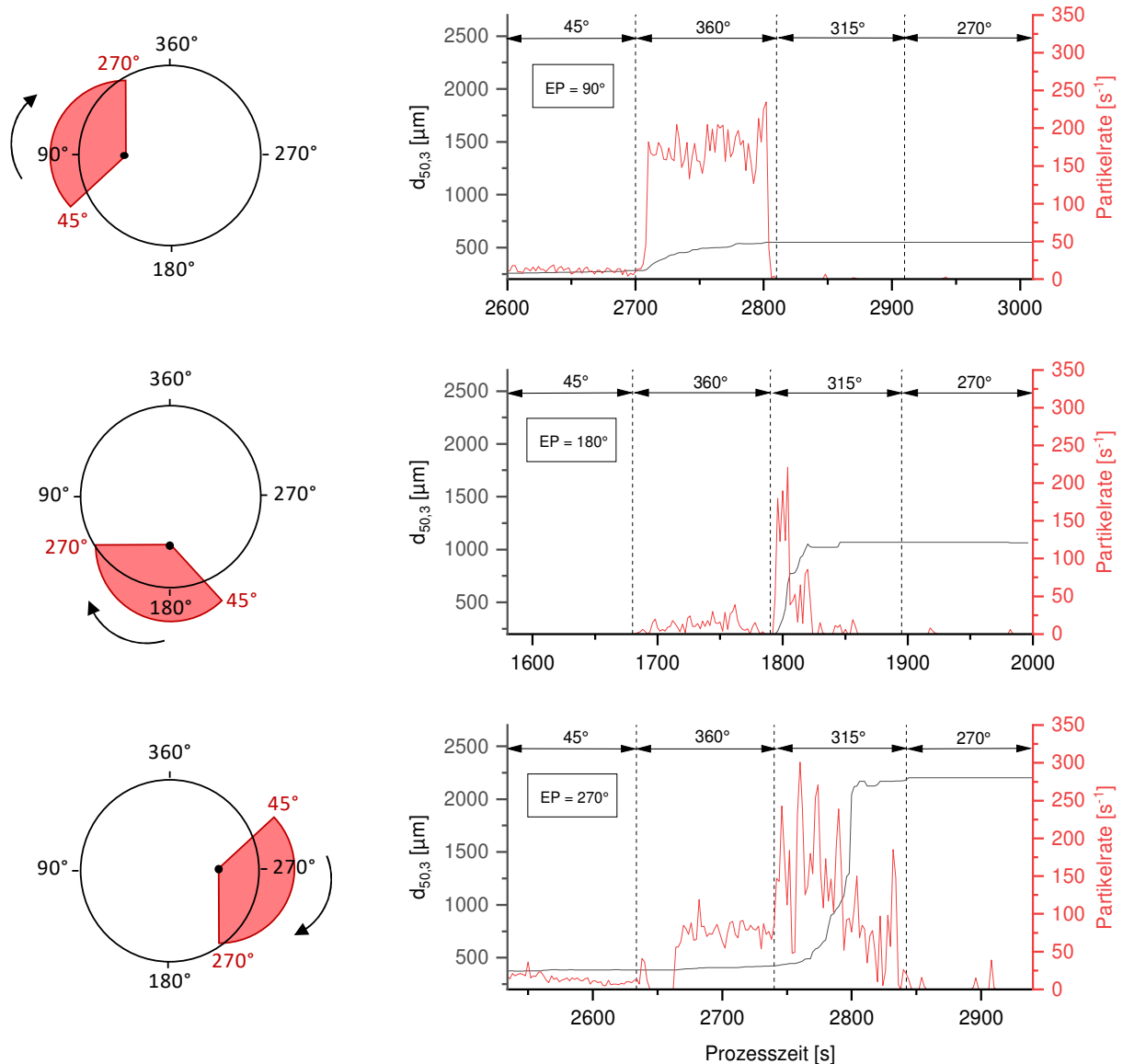


Abbildung 3-24: Darstellung des Verlaufs der mittleren Partikelgröße $d_{50,3}$ und der Partikelrate bei variierenden Einbauwinkeln (EW) an den Einbaupositionen (EP) 90° (oben), 180° (Mitte) und 270° (unten).

Die Abbildung 3-24 zeigt den Verlauf des $d_{50,3}$ -Wertes sowie der Partikelrate während der Granulationsphase für die jeweils untersuchten Einbaupositionen (90°, 180° und 270°) bei Einbauwinkeln von 45°, 360°, 315° und 270°. Es ist deutlich zu erkennen, dass durch die Veränderung des Einbauwinkels ein starker Einfluss auf das Messergebnis der Parsum-Sonde genommen werden kann. Ein Einbauwinkel von 330° und 270° führt dazu, dass die Partikelrate auf einen Wert von null sinkt (bei EP=90°) oder

aber starken Schwankungen unterliegt, bevor sie durch das Zusetzen der Sondenöffnung auf null fällt (siehe $EP=180^\circ$ und $EP=270^\circ$). Zudem führt ein Einbauwinkel von 330° und 270° bei den Einbaupositionen 180° und 270° zu einem starken Anstieg der mittleren Partikelgröße im Vergleich zur Einbauposition von 90° . Damit kann belegt werden, dass sich die Sondeneintrittsöffnung bei direkter Produktanströmung zusetzt bzw. große Artefakte das Messvolumen passieren und so die ermittelte Partikelgröße in Richtung größerer Partikel verschiebt.

Bei der visuellen Prüfung der Sonde nach Beendigung des Granulationsprozesses war festzustellen, dass das Messvolumen anströmseitig vollständig mit Produkt belegt ist, wodurch sich die Öffnung des Dispergierers vollständig zusetzte. Die Austrittsöffnung auf der Rückseite des Messvolumens ist, bedingt durch den kontinuierlichen Dispergiergasstrom, frei von Produktablagerungen und deutlich zu erkennen (siehe Abbildung 3-25).



Abbildung 3-25: Sondenspitze anströmseitig (links) und austrittsseitig (rechts) nach der Granulation bei $EP=90^\circ$, $EW=90^\circ$, $AR=5$ mm und $AW=\text{min}$.

Ableitung einer Produktspezifikation für die Prozesssteuerung

Im Hinblick auf die Verwendung der Parsum-Sonde zur Steuerung des Schmelzgranulationsprozesses ist es im Vorfeld erforderlich, eine Führungsgröße zu identifizieren und festzulegen. Konkret handelt es sich bei der Führungsgröße um einen Sollwert, welcher innerhalb einer vorgegebenen Toleranz liegt und eine möglichst geringe Abweichung vom Istwert aufweist.

Im Kapitel 3.4.1 (S. 65) wurden für die Prozessüberwachung der $d_{50,3}$ -Wert und die Partikelrate als Zielgrößen definiert, weshalb diese Messgrößen im Rahmen der Prozesssteuerung als Führungsgrößen herangezogen werden.

Die Festlegung einer Spezifikation für beide Führungsgrößen erfolgt anhand einer Offline-Analyse aller Granulate aus dem in der Tabelle 3-8 (S. 69) aufgeführten Versuchsplan. Das detaillierte Vorgehen sowie der dazugehörige experimentelle Aufbau sind im Kapitel 5.2.5 (S. 110) ausführlich beschrieben und dargestellt.

Die Abbildung 3-26 zeigt die offline ermittelten $d_{50,3}$ -Werte für die einzelnen Granulationsexperimente aus dem Versuchsplan (Tabelle 3-8, S. 69). Alle ermittelten $d_{50,3}$ -Werte liegen reproduzierbar im Bereich zwischen 400 μm und 600 μm , weshalb diese Grenzen als obere und untere Spezifikationsgrenze (OSG und USG) für die mittlere Partikelgröße festgelegt wurden. Aus den 18 Versuchschargen resultiert ein Mittelwert von 483,3 μm . Es wurde eine Standardabweichung von 32,5 μm ermittelt. Anhand dieser Kennwerte kann belegt werden, dass der Prozess zu einem Granulat führt, das im Hinblick auf die mittlere Partikelgröße reproduzierbar steuerbar ist.

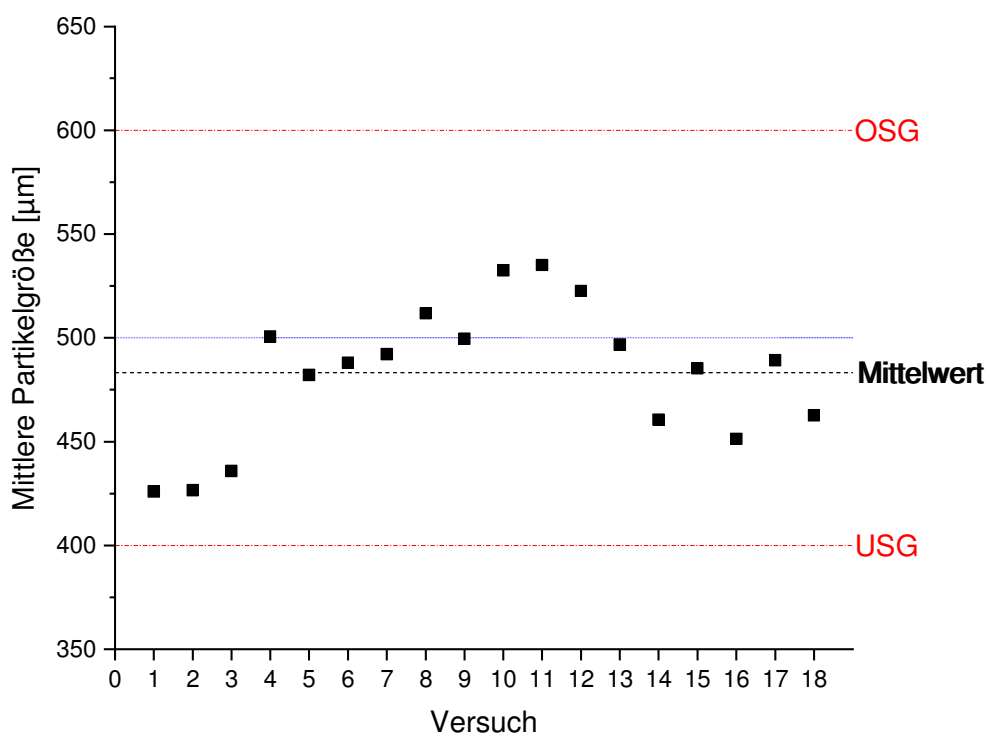


Abbildung 3-26: Offline ermittelte $d_{50,3}$ -Werte zur Festlegung einer Partikelgrößenspezifikation für die Prozesssteuerung.

Für die Partikelrate als sekundäre Zielgröße, die nur zur Überwachung der Vorgänge im Messvolumen der Parsum-Sonde dient, erfolgt die Festlegung einer Spezifikation auf Basis der Ringspeichergröße. Im Rahmen der Abarbeitung des Versuchsplans wurde eine Ringspeichergröße von 25.000 Partikeln verwendet. Diese ist eindeutig zu groß gewählt, da die maximal gemessene Partikelrate bei 28 s^{-1} liegt. Dadurch wird der Ringspeicher erst innerhalb von 892,9 s einmal vollständig umgesetzt. Dieser Zeitraum ist, bezogen auf die Gesamtprozessdauer, zu lang, weshalb eine Anpassung der Ringspeichergröße auf 5000 Messwerte erfolgte.

3.4.2.4 Zusammenfassung

Auf Grundlage der Auswertung des Versuchsplans aus Tabelle 3-8 (S. 69) und der nachgeschalteten Versuchsreihe zur Bestimmung des Einflusses des Einbauwinkels können zwei Kernaussagen getroffen werden:

1. Der Abstand zwischen der Sonde und dem Hauptmischwerkzeug sowie der Abstand der Sonde zur Behälterinnenwand sind vernachlässigbar, solange das Messvolumen der Sonde vollständig in das Produkt eintaucht.
2. Ein Einbauwinkel (EW) im untersuchten Bereich zwischen 270° und 360° , bei dem das Messvolumen direkt angeströmt wird, ist ungeeignet, da sich in diesem Fall das Messvolumen mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Zwangsförderung der Granulatmasse zusetzt.

Aus den genannten beiden Gründen wird für weitere Untersuchungen der Abstand zwischen Sonde und Hauptmischwerkzeug (AR) auf den kleinstmöglichen Wert von 5 mm festgelegt und der Abstand zwischen Sonde und Behälterinnenwand (AW) minimal gewählt, sodass eine maximale Eintauchtiefe der Sonde in das Produkt gewährleistet werden kann.

Der Einfluss der Einbauposition (EP) und des Einbauwinkels (EW) wird in einer weiteren Versuchsreihe näher untersucht, um einen für die Prozesssteuerung geeigneten Parameterbereich festlegen zu können. Dabei wird für den Einbauwinkel der Faktorbereich so angepasst, dass eine direkte Anströmung des Messvolumens auszuschließen ist.

3.4.3 Bestimmung eines geeigneten Parameterbereichs

3.4.3.1 Auswahl des Versuchsplans

Durch die umfangreiche Untersuchung sämtlicher Einbauparameter konnten nur die Einbauposition (EP) und der Einbauwinkel (EW) als wichtige Einflussfaktoren identifiziert werden. Aus diesem Grund werden im folgenden Versuchsplan ausschließlich diese beiden Einbauparameter systematisch untersucht.

