

# **Entwicklung von überzogenen Pellets mit funktionellen Schichten in der diskontinuierlichen Wirbelschichttechnik**

## **Dissertation**

Zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktoringenieur**

**(Dr.-Ing.)**

von Dipl.-Ing. (FH) Florian Priebe

geb. am 28.09.1982 in Bernburg

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

Promotionskommission: Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. h. c. Lothar Mörl (Vorsitz)

Hon.-Prof. Dr.-Ing. Mirko Peglow (Gutachter)

Prof. Dr. rer. nat. habil. Bertram Wolf (Gutachter)

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

eingereicht am: 07.01.2014

Promotionskolloquium am: 20.06.2014



## Vorwort

Die vorliegende Arbeit fasst die zwischen Februar 2010 und Juli 2012 erzielten Ergebnisse meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Fachbereich Angewandte Biowissenschaften und Prozesstechnik an der Hochschule Anhalt zusammen. Die Arbeit entstand im Rahmen des WIGRATEC Verbundprojektes zur Entwicklung eines Prototypens zur Erzeugung einer kontinuierlichen Laborwirbelschicht für das Pelletcoating. Dem Bundesministerium für Bildung und Forschung danke ich für die Projekt-Finanzierung.

Für die Möglichkeit der Bearbeitung des Themas, die fachliche Unterstützung und die engagierte Begleitung gilt mein besonderer Dank dem technischen Geschäftsführer der IPT Pergande GmbH, Herrn Hon.-Prof. Dr.-Ing. Mirko Peglow und Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Bertram Wolf vom Fachbereich Angewandte Biowissenschaften und Prozesstechnik an der Hochschule Anhalt, in dessen Arbeitsgruppe ich tätig war.

Ich danke dem Lehrstuhlleiter der Thermischen Verfahrenstechnik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Herrn Prof. Dr.-Ing. habil. Evangelos Tsotsas für die Begutachtung dieser Arbeit.

Außerdem gilt mein Dank Frau Dipl.-Ing. Neli Hampel von der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und Herrn Thomas Rockmann von der Salutas Pharma GmbH für die sehr gute Kooperation und Zusammenarbeit im WIGRATEC-Projekt.

Bei allen Kolleginnen und Kollegen aus dem Fachbereich Angewandte Biowissenschaften und Prozesstechnik bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit und ihre Hilfsbereitschaft. Insbesondere gilt mein Dank Dipl.-Ing. Katharina Germer, Dagmar Sommer, Dipl.-Ing. Susanne Weinholz und M.Sc. Mario Scharmer. Mein Dank für die gute Zusammenarbeit geht ebenso an alle Studenten, die im Rahmen von Projekten und Abschlussarbeiten am Thema mitgewirkt haben. Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern am Lehrstuhl für Thermische Verfahrenstechnik, hierzu zählen im Besonderen Dipl.-Ing. Magdalena Wassermann, Jun.-Prof. Dr.-Ing. Andreas Bück und Dipl.-Ing. Torsten Hoffmann.

Ich danke ganz besonders Herrn M.Sc. Andreas Böttger für das schnelle und sehr sorgfältige Korrekturlesen des Manuskriptes. Meinen Eltern Marina und Werner Priese und meiner Frau Marina danke ich herzlich für die Ermutigung und ihre Geduld. Ihr Zuspruch und Verständnis waren mir stets eine große Unterstützung.

## Kurzzusammenfassung

Pellets haben eine große Bedeutung als Bestandteil von Multipartikulären Arzneiformen. Der Arzneistoff kann sowohl in die Pellets eingearbeitet sein als auch als Filmüberzug aufgebracht werden, was eine Anpassung der Arzneiform an die beabsichtigte Freisetzungskinetik und an die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs ermöglicht. Durch die Entwicklung von mehrschichtigen Pellets kann eine membran-kontrollierte Freisetzung für Anwendungsgebiete mit speziellen biopharmazeutischen Anforderungen realisiert werden.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in drei Teile. Der erste Teil beschäftigt sich mit der Entwicklung von kontrolliert freisetzenden Natriumbenzoat-Pellets mittels zweier unterschiedlicher Wirbelschichtverfahren (Pellet-Coating und Wirbelschicht-Rotorpelletierung) im Batch-Labormaßstab und dem Prozessvergleich hinsichtlich der Prozess- und Produkteigenschaften. Zur Untersuchung der Einflüsse der eingesetzten Substanzen und Prozessparameter auf die Produkteigenschaften werden umfangreiche experimentelle Untersuchungen durchgeführt. Starterkerne (Cellets<sup>®</sup>) werden zuerst mit der reinen Lösung des Modellarzneistoffs Natriumbenzoat im Wurster-Verfahren überzogen. Durch die Zugabe von Polyvinylpyrrolidon und Talkum zur Coatingsuspension können die Prozessausbeute und die mechanische Stabilität der Pellets gesteigert werden. Mit Hilfe einer statistischen Versuchsplanung werden die Einflüsse der Faktoren Zulufttemperatur, Eindüsungsrate und Sprühdruk auf die Partikelgrößenverteilung und die Ausbeute ermittelt. Ein Überziehen der Natriumbenzoat-Cellets mit einer zusätzlichen wasserlöslichen Polymerschicht aus Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyvinylpyrrolidon hat keinen Einfluss auf die Freisetzung, dagegen wird mit Überzügen aus den wasserunlöslichen Polymeren Methylmethacrylat-Ethylacrylat-Copolymer (Eudragit<sup>®</sup> NE) und Ethylcellulose (Surelease<sup>®</sup>) eine signifikante Verzögerung der Freisetzung erreicht. Mit einer weiteren Anwendung der statistischen Versuchsplanung beim Coating der Natriumbenzoat-Cellets mit Eudragit werden Einflüsse der Prozessparameter Tempervverfahren, Eindüsungsrate und Zuluftvolumenstrom auf die Freisetzungskinetik untersucht. Surelease-überzogene Natriumbenzoat-Cellets werden zur Realisierung einer Arzneiform mit Initial- und Erhaltungsdosis mit einer zweiten Natriumbenzoat-Teilmenge überzogen. Die experimentellen Freisetzungsdaten zeigen, dass durch die Variation der Initialdosis, der Erhaltungsdosis und der Dicke der funktionellen Polymerschicht die Natriumbenzoat-Freisetzung in einem breiten Bereich kontrolliert werden kann.

Zur Gewinnung von Pellets mit einem möglichst hohen Gehalt an Modellarzneistoff werden Pellets aus Natriumbenzoat und Mikrokristalliner Cellulose mit der Wirbelschicht-

Rotor-Technologie durch Direktpelletierung hergestellt und anschließend ebenfalls im Wurster-Verfahren mit Surelease überzogen.

Die Freisetzungskinetik ist von der Herstellungsmethode der Natriumbenzoat-Pellets und der Polymer-Auftragsmenge abhängig. Natriumbenzoat-Cellets eignen sich aufgrund ihrer Produkteigenschaften besser für ein funktionelles Polymercoating als Rotorpellets.

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit der Modellierung des Wachstumsvorganges der Pellets beim Coatingprozess in der Wirbelschicht. Für die Beschreibung des Partikelwachstums wird ein eindimensionales Populationsmodell nach Hoffmann u. a. (2011) angewendet. Der Modellansatz beinhaltet die Annahme eines partikelgrößen-unabhängigen Wachstums und die Aufteilung der Wirbelschicht in eine Sprüh- und eine Trocknungszone. Die Validierung des eindimensionalen Populationsmodells erfolgt durch Vergleich mit den experimentellen Untersuchungen des Natriumbenzoat-Coatings. Die Ergebnisse zeigen, dass die erhaltenen Messdaten zufriedenstellend beschrieben werden.

Mit der Modellannahme eines monodispersen Partikelkollektivs nach Mörl (2011) werden zusätzlich die Parameter Partikelmasse, -oberfläche und -durchmesser für überzogene Pellets berechnet. Im Gegensatz zum Coatingprozess mit Rotorpellets als Ausgangsmaterial können die Messdaten für überzogene Cellets mit einer hohen Genauigkeit vorausgesagt werden. Die Freisetzung von Natriumbenzoat aus überzogenen Eudragit-Natriumbenzoat-Pellets kann mittels RRSB-Funktion mit akzeptabler Näherung simuliert werden, zur Bestimmung des Formparameters der RRSB-Funktion sind aber experimentelle Untersuchungen notwendig.

Im dritten Teil werden zwei Anwendungsgebiete für das Pellet-Coating aufgezeigt: Eudragit-überzogene Natriumbenzoat-Pellets werden in Mischung mit geeigneten Substanzen zu Multipartikulären Tabletten als finale Darreichungsform verpresst. Der Wirbelschicht-Coatingprozesses wird für den Arzneistoff Metoprololsuccinat erfolgreich auf ein Batch- und ein kontinuierliches Verfahren im Labormaßstab übertragen.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) in Rahmen des WIGRATEC-Teilvorhabens 2.2 (Förderkennzeichen 03WKBQ02B) „Untersuchungen des Pelletcoatings und der Wirkstofffreisetzung aus Pellets“ des Verbundvorhabens 2 „Entwicklung eines Prototypen einer kontinuierlichen Laborwirbelschicht für das Pelletcoating in der Pharmazie“ im Zeitraum von 2010 bis 2012 angefertigt.

## Abstract

Pellets are of distinct importance as a part of multiparticulate dosage forms. Drugs can be incorporated into the pellets as well as applied as a film coating thereby permitting an adjustment of the dosage form to the intended release kinetics and the physico-chemical properties of the drug. The development of multilayered dosage forms allows membrane-controlled release for application purposes with special biopharmaceutical requirements.

The present thesis is divided into three parts. The first part is focused on the development of controlled release model drug (sodium benzoate) pellets using two different fluidized bed processes (pellet coating and fluidized bed rotor pelletization) in batch laboratory scale and on the process comparison in terms of process and product characteristics. Extended experimental studies are carried out to investigate the influence of the formulation substances and process parameters on the product properties. In a first step, starter cores (Cellets<sup>®</sup>) are coated with pure sodium benzoate solution in a Wurster fluidized bed process. By the addition of polyvinylpyrrolidone and talcum to the coating suspension, the process efficiency and the mechanical stability of the pellets are increased. The influence of the factors process air temperature, spray rate and atomization air pressure on the particle size distribution and the process yield is investigated by use of a Design of Experiments. A coating of sodium benzoate Cellets with an additional water-soluble polymer (hydroxypropylmethylcellulose or polyvinylpyrrolidone) has no effect on sodium benzoate release, whereas the water-insoluble polymers methyl methacrylate-ethyl acrylate copolymer (Eudragit<sup>®</sup> NE) and ethyl cellulose (Surelease<sup>®</sup>) lead to significantly retarded release. The influence of the coating process parameters curing method, spray rate and process air volume on the release kinetics of Eudragit coated sodium benzoate Cellets is investigated by the application of a Design of Experiments. Surelease coated sodium benzoate Cellets are coated with a second sodium benzoate layer to achieve a dosage form with initial and maintenance dose. The experimental release data indicate that the sodium benzoate release can be controlled in a wide range by variation of the initial dose, the maintenance dose and thickness of the functional polymer layer.

In order to obtain pellets with a very high sodium benzoate load, pellets are manufactured from sodium benzoate and microcrystalline cellulose by pelletization with fluidized bed rotor technology. Finally, the rotor pellets are coated with Surelease in a Wurster fluidized bed process.

Sodium benzoate release kinetics depends on the kind of sodium benzoate pellets (coated Cellets or rotor pellets) and the amount of the functional polymer coating. Sodium

benzoate coated Cellets are more suitable for functional polymer coating than rotor pellets due to their smoother surfaces and more spherical properties.

The second part of the thesis is concerned with the modeling of the pellet growth in the fluidized bed coating process. A one-dimensional population balance model with reference to Hoffmann et al. (2011) is used to describe the particle growth. The modeling approach includes the assumption of a particle size independent growth and the division of the fluidized bed volume into a spray and a drying zone. The validation of the one-dimensional population balance model is performed by comparison of calculated and experimental data. The results indicate that the calculated data describe the particle growth process with satisfactory approximation.

The parameters particle weight, surface and diameter of coated pellets are calculated by the model assumption of monodisperse particle collectives according to Mörl (2011). In contrast to the coating process of rotor pellets, the experimental data of coated Cellets can be predicted with high accuracy.

Sodium benzoate release from Eudragit coated sodium benzoate pellets is simulated by the RRSB-function with acceptable approximation. Experimental studies are necessary to determine the shape parameter of the RRSB function.

In the third part, two applications for pellet coating are investigated. Eudragit coated sodium benzoate pellets are blended with suitable excipients and compressed into multiparticulate tablets as final drug delivery systems. The Wurster fluid bed coating process is successfully transferred to the drug substance metoprolol succinate in batch and continuous mode in laboratory scale.

The thesis was supported by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) in context with the WIGRATEC subproject 2.2 (fund number 03WKQBQ02B) "Investigation of pellet coatings and drug release from pellets" of the collaborative project 2 "Development of a continuous laboratory fluidized-bed prototype for pellet coating in the pharmaceutical industry" in the period from 2010 to 2012.

# Inhaltsverzeichnis

<b>VORWORT .....</b>	<b>I</b>
<b>KURZZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>II</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>IV</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>VI</b>
<b>NOMENKLATUR .....</b>	<b>X</b>
<b>1 EINLEITUNG UND ZIELSTELLUNG .....</b>	<b>13</b>
1.1 <b>Stand des Wissens multipartikulärer Arzneiformen und ihrer Herstellung.....</b>	<b>13</b>
1.1.1 Multipartikuläre Arzneiformen .....	13
1.1.2 Herstellungsverfahren von heterogenen und homogenen Pellets .....	15
1.1.3 Verfahrenstechnische Prozessoptimierung .....	17
1.2 <b>Motivation und Zielstellung .....</b>	<b>19</b>
<b>2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN .....</b>	<b>22</b>
2.1 <b>Verfahrenstechnische Grundlagen der Wirbelschichtprozesse.....</b>	<b>22</b>
2.2 <b>Wirbelschichtcoating mit Wurster-Technik.....</b>	<b>23</b>
2.3 <b>Herstellung von Pellets im Wirbelschicht-Rotor-Verfahren.....</b>	<b>26</b>
2.4 <b>Modell der Filmbildung .....</b>	<b>28</b>
2.4.1 Thermische Kenngrößen .....	28
2.4.2 Filmbildung aus wässrigen Dispersionen.....	29
2.4.3 Tempern .....	30
2.5 <b>Tablettiervorgang .....</b>	<b>31</b>
2.6 <b>Modell der Populationsbilanzgleichungen für Partikelwachstum.....</b>	<b>32</b>
2.6.1 Modellierung des Partikelwachstums.....	32
2.6.2 Implementierung in MATLAB.....	35
2.7 <b>Berechnungsgleichungen Pellet-Parameter .....</b>	<b>36</b>



<b>2.8</b>	<b>Modelle der kinetischen Auswertung der Arzneistofffreisetzung .....</b>	<b>39</b>
2.8.1	Zeitgesetzte und Kurvenparametrisierung .....	41
<b>2.9</b>	<b>Entwicklung und Struktur einer statistischen Versuchsplanung.....</b>	<b>43</b>
2.9.1	Nomenklatur .....	43
2.9.2	Schematische Darstellung des 2 <sup>3</sup> Designs .....	44
2.9.3	Berechnung der Effekte und Wechselwirkungen .....	45
<b>3</b>	<b>MATERIALIEN UND METHODEN .....</b>	<b>47</b>
<b>3.1</b>	<b>Substanzen .....</b>	<b>47</b>
3.1.1	Natriumbenzoat .....	47
3.1.2	Inerte Pellets: Cellets <sup>®</sup> 200 .....	47
3.1.3	Hilfsstoffe für Überzüge .....	48
3.1.4	Hilfsstoffe für Rotorpellets.....	52
3.1.5	Hilfsstoffe für die Tablettierung .....	52
<b>3.2</b>	<b>Herstellungsmethoden.....</b>	<b>53</b>
3.2.1	Batch-Labor-Wirbelschichtapparat mit Coating-Einsatz und Wurster-Technik .....	53
3.2.2	Batch-Labor-Wirbelschichtapparat mit Rotor-Einsatz zur Pelletherstellung.....	56
3.2.3	Tablettenpresse zur Herstellung multipartikulärer Tabletten.....	58
<b>3.3</b>	<b>Prüfmethoden .....</b>	<b>59</b>
3.3.1	Restfeuchte .....	59
3.3.2	Partikelgrößenanalysator .....	59
3.3.3	Schüttdichte .....	60
3.3.4	Friabilität .....	60
3.3.5	Freisetzung.....	61
3.3.6	Stereolichtmikroskop .....	62
3.3.7	Rasterelektronenmikroskop .....	62
<b>3.4</b>	<b>Galenische Verfahren.....</b>	<b>63</b>
3.4.1	Coating von Cellets mit Natriumbenzoat ohne Polymer.....	63
3.4.2	Coating von Cellets mit Natriumbenzoat und nichtfunktionellem Polymer .....	63
3.4.3	Coating von Cellets mit Natriumbenzoat und funktionellem Polymer in zwei Schritten .	66
3.4.4	Natriumbenzoat-Rotorpellets ohne funktionelle Hilfsstoffe .....	69
3.4.5	Natriumbenzoat-Rotorpellets mit Surelease .....	70
3.4.6	Multipartikuläre Tabletten .....	72
3.4.7	Batch- und kontinuierliches Coating mit einem Marktprodukt .....	72

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>74</b>
<b>4.1</b>	<b>Untersuchungen zu überzogenen Cellets .....</b>	<b>74</b>
4.1.1	Coating von Cellets mit Natriumbenzoat ohne Polymer.....	74
4.1.2	Coating von Cellets mit Natriumbenzoat und nichtfunktionellem Polymer .....	74
4.1.2.1	Coating mit Natriumbenzoat, Polymer und Talkum in einem Schritt .....	74
4.1.2.1.1	Optimierung der Formulierung .....	74
4.1.2.1.2	Einfluss der Schichtdicke .....	77
4.1.2.1.3	Optimierung Natriumbenzoat-Coating mit statistischer Versuchsplanung .....	79
4.1.2.2	Coatingprozess von Cellets mit Natriumbenzoat und Polymer in zwei Schritten .....	83
4.1.3	Coating von Cellets mit Natriumbenzoat und funktionellem Polymer in zwei Schritten..	85
4.1.3.1	Eudragit NE .....	85
4.1.3.2	Surelease.....	92
<b>4.2</b>	<b>Untersuchungen zu Natriumbenzoat-Rotorpellets .....</b>	<b>97</b>
4.2.1	Natriumbenzoat-Rotorpellets ohne funktionelle Hilfsstoffe .....	97
4.2.1.1	Pelletieren mit Mikrokristalliner Cellulose.....	97
4.2.1.2	Pelletieren mit Mikrokristalliner Cellulose und Natriumbenzoat .....	98
4.2.2	Natriumbenzoat-Rotorpellets mit Surelease .....	102
<b>4.3</b>	<b>Populationsbilanzgleichungen für die Berechnung des Partikelwachstums beim Coating .....</b>	<b>108</b>
4.3.1	Simulation Pelletcoating-Prozess .....	108
4.3.2	Erweiterung der Simulation auf das Zweizonenmodell .....	112
4.3.3	Vergleich Versuchsergebnisse und Simulation.....	116
<b>4.4</b>	<b>Modellrechnungen Pellet-Parameter .....</b>	<b>120</b>
<b>4.5</b>	<b>Modellrechnungen zur Natriumbenzoat-Freisetzung und Vergleich mit den experimentellen Ergebnissen.....</b>	<b>124</b>
<b>4.6</b>	<b>Multipartikuläre Tabletten .....</b>	<b>126</b>
<b>4.7</b>	<b>Batch- und kontinuierliches Coating mit einem Marktprodukt.....</b>	<b>131</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>138</b>
<b>ANHANG A. UV/VIS-SPEKTROMETRISCHE GEHALTSBESTIMMUNG FÜR NATRIUMBENZOAT .....</b>		<b>142</b>
<b>ANHANG B. SIGNIFIKANZPRÜFUNG DER WECHSELWIRKUNGEN STATISTISCHE VERSUCHSPLANUNG.....</b>		<b>149</b>

<b>ANHANG C. MATLAB-PROGRAMMIERUNG .....</b>	<b>152</b>
<b>ANHANG D. CHARGENÜBERSICHT DER BATCH- WIRBELSCHICHTVERFAHREN .....</b>	<b>157</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>177</b>
<b>VERÖFFENTLICHUNGEN .....</b>	<b>196</b>
<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>197</b>

## Nomenklatur

### Lateinische Symbole

<i>a</i>	Skalierungsparameter	-
<i>A</i>	Oberfläche	$m^2$
<i>b</i>	Formfaktor	-
<i>c</i>	Konzentration	$kg/l$
<i>d</i>	Durchmesser	$m$
$d_{32}$	Sauterdurchmesser	$m$
$d_{m,0}$	Mittlere Partikelgröße, Anzahlverteilung	$m$
<i>D</i>	Diffusionskoeffizient	$m^2/s$
<i>D</i>	Arzneistoffdosis	$kg$
<i>G</i>	Wachstumsrate	$m/s$
<i>i</i>	Index	-
<i>k</i>	Geschwindigkeitskonstante	$kg/s$
$k_1$	Geschwindigkeitskonstante 1. Ordnung	$1/s$
$k_B$	Boltzmann-Konstante	$J/K$
$k_m$	Membranpermeabilität	$m^2/(Pa \cdot s)$
<i>K</i>	Verteilungskoeffizient	-
<i>l</i>	Membrandicke	$m$
<i>M</i>	Masse	$kg$
<i>n</i>	Anzahldichte	$1/m^3$
<i>n</i>	Stoffmenge	$mol$
<i>n</i>	Anzahl der Versuche	-
<i>N</i>	Stützstellenanzahl	-
<i>P</i>	Kapillardruck	$N/m^2$
<i>P</i>	Permeabilitätskoeffizienten	$kg/(m^2 \cdot s)$
$q_r$	Normierte Dichteverteilung, Index r	$1/mm$
<i>r</i>	Radius	$m$
<i>R</i>	Hydrodynamischer Radius	$m$
$R^2$	Bestimmtheitsmaß	-
<i>S</i>	Prüfgröße	-
<i>s</i>	Schichtdicke	$m$
<i>t</i>	Zeit	$s$
<i>T</i>	Temperatur	$K$
<i>V</i>	Volumen	$m^3$
<i>w</i>	Massenanteil	-
<i>x</i>	Partikeldurchmesser	$m$
<i>y</i>	Grenzflächenspannung	$N/m$

### Griechische Symbole

$\alpha$	Volumenanteil der Sprühzone	-
$\varepsilon$	Porosität	-
$\varepsilon$	Extinktionskoeffizient	$l/(\text{mol}\cdot\text{cm})$
$\eta$	Dynamische Viskosität	$\text{kg}/(\text{m}\cdot\text{s})$
$\lambda$	Linearkoeffizient	-
$\lambda$	Wellenlänge	$\text{nm}$
$\mu_i$	Moment	$\text{m}^l$
$\Pi$	Osmotischer Druck	$\text{Pa}$
$\rho$	Dichte	$\text{kg}/\text{m}^3$
$\sigma$	Standardabweichung	-
$\tau$	Mittlere Verweilzeit	$\text{s}$
$\tau$	Tortuosität	-

### Tiefgestellte Indizes

0	Zeitpunkt $t = 0$
<i>area</i>	Fläche
<i>api</i>	Arzneistoff
<i>bed</i>	Bett
<i>exp</i>	Experiment
<i>i</i>	Ganzzahliger Index $\geq 1$
<i>k</i>	Stützstellen
<i>m</i>	Membran
<i>max</i>	Maximum
<i>min</i>	Minimum
<i>nuc</i>	Kern
<i>p</i>	Partikel
<i>s</i>	Feststoff
<i>sh</i>	Mantel
<i>sat</i>	Sättigung
<i>sim</i>	Simulation
<i>bulk</i>	Schüttwerk
<i>sus</i>	Suspension
<i>tot</i>	Gesamt
<i>w</i>	Wasser

**Abkürzungen**

CCC	Climate cabinet curing
DIN	Deutsches Institut für Normung
EAB	Europäisches Arzneibuch
FBC	Fluid bed curing
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KLD	Kullback-Leibler-Divergenz
MCC	Mikrokristalline Cellulose
MFT	Mindestfilmbildetemperatur
PVP	Polyvinylpyrrolidon
QS	Quadratsumme
REM	Rasterelektronenmikroskop
S	Signifikanzgröße
T <sub>g</sub>	Glasübergangstemperatur
UV	Ultraviolettstrahlung
VIS	Visuelles Spektrum
VK	Variationskoeffizient
ZFS	Zerfallszeit

# 1 Einleitung und Zielstellung

## 1.1 *Stand des Wissens multipartikulärer Arzneiformen und ihrer Herstellung*

Funktionelle Überzüge haben in der pharmazeutischen Industrie eine lange Tradition. Waren es anfangs einfache Formulierungen, um die Tabletten zu schützen oder ihnen die äußere Form zu geben, sind es heute zunehmend komplexere Polymersysteme mit spezifischer Funktionalität. Sie schützen nicht nur den Arzneistoff vor Licht, Sauerstoff und Feuchtigkeit, sondern bei geschmacklich bitteren Arzneistoffen können die peroralen Darreichungsformen mit geschmacksmaskierenden Überzügen versehen werden. Auch die farbliche Gestaltung der Arzneiform für Unterscheidungs- und Marketingzwecke ist möglich und gewinnt zunehmend an Bedeutung. Eines der primären Einsatzgebiete von funktionellen Coating-Überzügen ist die Steuerung der Arzneistofffreisetzung. Grundsätzlich wird zwischen einer schnellen und einer modifizierten, kontrollierten, meist verzögerten Arzneistofffreisetzung unterschieden. Arzneiformen mit kontrollierter Arzneistofffreisetzung finden in der Pharmakotherapie Anwendung, um den Arzneistoff mit einer vorausbestimmten Freigabekinetik freizusetzen oder den Ort der Freisetzung gezielt zu verändern [Bauer u.a., 2002].

### 1.1.1 Multipartikuläre Arzneiformen

Besonders geeignet für eine kontrollierte Arzneistofffreisetzung nach peroraler Applikation sind multipartikuläre Arzneiformen wie Pellets, Minitabletten oder Mikroartikel. Das Konzept der multipartikulären Arzneiformen basiert darauf, dass die Arzneistoff-Dosis als eine Anzahl von Untereinheiten verabreicht wird, die jeweils einen Teil des Arzneistoffs enthalten. Die Gesamtdosis ist die kumulative Menge der Untereinheiten [Kreitz u.a., 1999]. Ein wesentlicher Vorteil der multipartikulären Arzneiformen gegenüber den klassischen, monolithischen Tabletten besteht darin, dass sich intra- und interindividuelle Schwankungen bei der Resorption der Arzneistoffe minimieren lassen [Follonier u. Doelker, 1992]. Dadurch können die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie verbessert und unerwünschte Nebenwirkungen verringert werden. Dagegen kann es beim Einsatz von monolithischen Arzneiformen zu starken interindividuellen Schwankungen der Bioverfügbarkeit kommen [Marvola u.a., 1986].

Bei multipartikulären Arzneiformen liegt nach der Applikation eine gleichmäßigere Verteilung über den Magen-Darm-Trakt vor, da Pellets unter 2 mm Durchmesser relativ unabhängig vom Füllzustand des Magens den Pylorus auch bei geschlossenem Sphinkter passieren können [Arimoto u.a., 2002; Clarke u.a., 1995]. Die gleichmäßigere Verteilung

im Gastrointestinaltrakt erhöht die Bioverfügbarkeit, minimiert Plasmaspiegelschwankungen [De Brabander u.a., 2003; Debusse u.a., 2002] und führt zu einer verringerten Irritation der Darmschleimhaut [Debusse u.a., 2004; McConnell u.a., 2008], wie sie bei monolithischen Arzneiformen infolge örtlicher hoher Arzneistoffkonzentration auftreten kann. Die Aufteilung der Gesamtdosis auf viele Einzelpartikel minimiert die Gefahr eines plötzlichen Freisetzens der gesamten Dosis durch Beschädigungen der Arzneiform bei defekten funktionellen Filmüberzügen [Bodmeier, 1997]. Durch Mischen von multipartikulären Arzneiformen in Kapseln oder in der Pressmischung für die Tablettierung können eine schnell freisetzende Initialdosis und eine langsam freisetzende Erhaltungsdosis ein und desselben Arzneistoffs kombiniert werden. Auch eine zeitlich getrennte Freisetzung von zwei inkompatiblen Arzneistoffen kann dadurch ermöglicht werden [Dashevsky u.a., 2005]. Pellets und Minitabletten sind in der Regel sondengängig und für die pädiatrische Anwendung besonders geeignet [Breitkreutz u. Boos, 2007].

Insbesondere Pellets haben aufgrund ihrer biopharmazeutischen und technologischen Vorteile in den letzten Jahren bei der Herstellung von Arzneimitteln eine immer größere Verbreitung gefunden und werden in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpresst [Beckert u.a., 1996; Bodmeier, 1997; Wagner, 2000]. Im Gegensatz zur Verwendung von Pellets als Zwischenprodukt (z.B. Eisenerzpellets im Bergbau) oder Endprodukt (z.B. Holzpellets, Futtermittelpellets) als Heizmaterial oder zur Düngemittelherstellung unterscheiden sich pharmazeutische Pellets vor allem in der Größenordnung. Nach Definition des Europäischen Arzneibuchs [EAB, 2011] sind Pellets (Sphäroide) isometrische Agglomerate von kugelförmiger Form mit einer Größe von typischerweise 0,2 mm bis 2,8 mm und stellen eine Sonderform der Granulate dar. Sie unterscheiden sich von herkömmlichen Granulaten durch eine erhöhte mechanische Resistenz und eine glatte, gleichmäßige Oberfläche. Sie zeichnen sich zusätzlich durch eine geringe Porosität und enge Korngrößenverteilung aus [Kleinebudde, 2003].

Durch das Überziehen der Pellets mit funktionellen Schichten können die Freisetzeigenschaften vielseitig gesteuert werden [Siepmann u.a., 2007]. Eine langanhaltende Arzneistofffreisetzung ermöglicht in vielen Fällen eine Verringerung der absolut erforderlichen Dosis bei vergleichbarer Wirkung und die Reduktion der Einnahmehäufigkeit, was die Therapietreue der Patienten fördert [Mäder, 2009; Scheidel u.a., 1994] und das Risiko von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen vermindert.



### 1.1.2 Herstellungsverfahren von heterogenen und homogenen Pellets

Gemäß ihrem makroskopischen Aufbau unterscheidet man in homogene und heterogene Pellets. Homogene Pellets sind durch den in der Hilfsstoffmatrix dispergierten Arzneistoffstoff einheitlich aufgebaut. Heterogene Pellets besitzen eine Kernregion und mindestens eine anders zusammengesetzte Mantelregion in Analogie zu Hart- und Weichkapseln.

Homogene Pellets werden hauptsächlich durch Extrusion/ Sphäronisation hergestellt [Breitenbach, 2002; Crowley u.a., 2007; Dukiç-Ott u.a., 2009], wobei eine hohe Arzneistoffbeladung von bis zu 95% ermöglicht wird [Podczeck u.a., 2008; Roblegg u.a., 2010; Santos u.a., 2002]. Beim Extrudieren wird grundsätzlich in zwei Verfahren unterschieden: Feucht- und Schmelzextrusion. Bei der Feuchtextrusion im Extruder mit einem flüssigen Lösungsmittel bei Raumtemperatur wird die Pulvermischung aus Arznei- und Hilfsstoff in eine hochviskose Masse überführt, die extrudiert und mit einem Pelletierteller ausgerundet werden kann. In einem abschließenden Trocknungsschritt wird das Lösungsmittel wieder entfernt, um eine Verfestigung des Extrudates zu erzielen. Bei der Schmelzextrusion besteht der flüssige Anteil aus einer schmelzbaren Substanz. Die Extrusion erfolgt bei Temperaturen oberhalb der Schmelztemperatur. Die Ausrundung und Verfestigung des Extrudates erfolgt dann durch Bearbeitung auf dem Pelletierteller und Trocknung [Hamdani u.a., 2002; Kleinebudde, 2003]. Das Pelletieren durch Extrusion/ Sphäronisation ist ein Mehrschrittprozess. Die anfängliche Pulvermischung wird in vier Teilschritten weiterverarbeitet: Agglomeration/ Befeuchtung, Extrusion, Sphäronisation, Trocknung. Beim Pelletieren durch Kompaktion/ Sphäronisation (Lochwalzenkompaktor) sind ebenfalls mehrere Prozessschritte notwendig: Feuchttagglomeration, Kompaktion, Sphäronisation und Trocknung.

Als Alternative können zur Herstellung von homogenen Pellets auch Wirbelschicht-Rotor-Granulatoren eingesetzt werden [Korakianiti u.a., 2000; Rashid u.a. 1999; Rashid u.a., 2001]. Sie ermöglichen Feuchttagglomeration der Pulvermischung, Sphäronisation und Trocknung in einer einzigen Apparatur und in einem sequenziellen Verfahren (Ein-Topf-Prinzip). Im Vergleich zur Extrusion oder Kompaktion/ Sphäronisation führt der Wirbelschichtprozess zu weniger runden Agglomeraten und meist auch zu einer geringeren Pelletdichte [Radtke, 1998].

Zur Herstellung von heterogenen Pellets werden funktionelle Schichten auf Starterkerne aufgetragen. Dabei stellt das Wirbelschichtverfahren die favorisierte Methode dar [Lecomte u.a., 2004; Thoma u. Bechtold, 1999; Wesseling u. Bodmeier, 1999]. Der Arzneistoff wird in einer Bindemittellösung gelöst oder suspendiert. Die flüssige Formulierung wird in der Wirbelschicht auf Starterkerne aufgesprüht. Häufig verwendete

inerte Materialien für die Starterkerne sind Saccharide oder mikrokristalline Cellulose oder Mischungen aus beiden Komponenten. Pellets weisen entscheidende Vorteile gegenüber herkömmlichen Granulaten auf. Ihre kleinere spezifische (äußere) Oberfläche erfordert weniger Filmbildner, und die engere Partikelgrößenverteilung vereinfacht den Überzugprozess und verbessert die Reproduzierbarkeit des Freisetzungsprofils [Kleinebudde, 2003].

Die meisten funktionellen Polymere sind unlöslich in Wasser, weshalb in der Vergangenheit organische Lösungsmittel zur Herstellung der Sprühlösung eingesetzt wurden. Aufgrund der Toxizität, Umweltschädlichkeit und Brennbarkeit vieler organischer Lösungsmittel sowie damit verbundener Auflagen und Kosten erfolgt das Coating zunehmend unter Verwendung wässriger Polymerdispersionen anstelle der organischen Polymerlösungen [Bodmeier, 1997]. Aufgrund der niedrigen Viskosität auch bei hohen Polymerkonzentrationen ermöglichen wässrige Dispersionen kürzere Prozesszeiten [Hamed u. Sakr, 2003].

Das Auftragen des Filmüberzugs sowie das Trocknen des Produktes erfolgt in der Wirbelschicht in einer Apparatur und in einem Arbeitsgang, was zur Zeitersparnis, einem geringeren Arbeits- und Materialaufwand und zur Vermeidung von Produktkontaminationen führt. In Bezug auf den Sprühmodus gibt es drei elementare Konfigurationen beim Wirbelschichtverfahren: Top-Spray, Tangential-Spray und Bottom-Spray mit einem Wurster-Rohr [Salman u.a., 2007]. Das Wurster-Verfahren ist für kleine Partikel ab 20 µm besonders geeignet [KuShaari u.a., 2006; Jono u.a., 2000; Teunou u. Poncelet, 2002]. Die Größe von Pellets, die in der Wirbelschicht überzogen werden können, liegt allerdings im Bereich zwischen 300 µm und 1400 µm. Die Pellets sind groß genug, um die Agglomerationstendenzen kleinerer Partikel zu vermeiden und trotzdem klein genug, um die Vorteile der multipartikulären Arzneiform bei der in-vivo-Freisetzung zu gewährleisten [Heinicke u. Schwartz, 2004]. Aufgrund des Strömungsverhaltens der Fluidisierungsluft im Wirbelschichtapparat mit Wurster-Rohr wird eine starke Separation der Partikel erreicht, wodurch die Partikel mit der Coatingflüssigkeit optimal besprüht werden können und sich homogene Filme ausbilden [Lecomte u.a., 2004; Wesseling u. Bodmeier, 1999]. Aus diesen Gründen wird das Wurster-Verfahren bevorzugt bei retardierenden Überzügen verwendet [Jones, 1994].

Die wässrigen Polymerdispersionen zur Herstellung von Pellets mit retardierender, diffusionskontrollierter Arzneistofffreisetzung werden in zwei Hauptgruppen eingeteilt: in Cellulose-Derivate und Polyacrylate [Bodmeier, 1997]. Bei den Cellulose-Derivaten kommt hauptsächlich Ethylcellulose zum Einsatz [Lippold u.a., 1999; Sadeghi u.a., 2003; Sutter u.a., 1988]. Acrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymere werden unter dem Handelsnamen Eudragit® vertrieben und ebenfalls zur Retardierung von Pellets verwendet

[Bodea u. Leucuta, 1997; Lippold u. Monell Pagès, 2001]. Zum Einstellen der gewünschten Freisetzungseigenschaften können auch verschiedene wasserunlösliche Polymere in die Coatingsuspension gemischt [Nisar ur Rahman u.a., 2006; Siepmann u.a., 2008] oder zur Beschleunigung der Freisetzung mit wasserlöslichen Polymeren kombiniert werden [Marucci u.a., 2011]. Um eine kontrollierte Freisetzung zu erreichen, können die Starterpellets mit einer Coatingsuspension aus Arzneistoff und Polymer überzogen werden (Matrix-Überzug, Abbildung 1.1 b), oder erst mit dem Arzneistoff und anschließend mit dem Polymer (Reservoir-Pellets, Abbildung 1.1 a). Insbesondere bei leicht löslichen Arzneistoffen kommen Reservoir-Pellets zum Einsatz.

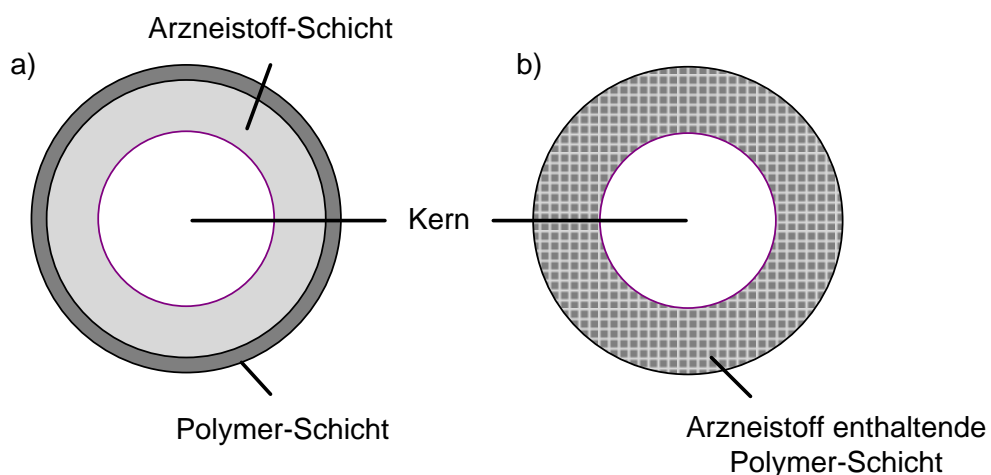


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung von heterogenen Pellets mit a) Reservoir -Überzug und b) Matrix-Überzug

### 1.1.3 Verfahrenstechnische Prozessoptimierung

Unter verfahrenstechnischen Aspekten sollte der Wirbelschichtprozess hinsichtlich folgender Punkte optimiert werden: eine gleichmäßige Verteilung des Überzugsmaterials auf dem Kernmaterial und die Vermeidung unerwünschter Mechanismen wie Bruch, Abrieb und Sprühtrocknung der Überzugspartikel sowie Agglomeration der Pellets. Beim Auftragen von Arzneistoffen sollte der Beladungsgrad maximiert werden. Bei funktionellen Überzügen zur verzögerten Freisetzung ist der Beladungsgrad vom gewünschten Freisetzungsverhalten abhängig.

Die aufgetragene Schicht ist während des Wirbelschichtprozesses mechanischen Belastungen durch interpartikuläre Kollisionen oder Kollisionen der Partikel mit der Behälterwand ausgesetzt. Zur Erhöhung der mechanischen Stabilität können Bindemittel wie Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylcellulose in der Coatinglösung bzw. -suspension eingesetzt werden [Iyer u.a., 1993; Sinchaipanid u.a., 2004].

Für das Versprühen der Lösungen oder Suspensionen und eine gleichmäßige Beschichtung ist eine niedrige Viskosität der Sprühflüssigkeit erforderlich. Ziel ist aber das Einbringen möglichst hoher Anteile Arzneistoff und bei Bedarf von Hilfsstoffen, um eine hohe Beladung der Pellets in einer wirtschaftlich vertretbaren Prozesszeit zu realisieren. Ein hoher Feststoffanteil ist aber oft mit unakzeptabel hoher Viskosität verbunden, was unter Umständen das Versprühen unmöglich macht. Hier muss ein Kompromiss zwischen möglichst hoher Beladung und praktikabler Viskosität geschlossen werden. Das Bindevermögen und die Klebrigkeit des Bindemittels bestimmen die maximal mögliche Auftragsmenge. Die maximal mögliche Eindüsungsrates wird häufiger durch die Klebrigkeit des Bindemittels limitiert als durch die Sättigung der Prozessluft [Jones, 1989]. Larsen u.a. (2003) untersuchten Befilmungsprozesse und stellen fest, dass die maximale Eindüsungsrates umgekehrt proportional zur Klebrigkeit der Polymerlösungen ist.

In der Vergangenheit wurde bei der Entwicklung und Optimierung von retardierenden multipartikulären Arzneiformen häufig nach dem Prinzip von „Versuch und Irrtum“ vorgegangen, was in vielen Fällen durch den hohen experimentellen Aufwand sehr zeit- und kostenintensiv war. Aufgrund regulatorischer Vorgaben (Process Analytical Technology - PAT) und ökonomischer Zwänge sind zunehmend eine strukturierte, wissensbasierte Vorgehensweise und fundiertes Prozessverständnis erforderlich, um Arzneiformen zielgerichtet zu entwickeln, aber auch um später in der Routineproduktion bei Problemen schnell reagieren zu können [Siepmann u.a., 2007; Ye u.a., 2007].

Ein sinnvoller Ansatz ist der Einsatz der statistischen Versuchsplanung, die es ermöglicht, mit einem Minimum an Versuchen und einer möglichst kleinen Irrtumswahrscheinlichkeit die signifikanten Einflussgrößen auf Qualität, Ausbeute oder Kosten eines Produkts zu erkennen und dadurch den Herstellungsprozess zu optimieren [Bodea u. Leucuta, 1997; Bouckaert u.a., 1996; Singh u.a., 1995]. Bei einer herkömmlichen Versuchsdurchführung wird stets nur ein Parameter variiert, da sonst eine dezidierte Zuordnung des Messergebnisses zu den Einflussgrößen nicht erfolgen kann und Wechselwirkungen zwischen den Faktoren nicht erkannt werden können. Die Erkennung dieser Wechselwirkungen ist unter anderem ein großer Vorteil der statischen Versuchsplanung.

Der Einsatz von Populationsbilanzen zur Beschreibung der zeitlichen Entwicklung der Partikelgrößenverteilung in der Wirbelschicht ist hilfreich, um den Erfolg der Prozesse zu beurteilen [Bück u.a., 2011; Li u.a., 2011]. Die Partikelgrößenverteilung ist insbesondere bei Pellets zur pharmazeutischen Anwendung enorm wichtig, da die Pellets nur selten durch Löffel oder Dosiereinrichtungen direkt appliziert werden, sondern in den meisten Fällen ein Zwischenprodukt darstellen, welches in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpresst wird. Breite Partikelgrößenverteilungen von überzogenen Pellets können sich negativ auf die Weiterverarbeitung auswirken sowie zu Gehalts- oder

Freisetzungsschwankungen führen.

Mit dem Einsatz der statistischen Versuchsplanung und der Modellierung der Partikelgrößenverteilung sollten bei der Entwicklung von Arzneiformen ohne zu hohen experimentellen Aufwand aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können.

## 1.2 Motivation und Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, Pellets mit kontrollierter Freisetzung mit der Wirbelschicht-technologie im Batch-Labormaßstab zu entwickeln. Zur Herstellung von retardierenden, arzneistoffhaltigen Pellets können Starterkerne im Wurster-Verfahren mit einem Arzneistoff und im zweiten Schritt mit einem Polymerüberzug überzogen werden (Abbildung 1.2 c). Mit dem Auftragen einer zweiten Arzneistoff-Teilmenge auf die polymerüberzogenen Arzneistoffpellets wird eine biphasige Freisetzung erreicht: schnelle Freisetzung des äußeren Arzneistoffanteils als Initialdosis und langsame Freisetzung des Anteils aus dem Pellet als Erhaltungsdosis (Abbildung 1.2 d). Im Gegensatz dazu können mit der Rotor-Technologie direkt (homogene) Arzneistoffpellets durch Direktpelletierung hergestellt und anschließend ebenfalls im Wurster-Verfahren mit Polymeren überzogen werden (Abbildung 1.2 e).

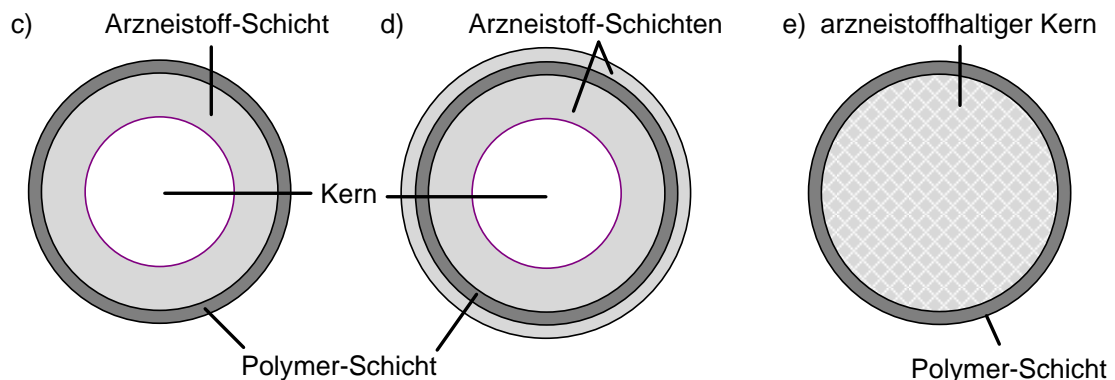


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung von überzogenen Starterkernen für c) einphasige Freisetzung, d) biphasige Freisetzung und e) Arzneistoffpellets aus Direktpelletierung mit Polymerüberzug zur einphasigen Freisetzung

Von einigen Autoren wurden einzelne Teilschritte des Herstellungsverfahrens von Pellets in der Wirbelschicht untersucht. Heinicke u.a. (2005) analysierten den gesamten Prozess der Herstellung von Arzneistoffpellets bis hin zum Polymerüberzug für eine kontrollierte Arzneistofffreisetzung. Nur wenige wissenschaftliche Ansätze zielten bisher darauf ab, die Wirbelschichtverfahren zur Herstellung von funktionellen Arzneistoffpellets untereinander zu vergleichen. Li u.a. (1989) beschreiben die Wirbelschichttechnologien Wurster und Rotor als gleichwertige Alternativen für die Arzneistoffbeschichtung von heterogenen Pellets. Bisher hat sich noch keine Studie mit dem direkten Vergleich Herstellung von

Arzneistoffpellets durch Direktpelletierung und Überzug im Wurster-Verfahren in der Wirbelschicht im Hinblick auf den anschließenden Polymerüberzug zur Retardierung befasst.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird das Coating von Pellets im Wurster-Verfahren systematisch untersucht, zuerst mit der reinen Lösung eines Modellarzneistoffes ohne Hilfsstoffe, dann werden der Lösung wasserlösliche Polymere zugesetzt, um die Festigkeit des Überzugs zu erhöhen und möglicherweise schon einen verzögernden Einfluss auf die Freisetzung zu erzielen. Für die Untersuchungen wird die gut wasserlösliche Substanz Natriumbenzoat verwendet. In einer weiteren Untersuchungsreihe werden die mit Natriumbenzoat überzogenen Inertpellets in einem zweiten Coating-schritt mit denselben wasserlöslichen Polymeren überzogen, um den verzögernden Effekt möglicherweise zu verstärken. Eine signifikant verzögerte Freisetzung wird jedoch nur mit Überzügen aus wasserunlöslichen Polymeren wie Acrylsäure-Methacrylat-Copolymer und Ethylcellulose erwartet.

Zur Untersuchung des Einflusses der Prozessparameter beim Wirbelschichtcoating auf die Produktqualität und zur Prozessoptimierung wird eine statistische Versuchsplanung angewendet. Anschließend wird überprüft, ob der bevorzugte Einsatz des Wurster-Verfahrens zur Herstellung von heterogenen Arzneistoffpellets gegenüber der Direktpelletierung homogener Arzneistoffpellets in der Wirbelschicht gerechtfertigt ist, besonders im Hinblick auf die verfahrenstechnischen Unterschiede der Wirbelschichttechnologien, dem anschließenden Polymerüberzug und den Produkteigenschaften, insbesondere der Freisetzung. Neben einem hohen Arzneistoffanteil in den Pellets soll der Arzneistoff verzögert freigesetzt werden. Die Freisetzung soll deutlich verzögert einsetzen (Lagtime), sowie mit niedriger Geschwindigkeit erfolgen. Zum Vergleich der Freisetzungskurven wird die Freisetzungskinetik nach unterschiedlichen Modellen berechnet und ausgewertet.

Im zweiten Teil der Arbeit soll der Wachstumsvorgang in der Wirbelschicht mit einem Populationsbilanzmodell beschrieben und die Anwendbarkeit durch den Vergleich mit den experimentellen Ergebnissen gezeigt werden.

Im dritten Teil werden Pellets mit verzögerter Freisetzung zu Tabletten verpresst und der Einfluss des Tablettierprozesses auf die Arzneistofffreisetzung untersucht. Die Erkenntnisse aus den Wirbelschichtprozessen werden auf ein Marktprodukt angewendet und die Herstellung heterogener Pellets mit dem Wurster-Verfahren im Batch- und im kontinuierlichen Wirbelschichtprozess verglichen.

Zusammenfassend soll mit dieser Arbeit eine Übersicht gegeben werden, welche technischen, galenischen und wissenschaftlichen Möglichkeiten bei der Entwicklung von

retardierenden Pellets genutzt werden können. Die Wirbelschichtprozesse sowie die eingesetzten Methoden zur Optimierung und Modellierung werden kritisch bewertet.

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 *Verfahrenstechnische Grundlagen der Wirbelschichtprozesse*

Bei der vertikalen Durchströmung eines Partikelkollektivs durch ein Gas von unten kommt es ab einer bestimmten Geschwindigkeit zur ganzheitlichen Bewegung der Partikel, welche sich dann im Wirbelschichtzustand befinden und wie eine Pseudoflüssigkeit verhalten. In der Wirbelschicht bilden sich Gasblasen, die sich vertikal aufwärts bewegen und an der Oberfläche der Wirbelschicht zerplatzen. Durch diese Gasblasen werden die Feststoffteilchen mitgerissen, und es kommt zu einer starken Vermischung der Partikel, was zu intensiven Wärme-, Stoff- und Impulstransportvorgängen in der Wirbelschicht führt.

Der Existenzbereich einer Wirbelschicht für ein Partikelkollektiv wird durch zwei charakteristische Fluidgeschwindigkeiten beschrieben, innerhalb derer die Wirbelschicht stabil ist. Die Lockerungsgeschwindigkeit ist die Geschwindigkeit, bei der sich die Partikel zu bewegen beginnen und die Schicht sich auflockert [Werther, 1977]. Diese Geschwindigkeit stellt die minimale Fluidisierungsgeschwindigkeit dar. Die maximale Fluidisierungsgeschwindigkeit ist dann erreicht, wenn die Partikel durch den Fluidstrom aus der Wirbelschicht ausgetragen werden. Sie wird als Austragsgeschwindigkeit bezeichnet. Der Arbeitsbereich beim Granulieren in der Wirbelschicht sollte zwischen den Grenzen der minimalen und maximalen Fluidisierungsgeschwindigkeit liegen und verändert sich mit zunehmender Partikelgröße [Uhlemann u. Mörl, 2000]. Innerhalb der beiden Grenzgeschwindigkeiten ist der Druckverlust für das fluide Medium beim Durchströmen der Wirbelschicht annähernd konstant. Die Schichthöhe vergrößert sich aufgrund einer Zunahme des relativen Lückenvolumens der Wirbelschicht. Für eine ruhende Schicht monodisperser kugelförmiger Partikel beträgt der Wert ca. 0,38 bis 0,42. Übersteigt die Gasgeschwindigkeit der Schüttung die Lockerungsgeschwindigkeit, erhöht sich das Lückenvolumen und erreicht beim Überschreiten der Austragsgeschwindigkeit den Wert 1.



## 2.2 Wirbelschichtcoating mit Wurster-Technik

Das Wurster-Verfahren wurde Ende der 50-iger Jahre von dem amerikanischen Pharmazeuten Dale Wurster (1959, 1960) zum Coaten von Tabletten entwickelt. Heute wird das Verfahren zum Überziehen von feinen Pulvern, Granulaten und besonders für Pellets verwendet [Laicher u. Fuchs, 1998].

Im Wesentlichen lässt sich der Bewegungsablauf im Wurster-Prozess nach Christensen und Bertelsen (1997) in 4 Zonen einteilen: Up-bed-, Entspannungs-, Down-bed-Zone und die Zone des horizontalen Transportes (Abbildung 2.1).

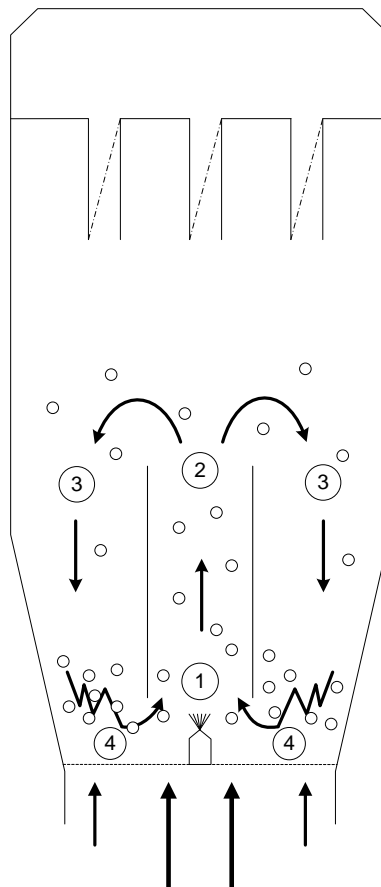


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung des Wurster-Prozesses nach Christensen u. Bertelsen (1997), 1 Up-bed-Zone, 2 Entspannungszone, 3 Down-bed-Zone, 4 Zone des horizontalen Transports

Die Up-bed-Zone ist im Inneren des Wurster-Rohr lokalisiert, der Volumenanteil an Partikeln ist dort normalerweise unter 5% [Christensen u. Bertelsen, 1997]. Durch die erhöhte Zuluftgeschwindigkeit in dieser Zone werden die Partikel pneumatisch nach oben bis zum Verlassen des Wurster-Rohrs mitgerissen, separiert und gleichzeitig mit der Coatingflüssigkeit im Gleichstrom besprüht. Im Wurster-Verfahren befindet sich die Sprühdüse auf dem Boden der Lochplatte.

Nach der Up-bed-Zone gelangen die Partikel in die Entspannungszone, in der sie an Geschwindigkeit verlieren. Sie fliegen in einer parabolischen Bewegung noch eine Strecke aufwärts, bevor sie die kinetische Energie verlieren und in die Down-bed-Zone zu fallen beginnen [Grave u. Pöllinger, 2011; Saadevandi u. Turton, 1998]. Aufgrund des Zuluftvolumenstroms mit geringer Geschwindigkeit fallen die Partikel weiter nach unten auf die Lochplatte. In der Down-bed-Zone liegt die höchste Partikelkonzentration vor. Zur Vermeidung unerwünschter Agglomeration sollten die Partikel in diesem Bereich weitestgehend getrocknet sein [Christensen u. Bertelsen, 1997; Karlsson u.a., 2006]. Die verschiedenen Strömungsgeschwindigkeiten im Up-bed- und Down-bed-Bereich resultieren in einer Druckdifferenz am eingestellten Spalt zwischen Wurster-Rohr und Lochplatte, was einen horizontalen Produkttransport in die Up-bed Zone (Venturi-Effekt) ermöglicht. Da das Wurster-Rohr höhenverstellbar ist, kann die Spalthöhe zwischen Lochplatte und Wurster-Rohr so variiert werden, dass eine ausreichende Anzahl der Partikel in die Coatingzone eintreten kann und somit eine gleichmäßige Beschichtung der Partikel bei geringen Sprühverlusten stattfindet. Die erforderliche Spalthöhe hängt im starken Maße von der Größe und der Fließgeschwindigkeit der Partikel ab [Grave u. Pöllinger, 2011]. Bei runden, ideal fließenden Pellets ist eine geringere Spalthöhe geeigneter als bei weniger gut fließenden Partikeln.

Für die unterschiedlichen Strömungsverhältnisse der Fluidisierungsluft in der Prozesskammer sind sowohl die Geometrie der Prozesskammer und des Wurster-Rohrs [Börner u.a., 2013] als auch die Perforation der Lochplatte verantwortlich.

In der Up-bed-Zone ist die Lochplatte stark perforiert und verhindert durch den hohen Lufteintrag ein Abfallen der Partikel auf die Lochplatte. Guignon u.a. (2003) stellten fest, dass in dieser Zone die Luftgeschwindigkeit mindestens zweimal so hoch sein muss wie die Lockerungsgeschwindigkeit. Der Down-bed-Bereich ist geringer perforiert. Partikel, die über den Up-bed Bereich durch das Wurster-Rohr transportiert werden, können im Down-bed-Bereich nach unten absinken. Die Strömungsgeschwindigkeit liegt in diesem Bereich nur wenig oberhalb der Lockerungsgeschwindigkeit, wodurch das Produkt konstant in Bewegung gehalten wird. Die radiale äußere Perforierung der Lochplatte dient dazu, Ablagerungen des Produktes an der Behälterwand zu vermeiden. Aufgrund der unterschiedlichen Luftgeschwindigkeiten wird eine kontrollierte Produktzirkulation, jedoch kein klassischer Wirbelbettzustand erreicht [Chan u.a., 2006].

Die Coatingflüssigkeit wird beim Austritt aus der Sprühdüse fein zerstäubt, und die entstehenden Tropfen beginnen sofort zu trocknen. Im Anstieg durch das Wurster-Rohr treffen die Tropfen mit den Partikeln zusammen, lagern sich an und benetzen die Oberfläche. Dabei dringt Coatingflüssigkeit teilweise in die Poren der Partikel ein. Gleichzeitig trocknen die aufgesprühten Tropfen immer weiter, die Viskosität der

Beschichtung erhöht sich, und es bildet sich ein dünner, zusammenhängender Film um die Partikel (Abbildung 2.2). Eine wichtige Voraussetzung für die Entstehung des zusammenhängenden Films ist die optimale Tropfengröße der Coatingflüssigkeit. Die Tropfen müssen so fein sein, dass eine gleichmäßige Benetzung der Partikeloberfläche erreicht wird. Sind die Tropfen allerdings zu klein, kommt es zu Verlusten durch Sprühtrocknung, was eine unzureichende Filmbildung zur Folge haben kann. Zu große Tropfen können zu unerwünschter Agglomeration der Partikel führen. Beim Wurster-Prozess wird die Zuluft parallel zum Sprühstrahl im Gleichstromverfahren geführt, was eine homogenere Verteilung der Tropfen und gleichmäßigere Abtrocknung der Lackfilme ermöglicht und den Lackbedarf reduziert [Metha u.a., 1985].

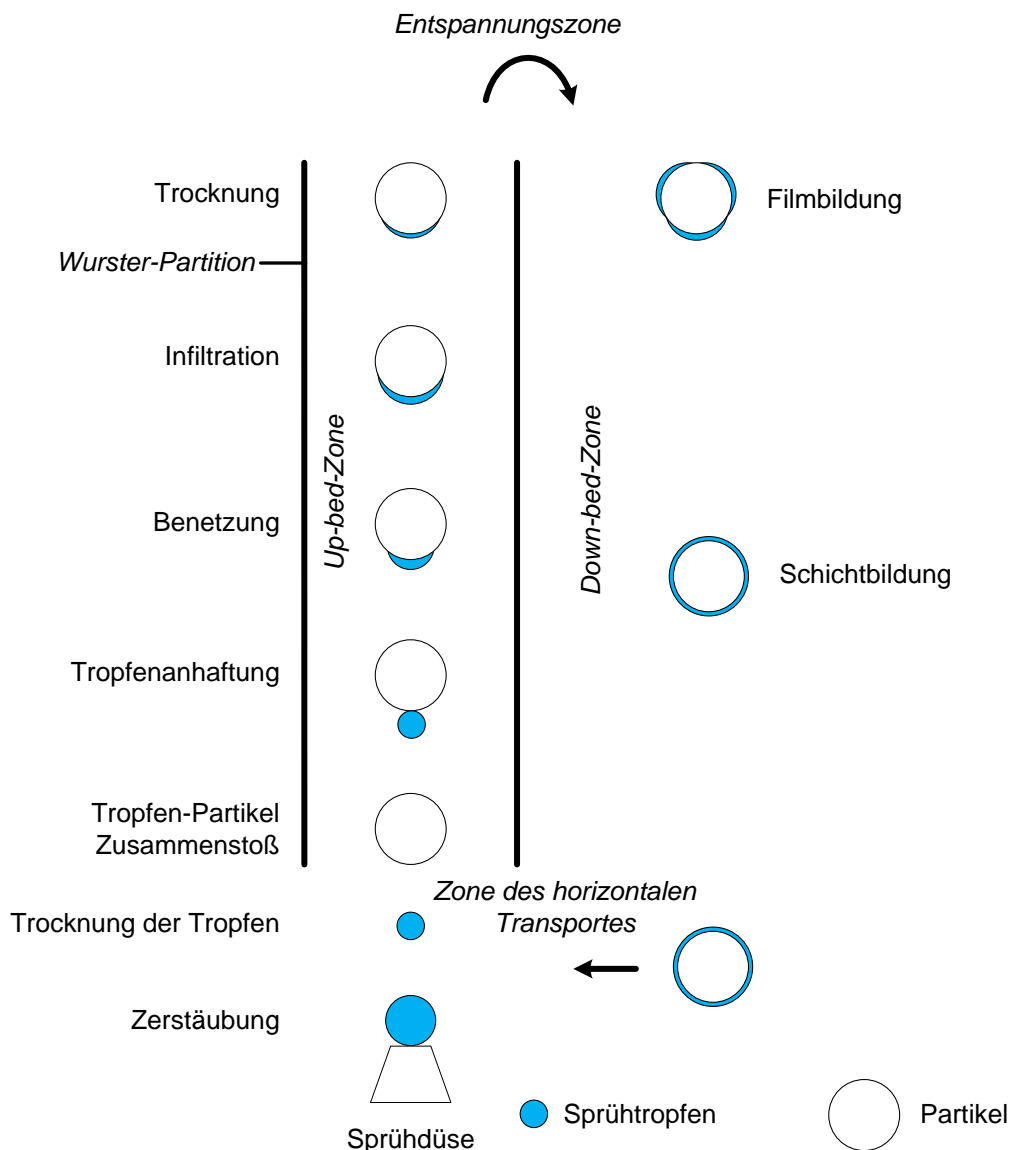


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung des Coatingprozesses im Wurster-Verfahren, modifiziert nach Werner u.a. (2007)

Zur Entstehung und dauerhaften Aushärtung von Überzügen auf Pellets sind ein initialer Beitrag von Flüssigkeitsbrücken sowie eine Lösungsmittel- evaporation notwendig. Für eine optimale Beschichtung von Pellets muss daher ein Gleichgewicht zwischen Befeuchtungs- und Trocknungsprozessen gegeben sein. Eine hohe Produktfeuchte begünstigt Bindungen, aber auch das Risiko der Agglomeration der Pellets. Im Gegensatz dazu treten Sprühtrocknung und Abrieb bei ungenügender Filmbildung als Folge sehr schneller Trocknungsprozesse und geringer Produktfeuchten auf [Jones, 1989].

Entscheidend für den Trocknungsprozess ist die Trocknungskapazität der Prozessluft und die Produktbewegung. Durch Zuführung von Wärmeenergie wird der Übergang des Lösungsmittels in den umgebenden Gasraum begünstigt. Die Aufnahmekapazität des umgebenden Gasraums ist vom Sättigungsdampfdruck abhängig [Bauer, 2002]. Deshalb wird die Trocknungskapazität der Prozessluft von den Parametern Volumenstrom, Temperatur und Feuchte bzw. Sättigungsgrad bestimmt [Jones, 1989].

Der Zuluftvolumenstrom wird nicht in Hinblick auf die Trocknungskapazität, sondern hinsichtlich der Produkteigenschaften gewählt, um eine optimale Fluidisierung der Partikel zu erreichen [Christensen u. Bertelsen, 1997]. Tang u.a. (2008) zeigten, dass beim Coating von Pellets mit der Wurster-Technologie selbst bei Bereitstellung einer hohen Trocknungskapazität in der Prozessluft Agglomerate auftreten können, wenn keine optimale Partikelbewegung gegeben ist.

### **2.3 Herstellung von Pellets im Wirbelschicht-Rotor-Verfahren**

Das Herstellen von Pellets mit dem Rotoreinsatz in der Wirbelschicht ist ein Feuchtgranulierungsverfahren. Mischen, Befeuchten, Agglomerieren, Ausrunden und Trocknen des zu pelletierenden Materials laufen in der Wirbelschichtanlage ohne Prozessunterbrechung ab. In Abhängigkeit von der Wahl des Bindemittels können mit der Feuchtgranulierung Klebstoffgranulate oder Krustengranulate hergestellt werden. Werden die zu granulierenden Pulvermischungen mit Bindemitteln bzw. Klebstoffen befeuchtet und agglomeriert, spricht man von Klebstoffgranulaten, bei der Verwendung von reinen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen von Krustengranulaten [Bauer u.a., 2002].

Der vertikale Luftstrom wirkt der Gravitationskraft entgegen und versetzt die Partikel in einen fluidisierten Zustand. Die Rotation der Rotorscheibe bewirkt eine Tangentialkraft, welche die Granulate an den Rand der Wirbelschichtkammer transportiert und gleichzeitig in Rotationsrichtung mitreißt. Dadurch entsteht eine Rollbewegung um zwei Drehachsen, die in einer Helix resultiert (Abbildung 2.3).

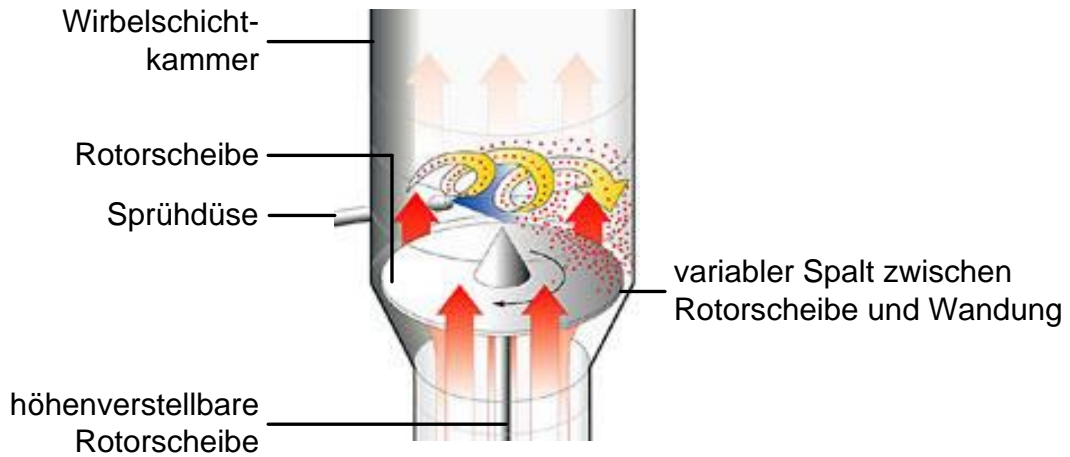


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung Prinzip Pelletisierung im Rotorverfahren nach Grave u. Pöllinger (2011)

Durch diese intensive Rollbewegung wird die Oberfläche der Granulate eingeebnet, und es bilden sich Pellets aus. Im Vergleich zu Granulaten besitzen Pellets ein besseres Fließverhalten, eine engere Partikelgrößenverteilung, sie haben eine größere Dichte und kompaktere Oberfläche, was sie mechanisch stabiler macht.

