EINSATZMÖGLICHKEITEN DES HÜTTLIN KUGELCOATERS HKC 05-TJ UNTER EINBEZIEHUNG VON SIMULATIONEN

DISSERTATION

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

2000

vorgelegt von

KARIN WÖSTHEINRICH

Tag der mündlichen Prüfung:	16. Juni 2000
Dekan:	Prof. Dr. U. Nagel
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. P. C. Schmidt
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. K.-A. Kovar

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. P. C. Schmidt

am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater, Herrn Prof. Dr. P. C. Schmidt, danke ich für die interessante Aufgabenstellung und seine ständige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft. Seine hervorragende fachliche Betreuung und Unterstützung war mir stets eine große Hilfe.

Besonderen Dank auch an Herrn Prof. Dr. Ing. Lothar Mörl und Herrn Dipl.-Ing. Stefan Heinrich, Universität Magdeburg. Ohne ihren unermüdlichen Einsatz wäre die Simulation der Prozesse im Kugelcoater nicht möglich gewesen. Bei Herrn Dr. Thomas Abberger, Universität Innsbruck bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit zu Beginn dieser Arbeit.

Dank an die Firma Meggle, Wasserburg für die kostenlose Überlassung der Lactose. Bei Herrn Dipl.-Ing. ETH Peter Schuler, Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen bedanke ich mich für die Bereitstellung von Thiaminhydrochlorid. Mein Dank gilt auch der Firma Ritter Pharma-Technik, Hamburg für die kostenlose Überlassung der Tablettenstempel.

Besonderen Dank an Herrn Roland Walker für seine Unterstützung bei der Instrumentierung des Kugelcoaters und seine immerwährende Hilfsbereitschaft bei der Lösung kleinerer und größerer Probleme, sowie an Herrn PD Dr. Martin Wahl für die Durchführung der konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie. Herrn Klaus Weyhing danke ich für die Erstellung der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen. Bei meinen Kolleginnen und Kollegen möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit, Hilfe und Unterstützung sowie für das gute Arbeitsklima bedanken. Besonders danke ich Frau Ursula Hanfland für die Aufmunterung in der „heißen“ Phase der Arbeit und die gute Stimmung am Arbeitsplatz.

Herzlichen Dank auch meinen Eltern für ihre ständige moralische Unterstützung, Rückendeckung und ihr Interesse an meiner Arbeit.

Besonderen Dank an meinen lieben Mann Marcus für seine Geduld, Hilfe und tatkräftige Unterstützung, die das Gelingen dieser Arbeit erst möglich machten.

Für meine Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
$d_{5/10/16/50/84/90/99}$	Partikeldurchmesser bei einem volumenbezogenen Summendurchgang von 5/10/16/50/84/90/99 Prozent
D	lichter Rohrdurchmesser
DDK	Dynamische Differentialkalorimetrie
et al.	et alii
Fa.	Firma
Gl.	Gleichung
h	Stunde(n)
HKC	Hüttlin Kugelcoater
IR	Infrarot
KLSM	Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie
min	Minute(n)
PVP	Polyvinylpyrrolidon
Q_3	Volumenbezogene Summenverteilung
REM	Rasterelektronenmikroskop
r. F.	relative Luftfeuchtigkeit
s	Sekunde(n)
Tab.	Tabelle
U/min	Umdrehungen pro Minute
Vers.	Version

Besondere Hinweise:

- Fehlerbalken und Intervalle geben, wenn nicht anders angegeben, den 95 %-Vertrauensbereich an.
- Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Die Granulation in der Wirbelschicht zeigt Vorteile gegenüber der konventionellen Feuchtgranulation mit anschließender Trocknung. Alle Verfahrensschritte über das Mischen, Granulieren und Trocknen werden von einem einzigen Gerät ausgeführt. Die Wärme- und Stoffübergänge zwischen Luft, Pulver und Granulationsflüssigkeit erfolgen sehr schnell und mit hoher Effektivität.

Bei der Wirbelschichtgranulation unterscheidet man zwischen Prozeß-, Produkt- und gerätespezifischen Parametern (Kristensen und Schæfer 1987). Die Veränderung der Granulateigenschaften durch Variation der Prozeßparameter gehört zu den am besten untersuchten Aspekten bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte in der Wirbelschicht. Eine umfassende Zusammenfassung des Wissenschaftsstandes bis zum Jahr 1991 geben Banks und Aulton (1991). Die Agglomeration erfolgt bei den in dieser Zusammenfassung aufgeführten Arbeiten meist durch Aufsprühen einer bindemittelhaltigen Lösung auf eine vorgelegte Ausgangssubstanz. Es entstehen Klebstoffgranulate. Bei gut wasserlöslichen Partikeln ist eine Agglomeration auch ohne Bindemittelzusatz möglich. Durch das Aufsprühen einer wäßrigen Lösung der Ausgangssubstanz wird die Partikeloberfläche angelöst. Die gelösten Anteile kristallisieren zusammen mit dem in der Granulationsflüssigkeit gelösten Anteil bei der Trocknung auf der Partikeloberfläche und zwischen den einzelnen Partikeln aus und bilden Krustengranulate (Voigt 1998).

Reproduzierbare und zuverlässig regelbare Prozesse erfordern die ständige On-Line-Messung der für den Prozeß relevanten Parameter. Der Feuchtegehalt in der Wirbelschicht wird als der wichtigste Parameter betrachtet, der nach aufwendigen Kalibrierungen durch Infrarot-Messungen bestimmt werden kann (Frake et al. 1997). Watano et al. (1992) beschreiben die vollständige Automatisierung eines Wirbelschichtprozesses, der die Herstellung von Granulaten mit definiertem Partikelgrößenspektrum ermöglicht. In einer Weiterentwicklung wird die Wahrscheinlichkeit des Koaleszierens von zwei miteinander kollidierenden Partikeln beschrieben (Watano et al. 1995). Ein bildgebendes Verfahren ermöglicht die Kontrolle über das Granulatwachstum durch Beschreibung von Partikelgröße, -form und –verteilung während der Granulation (Watano et al. 1996). Dimension und Aufbau des Wirbelschichtgerätes beeinflussen den Prozeßverlauf und die Produkteigenschaften. Die mathematische Erfassung der Zusammenhänge zwischen Gerät, Produkt und Umgebung bietet die Möglichkeit, Temperatur- und Feuchteverläufe sowie das Partikelgrößenwachstum während eines Prozesses vorherzusagen.

Mit dem in dieser Arbeit vorgestellten Hüttlin Kugelcoater ist bisher vorwiegend das Überziehen von Pellets und Tabletten in der Wirbelschicht beschrieben worden (Orban et al. 1998, Laicher und Fuchs 1998, Laicher et al. 1993, Holm et al. 1991). Das Gerät verbessert durch die besondere Luftzuführung die Tablettiereigenschaften der mit ihm hergestellten Granulate (Laicher et al. 1994). Die Trocknungszeit von in Intensivmischern hergestellten Granulaten wird im Vergleich mit konventionellen Wirbelschichtgeräten im Kugelcoater verkürzt. Ein weiterer Nachteil klassischer Geräte ist die ungleichmäßige Gutsbewegung, die zu hohem Abrieb der Partikeln führt. Sie ist durch die meist sehr heterogenen, zu granulierenden Pulvergemische begründet, die häufig aus Stoffen mit unterschiedlichen Dichten und unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften bestehen (Bauer et al. 1997). Verhindert werden diese Probleme im Kugelcoater durch den Einsatz eines Turbojet-Einsatzes. Er führt zu einer gerichteten Gutsbewegung mit einer für das Produkt geringeren mechanischen Belastung und gewährleistet einen geringeren Luftverbrauch.

Im ersten Teil dieser Arbeit wird die Instrumentierung des Kugelcoaters beschrieben. Sie ist die Voraussetzung für die zuverlässige Kontrolle der ablaufenden Prozesse. Mit den Meßwerten erfolgt die anschließende Auswertung der Experimente. Zusätzlich sind diese Daten die Grundlage für die Entwicklung eines Modells, das in der Lage ist, die während eines Prozesses auftretenden

Temperaturverläufe zu simulieren. Bei der Validierung des Geräts wird untersucht, ob mit dem Kugelcoater zuverlässig und reproduzierbar tablettierbare Granulate hergestellt werden können. Besonderes Augenmerk gilt dabei der Auswahl der Pumpenart, die die Granulationsflüssigkeit zu den Düsen fördert. Die hergestellten Granulate und Tabletten sollen einheitliche Ergebnisse bezüglich der Partikelgrößenverteilung, Schütt- bzw. Stampfdichte und Böschungswinkel der Granulate sowie der Bruchfestigkeit und Zerfallszeit der Tabletten zeigen.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wird die Entwicklung eines Modells für den Kugelcoater in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Apparate- und Umwelttechnik der Universität Magdeburg beschrieben. Das Modell simuliert die Temperaturverläufe, die während des Einsprühens von Flüssigkeit auf die als Modellsubstanz verwendeten Glaskugeln auftreten („Abkühlversuche“). Weiterhin besteht die Möglichkeit, mit Hilfe des Modells das Schichtenwachstum zu berechnen, wie es beim Überziehen der Glaskugeln mit Lactoselösungen auftritt („Coatingversuche“). Für beide Fälle werden Vergleiche zwischen experimentellen Ergebnissen und dem Modell gezogen.

Der Hauptteil der Arbeit beschäftigt sich mit der Granulation, wobei sowohl auf die Herstellung von Klebstoff- wie auch von Krustengranulaten eingegangen wird. Der Einsatz von bindemittelhaltigen Lösungen wird anhand des Aufsprühens von wäßrigen Polyvinylpyrrolidon-Lactose-Lösungen auf Lactose gezeigt.

Eine Agglomeration ist bei gut in der Granulierflüssigkeit löslichen Partikeln auch ohne Bindemittelzusatz möglich. Durch das Aufsprühen einer Lösung der Ausgangssubstanz wird über die Flüssigkeit Feststoff eingebracht und die Partikeloberfläche angelöst. Diese Anteile kristallisieren zusammen mit dem in der Granulierflüssigkeit enthaltenen gelösten Anteil bei der Trocknung auf der Partikeloberfläche und zwischen den einzelnen Partikeln aus und bilden Krustengranulate (Voigt 1995). Beschrieben wird das Aufsprühen wäßriger Lösungen von Lactose bzw. Thiaminhydrochlorid auf den jeweils gleichen Ausgangsstoff. Die Eigenschaften dieser Granulate (Partikelgrößenverteilung, Böschungswinkel sowohl Schütt- und Stampfdichte) werden durch die während der Granulation herrschenden Bedingungen beeinflußt. Variiert werden insbesondere die Temperatur der erwärmten Zuluft – nachfolgend Prozeßtemperatur genannt-, die Sprührate, mit der die Granulierflüssigkeit auf das Pulverbett gesprüht wird, sowie die Menge und Konzentration der verwendeten Granulierflüssigkeit. Die Krustengranulate werden tablettiert und Tabletteneigenschaften wie Bruchfestigkeit und Zerfallszeit bestimmt.

2 INSTRUMENTIERUNG UND VALIDIERUNG DES KUGELCOATERS

2.1 Einleitung

Die Kontrolle von Produkt- und Prozeßparametern ist eine wichtige Voraussetzung, um Granulate mit reproduzierbaren Eigenschaften herstellen zu können (Schæfer und Wørts 1977a). Die Wirbelschichtgranulation mit ständiger Überwachung der Prozeßbedingungen stellt eine geeignete Methode dar, um einen Granulationsprozeß zu kontrollieren (Niskanen et al. 1990). Eine Vereinfachung der Bedienung eines Wirbelschichtgeräts ist die automatische Regelung von Zuluft- bzw. Abluftmenge oder Zulufttemperatur (Rankell et al. 1964, Davies und Gloor 1971, Abberger et al. 1996, Watano et al. 1997).

Zur Bestimmung der Prozeßparameter wie Temperatur, Feuchte und Luftdurchsatz ist eine vollständige Instrumentierung des Wirbelschichtgeräts erforderlich (Merkku et al. 1992). Merkku et al. zeigen, daß diese Instrumentierung die Voraussetzung ist, um die Auswirkungen der zahlreichen Faktoren, die auf die Eigenschaften des Produkts Einfluß nehmen, aufzeigen zu können (1993b). Selbst Parameter, von denen zunächst nur wenig Einflußnahme auf den Prozeß erwartet wird, sollen beobachtet und aufgezeichnet werden (Jones 1985). Für Produkte mit kontrollierter Freigabe werden signifikante Unterschiede beobachtet, die auf Parameter zurückzuführen waren, denen zunächst wenig Bedeutung zugemessen wurde.

Die Instrumentierung des Geräts muß folgende Anforderungen erfüllen:

- Ständige Übersicht über die aktuellen Werte der Prozeßparameter durch On-Line-Messung
- Schnelles Ansprechen der Meßfühler

- Ausreichende Genauigkeit der Meßfühler
- Einfache Bedienung und ein übersichtliches Meß- und Aufzeichnungssystem
- Aufzeichnung der Prozeßparameter für spätere Auswertung

Um korrekte Messungen zu gewährleisten, werden die installierten Fühler vor Beginn der Versuche kalibriert. Zusätzlich werden ihre Ansprechzeiten bestimmt. Dazu wird die Zeit ermittelt, die die Fühler benötigen, um 90% einer vorgegebenen Temperatur bzw. Feuchte anzuzeigen.

Zur Validierung des Geräts wird die gleiche Standardformulierung mehrmals bei den gleichen Prozeßbedingungen granuliert. Zur Förderung der Granulierflüssigkeit wird eine Schlauchpumpe bzw. zwei Kolbenpumpen eingesetzt. Die Reproduzierbarkeit der Versuche wird anhand der Granulateigenschaften (Partikelgrößenverteilung, Böschungswinkel sowie der Schütt- und Stampfdichte) untersucht. Die Granulate werden tablettiert, die Bruchfestigkeit und Härte der Tabletten werden bestimmt.

2.2 Instrumentierung

2.2.1 Auswahl der Meßstellen und Beschreibung der Fühler

2.2.1.1 Messung der Luftgeschwindigkeit

Zur Bestimmung der Luftgeschwindigkeit wird ein Anemometer in das Zuluftrohr eingebaut. Nach Angaben des Herstellers müssen dabei folgende Anforderungen erfüllt werden, um eine laminare Strömung zu gewährleisten (D entspricht dem lichten Rohrdurchmesser):

- vor der Meßstelle: gerader Verlauf des Rohres mit $10 \cdot D$ Länge
- nach der Meßstelle: gerader Verlauf des Rohres mit $4 \cdot D$ Länge

- das Rohr darf keinerlei Störungen des Strömungsprofils wie z. B. Klappen, Krümmer, usw. aufweisen.

Die Luftgeschwindigkeiten liegen in einem Bereich von 5-20 m/s. Sie werden mit einer vom Hersteller empfohlenen Flügelradsonde bestimmt. Bei dieser Sonde werden Umdrehungen eines Flügelrads in elektrische Signale umgewandelt, die am Datenlogger angezeigt werden. Die Genauigkeit des verwendeten Fühlers beträgt ± 2,5%.

Um die Umgebungseinflüsse auf die Messung zu eliminieren, wird der Volumenstrom der Luft auf einen Normzustand (0 °C, 1013 hPa) umgerechnet. Die Umrechnung erfolgt nach Gl. 2.1. Die Temperatur ϑ wird in °C, der Druck p in hPa angegeben.

Gl. 2.1

$$V_{0\,^{\circ}\mathrm{C},1013\,\mathrm{hPa}} = \frac{V_{\vartheta,p} \quad p}{(1+0{,}00367 \quad \vartheta) \quad 1013}$$

2.2.1.2 Temperaturmessung

Bei den Temperaturmeßfühlern wird zwischen Oberflächenfühlern und Einsteckfühlern unterschieden. Die Oberflächenfühler werden zur Bestimmung der Temperatur von Oberflächen wie z. B. der Außenwandtemperatur des Kugelcoaters verwendet. Mit Einsteckfühlern werden die Temperaturen von Luft, Flüssigkeiten oder Wirbelschichten bestimmt. Bei diesen Fühlern muß die Einstecktiefe mindestens das 15-fache des Fühlerdurchmessers betragen. Die Oberflächen- und Einsteckfühler können als Widerstands-, NTC- (**n**egative **t**emperature **c**oefficient) und Thermoelementfühler ausgeführt sein. Im Gegensatz zu Widerstands- und NTC-Fühlern besitzen Thermoelementfühler kurze Ansprechzeiten im Bereich weniger Sekunden. Dafür ist die Genauigkeit bei den Widerstands- und NTC-Fühlern größer.

Im Kugelcoater werden verschiedene Temperaturfühler eingesetzt, die in Tab. 2.1 mit ihrer jeweiligen Genauigkeit laut Herstellerangaben aufgeführt sind.

Tab. 2.1 Temperaturmeßstellen im Kugelcoater: eingesetzte Fühlertypen und deren Genauigkeit nach Herstellerangaben (T entspricht der Temperatur).

Meßstelle (Nr. s. Abb. 6.1)	Fühlertyp	Genauigkeit
Neben Anemometer im Ansaugrohr der Zuluft (2)	Pt-100-Widerstands-fühler	± (0,3+0,003·|T|) [°C]
nach Zuluftfilter (kombiniert mit Feuchtemessung) (3)	NTC-Fühler	± 0,4 °C (0... 50 °C) ± 0,5 °C (–20... 0°C, 50... 80 °C)
im Prozeßluftrohr vor Eintritt in Turbojeteinsatz, (5)	Pt-100-Widerstands-fühler	± (0,3+0,003·|T|) [°C]
Produkt, 5 cm oberhalb des Turbojeteinsatzes (6)	Ni-Cr-Ni-Thermoelement	± 1,5 °C
Außenwand des Produktbe-hälters (7)	Ni-Cr-Ni-Thermoele-ment, aufge-klebt	± 2,5 °C
Abluft auf Höhe der Dyna-mikfilter (8)	Pt-100-Widerstands-fühler	± (0,3+0,003·|T|) [°C]
Abluft nach Abluftfilter (kombiniert mit Feuchte-messung) (9)	NTC-Fühler	± 0,4 °C (0... 50 °C) ± 0,5 °C (–20... 0°C, 50... 80 °C)

2.2.1.3 Messung der Luftfeuchtigkeit

Im Kugelcoater werden kapazitive Feuchtefühler eingesetzt. Sie weisen relativ lange Ansprechzeiten auf, weshalb eine On-Line-Messung der sich schnell ändernden Abluftfeuchte nicht sinnvoll ist. Aus diesem Grund können die

Meßdaten des Feuchtefühlers in der Abluft für quantitative Aussagen nicht verwendet werden. Im Gegensatz dazu ist die Zuluftfeuchte konstant und läßt sich genau bestimmen. Für die Simulationen ist sie wichtig, da sie mit in die Bilanz der Wirbelschicht eingeht. Der Fühler befindet sich zwischen Zuluftfilter und Heizung (3, Abb. 6.1). Damit wird die Messung nicht durch unterschiedliche Prozeßtemperaturen beeinflußt. Die beiden kapazitiven Feuchtefühler weisen für den Meßbereich von 2-98% r. F. eine Genauigkeit von ± 2% auf.

2.2.2 Kalibrierung der Fühler

Für eine korrekte Bestimmung der Prozeßparameter während eines Versuches ist eine vorherige Kalibrierung der Fühler erforderlich. Die Kalibrierungen werden in regelmäßigen Abständen von ca. 6 Monaten überprüft. Die Kalibrierung des Anemometers erfolgt in einem instrumentierten Windkanal, die der Feuchtefühler über gesättigten Elektrolytlösungen. Die Kalibrierung der Temperaturfühler geschieht mit Hilfe von kochendem Wasser bzw. Eis-Wasser-Mischungen. Die genaue Durchführung ist in Abschnitt 6.3.2 aufgeführt. Tab. 2.2 zeigt die Kalibrierfunktionen der verwendeten Fühler mit ihren Korrelationskoeffizienten (Sachs 1993, Squires 1971).

Die Genauigkeit der Fühler ist für die Anforderungen während eines Prozesses ausreichend gut (Tab. 2.1). Die Ergebnisse der Kalibrierungen (Tab. 2.2) zeigen sowohl für die Temperatur- als auch für die Feuchtefühler und das Anemometer einen linearen Verlauf über den gesamten, im Verlauf eines Prozesses in Frage kommenden Bereich (Schmidt 1997). Die ermittelten Korrelationskoeffizienten liegen bei oder sehr nahe 1,0000 und zeigen gute Übereinstimmung zwischen gemessenen und erwarteten Werten.

Tab. 2.2 Kalibrierfunktionen der im Kugelcoater eingebauten Fühler mit ihren Korrelationskoeffizienten.

Sensor	Kalibrierfunktion	Korrelationskoeffizient
Anemometer	y=0,9920x+0,050	1,0000
Temperaturfühler neben Anemometer	y=0,9878x+0,010	1,0000
Feuchtefühler Zuluft	y=0,9919x+0,7604	0,9998
Temperaturfühler nach Zuluftfilter (kombiniert mit Feuchtemessung)	y=0,9233x+1,5508	0,9964
Temperaturfühler Prozeßluft	y=0,9897x-0,0600	1,0000
Temperaturfühler Produkt	y=0,9992x+0,0300	1,0000
Temperaturfühler Wand	y=0,9997x+0,0200	1,0000
Temperaturfühler Abluft über Wirbelbett	y=0,9907x+0,9906	1,0000
Feuchtefühler Abluft nach Filter	y=0,9813x+1,4219	0,9999
Temperaturfühler Abluft nach Filter (kombiniert mit Feuchtemessung)	y=0,9274x+1,3037	0,9974

2.2.3 Bestimmung der Ansprechzeiten der Fühler

Zur Bestimmung der Ansprechzeiten der Temperaturfühler werden diese einem 65 °C warmen Luftstrom ausgesetzt. Der Luftstrom besitzt eine Geschwindigkeit von 10 m/s. Anschließend erfolgt Abkühlung auf Raumtemperatur. Die Ansprechzeiten der Feuchtefühler werden durch einen Wechsel der Umgebungsfeuchte zwischen 40% r. F. und 80% r. F. bestimmt.

Abb. 2.1 zeigt die Temperaturverläufe der drei Pt-100-Fühler. Alle sprechen sehr schnell auf Temperaturveränderungen an. Bis zur Einstellung der tatsächlichen

Endtemperatur vergehen jedoch Zeiten von etwa 40-50 s. Für die Granulation stellt dies kein Problem dar, da die auftretenden Temperaturänderungen im allgemeinen in diesem Zeitraum stattfinden. Abb. 2.2 und Abb. 2.3 zeigen das Verhalten der NTC- bzw. Thermoelementfühler bei Durchführung des gleichen Experiments. Die NTC-Fühler zeigen dabei ein ausgesprochen langsames Ansprechen auf die Temperaturänderungen. Im Gegensatz dazu sind die Thermoelementfühler dazu geeignet, Temperaturänderungen innerhalb weniger Sekunden festzustellen.

Bei Fühlern wird als Ansprechzeit oft die 90%-Zeit angegeben. Es handelt sich dabei um die Zeit, die der Fühler braucht, um bei einer Änderung der Umgebungsbedingungen 90% des neuen Wertes anzuzeigen. Diese Angabe ist sinnvoll, da die Fühler eine Änderung zwar sofort anzeigen, aber nur asymptotisch gegen den neuen Wert laufen. (Abb. 2.1, Abb. 2.2, Abb. 2.3). Für alle Temperaturfühler gibt Tab. 2.3 die 90%-Zeiten an.

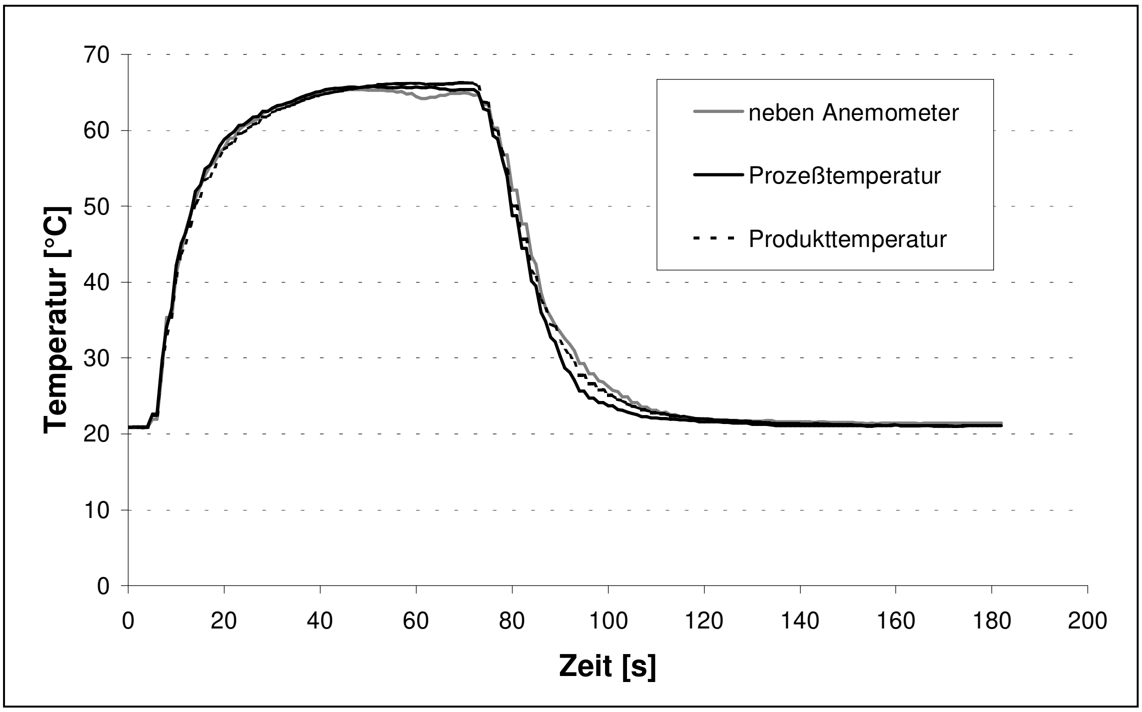

Abb. 2.1 Verhalten der Pt-100-Temperaturfühler bei Einbringen in einen 65 °C warmen Luftstrom und anschließender Abkühlung auf Raumtemperatur.

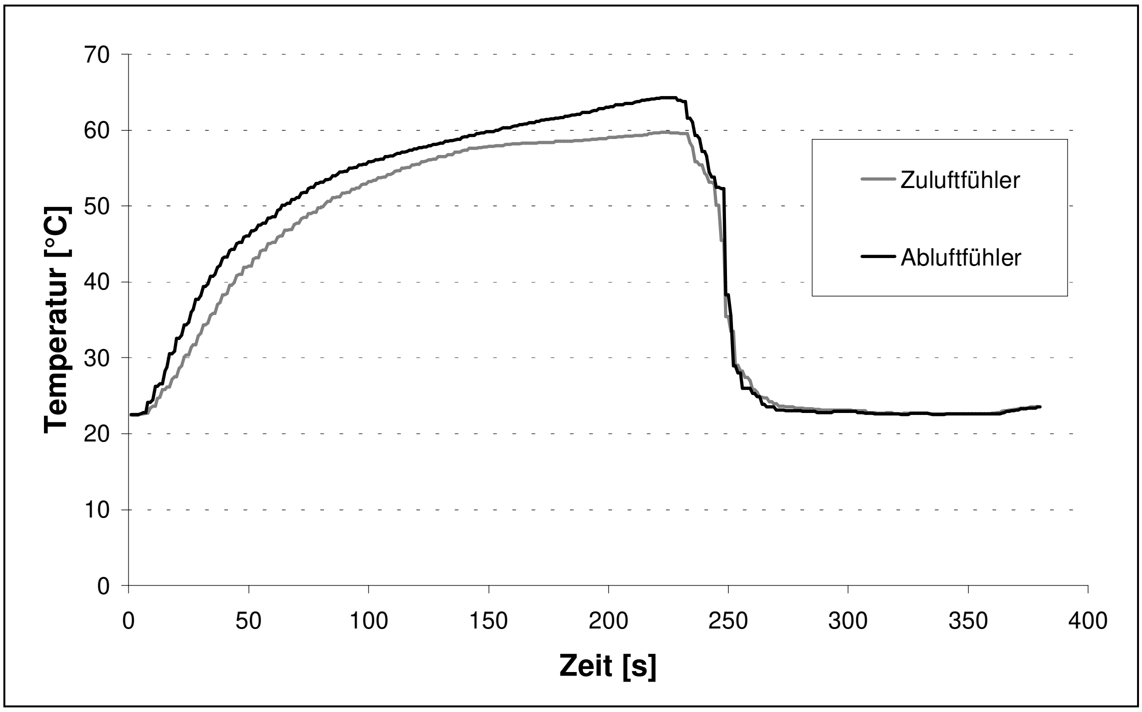

Abb. 2.2 Verhalten der NTC-Fühler bei Einbringen in einen 65 °C warmen Luftstrom und anschließender Abkühlung auf Raumtemperatur.

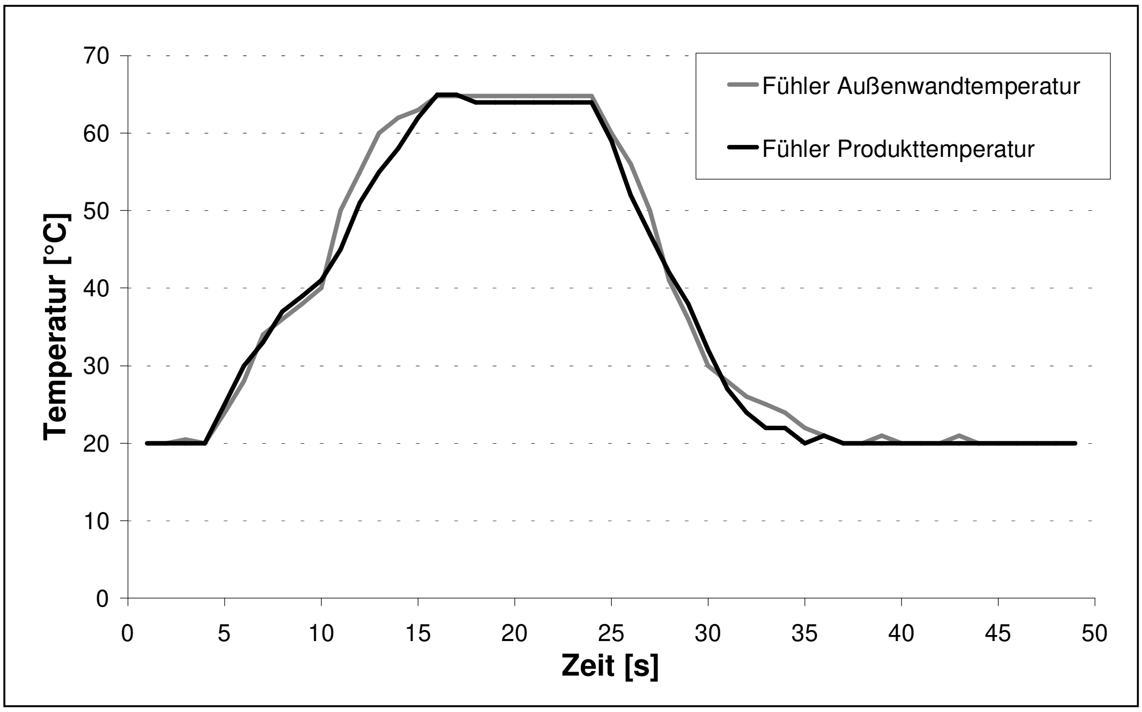

Abb. 2.3 Verhalten der Thermoelementfühler beim Einbringen in einen 65 °C warmen Luftstrom und anschließender Abkühlung auf Raumtemperatur.

Nur die Ni-Cr-Ni-Thermoelemente zeichnen sich durch außerordentlich kurze Ansprechzeiten aus. Die mit ihnen gemessene Produkttemperatur ist der Parameter, der die größten Änderungen während eines Prozesses überhaupt erfährt. Aufgrund der kurzen Ansprechzeit entspricht der angezeigte Temperaturwert dem tatsächlich herrschenden Wert. Dagegen weisen die Pt-100-Fühler Ansprechzeiten von bis zu 46 s bei der Erwärmung auf, die NTC-Fühler sogar mehr als 2 min. Etwas besser verhalten sich diese beiden Fühlertypen beim Abkühlen von 65 °C auf 20 °C. Hier zeigen sich für die Pt-100-Fühler Ansprechzeiten von maximal 39 s, für die NTC-Fühler maximal 74 s. Diese Ergebnisse stimmen mit den Herstellerangaben überein. Der Hersteller empfiehlt für schnelle Messungen, die einen großen Temperaturbereich abdecken sollen, Thermoelemente. Für genauere Meßergebnisse wird die Verwendung von Pt-100- bzw. NTC-Fühlern empfohlen, die als Nachteil langsamere Ansprechzeiten aufweisen.

Tab. 2.3 Ansprechzeiten der Temperaturfühler bis zum Erreichen von 90% des Endwertes.

Fühlertyp und Meßstelle	**Ansprechzeit beim Erwärmen von 20 °C auf 65 °C**	**Ansprechzeit beim Abkühlen von 65 °C auf 20 °C**
Pt-100-Fühler neben Anemometer	46 s	39 s
NTC-Fühler (Zuluft)	122 s	68 s
Pt-100-Fühler (Prozeßtemperatur)	44 s	38 s
Ni-Cr-Ni-Thermoelement (Produkttemperatur)	9 s	8 s
Ni-Cr-Ni-Thermoelement (Wandtemperatur)	10 s	8 s
Pt-100-Fühler (Abluft neben Dynamikfilter)	46 s	37 s
NTC-Fühler (Abluft nach Filter)	116 s	74 s

Wie bei der Kalibrierung der Feuchtefühler werden bei der Bestimmung ihrer Ansprechzeiten verschlossene Gefäße mit gesättigten Elektrolytlösungen verwendet. Es wird die Zeit bestimmt, die die Fühler für einen Wechsel der relativen Feuchte von 85% zu 40% und umgekehrt benötigen (Abb. 2.4). Das Ansprechen der Fühler auf die neuen Umgebungsbedingungen erfolgt zunächst sehr schnell, der Endwert wird erst mit Verzögerung von ca. 30 s erreicht (Tab. 2.4). Für die Granulation bedeutet dies, daß die gemessenen Feuchten mit den tatsächlich vorkommenden Feuchten gut übereinstimmen. Eine Verzögerung kann bei der Granulation auch auf das Gut zurückzuführen sein. Es kann unmittelbar nach Sprühbeginn durch seine Fähigkeit, Wasser aufzunehmen, zunächst für geringe Änderungen in der Abluftfeuchte sorgen.

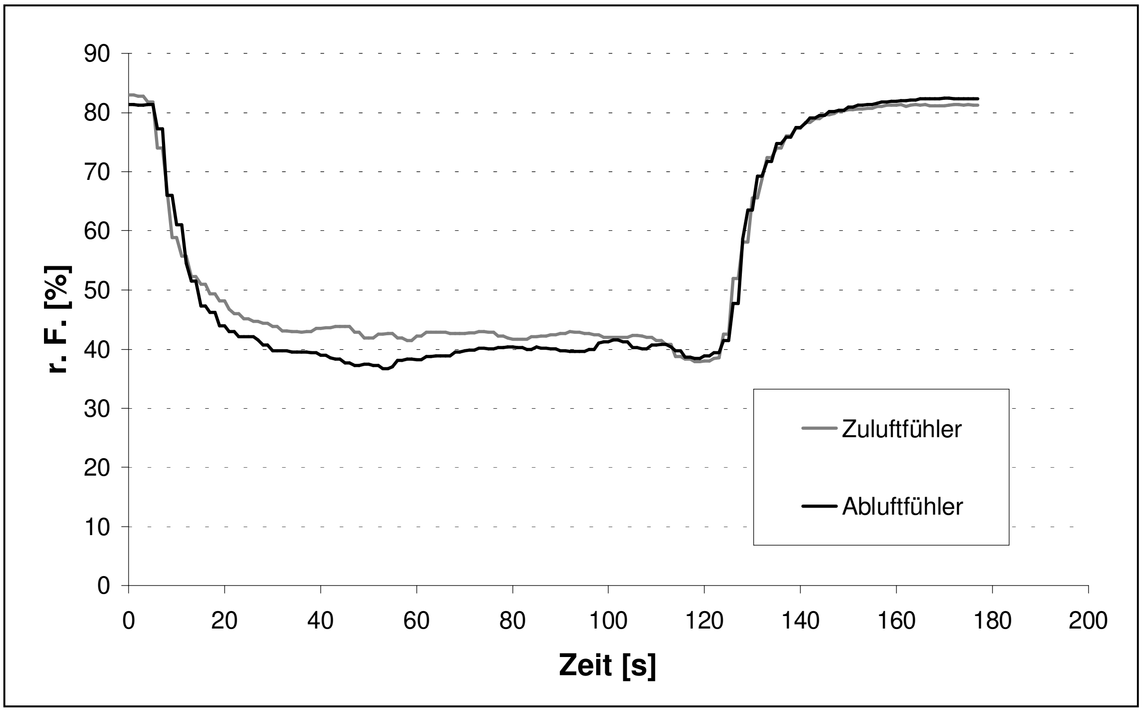

Abb. 2.4 Verhalten der kapazitiven Feuchtefühler bei Wechsel von 85% r. F. zu 40% r. F. und wieder zu 85% r. F. bei Raumtemperatur.

Tab. 2.4 Ansprechzeiten der Feuchtefühler bis zum Erreichen von 90% des Endwertes.

Fühlertyp und Meßstelle	Ansprechzeit für den Wechsel von 85% r. F. zu 40% r. F.	Ansprechzeit für den Wechsel von 40% r. F. zu 85% r. F.
Kapazitiver Fühler vor Heizung	33 s	31 s
Kapazitiver Fühler nach Abluftfilter	31 s	30 s

2.3 Verwendete Pumpen

2.3.1 Kalibrierung der Pumpen

Die Sprührate stellt einen Parameter dar, der großen Einfluß auf die Partikelgrößenverteilung des Granulats hat (Schæfer und Wørts 1978a, Ormos et al. 1973). Deshalb ist für reproduzierbare Granulationen eine verläßliche, gleichmäßig arbeitende Pumpe von größter Wichtigkeit. Unregelmäßigkeiten bei der Förderung der Granulationsflüssigkeit können zum Austritt von unterschiedlich großen Tröpfchen aus der Düse führen (Schæfer und Wørts 1977b). Als Folge bilden sich unterschiedlich große Agglomerate im Wirbelbett. Im Verlauf eines Prozesses verformen sie sich zu pelletähnlichen Partikeln, die im Inneren einen hohen Feuchtigkeitsanteil aufweisen. Aus diesem Grund werden alle verwendeten Pumpen kalibriert. Die genaue Durchführung der Kalibrierung findet sich in Abschnitt 6.3.4.

Aus Tab. 2.5 gehen die Ergebnisse der Kalibrierungen der verwendeten Pumpen hervor. Um die Viskositätsänderungen der Granulationsflüssigkeit durch Temperaturänderungen zu berücksichtigen, werden die Kalibrierungen bei 20 °C, 25 °C und 30 °C durchgeführt. Die Schlauchpumpe wird bei 4 unterschiedlichen Geschwindigkeiten (Pumpenstufe 3, 5 ,7 und 9) kalibriert. Es resultieren Förderraten von 6 g/min, 10 g/min, 14 g/min und 17 g/min. Die Kolbenpumpen werden bei Förderraten von 2,5 g/min, 8 g/min, 16 g/min und 24 g/min kalibriert. Durch Steigerung der Temperatur von 20 °C auf 30 °C und daraus resultierender sinkender Viskosität der Granulationsflüssigkeit steigt bei beiden Pumpenarten die Förderleistung um bis zu 2% an. Die Korrelationskoeffizienten liegen für die Schlauchpumpe bei Werten von maximal 0,9982. Dagegen finden sich für die beiden Kolbenpumpen Korrelationskoeffizienten von mindestens 0,9995. Die Standardabweichungen der Steigungen der Kalibierfunktionen liegen für die Schlauchpumpe um den Faktor 5 höher als für die beiden Kolbenpumpen. Abweichungen der Vertrauensbereiche der Achsenabschnitte zeigen 4-fach erhöhte Werte für die Schlauchpumpen. Die Förderleistungen der Kolbenpumpen weisen kleinere Standardabweichungen auf. Bei einer Temperatur von 25 °C bzw. 30 °C zeigt die Kolbenpumpe 1 gegenüber der Schlauchpumpe leicht erhöhte Werte. Zusammenfassend weist die Schlauchpumpe damit unabhängig von der Temperatur der zu fördernden Flüssigkeit stärkere Schwankungen in ihrer Förderleistung auf als die beiden Kolbenpumpen.