Zwei grundlegende Rahmenbedingungen werden bei der Erstellung des Versuchsplans berücksichtigt:

1. Zusätzlich ist eine Erweiterung des Faktorbereichs für den Einbauparameter „Einbauposition (EP)“ notwendig, da für den späteren Scale-up in den Techniksmaßstab konstruktionsbedingt nur die Einbauposition $EP=45^\circ$ verwandt werden kann.
2. Der Faktorbereich für den Einbauwinkel (EW) wird ebenfalls angepasst, da die in Kapitel 3.4.2.3 durchgeführte Versuchsreihe zur Untersuchung des Einflusses des Einbauwinkels auf das Ergebnis der Parsum-Sonde gezeigt hat, dass bei direkter Anströmung der Sondeneintrittsöffnung das Messvolumen der Parsum-Sonde dazu neigt, sich zuzusetzen.

Die angepassten Faktorbereiche sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3-9: Zusammenfassung der einzelnen Einbaufaktoren mit ihren jeweiligen Faktorbereichen.

Faktor	Faktortyp	Faktorbereich	Faktorstufen
Einbauposition (EP)	quantitativ	45° bis 270°	90°, 180°
Einbauwinkel (EW)	quantitativ	360° bis 45°	25°

Als Versuchsdesign wird ein vollfaktorieller Versuchsplan mit drei Niveaus gewählt, der nachträglich um drei zusätzliche Versuche bei $EP=45^\circ$ erweitert wurde.

Tabelle 3-10: Versuchsplan zur Identifikation der finalen Einbauparameter mit schematischer Darstellung der jeweiligen Faktorkombination.

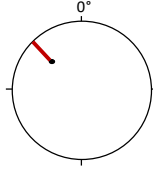
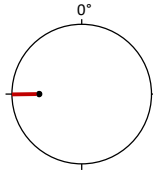
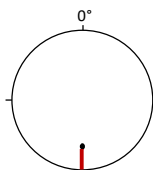
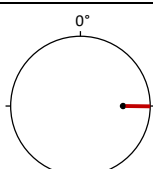
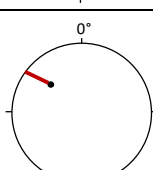
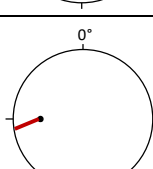
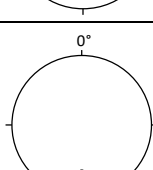
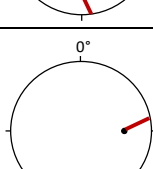
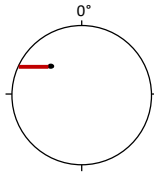
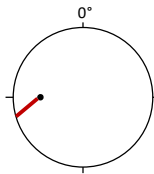
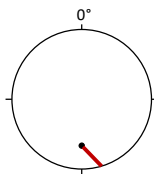
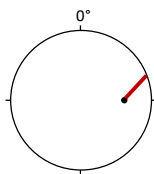
Versuch	Einbauposition [°]	Einbauwinkel [°]	Einbauschema
1	45	360	
2	90	360	
3	180	360	
4	270	360	
5	45	25	
6	90	25	
7	180	25	
8	270	25	

Tabelle 3-10 (Fortsetzung): Versuchsplan zur Identifikation der finalen Einbauparameter mit schematischer Darstellung der jeweiligen Faktorkombination.

Versuch	Einbauposition [°]	Einbauwinkel [°]	Einbauschema
9	45	45	
10	90	45	
11	180	45	
12	270	45	

3.4.3.2 Durchführung

Die Granulationsversuche werden wie in Kapitel 3.3.2.1 (S. 54) bereits beschrieben durchgeführt. Auf Grundlage der Ergebnisse aus dem vorangegangenen Kapitel 3.4.2.3 wird die Ringspeichergöße auf einen Wert von 5000 Partikeln festgelegt. Dadurch wird sichergestellt, dass die berechneten Partikelgrößenverteilungen auf einer ausreichend großen Stichprobe basieren. Außerdem soll die Dynamik des Granulatkoronaufbaus ausreichend berücksichtigt werden. Dieser wird bei einer zu großen Ringspeichergöße nicht ausreichend wiedergegeben, da die Austauschfrequenz der im Ringspeicher befindlichen Daten nicht ausreichend hoch ist. Bei einer zu klein gewählten Ringspeichergöße ist die Gewichtung einzelner großer Agglomerate, besonders bei der Betrachtung der volumenbasierten Verteilung, zu hoch, wodurch die berechnete Verteilung in Richtung größerer Partikel verschoben wird.

3.4.3.3 Ergebnisse

Das Ziel des angepassten Versuchsplans ist die Ermittlung der optimalen Einbauparameter zur Bestimmung der mittleren Partikelgröße im laufenden Prozess. Damit soll eine spätere Prozesssteuerung ermöglicht werden. Die Prozessspezifikationsgrenzen von 400 µm bis 600 µm beruhen auf Offline-Messungen. Dabei soll der Wert für die Partikelrate (sekundäre Zielgröße) ebenfalls möglichst hoch sein. Zur Darstellung des modellierten Zusammenhangs zwischen den Einflussfaktoren und der mittleren Partikelgröße als maßgebliche Zielgröße wird der entsprechende Höhenlinienplot herangezogen.

Die Durchführung des modifizierten vollfaktoriellen Versuchsplans lieferte für die Zielgröße „mittlere Partikelgröße“ eine Anpassungsgüte von $R^2=0,858$ und für die Zielgröße „Partikelrate“ eine Anpassungsgüte von $R^2=0,726$.

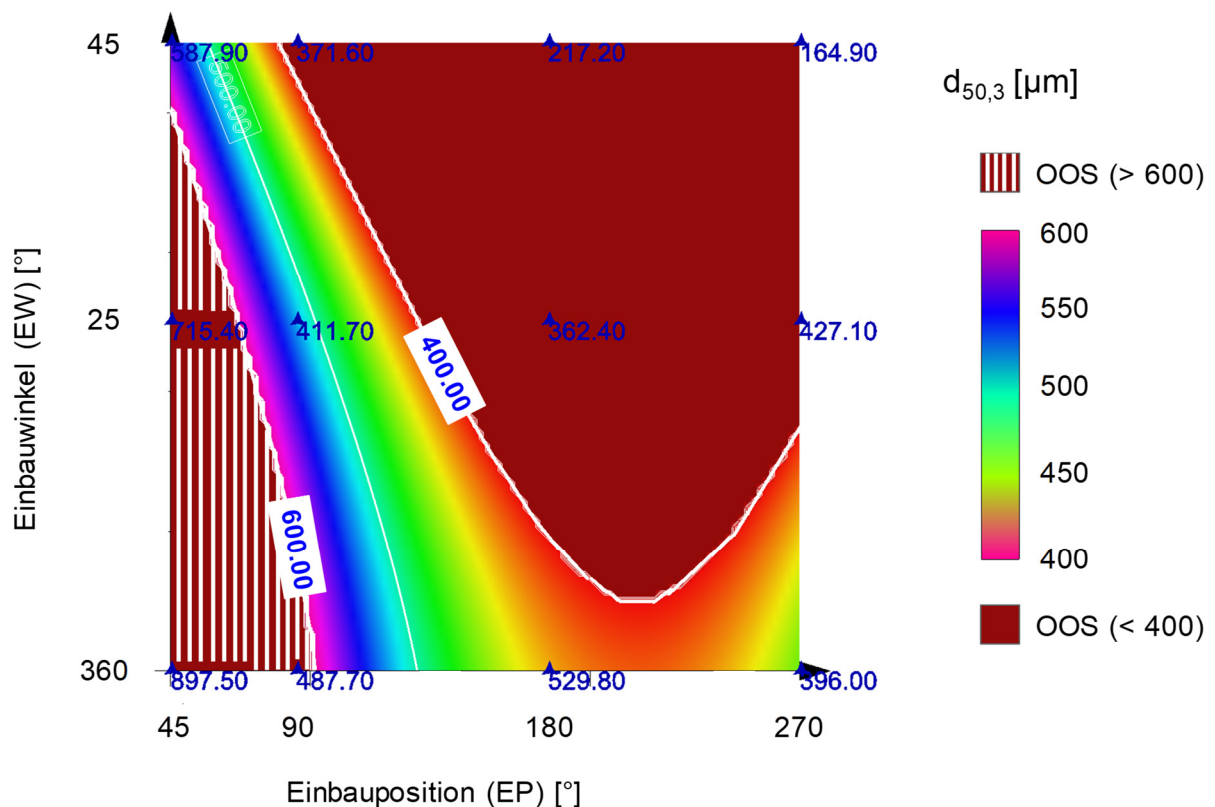


Abbildung 3-27: Darstellung der Zielgröße „mittlere Partikelgröße“ in µm in Abhängigkeit von den Einbauparametern „Einbauposition“ (EP in °) und „Einbauwinkel“ (EW in °) als Höhenlinienplot.

Der in der Abbildung 3-27 dargestellte Höhenlinienplot für die Zielgröße „mittlere Partikelgröße“ liefert auf Grundlage des berechneten Modells einen Bereich, innerhalb dessen der inline gemessene $d_{50,3}$ -Wert der gesetzten Spezifikation von 400 μm und 600 μm entspricht. Auffällig ist, dass bei einer Zunahme des Einbauwinkels (EW) und einer Erhöhung der EP tendenziell kleinere Partikel von der Parsum-Sonde erfasst werden. Dadurch, dass die Eintrittsöffnung des Messvolumens mit größer werdendem Einbauwinkel sich weiter aus dem Produktbett entfernt, kommt es dazu, dass von der Dispergiereinheit der Parsum-Sonde nur noch kleinere Partikel angesogen werden, woraus ein $d_{50,3}$ -Wert resultiert, der unterhalb der festgelegten Untergrenze für die mittlere Partikelgröße liegt.

Basierend auf der Abbildung 3-27 können die folgenden drei Aussagen getroffen werden:

1. Innerhalb des rot eingefärbten Bereiches ist eine Prozessüberwachung mit Hilfe der Parsum-Sonde inline nicht möglich, da die Zielpartikelgrößenspezifikation, basierend auf dem mathematischen Modell, nicht erreicht wird. Sämtliche Einbauparameterkombinationen aus EP und EW in diesem Bereich sind ungeeignet.
2. Der Bereich, der durch die Spezifikationsgrenzen (400 μm und 600 μm) eingegrenzt wird, ist prinzipiell dazu geeignet, den Schmelzgranulationsprozess zu überwachen. Bei einer beliebigen Kombination aus EP und EW wird messtechnisch ein spezifikationskonform gefertigtes Produkt wiedergegeben.
3. Innerhalb des rot-weiß schraffierten Bereiches ist eine Prozessüberwachung trotz spezifikationskonformer Herstellung nicht möglich. Hierfür können zwei Ursachen in Betracht kommen:
 - a) Die Einbauparameterkombinationen in diesem Bereich sind prinzipiell nicht geeignet, da sie zu einer Artefaktbildung bzw. zu einem Zusetzen der Sonde führen.
 - b) Die in diesem Bereich gemessene Partikelgröße hat zu einem früheren Zeitpunkt während des Granulationsprozesses der festgelegten Spezifikation entsprochen und hat diese Spezifikation erst im weiteren Prozessverlauf überschritten.

In diesem Fall besteht die Möglichkeit, den Granulationsprozess im Rahmen einer Prozesssteuerung zu eben diesem früheren Zeitpunkt zu beenden, wodurch eine Reduktion der Prozesszeit erzielt wird.

3.4.4 Zusammenfassung

Die Implementierung der Parsum-Sonde in Granulationsprozesse im Intensivmischer im Labormaßstab konnte erfolgreich realisiert werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass der Abstand der Sonde zum Hauptmischwerkzeug und der Abstand der Sonde zur Behälterwand keinen Einfluss auf das Messergebnis der Parsum-Sonde haben, sofern sie sich während der Messung im Produkt befindet.

Die Versuchsauswertung zeigte, dass der Einbauwinkel (EW) ein besonders kritischer Einbauparameter ist. Durch nachträglich durchgeführte Experimente wurde belegt, dass ein direktes Anströmen der Eintrittsöffnung im Messvolumen der Parsum-Sonde eine Artefaktbildung und im schlimmsten Fall ein vollständiges Zusetzen des Messraums induziert. Deshalb wird festgelegt, dass für alle noch folgenden Versuche ein Einbauwinkel, bei dem eine direkte Anströmung der Eintrittsöffnung resultiert, ausgeschlossen wird.

Nachdem die Einbauposition (EP) und der Einbauwinkel (EW) als Faktoren mit dem höchsten Einfluss identifiziert wurden und der Faktorbereich für den EW angepasst worden ist, folgte die Untersuchung dieser beiden Einbauparameter im Rahmen eines vollfaktoriellen Versuchsplans. Da im weiteren Verlauf ein Scale-up in den Technikumsmaßstab vorgesehen ist, musste der erstellte Versuchsplan nachträglich um die Einbauposition $EP=45^\circ$ erweitert werden. Grund hierfür sind konstruktive Limitierungen im Technikumsmaßstab, die die Verwendung der Sonde nur an dieser Einbauposition zulassen.

Durch die Reduktion der Anzahl der Einbauparameter konnte der Zusammenhang zwischen Partikelgröße, Einbauposition und Einbauwinkel der Sonde detailliert untersucht werden. Es wurde ein Bereich erfasst, innerhalb dessen die inline gemessene mittlere Partikelgröße ($d_{50,3}$) die auf Offline-Messungen basierende Spezifikation von 400 μm bis 600 μm erfüllt. Innerhalb dieses Bereiches ist es möglich, die Partikelgröße des

sich bildenden Granulates mithilfe der Parsum-Sonde zu überwachen und ein spezifikationskonformes Produkt zu erzielen, was dem QbD-Ansatz entspricht.

Darüber hinaus wurde ein Bereich ermittelt, innerhalb dessen die Zielspezifikation für den $d_{50,3}$ -Wert nicht erreicht wird. Dieser Bereich ist für die weitere Betrachtung nicht von Interesse.