Die Sprühdüse ist in die Prozesskammerwand eingelassen und sprüht entlang der Helixbewegung tangential in das Produktbett ein. Die Pulverpartikel werden mit der Sprühflüssigkeit benetzt (1) (Abbildung 2.4). Feine Partikel lagern sich zu größeren Agglomeraten zusammen, es handelt sich um eine Aufbaugranulation. Beim Erreichen eines bestimmten Feuchtigkeitsgehalts bilden sich zunächst Flüssigkeitsbrücken zwischen den Partikeln aus (2), die der Pulvermischung eine hohe interpartikuläre Adhäsivität verleihen. Durch den Eintrag von heißer Zuluft erfolgt gleichzeitig die Trocknung der agglomerierten Partikel. Zuvor in Lösung gegangene Pulverbestandteile kristallisieren aus und bilden Feststoffbrücken (3). Ein fertiges Granulat mit einer sogenannten „Brombeer-Struktur“ entsteht (4). Diese Granulate sind aber aufgrund ihrer Restfeuchte noch elastisch genug, um ohne zu Brechen auszurunden (5) [Chukwumezie u.a., 2002]. Die Pellets (6) sind aufgrund der höheren scheinbaren Dichte härter als Granulate.

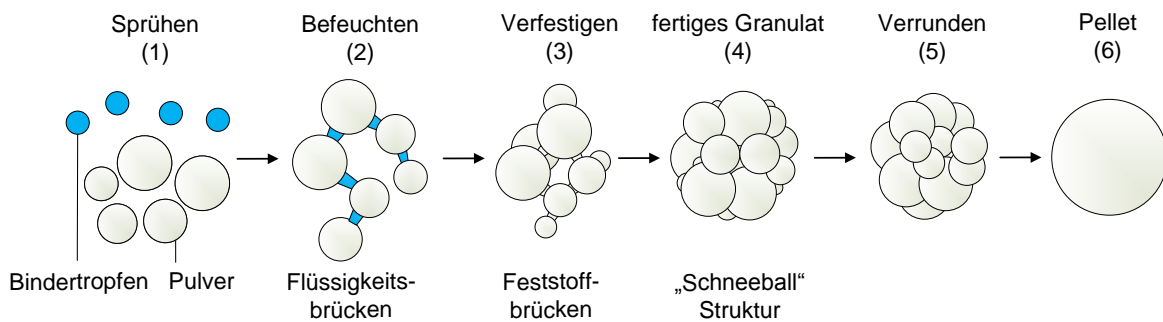


Abbildung 2.4: Prinzip Pelletbildung mit Rotor-Wirbelschichttechnik

## **2.4 Modell der Filmbildung**

In Polymerdispersionen bilden Polymere die disperse Phase und Wasser das Dispergiermittel. Die disperse Phase kann in festem, flüssigem oder auch in einem dazwischen liegenden Aggregatzustand vorliegen, da der Übergang fest-flüssig bei Polymeren fließend ist. Die Bezeichnung Latex wird für kolloidale Polymerdispersionen verwendet und in echte Latices und Pseudolatices unterschieden. Echte Latices sind durch Emulsionspolymerisation hergestellte Polymerdispersionen und bestehen meist aus sehr feinen Polymerpartikeln mit einer engen Partikelgrößenverteilung. Pseudolatices werden durch das Emulgieren von organischen Polymerlösungen in Wasser mit anschließender Lösungsmittelverdunstung hergestellt [Banker u. Peck, 1981].

### **2.4.1 Thermische Kenngrößen**

Die Glasübergangstemperatur ( $T_g$ ) ist diejenige Temperatur, bei der Polymere vom Glaszustand (fest) in den kautschukelastischen Zustand übergehen. Bei Temperaturerhöhung nimmt die Beweglichkeit der Polymerketten zu. Die Feuchtigkeit im Polymerfilm kann einen Einfluss auf die  $T_g$  haben. Wassermoleküle wirken je nach Struktur des Polymers als Weichmacher und können die  $T_g$  reduzieren [Lippold u. Monell Pagès, 2001].

Die Mindestfilmbildetemperatur (MFT) ist nach DIN 53787 diejenige Temperatur, oberhalb derer eine Polymerdispersion beim Trocknen und festgelegten Bedingungen einen rissfreien Film bildet und kennzeichnet damit die minimale Temperatur, bei der die Latexpartikel sich soweit deformieren, dass keine interstitiellen Räume mehr im Film vorhanden sind, deren Durchmesser größer als 400 nm sind [Keddie u.a., 1995]. Die MFT macht keine Aussagen darüber, ob beim Auftragen von Filmen auf einen Kern oberhalb der MFT wirklich eine Koaleszenz stattfindet [Steward u.a., 2000] und ist abhängig von der Länge der Polymermoleküle und dem Vorliegen von geradkettigen oder verzweigten Molekülen. Durch Zusatz von Weichmachern in der Coating-Dispersion kann die MFT erniedrigt werden.

Beim Wirbelschichtcoating mit wässrigen Dispersionen werden Betttemperaturen gewählt, die knapp oberhalb der MFT liegen [Craig, 1992; Lippold u.a., 1989], um den arzneistoffhaltigen Kern mit einem vollständigen und homogenen Film zu umhüllen.

### 2.4.2 Filmbildung aus wässrigen Dispersionen

Die Filmbildung aus wässrigen Polymerdispersionen verläuft in drei Phasen (Abbildung 2.5). Die Pellets werden mit der Polymerdispersion besprüht, die Oberfläche der Partikel wird benetzt. Für den Coatingprozess sind eine geringe Viskosität der aufzutragenden Flüssigkeit und ein Versprühen von sehr kleinen Tröpfchen erforderlich, um eine gleichmäßige Verteilung sicherzustellen [Dewettinck u. Huyghebaert, 1999].

In der ersten Phase der Filmbildung verdampft das Dispergiermittel Wasser, es kommt zu einer Konzentrierung der Latexdispersion und mit fortschreitender Verdunstung zur Sol-Gel-Umwandlung. Die Latexpartikel bilden eine dichte Kugelpackung und nehmen schließlich im entstehenden Film ein Volumen von 60-70% ein, im Fall einer Zusammenlagerung zur dichtesten Kugelpackung ein Volumen von 74%. Wasser und hydrophile Bestandteile (z.B. Porenbildner und Stabilisatoren) nehmen das Restvolumen ein und bilden hydrophile Membranen, welche die Latexpartikel umgeben.

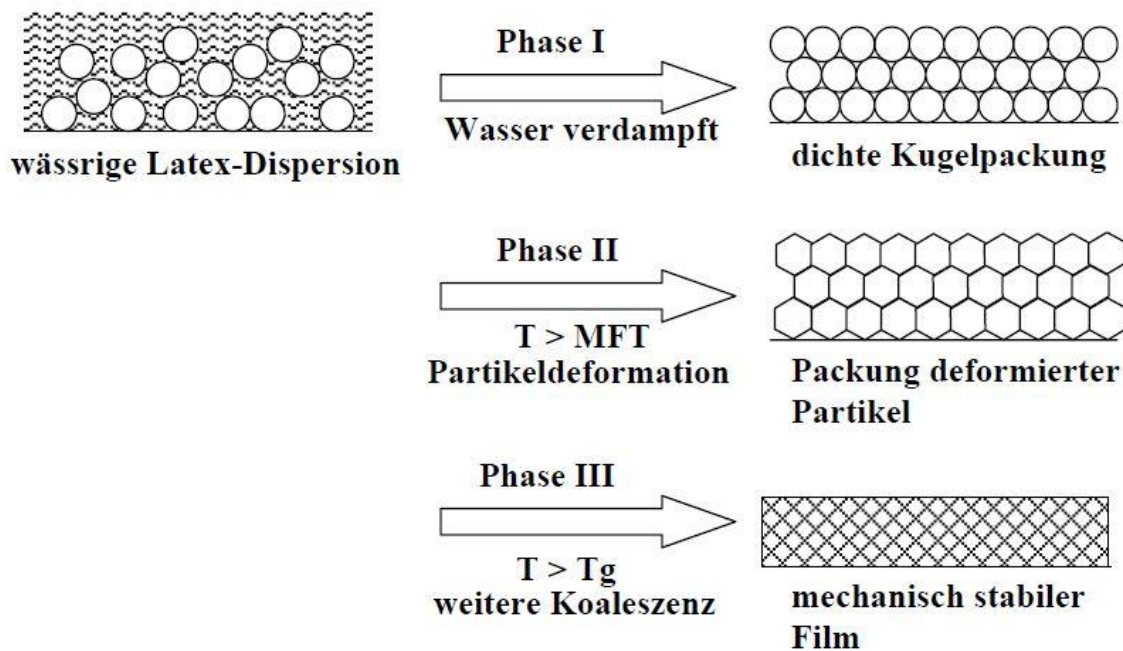


Abbildung 2.5: Filmbildung aus wässrigen Dispersionen modifiziert nach Winnik u.a. (1997)

Mit fortschreitender Wasserverdunstung werden in Phase II durch Kapillarkräfte, Partikel-Wasser- und Partikel-Luft-Wechselwirkungen die Polymerpartikel deformiert und füllen nach und nach die interpartikulären Hohlräume aus [Dobler u. Holl, 1996].

Der Kapillardruck  $P$ , der während des Verdunstungsvorgangs entsteht, hat dabei den stärksten Einfluss auf die Koaleszenz der Polymerpartikel und beträgt nach Laplace

$$P = \frac{2\gamma}{r} \quad (2.1)$$

wobei  $\gamma$  die Grenzflächenspannung Wasser gegen Luft und  $r$  der Radius der Partikel ist. Kleinere Polymerpartikel bewirken größere Kapillardrücke und begünstigen die Filmbildung.

Im Fall regelmäßiger Partikelpackung und isotroper Verformung werden die Latexpartikel zu dodecaedrischen Polyedern deformiert, so dass bienenwabenähnliche Strukturen entstehen [Andreasen, 2001]. Bei ihren Untersuchungen stellten Keddie u.a. (1997) und Winnik (1997) fest, dass für eine ausreichende Partikeldeformation Temperaturen oberhalb der MFT der Polymerdispersion vorliegen müssen. Durch Aufbrechen der hydrophilen Membranen und Interdiffusion der Polymermoleküle kommt es in Phase III zur weiteren Koaleszenz und zur Ausbildung eines mechanisch stabilen Filmes auf der Partikeloberfläche [Guo u.a., 1993; Winnik, 1997]. Das Restwasser verlässt den Film durch interpartikuläre Kanäle und Diffusion und verdampft bzw. verdunstet.

Im zirkulierenden Coatingprozess durchlaufen die Partikel die Coatingzone mehrfach. Besprühen und Benetzen laufen immer wieder ab, und es entsteht ein geschlossener Film um die Partikel. Bei unzureichenden Trocknungskonditionen bilden sich trübe, rissige oder pulverige Filme mit geringer mechanischer Stabilität.

### 2.4.3 Tempern

Beim Coating in der Wirbelschicht richtet sich die Produkttemperatur in der Regel nach der MFT des Überzugmaterials. Da die MFT keine Aussagen über die Koaleszenz der Latexpartikel macht, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Filmbildung nach dem Überzugsprozess vollständig abgeschlossen ist. Selbst wenn die Produkttemperatur während des Coating-Prozesses 10-20°C über der MFT des Polymers liegt, ist die Koaleszenz möglicherweise noch nicht abgeschlossen [Mota, 2010]. Ein weiterer unerwünschter Prozess ist die „further gradual coalescence“, eine Polymerinterdiffusion während der Lagerung befilmter Pellets aufgrund von unvollständiger Partikelfusion während des Coatingprozesses [Lippold u. Monell Pagès, 2001]. Aus diesem Grund erfolgt eine thermische Nachbehandlung des Produktes (Tempern) bei Temperaturen oberhalb der MFT. Die Beweglichkeit der Polymerketten wird erhöht und der Prozess der Koaleszenz beschleunigt. Das Tempern der überzogenen Pellets kann unmittelbar nach dem Coating-Prozess direkt im Wirbelschichtapparat oder separat im Trockenschrank durchgeführt werden. Zu niedrige Temperaturen beim Tempern können zu einer unvollständigen Filmbildung führen, während zu hohe Temperaturen eine übermäßige



Klebrigkeit und Agglomeration zur Folge haben können [Mota, 2010], wodurch neben unzureichender Zeitdauer des Temperns die Qualität des Films und damit die Arzneistoff-freisetzung negativ beeinflusst werden können.

Bhattacharjya und Wurster (2008) stellten eine langsamere Freisetzung des Arzneistoffes bei mit Eudragit NE 30 D überzogenen Ibuprofen-Pellets fest, wenn die Temperungsdauer verlängert wurde, was auf vollständigere Koaleszenz zurückzuführen ist. Für Ethylcellulose-Dispersionen wird eine thermische Nachbehandlung von 1-3 Stunden bei 60-70°C empfohlen [Bauer u.a., 1988; Thoma u. Ziegler, 1998]. Eine kontrollierte Feuchte während des Temperns ist vorteilhaft, da Wasser die Koaleszenz der Polymerpartikel verstärkt und für viele Polymere als Weichmacher agiert [Liu u. Williams, 2002].

### **2.5 Tablettiervorgang**

Tabletten sind disperse Systeme mit dem komprimierten Gut als feste Phase (Pulver/ Granulat/ Pressmischung) und Luft als gasförmiger Phase. Die Pressmischung wird beim Tablettieren verdichtet. Während der Verdichtung erfolgt eine Zusammenschiebung und Umlagerung der Partikel und Luft entweicht aus dem System. Man unterscheidet in reversible elastische Verformung und irreversible plastische Verformung bei Überschreitung der Elastizitätsgrenze bzw. einem Bruch bei spröden Substanzen.

Unter dem Einfluss der äußeren Kraft nähern sich die Partikel an, es bilden sich Bindungen zwischen den Partikeln durch Kohäsions- bzw. Adhäsionskräfte, Feststoffbrücken oder formschlüssige Verbindungen. Diese Bindungen kommen häufig nebeneinander vor und sind für die mechanische Stabilität der Tabletten verantwortlich.

## 2.6 Modell der Populationsbilanzgleichungen für Partikelwachstum

### 2.6.1 Modellierung des Partikelwachstums

In vielen Partikel-Prozessen ist die Partikelgrößenverteilung von signifikanter Bedeutung, um den Erfolg der Prozesse zu beurteilen [Bück u.a., 2011]. Für eine effektive Modellierung ist eine Populationsbilanz geeignet [Hounslow u.a., 1988]. Die zeitliche Entwicklung der Partikelgrößenverteilung in der Wirbelschicht kann durch eine eindimensionale Populationsbilanz beschrieben werden [Ramkrishna, 2000]. Dabei wird grundlegend zwischen diskontinuierlichen und kontinuierlichen Wirbelschichtverfahren unterschieden. Für das diskontinuierliche Granulieren [Bück u.a., 2011; Heinrich, 2001; Peglow u.a., 2007; Vreman u.a.; 2009] und Coating [Hoffmann u.a., 2011; Li u.a.; 2011; Maronga u. Wnukowski, 1997] wurden bereits Populationsbilanzen entwickelt. Zur Modellierung des Pelletcoating-Prozesses wird vereinfacht angenommen, dass nur das Partikelwachstum als populationsdynamisches Phänomen auftritt und durch die interne Koordinate Partikeldurchmesser  $x$  beschrieben wird. Durch ein sorgfältiges Einstellen der Betriebsbedingungen in der Wirbelschicht können ein reines Wachstum der Teilchen realisiert und Agglomeration, Partikelbruch und -abrieb weitgehend vermieden und für die Modellierung vernachlässigt werden [Ennis u.a., 1991]. Außerdem handelt es sich um einen diskontinuierlichen Prozess ohne Zu- und Abfluss von Partikeln, und man geht von einem ideal vermischten System aus, weshalb keine externen Koordinaten berücksichtigt werden müssen. Man nimmt eine ideale Kugelform der Partikel an.

Der Wachstumsvorgang beschreibt eine Änderung der Eigenschaften der dispersen Phase. Die Gleichung (2.2) der Populationsbilanz für reines Wachstum wird als Konvektions- oder Advektionsgleichung bezeichnet und beschreibt die Konvektionsbewegung der Partikel entlang der Eigenschaftskordinate Partikeldurchmesser  $x$  mit der Konvektionsgeschwindigkeit  $G$ .

$$\frac{\partial n}{\partial t} = - \frac{\partial(Gn)}{\partial x} \quad (2.2)$$

Zur Beschreibung der Wachstumskinetik kann man den Ansatz (2.3) verwenden, wonach sich der über die Düse eingebrachte Feststoff  $\dot{M}_{sus}$  proportional zur Partikeloberfläche  $A_{tot}$  auf die Partikel verteilt. Diese Kinetik ist nicht vom Partikeldurchmesser  $x$ , jedoch von der Gesamtoberfläche der Partikel abhängig. Der Flüssigkeitsfilm auf der Partikeloberfläche weist für Partikel jeglicher Größe die gleiche Dicke auf [Heinrich, 2001].

$$G = \frac{2\dot{M}_{sus}}{\rho_p A_{tot}} \quad (2.3)$$

Der Ansatz lässt sich verallgemeinern (2.4), so dass sich der eingebrachte Feststoff proportional zu einem beliebigen Moment der dispersen Phase verteilt [Hoffmann u.a., 2010].

$$G = \frac{2\dot{M}_{sus} x^{i-2}}{\rho_s \pi \mu_i} \quad (2.4)$$

Die Tropfenabscheidung kann wahlweise proportional zur Partikelanzahl ( $i=0$ ), -länge ( $i=1$ ), -oberfläche ( $i=2$ ) oder zum Partikelvolumen ( $i=3$ ) gesetzt werden. Die Abhängigkeit der Wachstumskinetik des Partikeldurchmessers ergibt sich aus diesem Ansatz mit  $G_i \sim x^{i-2}$ . Dementsprechend liegt für  $i=0, 1, 3$  ein größenabhängiges Wachstum vor. Eine weitere Verallgemeinerung ist die Annahme, dass nur ein bestimmter Teil des eingedüsten Feststoffes entsprechend der genannten Proportionalität verteilt wird und ein beliebiges Wachstum als Linearkombination (2.5, 2.6) ausgedrückt werden kann.

$$\bar{G} = \sum_{i=0}^I \lambda_i G_i \quad (2.5)$$

$$\text{mit } \sum_{i=0}^I \lambda_i = 1 \quad (2.6)$$

Für die Modellierung wird von einem partikelunabhängigen, oberflächenproportionalen Wachstum ( $i=2$ ) ausgegangen [Mörl u.a., 2007] und es werden folgende Annahmen getroffen (2.7) [Heinrich u.a., 2002]:

- Die Flüssigkeitsverteilung erfolgt proportional zur Partikeloberfläche
- Die Partikel werden von der eingesprühten Suspension komplett befeuchtet.

$$G = \frac{2\dot{M}_{sus}}{\rho_s \pi \mu_i} = \frac{2\dot{M}_{sus}}{\rho_s A_{tot}} \quad (2.7)$$

Bei diesen Annahmen gingen Heinrich u.a. (2002) von einem Wirbelschichtapparat als Einzelzone aus, in dem alle Partikel gleich behandelt werden. Maronga u.a. (1997) unterteilten die Wirbelschicht in drei Zonen: die Sprühzone, die Trocknungszone und die inaktive Zone. Die Partikel in der inaktiven Zone sind nicht direkt am Coating-Prozess beteiligt. Dieses Modell ist besonders geeignet für das Top-Spray-Verfahren. Die inaktive Zone am Boden der Wirbelschicht kann damit effektiv beschrieben werden. Für das Wurster-Coating mit der gesteuerten Partikelzirkulation korrespondieren die Zweizonenmodelle von Lin u.a. (2011) und Hofmann u.a. (2011). Die Sprühzone ist im Inneren des Wurster-Rohrs und stellt nur einen kleinen Bereich der gesamten Wirbelschicht dar (Abbildung 2.6), während die Trocknungszone ein weit größeres Volumen einnimmt. In der Sprühzone werden die eingedüsten Feststoffpartikel auf die Partikel abgeschieden und nur dort tritt ein Partikelwachstum auf. In der Trocknungszone verdampft lediglich die

Flüssigkeit von der Partikeloberfläche.

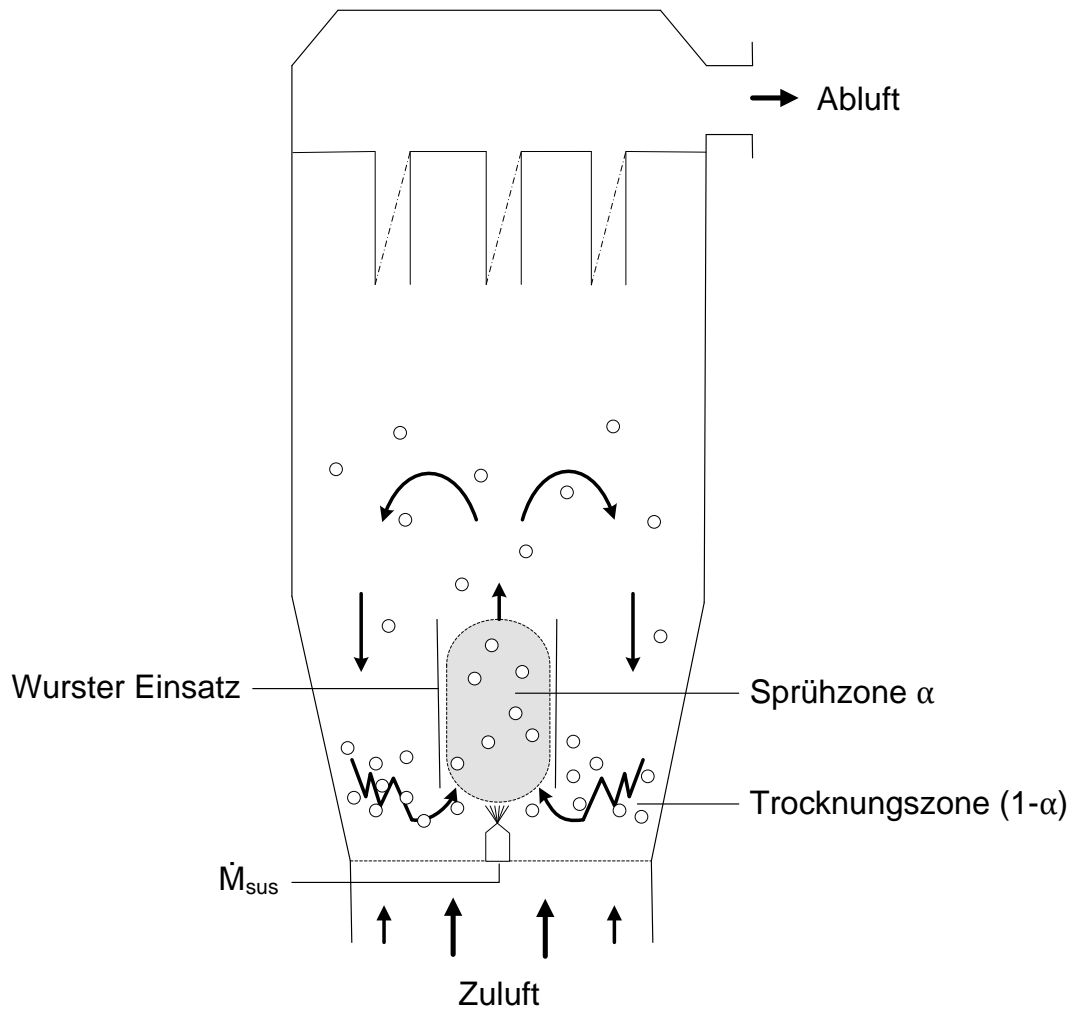


Abbildung 2.6: Schematische Darstellung der Zoneneinteilung im Wirbelschichtapparat modifiziert nach Börner (2013)

Außer dem Volumenanteil der Sprühzone ist auch die Verweilzeit  $\tau_\alpha$  der Partikel in der Sprühzone frei wählbar. Die restlichen Partikel befinden sich in der Trocknungszone (Abbildung 2.7).

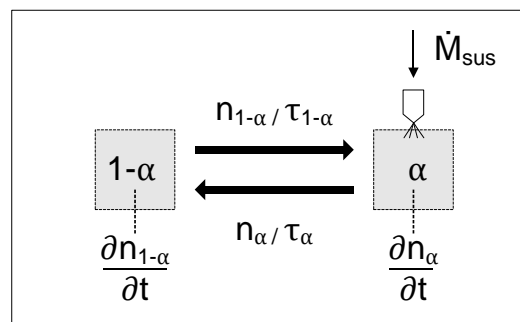


Abbildung 2.7: Bilanzschema des Zweizonenmodells nach Hoffmann u.a. (2011), mit Trocknungszone (links) und Sprühzone (rechts)

Somit ergeben sich nach Hoffmann u.a. (2011) für die Sprühzone und die Trocknungszone die Populationsgleichungen (2.8) und (2.9).

$$\frac{\partial n_{\alpha}}{\partial t} = -\frac{\partial Gn_{\alpha}}{\partial x} - \frac{n_{\alpha}}{\tau_{\alpha}} + \frac{n_{1-\alpha}}{\tau_{1-\alpha}} \quad (2.8)$$

$$\frac{\partial n_{1-\alpha}}{\partial t} = \frac{n_{\alpha}}{\tau_{\alpha}} - \frac{n_{1-\alpha}}{\tau_{1-\alpha}} \quad (2.9)$$

Börner u.a. (2011) analysierten die Verweilzeit der Partikel in der Sprühzone mit einer Strahlschicht und einem Bottom-Spray-Verfahren mit Wurster-Rohr. Die Verweilzeit der Partikel im Wurster-Rohr kann durch die Prozessparameter Zuluftvolumenstrom und Sprühdruck beeinflusst werden. Bei diesem Ansatz wurde eine konstante Verweilzeit angenommen, die unabhängig von der Partikelgröße ist. In einem erweiterten Ansatz von Börner u.a. (2012) wurde ein Verweilzeitmodell in Abhängigkeit von der Partikelgröße entwickelt, was bei einem deutlichen Größenzuwachs der Partikel zu einer realistischeren Modellierung führen kann. Auch ein signifikanter Einfluss des Wurster-Rohr-Designs auf das Strömungs- und Wachstumverhalten der Partikel wurde festgestellt. Um eine enge Partikelgrößenverteilung zu erreichen, sollte das Wurster-Rohr einen kleinen Durchmesser aufweisen, was zu stabileren Strömungsverhältnissen im Wurster-Rohr, einer geringeren Differenz in der Verweilzeit zwischen kleinen und großen Partikeln und dadurch zu einer engeren Partikelgrößenverteilung im Vergleich zu einem Wurster-Rohr mit größerem Durchmesser führt.

### 2.6.2 Implementierung in MATLAB

Die Diskretisierung der partiellen Differentialgleichung für den Wachstumsprozess (2.2) wird mit der Finite-Volumen-Methode durchgeführt. Dabei wird angenommen, dass die Wachstumsrate nicht negativ und die Gesamtanzahl der Partikel im System konstant sind. Die Eigenschaftskordinate  $x$  (Partikeldurchmesser) wird in  $N$ -finite Kontrollvolumen unterteilt ( $\Delta k_i = k_i - k_{i-1}$ ), anschließend werden Stützstellen in den Volumina definiert. Um die Gleichungen für  $n(t, \bar{x})$  zu bestimmen, wird die Populationsbilanz über ein Kontrollvolumen  $k$  integriert:

$$\int_{x_k}^{x_{k+1}} \frac{\partial n}{\partial t} dx = - \int_{x_k}^{x_{k+1}} \frac{\partial (Gn)}{\partial x} dx \quad (2.10)$$

Das Integral auf der rechten Seite kann mit Hilfe des Satzes von Gauß ausgewertet und auf der linken Seite können Differentiation und Integration vertauscht werden:

$$\frac{d}{dt} \int_{x_k}^{x_{k+1}} n(t, x) dx = - \left[ (Gn)(t, x_{k+1}) - (Gn)(t, x_k) \right] \quad (2.11)$$

Unter der Profilannahme eines örtlich konstanten Verlaufs, d.h.  $n(t, x) = n(t, \bar{x}_k)$  für  $x \in (x_k, x_{k+1})$  lassen sich die Integrale weiter auswerten:

$$\frac{dn(t, \bar{x}_k)}{dt} = - \frac{G}{\Delta x_k} (n(t, \bar{x}_k) - n(t, \bar{x}_{k-1})) \quad (2.12)$$

Für das Zweizonenmodell werden die beiden partiellen Populationsbilanzgleichungen in gewöhnliche Differentialgleichungen (2.13) umgeformt [Koren, 1993]. Die Differentialgleichungen werden mit dem ode45-Solver in MATLAB gelöst.

$$\frac{d\bar{N}_j}{dt} = - \frac{\bar{G}_j N_j - \bar{G}_{j-1} N_{j-1}}{\Delta x} \quad (2.13)$$

## 2.7 Berechnungsgleichungen Pellet-Parameter

Wenn die im Abschnitt 2.6.1 getroffenen Annahmen:

- Alle Partikel haben eine kugelförmige Gestalt.
- Die Anzahl der Partikel ändert sich nicht während des Coatingprozess.
- Die eingedüste Flüssigkeit verteilt sich gleichmäßig auf alle Feststoffoberflächen.
- Es tritt nur reines Wachstum auf.

auf ein monodisperses Partikelkollektiv bezogen werden, kann die Änderung der Masse der Partikel nach der Zeit mit Gleichung 2.14 ausgedrückt werden [Mörl, 2011]:

$$\frac{dM_p}{dt} = \frac{\dot{M}_{sus} \cdot w_s}{\mu_0} \quad (2.14)$$

Dabei sind  $\dot{M}_{sus} \cdot w_s$  der mit der Flüssigkeit eingebrachte Feststoffstrom und  $\mu_0$  die Gesamtzahl aller Partikel in der Wirbelschicht. Nach Integration ergibt sich die Abhängigkeit der Partikelmasse von der Zeit:

$$M_p(t) = M_{p,0} + \frac{\dot{M}_{sus} \cdot w_s}{\mu_0} \cdot t \quad (2.15)$$

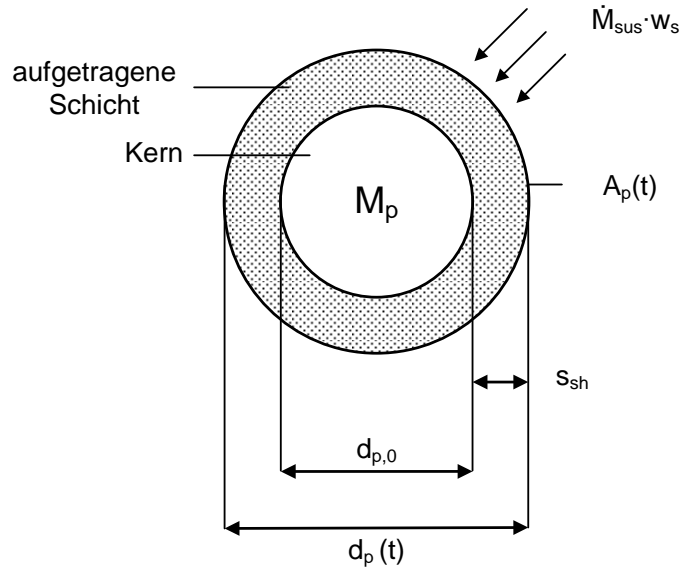


Abbildung 2.8: Schematische Darstellung Coatingprozess nach Mörl (2011)

Die Anzahl der Partikel in der Wirbelschicht kann wie folgt berechnet werden:

$$\mu_0 = \frac{M_{bed,0}}{M_{p,0}} = \frac{M_{bed,0}}{\frac{\pi}{6} \cdot d_{p,0}^3 \cdot \rho_{nuc}} \quad (2.16)$$

Wobei  $d_{p,0}$  der Kerndurchmesser der Partikel (Cellets) und  $M_{bed,0}$  die Bettmasse zum Zeitpunkt Null sind und  $\rho_{nuc}$  die wahre Dichte des Kernmaterials ist. Aus den Gleichungen 2.15 und 2.16 wird der zeitliche Verlauf der Partikelmasse ermittelt:

$$M_p(t) = \frac{\pi}{6} \cdot d_{p,0}^3 \cdot \rho_{nuc} \cdot \left( 1 + \frac{\dot{M}_{sus} \cdot w_s}{M_{bed,0}} \cdot t \right) \quad (2.17)$$

Unter Beachtung der geometrischen Verhältnisse (Abbildung 2.8) lässt sich mit der Dichte des Mantels  $\rho_{sh}$  die Abhängigkeit des Partikeldurchmessers von der Zeit herleiten:

$$d_p(t) = d_{p,0} \cdot \sqrt[3]{1 + \frac{\dot{M}_{sus} \cdot w_s}{M_{bed,0}} \cdot \frac{\rho_{nuc}}{\rho_{sh}} \cdot t} \quad (2.18)$$

Mit dem Durchmesser der Partikel ändert sich auch die Gesamtoberfläche:

$$A_{tot} = \mu_0 \cdot \pi \cdot d_p^2 \quad (2.19)$$

Die Gesamtoberfläche aller Partikel in der Wirbelschicht lässt sich durch Einsetzen der Gleichungen 2.16 und 2.18 in 2.19 berechnen:

$$A_{tot}(t) = \frac{6 \cdot M_{bed,0}}{d_{p,0} \cdot \rho_{nuc}} \cdot \left( 1 + \frac{\dot{M}_{sus} \cdot w_s}{M_{bed,0}} \cdot \frac{\rho_{nuc}}{\rho_{sh}} \cdot t \right)^{\frac{2}{3}} \quad (2.20)$$

Die Dicke des Mantels, also die Dicke des aufgetragenen Schichtmaterials, kann unter Voraussetzung 2.21 mit Gleichung 2.18 berechnet werden:

$$s_{sh} = \left( \frac{d_p(t) - d_{p,0}}{2} \right) \quad (2.21)$$

$$s_{sh}(t) = \frac{d_{p,0}}{2} \cdot \left[ \left( 1 + \frac{\dot{M}_{sus} \cdot w_s \cdot \rho_{nuc}}{M_{bed,0} \cdot \rho_{sh}} \cdot t \right)^{\frac{1}{3}} - 1 \right] \quad (2.22)$$

Mit dem Partikeldurchmesser von befilmten Partikeln ändert sich bei unterschiedlichen Kern- und Materialdichten auch die mittlere Partikeldichte. Die mittlere Partikeldichte wird wie folgt definiert:

$$\rho_p = \left( \frac{M_p(t)}{V_p(t)} \right) \quad (2.23)$$

Mit Gleichung 2.17 wird daraus:

$$\rho_p(t) = \frac{d_{p,0}^3}{d_p^3(t)} \cdot \rho_{nuc} + \left( 1 - \frac{d_{p,0}^3}{d_p^3(t)} \right) \cdot \rho_{sh} \quad (2.24)$$

Wenn  $d_p(t)$  aus Gleichung 2.18 eingesetzt wird, ergibt sich daraus die Abhängigkeit der mittleren Partikeldichte von der Zeit:

$$\rho_p(t) = \rho_{sh} + (\rho_{nuc} - \rho_{sh}) \cdot \frac{M_{bed,0}}{M_{bed,0} + \dot{M}_{sus} \cdot w_s \cdot \frac{\rho_{nuc}}{\rho_{sh}} \cdot t} \quad (2.25)$$

Mit diesen Berechnungsgleichungen ist es möglich, die relevanten Produktparameter Durchmesser, Masse, Oberfläche und Dichte für im diskontinuierlichen Coatingprozess überzogene Partikel zu berechnen.



## 2.8 Modelle der kinetischen Auswertung der Arzneistofffreisetzung

Die Arzneistofffreisetzung durch Polymermembranen bei festen Zubereitungen wie Pellets, Tabletten und Kapseln kann im Wesentlichen nach drei verschiedenen Freisetzungsmechanismen ablaufen [Ozturk u.a., 1990]. Wasser dringt durch die Polymermembran in das Innere der festen Zubereitung und löst den Arzneistoff. Die Arzneistoffmoleküle diffundieren entweder durch den unlöslichen Film, durch wasser-gefüllte Poren oder der Transport erfolgt aufgrund osmotischer Effekte (Abbildung 2.9).

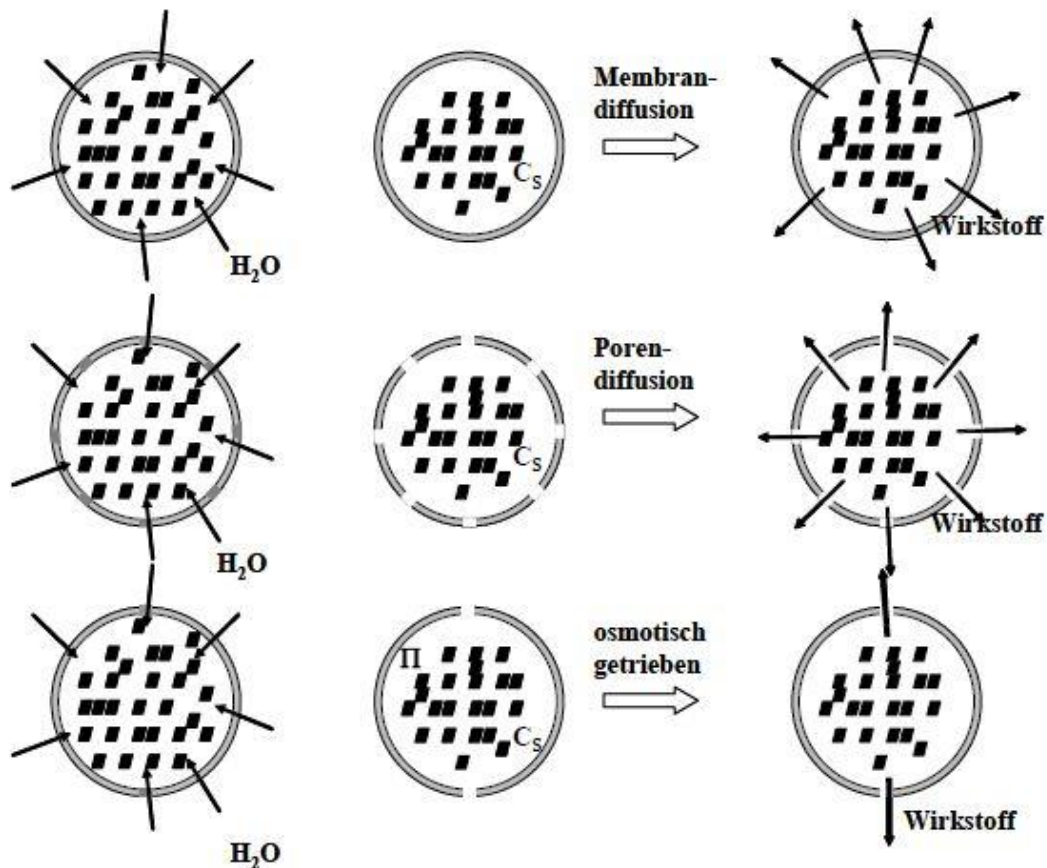


Abbildung 2.9: Freisetzungsmechanismen aus überzogenen Darreichungsformen nach Ozturk (1990)

Der Arzneistofftransport aus Pellets durch eine homogene und im Freisetzungsmedium unlösliche Membran ist diffusionskontrolliert und kann mit dem Gesetz von Noyes-Whitney beschrieben werden. Durch das Einsetzen des 1. Fickschen Diffusionsgesetzes ergibt sich die von Nernst und Brunner abgeleitete Beziehung (2.26):

$$\frac{dM_{api}}{dt} = \frac{D_m}{l_m} \cdot A(c_{sat} - c) \quad \text{mit} \quad D = \frac{k_B \cdot T}{6\pi \cdot \eta \cdot R} \quad (2.26)$$

$dM_{api}/dt$  ist die pro Zeiteinheit aufgelöste bzw. freigesetzte Arzneistoffmenge,  $D_m$  der

Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs in der Membran,  $A$  die Oberfläche der sich auflösenden Substanz,  $l_m$  die Dicke der Diffusionsgrenzschicht (Polymermembran),  $c_{sat}$  die Sättigungskonzentration und  $c$  die Konzentration des Arzneistoffes in der Lösung zu einer gegebenen Zeit. Der Diffusionskoeffizient  $D$  ergibt sich nach Einstein und wird mit den Größen der Boltzmann-Konstante  $k_B$ , Temperatur  $T$ , dynamischen Viskosität des Medium  $\eta$  und dem hydrodynamischen Radius  $R$  der diffundierenden Teilchen berechnet. Bei gegebenem Diffusionskoeffizienten begünstigen eine große Oberfläche, eine hohe Sättigungskonzentration bzw. ein großer Unterschied zwischen Sättigungskonzentration und erreichter Arzneistoffkonzentration im Lösungsmittel sowie eine geringe Diffusionsgrenzschicht die Auflösungsgeschwindigkeit.

Wenn Sink-Bedingungen ( $c < 0,2 \cdot c_{sat}$ ) und eine gesättigte Lösung im Inneren der Polymerhülle vorliegt, wird der Arzneistoff schnell freigesetzt [Lippold u.a., 1991]. Mit abnehmendem Konzentrationsgefälle verlangsamt sich die Diffusionsgeschwindigkeit und damit die Arzneistofffreisetzung und kommt beim Gleichgewicht zum Erliegen. Wenn die Arzneistofffreisetzung diffusionskontrolliert ist und damit nach dem 1. Fickschen Gesetz erfolgt, liegt ein Geschwindigkeitsgesetz 1. Ordnung vor.

Erfolgt die Freisetzung ausschließlich durch Porendiffusion des Arzneistoffs über poröse Membranen, die durch das Herauslösen wasserlöslicher Bestandteile (Porenbildner) entstanden sind, wird der Arzneistoff nach 1. Ordnung freigesetzt:

$$\frac{dM_{api}}{dt} = \frac{D_w}{l_m} \cdot A \cdot K \cdot \frac{\varepsilon_m}{\tau_m} \cdot c \quad (2.27)$$

$D_w$  ist der Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs in Wasser,  $K$  der Verteilungskoeffizient zwischen Poren- und Freisetzungsmittel,  $\varepsilon_m$  die Porosität und  $\tau_m$  die Tortuosität der Polymermembran. Voraussetzung für eine Freisetzung ist ein ausreichender Arzneistoffgehalt innerhalb der Formulierung, durch den die Sättigungskonzentration erreicht wird, und Sink-Bedingungen im Freisetzungsmittel. Die Poren in der Membran können durch Ausspülen von wasserlöslichen Komponenten aus dem Polymerfilm oder durch einen hohen hydrostatischen Druck bei der Wasseraufnahme gebildet werden.

Bei einer semipermeablen Polymermembran, die Poren enthält, erfolgt eine osmotisch getriebene Arzneistoffabgabe nach Gleichung 2.28:

$$\frac{dM_{api}}{dt} = \frac{A}{l_m} \cdot k_m \cdot \Delta\Pi \cdot c_{sat} \quad (2.28)$$

$k_m$  ist die Membranpermeabilität und  $\Delta\Pi$  die osmotische Druckdifferenz zwischen Pelletkern und dem Freisetzungsmittel. Solange im Inneren eine gesättigte Lösung der Formulierung enthalten ist, erfolgt die Freisetzung nach 0. Ordnung.

Neben den hier vorgestellten, idealen Freisetzungsmechanismen, die meist bei mit Polymeren überzogenen Pellets nebeneinander stattfinden [Frohoff-Hülsmann, 1999a], wurden in der Literatur komplexe Freisetzungsvorgänge aus überzogenen Pelletformulierungen untersucht und beschrieben [Andresen, 2001; Borgquist u.a., 2004; Frohoff-Hülsmann, 1999; Muschert u.a., 2009; Sadeghi u.a., 2000; Shao u.a., 2002; Tang u.a., 2000].

Die Freisetzungsrates ist stark von der Löslichkeit des Arzneistoffs abhängig [Borgquist u.a., 2004; Shao u.a., 2002]. Der Freisetzungsmechanismus wird durch die Veränderung der Pellet-Oberfläche [Tang u.a., 2000] und die Dicke des Filmüberzugs beeinflusst. Bei einem dünnen Polymerüberzug setzt der Arzneistoff eher durch Poren frei, die sich durch den hydrostatischen Druck bei der Wasseraufnahme bilden. Bei dickeren Polymerüberzügen wird die Freisetzung überwiegend durch Diffusion bestimmt [Sadeghi u.a., 2000]. Aber auch der Herstellungsprozess der überzogenen Darreichungsform [Andresen, 2001] sowie die Art und Konzentration der verwendeten Weichmacher und Porenbildner in den Filmüberzügen haben einen wesentlichen Einfluss auf die Freisetzungskinetik [Frohoff-Hülsmann u.a., 1999b; Muschert u.a., 2009].

### 2.8.1 Zeitgesetzte und Kurvenparametrisierung

Arzneistofffreisetzungen werden normalerweise in der kumulativen Form mit dem freigesetzten Arzneistoff-Anteil als Funktion der Zeit dargestellt. Mit dieser Darstellung lassen sich gewisse Anforderungen beurteilen, beispielsweise zu welchen Zeitpunkten 50% oder 90% freigesetzt worden sind. Durch das Anwenden von Funktionsgleichungen können Freisetzungen linearisiert und parametrisiert werden, um einen adäquaten Vergleich untereinander zu ermöglichen [Costa u. Lobo, 2001].

Bei einer Freisetzung nach 0. Ordnung (2.29) wird in gleichen Zeitspannen immer die gleiche Menge Arzneistoff gelöst, unabhängig von der Arzneistoffkonzentration.

$$M_{api} = k \cdot t \quad (2.29)$$

$M_{api}$  die ist freigesetzte Arzneistoffmenge,  $k$  die Geschwindigkeitskonstante und  $t$  die Zeitspanne. Die doppelt lineare Darstellung der kumulativ freigesetzten Natriumbenzoat-Menge  $c$  gegen die Zeit  $t$  liefert eine tendenzielle Aussage zur Geschwindigkeit der Freisetzung, erste Hinweise auf die kinetische Reaktionsordnung und auf eine Lagtime.

Bei einer Freisetzungskinetik 1. Ordnung (2.30) ist die Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs proportional zur noch verbleibenden Arzneistoffmenge und nimmt mit zunehmender Freisetzungsdauer ab.

$$M_{api} = M_{api,0} \cdot (1 - e^{-k_1 t}) \quad (2.30)$$

$M_{api,0}$  ist die ursprünglich enthaltene Arzneistoffmenge (Dosis) und  $k_1$  die Geschwindigkeitskonstante der Freisetzung 1. Ordnung. Die Auftragung des natürlichen Logarithmus der nicht freigesetzten Menge ( $M_{api,0} - M_{api}$ ) gegen die Zeit liefert über den Betrag des Anstiegs der Geraden einen kinetischen Parameter der Freisetzungsgeschwindigkeit für eine Kinetik erster Ordnung (Sigma-Minus-Plot).

Das Quadratwurzelgesetz (2.31) wird hauptsächlich zur Beschreibung der Freisetzungskinetik aus Matrix-Formulierungen verwendet [Dredán u.a., 1996]. Die Darstellung der freigesetzten Menge gegen die Quadratwurzel aus der Zeit liefert über den Anstieg der Geraden einen kinetischen Parameter der Freisetzungsgeschwindigkeit.

$$M_{api} = k \cdot t^{1/2} \quad (2.31)$$

Im Kubikwurzelgesetz (2.32) nach Hixson und Crowell werden neben dem Transport durch die Diffusionsschicht auch die Abnahme der Partikelgröße und damit die Reduzierung der für den Auflösungsvorgang zur Verfügung stehenden Oberfläche während der Auflösung berücksichtigt. Diese Gesetzmäßigkeit geht von einer einheitlichen Partikelgröße bzw. der Auflösung eines einzelnen Partikels aus.

$$M_{api,0}^{1/3} - M_{api}^{1/3} = k \cdot t \quad (2.32)$$

Die Darstellung der Differenz der Kubikwurzel der freigesetzten Menge von der Gesamtdosis gegen die Zeit  $t$  liefert über den Anstieg der Geraden einen kinetischen Parameter der Freisetzungsgeschwindigkeit. Thoma und Ziegler (1998) stellten bei ihren Untersuchungen fest, dass diese Freisetzungskinetik für Pellets, die mit im Freisetzungsmedium unlöslichen Filmüberzügen beschichtet wurden, nicht geeignet ist. Die Pellets lösen sich nicht auf, die unlöslichen Überzüge quellen und verändern dadurch die Partikelgröße nur geringfügig.

Einfache Funktionen wie Zeitgesetze nullter und erster Ordnung sowie das Quadratwurzel- und das Kubikwurzelgesetz benötigen nur einen Parameter und lassen sich deshalb auch nur für einen Kurventyp anwenden. Die RRSB-Funktion (2.33), im englischen Sprachraum auch häufig als Weibull-Funktion bezeichnet, verfügt über zwei Parameter. Die ursprünglich zur Beschreibung statistischer Verteilungen aufgestellte Funktion [Weibull, 1951] wurde erstmals von Langenbucher (1972) für die empirische Beschreibung von Freisetzungsgraphen diskutiert und bietet durch die binäre Parametrisierung Vorteile beim Auswerten und Vergleichen von Freisetzungskurven [Costa u. Lobo, 2001; Jørgensen u. Jacobsen, 1992; Thoma u. Ziegler, 1998; Wolf, 1997]. Der Skalierungsparameter  $a$  entspricht formal dem Reziprokewert der Geschwindigkeits-

konstanten und beschreibt die Zeitabhängigkeit des Auflösungsvorgangs. Der Formparameter  $b$  beschreibt den Verlauf der Freisetzungskurve: exponentiell und einphasig ( $b = 1$ ), ansteigend sigmoidal und mehrphasig ( $b > 1$ ), oder steiler ansteigend als mit der rein exponentiellen Form und ebenfalls mit mehrphasigem Verlauf ( $b < 1$ ). Die Parameter lassen sich durch eine doppelt logarithmische Transformation (2.35) linearisieren:

$$M_{api} = M_{api,0} \left( 1 - e^{-\frac{t^b}{a}} \right) \quad (2.33)$$

$$\ln \left( 1 - \frac{M_{api}}{M_{api,0}} \right) = -\frac{t^b}{a} \quad (2.34)$$

$$\ln \left( -\ln \left( 1 - \frac{M_{api}}{M_{api,0}} \right) \right) = b \ln(t) - \ln a \quad (2.35)$$

Der Ausdruck auf der linken Seite in Gleichung 2.35 wird als y-Wert und  $\ln(t)$  als x-Wert eingesetzt. Die Steigung der Regressionsgeraden entspricht dann dem Formparameter  $b$  und der Schnittpunkt mit der Ordinate ist der negative natürliche Logarithmus vom Skalierungsparameter  $a$ .

Die RRSB-Funktion ist sehr sensitiv bei Abweichungen im Bereich von 0% bis 100% freigesetzter Arzneistoffmenge. Jørgensen u. Jacobsen (1992) empfehlen deshalb, die Regressionsgerade mit Werten zwischen 10% und 90% freigesetztem Arzneistoff zu bilden, um eine bessere Vergleichbarkeit im relevanten Freisetzungsbereich zu ermöglichen.

## 2.9 Entwicklung und Struktur einer statistischen Versuchsplanung

### 2.9.1 Nomenklatur

Die statistische Versuchsplanung setzt sich aus folgenden Bestandteilen zusammen:

**Faktor:** jede die Ausbeute, Qualität oder Kosten eines Produktes beeinflussende Größe. Differenzierung in quantitative Faktoren (in Zahlen ausdrückbar, wie zum Beispiel Druck, Temperatur, Konzentration) und qualitative Faktoren (nicht numerisch anzuordnen, zum Beispiel verschiedene Qualitäten des verwendeten Ausgangsstoffes). Darstellung im Versuchsplan durch große Buchstaben.

**Niveau:** numerische Größe eines quantitativen Faktors oder willkürliche Zuordnung bei einem qualitativen Faktor. Es müssen mindestens zwei Niveaus definiert werden - das obere und das untere Niveau. Darstellung im Versuchsplan durch "+" für das obere Niveau und "-" für das untere Niveau.

**Effekt:** Wirkung des Einflusses eines Faktors auf das Produkt. Bewertung der Versuchs-

ergebnisse entweder durch eine numerische Skalierung oder nach subjektiven Bewertungskriterien, wenn objektive Testmethoden nicht verfügbar sind.

**Wechselwirkungen:** Synergieeffekte von mehreren Faktoren, die ein überadditives Ergebnis bewirken.

Das Design der statistischen Versuchsplanung wird mit  $x^y$  angegeben, dabei steht x für die Anzahl der Niveaus und y für die Anzahl der Faktoren. Durch die Potenzierung erhält man die Anzahl der maximal notwendigen Versuche zur Durchführung des Designs.

$2^3$  – drei Faktoren auf zwei Niveaus, Anzahl der Versuche 8

$3^3$  – drei Faktoren auf drei Niveaus, Anzahl der Versuche 27

Für die statistischen Versuchsplanungen zur Prozessoptimierung des Pelletcoatings wird ein  $2^3$  Design gewählt. Dieses Design generiert ein Maximum an Informationen bei einem Minimum an Versuchen [Sonaglio u.a., 1995].

### 2.9.2 Schematische Darstellung des $2^3$ Designs

Für die Standardform bezeichnet man das obere Niveau des Faktors A mit dem kleinen Buchstaben a, für den Faktor B dann b und für den Faktor C ein c, die unteren Niveaus werden nicht gesondert bezeichnet. Wenn alle Faktoren auf dem jeweils unteren Niveau liegen, dann wird dies mit 1 hinterlegt. Die Standardform der Versuchskombinationen bildet man, indem man beginnend von allen Faktoren auf dem unteren Niveau die Faktoren in der alphabetischen Reihenfolge mit den bereits angeschriebenen Kombinationen multipliziert. Die Standardform wird nicht als Reihenfolge der Versuchsdurchführung verwendet, da dadurch systematische Fehler entstehen können. Das Niveau der Wechselwirkungen wird durch die Multiplikation der Vorzeichen der entsprechenden Faktoren erhalten.

Tabelle 2.1: Niveau der Faktoren und Wechselwirkungen im  $2^3$  Design

Standardform	Niveau der Faktoren			Niveau der Wechselwirkungen			
	A	B	C	AB	AC	BC	ABC
1	-	-	-	+	+	+	-
a	+	-	-	-	-	+	+
b	-	+	-	-	+	-	+
ab	+	+	-	+	-	-	-
c	-	-	+	+	-	-	+
ac	+	-	+	-	+	-	-
bc	-	+	+	-	-	+	-
abc	+	+	+	+	+	+	+

### 2.9.3 Berechnung der Effekte und Wechselwirkungen

Die Versuchsplanung  $2^3$  kann man symmetrisch als Würfel darstellen (Abbildung 2.10). Der Effekt des Faktors A wird als Differenz aus den arithmetischen Mitteln der beim oberen und unteren Niveau von A ausgeführten Versuche definiert. Die rechte Würfel­fläche umfasst alle Kombinationen mit A auf oberem Niveau und die linke Würfel­fläche alle Kombinationen mit A auf unterem Niveau. Analoges gilt oben und unten für den Faktor B sowie bei der rückwärtigen und vorderen Würfel­fläche für C.

$$A = \frac{1}{4} \left[ (a + ab + ac + abc) - ((1) + b + c + bc) \right] \quad (2.36)$$

$$B = \frac{1}{4} \left[ (b + ab + bc + abc) - ((1) + a + c + ac) \right] \quad (2.37)$$

$$C = \frac{1}{4} \left[ (c + ac + bc + abc) - ((1) + a + b + ab) \right] \quad (2.38)$$

Die Wechselwirkung der Faktoren erhält man aus der Subtraktion der Diagonalsummen, welche aus Symmetriegründen zweimal halbiert werden müssen.

$$AB = \frac{1}{4} \left[ ((1) + c + ab + abc) - (a + b + ac + bc) \right] \quad (2.39)$$

$$AC = \frac{1}{4} \left[ ((1) + b + ac + abc) - (a + c + ab + bc) \right] \quad (2.40)$$

$$BC = \frac{1}{4} \left[ ((1) + a + bc + abc) - (b + c + ab + ac) \right] \quad (2.41)$$

$$ABC = \frac{1}{4} \left[ (a + b + c + abc) - ((-1) + ab + ac + bc) \right] \quad (2.42)$$

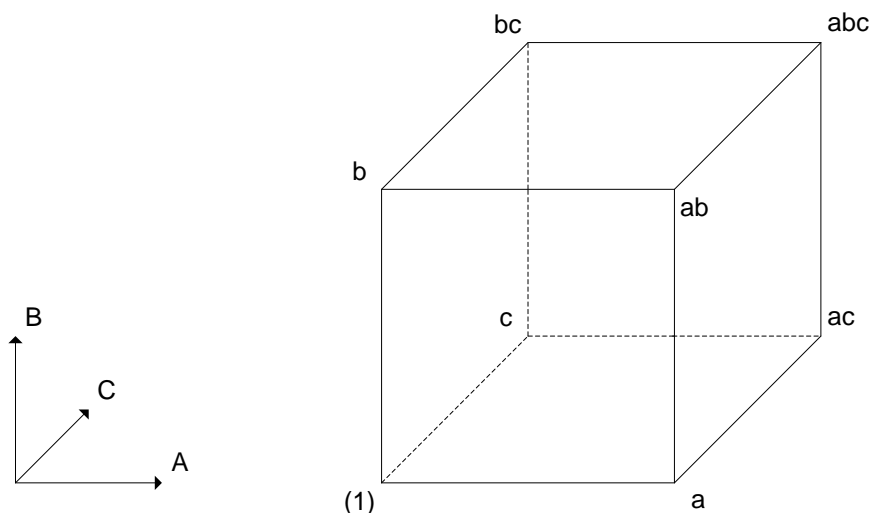


Abbildung 2.10: symmetrische Darstellung des  $2^3$  Designs

Die erhaltenen Effekte und Wechselwirkungen müssen auf Signifikanz geprüft werden, da die übliche Streuung der Versuchsergebnisse in den gemessenen Zahlenwert eingeht. Die Prüfung erfolgt durch die Varianzanalyse. Durch den symmetrischen Aufbau der Versuchskombinationen der statistischen Versuchsplanung wird eine Signifikanzprüfung erleichtert. Man nimmt an, dass der kleinste Effekt oder Wechselwirkung des Designs in Wahrheit 0 ist und die ermittelten Zahlenwerte auf den Versuchsfehler zurückzuführen sind. Jeder Zahlenwert des vierfachen Effekts der Versuchskombinationen wird quadriert und durch die Anzahl der Versuche ( $n=8$  bei einem  $2^3$  Design) dividiert, damit erhält man die Quadratsumme [QS] des Effektes. Der kleinste Wert für die Quadratsumme der Effekte wird zur Berechnung der Prüfgröße  $S$  (Signifikanzgröße) mit dem Tabellenwert Faktor  $F$  (Prüfgröße zur Bestimmung der Varianz) multipliziert. Für  $n=1$  entspricht  $F=161$ . Wenn  $QS > S$  ist, dann ist der Effekt oder die Wechselwirkung zu 95% signifikant. Falls  $QS \leq S$  ist, kann der Effekt durch zufällige Einflüsse bedingt sein und die Wirkung dieses Effekts mit dieser Versuchsanordnung nicht nachgewiesen werden.



## 3 Materialien und Methoden

### 3.1 Substanzen

#### 3.1.1 Natriumbenzoat

Natriumbenzoat ist das Natriumsalz der Benzoesäure. Der weiße, kristalline und hygroskopische Feststoff mit einer Dichte von  $1,44 \text{ g/cm}^3$  ist sehr gut in Wasser löslich ( $570 \text{ g/l}$  bei  $20^\circ\text{C}$ ) [EAB, 2001] und wird als schwaches Konservierungsmittel mit der Bezeichnung E211 in der E-Liste verwendet. Dabei ist die Wirksamkeit bereits im undissoziierten Zustand gegeben [Schmidt, 1999]. Natriumbenzoat wurde erfolgreich in bei symptomatischen Behandlungen von seltenen und angeborenen Stoffwechselstörungen wie nicht-ketotische Hyperglycinämie [Hamosh u.a., 1992; van Hove u.a. 1995], Hyperammonämie [Green u.a., 1983] und Hyperargininemia [Qureshi u.a., 1984] angewendet. Für eine erfolgreiche Behandlung sind hohe Dosen ( $250\text{-}700 \text{ mg / Tag}$  pro  $\text{kg}$  Körpergewicht) notwendig. In der Leber konjugiert Benzoat mit Glycin und bildet Hippurat, das effizient im Urin ausgeschieden wird.

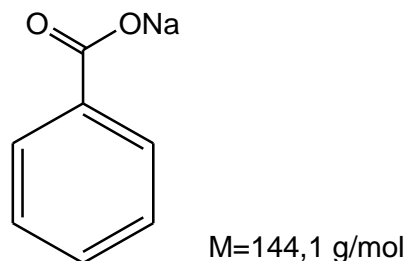


Abbildung 3.1: Strukturformel Natriumbenzoat

#### 3.1.2 Inerte Pellets: Cellets<sup>®</sup> 200

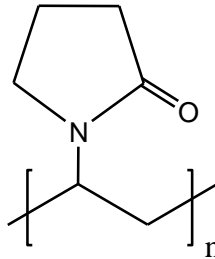
Cellets<sup>®</sup> 200 sind ein Marktprodukt der IPC Process-Center GmbH & Co. KG, bestehen aus mikrokristalliner Cellulose, besitzen eine Partikelgröße zwischen  $200$  und  $355 \mu\text{m}$  und werden in der Wirbelschicht hergestellt. Die nahezu einheitliche runde Form und die homogene Oberfläche gewährleisten ein gleichmäßiges Auftragen der Coatingsuspension, was für eine kontrollierte Freisetzung von großer Bedeutung ist. Die hohe mechanische Festigkeit der Cellets<sup>®</sup> 200 sowie die Wasserunlöslichkeit begünstigen den Einsatz beim Wirbelschichtcoating.

### 3.1.3 Hilfsstoffe für Überzüge

#### Polyvinylpyrrolidon: Kollidon® 25

Unter dem Handelsnamen Kollidon® 25 wird Polyvinylpyrrolidon (PVP) als Filmbildner und Bindemittel von der BASF SE vertrieben. Das amorphe Pulver mit weißer bis hellgelber Farbe ist stark hygroskopisch und bis zu einem Mischungsanteil von 60% wasserlöslich. Mit steigendem PVP-Anteil in der Coatingflüssigkeit nimmt die Viskosität zu, bei mehr als 30% Anteil in der Coatingflüssigkeit verschlechtern sich, bedingt durch starke Klebrigkeit beim Lackauftrag, zunehmend die Verarbeitungseigenschaften. Das Auftragen von zu großen PVP-Mengen auf das Produkt kann dessen Lagerstabilität negativ beeinträchtigen, bedingt durch die höhere Wasseraufnahme in feuchter Atmosphäre [Bauer u.a., 1988].

Tabelle 3.1: Eigenschaften des hydrophilen Polymers Kollidon® 25

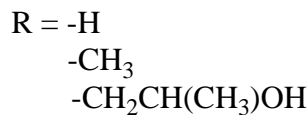
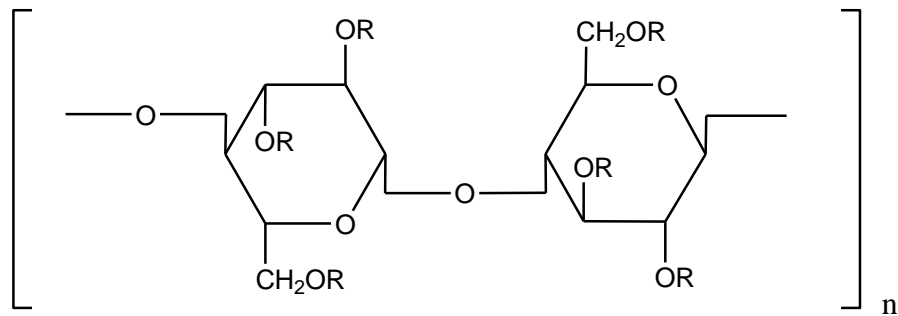
Kollidon® 25		
		
Eigenschaften	mittlere Molmasse	28.000-34.000 g/mol
	Dichte	1,175 g/cm <sup>3</sup>
	Viskosität	5 mPa·s (5%ige Lsg., 25°C)

#### Hydroxypropylmethylcellulose: Pharmacoat® 606

Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) ist ein hydrophiler Celluloseether mit Methyl- und Hydroxypropylgruppen. Die Substanz ist ein weißes bis weißgelbliches Pulver und im getrockneten Zustand hygroskopisch. Der Typ Pharmacoat® 606 von der HARKE Services GmbH ist im Wasser kolloidal löslich und wird als Bindemittel oder als Porenbildner in wasserunlöslichen Filmüberzügen verwendet [Gilligan u.a., 1991; Gunder u.a., 1995]. Der Celluloseether wird in heißem Wasser (80-90°C) suspendiert und dann unter Rühren abgekühlt. Beim Einbringen in kaltes Wasser neigt der Celluloseether durch starkes Aufquellen zum Verklumpen, während in der Hitze aufgrund der geringeren Hydratisierung das Verklumpen vermieden wird [Bauer u.a., 1988].

Tabelle 3.2: Eigenschaften des hydrophilen Polymers HPMC Pharmacoat® 606

**Pharmacoat® 606**



Zusammensetzung	Methoxylgehalt	28,0-30,0%
	Hydroxypropylgehalt	7,0-12,0%
Eigenschaften	mittlere Molmasse	29.400 g/mol
	Dichte	1,28 g/cm <sup>3</sup>
	Viskosität	4,8-7,2 mPa·s (2%ige Lsg., 20°C)

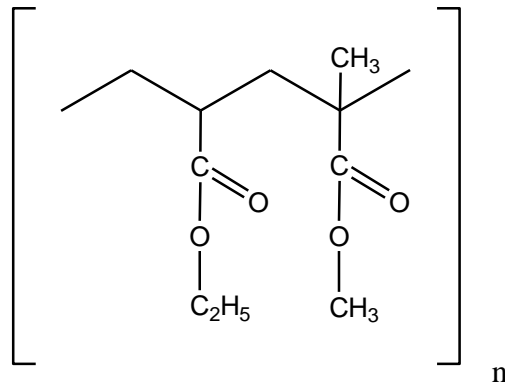
**Polyacrylate Dispersion 30%: Eudragit® NE 30 D**

Die von der Evonik Industries AG unter der Bezeichnung Eudragit® NE 30 D vertriebene weiße, milchige 30%ige Latex-Dispersion, wird durch Emulsionspolymerisation aus Methylmethacrylat und Ethylacrylat gewonnen und bildet wasserunlösliche Filme.