Damit ist für Produkte, bei denen reproduzierbare Teilchengrößenverteilungen von Wichtigkeit sind, bei der Granulation die Benutzung der Kolbenpumpen zu empfehlen. Im folgenden Abschnitt wird der Einfluß unterschiedlicher Pumpen auf die Teilchengrößenverteilung von Granulaten gezeigt, die mit gleicher eingestellter Sprührate und unter Einhaltung der gleichen Umgebungsbedingungen hergestellt werden.

Tab. 2.5 Kalibrierergebnisse der Schlauchpumpe und der Kolbenpumpen in Abhängigkeit von der Temperatur der Granulationsflüssigkeit für Förderraten von 2,5 g/min-24,0 g/min

Temperatur der Granulationsflüssigkeit	Kalibrierfunktion	Standardabweichung der Steigung *(sdv(b))* [(g/min)/Förderrate]	Vertrauensbereich Achsenabschnitt *(cnf(b0))* [g/min]	Standardabweichung der Förderleistung *(sdv(E[ya])* [g/min]	Korrelationskoeffizient
Schlauchpumpe					
20	y=3,6905x+1,4055	0,0622	0,9417	0,1776	0,9976
25	y=3,6942x+0,9448	0,0516	0,8083	0,1456	0,9982
30	y=3,7093x+0,8317	0,0587	0,9194	0,1068	0,9978
Kolbenpumpe 1					
Temperatur der Granulationsflüssigkeit	**Kalibrierfunktion**	**Standardabweichung der Steigung *(sdv(b))* [(g/min)/Förderrate]**	**Vertrauensbereich Achsenabschnitt *(cnf(b0))* [g/min]**	**Standardabweichung der Förderleistung *(sdv(E[ya])* [g/min]**	**Korrelationskoeffizient**
20	y=1,2495x+0,0607	0,0091	0,1991	0,0962	0,9997
25	y=1,3695x-0,1973	0,0075	0,1630	0,1503	0,9998
30	y=1,3530x-0,0707	0,0120	0,2630	0,1285	0,9995
Kolbenpumpe 2					
Temperatur der Granulationsflüssigkeit	**Kalibrierfunktion**	**Standardabweichung der Steigung *(sdv(b))* [(g/min)/Förderrate]**	**Vertrauensbereich Achsenabschnitt *(cnf(b0))* [g/min]**	**Standardabweichung der Förderleistung *(sdv(E[ya])* [g/min]**	**Korrelationskoeffizient**
20	y=1,9903x+0,0927	0,0102	0,2232	0,0773	0,9998
25	y=2,0238x+0,0960	0,0088	0,1930	0,1057	0,9999
30	y=2,0320x+0,0780	0,0095	0,2070	0,0995	0,9999

2.3.2 Einfluß der Pumpenart auf die Granulateigenschaften

Bei höherer Sprührate steigt sowohl die mittlere Teilchengröße als auch die Breite der Verteilung des Granulats. Für reproduzierbares Arbeiten ist es daher wichtig, daß eine an der Pumpe eingestellte Sprührate während des gesamten Prozesses konstant gehalten wird. Um die beiden verwendeten Pumpentypen vergleichen zu können, werden Lactosegranulate unter den gleichen Prozeßbedingungen hergestellt. Auf 400 g vorgelegtes und bei einer Prozeßtemperatur von 50 °C auf ca. 44 °C erwärmtes GranuLac 200 werden bei einer Sprührate von 10 g/min jeweils 200 g der Granulationslösung aufgesprüht. Die aufgesprühte wäßrige Lösung enthält 5% Kollidon 90 F als Bindemittel sowie 10% GranuLac 200. Der Volumenstrom der Prozeßluft beträgt 70 m^3/h. Im fertigen Granulat sind 2,3% Bindemittel enthalten.

Bei Verwendung der Schlauchpumpe ergeben sich die Partikelgrößenverteilungen wie in Abb. 2.5 gezeigt. Dabei fällt auf, daß die mittleren Partikelgrößen d_{50} von 269 µm bis 420 µm variieren. Der Mittelwert aller 7 Granulate ergibt eine mittlere Teilchengröße d_{50} von 325 µm.

Abb. 2.6 zeigt die Partikelgrößenverteilung der Granulate, für deren Herstellung die Granulationsflüssigkeit mit den Kolbenpumpen gefördert wurde. Die mittlere Teilchengröße d_{50} beträgt 370 µm, die Einzelwerte schwanken von 305 µm bis 414 µm.

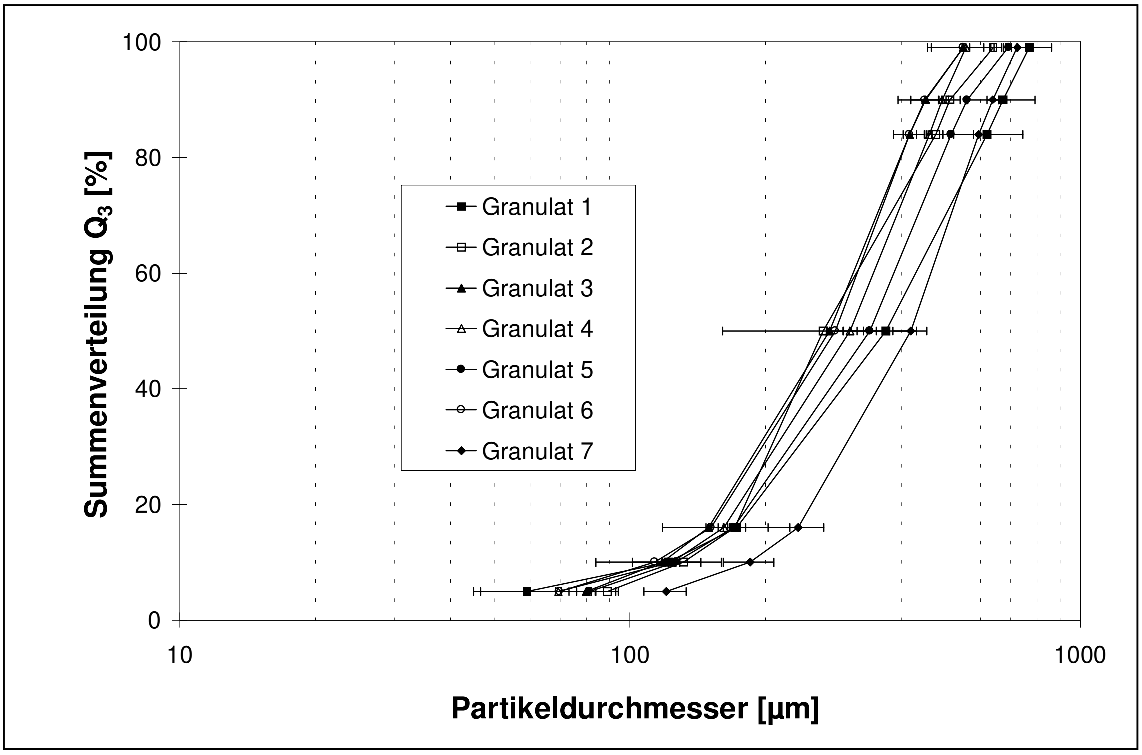

Abb. 2.5 Partikelgrößenverteilung von 7 Lactosegranulaten. Die Granulationsflüssigkeit wurde mit der Schlauchpumpe gefördert.

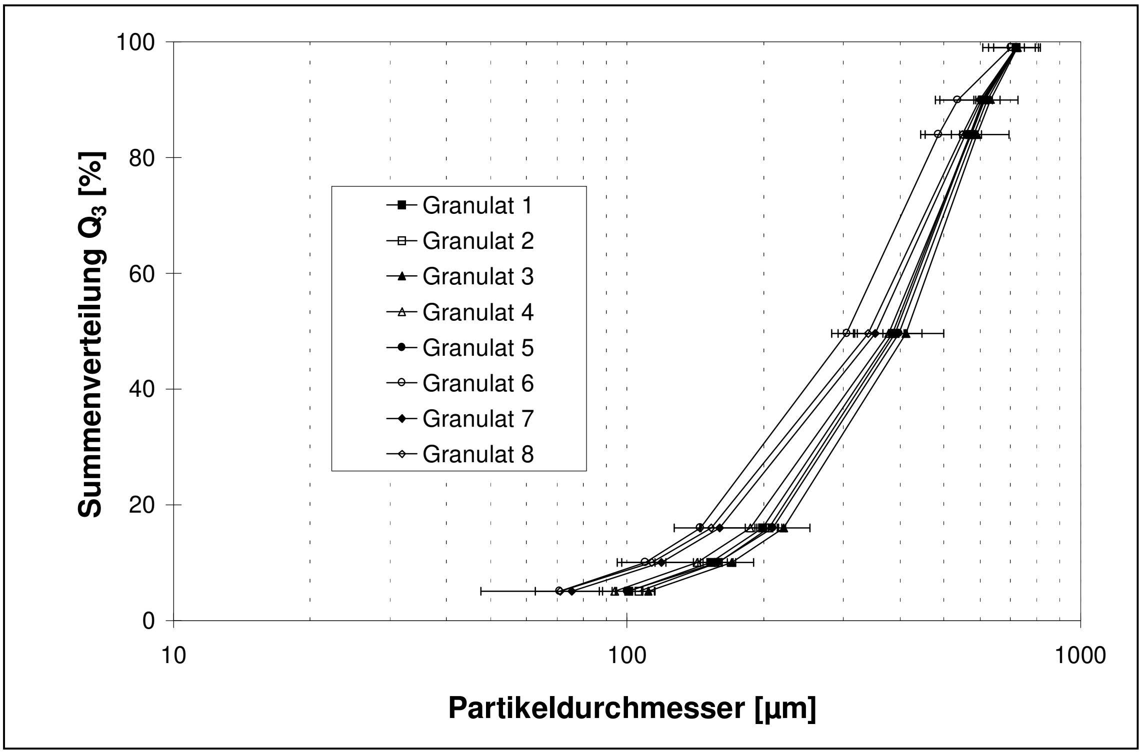

Abb. 2.6 Partikelgrößenverteilung von 8 Lactosegranulaten. Die Granulationsflüssigkeit wurde mit zwei Kolbenpumpen gefördert.

Abb. 2.7 zeigt den Vergleich der mit einer Schlauchpumpe erhaltenen mittleren Partikelgrößenverteilung mit derjenigen, die durch Kolbenpumpen erhalten wurde. Die mittleren Verteilungen werden aus den Verteilungen aus Abb. 2.5 und Abb. 2.6 bestimmt. Der Übersichtlichkeit halber sind die 95%-Konfidenzintervalle nur in einer Richtung aufgetragen. Bei Verwendung der Kolbenpumpen sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Granulaten geringer, die 95%-Konfidenzintervalle sind kleiner.

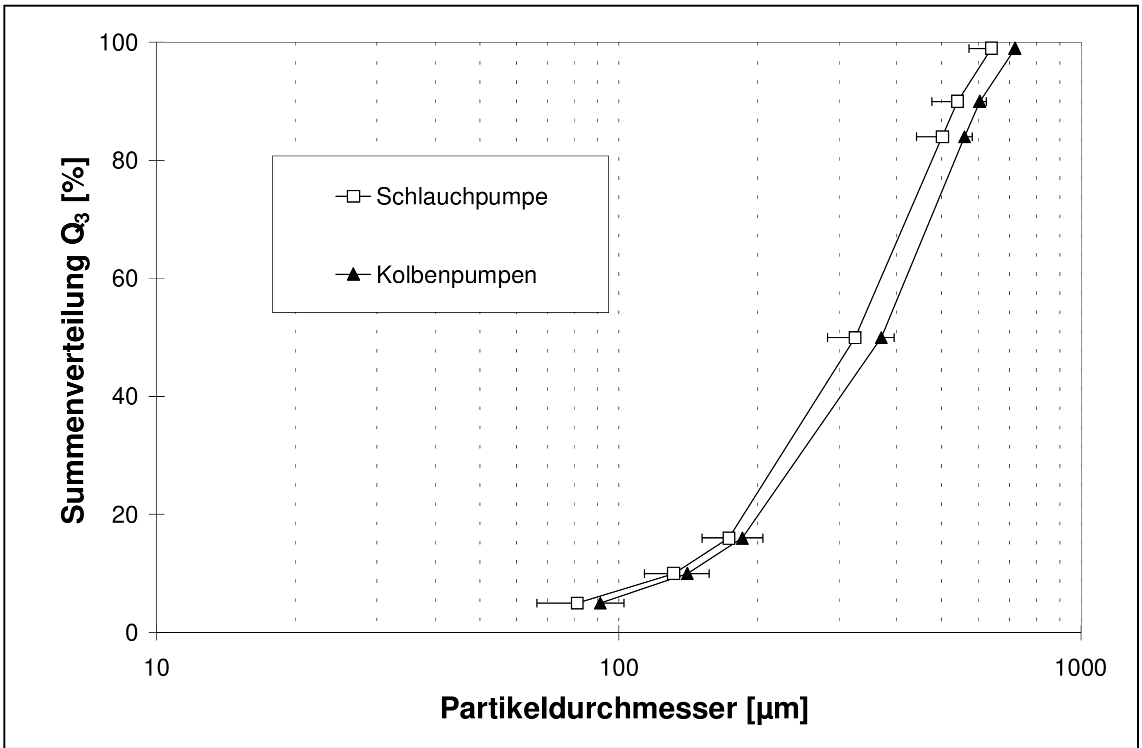

Abb. 2.7 Mittlere Partikelgrößenverteilung der mit Schlauch- bzw. Kolbenpumpen hergestellten Granulate.

Durch die gleichmäßigere Förderung der Granulationflüssigkeit mit den Kolbenpumpen wird das vorgelegte Pulver homogener befeuchtet. Damit werden keine einzelnen groben Agglomerate erzeugt wie sie aufgrund von Tropfenbildung bei der Schlauchpumpe auftreten. Die mittlere Teilchengröße d_{50} der Granulate, die mit den Kolbenpumpen hergestellt wurden, werden zu etwas größeren Werten verschoben, da mehr Granulationsflüssigkeit pro Partikel zur Verfügung steht. Die Reproduzierbarkeit der Versuche wird durch Benützung der Kolbenpumpen erhöht. Erkennbar ist dies an den geringeren Abweichungen der Partikelgrößenverteilungen von der mittleren Verteilung.

Tab. 2.6 zeigt die Schütt- und Stampfdichten der Granulate für die beiden Pumpentypen. Die Granulate, die mit Hilfe der Kolbenpumpen hergestellt wurden, weisen niedrigere Schütt- und Stampfdichten auf als die mit der Schlauchpumpe hergestellten. Diese Granulate besitzen damit bei identischer Zusammensetzung eine porösere, lockerere Struktur.

Tab. 2.6 Vergleich der Schütt- und Stampfdichten der Granulate in Abhängigkeit der verwendeten Pumpen. Intervalle entsprechen der Standardabweichung.

Verwendete Pumpe	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
Schlauchpumpe (n=7)	0,389 ± 0,019	0,462 ± 0,012
Kolbenpumpen (n=8)	0,371 ± 0,016	0,419 ± 0,014

Nach Niskanen und Yliruusi (1992) haben die Prozeßparameter des Granulationsprozesses nur einen geringen Einfluß auf die späteren Tabletteneigenschaften. Den größten Einfluß auf die Tabletteneigenschaften besitzt die Preßkraft. In Abb. 2.8 und Abb. 2.9 sind die Preßkraft-Bruchfestigkeitsprofile der Lactosetabletten dargestellt. Die Ausgangsgranulate für die Tablettierungen wurden mit Hilfe der Kolbenpumpen bzw. der Schlauchpumpe hergestellt. In beiden Fällen wird ein linearer Anstieg der Bruchfestigkeit mit der Preßkraft festgestellt. Bei Verwendung der Kolbenpumpen ist allerdings die Abweichung der Bruchfestigkeitsprofile der einzelnen Ansätze geringer als bei Verwendung der Schlauchpumpe. Dies läßt sich auf die kleineren Abweichungen der einzelnen Partikelgrößenverteilungen der mit der Kolbenpumpe hergestellten Granulate zurückführen.

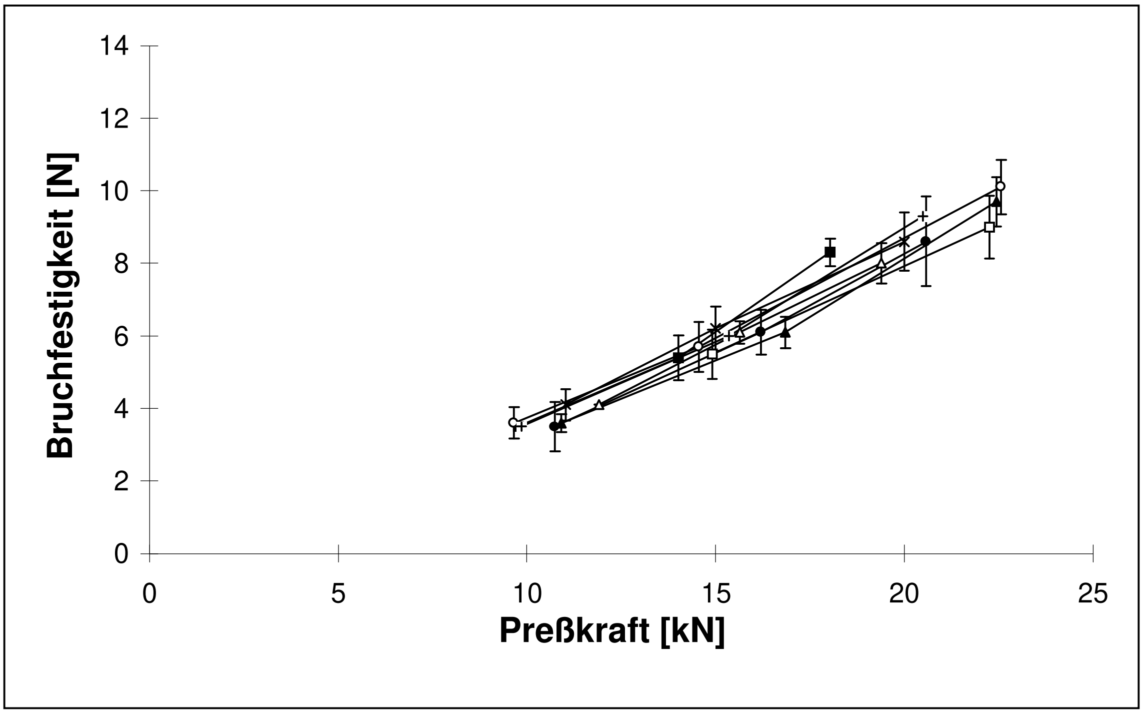

Abb. 2.8 Preßkraft-Bruchfestigkeitsprofil von 8 Ansätzen Lactosetabletten: Förderung der Bindemittellösung bei der Granulation durch Kolbenpumpen.

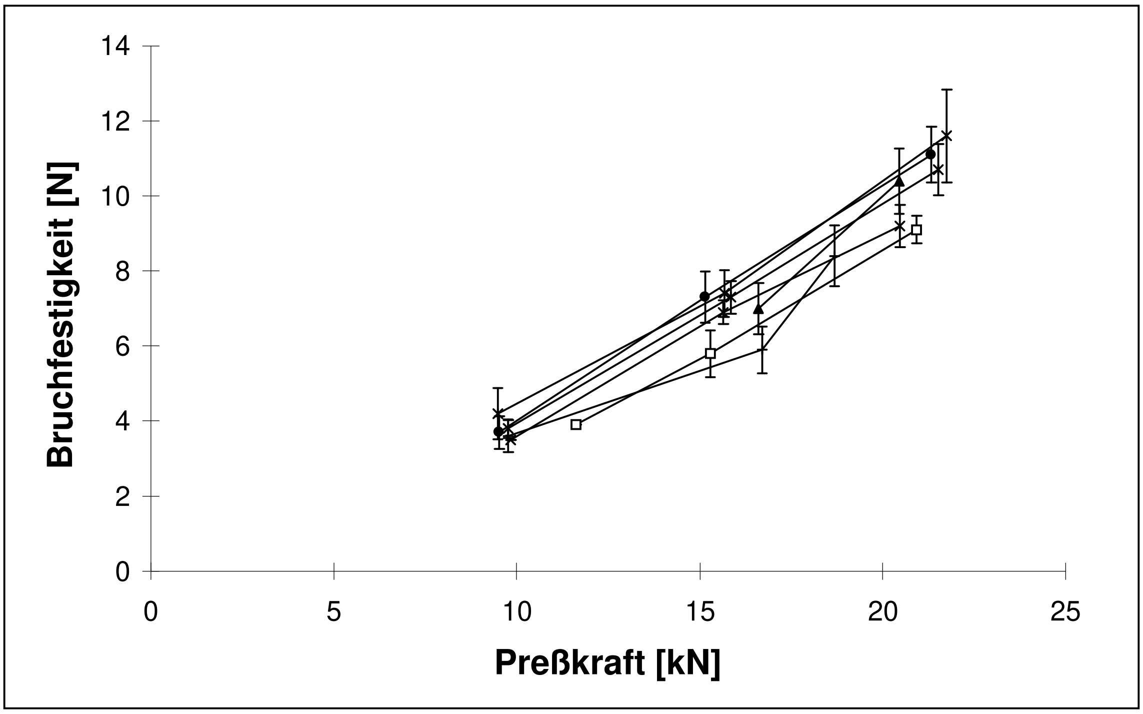

Abb. 2.9 Preßkraft-Bruchfestigkeitsprofil von 7 Ansätzen Lactosetabletten: Förderung der Bindemittellösung bei der Granulation durch die Schlauchpumpe.

2.4 Zusammenfassung der Validierung

Die im Kugelcoater eingebauten Fühler zur Messung von Temperatur, relativer Feuchte und Luftgeschwindigkeit ermöglichen eine zuverlässige Überwachung des Granulationsprozesses. Mit dem Datenerfassungssystem werden für eine spätere Auswertung alle gemessenen Prozeßparameter gespeichert (Wöstheinrich und Schmidt 2000).

Die Genauigkeit der Fühler ermöglicht im Rahmen der während eines Prozesses abzudeckenden Bereiche (Temperaturen von 20 °C-70 °C, relative Feuchten von 8% r. F.-60% r. F. und Luftgeschwindigkeiten von 5m/s-20 m/s) zuverlässige Messungen. Die Kalibrierung der Temperaturfühler erfolgt mit Hilfe von kochendem Wasser bzw. Eis-Wasser-Mischungen, die der Feuchtefühler über gesättigten Elektrolytlösungen. Die Kalibrierung des Anemometers wird vom Hersteller in einem Windkanal durchgeführt. Es ergeben sich für alle Fühler lineare Kalibrierfunktionen und eine gute Übereinstimmung zwischen den erwarteten und angezeigten Werten.

Zur Bestimmung der Ansprechzeiten der Temperatur- und Feuchtefühler wird die 90%-Zeit ermittelt, die angibt, nach welcher Zeit 90% eines vorgegebenen Temperatur- bzw. Feuchtewertes vom Fühler angezeigt werden. Für die eingebauten Pt-100-Temperaturfühler, die die Raum-, Prozeß- und Ablufttemperatur über der Wirbelschicht messen, ergeben sich Werte von knapp 50 s. Für die Meßaufgaben ist diese Ansprechzeit ausreichend, da die zu messenden Temperaturen innerhalb dieser Zeitspanne konstant bleiben bzw. die Messung der Ablufttemperatur über der Wirbelschicht durch die Messung der Produkttemperatur ersetzt werden kann. Die Ansprechzeiten der NTC-Fühler betragen bis zu 2 min, sind aber für die Kontrolle des Prozesses nicht von Bedeutung und können daher vernachlässigt werden. Äußerst kurze 90%-Zeiten zeigen die Thermoelemente. Da mit ihnen mit der Produkttemperatur der während eines Prozesses sich am stärksten und am schnellsten verändernde Parameter gemessen wird, kann aufgrund der kurzen Ansprechzeit von maximal 10 s von korrekter on-line-Messung ausgegangen werden. Die kapazitiven Feuchtefühler in Zu- und Abluft weisen Ansprechzeiten von ca. 30 s auf. Für die quantitative Auswertung kommen diese Daten somit erst nach einer gewissen Ausgleichszeit in Frage.

Zur Förderung der Granulationsflüssigkeit können eine Schlauchpumpe bzw. zwei Kolbenpumpen verwendet werden. Die Kalibrierungen werden bei Temperaturen von 20 °C, 30 °C und 40 °C durchgeführt und zeigen, daß die Kolbenpumpen in jedem Fall regelmäßiger fördern als die Schlauchpumpe. Dabei liegen die Standardabweichungen der Kalibrierfunktionen für die Schlauchpumpe um den Faktor 4-5 höher als für die Kolbenpumpen. Die Auswirkung, die die Regelmäßigkeit der Förderleistung auf das Produkt hat, wird anhand der Eigenschaften von Lactose/PVP-Granulaten gezeigt. Bei einer Prozeßtemperatur von 50 °C und einer Sprührate von 10 g/min werden auf 400 g vorgelegtes Lactosepulver jeweils 200 g einer wäßrigen Lösung aus 10% Lactose und 5% PVP aufgesprüht. Die Partikelgrößenverteilungen ergeben für sieben mit der Schlauchpumpe hergestellter Granulate größere Abweichungen vom Mittelwert als für acht Granulate, die mit den Kolbenpumpen hergestellt werden. Damit ist die Reproduzierbarkeit von Granulationen erhöht, wenn die Kolbenpumpen zur Förderung der Granulationsflüssigkeit verwendet werden.

Alle Granulate werden bei Preßkräften von 5 kN bis 20 kN tablettiert. Die Betrachtung der Preßkraft-Bruchfestigkeitsprofile zeigt für alle Granulate mit steigender Preßkraft einen Anstieg der Bruchfestigkeit von 4 N bis 11 N. Die geringen Bruchfestigkeiten können auf den geringen Bindemittelanteil von 2,3% zurückgeführt werden. Die mit den Kolbenpumpen hergestellten Granulate führen bei der Tablettierung zu geringeren Abweichungen der Preßkraft-Bruchfestigkeitsprofile als die mit der Schlauchpumpe hergestellten Granulate. Dies läßt sich durch die höhere Homogenität der Granulate begründen, die in gleichmäßigeren Eigenschaften der Tabletten resultieren.

3 SIMULATION VON TEMPERATURVERLÄUFEN IM KUGELCOATER

3.1 Einleitung

Frühere Versuche zur Berechnung des Wärme- und Stofftransports in Wirbelschichten werden von Martin zusammengefaßt (1980). Er beschreibt, wie zu erwartende Wärme- und Stoffübergangskoeffizienten abgeschätzt werden können. Die Kenntnis dieser Parameter ist für die Aufstellung von Masse- und Energiebilanzen notwendig, die die Voraussetzung für eine mathematische Betrachtung des Wirbelschichtprozesses sind.

Nach Einführung der Wirbelschichttechnik in die Pharmazie durch Wurster (1959) wurde die Frage nach der Reproduzierbarkeit einzelner Prozesse zunächst vernachlässigt. Steigende Anforderungen der Industrie hinsichtlich der Produktion größerer Ansätze und der Beschleunigung der Herstellung führten dazu, daß der Wunsch nach einer Simulationsmöglichkeit des Wirbelschichtprozesses wuchs (Kristensen und Schæfer 1987). Ein solches Modell soll relevante Parameter wie z. B. Zuluftmenge und -temperatur, Sprührate und Masse des vorgelegten Produkts berücksichtigen. Ziel ist die Prognose der Temperatur- und Feuchteverläufe während der Granulation. Zusätzlich kann vorhergesagt werden, ob bei den vorgegebenen Bedingungen mit einem Zusammenbrechen des Wirbelbetts zu rechnen ist. Für das anschließende Experiment ist zur Aufrechterhaltung eines stabilen Prozesses die ständige Kontrolle der kritischen Prozeßparameter erforderlich (Parikh et al. 1997).

Im folgenden wird ein für den Kugelcoater HKC 05-TJ von Heinrich von der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg entwickeltes Modell vorgestellt, mit dem die Temperatur- und Feuchteverläufe während eines Prozesses berechnet werden können (Heinrich et al. 2000). Mit diesem Modell können die Auswirkungen auf das Wirbelbett beim Einsprühen von Wasser (Abkühlversuche) sowie das Überziehen von Partikeln (Coatingversuche) simuliert werden. Alle Berechnungen werden experimentell überprüft. Als Modellsubstanz werden Glaskugeln verwendet, die bei unterschiedlichen Prozeßtemperaturen und Sprühraten mit Wasser bzw. Lactoselösung besprüht werden. Der Vergleich zwischen Experiment und Modell wird anhand der Betrachtung der Produkttemperatur durchgeführt. Sie ist der wichtigste Parameter, der während eines Prozesses die größten Änderungen erfährt. Bei Coatingprozessen findet das Ansteigen des mittleren Partikeldurchmessers durch Schichtenwachstum statt. Besonders bei kleinen Partikeln tritt ein Partikelgrößenwachstum auch durch Agglomeration von Einzelpartikeln auf. Sie werden von Feststoffbrücken, die aus getrocknetem Feststoff aus der aufgesprühten Lösung bestehen, zusammengehalten. Für beide Fälle stellen Smith und Nienow (1983a, 1983b) ein Modell für das Besprühen von Glaskugeln mit wässrigen Benzoesäurelösungen oder Polyethylenglycol 4000 in Methanol vor. Die experimentelle Überprüfung der Partikelgrößen zeigt gute Übereinstimmung mit dem Modell.

Bei der Entwicklung des Modells für den Kugelcoater werden folgende Annahmen getroffen:

- Die das Wirbelbett durchströmende Luft fließt als Pfropfenströmung (**P**lug **f**low **t**urbular **r**eactor, PFTR) (Geldart 1973).
- Die Vermischung der Glaskugeln ist begrenzt und läßt sich durch einen axialen und radialen Feststoffdispersionskoeffizienten beschreiben.
- Die Wirbelschicht ist homogen. Damit ist der Porositätsgrad ε innerhalb der Wirbelschicht an jeden Ort gleich (Howard 1989).
- Das Modell gilt nur für nichthygroskopische Produkte, die kein Wasser absorbieren.
- Die geringe Luftmenge, die durch Sprühdruck und Mikroklima der Düsen in das Wirbelbett eingebracht wird, stellt im Vergleich zu der verwendeten

Menge an Wirbelluft eine zu vernachlässigende Größe dar. Sie geht nicht in die Berechnungen ein.

- Die gesamte, in die Wirbelschicht eingebrachte Flüssigkeit verteilt sich auf der Oberfläche der Glaskugeln und verdunstet anschließend in die Wirbelluft.
- Die Flüssigkeit bildet auf den Glaskugeln einen zusammenhängenden Film. Das Ausmaß der Bedeckung mit Flüssigkeit wird durch den Benetzungsgrad beschrieben. Er ist definiert als das Verhältnis von benetzter Fläche zur Gesamtoberfläche der Glaskugeln und kann Werte von 0 bis 1 annehmen.
- An der Grenzfläche zwischen der Luft und dem Flüssigkeitsfilm auf den Glaskugeln stellt sich der Sättigungszustand ein. Er wird durch die herrschende Temperatur und den Sättigungs-Wasserdampfdruck beschrieben. Damit kann die Feuchtigkeit der gesättigten Luft als Funktion der Temperatur des Flüssigkeitsfilms auf den Glaskugeln (Flüssigkeitsfilmtemperatur) beschrieben werden.

3.2 Entwicklung des Modells

Über die gesamte Prozeßzeit werden kontinuierlich Masse- und Energiebilanzen der Luft, der Glaskugeln und der in der Wirbelschicht vorhandenen Flüssigkeit aufgestellt. Die während des Prozesses möglichen Energie-, Feuchte- und Masseübergänge sind in Abb. 3.1 als Pfeile dargestellt und in Tab. 3.1 näher erläutert.

Die genaue mathematische Herleitung des im folgenden kurz zusammengefaßten Modells beschreiben Heinrich et al. (2000).

Für die Massenbilanz der Luft wird nur der Wasserdampf, der in der Luft vorhanden ist, betrachtet. Während die Luft von unten in das Wirbelbett eindringt, verdunstet von dem Flüssigkeitsfilm auf der Partikeloberfläche ständig Wasser in die Luft. Daraus läßt sich die Luftfeuchte zu einem beliebigen Zeitpunkt berechnen. Zwischen der Wirbelluft und sowohl der mit Flüssigkeit benetzten als auch der unbenetzten Oberfläche der Glaskugeln treten Wärmeströme vom wärmeren zum kälteren Punkt auf. Das von der Oberfläche der Glaskugeln verdunstende Wasser beeinflußt die Enthalpie der Luft, die wiederum zeitabhängig berechnet wird. Die Flüssigkeitsmenge, die die Oberfläche einer bestimmten Menge Glaskugeln benetzen kann, ergibt sich aus der Gesamtoberfläche aller Partikeln, der Dicke des Flüssigkeitsfilms, der Dichte der Flüssigkeit und dem Benetzungsgrad.

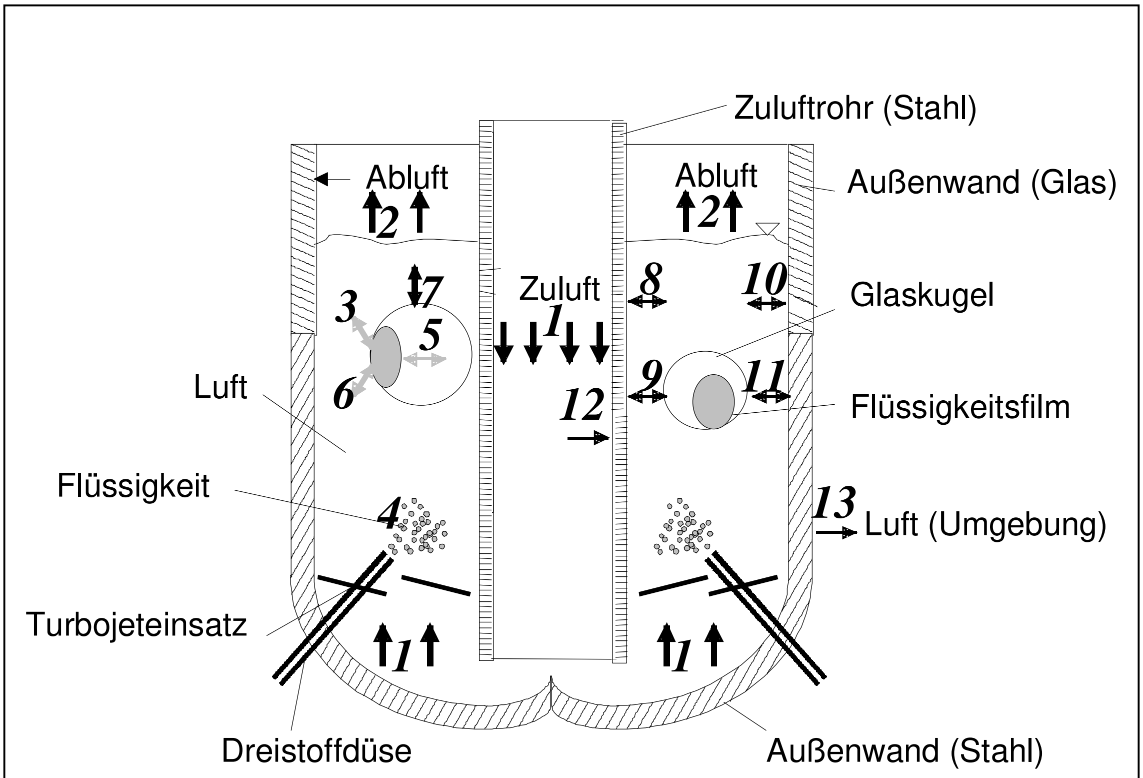

Abb. 3.1 Schematische Darstellung des Prozeßraumes des Kugelcoaters HKC 05-TJ. Wärme-, Feuchte- und Massenübergänge sind als Pfeile dargestellt und anhand der Numerierung in Tab. 3.1 erläutert.

Um die Energiebilanz der eingesprühten Flüssigkeit aufzustellen, muß ein Korrekturfaktor eingeführt werden. Er gibt das Verhältnis des Wärmetransport-Koeffizienten zwischen den Glaskugeln und dem Flüssigkeitsfilm zum Wärmübergangs-Koeffizienten in der Wirbelschicht an. Daraus wird die Temperatur, die die Flüssigkeit auf der Partikeloberfläche besitzt, bestimmt. Die Enthalpie der Glaskugeln ist ebenfalls ein zeitabhängiger Faktor, der durch den Wärmeaustausch mit der Wirbelluft, dem Flüssigkeitsfilm und der Vermischung innerhalb der Schicht bestimmt wird. Die Austrittsfeuchte, mit der die Luft das Wirbelbett wieder verläßt, resultiert aus der Massenbilanz. Die Luftaustrittstemperatur ist eine Funktion der Wärmebilanzen. Durch die hohe Wärmekapazität des aus Stahl bestehenden Produktbehälters erfolgt eine starke Wärmeabstrahlung in die Umgebung. Als Folge davon verlaufen die Prozesse nicht-adiabatisch. Dieser Energieverlust wird rechnerisch berücksichtigt.

Tab. 3.1 Im Kugelcoater während eines Prozesses auftretende Wärme-, Feuchte- und Massenübergänge mit den daran beteiligten Partnern. Numerierung s. Abb. 3.1

Art des Übergangs	Beteiligte Partner
Feuchte- und Wärmeübergang	Zuluft (1) Abluft (2)
Feuchte- und Wärmeübergang durch Verdunstung	Flüssigkeitsfilm – Wirbelluft (3)
Massen- und Wärmeübergang	Eingesprühte Flüssigkeit (4)
Wärmeübergang	Glaskugel – Flüssigkeitsfilm (5) Luft – Flüssigkeitsfilm (6) Luft – Glaskugel (7) Luft im Wirbelbett – Innenrohr (8) Glaskugel im Wirbelbett –Innenrohr (9) Luft im Wirbelbett – Außenwand (10) Glaskugel im Wirbelbett – Außenwand (11) Zuluft – Innenrohr (12) Außenwand – Umgebung (13)

Mit dem Modell kann auch das Partikelgrößenwachstum, wie es bei Coating-Prozessen auftritt, beschrieben werden. Voraussetzung dafür ist, daß weder eine Agglomeration von Einzelpartikeln noch Abrieb auftreten.

Um die zeitlichen Verläufe der Prozeßparameter zu erhalten, muß ein System miteinander gekoppelter partieller Differentialgleichungen gelöst werden. Es ergeben sich die zeitlichen Verläufe für Luftfeuchte, Lufttemperatur, Benetzungsgrad, Flüssigkeitsfilmtemperatur und Produkttemperatur. Mit Hilfe eines in der Programmiersprache Pascal geschriebenen Programms werden die Werte der oben genannten Parameter während des Prozesses in Intervallen von 1-10 s bestimmt.

3.3 Abkühlprozesse

Zur experimentellen Überprüfung des Modells werden Abkühlversuche durchgeführt. Nach Vorwärmen des Geräts auf konstante Außenwandtemperatur werden Glaskugeln eingesaugt und bis zum Erreichen einer konstanten Produkttemperatur erwärmt. Das Abkühlen erfolgt bei Sprühraten von 6 g/min, 9 g/min oder 13 g/min durch Aufsprühen von Wasser von Raumtemperatur. Die Temperatur der erwärmten Zuluft unmittelbar vor Eintritt in das Wirbelbett – nachfolgend Prozeßtemperatur genannt - beträgt 50 °C bzw. 60 °C.

3.3.1 Einfluß der Sprührate

Die Sprührate stellt einen Parameter dar, der starken Einfluß auf die Eigenschaften des Produkts nimmt. Im folgenden wird untersucht, ob das Modell in der Lage ist, in Abhängigkeit von der Sprührate die Temperaturverläufe während des Prozesses korrekt zu beschreiben. Abb. 3.2 zeigt den Vergleich zwischen dem mit dem Modell bestimmten und den experimentell ermittelten Produkttemperaturen bei verschiedenen Sprühraten. Jeweils 1 kg Glaskugeln mit einem mittleren Durchmesser von 949 µm werden bei einer Prozeßtemperatur von 60 °C mit Wasser besprüht. Ausgehend von einer Ausgangstemperatur von 57 °C erfolgt eine Abkühlung, die bei einer Sprührate von 6 g/min zu einer Endtemperatur von 47 °C führt. Der errechnete Temperaturverlauf liegt nur um 1 °C unterhalb des experimentell bestimmten Wertes. Bei Erhöhung der Sprührate auf 9 g/min bzw. 13 g/min sinken die Endtemperaturen auf 44 °C bzw. 38 °C. Die Modellrechnungen ergeben eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Verläufen.