Vor dem Hintergrund einer späteren Prozesssteuerung ist der Bereich interessant, in dem die inline gemessene Partikelgröße die Partikelgrößenspezifikation überschreitet. Diese Überschreitung ist jedoch nur scheinbar, da zuvor belegt werden konnte, dass der betrachtete Schmelzgranulationsprozess reproduzierbar zu einem offline ermittelten $d_{50,3}$ -Wert zwischen 400 und 600 μm führt.

3.5 Untersuchungen zur Prozesssteuerung

3.5.1 Zielsetzung

Die bisher durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass die Parsum-Sonde prinzipiell dazu geeignet ist, den Prozess der Schmelzgranulation im Intensivmischer im Labormaßstab zu überwachen. Die hierfür notwendige Positionierung der Sonde muss jedoch experimentell bestimmt werden, um eine zuverlässige Inline-Messung der Partikelgröße sicherstellen zu können.

Darauf aufbauend soll im Folgenden die **Möglichkeit der Prozesssteuerung** auf Grundlage der mittleren Partikelgröße ($d_{50,3}$) erörtert werden.

Ziel ist es, aufbauend auf den bisherigen Ergebnissen zur Sondenimplementierung und Prozessüberwachung, die Möglichkeit einer Steuerung des Schmelzgranulationsprozesses im Intensivmischer zu demonstrieren. Hierzu wird der bestehende und reproduzierbare Granulationsprozess im Labormaßstab mittels Parsum-Sonde dahingehend gesteuert, dass dieser beendet wird, sobald der von der Parsum-Sonde detektierte $d_{50,3}$ -Wert die Spezifikationsmitte von 500 μm erreicht.

Außerdem wird die verwendete Modellformulierung in den Technikumsmaßstab transferiert und der Granulationsprozess ebenfalls durch die Parsum-Sonde kontrolliert und gesteuert.

Die jeweils am Endpunkt des Prozesses gemessenen $d_{50,3}$ -Werte und Partikelgrößenverteilungen werden verwendet, um die inline gemessenen Ergebnisse mit Offline-Daten zu vergleichen. Darüber hinaus bilden diese Daten die Grundlage, um einen erfolgreichen Scale-up zu belegen.

3.5.2 Prozesssteuerung im Labormaßstab

3.5.2.1 Vorgehen

Der Granulationsprozess, der mittels der Parsum-Sonde gesteuert werden soll, erfolgt wie in Kapitel 3.3.2.1 (S. 54) beschrieben. Die Ringspeichergöße der Parsum-Sonde wird in der Software auf die vorab festgelegten 5000 Messwerte eingestellt. Als Einbauposition wird $EP=45^\circ$ und als Einbauwinkel $EW=360^\circ$ gewählt. Bei dieser Einbauposition wurde die scheinbar höchste Überschreitung der Partikelgrößenspezifikation durch die Inline-Messung detektiert, weshalb diese Einbauparameterkombination für eine Prozesssteuerung besonders geeignet ist:

Der Granulationsprozess wird gestoppt, sobald der von der Parsum-Sonde detektierte $d_{50,3}$ -Wert die Spezifikationsmitte von 500 μm erreicht. Im Anschluss erfolgt die standardisierte Nachbehandlung des Granulates und die Offline-Bestimmung der Partikelgröße mittels Parsum-Sonde.

3.5.2.2 Ergebnisse

In der Abbildung 3-28 (oben) auf Seite 91 sind sowohl die Kurven bei Sondenüberwachung (schwarz) als auch bei Sondensteuerung (rot) wiedergegeben. Der Granulationsprozess unter Sondenüberwachung, der zum Zeitpunkt $t=2472\text{s}$ bereits einen $d_{50,3}$ -Wert von 519,4 μm lieferte, wurde, bedingt durch die angewandte temperaturgeführte Prozessführung, bis $t=3334\text{s}$ fortgesetzt. Daraus resultiert eine zeitliche Differenz von 862 s (=14,36 min) zwischen dem tatsächlichen Prozessende bei einem temperaturgeführten Granulationsprozess unter Sondenüberwachung und einem Prozess unter Sondensteuerung, bei dem die Prozessführung anhand der mittleren Partikelgröße des Produktes hätte erfolgen können.

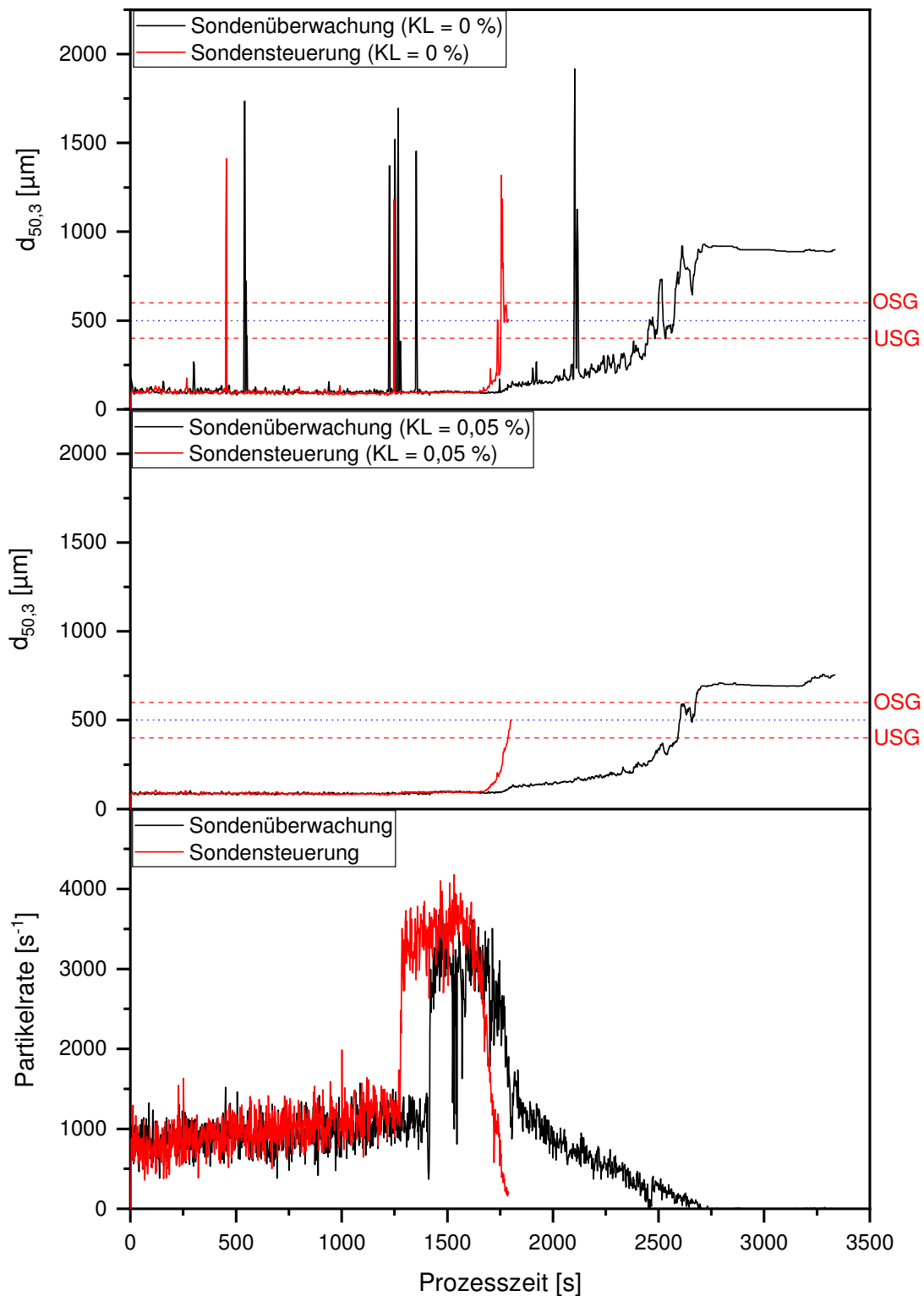


Abbildung 3-28: Verlauf der mittleren Partikelgröße unter Sondenüberwachung und Sondensteuerung (oben), der mittleren Partikelgröße unter Sondenüberwachung und Sondensteuerung bei unterschiedlichen Koinzidenzlevel [KL] (Mitte) und der Partikelrate (unten) während der Schmelzgranulation im 6 L-Prozessbehälter im Labormaßstab.

Durch die Durchführung des Schmelzgranulationsprozesses unter Sondensteuerung (Abbildung 3-28 (oben, rote Kurve)) kann gezeigt werden, dass nach $t=1760$ s der Prozess beendet werden kann, da zu diesem Zeitpunkt ein $d_{50,3}$ -Wert von $505,8 \mu\text{m}$ ermittelt wird. Die Temperatur betrug bei Prozessende $59 \text{ }^\circ\text{C}$, sodass das verwendete PEG 4000 vollständig geschmolzen vorlag und gänzlich für den Granulatkornaufbau zur Verfügung stand.

Die vermeintliche Verkürzung der Prozesszeit bis zum Beginn der Granulat Kornbildung bei dem Prozess unter Sondensteuerung ist auf die Wärmespeicherung der Anlage durch unmittelbar vorausgegangene Experimente bezüglich Sondenüberwachung zurückzuführen.

Durch die Ringspeichergröße von 5000 Einzelmessungen ist der Kurvenverlauf sowohl bei dem Prozess mit Sondenüberwachung als auch bei der Anwendung der Sondensteuerung durch einzelne Peaks in der Heizphase und beim Einsetzen der Granulat Kornbildung gekennzeichnet. Besonders in diesen beiden Prozessphasen ist mit dem Auftreten von Koinzidenzeffekten zu rechnen.

Um diese einzelnen Peaks innerhalb der Messreihe, die durch einige wenige große Partikel hervorgerufen werden, auszublenden, wird der Softwareparameter „Koinzidenzlevel“ herangezogen. Für die Auswertung der Versuche zur Sondenüberwachung und Sondensteuerung wurde deshalb ein Koinzidenzlevel, kurz KL, von $0,05 \%$ festgelegt. Die dadurch hervorgerufene Glättung des Kurvenverlaufs ermöglicht eine präzise Bestimmung des Granulationsendpunktes in der Spezifikationsmitte beim Einsatz der Parsum-Sonde zur Prozesssteuerung.

Die gemessene Partikelrate für beide Prozessvarianten liefert den in der Abbildung 3-28 (unten) auf Seite 91 dargestellten Kurvenverlauf. Es ist deutlich zu erkennen, dass ab $t=2750$ s beim Prozess unter Sondenüberwachung die Partikelrate auf einen Wert von 0 s^{-1} absinkt. Dies deutet auf ein Zusetzen der Sonde hin, woraus keine nennenswerte Änderung der berechneten mittleren Partikelgröße resultiert. Bei der Beendigung des Granulationsprozesses anhand der mittleren Partikelgröße (Sondensteuerung) betrug die letztmalig ermittelte Partikelrate 191 s^{-1} zum Zeitpunkt $t=1790$ s. Daraus resultiert ein vollständiger Austausch des Ringspeicherinhalts innerhalb von $26,19$ s, wodurch Prozessabweichungen zeitnah mittels der gewählten Ringspeichergröße von 5000 Einzelmessungen erkannt werden können.

Um zu überprüfen, ob das Granulat, das durch den mittels Parsum-Sonde gesteuerten Granulationsprozess hergestellt wurde, tatsächlich der festgelegten Spezifikation entspricht, wurde dessen Partikelgrößenverteilung offline mittels der Parsum-Sonde bestimmt und mit der inline gemessenen Partikelgrößenverteilung am Ende des Granulationsprozesses verglichen.

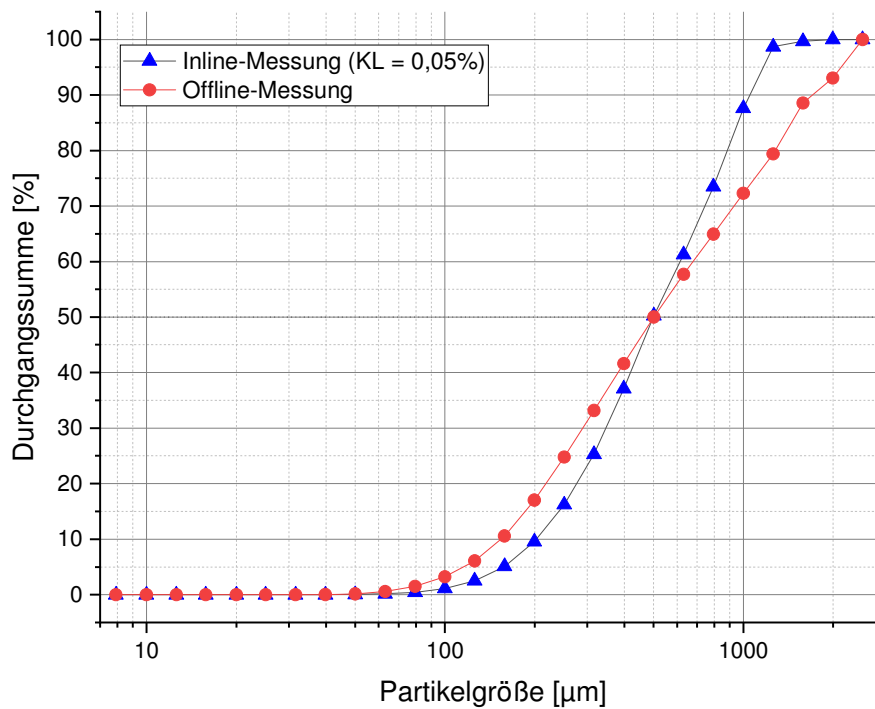


Abbildung 3-29: Vergleich der Durchgangssummenverteilungen der Inline- und Offline-Messung im Labormaßstab bei Anwendung der Parsum-Sonde zur Prozesssteuerung.