Die mittlere Molmasse des Polymers beträgt 750.000 und die Teilchengröße 100 nm. Aus dem Latex bilden sich ohne Weichmacherzusatz flexible Filme, die bei einer Reißfestigkeit von 8 N/mm<sup>2</sup> eine Reißdehnung von 600% zeigen. Im Wasser ist der Film quellbar und permeabel. Im Bereich von pH 1-8 ist die Permeabilität unabhängig vom pH-Wert. Um die Freigaberate bei Pellets bis zu 1 mm Durchmesser zu steuern, ist ein Auftrag von 5 bis 25% Lackrockensubstanz, bezogen auf das Kerngewicht, erforderlich. Durch Zusatz hydrophiler oder hydrophober Hilfsstoffe ist die Beeinflussung der Permeabilität nur eingeschränkt möglich, da die Effektivität der Zusätze in kleinen Mengen gering ist und sich bei höheren Zusatzmengen die Filmeigenschaften meist verschlechtern. Weichmachende Zusätze sind ebenfalls zu vermeiden. Eudragit® NE 30 D weist eine MFT von 5°C und eine Tg von -8°C auf [Bauer u.a., 1988].

Tabelle 3.3: Eigenschaften des Latex Eudragit® NE 30 D

**Eudragit® NE30 D**



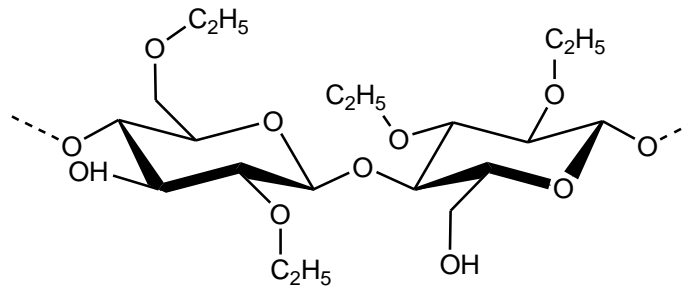
Zusammensetzung	Ethylacrylat : Methylmethacrylat	2:1
	Nonoxynol 100	1,5%
Eigenschaften	mittlere Molmasse	750.000 g/mol
	Dichte	1,04 g/cm <sup>3</sup>
	Feststoffgehalt	30%
	Viskosität der 30% Dispersion	2-20 mPa·s (20°C)

**Ethylcellulose: Surelease®**

Bei der wässrigen Pseudolatexdispersion Surelease® der Colorcon GmbH handelt es sich um eine Ethylcellulose-Dispersion, die als Überzugsmaterial zur Herstellung von peroralen Arzneiformen mit retardierter, diffusionskontrollierter Arzneistofffreisetzung eingesetzt wird [Sutter u.a., 1988]. Wasserunlösliche Ethylcellulose wird mit Ölsäure (Weichmacher) vermischt, aufgeschmolzen, extrudiert und anschließend unter Einwirkung hoher Scherkräfte und hohem Druck in Ammoniakwasser emulgiert. Das sich bildende Ammoniumoleat stabilisiert die Ethylcellulosepartikel. Wasserlösliche Hydroxypropylmethylcellulose wird als Porenbildner zugesetzt (Verhältnis zu Surelease 1:25). Die mittlere Teilchengröße der dispergierten Partikel beträgt 200 nm. Surelease hat eine MFT von 32°C [Mota, 2010].

Tabelle 3.4: Eigenschaften des Pseudolatex Surelease®

**Surelease®**



EAB Bezeichnung	Ethylcellulose-Disperion	
Zusammensetzung:	Ethylcellulose	25,0%
	Oleinsäure	2,3%
	mittelkettige Triglyceride	3,5%
	Hydroxypropylmethylcellulose	0,1%
Eigenschaften	Dichte	1,11 g/cm <sup>3</sup>
	Feststoffgehalt	25%

**Talkum**

Talkum ist ein pulverisiertes, hydratisiertes, natürliches vorkommendes Magnesiumsilikat mit geringen Anteilen an Aluminiumsilicat [EAB, 2011]. Das weiße bis grauweiße Pulver ist praktisch unlöslich in Wasser. Die Kristalle des Schichtsilikats bilden eine Blattstruktur, die einzelnen Talkumschichten sind elektrostatisch abgesättigt und mit den Nachbarschichten nur durch schwache Van-der-Waals-Kräfte verbunden. Dadurch können die Schichten leicht aufgespalten bzw. parallel verschoben werden. Aufgrund dieser Eigenschaft wird Talkum als Gleit- und Trennmittel verwendet [Bauer u.a., 1988]. Beim Polymer-Coating in der Wirbelschicht wird Talkum als effektives Trennmittel eingesetzt, um die Klebrigkeitsphase der Filmbildung zu überwinden [Wesseling u.a., 1999]. Bei der Tablettierung wird es als Schmier-, Gleit- und Fließregulierungsmittel eingesetzt [Schmidt, 1999].

**Magnesiumstearat**

Magnesiumstearat ist ein feines, leichtes, wasserunlösliches Pulver mit lipophilen Eigenschaften. In der Pharmaindustrie wird es als Gleit- und Schmiermittel beim Tablettieren und als Weichmacher für Polymerfilme eingesetzt.

### 3.1.4 Hilfsstoffe für Rotorpellets

#### Mikrokristalline Cellulose

Mikrokristalline Cellulose ist ein weißes und geruchloses Pulver, welches in Wasser unlöslich, jedoch quellungsfähig ist und eine relativ große Menge Wasser aufnehmen und halten kann. Cellulose ist das in der Natur am weitesten verbreitete Gerüst-Polysaccharid und kommt in Baumwolle und Flachs in fast reiner Form vor und ist in Holz zu etwa 50% enthalten [EAB, 2011]. Zum Einsatz kam Avicel® PH-101 der Firma FMC BioPolymer GmbH mit einer mittleren Partikelgröße von 50 µm.

### 3.1.5 Hilfsstoffe für die Tablettierung

Alle zur Tablettierung eingesetzten Substanzen in Tabelle 3.5 hatten EAB Qualität.

Tabelle 3.5: Substanzen zur Tablettierung

Substanz	Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	Markenname	Anwendung
Mikrokristalline Cellulose	1,5	Avicel® 200	Füllmittel, Zerfallshilfsmittel
Natrium-Carboxymethylcellulose	k.A.	Primojel®	Sprengmittel
α-Lactose-Monohydrat	1,5	Tablettose® 80	Füllstoff
Zinkstearat	1,1	-	Schmiermittel
Aerosil	2,2	Aerosil® 200	Fließmittel

### 3.2 Herstellungsmethoden

#### 3.2.1 Batch-Labor-Wirbelschichtapparat mit Coating-Einsatz und Wurster-Technik

Die kommerzielle Wirbelschichtapparatur GPCG 1.1 der Firma Glatt Systemtechnik GmbH ist für den Labormaßstab konzipiert und für Chargengröße bis maximal 1 kg ausgelegt. Die Laboranlage wird zur Agglomeration, Granulation, Coating und Pelletierung von Feststoffen im Batch-Betrieb eingesetzt. Die Abbildung 3.2 zeigt ein Schema der Versuchsanlage für Coatingbetrieb.

Im Geräteunterteil befindet sich der Steuerschrank mit der Stromversorgung für die Anlage. Im Arbeitsturm wird der modulare Wirbelschichtkammer-Einsatz eingebaut. Die Anlage kann wahlweise mit einem Coating-Einsatz (Bottom-Spray-Verfahren mit Wurster-Rohr) oder einem Pelletier-Einsatz ausgerüstet werden.

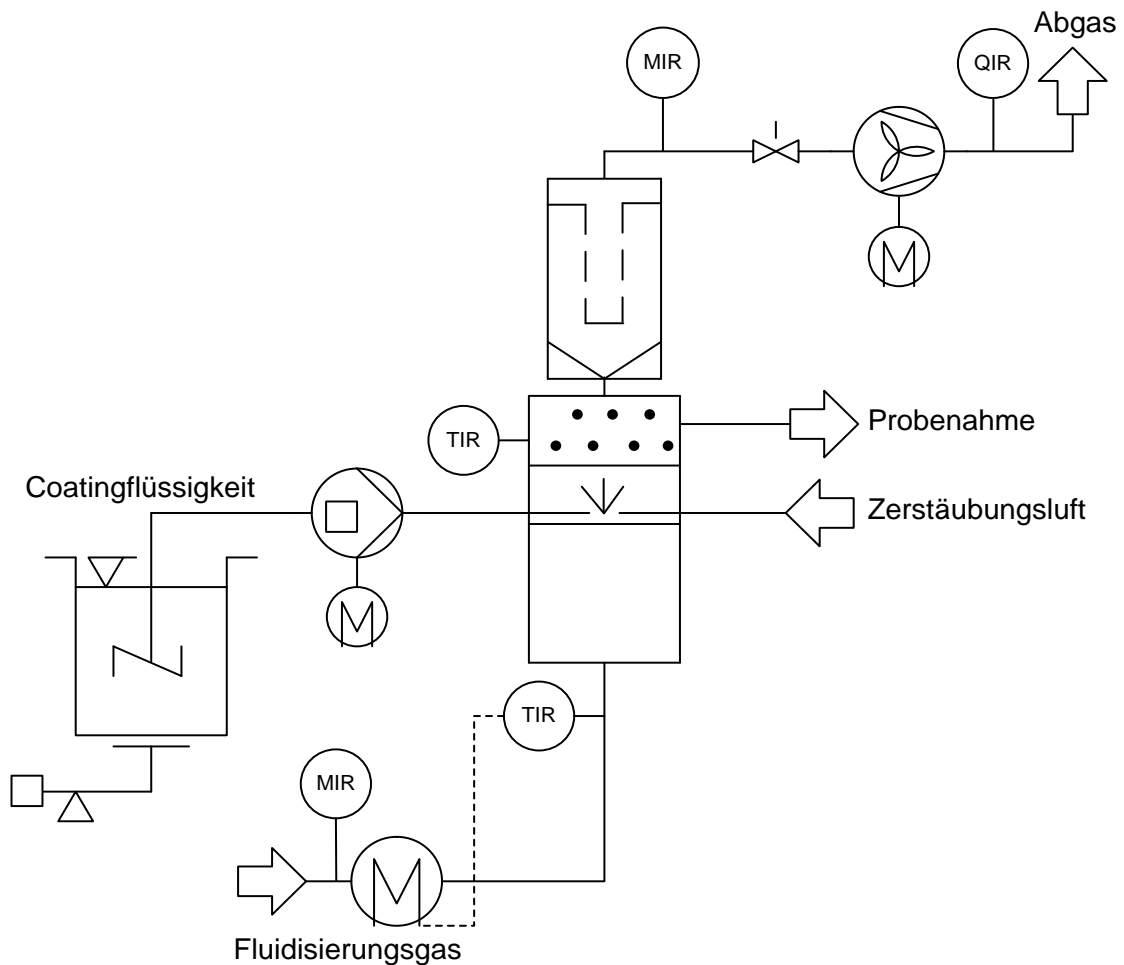


Abbildung 3.2: Schema der Wirbelschicht-Versuchsanlage mit Coating-Einsatz

Durch einen Ventilator wird Umgebungsluft angesaugt und in einem Vorfilter gereinigt. Ein mehrstufiger Elektroheizer reguliert die Zulufttemperatur mit einer Heizleistung von

3,96 kW. Die Steuerung der Temperatur erfolgt über ein in der Anströmkammer befindliches Thermoelement, welches den Ist-Wert der Regelung erfasst. Durch eine elektrisch stufenlose Abluftklappe, welche sich vor dem Ventilator befindet, wird der Zuluftvolumenstrom in der Anlage gesteuert. Nachdem die Luft die Wirbelkammer passiert hat, wird sie durch einen oberhalb der Kammer angeordneten Doppelkammer-Textilfilter gereinigt. Feine Partikel bis 10  $\mu\text{m}$  werden aus der Fluidisierluft abgeschieden und in der Prozesskammer zurückgehalten. Die Textilfilter werden mittels Pneumatikzylinder in festen Zeitintervallen asynchron abgerüttelt. Das alternierende Abrütteln hat keinen merklichen Einfluss auf die Stabilität des Wirbelschichtprozesses und den Sprühvorgang. Anschließend ist ein weiterer Kassettenfilter angeordnet, welcher Feinstpartikel aus der Abluft abscheidet.



Abbildung 3.3: Aufbau Versuchsanlage GPCG 1.1. Coating-Einsatz

Die modulare Wirbelkammer kann über eine pneumatische Absenkvorrichtung von der Anströmkammer gelöst, zur Befüllung heraus geschwenkt und zur vollständigen Entleerung um 180 Grad gekippt werden.

Die Coatingflüssigkeit wird mit einer Zweistoffdüse der Firma Düsen-Schlick GmbH eingedüst (Abbildung 3.4). Über den Sprühdruk kann die Tröpfchengröße der eingedüsten Flüssigkeit variiert werden. Mit der Düsenkappe lässt sich der Sprühkegel geringfügig verändern. Eine stufenweise einstellbare Schlauchpumpe steuert den Volumen- bzw. Massenstrom der eingedüsten Flüssigkeit. Die maximale Förderleistung der Pumpe beträgt 53 ml/min bei einem Schlauchinnendurchmesser von 4,8 mm. Die



manuelle Bestimmung der Fördermenge erfolgt gravimetrisch mit der Waage PM16-N der Firma Mettler Toledo AG (Maximallast: 16.000 g, e = 1 g, d= 0,1 g).

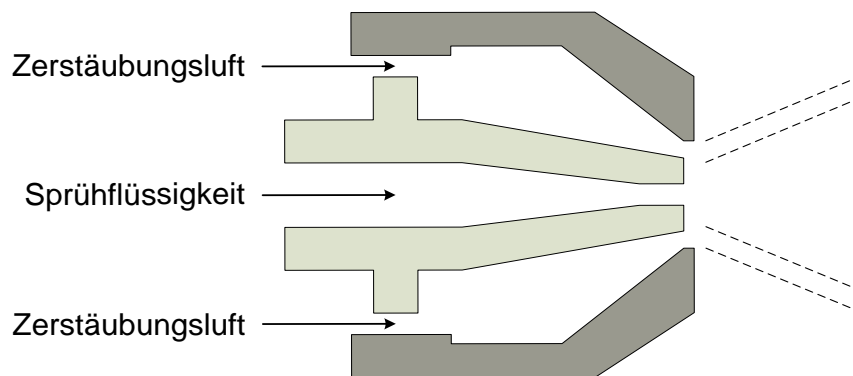


Abbildung 3.4: Schematischer Aufbau einer Zweistoffdüse

Die Steuerung und Erfassung der Prozessparameter erfolgt über das Bedienpult der Laboranlage; dabei werden folgende Parameter erfasst: Zuluftvolumenstrom, Produkt- und Zulufttemperatur, Sprühdruck, Schicht-, Boden- und Filterdruckverlust.

Die konische Wirbelkammer für den Coatingeinsatz hat im unteren Bereich einen Durchmesser von 138 mm und einen oberen Durchmesser von 304 mm. Die Höhe der Wirbelkammer beträgt 565 mm. Durch die Querschnittsvergrößerung der Prozesskammer im Bereich der Entspannungszone verlangsamt sich die Fluidisierluft, und das Produkt kann in Richtung des Anströmbodens zurück in die Coatingzone fallen. Ein perforierter Anströmboden grenzt den Wirbelschichtbereich von der Anströmkammer ab. Damit kein Produkt in die Anströmkammer gelangt, ist ein 100 µm Lochsieb zwischen Anströmboden und Anströmkammer installiert. Die Zweistoffdüse (Typ 970/0 S4, Schlick-Düsen GmbH) ragt von unten in das Wurster-Rohr hinein und besprüht das Produkt im Bottom-Spray-Verfahren.

In der Wirbelschichtkammer sind ein Stutzen zur Aufnahme eines Temperaturfühlers sowie eine Befestigung für den Druckausgleichsschlauch zur Messung der Schichtdruckdifferenz angebracht. Zur Prozessbeobachtung sind zwei Sichtfenster in die Kammer eingelassen. Für die Inprozesskontrolle ist ein Probenahmestutzen vorgesehen. Zur Probenahme wird ein Glasgefäß über eine Gummidichtung gasdicht mit dem Probenahmestutzen verbunden. Durch einen Federmechanismus wird die Entnahmeeinrichtung geöffnet und das Valve mit Produkt befüllt. Bei Undichtigkeiten würde durch den Probenahmestutzen ein Luftstrom gesaugt werden, da sich die gesamte Anlage im Unterdruck befindet. Dieser Luftstrom hätte innerhalb der Probenahmeöffnung eine klassierende Wirkung auf die entnommene Probe und würde die Inprozesskontrolle verfälschen.

### 3.2.2 Batch-Labor-Wirbelschichtapparat mit Rotor-Einsatz zur Pelletherstellung

Der Rotoreinsatz zum Pelletieren besteht aus zwei Teilen (Abbildung 3.6). Zum einen aus der konischen Prozesskammer, welche an der drehbaren Absenkvorrichtung befestigt ist und zum anderen aus dem zylindrischen Entspannungsgehäuse. Die Prozesskammer hat einen unteren Durchmesser 140 mm und einen oberen Durchmesser von 300 mm. In der Kammer befindet sich die Rotorscheibe, verschraubt mit einer höhenverstellbaren Antriebseinheit, welche manuell über ein Handrad einstellbar ist. In die tangential eingeschweißte Düsenplatte wird die Zweistoffdüse (Typ 970/0 S4, Schlick-Düsen GmbH) eingebaut, die Einbautiefe der Sprühdüse kann im Bereich 10-30 mm variiert werden. Für die Inprozesskontrolle ist ein Probenahmestutzen eingelassen. Für die Probenahme wird für einen kurzen Zeitraum einen Metallstab mit einer Kerbe in das tangentiale Wirbelbett eingeführt und dabei Probematerial aufgenommen (Abbildung 3.7). Das Entspannungsgehäuse besitzt zwei Sichtfenster zur Beobachtung des Prozesses, einen Stutzen für den Temperaturfühler und eine Befestigung für den Druckausgleichsschlauch zur Druckdifferenz Bestimmung.

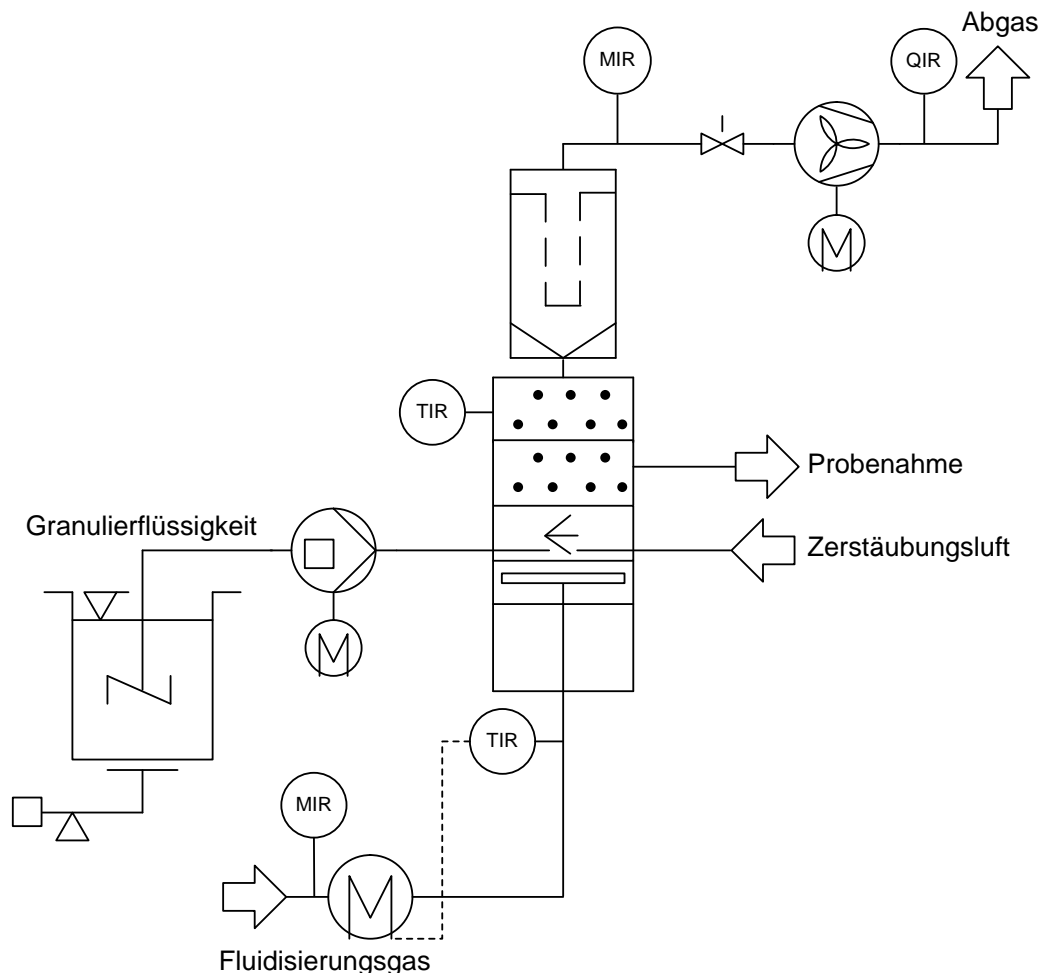


Abbildung 3.5: Schema der Wirbelschicht-Versuchsanlage mit Rotor-Einsatz



Abbildung 3.6: Aufbau Versuchsanlage GPCG 1.1. Rotor-Einsatz



Abbildung 3.7: Aufbau Prozesskammer Pelletieren

### 3.2.3 Tablettenpresse zur Herstellung multipartikulärer Tabletten

Die Rundläuferpresse Universal Perfekta II der Firma Fette GmbH besteht aus einem zylindrischen massiven Gehäuse, das Motor und Matrizen Tisch sowie folgende Bauteile enthält: ein fest montierter Füllschuh, ein Druckrollenpaar (1), eine Ober- und Unterstempelgleitbahn (2), Ober- und Unterstempeln (3 u. 6) und eine Rutsche (Abbildung 3.8). Der Matrizen Tisch (5) enthält die Matrizen (4) mit einer Bohrung entsprechend dem Tablettendurchmesser. Die Ober- und Unterstempel werden durch Bewegung auf den jeweiligen Gleitbahnen gehoben und gesenkt, und zwar mit derselben Geschwindigkeit wie die Rotation des Matrizen tisches. Dadurch werden die Matrizen nacheinander zum Füllschuh gedreht und mit Pressmischung gefüllt (Füllen). Die Verdichtung durch Ober- und Unterstempel erfolgt mit jeweils konstantem Pressdruck, der über zwei Druckrollen geregelt wird (Pressen). Durch Anheben des Unterstempels bis knapp über den Matrizen Tisch wird die Tablette ausgeworfen, von einem Abstreifer erfasst und über eine Rutsche in einen Auffangbehälter geleitet (Ausstoßen). Der Oberstempel befindet sich dabei außerhalb der Matrizenbohrung. Anschließend wird der Unterstempel wieder auf das geforderte Niveau der Füllung abgesenkt, neue Pressmischung eingefüllt und der Kreislauf beginnt von vorn.

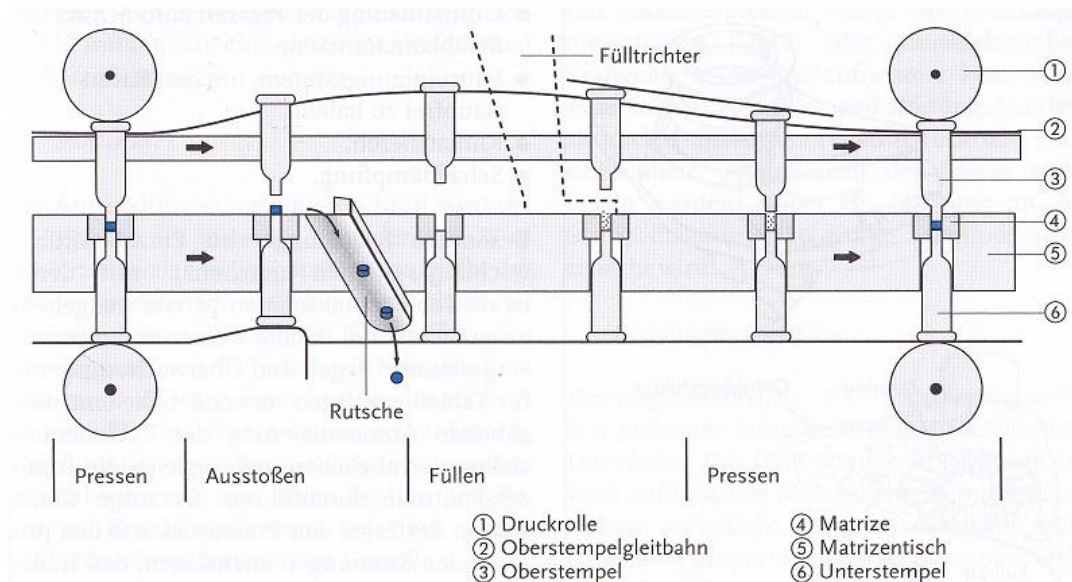


Abbildung 3.8: Schematische Darstellung des Pressvorgangs auf der Universal Perfekta II nach Bauer u.a. (2002)

Die schematische Darstellung ist auf die vier charakteristischen Positionen eines Umlaufs des Matrizen tisches abstrahiert. Real gibt es auf dem rotierenden Matrizen Tisch so viele Stationen, wie die Maschine Matrizen und Stempelpaare besitzt. Die Universal Perfekta II verfügt über 24 Matrizen und Stempelpaare, pro Umlauf wird von jedem Stempelpaar eine Tablette verpresst.

### 3.3 Prüfmethoden

#### 3.3.1 Restfeuchte

Die Bestimmung der Restfeuchte erfolgt mit dem HG 53 Halogen Moisture Analyzer der Firma Mettler Toledo AG nach dem thermogravimetrischen Prinzip. Das Probengut wird auf die Wägeschale des Messgerätes gegeben und die Startmasse ermittelt. Anschließend trocknet ein Halogenstrahler die Probe. Der resultierende Gewichtsverlust wird kontinuierlich gemessen und als Feuchtegehalt ausgewertet. Das Abschaltkriterium der Trocknungswaage ist ein Massenverlust von weniger 1,0 mg innerhalb von 30 Sekunden, danach wird die Wägung beendet und der Masseverlust berechnet.

#### 3.3.2 Partikelgrößenanalysator

Die Partikelgröße und -form wird mit dem Messgerät Camsizer der Firma Retsch GmbH & Co. KG bestimmt. Die Funktionsweise des Gerätes basiert auf dem Messprinzip der digitalen, computergestützten Bildverarbeitung [Henk, 2009]. Der Camsizer verfügt über zwei hochauflösende Matrixkameras (Basic- und Zoomkamera) zur Bildaufnahme rieselfähiger Partikel in einem Größenbereich von 30  $\mu\text{m}$  bis 30 mm. Das Probengut wird über eine Vibrationsrinne kontinuierlich in den Messschacht transportiert. Die Probenzuführung über die Dosierrinne wird durch den Anteil der Projektionsflächen der Partikel am Gesamtbild geregelt. Im Messschacht beleuchtet die Lichtquelle die Partikel mit Parallellicht, der Schattenwurf wird auf einer Projektionsfläche gleichzeitig durch beide CCD-Kameras erfasst und analysiert. Maximal können 25 Bilder pro Sekunde vom Messgerät aufgenommen und ausgewertet werden. Die Basic-Kamera erfasst eine große Anzahl an Partikeln und gewährleistet eine hohe statistische Sicherheit. Die Zoom-Kamera registriert mit ihrer hohen Auflösung kleine Partikel bis minimal 30  $\mu\text{m}$ .

Die Partikel werden entsprechend ihrer Größe Klassen zugeordnet. Intern verfügt der Camsizer über 10.000 Messklassen, zur Ausgabe werden diese Messklassen in bis zu 50 Ausgabeklassen zusammengefasst. Die Klassengrenzen sind frei festlegbar. Bei der Bestimmung der Partikelgröße und Partikelform kommen verschiedene Algorithmen zur Anwendung, deren Grundlagen in der DIN 66141 beschrieben sind. Je nach Auswertung des Messsignals können nach Henk (2009) die ermittelten Partikelgrößenverteilungen voneinander abweichen. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde nach der Methode des flächengleichen Kreises und des entsprechenden Äquivalentdurchmessers ( $x_{area}$ ) ausgewertet, was besonders für sphärische Partikel geeignet ist [Heinicke u. Schwartz, 2006]. Zur Auswertung der gemessenen Partikelgrößen wird die anzahlbezogene Partikelgrößenverteilungsdichte ( $q_0$ ) nach ISO 9276-1 verwendet. Als Kenngröße für die Breite der Partikeldichteverteilung wird der Variationskoeffizient der mittleren Partikelgröße  $d_{m,0}$

ermittelt. Zum Vergleich der Partikelgrößen wird der Sauterdurchmesser  $d_{32}$  verwendet. Dieser Durchmesser wird hauptsächlich bei Vorgängen, die sich an der Teilchenoberfläche abspielen verwendet und ist damit zum Beschreiben von Wirbelschichtprozessen geeignet [Zimmermann, 1998]. Der Sauterdurchmesser entspricht dem Kugeldurchmesser eines monodispersen Kollektivs, welche das gleiche Gesamtvolumen  $V_{tot}$  und die gleiche Gesamtoberfläche  $A_{tot}$  wie das durch volumenäquivalente Kugeln idealisierte reale polydisperse Kollektiv hat [Uhlmann u. Mörl, 2000].

$$d_{32} = \frac{6 \cdot V_{tot}}{A_{tot}} \quad (3.1)$$

### 3.3.3 Schüttdichte

Das spezifische Schüttvolumen ist das Volumen einer Substanz mit interpartikulären und intrapartikulären Hohlräumen, bezogen auf die Masse. Zur Bestimmung des Schüttvolumens werden nach dem Europäischen Arzneibuch [EAB, 2011] 100 g Probengut in einen 250 ml Messzylinder ohne Verdichtung des Materials überführt und das Schüttvolumen bestimmt. Der Quotient aus Masse und Schüttvolumen ist die Schüttdichte:

$$\rho_{bulk} = \frac{m_{bulk}}{V_{bulk}} \quad [\rho_{bulk}] = g / ml \quad (3.2)$$

Die Schüttdichte beschreibt die Dichte eines Haufwerkes einschließlich aller vorhandenen Lufträume. Von großer technologischer Bedeutung ist sie für die volumetrische Dosierung bei Tablettiermaschinen und Kapselfüllmaschinen. Die Masse der entstehenden Tabletten und die Befüllung der Hartkapseln sind vom Matrizenvolumen und der Schüttdichte des betreffenden Materials abhängig [Bauer u.a., 2002].

### 3.3.4 Friabilität

Die Abriebfestigkeit von Pellets und Tabletten ist für den Wirbelschichtprozess, die Weiterverarbeitung zum pharmazeutischen Endprodukt und die Verpackung von großer Bedeutung. Bei Produkten mit potenten Arzneistoffen kann ein hoher Abrieb zu einem hohen Staubanteil führen, was eine toxische Gefährdung für das Personal und den Patienten darstellt. Zur Bestimmung des Abriebs von Pellets wird ein modifiziertes Verfahren nach Methode B des EAB verwendet [Wolf, 2011]. 10 g Probe werden eingewogen und in ein Schraubglas mit 50 äquivalenten Glasperlen (Durchmesser 5 mm je Glasperle) überführt. Das Schraubglas wird in einen Kubusmischer AR der Firma Erweka GmbH eingespannt und für 10 Minuten bei 40 U/min in eine 360-Grad-Rotation versetzt. Anschließend wird der komplette Inhalt des Schraubglases auf ein Sieb mit 1400 µm Maschenweite gegeben, um die Glasperlen und die Probe zu fraktionieren. Der

Durchgang (Pellets und eventuell Feinstpartikel vom Abrieb) wird auf ein Sieb mit 125 µm Maschenweite überführt und mit der Analysensiebmaschine der Firma Retsch für 5 min bei einer Amplitude 40 gerüttelt. Der Rückstand des Siebes wird ausgewogen und die Friabilität nach folgender Formel bestimmt:

$$\text{Friabilität} = \frac{(\text{Einwaage(Probe)} - \text{Auswaage(Probe)})}{\text{Einwaage(Probe)}} \cdot 100\% \quad (3.3)$$

### 3.3.5 Freisetzung

Die Freisetzungsuntersuchungen werden mit dem Dissolutionstester PTW II der Firma Pharma-Test Apparatebau GmbH durchgeführt. Die Apparatur ist mit sechs Analytikbehältern (Vessel) ausgestattet (Abbildung 3.9).

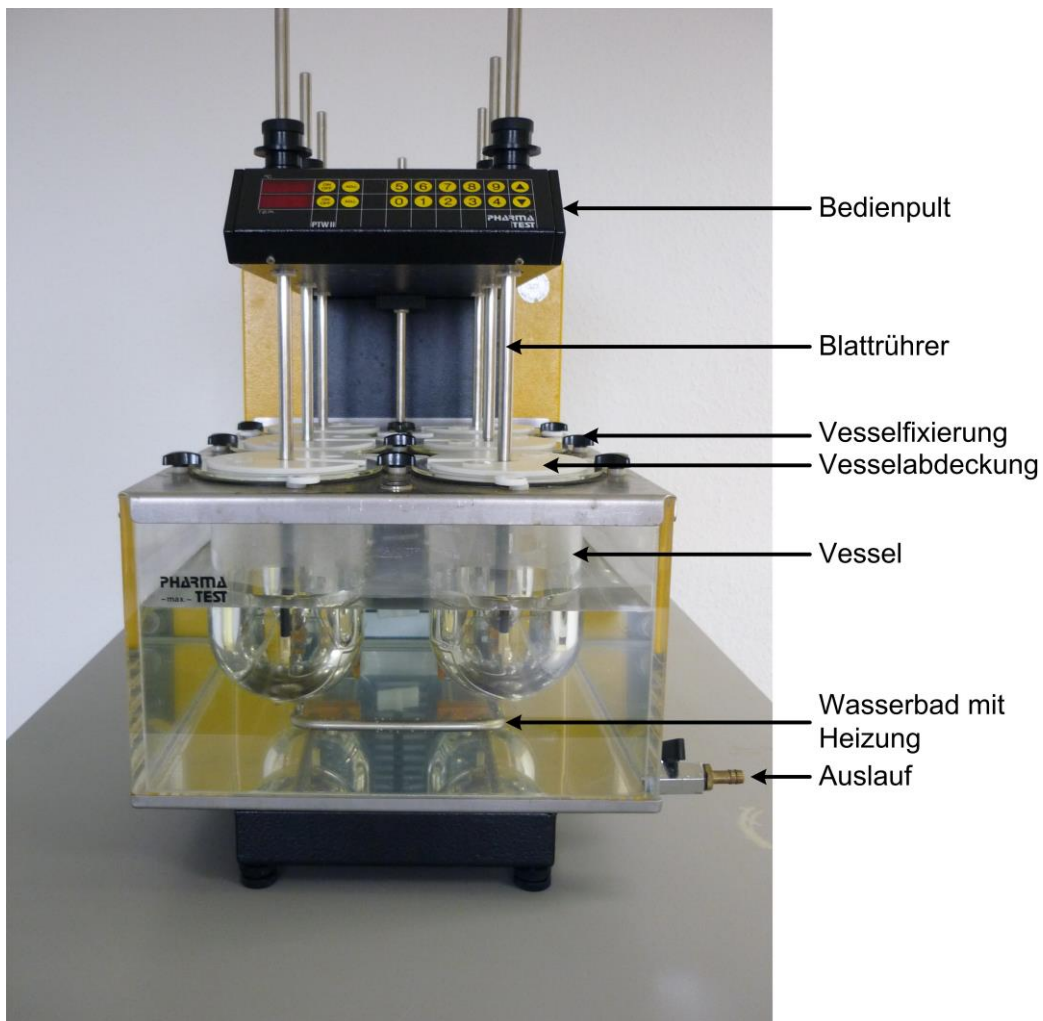


Abbildung 3.9: Dissolutionstester PTW II der Firma Pharma-Test Apparatebau GmbH

Eine definierte Probenmenge wird jeweils in einen Vessel überführt, der mit 1000 ml Freisetzungsmedium gefüllt ist, auf 37°C temperiert und mit 50 U/min durch einen Blattrührer gerührt wird. In definierten Zeitabständen werden je Vessel 10 ml Probe zur Prüfung entnommen, diese Menge wird durch frisches Freisetzungsmedium ersetzt. Die entnommenen Proben werden filtriert und mit dem UV/VIS-Einstrahl-Spektrometer Spekol 1300 der Firma Analytik Jena bei einer Wellenlänge von 220 nm mit einer Quarzküvette von 10 mm Schichtdicke vermessen. Aus der Absorption und der Kalibriergleichung wird die Freisetzung zu definierten Probenahmezeiten berechnet. Bei Erreichen einer Arzneistoff-Freisetzung von mehr als 95% wird die Freisetzungsuntersuchung beendet. Der Natriumbenzoat-Gehalt wird ermittelt, indem von jeder Charge eine definierte Probenmenge in einen 1000 ml Maßkolben überführt und mit gereinigtem Wasser aufgefüllt wird. Nach 24 Stunden Schütteln bei Raumtemperatur wird die freigesetzte Natriumbenzoat-Menge bestimmt.

### **3.3.6 Stereolichtmikroskop**

Das Stereomikroskop Stemi 2000-C von Zeiss Jena besitzt zwei getrennte Strahlengänge, dadurch wird das Bild für beide Augen aus unterschiedlichen Winkeln betrachtet und es entsteht ein räumlicher Bildeindruck [Henk, 2009]. Eine geeignete Probemenge wird auf die glatte Seite eines schwarzen Objektträgers gelegt und seitlich beleuchtet. Von den Pellets wird eine Nahaufnahme bei fünffacher Vergrößerung angefertigt.

### **3.3.7 Rasterelektronenmikroskop**

Das Rasterelektronenmikroskop (REM) Phenom von FEI Company wird zur Abbildung von Oberflächen genutzt. Ein gerichteter Elektronenstrahl, erzeugt von einer beheizten Kathode, rastert die Probenoberfläche ab und Wechselwirkungen der Elektronen mit dem Objekt werden dazu genutzt, ein Bild mit hoher Schärfentiefe zu erhalten. Der starke Vergrößerungseffekt entsteht dadurch, dass über dem Elektronenstrahl der Bildröhre ein stärkeres elektrisches Feld angelegt wird als über dem Strahl im Mikroskop. Um zu verhindern, dass sich das Präparat durch den Elektronenstrahl elektrisch auflädt, wird die gesamte Oberfläche mit einem dünnen Film einer leitenden Substanz (Gold-Palladium) bedampft.



### 3.4 Galenische Verfahren

#### 3.4.1 Coating von Cellets mit Natriumbenzoat ohne Polymer

Die unlöslichen und mechanisch festen Cellulose-Pellets wurden ohne weitere Hilfsstoffe in der Coatinglösung mit Natriumbenzoat überzogen. Vor dem Start des Coatingprozesses wurde die Wirbelschichtapparatur für 10 Minuten bei 90°C Zulufttemperatur vorgeheizt. Anschließend wurden 150 g Cellets (Ch. 09C008) mit 420 g Natriumbenzoat (1400 g Natriumbenzoat-Lösung 30%) überzogen. Die Prozessparameter sind in Tabelle 3.6 dargestellt

Tabelle 3.6: Prozessparameter Coating von Inertpellets mit Natriumbenzoat

Vorwärmphase	10 min
initiale Bettmasse	150 g
aufgetragene Coating-Suspension	1400 g
Feststoffanteil der Lösung	30 %
Zulufttemperatur	90 °C
Zuluftvolumenstrom	50 m <sup>3</sup> /h
Eindüsungsrate	20 g/min
Sprühdruck	1,9 bar
Produkttemperatur	42-45 °C

#### 3.4.2 Coating von Cellets mit Natriumbenzoat und nichtfunktionellem Polymer

##### Coating mit Natriumbenzoat, Polymer und Talkum in einem Schritt

Die Coatingflüssigkeiten zur Optimierung der Formulierung für den Natriumbenzoat-Auftrag setzte sich aus 30% (w/w) Natriumbenzoat und verschiedenen Mengen an Hilfsstoffzusätzen mit bis zu 3% PVP, 4% HPMC und 1,5% Talkum zusammen. Das Beladungsverhältnis von Überzug zu Kern wurde im Bereich von 2,8:1 bis 3,2:1, je nach Anteil des Hilfsstoff-Zusatzes in der Suspension variiert. Die Prozessparameter sind in Tabelle 3.6 dargestellt, der einzige veränderte Parameter ist der Feststoffanteil in der Suspension von 30-35,5%.

Um den Einfluss der Schichtdicke zu untersuchen, wurde auf 150 g Cellets (Ch. 09C008) eine Coatingsuspension mit 28% Natriumbenzoat, 1,5% PVP und 0,5% Talkum aufgetragen und das Überzugs-Kern-Verhältnis durch die Sprühdauer (12,5 min, 25 min, 50 min, 75 min) in einem Bereich von 0,5:1 bis 3:1 variiert (Tabelle 3.7). Das entspricht Auftragsmengen an Coatingsuspension von 250 bis 1500 g. Die Prozessparameter sind in Tabelle 3.6 dargestellt, der Feststoffanteil beträgt 30% und der Sprühdruck wurde auf

2,0 bar angehoben.

Tabelle 3.7: Rezepturen zur Untersuchung der Schichtdicke

Verhältnis Überzug-Kern	0,5:1		1:1	
	Menge [g]	Anteil [%]	Menge [g]	Anteil [%]
Natriumbenzoat	75,0	32,6	140,0	46,7
Mikrokristalline Cellulose	150,0	65,2	150,0	50,0
Polyvinylpyrrolidon	3,8	1,6	7,5	2,5
Talkum	1,3	0,5	2,5	0,8
$\Sigma$	230,0	100,0	300,0	100,0

Verhältnis Überzug-Kern	2:1		3:1	
	Menge [g]	Anteil [%]	Menge [g]	Anteil [%]
Natriumbenzoat	280,0	62,2	420,0	70,0
Mikrokristalline Cellulose	150,0	33,3	150,0	25,0
Polyvinylpyrrolidon	15,0	3,3	22,5	3,8
Talkum	5,0	1,1	7,5	1,3
$\Sigma$	450,0	100,0	600,0	100,0

Für die Versuche der statistischen Versuchsplanung wurden als Startermaterial 150 g Cellets (Ch. 09C008) verwendet und auf diese, aufbauend auf den Ergebnissen der Untersuchung der Schichtdicke, 1400 g einer 28%-Natriumbenzoat-Suspension aufgesprüht. Die theoretische Feststoffmenge in der Suspension beträgt 420 g (392 g Natriumbenzoat, 21 g PVP, 7 g Talkum). Die in Tabelle 3.8 dargestellten Prozessparameter wurden bei allen Versuchen konstant gehalten.

Tabelle 3.8: Konstante Prozessparameter beim Coatingprozess statistische Versuchsplanung

Vorwärmphase	10 min
initiale Bettmasse	150 g
aufgetragene Coating-Suspension	1400 g
Feststoffanteil in der Suspension	30 %
Zuluftvolumenstrom	50 m <sup>3</sup> /h

### Coatingprozess von Cellets mit Natriumbenzoat und Polymer in zwei Schritten

Im ersten Schritt wurden Natriumbenzoat-Cellets mit einem Überzug-Kern-Verhältnis von 3:1 analog zur statistischen Versuchsplanung hergestellt. Im zweiten Schritt wurde auf die Ansatzmenge von 225 g Natriumbenzoat-Pellets 800 g und 1600 g Coatingsuspension aufgetragen, die neben 10% Polymeranteil noch einen Zusatz von 1% Talkum als Anti-klebbemittel enthält. Die Prozessparameter der Coatingprozesse sind in Tabelle 3.9 dargestellt. Bezogen auf den zweiten Prozessschritt entsprechen die Auftragsmengen

einem Verhältnis Überzug-Kern von 0,39:1 und 0,75:1 (Tabelle 3.10 und Tabelle 3.11).

Tabelle 3.9: Prozessparameter für das Auftragen von Natriumbenzoat (1.Schritt) und der Polymere (2.Schritt)

	1. Schritt Natriumbenzoat	2. Schritt PVP / HPMC	
Vorwärmphase	10	10	min
initiale Bettmasse	150	225	g
aufgetragene Coating-Suspension	1400	800 / 1600	g
Feststoffanteil der Lösung	30	11	%
Zulufttemperatur	90	90	°C
Zuluftvolumenstrom	50	50	m <sup>3</sup> /h
Eindüsungsrate	20	10	g/min
Sprühdruck	1,9	1,9	bar

Tabelle 3.10: Rezeptur der mit HPMC überzogenen Natriumbenzoat-Cellets

Verhältnis Überzug-Kern	0,39:1		0,75:1	
	Menge [g]	Anteil [%]	Menge [g]	Anteil [%]
Mikrokristalline Cellulose	59,2	19,0	59,2	15,1
Natriumbenzoat	154,7	49,6	154,7	39,4
PVP	8,3	2,7	8,3	2,1
HPMC	80,0	25,6	160,0	40,8
Talkum	10,0	3,2	10,0	2,5
Σ	312,2	100,0	392,2	100,0

Tabelle 3.11: Rezeptur der mit PVP überzogenen Natriumbenzoat-Cellets

Verhältnis Überzug-Kern	0,39:1		0,75:1	
	Menge [g]	Anteil [%]	Menge [g]	Anteil [%]
Mikrokristalline Cellulose	59,2	19,0	59,2	15,1
Natriumbenzoat	154,7	49,6	154,7	39,4
PVP	88,3	28,3	168,3	42,9
Talkum	10,0	3,2	10,0	2,5
Σ	312,2	100,0	392,2	100,0

### 3.4.3 Coating von Cellets mit Natriumbenzoat und funktionellem Polymer in zwei Schritten

#### Eudragit NE

Für das Coating mit Eudragit NE wurden Cellets (Ch. 09C008) mit Natriumbenzoat wie in Tabelle 3.9 hergestellt (1. Schritt Natriumbenzoat). Diese Pellets wurden mit dem Polymer Eudragit NE mit Zusatz von Talkum im Verhältnis Überzug-Kern von 1:3 überzogen, so dass Produkte mit einem Eudragit NE-Anteil an den finalen Pellets von 23,3% realisiert wurden (Tabelle 3.12). Abschließend erfolgte die thermische Nachbehandlung zur endgültigen Koaleszenz der Polymertröpfchen und Ausbildung eines möglichst dichten, porenfreien und homogenen Films.

Tabelle 3.12: Rezeptur der mit Eudragit NE überzogenen Natriumbenzoat-Cellets für die statistische Versuchsplanung

	Menge [g]	Anteil [%]
Mikrokristalline Cellulose	59,2	17,2
Natriumbenzoat	154,7	45,0
Eudragit NE	80,1	23,3
Polyvinylpyrrolidon	8,3	2,4
Talkum	41,8	12,1
$\Sigma$	344,1	100,0

Bei dem gewählten 2<sup>3</sup>-Design der statistischen Versuchsplanung für das Eudragit-Coating in der Wirbelschicht mit Wurster-Rohr wurden die drei Faktoren Eindüsungsrate, Zuluftvolumenstrom und Tempverfahren variiert (Tabelle 3.13), alle anderen Prozessparameter wurden konstant gehalten (Tabelle 3.14).

Tabelle 3.13: Niveaus der Faktoren

Level	Faktor A Eindüsungsrate	Faktor B Zuluftvolumenstrom	Faktor C Tempern
(-)	4 g/min	60 m <sup>3</sup> /h	Klimaschrank (CCC)
(+)	6 g/min	90 m <sup>3</sup> /h	Wirbelschicht (FBC)

Für den Prozess des Temperns wurden zwei unterschiedliche Verfahren untersucht: beim Wirbelschichttempern (fluid bed curing, FBC) wurden die Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets direkt im Anschluss an den Sprühprozess über 30 Minuten bei einem Zuluftvolumenstrom von 50 m<sup>3</sup>/h und einer Zulufttemperatur von 35°C der Wärmebehandlung in der Wirbelschicht ausgesetzt. Die Pellets wurden während des gesamten Temperungsprozesses mit gereinigtem Wasser besprüht (Eindüsungsrate 4 g/min), um eine mechanische Belastung

der Pellets und Abrieb infolge interpartikulärer Reibung und Reibung an der Behälterwand zur reduzieren oder möglichst auszuschließen.

Tabelle 3.14: Prozessparameter für das Überziehen der Natriumbenzoat-Cellets mit Eudragit NE

Zulufttemperatur	30	°C
Produkttemperatur	23-28	°C
Sprühdruck	1,9	bar
Düsendurchmesser	1,0	mm
Lochplatte	Typ C	---
Einsatzhöhe Wurster-Rohr	20	mm

Beim Tempern in Klimaschrank (climate cabinet curing, CCC) wurden die überzogenen Pellets nach Prozessende auf einer Edelstahlhorde in dünner Schichtung (Höhe etwa 10 mm) gleichmäßig verteilt und über 24 Stunden im Klimaschrank bei 40°C und 20% relativer Luftfeuchte der Wärmebehandlung unterzogen. Dieses Verfahren des Temperns, bei dem die Pellets ein völlig bewegungsloses Festbett bilden, unterscheidet sich deutlich vom Wirbelschichtverfahren mit intensiver Produktbewegung.

Zur Untersuchung des Einflusses der Dicke der Polymerschicht auf die Freisetzung wurden Natriumbenzoat-Cellets mit drei unterschiedlichen Mengen an Eudragit NE überzogen und Pellets mit 14,1%, 19,1% und 23,3% Anteil an Eudragit NE hergestellt (bezogen auf die Gesamtmasse). Magnesiumstearat wurde der Polymersuspension in niedriger Konzentration als Weichmacher zugesetzt (Tabelle 3.15).

Tabelle 3.15: Rezeptur der mit Eudragit NE überzogenen Natriumbenzoat-Cellets für die Untersuchung des Einflusses der Schichtdicke

Anteil Eudragit NE	14,1 [%]		19,1 [%]		23,3 [%]	
	[g]	[%]	[g]	[%]	[g]	[%]
Mikrokristalline Cellulose	59,2	20,8	59,2	18,9	59,2	17,2
Natriumbenzoat	154,7	54,4	154,7	49,2	154,7	45,0
Eudragit NE	40,1	14,1	60,1	19,1	80,1	23,3
Polyvinylpyrrolidon	8,3	2,9	8,3	2,6	8,3	2,4
Talkum	18,6	6,5	26,4	8,4	34,3	10,0
Magnesiumstearat	3,8	1,3	5,6	1,8	7,5	2,1
Σ	284,7	100,0	314,3	100,0	344,1	100,0

### **Surelease**

Alle drei Coatingschritte erfolgten im Wirbelschichtverfahren mit Wurster-Technik. Die Prozessparameter der Wirbelschichtprozesse sind in Tabelle 3.16 angegeben.

1. Schritt: Überziehen der Cellets mit Natriumbenzoat (Erhaltungsdosis)

150 g Cellets (Ch. 09C0010) wurden mit 1.500 g Natriumbenzoat-Suspension 28% überzogen.

2. Schritt: Überziehen der Natriumbenzoat-Cellets mit einem Film aus Surelease

250 g Natriumbenzoat-Cellets wurden mit 585 g Surelease-Suspension 15% überzogen, anschließend wurden die Pellets im Klimaschrank bei 60°C und 20% relativer Luftfeuchte für 2 Stunden zur endgültigen Ausbildung des Polymerfilms getempert.

3. Schritt: Überziehen der Surelease-Natriumbenzoat-Cellets mit zwei unterschiedlichen Mengen Natriumbenzoat (Initialdosis)

Auf 130 g Surelease-Natriumbenzoat-Cellets wurden 18 g (entspricht einem Verhältnis Erhaltungsdosis zu Initialdosis von  $E:I = 7,5:1$ ) bzw. 8,9 g (entspricht  $E:I = 3,75:1$ ) Natriumbenzoat als äußere Schicht aufgetragen.

Nach dem Auftragen der ersten Coatingschicht (Natriumbenzoat, Erhaltungsdosis) wurde die Vorlage mit Coatingflüssigkeit gewechselt und das Coating der zweiten Schicht (Surelease) sofort angeschlossen. Ein unmittelbarer Anschluss des dritten (Initialdosis Natriumbenzoat) an den zweiten Coatingschritt (Surelease) war nicht möglich, weil die Polymerpellets getempert werden mussten. Zwischen zwei Coatingschritten wurde darauf geachtet, dass die Zwischenprodukte ausreichend getrocknet und keine Agglomerate entstanden waren. Am Ende des dritten Coatingschrittes wurde die Restfeuchte des Produktes geprüft und bei Bedarf nachgetrocknet, um Werte unter 5% zu gewährleisten.

Die Produkte des ersten Coatingschrittes werden mit CN1 und CN2 bezeichnet (Cellets / Natriumbenzoat, analoge Chargen 1 und 2), die des zweiten Coatingschrittes (Surelease) mit CN1S und CN2S (Cellets / Natriumbenzoat / Surelease, analoge Chargen). Die Endprodukte (Cellets / Natriumbenzoat / Surelease / Natriumbenzoat) mit einem Verhältnis von Erhaltungsdosis zu Initialdosis  $E:I = 7,5:1$  werden mit CN1SNk und CN2SNk (k für kleine Initialdosis) und die mit  $E:I = 3,75:1$  mit CN1SNg, CN2SNg (g für große Initialdosis) bezeichnet. Die endgültigen Rezepturen der beiden unterschiedlich mit Natriumbenzoat beladenen Chargen sind in Tabelle 3.17 dargestellt. Die große Initialdosis beträgt 21% der Gesamtdosis an Natriumbenzoat, die kleine 12%.

Tabelle 3.16: Prozessparameter der Coatingprozesse mit Natriumbenzoat und Surelease

	Natriumbenzoat-Coating	Surelease-Coating	
Vorwärmphase	10	10	min
Zulufttemperatur	90	60	°C
Zuluftvolumenstrom	50	70	m <sup>3</sup> /h
Eindüsungsrate	20	10	g/min
Produkttemperatur	48-52	41-42	°C
Sprühdruck	2,0	2,0	bar
Düsendurchmesser	1,0	1,0	mm
Lochplatte	Typ C	Typ C	---
Einsatzhöhe Wurster-Rohr	20	20	mm

Tabelle 3.17: Rezepturen der finalen Natriumbenzoat-Surelease-Cellets

Erhaltungsdosis : Initialdosis (E:I)	E:I = 3,75:1 CNSNg		E:I = 7,5:1 CNSNk	
	Menge [g]	Anteil [%]	Menge [g]	Anteil [%]
Mikrokristalline Cellulose	24,1	16,1	24,0	17,2
Natriumbenzoat (Erhaltungsdosis)	67,4	45,2	67,4	48,3
Natriumbenzoat (Initialdosis)	18,0	12,0	8,9	6,4
Surelease	33,8	22,6	33,8	24,2
Polyvinylpyrrolidon	4,6	3,1	4,0	2,9
Talkum	1,5	1,0	1,4	1,0
Σ	149,2	100,0	139,6	100,0

#### 3.4.4 Natriumbenzoat-Rotorpellets ohne funktionelle Hilfsstoffe

Grundlegend folgte bei allen Rotorpellet-Prozessen direkt nach der Sprühphase die Trocknungsphase ohne Unterbrechung des Wirbelschichtprozesses. Die Prozessparameter Zuluftvolumenstrom, Zulufttemperatur und Produktdifferenzdruck blieben in der Trocknungsphase analog zur Sprühphase. Die Drehzahl der Rotorscheibe wurde reduziert, so dass noch eine ausreichende Produktbewegung vorhanden war und eine gleichmäßige Trocknung gewährleistet wurde. In der Trocknungsphase wurde über den Probenahmestutzen die Restfeuchte der Pellets bestimmt. Bei einer Restfeuchte von kleiner 5% wurde die Rotorscheibe nach unten gedreht, um Ausbeuteverluste zu vermeiden und der Prozess gestoppt. Durch das Absenken der Rotorscheibe konnten keine Produktbestandteile durch den Luftspalt zwischen Rotorscheibe und Prozessbehälter fallen.

Zur Bestimmung der Prozessausbeute wurden zu feine und zu große Pellets abgesiebt

und die Fraktion von 180 – 1000 µm für die Untersuchung genutzt.

### **Pelletieren mit Mikrokristalliner Cellulose**

Zuerst wurde mit MCC ohne Natriumbenzoat pelletiert, um die Einflüsse der Prozessparameter, Drehzahl der Rotorscheibe während des Sprühvorgangs, Differenzdruck über der Rotorscheibe, Eindüsungsrate und die aufgetragene Wassermenge zu untersuchen und zu optimieren. Dafür wurde jeweils nur ein Prozessparameter variiert, die anderen blieben konstant. Die Prozessparameter sind in Tabelle 3.18 dargestellt. Vor Beginn der Pelletierung wurde der Wirbelschichtapparat bei 60°C Zulufttemperatur für 10 Minuten ohne Produkt vorgewärmt. Anschließend wurden 200 g MCC in die Prozesskammer aufgegeben und für 5 Minuten vorgewärmt, gemischt und mit 250-300 g Wasser agglomeriert.

Tabelle 3.18: Prozessparameter für die Pelletierung im Rotor-Verfahren

Zuluftvolumenstrom	50 m <sup>3</sup> /h
Zulufttemperatur	60 °C
Eindüsungsrate	30 g/min
Sprühdruck	1,9 bar
Düsenkappenstellung	1 mm
Einbautiefe Sprühdüse	10 mm
Differenzdruck über der Rotorscheibe	500 Pa
Intervall Abrütteln Filter	30 s
Dauer Abrütteln Filter	5 s
Drehzahl Rotorscheibe Sprühphase	500 U/min
Drehzahl Rotorscheibe Trocknungsphase	150 U/min

### **Pelletieren mit Mikrokristalliner Cellulose und Natriumbenzoat**

Die Prozessparameter für die Rotorpellets mit MCC (Tabelle 3.18) wurden für die Pelletierung mit einer Mischung aus MCC und Natriumbenzoat übernommen. Die Pulvereinwaage betrug 200 g und der Anteil von Natriumbenzoat wurde sukzessive (um jeweils 5 oder 10%) erhöht.

#### **3.4.5 Natriumbenzoat-Rotorpellets mit Surelease**

Pellets, bestehend aus 80% Natriumbenzoat und 20% MCC, wurden im Wirbelschichtapparat mit Rotoreinsatz hergestellt (Rotorpellets). Die Prozessparameter (Tabelle 3.18) wurden hinsichtlich Eindüsungsrate (25 g/min) und Sprühdruck (2 bar) angepasst. Der Wirbelschichtapparat wurde bei 60°C für 10 Minuten vorgewärmt. Anschließend wurden 160 g Natriumbenzoat und 40 g MCC in die Wirbelschichtkammer gegeben, kurz gemischt und mit 125 g Wasser pelletiert. Die Pellets wurden im Verlauf von etwa 5 Minuten auf eine Restfeuchte unter 5% getrocknet.



Für den darauf folgenden Coatingschritt mit Surelease wurden die Rotorpellets auf eine Korngröße von 355 - 750 µm fraktioniert. Das Polymer-Coating erfolgte im Wirbelschichtapparat mit Wurster-Einsatz (Tabelle 3.16). Nach der Aufwärmphase wurden 150 g Natriumbenzoat-Pellets vorgelegt, für 2 Minuten erwärmt und mit Surelease-Dispersion 15% (w/w) besprüht.

Die Restfeuchte der überzogenen Pellets lag unter 1%, ein zusätzliches Nachtrocknen war nicht erforderlich. Abschließend erfolgte das Tempern der Pellets im Klimaschrank bei 60°C und 20% relativer Luftfeuchte für 2 Stunden auf einem Edelstahlblech.

Zum Vergleich wurden Natriumbenzoat-Cellets (NB-Cellets) mit vergleichbaren Mengen Surelease überzogen (Natriumbenzoat-Gehalt von 80% analog zu den Rotorpellets).

Tabelle 3.19: Rezepturen der mit Surelease überzogenen Rotorpellets und Natriumbenzoat-Cellets

Surelease-Anteil	34,8 [%]		Rotorpellets 44,4 [%]		51,6 [%]	
	[g]	[%]	[g]	[%]	[g]	[%]
Mikrokristalline Cellulose	30,0	13,0	30,0	11,1	30,0	9,7
Natriumbenzoat	120,0	52,2	120,0	44,4	120,0	38,7
Polyvinylpyrrolidon	---	---	---	---	---	---
Talkum	---	---	---	---	---	---
Surelease	80,0	34,8	120,0	44,4	160,0	51,6
Σ	230,0	100,0	270,0	100,0	310,0	100,0

Surelease-Anteil	34,8 [%]		NB-Cellets 44,4 [%]		51,6 [%]	
	[g]	[%]	[g]	[%]	[g]	[%]
Mikrokristalline Cellulose	30,0	13,0	30,0	11,1	30,0	9,7
Natriumbenzoat	112,0	48,7	112,0	41,5	112,0	36,1
Polyvinylpyrrolidon	6,0	2,6	6,0	2,2	6,0	1,9
Talkum	2,0	0,9	2,0	0,7	2,0	0,6
Surelease	80,0	34,8	120,0	44,4	160,0	51,6
Σ	230,0	100,0	270,0	100,0	310,0	100,0

### 3.4.6 Multipartikuläre Tabletten

Die Pressmischung zur Herstellung der Tabletten bestand zu unterschiedlichen Anteilen aus Pellets und Pressmischung aus Mikrokristalliner Cellulose, Lactose-Monohydrat, Zinkstearat, hochdisperses Siliciumdioxid und Natrium-Carboxymethylcellulose. Die Hilfsstoffe wurden in konstanten Verhältnissen zueinander verwendet (Tabelle 3.20), nur das Verhältnis von Hilfsstoffen zu Pellets wurde variiert. Zur Verpressung der Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets wurden Chargen mit unterschiedlichem Eudragit-Anteil von 14,1% und 23,3% verwendet. Zunächst wurde mit einem Verhältnis von Pellets zu Hilfsstoffen (Zus. P/H) 50% / 50% tablettiert, um die Auswirkungen der verwendeten Presskraft auf die Pellets zu untersuchen. In einer weiteren Versuchsreihe betrug das Verhältnis 25% Pellets zu 75% Hilfsstoffen. Die Tabletten wurden mit der Rundläufertablettenpresse Hanseaten Perfekta II mit folgenden Parametern hergestellt: Durchmesser 7,0 mm, biplan, beidseitige Facette, einseitige Bruchkerbe und Sollmasse 150 mg. Die Tabletten-dicke wurde im Bereich von 1,25–1,30 Skalenteilen gewählt, die Presskraft betrug 9 kN.

Tabelle 3.20: Zusammensetzung der Hilfsstoffanteile in der Pressmischung

Hilfsstoff	Anteil [%]
Mikrokristalline Cellulose	50,0
Tablettose 80	37,0
Zinkstearat	2,0
Aerosil	1,0
Natrium-Carboxymethylcellulose	10,0
$\Sigma$	100,0

### 3.4.7 Batch- und kontinuierliches Coating mit einem Marktprodukt

Der Arzneistoff Metoprololsuccinat ist Bestandteil der Coatingsuspension, die auf 150 g Cellets (Ch. 10L029) aufgetragen wurde. Die Coatingsuspension setzte sich anteilig aus 420 g Metoprololsuccinat (entspricht 28%), 22,5 g PVP, 7,5 g Talkum und 1050 g gereinigtem Wasser zusammen, aufbauend aus den Erfahrungen der Optimierung der Formulierung der Natriumbenzoat-Cellets (Abschnitt 4.1.2.1.1). Der Wirbelschichtapparat mit Wurster-Rohr wurde ohne Produkt bei einer Zulufttemperatur 90°C und einem Zuluftvolumenstrom von 50 m<sup>3</sup>/h über 10 Minuten aufgewärmt. Der Coatingprozess erfolgte unter den Bedingungen, die in Tabelle 3.21 aufgeführt sind. Das Überzugs-Kern-Verhältnis beträgt 3:1. Nach der Sprühphase wurde auf eine Restfeuchte kleiner 5% getrocknet. Bei dem Filmbildner PVP war keine Wärmenachbehandlung (Tempern) zur Verbesserung und Komplettierung der Filmbildung notwendig.

Tabelle 3.21: Prozessparameter beim Coating von Cellets mit Metoprololsuccinat

---

Vorwärmphase	10 min
initiale Bettmasse	150 g
aufgetragene Coating-Suspension	1400 g
Feststoffanteil der Lösung	30 %
Zulufttemperatur	90 °C
Zuluftvolumenstrom	50 m <sup>3</sup> /h
Eindüsungsrate	20 g/min
Sprühdruck	2,0 bar
Düsendurchmesser	1,0 mm
Lochplatte	Typ C ---
mittlere Produkttemperatur	48-52 °C

---

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Untersuchungen zu überzogenen Cellets**

#### **4.1.1 Coating von Cellets mit Natriumbenzoat ohne Polymer**

Der Coatingprozess ist stabil und robust. Die Ausbeuten betragen 88-90%, Materialverluste können durch interpartikuläre Reibung und Abrieb der Partikel an der Wandung der Prozesskammer entstehen. Der Abrieb wird als Feinkorn/ Staub durch den Textil-Filter transportiert. Größere Materialablagerungen an der Wandung der Prozesskammer und auf der Lochplatte werden nicht festgestellt. Die Partikelgröße nimmt von 290 µm der Cellets auf bis zu 450 µm für die überzogenen Pellets zu. Die enge Partikelgrößenverteilung und Rundheit der Pellets wird durch den Coatingprozess nicht beeinflusst.

#### **4.1.2 Coating von Cellets mit Natriumbenzoat und nichtfunktionellem Polymer**

##### **4.1.2.1 Coating mit Natriumbenzoat, Polymer und Talkum in einem Schritt**

###### **4.1.2.1.1 Optimierung der Formulierung**

Die mechanisch robusten Cellets können problemlos mit der dreifachen Menge an Feststoff beschichtet werden. Das Wirbelschichtverfahren ist stabil und reproduzierbar, Agglomeration der Partikel tritt nicht auf.

Durch die Zugabe von 1% PVP und 1-2% HPMC zur Coatinglösung werden im Vergleich zur reinen Natriumbenzoat-Lösung ohne Polymerzusatz höhere Ausbeuten bis zu 94% erzielt (Tabelle 4.1). Die mechanische Festigkeit der Pellets wird in Gegenwart von PVP und HPMC erhöht und der Natriumbenzoat-Film haftet stärker an den Pellets. Die Verluste durch Abrasion der Partikel an der Behälterwand oder interpartikuläre Zusammenstöße werden reduziert. Nachteilig für die Prozessstabilität bei der Zugabe von Polymeren zur Coatinglösung sind die Erhöhung der Viskosität der Coatingflüssigkeit und die Tendenz zur Agglomeratbildung aufgrund erhöhter Klebrigkeit. Ab einer Konzentration von 2% PVP oder 3% HPMC in der Coatingflüssigkeit verstärkt sich dieser Effekt und führt durch Verstopfen des Wurster-Rohrs zum Zusammenbruch der Wirbelschicht und Prozessabbruch. Wesseling (1999) stellte bei seinen Untersuchungen fest, dass schon kleinste Zusätze (25% bezogen auf den Polymeranteil) des Trennmittels Talkum die Klebrigkeit einer Coatingsuspension signifikant verringern. Durch den Zusatz von 0,5% bis 1,5% Talkum können die PVP- und HPMC-Konzentrationen auf jeweils 2% bzw. 3% erhöht werden. Bei Talkum-Konzentrationen über 1% kommt es zu Sedimentation im

Sprühsystem (Schlauch, Düse), was zu geringerer Ausbeute und verstopfter Düse führt. PVP- und HPMC-Konzentrationen von über 2% bzw. 3% führen auch in Gegenwart von Talkum zu starker Agglomeration und dem Zusammenbruch des Wirbelbetts.