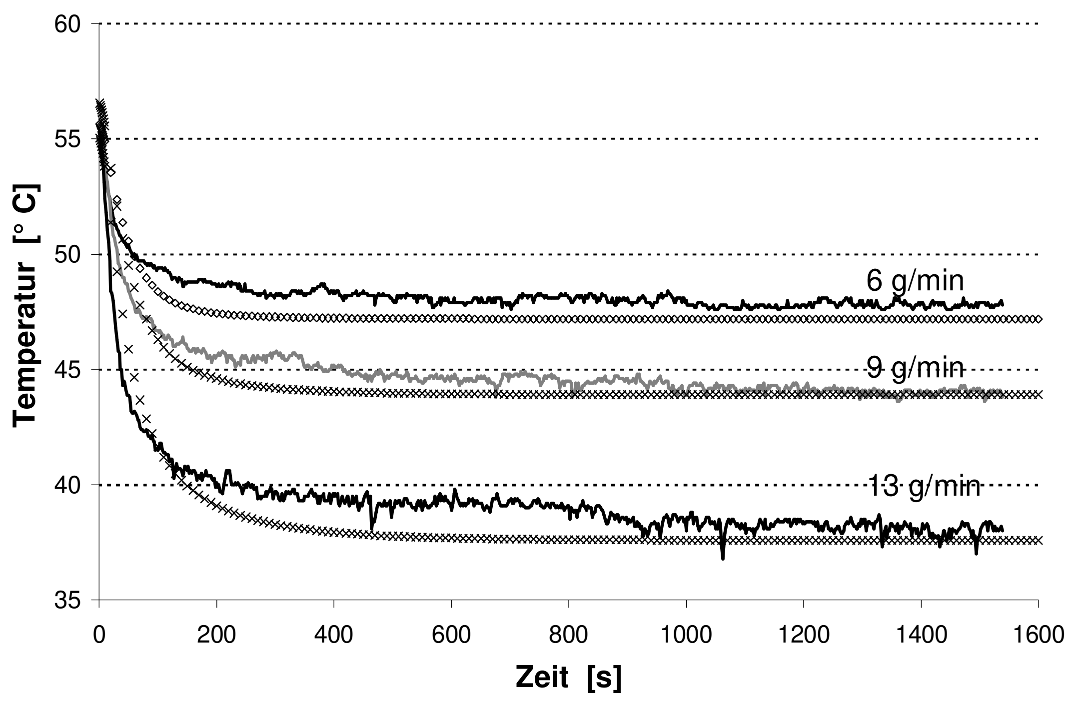

Abb. 3.2 Produkttemperaturverläufe bei verschiedenen Sprühraten: Vergleich zwischen Experiment (durchgezogene Linien) und Modell (unterbrochene Linien) beim Besprühen von Glaskugeln.

3.3.2 Einfluß der Partikelgröße

Die Partikelgröße und die damit verbundene unterschiedliche Gesamtoberfläche des Gutes geht in die Berechnungen mit ein. Bei Verwendung von Glaskugeln mit einer Gesamtmasse von 1 kg steigt die Gesamtoberfläche der Kugeln bei einem Anstieg ihres mittleren Durchmessers von 582 µm auf 949 µm um mehr als das Zweieinhalbfache an. Abb. 3.3 zeigt die berechneten und experimentell ermittelten Verläufe der Produkttemperatur beim Besprühen von je 1 kg Glaskugeln mit 949 µm bzw. 582 µm mittlerem Durchmesser. Die Sprührate beträgt 9 g/min, die Prozeßtemperatur 60 °C.

Der Temperaturverlauf der kleineren Glaskugeln zeigt eine Abkühlung von 54 °C auf 38 °C. Die Modellrechnung gibt den experimentellen Verlauf wieder. Die größeren Glaskugeln kühlen sich nur um 12 °C auf eine Endtemperatur von 44 °C ab, die Simulation führt zum gleichen Ergebnis. Da die gleiche Menge an Flüssigkeit aufgesprüht wird, verteilt sie sich bei größerer zu Verfügung stehender Fläche auf den Glaskugeln in einer dünneren Schicht. Die Verdunstung des Wassers steigt mit der Oberfläche an und kühlt das Gut deshalb stärker ab.

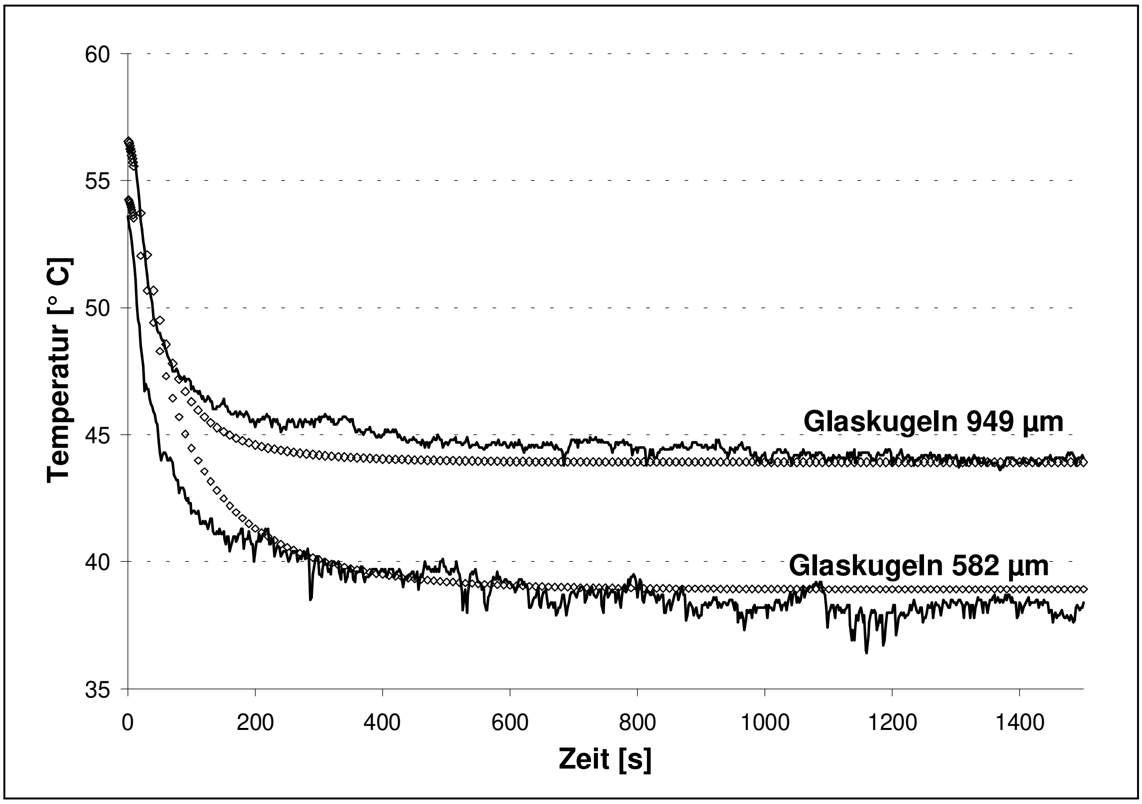

Abb. 3.3 Produkttemperaturverläufe für unterschiedlich große Glaskugeln: Vergleich zwischen Experiment (durchgezogene Linien) und Modell (unterbrochene Linien) beim Besprühen mit Wasser mit gleicher Sprührate (9 g/min).

3.3.3 Stufenweise Änderung der Sprührate

Plötzlich auftretende Änderungen der Sprührate, wie sie z. B. beim Verstopfen einer Düse auftreten, stellen an ein Modell erhöhte Anforderungen. Im folgenden soll untersucht werden, ob in Abhängigkeit der herrschenden Bedingungen die entsprechenden Temperaturverläufe simuliert werden können.

Die Glaskugeln werden wie zuvor beschrieben im vorgewärmten Kugelcoater auf eine konstante Produkttemperatur erwärmt. Stufenweise wird anschließend die Sprührate von 6 g/min auf 10 g/min bzw. 13 g/min gesteigert und ebenso wieder vermindert. Abb. 3.4 zeigt für Glaskugeln mit einem mittlerem Durchmesser von 949 µm und einer Prozeßtemperatur von 50 °C den Verlauf der experimentellen und der berechneten Produkttemperatur. Zusätzlich ist die modellierte Temperatur des Flüssigkeitsfilms auf den Glaskugeln, die gemessene Prozeßtemperatur und die gemessene Luftaustrittstemperatur über der Wirbelschicht dargestellt.

Durch Steigerung der Sprührate sinkt die Produkttemperatur sehr schnell ab, der Temperaturausgleich erfolgt innerhalb von wenigen Minuten. Der berechnete Verlauf stimmt bei der niedrigsten Sprührate gut mit dem experimentell ermittelten Verlauf überein. Bei einer Steigerung auf 10 g/min bzw. 13 g/min ergibt die Modellrechnung jedoch höhere Temperaturen als die im Experiment bestimmten. Dies läßt sich auf die Temperaturmessung zurückführen. Der Meßfühler befindet sich mit seiner Spitze im Wirbelbett und mißt daher nicht nur die Außentemperatur der Glaskugeln. Vielmehr wird die vom Meßfühler angezeigte Temperatur neben der Außentemperatur der Glaskugeln noch von der den Fühler umgebenden Wirbelluft beeinflußt. Zusätzlich wird er auch durch die aufgesprühte Flüssigkeit befeuchtet. Die sich auf dem Fühler anlagernde Menge nimmt bei Erhöhung der Sprührate zu. Daher vergrößert sich die Diskrepanz zwischen Modellrechnung und Experiment mit der Sprührate. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts dient der modellierte Verlauf der Flüssigkeitsfilmtemperatur. Bei den Sprühraten, bei denen eine Diskrepanz zwischen berechneter und gemessener Produkttemperatur besteht, beeinflußt die niedrige Flüssigkeitsfilmtemperatur die

Messung so stark, daß sich diese zu niedrigeren Werten verschiebt. Eine mögliche Abhilfe des Problems ergibt sich durch die Messung der Ablufttemperatur unmittelbar über dem Wirbelbett. Dort kommt es zu keiner Beeinflussung durch auf den Fühler aufgesprühte Flüssigkeit. Diese Ersatzmessung ist zulässig, da die Luft nach Durchströmen des Wirbelbetts nicht mehr abgekühlt wird. Im Modell entspricht die Luftaustrittstemperatur der Produkttemperatur. Die berechnete Luftaustrittstemperatur stimmt gut mit der experimentell ermittelten Produkttemperatur überein.

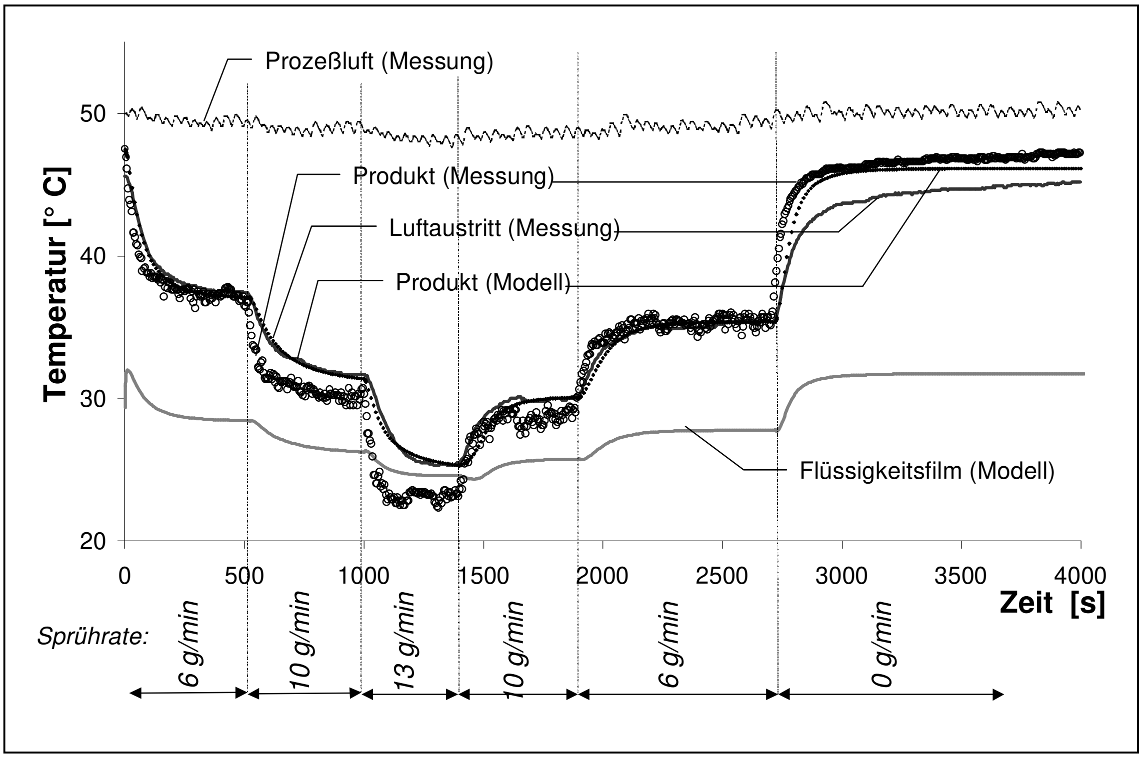

Abb. 3.4 Stufenweise Steigerung bzw. Verminderung der Sprührate und daraus folgende Änderungen im Verlauf von Produkt-, Flüssigkeitsfilm- und Prozeßtemperatur.

Die starke Abkühlung des Wirbelbetts und damit des Appartes führt zu einer Beeinflussung der Prozeßtemperatur, die auf einen Sollwert von 50 °C eingestellt ist. Zu Beginn des Versuches tritt sie mit 49 °C bis 50 °C in das Wirbelbett ein. Im weiteren Verlauf wird sie bereits im Zuluftrohr durch das dieses Rohr umgebende, deutlich kältere Wirbelbett abgekühlt. Die Zulufttemperatur beträgt als Folge nur noch 47 °C. Daher ist es bei der Überwachung des Prozesses notwendig, daß diese Temperatur ständig kontrolliert wird. In der Modellrechnung müssen die entsprechend niedrigeren Zulufttemperaturen eingesetzt werden.

3.4 Coatingprozesse

3.4.1 Einfluß der Partikelgröße

Wie bereits in Abschnitt 3.3.2 beschrieben, nimmt die Partikelgröße des Gutes starken Einfluß auf den Produkttemperaturverlauf während des Prozesses. Für Coatingprozesse, bei denen eine bestimmte Dicke des Überzugs gewünscht wird, ist die Kenntnis der Partikelgröße ebenfalls ein wichtiger Faktor. Dies liegt daran, daß die benötigte Menge an Coatingflüssigkeit von der Partikelgröße abhängig ist. Abb. 3.5 zeigt den Verlauf der Produkttemperatur während des Besprühens von Glaskugeln mit 15%-iger (m/m) Lactoselösung. Die Kugeln haben einen mittleren Durchmesser von 949 µm bzw. 582 µm. Bei beiden Versuchen beträgt die Sprührate 10 g/min und die Temperatur der erwärmten Zuluft (Prozeßtemperatur) 60 °C.

Die größeren Kugeln kühlen sich schnell auf eine Endtemperatur von 44 °C ab, während die kleineren Kugeln mit der größeren Gesamtoberfläche eine Endtemperatur von 38 °C erreichen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus Abschnitt 3.3.2 läßt sich für Coatingversuche dieselbe Abhängigkeit der Produkttemperatur von der Partikelgröße feststellen. Die von Flüssigkeit benetzte Oberfläche beeinflußt sowohl die Geschwindigkeit des Temperaturangleichs als auch die sich letztendlich einstellende Endtemperatur des Produkts. Für Kugeln mit einem größeren mittlerem Durchmesser erfolgt der Temperaturangleich schneller und hin zu einer größeren Endtemperatur. Für beide Fälle ergeben die Modellrechnungen gute Überstimmung mit dem Experiment.

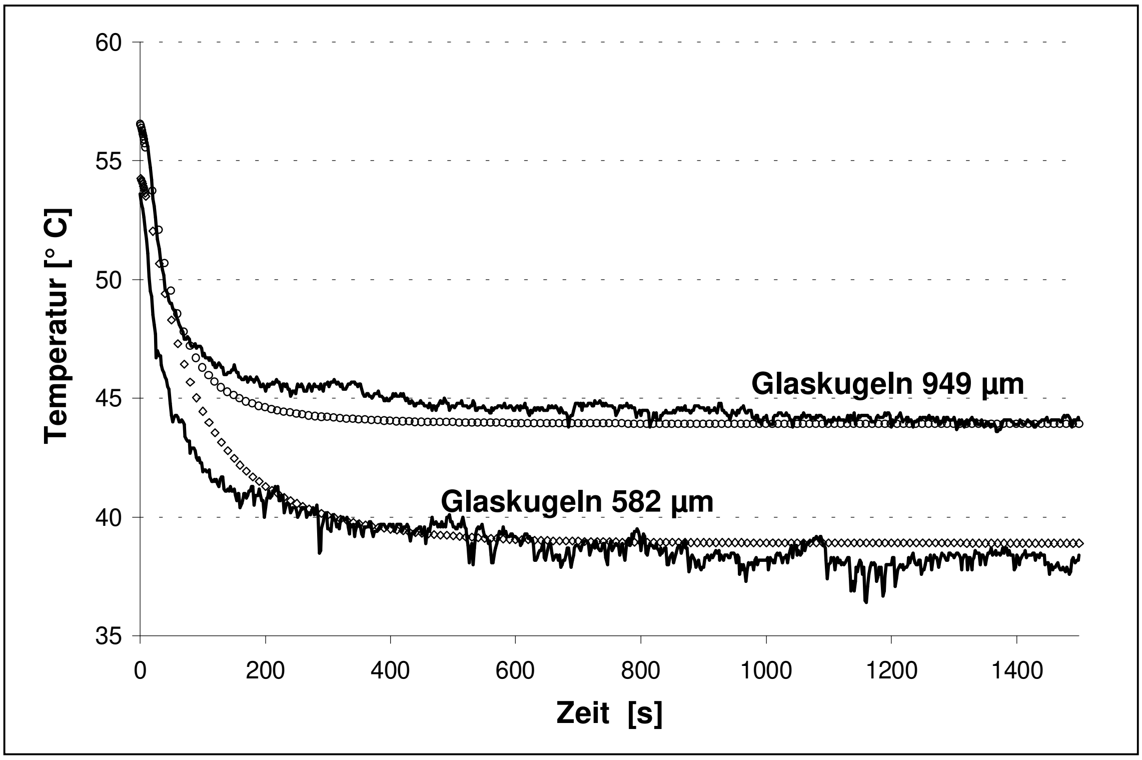

Abb. 3.5 Verlauf der Produkttemperatur von Glaskugeln unterschiedlicher Größe beim Besprühen mit 15%-iger Lactoselösung. Vergleich zwischen Experiment (durchgezogene Linien) und Modell (unterbrochene Linien).

3.4.2 Einfluß der Konzentration der Coatinglösung

Das vorgestellte Modell ermöglicht die Berechnung des Partikelgrößenwachstums beim Besprühen von Glaskugeln mit Lösungen bekannten Feststoffgehaltes. Abb. 3.6 zeigt den modellierten Verlauf des Partikelgrößenwachstums von Glaskugeln, die bei Verwendung 15%-iger (m/m) bzw. 30%-iger (m/m) Lactoselösung bei einer Sprührate von 10 g/min besprüht werden. Innerhalb einer Sprühzeit von 30 min steigt die berechnete Ausgangspartikelgröße bei Verwendung einer 15%-igen (m/m) Lactoselösung von 582 µm auf 593 µm bzw. mit 30%-iger (m/m) Lösung auf 605 µm an. Zusätzlich sind die dabei herrschenden Produkttemperaturen aufgetragen. Nach Leeren des Produktbehälters ist kein Abrieb festzustellen. Durch den höheren Feststoffanteil kühlen sich die Glaskugeln bei Besprühen mit 30%-iger Lösung weniger stark ab als bei Verwendung der 15%-igen Lösung.

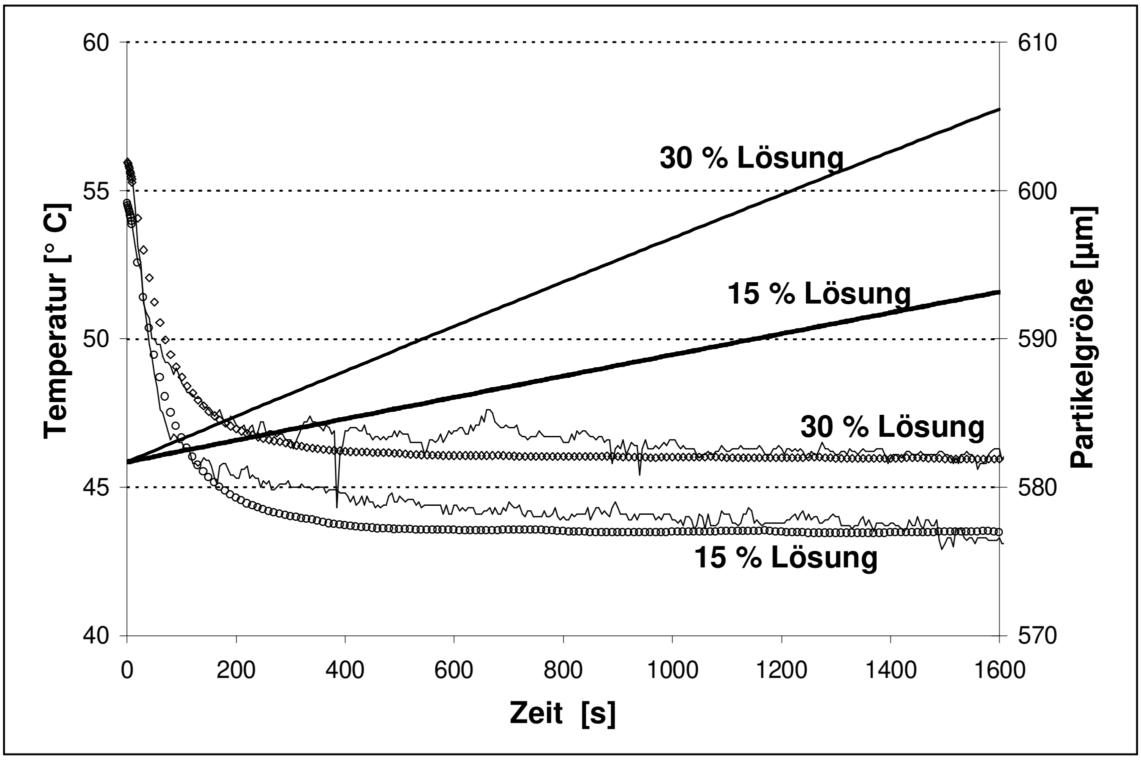

Abb. 3.6 Experimentell ermittelter (durchgezogene Linien) und simulierter (unterbrochene Linien) Produkttemperaturverlauf über der Zeit. Fett gedruckte Geraden geben das theoretische Partikelgrößenwachstum bei Besprühen mit 15%-iger bzw. 30%-iger Lactoselösung an.

3.4.3 Mikroskopische Untersuchungen des Überzugs

3.4.3.1 Rasterelektronenmikroskopie

Die mit Lactose überzogenenen Kugeln sind makroskopisch einheitlich weiß und zeigen unter der Stereolupe kein Abblättern des Überzugs. Um die genaue Oberflächenstruktur darzustellen, werden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Glaskugeln angefertigt (Abb. 3.7). Bei 100-facher Vergrößerung sehen die Überzüge gleichmäßig aus und zeigen auf der Kugeloberfläche keine

Fehlstellen ohne Lactoseüberzug. Bei 2000-facher Vergrößerung werden die einzelnen auskristallisierten Lactosekristalle sichtbar.

3.4.3.2 Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie

Um die Vergrößerung des Glaskugeldurchmessers nach dem Besprühen mit Lactoselösung experimentell zu überprüfen, werden die überzogenen Glaskugeln mittels der Konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie (KLSM) untersucht. Für die Bestimmung ist es erforderlich, daß das zu messende Objekt – der Überzug der Glaskugel - fluoresziert. Aus diesem Grund werden die Lactoselösungen nicht mit gereinigtem Wasser, sondern mit einer 0,0003%-igen (m/V) wäßrigen Natrium-Fluorescein-Lösung hergestellt. Die genaue Beschreibung der Methode findet sich in Abschnitt 6.7. Erhalten werden Intensitätsgraphiken, die die Intensität der am Detektor gemessenen Fluoreszenz über dem abgetasteten Weg zeigen (Abb. 3.8). Am folgenden Beispiel soll die Eignung der KLSM zur Größenbestimmung überzogener Glaskugeln diskutiert werden.

Der rechnerisch ermittelte Partikeldurchmesser einer Glaskugel mit einem Ausgangsdurchmesser von 582 µm beträgt für eine vorgelegte Menge von 1 kg Glaskugeln nach Aufsprühen von 100 g 30%-iger (m/m) Lactoselösung 592 µm. Zur Auswertung der KLSM wird die Differenz zwischen den beiden größten aufgetretenen Intensitäten (75 µm und 672 µm) herangezogen. Der Durchmesser der überzogenen Glaskugel beläuft sich somit auf 597 µm. Die Diskrepanz von 5 µm zwischen Experiment und Simulation läßt sich zum einen auf Ungenauigkeiten bei der Bestimmung des ursprünglichen Glaskugeldurchmessers zurückführen. Dieser Wert bestimmt das mittels KLSM erhaltene Ergebnis. Zum anderen sind die verwendeten Kugeln nicht monodispers, sondern weisen eine relative Standardabweichung von 4,17 % bezüglich der Streuung um den Mittelwert 582 µm auf. Im Hinblick auf die geringen betrachteten Schichtdicken zeigt die Methode jedoch zufriedenstellende Ergebnisse und eignet sich somit für die experimentelle Überprüfung der Simulationen.

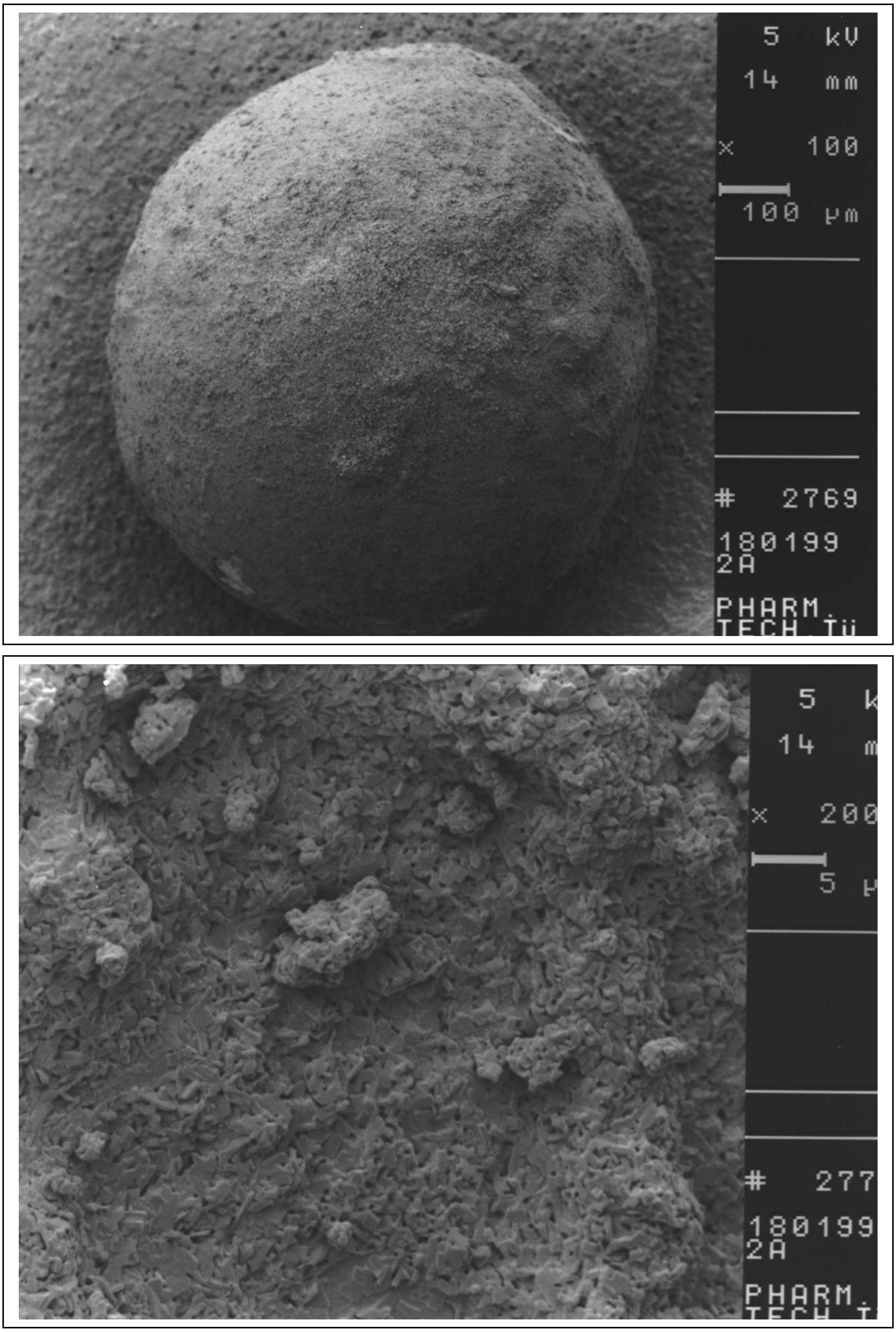

Abb. 3.7 **Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen einer mit Lactoselösung überzogenen Glaskugel bei 100-facher (oben) bzw. 2000-facher (unten) Vergrößerung.**

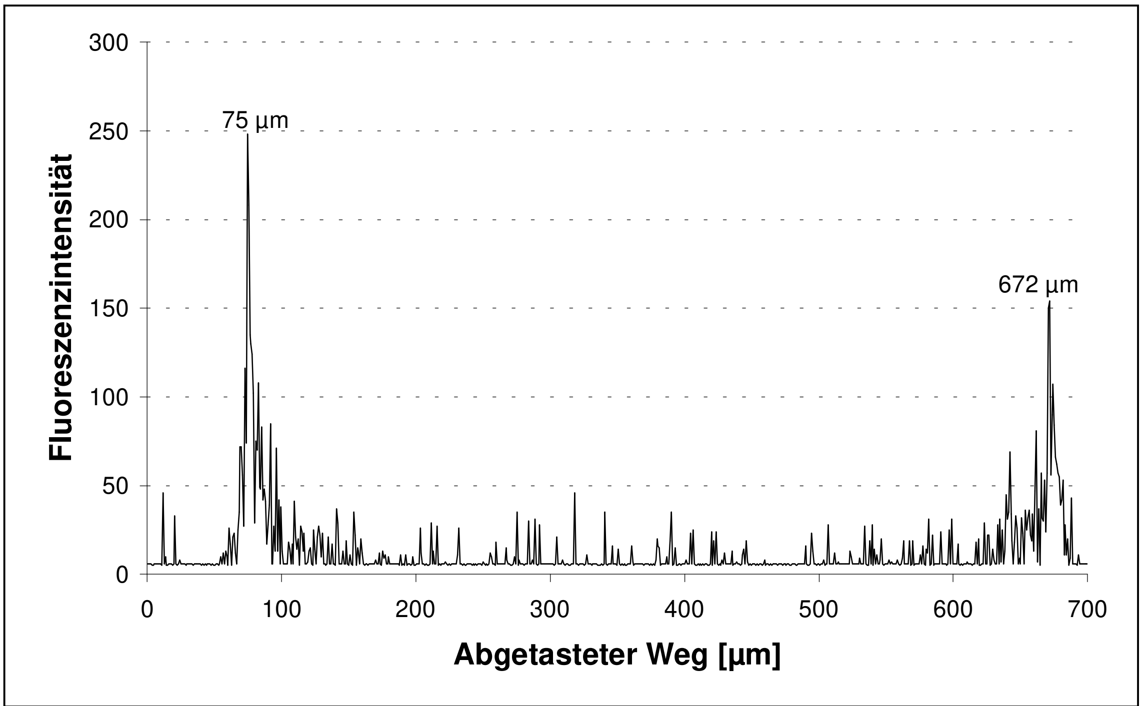

Abb. 3.8 KLSM einer mit Lactoselösung überzogenen Glaskugel: Fluoreszenzintensität über dem abgetasteten Weg.

3.4.4 Thermoanalytische Untersuchungen des Überzugs

Zur Feststellung etwaiger Modifikationsumwandlungen der aufgesprühten Lactose werden mit den Glaskugeln thermoanalytische Untersuchungen mit Hilfe der DDK durchgeführt. Da ein Abkratzen des Überzugs nicht möglich ist, werden die gecoateten Glaskugeln für die Bestimmung mit Mörser und Pistill fein pulverisiert. Durch den hohen Massenanteil an pulverisiertem Glas sind bei diesen Versuchen außerordentlich hohe Einwaagen im Bereich von 50 mg nötig, um ausreichende Mengen an Lactose zu detektieren. Abb. 3.9 zeigt die Aufheizkurven des Überzugs von Glaskugeln, die bei einer Prozeßtemperatur von 60 °C und einer Sprührate von 6 g/min mit 15%- bzw. 30%-iger Lactoselösung überzogen wurden. Im Vergleich mit der DDK-Kurve der Ausgangssubstanz (Abschnitt 4.2.2) ist zu sehen, daß beide Kurven das typische Verhalten von α-Lactosemonohydrat zeigen. Bei 140 °C führt die Wasserabgabe des Hydrats zu einem endothermen Peak. Die Peaks bei 220 °C sind dem Schmelzen der Substanz zuzuordnen. Die Lactosekonzentration in der aufgesprühten Lösung hat dabei keinen Einfluß auf die Aufheizkurve. Somit kommt es während des Überziehens der Glaskugeln zu keiner Modifikationsänderung der Lactose.

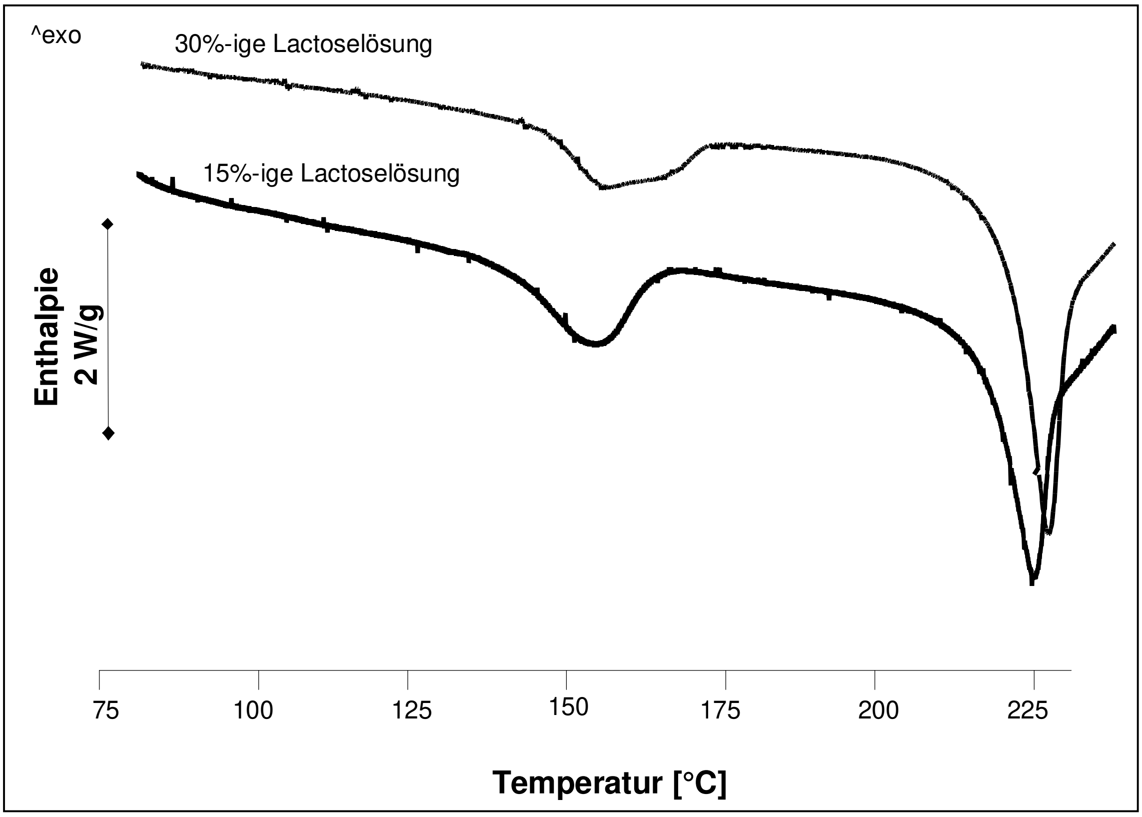

Abb. 3.9 DDK-Aufheizkurven von mit Lactose überzogenen Glaskugeln nach Überziehen mit 15%-iger bzw. 30%-iger Lactoselösung.

4 GRANULATION VON LACTOSE

4.1 Einleitung

Die bei der Granulation auftretenden Mechanismen der Agglomeratbildung hat Rumpf untersucht (1958). Eine Kornvergrößerung kann aufgrund folgender Bindungen erfolgen:

- Festkörperbrücken (z. B. nach Sinterung, Schmelzen, Rekristallisation)
- Grenzflächenkräfte (Feststoff–Flüssigkeit, Flüssigkeit–Flüssigkeit, Flüssigkeit–Feststoff–Gas) bzw. Kapillardruck an frei beweglichen Flüssigkeitsoberflächen (kapillare Haftkräfte)
- Adhäsions- und Kohäsionskräfte in nicht frei beweglichen Bindemittelbrükken
- Anziehungskräfte zwischen Festkörperteilchen (molekulare Kräfte, z. B. *van-der-Waals*- und elektrostatische Kräfte)
- Formschlüssige Bindungen (z. B. bei Fasern).

Bei Verwendung wäßriger Granulierflüssigkeiten kann es nur dann zur Agglomeration in der Wirbelschicht kommen, wenn zwischen den Partikeln eine ausreichende Feuchte vorhanden ist (Becher und Schlünder 1997).

Die Wirbelschichttechnologie wurde von Wurster in die Pharmazie eingeführt (1959). Er beschreibt das Überziehen von Tabletten und kleineren Partikeln. Die Herstellung von tablettierbaren Granulaten im selben Gerät wird in einer Folgearbeit beschrieben (Wurster 1960). In Abhängigkeit von der Feuchte kommt es beim Besprühen von Partikeln mit einem Ausgangsdurchmesser von 0,4-0,6 mm entweder zu Schichtenwachstum bzw. bei höherer Feuchte zur Aggregation von Einzelpartikeln.

Die Effekte von Prozeßvariablen auf physikalische Eigenschaften von Granulaten beschreiben Davies und Gloor (1971). Sie untersuchen die Einflüsse von

Sprührate, Sprühdruck, Zulufttemperatur und Position der Düse auf die Partikelgrößenverteilungen, Dichten und Porositäten der Granulate. Einen Ansatz zur gezielten Beeinflussung der Partikelgrößen beschreibt Gupte (1973). Durch die Einführung dimensionsloser Kennzahlen wird das Prinzip des *Scaling up* einer Wirbelschicht gezeigt. Eine Korrelation zwischen Prozeßparametern und Partikelgrößenverteilungen wird auch von Ormos aufgestellt (1975).

Mit Hilfe einer Basisrezeptur soll im folgenden beschrieben werden, wie die Granulateigenschaften durch die Wahl der Prozeßparameter beeinflußt werden können. Als Modellsubstanz wird dafür α-Lactosemonohydrat ausgewählt, das ohne weitere Bearbeitung wie z. B. Granulation oder Sprühtrocknung nicht direkt als Füllstoff zur Tablettierung eingesetzt werden kann (Bolhuis und Zuurmann 1995).

4.2 Beschreibung der Substanz

Lactose als häufig verwendeter Füllstoff bei der Herstellung von Tabletten und Kapseln wird als Modellsubstanz für die Granulation im Kugelcoater eingesetzt. In Abhängigkeit von den Kristallisationsbedingungen erhält man aus wäßriger Lactose-Lösung bei Temperaturen unterhalb von 93 °C α-Lactosemonohydrat bzw. über 93 °C wasserfreie β-Lactose. Stabile und instabile wasserfreie α-Lactose werden durch Wasserentzug bzw. thermische Behandlung von α-Lactosemonohydrat erhalten (Lerk et al. 1984a). Bei der Sprühtrocknung von gesättigten wäßrigen α-Lactose-Monohydratsuspensionen entstehen sphärische α-Lactose-Monohydrat-Agglomerate, die durch amorphe Lactose zusammengehalten werden. Die Vermahlung von α-Lactose-Monohydrat und die Sprühtrocknung wässriger Lactoselösungen führt zur Bildung amorpher Lactose (Lerk et al. 1984b). Eine ausführliche Übersicht der Eigenschaften von Lactose gibt Lerk (1987).