Die obige Abbildung 3-29 zeigt die Durchgangssummenkurven für beide Verteilungen. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Inline- und Offline-Partikelgrößenverteilungen übereinstimmen und einen nahezu identischen $d_{50,3}$ -Wert liefern, der innerhalb der festgelegten Spezifikationsgrenzen liegt. Somit lässt sich belegen, dass die Anwendung der Parsum-Sonde zur Prozesssteuerung von Schmelzgranulationsverfahren im Intensivmischer hervorragend geeignet ist und darüber hinaus eine Verkürzung der Prozesszeit mit einer eindeutigen Festlegung des Granulationsendpunktes ermöglicht. Basierend auf den durchgeführten Untersuchungen zur Prozesssteuerung mittels Parsum-Sonde können die Einbauparameter $EP=45^\circ$ und $EW=360^\circ$ im Labormaßstab als geeignet betrachtet werden. Die Verwendung eines Koizidenzlevels von 0,05 % ist

zielführend, da so ausgeschlossen werden kann, dass der Prozess vorzeitig aufgrund von Koinzidenzeffekten beendet wird.

3.5.3 Scale-up in den Technikumsmaßstab

3.5.3.1 Durchführung

Mit Hilfe der Maßstabsvergrößerung soll überprüft werden, ob die Ergebnisse, die im Labormaßstab ermittelt wurden, auf größere Prozessanlagen übertragbar sind. Zu diesem Zweck wird die Parsum-Sonde in der Technikumsanlage P10-60 (Diosna Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Deutschland) mit einem Behältervolumen von 60 L eingebracht und ein Schmelzgranulationsprozess unter Anwendung der in der Tabelle 3-5 (S. 54) aufgeführten und bereits im Labormaßstab erprobten Formulierung durchgeführt. Die Ansatzgröße wurde auf 15 kg festgelegt.

Die maximale Drehzahl des Hauptmischwerkzeugs in der Technikumsanlage beträgt 250 min^{-1} . Dadurch wird zum einen das trockene Pulver weniger aufgewirbelt, mit (möglichen) Auswirkungen auf die Partikelrate. Zum anderen ist es wegen des reduzierten Leistungseintrags unmöglich, die Pulvervorlage ausschließlich über das Hauptmischwerkzeug zu erwärmen. Bei der Bewegung von 15 kg trockenem Pulver bei 250 min^{-1} wurde eine elektrische Leistungsaufnahme von etwa 700 W ermittelt. Das entspricht einem spezifischen Leistungseintrag von $46,6 \text{ W}\cdot\text{kg}^{-1}$. Vergleicht man diesen Wert mit dem elektrischen Leistungseintrag bei der Heizphase im Labormaßstab (Abbildung 3-16, S. 58), ergibt sich für eine Drehzahl von 1000 min^{-1} eine Leistungsaufnahme von 481,3 W. Bezogen auf die Ansatzgröße von 1,5 kg resultiert ein spezifischer Leistungseintrag von $320,9 \text{ W}\cdot\text{kg}^{-1}$. Anhand dieser Kenngrößen wird deutlich, dass ein Aufheizen des zu granulierenden Pulvers durch Reibungswärme im Technikumsmaßstab nicht möglich ist. Aus diesem Grund erfolgt die Temperierung des Pulvers im Technikumsmaßstab unter Anwendung eines Thermostats, um den doppelwandig ausgeführten Prozessbehälter zu beheizen. Dadurch konnte die Dispergiergasmenge während des gesamten Prozesses konstant gehalten werden.

Die auf Vorerfahrungen des Anlagenbauers beruhenden Prozessparameter sind in der folgenden Tabelle 3-11 aufgeführt.

Tabelle 3-11: Prozess- und Methodenparameter für die Schmelzgranulation im Technikumsmaßstab.

Parameter	Heiz-/Granulationsphase
Drehzahl Hauptmischwerkzeug	250 min ⁻¹
Drehzahl Zerhackerwerkzeug	200 min ⁻¹
Zieltemperatur Thermostat	65 °C
Dispergiergasvolumenstrom (int.)	20 L·min ⁻¹
Dispergiergasvolumenstrom (ext.)	3 L·min ⁻¹

3.5.3.2 Sondenpositionierung im Technikumsmaßstab

Im Rahmen der Scale-up-Studie wird der Schmelzgranulationsprozess im Technikumsmaßstab unter **Sondensteuerung** durchgeführt. Analog zur Prozesssteuerung mittels der Parsum-Sonde im Labormaßstab wird dabei der Granulationsprozess beendet, sobald die Spezifikationsmitte von 500 µm erreicht wird. Im Anschluss erfolgt zusätzlich eine Offline-Charakterisierung des fertigen Granulates, um zu überprüfen, ob das hergestellte Granulat der festgelegten Spezifikation hinsichtlich seines $d_{50,3}$ -Wertes entspricht.

Für die Positionierung der Parsum-Sonde in dem Prozessraum der Technikumsanlage P10-60 (60 L) werden die im Labormaßstab für die Prozessführung unter Sondensteuerung erprobten Einbauparameter $EP=45^\circ$ und $EW=360^\circ$ herangezogen.

Auf Grundlage der Ergebnisse, die im Labormischer P1-6 erhoben wurden, wird der Abstand zwischen der Sonde und der Behälterwand (AW) minimal gewählt. Dies gilt auch für den Abstand zwischen der Sonde und dem Hauptmischwerkzeug (AR), dessen Minimum im Technikumsmaßstab bei 20 mm liegt. Durch diese Maßnahmen wird ein vollständiges Eintauchen des Messvolumens der Parsum-Sonde in das Produktbett sichergestellt.

3.5.3.3 Ergebnisse

Die folgende Abbildung 3-30 zeigt den Verlauf der mittleren Partikelgröße (oben) und der Partikelrate (unten) während der Schmelzgranulation im Intensivmischer P10-60 (60 L).

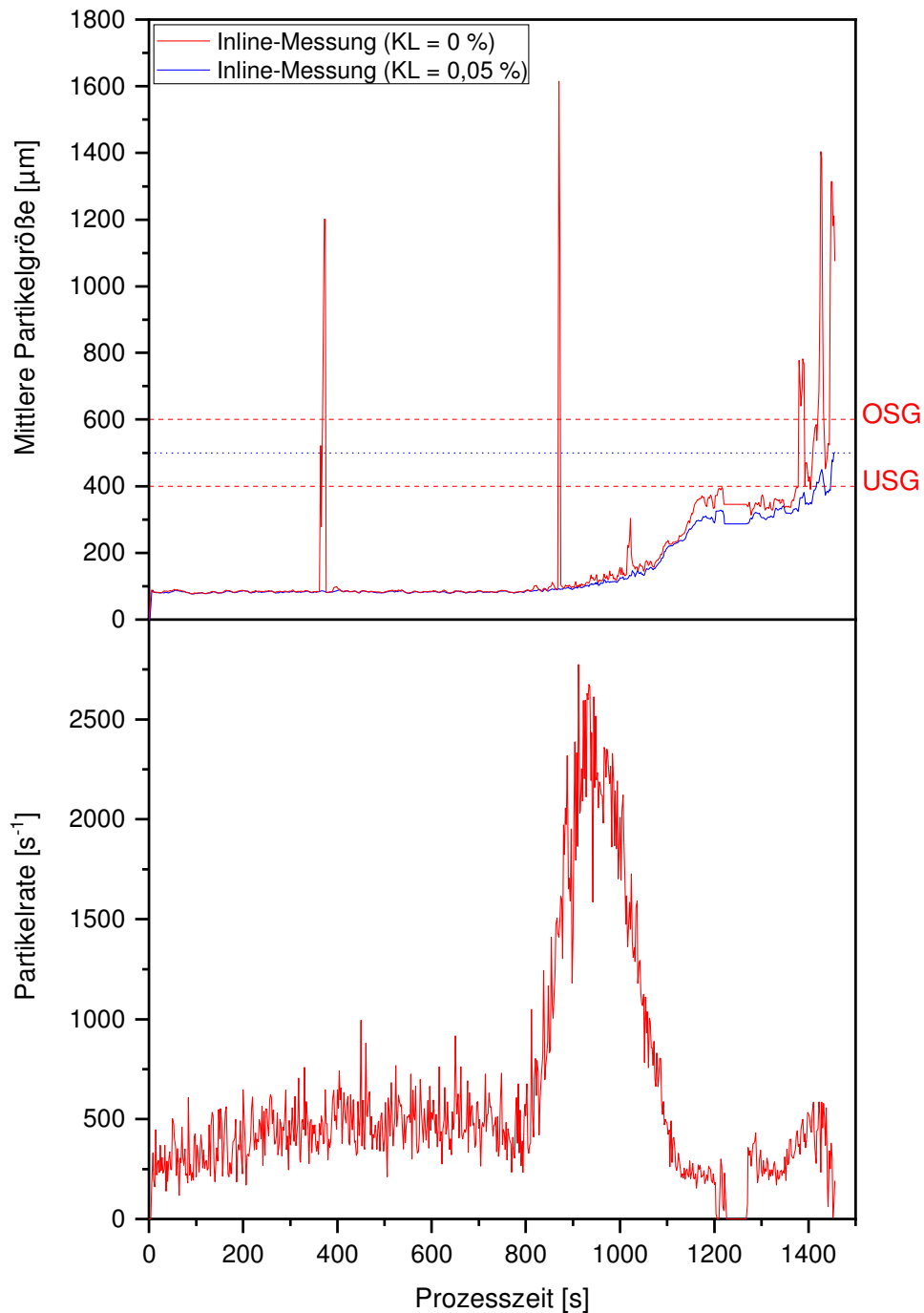


Abbildung 3-30: Verlauf der mittleren Partikelgröße (oben; mit und ohne Koinzidenzlevel) und der Partikelrate (unten) während der Schmelzgranulation im 60 L-Prozessbehälter im Technikummaßstab.

Anhand der mittleren Partikelgröße $d_{50,3}$ wurde der Schmelzgranulationsprozess bei Erreichen der Spezifikationsmitte von 500 μm beendet. Im Vergleich zum Kurvenverlauf im Labormaßstab (vgl. Abbildung 3-28, S. 91) ist zu erkennen, dass in der Aufwärmphase deutlich weniger Peaks feststellbar sind. Dies liegt daran, dass über die gesamte Prozessdauer hinweg mit konstanten Dispergiergasvolumenströmen gearbeitet wurde und die Partikelrate während des gesamten Prozesses erheblich niedriger war als im Labormaßstab. Die Ursache liegt in den Restriktionen hinsichtlich der Prozessparameter: Im Technikumsmaßstab ist die maximale Drehzahl des Hauptmischwerkzeugs auf 250 min^{-1} limitiert.

Interessanterweise ist im Kurvenverlauf ein Anstieg der Partikelrate bei gleichzeitigem Granulatkornaufbau im Anschluss an die Heizphase feststellbar. Eine Erklärung hierfür ist, dass mit steigender Produkttemperatur der Schmelzpunkt des Bindemittels erreicht wird und der Granulatkornaufbau einsetzt. Dadurch ändert sich kurzfristig das Bewegungsbild des Produktes im Mischer mit der Folge, dass der Eintritt der sich bildenden Agglomerate in die Sonde erleichtert wird, woraus ein Anstieg der Partikelrate resultiert.

Um eine Übertragbarkeit des Schmelzgranulationsprozesses in den Technikumsmaßstab zu belegen, erfolgt ein Vergleich der Partikelgrößenverteilungen bei Beendigung des jeweiligen Prozesses. Dadurch lässt sich feststellen, ob bei einer Maßstabsvergrößerung die im Labormaßstab festgelegten Spezifikationen hinsichtlich des $d_{50,3}$ -Wertes eingehalten werden können, wenn der Prozess anhand des $d_{50,3}$ -Wertes bei Erreichen der Zielpartikelgröße von 500 μm beendet wird.

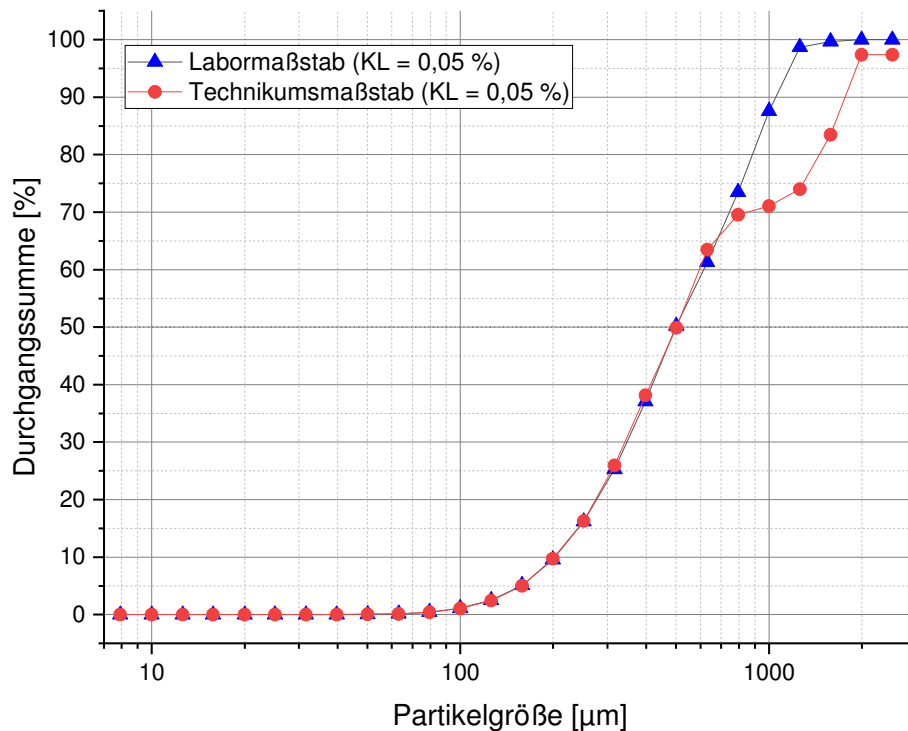


Abbildung 3-31: Vergleich der Durchgangssummenverteilungen der Inline-Messung im Labor- und Technikumsmaßstab bei Anwendung der Parsum-Sonde zur Prozesssteuerung.