Tabelle 4.1: Eigenschaften der Cellets mit Überzug aus Natriumbenzoat / PVP / Talkum und mit Natriumbenzoat / HPMC / Talkum

Zusammensetzung	Ausbeute [%]	NB-	VK		Sphärizität	CI [%]	Friab. [%]
		Wiederf. [%]	$d_{32}$ [µm]	$d_{m,0}$ [%]			
Cellets	-	-	290	14,2	0,937	6,2	<0,1
Natriumbenzoat (NB) 30%	88-90	95,0	452	14,3	0,940	9,8	0,5
NB 30% + PVP 1%	93,7	98,7	455	13,7	0,938	10,6	-
NB 30% + PVP 1,5% + Talkum 0,5%	96,6	96,5	477	10,7	0,950	11,2	<0,1
NB 30% + PVP 1,5% + Talkum 1%	89,9	94,1	471	13,7	0,947	7,6	-
NB 30% + PVP 1,5% + Talkum 1,5%	85,0	93,8	470	11,8	0,955	8,7	0,1
NB 30% + HPMC 1%	92,2	101,8	457	13,0	0,942	10,6	0,1
NB 30% + HPMC 2%	91,7	99,3	459	13,7	0,945	6,0	-
NB 30% + HPMC 2% + Talkum 0,5%	84,2	94,4	447	11,9	0,953	6,4	0,1
NB 30% + HPMC 2% + Talkum 1%	84,6	92,4	456	12,8	0,952	8,4	-
NB 30% + HPMC 3% + Talkum 1,5%	84,8	92,3	460	12,1	0,952	12,5	-

Die Wiederfindung von Natriumbenzoat (NB-Wiederf.) übersteigt 92% sowohl ohne als auch bei Zusatz von PVP oder HPMC zur Coatingsuspension (Tabelle 4.1). Erwartungsgemäß nimmt die Partikelgröße beim Coaten deutlich zu (Abbildung 4.1 und Abbildung 4.2). Die Partikelgrößenverteilung der überzogenen Pellets (Kurven B, C, D, E) ist im Vergleich zu den unbehandelten Cellets (Kurve A) zu deutlich höherer Partikelgröße verschoben und variiert mit unterschiedlichen Polymer- und Talkum-Zusätzen nur geringfügig. Der im Vergleich zu den Polymeren und Talkum sehr große Anteil an Natriumbenzoat bestimmt die Dicke des Films und damit den Durchmesser der überzogenen Pellets. Die Kurven der Partikelgrößenverteilungen entsprechen annähernd Gauß-Verteilungen. Der Variationskoeffizient (VK) der mittleren Partikelgröße  $d_{m,0}$  der Cellets (14,2%) und der beschichteten Pellets (11-14%) zeigt enge Partikelgrößenverteilungen und lässt darauf schließen, dass der Beschichtungsprozess ein konsistentes und stabiles Partikelwachstum ermöglicht. Die Sphärizität erhöht sich durch den Überzug auf Werte >0,95 im Vergleich zu unbeschichteten Cellets (0,938), was annähernder Kugelform der Partikel entspricht. Geringfügige Unterschiede in der Schütt- und Stampfdichte führen zu niedrigen Kompressibilitätsindizes (Compressibility Index = CI), die geringe Verdichtung spricht für eine gute mechanische Stabilität der Pellets und resultiert aus der engen Partikelgrößenverteilung.

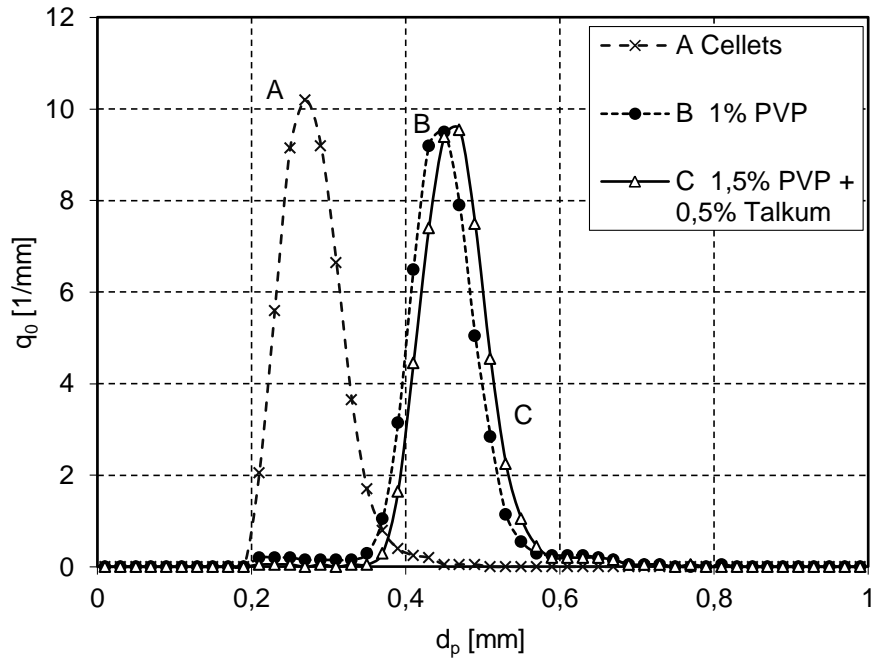


Abbildung 4.1: Partikelgrößenverteilung der mit PVP überzogenen Pellets

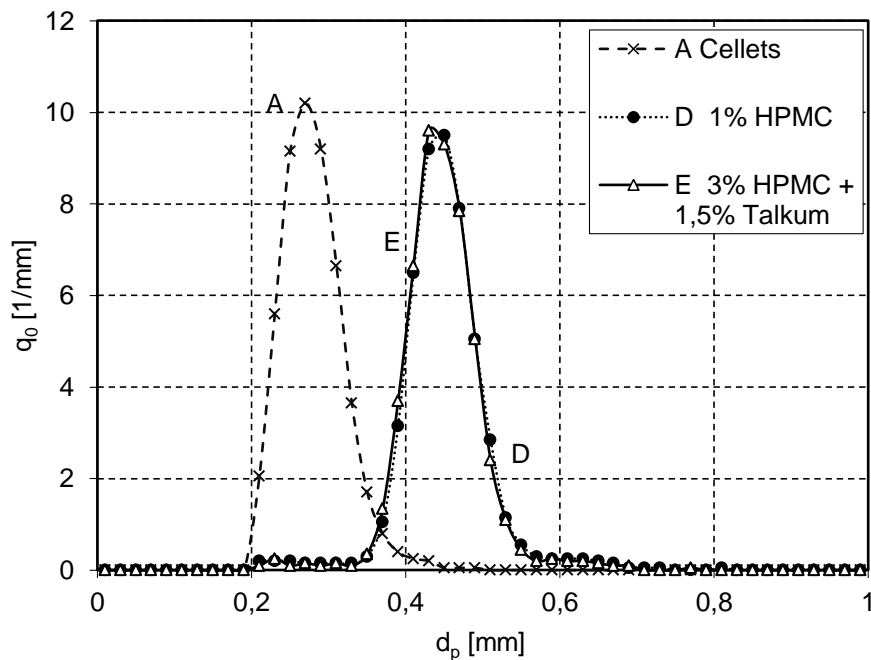


Abbildung 4.2: Partikelgrößenverteilung der mit HPMC überzogenen Pellets

Natriumbenzoat-Cellets weisen Friabilitätswerte von bis zu 0,5% auf, Pellets mit Polymerzusatz in der Coatingflüssigkeit dagegen unter 0,2%, was auf eine Erhöhung der Festigkeit des Films schließen lässt. Damit liegen die Werte aller Chargen innerhalb der EAB-Spezifikation von kleiner 1% [EAB, 2011].

Mit dem Zusatz von 1,5% PVP und 0,5% Talkum kann die Ausbeute und Natriumbenzoat-Wiederfindung von 88-90% auf über 95% erhöht werden. Durch die Zugabe von HPMC

zur Coatingsuspension konnten keine adäquaten Produktparameter erzielt werden.

#### 4.1.2.1.2 Einfluss der Schichtdicke

Für alle Überzug-Kern-Verhältnisse sind die Wirbelschichtprozesse stabil und reproduzierbar, Agglomeration wird nicht beobachtet. Die Ausbeute liegt im Bereich von 87-94% ohne Trend bezüglich zunehmender Prozesszeit (Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2: Produktparameter der Natriumbenzoat-Pellets mit Überzug-Kern-Verhältnis 0,5:1 bis 3:1

Verhältnis Überzug-Kern	Ausbeute [%]	VK			Schüttdichte [g/ml]	Wiederfindung	
		$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$d_{m,0}$ [%]	Sphärizität		CI [%]	NB [%]
Cellets Ch. 09C008	-	290	14,2	0,937	0,81	6,2	-
0.5:1	90,7	335	14,3	0,950	0,78	7,1	98,0
1:1	90,9	374	13,5	0,952	0,77	7,3	96,9
2:1	87,0	411	12,4	0,955	0,77	6,5	95,8
3:1	93,7	467	12,2	0,958	0,77	7,7	94,2

Mit zunehmender Beschichtungsmenge nimmt die Partikelgröße kontinuierlich von 290  $\mu\text{m}$  (unbeschichtete Cellets) bis 467  $\mu\text{m}$  zu (Überzug-Kern-Verhältnis 3:1). Der Anstieg des Sauterdurchmessers im Verhältnis zur Überzugsmenge ist annähernd linear, was durch ein Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,9763$  indiziert wird (Abbildung 4.3). Das lässt auf eine homogene und gleichmäßige Filmbildung während des gesamten Prozesses schließen. Der Variationskoeffizient der mittleren Partikelgröße der Cellets beträgt 14,2% und liegt für die beschichteten Pellets in einem Bereich zwischen 12,0-14,5%. Die enge Partikelgrößenverteilung der Cellets wird durch die Beschichtung nicht verändert, was auf eine homogene Filmbildung sowohl für kleine als auch größere Partikel hindeutet. Die Sphärizität der beschichteten Pellets liegt im Bereich von 0,95-0,96 und nimmt mit steigender Beschichtungsmenge zu. Die Oberfläche von Pellets mit einer dünnen Natriumbenzoat-Schicht (Überzug-Kern 0,5:1, Abbildung 4.4) weist eine Oberflächenstruktur ähnlich einer Orangenschale auf: uneben und rau mit vielen Poren unterschiedlicher Größe. Mit zunehmender Schichtdicke (Überzug-Kern 3:1) wird die Pellet-Oberfläche geglättet, und die Poren verschwinden teilweise.

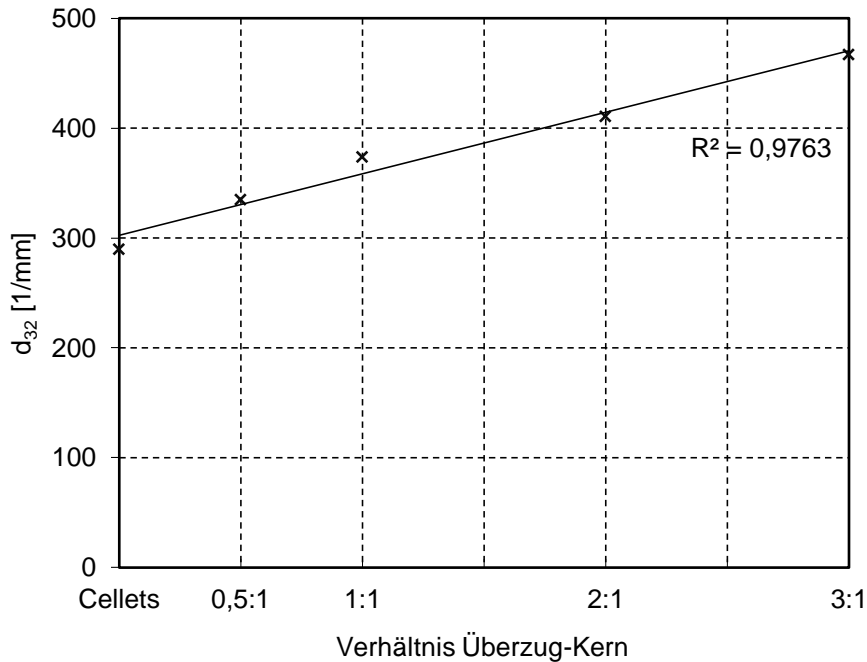


Abbildung 4.3: Verhältnis Sauterdurchmesser der Cellets und Natriumbenzoat-Pellets zum Beladungsverhältnis

Aufgrund der größeren Partikel ist die Schüttdichte der überzogenen Pellets im Vergleich zu den Cellets verringert. Die Wiederfindungsrate von Natriumbenzoat nimmt mit zunehmender Beschichtung von 98% (Verhältnis 0,5:1) auf 94% (Verhältnis 3:1) ab (Abbildung 4.5). Vermutlich kommt es bei längerer Prozesszeit zu einem Abrieb von Natriumbenzoat aus der äußeren Schicht infolge der Scher- und Reibungskräfte in der Wirbelschicht, und die feinen Staubpartikel werden durch die Abluft aus der Prozesskammer entfernt. Zwar sind die Friabilitäts-Werte der beschichteten Pellet-Chargen kleiner als 0,1%, was auf eine hohe mechanische Festigkeit und Stabilität der Natriumbenzoat-Schicht hindeutet, aber es muss beachtet werden, dass die Schub- und Reibungskräfte im Friabilitäts-Prüfverfahren geringer sind als in der Wirbelschicht, wo die Partikel über einen längeren Zeitraum mit hohen Geschwindigkeiten bewegt werden. Dadurch sind die Partikel höheren Reibungskräften ausgesetzt, besonders bei längerer Prozesszeit.

Natriumbenzoat wird unabhängig von der Beschichtungsmenge und Schichtdicke aufgrund der hohen Löslichkeit in Wasser mit sehr hoher Geschwindigkeit ( $t_{90\%} < 2$  min) freigesetzt. Niedrig konzentriertes wasserlösliches PVP und das unlösliche Talkum haben keinen Einfluss auf das Freisetzungsverhalten von Natriumbenzoat.



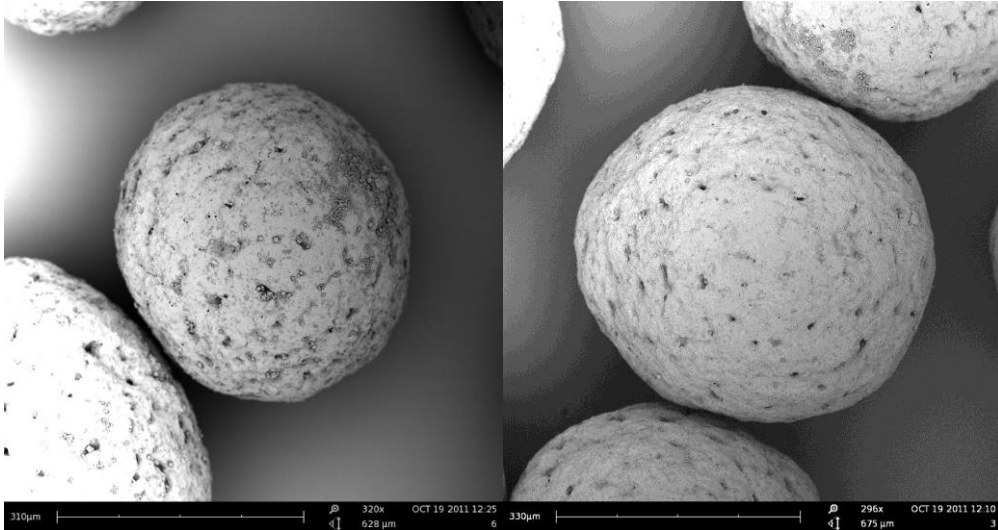


Abbildung 4.4: REM-Aufnahmen von Pellets mit Überzug-Kern von 0,5:1 (linke Abbildung) und 3:1 (rechte Abbildung)

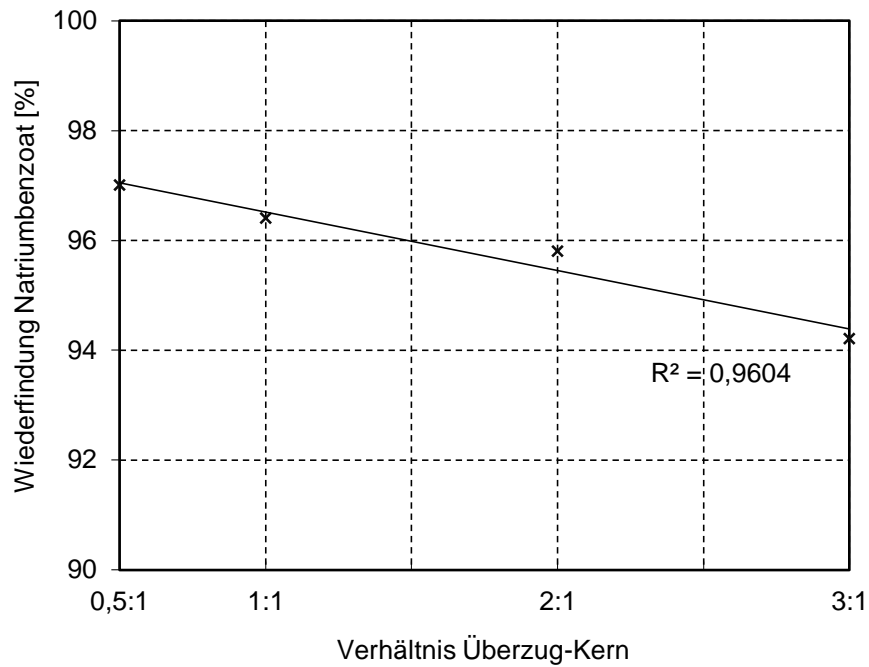


Abbildung 4.5: Verhältnis Wiederfindung Natriumbenzoat zum Beladungsverhältnis

#### 4.1.2.1.3 Optimierung Natriumbenzoat-Coating mit statistischer Versuchsplanung

Bei Untersuchungen von mit Natriumbenzoat überzogenen  $\gamma$ -Aluminiumoxid-Kugeln hat Tsotsas (2011) den Einfluss der Prozessparameter Eindüsungsrate und Zulufttemperatur auf die Oberfläche der Partikel analysiert. Eine geringe Eindüsungsrate und hohe Zulufttemperatur (schnelle Trocknung) führten zu kompakten, glatten Oberflächen, bedingt durch eine schnelle Verdampfung der Coatingflüssigkeit. Eine hohe Eindüsungsrate und niedrige Zulufttemperatur führten aufgrund der langsamen Trocknung zu porösen, rauen Oberflächen.

Ziel der Optimierung des Natriumbenzoat-Coatings auf Cellets mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung war es, eine enge Partikelgrößenverteilung zu erreichen, was auf ein homogenes Coating und keine bzw. nur geringe Agglomeratbildung schließen lassen würde.

Bei den drei Prozessparametern Eindüsungsrate, Zulufttemperatur und Sprühdruk handelt es sich um quantitative Faktoren, die im Versuchsplan variiert werden. Die Werte für die Niveaus werden ermittelt, indem der Coating-Prozess bis an die Grenzen gefahren wird, an denen noch eine akzeptable Prozessdurchführung möglich ist (Tabelle 4.3). Die anderen Prozessparameter sind konstant (Tabelle 3.8). Die Werte für die Faktoren Eindüsungsrate (15 g/min), Zulufttemperatur (80°C) und Sprühdruk (2,0 bar) werden zu Beginn konstant gehalten. Anschließend wird jeweils ein Parameter verändert, um die unteren und oberen Niveaus der Faktoren zu ermitteln. Aufgrund der Ergebnisse der Versuche werden die in Tabelle 4.4 dargestellten Niveaus für den Versuchsplan definiert.

Tabelle 4.3: Ermittlung der Niveaus der Faktoren

Parameter		Ergebnis
Eindüsungsrate Faktor A	25 g/min	Zusammenbruch des Wirbelbetts aufgrund lokaler Überfeuchtung, Verstopfen des Wurster-Rohrs und starke Agglomeratbildung
	20 g/min	stabiler Prozess mit geringer Agglomeratbildung
	10 g/min	stabiler Prozess mit sehr geringer Agglomeratbildung
	5 g/min	stabiler Prozess mit sehr geringer Agglomeratbildung, aber langer Prozesszeit und hohe Ausbeuteverluste durch Abrieb der Pellets
Zulufttemperatur Faktor B	90°C	stabiler Prozess mit geringer Agglomeratbildung, maximale technische Zulufttemperatur der Anlage
	80°C	stabiler Prozess mit geringer Agglomeratbildung
	70°C	stabiler Prozess mit mittlerer Agglomeratbildung
	60°C	Zusammenbruch des Wirbelbetts aufgrund lokaler Überfeuchtung, Verstopfen des Wurster-Rohrs und starker Agglomeratbildung infolge zu langsamer Trocknung
Sprühdruk Faktor C	2,4 bar	stabiler Prozess, aber geringe Ausbeute durch starke Agglomeratbildung
	2,2 bar	stabiler Prozess mit geringer Agglomeratbildung
	1,8 bar	stabiler Prozess mit geringer Agglomeratbildung
	1,6 bar	Zusammenbruch des Wirbelbetts durch lokale Überfeuchtung an der Düse und anschließender Verstopfung der Wurster-Rohrs

Der Prozess ist bei geringen Veränderungen der Faktoren stabil und bietet eine reproduzierbare Produktqualität. Größere Variationen der Faktoren (Tabelle 4.3) führen zu einem instabilen Prozess oder zu einem unbrauchbaren Produkt, bedingt durch die sensible Prozessführung beim Wirbelschicht-Coating von Pellets. So führt Agglomeration (niedrige Zulufttemperatur, hohe Eindüsungsrate) mit zunehmender Prozesszeit zu einem instabilen Wirbelbett und unter Umständen sogar zum Prozessabbruch. Die Agglomeration wird dadurch forciert, dass auf die Agglomerate infolge ihrer größeren Oberfläche mehr Coatingsuspension aufgesprüht wird, was wiederum Agglomeration begünstigen und zu Ablagerungen an der Behälterwand führen kann. Besonders kritisch ist das Wurster-Rohr, hier kann es im Verlauf des Prozesses zu Verstopfung und letztendlich zum Zusammenbruch des Wirbelbettes kommen.

Tabelle 4.4: Niveaus der Faktoren

Level	Faktor A Eindüsungsrate	Faktor B Zulufttemperatur	Faktor C Sprühdruck
(-)	10 g/min	80°C	1,8 bar
(+)	20 g/min	90°C	2,2 bar

Ein geeigneter Parameter (Effekt) zur Beurteilung der Partikelgrößenverteilung ist der Variationskoeffizient der mittleren Partikelgröße  $d_{m,0}$  der anzahlbezogenen Partikelgrößenverteilungsdichte  $q_0$ . Ein niedriger Variationskoeffizient zeichnet eine enge Partikelgrößenverteilung aus. Als Referenzwert kann der Wert für die Ausgangs-Cellets von 14,2% herangezogen werden. Ein Parameter zur Beurteilung des Prozesses ist die Ausbeute an Produkt.

Tabelle 4.5: Ergebnisse der statistischen Versuchsplanung

Versuchs- kombination	Wechsel- wirkung	VK $d_{m,0}$ [%]	Ausbeute [%]
1		11,4	93,0
a	A	10,7	91,7
b	B	10,6	89,5
ab	C	10,7	92,1
c	AB	11,3	88,5
ac	AC	10,0	93,3
bc	BC	14,6	87,7
abc	ABC	9,6	97,9

Der Variationskoeffizient der mittleren Partikelgröße  $d_{m,0}$  liegt bei sieben Versuchs-kombinationen in einem relativ engen Bereich von 9,6% bis 11,4% und ist somit ein Beleg für eine enge Partikelgrößenverteilung und geringe Agglomeratbildung. Der Coating-

prozess verläuft homogen, die Schichtbildung erfolgt sehr gleichmäßig und eine Bildung von Zwillingen und Drillingen infolge klebriger Sprühlösung bleibt weitestgehend aus. Bei der Versuchskombination bc (niedrige Eindüsungsrate, hohe Zulufttemperatur und hoher Sprühdruk) ist der VK  $d_{m,0}$  höher (14,6%) und die Ausbeute schlechter (87,7%), was auf Verluste durch Sprühtrocknung und Ablagerung oder Durchgang sehr feiner Partikel durch den Abluftfilter zurückgeführt werden kann. Größere Materialablagerungen im Innern des Behälters werden nicht beobachtet. Die Kombination von feinen Tröpfchen, generiert durch eine geringe Eindüsungsrate in Verbindung mit hohem Sprühdruk und hoher Zulufttemperatur, begünstigt die Entstehung der unerwünschten Sprühtrocknung. Da in der Partikelgrößenverteilung keine größere Schulter bei höheren Werten auftritt, kann man Agglomeratbildung als Ursache für die Ausbeuteverluste ausschließen. In Bezug auf den Variationskoeffizient der mittleren Partikelgröße  $d_{m,0}$  sind alle Faktoren und Wechselwirkungen deutlich kleiner als die Prüfgröße  $S$ . Weder von der Eindüsungsrate, dem Sprühdruk noch von der Zulufttemperatur gehen signifikante Einflüsse auf die Streuung der Partikelgröße aus. Aufgrund der sehr geringen Streuung des Variationskoeffizienten war dieses Ergebnis zu erwarten.

Tabelle 4.6: Einfluss der Faktoren auf die Effekte

Faktor	Faktor A Eindüsungsrate	Faktor B Zulufttemperatur	Faktor C Sprühdruk	Wechsel- wirkungen
VK ( $d_{m,0}$ )	-	-	-	-
Ausbeute	+	-	-	AC

Die Eindüsungsrate und die Interaktion zwischen Eindüsungsrate und Sprühdruk haben einen Einfluss auf die Ausbeute des Verfahrens. Eine hohe Eindüsungsrate führt zu einer signifikanten Erhöhung der Ausbeute von bis zu 98%, insbesondere in Kombination mit hohem Sprühdruk (Wechselwirkungen AC und ABC, Tabelle 4.5). Aufgrund der verkürzten Prozesszeit haben sich die gegenseitige Reibung und der Abrieb der Teilchen an der Behälterwand reduziert. Die Ausbeuteverluste betreffen hauptsächlich Natriumbenzoat. Die sehr feinen Teilchen, die durch Abrieb oder durch Sprühtrocknung entstehen, werden offenbar mit der Abluft durch den Textilfilter transportiert. Größere Ablagerungen im Inneren des Prozessbehälters werden nicht beobachtet.

Am geeignetsten zum Coating von Cellets mit Natriumbenzoat ist die Versuchskombination abc. Durch die hohe Eindüsungsrate (Faktor A auf oberem Niveau - 20 g/min) in Kombination mit jeweils hohem Zuluftvolumenstrom und Sprühdruk erreicht man eine kurze Prozessdauer und generiert hohe Ausbeuten. Der Sprühdruk wird bei den nachfolgenden Untersuchungen auf 2,0 bar reduziert, um Sprühtrocknung zu vermeiden und zusätzliche Energieeinsparungen zu ermöglichen.

#### 4.1.2.2 Coatingprozess von Cellets mit Natriumbenzoat und Polymer in zwei Schritten

Da Natriumbenzoat in Wasser leicht löslich ist, wird es bei der in vitro-Freisetzung aus Überzügen auf Cellets schnell und vollständig freigesetzt. Nach knapp 3 Minuten sind mehr als 90% Natriumbenzoat freigesetzt. Die beim Coating eingesetzten wasserlöslichen Polymere HPMC und PVP (Abschnitt 4.1.2.1.1) haben keinen Einfluss auf die Freisetzung und dienen zur Verbesserung der mechanischen Stabilität der aufgetragenen Schicht.

Aus diesem Befund ergab sich die Frage, ob verzögerte Freisetzung erreicht werden kann, wenn die Polymere in einem separaten zweiten Coatingschritt auf die mit Natriumbenzoat überzogenen Pellets aufgetragen werden. Für die beiden Typen HPMC (Pharmacoat 606) und PVP (Kollidon 25) wird höchstens eine geringe Lagtime erwartet, die Verzögerung sollte, wenn überhaupt nur geringfügig sein.

Der Coatingprozess ist mit einer Eindüsungsrate von 10 g/min für Suspensionen mit 10% PVP bzw. 10% HPMC reproduzierbar und stabil. Der Zusatz von 1% Talkum verhindert effektiv die Agglomeration der Pellets.

Tabelle 4.7: Produktparameter der mit PVP bzw. HPMC überzogenen Natriumbenzoat-Cellets

Charge	Ausbeute [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	Sphärizität	Schüttdichte [g/ml]
Natriumbenzoat-Cellets	91,5	497	13,8	0,953	0,77
PVP 0,39:1	94,3	565	11,1	0,959	0,78
PVP 0,39:1	91,4	613	13,5	0,960	0,78
HPMC 0,39:1	93,1	558	12,8	0,952	0,77
HPMC 0,75:1	92,3	608	13,9	0,955	0,77

Das konstante Partikelwachstum von 497  $\mu\text{m}$  (NB-Cellets) auf über 600  $\mu\text{m}$  (Polymerüberzug:Kern-Verhältnis von 0,75:1) und die enge Partikelgrößenverteilung der überzogenen Polymerpellets (VK 11-14%, Tabelle 4.7) lässt auf eine homogene Filmbildung schließen, was durch die REM-Aufnahmen bestätigt wird. Der Natriumbenzoat-Überzug ist komplett von dem Polymerfilm umschlossen (Abbildung 4.6). Für beide Polymerüberzug:Kern-Verhältnisse werden bereits nach 2,5 Minuten mehr als 90% Natriumbenzoat freigesetzt (Abbildung 4.7). Offenbar erfolgt unmittelbar beim Kontakt der hydrophilen Polymerhülle mit Wasser eine Benetzung, gefolgt von rascher Quellung und Auflösung unabhängig von der Dicke der Polymerschicht.

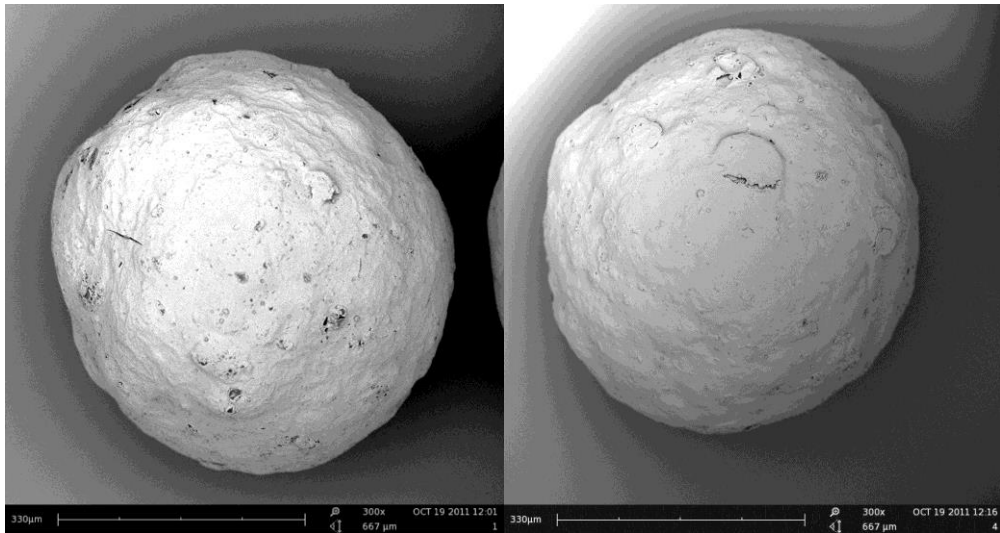


Abbildung 4.6: REM-Aufnahmen von Pellets mit Polymerüberzug:Kern-Verhältnis von 0,75:1 mit PVP (linke Abbildung) und HPMC (rechte Abbildung)

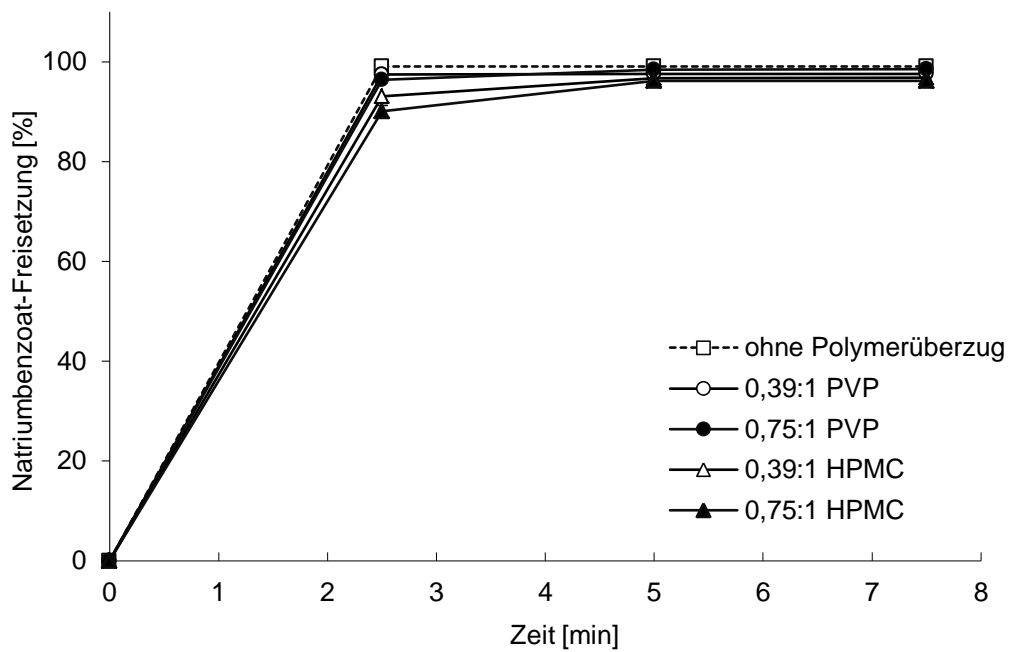


Abbildung 4.7: Vergleich der Natriumbenzoat-Freisetzung ohne und mit PVP- bzw. HPMC-Überzug mit Überzugs-Kern-Verhältnis von 0,39:1 und 0,75:1

### 4.1.3 Coating von Cellets mit Natriumbenzoat und funktionellem Polymer in zwei Schritten

#### 4.1.3.1 Eudragit NE

Das Überziehen der Natriumbenzoat-Cellets mit PVP und HPMC ergab zwar eine höhere mechanische Festigkeit, die beabsichtigte Verzögerung der Auflösung und Freisetzung von Natriumbenzoat konnte aber nicht erzielt werden. Dagegen wird für die Polymere Ethylcellulose (Surelease) und Methylmethacrylat-Ethylacrylat-Copolymer (Eudragit NE) eine mehr oder weniger deutlich ausgeprägte Lagtime erwartet.

Bei Eudragit NE handelt es sich um ein wasserunlösliches Polymer, das aber in Wasser langsam quillt. Nach Benetzung und langsamer Bildung von Poren und Kapillaren in der Polymerschicht dringen Wassermoleküle ein und lösen das leicht lösliche Natriumbenzoat auf. Infolge des Konzentrationsgradienten zwischen dem inneren Pelletkern und der Freisetzungsfüssigkeit wird gelöstes Natriumbenzoat durch die Poren und Kapillaren per Diffusion nach außen transportiert (1. Ficksches Gesetz, Abschnitt 2.8.1). Polymere mit diesen Eigenschaften werden als Diffusionspolymere bezeichnet. Im Rahmen einer statistischen Versuchsplanung soll geklärt werden, welchen Einfluss die Prozessparameter Eindüsungsrate, Zuluftvolumenstrom und Art der thermischen Nachbehandlung (Tabelle 3.13) der mit dem Polymer Eudragit NE überzogenen Natriumbenzoat-Cellets auf die Eigenschaften der finalen Pellets und insbesondere auf die Freisetzung von Natriumbenzoat haben. Ziel ist eine möglichst große Lagtime einerseits und anschließend eine langsame und kontrollierte Freisetzung von Natriumbenzoat.

Der Coatingprozess der Natriumbenzoat-Cellets mit Eudragit-Dispersion ist stabil und reproduzierbar, Ausbeuten über 90% werden erreicht (Tabelle 4.8). Weder an der Behälterwand noch an der Sprühdüse oder auf der Lochplatte sind Produktablagerungen zu beobachten. Agglomerate können sowohl mit dem bloßen Auge als auch bei Betrachtung unter dem Stereomikroskop nicht detektiert werden. Das Tempern in der Wirbelschicht benötigt einen Zeitaufwand von 30 Minuten im Vergleich zu 1440 Minuten beim Tempern im Klimaschrank. Beim CCC kommt es nicht zur befürchteten Agglomeration der Partikel.

Der Sauterdurchmesser  $d_{32}$  der Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets liegt in einem engen Bereich von 492-506  $\mu\text{m}$  und damit etwa 50  $\mu\text{m}$  höher als bei den NB-Cellets, was aufgrund identischer Auftragsmengen an Natriumbenzoat und Polymer bei allen acht Chargen und nur sehr geringen Verlusten durch Sprühtrocknung, Ablagerung und Agglomeration zu erwarten war. Der Variationskoeffizient der mittleren Partikelgröße  $d_{m,0}$  mit Werten von 14,2-16,4% weist auf eine enge, unveränderte Partikelgrößenverteilung im

Vergleich zu den NB-Cellets mit 14,9% und homogenes Eudragit-Coating hin. Sphärizität und Schüttdichte variieren bei alle Chargen nur geringfügig. Beim Polymer-Coating werden Oberflächen geglättet und Poren geschlossen.

Tabelle 4.8: Eigenschaften der Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets für die statistische Versuchsplanung

Charge	Ausbeute [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	Sphärizität	Schüttdichte [g/ml]	$t_{50\%}$ [min]	$t_{90\%}$ [min]
NB-Cellets	92,3	455	14,9	0,952	0,76	---	---
a	96,5	505	15,4	0,958	0,76	79	150
ab	96,2	503	16,4	0,957	0,73	94	154
b	90,1	492	15,5	0,953	0,73	98	175
1	93,6	495	14,8	0,954	0,69	115	288
ac	94,7	499	14,6	0,956	0,73	63	150
bc	92,6	497	15,5	0,955	0,66	87	184
c	90,1	494	16,1	0,951	0,61	19	84
abc	97,1	506	14,2	0,959	0,71	108	300

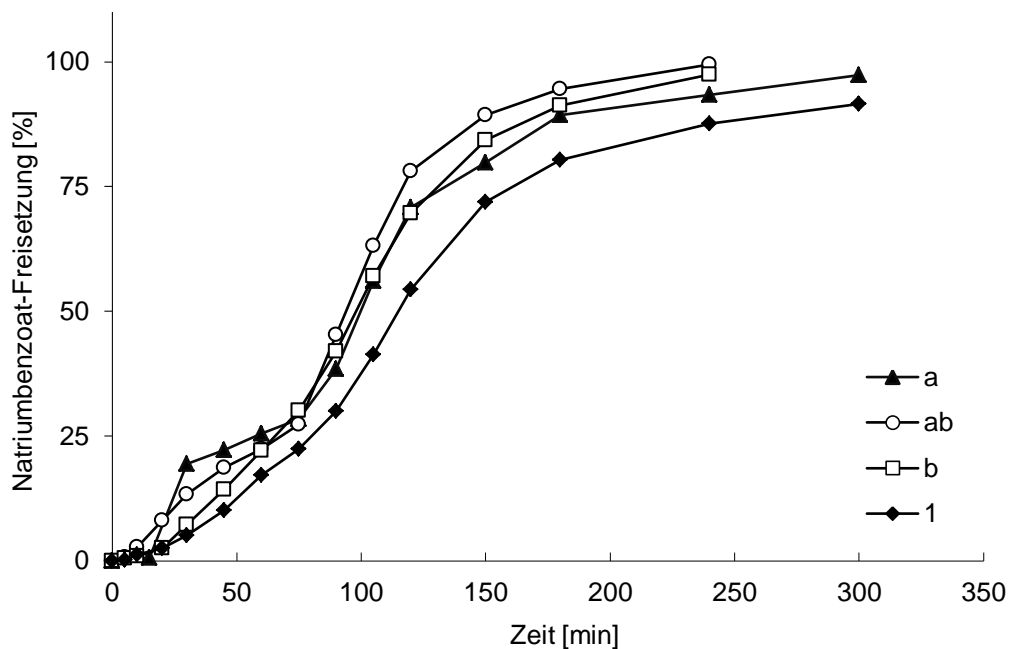


Abbildung 4.8: Freisetzung Natriumbenzoat aus Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets, Tempern im Klimaschrank (CCC), Chargen: a (6 g/min, 60 m<sup>3</sup>/h), ab (6 g/min, 90 m<sup>3</sup>/h), b (4 g/min, 90 m<sup>3</sup>/h) und 1 (4 g/min, 60 m<sup>3</sup>/h)



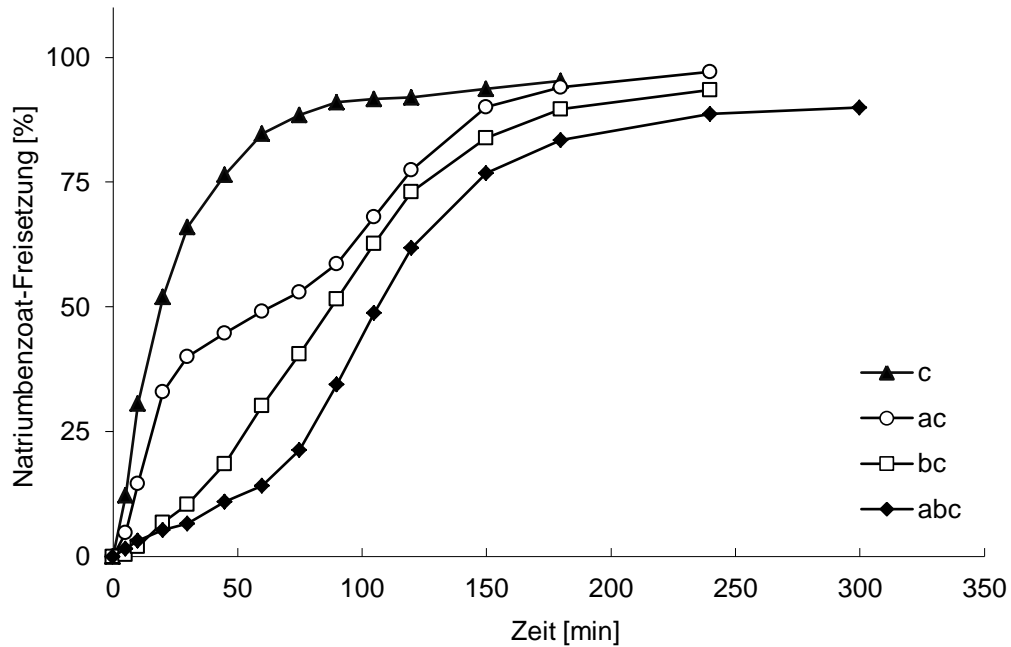


Abbildung 4.9: Freisetzung Natriumbenzoat aus Eudragit-Natriumbenzoat-Celllets, Tempern in der Wirbelschicht (FBC), Chargen: c (4 g/min, 60 m<sup>3</sup>/h), ac (6 g/min, 60 m<sup>3</sup>/h), bc (4 g/min, 90 m<sup>3</sup>/h), abc (6 g/min, 90 m<sup>3</sup>/h)

Zur kinetischen Auswertung der Natriumbenzoat-Freisetzung aus den Eudragit-überzogenen Pellet werden die in Abschnitt 2.8.1 vorgestellten Methoden angewendet. Für die doppelt lineare Darstellung ergibt sich ein Bestimmtheitsmaß von 0,90, was darauf hinweist, dass die Freisetzung nicht nach 0. Ordnung abläuft (Tabelle 4.9). Das Quadratwurzelgesetz liefert ein höheres Bestimmtheitsmaß als die doppeltlineare Darstellung ( $R^2 = 0,94$ ). Die Auswertung mit dem Kubikwurzelgesetz ( $R^2 = 0,84$ ) bestätigt die Ergebnisse von Thoma und Ziegler (1998), dass die Freisetzungskinetik für Pellets, die mit Diffusionspolymeren beschichtet wurden, nicht geeignet ist. Mit dem Sigma-Minus-Plot und der RRSB-Funktion werden höhere Bestimmtheitsmaße ( $R^2 \geq 0,95$ ) erzielt.

Um den Einfluss der Faktoren auf die Freisetzung zu untersuchen, wird die RRSB-Funktion angewendet und der Skalierungsfaktor  $a$  sowie die Standardabweichung des Zeitpunktes  $t$  für 63,2% Natriumbenzoat-Freisetzung ermittelt (Tabelle 4.10). Die Lagtime wird aus den doppelt linearen Freisetzungskurven bestimmt, indem in den Wendepunkten der sigmoiden Kurve eine Tangente gelegt und bis zur Abszisse verlängert wird. Der Schnittpunkt der extrapolierten Hilfsgeraden mit der Abszisse wird als Lagtime definiert. Nach dem Tempern im Klimaschrank (CCC) weisen alle Chargen eine Lagtime zwischen 10 und 15 Minuten auf (Abbildung 4.8). Die Kombination aus hoher Eindüsungsrate und niedrigem Volumenstrom (Charge a) führt aufgrund von Rissen und Poren im Polymerfilm zu einer Lagtime von nur 15 Minuten und einer schnellen Freisetzung im Initialteil.

Tabelle 4.9: Bestimmtheitsmaße der Linearisierung der in-vitro-Freisetzungsprofile der Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets

Charge	a	ab	ac	c	b	bc	1	abc	Mittelwert
Doppeltlinear	0,94	0,94	0,96	0,83	0,94	0,94	0,86	0,79	0,90
Quadratwurzelgesetz	0,96	0,93	0,96	0,94	0,97	0,96	0,92	0,87	0,94
Kubikwurzelgesetz	0,91	0,93	0,87	0,72	0,93	0,88	0,79	0,70	0,84
Sigma-Minus-Plot	0,98	0,94	0,90	0,98	0,95	0,97	0,98	0,92	0,95
RRSB	0,90	0,98	0,96	0,93	0,99	0,99	0,99	0,95	0,96

Tabelle 4.10: Kinetische Parameter der RRSB-Funktion von den in-vitro-Freisetzungsprofilen der Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets

Charge	Lagtime [min]	Formparameter $b$	Skalierungsparameter $a$	$R^2$	$t(63,2\%)$ [min]	VK $t(63,2\%)$ [%]
a	15	1,41	9,10	0,90	119,7	4,9
ab	30	1,63	7,57	0,98	105,3	6,1
b	30	1,83	8,76	0,99	119,5	7,6
1	50	1,75	8,81	0,99	153,0	8,9
ac	10	1,00	4,31	0,96	75,9	25,8
bc	10	1,72	8,09	0,99	110,0	15,2
c	0	0,84	3,00	0,96	35,2	39,6
abc	25	1,35	6,83	0,95	156,1	8,7

Bei den Kombinationen aus niedriger Eindüsungsrate und hohem Volumenstrom (Charge b), hoher Eindüsungsrate und hohem Volumenstrom (Charge ab) und niedriger Eindüsungsrate und niedrigem Volumenstrom (Charge 1) werden Lagtime-Werte im Bereich von 30-50 Minuten ermittelt.

Die sigmoiden Freisetzungsprofile bedeutet eine langsame Zunahme der Freisetzungsgeschwindigkeit in der Anfangsphase, hier sind offenbar die Quellung des Polymers und die Porenbildung geschwindigkeitsbestimmend, gefolgt von einer beschleunigten Phase mit Wendepunkt und einer terminalen Abnahme der Freisetzungsgeschwindigkeit nach 2 Stunden bis zur nahezu vollständigen Freisetzung, was einer Kinetik 1. Ordnung entspricht. Der biphasige sigmoide Verlauf wird durch Werte von 1,4-1,9 für den Kurvenformfaktor  $b$  charakterisiert, was initial verzögerter Freisetzung entspricht.

Beim Tempern in der Wirbelschicht ist bei den Chargen c (niedrige Eindüsungsrate und niedriger Zuluftvolumenstrom) und ac (hohe Eindüsungsrate und niedriger Zuluftvolumenstrom) praktisch keine Lagtime zu beobachten (Abbildung 4.9). Die Freisetzung beginnt nach 5 Minuten mit hoher Geschwindigkeit, offenbar wurde bei diesen Chargen ein unvollständiger Eudragit-Film gebildet. Bei den Chargen bc (niedrige Eindüsungsrate und hoher Zuluftvolumenstrom) und abc (hohe Eindüsungsrate und hoher Zuluftvolumenstrom) wird zwar keine ausgesprochene Lagtime beobachtet, die Freisetzung beginnt sofort, jedoch mit niedriger Geschwindigkeit, was im Vergleich zu Charge c für eine gewisse Filmbildung spricht. Die Chargen bc und abc ergeben sigmoide Freisetzungprofile (Charge bc  $b=1,72$ , Charge abc  $b=1,35$ ), aber in beiden Fällen mit niedrigerer Lagtime als bei den im Klimaschrank getemperten Chargen.

Tabelle 4.11: Einfluss der Faktoren auf die Freisetzung von Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets

Faktor	Faktor A Eindüsungsrate	Faktor B Zuluftvolumenstrom	Faktor C Tempern	Wechselwirkung
Lagtime	-	-	-	-
Skalierungspar. $a$	-	-	+	-
VK ( $t_{63,2\%}$ )	-	-	+	-

Keiner der Faktoren hat einen signifikanten Einfluss auf die Lagtime (Tabelle 4.11). Der Skalierungsfaktor der RRSB-Funktion und damit die Freisetzungsgeschwindigkeit und der Variationskoeffizient des Zeitpunkts 63,2% Natriumbenzoat-Freisetzung als Parameter für die Streuung der Freisetzung innerhalb einer Pellet-Charge und damit Homogenität des Eudragit-Films werden signifikant durch das Temperverfahren (Faktor C) beeinflusst. Beim Tempern in der Wirbelschicht werden offenbar trotz des Einsprühens von Wasser die Pellets mechanisch stark belastet, durch Friktion und Beschädigung des Polymerfilms kommt es zu einer sofortigen oder nur geringfügig verzögerten Freisetzung und breiten Streuung des Freisetzungssprofils innerhalb der Chargen. Beim Tempern im Klimaschrank werden die Pellets mechanisch nicht belastet, was offensichtlich die Ausbildung eines homogeneren Polymerfilms gewährleistet, mehr oder weniger verzögerte Freisetzung bewirkt und zu einer deutlich geringeren Streuung der Freisetzung führt. Das Tempern im Klimaschrank ist energie- und zeitaufwändiger als in der Wirbelschicht, aber diesem vorzuziehen, weil die Freisetzung retardiert (gewünschte größere Lagtime) einsetzt. Bei einem nicht funktionellen Coating, beispielsweise um den Geschmack oder Geruch zu maskieren, kann das Tempern jedoch durchaus in der Wirbelschicht erfolgen, weil es wesentlich kostengünstiger ist. Andererseits sollte bei Überzügen mit biopharmazeutischer Funktion (retardiert und/ oder verlangsamt) und notwendiger hoher Qualität eines intakten porenfreien Films im Klimaschrank getempert werden.

Um eine verzögerte Freisetzung des Natriumbenzoats mit einer ausgeprägten Lagtime und anschließender Freisetzung mit geringer Streuung zu erreichen, werden die Prozessparameter aus Tabelle 3.14 mit einer mittleren Eindüsungsrate (5 g/min), mittlerem Zuluftvolumenstrom (70 m<sup>3</sup>/h) und mit dem Tempern im Klimaschrank kombiniert.

Die Ausbeuten nehmen mit steigendem Eudragit NE-Anteil und längeren Prozesszeiten (60-120 Minuten) geringfügig ab und liegen im Bereich von 92,1% bis 96,5%. Mit zunehmendem Polymerauftrag nimmt die Partikelgröße zu, von 485 µm bei einem Anteil von 14,1% bis 526 µm (23,3%). Die Pellets zeichnen sich durch enge Partikelgrößenverteilung, hohe Sphärizität und hohe Schüttdichte aus.

Tabelle 4.12: Eigenschaften der Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets für die Untersuchung des Einflusses der Schichtdicke

Anteil Eudragit NE [%]	Ausbeute [%]	$d_{32}$ [µm]	VK $d_{m,0}$ [%]	Sphärizität	Schüttdichte [g/ml]	$t_{50\%}$ [min]	$t_{90\%}$ [min]
NB-Cellets	93,4	463	12,3	0,949	0,80	---	---
14,1	96,5	485	9,6	0,952	0,82	33	55
19,1	95,4	503	10,1	0,953	0,80	67	120
23,3	92,1	526	12,0	0,954	0,79	103	180

Tabelle 4.13: Kinetische Parameter RRSB-Funktion der Natriumbenzoat-Freisetzung aus Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets mit unterschiedlichem Eudragit-Anteil

Anteil Eudragit NE [%]	Lagtime [min]	Formparameter $b$	Skalierungsparameter $a$	$R^2$	$t(63,2\%)$ [min]
14,1	15	2,60	9,50	0,99	38,8
19,1	40	2,81	12,30	0,96	80,1
23,3	60	3,29	15,72	0,96	118,3

Mit zunehmender Eudragit-Schichtdicke steigt die Lagtime bis auf 60 Minuten (Abbildung 4.10 und Abbildung 4.11) und die Freisetzungsgeschwindigkeit im Anschluss an die Lagtime nimmt ab (Abbildung 4.12), was darauf hindeutet, dass der Polymerfilm die Natriumbenzoat-Cellets komplett umschließt und nahezu keine Risse und Poren im Film enthalten sind.

Durch längere Transportwege läuft die Freisetzung mit zunehmender Eudragit-Schichtdicke nach der Quellung des Films langsamer ab, was in der Zunahme des Skalierungsparameters  $a$  mit steigendem Polymeranteil zum Ausdruck kommt. Die zunehmend verzögerte Freisetzung mit steigender Eudragit-Menge führt zu einem ausgeprägten biphasigen Verlauf, was sich im Anstieg der Werte der Formparameter widerspiegelt (Tabelle 4.13).

Mit den optimierten Prozessparametern und einem Eudragit-Anteil von 23,3% wird eine homogene Polymer-Filmbildung und zufriedenstellende Retardierung von Natriumbenzoat erreicht.

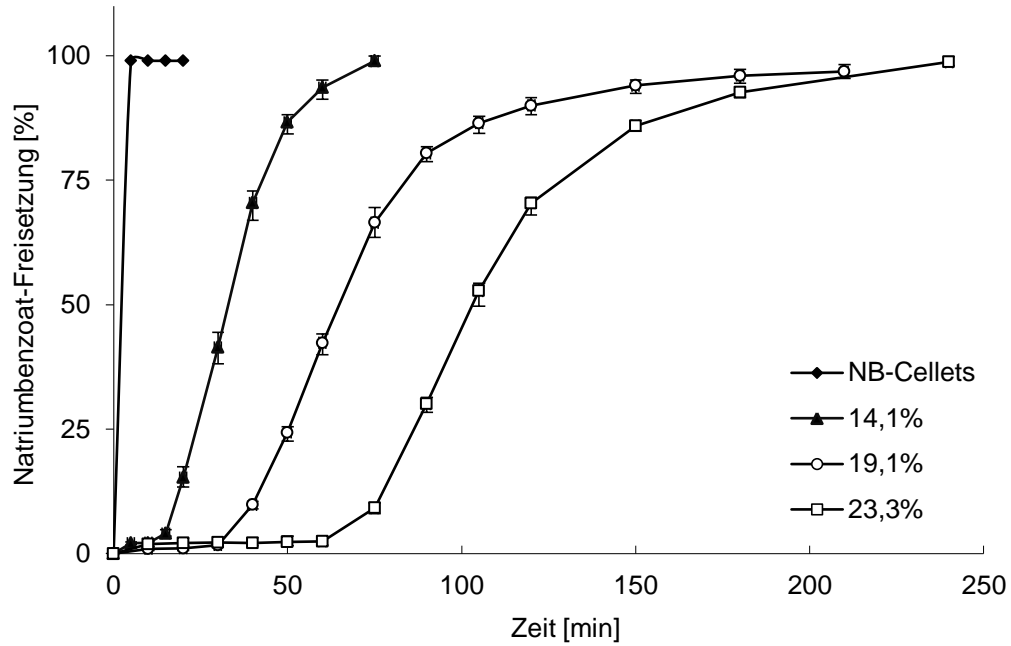


Abbildung 4.10: Freisetzung Natriumbenzoat aus Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets mit unterschiedlichem Eudragit-Anteil

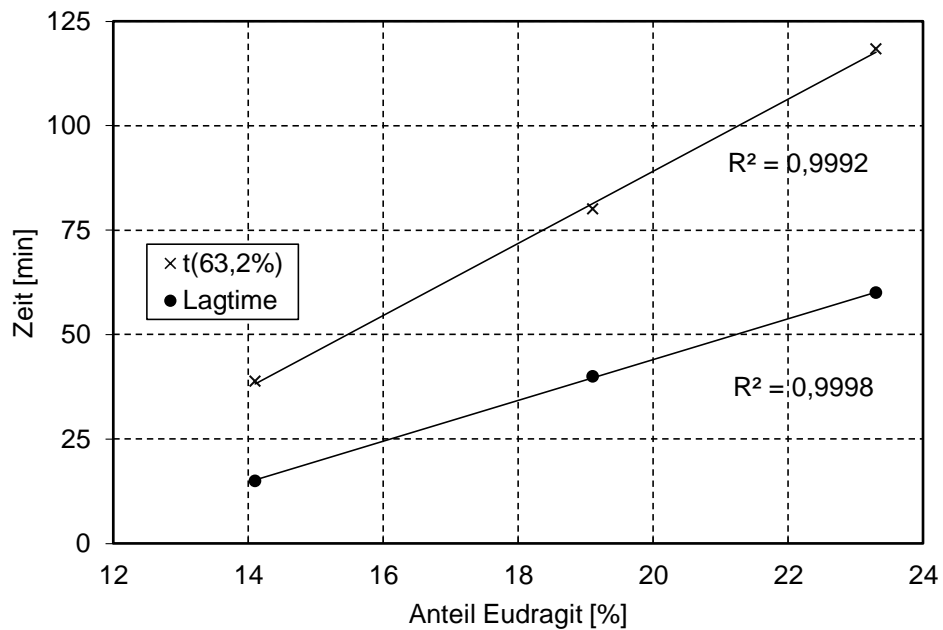


Abbildung 4.11: Lagtime und  $t(63,2\%)$  gegen Anteil Eudragit

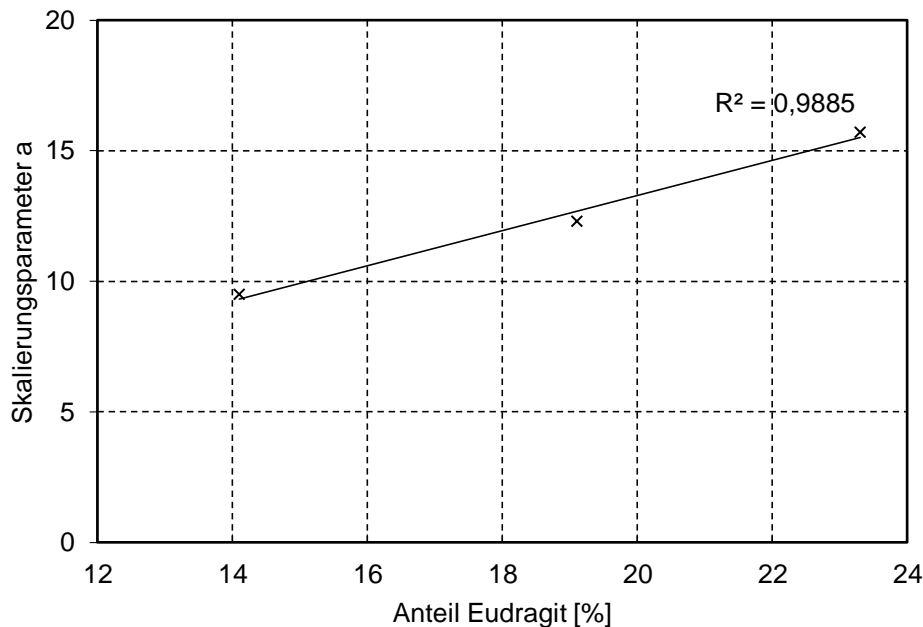


Abbildung 4.12: Skalierungsparameter a gegen Anteil Eudragit

#### 4.1.3.2 Surelease

Ein Überziehen der Natriumbenzoat-Cellets mit einem unlöslichen, aber quellfähigen Polymerfilm aus Eudragit NE führte zu verzögertem Beginn der Freisetzung und mit zunehmender Schichtdicke zu abnehmender Freisetzungsgeschwindigkeit. Mit einem Polymerüberzug aus Surelease sollen ebenfalls eine Lagtime und eine signifikante Reduzierung der Freisetzungsgeschwindigkeit erreicht werden. Therapeutisch interessant ist eine biphasige Freisetzung: schnelle Freisetzung einer Initialdosis des Arzneistoffes unmittelbar nach Applikation für eine Sofortwirkung und langsame Freisetzung einer Erhaltungsdosis über einen möglichst langen Zeitraum. Das erspart den Patienten die Einnahme des Medikaments in kurzen Intervallen und erhöht die Patienten Compliance.

Der Vorteil von Surelease gegenüber Eudragit NE beim Einsatz im Wirbelschichtverfahren liegt darin, dass die Suspension weniger klebrig ist und sich leichter verarbeiten lässt. Dadurch lassen sich die Wirbelschichtanlage und eingesetztes Equipment leichter und ohne Reinigungszusätze reinigen.

Um eine biphasische Kinetik zu erreichen, werden Cellets im ersten Schritt mit einer Teildosis Natriumbenzoat überzogen, die die langsam freisetzende Erhaltungsdosis darstellt. Anschließend werden die Natriumbenzoat-Cellets mit Surelease, dem langsam quellenden Polymer, überzogen und zuletzt als äußerste Schicht mit der zweiten Teilmenge Natriumbenzoat, der schnell freisetzenden Initialdosis (Abbildung 4.13).

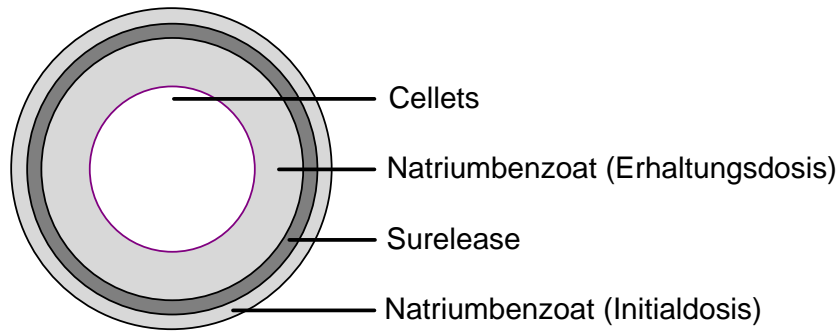


Abbildung 4.13: Schematische Darstellung der Cellets mit drei Coatingschichten zur biphasischen Freisetzung

Die drei Coatingschritte konnten konsekutiv durchgeführt werden, mit einer längeren Prozessunterbrechung zwischen Teilschritt 2 und 3 aufgrund der Temperung der Polymerpellets. Der Zuluftvolumenstrom musste nur sehr geringfügig nachreguliert werden. Die überzogenen Pellets waren sehr gut fließfähig, nicht adhäsiv, und Agglomerate konnten weder mit dem bloßen Auge noch bei Betrachtung unter dem Stereomikroskop festgestellt werden. Die Ausbeute liegt im Bereich von 90-95% (Tabelle 4.14), mit geringen Verlusten infolge von Reibung aufgrund der mechanischen Beanspruchung im Wirbelbett.

Tabelle 4.14: Eigenschaften der Natriumbenzoat-Surelease-Cellets

Charge	Ausbeute [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	Sphärizität	Schüttdichte [g/ml]	$t_{50\%}$ [min]	$t_{90\%}$ [min]
CN1S	90,6	544	10,9	0,953	0,78	12,7	17,0
CN1SNg	94,2	580	10,2	0,959	0,73	9,8	17,4
CN1SNk	92,9	570	10,8	0,960	0,73	10,2	17,5
CN2S	92,0	550	13,1	0,952	0,74	12,6	24,1
CN2SNg	92,2	593	10,3	0,955	0,73	12,6	22,8
CN2SNk	95,5	574	9,8	0,957	0,73	14,6	24,4

Die Durchmesser der beiden analog hergestellten Zwischenprodukte ohne Initialdosis CN1S und CN2S sind nach den ersten zwei Coatingprozessen wie erwartet fast gleich (544  $\mu\text{m}$  und 550  $\mu\text{m}$ , Tabelle 4.14). Mit dem dritten Coatingschritt nehmen die Durchmesser bei der kleinen Initialdosis (k) um etwa 25  $\mu\text{m}$  und bei der großen (g) um etwa 40  $\mu\text{m}$  zu. Die äußere Natriumbenzoat-Schicht (Initialdosis) ist relativ dünn und macht nur 6,4% (kleine Initialdosis) bzw. 12,0% (große Initialdosis) der Gesamtmasse der Pellets aus (Tabelle 3.17). Die vergleichsweise enge Breite der Partikelgrößenverteilungen zeigt sich in den Variationskoeffizienten der mittleren Partikelgröße von 9,8-13,1%. Die stetige Zunahme und die geringe Streuung der Partikelgröße sprechen für einen gleichmäßigen Auftrag der

Überzüge beim Coatingprozess. Dieser Befund wird durch die nur gering streuenden Werte der Sphärizität (0,953-0,960) gestützt. Die Schüttdichten liegen in einem engen Bereich von 0,73-0,78 g/ml, was ebenfalls für eine gleichmäßige Ausformung der überzogenen Pellets spricht.

Bei der Untersuchung der in-vitro-Freisetzung wird Natriumbenzoat summarisch erfasst, d.h., man kann nicht zuordnen, welcher Anteil von der Initial- und welcher von der Erhaltungsdosis herrührt. Surelease sollte einen langsam quellenden Film bilden, wodurch die innere Erhaltungsdosis Natriumbenzoat verzögert freigesetzt wird. Die Freisetzungskurve sollte demzufolge zu Beginn steil ansteigen (Anteil der Initialdosis), und dann müsste ein Plateauwert erreicht werden. Nach Quellung des Films und Ausbildung von Poren und Kapillaren, die das Eindringen von Wasser ermöglichen, würde die Erhaltungsdosis freigesetzt. Ein derartiges biphasisches Freisetzungsverhalten wird bei den vorliegenden Pellets erreicht. Ohne Surelease-Überzug wird innerhalb von 2,5 Minuten mehr als 90% der Natriumbenzoat-Dosis aufgelöst und freigesetzt (siehe Abschnitt 4.1.2.2). Bei den Natriumbenzoat-Cellets mit Surelease-Überzug (Chargen CN1S und CN2S) wird eine Lagtime von 5 Minuten und eine deutlich niedriger Freisetzungsgeschwindigkeit beobachtet (Abbildung 4.14 und Abbildung 4.15). Der Formparameter  $b$  ist bei allen Chargen größer 1, bedingt durch eine initial verzögerte Freisetzung (sigmoide Kurve). Durch die schnelle Freisetzung der Initialdosis wird  $b$  reduziert, umso stärker, je größer die Initialdosis ist.