Für die hier beschriebenen Versuche wird α-Lactose-Monohydrat-Pulver (GranuLac 200) verwendet, das gegenüber wasserfreier α-Lactose eine schlechtere Bindungsfähigkeit aufweist (Lerk et al. 1983). Als Granulationsflüssigkeit wird eine wäßrige Lösung von 5% (m/m) Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 90 F) und 10% (m/m) GranuLac 200 verwendet. Daneben soll untersucht werden, ob durch die Granulation amorphe Anteile im Produkt entstehen.

4.2.1 Pulvertechnologische Untersuchungen

Zur Charakterisierung der Ausgangssubstanz GranuLac 200 wird eine Partikelgrößenbestimmung mit Hilfe der Laserbeugungsspektroskopie vorgenommen. Abb. 4.1 zeigt die Partikelgrößenverteilung Q_3. Der mittlere Partikeldurchmesser der Substanz liegt bei 25 µm. Der hohe Böschungswinkel von 48,4 ° zeigt das außerordentlich schlechte Fließverhalten der Substanz. Sie läßt sich ohne Zusatz weiterer Hilfsstoffe oder verfahrenstechnischer Maßnahmen wie z. B. der Granulation nicht weiter verarbeiten. Die Schütt- und Stampfdichte von GranuLac 200 beträgt 0,568 g/ml bzw. 0,820 g/ml. Die Substanz ist ein kompaktes, wenig poröses Material.

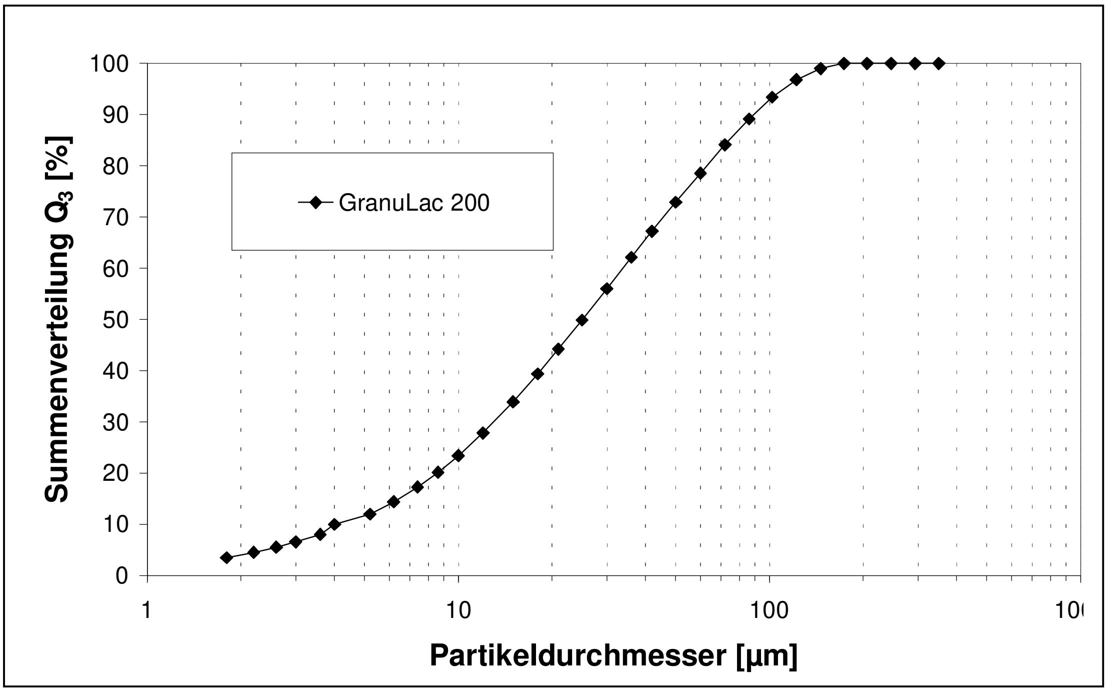

Abb. 4.1 Partikelgrößenverteilung von GranuLac 200.

4.2.2 Thermoanalytische Untersuchungen

Bei GranuLac 200 handelt es sich um α-Lactosemonohydrat mit einem Wassergehalt von 4,4%. Abb. 4.2 zeigt die Ergebnisse der thermoanalytischen Untersuchung mit Hilfe der Dynamischen Differentialkalorimetrie (DDK). Der Verlust des Kristallwassers bei 140 °C ist als endothermer Peak sichtbar. Der Peak bei 220 °C ist dem Schmelzen der kristallinen Substanz zuzuordnen.

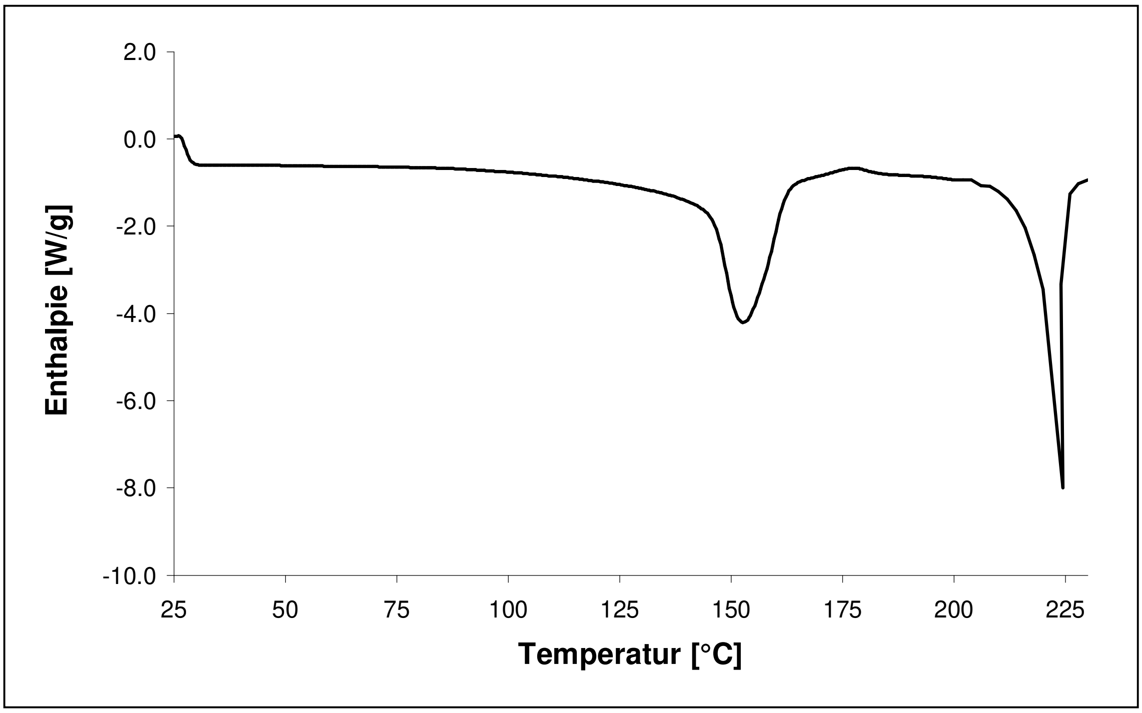

Abb. 4.2 DDK-Aufheizkurve von GranuLac 200 bei Verwendung eines gelochten Tiegels und einer Heizrate von 10 K/min.

4.3 Durchführung der Granulation

400 g GranuLac 200 werden in den vorgeheizten Apparat eingesaugt und erwärmt, bis sich eine konstante Produkttemperatur einstellt. Nach der Aufheizphase, die nur wenige Minuten dauert, schließt sich die Granulationsphase an. Die Sprühraten betragen 6-15 g/min. Die Zulufttemperatur, nachfolgend Prozeß-

temperatur genannt, wird am Steuerungselement der Heizung auf 50 °C bis 70 °C eingestellt. Nach Abschluß der Granulationsphase folgt eine Trocknungsphase. Das Ende des Prozesses ist erreicht, wenn die während der Granulationsphase erniedrigte Produkttemperatur nach dem Trocknen wieder konstante Werte annimmt. Gleichzeitig ist für die Abluftfeuchte auch ein deutliches Absinken zu beobachten.

Abb. 4.3 zeigt den typischen Verlauf der Prozeß-, Produkt- und Ablufttemperatur über der Schicht sowie der Abluftfeuchte bei einer Prozeßtemperatur von 50 °C. Der Produkttemperaturfühler nimmt während des Aufheizens des Geräts annähernd die Prozeßtemperatur an. Durch die niedrige Wärmekapazität des eingesaugten Gutes erfolgt dessen Erwärmung innerhalb kurzer Zeit. Der Produkttemperaturfühler wird daher nur unwesentlich abgekühlt. Mit dem Einsprühen von Granulationsflüssigkeit sinkt die Produkttemperatur zunächst sehr schnell, mit fortschreitendem Verlauf des Prozesses etwas langsamer ab. Dies ist auf die Konstruktion des Apparates zurückzuführen. Der Produktbehälter besteht im unteren Teil aus einem Stahltopf mit einer Masse von 7,4 kg und besitzt damit eine außerordentlich hohe Wärmekapazität. Nach dem Aufheizen wird die gespeicherte Wärme im Verlauf eines Prozesses ständig an das Gut wieder abgegeben, das Gut kühlt sich demnach weniger stark ab als es bei einem rein adiabatischen Prozeß der Fall wäre. Die Kühlgrenztemperatur wird während der kurzen Prozeßzeit von ca. 20 Minuten nur annähernd erreicht.

Für die Ablufttemperatur über der Schicht ist der gleiche Verlauf wie für die Produkttemperatur zu beobachten. Die Prozeßluft verliert beim Durchströmen des Wirbelbetts durch die Aufnahme von Wasserdampf Energie. An den noch warmen Wänden des Geräts bis zur Meßstelle wird sie jedoch wieder leicht erwärmt. Es resultiert eine gegenüber der Produkttemperatur leicht erhöhte Ablufttemperatur über dem Wirbelbett.

Die Ablufttemperatur und –feuchte, die von dem nach dem Abluftfilter eingebauten kombinierten Fühler gemessen wird, zeigt bezüglich der relativen Feuchte den erwarteten Verlauf. Die relative Feuchte steigt bei Sprühbeginn schnell an, um nach dem Sprühende wieder abzufallen. Die nach dem Abluftfilter gemessene Ablufttemperatur zeigt ein anderes Verhalten. Auch hier ist die Konstruktion des Apparates dafür verantwortlich, daß diese Temperatur nicht – korrespondierend zur Produkt- bzw. Ablufttemperatur über der Schicht – bei Sprühbeginn stark abfällt. Nach Passieren der Dynamikfilter strömt die Abluft durch Stahlrohre, die durch das Vorwärmen des Apparates heiß sind und ihre Energie nun an die Abluft abgeben. Bis zum Erreichen des Fühlers wird die Abluft erneut erwärmt.

Weiterhin sinkt die Prozeßtemperatur nach Sprühbeginn um ca. 3 °C ab, da das die Zuluft zuführende Stahlrohr von außen vom kühler werdenden Wirbelbett abgekühlt wird.

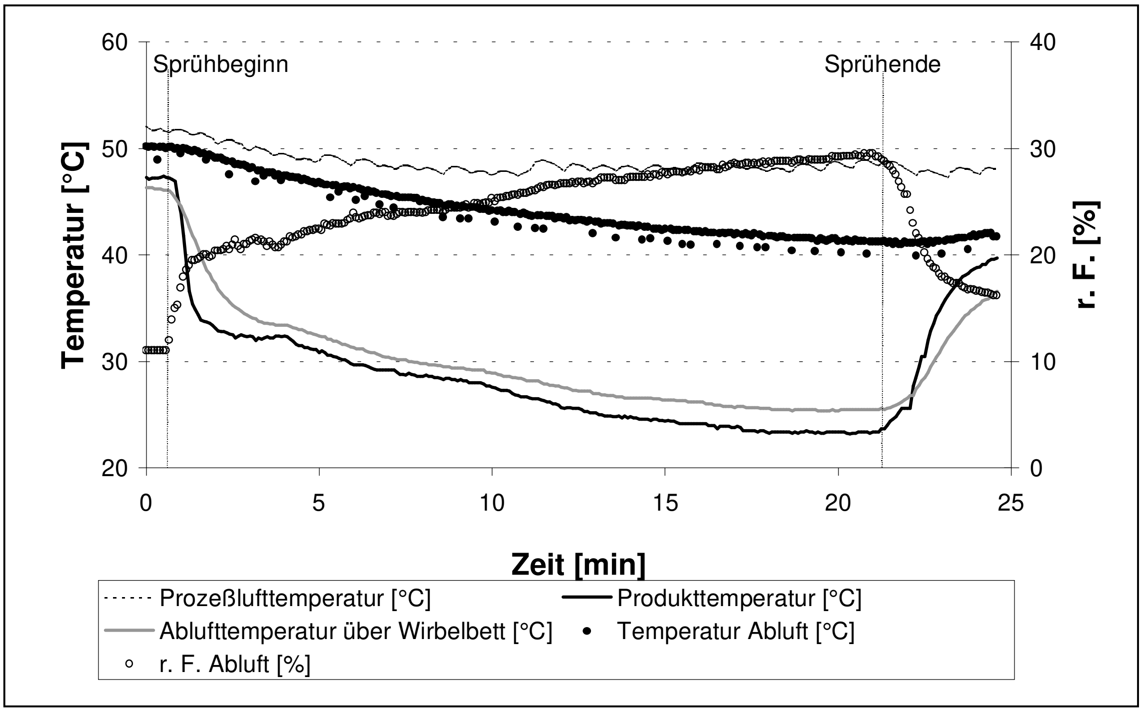

Abb. 4.3 Typischer Verlauf einer Granulation im Kugelcoater: Prozeß-, Produkt- und Ablufttemperatur über der Schicht sowie Abluftfeuchte während des Erwärmens des Gutes, der Granulations- und der Trockungsphase.

4.4 Einfluß der Masse der Granulationsflüssigkeit

Während die Zusammensetzung der Granulationsflüssigkeit bei allen Versuchen konstant bleibt, werden die Massen der aufgesprühten Lösung von 50 g bis 200 g variiert. Damit bewegt sich der Bindemittelgehalt im Produkt von 0,75% bis 2,5%. Die Korngrößenanalyse der Granulate wird mittels Siebung (DIN 66165) vorgenommen. Abb. 4.4 und Abb. 4.5 zeigen bei einer Prozeßtemperatur von 50 °C und Sprühraten von 6 g/min bzw. 10 g/min die Korngrößenverteilungen der Granulate in Abhängigkeit der Masse der aufgesprühten Granulationsflüssigkeit. Für beide Sprühraten steigt mit der Masse der Granulationsflüssigkeit der mittlere Partikeldurchmesser der Granulate (Tab. 4.1). Bei konstanter Sprührate ist ein lineares Partikelgrößenwachstum zu beobachten (Rankell et al. 1964, Ormos 1973). Bei längerer Sprühdauer nimmt dieses Wachstum ab und ein Ausgleich zwischen Kornaufbau und – abbau ist feststellbar. Die Vergrößerung der Partikeln geht einher mit verringerter Friabilität, erhöhter interpartikulärer Porosität und etwas erniedrigter Fließfähigkeit (Davies und Gloor 1972).

Tab. 4.1 Mittlerer Partikeldurchmesser d_{50} in Abhängigkeit der Masse der Granulationsflüssigkeit und Sprührate bei einer Prozeßtemperatur von 50 °C

Masse Granulationsflüssigkeit [g]	Sprührate [g/min]	d_{50} [µm]
50	6	165
100		260
150		360
200		395
100	10	370
150		470
200		580

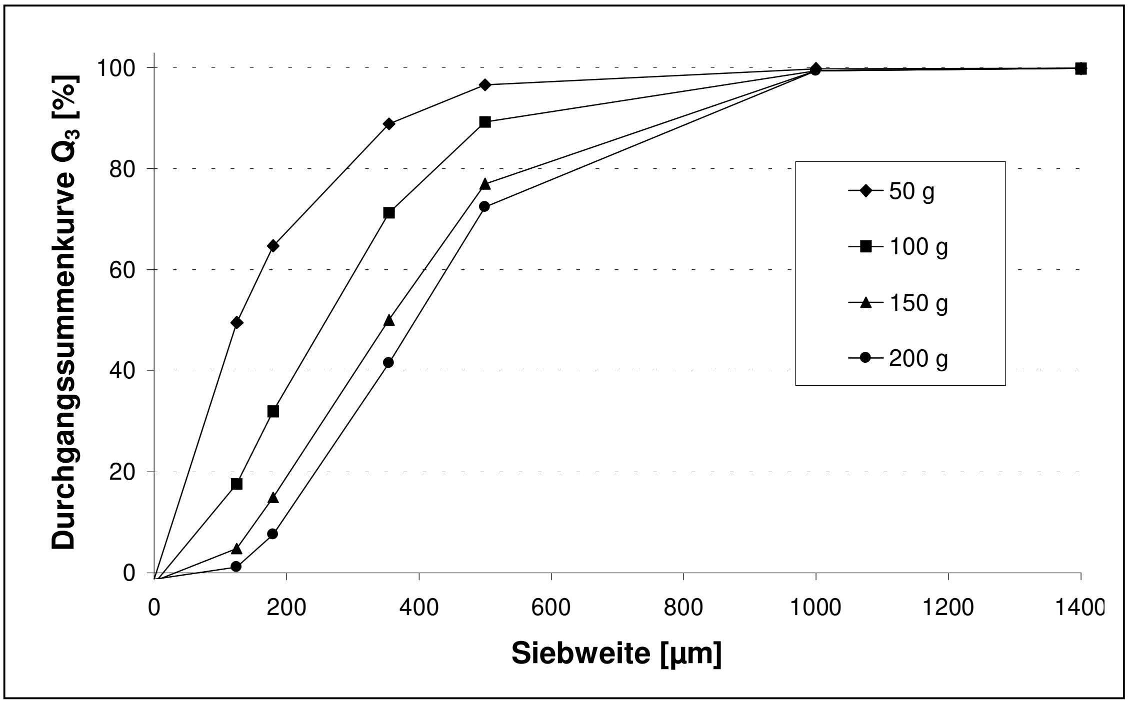

Abb. 4.4 Partikelgrößenverteilungen für verschiedene Massen der Granulationflüssigkeit bei einer Prozeßtemperatur von 50 °C und einer Sprührate von 6 g/min. Lactosegehalt der Granulierflüssigkeit: 10%.

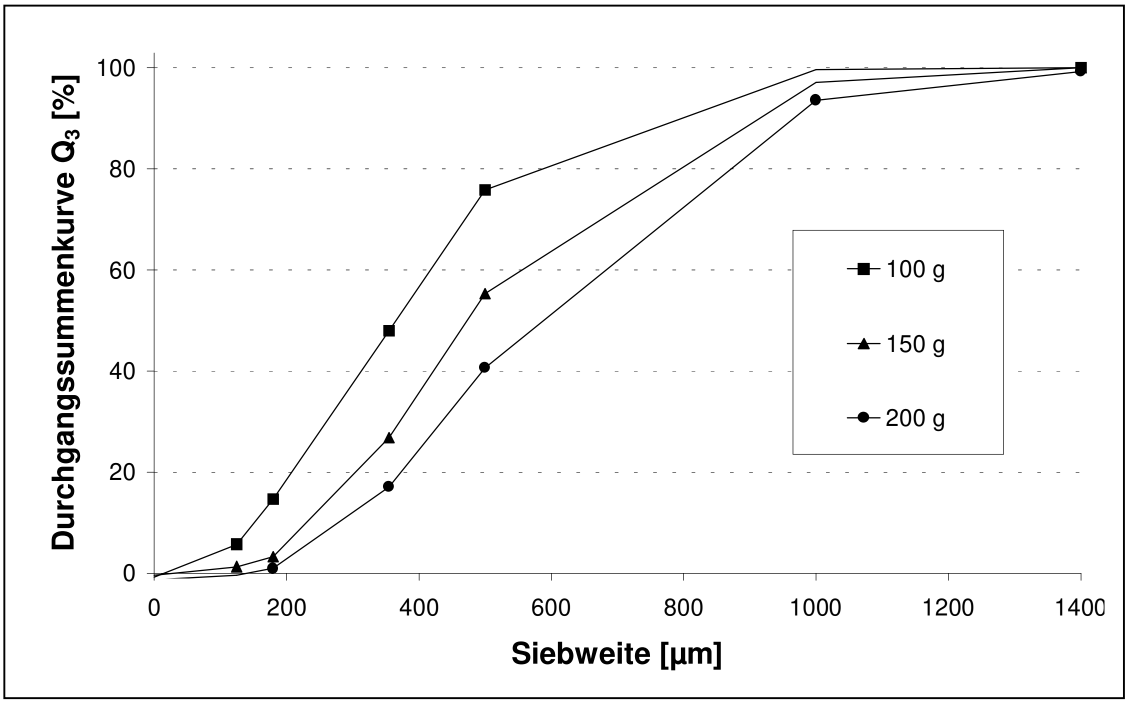

Abb. 4.5 Partikelgrößenverteilung für verschiedende Massen der Granulationflüssigkeit bei einer Prozeßtemperatur von 50 °C und einer

Sprührate von 10 g/min. Lactosegehalt der Granulierflüssigkeit: 10%.

Rohera und Zahir (1993) stellen Gleichungen auf, mit denen die mittlere Partikelgröße von Lactosegranulaten vorhergesagt werden kann. Bei der Verwendung von Polyvinylpyrrolidon wird dabei eine gute Übereinstimmung zwischen den tatsächlichen und den errechneten Werten erreicht.

4.5 Einfluß der Prozeßtemperatur

Für den Kugelcoater soll untersucht werden, inwieweit ein Einfluß der Prozeßtemperatur auf die Granulateigenschaften festzustellen ist. Für eine Sprührate von 10 g/min zeigt Abb. 4.6 die Partikelgrößenverteilung für die Prozeßtemperaturen 50 °C, 60 °C und 70 °C. Die Masse der Granulationsflüssigkeit beträgt 100 g bzw. 200 g.

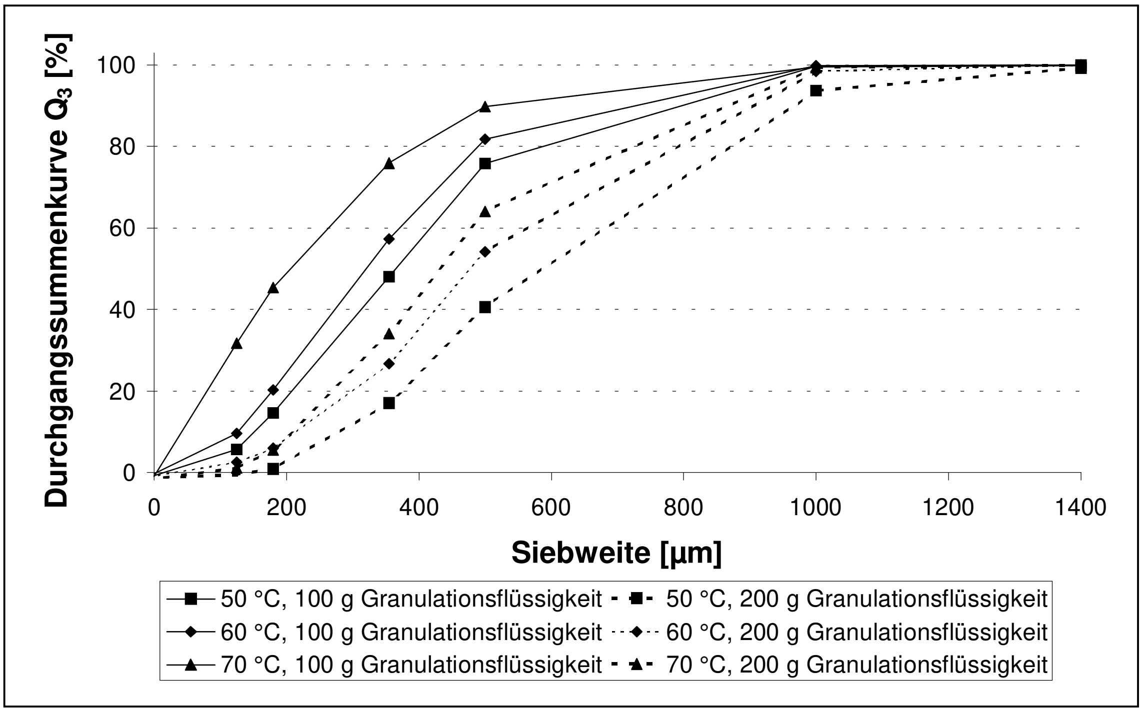

Abb. 4.6 Einfluß der Prozeßtemperatur und der Masse der Granulationsflüssigkeit: Partikelgrößenverteilungen für eine Sprührate von 10 g/min.

Für die mit 100 g Granulationsflüssigkeit hergestellten Granulate resultieren als Folge der Steigerung der Temperatur von 50 °C auf 60 °C bzw. 70 °C mittlere Korngrößen von 470 µm, 320 µm bzw. 205 µm. Bei Verdoppelung der Menge an Granulationsflüssigkeit ist dieselbe Temperaturabhängigkeit zu beobachten. Dieser Trend entspricht den Beobachtungen mehrerer Autoren. Nach Schæfer und Wørts (1978a) steigt die Korngröße umgekehrt proportional zur Differenz zwischen Zuluft- und Kühlgrenztemperatur während der Granulationsphase. Davies und Gloor (1971) zeigen, daß die Steigerung der Korngröße mit niedrigerer Friabilität, besserer Fließfähigkeit und kleinerer Schüttdichte der Granulate korreliert. Bei niedrigerer Prozeßtemperatur ist dies auf die erhöhte Fähigkeit der Granulationsflüssigkeit, die Partikeln zu benetzen und in sie einzudringen, zurückzuführen. Dies steigert die Effektivität der Bindemittellösung. Bei höherer Temperatur nimmt der Anteil an Flüssigkeit zu, der sofort wieder mit der Fluidisierungsluft ausgetragen wird. Für den Aufbau eines Granulatkorns steht weniger

Feuchtigkeit zur Verfügung, und es resultieren niedrigere Korngrößen. Damit besteht durch die Anpassung der Prozeßlufttemperatur zusätzlich zur Variation der Menge an Granulationsflüssigkeit die Möglichkeit, die gewünschte Korngröße einzustellen.

4.6 Einfluß der Sprührate

Die Sprührate ist derjenige Parameter, der am häufigsten dazu benutzt wird, um die Eigenschaften eines Granulats zu verändern. Man unterscheidet hierbei zwischen drei möglichen Zuständen. Bei der sogenannten unterkritischen Sprührate wird weniger Flüssigkeit mit der Granulationsflüssigkeit und der Zuluft eingetragen als durch die Abluft wieder ausgetragen werden kann (Abberger 1996, Ormos et al.1973, Ormos et al. 1979) Es findet keine Akkumulation von Feuchtigkeit im Gut statt. Die kritische Sprührate kann durch Aufstellen von Energiebilanzen für einen Prozeß ermittelt werden (Scott et al. 1964, Ormos et al. 1973, Davies und Gloor 1971, Menon et al. 1996, Abberger et al. 1996, Niskanen et al. 1990). Zwischen der eingebrachten und der ausgetragenen Menge an Flüssigkeit besteht ein Gleichgewicht, das stark von den Ausgangsbedingungen der Eintrittsluft und den Prozeßbedingungen (Volumenstrom, Temperatur und Feuchte der Zuluft, Masse und Ausgangsfeuchte des Guts, etc.) abhängig ist und für jeden einzelnen Prozeß neu berechnet werden muß. Bei Überschreiten der kritischen Sprührate kommt es zu einer Akkumulation von Feuchtigkeit im Wirbelbett. Abb. 4.7 zeigt die Partikelgrößenverteilung von Granulaten, die bei einer Prozeßtemperatur von 50 °C mit jeweils 100 g Granulationsflüssigkeit bei Sprühraten von 6 g/min, 10 g/min und 15 g/min hergestellt wurden. Die errechnete kritische Sprührate liegt bei 12 g/min. Für bei unterkritischen Bedingungen hergestellte Granulate nimmt die Partikelgröße bei Steigerung der Sprührate leicht zu. Die mittlere Korngröße d_{50} wird bei Steigerung von 6 g/min auf 10 g/min von 260 µm auf 370 µm erhöht. Demgegenüber steigt bei überkritischer

Sprührate das Teilchengrößenwachstum sehr stark an, d_{50} liegt bei 1040 µm. Dieses Granulat besteht zu großen Teilen aus Pellets, die im Inneren sehr feucht sind. Knop und Lippold (1989, 1991) beschreiben ebenfalls die Herstellungsmöglichkeit von Pellets in der Wirbelschicht. Sie steuern über Sprührate und Sprühdruck die Partikelgröße und die Rundheit der Agglomerate.

Tab. 4.2 gibt eine Übersicht über die Schütt- und Stampfdichten sowie die Böschungswinkel der hergestellten Granulate. Die Böschungswinkel zeigen fast keine Unterschiede. Der etwas kleinere Böschungswinkel bei einer Sprührate von 15 g/min läßt sich durch die sphärische Struktur der Granulatkörner erklären. Sie „rollen“ aufgrund ihrer Rundheit. Die Schütt- und Stampfdichte bei der Sprührate 15 g/min ist aufgrund der Kugelform der Granulate und der Teilchengröße gegenüber den Granulaten, die bei unterkritischer Sprührate hergestellt wurden, deutlich erhöht. Das Granulat ist kompakt und wenig porös.

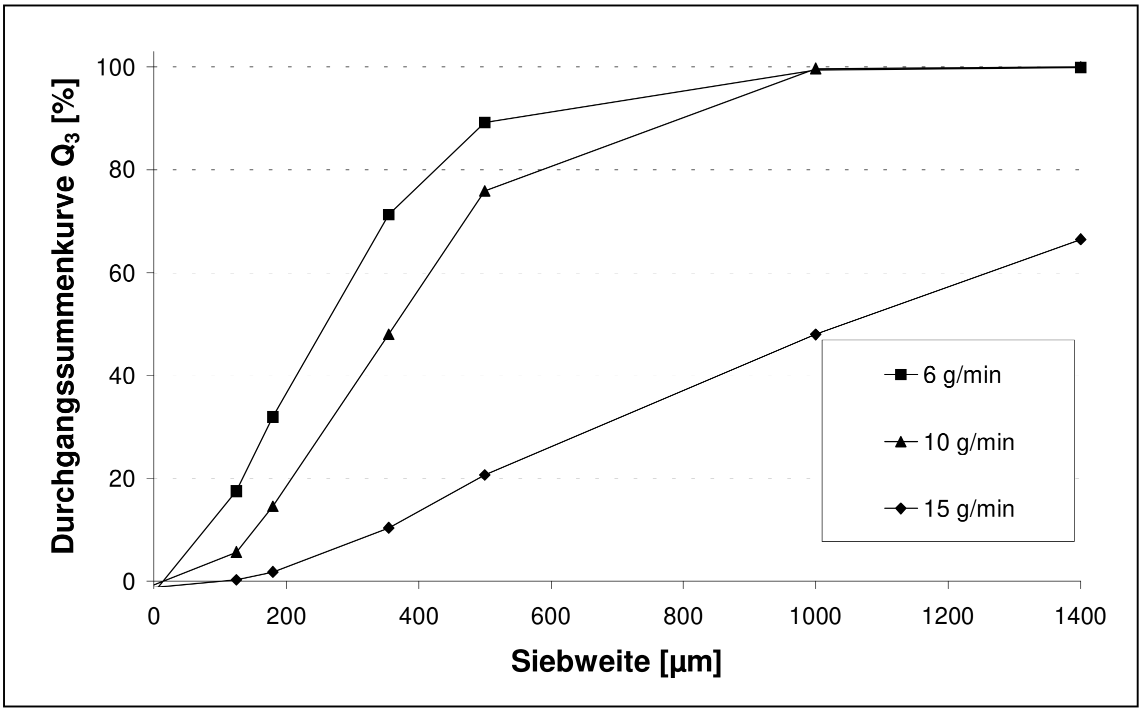

Abb. 4.7 **Vergleich der Partikelgrößenverteilung von Granulaten, hergestellt bei den unterkritischen Sprühraten von 6 g/min und 10 g/min, sowie der überkritischen Sprührate von 15 g/min bei einer Prozeßtemperatur von 50 °C unter Verwendung von 100 g Granulationsflüssigkeit. Die berechnete kritische Sprührate liegt für diese Prozeßbedingungen bei 12 g/min.**

Tab. 4.2 **Vergleich der Böschungswinkel sowie der Schütt- und Stampfdichten von Granulaten bei unterschiedlichen Sprühraten, hergestellt bei einer Prozeßtemperatur von 50 °C unter Verwendung von 100 g Granulationsflüssigkeit.**

Sprührate [g/min]	**Böschungswinkel [°]**	**Schüttdichte [g/ml]**	**Stampfdichte [g/ml]**
6	33,18	0,408	0,503
10	33,28	0,385	0,459
15	31,56	0,541	0,581

4.7 Einfluß des Sprühdrucks

Über den Einfluß des Sprühdrucks, der für die Zerstäubung der Granulationsflüssigkeit verantwortlich ist, existieren unterschiedliche Auffassungen. Scott et al. (1964) erwarten aufgrund theoretischer Überlegungen, daß die mittlere Tröpfchengröße den Granulationsprozeß beeinflußt. Dabei wird mit steigendem Sprühdruck bzw. sinkender Tröpfchengröße bei gleicher Sprührate die Gesamtoberfläche der Tröpfchen und damit der Anteil an verdunstender Flüssigkeit vergrößert. Die Wahrscheinlichkeit, mit der es zu einer Kollision zwischen Tröpfchen und Feststoffpartikeln kommt, ist von der Tröpfchengröße sowie der Größenverteilung und Tröpfchenanzahl abhängig. Dies wirkt sich auf die Agglomeration im Produkt aus. Durch ausführliche experimentelle Untersuchungen zeigen Davies und Gloor (1971), daß die mittlere Partikelgröße eines Granulats durch Steigerung des Sprühdrucks erheblich verkleinert werden kann. Ormos et al. (1973) finden gegensätzlich zu diesen Ergebnissen bei ihren Experimenten keinen deutlichen Einfluß der Sprührate auf die Partikelgrößenverteilung.

Im Kugelcoater kann sowohl der Sprühdruck als auch der Druck des Mikroklimas getrennt eingestellt werden. Der Sprühdruck der beiden im Kugelcoater eingebauten Düsen ist für die Zerstäubung der Granulationsflüssigkeit verantwortlich. Die am Düsenmund vorbeiströmende Luft des Mikroklimas sorgt dafür, daß sich die Düsen während der Granulationsphase nicht mit angetrockneter Granulationsflüssigkeit zusetzen. Zusätzlich wird in einem kleinen Bereich vor dem Düsenmund die Temperatur bezüglich des umgebenden Wirbelbetts etwas abgesenkt. Der verdunstende Anteil an Feuchtigkeit sinkt, dadurch findet keine unerwünschte Sprühtrocknung der Granulationsflüssigkeit vor Auftreffen auf die Partikeln statt.

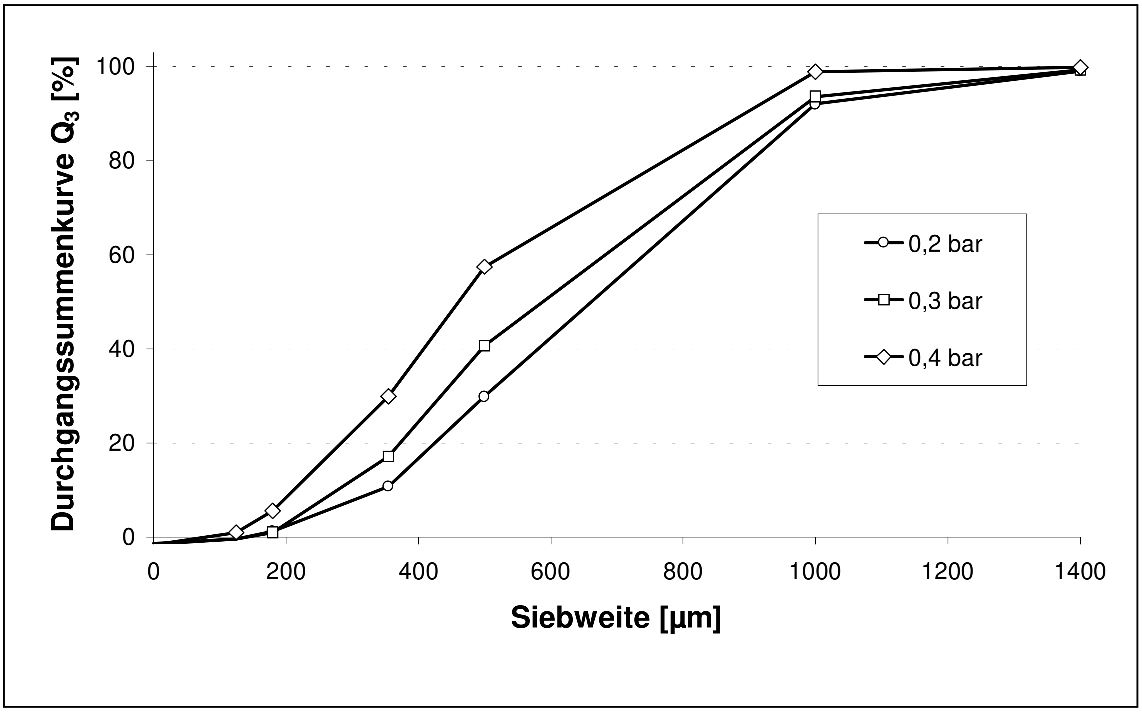

Abb. 4.8 Vergleich der Partikelgrößenverteilungen von Granulaten, hergestellt unter gleichen Bedingungen bei Variation des Sprühdrucks der Dreistoffdüsen.

Abb. 4.8 zeigt die Partikelgrößenverteilungen der Granulate für unterschiedliche Sprühdrücke der beiden Dreistoffdüsen. Der Druck des Mikroklimas wird bei allen drei Versuchen konstant auf 0,1 bar gehalten. Bei Absenkung des Sprühdrucks resultieren größere Partikeln. Umgekehrt entstehen feinere Teilchen bei einem Sprühdruck von 0,4 bar. Damit werden die Partikelgrößenverteilungen von Granulaten, die im Kugelcoater hergestellt werden, durch den Sprühdruck der beiden Düsen beeinflußt. Die Schütt- und Stampfdichten sowie der Böschungswinkel der Granulate werden durch Variation des Sprühdrucks nicht signifikant verändert (Tab. 4.3).

Tab. 4.3 Vergleich der Böschungswinkel sowie der Schütt- und Stampfdichten von Granulaten bei unterschiedlichem Sprühdruck hergestellt bei einer Prozeßtemperatur von 50 °C unter Verwendung von 200 g Granulationsflüssigkeit.

Sprühdruck [bar]	Böschungswinkel [°]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
0,2	34,8	0,366	0,435
0,3	34,5	0,368	0,442
0,4	33,2	0,362	0,435

4.8 Thermoanalytische Untersuchungen

Wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, kommt Lactose in verschiedenen Modifikationen vor, die sich in Abhängigkeit der Umgebungsbedingungen ineinander umwandeln. Bei der Sprühtrocknung von wässrigen Lactoselösungen bei einer Zulufttemperatur von 170 °C entsteht amorphe Lactose (Elamin et al. 1995). Sie zeigt bei der thermischen Analyse mittels DDK im Vergleich zu α-Lactose-Monohydrat (Abb. 4.2) einen zusätzlichen exothermen Peak bei 173 °C. Bei dieser Temperatur findet die Umwandlung in den kristallinen Zustand statt. Der Peak bei 220 °C ist dem Schmelzen zuzuordnen.

Im folgenden soll untersucht werden, ob es während der Granulation von α-Lactose-Monohydrat zu Modifikationsänderungen kommt, die mittels der DDK detektiert werden können. Da erst bei höheren Temperaturen mit der Bildung von amorpher Lactose zu rechnen ist, wurde bei der im Kugelcoater maximalen Prozeßtemperatur von 70 °C granuliert. Abb. 4.9 zeigt den Vergleich zwischen den DDK-Kurven von frisch hergestellter, sprühgetrockneter Lactose und einem Granulat aus dem Kugelcoater, das mit 200 g einer 10%-igen Lactoselösung bei einer Sprührate von 10 g/min hergestellt wurde.