In der Abbildung 3-31 sind die Durchgangssummenkurven dargestellt, die im Labor- und Technikumsmaßstab bei Erreichen der Zielpartikelgröße und gleichzeitiger Beendigung des Prozesses inline ermittelt wurden. Es ist zu erkennen, dass die Kurven für eine Partikelgröße bis zu 600 µm deckungsgleich verlaufen. Für größere Granulatpartikel (> 600 µm) weichen die Kurven voneinander ab. Im Technikumsmaßstab werden inline deutlich größere Partikel detektiert, die trotz des verwendeten Koinzidenzlevels nicht vollständig aus der Verteilung ausgeschlossen werden. Diese Abweichung kann jedoch vernachlässigt werden, da sie den für die Prozesssteuerung relevanten $d_{50,3}$ -Wert nicht beeinflusst.

Die Offline-Messung des fertigen Granulates lieferte einen $d_{50,3}$ -Wert von 486 µm (Abbildung 3-32, S. 99). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus dem Labormaßstab zeigt sich, dass bei einer Inline-Messung mit einem Koinzidenzlevel von 0,05 % der inline ermittelte $d_{50,3}$ -Wert von 501,2 µm durch die Offline-Analyse bestätigt werden kann.

Die Verwendung des Koinzidenzlevels 0,05 % ist die Basis für eine im Labormaßstab etablierte und in den Technikumsmaßstab übertragbare Echtzeitpartikelgrößenmessung.

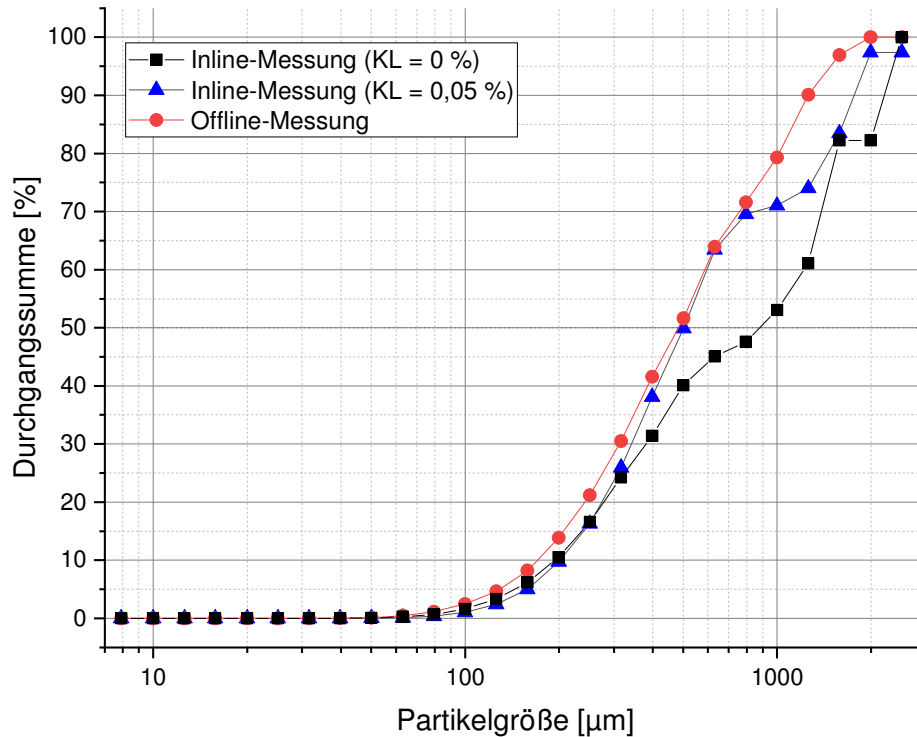


Abbildung 3-32: Vergleich der Durchgangssummenverteilungen der Inline- und Offline-Messung im Technikumsmaßstab bei Anwendung der Parsum-Sonde zur Prozesssteuerung.

3.5.4 Zusammenfassung

Die Eignung der Parsum-Sonde zur Prozesssteuerung von Schmelzgranulationsprozessen im Intensivmischer konnte erfolgreich demonstriert werden.

Im Labormaßstab wurde der Versuch der Prozesssteuerung an einer für die Prozessüberwachung scheinbar ungeeigneten Einbauparameterkombination durchgeführt, da hier bei einem temperaturgeführten Prozess ein scheinbarer $d_{50,3}$ -Wert deutlich oberhalb der oberen Spezifikationsgrenze von 600 µm festgestellt wurde. Es konnte anhand des Kurvenverlaufs gezeigt werden, dass der $d_{50,3}$ -Wert zuvor den Spezifikationsbereich durchläuft, weshalb sich diese Position besonders für die Prozesssteuerung qualifiziert.

Durch den Abbruch des Granulationsprozesses bei Erreichen einer mittleren Partikelgröße von 500 μm (Spezifikationsmitte) konnte ein Granulat hergestellt werden, das hinsichtlich seiner inline gemessenen Partikelgrößenverteilung sowie seiner offline gemessenen Partikelgrößenverteilung nahezu identisch ist.

Um den Endpunkt exakter bestimmen zu können, hat sich die Verwendung eines Koinzidenzlevels von 0,05 % bei einer Ringspeichergröße von 5000 Messwerten als geeignet erwiesen. Es resultiert ein geglätteter Kurvenverlauf, der eine eindeutige Endpunktbestimmung zulässt.

Im Anschluss daran wurde die Übertragbarkeit der Formulierung in den Technikumsmaßstab untersucht. Im Rahmen dieser Scale-up-Studie konnte gezeigt werden, dass die Parsum-Sonde erfolgreich in einer Technikumsanlage implementiert werden kann. Darüber hinaus wurde belegt, dass durch die Inline-Partikelgrößenmessung als steuerndes Element auf eine aufwändige Prozessentwicklung während des Scale-up verzichtet werden kann.

Der Vergleich der Partikelgrößenverteilung bei der Verwendung eines Koinzidenzlevels von 0,05 % im Labor- und Technikumsmaßstab liefert eine gute Übereinstimmung der $d_{50,3}$ -Werte zwischen Inline- und Offline-Messung.

4 Zusammenfassung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde die Eignung der auf dem erweiterten faseroptischen Ortsfilterverfahren basierenden Parsum-Sonde als PAT-Werkzeug zur Überwachung und Steuerung von Schmelzgranulationsprozessen im Intensivmischer untersucht. Die dabei gewonnenen Ergebnisse sollen dazu beitragen, ein tieferes Verständnis für die betrachteten Prozesse zu gewinnen.

Um überhaupt in einem Intensivmischer im Labormaßstab die Partikelgröße mittels der Parsum-Sonde messen zu können, mussten im Vorfeld erst die apparativen Voraussetzungen geschaffen werden. Da die Sonde zur Partikelvereinzelung einen erheblichen Verbrauch an Dispergiergas aufweist, musste sichergestellt werden, dass dieses Dispergiergas vollständig aus dem Prozessraum des Labormischers abgeführt werden kann, um einen drucklosen Betrieb sicherzustellen. Dies gelang über die Entlüftung des Prozessbehälters durch die Mantelfläche eines zylindrischen Behälteraufsatzes. Dadurch sind auf dem Behälterdeckel keine störenden Aufbauten wie z. B. ein Filter lokalisiert. So wird eine hohe Variabilität bei der Positionierung der Sonde im Prozessraum ermöglicht. Eine Vielzahl an Einbausituationen können untersucht werden.

Für die Überprüfung der Richtigkeit der Messergebnisse der Parsum-Sonde wurde ein zweistufiges Vorgehen gewählt.

Im ersten Schritt erfolgte die Kalibrierung der Sonde mittels des vom Sondenhersteller vorgesehenen Prüfgerätes. Diese konnte erfolgreich abgeschlossen werden. Eine Justierung der Sonde musste nicht erfolgen. In einem zweiten Schritt wurde die Kalibrierung unter Anwendung von sphärischen Referenzmaterialien durchgeführt. Diese sind für die Überprüfung von Messsystemen, die als Partikelmerkmal die Sehnenlänge bzw. die Sehnenlängenverteilung einer Partikelprojektion ermitteln, besonders geeignet. Grund hierfür ist, dass sich ihre kreisförmige Projektionsfläche in Abhängigkeit von der räumlichen Orientierung der Partikel nicht ändert. Für einen Kreis mit einem definierten Durchmesser kann die Sehnenlängenverteilung berechnet werden. Der $d_{50,3}$ -Wert der gemessenen Verteilung entspricht dabei in guter Näherung dem Durchmesser des Kreises. Die ermittelten Partikeldurchmesser liegen innerhalb des durch die jeweilige Standardabweichung um den Mittelwert des Referenzmaterials festgelegten Bereichs, wodurch die Richtigkeit der Messung belegt werden konnte.

Zur Findung einer geeigneten Modellformulierung für die Durchführung von Granulationsexperimenten wurde unter Berücksichtigung von Literaturdaten eine Rezeptur abgeleitet, die als hydrophiles Bindemittel Polyethylenglycol enthält. Dieses Bindemittel ist durch seinen Schmelzbereich (56-59 °C) für die Schmelzgranulation ideal.

Im Rahmen einer Überprüfung der prinzipiellen Machbarkeit der Inline-Partikelgrößenmessung mit der Parsum-Sonde konnte die Überlegenheit dieses Ansatzes gegenüber konventionellen Methoden zur Prozessüberwachung im Intensivmischer (z. B. elektrische Leistungsaufnahme, Granulierzeit und Produkttemperatur) demonstriert werden. Bei Durchführung von Granulationsexperimenten mit unterschiedlichen Bindemittelanteilen konnte gezeigt werden, dass die Parsum-Sonde in der Lage ist, Variationen in der Zusammensetzung der zu granulierenden Formulierung zu erfassen. Beim direkten Vergleich zwischen der Partikelgröße, repräsentiert durch den $d_{50,3}$ -Wert, und der elektrischen Leistungsaufnahme des Hauptmischwerkzeugs wurde deutlich, dass die Parsum-Sonde die Änderung der Partikelgröße mit steigendem Bindemittelanteil zuverlässig detektiert. Die elektrische Leistungsaufnahme hingegen zeigt nur geringe Unterschiede zwischen den gemessenen Werten bei unterschiedlichen PEG-Anteilen.

Darauf aufbauend wurden Experimente durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen den Einbauparametern „Einbauposition“, „Einbauwinkel“, „Abstand zur Behälterwand“ und „Abstand zum Hauptmischwerkzeug“ und der gemessenen Partikelgröße zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass diese lediglich von den Einbauparametern „Einbauposition“ und „Einbauwinkel“ abhängt, solange sich die Sonde stets im Produktbett befindet. Deshalb wurden die beiden übrigen Einbauparameter aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Besonders der Einbauwinkel hat sich als kritischer Parameter herausgestellt. Dieser ist dafür verantwortlich, in welchem Ausmaß Eintrittsöffnung der Parsum-Sonde vom Produkt angeströmt wird. Eine direkte Anströmung führt in den meisten Fällen zu einem vollständigen Zusetzen des Messvolumens. Eine weitere Prozessüberwachung ist so unmöglich. Aus diesem Grund wurden für weitere Granulationsexperimente sämtliche Einbauwinkel, bei denen eine direkte Anströmung des Messvolumens erfolgt, nicht verwendet.

Die Festlegung eines Bereichs für die finale Einbauparameterkombination zur Prozessüberwachung konnte so erfolgreich im Labormaßstab durchgeführt werden.

Zusätzlich wurden zwei weitere Bereiche ermittelt: In einem Bereich werden Partikel detektiert, die die gesetzte Spezifikation nicht erfüllen, da sie zu klein sind. Parameterkombinationen der Sondeneinbauparameter in diesem Bereich sind per se ungeeignet. In einem zweiten Bereich wurden während der Messung Partikel detektiert, die deutlich größer waren, als es die festgelegte obere Spezifikationsgrenze zulässt. Dieser Bereich ist für die spätere Prozesssteuerung interessant, da davon ausgegangen werden konnte, dass die Partikelgröße zu einem früheren Zeitpunkt die Spezifikation erfüllt haben muss.

Im Zuge der weiteren Untersuchungen zur Prozesssteuerung wurden Experimente in diesem für die Prozessüberwachung ungeeigneten Bereich durchgeführt. Am Beispiel der Parameterkombination mit der höchsten Abweichung der Inline-Messwerte zur zuvor mittels Offline-Messungen gesetzten Spezifikation wurden die entsprechenden Experimente wiederholt und mit der Parsum-Sonde gesteuert. Die Granulation wurde gestoppt, sobald die Parsum-Sonde eine mittlere Partikelgröße von 500 μm detektierte. Durch diesen Ansatz konnte eine deutliche Verkürzung der Prozesszeit im Vergleich zu der Prozessführung mittels der Produkttemperatur erzielt werden. Ein Vergleich der inline gemessenen Partikelgrößenverteilung und der offline ermittelten Verteilung zeigt eine gute Übereinstimmung und einen innerhalb der festgelegten Spezifikationsgrenzen liegenden $d_{50,3}$ -Wert von 519 μm . Die Eignung der Parsum-Sonde für den Zweck der Prozessüberwachung und für den Einsatz zur Prozesssteuerung konnte damit erfolgreich demonstriert werden.