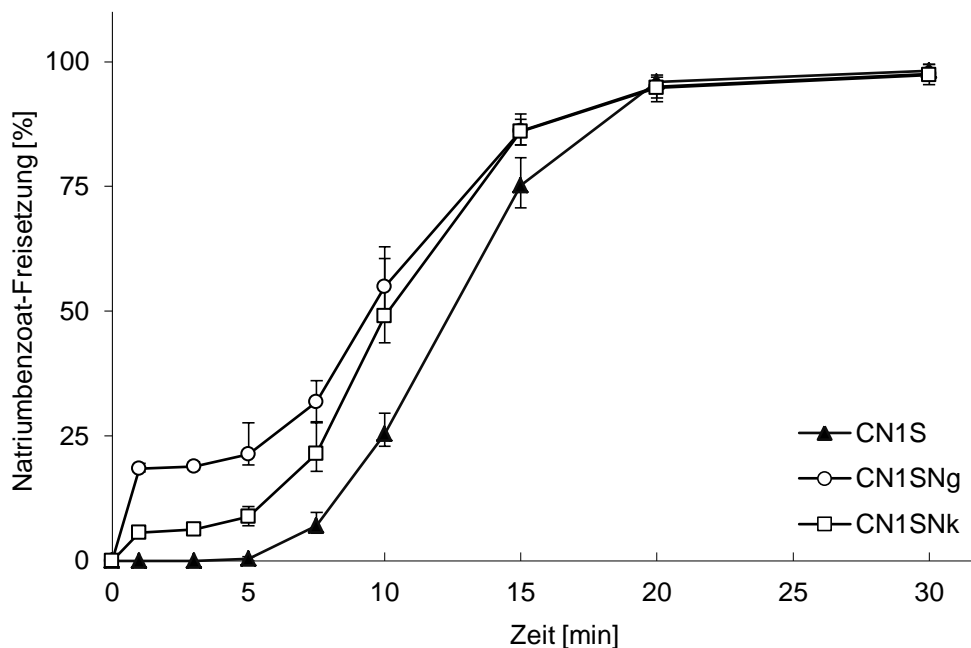


Abbildung 4.14: Freisetzung Natriumbenzoat aus Charge CN1S (nur Erhaltungsdosis) und finale Pellets CN1SNg und CN1SNk (Erhaltungsdosis + Initialdosis)



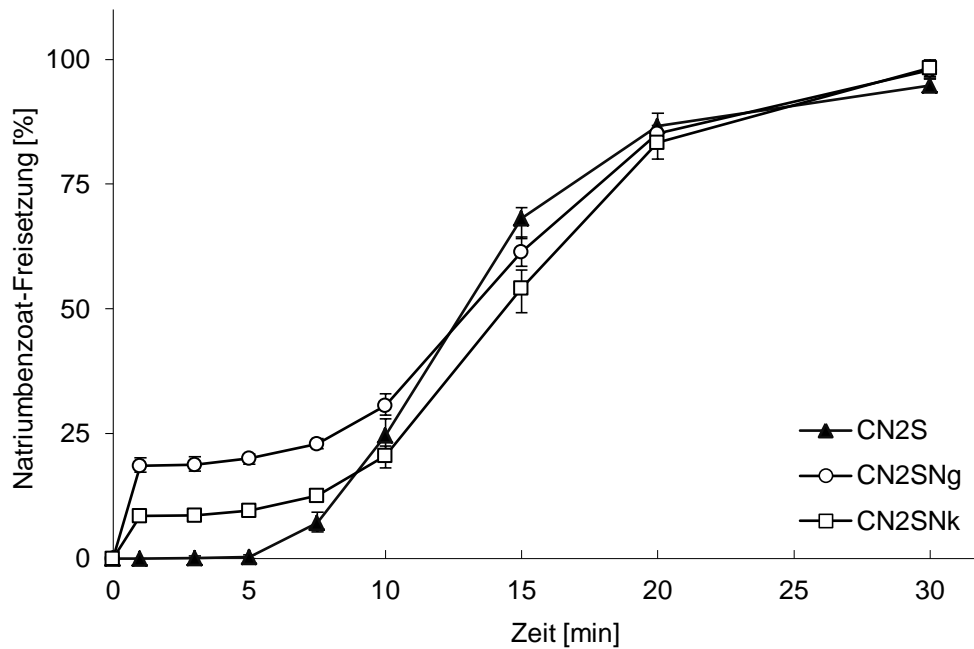


Abbildung 4.15: Freisetzung Natriumbenzoat aus Charge CN2S (nur Erhaltungsdosis) und finale Pellets CN2SNg und CN2SNk (Erhaltungsdosis + Initialdosis)

Bei den Pelletchargen mit beiden Anteilen an Natriumbenzoat und Surelease-Schicht CN2SNg und CN2SNk wird die Initialdosis innerhalb von 1-2 Minuten freigesetzt, dann stellt sich ein Plateauwert ein, der eigentlich exakt dem prozentualen Anteil der Initialdosis an der Gesamtmenge Natriumbenzoat entsprechen müsste, und zwar für die große Initialdosis 21,05% (Ist-Werte 18% für beide Chargen) und 11,76% für die kleine Initialdosis (Ist-Werte 8%). Mögliche Ursache für die kleineren Ist-Werte könnte ein Verlust an Natriumbenzoat aus der äußeren Initialdosis infolge Reibung der Partikel während des dritten Coatingschrittes sein. Bedingt durch die geringe Auftragsmenge an Initialdosis im Vergleich zur Erhaltungsdosis macht sich dieser Effekt stärker bemerkbar. Die Verluste, die den Ausbeuten von 90-95% entsprechen, betreffen vermutlich im Wesentlichen die Initialdosis Natriumbenzoat.

Während der Quellung des Surelease-Überzugs, Auflösung der im Film enthaltenen Hydroxypropylmethylcellulose und Bildung von Poren kommt die Freisetzung der Erhaltungsdosis langsam in Gang, was sich im sigmoiden Verlauf der Kurve zeigt. Wenn Surelease ausreichend gequollen ist und genügend flüssigkeitsgefüllte Poren in der Schicht zur Verfügung stehen, erfolgt die Freisetzung durch Diffusion unter Wirkung des hohen Konzentrationsgradienten mit hoher Geschwindigkeit (Wendepunkt in der Kurve) und nimmt später mit abnehmendem Konzentrationsgradienten ab.

Tabelle 4.15: Kinetische Parameter der Natriumbenzoat-Freisetzung aus Natriumbenzoat-Surelease-Cellets

Charge	Form- parameter <i>b</i>	Skalierungs- parameter <i>a</i>	$R^2$	$t(63,2\%)$ [min]
CN1S	4,81	12,82	0,96	14,4
CN1SNg	1,85	4,53	0,98	11,5
CN1SNk	2,55	6,46	0,98	12,6
CN2S	4,66	12,66	0,93	15,1
CN2SNg	1,53	4,37	0,92	17,4
CN2SNk	2,15	6,11	0,94	17,1

Mit dem Surelease-Überzug wird bei analogen Filmdicken nicht die Verzögerung der Freisetzung erreicht wie bei Eudragit NE-Überzügen, weil die Surelease-Dispersion wasserlösliches HPMC in geringer Konzentration enthält, was nach der Filmbildung im Ethylcellulose-Film enthalten ist. Bei Kontakt mit Wasser löst sich HPMC auf und es entstehen freie Poren und Kapillaren für den Flüssigkeitstransport bzw. Diffusion gelöster Moleküle. Bei Eudragit NE ist kein Porenbildner enthalten und die Freisetzung ist nur abhängig von der Quellung des Polymerfilms (siehe Abschnitt 4.1.3.1).

Das Ziel einer biphasischen Natriumbenzoat-Freisetzung wird für die dreifach überzogenen Cellets erreicht. Die außen aufgetragene Natriumbenzoat-Schicht geht bei Kontakt mit Wasser aufgrund der guten Löslichkeit sofort in Lösung. Dieser Anteil Arzneistoff würde nach peroraler Applikation sofort für die Resorption zur Verfügung stehen und einen unmittelbaren therapeutischen Effekt bewirken. Durch die Polymerschicht aus Surelease wird ein verzögerter Start der Freisetzung der Erhaltungsdosis-Freisetzung (Lagtime) erreicht und eine deutlich langsamere Freisetzung.

## **4.2 Untersuchungen zu Natriumbenzoat-Rotorpellets**

Cellets können mit großen Mengen Natriumbenzoat in der Wirbelschicht überzogen werden, aufgrund der guten Löslichkeit kann mit hochkonzentrierten Coatinglösungen gearbeitet werden. Sehr viele der verwendeten Arzneistoffe sind allerdings schwer löslich und es können nur niedrig konzentrierte Coatinglösungen verarbeitet werden, was bei großen Überzugsmengen zu langen Prozesszeiten führt. Aus diesem Grund werden schwerlösliche Arzneistoffe direkt in den Pelletkern eingebracht. In diesem Abschnitt soll das Wirbelschicht-Rotor-Verfahren auf Eignung zur Herstellung von Pellets mit unterschiedlichem Natriumbenzoat-Gehalt untersucht werden.

### **4.2.1 Natriumbenzoat-Rotorpellets ohne funktionelle Hilfsstoffe**

Die mit dem Rotoreinsatz hergestellten Pellets sollen neben der sehr gut pelletierbaren Mikrokristallinen Cellulose einen möglichst hohen Anteil Natriumbenzoat enthalten. Beim Pelletieren von MCC und Natriumbenzoat mit Wasser bilden sich Krustengranulate aus. Natriumbenzoat ist aufgrund der guten Löslichkeit in Wasser dabei die entscheidende Komponente. Durch das Auskristallisieren beim Trocknen bilden sich Feststoffbrücken aus.

#### **4.2.1.1 Pelletieren mit Mikrokristalliner Cellulose**

Die Herstellung von MCC-Pellets ist mit Rotordrehzahlen von 300 bis 900 U/min in der Sprühphase möglich. Durch Variation der Rotordrehzahl kann kein signifikanter Trend bei der Pelletbildung festgestellt werden. Der Produktdifferenzdruck wird über das Spaltmaß zwischen Rotorscheibe und Behälterwand eingestellt, hier wurden 500, 700 und 900 Pa gewählt. Ein direkter Einfluss des Differenzdrucks auf die Produkteigenschaften ist nicht feststellbar, jedoch wird die Prozessstabilität beeinflusst. Bei einem Differenzdruck von 500 Pa ist der Zuluftvolumenstrom stabil und muss nur minimal nachreguliert werden. Bei einem Produktdifferenzdruck von 900 Pa kommt es zu Schwankungen des Volumensstroms und des Differenzdruckes, was ein manuelles Nachregulieren des Spaltmaßes erforderte. Für das Agglomerieren von 200 g MCC ist eine Menge von 300 g Wasser am besten geeignet. Beim Eintrag von 250 g Wasser kommt es zu keiner ausreichenden Agglomeration von MCC, und es entstehen keine Pellets. Bei einer Auftragsmenge von 350 g Wasser tritt eine lokale Überfeuchtung auf, verbunden mit starken Ablagerungen an der Behälterwand und Bildung von unregelmäßig geformten große Pellets (Durchmesser > 1 cm) und die Ausbeute liegt unter 30%. Neben der eingedüsten Wassermenge wurde der Einfluss der Eindüsungsrate im Bereich von 25 g/min bis 35 g/min untersucht. Mit zunehmender Eindüsungsrate nimmt das Partikelwachstum kontinuierlich zu (Abbildung 4.16). Ein ökonomischer Vorteil ist die Prozesszeit-Verkürzung durch eine

höhere Eindüsungsrate.

Der oberhalb der Wirbelschichtkammer angeordnete Doppelkammer-Textilfilter wurde für die Herstellung von drei bis vier Rotorpellet-Chargen ohne Filterwechsel verwendet, da der Differenzdruck des Filters kaum anstieg. Auffallend ist, dass nur die erste Charge mit neuem Textilfilter zu einer guten Pelletbildung führte. Anschließende Versuche ohne Filterwechsel führten zu Fehlchargen, da es nicht zu einer ausreichenden Agglomeration kam. Die Rückstände der vorherigen Charge verblieben im Filter und gelangten durch Abrütteln des Filters in die neue Charge und verhinderten somit eine Pelletbildung. Aus diesem Grund wird der Filter nach jeder Charge gewechselt.

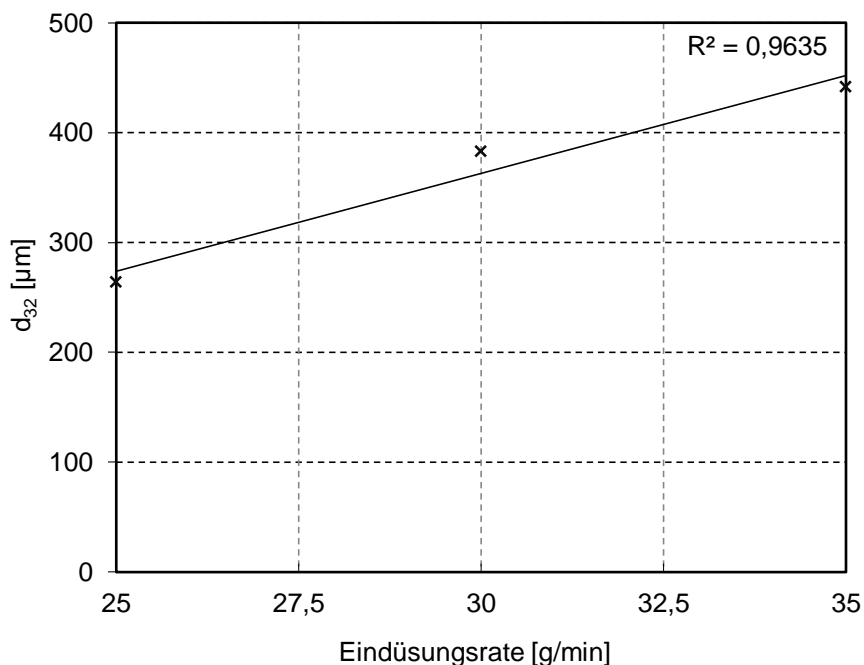


Abbildung 4.16: Verhältnis Sauterdurchmesser zu Eindüsungsrate beim Pelletieren mit MCC

#### 4.2.1.2 Pelletieren mit Mikrokristalliner Cellulose und Natriumbenzoat

Die Prozessparameter für die Rotorpellets mit MCC (Tabelle 3.18) werden für die Pelletierung mit einer Mischung aus MCC und Natriumbenzoat übernommen. Die Pulvereinwaage beträgt 200 g und der Anteil von Natriumbenzoat wird sukzessive (um jeweils 5 oder 10%) erhöht. Die Prozessparameter Zuluftvolumenstrom, Differenzdruck über der Rotorscheibe, Drehzahl der Rotorscheibe und Zulufttemperatur können bei allen Pulverzusammensetzungen konstant gehalten werden. Die Eindüsungsrate wird beim Zusatz von Natriumbenzoat zur Pulvermischung von 30 g/min auf 25 g/min reduziert, da es bei einer Eindüsungsrate von 30 g/min schon bei einem geringen Natriumbenzoat-Anteil von 10% zum Überfeuchten des Produktes kommt und Ausbeuten unter 35% erzielt werden. Die Ausbeuteverluste werden durch Produktablagerung an der Behälterwand und Bildung großer Pellets ( $d > 1$  cm) aufgrund starker Agglomeration verursacht, wobei gelöstes Natriumbenzoat zur Bildung eines Krustengranulates führt.

Die eingedüste Wassermenge musste mit abnehmendem MCC-Anteil in der Pulvermischung kontinuierlich verringert werden, da Natriumbenzoat sehr gut wasserlöslich ist und im Gegensatz zu MCC kein Wasser aufnehmen kann (Tabelle 4.16). Die Eindüsung zu großer Wassermengen führt zu einer Überfeuchtung und zum Verklumpen des Produktes. Bei einem MCC-Anteil von 80-100% mussten für eine ausreichende Pelletbildung 300 g gereinigtes Wasser eingedüst werden. Durch die Verringerung der eingedüsten Wassermenge mit abnehmenden MCC-Anteil verkürzen sich die Prozesszeiten der Sprühphase beim Pelletiervorgang von 12 Minuten auf 4 Minuten.

Tabelle 4.16: Produktparameter für die Pelletisierung mit Natriumbenzoat und MCC

MCC Anteil [%]	NaB Anteil [%]	eingedüste		Wiederfind.					
		Wassermenge [g]	Ausbeute [%]	NaB [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	Sphärizität	Friab. [%]	
100	0	300,0	53,8	0,0	326	24,7	0,86	1,1	
90	10	300,0	35,9	108,9	257	17,0	0,88	2,6	
85	15	300,0	50,5	100,4	322	22,4	0,88	1,6	
80	20	300,0	37,1	105,4	474	34,5	0,89	0,6	
75	25	250,0	31,7	123,8	502	42,4	0,87	0,5	
70	30	225,0	35,6	139,7	473	40,1	0,89	0,2	
65	35	200,0	52,3	131,3	459	37,4	0,89	0,2	
60	40	200,0	59,8	131,1	462	39,5	0,88	0,3	
55	45	200,0	56,2	132,9	423	35,6	0,90	0,6	
50	50	187,5	62,5	129,7	488	31,1	0,90	0,2	
45	55	162,5	69,9	115,3	482	36,9	0,90	0,4	
40	60	162,5	67,2	128,7	439	37,8	0,90	0,2	
30	70	150,0	70,4	127,2	434	25,2	0,89	0,7	
20	80	125,0	64,9	110,1	485	24,2	0,92	0,1	
10	90	100,0	51,3	108,2	490	18,5	0,91	0,3	
0	100	100,0	48,2	95,8	490	19,2	0,91	0,1	

Die Ausbeute ist von der Produktfeuchte abhängig. Eine zu hohe Produktfeuchte führt verstärkt zu Ablagerungen an der Behälterwand bzw. Entstehung großer Pellets ( $d > 1 \text{ mm}$ ). Im Bereich von 0-35% Natriumbenzoat kommt es zu starken Ausbeuteschwankungen von 30-55% (Abbildung 4.17). Mit einem größeren Natriumbenzoat-Anteil von 55-70% in der Pulvermischung werden höhere Ausbeuten im Bereich von 65-75% erzielt. Bei Natriumbenzoat-Anteilen von über 70% in der Pulvermischung nimmt die Ausbeute wieder ab und sinkt bei reinen Natriumbenzoat-Pellets auf weniger als 50%.

Durch Eindüsung von großen Wassermengen wird die Pulvermischung befeuchtet, MCC nimmt relativ große Menge Wasser auf und vermag dieses Wasser zu halten. Parallel dazu geht schnell eine große Menge Natriumbenzoat in Lösung, und es entsteht eine hochkonzentrierte Natriumbenzoat-Lösung. Die in der Wirbelschicht wirkenden Kräfte

verdichten die feuchten MCC-Partikel. Gleichzeitig führt die Zulufttemperatur von 60°C zur Verdampfung von Wasser, Natriumbenzoat kristallisiert teilweise aus und bildet Feststoffbrücken (Krustengranulat Typ I). Bei abnehmender MCC-Menge in der Rezeptur wird Wasser nicht mehr ausreichend gebunden, das Agglomerat wird überfeuchtet, was zu Ablagerungen und Produktverlust führt.

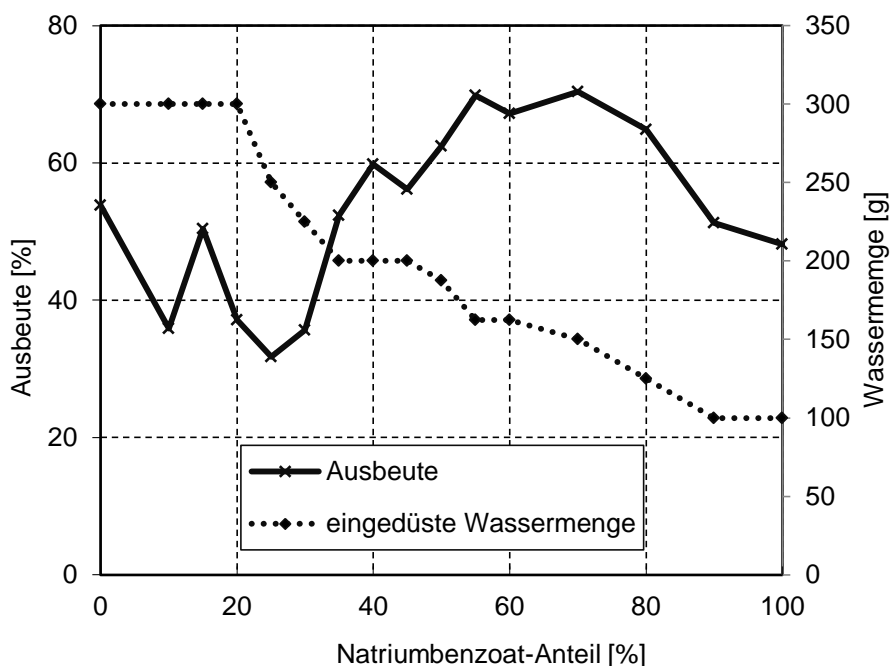


Abbildung 4.17: Verhältnis Ausbeute und eingedüste Wassermenge gegen Natriumbenzoat-Anteil

Aus je zwei analogen Chargen wird der Mittelwert der Wiederfindung von Natriumbenzoat in den Rotorpellets bestimmt. Bei der Mehrheit der Chargen beträgt die Wiederfindung mehr als 100%. Die Charge mit 30% Natriumbenzoat hat einen Gehalt von circa 140%. Das lässt darauf schließen, dass Natriumbenzoat in den Pellets nicht homogen verteilt ist. Aus diesem Grunde wird der Gehalt in den Ablagerungen der Prozesskammer und im Filter untersucht (Tabelle 4.17). In den Ablagerungen beträgt die Wiederfindung deutlich unter 100%. Offenbar kommt es während des Sprühprozesses und der Agglomeration zu einer Trennung der Pulverkomponenten. Die hochkonzentrierte Natriumbenzoat-Lösung reichert sich in den Agglomeraten an. Ein Teil der Partikel der unlöslichen MCC werden nicht ausreichend in die Agglomerate bzw. entstehenden Pellets eingebunden und lagern sich an der Behälterwand und im Filter ab. Bei 80% Natriumbenzoat entspricht die Wiederfindung von 110,1% annähernd dem geforderten Sollwert.

Bei einem Natriumbenzoat-Anteil von 0-15% entstehen kleine Pellets ( $d_{32}$  ca. 300  $\mu\text{m}$ ). Die Pelletgröße ist ab einem Anteil an Natriumbenzoat von 20% nahezu konstant (ca. 500  $\mu\text{m}$ ). Eine weitere Zunahme an Natriumbenzoat hat keinen signifikanten Einfluss auf die Partikelgröße der Pellets und den Pelletier-Prozess (Abbildung 4.18). Ab 60%

Natriumbenzoat verringert sich die Streuung der Partikelgröße.

Tabelle 4.17: Gehalts an Natriumbenzoat in den Rückständen Behälter und Filter für die Chargen 50% und 80% NB

Pulverkomponenten	50% MCC	20% MCC
	50% NB	80% NB
NB Wiederfindung Pellets [%]	129,7	110,1
NB Wiederfindung Rückstand Behälter [%]	65,5	82,2
NB Wiederfindung Rückstand Filter [%]	32,2	36,8

Die Sphärizität steigt mit Erhöhung des Natriumbenzoat-Anteils auf Werte von 0,87-0,92 an, mit einem Maximum von 0,92 bei einem Natriumbenzoat-Anteil von 80%. Der Zusammenhang zwischen steigender Sphärizität mit erhöhtem Natriumbenzoat-Anteil liegt vermutlich an der hochkonzentrierten Natriumbenzoat-Lösung, wodurch es zu einer stärkeren Agglomeration und besseren Ausrundung der Pellets gegen Prozessende kommt. Alle Rotorpellets mit einem Natriumbenzoat-Anteil von mehr als 20% und einem Sauter-Durchmesser größer 430  $\mu\text{m}$  weisen eine Friabilität unter 1% auf. Infolge der Krustenbildung (Feststoffbrücken aus Natriumbenzoat) sind die Pellets mechanisch stabil. Die Pelletchargen mit kleiner Partikelgröße (ca. 300  $\mu\text{m}$ ) bei einem Natriumbenzoat-Anteil  $\leq 15\%$  sind mechanisch weniger stabil und haben einen höheren Abrieb von 1-3%, weil weniger Feststoffbrücken vorhanden sind.

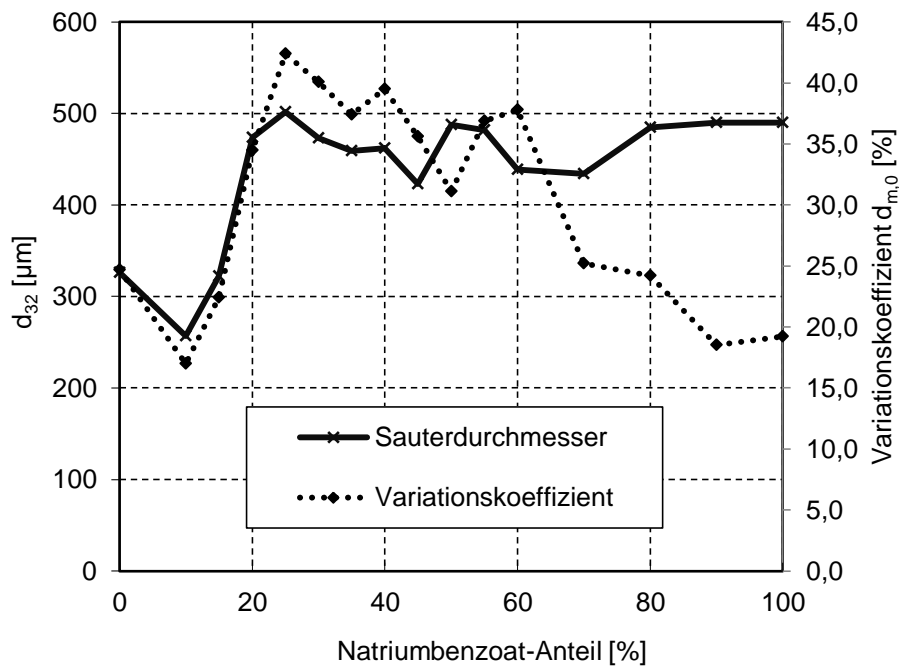


Abbildung 4.18: Sauterdurchmesser  $d_{32}$  und Variationskoeffizient der mittleren Partikelgröße  $d_{m,0}$  gegen Natriumbenzoat-Anteil

Eine Variation des Natriumbenzoat-Anteils hat keinen signifikanten Einfluss auf die Schüttdichte.

Im Vergleich zu den Pellets mit 15% Natriumbenzoat ist die Oberfläche mit 80% Natriumbenzoat aufgrund stärker ausgebildeter Natriumbenzoat-Feststoffbücken weniger porös, die Pellets haben eine einheitlichere Form und sind mechanisch stabiler (Abbildung 4.19).

Pellets mit 80% Natriumbenzoat weisen die besten Produkteigenschaften auf. Die Rotorpelletierung hat eine ausreichende Ausbeute von 65%. Die Pellets haben eine sehr geringe Friabilität, eine enge Partikelgrößenverteilung, eine akzeptable Sphärizität und eine relativ homogene Verteilung von Natriumbenzoat und MCC. Die Schüttdichte ist höher als bei Pellets mit 50%, 60% und 70% Natriumbenzoat.

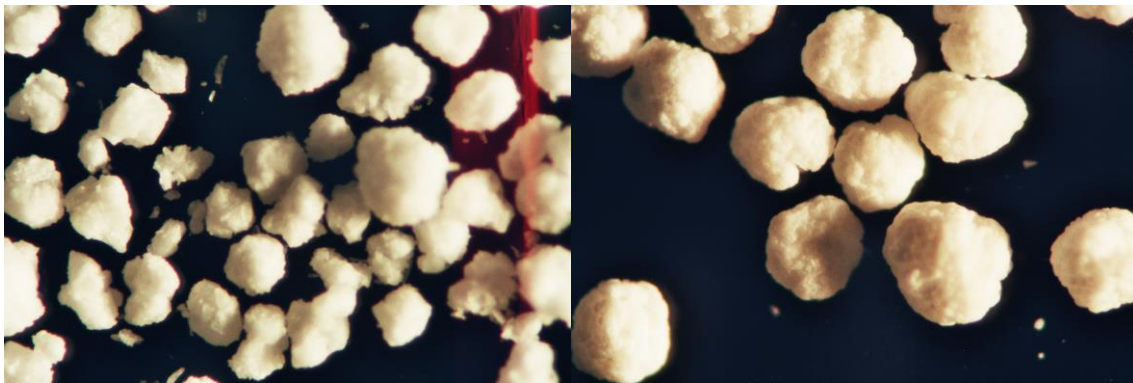


Abbildung 4.19: Stereomikroskop-Aufnahmen von Rotorpellets mit 15% Natriumbenzoat (links) und 80% Natriumbenzoat (rechts)

### 4.2.2 Natriumbenzoat-Rotorpellets mit Surelease

Natriumbenzoat-Pellets aus der Rotorpelletierung werden mit unterschiedlichen Mengen an Filmbildner Surelease überzogen, um eine verzögerte Natriumbenzoat-Freisetzung zu erreichen. Der Surelease-Anteil (S) auf den Pellets wird variiert.

Die Ausbeute beim Surelease-Coating von Natriumbenzoat-Cellets liegt im Durchschnitt bei 89% und damit höher als bei Rotorpellets (84%). Die Natriumbenzoat-Cellets haben eine kompaktere, glattere Oberfläche und sind mechanisch stabiler, das Risiko für Materialverluste durch Abrieb wird verringert (Abbildung 4.20 und Abbildung 4.21). Die Rotorpellets sind um 80 µm kleiner als die Natriumbenzoat-Cellets. Auf die Cellets muss eine relativ dicke Coatingschicht an Natriumbenzoat aufgebracht werden, um einen Gehalt von 80%, analog zu den Rotorpellets, zu erreichen. Bei den Rotorpellets ist Natriumbenzoat im Kern enthalten und muss nicht in einem zusätzlichen Coatingschritt aufgetragen werden. Die Partikelgröße nimmt bei den Natriumbenzoat-Cellets



proportional zur aufgetragenen Surelease-Menge zu. Die Ausgangs-Cellets haben eine homogene Oberfläche und ermöglichen eine gleichmäßige Beschichtung und Filmbildung mit Natriumbenzoat sowie Surelease.

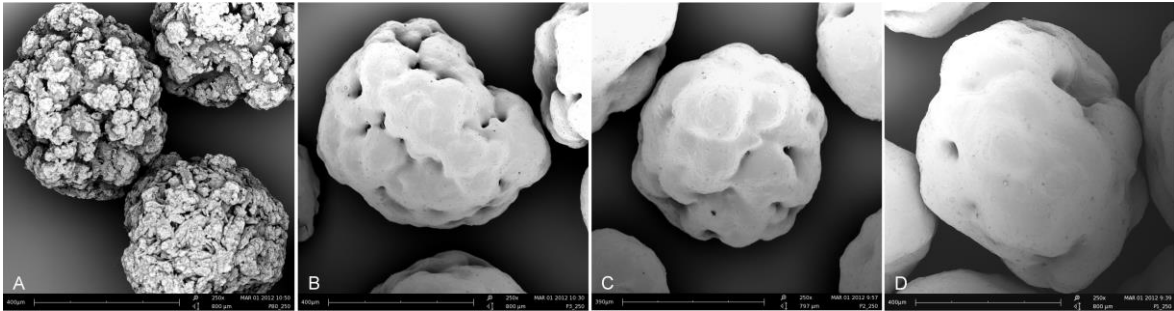


Abbildung 4.20: REM-Aufnahmen von Rotorpellets (A) mit Surelease-Anteil 34,8% (B), 44,4% (C), 51,6% (D)

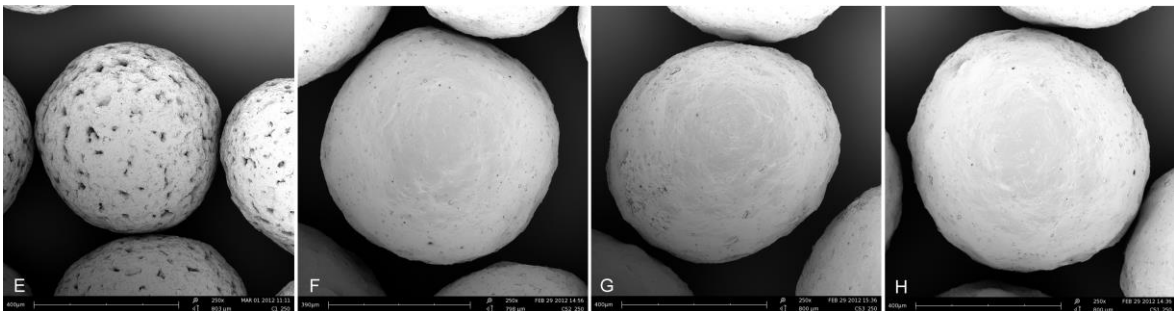


Abbildung 4.21: REM-Aufnahmen von Natriumbenzoat-Cellets (E) mit Surelease-Anteil 34,8% (F), 44,4% (G), 51,6% (H)

Tabelle 4.18: Eigenschaften der mit Surelease überzogenen Rotorpellets und Natriumbenzoat-Cellets

Charge	S [%]	Ausbeute [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	Sphärizität	Schüttdichte [g/ml]	Friabilität [%]
Rotorpellets	-	65-80	494	15,8	0,896	0,484	0,2
RNS	34,8	84,5	475	24,9	0,902	0,627	0,3
RNS	44,4	84,3	493	25,3	0,904	0,627	0,2
RNS	51,6	83,7	527	23,2	0,914	0,628	0,3
NB-Cellets	-	92-94	575	14,8	0,938	0,764	<0,1
CNS	34,8	89,2	619	11,3	0,959	0,725	0,0
CNS	44,4	88,6	640	11,0	0,957	0,714	0,0
CNS	51,6	90,4	666	12,5	0,959	0,695	0,0

Die Rotorpellets ohne Surelease-Schicht sind etwas größer ( $d_{32} = 494 \mu\text{m}$ ) als die Rotorpellets mit geringster Surelease-Schicht 34,8% ( $d_{32} = 475 \mu\text{m}$ ). Bei geringem Polymerauftrag auf die Rotorpellets werden die Zwischenräume und Poren der porösen Oberfläche mit dem Beschichtungsmaterial ausgefüllt, und es findet kein Partikelwachstum statt.

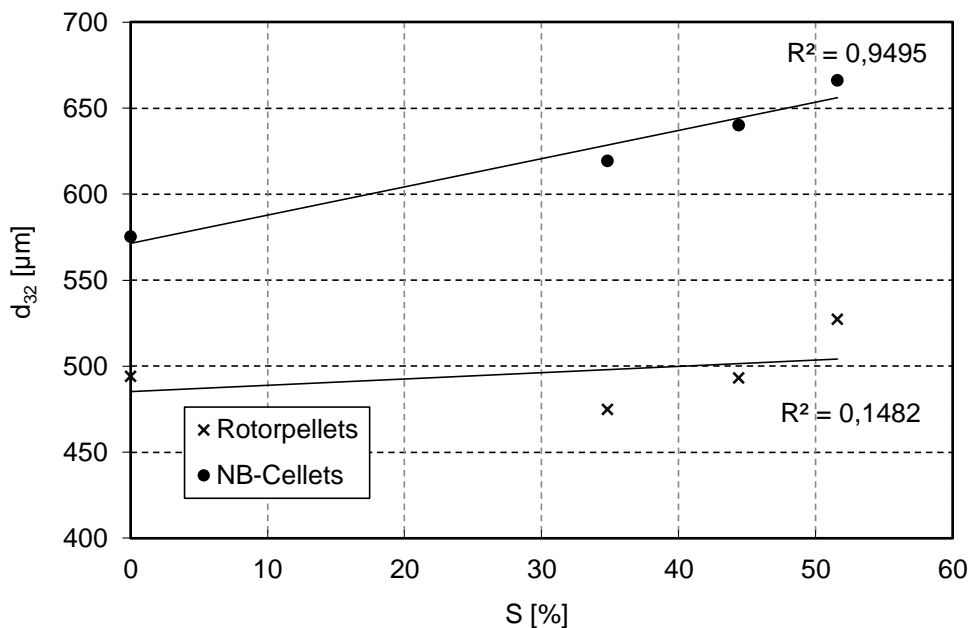


Abbildung 4.22: Sauterdurchmesser der Rotorpellets und Natriumbenzoat-Cellets gegen Anteil Surelease

Hemati u.a. (2003) stellten beim Auftragen einer Bindemittellösung auf poröse Partikel in der Wirbelschicht ebenfalls eine Anfangsphase fest, bei der die Poren der Partikel aufgefüllt werden und kein Partikelwachstum stattfindet. Die hohe mechanische Belastung der Pellets in der Wirbelschicht führt zu Abrieb und zu einer Verringerung der Partikelgröße. Mit höherem Surelease-Anteil von 51,6% tritt ein Partikelwachstum vergleichbar zu unporösen Partikeln auf. Die Streuung der Partikelgrößenverteilung von Rotorpellets nimmt beim Surelease-Auftrag zu. Eine Überlagerung von Abrasion und Auffüllung der Poren führt zu inhomogener Beschichtung. Bei einem Surelease-Anteil von 51,6% ist die Oberfläche durch Porenfüllung wahrscheinlich homogen und der Variationskoeffizient von  $d_{m,0}$  verringert sich. Die enge Partikelgrößenverteilung der Surelease-Cellets ist auf die homogene Filmbildung zurückzuführen.

Die aufgetragene Surelease-Menge hat keinen Einfluss auf die Schüttdichte der Rotorpellets (0,63 g/ml) und Natriumbenzoat-Cellets (0,71 g/ml). Cellets werden mit Wirbelschicht-Rotorgranulation hergestellt, im Produktionsmaßstab treten aber höhere Scherkräfte auf, und das Material wird stärker verdichtet. Die wahre Dichte kann als Ursache für die Differenz der Schüttdichten ausgeschlossen werden, weil Mikrokristalline

Cellulose und Natriumbenzoat ähnliche Werte von etwa 1,45 g/ml aufweisen. Die homogenere Oberfläche und engere Korngrößenverteilung der Natriumbenzoat-Cellets führt im Vergleich zu den Rotorpellets zu höheren Schüttdichten.

Die Friabilität liegt bei allen Pelletchargen unter dem vom EAB geforderten 1%-Kriterium. Die Friabilität der Surelease-Cellets ist vernachlässigbar, aufgrund der mechanischen Stabilität sind diese Pellets besonders zur weiteren Verarbeitung (Tablettierung, Verkapselung) geeignet. Der Surelease-Anteil hat keinen signifikanten Effekt auf die Sphärizität der Natriumbenzoat-Cellets (0,96). Die Sphärizität der Rotorpellets nimmt mit steigendem Surelease Anteil von 0,90 bis 0,91 leicht zu, die Poren an der Oberfläche werden ausgefüllt und die Oberfläche homogener.

Tabelle 4.19: Kinetische Parameter der RRSB-Funktion für die Natriumbenzoat-Freisetzung aus Surelease-überzogenen Rotorpellets und Natriumbenzoat-Cellets mit unterschiedlichen Surelease Auftragsmengen

Charge	S [%]	Lagtime [min]	Formparameter $b$	Skalierungsparameter $a$	$R^2$	$t(63,2\%)$ [min]
Rotorpellets						
RNS	34,8	0,0	1,26	2,43	0,99	8,0
RNS	44,4	0,0	1,48	4,62	0,99	21,8
RNS	51,6	7,5	1,97	7,38	0,99	42,5
NB-Cellets						
CNS	34,8	20,0	2,25	8,08	0,95	35,8
CNS	44,4	42,5	2,43	10,41	0,95	72,7
CNS	51,6	65,0	2,81	13,22	0,94	111,9

Aus Rotorpellets sowie Cellets ohne Polymer-Überzug wird Natriumbenzoat in 2,5 Minuten aufgrund seiner guten Löslichkeit vollständig freigesetzt. Die Freisetzungskinetik der mit Surelease überzogenen Pellets wird durch Quellen der Ethylcellulose und der HPMC-Lösegeschwindigkeit zur Porenbildung gesteuert. Niedrige Surelease-Mengen (34,8% und 44,4%) bei den Rotorpellets führen zu einem sofortigen Beginn der Freisetzung, was auf unvollständige Filmbildung schließen lässt. Bei hohem Surelease-Anteil von 51,6% beträgt die Lagtime 7,5 Minuten, und die Freisetzungsgeschwindigkeit ist niedriger als bei den dünneren Surelease-Schichten. Der Formparameter  $b > 1$  entspricht retardierter Freisetzung in der Anfangsphase und einem biphasigen Verlauf mit Wendepunkt (Abbildung 4.23). Mit zunehmendem Surelease-Anteil wird die Natriumbenzoat-Freisetzung verzögert, was in einem steigenden  $t(62,3\%)$ -Wert sowie Skalierungsparameter  $a$  resultiert (Abbildung 4.24).

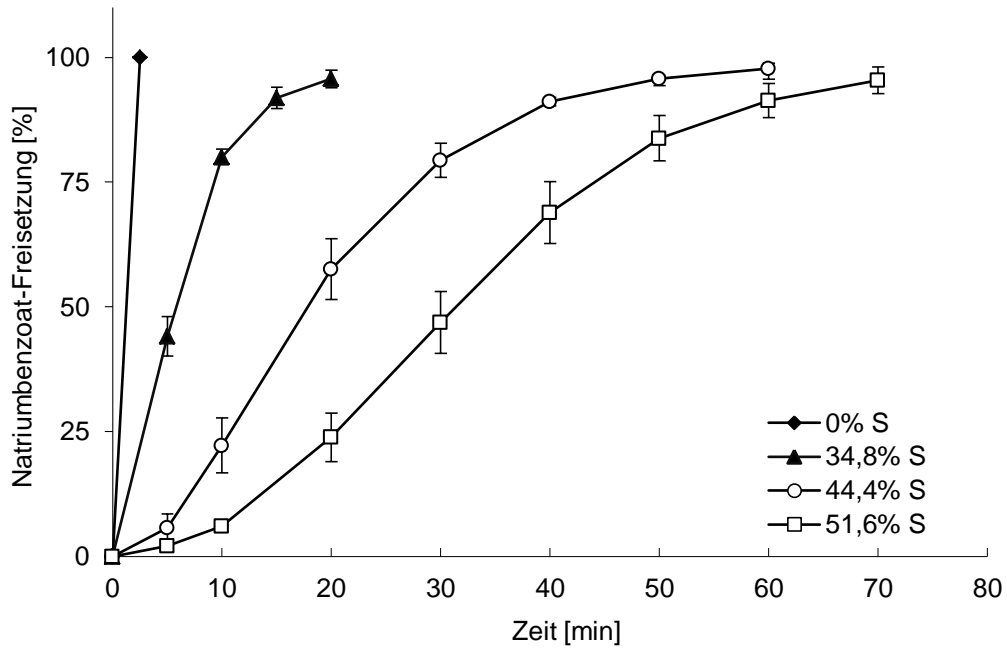


Abbildung 4.23: Freisetzung Natriumbenzoat aus Surelease-Rotorpellets in Abhängigkeit von der Surelease- Auftragsmenge

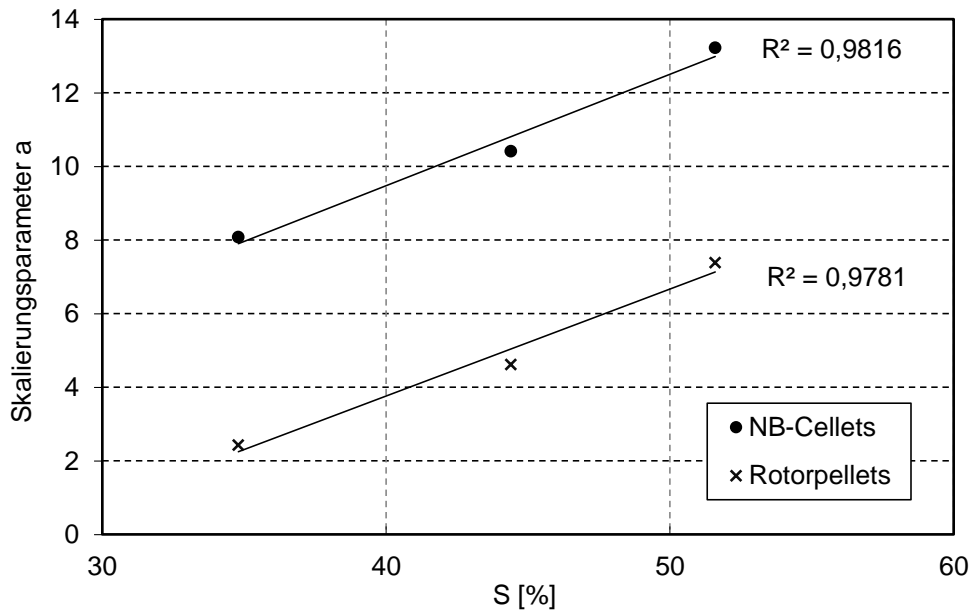


Abbildung 4.24: Skalierungsparameter a gegen Surelease-Anteil

Die Oberfläche der Rotorpellets ist sehr porös und uneben, was nachteilig für eine gleichmäßige Filmbildung ist. Mit steigender Polymer-Auftragsmenge werden die Poren gefüllt und die Filmbildung verbessert sich. Die Untersuchungen von Tzika u.a. (2003) bestätigten eine sofortige Freisetzung aus polymerbeschichteten, porösen Kernen aufgrund unzureichender Filmbildung.

Eine deutlich ausgeprägtere Verzögerung wird durch eine vollständigere Polymer-Filmbildung bei den Natriumbenzoat-Cellets aufgrund der glatten Oberfläche erreicht. Bei einem Surelease-Anteil von 51,6% ist die Lagtime größer als eine 1 Stunde (Abbildung 4.25). Die Werte des Zeitparameters  $t(63.2\%)$  und des Skalierungsparameters  $a$  sind im Vergleich zu denen der Rotorpellets signifikant erhöht. Das Verhältnis des Skalierungsparameter  $a$  zu Surelease tendiert zur Linearität ( $R^2 > 0,98$ ) und stellt die Korrelation zwischen zunehmender Surelease Menge und abnehmender Natriumbenzoat-Freisetzungsrates dar.

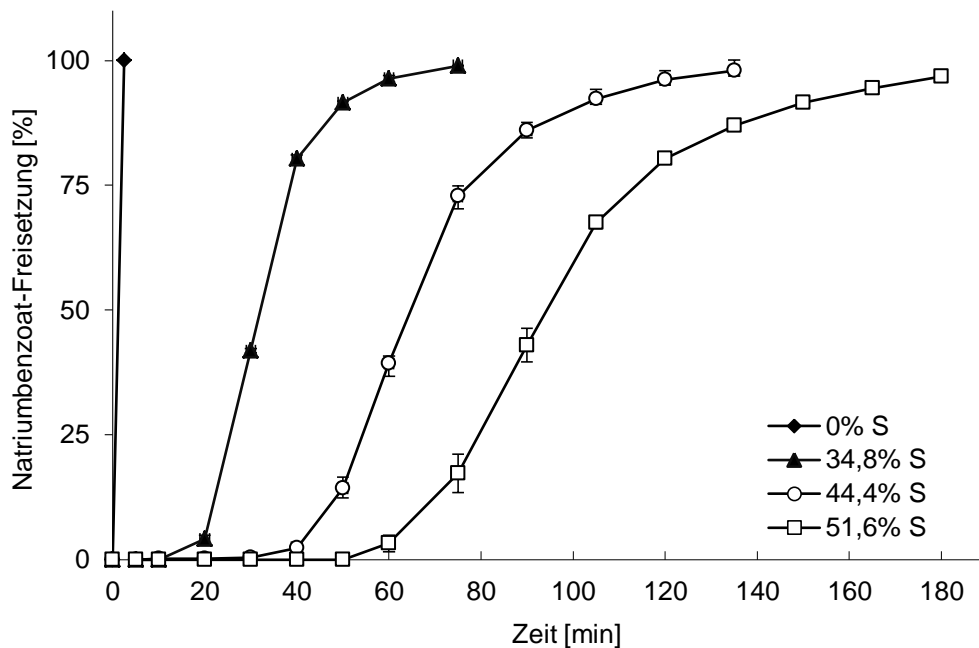


Abbildung 4.25: Freisetzung Natriumbenzoat aus Surelease-Cellets in Abhängigkeit von der Surelease- Auftragsmenge

Mit dem Surelease-Coating wird eine verzögerte Freisetzung in Abhängigkeit von der Polymer-Auftragsmenge und der Herstellungsmethode der Natriumbenzoat-Pellets erreicht. Da für retardierende Arzneiformen die Wirkstofffreisetzung über einen möglichst langen Zeitraum erwünscht ist, eignen sich die Natriumbenzoat-Cellets für das Surelease-Coating, Rotorpellets dagegen eher für ein Schutzcoating, um den Arzneistoff gegen Umwelteinflüsse wie Sauerstoff, Wasserdampf und Licht zu schützen. Der Vorteil der Rotorpellets aus der Direktpelletierung liegt in der kleineren Partikelgröße bei analoger Natriumbenzoat-Beladung.

### 4.3 Populationsbilanzgleichungen für die Berechnung des Partikelwachstums beim Coating

#### 4.3.1 Simulation Pelletcoating-Prozess

Der signifikante Zuwachs in der Partikelgröße findet beim Coaten von Inert-Pellets mit Natriumbenzoat statt, bei dem große Feststoffmengen auf das Ausgangsmaterial aufgetragen werden. Aus diesem Grund wird mit Hilfe der Populationsbilanzen das Coating von Cellets mit einer 30% Feststoffsuspension simuliert, die sich wie folgt zusammensetzt: 28% Natriumbenzoat, 1,5% PVP und 0,5% Talkum. Zur Vereinfachung der Simulation wird die gemessene Ausgangsverteilung durch eine Gaußverteilung approximiert und dafür der mittlere Partikeldurchmesser und die Standardabweichung der realen Anzahldichteverteilung der Cellets übernommen. Die inerten Pellets weisen eine hohe Sphärizität von 0,94 auf und kommen somit der Modellannahme von völlig runden Partikeln sehr nahe. Über die Dichte von mikrokristalliner Cellulose ( $1500 \text{ kg/m}^3$ ) und der Annahme der Kugelform der Partikel lässt sich die Masse für ein einzelnes Cellet ( $17,24 \cdot 10^{-9} \text{ kg}$ ) und daraus die Gesamtanzahl der Partikel bestimmen ( $\mu_0 = 8,7 \cdot 10^6$ ). Die Versuchsdauer der experimentellen Untersuchungen wird als Zeitintervall für die Simulation übernommen. Beim Natriumbenzoat-Coating wird eine moderate Eindüsungsrates mit hoher Zulufttemperatur kombiniert, was nach Tsotsas (2011) zu kompakten und glatten Partikeln führt. Für die Simulation wird die aufgetragene Coatingschicht als kompakt angenommen und die Porosität nicht variiert. Die verwendeten Parameter für die Simulation des Wirbelschichtprozesses sind in Tabelle 4.20 aufgeführt.

Tabelle 4.20: Parameter für die Simulation des Einzonen-Wirbelschichtmodells, Simulation 1 bis 4

Parameter	Symbol	Wert	Einheit
Ausgangsgröße Partikel	$d_{p,0}$	280	[ $\mu\text{m}$ ]
Standardabweichung Partikel	$\sigma_{p,0}$	39	[ $\mu\text{m}$ ]
Anzahl Partikel	$\mu_0$	$8,7 \cdot 10^6$	[-]
initiale Bettmasse	$M_{bed,0}$	0,15	[kg]
Eindüsungsrates Coatingsuspension	$\dot{M}_{sus}$	1,2	[kg/h]
Feststoffanteil Coatingsuspension	$w_s$	0,3	[-]
Dichte Coating-Feststoff	$\rho_s$	1448	[ $\text{kg/m}^3$ ]
Wachstumsmodell	$G_i$	$G_2$	-
Simulationsdauer	$t$	4500	[s]
Simulationsschritte	$t_k$	1	[s]

Eine Finite-Volumen-Methode-Diskretisierung mit der Annahme konstanter Profile über jedes Teilintervall kann zu einer großen Abweichung zwischen numerischer und der analytischen Lösung führen. Dieser Effekt wird als numerische Diffusion bezeichnet und führt zu einem Verschleifen der Kanten sowie zu einer Aufweitung des Profils. Je feiner das Gitter ist, d.h. je kleiner die finiten Kontrollvolumen sind, desto geringer ist der Einfluss der numerischen Diffusion und die numerische Lösung nähert sich der analytischen Lösung an. Die Diskretisierung der partiellen Differentialgleichung des Wachstumsprozesses mit der Finite-Volumen-Methode - und damit die Güte der Simulation - ist abhängig von der Anzahl der Stützstellen.

Um den Einfluss der Stützstellen auf die Partikelverteilung zu untersuchen, wurde mit den in Tabelle 4.20 aufgeführten Parameter vier Simulationen mit zunehmender Anzahl der Stützstellenanzahl  $N_k$  durchgeführt (Tabelle 4.21).

Tabelle 4.21: Abhängigkeit der Partikelverteilung nach  $t = 4500$  s von der Anzahl verwendeter Stützstellen

Stützstellen	Simulationsintervall [ $d_{p,min}$ , $d_{p,max}$ ] [ $\mu\text{m}$ ]	Stützstellen- anzahl $N_k$ -	Stützstellen- abstand $\delta_k$ [ $\mu\text{m}$ ]	$\bar{d}_p$ [ $\mu\text{m}$ ]	$\sigma_p$ [ $\mu\text{m}$ ]
Simulation 1	[0, 1000]	100	10	448,5	56,3
Simulation 2	[0, 1000]	1000	1	447,3	41,1
Simulation 3	[0, 1000]	10000	0,1	447,2	39,2
Simulation 4	[0, 1000]	50000	0,02	447,2	39,0

Bei einem oberflächenproportionalen Wachstum erfolgt nur eine Verschiebung zu einem größeren Partikeldurchmesser, die Standardabweichung der Partikelverteilung bleibt konstant und ändert sich nicht [Hoffmann u.a., 2011]. Die Verwendung eines groben Gitters (Simulation 1 u. 2) führt zur Aufweitung und dem Verschmieren der Kanten der Verteilung (Abbildung 4.26). Durch eine Erhöhung der Stützstellenanzahl auf  $N_k = 50000$  (Simulation 4) wird der Effekt der numerischen Diffusion minimiert. Die Form der Partikelverteilung ändert sich nicht über den Simulationsverlauf (Abbildung 4.27) und dem Wachstum der Partikel ( $\sigma_{p,o} = \sigma_p = 39 \mu\text{m}$ ). Die gewählte numerische Approximation durch die Populationsbilanzgleichungen wird damit bestätigt. Die für die Simulation aufzubringende Rechenzeit steigt proportional mit der Stützstellenanzahl.

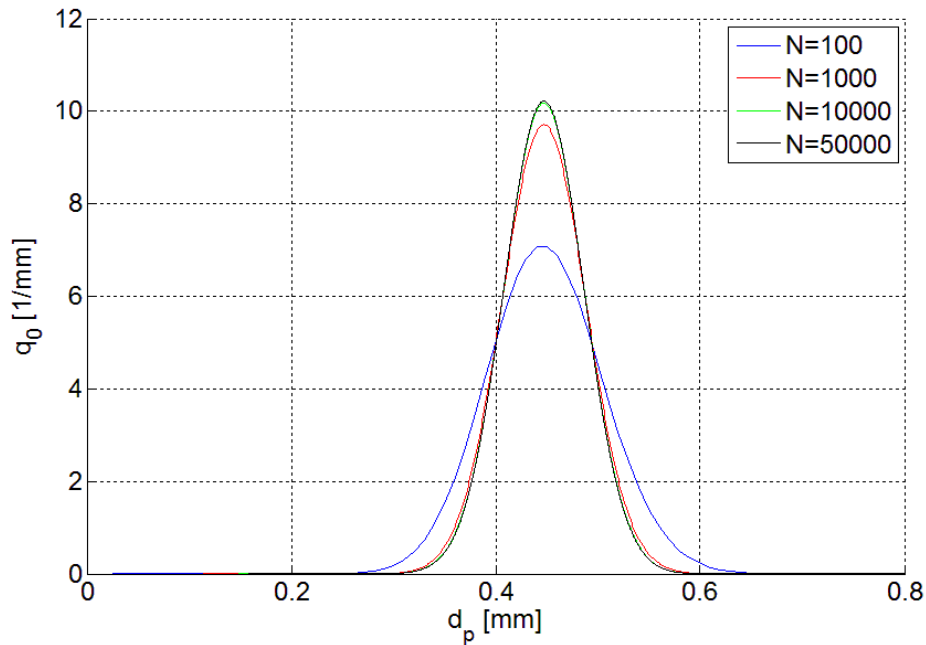


Abbildung 4.26: Abhängigkeit der Anzahlpartikelverteilung nach  $t = 4500$  s von der Anzahl verwendeter Stützstellen, Simulation 1 bis 4

Da es sich um einen diskontinuierlichen Prozess handelt, bleibt die Anzahl der Partikel im System konstant (Abbildung 4.27). Aufgrund des Partikelwachstums verschiebt sich die Anfangsverteilung von kleinen hin zu größeren Partikeldurchmessern. Die Wachstumsrate wird mit zunehmender Zeitdauer kleiner, da die Oberfläche der Partikel zunimmt. Unter den gegebenen Bedingungen wird das Partikelwachstum lediglich durch die Simulationsdauer und Eindüsungsrate beeinflusst. Diese sind bekannt und werden in der Simulation als konstante Größen verwendet. Mit zunehmendem Partikelwachstum nehmen die Gesamtmasse, Partikeldurchmesser, -oberfläche und -volumen zu.



# Kapitel 4 Ergebnisse

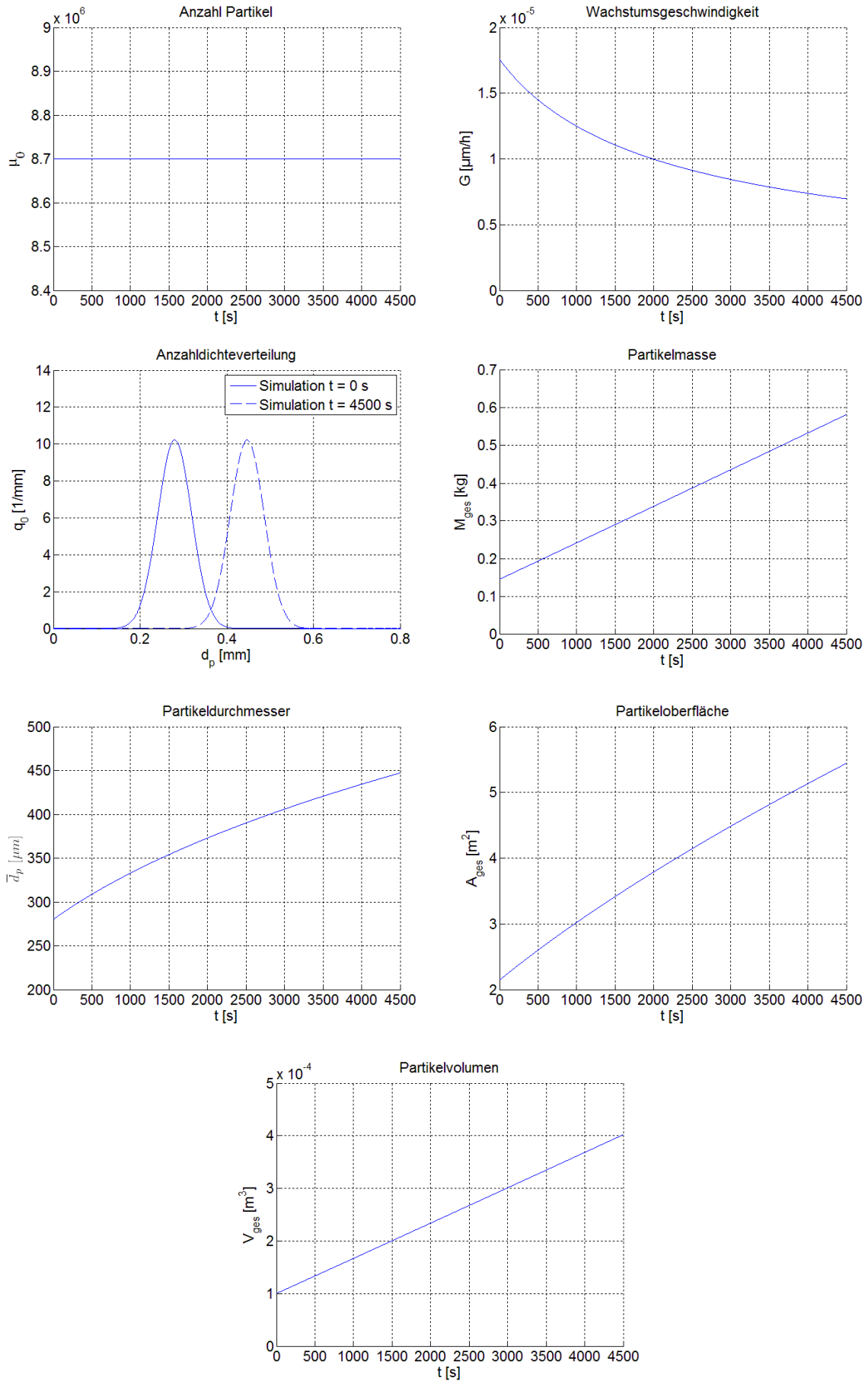


Abbildung 4.27: Resultate der Simulation 4 des Pelletcoating-Prozesses

### 4.3.2 Erweiterung der Simulation auf das Zweizonenmodell

Die in der Simulation 4 verwendeten Parameter werden für das Zweizonenmodell übernommen. Der Einfluss der Parameter Größe der Sprühzone und Verweilzeit der Partikel in der Eindüsungszone auf die Partikelgrößenverteilung wird evaluiert. Diese Größen wurden im Vorfeld nicht gemessen, sondern von Hampel u.a. (2013) für einen Wurster-Prozess übernommen ( $\alpha = 1\%$ ,  $\tau_\alpha = 0,1$  s) und anschließend im Bereich von einer Zehnerpotenz variiert (Tabelle 4.22).

Tabelle 4.22: Parameter für die Simulation des Zweizonen-Wirbelschichtmodells, Simulation 5 bis 8

Parameter	Symbol	Wert	Einheit
Ausgangsgröße Partikel	$d_{p,0}$	280	[ $\mu\text{m}$ ]
Standardabweichung Partikel	$\sigma_{p,0}$	39	[ $\mu\text{m}$ ]
Anzahl Partikel	$\mu_0$	$8,7 \cdot 10^6$	[-]
initiale Bettmasse	$M_{bed,0}$	0,15	[kg]
Eindüsungsrate Coatingsuspension	$\dot{M}_{sus}$	1,2	[kg/h]
Feststoffanteil Coatingsuspension	$w_s$	0,3	[-]
Dichte Coating-Feststoff	$\rho_s$	1448	[kg/m <sup>3</sup> ]
Volumenanteil der Sprühzone	$\alpha$	1 / 10	[%]
Volumenanteil der Trocknungszone	$1-\alpha$	99 / 90	[%]
Verweilzeit in der Sprühzone	$\tau_\alpha$	0,1 / 1	[s]
Verweilzeit in der Trocknungszone	$\tau_{1-\alpha}$	9,9 / 9,0	[s]
Wachstumsmodell	$G_i$	$G_2$	-
Simulationsdauer	$t$	4500	[s]
Simulationsschritte	$t_k$	1	[s]
Simulationsintervall	$[d_{p,min}, d_{p,max}]$	[0, 1000]	[ $\mu\text{m}$ ]
Stützstellenanzahl	$N_k$	50000	[-]
Abstand Stützstellen	$\delta_k$	0,02	[ $\mu\text{m}$ ]

Aufgrund der Aufteilung des Bilanzraumes in zwei Zonen ist die Wachstumsgeschwindigkeit  $G$  im Vergleich zum Einzonnenmodell in Abhängigkeit vom Parameter Größe der Sprühzone um ein ( $\alpha = 10\%$ ) bzw. zwei Zehnerpotenzen größer ( $\alpha = 1\%$ , Abbildung 4.28). Im Vergleich zum Einzonnenmodell befindet sich eine geringere Anzahl von Partikeln in der Sprühzone und nur dort findet das Wachstum statt. In der Sprühzone müssen die Partikel beim Zweizonnenmodell deswegen mit einer höheren Geschwindigkeit wachsen.

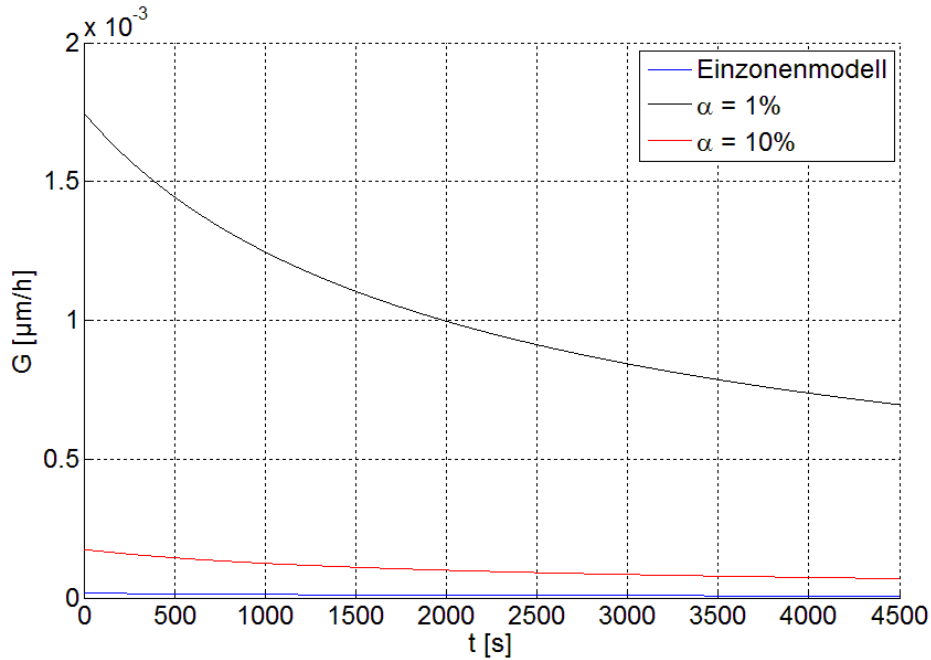


Abbildung 4.28: Unterschied Wachstumsrate Einzonenmodell (Simulation 4) und Zweizonenmodell ( $\alpha = 1\%$  Simulation 5,  $\alpha = 10\%$  Simulation 7)

Die mit der Simulation ermittelten Anzahldichtefunktionen für die Sprüh- und Trocknungszone werden zum jeweiligen Simulationszeitpunkt summiert und anschließend zur Bestimmung der normierten Anzahldichtefunktion  $q_0$  mit der Gesamtanzahl der Partikel  $\mu_0$  normiert. Mit längerer Verweilzeit der Partikel in der Sprühzone wird die Verteilung der Partikel deutlich breiter (Abbildung 4.29, Tabelle 4.23). Mit zunehmender Größe der Sprühzone wird die Partikelverteilung geringfügig enger (Abbildung 4.30). Durch eine größere Sprühzone nimmt die Anzahl der Partikel in der Sprühzone zu und in der Trocknungszone ab (Abbildung 4.31 u. Abbildung 4.32). Dadurch hat die Verweilzeit der Partikel in der Sprühzone einen geringeren Einfluss auf die Partikelverteilung (Simulation 8, Abbildung 4.32).