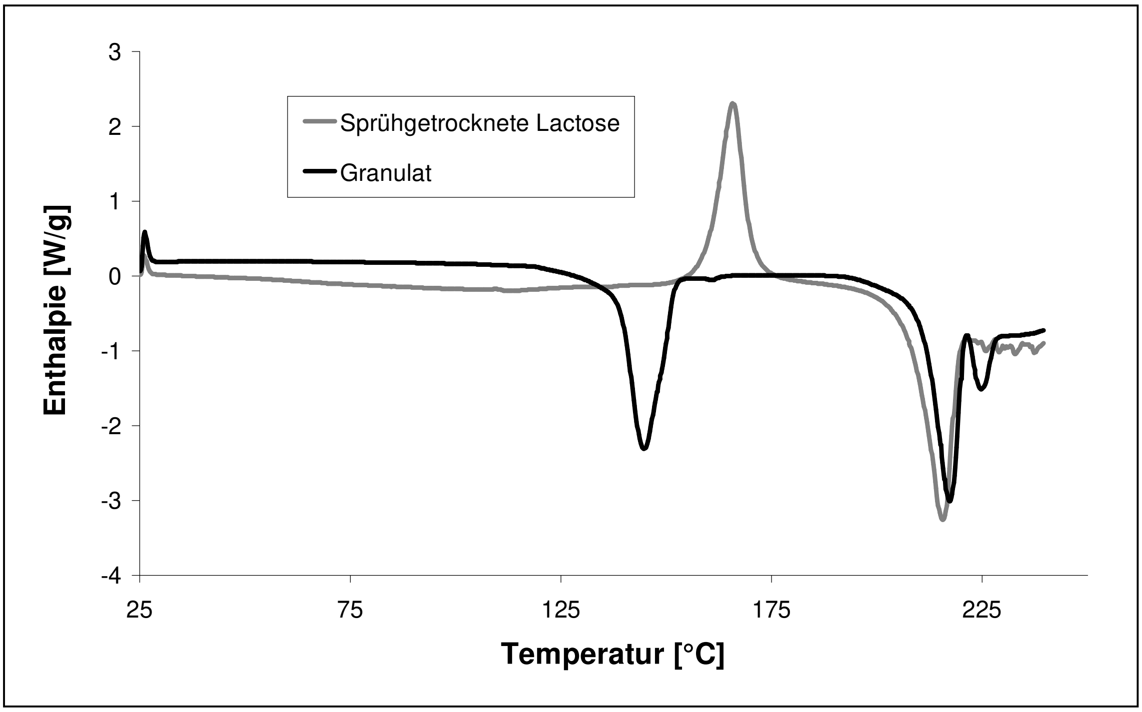

Abb. 4.9 Vergleich der DDK-Aufheizkurven von sprühgetrockneter Lactose und einem Granulat aus dem Kugelcoater bei einer Heizrate von 10 K/min. Granulationsbedingungen: Prozeßtemperatur 70 °C, Sprührate 10 g/min, Masse der Granulationsflüssigkeit 200 g.

Das im Kugelcoater hergestellte Granulat zeigt einen Peak bei 140 °C für die Wasserabgabe des Monohydrats und bei 220 °C für das Schmelzen. Im Vergleich mit der Ausgangssubstanz (Abb. 4.2) ist durch die Granulation keine durch die DDK erkennbare Veränderung zu beobachten. Auch nach der Granulation besteht das Produkt aus α-Lactosemonohydrat.

4.9 Zusammenfassung

Die Eigenschaften eines Granulats werden durch drei Gruppen von Variablen beeinflußt. Sie lassen sich in apparatespezifische Parameter, Prozeßparameter und Produktparameter einteilen. Zu den apparatespezifischen Parametern gehören die geometrischen Daten des Apparates, bei denen besonders die Masse und die daraus resultierende Wärmekapazität zu nennen ist sowie die Düsenposition. Im Kugelcoater sind diese Parameter nicht zu verändern. Zu den Prozeßparametern gehören alle Variablen, die vom Bediener während der Granulation variiert werden können. Es handelt sich dabei um Prozeßtemperatur, Volumenstrom der Zuluft, Druck der Sprühluft und Sprührate. Zu den Produktparametern gehören die Zusammensetzung und Menge der Granulationsflüssigkeit sowie die Eigenschaften der Ausgangssubstanz, die im ersten Abschnitt dieses Kapitels beschrieben werden.

Bei der Wirbelschichtgranulation nehmen zahlreiche Parameter einen Einfluß auf die Granulateigenschaften. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die während der Granulation zur Verfügung stehende Menge an Feuchtigkeit für die Eigenschaften des Produkts verantwortlich ist. Sie läßt sich durch die Menge an Granulationsflüssigkeit und die Änderung von Prozeßtemperatur, Sprührate und Sprühdruck regeln. Bei steigender Feuchte auf der Oberfläche der Partikeln bilden sich mehr Feuchtigkeitsbrücken aus, die beim Trocknen in Feststoffbrükken übergehen. Es resultieren größere Partikeln. Bei der Granulation im Kugelcoater wird ein besonders schnelles Ansteigen der mittleren Partikelgröße von 25 µm durch die Steigerung der Sprührate erreicht. Bei Aufsprühen gleicher Mengen von Granulationsflüssigkeit (100 g) beträgt d_{50} bei einer Sprührate von 6 g/min bzw. 10 g/min 260 µm bzw. 370 µm. Bei der überkritischen Sprührate von 15 g/min, bei der mehr Feuchtigkeit in das Wirbelbett eingebracht wird als durch die Abluft wieder ausgetragen werden kann, resultiert ein Wert für d_{50} von 1040 µm. Die Erhöhung der Masse der Granulationsflüssigkeit, die Absenkung der Prozeßtemperatur und des Sprühdrucks haben die gleiche Auswirkung auf die mittlere Partikelgröße. So erhöht sich bei Senkung der Prozeßtemperatur um 10 °C d_{50} nur um ca. 100 µm. Die Verdopplung der Masse der Granulationsflüssigkeit von 100 g auf 200 g resultiert in um ca. 200 µm erhöhten Partikeldurchmessern, unabhängig von der gewählten Prozeßtemperatur.

Durch den Granulationsprozeß verbessern sich Eigenschaften wie Schütt- und Stampfdichte sowie Böschungswinkel im Hinblick auf eine weitere Verarbeitung ganz erheblich. Während das Ausgangsmaterial ein feines, kompaktes Pulver mit einem Böschungswinkel von 48 ° ist, zeichnen sich alle Granulate durch ausgezeichnetes Fließverhalten aus. Ihre Böschungswinkel übersteigen in keinem Fall einen Wert von 35 °. Die Schütt- und Stampfdichten der Granulate sind gegenüber der Ausgangssubstanz deutlich erniedrigt und deuten auf eine Porositätserhöhung hin. Die äußere Struktur der bei unterkritischen Sprühraten hergestellten Granulate zeigt eine zerklüftete, unregelmäßige Oberfläche. Bei überkritischer Sprührate ist das Produkt sphärisch mit deutlich glatterer Oberfläche. In diesem Fall entstehen zahlreiche pelletähnliche Agglomerate.

Die thermoanalytischen Untersuchungen ergeben, daß durch die Granulation keine Änderung der Modifikation der Ausgangssubstanz Lactosemonohydrat zu beobachten ist. Alle Granulate zeigen einen Peak bei 140 °C, der der Wasserabgabe des Kristallwassers entspricht. Bei einer Temperatur von 220 °C schmilzt die Substanz. Wässrige Lactoselösungen gehen erst bei deutlich höheren Temperaturen, wie sie z. B. bei der Sprühtrocknung herrschen, in amorphe Lactose über.

5 BINDEMITTELFREIE AGGLOMERATION

5.1 Einleitung

Die Feuchtgranulation stellt in der pharmazeutischen Industrie den am häufigsten verwendeten Agglomerationsprozeß dar. Dabei wird zwischen der Klebstoff- und der Krustengranulation unterschieden. Die Herstellung von Klebstoffgranulaten beschreiben die Abschnitte 2 und 4 am Beispiel von Lactose-Polyvinylpyrrolidon-Granulaten. Demgegenüber entstehen Krustengranulate, wenn mindestens ein Bestandteil der zu granulierenden Pulver in der Granulierflüssigkeit löslich ist oder zumindest angelöst wird. Es werden zunächst Flüssigkeitsbrücken gebildet, die nach Austrag des „Lösungsmittels“ kristallisieren und Feststoffbrücken bilden (Stahl 1980, Ennis 1996). Diese Brücken sollen trotz der geringen Bindungskraft zwischen den einzelnen Kristalloberflächen ausreichende Festigkeit aufweisen, damit ein Auseinanderbrechen bei der Trocknung und anschließenden Bearbeitungsschritten vermieden wird (Bauer et al. 1997). Die Feststoffbrücken von Klebstoffgranulaten bestehen im Gegensatz zu denen der Krustengranulate meist aus plastischen Verbindungen, die einen stärkeren Zusammenhalt der Einzelpartikeln gewährleisten. Beide Verfahren führen zu Granulaten, die aus größeren Partikeln als die Ausgangssubstanz bestehen (Voigt 1998).

Im folgenden wird mit α-Lactosemonohydrat (GranuLac 200) die Bildung reiner Lactoseagglomerate in der Wirbelschicht mit Hilfe des Kugelcoaters untersucht. Als Modellsubstanz für einen gut löslichen Arzneistoff dient Thiaminhydrochlorid (Vitamin B1, Aneurin). Mit beiden Stoffen wird getrennt das Agglomerationsverhalten untersucht. Als Granulationsflüssigkeit dient bei beiden Ausgangssubstanzen ihre wässrige Lösung. Das Agglomerat besteht nach der Trocknung aus reiner Lactose bzw. Thiaminhydrochlorid und enthält kein Bindemittel. Die Eigenschaften der Granulate werden in Abhängigkeit von Sprührate, Menge bzw.

Konzentration der aufgesprühten Granulierflüssigkeit und Prozeßtemperatur untersucht. Alle Granulate werden tablettiert, die Bruchfestigkeiten und Zerfallszeiten der Tabletten werden geprüft.

5.2 Lactosemonohydrat

Der Einfluß zahlreicher Prozeßparameter auf die Eigenschaften von Lactosegranulaten wurde von vielen Autoren untersucht. Dabei wird häufig nur eine Variable verändert, während alle anderen konstant gehalten werden. Mit am besten untersucht ist der Einfluß der Sprührate auf die resultierenden Granulateigenschaften (Menon et al. 1996, Davies und Gloor 1971, Abberger et al. 1996). Auch bei Verwendung anderer Substanzen finden die Autoren stets bei Steigerung der Sprührate einen Anstieg der mittleren Teilchengröße der Granulate (Schæfer und Wørts 1978a, Ormos et al. 1973, Jones 1985, Ormos et al. 1979, Kokubo und Watano 1997). Bei höherer Sprührate steigt die zur Agglomeration nötige freie Feuchte in der Wirbelschicht. Für Lactose-Polyvinylpyrrolidon-Granulate besteht bei 2–13% freier Feuchte während der Granulationsphase ein linearer Zusammenhang zwischen mittlerer Korngröße und freier Feuchte (Abberger 1999). Watano et al. (1996) finden die gleiche Abhängigkeit unter zusätzlicher Berücksichtigung der Korngrößenverteilung. Die Masse an aufgesprühter Lösung beeinflußt ebenfalls die Granulateigenschaften (Schæfer und Wørts 1978b). Bei Steigerung der Masse der aufgesprühten Lösung entstehen größere Agglomerate, damit verbessert sich das Fließverhalten der Granulate. Durch den Einsatz statistischer Methoden kann gleichzeitig der Einfluß mehrerer Parameter gleichzeitig untersucht werden (Hühne 1996, Merkku und Yliruusi 1993, Merkku et al. 1993a). Die Granulateigenschaften werden stärker durch den Sprühdruck der Düsen und die Menge der aufgesprühten Lösung beeinflußt als durch die Zulufttemperatur.

5.2.1 Einfluß der Sprührate

Zur Bestimmung des Einflusses des Sprührate werden im Kugelcoater 400 g GranuLac 200 vorgelegt und bei einer Prozeßtemperatur von 60 °C erwärmt. Das Gut erwärmt sich auf ca. 55 °C. Bei Sprühraten von 6, 6 g/min, 10,0 g/min und 15,0 g/min werden jeweils 200 g einer 20%-igen (m/m) wäßrigen GranuLac 200-Lösung aufgesprüht. Nach der Granulationsphase wird das Produkt noch ca. 2 min nachgetrocknet, bis der Produkttemperaturfühler konstante Werte anzeigt. Die Partikelgrößenverteilung der Granulate wird mittels Laserbeugungsspektroskopie bestimmt. Abb. 5.1 zeigt die Partikelgrößenverteilungen der Granulate. Bei Steigerung der Sprührate ist nur eine kleine Verschiebung der Partikeldurchmesser hin zu größeren Werten festzustellen. Dabei sind die Unterschiede zwischen der Sprührate 6,6 g/min und 10,0 g/min nur wenig ausgeprägt und erst bei hohen Werten der Durchgangssumme erkennbar (Tab. 5.1).

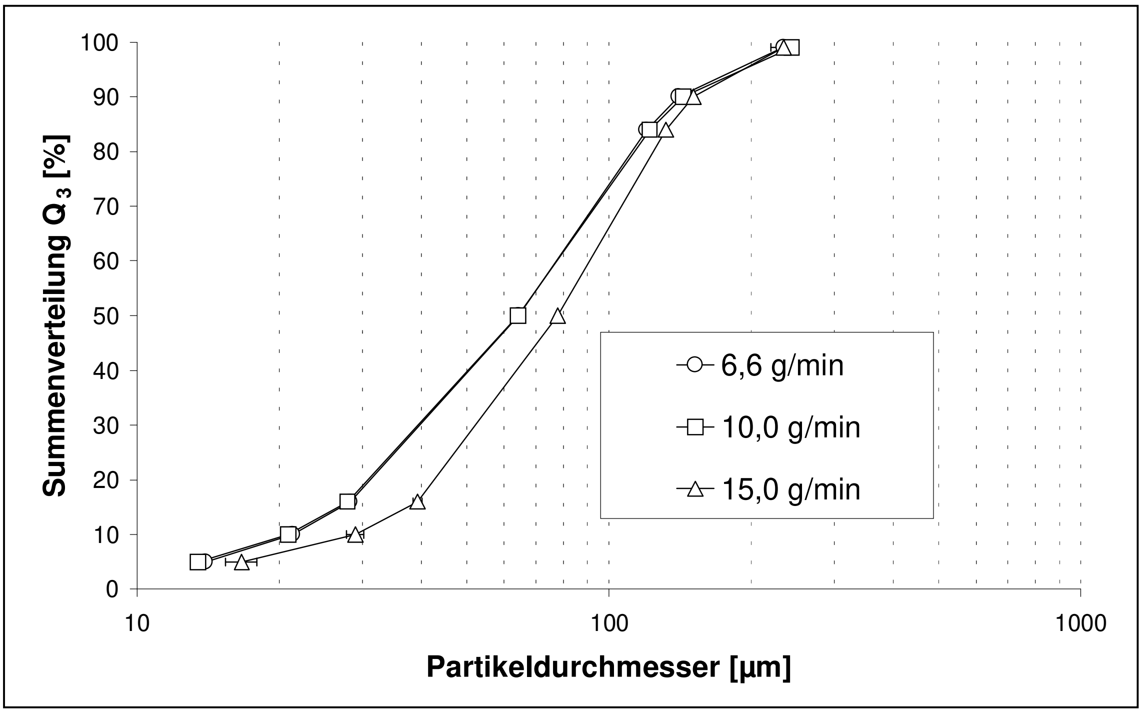

Abb. 5.1 Partikelgrößenverteilungen reiner Lactosegranulate bei unterschiedlichen Sprühraten.

Eine Erhöhung der Sprührate auf 15,0 g/min führt dazu, daß die gesamte Kurve hin zu größeren Werten verschoben wird. Für alle drei Granulate gilt jedoch, daß in keinem Falle die Partikelgrößen erreicht werden, wie sie durch Granulation mit Bindemittel entstehen (Abschnitt 4.6). Ohne feste, bindemittelhaltige Brücken zwischen den Einzelpartikeln sind diese weniger widerstandsfähig gegenüber abbauenden Kräften. Lactosebrücken können Bewegungen innerhalb des Wirbelbetts nicht in dem Maße wie Bindemittelbrücken widerstehen. Sie brechen schneller wieder auf. Die Trennungstendenz von Einzelpartikeln, die durch Koaleszenz zusammengehalten werden, ist gegenüber der Granulation mit Bindemittel deutlich verringert (Augsburger und Vuppala 1997). Die durch die Veränderung der Sprührate auftretenden unterschiedlichen Feuchten im Wirbelbett beeinflussen die Partikelgrößenverteilung nur gering.

Tab. 5.1 Partikelgrößenstatistik von Lactosegranulaten, die mit unterschiedlichen Sprühraten hergestellt wurden.

Sprührate [g/min]	d_5	d_{10}	d_{16}	d_{50}	d_{84}	d_{90}	d_{99}
6,6	14	21	28	64	120	140	234
10,0	13	21	28	64	122	144	244
15,0	17	29	39	78	132	151	235

5.2.2 Einfluß der Menge an aufgesprühter Lösung

Im folgenden wird untersucht, ob die Menge an aufgesprühter Lactoselösung einen größeren Einfluß auf die Partikelgrößenverteilung der Granulate hat als die Sprührate. Auf 400 g vorgelegtes, erwärmtes GranuLac 200 werden bei konstant gehaltener Prozeßtemperatur von 60 °C bei einer Sprührate von 10,0 g/min unterschiedliche Mengen an 20%-iger (m/m) GranuLac-Lösung aufgesprüht. Die Partikelgrößenverteilungen der Granulate zeigt Abb. 5.2. Die Partikelgrößenverteilungen werden mit ansteigender aufgesprühter Lactosemasse hin zu höheren Partikelgrößen verschoben. Der mittlere Partikeldurchmesser d_{50} eines mit 200 g Lösung hergestellten Granulates beträgt 64 µm. Er steigt durch Aufsprühen von 340 g bzw. 618 g Lösung auf 80 µm bzw. 129 µm an. Bei Betrachtung des d_{90}-Wertes ergeben sich noch größere Unterschiede: es erfolgt ein Anstieg von 143 µm über 166 µm bis auf 226 µm.

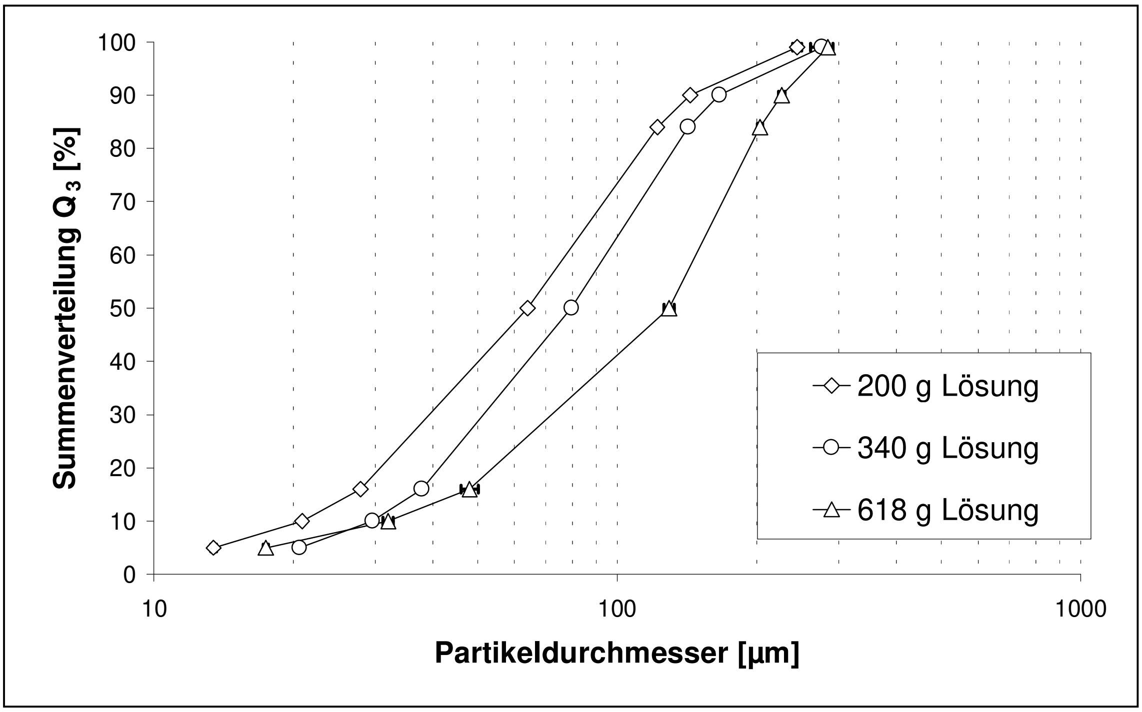

Abb. 5.2 Summendurchgangskurve reiner Lactosegranulate bei Variation der Menge an aufgesprühter Lactoselösung.

5.2.3 Einfluß der Konzentration der aufgesprühten Lösung

Wie im vorhergehenden Abschnitt gezeigt, beeinflußt die Masse der aufgesprühten Lösung die Partikelgrößenverteilung der Granulate. Bei gleicher Sprührate kann diese Verschiebung damit theoretisch auch durch eine Konzentrationserhöhung der Lactoselösung erreicht werden. Bei den folgenden Versuchen werden bei einer Prozeßtemperatur von 60 °C und einer Sprührate von 10 g/min auf 400 g vorgewärmtes GranuLac 200 unterschiedlich konzentrierte Lactoselösungen aufgesprüht. Die Konzentrationen dieser Lösungen variieren von 20% bis 40%. Höhere Konzentrationen sind nicht möglich, da ansonsten das Löslichkeitsprodukt von Lactose bei Raumtemperatur überschritten wird, und die Substanz im zur Düse führenden Schlauch bzw. in der Düse selbst auskristallisiert. Die Granulationsphase wird beendet, wenn das Wirbelbett instabil wird, was zuerst an der abnehmenden tangentialen Bewegung des Gutes im Prozeßraum sichtbar wird. Aus diesem Grunde resultieren bei den Einzelversuchen unterschiedliche Mengen an aufgesprühter Lösung.

Der Vergleich der Partikelgrößenverteilungen zeigt, daß trotz etwas unterschiedlicher aufgesprühter Mengen eine Konzentrationsabhängigkeit besteht (Abb. 5.3). Durch höhere Konzentrationen der aufgesprühten Lösung steigt die Gesamtmasse an Lactose im Wirbelbett an. Bei Verwendung von 340 g einer 20%-iger Lösung sind am Ende der Granulation 68 g Lactose aufgesprüht worden. Mit 380 g einer 30%- bzw. 300 g einer 40%-igen Lösung sind dies bei den eingesetzten Konzentrationen und Mengen 114 g bzw. 120 g Lactose. Für die Granulation bedeutet dies, daß eine deutliche Verschiebung der Partikelgrößenverteilungen hin zu größeren Werten entweder durch Aufsprühen größerer Mengen an Lösung oder durch Aufsprühen höher konzentrierter Lösungen erreicht wird. Die Gesamtmenge an Lactose, die in gelöstem Zustand auf die Ausgangspartikel aufgetragen wird und anschließend auskristallisiert, bestimmt die entstehende Partikelgrößenverteilung.

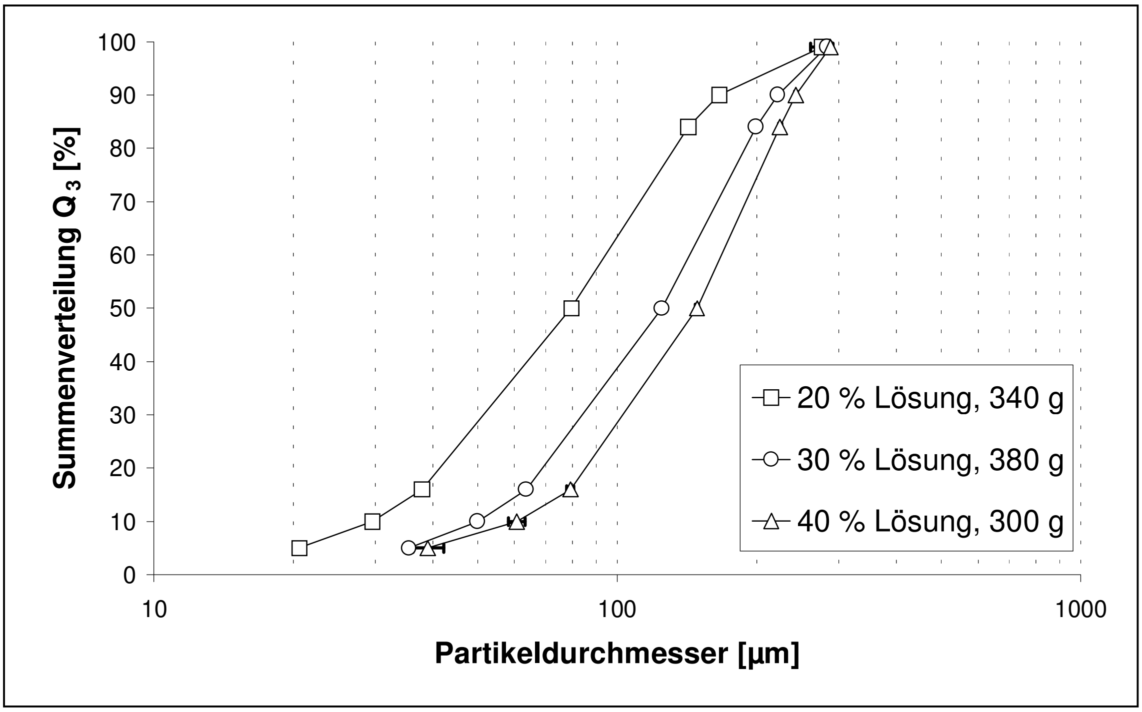

Abb. 5.3 Partikelgrößenverteilung von Lactosegranulaten für unterschiedliche Konzentrationen der aufgesprühten Lösung.

5.2.4 Thermoanalytische Untersuchungen

Das Aufsprühen der Lactoselösungen auf Lactose führt zur Agglomeration von Einzelpartikeln. Es soll untersucht werden, ob es unter dem Einfluß der Prozeßluft auch zur Sprühtrocknung von Lactose kommt. Die Sprühtrocknung führt zu einer Modifikationsänderung des Ausgangsmaterials (Vromans 1987). Aus wässriger Lactosemonohydratlösung entsteht sprühgetrocknete amorphe Lactose, die sich mittels DDK detektieren läßt. Wie bei Lerk et al. (1984a) beschrieben, entstehen bei einer Temperatur von 170 °C bei der Sprühtrocknung amorphe Anteile. Die Granulate sind bei einer Prozeßtemperatur von 60 °C und einer Sprührate von 10 g/min hergestellt. Abb. 5.4 zeigt, daß die Temperaturen bei der Granulation im Kugelcoater nicht ausreichen, um amorphe Lactose zu erzeugen. Bei beiden Granulaten ist der Peak bei 140 °C der Wasserabgabe von α-Lactosemonohydrat zuzuordnen. Bei 220 °C schmelzen die Granulate unter anschließender Zersetzung. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen in Abschnitt 4.2.2.

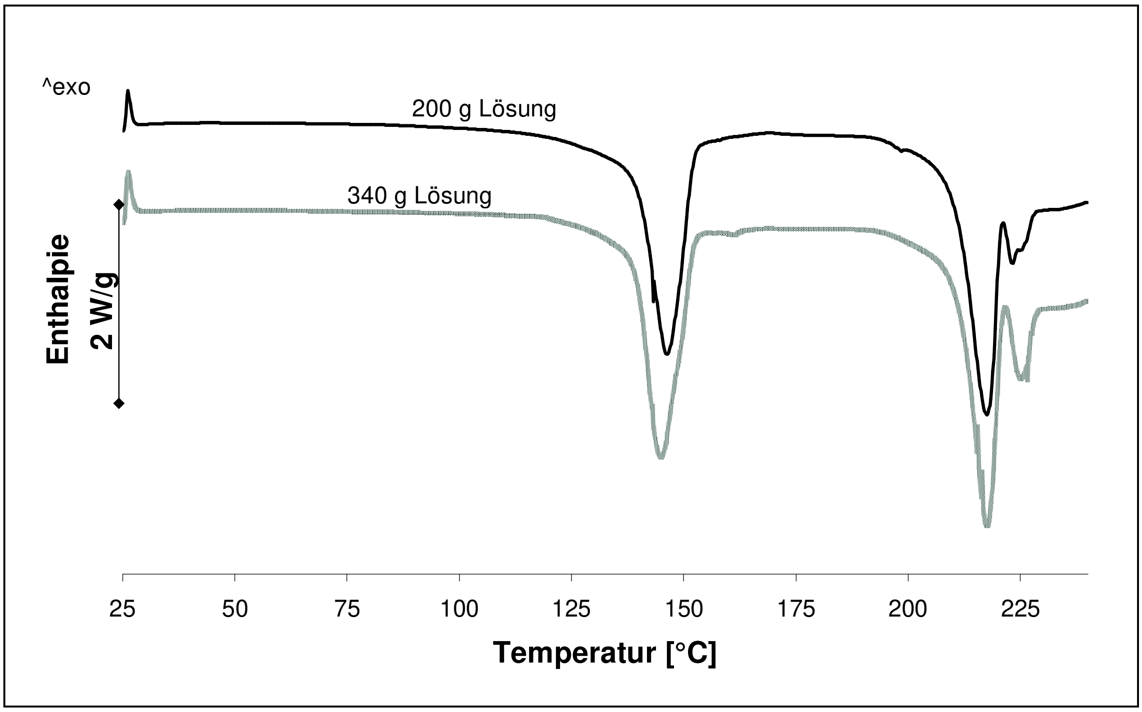

Abb. 5.4 Aufheizkurve von bindemittelfreien Lactosegranulaten, hergestellt durch Aufsprühen unterschiedlicher Mengen an 20%-iger (m/m) Lactoselösung.

5.2.5 Tablettierung

Durch den fehlenden Bindemittelanteil ist für die Tablettierung zu erwarten, daß die Tabletten außerordentlich niedrige Bruchfestigkeiten aufweisen. Über den Bindemittelanteil in einer Tablette kann die Bruchfestigkeit auf die gewünschten Werte eingestellt werden (Adam 1999). Der amorphe Anteil in kommerziell erhältlichen sprühgetrockneten Lactosetypen verbessert die Verpreßbarkeit von ansonsten schlecht tablettierbarem α-Lactosemonohydrat (Vromans et al. 1986). Dabei korreliert die Bruchfestigkeit mit der Zerfallszeit einer Tablette.

Zur internen Schmierung werden dem Granulat 1% Magnesiumstearat untergemischt (Abschnitt 6.6.1). Alle verpreßten Granulate wurden bei einer Prozeßtemperatur von 60 °C hergestellt. Das Preßkraft-Bruchfestigkeitsprofil ergibt bei Preßkräften unter 15 kN keine signifikanten Unterschiede, die auf das Granulat zurückzuführen sind (Abb. 5.5).

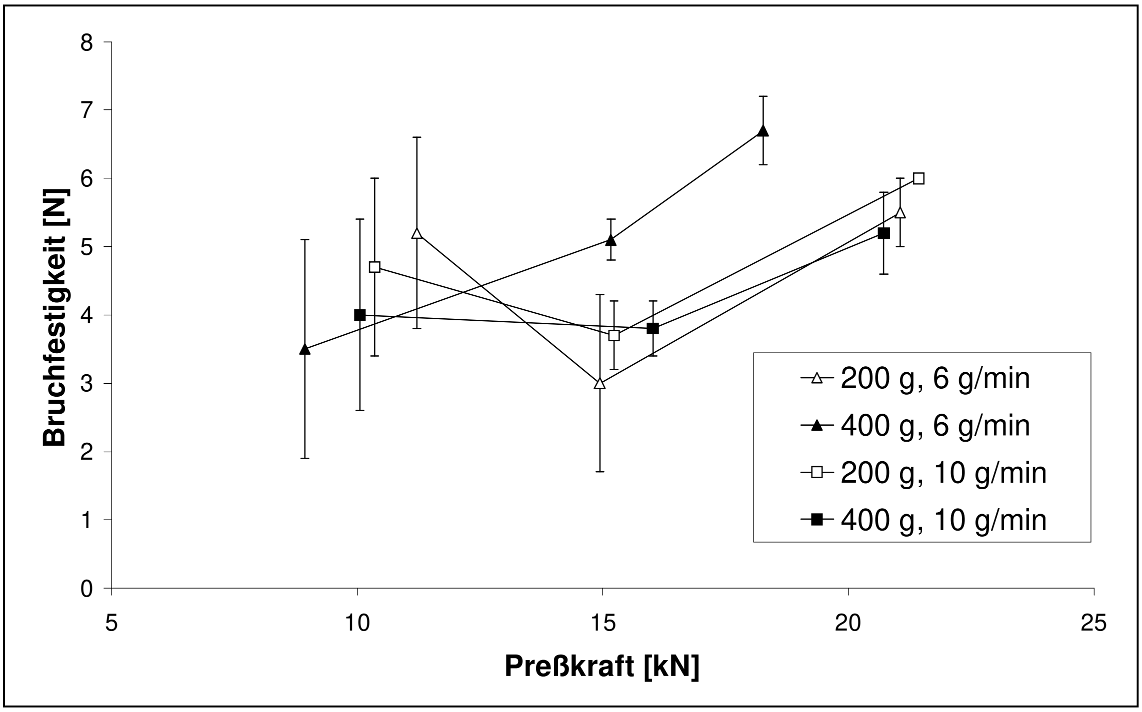

Abb. 5.5 Preßkraft-Bruchfestigkeitsprofil von Tabletten aus bindemittelfreien Lactosegranulaten. Prozeßtemperatur bei der Herstellung der Granulate: 60 °C.

Nur bei einer Sprührate von 6 g/min zeigt sich bei Preßkräften über 15 kN die Tendenz, daß eine Verdoppelung der aufgesprühten Lactoselösung auf das Granulat zu einem leichten Anstieg der Bruchfestigkeit führt. In keinem Fall werden jedoch Bruchfestigkeiten über 7 N erreicht.

5.3 Thiaminhydrochlorid

5.3.1 Einleitung

Thiaminhydrochlorid (Vitamin B1, Aneurin) ist eine fein kristalline, weiße Substanz mit bitterem Geschmack und charakteristischem Geruch (Ph. Eur. 1997). Sie schmilzt unter Zersetzung bei 248 °C und ist gut wasserlöslich (1 g/ml). Wegen der guten Löslichkeit ist Thiaminhydrochlorid für Agglomerationsversuche ohne Bindemittelzusatz geeignet, wobei Krustengranulate gebildet werden. Die Substanz zeigt Polymorphie. Fünf unterschiedliche Modifikationen sind beschrieben (Watanabe und Nakamachi 1976). Die Form I (Hydrat) und II (Hemihydrat) liegen neben der wasserfreien Form bei Raumtemperatur vor und können sich ineinander umwandeln (Watanabe et al. 1979, Friedrich 1987). Das Hemihydrat geht beim Erwärmen bei ca. 190 °C in eine bei höheren Temperaturen stabile wasserfreie Form III über. Aus wäßriger Lösung erfolgt das Auskristallisieren gewöhnlich als Hemihydrat (Bässler 1997).

Die Tablettierung von Thiaminhydrochlorid ist gut untersucht. Die Substanz zeigt sehr schlechtes Fließverhalten und ist ungranuliert nicht tablettierbar (Udeala und Aly 1988). Im Handel erhältliche Tabletten enthalten maximal 500 mg Wirkstoff neben erheblichen Mengen an Hilfsstoffen (Rote Liste 1999). Eine Direkttablettierung ist nach Zusatz von Avicel PH 101, Celutab oder wasserfreier Lactose möglich. El Sabbagh und El Shaboury (1984) verwenden mit gutem Erfolg außer Avicel auch Dipac und Emdex. Beide Arbeiten beschreiben die Abhängigkeit der physikalischen Eigenschaften der Tabletten von Art und Konzentration des Hilfsstoffs. Die Herstellung von Thiaminhydrochlorid-Tabletten aus Granulaten sichert die gleichmäßige Verteilung geringer Arzneistoffmengen im Produkt und verbessert Fließverhalten und Tablettierbarkeit der Mischung. Bei Verwendung einer 1:25-Mischung von Thiaminhydrochlorid und Lactose ergibt Ethylcellulose in einer Konzentration von 1,5% gut fließfähige, feste Granulate (Khandelwal et al. 1978a).

Die Stabilität von Thiaminhydrochlorid-Tabletten wird durch Feuchtigkeit und den pH-Wert beeinflußt. Um den Einfluß von Feuchtigkeit während der Granulation auszuschließen, wird die Verwendung von Trockenbindemitteln oder alkoholischen Granulierflüssigkeiten empfohlen (Khandelwal et al. 1978b). Bei einer Feuchtgranulation mit Alkohol und Ethylcellulose wird der Abbau des Thiamins um 73% vermindert, wenn die Feuchte in der Tablette von 3% auf 1% gesenkt wird (Tardif 1965). Multivitamintabletten aus Thiamin-HCl, Pyridoxin-HCl (Vitamin B6) und Cyanocobalamin (Vitamin B12) zeigen die beste Stabilität nach getrennter Granulation der drei Arzneistoffe und Überziehen der Cyanocobalamingranulate mit Ethylcellulose (Hussein et al. 1970).

5.3.2 Beschreibung der Substanz

Thiaminhydrochlorid zeigt einen hohen Böschungswinkel von 62,9°, der das außerordentlich schlechte Fließverhalten verdeutlicht. Die Substanz weist eine niedrige Schüttdichte (0,279 g/ml) auf und wird durch die Bewegung des Stampfvolumeters erheblich auf eine Dichte von 0,476 g/ml komprimiert. Aus Abb. 5.6 geht die mittels Laserbeugungsspektroskopie bestimmte Partikelgrößenverteilung der Substanz hervor. Der mittlere Partikeldurchmesser d_{50} liegt bei 26 µm.

Die DDK-Aufheizkurve zeigt einen Peak mit einer Onset-Temperatur von 141 °C, bei dem das Kristallwasser des Monohydrats abgegeben wird (Abb. 5.7). Ab einer Onset-Temperatur von 248 °C schmilzt die Substanz unter Zersetzung. Nach Einlagerung der Ausgangssubstanz in verschlossenen Schraubdeckelgläsern bei 50 °C bzw. 80 °C über einen Zeitraum von 4 Monaten verändert sich die Aufheizkurve. Durch die Lagerung bei erhöhter Temperatur wird dem Monohydrat das Kristallwasser entzogen. Daher ist der Peak der Kristallwasserabgabe der Ausgangssubstanz, der bei 141 °C auftritt, bei den eingelagerten Proben nicht mehr sichtbar. Beide eingelagerten Substanzen beginnen bei einer Onset-Temperatur von 248 °C zu unter Zersetzung zu schmelzen.

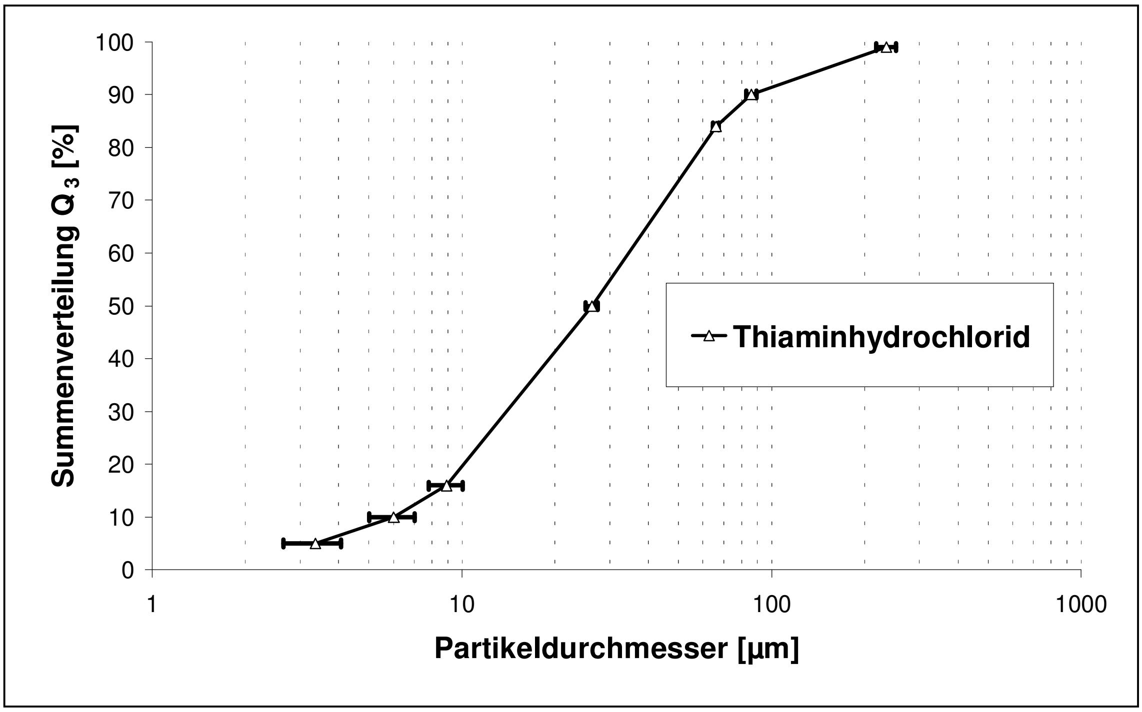

Abb. 5.6 Laserbeugungsspektroskopie von Thiaminhydrochlorid: Partikelgrößenverteilung der Ausgangssubstanz.