Um die Eignung der Parsum-Sonde als Steuerungselement von Schmelzgranulationsprozessen auch im Technikumsmaßstab zu belegen, wurde ein Scale-up durchgeführt. Dabei wurde die im Labor ermittelte finale Einbauposition, an der die Eignung der Parsum-Sonde als Instrument zur Prozesssteuerung demonstriert wurde, verwendet. Abweichend vom Prozess im Labormaßstab wurde das Pulver im größeren Maßstab nicht durch den Energieeintrag durch das Hauptmischwerkzeug erwärmt, sondern unter Zuhilfenahme eines Thermostats und des doppelwandig ausgeführten Prozessbehälters mit einem Nennvolumen von 60 L. In Analogie zum Labormaßstab wurde der Prozess beendet, sobald mittels der Parsum-Sonde eine mittlere Partikelgröße von 500 μm erreicht wurde. Die gemessene Partikelgröße und Partikelrate in Abhängigkeit von der Prozesszeit bestätigen den aus dem Labormaßstab bekannten Verlauf. Der Vergleich der inline bestimmten Partikelgrößenverteilungen bei der Prozesssteuerung

im Labor- und Technikumsmaßstab zeigt, dass das Granulat hinsichtlich seiner Partikelgrößenverteilung nahezu identisch ist. Auch die Offline-Analyse belegt, dass das Granulat, das im Technikumsmaßstab hergestellt wurde, den festgelegten Anforderungen entspricht. Somit konnte der Scale-up erfolgreich durchgeführt und die Eignung der Sonde zur Prozesssteuerung im Technikumsmaßstab bewiesen werden.

5 Material und Methoden

5.1 Materialien

5.1.1 Referenzmaterialien

Die Kalibrierung der Parsum-Sonde erfolgt mit den Referenzmaterialien Duke Standards (ThermoFischer Scientific Particle Technology, Fermont, Kalifornien (USA)), deren exakte Bezeichnung sowie Spezifikationen in der folgenden Tabelle 5-1 zusammengefasst sind.

Tabelle 5-1: Verwendete Referenzmaterialien für die Kalibrierung der Parsum-Sonde.

Referenzmaterial	Nominale Größe	MW ± SD
4320A	200 µm	198 µm ± 6,8 µm
4350A	500 µm	500 µm ± 25,8 µm
4400A	1000 µm	1007 µm ± 48,8 µm

5.1.2 Hilfsstoffe und Bindemittel

Tabelle 5-2: Für die Schmelzgranulation verwendete Hilfsstoffe.

Formulierungsbestandteil	Handelsname	Lieferant	Charge
Kartoffelstärke (Ph. Eur.)	--	Fagron GmbH & Co. KG	12A04-N03
Polyethylenglycol 4000 (Ph. Eur.)	Macrogol 4000	Fagron GmbH & Co. KG	19B06-B04-359656
Mikrokristalline Cellulose (Ph. Eur.)	MC-101	Blanver Farmoquímica Ltda	135010001
α-Lactose-Monohydrat (Ph. Eur.)	GranuLac 200	Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG	21439

5.2 Methoden

5.2.1 Hochpräzisionsmessstifte / Prüfgerät VK 1

Zur „Grundkalibrierung“ der Parsum-Sonde wird das Prüfgerät VK1 (Parsum GmbH, Chemnitz, Deutschland) verwendet. Zentrales Element dieses Prüfgerätes sind drei, hinsichtlich ihres Durchmessers kalibrierte, Hochpräzisionsmessstifte mit nominalen Durchmessern von 150 µm, 1000 µm und 2000 µm, die auf dem Umfang einer rotierenden Scheibe angebracht sind. Die Sonde wird auf dem Prüfgerät so fixiert (siehe Abbildung 5-1), dass die Messstifte durch die Rotation der Scheibe das Messvolumen der zu überprüfenden Sonde passieren und deren Durchmesser vom Messsystem bestimmt wird. Anhand der bekannten Durchmesser der verwendeten Messstifte und der daraus resultierenden Partikelgrößeninformation kann die vollständige Funktionsfähigkeit der optischen und elektronischen Komponenten sowie der Messsoftware überprüft werden. Von Seiten des Sondenherstellers ist spezifiziert, dass die maximale Abweichung der Messwerte $\pm 3\%$ vom nominalen Durchmesser der Messstifte betragen darf. Sollten die gemessenen Werte nicht innerhalb dieser Grenze liegen, kann das Messsystem durch Eingabe der gemessenen Werte in der Kalibrieroption des Messprogramms softwareseitig justiert werden.

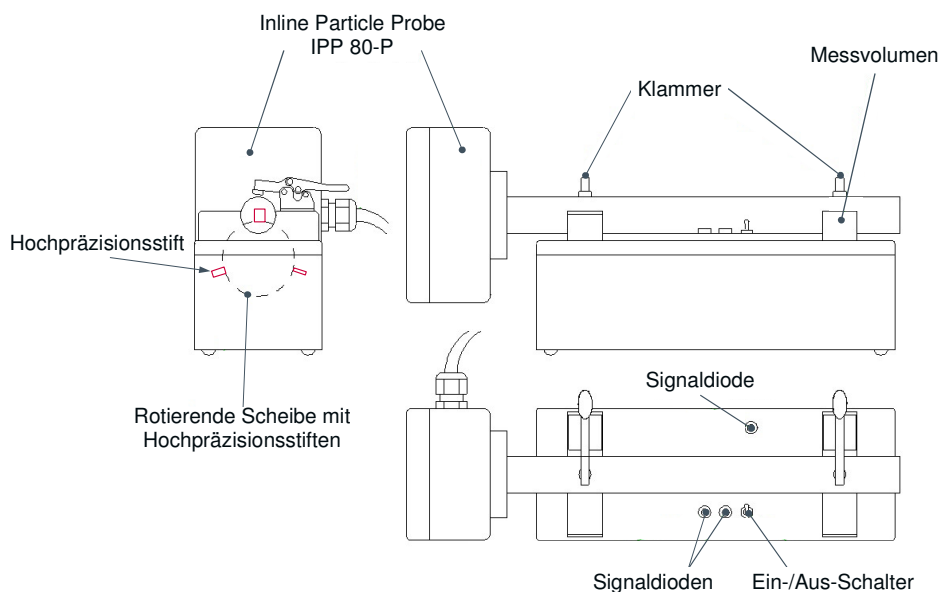


Abbildung 5-1: Schematische Darstellung des Prüfgerätes VK1 zur Kalibrierung und Justage der Messsonde IPP 80-P (Quelle: Parsum GmbH, Chemnitz, Deutschland).

5.2.2 Statistische Versuchsplanung

Die Erstellung und Auswertung der statistischen Versuchspläne wurden mit der Software STAVEX 8.1 (Aicos Technologies AG, Basel, Schweiz) durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei unterschiedliche Versuchspläne verwendet:

Ein D-optimaler Versuchsplan ist besonders dann geeignet, wenn klassische Versuchspläne (z. B. vollfaktorielle Versuchspläne) nicht anwendbar sind. Dies ist häufig der Fall, wenn sich die Faktoren in den zu untersuchenden Faktorstufen unterscheiden oder qualitative und quantitative Faktoren in einem Versuchsplan Berücksichtigung finden müssen.

Zudem wurde ein vollfaktorielles Versuchsdesign herangezogen, die Einzelversuche in Blöcken zusammengefasst und nacheinander abgearbeitet. Der Vorteil von vollständig faktoriellen Versuchsplänen ist ein hoher Erkenntnisgewinn im untersuchten Versuchsraum. Jedoch steigt mit der Anzahl an Faktoren der Versuchsumfang deutlich an. Es ist zudem möglich, dem vollfaktoriellen Versuchsplan weitere Experimente hinzuzufügen, um den zu untersuchenden Parameterraum zu erweitern und noch aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten. Dies ist bei einem D-optimalen Versuchsplan nicht möglich, da die Versuchspunkte durch einen Algorithmus fest vorgegeben sind.

5.2.3 Inline-Partikelmesssystem

5.2.3.1 Parsum IPP 80-P

In der vorliegenden Arbeit wird die auf dem erweiterten faseroptischen Ortsfilterverfahren basierende Inline-Partikelmesssonde Parsum IPP 80-P (Parsum GmbH, Chemnitz, Deutschland) verwendet. Diese unterscheidet sich von der Standardausführung durch einen auf 500 mm verlängerten Sondenstab. Durch diese Modifikation ist die Sonde neben dem Labormaßstab auch im Technikumsmaßstab einsetzbar.

Das Funktionsprinzip des Messsystems ist im Kapitel 1.3.1 (Seite 19) ausführlich beschrieben.

5.2.3.2 Inline-Partikeldispergierung

Für die Vereinzelung der Partikel, auch als Partikeldispergierung oder nur Dispergierung bezeichnet, wird der Inline-Dispergierer D24 (Parsum GmbH, Chemnitz, Deutschland) verwendet. Dieser wird mittels einer Schraube im Messvolumen der Sonde fixiert und über den externen und internen Luftkanal und eine speziell dafür vorgesehene Pneumatikeinheit (vgl. Kapitel 1.3.2) mit der zur Partikelvereinzelung notwendigen Druckluft versorgt.

Für die Inline-Dispergierung empfiehlt der Sondenhersteller einen Volumenstrom von $20 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ für den internen und $3 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ für den externen Luftkanal. Der Vordruck ist variabel einstellbar, darf aber einen Druck von 6 bar nicht überschreiten (Herstellervorgabe der Parsum GmbH). Sofern Änderungen an den Volumenströmen vorgenommen werden, ist das Ausgangsverhältnis (20:3) stets beizubehalten, um die Strömungssituation in der Dispergierereinheit und damit ihre Funktionsfähigkeit nicht zu beeinträchtigen.

5.2.3.3 Auswertung

Für die Steuerung und Auswertung des Messvorgangs mit der Parsum-Sonde wird die spezifisch hierfür vorgesehene Software IPP V8.01 (Parsum GmbH, Chemnitz, Deutschland) verwendet. Mit ihr können bis zu vier Sonden an einem Mess-PC betrieben werden. Alternativ können die von einer Sonde gelieferten Messdaten auf den verbleibenden drei Kanälen unterschiedlich ausgewertet werden, um eine softwareseitige Anpassung des Messsystems an die jeweiligen Prozessbedingungen vornehmen zu können.

Für die Auswertung der Messdaten wurden in dieser Arbeit die folgenden Softwareeinstellungen verwendet und teilweise angepasst:

Ringspeichergröße

Bei dem Ringspeicher handelt es sich um eine dynamische Stichprobe, die zur laufenden Berechnung der Partikelgröße sowie ihrer Verteilung herangezogen wird.

Die gemessenen Daten jedes einzelnen Partikels werden kontinuierlich in diesem Speicher abgelegt. Sobald die Kapazität des Ringspeichers erreicht ist, werden die

Daten der älteren durch die neu gemessenen Partikeldata nach dem first-in-first-out-Prinzip ersetzt. Dadurch wird kontinuierlich stets die aktuelle und gleitende Partikelgrößenverteilung berechnet.

Eine kleine Ringspeichergröße führt unweigerlich zu einer erhöhten Dynamik der Ergebnisse, wohingegen eine große Ringspeicherkapazität eine Glättung der Messung bewirkt. Der Nachteil eines großen Ringspeichers besteht in der längeren Reaktionszeit, da Änderungen im Prozess erst verzögert festgestellt werden können.

Grundsätzlich gilt, dass mit einer Erhöhung der Ringspeichergröße, also einer Erhöhung des Stichprobenumfangs, die statistische Sicherheit der Messung zunimmt.

Koinzidenzlevel

Koinzidenzen treten vermehrt dann auf, wenn die Partikelkonzentration im Messvolumen der Sonde erhöht ist. Konkret handelt es sich bei den sogenannten „Koinzidenzeffekten“ um ein Phänomen, das wie folgt entsteht: Mindestens zwei Partikel passieren zur gleichen Zeit auf versetzten Flugbahnen eine gedachte Linie im Messvolumen der Sonde. Durch eine teilweise Überschneidung der Projektionsflächen werden beide Partikel vom Messsystem optisch als ein großer Partikel wahrgenommen. Im Ergebnis wird die gemessene Verteilungsfunktion in Richtung größerer Partikel verschoben.

Dieses Phänomen der Koinzidenzen kann mit dem Softwareparameter „Koinzidenzlevel“ weitestgehend reduziert werden. Dieser Auswerteparameter gibt einen prozentualen Schwellenwert für jede Klasse der Anzahlverteilung vor, bei dessen Überschreitung davon ausgegangen wird, dass keine oder nur eine unwesentliche Anzahl dieser Effekte vorliegen. Die Partikelgrößeninformationen in der jeweiligen Klasse der Q_0 -Verteilung werden bis zu diesem Schwellenwert nicht berücksichtigt.

Loading

Mit steigender Partikelkonzentration im Messvolumen der Sonde steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der beschriebenen Koinzidenzeffekte.

Durch diesen Softwareparameter wird ein prozentualer Grenzwert festgesetzt, bei dessen Überschreitung die dazugehörige Datenerfassung nicht zur weiteren Auswertung verwendet, sondern verworfen wird, da die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Koinzidenzen erhöht ist. Die Kontinuität der Messung bleibt dadurch unberührt.

In der vorliegenden Arbeit wird bzgl. des Loadings mit einem Wert von 30 % gearbeitet, der sich aus den Standardeinstellungen der Messsoftware ergibt.