Tabelle 4.23: Abhängigkeit der Partikelverteilung nach  $t = 4500$  s von den Parametern der Sprüh- und Trocknungszone

Simulation	$t$ [s]	$\alpha$ [%]	$1-\alpha$ [%]	$\tau_\alpha$ [s]	$\tau_{1-\alpha}$ [s]	$\bar{d}_p$ [µm]	$\sigma_p$ [µm]
Simulation 5-8	0	1 / 10	99 / 90	0,1 / 1	9,9 / 9,0	280,0	39,0
Simulation 5	4500	1	99	0,1	9,9	446,9	40,7
Simulation 6	4500	1	99	1	9	444,4	52,7
Simulation 7	4500	10	90	0,1	9,9	447,1	39,2
Simulation 8	4500	10	90	1	9	446,9	40,4

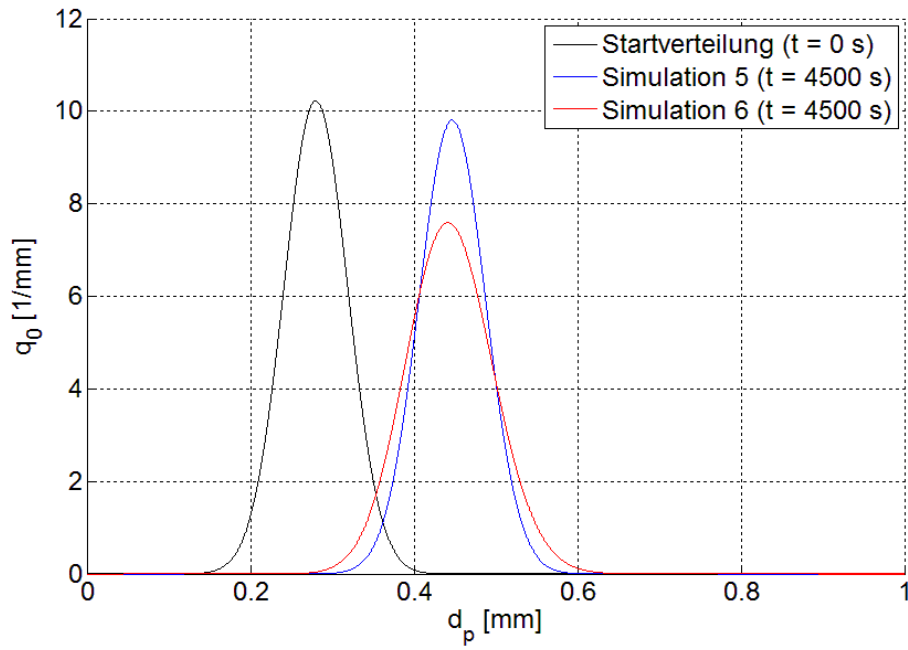


Abbildung 4.29: Einfluss der Verweilzeit in der Sprühzone auf die Anzahldichteverteilung

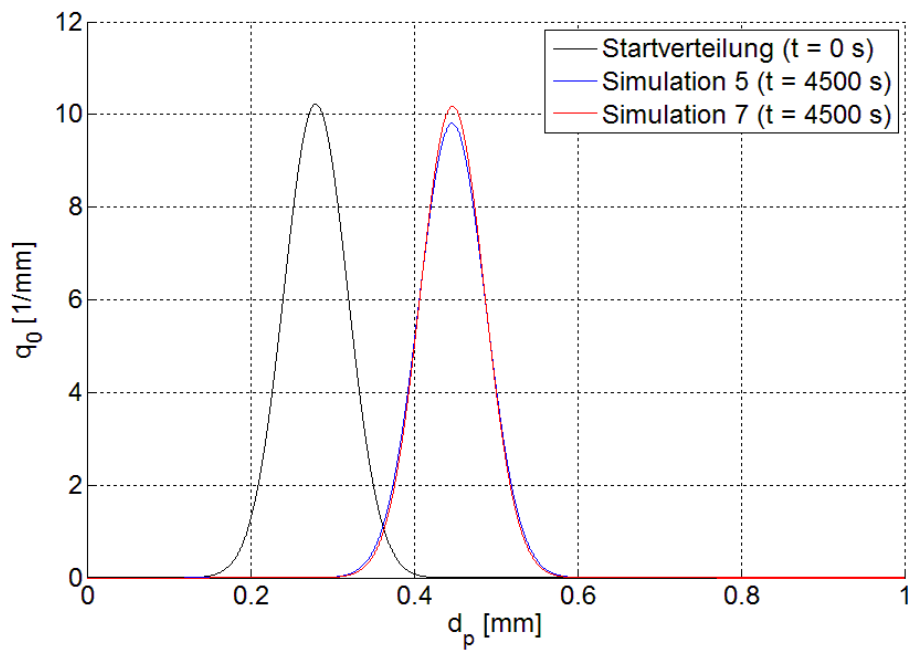


Abbildung 4.30: Einfluss der Größe der Sprühzone auf die Anzahldichteverteilung

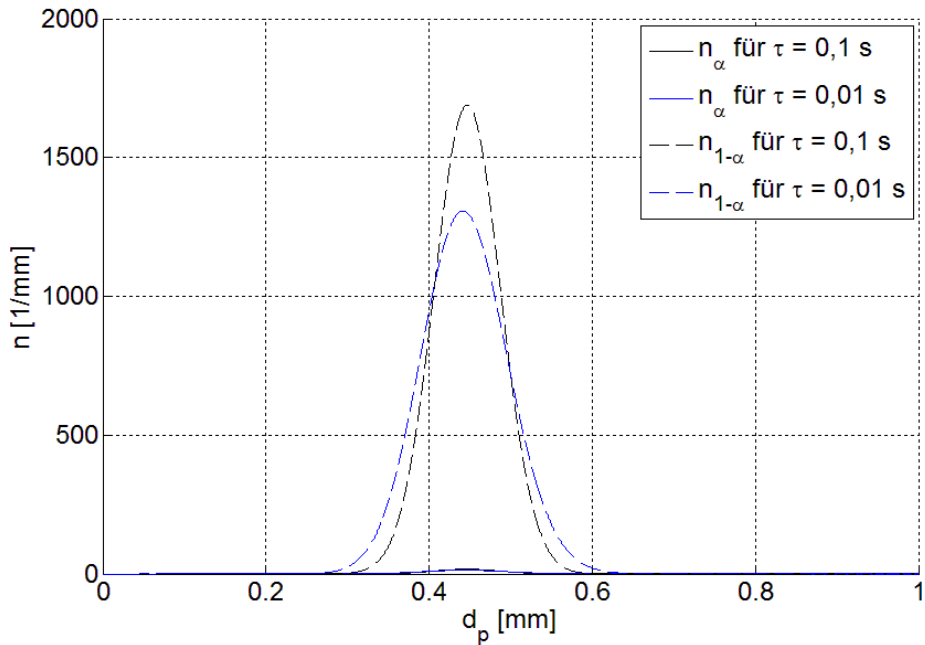


Abbildung 4.31: Anzahl der Partikel in den Zonen ( $\alpha = 1\%$ ,  $t = 4500$  s, Simulation 5 u. 6), durchgezogene Linie Anteil in der Sprühzone, gestrichelte Linie Anteil in der Trocknungszone

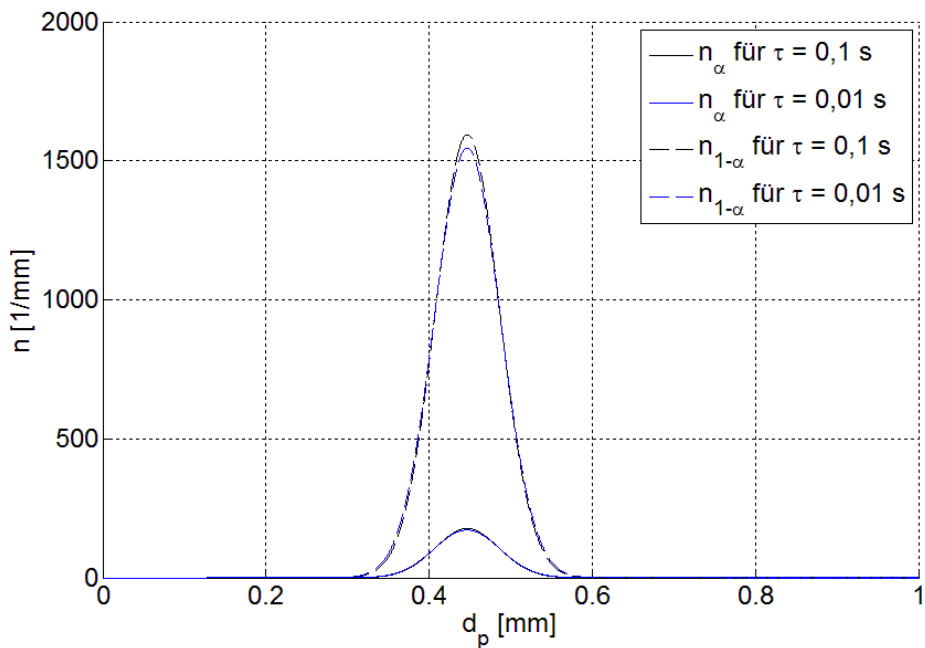


Abbildung 4.32: Anzahl der Partikel in den Zonen ( $\alpha = 10\%$ ,  $t = 4500$  s, Simulation 7 u. 8), durchgezogene Linie Anteil in der Sprühzone, gestrichelte Linie Anteil in der Trocknungszone

Für die weitere Simulation mit dem Zweizonenmodell wird die Größe der Sprühzone aufgrund der geometrischen Abmessung des Wirbelschichtapparats auf 1% festgelegt. Der Volumenanteil des Wurster-Rohrs in der Wirbelschichtanlage beträgt 1,17%, und man kann nach Börner u.a. (2011) die Annahme treffen, dass ein Großteil davon die Sprüh-

zone darstellt (Abbildung 2.6). Für die Verweilzeit der Partikel in der Sprühzone wird ein Wert von 0,1 Sekunden verwendet, was mit den Untersuchungen von Börner u.a. (2011) und Hampel u.a. (2013) korrespondiert.

### 4.3.3 Vergleich Versuchsergebnisse und Simulation

Die in Abschnitt 4.3.2 ermittelten Parameter für das Zweizonenmodell werden hinsichtlich der Wiedergabe der experimentellen Werte überprüft. Dazu werden die gemessenen Partikelgrößenverteilungen zur Untersuchung des Einflusses der Schichtdicke verwendet (Abschnitt 4.1.2.1.2) und mit den Simulationsergebnissen verglichen. Bei diesen Versuchen wurde das Überzug-Kern-Verhältnis im Bereich von 0,5:1 bis zu 3:1 variiert. Damit wird ein breites Spektrum des Einsatzgebietes des Coatings in der Wirbelschicht dargestellt, von dünnen funktionellen Filmen (z. B. retardierende oder magensaft-resistente Polymere) bis zu dicken Überzügen (z. B. Arzneistoff).

Zur Quantifizierung der Abweichungen zwischen den experimentell ermittelten und simulierten Anzahldichteverteilungen eignet sich die Kullback-Leibler-Divergenz (KLD) [Hampel, 2010; Kullback und Leibler, 1951]. Durch die Summation der diskreten Werte aus den Messungen und der Simulation im Intervall  $[d_{p,min}, d_{p,max}]$  wird der KLD-Wert erhalten. Beträgt die Divergenz 0, stimmen beide Partikelgrößenverteilung in alle Werten überein. Je höher der KLD-Wert, desto stärker weichen die Partikelgrößenverteilung voneinander ab.

$$KLD = \sum_{i=1}^n q_{0,sim}(d_{p,i}) \ln \frac{q_{0,sim}}{q_{0,exp}} \Delta d_i \quad (4.1)$$

Die verwendeten Parameter für die Simulation des Wirbelschichtprozesses sind in Tabelle 4.24 aufgeführt, die Simulationsdauer wird für die Überzug-Kern-Verhältnisse von 0,5:1 (750 s) bis zu 3:1 (4500 s) angepasst. Unabhängig von der Schichtdicke wird der aufgetragene Coatingfilm als kompakt angenommen.

Die Kenngrößen der gemessenen ( $d_{m,0}, \sigma_p$ ) und simulierten ( $\overline{d_p}, \sigma_p$ ) Anzahldichteverteilungen sind in Tabelle 4.25 dargestellt. Bei den mit dem Camsizer experimentell ermittelten Partikelgrößenverteilungen sind ein sehr geringer Fein- (durch Partikelabrieb) und Grobanteil (Agglomerate durch elektrostatische Aufladung bei der Probenmessung) vorhanden, was zu einer Aufweitung der Partikelverteilung mit fortschreitender Prozessdauer führt. Demzufolge ist eine ganzheitliche Berücksichtigung der Partikelgrößenverteilung für einen quantitativen Vergleich notwendig. Dies wird von der KLD erfüllt, da alle Verteilungswerte von  $q_{0,sim}$  und  $q_{0,exp}$  betrachtet werden, siehe Gleichung 4.1. Die Abweichung der Partikelgrößenverteilungen ist mit KLD-Werten im Bereich von 0,036 - 0,154 geringfügig (Tabelle 4.25). Mit dem größenunabhängigen Wachstum ( $i=2$ ) wird eine zufriedenstellende Beschreibung der experimentellen Ergebnisse erzielt.

Tabelle 4.24: Parameter für die Simulation des Zweizonen-Wirbelschichtmodells, Simulation 9 bis 13

Parameter	Symbol	Wert	Einheit
Ausgangsgröße Partikel	$d_{p,0}$	280	[ $\mu\text{m}$ ]
Standardabweichung Partikel	$\sigma_{p,0}$	39	[ $\mu\text{m}$ ]
Anzahl Partikel	$\mu_0$	$8,7 \cdot 10^6$	[-]
initiale Bettmasse	$M_{bed,0}$	0,15	[kg]
Eindüsungsrate Coatingsuspension	$\dot{M}_{sus}$	1,2	[kg/h]
Feststoffanteil Coatingsuspension	$w_s$	0,3	[-]
Dichte Coating-Feststoff	$\rho_s$	1448	[kg/m <sup>3</sup> ]
Volumenanteil der Sprühzone	$\alpha$	1	[%]
Volumenanteil der Trocknungszone	$1-\alpha$	99	[%]
Verweilzeit in der Sprühzone	$\tau_\alpha$	0,1	[s]
Verweilzeit in der Trocknungszone	$\tau_{1-\alpha}$	9,9	[s]
Wachstumsmodell	$G_i$	$G_2$	-
Simulationsdauer	$t$	750, 1500, 3000, 4500	[s]
Simulationsschritte	$t_k$	1	[s]
Simulationsintervall	$[d_{p,min}, d_{p,max}]$	[0, 1000]	[ $\mu\text{m}$ ]
Stützstellenanzahl	$N_k$	50000	[-]
Abstand Stützstellen	$\delta_k$	0,02	[ $\mu\text{m}$ ]

Tabelle 4.25: Vergleich der Simulation (Simulation 9 bis 13) mit den experimentell ermittelten Partikelgrößenverteilungen

$t$ [s]	Simulation	$\bar{d}_p$ [ $\mu\text{m}$ ]	$\sigma_p$ [ $\mu\text{m}$ ]	Experiment	$d_{m,0}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$\sigma_p$ [ $\mu\text{m}$ ]	KLD
0	Simulation 9	280	39	Ch. 09C008	280	39	0,054
750	Simulation 10	312	40	CN39	324	41	0,036
1500	Simulation 11	354	40	CN41	364	42	0,074
3000	Simulation 12	406	40	CN36	407	44	0,084
4500	Simulation 13	447	41	CN42	456	48	0,154

Durch das Zweizonenmodell ist eine Feinanpassung mit den Parametern Größe der Sprühzone ( $\alpha = 0,01$ ) und Verweilzeit in der Sprühzone ( $\tau = 0,1$  s) möglich. Die experimentellen Anzahldichteverteilungen verschieben sich mit zunehmender Prozesszeit und aufgetragener Coatingmenge hin zu größerer Partikeldichte. Die simulierten Partikelverteilungen bestätigen die experimentellen Ergebnisse durch die Form der Verteilung (Abbildung 4.33 - Abbildung 4.36), was durch die hohe Sphärizität der Ausgangspartikel (Cellets) und das homogene Coating begünstigt wird, die annähernd der Modellierungsannahme der idealen Kugelform der Partikel und des reinen Wachstums entsprechen.

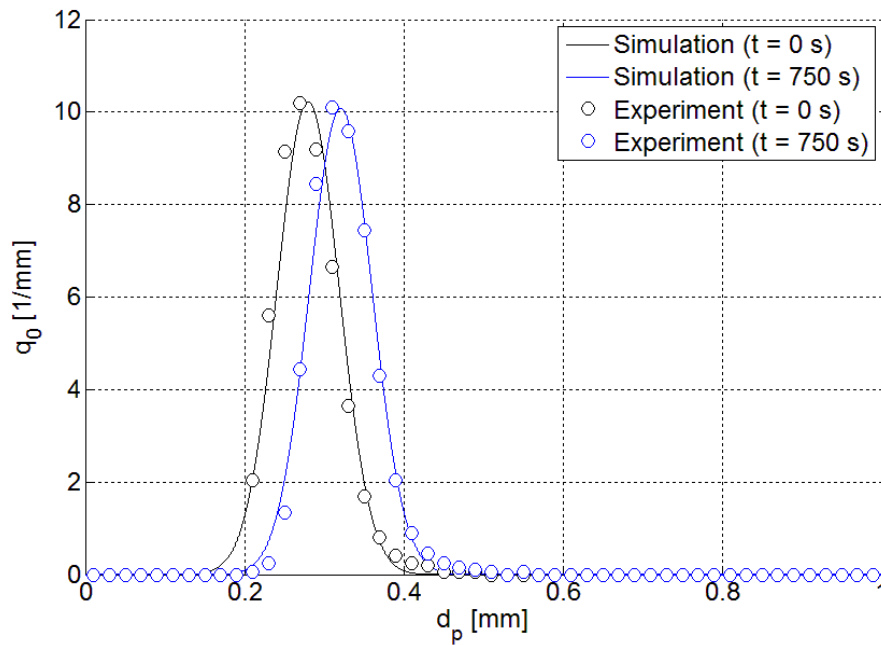


Abbildung 4.33: Vergleich Anzahldichteverteilung  $q_0$  Simulation 10 und Charge CN39 ( $t = 750$  s)

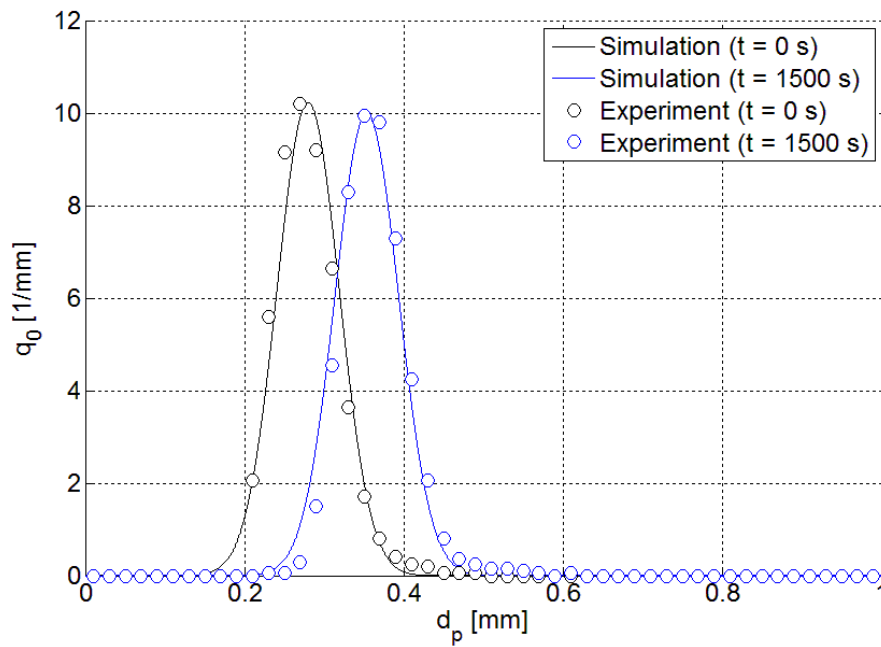


Abbildung 4.34: Vergleich Anzahldichteverteilung  $q_0$  Simulation 11 und Charge CN41 ( $t = 1500$  s)



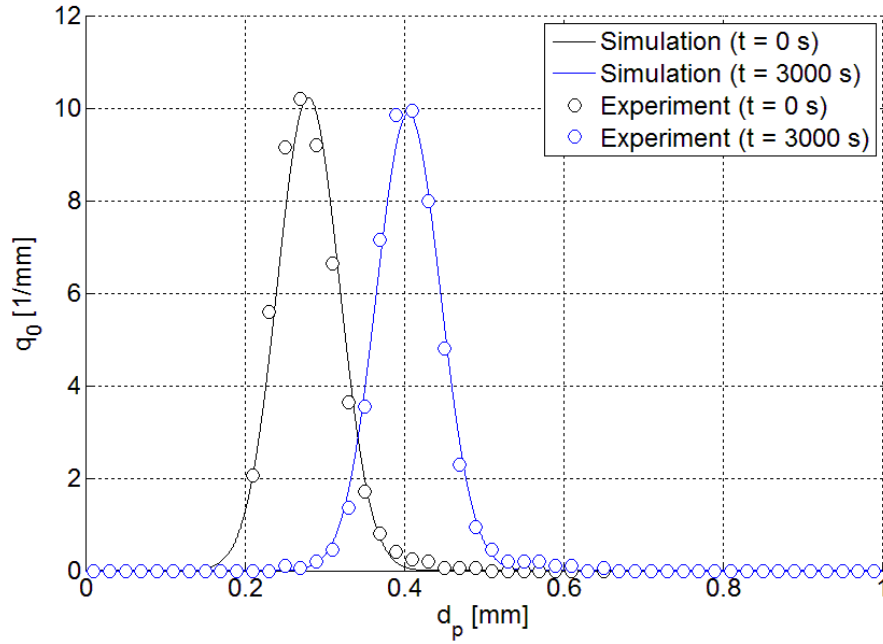


Abbildung 4.35: Vergleich Anzahldichteverteilung  $q_0$  Simulation 12 und Charge CN36 ( $t = 3000$  s)

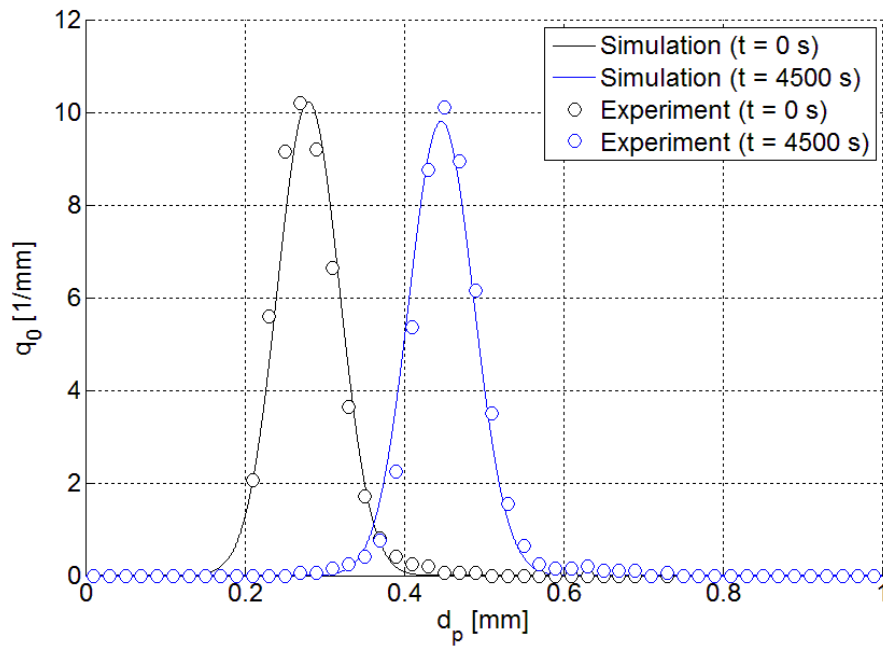


Abbildung 4.36: Vergleich Anzahldichteverteilung  $q_0$  Simulation 13 und Charge CN42 ( $t = 4500$  s)

#### 4.4 Modellrechnungen Pellet-Parameter

Zur Überprüfung der Modellberechnung für die relevanten Produktparameter werden die theoretischen Ergebnisse mit den experimentell ermittelten Werten folgender Coatingprozesse verglichen:

- a) Coating von Cellets mit Natriumbenzoat und PVP in einem Schritt (Abschnitt 4.1.2.1.2)
- b) Coating von Cellets mit Natriumbenzoat und Eudragit NE30 Dispersion in zwei Schritten (Abschnitt 4.1.3.1)
- c) 80%-Natriumbenzoat-Rotorpellets mit Surelease (Abschnitt 4.2.2)

Die zur Berechnung benötigten Dichten der Einzelsubstanzen werden aus Abschnitt 3.1 übernommen. Die Dichten der Mantelschichten der aufgespritzten Filme werden anteilig aus ihren Einzelkomponenten bestimmt. Die restlichen Parameter zur Berechnung werden von den experimentellen Durchführungen übernommen (Tabelle 4.26).

Von den relevanten Produktparametern ist die Partikelgröße von entscheidender Bedeutung. Die mit dem Camsizer ermittelten mittleren Partikelgrößen  $d_{m,0}$  der Starterkerne werden als Ausgangsgröße der Partikel zur Berechnung verwendet ( $d_{p,0}$ ) und die gemessenen Partikelgrößen der befilmten Pellets mit den berechneten Werten  $d_p$  verglichen, um eine Aussage über die Genauigkeit der Modellrechnung zu treffen.

Tabelle 4.26: Parameter für die Modellrechnung Pellet-Parameter

Parameter	Symbol	Einheit	Cellets mit NB	NB-Cellets mit Eudragit	NB-Rotorpellets mit Surelease
Ausgangsgröße Partikel	$d_{p,0}$	[ $\mu\text{m}$ ]	280	445	440
initiale Bettmasse	$M_{bed,0}$	[kg]	0,150	0,225	0,150
Dichte Kern	$\rho_{nuc}$	[ $\text{kg}/\text{m}^3$ ]	1500	1480	1515
Dichte Mantel	$\rho_{sh}$	[ $\text{kg}/\text{m}^3$ ]	1448	1482	1111
Eindüsungsrate Coatings.	$\dot{M}_{sus}$	[kg/h]	1,20	0,30	0,60
Feststoffanteil Coatings.	$w_s$	[-]	0,30	0,20	0,15
Prozesszeit	$t$	[s]	750, 1500, 3000, 4500	3600, 4200, 7200	3180, 4800, 6420

##### a.) Coating von Cellets mit Natriumbenzoat und PVP in einem Schritt

Mit zunehmender Auftragsmenge von Natriumbenzoat auf die Cellets nehmen die berechneten Produktparameter Partikelgröße, Partikelmasse, Gesamt-Partikeloberfläche, Manteldicke zu sowie die scheinbare Partikeldichte ab (Tabelle 4.27). Die berechneten Partikelgrößen für die unterschiedlichen Schichtdicken weichen nur geringfügig (relative Abweichung von 2-4%) von den experimentellen, mit dem Camsizer ermittelten Werten ab.

Aufgrund der hohen Sphärizität und glatten Oberflächen der Inertpellets ist ein homogener Schichtauftrag von Natriumbenzoat gegeben und ermöglicht durch die Modellrechnung eine Aussage über die Partikelgröße des Wirbelschicht-Produktes (Abbildung 4.37).

Tabelle 4.27: Berechnung der Partikelparameter der Natriumbenzoat-Cellets

Verhältnis Überzug-Kern	$t$ [s]	$d_{m,0}$	$d_p$	$M_p$ [ $\mu\text{g}$ ]	$A_{tot}$ [ $\text{m}^2$ ]	$s_{sh}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$\rho_p$ [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ]
		exp. [ $\mu\text{m}$ ]	ber. [ $\mu\text{m}$ ]				
0,5:1	750	324	322	26	2,83	21	1482
1:1	1500	364	368	38	3,32	39	1473
2:1	3000	407	407	52	4,53	64	1465
3:1	4500	456	448	69	5,50	84	1461

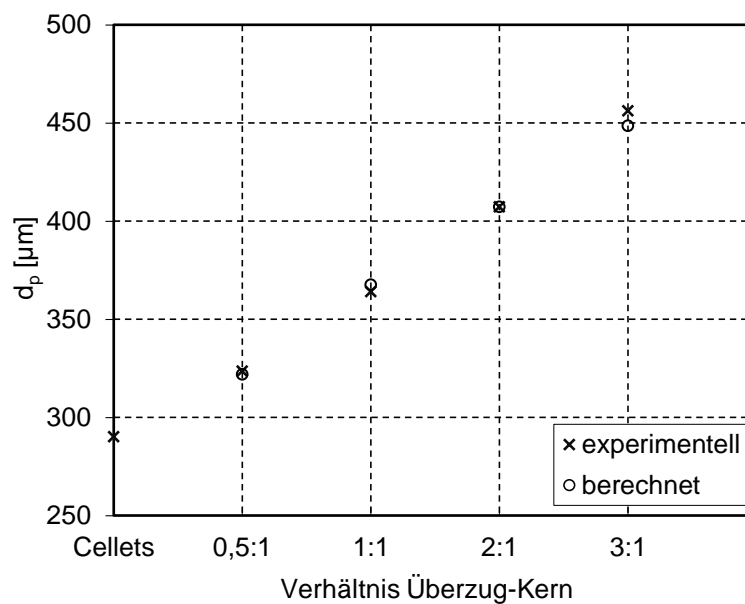


Abbildung 4.37: Vergleich der berechneten und experimentell ermittelten Werte für die Partikelgröße der Natriumbenzoat-Cellets

b.) Coating von Cellets mit Natriumbenzoat und Eudragit NE30 Dispersion in zwei Schritten

Natriumbenzoat-Cellets werden als Startpartikel für das Coating mit Eudragit verwendet, entsprechen ebenfalls annähernd der idealen Kugelform und ermöglichen eine zufriedenstellende Berechnung (relative Abweichung von 1-2%) der Produkt-Partikelgröße (Abbildung 4.38).

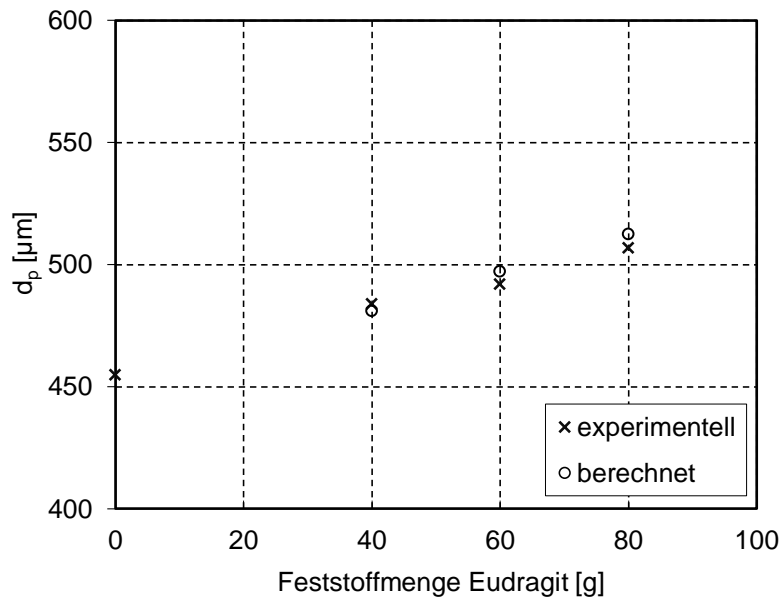


Abbildung 4.38: Vergleich der berechneten und experimentell ermittelten Werte für die Partikelgröße der Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets

Mit steigender Auftragsmenge von Eudragit nehmen, analog zur Berechnung von nur mit Natriumbenzoat überzogenen Cellets, die berechneten Werte für die Partikelgröße, Partikelmasse, Gesamt-Partikeloberfläche und Manteldicke zu. Aufgrund der höheren Dichte der aufgetragenen Coatingschicht nimmt die scheinbare Partikeldichte leicht zu (Tabelle 4.28).

Tabelle 4.28: Berechnung der Partikelparameter der Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets

Feststoffmenge Eudragit [g]	Anteil Eudragit [%]	$t$ [s]	$d_{m,0}$ exp. [ $\mu\text{m}$ ]	$d_p$ ber. [ $\mu\text{m}$ ]	$M_p$ [ $\mu\text{g}$ ]	$A_{tot}$ [ $\text{m}^2$ ]	$S_{sh}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$\rho_p$ [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ]
40	14,1	3600	484	481	86	2,40	18	1480
60	19,1	4200	492	497	95	2,56	26	1480
80	23,3	7200	507	513	104	2,72	34	1481

c.) 80%-Natriumbenzoat-Rotorpellets mit Surelease

Der berechnete Partikeldurchmesser für die mit 80 g Surelease überzogenen Natriumbenzoat-Rotorpellets liegt bei 528  $\mu\text{m}$  (Tabelle 4.29), der mit dem Camsizer ermittelte Wert ist 426  $\mu\text{m}$ . Für die mit 120 g und 160 g Surelease überzogenen Natriumbenzoat-Rotorpellets sind die berechneten Werte für die Partikelgröße im Vergleich zu den experimentell ermittelten Werten analog deutlich zu hoch (Abbildung 4.39). Die Berechnungen basieren auf dem Kugelmodell der Partikel. Im Gegensatz zu den Cellets und den mit Natriumbenzoat überzogenen Cellets entsprechen die Natriumbenzoat-

Rotorpellets (Startpartikel für das Coating mit Surelease) nur annähernd dieser idealen Kugelform. Sie sind nicht einheitlich sphärisch und ihre Oberfläche ist sehr porös. Bevor es zur Zunahme der Partikelgröße durch Schichtaufbau auf der Kernoberfläche kommt, dringt Ethylcellulose in deren Poren ein und füllt diese auf. Das erklärt die deutlich höheren berechneten Werte für die Partikelgröße. Da die Modellannahmen zur Berechnung für den Coatingprozess nicht vollständig zutreffen, ist es mit dieser Modellrechnung nicht möglich, eine zufriedenstellende Aussage über die relevanten Produktparameter zu erhalten.

Tabelle 4.29: Berechnung der Partikelparameter der Surelease-Natriumbenzoat-Rotorpellets

Feststoffmenge Surelease [g]	Anteil Surelease [%]	$t$ [s]	$d_{m,0}$ exp. [ $\mu\text{m}$ ]	$d_p$ ber. [ $\mu\text{m}$ ]	$M_p$ [ $\mu\text{g}$ ]	$A_{tot}$ [ $\text{m}^2$ ]	$S_{sh}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$\rho_p$ [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ]
80	34,8	3180	426	528	104	1,94	43,9	1345
120	44,4	4800	441	563	122	2,21	61,3	1304
160	51,6	6420	478	594	140	2,46	76,8	1276

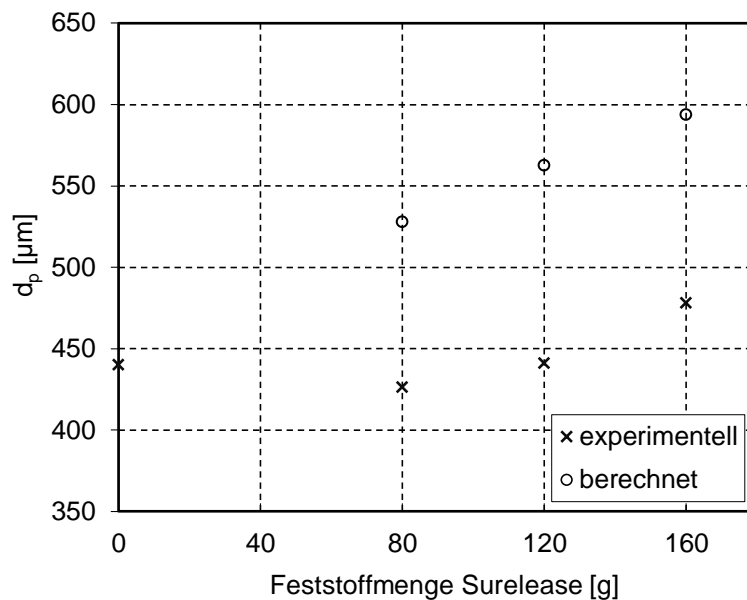


Abbildung 4.39: Vergleich der berechneten und experimentell ermittelten Werte für die Partikelgröße der Surelease-Natriumbenzoat-Rotorpellets

#### 4.5 Modellrechnungen zur Natriumbenzoat-Freisetzung und Vergleich mit den experimentellen Ergebnissen

Nach Heigoldt (2010) kann zur Beschreibung membrankontrollierter Diffusionsvorgänge ein direkter Zusammenhang zwischen dem Massenfluss über eine Membran und dem Skalierungsparameter  $a$  der RRSB-Funktion hergestellt werden. Aufbauend auf Gleichung 2.33 können damit theoretische Vorhersagen für den Freisetzungsverlauf auf Basis von experimentellen Daten der Freisetzung und der Membranpermeabilität  $P_m$  getroffen werden.

$$M_{api}(t) = M_{api,0} \left( 1 - e^{-\left( \frac{l_m \cdot A_p \cdot P_m \cdot t}{l_p \cdot D_p} \right)^b} \right) \quad (4.2)$$

$M_{api}(t)$  ist die zum Zeitpunkt  $t$  freigesetzte Arzneistoffmenge,  $M_{api,0}$  die zur Verfügung stehende Arzneistoffmenge der Pellets,  $l_m$  die Membrandicke der isolierten Membran,  $A_p$  die aktive Diffusionsfläche der Pellets,  $l_p$  die Membrandicke des Pelletüberzugs und  $D_p$  die Arzneistoffdiffusionskoeffizient der eingesetzten Pellets.

Mit Gleichung 4.2 kann bei bekanntem Formparameter  $b$  und experimentell bestimmter Membranpermeabilität der Skalierungsparameter  $a$  berechnet und somit eine Aussage über das Freisetzungsverhalten getroffen werden. Bei bekannten Parametern der RRSB-Funktion kann die Membranpermeabilität des Polymerfilms berechnet werden, was am Beispiel der Eudragit-Filme mit unterschiedlicher Schichtdicke aus Abschnitt 4.1.3.1 gezeigt werden soll. Dabei wird angenommen, dass die aktive Diffusionsfläche der Pellets denen der isolierten Membran entspricht ( $l_m = l_p$ ). Die Oberflächen und Massen der Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets werden aus Abschnitt 4.4 übernommen und auf die zu Freisetzungsforschung eingewogenen Probemengen bezogen. Die experimentell ermittelten Parameter der RRSB-Funktion der Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets werden in die Berechnung einbezogen (Tabelle 4.30).

Tabelle 4.30: Parameter zur Ermittlung der Membranpermeabilität  $P_m$

Eudragit-Anteil [%]	Formparameter $b$	Skalierungsparameter $a$	$R^2$	$P_m$ [mg/(cm <sup>2</sup> ·s)]
14,1	2,60	9,50	0,99	$9,0 \cdot 10^{-6}$
19,1	2,81	12,30	0,96	$4,5 \cdot 10^{-6}$
23,3	3,29	15,72	0,96	$3,5 \cdot 10^{-6}$

Mit den Parametern der RRSB-Funktion lässt sich der Freisetzungsverlauf akzeptabel simulieren (Abbildung 4.40), die höchste Übereinstimmung gibt es bei Charge 14,1% Eudragit mit dem geringstem Polymer-Anteil, hier hat das Bestimmtheitsmaß den höchsten Wert (0,99). Mit ansteigender Polymerfilmdicke nimmt wie erwartet die Membranpermeabilität ab (Tabelle 4.30).

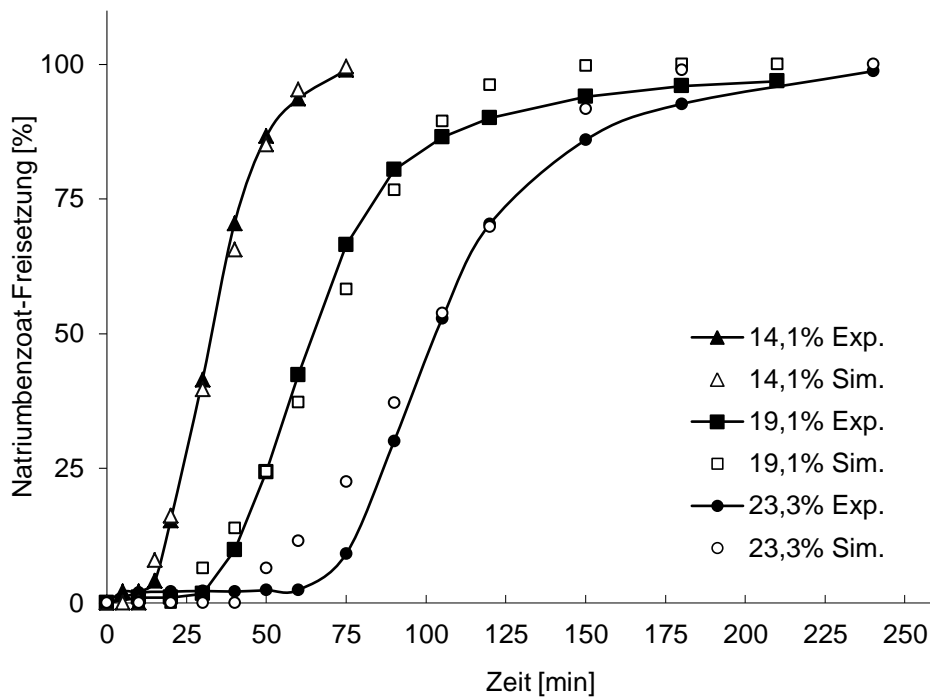


Abbildung 4.40: Vergleich der Natriumbenzoat-Freisetzung simuliert mit den Parametern der RRSB-Funktion und den experimentell ermittelten Werten aus Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets

Bei Kenntnis der Parameter der RRSB-Funktion kann der Freisetzungsverlauf in akzeptabler Näherung vorhergesagt werden. Die Untersuchungen der unterschiedlichen Freisetzungprofile zeigen, dass der Formparameter  $b$  variiert und für Eudragit-Überzüge unterschiedlicher Dicke keinen konstanten Wert einnimmt. Da sich bei der Kinetik verschiedene Faktoren wie Löslichkeit, Lösungsgeschwindigkeit, Molekül- und Ionen-größe, Diffusionskoeffizient, Porengröße und -durchmesser sowie Tortuosität der Poren und Kapillaren überlagern, ist das Experiment zur Bestimmung des Formparameter  $b$  unverzichtbar. Andererseits kann man aus experimentellen Freisetzungsdaten auch die Membranpermeabilität der Polymerfilme bestimmen. Dieser semiexperimentelle Ansatz zur Vorhersage der Freisetzungskinetik kann hilfreich bei der Entwicklung und Optimierung von neuen Arzneiformen mit membrankontrollierter Freisetzung sein.

#### **4.6 Multipartikuläre Tabletten**

Bei der Verpressung von Pellets zu Tabletten kommt es zu einer starken mechanischen Beanspruchung der Tabletten, welche zu Rissen in den Polymerüberzügen und zur Brüchigkeit der Pellets führen kann [Maganti u. Çelik, 1994]. Diese Effekte können die Freisetzungskinetik beeinflussen. Polymerfilme aus Polymethylmethacrylat-Ethylacrylat sind aufgrund ihrer Elastizität besser zum Verpressen geeignet als spröde Ethylcellulose-Überzüge [Bodmeier, 1997]. Ein wichtiger Faktor bei der Tablettierung von retardierenden Pellets ist die Dicke des Polymerfilms. Bei einem dickeren Polymerfilm werden die Pellets bei der Verpressung weniger stark beschädigt [Lundquist u.a., 1998]. Neben den Pellets beeinflussen auch die Tablettierhilfsstoffe die Eigenschaften der Tabletten, denn Pellets können nur mit einer ausreichenden Menge an geeigneter Pressmischung tablettiert werden. Beim Verpressen von Pellets wurde festgestellt, dass diese weniger feste Presslinge bilden, als bei der Verdichtung von Pulver [Maganti u. Çelik, 1994]. Die in der Pressmischung eingesetzten Hilfsstoffe haben die Aufgabe, den Tabletten die gewünschten Eigenschaften zu verleihen. Beim Verpressen von Pellets sind das primär eine ausreichende Tablettenhärte und der Schutz der Pellets vor mechanischer Beschädigung. Theoretisch sind 29% Hilfsstoffs-Anteil in der Pressmasse notwendig, um die Hohlräume zwischen dicht gepackten idealen Kugeln zu füllen.

Aufgrund des elastischeren Polymerfilms im Vergleich zu Surelease-Pellets sollen Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets mit 14,1% (CNEk-P) und 23,3% Eudragit-Anteil (CNEg-P), mit Hilfsstoffen zu Tabletten (CNEk-T / CNEg-T) verpresst werden. Zur Ermittlung des Ausmaßes an Beschädigungen der überzogenen Pellets dient das veränderte Freisetzungsverhalten der Pellets nach der Tablettierung.

Eine Pressmischung zeigt im Allgemeinen ein gutes Fließverhalten und ermöglicht eine gleichmäßige, volumenbedingte Dosierung bei der Verpressung, wenn sie sich durch Stampfen oder Rütteln schlecht verdichten lässt [Schulze, 2009]. Die Pressmischungen sind nach Tabelle 4.31 im Bereich des guten bis mäßigen Fließverhaltens einzuordnen.

Die Pressmischungen weisen unabhängig vom Verhältnis Pellets zu Hilfsstoffmischung akzeptable Eigenschaften auf (Tabelle 4.32). Mit einem höheren Pelletanteil wird eine größere Schüttdichte aufgrund der dichter gepackten Pellets erzielt. Kompressibilitätsindizes (KI) von 23-25 und Fließzeiten von 9-11 Sekunden entsprechen mäßigem Fließen. Schüttwinkel im Bereich von 36-40° sind hinsichtlich der Fließeigenschaften zufriedenstellend.



Tabelle 4.31: Parameter zur Bewertung des Fließverhaltens von Pulvern nach EAB

Fließverhalten	Kompressibilitätsindex [%]	Schüttwinkel [°]	Verdichtung
ausgezeichnet	1 - 10	25 - 30	äußerst gering
gut	11 - 15	31 - 35	
zufriedenstellend	16 - 20	36 - 40	zunehmend
Bemerkung: Fließhilfsmittel nicht erforderlich			
mäßig	21 - 25	41 - 45	
Bemerkung: Fluss kann zum Erliegen kommen			
schlecht	26 - 31	46 - 55	stark
Bemerkung: muss zum Fließen angeregt werden*			
sehr schlecht	32 - 37	56 - 65	
ungenügend	>38	>66	sehr stark

\* Zugabe Fließmittel (0,2% Aerosil 200)

Tabelle 4.32: Eigenschaften der Pressmasse aus Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets und Hilfsstoffen

Pellets	Zus. P/H [%]	Schütt- dichte [g/ml]	KI [%]	Fließzeit [s/100 g]	Schütt- winkel [°]
CNEk-P	50 / 50	0,617	23,04	9,3	36,4
CNEg-P	50 / 50	0,610	25,00	9,6	37,1
CNEg-P	25 / 75	0,503	24,63	11,1	40,5

Die Tablettenchargen entsprechen hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Masse den Anforderungen des EAB (Tabelle 4.33), die Masseabweichung vom Mittelwert ist nie größer als 7,5%. Die Variationskoeffizienten der mittleren Massen liegen bei allen Versuchen im Bereich von 2-3% und werden nicht von der Zusammensetzung der Pressmischung beeinflusst. Alle Friabilitäts-Werte liegen im Bereich von 0,5 bis 0,7% (Tabelle 4.33) und entsprechen damit den Anforderungen des EAB. Die bessere plastische Verformbarkeit der Pressmischung sollte beim Verhältnis von 25% / 75% zu härteren Tabletten (höhere Bruchfestigkeit), niedrigerer Friabilität und niedrigerem Abrieb führen, was nur für den Abrieb bestätigt wird (0,5-0,7% gegenüber 0,3-0,4%). Die Tabletten mit einem Verhältnis von 50% / 50% haben eine niedrigere Porosität, da Pellets eine höhere scheinbare Dichte aufweisen als die Pressmischung.

Die lipophilere Oberfläche der Tabletten beim Verhältnis 50% / 50% (höhere Anteil an Partikeln mit Eudragit-Oberfläche) führt zu verzögertem Zerfall (56-57 Sekunden zu 39 Sekunden). Für alle Versuche wird die Anforderung des EAB hinsichtlich der maximalen Zerfallszeit von 15 Minuten erfüllt.

Tabelle 4.33: Eigenschaften der Tabletten aus Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets

Charge	Zus. P/H [%]	Mittlere Masse [mg]	VK Masse [%]	Bruchfestigkeit [N]	Friab. [%]	Abrieb [%]	Porosität [%]	ZFS [s]
CNEk-T	50 / 50	147,7	2,5	68	0,6	0,65	15,0	56
CNEg-T	50 / 50	150,3	2,1	61	0,7	0,50	15,9	57
CNEg-T	25 / 75	147,0	2,9	61	0,5	0,38	17,2	39

Die Kinetik der Natriumbenzoat-Freisetzung aus den multipartikulären Tabletten mit kleinem und großem Eudragit-Anteil ist im Vergleich zu den reinen Pellets verändert (Tabelle 4.34).

Die unverpressten Pellets setzen Natriumbenzoat mit einer Lagtime und deutlich langsamer als die jeweiligen Tabletten frei, was sich in den  $t(63,2\%)$ -Werten reflektiert. Natriumbenzoat wird aus den Tabletten sofort und ohne Lagtime freigesetzt. Abnehmende Werte für den Formparameter  $b$  stehen für eine beschleunigte Freisetzung im initialen Teil im Vergleich zum biphasigen Verlauf der Pellets.

Dies lässt sich darauf zurückführen, dass die unverpressten Pellets einen intakten Polymerüberzug besitzen. Die in den Tabletten verpressten Pellets haben durch die mechanische Beanspruchung bei der Tablettierung keinen intakten Polymerfilm mehr, und die Natriumbenzoat-Freisetzung beginnt schon während des Zerfalls der Tablette durch Poren und Risse im Polymerfilm.

Tabelle 4.34: Kinetische Parameter der Natriumbenzoat-Freisetzung aus den Ausgangspellets und den Tabletten

Charge	Zus. P/H [%]	Lagtime [min]	Formparameter $b$	Skalierungsparameter $a$	$R^2$	$t(63,2\%)$ [min]
CNEk-P	---	20	2,61	9,27	0,97	35,0
CNEk-T	50 / 50	0	1,20	3,22	0,99	14,6
CNEg-P	---	45	3,03	13,10	0,93	75,5
CNEg-T	50 / 50	0	1,62	6,14	0,99	43,9
CNEg-P	---	60	3,76	17,10	0,96	94,5
CNEg-T	25 / 75	0	1,78	7,76	0,99	78,1

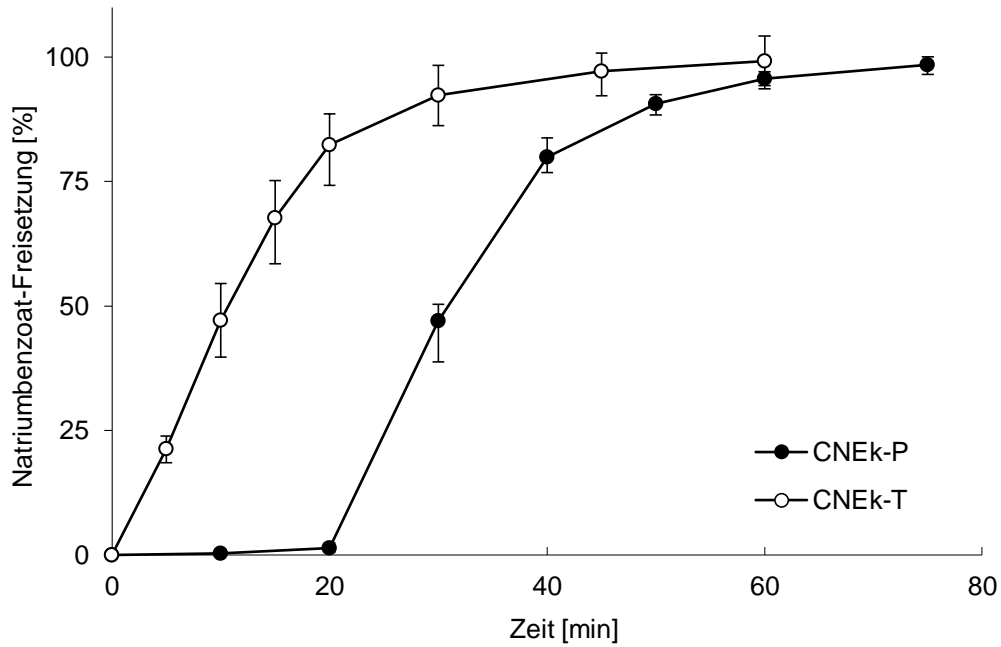


Abbildung 4.41: Freisetzung Natriumbenzoat aus Tabletten mit 14,1% Eudragit-Natriumbenzoat-Cellulose mit Zusammensetzung P/H von 50%/50%

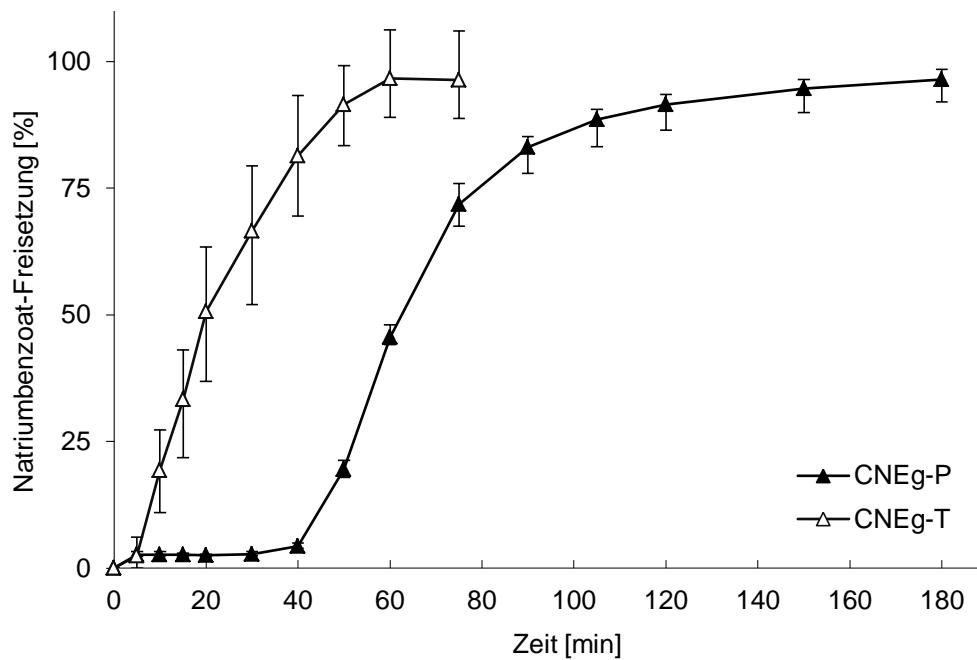


Abbildung 4.42: Freisetzung Natriumbenzoat aus Tabletten mit 23,3% Eudragit-Natriumbenzoat-Cellulose mit Zusammensetzung P/H von 50%/50%

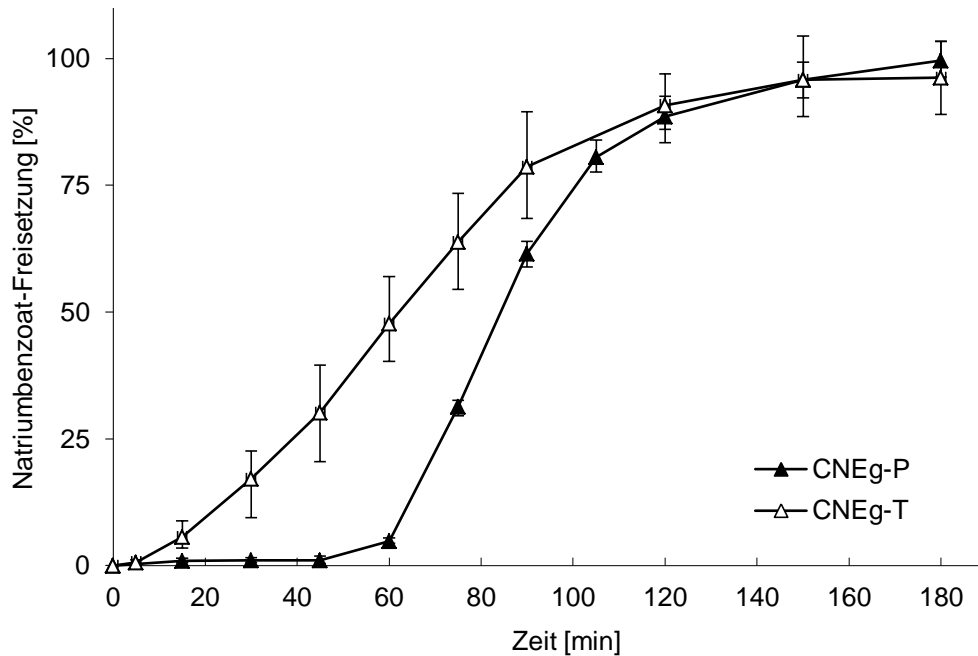


Abbildung 4.43: Freisetzung Natriumbenzoat aus Tabletten mit 23,3% Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets mit Zusammensetzung P/H von 25% / 75%

Die Streuung der Freisetzung aus den Tabletten einer Charge ist höher als bei den unverpressten Pellets, was auf Schwankungen der einzelnen Tablettenmassen sowie auf die unterschiedliche mechanische Belastung der Pellets beim Verpressen zurückzuführen ist. Eine Pressmischung mit einem Verhältnis von 25% / 75% Hilfsstoffen führt zu einer geringeren Streuung der Freisetzung, weil die Pellets durch den höheren Hilfsstoffanteil besser vor der mechanischen Belastung beim Verpressen geschützt sind.

Durch das Verpressen von Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets wurden zwar Tabletten erhalten, die in ihren Eigenschaften den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches entsprechen, aber eine relativ schnelle, praktisch wenig verzögerte Natriumbenzoat-Freisetzung konnte nicht verhindert werden. Ausgehend von den untersuchten Pressmischungen konnte das beste Ergebnis hinsichtlich verzögerter Freisetzung mit einem Verhältnis von 25% Pellets zu 75% Hilfsstoffen und einem Eudragit-Anteil von 23,3% erzielt werden.

#### **4.7 Batch- und kontinuierliches Coating mit einem Marktprodukt**

Die Erfahrungen aus den Wirbelschichtprozessen zum Coating von inerten Cellets mit Natriumbenzoat im Labormaßstab wurden auf das Marktprodukt Metoprololsuccinat angewendet. Drei Chargen mit einem Überzugs-Kern-Verhältnis von 3:1 wurden unter völlig analogen Bedingungen im Wirbelschichtverfahren im Batch-Labormaßstab hergestellt, die Produkteigenschaften geprüft und mit den Anforderungen der Produktspezifikation verglichen.

Der Coatingprozess von Cellets mit der Suspension ist erfolgreich, jedoch kommt es zu Materialverlusten durch Ablagerungen im Doppelkammer-Textilfilter und im Abluftfilter (vor der Abluftklappe). Infolge dessen beträgt die Ausbeute nur etwa 80%. Bei der Untersuchung der Ablagerungen im nachgeschalteten Abluftfilter handelt es sich nicht um Pellets, da diese offenbar zu groß sind, um den vorgeschalteten Doppelkammer-Textilfilter zu passieren (10 µm Maschenweite). Die Ablagerungen könnten zum einem durch Abrieb der überzogenen Pellets in der Trocknungsphase (beim Absinken zwischen Innenwand und Wurster-Rohr) und Transport des Feingutes in die Abluft entstanden sein, andererseits könnte Sprühtrocknung der Suspension zu sehr feinem Material führen, das den Textilfilter passiert und bis zum Abluftfilter gelangt. Obwohl die Coatingsuspension infolge des Gehaltes an Polyvinylpyrrolidon klebrig ist, wird während des Prozesses keine Agglomeration der überzogenen Pellets beobachtet. Offenbar ist die Antiklebewirkung von 0,5% Talkum in der Suspension ausreichend.

Die überzogenen Cellets werden bezüglich Sauterdurchmesser, Variationskoeffizient der mittleren Partikelgröße der Anzahldichteverteilung (VK  $d_{m,0}$ ), Sphärizität, Friabilität und Schüttdichte untersucht. Zum Vergleich werden einerseits die Ausgangs-Cellets herangezogen, um die Veränderung der Produkteigenschaften nach dem Coating zu bewerten, zum anderen das analoge Produkt in Form der mit Natriumbenzoat überzogenen Cellets, um insbesondere die Filmbildung aus Metoprololsuccinat besser interpretieren zu können (Tabelle 4.35).

Der mittlere Sauterdurchmesser der Cellets (Ch. 09C008) beträgt 290 µm, nach dem Coatingprozess werden Werte um 515 µm erreicht mit nur geringen Unterschieden zwischen den drei Chargen, was für die Reproduzierbarkeit des Prozesses spricht. Variationskoeffizienten der mittleren Partikelgröße um 14% bei den überzogenen Pellets weisen auf eine relativ geringe Breite der Partikelgrößenverteilung hin. Beim Vergleich mit dem Variationskoeffizienten der reinen Cellets von 15% wird deutlich, dass das Auftragen der Schichten beim Coatingprozess gleichmäßig verläuft und nicht zur Erhöhung der Polydispersität führt. Die Sphärizität bleibt nach dem Coating unverändert bei Werten um 0,935, was das gleichmäßige Coating bestätigt. Die Werte für die Friabilität liegen deutlich

unter dem Akzeptanzwert von 1%, womit die Qualität der Forderung entspricht. Die größeren überzogenen Pellets ergeben bei einer relativ engen Partikelgrößenverteilung erwartungsgemäß eine niedrigere Schüttdichte als die reinen Cellets.

Tabelle 4.35: Produkteigenschaften der Metoprololsuccinat-Cellets im Vergleich zu Natriumbenzoat-Cellets

Charge	Ausbeute [%]	d <sub>32</sub> [µm]	VK d <sub>m,0</sub> [%]	Sphärizität	Friabilität [%]	Schüttdichte [g/ml]
Cellets Ch. 09C008	-	290	14,2	0,936	0,1	0,81
Metoprololsuccinat-Cellets Ch. 1	81,8	506	13,2	0,937	0,5	0,72
Metoprololsuccinat-Cellets Ch. 2	78,9	517	14,5	0,934	0,4	0,73
Metoprololsuccinat-Cellets Ch. 3	92,5	518	14,1	0,936	0,4	0,73
Natriumbenzoat-Cellets	95,3	470	12,6	0,950	0,2	0,76

Für einen Technologievergleich des Batch-Wirbelschichtverfahrens mit einem kontinuierlichen Coatingprozess wurde die Formulierung angepasst. Da der PVP-Zusatz die mechanische Stabilität der aufgetragenen Metoprololsuccinat-Schicht offensichtlich nicht erhöhte und auch nicht zu einer Verbesserung der Ausbeute führte, wird ohne Polymer gearbeitet. Aufgrund der geringeren Klebrigkeit der Coatingflüssigkeit wird auf den Talkum-Zusatz verzichtet. Der Anteil von Metoprololsuccinat in der Coatinglösung wird auf 20% reduziert, um eine langsamere, aber unter Umständen gleichmäßigere Filmbildung zu ermöglichen, den Verlust an Abrieb aus dem Überzug und Sprühtrocknung zu minimieren und die Filterbelastung aufgrund der erforderlichen langen Prozesszeit beim kontinuierlichen Verfahren zu reduzieren.

Der kontinuierliche Prozess wird an einer erweiterten Wirbelschichtanlage Glatt ProCell durchgeführt (Abbildung 4.44). Die Laboranlage ist mit einem vollständigen Messdatenerfassungssystem und einer Zuluftkonditionierung ausgerüstet. Die Cellets werden dem Prozessbehälter der Wirbelschichtanlage über ein Rohr mit Quetschventil und Schleuse zugeführt. Der Austrag der überzogenen Pellets erfolgt über ein im unteren Bereich des Prozessbehälters installiertes Rohr mit integrierter Partikelschleuse. Die hinter der Schleuse zugeführte Klassierluft bewirkt die Trennung in Grobgut, das in den Austrag gelangt, und Feingut, das über das Klassierrohr in den Prozessbehälter und damit direkt in den Coatingprozess zurückgeführt wird.

In Tabelle 4.36 sind die Prozessparameter des Batch- und des kontinuierlichen Coatingprozesses aufgelistet. Die Prozessparameter des Batch-Verfahrens werden für eine bessere Vergleichbarkeit an den kontinuierlichen Prozess angepasst.

Tabelle 4.36: Prozessparameter beim Coating von Cellets mit Metoprololsuccinat im Batch- und kontinuierlichen Verfahren (Konti)

	Batch	Konti	
Vorwärmphase	10	10	min
initiale Bettmasse Cellets	0,15	1,00	kg
Zugaberate Cellets	-	0,60	kg/h
Bettmasse	0,15-0,45	1,0	kg
Menge Coatinglösung	1,5	6,5	kg
Feststoffanteil Coatinglösung	0,2	0,2	-
Zulufttemperatur	90	90	°C
Zuluftmassenstrom	60*	70	kg/h
Eindüsungsrate Coatinglösung	0,3	0,8	kg/h
Sprühdruck	2,0	2,0	bar
Düsendurchmesser	1,0	1,0	mm
mittlere Produkttemperatur	50-53	47-51	°C
Einsatzhöhe Wurster-Rohr	20	20	mm
Prozesszeit	5	8,15	h

\*bei 21°C Raumtemperatur und 40% relative Luftfeuchte

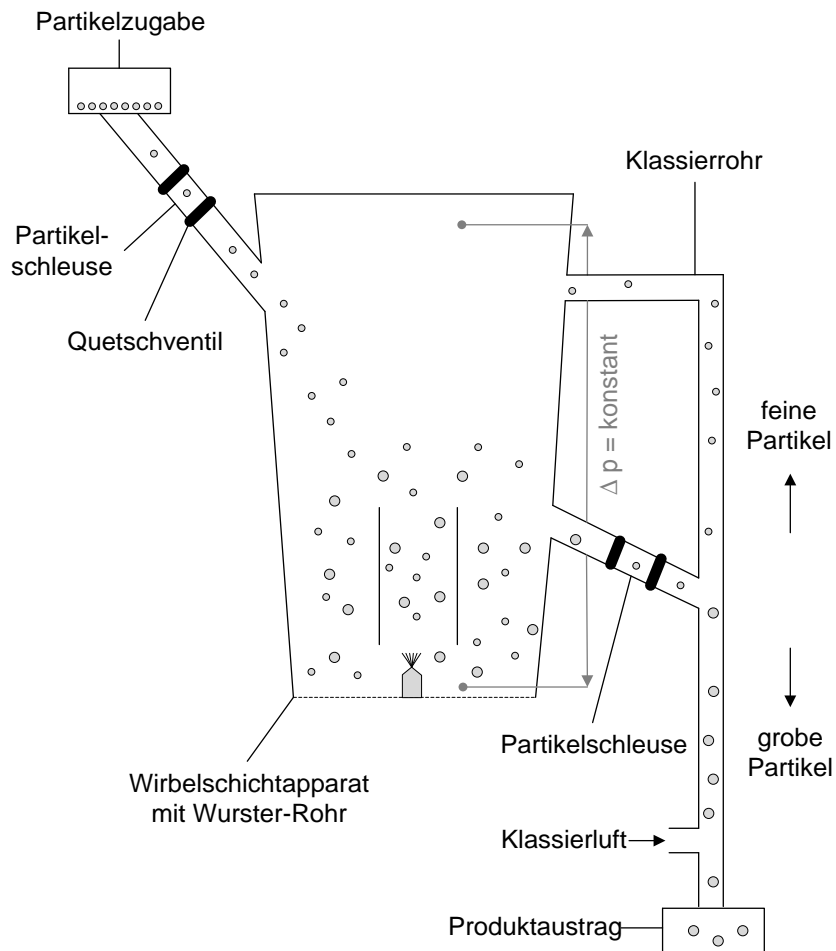


Abbildung 4.44: Schema des Versuchsaufbaus kontinuierlichen Coating mit der Glatt ProCell-Anlage

Das kontinuierliche Wirbelschichtcoating unterscheidet sich durch folgende Hauptmerkmale vom Batchverfahren: die Funktionsweise der Partikelschleuse wird durch die asynchrone Funktion der beiden Quetschventile gekennzeichnet, so dass jeweils ein Ventil permanent geöffnet bzw. geschlossen ist. Dadurch kann eine definierte Menge an Cellets dosiert werden. Der kontinuierliche Produktausstrag funktioniert nach dem gleichen Prinzip wie die kontinuierliche Cellet-Zugabe. Die unterschiedlichen Taktfrequenzen beim Umschalten der Ventile sind die wesentliche Voraussetzung für die Klassierung der Partikel im externen Klassierrohr, d.h. für die Auftrennung in Grob- und Feingut mit strenger Trenngrenze.