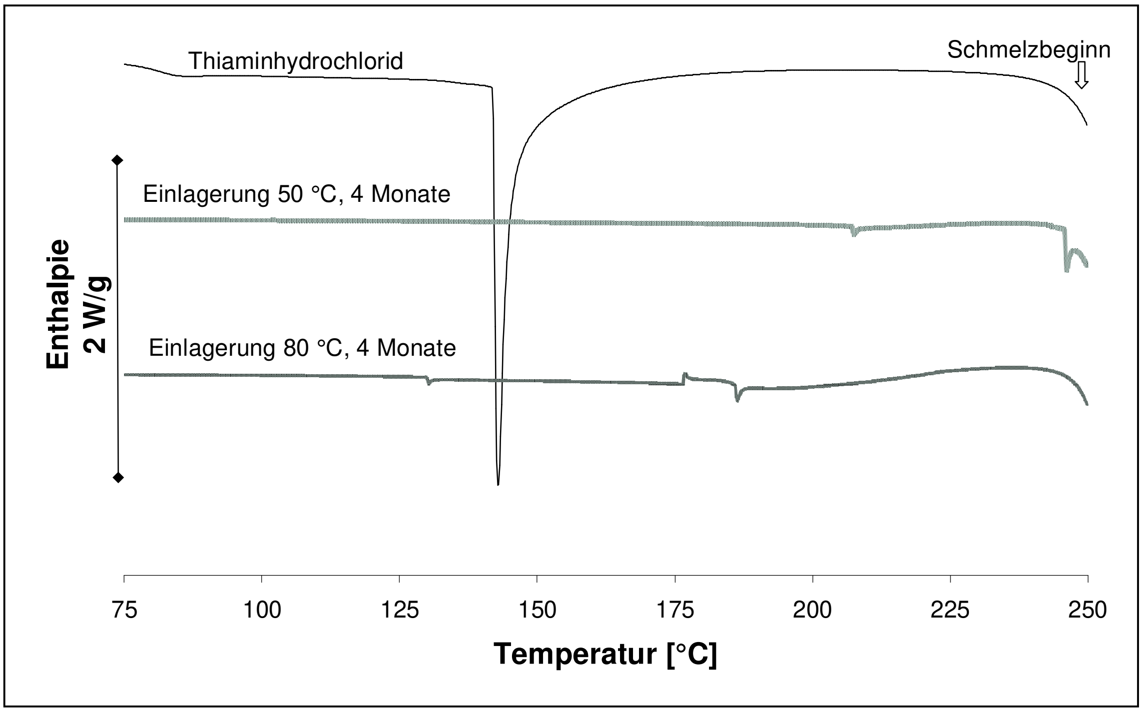

Abb. 5.7 DDK-Aufheizkurve von Thiaminhydrochlorid sowie eingelagerter Substanz nach 4-monatiger Einlagerung bei 50 °C und 80 °C.

Von der Ausgangssubstanz, einem Granulat nach Herstellung und einem Granulat nach 4-monatiger Lagerung in einem verschlossenen Schraubdeckelgefäß wird die Kinetik der Wasseraufnahme mittels einem Krüss Tensiometer untersucht (Abschnitt 6.6). Beide Granulate werden bei einer Prozeßtemperatur von 60 °C durch Aufsprühen von 300 g wäßriger 5%-iger Thiaminhydrochloridlösung mit einer Sprührate von 10 g/min hergestellt. Die Substanzen werden einer relativen Luftfeuchte von 65% bei 20 °C ausgesetzt (Tab. 5.2). Thiaminhydrochlorid nimmt innerhalb von 10 h 0,59% Wasser bezogen auf die Ausgangsmenge Substanz auf. Das frisch hergestellte Granulat braucht 11 h, um 1,02% Wasser aufzunehmen. Diese Ergebnisse korrelieren mit Literaturangaben (Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis 1993). Danach absorbiert die wasserfreie Substanz bereits bei Lufteinwirkung schnell 4% Wasser und bildet das Monohydrat. Die verwendete Substanz hat bereits Feuchtigkeit aus der Luft aufgenommen und liegt zum großen Teil als Monohydrat vor. Zum bereits vorhandenen Wassergehalt von 3,26 % kann sie nur noch 0,59% Wasser zusätzlich aufnehmen. Demgegenüber wird dem Granulat in der Trocknungsphase der Granulation ein Teil des Kristallwassers entzogen. Es ist daher in der Lage, mehr Feuchtigkeit aus der Luft als die Ausgangssubstanz aufzunehmen. Nach 4-monatiger Lagerung zeigt das Granulat nach knapp 2 h bei 65% r. F. keinerlei Wasseraufnahme. Dieses Verhalten kann durch die Umwandlung zum Hemihydrat erklärt werden . Sie findet in Lösung und im festen Zustand bei hohen relativen Feuchten (75% r. F.) statt. Diese Modifikation ist nicht in der Lage, weiteres Wasser aus der Umgebung aufzunehmen (Al Rashood et al. 1989). Watanabe et al. (1979) finden, daß diese Modifikationsänderung mit dem Zusammenbacken von Kristalle einhergeht. Im Experiment wird die Beobachtung bestätigt. Das eingelagerte Granulat unterscheidet sich von den beiden anderen untersuchten Substanzen dadurch, daß es stark am Boden des Gefäßes anhaftet und zusammengebacken ist.

Tab. 5.2 Wasseraufnahme bei 65% r. F.: Thiamin-HCl, Granulat nach Herstellung und Granulat nach 4-monatiger Lagerung

Substanz	Massenzunahme, bezogen auf die Ausgangsmasse [%]	Versuchsdauer [h]
Thiamin-HCl	0,59	10,4
Granulat nach Herstellung	1,02	11,3
Granulat nach 4-monatiger Lagerung	0,00	1,97

5.3.3 Einfluß der Prozeßbedingungen

Es soll der Einfluß der Menge an aufgesprühter Lösung, der Sprührate und der Prozeßtemperatur auf die Partikelgrößenverteilung gezeigt werden. Auf 300 g vorgelegte und erwärmte Substanz wird eine 5%-ige (m/m)-Lösung von Thiaminhydrochlorid aufgesprüht. Nach der Granulation wird bis zum Erreichen einer konstanten Produkttemperatur getrocknet.

5.3.3.1 Einfluß der Menge an aufgesprühter Lösung

Die Partikelgrößenverteilungen verschieben sich mit steigender Masse der aufgesprühten Lösung hin zu größeren Werten (Abb. 5.8). Die Prozeßtemperatur beträgt 60 °C, die Sprührate 9 g/min. Der mittlere Partikeldurchmesser d_{50} steigt nach Aufsprühen von 200 g Lösung, entsprechend 10 g Feststoff, von 26 µm auf 82 µm an. Nach Zusatz weiterer 100 g bzw. 200 g Lösung beträgt d_{50} 107 µm bzw. 120 µm.

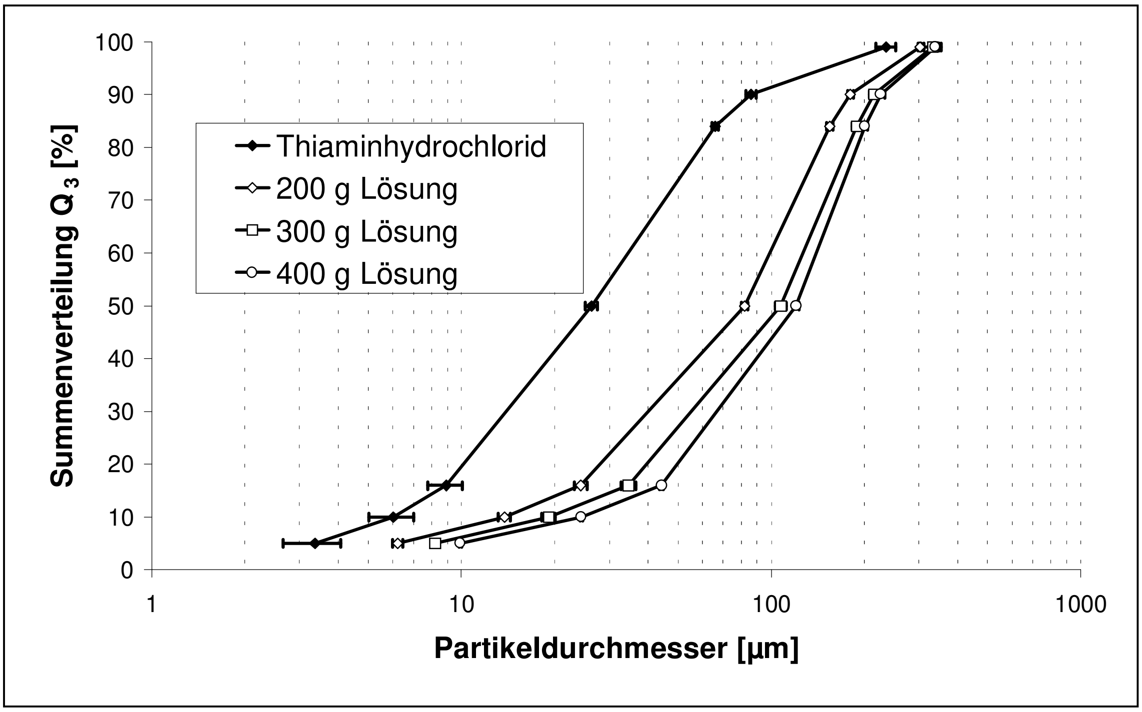

Abb. 5.8 Partikelgrößenverteilung von Thiaminhydrochloridgranulaten nach Aufsprühen verschiedener Mengen an Thiaminhydrochloridlösung.

5.3.3.2 Einfluß der Prozeßtemperatur und der Sprührate

Den Einfluß unterschiedlicher Prozeßtemperaturen und Sprühraten zeigt Abb. 5.9. Bei allen Granulaten werden jeweils 200 g Lösung aufgespüht. Bei Prozeßtemperaturen von 50 °C und 60 °C sinkt bei Steigerung der Sprührate die mittlere Partikelgröße leicht ab. Die Unterschiede zwischen den mittleren Partikelgrößen sind aber wenig ausgeprägt und zum Teil nicht signifikant. Diese Ergebnisse entsprechen denen, die bei der Granulation reiner Lactose erhalten werden (Abschnitt 5.2.1). Auch für Lactosegranulate waren bei Sprühraten von 6 bzw. 10 g/min die Unterschiede zwischen den Partikelgrößen wenig ausgeprägt und erst bei einer überkritischen Sprührate von 15 g/min signifikant. Die Partikelgrößenwerte d_{84}, d_{90} und d_{99} sind temperaturabhängig. Bei Steigerung der Prozeßtemperatur nehmen sie bei gleicher Sprührate kleinere Werte an.

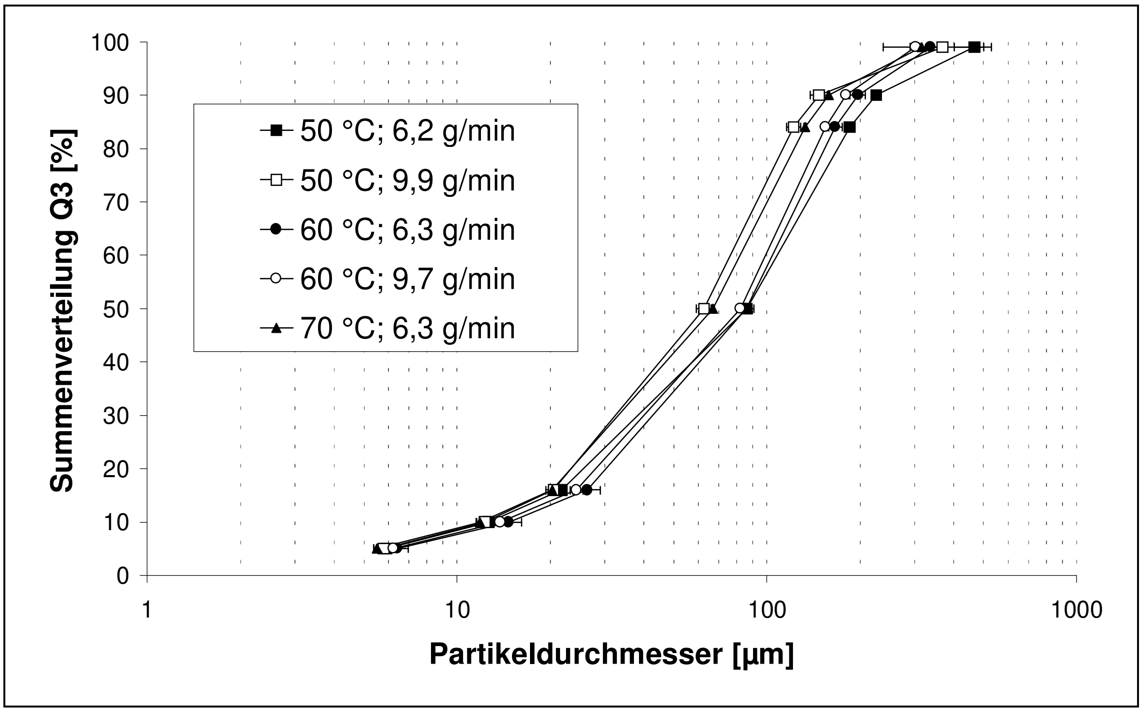

Abb. 5.9 Partikelgrößenverteilung von Thiaminhydrochloridgranulaten, hergestellt bei Prozeßtemperaturen von 50 °C, 60 °C und 70 °C unter Variation der Sprührate.

Eine Übersicht über die pulvertechnologischen Daten aller Thiamin-Granulate und der Ausgangssubstanz gibt Tab. 5.3. Die Granulate weisen gegenüber der unbearbeiteten Substanz eine deutlich höhere Schüttdichte auf. Die Stampfdichte wird durch die Granulation kaum beeinflußt. Dagegen zeigen die Böschungswinkel eine außerordentlich starke Verbesserung der Fließeigenschaften. Der hohe Böschungswinkel der Ausgangssubstanz von 62,9 ° wird in allen Fällen erheblich gesenkt und liegt bei keinem Granulat über 39 °. Alle Granulate sind gut fließfähig und können ohne Zusatz von Fließregulierungsmitteln tablettiert werden.

Tab. 5.3 Pulvertechnologische Daten der Thiamingranulate.

Prozeßtemperatur [°C]	Sprührate [g/min]	Masse der aufgesprühten Lösung [g]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Böschungswinkel [°]	d_{50} [µm]
50	6,2	200	0,439	0,549	38,0	87
50	9,9	200	0,397	0,481	38,4	122
60	6,3	200	0,413	0,485	34,1	85
60	9,7	200	0,407	0,495	35,2	82
60	10,0	300	0,435	0,515	33,0	107
60	9,9	400	0,420	0,485	33,1	126
70	6,3	200	0,459	0,549	36,1	67
Thiaminhydrochlorid			0,279	0,476	62,9	26

5.3.4 Tablettierung

Nach Zusatz von 1% Magnesiumstearat als Schmiermittel (Abschnitt 6.8.1.2) werden die bei einer Prozeßtemperatur von 60 °C hergestellten Granulate bei Preßkräften von 10 kN, 15 kN, 20 kN und 25 kN tablettiert. Alle Tabletten zeigen Klebetendenz an den Stempeln. Die ungranulierte Ausgangssubstanz läßt sich zwar tablettieren, dabei ist die Füllung der Matrize durch das schlechte Fließverhalten trotz Einsatz des Rührflügelfüllschuhs so unregelmäßig, daß Standardabweichungen der Preßkräfte von über 50% vorkommen. Die Standardabweichungen der Tablettenmassen betragen zwischen 18% und 20%. Bei Preßkräften von 14,7 kN und 22,6 kN sind die Tabletten so weich, daß sie bereits beim Auftreffen in das Auffanggefäß an der Tablettenpresse zerbrechen. Auf eine weitere Auswertung dieser Versuche wird daher verzichtet.

Abb. 5.10 zeigt die Preßkraft-Bruchfestigkeitsprofile der Tabletten mit Variation von Sprührate und Masse der aufgesprühten Lösung bei der Granulation. Die Prozeßtemperatur bei Granulatherstellung beträgt 60 °C. Die Bruchfestigkeiten sind bei allen Tabletten für das niedrigste Preßkraftniveau nicht meßbar, da sie durchweg unter 3 N liegen. Die Tabletten zeigen keinen signifikanten Unterschied bezüglich ihrer Preßkraft-Bruchfestigkeitsprofile. Allenfalls ist die Tendenz festzustellen, daß durch Aufsprühen geringerer Massen an Lösung beim Granulat die daraus gepreßten Tabletten etwas niedrigere Bruchfestigkeiten zeigen. Nach 4-monatiger Lagerung in verschlossenen Gefäßen tritt bei allen Tabletten deutliche Nachhärtung auf (Abb. 5.11). Dies korreliert mit der Beobachtung, daß längeres Stehenlassen unter Lufteinwirkung die Umwandlung vom Monohydrat zum Hemihydrat unter Verbacken der Kristalle bewirkt (Watanabe et al. 1979). Granulate, die mit 200 g Thiaminhydrochloridlösung hergestellt wurden, führen zu Tabletten mit deutlich niedrigeren Bruchfestigkeiten als die Granulate, die mit 300 g bzw. 400 g Lösung hergestellt wurden. Durch die Lagerung steigen die Zerfallszeiten von weniger als 20 s auf Werte von ca. 4 min an (Tab. 5.4). In keinem Fall werden auch bei den höchsten Preßkräften 5 min überschritten. Die Tabletten entsprechen somit bezüglich dem Zerfall den Anforderungen des Arzneibuchs (Ph. Eur. 1997).

Tab. 5.4 Zerfallszeiten von Thiaminhydrochloridtabletten eines Preßkraftniveaus nach Herstellung und 4-monatiger Lagerung.

Verwendetes Granulat				
Sprührate [g/min]	**Masse aufgesprühte Lösung [g]**	**Preßkraft [kN]**	**Zerfallszeit nach Herstellung [s]**	**Zerfallszeit nach 4-monatiger Lagerung [s]**
6,3	200	14,53	11	195
9,7	200	14,26	14	190
10,0	300	15,64	14	255
9,9	400	15,10	11	200

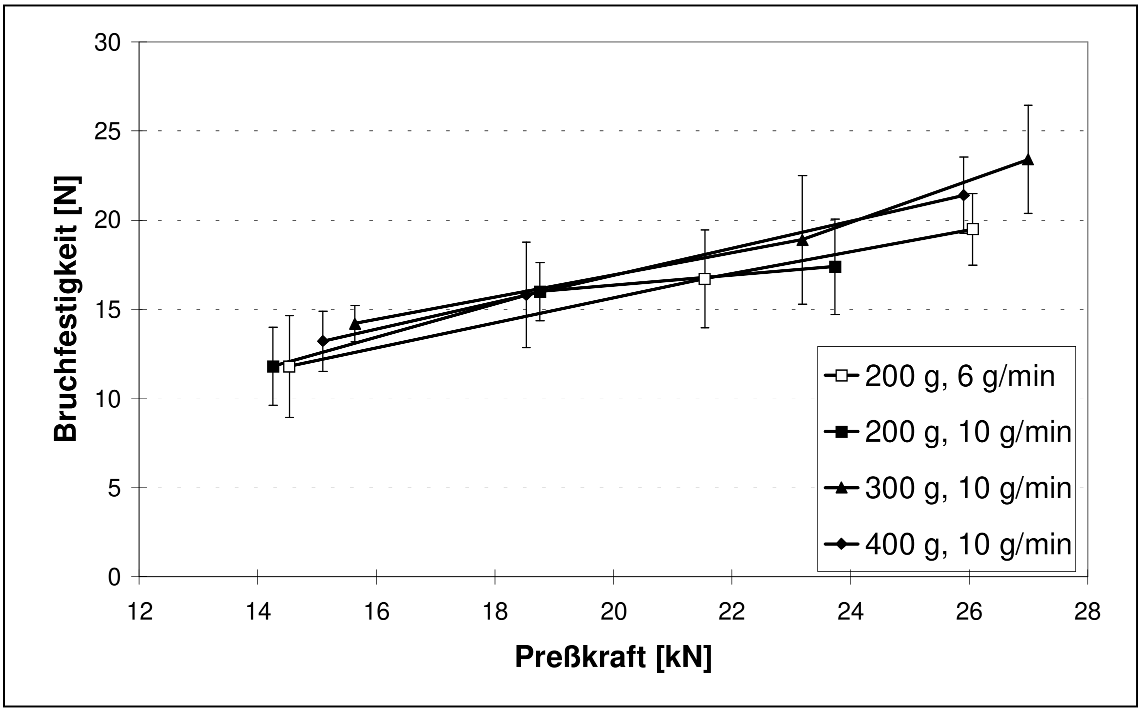

Abb. 5.10 Preßkraft-Bruchfestigkeitsprofil von Thiaminhydrochloridtabletten nach Herstellung. Verpreßte Granulate hergestellt bei Variation von Sprührate und Masse der aufgesprühten Lösung.

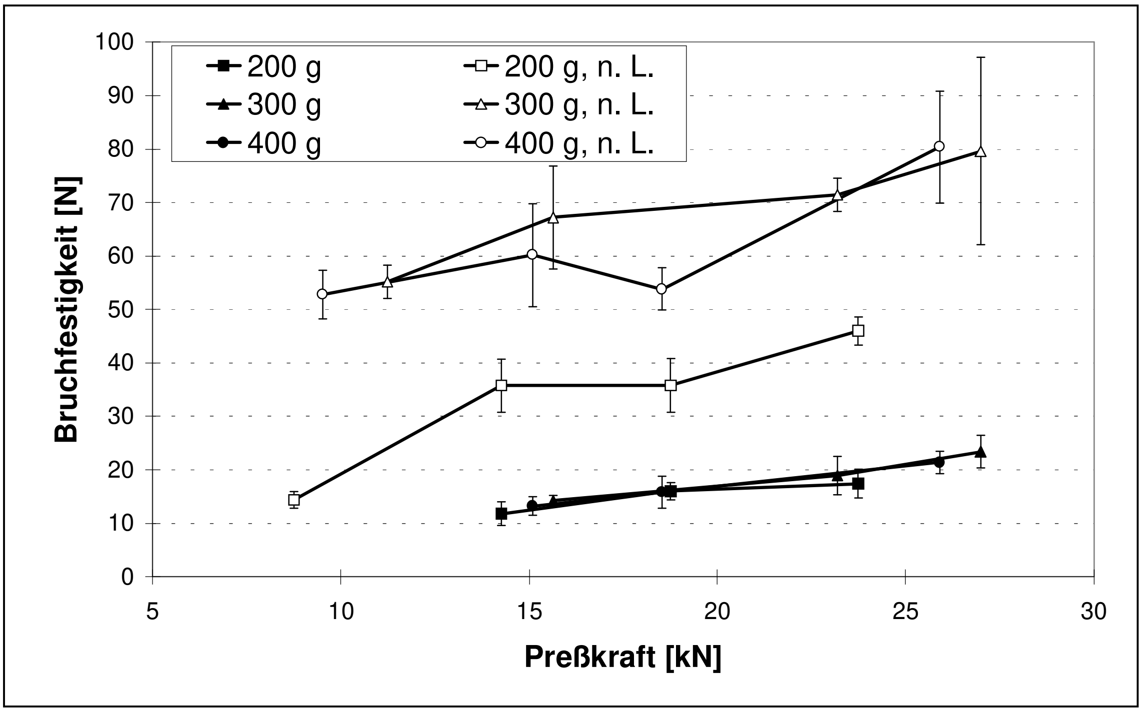

Abb. 5.11 Preßkraft-Bruchfestigkeitsprofil von Thiaminhydrochloridtabletten nach Herstellung und 4-monatiger Lagerung (n. L.). Verpreßte Granulate hergestellt durch Aufsprühen unterschiedlicher Mengen von Thiaminhydrochloridlösung.

5.3.5 Thermoanalytische Untersuchungen

Während der Lagerzeit von 4 Monaten wird auch bei den Granulaten, die in verschlossenen Glasflaschen aufbewahrt werden, ein Verbacken beobachtet. Zur Aufklärung dieses Vorgangs werden Tabletten und Granulate unmittelbar nach Herstellung und nach 4-monatiger Lagerung mittels DDK untersucht.

Unmittelbar nach Herstellung (Prozeßtemperatur: 60 °C, Sprührate: 10 g/min, Masse aufgesprühter Thiaminhydrochloridlösung: 300 g) zeigt das Granulat im DDK-Diagramm an der Stelle der Kristallwasserabgabe bei 141 °C einen nur sehr schwach ausgeprägten Peak (Abb. 5.12). Das Granulat hat während des Granulations- bzw. Trocknungsprozesses in der Wirbelschicht Wasser verloren. Der bei 246 °C beginnende Peak zeigt das Schmelzen an.

Nach der Tablettierung hat die Aufheizkurve den gleichen Verlauf wie die der Ausgangssubstanz. Offensichtlich hat die Zeit, während der das Granulat bei der Tablettierung der Luft ausgesetzt war, zur Wasseraufnahme aus der Luft ausgereicht. Es ist erneut das Monohydrat entstanden, das die typischen Peaks bei 141 °C (Wasserabgabe) und bei 246 °C (Schmelzen) zeigt.

Nach 4-monatiger Lagerung hat sich die Aufheizkurve des Granulats verändert (Abb. 5.13). Bei Onsettemperaturen von 167 °C und 206 °C treten weitere Peaks auf. Bei 246 °C beginnt das Schmelzen der Substanz. Die aus diesem Granulat gepreßten Tabletten zeigen Peaks bei Onsettemperaturen von 173 °C, 218 °C und 246 °C. Der letztgenannte Peak ist wiederum dem Schmelzen der Substanz zuzuordnen.

Sowohl beim Granulat als auch bei den Tabletten kommt es durch Lagerung an der Luft zu einer Modifikationsänderung, die sich durch die DDK detektieren läßt. Es entsteht das Hemihydrat, das bei einer Temperatur von ca. 170 °C zunächst den Kristallwasseranteil abgibt. Bei über 210 °C kommt es zu einer Modifikationsumwandlung in die wasserfreie Form III (Watanabe und Nakamachi 1976). Bei erneutem Aufheizen derselben Probe sind beide Peaks verschwunden (Abb. 5.14). Die beim ersten Aufheizen entstandene wasserfreie Modifikation III bleibt beim zweiten Aufheizvorgang offensichtlich stabil bis zur Zersetzung.

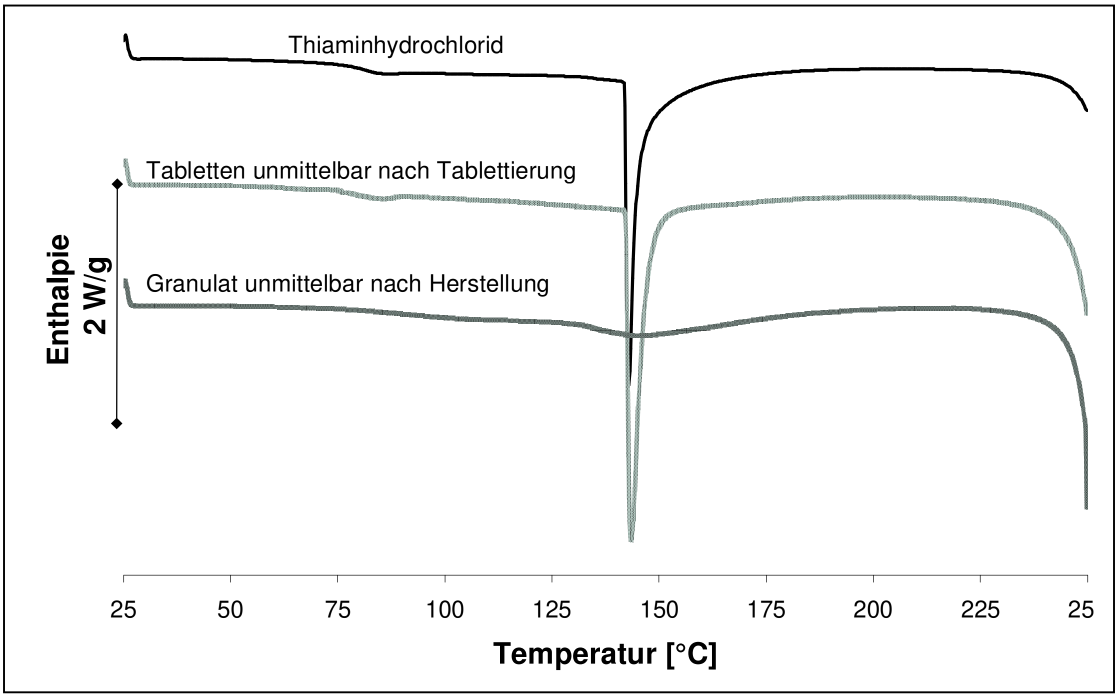

Abb. 5.12 DDK-Aufheizkurve von Granulaten und daraus hergestellten Tabletten unmittelbar nach Herstellung bzw. Tablettierung. Zum Vergleich ist die Aufheizkurve der Ausgangssubstanz mit aufgetragen.

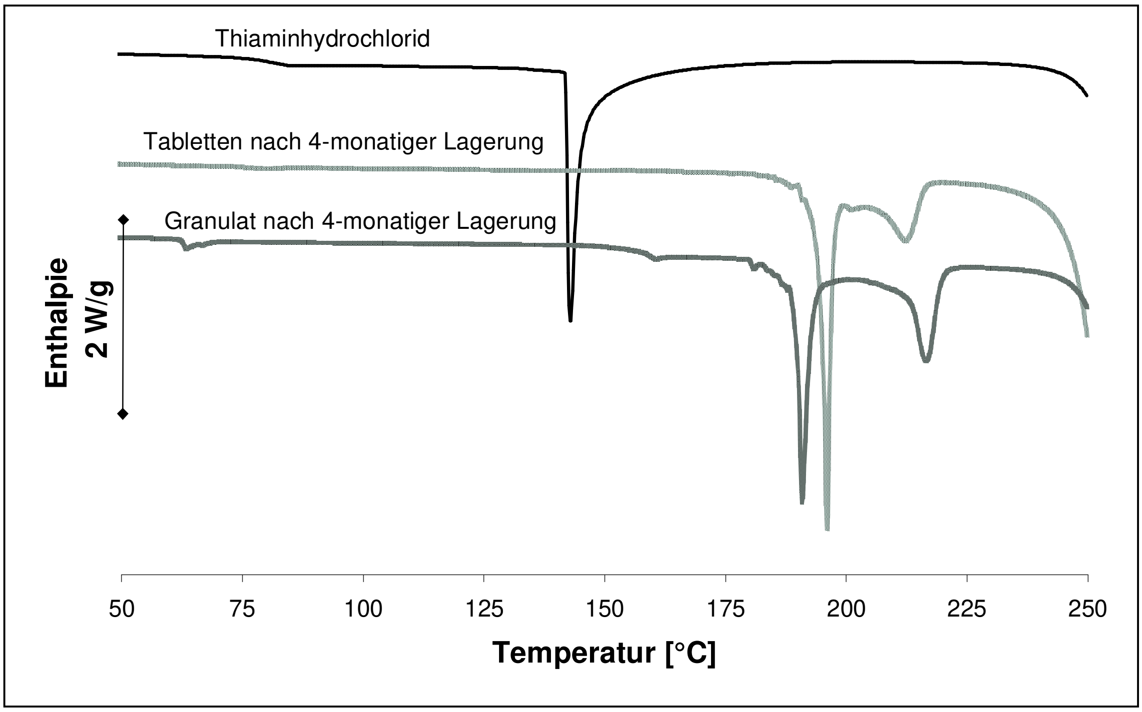

Abb. 5.13 DDK-Aufheizkurve von Granulaten und daraus hergestellten Tabletten nach 4-monatiger Lagerung. Zum Vergleich ist die Aufheizkurve der Ausgangssubstanz mit aufgetragen.

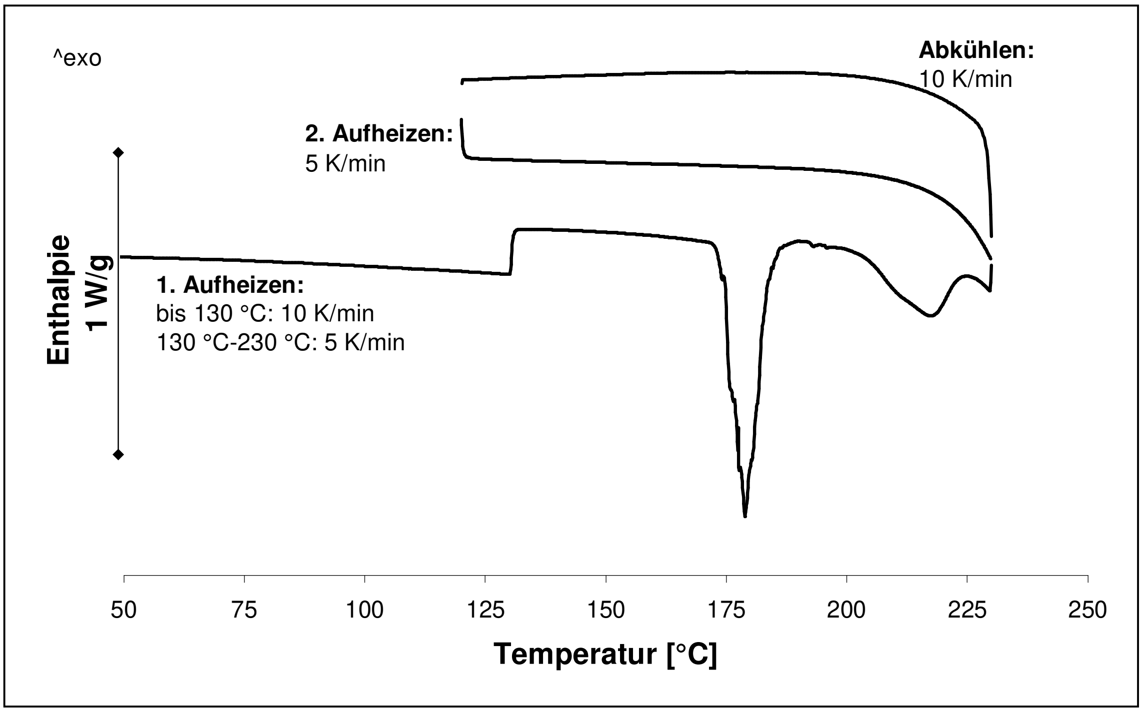

Abb. 5.14 DDK-Aufheizkurve eines Granulats nach 4-monatiger Lagerung bei Raumtemperatur. Zweimaliges Aufheizen derselben Probe im gelochten Tiegel.

6 Experimenteller Teil

6.1 Verwendete Substanzen

Tab. 6.1 Verwendete Materialien

Substanz	Chargenbezeichnung	Hersteller/Lieferant
Granulac 200	635 A 4172 und 804 A 4172	Meggle GmbH & Co. KG
Thiaminhydrochlorid	UQ 90308144	Hoffmann-La Roche AG
Kollidon 90 F	39-1093	BASF AG
Kollidon CL	36-0185	BASF AG
Magnesiumstearat	224609	Otto Bärlocher GmbH

Die Reagenzien werden bei der Beschreibung der Methoden aufgeführt.

6.2 Datenverarbeitung

Zur Datenverarbeitung wurde ein IBM-kompatibler Rechner (Fa. Schmelz) mit Pentium-Prozessor mit 166 MHz Taktfrequenz, 32 MB Hauptspeicher und 2 GB Festplatte verwendet. Tab. 6.2 gibt eine Übersicht der bei den Auswertungen verwendeten Anwendungsprogramme. Zur Meßwerterfassung und –bearbeitung bei der Granulation wird das Programm *Testo Comfort Software „light“* verwendet. Die anschließende Auswertung der Versuche erfolgt mit *Microsoft Excel* bzw. *Microsoft PowerPoint*. Mit *Borland Pascal* wurde ein Programm zur Simulation der Temperatur- und Feuchteverläufe erstellt. *VCH Biblio* dient zur Verwaltung der Literatursammlung.

Tab. 6.2 Liste der verwendeten Software.

Software	Hersteller/Lieferant
Microsoft Word 97	Microsoft GmbH
Microsoft Excel 97	Microsoft GmbH
Microsoft PowerPoint 97	Microsoft GmbH
Borland Pascal Version 7.0	Borland International, Inc.
Testo Comfort Software „light“, Version 2.1	Testo GmbH
VCH Biblio für Windows, 32 bit-Version	VCH Verlagsgesellschaft

6.3 Der Kugelcoater HKC 05-TJ

6.3.1 Aufbau

Abb. 6.1 zeigt den schematischen Aufbau des Kugelcoaters und den Einbauort der Meßwertgeber. Tab. 6.4 gibt eine Übersicht der Einbauorte der Fühler und ihrer Meßaufgabe. Alle bei der Granulation verwendeten Geräte sind in Tab. 6.3 aufgelistet.

Tab. 6.3 Geräte zur Granulation.

Gerät	Hersteller/Lieferant
Hüttlin Kugelcoater HKC 05-TJ	BWI Hüttlin GmbH
Pt-100-Temperaturfühler, Typ 6041.7114	Testo GmbH
Kombinierter Feuchte-/NTC-Temperaturfühler, Typ 0636.2260	Testo GmbH
Ni-Cr-Ni-Thermoelement (aufklebbar), Typ 0644 1607	Testo GmbH
Ni-Cr-Ni-Thermoeinbaufühler, Typ 6000 1693	Testo GmbH
Flügelradanemometer, Typ 0635.9345	Testo GmbH

Gerät	Hersteller/Lieferant
Datenlogger, Typ Testo 454	Testo GmbH
Heizungsregler JUMO dTRON 16 mit integriertem Pt-100-Temperaturfühler	Juchheim GmbH & Co.
Schlauchpumpe mit Doppelkopf, Typ 505S/RL	Watson-Marlow
Siliconschläuche Masterflex 96400-16	Ismatec
Doppelkolbenpumpe LCP 4000	Biotek GmbH
Gatterrührer RZR 0, Typ 740.00	Heidolph, Vertrieb: Labortechnik Griesinger
Digitalwaage, Typ PM 6100	Mettler Toledo GmbH

Bei eingeschaltetem Ventilator wird im Produktbehälter und damit auch im Zuluftrohr ein Unterdruck erzeugt. Aufgrund dieses Unterdrucks wird Raumluft in den Kugelcoater gesaugt und vor Passieren der Heizung filtriert. Die Zuluftgeschwindigkeit wird mit einem Anemometer (1) gemessen, das im Zuluftrohr eingebaut ist. Um die Luftgeschwindigkeit auf Normbedingungen umrechnen zu können, ist unmittelbar neben dem Anemometer ein Temperaturfühler (2) eingebaut. Zur Ermittlung der Luftfeuchte der Zuluft dient ein kombinierter Feuchte-/Temperaturfühler (3). Der nach der Heizung angebrachte Temperaturfühler (4) ist gleichzeitig der Meßwertgeber für die Heizungssteuerung. Die erwärmte Luft tritt durch ein zentral im Produktbehälter angeordnetes Metallrohr aus, wird umgelenkt und durchströmt den Turbojet-Einsatz (Abb. 6.2). Unmittelbar vor Eintritt in den Produktbehälter erfolgt die Messung der exakten Prozeßtemperatur (5). Die Granulierflüssigkeit wird durch zwei sich gegenüberliegende, tangential angeordnete Dreistoffdüsen im *bottom-spray*-Verfahren auf das zu granulierende Gut aufgesprüht (Abb. 6.3). Die Zufuhr der Granulierflüssigkeit erfolgt durch ein dünnes, im Zentrum der Düse befindliches Rohr. Dieses Rohr wird von einem weiteren Rohr umgeben, das die Düse mit Sprühluft versorgt. In einem Außenmantel wird die Luft des Mikroklimas zugeführt. Die

Produkttemperatur (6) wird einen durch die Außenwand gesteckten Meßwertgeber ermittelt. Die Außentemperatur des Produktbehälters wird auf Höhe des Produkttemperaturfühlers gemessen (7). Über der Wirbelschicht wird die Temperatur der Abluft erfaßt (8). Die Abluft verläßt den Produktbehälter durch fünf Dynamikfilter, die abwechselnd durch Preßluft (90 Reinigungen/min) abgeblasen werden. Die Wirbelschicht wird hiervon nicht beeinflußt. Die Messung der Abluftfeuchte (9) erfolgt nach Abtrennung weiterer feiner Pulverpartikeln durch den Abluftfilter vor dem Ventilator.