5.2.4 Probenteilung

Um die fertigen Granulate einer Charakterisierung hinsichtlich ihrer Partikelgröße unterziehen zu können, findet eine Probenteilung statt. Hierfür wird der Riffelteiler Haver RT 12,5 (Haver & Boecker OHG, Oelde, Deutschland) verwendet und die zu analysierende Charge geteilt, bis eine Probenmenge von 25 g erreicht wird. Diese wird im Anschluss offline mittels der Parsum-Sonde analysiert.

5.2.5 Offline-Analyse mit der Parsum-Sonde

Für die Offline-Applikation der Parsum-Sonde wird der in der Abbildung 5-2 skizzierte Versuchsaufbau verwendet. Dabei wird die zu analysierende Probe über den Vibrationsförderer DR (Retsch GmbH, Haan, Deutschland) der Parsum-Sonde zugeführt, von dieser analysiert und im Anschluss aufgefangen.

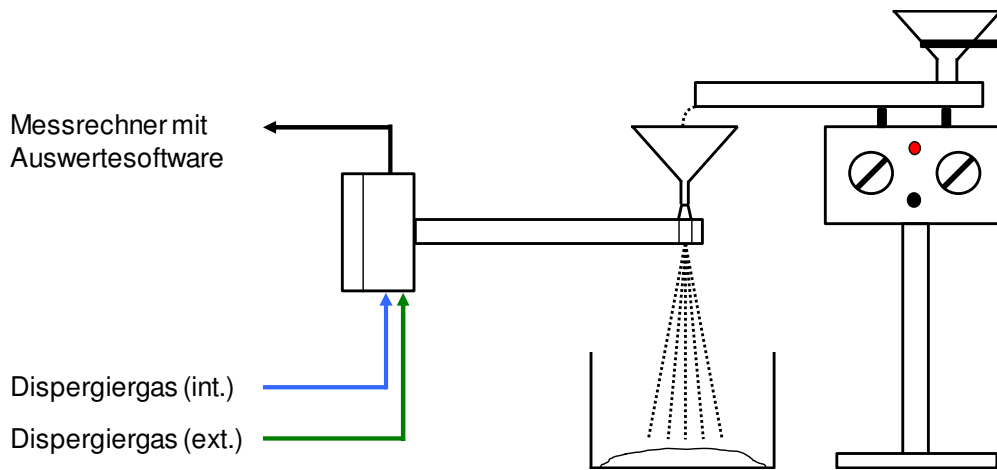


Abbildung 5-2: Darstellung des experimentellen Aufbaus zur Offline-Partikelgrößenbestimmung mit der Parsum-Sonde.

Um Verlusten vorzubeugen, kann bei kleinen Probengrößen auf die Verwendung des Vibrationsförderers verzichtet werden und die Probe direkt, z. B. unter Zuhilfenahme eines Spatels, in das Messvolumen der Parsum-Sonde gegeben werden, in welches sie bei Standardeinstellung für die Volumenströme des Dispergiertgases ($20 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ (int.) und $3 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ (ext.) bei einem Vordruck von 1,5 bar) gesogen wird. Die Anwendung des Reinigungsimpulses ist bei der Analyse von trockenen Pulvern nicht notwendig. Die folgende Tabelle 5-3 fasst die verwendeten Softwareparameter bei der Offline-Nutzung der Parsum-Sonde zusammen.

Tabelle 5-3: Zusammenfassung der Softwareparameter bei der Offline-Messung der Referenzmaterialien zur Kalibrierung der Parsum-Sonde.

Parameter	Einstellung
Ringspeichergröße	4.000.000
Max. Loading	30 %
Abtastrate	5 MHz

Die Ringspeichergröße wurde auf den Maximalwert von 4.000.000 Messwerten eingestellt, um sicherzustellen, dass alle gemessenen Partikel, die in der Probe enthalten

sind, in die Auswertung miteinbezogen werden. Die Abtastrate ergibt sich durch die Wahl der verwendeten Dispergiereinheit D24 in der Messsoftware IPP V8.01 (Parsum GmbH, Chemnitz, Deutschland). Als maximales Loading werden 30 % gemäß den Standardeinstellungen der Messsoftware verwendet.

5.3 Anlagen

5.3.1 Intensivmischer P1-6

Sämtliche Untersuchungen im Labormaßstab werden im Intensivmischer Diosna P1-6 (Diosna Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Deutschland) durchgeführt. Verwendet wird ein doppelwandig ausgeführter Prozessbehälter mit einem Nennvolumen von 6 L. Zur Übertragung von Prozessdaten wie der elektrischen Leistungsaufnahme verfügt der Intensivmischer P1-6 über eine Ethernet-Schnittstelle. Dadurch lassen sich Daten an einen Messrechner übertragen und dort darstellen. Hierfür wird die Human-Machine-Interface-Software, kurz HMI-Software, Wonderware InTouch (Schneider Electric Software Germany GmbH, Walldorf, Deutschland) zusammen mit einer speziell für den verwendeten Mischertyp programmierten Bedienoberfläche eingesetzt.

5.3.2 Intensivmischer P10-60

Untersuchungen im Technikumsmaßstab werden in der Technikumsanlage P10-60 (Diosna Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Deutschland) durchgeführt. Der verwendete Prozessbehälter hat ein Nennvolumen von 60 L und ist doppelwandig ausgeführt. Zur Temperierung des Behälters wird das Heizgerät STW 1-12-30-TKN7 (single Temperiertechnik GmbH, Hochdorf, Deutschland) verwendet.

Die Datenaufzeichnung und Darstellung erfolgen über die in der Maschine integrierte Steuerung. Ein zusätzlicher Mess-PC ist hierfür nicht notwendig.

6 Literaturverzeichnis

- Abberger, T., Seo, A. & Schæfer, T. (2002). *The effect of droplet size and powder particle size on the mechanisms of nucleation and growth in fluid bed melt agglomeration*. International Journal of Pharmaceutics. 249(1-2), S. 185–197.
- Aizu, Y. und Asakura, T. (2006). *Spatial Filtering Velocimetry - Fundamentals and Applications*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Alkhatib, A. (2015). *The Study of Mixing and Initial Granule Formation During High Shear Granulation of Pharmaceutical Powders*. Dissertation. University of Western Ontario, London.
- Allen, T. (1990). *Particle Size Measurement*. 4. Aufl. London: Chapman and Hall.
- Alleva, D. S. und Schwartz, J. B. (1986). *Granulation rheology I: Equipment design and preliminary testing*. Drug Development and Industrial Pharmacy. 12(4), S. 471–487.
- Aoki, H., Iwao, Y., Uchimoto, T., Noguchi, S., Kajihara, R., Takahashi, K., Ishida, M., Terada, Y., Suzuki, Y. & Itai, S. (2015). *Fine granules showing sustained drug release prepared by high-shear melt granulation using triglycerin full behenate and milled microcrystalline cellulose*. International Journal of Pharmaceutics. 478(2), S. 530–539.
- Bjorn, N. I., Jansson, A. & Karlsson M. (2005). *Empirical to mechanistic modeling in high shear granulation*. Chemical Engineering Science. 60(14), S. 3795–3803.
- Campisi, B., Vojnovich, D., Chicco, D. & Phan-Tan-Luu, R. (1999). *Melt granulation in a high shear mixer: optimization of mixture and process variables using a combined experimental design*. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. 48(1), S. 59–70.
- Cavinato, M. (2011). *High Shear Wet Granulation: Process Understanding and Scale Up*. Dissertation. Universität Padua, Padua.

- Chandra, S., Gopi, S., alex, B. o., elsayed, O. n. & pavan, O. C. (2013). *Design and in vitro evaluation studies of diclofenac sodium floating matrix tablets by melt granulation technique*. Int. Res. J. Pharm. 4(5), S. 150–154.
- Chansanroj, K. und Betz, G. (2010). *Sucrose esters with various hydrophilic-lipophilic properties: novel controlled release agents for oral drug delivery matrix tablets prepared by direct compaction*. Acta Biomaterialia. 6(8), S. 3101–3109.
- Chitu, T. M., Oulahna, D. & Hemati, M. (2011). *Wet granulation in a laboratory-scale high shear mixer: Effect of chopper presence, design and impeller speed*. Powder Technology. 206(1-2), S. 34–43.
- Daniels, R. und Karwoth, R. (1998). *Optical Reflectance Measurement (ORM). A novel approach for particle size measurement on highly concentrated dispersions*. In: Müller, R. H., Benita, S. & Böhm, B. H. (Hrsg.): Emulsions and Nanosuspensions for the Formulation of Poorly Soluble Drugs. 1. Aufl. Stuttgart: Medpharm, S. 237–256.
- Deutsches Institut für Normung (2006). *Darstellung der Ergebnisse von Partikelgrößenanalysen*. Teil 2: Berechnung von mittleren Partikelgrößen/-durchmessern und Momenten aus Partikelgrößenverteilungen (DIN ISO 9276-2:2006-2).
- Duru, C., Boudeville, P., Delalonde, M. & Farah, N. (2004). *Melt granulation with glyceryl palmitostearate to obtain taste-masked acetaminophen*. Annales Pharmaceutiques Francaises. 62(3), S. 186–192.
- Eckert, C. (2014). *Schmelzgranulierung mit Triglyceriden zur Herstellung geschmacksverbesserter, kindgerechter Arzneizubereitungen*. Dissertation. Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf.
- Eliassen, H., Kristensen, G. H. & Schæfer, T. (1999). *Growth mechanisms in melt agglomeration with low viscosity binder*. International Journal of Pharmaceutics. 186(2), S. 149–159.
- Eliassen, H., Schæfer, T. & Kristensen, G. H. (1998). *Effects of binder rheology on melt agglomeration in a high shear mixer*. International Journal of Pharmaceutics. 176(1), S. 73–83.

- Ennis, B. J., Tardos, G. I. & Pfeffer, R. (1991). *A microlevel-based characterization of granulation phenomena*. Powder Technology. 65(1-3), S. 257–272.
- Etzler, F. und Sanderson, M. (1995). *Particle size analysis: a comparative study of various methods*. Particle & Particle Systems Characterization. 12(5), S. 217–224.
- Europäisches Arzneibuch (2017). 9. Ausgabe. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- European Medicines Agency (2016). *Guideline on process validation for finished products — Information and data to be provided in regulatory submissions*.
- Evrard, B., Amighi, K., Beten, D., Delattre, L. & Moës, A. J. (1999). *Influence of Melting and Rheological Properties of Fatty Binders on the Melt Granulation Process in a High-Shear Mixer*. Drug Development and Industrial Pharmacy. 25(11), S. 1177–1184.
- Foltmann, F. (2015). *Filmdickenbestimmung mittels in-line Raman Spektroskopie während der Pelletbeschichtung*. Dissertation. Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf.
- Foltmann, F., Knop, K., Kleinebudde, P. & Pein, M. (2014). *In-line spatial filtering velocimetry for particle size and film thickness determination in fluidized-bed pellet coating processes*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 88(3), S. 931–938.
- Food and Drug Administration (2004a). *Guidance for Industry: PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*.
- Food and Drug Administration (2004b). *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century — A Risk-Based Approach*.
- Gruber, U. & Klein, W. (Hrsg.) Gruber, U.; Klein, W. (2011). *Handbuch Validierung in der Analytik*. 2. überarb. und erg. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH.
- Hamdani, J., Moës, A. J. & Amighi, K. (2002). *Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process*. International Journal of Pharmaceutics. 245(1-2), S. 167–177.

- Hartung, A. (2011). *Prozess Analytische Technologien "PAT" zur Optimierung von Wirbelschichtgranulationsprozessen*. Dissertation. Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.
- Huang, J., Kaul, G., Utz, J., Hernandez, P., Wong, V., Bradly, D. & Nagi, Arwinder, O'Grady, Des (2010). *A PAT Approach to improve Process Understanding of High Shear Wet Granulation Through In-Line Particle Measurement Using FBRM C35*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 99(7), S. 3205–3212.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2005). *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2009). *Pharmaceutical Development Q8(R2)*.
- Iveson, S. M., Litster, J. D., Hapgood, K. & Ennis, B. J. (2001). *Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review*. *Powder Technology*. 117(1-2), S. 3–39.
- Kamiske, G. F. und Brauer, J.-P. (2011). *Qualitätsmanagement von A–Z*. 7. Aufl. München: Hanser Fachbuch.
- Kessler, R. W. (2006). *Strategien für wissensbasierte Produkte und Verfahren*. In: Kessler, R. W. (Hrsg.): *Prozessanalytik - Strategien und Fallbeispiele aus der industriellen Praxis*. 1. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH, S. 1–23.
- Kessler W. (2007). *Multivariate Datenanalyse für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik*. Weinheim. 1. Aufl.: Wiley-VCH.
- Kivikero, N. (2010). *Granulation in Miniaturised Fluid Bed Using Electrostatic Atomisation*. Dissertation. University of Helsinki, Helsinki.
- Kowalski, J., Kalb, O., Joshi, Y. M. & Serajuddin, A. T. (2009). *Application of melt granulation technology to enhance stability of a moisture sensitive immediate-release drug product*. *International Journal of Pharmaceutics*. 381(1), S. 56–61.