Zur Sicherung eines konstanten Produktstromes wird angestrebt, die Bettmasse während des Coatingprozesses durch die permanente Anpassung der Gasgeschwindigkeit im Klassierrohr konstant bei 1 kg zu halten. Über die gesamte Prozessdauer von 8 h und 15 Minuten wird auf 4,89 kg Cellets 6,5 kg Metoprololsuccinat-Lösung 20% und damit 1,3 kg Feststoff aufgetragen. Nach einer Anfahrphase von 6 Stunden wird der stationäre Zustand erreicht, die Gutproduktion erfolgt über 2 Stunden, und bis zum Prozessende wird ein homogenes Produkt über das Klassierrohr (Grobgut) gewonnen. Der stationäre Zustand ist charakterisiert durch ein konstantes Partikelwachstum (Abbildung 4.45) und einen gleichmäßigen Produktausstrag (Abbildung 4.46). Das Gutprodukt hat einen Sauterdurchmesser von rund 400  $\mu\text{m}$  (Abbildung 4.45).

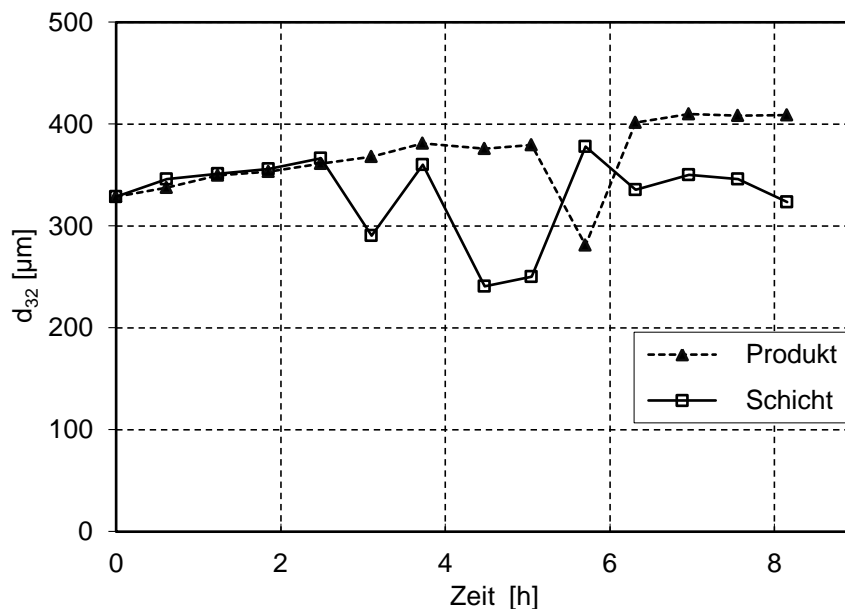


Abbildung 4.45: Sauterdurchmesser  $d_{32}$  der Partikel im Produkt (Grobgut) und in der Wirbelschicht gegen die Prozesszeit, off-line Messung mit Camsizer



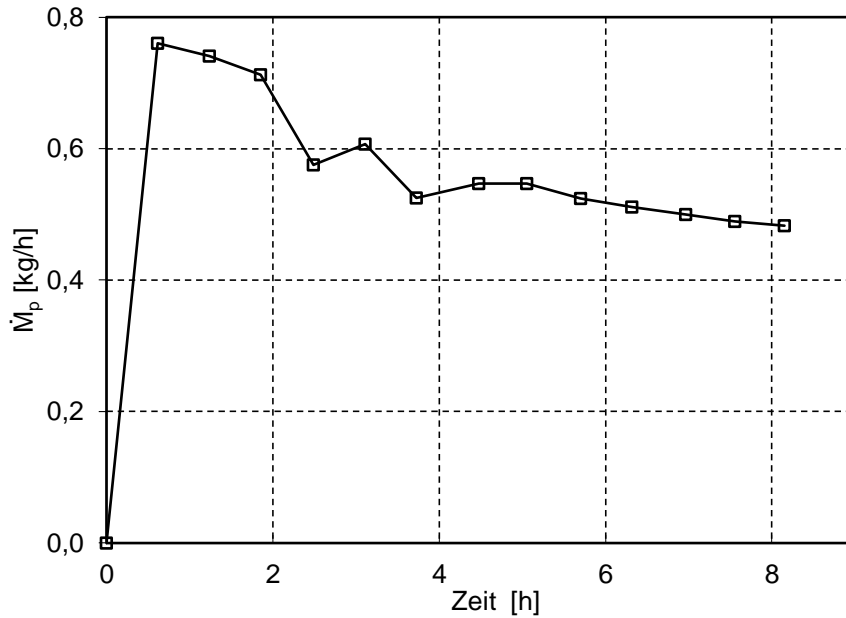


Abbildung 4.46: Produktstrom über das Klassierrohr (Grobgut) gegen die Prozesszeit

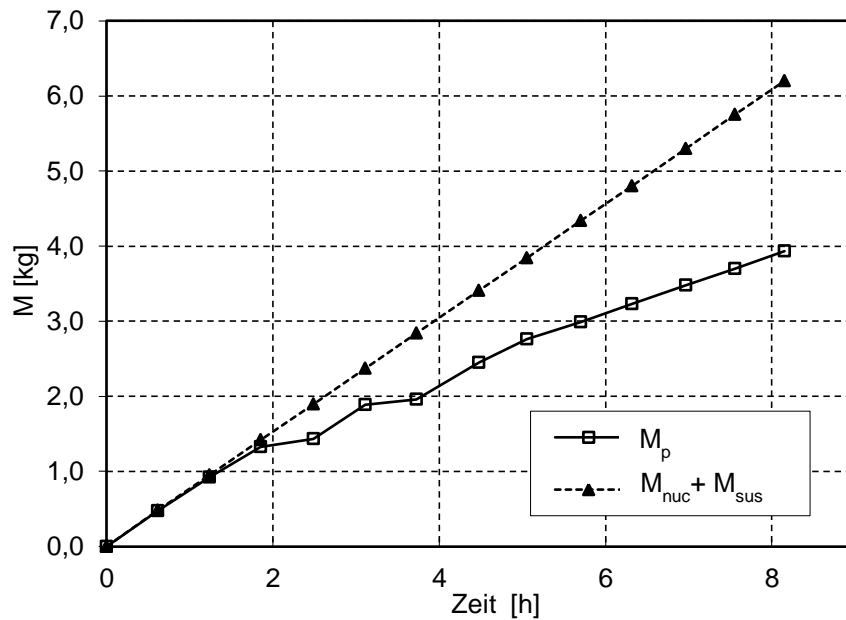


Abbildung 4.47: Massenbilanz der eingebrachten Feststoffe und des erhaltenen Produktes gegen die Prozesszeit

Bei der Gesamt-Massenbilanz liegt eine Differenz von 38% zwischen den eingebrachten Feststoffen und dem erhaltenen Produkt vor (Abbildung 4.47). Die Bettmasse in der Wirbelschicht lag über den Prozessverlauf bei 1 kg, deshalb sollten die Massen der eingebrachten Feststoffe und des erhaltenen Produktes gleichmäßig ansteigen. Im Prozessverlauf konnte ein starker Abrieb aus dem Metoprololsuccinat-Überzug beobachtet werden. Der Feinstaub aus dem Partikelabrieb lagert sich an der Behälterwandung, den Schlauch-Textilfiltern und dem Abluffilter ab. Diese Ausbeuteverluste

werden bei der Massenbilanzierung nicht berücksichtigt und führen zur Differenz zwischen eingebrachter Feststoffmenge und erhaltenem Produkt. Ausbeuteverluste in dieser Größe sind als kritisch zu bewerten, zum einen bezüglich der Filterbelastung der Schlauch-Textilfilter und des Abluftfilters, was bei längeren Betriebszeiten zur Unterbrechung des kontinuierlichen Prozesses aufgrund eines notwendigen Filtertausches führen kann. Zum anderen leidet die Wirtschaftlichkeit, insbesondere bei teuren Wirkstoffen.

Die Ausbeute an Gutprodukt beträgt 0,9 kg, was einer theoretischen Ausbeute von 12,7% entspricht (Tabelle 4.37). Die niedrige Ausbeute ist bedingt durch die Feinstaub-Verluste und dass der praktische Nutzen einer kontinuierlichen Wirbelschicht erst nach einer langen Betriebszeit im stationären Zustand zum Tragen kommt, die in diesem Fall nur 2 Stunden betrug (25% der gesamten Prozesszeit).

Für einen Technologievergleich sollen analog große Metoprololsuccinat-Cellets im Batch-Wirbelschichtverfahren hergestellt werden. Dafür werden auf 150 g Cellets derselben Charge 1500 g einer Metoprololsuccinat-Lösung 20% aufgesprüht. Aufgrund der niedrigeren Eindüsungsrate und geringeren Filmbildung kann die Ausbeute im Vergleich zu Chargen, die mit der höher konzentrierten Metoprololsuccinat-Suspension gecoatet wurden, auf 85% gesteigert werden (Tabelle 4.37). Ablagerungen an der Behälterwand und dem Doppelkammer-Textilfilter sowie Abluftfilter führen zu Materialverlusten, wobei wiederum beobachtet werden konnte, dass es sich nicht um Cellets handelt, sondern um Feinstaub aus dem Partikelabrieb.

Die Metoprololsuccinat-Pellets aus dem Batch- und dem kontinuierlichen Wirbelschichtverfahren sind annähernd gleich groß (Tabelle 4.37). Das Kontiprodukt weist eine breitere Partikelgrößenverteilung (Abbildung 4.48, Kurve C) und Streuung (VK  $d_{m,0}$  13,0%) als das Batchprodukt (Kurve B, VK  $d_{m,0}$  7,4%) auf. Bezüglich Sphärizität und Friabilität unterscheiden sich die unterschiedlich hergestellten Pellets nur geringfügig, sie sind nahezu rund (0,94) und die Friabilität entspricht EAB (<1%). Aufgrund der breiteren Partikelgrößenverteilung beim Kontiprodukt können feine Partikel die Hohlräume besser ausfüllen, was in einer leicht höheren Schüttdichte resultiert.

Tabelle 4.37: Produkteigenschaften der im Batch- und Kontiverfahren hergestellten Metoprololsuccinat-Cellets

Produktzusammensetzung	Ausbeute [%]	$d_{32}$ [µm]	VK $d_{m,0}$ [%]	Sphärizität	Friabilität [%]	Schüttdichte [g/ml]
Cellets Ch. 10L029	-	331	8,8	0,941	0,1	0,76
Metoprololsuccinat Cellets Batch	85,4	410	7,4	0,943	0,4	0,70
Metoprololsuccinat Cellets Konti	12,7	401	13,0	0,942	0,5	0,75

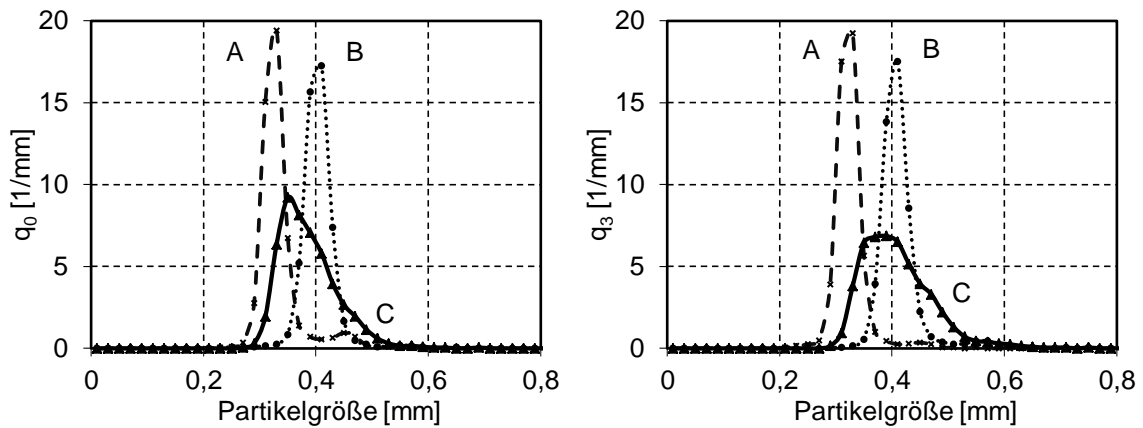


Abbildung 4.48: Anzahl- und Volumendichteverteilung der Ausgangs-Cellets (Kurve A) und der Metoprololsuccinat-Cellets aus dem Batchverfahren (Kurve B) und dem Kontiverfahren (Kurve C)

An einem Marktprodukt konnte gezeigt werden, dass der Wirbelschicht-Coatingprozess im Labormaßstab als Batchverfahren zu Produkten mit gleich guter Qualität wie in der Batchproduktion führt. Die erfolgreiche Übertragung der optimierten Prozessparameter vom Natriumbenzoat-Coating im Labormaßstab auf das Metoprololsuccinat-Coating lässt den Schluss zu, dass der Wirbelschicht-Coatingprozess auch auf andere Rezepturen und Arzneistoffe mit ähnlichen chemisch-physikalischen Eigenschaften (z.B. Löslichkeit) angewendet werden kann.

Das kontinuierliche Wirbelschichtverfahren ist für das Coating von Cellets mit der eingesetzten Metoprololsuccinat-Lösung geeignet. Zum Erreichen einer hohen Prozesseffizienz und Produktqualität, insbesondere die Reduzierung des hohen Feinstaubanteils durch Partikelabrieb, müssen die Prozessparameter für das kontinuierliche Metoprololsuccinat-Coating im Labormaßstab optimiert werden, für eine Übertragung in die kontinuierliche Produktion ist ein Scaling-up und für die Freigabe des Prozesses eine Prozessvalidierung erforderlich.

Ein kontinuierliches Wirbelschichtverfahren ist aufwendiger zu realisieren als ein Batch-Verfahren und benötigt eine lange Laufzeit der stationären Phase, um hohe Ausbeuten zu erhalten. Wenn über einen langen Zeitraum ein stabiler stationärer Zustand erreicht wird, bietet das kontinuierliche Wirbelschichtverfahren große Vorteile bezüglich der Prozesseffizienz und einer konstanten Produktqualität im Vergleich zum Batch-Wirbelschichtverfahren [Hampel u.a., 2013; Teunou u. Poncelet, 2002].

## 5 Zusammenfassung

Multipartikuläre Arzneiformen bieten das Potenzial einer sicheren und effektiven Arzneimitteltherapie. Der Einsatz von mehrschichtigen Arzneiformen ermöglicht eine membran-kontrollierte Freisetzung für Anwendungsgebiete mit speziellen biopharmazeutischen Anforderungen. Mit Filmüberzügen können die Eigenschaften der Arzneiformen wie z.B. Pellets, Tabletten oder Kapseln gezielt an die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs angepasst werden. Im Rahmen dieser Arbeit wird dargestellt, wie die Entwicklung von Arzneiformen mit membrankontrollierter Wirkstofffreisetzung durch die Anwendung von statischer Versuchsplanung und Modellierung des Partikelwachstums unterstützt werden kann.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in drei Teile. Der erste Teil ist durch experimentelle Arbeiten geprägt und verfolgt das Ziel, Natriumbenzoat-Pellets mit kontrollierter Freisetzung mit zwei unterschiedlichen Wirbelschichtverfahren (Coating von inerten Cellets und Wirbelschicht-Rotorpelletierung) im Batch-Labormaßstab zu entwickeln und diese beiden Prozesse untereinander bezüglich der Prozesseigenschaften, -ausbeute und der Produkteigenschaften, insbesondere der in-vitro-Freisetzung zu vergleichen.

Starterkerne (Cellets) werden mit der leicht löslichen Modellsubstanz Natriumbenzoat in großen Mengen im Wurster-Verfahren überzogen. Durch geringe Zugabe von Polyvinylpyrrolidon und Talkum zur Coatingsuspension können die Prozessausbeute und die mechanische Stabilität der Pellets gesteigert werden. Unabhängig von der Beschichtungsmenge an Natriumbenzoat ist der Wirbelschichtprozess stabil und reproduzierbar. Zur Untersuchung des Einflusses wesentlicher Prozessparameter beim Coatingprozess auf die Partikelgrößenverteilung und die Ausbeute an Natriumbenzoat-Cellets werden unter Anwendung einer statistischen Versuchsplanung die Einflüsse der Faktoren Zulufttemperatur, Eindüsungsrate und Sprühdruck ermittelt. Eine hohe Eindüsungsrate führt zu einer signifikanten Erhöhung der Produktausbeute, insbesondere in Kombination mit hohem Sprühdruck. Die mit einem optimierten Wurster-Verfahren hergestellten Natriumbenzoat-Cellets zeichnen sich durch eine homogene Filmbildung und enge Partikelgrößenverteilung aus.

Durch ein Überziehen der Natriumbenzoat-Cellets mit einer zusätzlichen Polymerschicht aus Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder Polyvinylpyrrolidon konnte keine Verzögerung der Freisetzung erzielt werden, weil die beiden Polymere gut wasserlöslich sind.

Mit einem Überzug aus wasserunlöslichem Methylmethacrylat-Ethylacrylat-Copolymer (Eudragit® NE) wird ein deutlich verzögerter Beginn der Natriumbenzoat-Freisetzung infolge einer Quellung des Polymerfilms erzielt, und die Freisetzung erfolgt mit abnehmender Geschwindigkeit bei zunehmender Filmdicke. Für die Linearisierung der

Freisetzungskurve erweist sich die Auswertung mit der RRSB-Funktion als nützlich, weil Aussagen sowohl über die Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante als auch über die Phasen der Freisetzung (einphasig, mehrphasig) getroffen werden können. Eine statistische Versuchsplanung wird angewendet, um den Einfluss der Prozessparameter Eindüsungsrate, Zuluftvolumenstrom und Tempern auf die Freisetzungskinetik zu untersuchen. Die Freisetzungsgeschwindigkeit und Homogenität des Eudragit-Films wird signifikant durch das Temperverfahren beeinflusst, nicht signifikant durch Eindüsungsrate und Zuluftvolumenstrom. Das Tempern in der Wirbelschicht ist von Vorteil, weil es sofort an den Coating- und Trocknungsprozess in der Wirbelschicht angeschlossen werden kann. Durch die starke mechanische Belastung der Pellets kommt es aber zur Beschädigung des Polymerfilms, was nur zu einer geringfügig verzögerten Freisetzung führt. Beim zeit- und energieaufwendigen Tempern im Klimaschrank bildet sich dagegen ein homogener Polymerfilm, und die gewünschte verzögerte Freisetzung wird erreicht. Über die Menge an aufgetragenem Eudragit kann die Lagtime und anschließende Freisetzung gesteuert werden.

Mit einem Ethylcellulose-Überzug (Surelease®) wird bei analogen Filmdicken nicht dieselbe Verzögerung der Freisetzung erreicht wie bei Eudragit-Überzügen. Das in geringer Menge im Ethylcellulose-Film enthaltene HPMC wird bei Kontakt mit Wasser aufgelöst, es entstehen Poren, und Natriumbenzoat wird freigesetzt. Mit zunehmender Surelease-Schichtdicke wird Natriumbenzoat verzögert freigesetzt. Das Auftragen einer zusätzlichen Natriumbenzoat-Schicht auf den Polymerfilm stellt eine sofort freisetzende Initialdosis dar. Über das Verhältnis Initialdosis zu Erhaltungsdosis und Dicke der funktionellen Polymerschicht kann die Freisetzung in einem breiten Bereich kontrolliert werden.

Mit der Wirbelschicht-Rotor-Technologie werden homogene Pellets aus Natriumbenzoat und Mikrokristalliner Cellulose durch Direktpelletierung hergestellt und anschließend ebenfalls im Wurster-Verfahren mit Surelease überzogen.

Die Freisetzungskinetik ist von der Polymer-Auftragsmenge und der Herstellungsmethode der Natriumbenzoat-Pellets anhängig. Natriumbenzoat-Cellets eignen sich aufgrund ihrer glatten Oberfläche, homogenen Filmbildung und verzögerten Freisetzung für ein funktionelles Polymercoating besser als Rotorpellets, denn diese weisen bei analoger Natriumbenzoat-Beladung eine kleinere Partikelgröße auf, aufgrund der rauen und porösen Oberfläche findet keine homogene Filmbildung statt, und die Freisetzung ist nur wenig verzögert. Dessen ungeachtet sind überzogene Rotorpellets für ein Schutzcoating geeignet, um den Arzneistoff gegen Umwelteinflüsse wie Sauerstoff, Wasserdampf und Licht zu schützen.

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Modellierung und Berechnung der Produktparameter der überzogenen Pellets. Für die Beschreibung des Partikelwachstums im Wirbelschichtcoating wird ein eindimensionales Populationsmodell nach Hoffmann u. a. (2011) angewendet. Der Modellansatz beinhaltet die Annahme eines partikelgrößen-unabhängigen Wachstums. Die Wirbelschicht wird durch zwei verschiedene Zonen beschrieben: in der Sprühzone wachsen die Partikel, während in der Trocknungszone die Partikelgröße unverändert bleibt. Zur Validierung des eindimensionalen Populationsmodells werden die Berechnungen mit den experimentellen Untersuchungen des Natriumbenzoat-Coatings verglichen. Mit der getroffenen Annahme, dass nur das Partikelwachstum als populationsdynamisches Phänomen auftritt, wird eine gute Übereinstimmung der Simulationsergebnisse mit den experimentellen Ergebnissen erzielt.

Zusätzlich werden die Pellet-Parameter Partikelmasse, -oberfläche und -durchmesser unter Modellannahme eines monodispersen Partikelkollektivs nach Mörl (2011) berechnet und mit den experimentellen Untersuchungen verglichen. Aufgrund ihrer hohen Sphärizität lassen sich die Parameter für überzogene Cellets bei homogener Filmbildung im Gegensatz zum Coatingprozess mit Rotorpellets als Ausgangsmaterial mit einer hohen Genauigkeit voraussagen.

Bei Kenntnis der Funktionsparameter der RRSB-Funktion kann der Freisetzungsvorlauf von Natriumbenzoat aus überzogenen Eudragit-Pellets in akzeptabler Näherung vorhergesagt werden. Die Freisetzungsforschungen für Eudragit-Überzüge unterschiedlicher Dicke zeigen, dass der Formparameter  $b$  variiert und keinen konstanten Wert annimmt, was seine experimentelle Bestimmung unverzichtbar macht.

Im dritten Teil der vorliegenden Arbeit werden Anwendungsgebiete für das Pellet-Coating aufgezeigt, und zwar das Verpressen der Pellets zu Multipartikulären Tabletten und zum anderen die Übertragung des Coatingprozesses auf ein Batch- und ein kontinuierliches Coating mit einem Marktprodukt.

Die Tabletten mit Eudragit-Natriumbenzoat-Cellets entsprechen den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches. Sowohl das diskontinuierliche als auch das kontinuierliche Wirbelschichtverfahren sind für das Coating von Cellets mit Metoprololsuccinat geeignet. Ein kontinuierliches Wirbelschichtverfahren ist aufwendiger in der Entwicklungsphase, weil im Vergleich zum diskontinuierlichen Verfahren zusätzliche Prozessparameter wie z.B. Zufuhr rate an Ausgangsmaterial, Austragsrate und Verweilzeit mit signifikantem Einfluss auf die Prozessstabilität berücksichtigt werden müssen. Um Vorteile bezüglich Prozesseffizienz und Produktqualität im Vergleich zum Batch-Wirbelschichtverfahren zu erzielen, wird eine lange Laufzeit der stationären Phase benötigt.

Für die Entwicklung von verzögert freisetzenden überzogenen Pellets ist es entscheidend, den gesamten Herstellungsprozess zu betrachten, von der Herstellung der Starterkerne über den Arzneistoffauftrag bis hin zum Polymerüberzug. Die statistische Versuchsplanung ist geeignet, Wechselwirkungen zwischen den Faktoren zu erkennen und den Umfang an experimentellen Untersuchungen zu minimieren. Das Partikelwachstum des Wirbelschichtprozesses lässt sich bei sphärischen Partikeln und einer homogenen Filmbildung mit einer Populationsbilanz beschreiben und ermöglicht die Simulationen der Einflüsse der Prozessparameter auf die Partikelgröße.

## **Anhang A. UV/VIS-spektrometische Gehaltsbestimmung für Natriumbenzoat**

### **Methodenvalidierung**

Bei der Methodenvalidierung wird mittels Laboruntersuchungen der statistische Nachweis erbracht, dass die Methode zuverlässig und präzise innerhalb festgelegter Grenzen anwendbar ist. Deshalb muss vor dem routinemäßigen Einsatz einer analytischen Methode die Validierung erfolgt sein. Im Bereich der pharmazeutischen Industrie liegen die höchsten Anforderungen der Genehmigungsbehörden vor [Kromidas, 2011]. Die zu validierenden Parameter werden dem Regelwerk der ICH-Richtlinien (ICH: International Conference on the Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use) entnommen. Die ICH-Richtlinie Q2(R1) ("Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology") definiert die Anforderungen an die Validierung analytischer Prüfverfahren. Die Validierungsparameter für die einzelnen Prüfverfahren werden festgelegt, beschrieben und Hinweise zur Dokumentation und Durchführung der einzelnen Validierungsparameter genannt. Nach den ICH-Richtlinie werden zur Gehaltsbestimmung als Prüfverfahren folgenden Validierungskriterien vorgegeben:

- Linearität (Linearity)
- Arbeitsbereich (Range)
- Richtigkeit (Accuracy)
- Präzision (Precision)
- Robustheit (Robustness)
- Spezifität/ Selektivität (Specificity)

Die Gehaltsbestimmung wird mit der UV-VIS Spektroskopie durchgeführt, das Natriumbenzoat-Spektrum in gereinigtem Wasser zeigt ein Maximum bei 200 nm. In diesem Bereich Chromatogramme aufzunehmen ist ungünstig, da hier sehr viele Substanzen absorbieren und damit Störungen bei der quantitativen Bestimmung auftreten können. Aus diesem Grund werden die Messungen im zweiten Maximum bei 220 nm durchgeführt (siehe Abbildung A.1.).



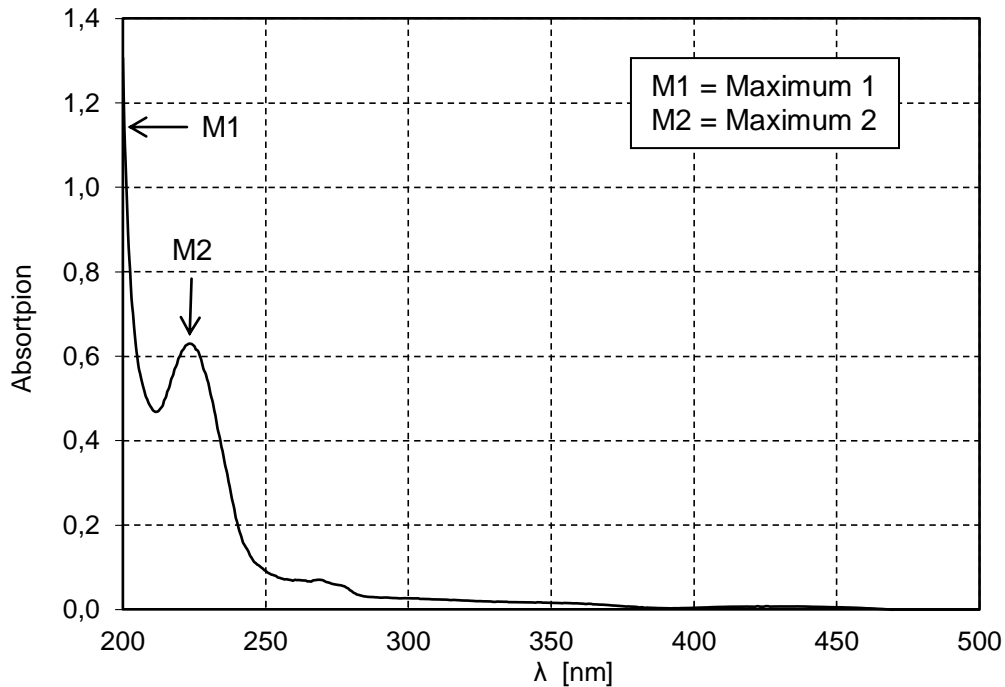


Abbildung A.1: Spektrum Natriumbenzoat 10 mg/l

### Linearität und Arbeitsbereich

Die Linearität eines analytischen Verfahrens ist seine Fähigkeit (innerhalb eines gewissen Bereiches) Testergebnisse zu erzielen, die der Konzentration (Menge) des Analyten in der Probe direkt proportional sind.

Der Arbeitsbereich eines analytischen Verfahrens ist das Intervall zwischen unterer und oberer Konzentration (Menge) des Analyten in der Probe, über den ein geeignetes (akzeptables) Maß an Präzision, Richtigkeit und Linearität gezeigt wurde. Die Grenzen des Arbeitsbereiches werden durch die Anforderungen an die Methode bestimmt und in der Regel aus der Linearität abgeleitet.

Über das Lambert-Beersches Gesetz wurde die Konzentration ausgerechnet, bei der die Extinktion von Natriumbenzoat linear ist und die Vermessung der Kalibrierreihe vorgenommen wurde.

Tabelle A.1: Daten Natriumbenzoat

Parameter	Symbol	Wert	Einheit
Wellenlänge Maximum Natriumbenzoat	$\lambda$	220	nm
Linearer Bereich Natriumbenzoat Extinktion	$E$	0,1-0,85	-
Extinktionskoeffizient Natriumbenzoat	$\varepsilon$	8667	l/(mol·cm)
Molare Masse Natriumbenzoat	$M_{mol}$	144	g/mol
Schichtdicke Küvette	$d$	1	cm

$$E = \varepsilon \cdot n \cdot d$$

$$n = \frac{E}{\varepsilon \cdot d} \quad M = n \cdot M_{mol}$$

$$E = 0,1$$

$$n = \frac{0,1}{8667 \frac{l}{mol \cdot cm} \cdot 1 \text{ cm}}$$

$$n = 9,83 \cdot 10^{-6} \text{ mol}$$

$$M = 9,83 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot 144 \text{ g/mol}$$

$$M = \underline{1,7 \text{ mg}}$$

$$E = 0,85$$

$$n = \frac{0,75}{8667 \frac{l}{mol \cdot cm} \cdot 1 \text{ cm}}$$

$$n = 8,35 \cdot 10^{-6} \text{ mol}$$

$$M = 8,35 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot 144 \text{ g/mol}$$

$$M = \underline{12,4 \text{ mg}}$$

Die Überprüfung der Linearität erfolgte in einem Arbeitsbereich von 2 mg/l bis 15 mg/l Natriumbenzoat-Konzentration. Für den oberen Konzentrationsbereich der Kalibrierreihe wurde eine Konzentration von 120% des linearen Bereichs gewählt, damit auch höhere Konzentrationen in der Probe analytisch bestimmt werden können. Die sieben Konzentrations-Niveaus wurden je zweimal aufbereitet. Die Auswertung umfasst die graphische Darstellung der Messwerte als Funktion der Konzentration, die daraus resultierende Regressionsgerade mit Vertrauensbereich, Achsenabschnitt und Steigung der Geraden.

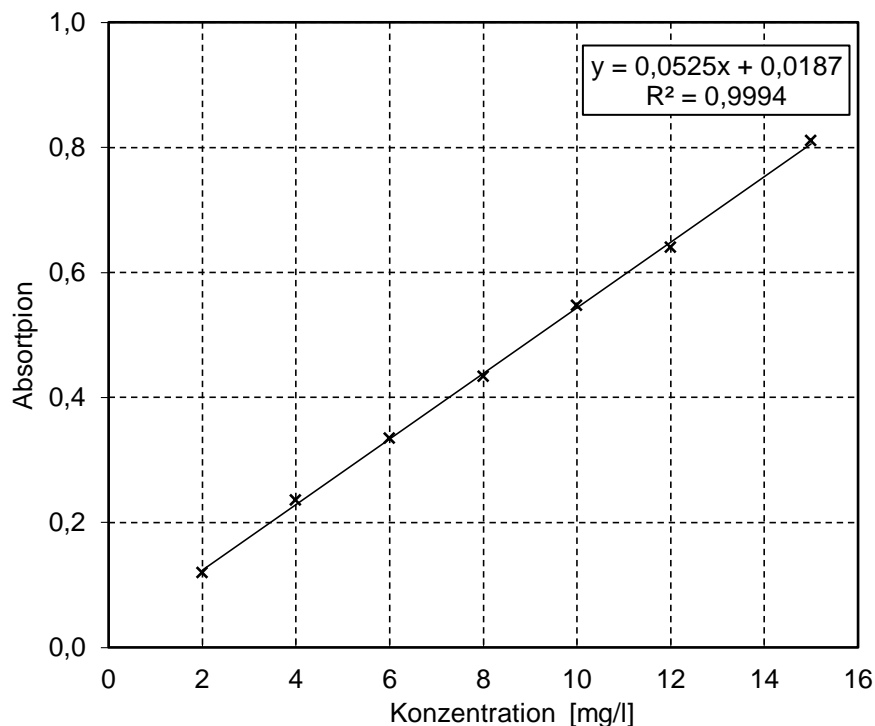


Abbildung A.2: Linearitätsgerade der Mittelwerte (mit  $n=2$  je Konzentrationspunkt)

Die Ergebnisse belegen, dass im Arbeitsbereich ein lineares Verhalten zwischen Konzentration und der Absorption vorliegt ( $R^2 = 0,9994$ ).

### Richtigkeit

Die Richtigkeit eines analytischen Verfahrens drückt die Übereinstimmung zwischen dem gefundenen Wert und einem akzeptierten Referenzwert aus. Die Richtigkeit gibt die Abweichung des Mittelwertes der Messwerte vom wahren Wert an, eine mangelnde Übereinstimmung ist ein Hinweis auf systematische Fehler. Die Richtigkeit kann durch die Wiederfindung von zugesetzten Mengen an Analyten ermittelt werden.

Sechs Lösungen der Konzentration 10 mg/l wurden aufbereitet und der Gehalt zum Einem optisch mit dem UV-Spektrometer, zum Anderem konduktometrisch bestimmt. Dabei nutzt man die lineare Abhängigkeit der Leitfähigkeit von Elektrolytkonzentration zur Gehaltsbestimmung, die Auswertung erfolgte anhand einer Kalibrierkurve.

Tabelle A.2: Vergleich Wiederfindung Photometer und Leitfähigkeitsmessung

	UV- Photometer Gehalt [%]	Leitfähigkeitsmessung Gehalt [%]
Probe 1	98,73	99,58
Probe 2	96,10	96,14
Probe 3	98,40	93,25
Probe 4	97,06	98,07
Probe 5	98,14	96,18
Probe 6	98,73	94,68
Mittelwert	97,86	96,32
Minimum	96,10	93,25
Maximum	98,73	99,58
VK [ $n=6$ ]	1,08	2,36
VK [ $n=12$ ]		1,93

### Präzision

Die Präzision ist ein Maß für die Übereinstimmung (Streuung) der Messergebnisse bei wiederholter Durchführung des Analyseverfahrens mit einer homogenisierten Probe. In die Präzision gehen die zufälligen Fehler ein. Zur Auswertung werden Standardabweichung, Variationskoeffizient und Vertrauensbereich berichtet. Die Präzision unterteilt sich in Wiederholbarkeit und intermediäre (laborinterne) Präzision. Mit der intermediären Präzision soll der Einfluss von verschiedenen Personen, Reagenzien, Geräten und unterschiedlichen Arbeitstagen in ein und demselben Labor untersucht werden.

Die Methodenpräzision wurde durch die Untersuchung sechs separat hergestellter Lösungen mit der Konzentration von 10 mg/l Natriumbenzoat bestimmt. Die Ergebnisse

der Methodenpräzision der Bearbeiter 1 und 2 wurden zur intermediären Präzision zusammengefasst (n=12).

Tabelle A.3: Ergebnisse intermediäre Präzision Natriumbenzoat

	1. Bearbeiter Gehalt [%]	2. Bearbeiter Gehalt [%]
Probe 1	98,54	98,93
Probe 2	96,87	100,78
Probe 3	98,93	100,89
Probe 4	100,10	100,77
Probe 5	100,22	100,08
Probe 6	99,21	101,68
Mittelwert	98,98	100,52
Minimum	96,87	98,93
Maximum	100,22	101,68
VK [n=6]	1,24	0,93
VK [n=12]	1,32	

### Robustheit

Die Robustheit eines analytischen Verfahrens ist ein Maß seiner Kapazität, gegenüber geringen, definierten Änderungen der Methodenparameter stabil zu bleiben. Sie ist ein Hinweis auf die Zuverlässigkeit im Routinebetrieb. Ein quantitatives Maß für die Robustheit sind die verschiedenen Niveaus der Methodenpräzision beziehungsweise deren Vergleichbarkeit.

Durch Änderungen des Umfeldes (Bearbeiter und Zeitpunkte der Untersuchung) wurden die Resultate kaum beeinflusst. Die Wiederfindung des Wirkstoffs veränderte sich nur minimal. Ergänzend dazu zeigten die Resultate zur intermediären Präzision, dass die Methode ausreichend robust ist.

### Selektivität

Spezifität ist die Fähigkeit, den Analyt zweifelsfrei in Gegenwart von anderen zu erwartenden Komponenten erfassen zu können. Nach der IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) Definition wird Spezifität als ultimativer Grad an Selektivität definiert. Eine selektive Gehaltsbestimmung ist gegeben, wenn die Absorption von Natriumbenzoat durch Anwesenheit anderer Stoffe nicht gestört wird

Zur Überprüfung der Selektivität wurden die Hilfsstoffe (Talkum, PVP, HPMC, Eudragit NE, Surelease) in erhöhter Konzentration eingewogen, als sie bei einer Standardprobe im Vessel vorliegen. Die Wiederfindungen von Natriumbenzoat betragen im Mittel über 99%. Die Detektion des Wirkstoffs wurde durch keine in der Coating-

suspension enthaltene Substanz gestört.

### Zusammenfassung der Ergebnisse der Methodvalidierung

Die Validierungsergebnisse entsprechen den vorgegebenen Akzeptanzkriterien aus den ICH-Richtlinien, somit ist die UV/VIS Methode zur spektrometischen Gehaltsbestimmung von Natriumbenzoat valide und kann zur Überprüfung der gecoateten Pellets eingesetzt werden.

Tabelle A.4: Zusammenfassung Validierungsergebnisse

Validierungselemente	Validierungsergebnisse	Akzeptanzkriterien
1) Linearität	$R^2 = 0,9994$ 20% bis 150% der NB-Konz. von 10,00 mg/ml	$R^2 \geq 0,9$
2) Richtigkeit	VK ( $n=12$ ) = 1,93%	VK ( $n=12$ ) $\leq$ 20%
3) Präzision	VK = 0,23% BA1 = 0,21% BA2	VK $\leq$ 3,0%
-Gerätepräzision		
-Methodenpräzision	VK = 1,24% BA 1 = 0,93% BA 2	VK ( $n=6$ ) $\leq$ 10%
4) intermediäre Präzision	VK ( $n=12$ ) = 1,32%	VK ( $n=12$ ) $\leq$ 20%
5) Robustheit	Systemeignung bleibt bestehen; Gehaltsergebnisse unterscheiden sich nicht signifikant (siehe Intermediäre Präzision)	Systemeignung bleibt bestehen; Resultate werden nicht deutlich verändert
6) Selektivität	die Detektion des Wirkstoffs wird nicht gestört	die Detektion des Wirkstoffs sollte nicht gestört werden

Anhang A. UV/VIS-spektrometrische Gehaltsbestimmung für Natriumbenzoat

**Freisetzungsuntersuchungen**

Tabelle A.5: Durchführung Freisetzungsuntersuchungen

	NB-Pellets	PVP-NB-Pellets	HPMC-NB-Pellets	Surelease-NB-Pellets	Eudragit-NB-Pellets	Eudragit-NB-Tabletten
Freisetzungsmedium	ger. Wasser	ger. Wasser	ger. Wasser	ger. Wasser	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> -Puffer	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> -Puffer
Anzahl Vessel	6	6	6	6	6	6
Medium je Vessel [l]	1	1	1	1	1	1
Einwaage je Vessel	15 mg Pellets	25 mg Pellets	25 mg Pellets	20 / 25 mg Pellets	30 mg Pellets	1 Tablette a 150 mg
NB-Konzentration im Vessel	10-12 mg/l	10-12 mg/l	10-12 mg/l	8-14 mg/l	10-15 mg/l	25-40 mg/l
Verdünnung zur Gehaltsbestimmung	nein	nein	nein	nein	nein	abhängig vom Anteil Pellets in der Pressmasse: 50% Anteil -> 5 fach Verd. 25% Anteil -> 2,5 fach Verd.

148

Herstellung des Kaliumdihydrogenphosphat-Puffers: 47,65 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> einwiegen und in 6 l gereinigtem Wasser lösen. Anschließend mit Natronlauge 40% auf pH 6,5 einstellen, die Lösung auf 7 l auffüllen und den pH Wert kontrollieren. 3,5 ml eines Tween-Gemisches (9 g Tween 20 in 100 ml gereinigtem Wasser) in die Lösung geben.

## Anhang B. Signifikanzprüfung der Wechselwirkungen statistische Versuchsplanung

Tabelle B.1: Effekte der VK ( $d_{m,0}$ )-Bestimmung beim Natriumbenzoat-Coating; Prüfgröße  $S = 0,55 \cdot 161 = 88,55$

Versuchs- kombinationen	Reihenfolge d. Versuche	VK ( $d_{m,0}$ ) [%]	Faktor Wechselwirkg.	Effekt x 4	Quadrat der Effekte QS	Quadrat der Effekte/Versuche	Signifikant
-1	7	11,4	-	-	-	-	-
a	6	10,7	A	-6,90	47,61	5,95	-
b	5	10,6	B	2,10	4,41	0,55	-
ab	2	10,7	C	2,10	4,41	0,55	-
c	4	11,3	AB	-2,90	8,41	1,05	-
ac	3	10,0	AC	-5,70	32,49	4,06	-
bc	1	14,6	BC	3,70	13,69	1,71	-
abc	8	9,6	ABC	-4,50	20,25	2,53	-

Anhang B. Signifikanzprüfung der Wechselwirkungen statistische Versuchsplanung

Tabelle B.2: Effekte der Ausbeute-Bestimmung beim Natriumbenzoat-Coating; Prüfgröße  $S = 0,07 \cdot 161 = 11,27$

Versuchs- kombinationen	Reihenfolge d. Versuche	Ausbeute [%]	Faktor Wechselwirkg.	Effekt x 4	Quadrat der Effekte QS	Quadrat der Effekte/Versuche	Signifikant
-1	7	93,0	-	-	-	-	-
a	6	91,7	A	16,37	267,98	33,50	+
b	5	89,5	B	0,73	0,53	0,07	-
ab	2	92,1	C	0,99	0,98	0,12	-
c	4	88,5	AB	9,35	87,42	10,93	-
ac	3	93,3	AC	13,65	186,32	23,29	+
bc	1	87,7	BC	6,97	48,58	6,07	-
abc	8	97,9	ABC	1,59	2,53	0,32	-

Tabelle B.3: Effekte der Lagtime-Bestimmung beim Eudragit-Natriumbenzoat-Coating; Prüfgröße  $S = 12,5 \cdot 161 = 2012,50$

Versuchs- kombinationen	Reihenfolge d. Versuche	Lagtime [min]	Faktor Wechselwirkg.	Effekt x 4	Quadrat der Effekte QS	Quadrat der Effekte/Versuche	Signifikant
-1	7	50	-	-	-	-	-
a	1	15	A	-10,0	100,0	12,5	-
b	5	30	B	20,0	400,0	50,0	-
ab	2	30	C	-80,0	6400,0	800,0	-
c	4	0	AB	40,0	1600,0	200,0	-
ac	3	10	AC	60,0	3600,0	450,0	-
bc	6	10	BC	30,0	900,0	112,5	-
abc	8	25	ABC	-30,0	900,0	112,5	-



Anhang B. Signifikanzprüfung der Wechselwirkungen statistische Versuchsplanung

Tabelle B.4: Effekte der Skalierungsparameter a-Bestimmung beim Eudragit-Natriumbenzoat-Coating; Prüfgröße  $S = 0,1039 \cdot 161 = 16,73$

Versuchs- kombinationen	Reihenfolge d. Versuche	Skalierungs- parameter a	Faktor Wechselwirkg.	Effekt x 4	Quadrat der Effekte QS	Quadrat der Effekte/Versuche	Signifikant
-1	7	8,8	-	-	-	-	-
a	1	9,1	A	-0,91	0,83	0,10	-
b	5	8,8	B	6,02	36,18	4,52	-
ab	2	7,6	C	-12,02	144,42	18,05	+
c	4	3,0	AB	-4,09	16,71	2,09	-
ac	3	4,3	AC	0,93	0,86	0,11	-
bc	6	8,1	BC	9,15	83,67	10,46	-
abc	8	6,8	ABC	-1,13	1,28	0,16	-

151

Tabelle B.5: Effekte der Streuung der  $t(63,2\%)$ -Bestimmung beim Eudragit-Natriumbenzoat-Coating; Prüfgröße  $S = 2,82 \cdot 161 = 454,07$

Versuchs- kombinationen	Reihenfolge d. Versuche	VK $t(63,2\%)$ [%]	Faktor Wechselwirkg.	Effekt x 4	Quadrat der Effekte	Quadrat der Effekte/Versuche	Signifikant
-1	7	8,9	-	-	-	-	-
a	1	4,9	A	-25,75	663,06	82,88	-
b	5	7,6	B	-41,49	1721,42	215,18	-
ab	2	6,1	C	61,77	3815,53	476,94	+
c	4	39,6	AB	9,91	98,21	12,28	-
ac	3	25,8	AC	-14,63	214,04	26,75	-
bc	6	15,2	BC	-41,41	1714,79	214,35	-
abc	8	8,7	ABC	4,75	22,56	2,82	-

## Anhang C. MATLAB-Programmierung

### Matlab M-files Simulation des Einzonenmodells (Abschnitt 4.3.1, Simulation 4)

#### PopPilanz\_main.m

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%% Parameter
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% Massenstrom Einduesung [g/min]
p.M_d      = 6;

% Feststoffdichte [kg/m^3]
p.rho_s    = 1448;

% Massenstrom Einduesung [kg/sec]
p.M_d      = p.M_d/(60*1000);

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%% Anfangsbedingungen
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% mittlere Anfangs-Partikelgroesse [m]
p.x0       = 2.8e-4;
% Standardabweichung [m]
p.s0       = 3.9e-5;
% Gesamtpartikelzahl [-]
p.Nges     = 8.7e6;

% Startgrid
p.x_grid   = 0.02e-6:0.02e-6:1e-3;
length(p.x_grid)

% Anfangsverteilung (Gesamtpartikel)
n0_cum     = normcdf(p.x_grid,p.x0,p.s0);
n0_cum     = n0_cum*p.Nges;

% Anfangsverteilungsdichte (Gesamtpartikel)
n0_d       = zeros(length(p.x_grid),1);
size(n0_d)
for i=1:length(p.x_grid)
    if i==1
        n0_d(i) = n0_cum(i);
    else
        n0_d(i) = n0_cum(i)-n0_cum(i-1);
    end
end

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%% Solver Aufruf
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% Integrationszeit (s)
tspan      = [0:1:4500];

% Anfangsbedingungen
n0_d;

```

```

% Solver-Aufruf
[t,n] = ode45(@PopBilanz,tspan,n0_d,[],p);

G = [];
% Abfrage von G zu jeder Größenklasse
for z = 1:4501
    P = PopBilanz_G(n(z,:),p);
    G = [G;P];
end

size(t)
size(n)

ngrid = length(p.x_grid);

```

### PopBilanz.m

```

function [n,G] = PopBilanz(t,n0_d,p)

% Klassenbreite
dx = p.x_grid(2)-p.x_grid(1);

% Speicherplatz reservieren
dndt = zeros(length(p.x_grid),1);

i = 1;

% Zaehlvariable aktualisieren
i = i+1;

% Berechnen der aktuellen Wachstumsgeschwindigkeit
G = PopBilanz_G(n0_d,p);

g(i-1) = G;

for j=1:length(p.x_grid)
    if j==1
        dndt(1) = - G*(n0_d(1))/dx ;
    else
        dndt(j) = - G*(n0_d(j)-n0_d(j-1))/dx ;
    end
end

n=dndt;

```

### PopBilanz\_G.m

```

function G = PopBilanz_G(n,p)

% Oberfläche
A = 0;
for i=1:length(n)
    A = A + n(i)*pi*p.x_grid(i)^2;
end

% Wachstumsgeschwindigkeit
G = 2*p.M_d/(p.rho_s*A);
size(G)

```

**Matlab M-files Simulation des Zweizonenmodells (Abschnitt 4.3.2, Simulation 5)**

PopPilanz\_main2.m

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%% Parameter
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Variable Parameter

%Volumenanteil der Spruehzone
p.alpha_s = 0.01;
% Verweilzeit in der Spruehzone [sec]
p.tau_s   = 0.1;
% Massenstrom Einduesung [g/min]
p.M_d     = 6;

% Feste Parameter

% Feststoffdichte [kg/m^3]
p.rho_s   = 1448;

% Resultierende Parameter

% Massenstrom Einduesung [kg/sec]
p.M_d     = p.M_d/(60*1000);
% Volumenanteil der Trocknungszone
p.alpha_t = 1-p.alpha_s;
% Verweilzeit in der Trocknungszone [sec]
p.tau_t   = p.tau_s*p.alpha_t/p.alpha_s;

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%% Anfangsbedingungen
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% mittlere Anfangs-Partikelgroesse [m]
p.x0      = 2.8e-4;
% Standartabweichung [m]
p.s0      = 3.9e-5;
% Gesamtpartikelzahl [-]
p.Nges    = 8.7e6;

% Startgrid
p.x_grid  = 0.02e-6:0.02e-6:1e-3;

% Anfangsverteilung (Gesamtpartikel)
n0_cum   = normcdf(p.x_grid,p.x0,p.s0);
n0_cum   = n0_cum*p.Nges;

% Anfangsverteilungsdichte (Gesamtpartikel)
n0_d     = zeros(length(p.x_grid),1);
size(n0_d);
for i=1:length(p.x_grid)
    if i==1
        n0_d(i) = n0_cum(i);
    else
        n0_d(i) = n0_cum(i)-n0_cum(i-1);
    end
end
end

```

```

% Anfangsverteilungsdichte (Spruehzone)
n0_d_s = n0_d*p.alpha_s;
% Anfangsverteilungsdichte (Troeknungszone)
n0_d_t = n0_d*p.alpha_t;

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%% Solver Aufruf
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% Integrationszeit (s)
tspan = [0:1:4500];
% Anfangsbedingungen
n0_d = [n0_d_s;n0_d_t];
% Solver-Aufruf
[t,n] = ode45(@PopBilanz_2,tspan,n0_d,[],p);

% Auftrennung in Sprueh- und Troeknungszone

ns = n(:, (1:length(p.x_grid)));
nt = n(:, (length(p.x_grid)+1:end));

G = [];
% Abfrage von G zu jedem Zeitpunkt
for z = 1:4501
    P = PopBilanz_G_2(ns(z,:),p);
    G = [G;P];
end

ngrid = length(p.x_grid);

```

### PopPilanz\_2.m

```

function [n,G] = PopBilanz_2(t,n0_d,p)

% Anfangsbedingungen auspacken

n0_d_s = n0_d(1:length(p.x_grid));
n0_d_t = n0_d(length(p.x_grid)+1:end);

% Klassenbreite
dx = p.x_grid(2)-p.x_grid(1);

% Speicherplatz reservieren (nur nötig falls zu langsam)
dnsdt = zeros(length(p.x_grid),1);
dntdt = zeros(length(p.x_grid),1);

i = 1;

    % Zaehlvariable aktualisieren
    i = i+1;

    % Berechnen der aktuellen Wachstumsgeschwindigkeit
    G = PopBilanz_G2(n0_d_s,p);

```

```
g(i-1) = G;
for j=1:length(p.x_grid)
    if j==1
        dnsdt(1) = - G*(n0_d_s(1))/dx- n0_d_s(1)/p.tau_s +
            n0_d_t(1)/p.tau_t ;
        dntdt(1) = + n0_d_s(1)/p.tau_s - n0_d_t(1)/p.tau_t;
    else
        dnsdt(j) = - G*(n0_d_s(j)-n0_d_s(j-1))/dx- n0_d_s(j)/p.tau_s +
            n0_d_t(j)/p.tau_t ;
        dntdt(j) = + n0_d_s(j)/p.tau_s - n0_d_t(j)/p.tau_t;
    end
end
n=[dnsdt;dntdt];
```

### PopPilanz\_G2.m

```
function G = PopBilanz_G2(ns,p)

% Flaechе der Partikel in der Spruehzone
A = 0;
for i=1:length(ns)% i wandert durch Groessenklassen
    A = A + ns(i)*pi*p.x_grid(i)^2;
end

% Wachstumsgeschwindigkeit
G = 2*p.M_d/(p.rho_s*A);
```

## **Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren**

Im folgenden Abschnitt sind alle die Arbeit betreffenden Chargen aufgeführt, unterteilt in:

- Tabelle D.1: Chargenübersicht für das Natriumbenzoat-Coating im Batch-Wirbelschichtverfahren
- Tabelle D.2: Chargenübersicht für das Eudragit NE-Coating im Batch-Wirbelschichtverfahren
- Tabelle D.3: Chargenübersicht für das Surelease-Coating im Batch-Wirbelschichtverfahren
- Tabelle D.4: Chargenübersicht für die Rotorgranulierung im Batch-Wirbelschichtverfahren
- Tabelle D.5: Chargenübersicht für das Metoprololsuccinat-Coating im Batch-Wirbelschichtverfahren

In der Spalte Bemerkungen sind veränderte Prozessparameter und Prozessbeobachtungen aufgeführt.

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Tabelle D.1: Chargenübersicht für das Natriumbenzoat-Coating im Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Ansatz Cellets/ Pellets [g]	verbrauchte Coating- suspension [g]	Anteil NB [%]	Anteil NB [g]	aufgesp. Feststoff [g]	w/w Feststoff / Ausgang- pellets	Aus- beute [%]	NB- Wiederf. [%]	$d_{m,0}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Sphäri- zität	CI [%]	Friab. [%]	Bemerkung
Coating von Cellets mit Natriumbenzoat															
CN1	500	2750	30	825	825	1,7	87,0	99,5	433	-	434	-	18,0	-	- Parameter: Zuluftvolumenstrom: 50 m <sup>3</sup> /h, Eindüsungsrate: 15 g/min, Sprühdruk: 1,5 bar, Düsenstellung: 2,5 SKT, Düse 10 mm, Einsatzhöhe Wurster-Rohr 20 mm - nach 140 min Rüttelintervalle Filter auf 60s verkürzt - geringe Anzahl Agglomerate, starke Staubentwicklung
CN2	150	1400	30	420	420	2,8	88,4	96,2	-	-	-	-	9,5	-	- Sprühdruk auf 10 mm Düse angepasst (1,9 bar) - sehr starke Staubentwicklung
CN3	150	1400	30	420	420	2,8	89,1	96,5	456	13,6	457	-	6,0	-	- Zuluftvolumenstrom 40 m <sup>3</sup> /h, Zulufttemperatur 85°C - starke Staubentwicklung
CN4	150	1400	30	420	420	2,8	89,5	97,8	451	14,3	452	0,940	9,8	0,5	- Zuluftvolumenstrom 50 m <sup>3</sup> /h, Zulufttemperatur 90°C, Eindüsungsrate 20 g/min - starke Staubentwicklung
Coating von Cellets mit Natriumbenzoat und nichtfunktionellem Polymer															
CN5	150	1400	30	420	434	2,9	92,2	101,8	445	13,0	457	0,938	10,6	-	- Parameter wie CN4 - Zugabe von 1% HPMC zur Coatingsus. - mittlere Staubentwicklung
CN6	150	1400	30	420	448	3,0	91,7	99,3	451	13,7	459	0,945	6,0	-	- Zugabe von 2% HPMC - mittlere Staubentwicklung - leichte Tendenz zur Agglomeratbildung



## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Ansatz Cellets/ Pellets [g]	verbrauchte Coating- suspension [g]	Anteil NB [%]	Anteil NB [g]	aufgesp. Feststoff [g]	w/w Feststoff / Ausgang- pellets	Aus- beute [%]	NB- Wiederf. [%]	$d_{m,0}$ [ $\mu$ m]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [ $\mu$ m]	Sphäri- zität	CI [%]	Friab. [%]	Bemerkung
CN7	150	1400	30	420	434	2,9	91,9	-	445	13,7	455	0,936	6,5	-	- Zugabe von 1% PVP - leichte Tendenz zu Agglomeraten, Prozess musste aufgrund falsch installierten Filters mehrmals unterbrochen werden
CN8	150	1400	30	420	448	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-	- Zugabe von 2% PVP - Prozess musste nach 10 min aufgrund starker Agglomeratbildung und Verstopfung im Wurster- Rohr abgebrochen werden
CN9	150	1400	30	420	434	2,9	93,7	98,7	453	13,7	455	0,938	10,6	-	- Zugabe von 1% PVP - Wiederholung Versuch 7
CN10	150	1400	30	420	448	3,0	96,6	99,5	467	10,7	477	0,50	11,0	<0,1	- Zugabe von 1,5% PVP - Zugabe von 0,5% Talkum zur Coatingsus. - leichte Agglomeratbildung
CN11	150	1400	30	420	448	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-	- Wiederholung CN 10 - Coatingsuspension 3 min im Ultra Torrax dispargiert - Versuch musste nach 50 min aufgrund starker Verklumpung abgebrochen werden
CN12	150	1400	30	420	448	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-	- Wiederholung CN 10 - Versuch musste nach 20 min aufgrund starker Verklumpung / Agglomeratbildung abgebrochen werden
CN13	150	1400	30	420	448	3,0	86,5	100,6	468	13,7	485	0,948	8,2	-	- Wiederholung CN 10 - Coatingsuspension 3 min im Ultra Torrax dispargiert - mittlere Agglomeratbildung - geringe Ausbeute aufgrund von zwei größeren Agglomeratklumpen bzw. einer davor durch- geführten Zwischenreinigung

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

160

Charge	Ansatz Cellets/ Pellets [g]	verbrauchte Coating- suspension [g]	Anteil NB [%]	Anteil NB [g]	aufgesp. Feststoff [g]	w/w Feststoff / Ausgang- pellets	Aus- beute [%]	NB- Wiederf. [%]	$d_{m,0}$ [ $\mu$ m]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [ $\mu$ m]	Sphäri- zität	CI [%]	Friab. [%]	Bemerkung
CN14	150	1400	30	420	465	3,1	89,9	94,1	453	13,7	471	0,947	7,6	-	- Zugabe von 1,5% PVP - Zugabe von 1% Talkum - leichte Agglomeratbildung - Coatingsuspension 3 min im Ultra Torrax dispergiert
CN15	150	1400	30	420	478	3,2	-	-	-	-	-	-	-	-	- Zugabe von 1,5% PVP - Zugabe von 2% Talkum - Versuch musste nach 20 min aufgrund starker Verklumpung / Agglomeratbildung abgebrochen werden
CN16	150	1200	30	360	360	2,4	90,6	100,1	439	11,2	450	0,948	9,1	-	- Zugabe von 2% PVP - Zugabe von 1% Talkum
CN17	150	1400	30	420	441	2,9	92,0	-	461	13,0	476	0,956	7,6	-	- Zugabe von 1% PVP - Zugabe von 0,5% Talkum - engere Korngrößenverteilung als non Talkum
CN18	150	1400	30	420	468	3,1	85,0	-	457	11,8	470	0,955	8,7	0,1	- Zugabe von 1,5% PVP - Zugabe von 1,5% Talkum
CN19	150	1400	30	420	420	2,8	84,2	94,4	438	11,9	447	0,953	6,4	0,1	- Zugabe von 2% HPMC - Zugabe von 0,5% Talkum
CN20	150	1400	30	420	420	2,8	84,6	92,4	445	12,8	456	0,952	8,4	-	- Zugabe von 2% HPMC - Zugabe von 1% Talkum
CN21	150	1400	30	420	469	3,1	84,8	92,3	447	12,1	460	0,952	12,5	-	- Zugabe von 3% HPMC - Zugabe von 1,5% Talkum
CN22	150	1400	0	420	483	3,2	-	-	-	-	-	-	-	-	- Zugabe von 4% HPMC - Zugabe von 0,5% Talkum - Versuch musste nach 30 min aufgrund starker Verklumpung / Agglomeratbildung abgebrochen werden

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Ansatz Cellets/ Pellets [g]	verbrauchte Coating- suspension [g]	Anteil NB [%]	Anteil NB [g]	aufgesp. Feststoff [g]	w/w Feststoff / Ausgang- pellets	Aus- beute [%]	NB- Wiederf. [%]	$d_{m,0}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Sphäri- zität	Cl [%]	Friab. [%]	Bemerkung
Optimierung Natriumbenzoat-Coating von Cellets mit statistischer Versuchsplanung, Zugabe von 1,5% PVP und 0,5% Talkum															
CN23	150	1400	28	392	420	2,8	87,7	100,0	437	14,6	456	0,944	7,8	-	- Charge bc: Eindüsungsrate 10 g/min, Zulufttemperatur 90°C, Sprühdruk 2,2 bar
CN24	150	1400	28	392	420	2,8	92,1	98,4	450	10,7	460	0,951	9,2	-	- Charge ab: Eindüsungsrate 20 g/min, Zulufttemperatur 90°C, Sprühdruk 1,8 bar
CN25	150	1400	28	392	420	2,8	93,3	98,6	459	10,0	469	0,944	5,9	-	- Charge ac: Eindüsungsrate 20 g/min, Zulufttemperatur 80°C, Sprühdruk 2,2 bar
CN26	150	1400	28	392	420	2,8	88,5	97,6	443	11,3	454	0,952	9,5	-	- Charge c: Eindüsungsrate 10 g/min, Zulufttemperatur 80°C, Sprühdruk 2,2 bar
CN27	150	1400	28	392	420	2,8	89,5	94,0	451	10,6	462	0,957	4,6	-	- Charge b: Eindüsungsrate 10 g/min, Zulufttemperatur 90°C, Sprühdruk 1,8 bar
CN28	150	1400	28	392	420	2,8	91,7	92,8	456	10,7	466	0,949	9,6	-	- Charge a: Eindüsungsrate 20 g/min, Zulufttemperatur 80°C, Sprühdruk 1,8 bar
CN29	150	1400	28	392	420	2,8	93,0	93,7	440	11,4	458	0,958	9,4	-	- Charge 1: Eindüsungsrate 10 g/min, Zulufttemperatur 80°C, Sprühdruk 1,8 bar
CN30	150	1400	28	392	420	2,8	97,9	101,8	459	9,6	468	0,956	9,5	-	- Eindüsungsrate 20 g/min, Zulufttemperatur 90°C, Sprühdruk 2,2 bar
Herstellung Natriumbenzoat-Cellets zur Optimierung Eudragit NE-Coating, Zugabe von 1,5% PVP und 0,5% Talkum															
CN31	150	1400	28	392	420	2,8	92,1	97,8	441	14,5	451	0,954	9,5	-	- Parameter: Zuluftvolumenstrom: 50 m <sup>3</sup> /h, Eindüsungsrate: 20 g/min, Sprühdruk: 2 bar, Düsenstellung: 2,5 SKT, Düse 10 mm, Einsatzhöhe Wurster-Rohr 20 mm
CN32	150	1400	28	392	420	2,8	93,2	95,8	442	14,9	452	0,955	9,4	-	
CN33	150	1400	28	392	420	2,8	91,9	93,0	446	14,3	455	0,955	9,5	-	
CN34	150	1400	28	392	420	2,8	93,8	95,6	447	15,4	458	0,947	9,6	-	
CN35	150	1400	28	392	420	2,8	90,4	94,3	450	15,3	460	0,951	9,5	-	

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Ansatz Cellets/ Pellets [g]	verbrauchte Coating- suspension [g]	Anteil NB [%]	Anteil NB [g]	aufgesp. Feststoff [g]	w/w Feststoff / Ausgang- pellets	Aus- beute [%]	NB- Wiederf. [%]	$d_{m,0}$ [μm]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [μm]	Sphäri- zität	Cl [%]	Friab. [%]	Bemerkung
Einfluss Schichtdicke auf Natriumbenzoat-Coating von Cellets, Zugabe von 1,5% PVP und 0,5% Talkum															
CN36	150	1000	30	280	300	2,0	90,9	96,0	407	10,8	417	0,955	6,2	-	
CN37	150	250	30	70	75	0,5	91,1	98,1	323	12,7	334	0,949	7,8	-	
CN38	150	1000	30	280	300	2,0	81,7	95,5	395	11,1	405	0,955	7,0	-	
CN39	150	250	30	70	75	0,5	90,3	97,8	324	12,7	335	0,950	6,3	-	
CN40	150	500	30	140	150	1,0	88,7	96,9	364	11,8	375	0,951	7,7	-	
CN41	150	500	30	140	150	1,0	93,1	97,0	364	11,5	374	0,953	7,0	-	
CN42	150	1500	30	420	450	3,0	93,9	94,0	456	10,5	466	0,959	7,7	-	
CN43	150	1500	30	420	450	3,0	93,6	94,4	455	11,2	467	0,956	7,7	-	
CN44	150	2500	30	700	750	5,0	94,5	85,6	581	13,1	561	0,961	5,6	-	- mit CN44 Wechsel auf Cellet Ch. 09C010
CN45	150	2000	30	560	600	4,0	95,2	84,4	543	12,7	528	0,955	6,9	-	
CN46	150	2500	30	700	750	5,0	92,5	87,8	565	13,5	545	0,961	4,8	-	- nach 8 min Sprühdüse verstopft, Prozess- unterbrechung, nach Reinigung fortgefahren
CN47	150	2000	30	560	600	4,0	92,6	88,9	544	11,9	528	0,960	5,5	-	
Herstellung Teilchargen für Natriumbenzoat-Cellet-Mischcharge, Zugabe von 1,5% PVP und 0,5% Talkum															
CN48	150	1400	28	392	420	2,8	93,9	-	490	10,0	508	0,957	-	-	- Für PVP Versuche - Eingehend in Mischcharge M1
CN49	150	1400	28	392	420	2,8	87,7	-	495	12,9	509	0,952	-	-	- Für PVP Versuche - Eingehend in Mischcharge M1 - Prozessunterbrechung wegen verstopfter Düse nach 40 min
CN50	150	1400	28	392	420	2,8	92,8	-	498	11,0	513	0,955	-	-	- Für PVP Versuche - Eingehend in Mischcharge M1
MCN1	-	-	-	-	-	-	-	93,1	482	12,7	497	0,953	7,7	-	- Mischcharge M1 aus NB48, 49 und 50

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Ansatz Cellets/ Pellets [g]	verbrauchte Coating- suspension [g]	Anteil NB [%]	Anteil NB [g]	aufgesp. Feststoff [g]	w/w Feststoff / Ausgang- pellets	Aus- beute [%]	NB- Wiederf. [%]	$d_{m,0}$ [μm]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [μm]	Sphäri- zität	CI [%]	Friab. [%]	Bemerkung
Natriumbenzoat-Coating von Cellets für das Überziehen mit Surelease zum Vergleich Rotorgranulierung und Wurster-Coating, Zugabe von 1,5% PVP und 0,5% Talkum															
CN51	150	2000	28	560	600	4,0	92,1	-	539	16,5	570	0,938	-	<0,1	
CN52	150	2000	28	560	600	4,0	93,4	-	549	14,8	575	0,924	-	<0,1	
Natriumbenzoat-Coating von Cellets und Pellets für biphasische Freisetzung aus Surelease-Natriumbenzoat-Pellets, Zugabe von 1,5% PVP und 0,5% Talkum															
CN53	150	1500	28	392	450	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-	- Prozessabbruch aufgrund verstopfter Düse nach 25 min
CN54	150	1500	28	392	450	3,0	97,4	-	493	12,8	509	0,951	-	-	
CN55	150	1500	28	392	450	3,0	93,8	-	490	11,2	501	0,953	-	-	
CN56	150	1500	28	392	450	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-	- Fehlfunktion Schlauchpumpe, Prozessabbruch nach 70 min
CN57	150	1500	28	392	450	3,0	96,3	-	505	10,7	517	0,952	-	-	
MCN2	-	-	-	-	-	-	-	94,3	494	11,9	507	0,951	7,8	-	- Mischcharge M2 aus NB54, 55 und 57
CN1SNg	130	64	28	18	19	0,2	94,2	94,1	568	10,2	580	0,959	-	-	
CN1SNk	130	32	28	9	10	0,2	92,9	94,8	556	10,8	570	0,960	-	-	
CN2SNg	130	64	28	18	19	0,1	92,2	92,4	580	10,3	593	0,955	-	-	
CN2SNk	130	32	28	9	10	0,1	95,5	93,1	563	9,8	574	0,957	-	-	