Tab. 6.4 Meßelemente im Hüttlin-Kugelcoater. Numerierung der Meßstelle s. Abb. 6.1

Meßstelle	Fühlertyp	Aufgabe
1	Flügelradanemometer	Messung der Zuluftgeschwindigkeit
2	Pt-100-Temperaturfühler	Zur Umrechnung der Zuluftgeschwindigkeit auf Normbedingungen
3	Kombinierter Feuchte-Temperaturfühler	Ermittlung des Feuchtegehalts der Zuluft
4	Pt-100-Temperaturfühler	Steuerung der Heizung (werksseitig eingebaut)
5	Pt-100-Temperaturfühler	Ermittlung der exakten Prozeßlufttemperatur
6	Ni-Cr-Ni-Thermoelement	Ermittlung der Produkttemperatur
7	Ni-Cr-Ni-Thermoelement	Ermittlung der Außenwandtemperatur des Produktbehälters
8	Pt-100-Temperaturfühler	Ermittlung der Ablufttemperatur über dem Wirbelbett auf Höhe der Dynamikfilter
9	Kombinierter Feuchte-Temperaturfühler	Ermittlung des Feuchtegehalts der Abluft

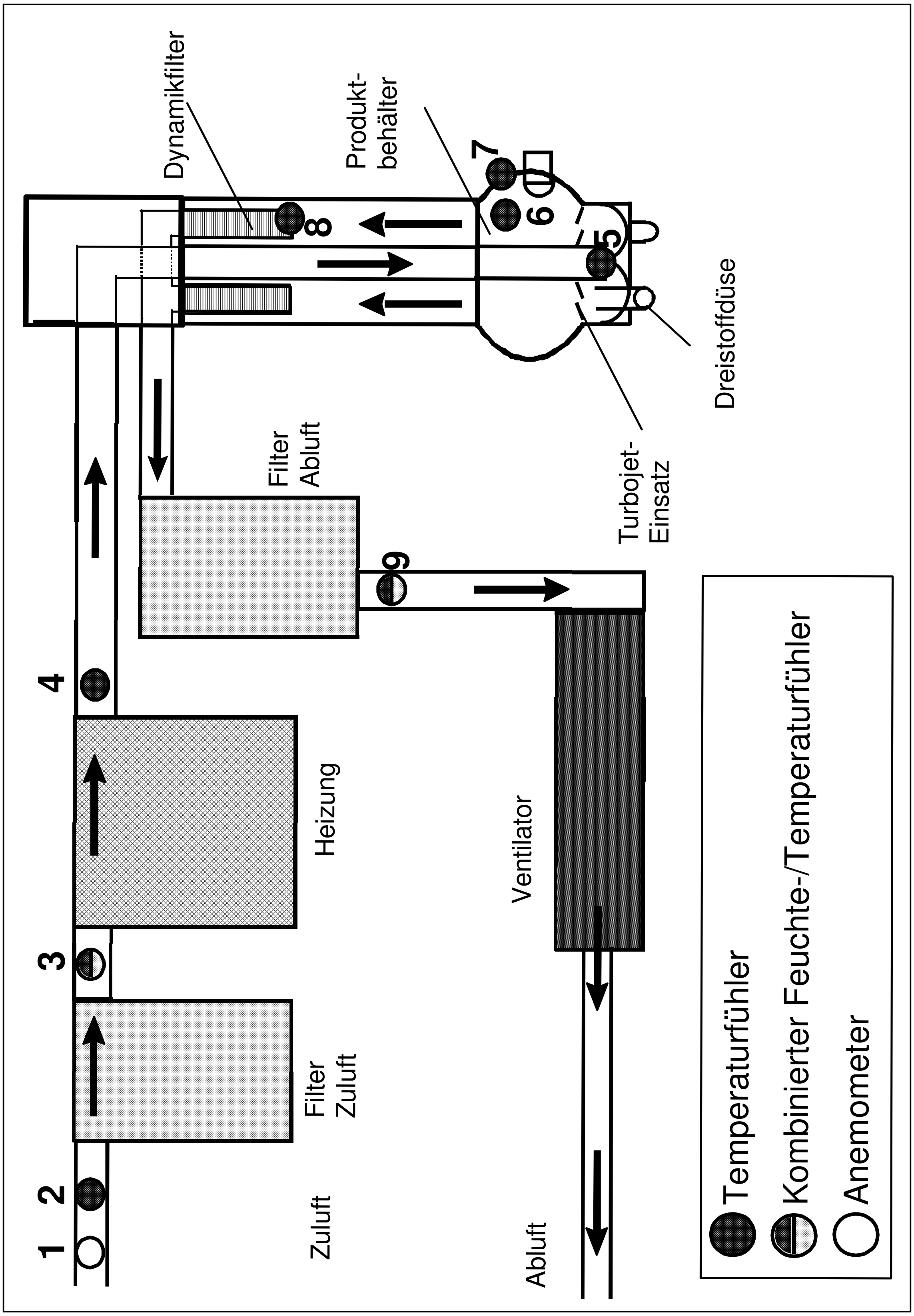

Abb. 6.1 Schematischer Aufbau des Hüttlin Kugelcoaters HKC 05-TJ. Numerierung der Meßelemente s. Tab. 6.4

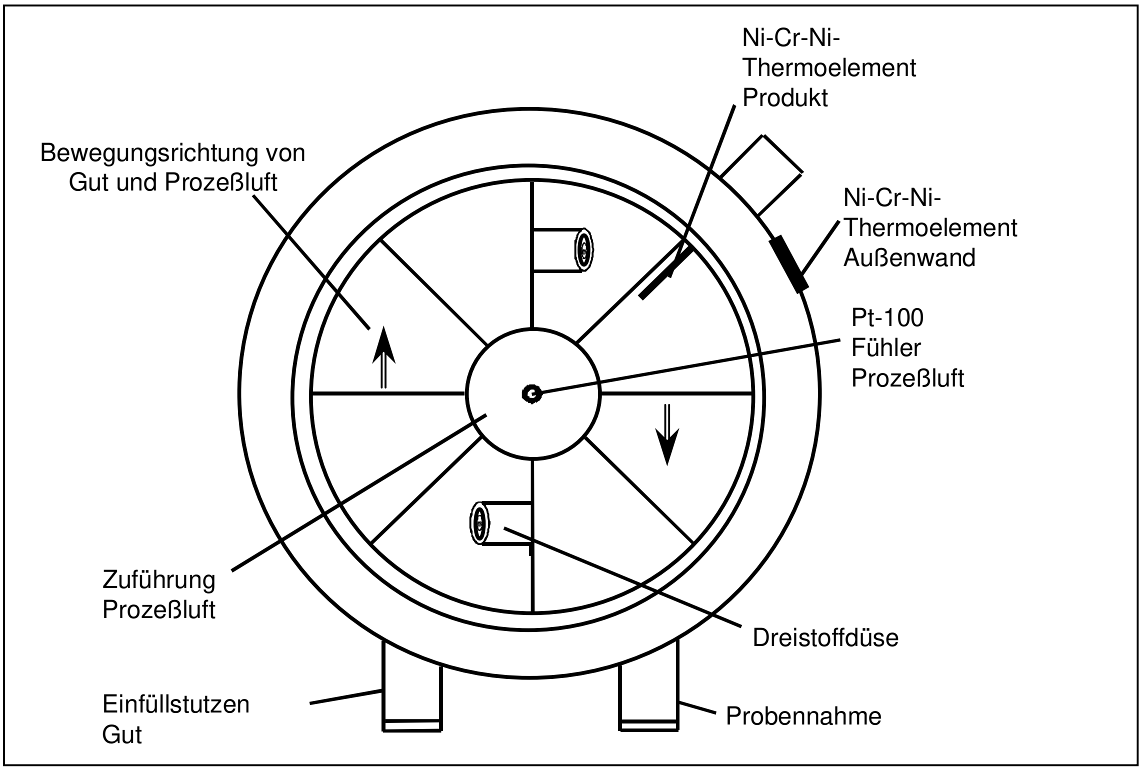

Abb. 6.2 Aufsicht auf den Turbojet-Einsatz mit eingebauten Dreistoffdüsen und Temperaturfühlern.

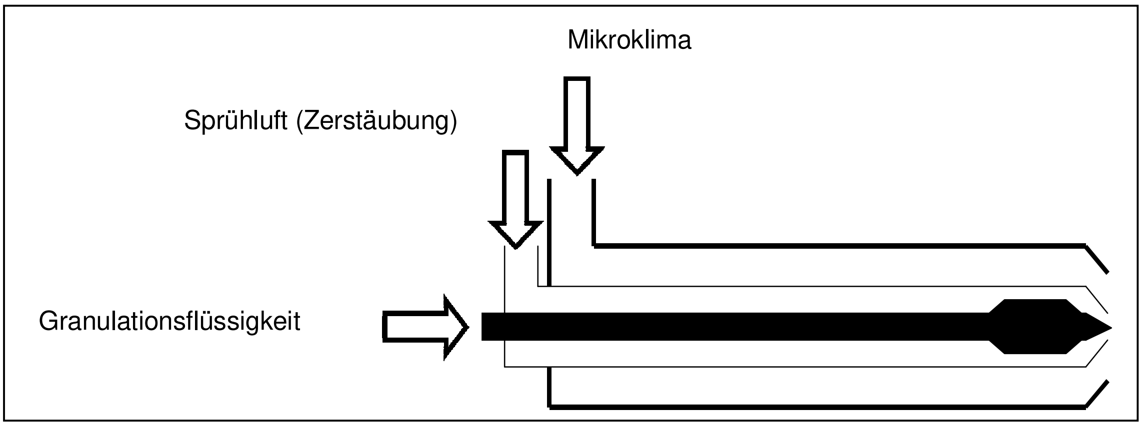

Abb. 6.3 Schematischer Aufbau einer Dreistoffdüse.

6.3.2 Kalibrierung der Fühler

6.3.2.1 Temperaturfühler

Zur Kalibrierung werden die Temperaturfühler in Bechergläser mit Eis-Wasser-Mischungen von 0,0 °C sowie kochendes Wasser (99,9 °C) eingetaucht. Nach einer Ausgleichszeit von 3 min wird am Datenlogger die ermittelte Temperatur abgelesen. Jede Bestimmung wird 10 mal durchgeführt.

6.3.2.2 Feuchtefühler

Die Feuchtefühler werden bei Raumtemperatur (20 °C) mit Hilfe gesättigter Elektrolytlösungen kalibriert. Die Elektrolytlösungen werden auf einem beheizbaren Magnetrührer hergestellt. 250 ml Wasser werden auf 80 °C erwärmt. Von dem entsprechenden Salz wird so lange unter Rühren zugegeben, bis eine erste Ausfällung auftritt. Die Suspensionen werden kalt gerührt und dicht verschlossen in Schraubdeckelgläsern aufbewahrt. Tab. 6.5 gibt die verwendeten Elektrolytlösungen und die sich über ihnen einstellende relative Feuchte an. Eine Messung mit einem Vaisala Feuchtemeßgerät HMI 32 mit Fühler HMP 35 (Vaisala GmbH) bestätigt die Literaturangaben (Stahl 1980). Die Fühler werden in verschlossene Glasgefäße eingebracht, die die gesättigte Elektrolytlösung enthalten. Der Kopf des Fühlers befindet sich dabei 5 cm oberhalb der Flüssigkeitsoberfläche. Nach einer Ausgleichszeit von 10 min werden die ermittelten relativen Feuchten am Datenlogger abgelesen. Für jede Elektrolytlösung werden pro Fühler 5 Bestimmungen durchgeführt.

6.3.2.3 Anemometer

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

Tab. 6.5 Verwendete Elektrolytlösungen für die Kalibrierung der Feuchtefühler und die relativen Feuchte über der gesättigten Lösung bei 20 °C (Stahl 1980)

Verwendeter Elektrolyt	Relative Feuchte [%]
Lithiumchlorid • H_2O	11,9
Kaliumacetat • 1,5 H_2O	23,2
Kaliumcarbonat • 1,5 H_2O	44,1
Natriumnitrit	65,4
Kaliumchlorid	85,1
Kaliumsulfat	97,5

6.3.3 Bestimmung der Ansprechzeiten der Fühler

Die Temperaturfühler werden zunächst bei Raumtemperatur (20 °C) equilibriert. Anschließend werden sie in einen Luftstrom von 65 °C mit der Geschwindigkeit von 10 m/s eingebracht. Auf die gleiche Weise werden die Zeiten ermittelt, die die Fühler für die Abkühlung von 65 °C auf 20 °C benötigen. Als Ansprechzeit gilt die Zeitspanne, die nötig ist, um 90% des Endwertes zu erreichen. Für jeden Fühler wird die Bestimmung dreifach durchgeführt.

Zur Bestimmung der Ansprechzeiten der Feuchtefühler werden die Fühler in die verschlossenen Glasgefäße eingebracht, die zur Kalibrierung benutzt werden. Bei Raumtemperatur werden die Fühler zunächst über einer gesättigten Kaliumchloridlösung (85% r. F.) equilibriert. Nach Entfernen der Fühler aus den Gefäßen wird die Zeit bestimmt, die nötig ist, um 90% des Endwertes (Raumbedingungen: 39% r. F.) zu erreichen. Die Untersuchung der Ansprechzeit an höhere relative Feuchten wird nach Equilibrierung bei Raumbedingungen durch Einbringen der Fühler in die Glasgefäße (85% r. F.) durchgeführt. Die Gefäße werden bei der Bestimmung leicht geschwenkt, um eine Luftbewegung zu simulieren. Die Bestimmung wird für jeden Fühler 5 mal durchgeführt.

6.3.4 Kalibrierung der Pumpen

Die Pumpen werden mit Hilfe einer wässrigen Lösung aus 10% (m/m) GranuLac 200 und 5% (m/m) Kollidon 90 F kalibriert. Da die Viskosität der Lösungen stark temperaturabhängig ist, wird die Flüssigkeit auf 20 °C, 25 °C bzw. 30 °C temperiert. Nach der Temperierung wird bei konstant gehaltener Pumpengeschwindigkeit die Masse der Flüssigkeit bestimmt, die während eines Intervalls von 2 min gefördert wird. Jede Pumpe wird bei 4 verschiedenen Pumpengeschwindigkeiten kalibriert. Für die Schlauchpumpe resultieren Fördermengen von 6 g/min bis 17 g/min, für die Kolbenpumpen 2,5 g/min bis 24 g/min. Die Bestimmung wird pro Pumpengeschwindigkeit und eingestellter Temperatur 5 mal wiederholt.

6.3.5 Durchführung der Granulation

Damit die hohe Wärmekapazität des Apparats möglichst wenig Einfluß auf die Prozeßbedingungen nimmt, muß das Gerät vor Beginn zunächst aufgeheizt werden. Hierfür sind bis zu 30 min notwendig; das Kriterium für das Ende der Aufheizphase ist die nicht weiter ansteigende Außenwandtemperatur. Sie wird auf Höhe des Produkttemperaturfühlers mit einem auf die Metallwand aufgeklebtem Ni-Cr-Ni-Thermoelement gemessen und an den Datenlogger übermittelt. Nach der Aufheizphase wird das zu granulierende Gut über den Einsaugstutzen in den Kugelcoater eingesaugt und bis zum Erreichen einer konstanten Produkttemperatur erwärmt. Daraufhin wird die Granulierflüssigkeit durch die beiden Dreistoffdüsen von unten in das Wirbelbett eingesprüht. Das Gefäß, das die Granulierflüssigkeit enthält, steht während des Versuchs auf einer Waage. Die Sprührate wird mit Hilfe einer Stopppuhr über die Anzeige der Waage ermittelt. Die Förderung der Granulierflüssigkeit erfolgt mittels einer Schlauchpumpe Typ 505 S/RL (Watson-Marlow) bzw. zweier Kolbenpumpen (LCP 4000, Biotek GmbH). Nach Beendigung der Granulation wird bei konstanter Zuluftmenge so lange getrocknet, bis die Produkttemperatur konstante Werte angenommen hat.

Die Granulationsparameter lauten:

Anzahl der Düsen:	2
Bohrungsdurchmesser der Düse:	1,0 mm
Sprühdruck:	0,3 bar
Druck Mikroklima:	0,1 bar
Volumenstrom Zuluft:	70 m³/h

6.3.5.1 Granulation von Lactose

In den vorgewärmten Kugelcoater werden 400 g GranuLac 200 eingesaugt und erwärmt, bis der Produkttemperaturfühler nicht weiter ansteigt. Als Granulationsflüssigkeit dient eine wäßrige Lösung aus 10% GranuLac 200 und 5% Kollidon 90 F, die mit Hilfe der Schlauchpumpe bzw. der beiden Kolbenpumpen gefördert wird. Die Granulation ist beendet, wenn die erforderliche Menge an Granulationsflüssigkeit auf das vorgelegte Pulver aufgesprüht wurde. Bei Versuchen mit überkritischer Sprührate – die eingedüste Menge an Flüssigkeit übersteigt die Flüssigkeitsmenge, die maximal mit der Abluft ausgetragen werden kann – wird die Zufuhr der Granulationsflüssigkeit sofort abgebrochen, wenn das Wirbelbett Instabilitäten zeigt. Sichtbar wird dies zum einen an einer deutlich verringerten Durchmischung, zum anderen nimmt die tangentiale Bewegung des Pulverbetts deutlich ab. Die an die Granulationsphase anschließende Nachtrocknung wird beendet, sobald der Produkttemperaturfühler konstante Werte anzeigt.

6.3.5.2 Herstellung von Krustengranulaten aus Lactose bzw. Thiaminhydrochlorid

Zur Krustengranulierung werden 400 g GranuLac 200 bzw. 300 g Thiaminhydrochlorid im vorgewärmten Kugelcoater vorgelegt. Nach Erwärmen des Gutes bis zum Erreichen einer konstanten Produkttemperatur wird die Granulationsflüssigkeit eingedüst. Sie besteht aus den wäßrigen Lösungen der Ausgangsstoffe in

Konzentrationen von 10-30% GranuLac 200 bzw. 5% Thiaminhydrochlorid. Die sich an die Granulationsphase anschließende Nachtrocknung startet, nachdem die gewünschte Menge an Granulationsflüssigkeit zugeführt wurde. Sie ist mit Erreichen konstanter Produkttemperaturwerte beendet.

6.3.5.3 Experimentelle Überprüfung der Simulationsversuche

Die experimentelle Überprüfung der Simulationen der Temperaturverläufe erfolgt mit Glaskugeln als Feststoff. Nach Einschalten des Kugelcoaters wird der Apparat zunächst auf konstante Außenwandtemperatur erwärmt, die ca. 6 °C unterhalb der eingestellten Prozeßlufttemperatur liegt. Jeweils 1 kg Glaskugeln (Fa. Worff) mit einem mittleren Durchmesser von 582 µm oder 949 µm werden durch den Einfüllstutzen am Gerät eingesaugt und so lange erwärmt, bis der Produkttemperaturfühler konstante Werte anzeigt.

Für die Durchführung der Abkühlversuche wird demineralisiertes Wasser mit verschiedenen Sprühraten eingesprüht. Der Versuch wird so lange durchgeführt, bis die Wandtemperatur keine merklichen Temperaturänderungen mehr zeigt. Die Versuche mit stufenweiser Änderung der Sprührate werden so lange mit einer Sprührate durchgeführt, bis der Produkttemperaturfühler konstante Werte ermittelt. Anschließend wird die Pumpengeschwindigkeit geändert.

Im weiteren werden Versuche zum Überziehen der Glaskugeln durchgeführt („Coatingversuche“). Zur experimentellen Überprüfung der Temperaturverläufe werden die Glaskugeln mit 15%-igen (m/m) bzw. 30%-igen (m/m) wäßrigen Lactoselösungen überzogen. Nach Erwärmen des Gerätes und der Glaskugeln wird die Lösung eingesprüht. Der Versuch wird nach Erreichen konstanter Außenwandtemperaturen beendet.

Das Schichtenwachstum der Glaskugeln wird mit Hilfe der Konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie (KLSM) untersucht (Abschnitt 6.7). Da das Prinzip dieser

Methode auf der Messung von Fluoreszenzlicht beruht, muß in der Probe fluoreszierendes Material vorhanden sein. Die zum Überziehen der Partikeln verwendeten Lactoselösungen werden nicht mit gereinigtem Wasser, sondern mit einer wäßrigen 0,0003%-igen (m/V) Natrium-Fluorescein-Lösung (Fa. Merck) hergestellt. Der Coatingprozeß selbst wird wie oben beschrieben durchgeführt.

6.4 Pulvertechnologische Methoden

6.4.1 Partikelgrößenbestimmung mittels Laserbeugungsspektroskopie

Die Größenbestimmung von Partikeln wird mit dem Sympatec-HELOS-Laserbeugungsspektrometer KA Compact (Fa. Sympatec) durchgeführt, an das ein Rechner (HP Vectra M2/66) angeschlossen ist. Die Datenerfassung erfolgt mit der HELOS-Software Vers. 4.6.58 (Fa. Sympatec), zur statistischen Auswertung dient das QX-Programm Vers. II.3d (Fa. Sympatec). Vor jeder Messung wird der Laserstrahl auf die drei zentralen Detektorelemente fokussiert und eine Referenzmessung bei eingeschalteter Absaugung ohne Produkt durchgeführt. Die bei der Referenzmessung ermittelte Lichtintensität wird nach dem Vermessen der Proben rechnerisch eliminiert. Die maximal meßbare Korngröße, die von der Brennweite der Sammellinse hinter dem Probenraum abhängig ist, beträgt 875 µm. Die Bestimmung der Korngrößen gröberer Granulate erfolgt daher mittels Siebanalyse.

Das Gut wird mit Hilfe der Trockendispergiereinheit RODOS dispergiert. Die Meßbedingungen sind aus Tab. 6.6 ersichtlich. Messungen bei höherem und niedrigerem Druck belegen, daß während des Dispergiervorganges keine Zerkleinerung der Primärpartikel stattfindet. Die Partikelgrößenverteilungen werden als Mittelwert von drei Bestimmungen dargestellt.

Tab. 6.6 Meßbedingungen der Partikelgrößenanalyse mittels Laserbeugungsspektroskopie

Parameter	Meßbedingung
Meßzeit	10 s
Optische Konzentration	ca. 5%
Druck	2 bar
Injektorunterdruck	max. 48 mbar
Brennweite	500 mm

6.4.2 Partikelgrößenbestimmung mittels Siebanalyse

Zur Bestimmung der Granulatkorngröße wird der Rückstand auf 5 Analysensieben mit Maschenweiten von 1400 µm, 1000 µm, 500 µm, 355 µm und 180 µm gewogen. 50 g Granulat, genau gewogen, werden 10 min bei 30% der Maximalfrequenz auf der Laborsiebmaschine RETAC 3D (Kurt Retsch GmbH & Co. KG) gesiebt. Der Rückstand auf den Sieben wird ausgewogen und in Prozent, bezogen auf die Einwaage, angegeben (DIN 66165).

6.4.3 Schütt- und Stampfdichte

Entsprechend der Vorschrift der Ph. Eur. (1997) werden 50 g Granulat erschütterungsfrei in einen 250 ml-Meßzylinder eingefüllt. Der Quotient aus Einwaage und abgelesenem Volumen ist die Schüttdichte [g/ml].

Zur Bestimmung der Stampfdichte wird der oben beschriebene Meßzylinder 1250 Hüben im Stampfvolumeter JEL ST 2 (Engelsmann AG) ausgesetzt (DIN EN ISO 787-11). Die Stampfdichte [g/ml] ist der Quotient aus Einwaage und dem nach 1250 Hüben abgelesenem Volumen.

6.4.4 Böschungswinkel

Mit Hilfe des Auslauftrichters nach Dr. Pfrengle wird der Böschungswinkel der Granulate nach DIN 53916 bestimmt. 150 ml Pulver läßt man durch den Trichter (Auslauföffnung 10 mm) auf eine zentral, im Abstand von 750 mm darunter liegende Scheibe mit einem Radius r von 50 mm rieseln. Die Höhe h des sich auf der Scheibe bildenden Pulverkegels wird auf 1 mm genau bestimmt. Der Böschungswinkel α berechnet sich nach $\tan \alpha = h/r$. Der Mittelwert wird aus je drei Bestimmungen ermittelt.

6.5 Wassergehaltsbestimmung

6.5.1 Karl-Fischer-Titration

Verwendet wird der Titrierstand Modell 703 (Deutsche Metrohm GmbH & Co.) und die Zentraleinheit SM-Titrino 702 (Deutsche Metrohm GmbH & Co.).

Die Titerbestimmung von Hydranal-Composite 5 wird mit ca. 60 mg Natriumtartrat-2-Hydrat (Hydranal-Standard, Fa. Riedel-de-Haën), genau gewogen, durchgeführt. Ermittelt wird der Mittelwert aus drei Bestimmungen.

Die Substanzeinwaage wird so gewählt, daß ein Verbrauch von etwa 2 ml Titrans erreicht wird. Vor Titrationsbeginn wird die Substanz 60 Sekunden im Solvens (Methanol gradient grade, LiChrosolv, Fa. Merck) mit einem Ultra-Turrax (Typ T 25, Fa. Jahnke & Kunkel) bei 14 000 Umdrehungen/min dispergiert. Aus dem Verbrauch an Titrans mit dem bestimmten Titer wird der Wassergehalt der Proben berechnet. Es wird jeweils der Mittelwert aus drei Bestimmungen angegeben. In Tab. 6.7 werden die Titrationsbedingungen beschrieben.

Tab. 6.7 Parameter bei der Karl-Fischer-Methode

Parameter		
SET1	Endpunkt bei Spannung	210 mV
	Regelbereich	280 mV
	Maximale Rate	10,0 ml/min
	Minimale Rate	3 µl/min
	Abbruchkriterium	Drift
	Drift unter	10 µl/min
SET2	Endpunkt bei U	aus
Titrationsparameter	Startvolumen	aus
	Pause	60 s
	1 (pol)	40 µA
	Temperatur	23 °C
Abbruchbedingungen	Abbruchvolumen	20 ml
	Füllgeschwindigkeit	maximal
Vorwahl	Konditionieren	aus
	Identifikation abfragen	id 1
	Einmaß abfragen	Wert
	Aktivierimpuls	aus

6.5.2 Wassergehaltsbestimmung mittels IR-Waage

Die Bestimmung der Granulatfeuchte wird mit der Waage Typ P 163 (Mettler Toledo GmbH) und dem Heizmodul Typ LP 12 (Mettler-Toledo GmbH) durchgeführt. Etwa 5 g Granulat, genau gewogen, werden in dünner Schicht gleichmäßig auf dem Probenteller verteilt und gewogen. Bei mittlerer Heizrate (Stufe 3) wird das Granulat etwa 3 Minuten bis zur Massenkonstanz getrocknet.

6.6 Wasseraufnahmevermögen

Das Wasseraufnahmevermögen von Thiaminhydrochlorid und aus dieser Substanz hergestellten Granulaten erfolgt mit dem Krüss Prozessor-Tensiometer K 12 (Krüss GmbH) mit einer am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie gebauten Vorrichtung bei einer Temperatur von 20 °C. Den genauen Aufbau und die Anwendung beschreibt Braun (1995). Über einer gesättigten Natriumnitritlösung (65,4% r. F. bei 20 °C; Merck KGaA) werden 1-2 g Substanz, genau gewogen, auf einer Polyproylenscheibe in dünner Schicht ausgestrichen. Der Probenraum wird mit zwei Plexiglasscheiben abgedeckt. Die Waage registriert die Massenzunahme der Probe so lange, bis sich ein Gleichgewichtszustand eingestellt hat. Die Messung wird beendet, wenn die Massenzunahme den Wert von 0,5 mg innerhalb von 90 min unterschreitet.

6.7 Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie (KLSM)

Bei der experimentellen Überprüfung der Simulationen im Kugelcoater (Abschnitt 3) dienen Glaskugeln als Modellsubstanz. Um die nach dem Auftragen von Lactoselösungen („Coatingversuche“) entstandenen Schichtdicken zu messen, werden die Glaskugeln mittels der **K**onfokalen **L**aser-**S**canning-**M**ikroskopie (KLSM) mit einem Gerät Typ LSM 510 (Fa. Carl Zeiss) untersucht. Der große Vorteil der KLSM ist die Möglichkeit, das von einer Probe emittierte Licht aus einer einzigen Ebene zu sammeln, während die sogenannte „out-of-focus information“ vernachlässigt wird. Abb. 6.4 zeigt schematisch den Aufbau des Geräts.

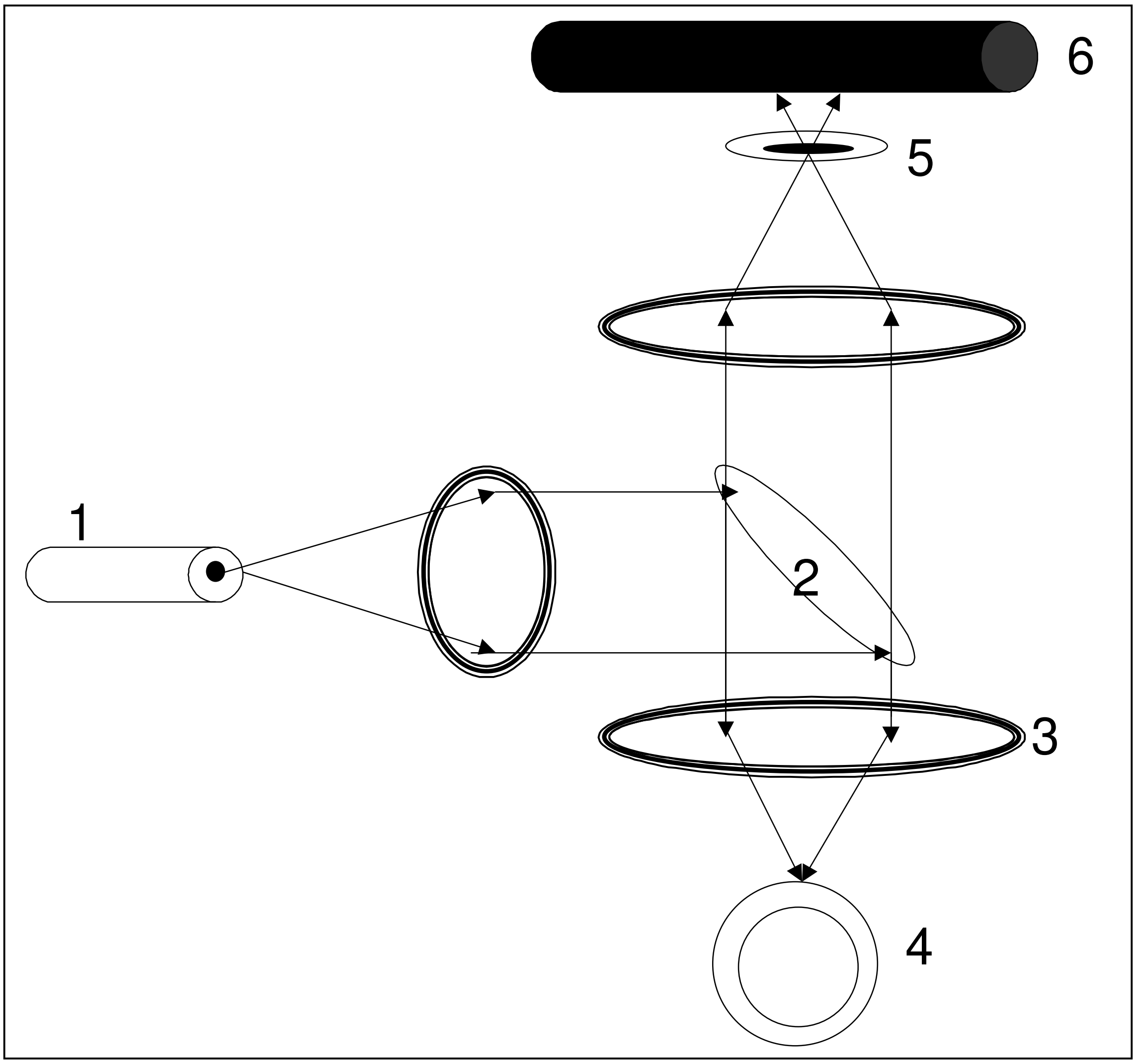

Abb. 6.4 Meßprinzip der Konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie: 1: Lichtquelle (Laser), 2: Hauptfarbteiler („beam splitter"), 3: Objektiv, 4: Probe, 5: konfokale Blende („pinhole"), 6: Detektor

Der von einem Argon-Ionen-Laser (1) emittierte Strahl wird ausgeweitet und gelangt zum Hauptfarbteiler („beam splitter", 2), der mittels eines dichroitischen Spiegels einen Lichtstrahl mit einer Wellenlänge von 495 nm emittiert. Durch das Objektiv (3) wird der Lichtstrahl auf einen einzigen Punkt der Probe (4) gebündelt. Das von der Probe emittierte Fluoreszenz- und Reflexionslicht passiert wiederum das Objektiv und gelangt zum Hauptfarbteiler (2), der den von der Probe reflektierten Anteil des Lichtstrahls ablenkt. Nur das von der Probe emittierte Fluoreszenzlicht gelangt zur konfokalen Blende („pinhole", 5). Sie ist zur Fokusebene konfokal angeordnet und sorgt dafür, daß sämtliches Licht, das nicht aus dieser Ebene stammt, auch nicht vom Detektor (6) erfaßt werden kann. Das im Detektor einfallende Licht wird mit Hilfe von Photomultipliern verstärkt. Das Gesamtbild wird aus einer Menge von Daten zusammengesetzt, wobei die Probe Punkt für Punkt und Zeile für Zeile abgetastet wird. Als Ergebnis wird die am Detektor gemessene Intensität über der Position der Probe aufgetragen (Intensitätsgraphik). Indem die Fokusebene verschoben wird, lassen sich einzelne Bilder (optische Schnitte) zu einem dreidimensionalen Bildstapel zusammensetzen.

6.8 Tablettierung

6.8.1 Herstellung der Preßmischungen

6.8.1.1 Lactosegranulate

Die Lactosegranulate werden ohne den Zusatz von Arzneistoffen tablettiert. Zur Herstellung der Tablettiermischung wird das Granulat in einer Schüssel vorgelegt. Sprengmittel bzw. Fließregulierungsmittel werden durch Sieb Nr. 5 (lichte Maschenweite 315 µm) aufgesiebt und mit einem Kartenblatt von Hand locker vermischt. Die Mischung wird 10 Minuten im Turbula-Mischer Typ T2C (Willy Bachofen Maschinenfabrik) bei 42 U/min gemischt.

6.8.1.2 Thiamin-HCl-Granulate

Um die Tablettierbarkeit der Thiamin-HCl-Granulate ohne den Einfluß von Hilfsstoffen zu untersuchen, werden dem Granulat außer 0,5% Magnesiumstearat keine weiteren Bestandteile zugesetzt. Magnesiumstearat wird durch Sieb Nr. 5 aufgesiebt und, wie bei den Lactosegranulaten beschrieben, 10 min im Turbulamischer untergemischt.

6.8.2 Meßwerterfassung

6.8.2.1 Instrumentierung und Kalibrierung der Meßkette

Die zur Tablettierung und Preßkrafterfassung benötigten Geräte sind in Tab. 6.8 angegeben. Die Preßkraft wird durch vier Dehnungsmeßstreifen erfaßt, die an der Druckspindel der unteren Druckrollenabstützung angebracht sind. Zur Temperaturkompensation sind die Dehnungsmeßstreifen zu einer Vollbrücke geschaltet, die durch einen 5 kHz-Trägerfrequenzmeßverstärker mit einer Brückenspannung von 2 V gespeist wird. Die Signale werden mit einer Transientenrecordereinschubkarte digitalisiert und mit einem Personalcomputer gespeichert. Eine detaillierte Beschreibung der Instrumentierung und Auswertungssoftware gibt Herzog (1991).

Die Kalibrierung der Meßkette erfolgt durch Abgleich der Trägerfrequenzmeßbrücke gegen einen piezoelektrischen Kraftaufnehmer (Typ 9021 A, Kistler Instruments GmbH), dessen werksseitig angegebene Empfindlichkeit (4,23 pC/N) als Kalibriernormal angenommen wird. Nach der Kalibrierung des Preßkraftbereichs zwischen 5 kN und 25 kN ergeben sich folgende Verstärkereinstellungen für die Trägerfrequenzmeßbrücke:

Brückenspannung: 2V
Empfindlichkeit: 1 mV/V
Kalibrierwert („gain adjust“): 0,446 mV
Meßbereich: 1 V Ausgangsspannung entsprechen 50 kN.

Die detaillierte Beschreibung der Kalibrierung gibt Herzog (1991).

Tab. 6.8 Geräte zur Tablettierung und Meßwerterfassung mit der Rundlauftablettenpresse Pharmapress 103.

Gerät	Hersteller/Lieferant
Rundlauftablettenpresse Pharmapress 103	Korsch Pressen GmbH
4 Dehnungsmeßstreifen, Typ 3/120 LY 11	Hottinger Baldwin Meßtechnik
Trägerfrequenzmeßbrücke, Typ PR 9307	Philips GmbH
Oszilloskop, Typ 203-4	Hameg GmbH
A/D-Wandlerkarte, Typ DASH 16	Keithley Instruments GmbH
Personal Computer, Typ IBM AT03	IBM Deutschland GmbH
Digital-Multimeter Typ DMM 3020	Kontron Elektronik GmbH
Turbo-Pascal-Meßwerterfassungsprogramm MESSFIX	R. Herzog

6.8.2.2 Preßbedingungen und Maschineneinstellungen

Nach Einstellen der Fülltiefe werden bei der Tablettierung der Lactosegranulate jeweils etwa 60 Tabletten bei vier verschiedenen Preßkraftniveaus (5 kN, 10 kN, 15 kN und 20 kN) gepreßt. Thiamin-HCl-Granulate werden bei Preßkräften von 10 kN, 15 kN, 20 kN und 25 kN tablettiert.

Die Einstellung der Preßkraft erfolgt durch Kontrolle am Oszilloskop und wird bei laufender Presse vorgenommen. Während eines Zeitintervalls von 20 Sekunden werden die Preßkraftsignale von jedem Preßkraftniveau vom Meßwerterfassungsprogramm aufgenommen und gespeichert. Mittelwert und Standardabweichung der Signale werden für die weitere Auswertung verwendet. Vor jeder Messung wird ein Nullabgleich des Verstärkers mit Hilfe des Digital-Multimeters vorgenommen. Tab. 6.9 zeigt eine Übersicht über die verwendeten Preßwerkzeuge und die Einstellungen der Tablettenpresse.

Tab. 6.9 Tablettierwerkzeuge und Maschineneinstellungen der Tablettenpresse.

Tablettierwerkzeuge	3 Stempelpaare, Ø 10 mm, flach, facettiert, aus einem Stück
Maschinengeschwindigkeit	20 U/min
Geschwindigkeit des Rührflügelfüllschuhs	20 Skalenteile
Tabletten-Sollmasse	300 mg
Umgebungsparameter	18-25 °C, 30-60% r. F.
relative Feuchte der Tablettiermischung	15-40% r. F.

6.9 Prüfung der Tabletten

Die nachfolgenden Prüfungen der Tabletten werden, wenn nicht anders angegeben, 48 Stunden nach der Pressung durchgeführt. Von der Stichprobe werden Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

6.9.1.1 Masse

Die Tablettenmasse wird mit einer elektronischen Waage Typ AE 200 (Mettler Toledo GmbH) bestimmt. 10 Tabletten pro Preßkraftniveau werden zufällig ausgewählt. Die Kalibrierung der Waage erfolgt gemäß Betriebsanleitung mit einer geräteinternen Referenzmasse von 100,0000 g.

6.9.1.2 Bruchfestigkeit

Die Bruchfestigkeit [N] wird als Mittelwert von 10 zufällig ausgewählten Tabletten mit einem Schleuniger Bruchfestigkeitstester Modell 6D (Schleuninger Pharmatron AG) ermittelt (Ph. Eur. 1997). Der Meßbereich reicht von 3-400 N, das Gerät wird mit einer geräteinternen Referenzmasse kalibriert.

6.9.1.3 Zerfallszeit

Die Bestimmung der Zerfallszeit erfolgt im Zerfallstester Typ PTZ 1 (Pharmatest Apparatebau GmbH) gemäß der Vorschrift des Ph. Eur. 1997. Als Zerfallsmedium dient auf 36-38 °C temperiertes Wasser. Wegen der Klebeneigung der Tabletten muß auf die Verwendung der Kunststoffscheiben verzichtet werden. Als Zerfallszeit wird die Zeit angegeben, nach der die sechs Tabletten zerfallen sind.