- Kristensen, H. G. (1995). *Particle Agglomeration*. In: Ganderton, D., Jones, T. & McGinity, J. (Hrsg.): *Advances in Pharmaceutical Sciences*. London: Academic Press, S. 221–272.
- Kromidas, S. (2011). In: Gruber, U. & Klein, W. (Hrsg.): *Handbuch Validierung in der Analytik*. 2. überarb. und erg. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH.
- Kukec, S., Dreu, R., Vrbanec, T., Srčić, S. & Vrečer, F. (2012). *Characterization of agglomerated carvedilol by hot-melt processes in a fluid bed and high shear granulator*. *International Journal of Pharmaceutics*. 430(1-2), S. 74–85.
- Lakshman, J. P., Kowalski, J., Vasanthavada, M., Tong, W.-Q., Joshi, Y. M. & Serajuddin, A. T. (2011). *Application of melt granulation technology to enhance tableting properties of poorly compactible high-dose drugs*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 100(4), S. 1553–1565.
- Leuenberger, H. (1982). *Granulation, new techniques*. *Pharm Acta Helv.* 25, S. 72–82.
- Lipsanen, T., Närvänen, T., Räikkönen, H., Antikainen, O. & Yliruusi, J. (2008). *Particle size, moisture, and fluidization variations described by indirect in-line physical measurements of fluid bed granulation*. *AAPS PharmSciTech*. 9(4), S. 1070–1077.
- Litster, J. D., Hapgood, K., Michaels, J. N., Sims, A., Roberts, M. & Kameneni, S. K. (2002). *Scale-up of mixer granulators for effective liquid distribution*. *Powder Technology*. 124, S. 272–280.
- Lowenthal, W. (1973). *Mechanism of action of tablet disintegrants*. *Pharm Acta Helv.* 48, S. 589–609.
- Mangal, H. (2018). *Implementierung der Trockengranulation in eine kontinuierliche Produktionsanlage für feste Arzneiformen*. Dissertation. Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf.
- Mangal, H., Kirsolak, M. & Kleinebudde, P. (2016). *Roll compaction/dry granulation*. Suitability of different binders. *International Journal of Pharmaceutics*. 503(1-2), S. 213–219.

- Marks, A. M. und Sciarra, J. J. (1968). *Effect of Size on Other Physical Properties of Granules and Their Corresponding Tablets*. Journal of Pharmaceutical Sciences. 57(3), S. 497–504.
- Moraga, S. V., Villa, M. P., Bertín, D. E., Cotabarren, I. M., Piña, J., Pedernera, M. & Bucalá, V. (2015). *Fluidized-bed melt granulation*. The effect of operating variables on process performance and granule properties. Powder Technology. 286, S. 654–667.
- Naito, M., Hayakawa, O., Nakahira, K., Mori, H. & Tsubaki, J. (1998). *Effect of particle shape on the particle size distribution measures with commercial equipment*. Powder Technology. 100(1), S. 52–60.
- Närvänen, T. (2009). *Particle Size Determination during Fluid Bed Granulation — Tools for Enhanced Process Understanding*. Dissertation. University of Helsinki, Helsinki.
- Närvänen, T., Lipsanen, T., Antikainen, O., Räikkönen, H., Heinämäki, J. & Yliruusi, J. (2009). *Gaining Fluid Bed Process Understanding by In-Line Particle Size Analysis*. Journal of Pharmaceutical Sciences. 98(3), S. 1110–1117.
- Ochoa, L., Igartua, M., Hernández, R. M., Gascón, A. R., Solinis, M. A. & Pedraz, J. L. (2011). *Novel extended-release formulation of lovastatin by one-step melt granulation: In vitro and in vivo evaluation*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 77(2), S. 306–312.
- Papp, M. K., Pujara, C. P. & Pinal Rodolfo (2008). *Monitoring of High-shear Granulation using Acoustic Emission: Predicting Granule Properties*. J Pharm Innov. 3, S. 113–122.
- Passerini, N., Albertini, B., González-Rodríguez, M. L., Cavallari, C. & Rodriguez, L. (2002). *Preparation and characterisation of ibuprofen–poloxamer 188 granules obtained by melt granulation*. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 15(1), S. 71–78.
- Passerini, N., Calogerà, G., Albertini, B. & Rodriguez, L. (2010). *Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes*. International Journal of Pharmaceutics. 391(1-2), S. 177–186.

- Patel, N. R. und Hopponen, R. E. (1966). *Mechanism of action of starch as a disintegrating agent in aspirin tablets*. J Pharm Sci. 55, S. 1065–1068.
- Perissutti, B., Newton, J. M., Podczek, F. & Rubessa, F. (2002). *Preparation of extruded carbamazepine and PEG 4000 as a potential rapid release dosage form*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 53(1), S. 125–132.
- Petrak, D. (2002). *Simultaneous Measurement of Particle Size and Particle Velocity by the Spatial Filtering Technique*. Particle & Particle Systems Characterization. 19(6), S. 391–400.
- Petrak, D., Dietrich, S., Eckardt, G. & Köhler, M. (2011). *In-Line particle sizing for real-time process control by fibre-optical spatial filtering technique (SFT)*. Advanced Powder Technology. 22(2), S. 203–208.
- Petrak, D., Dietrich, S., Eckardt, G. & Köhler, M. (2015). *Two-dimensional particle shape analysis from chord measurement to increase accuracy of particle shape determination*. Powder Technology. 284, S. 25–31.
- Petrak, D., Eckardt, G., Dietrich, S., Köhler, M., Wiegel, D., Wolf, B., Priese, F. & Jacob, M. (2018). *In-line measurement of layer thickness, agglomerate fraction and spray drying during pellet coating in the fluidized bed*. Pharm. Ind. 80(2), S. 262–270.
- Plitzko, M. und Dietrich, S. (2010). *Optimale Prozessführung im Wurster-Coating: Eine Herausforderung für die Inline-Partikelmessung*. Chemie, Anlagen und Verfahren. 5, S. 16–18.
- Rantanen, J., Wikstrom, H. & Turner, R. (2005). *Use of in-line near-infrared spectroscopy in combination with chemometrics for improved understanding of pharmaceutical processes*. Anal Chem. 77(2), S. 556–563.
- Reimers, T., Thies, J., Dietrich, S., Quodbach, J. & Pein-Hackelbusch, M. (2019). *Evaluation of in-line particle measurement with an SFT-probe as monitoring tool for process automation using a new time-based buffer approach*. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 128, S. 162–170.
- Reitz, C. (2007). *Extrudierte Fettmatrizes mit retardierter Wirkstofffreigabe*. Dissertation. Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf.
-

- Royce, A., Suryawanshi, J., Shah, U. & Vishnupad, K. (1996). *Alternative Granulation Technique: Melt Granulation*. Drug Development and Industrial Pharmacy. 22(9 & 10), S. 917–924.
- Schæfer, T. (2001). *Growth mechanisms in melt agglomeration in high shear mixers*. Powder Technology. 117(1-2), S. 68–82.
- Schæfer, T., Holm, P. & Kristensen, G. H. (1990). *Melt Granulation on a laboratory scale high shear mixer*. Drug Development and Industrial Pharmacy. 16(8), S. 1249–1277.
- Schæfer, T. und Mathiesen, C. (1996a). *Melt pelletization in a high shear mixer. IX. Effects of binder particle size*. International Journal of Pharmaceutics. 139(1-2), S. 139–148.
- Schæfer, T. und Mathiesen, C. (1996b). *Melt pelletization in a high shear mixer. VII. Effects of product temperature*. International Journal of Pharmaceutics. 134(1-2), S. 105–117.
- Schæfer, T. und Mathiesen, C. (1996c). *Melt pelletization in a high shear mixer. VIII. Effects of binder viscosity*. International Journal of Pharmaceutics. 139(1-2), S. 125–138.
- Schæfer, T., Taagegaard, B., Thomsen, L. J. & Kristensen, G. H. (1993). *Melt pelletization in a high shear mixer. IV. Effects of process variables in a laboratory scale mixer*. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 1(3), S. 125–131.
- Schepky, G. (1991). *Granulate*. In: Nürnberg, E. & Surmann, P. (Hrsg.): Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Band 2: Methoden. 5. Aufl. Berlin: Springer-Verlag, S. 722–742.
- Schmerwitz, F. (1999). *Chargenkristallisation und Wachstumsdispersion — Experimentelle und theoretische Untersuchungen*. Dissertation. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale.
- Schmidt-Lehr, S., Moritz, H.-U. & Jürgens, K. C. (2007). *Online-Kontrolle der Partikelgröße während einer Wirbelschichtgranulation*. Untersuchung einer neuartigen Lasersonde zur besseren Kontrolle des Partikelwachstums in der Wirbelschichtgranulation. Pharm. Ind. 69(4), S. 478–484.

- Scott, A. C., Hounslow, M. J. & Instone, T. (2000). *Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation*. Powder Technology. 113, S. 205–213.
- Seidenberger, T. (2011). *Sucrose ester stearates, amphiphilic matrix systems for the formulation of sustained release preparations*. Dissertation. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale.
- Seo, A., Holm, P., Kristensen, H. G. & Schæfer, T. (2003). *The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer*. International Journal of Pharmaceutics. 259(1-2), S. 161–171.
- Seo, A. und Schæfer, T. (2001). *Melt agglomeration with polyethylene glycol beads at a low impeller speed in a high shear mixer*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 52(3), S. 315–325.
- Silva, A. F., Burggraeve, A., Denon, Q., van der Meeren, P., Sandler, N., van den Kerkhof, T., Hellings, M., Vervaet, C., Remon, J. P. & Lopes, J. A. (2013). *Particle sizing measurements in pharmaceutical applications: Comparison of in-process methods versus off-line methods*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 85(3), S. 1006–1018.
- Solanki, H. K. (2016). *Encapsulation Process in Granulation Technology*. In: Mishra, M. (Hrsg.): Handbook of Encapsulation and Controlled Release. Boca Raton (Florida, USA): CRC Press, S. 386–410.
- Stöckel, P., Dietrich, S. & Petrak, D. (2013). *Inline-Partikelmessung in der Wirbelschicht*. Einsatz einer Inline-Partikelsonde zur Überwachung der Partikelgrößenverteilung bei der Sprühgranulation in Wirbelschichtanlagen. Pharm. Ind. 75(11), S. 1824–1832.
- Straßberger, F. und Diller, M. (2009). *Process Analytical Technology (PAT) im behördlichen Umfeld*. Pharm. Ind. 71(9), S. 1540–1543.
- Szűts, A. (2008). *Study of the Applicability of Sucrose Esters in Hot-Melt Technology*. Dissertation. University of Szeged, Szeged (Ungarn).
- Szűts, A. und Szabó-Révész, P. (2012). *Sucrose esters as natural surfactants in drug delivery-systems — A mini-review*. International Journal of Pharmaceutics. 433(1-2), S. 1–9.

- Tardos, G. I., Khan, M. I. & Mort, P. R. (1997). *Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders*. Powder Technology. 94(3), S. 245–258.
- Thies, R. (1999). *Schmelzpelletierung eines hygroskopischen Arzneistoffs in einem Schnellmischer*. Dissertation. Christian-Albrechts-Universität, Kiel.
- Thies, R. und Kleinebudde, P. (1999). *Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer*. Part 1. Influence of process variables. International Journal of Pharmaceutics. 188(2), S. 131–143.
- Thies, R. und Kleinebudde, P. (2000). *Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer*. Part 2. Mutual compensation of influence variables. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 10(2), S. 103–110.
- Thomsen, L. J., Schæfer, T., Sonnergaard, J. M. & Kristensen, H. G. (1993). *Prolonged release matrix pellets prepared by melt pelletization. I. Process variables*. Drug Development and Industrial Pharmacy. 19(15), S. 1867–1887.
- Tonnellier, J. (2008). *Online-Überwachung der Granulateigenschaften Wassergehalt und Partikelgröße in der Wirbelschicht mit der NIR-VIS-Spektroskopie und Untersuchungen zur Porosität von Granulaten mit der Quecksilberporosimetrie*. Dissertation. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn.
- Underwood, E. E. (1970). *Quantitative Stereology*. Reading (Massachusetts (USA)): Addison-Wesley Publishing Company.
- van Melkebeke, B., Vermeulen, B., Vervaet, C. & Remon, J. P. (2006). *Melt granulation using a twin-screw extruder. A case study*. International Journal of Pharmaceutics. 326(1-2), S. 89–93.
- Vervaet, C. und Remon, J. P. (2010). *Melt Granulation*. In: Parikh, D. M. (Hrsg.): Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. New York (USA): Informa Healthcare USA Inc., S. 435–448.
- Vilhelmsen, T., Kristensen, J. & Schæfer, T. (2004). *Melt pelletization with polyethylene glycol in a rotary processor*. International Journal of Pharmaceutics. 275(1-2), S. 141–153.

- Vilhelmsen, T. und Schæfer, T. (2005). *Agglomerate formation and growth mechanisms during melt agglomeration in a rotary processor*. International Journal of Pharmaceutics. 304(1-2), S. 152–164.
- Voinovich, D., Campisi, B., Moneghini, M., Vincenzi, C. & Phan-Tan-Luu, R. (1999). *Screening of high shear mixer melt granulation process variables using an asymmetrical factorial design*. International Journal of Pharmaceutics. 190(1), S. 73–81.
- Watano, S., Numa, E. & Miyanami, K. (2000). *On-Line monitoring of granule growth in high shear granulation by an image processing system*. Chem Pharm Bull. 48, S. 1154–1159.
- Watano, S., Numa, E. & Miyanami, K. (2001). *A fuzzy control system of high shear granulation using image processing*. Powder Technology. 115, S. 124–130.
- Wirges, M. (2012). *Wirkstoffüberzug von OROS-Tabletten — In-line Prozessüberwachung mittels Raman Spektroskopie und ihr Transfer vom Labor- zum Produktionsmaßstab*. Dissertation. Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf.
- Yang, D., Kulkarni, R., Behme, R. J. & Kotiyan, P. N. (2007). *Effect of the melt granulation technique on the dissolution characteristics of griseofulvin*. International Journal of Pharmaceutics. 329(1-2), S. 72–80.
- Zhang, Y.-E. und Schwartz, J. B. (2003). *Melt granulation and heat treatment for wax matrix-controlled drug release*. Drug Development and Industrial Pharmacy. 29(2), S. 131–138.