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Tabelle D.2: Chargenübersicht für das Eudragit NE-Coating im Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Ansatz NB-Pellets [g]	verbrauchte Coating-suspension [g]	Anteil Eudragit [g]	aufgesp. Feststoff [g]	w/w Eudragit/Ausgang-pellets	Aus-beute [%]	$d_{m,0}$ [μm]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [μm]	Sphäri-zität	Schütt-dichte [g/ml]	$t_{50\%}$ NB-Frei-setzung [min]	$t_{90\%}$ NB-Frei-setzung [min]	Bemerkung
Statistische Versuchsplanung Optimierung Eudragit-Coating, Zusatz 6,5% Talkum														
CNE1	225	600,5	79,3	119,1	23,3	96,5	490	15,4	505	0,958	0,76	79	150	- Parameter: Zulufttemperatur: 33°C, Sprühdruck: 1,9 bar, Düsenstellung: 2,5 SKT, Düse 10 mm, Einsatzhöhe Wurster-Rohr 20 mm - Charge a: Eindüsungsrate 6 g/min, Zuluftvolumenstrom 60 m <sup>3</sup> /h, Tempern im Klimaschrank
CNE2	225	600,5	79,3	119,1	23,3	-	-	-	-	-	-	-	-	- Prozessabbruch nach 15 Min, aufgrund einer verstopften Düse
CNE3	225	600,5	79,3	119,1	23,3	-	-	-	-	-	-	-	-	- Prozessabbruch nach 58 Min, aufgrund einer verstopften Düse
CNE4	225	600,5	79,3	119,1	23,3	96,2	489	16,4	503	0,957	0,73	94	154	- Charge ab: Eindüsungsrate 6 g/min, Zuluftvolumenstrom 90 m <sup>3</sup> /h, Tempern im Klimaschrank
CNE5	225	600,5	79,3	119,1	23,3	94,7	485	14,6	499	0,956	0,73	63	150	- Charge ac: Eindüsungsrate 6 g/min, Zuluftvolumenstrom 60 m <sup>3</sup> /h, Wirbelschichttempern
CNE6	225	600,5	79,3	119,1	23,3	90,1	482	16,1	497	0,954	0,61	19	84	- Charge c: Eindüsungsrate 4 g/min, Zuluftvolumenstrom 60 m <sup>3</sup> /h, Wirbelschichttempern
CNE7	225	600,5	79,3	119,1	23,3	90,1	478	15,5	492	0,953	0,69	98	175	- Charge b: Eindüsungsrate 4 g/min, Zuluftvolumenstrom 90 m <sup>3</sup> /h, Tempern im Klimaschrank
CNE8	225	600,5	79,3	119,1	23,3	92,6	483	15,5	497	0,955	0,66	87	184	- Charge bc: Eindüsungsrate 4 g/min, Zuluftvolumenstrom 90 m <sup>3</sup> /h, Wirbelschichttempern
CNE9	225	600,5	79,3	119,1	23,3	-	-	-	-	-	-	-	-	- Prozessabbruch nach 34 Min, aufgrund einer verstopften Düse
CNE10	225	600,5	79,3	119,1	23,3	93,6	482	14,8	495	0,954	0,69	115	288	- Charge 1: Eindüsungsrate 4 g/min, Zuluftvolumenstrom 60 m <sup>3</sup> /h, Tempern im Klimaschrank
CNE11	225	600,5	79,3	119,1	23,3	97,1	493	14,2	506	0,959	0,71	108	300	- Charge abc: Eindüsungsrate 6 g/min, Zuluftvolumenstrom 90 m <sup>3</sup> /h, Wirbelschichttempern

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Ansatz NB-Pellets [g]	verbrauchte Coating-suspension [g]	Anteil Eudragit [g]	aufgesp. Feststoff [g]	w/w Eudragit/Ausgang-pellets	Aus-beute [%]	$d_{m,0}$ [μm]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [μm]	Sphäri-zität	Schütt-dichte [g/ml]	$t_{50\%}$ NB-Frei-setzung [min]	$t_{90\%}$ NB-Frei-setzung [min]	Bemerkung
Einfluss Schichtdicke auf Eudragit-Coating von Natriumbenzoat-Pellets, Zusatz 5,2% Talkum und 1,3% Magnesiumstearat														
CNE12	225	300,2	39,6	59,5	14,1	100,4	476	9,6	485	0,952	0,82	33	55	- Parameter: Zuluftvolumenstrom: 70 m <sup>3</sup> /h, Zulufttemperatur: 33°C, Eindüsungsrate: 5 g/min, Sprühdruk: 1,9 bar, Düsenstellung: 2,5 SKT, Düse 10 mm, Einsatzhöhe Wurster-Rohr 20 mm - Tempern im Klimaschrank
CNE13	225	300,2	39,6	59,5	14,1	94,7	478	9,6	487	0,950	0,81	28	50	- kein Tempern
CNE14	225	450,4	59,4	89,3	19,1	88,3	478	11,1	491	0,951	0,80	56	75	- kein Tempern
CNE15	225	600,5	79,3	119,1	23,3	92,1	509	12,0	526	0,954	0,79	103	180	- Tempern im Klimaschrank
CNE16	225	600,5	79,3	119,1	23,3	92,1	495	10,5	506	0,959	0,80	85	128	- kein Tempern
CNE17	225	450,4	59,4	89,3	19,1	98,3	492	10,1	503	0,953	0,80	67	120	- Tempern im Klimaschrank

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Tabelle D.3: Chargenübersicht für das Surelease-Coating im Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Ansatz Cellets/ Pellets [g]	verbrauchte Coating- suspension [g]	Anteil Surelease [g]	w/w Surelease/ Ausgang- pellets	Aus- beute [%]	$d_{m,0}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Sphäri- zität	Schütt- dichte [g/ml]	$t_{50\%}$ NB-Frei- setzung [min]	$t_{90\%}$ NB-Frei- setzung [min]	Bemerkung
Surelease-Coating zum Vergleich Rotorgranulierung und Wurster-Coating													
RNS1	150 g Rotorpellets	1066,7	160	51,6	87,4	545	15,6	571	0,918	0,63	35,0	70,0	- Parameter: Zuluftvolumenstrom: 70 m <sup>3</sup> /h, Zulufttemperatur: 60°C, Eindüsungsrate: 10 g/min, Sprühdruk: 1,9 bar, Düsenstellung: 2,5 SKT, Düse 10 mm, Einsatzhöhe Wurster-Rohr 20 mm
RNS2	150 g Rotorpellets	800,0	120	44,4	82,3	460	25,2	514	0,903	0,63	17,0	40,0	
RNS3	150 g Rotorpellets	533,3	80	34,8	86,2	450	22,9	493	0,896	0,63	6,5	17,5	
RNS4	150 g Rotorpellets	533,3	80	34,8	82,7	402	27,4	457	0,908	0,63	6,0	13,0	
RNS5	150 g Rotorpellets	1066,7	160	51,6	80,0	411	30,9	483	0,910	0,63	27,5	52,0	
RNS6	150 g Rotorpellets	800,0	120	44,4	86,2	422	25,4	471	0,905	0,63	19,0	38,0	
CNS1	150 g NB-Cellets	1066,7	160	51,6	93,7	638	12,4	666	0,959	0,70	95,0	141,0	
CNS2	150 g NB-Cellets	533,3	80	34,8	92,4	599	10,5	613	0,963	0,77	32,0	48,0	
CNS3	150 g NB-Cellets	800,0	120	44,4	88,0	631	10,3	645	0,961	0,71	65,0	100,0	
CNS4	150 g NB-Cellets	533,3	80	34,8	86,0	607	12,0	626	0,955	0,76	32,5	48,5	
CNS5	150 g NB-Cellets	800,0	120	44,4	89,1	618	11,7	635	0,953	0,71	42,5	56,5	- Ausfall der Sprühpumpe, Pellets 8 min lang nicht besprüht
CNS6	150 g NB-Cellets	1066,7	160	51,6	87,2	649	12,5	667	0,958	0,69	93,0	150,0	
Surelease-Überzüge für biphasische Freisetzung aus Surelease-Natriumbenzoat-Pellets													
CN1S	250 g NB-Cellets	584,6	87,7	35,1	90,6	531	10,9	544	0,953	0,78	12,7	17,0	
CN2S	250 g NB-Cellets	584,6	87,7	35,1	92,0	533	13,1	550	0,952	0,74	12,6	24,8	



## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Tabelle D.4: Chargenübersicht für die Rotorgranulierung im Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Rezeptur Pulvermischung	Rezeptur Granulierlösung	Ausbeute [%]	Gehalt [%]	Friab. [%]	$d_{m,0}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Sphärität	Schüttdichte [g/ml]	Bemerkung
Pelletieren mit Mikrokristalliner Cellulose											
RP 1	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g	49,1	-	-	327	20,7	358	0,882	0,59	- Spalt: $\Delta p$ 400 Pa, Rotor 500 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min - gesiebt 250-750 $\mu\text{m}$
RP 2	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g	51,2	-	-	399	27,8	465	0,896	0,55	- Spalt: $\Delta p$ 400 Pa, Rotor 600 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 40 g/min - gesiebt 250-750 $\mu\text{m}$
RP 3	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g	-	-	-	-	-	-	-	-	- Spalt: $\Delta p$ 400 Pa, Rotor 500 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min - unzureichende Agglomeration
RP 4	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g	72,8	-	-	340	25,2	387	0,880	0,65	- Spalt: $\Delta p$ 400 Pa, Rotor 500 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 40g/min - gesiebt 250-750 $\mu\text{m}$
RP 5	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g	36,8	-	-	444	29,7	523	0,895	0,49	- Spalt: $\Delta p$ 400 Pa, Rotor 600 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 40g/min - gesiebt 250-750 $\mu\text{m}$
RP 6	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g	62,2	-	-	386	30,3	464	0,891	0,51	- Spalt: $\Delta p$ 400 Pa, Rotor 700 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 40g/min - gesiebt 250-750 $\mu\text{m}$
RP 7	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g	-	-	-	-	-	-	-	-	- Spalt: $\Delta p$ 400 Pa, Rotor 900 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 40 g/min - inhomogene KG Verteilung der Pellets , teilweise sehr große Pellets (Durchmesser 1 cm) - gesiebt 250-750 $\mu\text{m}$
RP 8	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g + 100 g ausrunden	-	-	-	-	-	-	-	-	- Spalt: $\Delta p$ 400 Pa, Rotor 700 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 40 g/min (20 g/min ausrunden) - durch ausrunden zu starke mechanische Belastung der Pellets, Staubbildung und Zerfall - gesiebt 250-750 $\mu\text{m}$

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Rezeptur Pulvermischung	Rezeptur Granulierlösung	Ausbeute [%]	Gehalt [%]	Friab. [%]	$d_{m,0}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Sphärität	Schüttdichte [g/ml]	Bemerkung
RP 9	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g	-	-	-	-	-	-	-	-	- Spalt: 2EK, Rotor 700 U/min VS: 40m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 40 g/min - sehr große Pellets (Durchmesser >1-2cm)
RP 10	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g	-	-	-	-	-	-	-	-	- Spalt: $\Delta p$ 1000 Pa, Rotor 700 U/min VS: 70m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 40 g/min - schwache Agglomeration, keine Pellets erhalten
RP 11	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g	-	-	-	-	-	-	-	-	- Spalt: $\Delta p$ 1000 Pa, Rotor 700 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 40 g/min - sehr große Pellets (Durchmesser >1cm)
RP 12	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g	32,2	-	-	-	-	-	-	-	- Spalt: $\Delta p$ 400 Pa, Rotor 700 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 40 g/min - kleine Pellets, mechanisch instabil, großer Staubanteil
RP 13	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	59,8	-	-	342	33,9	429	0,859	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 100 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min
RP 14	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	-	-	-	-	-	-	-	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 100 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min - Inhomogene Trocknung, Charge zu feucht
RP 15	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	-	-	-	-	-	-	-	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min - keine Pelletbildung
RP 16	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	-	-	-	-	-	-	-	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 125 U/min VS: 45 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min - keine Pelletbildung

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Rezeptur Pulvermischung	Rezeptur Granulierlösung	Ausbeute [%]	Gehalt [%]	Friab. [%]	$d_{m,0}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Sphärität	Schüttdichte [g/ml]	Bemerkung
RP 17	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	58,3		-	308	28,9	365	0,902	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 100 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min - Trocknungsprozess optimiert: erst 5 min bei 60°C trocknen, dann auf 80°C für weitere 8-10 min
RP 18	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	64,7		-	287	28,7	367	0,885	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 100 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min
RP 19	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	49,4	-	-	342	36,2	443	0,881	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 100 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min - Weniger Ablagerungen auf der Rotorscheibe, aber mehr an der Behälterwandung, Entstehung einiger größerer Pellets
RP 20	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	-	-	-	-	-	-	-	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 700 U/min, Rotor Trocknen: 100 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min - Keine Pellets mehr nach dem Trocknen, zu starke mechanische Belastung während des Trocknens
RP 21	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	-	-	-	-	-	-	-	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 700 U/min, Rotor Trocknen: 100 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min - keine Pelletbildung
RP 22	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	58,3		-	279	27,8	345	0,881	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 700 U/min, Rotor Trocknen: 100 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min
RP 23	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	57,0	-	-	351	38,5	468	0,881	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 900 U/min, Rotor Trocknen: 100 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min
RP 24	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	53,6	-	-	235	23,5	304	0,835	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 900 U/min, Rotor Trocknen: 100 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Rezeptur Pulvermischung	Rezeptur Granulierlösung	Ausbeute [%]	Gehalt [%]	Friab. [%]	$d_{m,0}$ [µm]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [µm]	Sphärität	Schüttdichte [g/ml]	Bemerkung
RP 25	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	64,1	-	-	355	30,1	423	0,896	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 300 U/min, Rotor Trocknen: 125 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min
RP 26	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	56,1	-	-	258	18,6	277	0,845	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 300 U/min, Rotor Trocknen: 125 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min - sehr kleine Pellets
RP 27	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	59,4	-	-	264	19,7	286	0,846	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 300 U/min, Rotor Trocknen: 140 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min - sehr kleine Pellets
RP 28	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	45,5	-	-	247	17,0	264	0,865	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 100-150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 29	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	-	-	-	-	-	-	-	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 30	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	50,5	-	-	402	33,3	497	0,899	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 35 g/min - vor dem Versuch wurde der Abluftfilter ausgebaut und gereinigt
RP 31	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	57,2	-	-	331	33,1	415	0,870	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 35 g/min - vor dem Versuch wurde der Abluftfilter ausgebaut und gereinigt
RP 32	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g	25,2	-	-	303	33,3	383	0,894	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min - starke Ablagerung an der Behälterwandung, kaum noch Produkt im Wirbelbett, geringe Ausbeute

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Rezeptur Pulvermischung	Rezeptur Granulierlösung	Ausbeute [%]	Gehalt [%]	Friab. [%]	$d_{m,0}$ [µm]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [µm]	Sphärität	Schüttdichte [g/ml]	Bemerkung
RP 33	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g	29,4	-	-	278	26,2	326	0,885	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min - starke Ablagerung an der Behälterwandung, kaum noch Produkt im Wirbelbett, Im Verlauf des Trocknungsprozesses wurden die Pellets sichtbar kleiner, geringe Ausbeute, vereinzelt sehr große Pellet
RP 34	MCC: 200 g	ger. Wasser: 250 g	-	-	-	-	-	-	-	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 35 g/min - keine Pelletbildung, der Wasseranteil ist zu gering
RP 35	MCC: 200 g	ger. Wasser: 350 g	16,7	-	-	381	38,1	442	0,860	-	- Spalt: $\Delta p$ 700 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 35 g/min - starke Ablagerung an der Behälterwandung, kaum noch Produkt im Wirbelbett, geringe Ausbeute, vereinzelt sehr große Pellets
RP 36	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	50,7	-	-	267	21,3	293	0,857	-	- Spalt: $\Delta p$ 900 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150-183 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min
RP 37	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	44,1	-	-	287	24,0	324	0,871	-	- Spalt: $\Delta p$ 900 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150-180 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min
RP 38	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	52,3	-	-	252	25,2	330	0,865	-	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min - die Parameter VS und Differenzdruck lassen sich sehr gut konstant halten, eine ständige Nachregulierung wie bei 900 $\Delta p$ ist nicht nötig
RP 39	MCC: 200 g	ger. Wasser: 300 g	55,3	-	1,3	284	24,2	321	0,863	-	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Rezeptur Pulvermischung	Rezeptur Granulierlösung	Aus- beute [%]	Gehalt [%]	Friab. [%]	$d_{m,0}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Sphäri- zität	Schütt- dichte [g/ml]	Bemerkung
Pelletieren mit Mikrokristalliner Cellulose und Natriumbenzoat											
RP 40	MCC: 180 g NB: 20 g	ger. Wasser: 300 g	31,6	112,6	1,6	351	27,1	405	0,901	0,50	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min
RP 41	MCC: 180 g NB: 20 g	ger. Wasser: 300 g	33375,0	129,3	0,2	305	27,5	357	0,898	0,51	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 30 g/min
RP 42	MCC: 170 g NB: 30 g	ger. Wasser: 300 g	25,5	118,6	0,2	325	33,8	409	0,883	0,48	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 170 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min - größere Ablagerung an Behälterwandung als bei Charge RP 40/41, Entstehung einiger großer Pellets (5-10 mm)
RP 43	MCC: 170 g NB: 30 g	ger. Wasser: 300 g	37,4	109,4	0,3	326	32,2	400	0,894	0,49	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 170 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 44	MCC: 180 g NB: 20 g	ger. Wasser: 300 g	42,7	108,4	1,0	249	17,6	266	0,869	0,47	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 175 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 45	MCC: 180 g NB: 20 g	ger. Wasser: 300 g	29,1	109,4	4,2	231	16,5	247	0,883	0,48	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 175 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 46	MCC: 170 g NB: 30 g	ger. Wasser: 300 g	54,4	98,6	1,9	294	20,7	324	0,883	0,45	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 170 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 47	MCC: 170 g NB: 30 g	ger. Wasser: 300 g	46,5	102,3	1,2	282	24,1	319	0,879	0,46	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 170 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 48	MCC: 160 g NB: 40 g	ger. Wasser: 300 g	39,0	102,1	0,7	408	33,3	499	0,890	0,45	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 180 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Rezeptur Pulvermischung	Rezeptur Granulierlösung	Ausbeute [%]	Gehalt [%]	Friab. [%]	$d_{m,0}$ [µm]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [µm]	Sphärität	Schüttdichte [g/ml]	Bemerkung
RP 49	MCC: 160 g NB: 40 g	ger. Wasser: 300 g	35,3	108,6	0,5	353	35,7	449	0,881	0,48	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 190 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 50	MCC: 150 g NB: 50 g	ger. Wasser: 300 g	20,8	135,7	0,7	353	47,6	534	0,865	0,48	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 190 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min - starke Ablagerung an Behälterwandung, Entstehung großer Pellets (>1 - 2 cm)
RP 51	MCC: 150 g NB: 50 g	ger. Wasser: 250 g	42,6	111,8	0,3	373	37,2	471	0,874	0,45	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 180 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 52	MCC: 140 g NB: 60 g	ger. Wasser: 250 g	33,9	129,1	0,1	422	41,9	564	0,876	0,47	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 170 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min - Produkt zu feucht, starke Ablagerung
RP 53	MCC: 140 g NB: 60 g	ger. Wasser: 320 g	30,5	187,5	0,3	308	39,9	412	0,905	0,46	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 20 g/min - hoher Staubanteil, wenig Ablagerung
RP 54	MCC: 140 g NB: 60 g	ger. Wasser: 225 g	37,4	150,3	0,1	285	38,2	382	0,899	0,46	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 175 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 55	MCC: 130 g NB: 70 g	ger. Wasser: 225 g	9,4	140,8	-	374	53,5	611	0,880	-	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min - Verkleben des Produktes an der Behälterwandung, Produkt zu feucht, Wasserlauf im Behälter erkennbar, Entstehung großer Pellets
RP 56	MCC: 130 g NB: 70 g	ger. Wasser: 200 g	52,3	121,9	0,3	356	37,4	459	0,883	0,46	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150-170 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Rezeptur Pulvermischung	Rezeptur Granulierlösung	Aus- beute [%]	Gehalt [%]	Friab. [%]	$d_{m,0}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Sphäri- zität	Schütt- dichte [g/ml]	Bemerkung
RP 57	MCC: 120 g NB: 80 g	ger. Wasser: 200 g	58,8	128,7	0,3	378	38,1	487	0,878	0,46	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150-170 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 58	MCC: 120 g NB: 80 g	ger. Wasser: 200 g	60,9	133,5	0,4	321	40,8	436	0,889	0,46	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 160 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 59	MCC: 110 g NB: 90 g	ger. Wasser: 200 g	64,7	112,5	0,4	292	37,3	386	0,879	0,47	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 160 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 60	MCC: 110 g NB: 90 g	ger. Wasser: 200 g	47,6	153,4	0,8	378	33,9	459	0,913	0,50	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 160 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 61	MCC: 100 g NB: 100 g	ger. Wasser: 200 g	13,7	115,4	-	425	46,8	620	0,871	-	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 180 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 62	MCC: 100 g NB: 100 g	ger. Wasser: 187,5 g	52,4	149,2	0,2	456	24,8	505	0,920	0,50	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 63	MCC: 100 g NB: 100 g	ger. Wasser: 187,5 g	72,6	110,1	0,1	368	37,5	471	0,880	0,48	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 160 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 64	MCC: 90 g NB: 110 g	ger. Wasser: 162,5 g	71,6	110,1	0,1	414	35,7	510	0,890	0,49	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 180 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 65	MCC: 90 g NB: 110 g	ger. Wasser: 162,5 g	68,1	120,4	0,7	355	38,0	453	0,900	0,49	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 180 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 66	MCC: 80 g NB: 120 g	ger. Wasser: 162,5 g	65,2	126,5	0,1	349	36,7	439	0,899	0,50	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 175 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min



## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Rezeptur Pulvermischung	Rezeptur Granulierlösung	Aus- beute [%]	Gehalt [%]	Friab. [%]	$d_{m,0}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Sphäri- zität	Schütt- dichte [g/ml]	Bemerkung
RP 67	MCC: 80 g NB: 120 g	ger. Wasser: 162,5 g	69,2	130,9	0,3	346	36,9	438	0,895	0,49	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 175 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 68	MCC: 40 g NB: 160 g	ger. Wasser: 125 g	63,0	108,2	0,1	438	25,3	490	0,915	0,56	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 69	MCC: 40 g NB: 160 g	ger. Wasser: 125 g	66,7	111,9	0,1	437	23,1	481	0,917	0,57	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 70	MCC: 0 g NB: 200 g	ger. Wasser: 100 g	48,2	95,8	0,1	459	19,2	490	0,908	0,59	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 150 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 71	MCC: 20 g NB: 180 g	ger. Wasser: 100 g	51,3	108,2	0,3	460	18,5	490	0,909	0,60	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 160 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 72	MCC: 60 g NB: 140 g	ger. Wasser: 150 g	70,1	129,3	0,8	378	27,5	431	0,887	0,49	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 160 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min
RP 73	MCC: 60 g NB: 140 g	ger. Wasser: 150 g	70,7	125,1	0,5	397	22,9	437	0,886	0,49	- Spalt: $\Delta p$ 500 Pa, Rotor Sprühen: 500 U/min, Rotor Trocknen: 160 U/min VS: 50 m <sup>3</sup> /h - Eindüsungsrater Wasser: 25 g/min

## Anhang D. Chargenübersicht der Batch-Wirbelschichtverfahren

Tabelle D.5: Chargenübersicht für das Metoprololsuccinat-Coating im Batch-Wirbelschichtverfahren

Charge	Ansatz Cellets/ Pellets [g]	verbrauchte Coating- suspension [g]	Anteil Metos. [%]	Anteil Metos. [g]	aufgesp. Feststoff [g]	w/w Feststoff / Ausgang- pellets	Aus- beute [%]	$d_{m,0}$ [ $\mu\text{m}$ ]	VK $d_{m,0}$ [%]	$d_{32}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Sphäri- zität	Schütt- dichte [g/ml]	Bemerkung
Metoprololsuccinat-Coating zur Übertragung auf ein Marktprodukt													
CM1	150	1500	28	420	450	3,0	81,8	499	13,2	506	0,937	0,81	- Parameter: Zuluftvolumenstrom: 50 m <sup>3</sup> /h, Eindüsungsrate: 20 g/min, Sprühdruk: 2,0 bar, Düsenstellung: 2,5 SKT, Düse 10 mm, Einsatzhöhe Wurster-Rohr 20 mm - Starke Produktablagerung am Filter
CM2	150	1500	28	420	450	3,0	78,9	509	14,5	517	0,934	0,72	- Starke Produktablagerung am Filter
CM3	150	1500	28	420	450	3,0	82,5	510	14,1	518	0,936	0,73	- Starke Produktablagerung am Filter
Metoprololsuccinat-Coating zum Technologievergleich Batch-Wirbelschichtverfahren und kontinuierlichen Coatingprozess													
CM4	150	1500	20	300	300	2,0	85,6	407	7,4	410	0,943	0,70	- Zuluftvolumenstrom: 50 m <sup>3</sup> /h, Eindüsungsrate 5 g/min - Starker Abrieb an Behälterwandung

## Literaturverzeichnis

[Andreasen, 2001]

Andreasen, E.T.: *Bedeutung der Temperung für die Arzneistofffreisetzung aus Diffusionspellets mit Ethylcelluloseüberzügen aus wässriger Dispersion sowie deren Stabilität*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Diss., Dezember 2001

[Arimoto u.a., 2004]

Arimoto, M. ; Ichikawa, H. ; Fukumori, Y.: Microencapsulation of water-soluble macromolecules with acrylic terpolymers by the Wurster coating process for colon-specific drug delivery. In: *Powder Technology* 141(2004), Nr. 3, S. 177-186

[Banker u. Peck, 1981]

Banker G.S. ; Peck, G.E.: The New, Water-Based Colloidal Dispersions. In: *Pharmaceutical Technology* 5 (1981), Nr. 4, 55-61

[Bauer u.a., 1988]

Bauer, K. H. ; Lehmann, K. ; Osterwald, H. P. ; Rothgang, K.: *Überzogene Arzneiformen*. 1.Auflage, Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1988

[Bauer u.a., 2002]

Bauer, K.H. (Hrsg.) ; Frömmling, K.H. (Hrsg.) ; Führer, C. (Hrsg.): *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*. 7. Auflage, Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002

[Beckert u.a., 1996]

Beckert, T.E. ; Lehmann, K. ; Schmidt, P.C.: Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets. In: *International Journal of Pharmaceutics* 143 (1996), Nr. 1, S. 13-23

[Bhattacharjya u. Wurster, 2008]

Bhattacharjya, S. ; Wurster, D.: Investigation of the Drug Release and Surface Morphological Properties of Film-Coated Pellets, and Physical, Thermal and Mechanical Properties of Free Films as a Function of Various Curing Conditions. In: *AAPS PharmSciTech* 9 (2008), Nr. 2, S. 449-457

[Börner u.a., 2011]

Börner, M. ; Peglow, M. ; Tsotsas, E.: Particle residence times in fluidized bed granulation equipments. In: *Chemical Engineering Technology* 37 (2011), Nr. 7, S. 1116-1122

[Börner u.a., 2013]

Börner, M. ; Peglow, M. ; Tsotsas, E.: Derivation of parameters for a two compartment population balance model of Wurster fluidised bed granulation. In: *Powder Technology* 238 (2013), Nr. 1, S. 122-133

[Bodmeier, 1997]

Bodmeier, R.: Tableting of coated pellets. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 43 (1997), Nr. 1, S. 1-8

[Bodea u. Leucuta, 1997]

Bodea, A. ; Leucuta, S.E.: Optimization of propranolol hydrochloride sustained release pellets using a factorial design. In: *International Journal of Pharmaceutics* 154 (1997), Nr. 1, S. 49-57

[Borgquist u.a., 2004]

Borgquist, P. ; Nevsten, P. ; Nilsson, B. ; Wallenberg, L.R. ; Axelsson, A.: Simulation of the release from multiparticulate system validated by single pellet and dose release experiments. In: *Journal of Controlled Release* 97 (2004), Nr. 3, S. 453-465

[Bouckaert u.a., 1996]

Bouckaert, S. ; Massart, D.L. ; Massart, B. ; Remon, J.P.: Optimization of a granulation procedure for a hydrophilic matrix tablet design. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 22 (1996), Nr. 4, S. 321-327

[Breitenbach, 2002]

Breitenbach, J.: Melt extrusion: from process to drug delivery technology. In: *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.* 54 (2002), Nr. 2, S.107-117

[Breitkreutz u. Boos, 2007]

Breitkreutz, J. ; Boos, J.: Paediatric and geriatric drug delivery. In: *Expert Opinion on Drug Delivery* 4 (2007), Nr. 1, S. 37-45.

[Bück u.a., 2011]

Bück, A. ; Peglow, M. ; Tsotsas E. ; Mangold, M. ; Kienle, A.: Model-based Measurement of Particle Size Distribution in Layering Granulation Processes. In: *AIChE - Journal* 57 (2011), Nr. 4, S. 929-941

[Chan u.a., 2006]

Chan, L.W. ; Tang, E.S. ; Heng, P.W.: Comparative study of the fluid dynamics of bottom spray fluid bed coaters. In: *AAPS PharmSciTech* 7 (2006), Nr. 2, E37

[Chukwumezie u.a., 2002]

Chukwumezie, B.N. ; Wojcik, M. ; Malak, P. ; Adeyeye, M.C.: Feasibility studies in spheronization and scale-up of ibuprofen microparticulates using the rotor disk fluid-bed technology. In: *AAPS PharmSciTech* 3 (2002), Nr. 1, S. 10-22

[Christensen u. Bertelsen, 1997]

Christensen, F.N. ; Bertelsen, P.: Qualitative description of the Wurster based fluid-bed coating process. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 23 (1997), Nr. 5, S. 451-463

[Clarke u.a., 1995]

Clarke, G.M. ; Newton, J.M. ; Short, M.D.: Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density. In: *International Journal of Pharmaceutics* 114 (1995), Nr. 1, S. 1-11

[Craig, 1992]

Craig, D.Q.M.: Applications of low frequency dielectric spectroscopy of the pharmaceutical sciences. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 18 (1992), Nr. 11-12, S. 1207-1223

[Crowley u.a., 2007]

Crowley, M.M. ; Zhang, F. ; Repka, M.A. ; Thumma, S. ; Upadhye, S.B. ; Battu, S.K. ; McGinity, J.W. ; Martin, C.: Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 33 (2007), Nr. 9, S. 909-926

[Costa u. Lobo, 2001]

Costa, P. ; Lobo, J.M.S.: Modeling and comparison of dissolution profiles. In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 13 (2001), Nr. 2, S. 123-133

[Dashevsky u.a., 2005]

Dashevsky, A. ; Wagner, K. ; Kolter, K. ; Bodmeier, R.: Physicochemical and release properties of pellets coated with Kollicoat SR 30 D, a new aqueous polyvinyl acetate dispersion for extended release. In: *International Journal of Pharmaceutics* 290 (2005), Nr. 1-2, S. 15-23

[De Brabander u.a., 2003]

De Brabander, C. ; Vervaet, C. ; Görtz, J.P. ; Remon, J.P. ; Berlo, J.A.: Bioavailability of ibuprofen from matrix mini-tablets based on a mixture of starch and microcrystalline wax. In: *International Journal of Pharmaceutics* 208 (2003), Nr. 1-2, S. 81-86

[Debunne u.a., 2002]

Debunne, A. ; Vervaet, C. ; Remon, J.P.: Development and in vitro evaluation of an enteric coated multiparticulate drug delivery system for the administration in dogs. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 54 (2002), Nr. 3, S. 343-348

[DeBunne u.a., 2004]

Debunne, A. ; Verveat, C. ; Mangelings, D. ; Remon, J.P.: Compaction of enteric-coated pellets: influence of formulation and process parameters on tablet properties and in vivo evaluation. In: *European Journal of Pharmaceutics Science* 22 (2004), Nr. 4, S. 305-314

[Dewettinck u. Huyghebaert, 1999]

Dewettinck, K. ; Huyghebaert, A.: Fluidized bed coating in food technology. In: *Trends in Food Science & Technology* 10 (1999), Nr. 4-5, S. 163-168

[Dobler u. Holl, 1996]

Dobler F. ; Holl, Y.: Mechanisms of latex film formation. In: *Trends in Polymer Science* 4 (1996), Nr. 5, S. 145-151

[Dredán u.a., 1996]

Dredán, J. ; Anatal, I. ; Rácz, I.: Evalutaion of mathematical models describing drug release from lipophilic matrices. In: *International Journal of Pharmaceutics* 145 (1996), Nr. 1, S. 61-64

[Dukiç-Ott u.a., 2009]

Dukiç-Ott, A. ; Thommes, M. ; Remon, J.P. ; Kleinebudde, P. ; Vervaet, C.: Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 71 (2009), Nr. 1, S. 38-46

[EAB, 2011]

Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe. Grundwerk 2011

[Ennis u.a., 1991]

Ennis, B. ; Tardos, G. ; Pfeffer, R.: A microlevel-based characterization of granulation phenomena. In: *Powder Technology* 65 (1991), Nr. 1-3, S. 257-272

[Frohoff-Hülsmann u.a., 1999a]

Frohoff-Hülsmann, M.A. ; Schmitz, A. ; Lippold, B.C.: Aqueous ethyl cellulose dispersions containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methylcellulose as coating material for diffusion pellets: I. Drug release rates from coated pellets. In: *International Journal of Pharmaceutics* 177 (1999), Nr. 1, S. 69-82

[Frohoff-Hülsmann u.a., 1999b]

Frohoff-Hülsmann, M.A. ; Lippold, B.C. ; McGinity, J.W.: Aqueous ethyl cellulose dispersion containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methylcellulose as coating material for diffusion pellets II: properties of sprayed films. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 48 (1999), Nr. 1, S. 67-75

[Follonier u. Doelker, 1992]

Follonier, N. ; Doelker, E.: Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and single-unit sustained-release dosage forms. In: *S.T.P. Pharma Sciences* 2 (1992), Nr. 2, S. 141-158

[Gilligan u.a., 1991]

Gilligan, C.A. ; Li Wan Po, A.: Factors affecting the drug release from a pellet system coated with an aqueous colloidal dispersion. In: *International Journal of Pharmaceutics* 73 (1991), Nr. 1, S. 51-68

[Grave u. Pöllinger, 2011]

Grave, A. ; Pöllinger, N.: GLATT Wirbelschichttechnologie zum Coating von Pulvern, Pellets und Mikropellets. In: Kumpugdee-Vollrath M. (Hrsg.) ; Krause Jens-P. (Hrsg.): *Easy Coating – Grundlagen und Trends beim Coating pharmazeutischer Produkte*, 1. Auflage (2011), Wiesbaden: Vieweg + Teubner Verlag, S. 80-120

[Green u.a., 1983]

Green, T.P. ; Marchessault, R.P. ; Freese D.K.: Disposition of sodium benzoate in newborn infants with hyperammonemia. In: *Journal of Pediatrics* 102 (1983), S. 785-790

[Guignon u.a., 2003]

Guignon, B. ; Regalado E. ; Duquenoy A. ; Dumoulin E.: Helping to choose operating parameters for a coating fluid bed process. In: *Powder Technology* 130 (1991), Nr. 1-3, S. 193-198

[Gunder u.a., 1995]

Gunder, W. ; Lippold B.H. ; Lippold B.C.: Release of drugs from ethylcellulose microcapsules (diffusion pellets) with pore formers and pore fusion. In: *European Journal of Pharmaceutics Science* 3 (1995), Nr. 4, S. 203-214

[Guo u.a., 1993]

Guo, J.H. ; Robertson, R.E. ; Amidon, G.L.: An investigation into the mechanical and transport properties of aqueous latex films: A new hypothesis for the film-forming mechanism of aqueous dispersion systems. In: *Pharmaceutical Research* 10 (1993), Nr. 3, S. 405-410

[Hamdani u.a., 2002]

Hamdani, J.; Moes, A.J.; Amighi, K.; Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by melt pelletization process. In: *International Journal of Pharmaceutics* 245 (2002), Nr. 1-2, S: 167-177

[Hamed u. Sakr, 2003]

Hamed, E. ; Sakr, A.: Effect of curing conditions and plasticizer level on the release of highly lipophilic drug from coated multiparticulate drug delivery system. In: *Pharmaceutical Developmet and Technology* 8 (2003), Nr. 4, S. 397-407

[Hampel, 2010]

Hampel, R.: *Beitrag zur Analyse von kinetischen Einflüssen auf die Wirbelschicht-Sprühagglomeration*, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Diss., November 2010

[Hampel u.a., 2013]

Hampel, N. ; Bück, A. ; Peglow, M. ; Tsotsas, E.: Continuous pellet coating in a wurster fluidized bed process. In: *Chemical Engineering Science* 86 (2013), Nr. 1, S. 87-98

[Hamosh u.a., 1992]

Hamosh, A. ; McDonald, J.W. ; Valle, D. ; Francomano, C.A. ; Niedermeyer, E. ; Johnston, M.V.: Dextromethorphan and high-dose benzoate therapy for nonketotic hyperglycinemia in an infant. In: *Journal of Pediatrics* 121 (1992), S. 131-135

[Heigold, 2010]

Heigoldt, U.: *Screeningmethoden und Vorhersagemodelle zur membrankontrollierten Freisetzung pH-abhängig schwerlöslicher Wirkstoffe aus multipartikulären peroralen Arzneiformen*, Eberhard Karls Universität Tübingen, Diss., November 2010



[Heinicke u. Schwartz, 2004]

Heinicke, G. ; Schwartz, J.B.: Particle Size Distributions of Inert Spheres and Pelletized Pharmaceutical Products by Image Analysis. In: *Pharmaceutical Development and Technology* 9 (2004), Nr. 4, S. 359-367

[Heinicke u.a., 2005]

Heinicke, G. ; Matthews, F. ; Schwartz J.B.: The Effects of Substrate Size, Surface Area, and Density on Coat Thickness of Multi-Particulate Dosage Forms. In: *Pharmaceutical Development and Technology* 10 (2005), Nr. 1, S. 85-96

[Heinicke u. Schwartz, 2006]

Heinicke, G. ; Schwartz, J. B.: Assessment of Dynamic Image Analysis as a Surrogate Dissolution Test for a Coated Multiparticulate Product. In: *Pharmaceutical Development and Technology* 11 (2006), Nr. 4, S. 403-408

[Heinrich, 2001]

Heinrich, S.: Modellierung des Wärme- und Stoffübergangs sowie der Partikelpopulationen bei der Wirbelschicht-Sprühgranulation. In: *VDI Fortschritt-Berichte (2001)*, Reihe 3, Nr. 675, Düsseldorf: VDI Verlag

[Heinrich u.a., 2002]

Heinrich, S. ; Peglow, M. ; Ihlow, M. ; Henneberg, M. ; Mörl, L.: Analysis of the start up process in continuous fluidized bed spray granulation by population balance modeling. In: *Chemical Engineering Science* 57 (2002), Nr. 20, S. 4369-4390

[Hemati u.a., 2003]

Hemati, M. ; Cherif, R. ; Saleh, K. ; Pont, V.: Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics. In: *Powder Technology* 130 (2003), Nr. 1-3, S. 8-34

[Henk, 2009]

Henk G.M. (Hrsg.): *Particle Size Measurements, Fundamentals, Practice, Quality*. 1. Auflage, Dordrecht : Springer Science + Business Media B.V., 2009

[Hoffmann u.a., 2010]

Hoffmann, T. ; Peglow, M. ; Tsotsas., E.: Investigation of process dynamics in fluidized bed granulation. In: *17th International Drying Symposium 2010*, October 3-10, 2010, Magdeburg/Germany, ISBN 978-3-869-12-036-2

[Hoffmann u.a., 2011]

Hoffmann, T. ; Peglow, M. ; Tsotsas., E.: Prozessdynamik der Wirbelschichtgranulierung. In: *Chemie Ingenieur Technik* 83 (2011), Nr. 5, S. 658-664

[Hounslow u.a., 1988]

Hounslow, M.J. ; Ryall, R.L. ; Marshall, V.R.: A discretized population balance model for nucleation, growth and aggregation. In: *AIChE - Journal* 34 (1988), Nr. 11, S. 1821-1832

[Iyer u.a., 1993]

Iyer, R.M. ; Augsburger, L.L. ; Parikh, D.M.: Evaluation of drug layering and coating: Effect of process mode and binder level. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 19 (1993), Nr. 9, S. 981-998

[Jono u.a., 2000]

Jono, K. ; Ichikawa, H. ; Miyamoto, M., Fukumori, Y.: A review of particulate design for pharmaceutical powders and their production by spouted bed coating. In: *Powder Technology* 113 (2000), Nr. 3, S. 269-277

[Jones, 1992]

Jones, D.M.: Solution and suspension layering. In: Ghebre-Sellassie I. (Hrsg.): *Pharmaceutical Pelletization Technology*, New York: Marcel Dekker, 1989, S. 145-164

[Jones, 1994]

Jones, D.M.: Air suspension coating for multiparticulates, In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 20 (1994), Nr. 20, S. 3175-3206

[Jørgensen u. Jacobsen, 1992]

Jørgensen, K. ; Jacobsen, L.: Factorial design used for ruggedness testing of flow through cell dissolution method by means of Weibull transformed drug release profiles. In: *International Journal of Pharmaceutics* 88 (1992), Nr. 1-3, S. 23-29

[Karlsson u.a., 2006]

Karlsson, S. ; Björn, I.N. ; Folestad, S. ; Rasmuson A.: Measurement of the particle movement in the fountain region of a Wurster type bed. In: *Powder Technology* 165 (2006), Nr. 1, S. 22-29

[Keddie u.a., 1995]

Keddie, J.L. ; Meredith, P. ; Jones, R.A.L. ; Donald, A.M.: Kinetics of film formation in acrylic latices studied with multiple-angle-incidence ellipsometry and environmental SEM. In: *Macromolecules* 28 (1995), Nr. 8, S. 2673-2682

[Kleinebudde, 2003]

Kleinebudde, P.: Pharmazeutische Pellets - Herstellung, Eigenschaften und Anwendung. In: Labisch, A. (Hrsg.): *Jahrbuch der Heinrich Heine Universität Düsseldorf*, 2003, Duisburg: WAZ-Druck GmbH und Co. KG, S. 161-174

[Korakianiti u.a., 2000]

Korakianiti, E.S. ; Rekkas, D.M. ; Dallas, P.P. ; Choulis, N.H.: Optimization of the pelletization process in a fluid-bed rotor granulator using experimental design. In: *AAPS PharmSciTech* 1 (2000), Nr. 4, S. 71-75

[Koren, 1993]

Koren, B.: A robust upwind discretisation method for advection, diffusion and source terms. In: *Notes on Numerical Fluid Mechanics* 45 (1993), S. 117-138

[Kromidas, 2011]

Kromidas, S.: *Handbuch Validierung in der Analytik*. 2.Auflage, Weinheim : Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, 2011

[Kullback u. Leibler, 1951]

Kullback, S. ; Leibler, R.A.: On information and sufficiency. In: *Annals of Mathematical Statistics* 22 (1951), Nr. 1, S. 79-86.

[KuShaari u.a., 2006]

KuShaari, K. ; Pandey, P. ; Song, Y. ; Turton, Y.: Monte Carlo simulations to determine coating uniformity in a Wurster fluidized bed coating process. In: *Powder Technology* 166 (2006), Nr. 2, S. 81-90

[Laicher u. Fuchs, 1998]

Laicher, A. ; Fuchs, W.S.: Die Pellet-Technologie. In: *Arzneimittel-Forschung* 48 (1998), Nr. 5a, S. 540-547

[Langenbucher, 1972]

Langenbucher, F.: Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. In: *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 24 (1972), Nr. 12, S. 979-981

[Lecomte u.a., 2004]

Lecomte, F. ; Siepmann, J. ; Walther, M. ; MacRaeb R.J. ; Bodmeier, R.: Polymer blends used for the aqueous coating of solid dosage forms: importance of the type of plasticizer. In: *Journal of Controlled Release* 99 (2004), Nr. 1, S. 1-13

[Liu u. Williams, 2002]

Liu, J. ; Williams, R.O.: Properties of heat-humidity cured cellulose acetate phthalate free films. In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 17 (2002), Nr. 1-2, S. 31-41

[Li u.a., 2011]

Li, J. ; Freireich, B. ; Wassgren, C. ; Litster, J.D.: A general compartment-based population balance model for particle coating and layered granulation. In: *AIChE - Journal* 58 (2011), Nr. 5, S.1397-1408

[Li u.a., 1989]

Li, S.P. ; Feld, K.M. ; Kowarski, C.R.: Preparation of a controlled release drug delivery system of indomethacin: Effect of process equipment, particle size of indomethacin, and size of the nonpareil seeds. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 15 (1989), Nr. 8, S. 113-1159

[Lippold, 1991]

Lippold, B.C.: Slow and Extended Release Products: Mechanisms of Release and Possibilities of Control. In: Blume, H. (Hrsg.) ; Gundert-Remy, U. (Hrsg.) ; Möller, H. (Hrsg.): *Controlled / Modified release products – recommendation in support of EC-guidelines*. 1. Auflage (1991), Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 15-33

[Lippold u.a., 1999]

Lippold, B.C. ; Gunder, W. ; Lippold, B.H.: Drug release from diffusion pellets coated with the aqueous ethyl cellulose dispersion Aquacoat ECD-30 and 20% dibutyl sebacate as plasticizer: partition mechanism and pore diffusion. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 47 (1999), Nr. 1, S. 27-32

[Lippold u. Monell Pagès, 2001]

Lippold, B. C. ; Monells Pagés, R.: Control and stability of drug release from diffusion pellets coated with the aqueous quaternary polymethacrylate dispersion Eudragit RS 30 D. In: *Pharmazie* 56 (2001), Nr. 6, S. 477-483

[Lundquist u.a., 1998]

Lundquist, Å.E.K. ; Podczeck, F. ; Newton, M.J.: Compaction of, and drug release from, coated drug pellets mixed with other pellets. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 46 (1998), Nr. 3, S. 369-379

[Kreitz u.a., 1999]

Kreitz, M. ; Brannon-Peppas, L. ; Mathiowitz, E.: Microencapsulation. In: Mathiowitz, E. (Hrsg.): *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. New York: John Wiley Sons Inc., 1999, S. 493-546

[Mäder, 2009]

Mäder, K.: Retardarzneiformen-physiologische Hürden und galenische Strategien. In: Mäder, K. (Hrsg.) ; Weidenauer, U. (Hrsg.): *Innovative Arzneiformen*, K. Mäder & U. Weidenauer, 1. Auflage (2009), Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 99-118

[Maganti u. Çelik, 1994]

Maganti, L. ; Çelik, M.: Compaction studies on pellets: II. Coated pellets. In: *International Journal of Pharmaceutics* 103 (1994), Nr. 1, S. 55-67

[Maronga u. Wnukowski, 1997]

Maronga, S. ; Wnukowski, P.: Modelling of the three-domain fluidized-bed particulate coating process. In: *Chemical Engineering Science* 17 (1997), Nr. 17, S. 2915-2925

[Marvola u.a., 1986]

Marvola, M. ; Heinämäki, J. ; Westermarck, E. ; Happonen, I.: The fate of single-unit enteric-coated drug products in the stomach of the dog. In: *Acta Pharmaceutica Fennica* 95 (1986), Nr. 2, S. 59-70

[Marucci u.a., 2011]

Marucci, M. ; Ragnarsson, G. ; von Corswant, C. ; Welinder, A. ; Jarke, A. ; Iselau, F. ; Axelsson, A.: Polymer leaching from film coating: Effects on the coating transport properties. In: *International Journal of Pharmaceutics* 411 (2011), Nr. 1, S. 43-48

[Metha u.a., 1985]

Metha, A.M. ; Valazza, M.J. ; Abele S.E.: Evaluation of fluid bed processes for enteric coating systems. In: *Pharmaceutical Technology* (1986) 10, S. 46-56

[Mota, 2010]

Mota, J.: Matrix- and reservoir-type oral multiparticulate drug delivery systems, Freie Universität Berlin, Diss., Juli 2010

[McConnell u.a., 2008]

McConnell, E.L. ; Fadda, H.M. ; Basit, A.W.: Gut instincts: Explorations in intestinal physiology and drug delivery. In: *International Journal of Pharmaceutics* 364 (2008), Nr. 2, S. 213-226

[Muschert u.a., 2009]

Muschert, S. ; Siepmann, F. ; Leclercq, B. ; Carlin, B. ; Siepmann, J.: Drug release mechanisms from ethylcellulose: PVA-PEG graft copolymer-coated pellets. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 72 (2009), Nr. 1, S. 130-137

[Mörl u.a., 2007]

Mörl, L. ; Heinrich, S. ; Peglow, M.: Fluidized bed spray granulation. In: Salman, A.D. (Hrsg.) ; Hounslow, M.J. (Hrsg.) ; Seville, J.P.K. (Hrsg.), *Handbook of Powder Technology* Vol. 11 (2007), Amsterdam: Elsevier, S. 21-188

[Mörl, 2011]

Mörl, L.: Verfahrenstechnische Grundlagen. In: Kumpugdee-Vollrath M. (Hrsg.) ; Krause Jens-P. (Hrsg.): *Easy Coating – Grundlagen und Trends beim Coating pharmazeutischer Produkte*, 1. Auflage (2011), Wiesbaden: Vieweg + Teubner Verlag, S. 7-51

[Nisar ur Rahman u.a., 2006]

Nisar ur Rahman ; Yuen, K.H. ; Khan, N.A. ; Wong, J.W.: Drug-polymer mixed coating: a new approach for controlling drug release rates in pellets. In: *Pharmaceutical Development and Technology* 11 (2006), Nr. 1, S. 71-77

[Ozturk u.a., 1990]

Ozturk, A.G.; Ozturk, S.S.; Palsson, B.O.; Wheatley, T.A.; Dressmann, J.B.: Mechanism of release from Pellets coated with an Ethylcellulose-based film. In: *Journal of Controlled Release* 14 (1990), Nr. 3, S. 203-213

[Peglow u.a., 2007]

Peglow, M. ; Kumar, J. ; Heinrich, S. ; Warnecke, G. ; Tsotsas, E. ; Mörl, L. ; Wolf, B.: A generic population balance model for simultaneous agglomeration and drying in fluidized beds. In: *Chemical Engineering Science* 62 (2007), Nr. 1-2, S. 513-532

[Podczeck u.a., 2008]

Podczeck, F. ; Knight, P.E. ; Newton, J.M.: The evaluation of modified microcrystalline cellulose for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization. In: *International Journal of Pharmaceutics* 350 (2008), Nr.1-2, S. 145-154

[Qureshi u.a., 1984]

Qureshi, I.A. ; Letarte, J. ; Ouellet, R. ; Batshaw, M.L. ; Brusilow, S.: Treatment of hyperargininemia with sodium benzoate and arginine-restricted diet. In: *Journal of Pediatrics* 104 (1984), S. 473-476

[Radtke, 1998]

Radtke, G.: *Herstellung von Retardmatrixpellets durch Direktpelletierung mit der wäßrigen Polymerdispersion Eudragit RS 30 D in der Wirbelschicht unter NIR-In-Prozeß-Kontrolle*, Aachen: Shaker Verlag, 1998, Promotionsarbeit Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

[Ramkrishna, 2000]

Ramkrishna, D.: *Population balances - Theory and application to particulate systems in engineering*, New York, Academic Press, 2000

[Rashid, u.a., 1999]

Rashid, H.A. ; Heinämäki, J. ; Antikainen, O. ; Yliruusi, J.: Effects of process variables on the size, shape, and surface characteristics of microcrystalline cellulose beads prepared in a centrifugal granulator. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 25 (1999), Nr. 5, S. 605-611

[Rashid, u.a. 2001]

Rashid, H.A. ; Heinämäki, J. ; Antikainen, O. ; Yliruusi, J.: Influence of the centrifugal granulating process on the properties of layered pellets. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 51 (2001), Nr. 3, S. 227-234

[Roblegg u.a., 2010]

Roblegg, E. ; Ulbing, S. ; Zeissmann, S. ; Zimmer, A.: Development of lipophilic calcium stearate pellets using ibuprofen as model drug. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 75 (2010), Nr. 1, S. 56-62

[Saadevandi u. Turton, 1998]

Saadevandi, B.A. ; Turton, R.: The application of computer-based imaging to the measurements of particle velocity and voidage profiles in a fluidized bed. In: *Powder Technology* 98 (1998), Nr. 2, S. 183-189

[Sadeghi u.a., 2000]

Sadeghi, F. ; Ford, J.L. ; Rubinstein, M.H. ; Rajabi-Siahboomi, A.R.: Comparative Study of Drug Release from Pellets Coated with HPMC or Surelease. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 26 (2000), Nr. 6, S. 651-660

[Sadeghi u.a., 2003]

Sadeghi, F. ; Ford, J.L. ; Rajabi-Siahboomi, A.R.: The influence of drug type on the release profiles from Surelease coated-pellets. In: *International Journal of Pharmaceutics* 254 (2003), Nr. 2, S. 123-135

[Santos u.a., 2002]

Santos, H. ; Veiga, F. ; Pina, M. ; Podczeck, F. ; Sousa, J.: Physical properties of chitosan pellets produced by extrusion–spheronisation: influence of formulation variables. In: *International Journal of Pharmaceutics* 246 (2002), Nr. 1, S. 153-169

[Salman u.a., 2007]

Salman, A. (Hrsg.) ; Hounslow, M. (Hrsg.) ; Seville, J. (Hrsg.): Granulation, *Handbook of Powder Technology* Vol.11 (2007), Amsterdam: Elsevier

[Scheidel u.a., 1994]

Scheidel, B. ; Blume, H. ; Walter, K. ; Stanislaus, F. ; Babej-Dolle, R. M.: Bioavailability study of enteric coated diclofenac formulations. 2nd Communication: Bioavailability study following single-dose administration of a multiple-unitformulation and a single-unit formulation comparing fasted and non-fasted conditions. In: *Arzneimittel-Forschung / Drug Research* 44 (1994) Nr. 4, S. 544-550

[Schmidt, 1999]

Schmidt, P. C.: *Wirk- und Hilfsstoffe für Rezeptur, Defektur und Großherstellung*. 1. Auflage, Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, 1999

[Schulze, 2009]

Schulze, D.: *Pulver und Schüttgüter: Fließigenschaften und Handhabung*. 2. Auflage, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009

[Shao u.a., 2002]

Shao, Z.J. ; Morales, L. ; Diaz, S. ; Muhammad, N.A.: Drug release from Kollicoat SR 30 D – coated nonpareil beads: evaluation of coating level, plasticizer type, and curing condition. In: *AAPS PharmSciTech* 3 (2002), Nr. 2, S. 1-10

[Siepmann u.a., 2007]

Siepmann, F. ; Hoffmann, A. ; Leclercq, B. ; Carlin, B. ; Siepmann, J.: How to adjust desired drug release patterns from ethylcellulose-coated dosage forms. In: *Journal of Controlled Release* 119 (2007), Nr. 2, S. 182-189



[Siepmann u.a., 2008]

Siepmann, F. ; Siepmann, J. ; Walther, M. ; MacRae, R.J. ; Bodmeier, R.: Polymer blends for controlled release coatings. In: *Journal of Controlled Release* 125 (2008), Nr. 1, S. 1-15

[Sinhaipanid u.a., 2004]

Sinhaipanid, N. ; Chitropas, P. ; Mitrevej, A.: Influences of layering on theophylline pellet characteristics. In: *Pharmaceutical Development and Technology* 9 (2004), Nr. 2, S. 163-170

[Singh u.a., 1995]

Singh, S.K. ; Dodge, J. ; Durrani, M.J. ; Khan M.: Optimization and characterization of controlled release pellets coated with an experimental latex: I. Anionic drug. In: *International Journal of Pharmaceutics* 125 (1995), Nr. 2, S. 243-255

[Sonaglio u.a., 1995]

Sonaglio, D. ; Bataille, B. ; Ortigosa, C. ; Jacob, M.: Factorial design in the feasibility of producing Microcel MC 101 pellets by extrusion / spheronization. In: *International Journal of Pharmaceutics* 115 (1995), Nr. 1, S. 53-60

[Sutter u.a., 1988]

Sutter, B. ; Lippold, B.H. ; Lippold, B.C.: Polymerfilme als Diffusionsbarrieren für perorale Retardarzneiformen unter besonderer Berücksichtigung wässriger Dispersionen. In: *Acta Pharmaceutical Technology* 34 (1988), S. 179-188

[Steward u.a., 2000]

Steward, P.A. ; Hearn, J. ; Wilkinson, M.C.: An overview of polymer latex film formation and properties. In: *Advances in Colloid and Interface Science* 86 (2000), Nr. 3, S.195-267

[Uhlemann u. Mörl, 2000]

Uhlemann, H. ; Mörl, L.: *Wirbelschicht-Sprühgranulation*. 1. Auflage, Solingen: Springer Verlag, 2000

[Tang u.a., 2000]

Tang, L. ; Schwartz, J.B. ; Porter, S.C. ; Schnaare, R.L. ; Wigent, R.J.: Drug Release from Film-Coated Chlorpheniramine Maleate Nonpareil Beads: Effect of Water-Soluble Polymer, Coating Level, and Soluble Core Material. In: *Pharmaceutical Development and Technology* 5 (2000), Nr. 3, S. 383-390

[Tang u.a., 2008]

Tang, E.S.K. ; Wang, L. ; Liew, C.V. ; Chan, L.W. ; Heng, P.W.S.: Drying efficiency and particle movement in coating-Impact on particle agglomeration and yield. In: *International Journal of Pharmaceutics* 350 (2008), Nr. 1-2, S. 172-180

[Teunou u. Poncelet, 2002]

Teunou, E. ; Poncelet, D.: Batch and continuous fluid bed coating - review and state of art. In: *Journal of Food Engineering* 53 (2002), Nr. 4, S. 325-340

[Thoma u. Bechtold, 1999]

Thoma, K. ; Bechtold, K.: Influence of aqueous coatings on the stability of enteric coated pellets and tablets. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 47 (1999), Nr. 1, S. 39-50

[Thoma u. Ziegler, 1998]

Thoma, K. ; Ziegler, I.: The pH-independent release of fenoldopam from pellets with insoluble film coats. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 46 (1998), Nr. 1, S. 105-113

[Tsotsas, 2011]

Tsotsas, E.: On the combination of particle formation and drying kinetics, In: *Proceedings of the 3rd European Drying Conference (EuroDrying)*, October 26-28, 2011, Palma de Mallorca/Spain, ISBN 978-84-694-7298-9

[Tzika u.a., 2003]

Tzika, M. ; Alexandridou, S. ; Kiparissides, C.: Evaluation of the morphological and release characteristics of coated fertilizer granules produced in a Wurster fluidized bed. In: *Powder Technology* 132 (2003), Nr. 1, S. 16-24

[Van Hove u.a., 1995]

Van Hove, J.L.K. ; Kishnani, P. ; Muenzer, J. ; Wenstrup, R.J. ; Summar, M.L. ; Brummond, M.R. ; Lachiewicz, A.M. ; Millington, D.S. ; Kahler, S.G.: Benzoate therapy and carnithine deficiency in non-ketotic hyperglycinemia. In: *American Journal of Medical Genetic* 59 (1995), S. 444-453

[Vreman u.a., 2009]

Vreman, A. ; Lare, C. ; Hounslow, M.: A basic population balance model for fluid bed spray granulation. In: *Chemical Engineering Science* 64 (2009), Nr. 21, S. 4389-4398

[Wagner u.a., 2000]

Wagner, K.G. ; Krumme, M. ; Beckert, T.E. ; Schmidt, P.C.: Development of disintegrating multiple-unit tablets on a high-speed rotary tablet press. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50 (2000), Nr. 2, S. 285-291

[Weibull, 1951]

Weibull, W.: A statistical distribution of wide applicability. In: *Journal of Applied Mechanics* 18 (1951), Nr. 3, S. 293-297

[Werner u.a., 2007]

Werner, S.R.L. ; Jones, J.R. ; Paterson, A.H.J. ; Archer, R.H. ; Pearce, D.L.: Air-suspension coating in the food industry: Part II - micro-level process approach. In: *Powder Technology* 171 (2007), Nr. 1, S. 34-45

[Werther, 1977]

Werther, J.: Strömungsmechanische Grundlagen der Wirbelschichttechnik. In: *Chemie Ingenieur Technik* 49 (1977), Nr. 3, S. 193-202

[Wesseling u.a., 1999]

Wesseling, M. ; Kuppler, F. ; Bodmeier, R.: Tackiness of acrylic and cellulosic polymer films used in the coating of solid dosage forms. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 47 (1999), Nr. 1, S. 73-78

[Wesseling u. Bodmeier, 1999]

Wesseling, M. ; Bodmeier, R.: Drug release from beads coated with anaqueous colloidal ethylcellulose dispersion, Aquacoat<sup>®</sup>, or an organic ethylcellulose solution. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 47 (1999), Nr. 1, S. 33-38

[Winnik, 1997]

Winnik, M.A.: Latex film formation. In: *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 2 (1997), Nr. 2, S. 192-199

[Wolf, 1997]

Wolf, B.: Bead cellulose products with film formers and solubilizers for controlled drug release. In: *International Journal of Pharmaceutics* 156 (1997), Nr. 1, 97-107

[Wolf, 2011]

Wolf, B.: Friability of fluid bed coated pellets, In: *5th International Granulation Workshop*, June 20-22, 2011, Lausanne, paper 78

[Wurster, 1959]

Wurster, D.E.: Air-suspension technique of coating drug particles. A preliminary report. In: *Journal of American Pharmaceutics Association* 48 (1959), Nr. 8, S. 451-454

[Wurster, 1960]

Wurster, D.E.: Preparation of compressed tablet granulations by the air-suspension technique II. In: *Journal of American Pharmaceutics Association* 49 (1960), Nr. 2, S. 82-84

[Ye u.a., 2007]

Ye, Z. ; Rombout, P. ; Remon, J.P. ; Vervaet, C. ; Van den Mooter, G.: Correlation between the permeability of metoprolol tartrate through plasticized isolated ethylcellulose/hydroxypropyl methylcellulose films and drug release from reservoir pellets. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 67 (2007), Nr. 2, S. 485-490

[Zimmermann, 1988]

Zimmermann, I.: *Industrielle Herstellung und Entwicklung von Arzneimitteln*. 1. Auflage, Berlin: Springer Verlag, 1998

**Studentische Arbeiten im Rahmen dieser Arbeit**

Förster, S. ; Moser, J.: Coating von Cellets in der Wirbelschicht (Wurster-Einsatz) zur Untersuchung des Einflusses der Coatingsuspension auf Korngrößenverteilung, Partikelform und Prozessstabilität bei konstanten Prozessparametern. Projektbericht, Mai bis Juli 2010, Hochschule Anhalt Bernburg

Moser, J.: Retardierung von Natriumbenzoat-Pellets mit Eudragit. Praktikumsarbeit, September bis Dezember 2010, Hochschule Anhalt Bernburg

Moser, J.: Optimierung des Polymer-Pelletcoatings in der Wirbelschicht. Bachelorarbeit, Januar bis März 2011, Hochschule Anhalt Bernburg

Pfüller, C. ; Uhlig, S.: Entwicklung von Pelletrezepturen mit Mikrokristalliner Cellulose und Natriumbenzoat im Wirbelschichtgranulator mit Rotorscheibe. Projektbericht, Januar bis August 2011, Hochschule Anhalt Bernburg

Frisch, T. ; Linke, M.: Coating von Cellets<sup>®</sup> mit Natriumbenzoat im Wirbelschichtcoater zur Untersuchung des Einflusses der Coatingschicht auf die Pelleteigenschaften. Projektbericht, Mai bis August 2011, Hochschule Anhalt Bernburg

Frisch, T.: Optimierung der Herstellung von Pellets aus Mikrokristalliner Cellulose und Natriumbenzoat in der Wirbelschicht mit Rotoreinsatz. Praktikumsarbeit, Oktober bis Dezember 2011, Hochschule Anhalt Bernburg

Frisch, T.: Polymerüberzogene Pellets mit verzögerter Wirkstofffreisetzung. Bachelorarbeit, Januar bis März 2012, Hochschule Anhalt Bernburg

Seifert, M.: Biphaseische Freisetzung aus Ethylcellulose-Natriumbenzoat Pellets. Projektbericht, April bis Mai 2012, Hochschule Anhalt Bernburg

## Veröffentlichungen

### Zeitschriftenartikel / Research Paper

1. **Priese, F.** ; Wolf, B.: Optimization of pellet coating by design of experiment and population balance, In: *Powder Technology* 241 (2013), S. 149-157
2. **Priese, F.** ; Frisch, T. ; Wolf B.: Comparison of film coated retarded release pellets manufactured by layering technique or by bed rotor pelletization, In: *Pharmaceutical Development and Technology* (2014), Early Online: 1-9, DOI: 10.3109/10837450.2013.879883

### Vorträge und Konferenzbeiträge / Talk and Proceedings

1. Scharmer, M. ; **Priese, F.** ; Wolf, B.: Improved retarded release with fluid bed rotor pellets, 6<sup>th</sup> International Granulation Workshop, Sheffield (UK), 26-28.06.2013, Proceedings
2. **Priese, F.** ; Wolf, B.: Controlled drug release with polymer coated pellets, 30<sup>th</sup>ACHEMA, Frankfurt am Main (GER), 18-22.06.2012, Vortrag
3. **Priese, F.:** Optimization of sustained release polymer coating of sodium benzoate pellets using a factorial design, Workshop 6<sup>th</sup> Jordan International Chemical Engineering Conference, Amman (JOR), 14.03.2012, Vortrag
4. **Priese, F.** ; Wolf, B.: Preparation of multi-particulate drug delivery systems by fluid bed pellet coating, 6<sup>th</sup> Jordan International Chemical Engineering Conference, Amman (JOR), 12-14.03.2012, Vortrag und Konferenzbeitrag
5. **Priese, F.** ; Wolf, B.: Fluid bed coating with extremely high drug load, 5<sup>th</sup> International Granulation Workshop, Lausanne (CH), 20-22.06.2011, Vortrag und Konferenzbeitrag
6. **Priese, F.** ; Wolf, B.: Wirbelschichtcoating von Pellets mit hoher Wirkstoffbeladung, 12<sup>th</sup> Nachwuchswissenschaftlerkonferenz (NWK) Hochschule Harz, Wernigerode (GER), 12.04.2011, Konferenzbeitrag

## Lebenslauf

Name	Florian Priese
Geburtsdatum	28. September 1982
Geburtsort	Bernburg
<b>Schulbildung</b>	
1989-1990	Käthe-Kollwitz POS Peissen
1990-1993	Käthe-Kollwitz Grundschule Peissen
1993-2002	Carolinum Gymnasium Bernburg
<b>Zivildienst</b>	
2002-2003	Zivildienst Deutsches Rotes Kreuz Güsten
<b>Studium</b>	
2003-2007	Hochschule Magdeburg-Stendal, Studium zum Dipl. Ing. (FH) Pharmatechnik
<b>Tätigkeit nach dem Studium</b>	
10/2007-12/2008	Salutas Pharma GmbH Barleben (Sandoz AG) Produktmanager Pelletprodukte
01/2009-01/2010	Salutas Pharma GmbH Barleben (Sandoz AG) Troubleshooter in der Leitung Prozessgruppe
02/2010-07/2012	Hochschule Anhalt Bernburg Fachbereich Angewandte Biowissenschaften und Prozesstechnik wissenschaftlicher Mitarbeiter
08/2012-11/2013	Aeropharm GmbH Rudolstadt (Sandoz AG) Prozessingenieur und stellv. Bereichsleiter Sterile Liquida
12/2013-05/2014	Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG Ingelheim Compliance Officer und stellv. Leiter Herstellung
seit 06/2014	Salutas Pharma GmbH Barleben (Sandoz AG) Senior Product Steward Manufacturing Science & Technology