6.10 Sprühtrocknung von Lactose

2 l einer 25%-igen (m/m) wäßrigen Lösung von α-Lactosemonohydrat mit einer Temperatur von 22 °C werden in einem Nubilosa-Laborsprühtrockner (Typ LT-A, Fa. Nubilosa) mit einer Hüttlin-Dreistoffdüse (Fa. BWI Hüttlin), Innendurchmesser 1,2 mm versprüht. Der Sprühdruck beträgt 0,6 bar, der Druck des Mikroklimas 0,2 bar. Die Heiztemperatur beträgt 210°C - 220°C, dabei stellt sich bei einer Sprührate von 1 l/h die Sprühtemperatur auf 150 °C - 160 °C und die Ablufttemperatur auf 60 °C - 70 °C ein. Die Ausbeute beträgt 56,2%. Eine genaue Beschreibung des Geräts gibt Rotthäuser (1998).

6.11 Dynamische Differentialkalorimetrie (DDK)

Tab. 6.10 gibt die Bestandteile des DDK-Gerätesystems an.

Tab. 6.10 Dynamische Differentialkalorimetrie: Gerätesystem.

Basissystem	Mettler TA 8000 (Fa. Mettler Toledo)
Meßzelle	DSC 820
Rechner	TAS 811-Datenstation
Software	TA 8000 Thermoanalysensytem, Version 4.01
Probetiegel	Standardaluminiumtiegel, Deckel durchstochen, 40 µl
Referenztiegel	Leerer Standardaluminiumtiegel, Deckel durchstochen

6.11.1 Gerätekonfiguration und Kalibrierung

Durch die Dreifachbestimmung der Onset-Temperatur von Gallium, Indium und Zinn bei Heizraten von 2,5 K/min und 10 K/min wird die Zeitkonstante des Temperaturausgleichs (τ_{Lag}) zwischen Ofenkörper und DSC-Sensor bestimmt. Sie folgt aus der Steigung der Regressionsgeraden. τ_{Lag} wird zuvor auf Null gesetzt.

Die Temperaturkalibrierung der Meßzelle erfolgt durch dreifache Bestimmung der Onset-Temperaturen von Gallium (29,8 °C), Indium (156,6 °C), Zinn (231,9 °C) und Zink (419,6 °C).

Für die Wärmestromkalibrierung (kalorische Empfindlichkeit) werden fünf Schmelzpeakflächen von Indium bestimmt, und der Mittelwert in das Kalibrier-protokoll des Rechners eingetragen (E_{Indium}=242,8mW^{-1}).

6.11.2 Durchführung der Experimente

Die Versuchsbedingungen lauten:

Spülgas: Stickstoff Klasse 5.5 (Art. Nr. 0092, Fa. Messer Griesheim)
Spülgasrate: 20 ml/min
Kühlmittel: flüssiger Stickstoff
Temperaturbereich: 20-230 °C
Heizrate: 10 K/min
Einwaagen: variabel von 5 mg (Ausgangssubstanzen und Granulate) bis 65 mg (mit Lactoselösung gecoatete Glaskugeln). Alle Untersuchungen von GranuLac 200 und daraus hergestellten Granulaten erfolgen, wenn nicht anders angegeben, bei Heizraten von 10 K/min in gelochten Tiegeln. Die Untersuchungen von Thiaminhydrochlorid und daraus hergestellten Granulaten bzw. Tabletten werden in geschlossenen Tiegeln bei der gleichen Heizrate durchgeführt.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Der Kugelcoater stellt aufgrund seiner neuartigen Luftführung ein Wirbelschichtgerät dar, mit dem schonend Granulate hergestellt werden können. Für die ständige Kreisbewegung des Wirbelbetts sind nur niedrige Luftgeschwindigkeiten erforderlich. Auf die Granulatkörner wirken daher weniger abbauende Kräfte. Aus diesem Grund kann auch ohne Bindemittelzusatz nur durch Aufsprühen wäßriger Lösungen der Ausgangssubstanz granuliert werden. Die entstandenen Krustengranulate bleiben auch nach der Trocknungsphase bestehen. Die Konstruktion der Dreistoffdüse erlaubt auch das Granulieren mit hochprozentigen und hochviskosen Flüssigkeiten. Durch das die Sprühdüse umgebende Mikroklima wird ein Verstopfen der Düse effektiv verhindert. Für das Versprühen der Granulationsflüssigkeit sind nur geringe Drücke notwendig. Sie liegen unter denen, die für den Betrieb einer Zweistoffdüse erforderlich sind. Die außerordentlich effektive Filterreinigung verhindert das Zusetzen der Abluftfilter über der Wirbelschicht. Zudem erfolgt die Reinigung kontinuierlich während des gesamten Prozesses. Das Aufsprühen der Granulationsflüssigkeit muß während des Abblasens der Filter mit Preßluft nicht unterbrochen werden. Mit Hilfe des Kugelcoaters können alle Vorteile der Wirbelschichtgranulation für die Granulatherstellung genutzt werden. Die bei konventionellen Wirbelschichtgeräten zum Teil auftretenden Probleme werden durch die beschriebenen Änderungen in der Konstruktion des Apparats vermieden.

Instrumentierung und Validierung

Um den Granulationsprozeß on-line betrachten und zur späteren Auswertung aufzeichnen zu können, ist die vollständige Instrumentierung des Kugelcoaters zur Messung der Luftmenge, Temperatur und Feuchte erforderlich.

Die Geschwindigkeit der Zuluft wird über ein Anemometer im Zuluftrohr gemessen. Temperaturmeßstellen befinden sich im Zuluftrohr, nach dem Heizelement, im Zuluftrohr unmittelbar vor Eintritt der Luft in den Produktbehälter, im Wirbelbett (Produkt), auf der Außenwand des Produktbehälters und über der Wirbelschicht auf Höhe der Dynamikfilter. Die relative Feuchte der Zu- bzw. Abluft wird mit kombinierten Feuchte-/Temperaturfühlern erfaßt, die jeweils nach dem Zu- bzw. Abluftfilter eingebaut sind.

Da die Fühler zu messende Änderungen nur zeitversetzt registrieren, ist die Bestimmung der 90%-Ansprechzeit erforderlich, d.h. die Zeit, nach der 90% einer vorgegebenen Temperatur bzw. Feuchte vom Sensor angezeigt werden. Der Parameter, der während eines Prozesses die größten Änderungen erfährt, ist die Produkttemperatur. Sie wird mit einem Thermoelement gemessen, das mit unter 10 s die schnellste Ansprechzeit aller Fühler aufweist. Pt-100- bzw. NTC (**n**egative **t**emperature **c**oefficient)-Fühler haben 90%-Zeiten von 50 s bzw. 120 s. Die mit ihnen ermittelten Daten können für die Auswertung dennoch verwendet werden, da die aufzuzeichnenden Änderungen innerhalb dieser Zeitspanne liegen. Da die 90%-Zeiten der beiden kapazitiven Feuchtefühler 30 s betragen, kann eine quantitative Aussage über die exakte Feuchte erst nach Berücksichtigung dieser Ansprechzeit getroffen werden.

Die Validierung des Geräts erfolgt durch die wiederholte Granulation eines Lactose-Polyvinylpyrrolidongranulates unter den gleichen Prozeßbedingungen:

- Temperatur der erwärmten Zuluft (Prozeßtemperatur): 50 °C
- Sprührate der Granulationsflüssigkeit (wäßrige Lösung aus 10% Lactosemonohydrat und 5% Polyvinylpyrrolidon): 10 g/min
- Masse an vorgelegter Lactose im Produktbehälter: 400 g
- Masse der aufgesprühten Granulationsflüssigkeit: 200 g

Die Granulationsflüssigkeit kann mit einer Schlauchpumpe bzw. zwei Kolbenpumpen gefördert werden. Die Kalibrierung ergibt für die Schlauchpumpe unregelmäßigere Förderleistungen als für die Kolbenpumpen. Bei der Granulation resultieren bei Verwendung der Schlauchpumpe größere Streuungen zwischen den einzelnen Ansätzen bezüglich der Partikelgrößenverteilungen und Dichten der Granulate. Als Folge zeigen aus diesen Granulaten gepreßte Tabletten größere Streuungen der einzelnen Preßkraft-Bruchfestigkeitsprofile als Granulate, die mit Hilfe der Kolbenpumpen hergestellt werden. Für die Herstellung von Granulaten und Tabletten mit reproduzierbaren Eigenschaften sollen demnach die Kolbenpumpen verwendet werden.

Simulation von Temperaturverläufen

In enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Apparate- und Umwelttechnik der Universität Magdeburg wird für den Kugelcoater ein Modell entwickelt, mit dem Temperaturverläufe beim Besprühen eines Gutes mit Wasser (Abkühlversuche) und das Partikelgrößenwachstum beim Überziehen von Partikeln (Coatingversuche) berechnet werden können.

Das Modell wird experimentell unter Verwendung von Glaskugeln als Modellsubstanz überprüft. Für die Versuche werden die Temperatur der Zuluft (Prozeßtemperatur: 50 °C bzw. 60 °C), die Sprührate (6 g/min – 13 g/min), die Ausgangspartikelgröße (582 µm und 949 µm) und die Konzentration der Coatinglösung (15%-ige bzw. 30%-ige wäßrige Lactoselösung) variiert. Der Parameter mit den größten Temperaturänderungen während eines Prozesses ist die in der Wirbelschicht zwischen den Glaskugeln gemessene Produkttemperatur. Bei allen Versuchen zeigt deren Verlauf sehr gute Übereinstimmung zwischen Modell und Experiment und eine Abweichung von maximal 1 °C. Diskrepanzen treten bei hohen Sprühraten von 13 g/min und Ausgangstemperaturen des Produkts von weniger als 40 °C auf, da in diesen Fällen der Produkttemperaturfühler stark befeuchtet wird. Zur Vermeidung des Meßfehlers wird die Messung der Produkttemperatur durch die Messung der Ablufttemperatur über der Wirbelschicht ersetzt.

Der Verlauf der Produkttemperatur beim Überziehen der Glaskugeln mit Lactoselösungen zeigt ebenfalls sehr gute Übereinstimmung zwischen Modell und Experiment. Die Abweichungen betragen unter 1 °C. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen die gleichmäßige Bedeckung der Glaskugeln durch den

Lactoseüberzug. Es kommt zu keiner Zusammenlagerung einzelner Glaskugeln zu größeren Agglomeraten. Das berechnete Partikelgrößenwachstum bei Coatingprozessen kann experimentell durch die Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie überprüft werden. Die Genauigkeit der Methode erfordert eine vorherige exakte Bestimmung der Partikelgröße des Ausgangsmaterials. Unter dieser Voraussetzung führt sie besonders beim Auftragen von dickeren Überzügen im Bereich über 25 µm zu guten Übereinstimmungen zwischen Modell und Rechnung. Das Überziehen der Glaskugeln führt beim Coatingmaterial zu keiner Modifikationsänderung der Lactose, die weiterhin als α–Lactosemonohydrat vorliegt.

Granulation von Lactose

Granulateigenschaften wie Partikelgrößenverteilung, Böschungswinkel sowie Schütt- und Stampfdichte werden durch die während der Granulation herrschenden Bedingungen beeinflußt. Gut fließfähige Klebstoffgranulate können durch Aufsprühen wäßriger Lösungen aus 10% Lactose und 5% Polyvinylpyrrolidon auf Lactose hergestellt werden. Der Einfluß folgender Granulationsparameter auf die oben genannten Granulateigenschaften wird gezeigt:

- Aufgesprühte Masse an Granulationsflüssigkeit: 50 g – 200 g
- Sprührate: 6 g/min –15 g/min
- Sprühdruck der Düse: 0,2 bar – 0,4 bar
- Prozeßtemperatur: 50 °C – 70 °C

Die während des Granulationsprozesses im Wirbelbett vorhandene freie Feuchte reguliert die Partikelgrößenverteilung des entstehenden Granulates. Der mittlere Durchmesser der Granulatkörner steigt mit höherer freier Feuchte, da eine größere Anzahl von Flüssigkeitsbrücken zwischen Partikeln gebildet werden, die beim Trocknen in Feststoffbrücken übergehen. Die Ausgangspartikelgröße von Lactosemonohydrat (25 µm) wird besonders stark durch die Steigerung der Sprührate von 10 g/min auf 15 g/min auf mittlere Partikelgrößen von 370 µm bzw. 1040 µm erhöht. Dieser immense Anstieg ist auf den Übergang von der sogenannten unterkritischen zur überkritischen Sprührate zurückzuführen. Bei unterkritischer Sprührate wird weniger Flüssigkeit durch die Granulationsflüssigkeit in die Wirbelschicht eingebracht wird als mit der Abluft ausgetragen werden kann, bei überkritischer Sprührate tritt der umgekehrte Fall auf. Bei überkritischen Sprühraten hergestellte Granulate zeigen pelletähnliches Aussehen mit hoher Dichter gegenüber den bei unterkritischen Sprühraten erhaltenen porösen Granulaten mit zerklüfteten Oberflächen. In geringerem Ausmaß wird die zur Agglomeration von Einzelpartikeln nötige freie Feuchte durch größere Massen an verwendeter Granulationsflüssigkeit, niedrigere Prozeßtemperatur und reduzierten Sprühdruck gesteigert. Es resultieren gut fließfähige Granulate mit mittleren Partikelgrößen von 200 bis 700 µm. Thermoanalytische Untersuchungen mittels der Dynamischen Differentialkalorimetrie zeigen, daß das Ausgangsmaterial durch die Granulationsprozesse nicht in seiner Modifikation verändert wird und weiterhin in den Granulaten als Lactosemonohydrat vorliegt. Die im Kugelcoater maximal mögliche Prozeßtemperatur von 70 °C ermöglicht im Produkt keine Bildung amorpher Anteile.

Bindemittelfreie Agglomeration

Die Agglomeration von feinem Pulver kann mittels der Krustengranulation erfolgen, wenn das Ausgangsmaterial in der aufgesprühten Flüssigkeit löslich ist. Die zwischen den Einzelpartikeln entstehenden Flüssigkeitsbrücken kristallisieren beim Trocknen aus und erstarren zu Feststoffbrücken, die aus dem Ausgangsmaterial bestehen.

Im Kugelcoater wird mit Hilfe von α-Lactosemonohydrat bzw. Thiaminhydrochlorid die Bildung von Krustengranulaten untersucht, wobei als Granulationsflüssigkeiten die wäßrigen Lösungen der Ausgangssubstanzen in Konzentrationen von 5% (Thiaminhydrochlorid) bzw. 20%-40% (Lactose) verwendet werden. Da Granulate ohne Bindemittel eine geringere Festigkeit aufweisen als Klebstoffgranulate, erfahren die Aggregate in der Wirbelschicht einen stärkeren Abbau, was in kleineren mittleren Partikelgrößen der Produkte von maximal

126 µm (Thiaminhydrochloridgranulate) bzw. 226 µm (Lactosegranulate) resultiert. Die Gesamtmasse der durch die Granulationsflüssigkeit auf das Ausgangsmaterial aufgebrachten Substanz bestimmt die Partikelgrößenverteilungen des Produkts, wogegen der Einfluß der Sprührate und der Prozeßtemperatur vernachlässigt werden kann. Eine Konzentrationserhöhung bzw. die Verwendung größerer Mengen an Granulationsflüssigkeit führt zu gröberen Produkten.

Alle Krustengranulate ergeben Tabletten mit niedrigen Bruchfestigkeiten, die bei Preßkräften von 25 kN bei unter 8 N (Lactosetabletten) bzw. 25 N (Thiaminhydrochlorid-Tabletten) liegen. Nach 4-monatiger Lagerung zeigen die Thiaminhydrochlorid-Tabletten starke Nachhärtung auf Bruchfestigkeiten von bis zu 80 N. Die Lagerung von nach der Herstellung frei fließenden Thiaminhydrochlorid-Granulaten führt zum „Verbacken". Beide Erscheinungen können auf eine Modifikationsänderung der Substanz zurückgeführt werden. Die Ausgangssubstanz liegt als Monohydrat (Form I) vor. Durch Lagerung bei erhöhter Temperatur von 50 °C bzw. 80 °C oder durch die an den Granulationsprozeß anschließende Trocknungsphase wird der Substanz das Kristallwasser entzogen. Die Lagerung bei Raumtemperatur führt dagegen zu einer Modifikationsumwandlung in ein Hemihydrat (Form II), was am Verbacken der Granulate bzw. Nachhärtung der Tabletten sichtbar wird.

8 LITERATURVERZEICHNIS

ABBERGER, T.
„Berechnung der kritischen Sprühgeschwindigkeit"
Dissertation Universität Innsbruck (1996)

ABBERGER, T.; RANEBURGER, J. A.; EGERMANN, H.
„Instrumentation of a laboratory-scale fluid-bed granulator for control of critical spray rate and of free moisture"
Sci. Pharm. ***64****, 255-262 (1996)*

ABBERGER, T.
„Zur Kinetik der Wirbelschichtgranulierung"
Pharmazie ***54****, 611-613 (1999)*

ADAM, A.
„Untersuchungen zur Rißbildung und Deckeltendenz bei Mefenaminsäuretabletten"
Dissertation Universität Tübingen (1999)

AL-RASHOOD, K. A. M.; AL-SHAMMARY, F. J.; MIAN, N. A. A.
„Analytical profile of thiamine hydrochloride"
Anal. Profiles Drug Subst. ***18****, 413-459 (1989)*

AUGSBURGER, L. L.; VUPPALA, M. K.
„Theory of granulation“
In: „Handbook of pharmaceutical granulation technology“
Parikh, D. M.(Hrsg.), Dekker, New York (1997), S. 7-23

BANKS, M.; AULTON, M. E.
„Fluidised bed granulation: a chronology"
Drug Dev. Ind. Pharm. ***17****, 1437-1463 (1991)*

BÄSSLER, K.-H.
„Thiamin (Vitamin B1)“
in: „Vitamin-Lexikon“
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1997), S. 44-45

BAUER, K. H.; FRÖMMING, K.-H.; FÜHRER, C.
„Kapitel 14: Feste Arzneiformen"
in: „Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie"
5. Auflage, Govi-Verlag, Frankfurt/Main (1997), S. 291-353

BECHER, R.-D.; SCHLÜNDER, E.-U.
„Agglomeration von Partikeln bei der Wirbelschicht-Sprühgranulation"
Chem.-Ing.-Tech. ***69****, 805-808 (1997).*

BOLHUIS, G. K.; ZUURMAN, K.
„Tableting properties of experimental and commercially available lactose granulations for direct compression"
Drug Dev. Ind. Pharm. ***21****, 2057-2071 (1995)*

BRAUN, M.
„Formulierung und in vitro-Depositionsverhalten von Pulverinhalaten mit Dinatriumcromoglicat (DNCG)"
Dissertation Universität Tübingen (1995)

DAVIES, W. L.; GLOOR JR., W. T.
„Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed I: effects of process variables on physical properties of final granulation"
J. Pharm. Sci ***60****, 1869-1874 (1971)*

DAVIES, W. L.; GLOOR JR., W. T.
„Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed II: effects of various binders and their concentrations on granulations and compressed tablets"
J. Pharm. Sci. ***61****, 618-622 (1972)*

DIN 53 916
„Bestimmung der Rieselfähigkeit von Pulvern und Granulaten"
Beuth Verlag GmbH, Berlin (1974)

DIN 66 141
„Darstellung von Korn-(Teilchen-)größenverteilungen, Grundlagen"
Beuth Verlag GmbH, Berlin (1974)

DIN EN ISO 787-11
„Bestimmung des Stampfvolumens und der Stampfdichte (ISO 787-11)“
Beuth Verlag GmbH, Berlin (1995)

ELAMIN, A. A.; SEBHATU, T.; AHLNECK, C.
„The use of amorphous model substances to study mechanically activated materials in the solid state"
Int. J. Pharm. ***119****, 25-36 (1995)*

EL SABBAGH, H.; EL SHABOURY, M.
„The use of directly compressible vehicles for the preparation of vitamin B1 tablets"
Pharmazie ***39****, 237-239 (1984)*

ENNIS, B. J.
„Agglomeration and size enlargement: Session summary paper"
Powder Technol. ***88****, 203-225 (1996)*

EUROPÄISCHES ARZNEIBUCH 1997, 3. AUSGABE, AMTLICHE DEUTSCHE FASSUNG
„2.9: Methoden der Pharmazeutischen Technologie“
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Govi Verlag-Pharmazeutischer Verlag, Eschborn (1997), S. 134-161

EUROPÄISCHES ARZNEIBUCH 1997, 3. AUSGABE, AMTLICHE DEUTSCHE FASSUNG
Monographie „Thiaminhydrochlorid“
Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi Verlag-Pharmazeutischer Verlag Eschborn (1997), S. 1729-1730

FRAKE, P.; GREENHALGH, D.; GRIERSON, S. M.; HEMPENSTALL, J. M.; RUDD, D. R.
„Process control and end-point determination of a fluid bed granulation by application of near infra-red spectroscopy"
Int. J. Pharm. ***151****, 75-80 (1997)*

FRIEDRICH, W.
„Thiamin (Vitamin B1, Aneurin)“
in: „Handbuch der Vitamine“
Urban & Schwarzenberg, München (1987), S. 219-254

GELDART, D.
„Types of gas fluidization"
Powder Technol. ***7****, 285-292 (1973)*

Gupte A.
„Das Granulieren in der Wirbelschicht"
Pharm. Ind. ***35****, 17-20 (1973)*

HAGERS HANDBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN PRAXIS, BD. 9.
„Thiaminhydrochlorid“
von Bruchhausen, F.; Dannhard, G. (Hrsg.)
5. vollständig neubearbeitete Auflage, Springer Verlag, Heidelberg, New York (1993): S. 867-868

HEINRICH, S.; MÖRL, L.; WÖSTHEINRICH, K.; SCHMIDT, P. C.
„Non-stationary drying kinetics in a discontinuous, pharmaceutical fluidized bed coating process“
Drying Technol. (zur Publikation eingereicht)

HERZOG, R.
„Calciumphosphate in der Tablettierung"
Dissertation Universität Tübingen (1991)

HOLM, P.; HOLM, J.; LANG, P.-O.
„A comparison of two fluid bed systems. Enteric coating of pellets"
Acta Pharm. Nord, ***3,*** *235-241 (1991)*

HOWARD, J. R.
„Particles and Fluidization“
in: „Fluidized bed technology: principles and applications“
Adam Hilger Briston, Ney York (1989), S. 15-69

HUSSEIN, A. M.; KASSEM, A. A.; DARWISH, W.
„Manufacture and stability of a tablet containing thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin. Part I. - Physical stability"
Bull. Fac. Pharm. ***8****, 213-221 (1970)*

HÜHNE, A.
„Entwicklung eines Direkttablettierhilfsmittels für den Hochdosierungsbereich“
Dissertation Universität Tübingen (1996)

JONES, D. M.
„Factors to consider in fluid-bed processing"
Pharm. Technol. ***9****, 50-62 (1985)*

KHANDELWAL, B.; SHUKLA, A. K.; ASTHANA J. G.
„Formulation and stability studies of thiamine hydrochloride tablets"
Indian Drugs ***15****, 177-180 (1978a)*

KHANDELWAL, B.; SHUKLA, A. K.; ASTHANA, J. G.
„Study of physical parameters of thiamine hydrochloride granules"
Indian Drugs ***15****, 173-176 (1978b)*

KNOP, K.; LIPPOLD, B. C.
„Die Wirbelschichtgranulation als Herstellungsmethode für Pellets"
Pharm. Ind. ***51****, 302-309 (1989)*

KNOP, K.; LIPPOLD, B. C.
„Pelletherstellung in der Wirbelschicht am Beispiel der gut wasserlöslichen Arzneistoffe Ascorbinsäure und Etofyllin"
Pharm. Ind. ***53****, 1065 (1991)*

KOKUBO, H.; SUNADA, H.
„Effect of process variables on the properties and binder distribution of granules prepared in a fluidized bed"
Chem. Pharm. Bull. ***45****, 1069-1072 (1997)*

KRISTENSEN, H.; SCHÆFER, T.
„Granulation: a review on pharmaceutical wet-granulation"
Drug Dev. Ind. Pharm. ***13****, 803-872 (1987)*

LAICHER, A.; LORCK, C. A.; GRUNENBERG, P. C.; KLEMM, H.; STANISLAUS, F.
„Aqueous coating of pellets to sustained-release dosage forms in a fluid-bed coater"
Pharm. Ind. ***55****, 1113-1116 (1993)*

LAICHER, A.; PROFITLICH, T.; SCHWITZER, K.
„Sprühgranulation und Trocknung von Granulaten in einer neuen Universalprozeßanlage im Produktionsmaßstab"
Pharm. Ind. ***56****, 276-281 (1994)*

LAICHER, A.; FUCHS, W.
„Die Pellet-Technologie. Retardpellets in Hartgelatine-Kapseln - eine geeignete Arzneiform für Theophyllin"
Arzneim.-Forsch. ***48****, 540-547 (1998)*

LERK, C. F.; ANDREAE, A. C.; DE BOER, A. H.; BOLHUIS, G. K.; ZUURMAN, K.; DE HOOG, P.; KUSSENDRAGER, K.; VAN LEVERINK, J.
„Increased binding capacity and flowability of alpha-lactose monohydrate after dehydratation"
J. Pharm. Pharmacol. ***35****, 747-748 (1983)*

LERK, C. F.; ANDREAE, A. C.; DE BOER, A. H.; DE HOOG, P.; KUSSENDRAGER, K.; VAN LEVERINK, J.
„Alterations of a-lactose during differential scanning calorimetry"
J. Pharm. Sci. ***73*** *, 856-857 (1984a)*

LERK, C. F.; ANDREAE, A. C.; DE BOER, A. H.; DE HOOG, P.; KUSSENDRAGER, K.; VAN LEVERINK, J.
„Transitions of lactoses by mechanical and thermal treatment"
J. Pharm. Sci. ***73****, 857-859 (1984b)*

LERK, C. F.
„Physikalisch-pharmazeutische Eigenschaften von Lactose"
Pharm. Unserer Zeit, ***16****, 39-46 (1987)*

MARTIN, H.
"Wärme- und Stoffübertragung in der Wirbelschicht"
Chem.-Ing.-Tech. ***52****, 199-209 (1980)*

MENON, A.; DHODI, N.; MANDELLA, W.; CHAKRABARTI, S.
„Identifying fluid-bed parameters affecting product variability"
Int. J. Pharm. ***140****, 207-218 (1996)*

MERKKU, P.; YLIRUUSI, J.; HELLEN, L.
„Testing of an automated laboratory scale fluidized bed granulator using different bed loads"
Acta Pharm. Fenn. ***101****, 173-180 (1992)*

MERKKU, P.; YLIRUUSI, J.
„Use of 3^3 factorial design and mulitlinear stepwise regression analysis in studying the fluidized bed granulation process, part I"
Eur. J. Pharm. Biopharm. ***39****, 75-81 (1993)*

MERKKU, P.; ANTIKAINEN, O.; YLIRUUSI, J.
„Use of 3^3 factorial design and multilinear stepwise regression analysis in studying the fluidized bed granulation process, part II"
Eur. J. Pharm. Biopharm. ***39****, 112-116 (1993a)*

MERKKU, P.; LINDQVIST, A. S.; YLIRUUSI, J.
„Optimization of granule and tablet properties in automated fluidized bed granulation process using regression analysis"
Boll. Chim. farm. ***13****, 241-246 (1993b)*

NISKANEN, T.; YLIRUUSI, J.; NISKANEN, M.; KONTRO, O.
„Granulation of potassium chloride in instrumented fluidized bed granulator. Part I: effect of the flow rate"
Acta Pharm. Fenn. ***99****, 13-22 (1990)*

NISKANEN, T.; YLIRUUSI, J.
„Evaluation of the effects of two independent granulation process variables on tablet properties"
Acta Pharm. Nord. ***4****, 253-257 (1992)*

ORBAN, A.; BIHARI, E.; DREDAN, J.; ZELKO, R.; GRESKOVITS, D.; RACZ, I.
„Comparative evaluation of coated pellets produced by different fluidized bed equipments"
Pharmazie ***53****, 274-275 (1998)*

ORMOS, Z.; PATAKI, K.; CSUKAS, B.
„Studies on granulation in a fluidized bed III:
calculation of the feed rate of granulating liquid"
Hung.J. Ind. Chem. ***1****, 463-474 (1973)*

ORMOS, Z.; CSUKAS, B.; PATAKI, K.
„Studies on granulation in a fluidized bed V:
study on the particle size distribution of granulates"
Hung. J. Ind. Chem. ***3****, 193-216 (1975)*

ORMOS, Z.; PATAKI, K.
„Studies on granulation in a fluidized bed XIII:
The extent of wetting and granule formation"
Hung. J. Ind. Chem. ***7****, 237-246 (1979)*

PARIKH; D. M.; BONCK, J. A.; MOGAVERO, M.
„Batch fluid bed granulation“
in: „Handbook of pharmaceutical granulation technology“
Parikh, D. M. (Hrsg.) Dekker New York (1997), S. 227-302

RANKELL, A. S.; SCOTT, M. W.; LIEBERMAN, H. A.; CHOW, F. S.; BATTISTA J. V.
„Continuous production of tablet granulations in a fluidized bed II:
Operation and perfomance of equipment"
J. Pharm. Sci. ***53****, 320-324 (1964)*

ROHERA, B. D.; ZAHIR, A.
„Granulations in a fluidized-bed: effect of binders and their concentrations on granule growth and modeling the relationship between granule size and binder concentration"
Drug Dev. Ind. Pharm. ***19****, 773-792 (1993)*

ROTE LISTE 1999
Arzneimittelverzeichnis des BPI
Editio Cantor, Aulendorf/Württemberg, 1999

ROTTHÄUSER, B.
„Optimierung einer internen Schmierung für Brausetabletten unter Anwendung verschiedener statistischer Verfahren"
Dissertation Universität Tübingen (1998)

RUMPF, H.
„Grundlagen und Methoden des Granulierens"
Chem. Ing. Tech. ***30****, 144-158 (1958)*

SACHS, L.
„Statistische Methoden: Planung und Auswertung“
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1993), S. 55-66; S. 118-138

SCHÆFER, T.; WØRTS, O.
„Control of fluidized bed granulation: I.
Effects of spray angle, nozzle height and starting materials on granule size and size distribution"
Arch. Pharm. Chemi, Sci. Ed. ***5****, 51-60 (1977a)*

SCHÆFER, T.; WØRTS, O.
„Control of fluidized bed granulation II.
Estimation of droplet size of atomized binder solution"
Arch. Pharm. Chemi, Sci. Ed. ***5****, 178-193 (1977b)*

SCHÆFER, T.; WØRTS, O.
„Control of fluidized bed granulation: III.
Effect of inlet air temperatur and liquid flow rate on particle size and size distribution. Control of moisture content of granules in the drying phase"
Arch. Pharm. Chemi, Sci. Ed. ***6****, 1-13 (1978a)*

SCHÆFER, T.; WØRTS, O.
„Control of fluidized bed granulation: V.
Factors affecting granule growth"
Arch. Pharm. Chemi, Sci. Ed. ***6****, 69-82 (1978b)*

SCHMIDT, P. C.
„Einführung in die Erstellung einer Kalibriergeraden"
APV-Kurs 293 „Praxis der Kalibrierung von Tablettenpressen und –prüfgeräten“
29.-30.09.1997, Tübingen

SCOTT, M. W.; LIEBERMAN, H. A.; RANKELL, A. S.; BATTISTA, J. V.
„Continuous production of tablet granulations in a fluidized bed I"
J. Pharm. Sci. ***53****, 314-320 (1964)*

SMITH, P. G.; NIENOW, A. W.
„Particle growth mechanisms in fluidised bed granulation-I.
The effect of process variables"
Chem. Eng. Sci. ***38****, 1223-1231 (1983a)*

SMITH, P. G.; NIENOW, A. W.
„Particle growth mechanisms in fluidised bed granulation-II
Comparison of experimetal data with growth models"
Chem. Eng. Sci. ***38****, 1233-1240 (1983b)*

SQUIRES, G. L.
„Meßergebnisse und ihre Auswertung“
Walter de Gruyter & Co. Berlin (1971) S. 19-65.

STAHL, P. H.
„Feuchtigkeit und Trocknen in der Pharmazeutischen Technologie“
Steinkopf, Darmstadt (1980a), S. 106-121, S. 127

TARDIF, R.
„Reliability of accelerated storage tests to predict stability of vitamins (A, B1, C) in tablets"
J. Pharm. Sci. ***54****, 281-284 (1965)*

UDEALA, O. K.; ALY, S. A. S.
„Some physical properties of directly compressible thiamine hydrochloride tablets"
Drug Dev. Ind. Pharm. ***14****, 499-521 (1988)*

VOIGT, R.
„Kapitel 9: Tabletten“
In: „ Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf"
8. *Auflage, Ullstein Mosby, Berlin (1998), S. 205-259*

VROMANS, H.; BOLHUIS, K. G.; LERK, F. C.
„Studies of tableting properties of lactose VI.
Consolidation and compaction of spray dried amorphous lactose"
Acta Pharm. Suec. ***23****, 231-240 (1986)*

VROMANS, H.
„Studies on consolidation and compaction properties of lactose"
Dissertation Universität Groningen (1987)

WATANABE, A.; NAKAMACHI, H.
„Polymorphism of thiamine hydrochloride"
Yakugaku Zasshi ***96****, 1236-1240 (1976)*

WATANABE, A.; TASAKI, S.; WADA, Y.; NAKAMACHI, H.
„Polymorphism of thiamin hydrochloride II.
Crystal structure of thiamine hydrochloride hemihydrate and its stability"
Chem. Pharm. Bull. ***27****, 2751-2759 (1979)*

WATANO, S.; TERASHITA, K.; MIYANAMI, K.
„Moisture feedback control and process automation in fluidized bed granulation"
Adv. Powder Technol. ***3****, 255-265 (1992)*

WATANO, S.; MORIKAWA, T.; MIYANAMI, K.
„Kinetics of granule growth in fluidized bed granulation with moisture control"
Chem. Pharm. Bull. ***43****, 1764-1771 (1995)*

WATANO, S.; SATO, Y.; MIYANAMI, K.
„Control of granule growth in fluidized bed granulation by an image processing system"
Chem. Pharm. Bull. ***44****, 1556-1560 (1996)*

WATANO, S.; ANDO, K.; MIYANAMI, K.; II, Y.; SASATANI, S.
„Preparation of core particles for aqueous film coating using agitation fluidized bed"
Chem. Pharm. Bull. ***45****, 2039-2042 (1997)*

WÖSTHEINRICH, K.; SCHMIDT, P. C.
„Evaluation and validation of a fully instrumented Hüttlin HKC 05-TJ laboratory-scale fluidized-bed granulator“
Drug. Dev. Ind. Pharm., zur Publikation angenommen für Juni 2000

WURSTER, D. E.
„Air-suspension technique of coating drug particles“
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. ***48****, 451-454 (1959)*

WURSTER, D. E.
„Preparation of compressed tablet granulations by the air-suspension technique“
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. ***49****, 82-84 (1960)*

9 ANHANG

Firmenverzeichnis

W. A. Bachofen Maschinenfabrik, Utengasse 15/17, CH-4002 Basel

Otto Bärlocher GmbH, Reisstr. 16, D-80992 München

BASF AG, Carl-Bosch-Str. 38, D-68056 Ludwigshafen

Biotek GmbH, Werner-von-Siemens-Str. 1, D-76684 Östringen

BWI Hüttlin GmbH, Daimlerstr. 7, D-79585 Steinen

Deutsche Metrohm GmbH & Co., In den Birken 3, D-70794 Filderstadt

Engelsmann AG, Frankenthaler Str. 137-141, D-67059 Ludwigshafen

Erweka GmbH, Ottostr. 20-22, D-63150 Heusenstamm

Hameg GmbH, Kelsterbacher Str. 15, D-60528 Frankfurt

Heidolph Elektro GmbH & Co. KG, Starenstr. 23, D-93309 Kelheim

R. Herzog, Philosophenweg 76, D-72076 Tübingen

Hoffmann La Roche AG, Human Nutrition and Health, D-79630 Grenzach-Wyhlen

Hottinger Baldwin Meßtechnik GmbH, Im tiefen See 45; D-64293 Darmstadt

Ismatec Laboratoriumstechnik GmbH, Vier-Morgen-Str. 23, D-97877 Wertheim

Janke & Kunckel, IKA-Labortechnik; Postfach 1263, D-79217 Staufen

M. K. Juchheim GmbH & Co., Moltestr. 13-31, D-36039 Fulda

Keithley Instruments GmbH, Landsberger Str. 65, 82110 Germering

Kistler Instruments GmbH, Euladhstr. 22, CH-8408 Winterthur

Kontron Elektronik GmbH, Oskar-von-Miller-Str. 1, D-82279 Eching

Korsch Pressen GmbH, Breitenbachstr. 1, D-13474 Berlin

Krüss Laborgeräte GmbH, Borsteler Chausee 85-99a, D-22453 Hamburg

Meggle GmbH, Megglestr. 6-12, D-83512 Wasserburg

Merck KgaA, Frankfurter Str. 250, D-64293 Darmstadt

Messer-Griesheim GmbH, Fütingsweg 34, D-47805 Krefeld

Mettler Toledo GmbH, Ockerweg 3, D-35396 Gießen

Microsoft GmbH, Edisonstr. 1, D-85716 Unterschleißheim

Nubilosa Molekularzerstäubung, Reichenaustr. 81, D-78467 Konstanz

Pharmatest Apparatebau GmbH, Postfach 1150, D-63512 Hainburg

Philips GmbH, Elektronik für Wissenschaft, Miramstr. 87, D-34123 Kassel

Retsch GmbH & Co. KG, Rheinische Str. 36, D-42781 Haan

Riedel de Haën AG, Wunstdorfer Str. 40, D-30918 Seelze

Ritter Pharma-Technik GmbH, Neumann-Reichardt-Str. 38, D-22041 Hamburg

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

Schmelz EDV-Dienstleistungen, Gottlieb-Olpp-Str. 6a, D-72076 Tübingen

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

Testo GmbH & Co., Kolumban-Kayser-Str. 17, D-79853 Lenzkirch

Vaisala GmbH, Marlowring 21, D-22525 Hamburg

VCH Verlagsgesellschaft, Boschstr. 12, D-69469 Weinheim

Watson-Marlow, GB-Falmouth, Cornwall TR11 4RU

Worff Glaskugeln GmbH, Otto-Hahn-Str. 12, D-55129 Mainz

Carl Zeiss, Carl-Zeiss-Str. 4-54, D-73447 Oberkochen

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Ammon, Beyer, Botzenhart, Eger, Gaukler, Grabmayr, Klumpp, Kovar, Kreis, Mechler, Müller, Pommer, Reinhard, Roth, Schmidt, Schultz, Steinhilber, Wahl, Wankmüller und Zimmermann.

LEBENSLAUF

26. JANUAR 1967	geboren in Stuttgart als Tochter von Horst Joachim Oberreuter (Kaufmann) und Hildegard Oberreuter geb. Köhl (Übersetzerin)
1973-1977	Grundschule in Leinfelden
1977-1986	Immanuel-Kant-Gymnasium in Leinfelden
19. JUNI 1986	Allgemeine Hochschulreife
OKT. 1986 – SEPT. 1987	Chemiestudium an der Universität Stuttgart
JANUAR 1988 – JULI 1988	Aufenthalt in England und Besuch der University of Southampton
AUGUST 1988 – JULI 1990	Ausbildung zur Pharmazeutisch-technischen Assistentin an der Kerschensteinerschule in Stuttgart
AUGUST 1990 – JANUAR 1991	Praktische Ausbildung zur Pharmazeutisch-technischen Assistentin in der Markt-Apotheke in Leinfelden
FEBRUAR 1991	Erteilung der Berufsbezeichnung: Pharmazeutisch-technische Assistentin
APRIL 1991 – APRIL 1995	Studium der Pharmazie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
MÄRZ 1993	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
APRIL 1995	2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
MAI 1995 – OKTOBER 1995	Pharmaziepraktikum in der Rosen-Apotheke in Reutlingen
NOVEMBER 1995 – MAI 1996	Pharmaziepraktikum am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Universität Tübingen
JUNI 1996	3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
JULI 1996	Approbation als Apothekerin
19. JULI 1996	Heirat mit Dr. Marcus Wöstheinrich
SEIT JULI 1996	Wissenschaftliche Angestellte am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Universität Tübingen. Beginn der Dissertation „Einsatzmöglichkeiten des Hüttlin Kugelcoaters HKC 05-TJ unter Einbeziehung von Simulationen“ unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. C. Schmidt