

Untersuchung und Modellierung von Coatingprozessen am Bohle Laborcoater BLC 5

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Frau Diplom-Pharmazeutin Susanne Tobiska

geb. am 20.06.1974 in Magdeburg

Gutachter:

1. Prof. Dr. rer. nat. habil. Peter Kleinebudde
2. Prof. Dr.-Ing. Karl-Heinrich Baumann
3. Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Jürgen Steffens

Halle (Saale), 15.11.2002

Inhaltsverzeichnis

Symbolverzeichnis	iv
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen des Filmcoatings	1
1.2 Übersicht über einige Trommelcoater	3
1.3 Beschreibung des Laborcoaters BLC 5	4
1.4 Zielstellung	6
2 Instrumentierung und Kalibrierung	9
2.1 Grundlagen der Instrumentierung	9
2.2 Messung der Temperatur	9
2.3 Messung der Luftfeuchtigkeit	10
2.4 Messung des Volumenstromes	11
2.5 Messung der Sprühdichte und der Dichte der Sprühdispersion	11
2.6 Messung der Trommeldrehzahl	12
3 Sprühen	13
3.1 Literaturübersicht	13
3.2 Bestimmung des Sprühkegelwinkels	16
3.3 Bestimmung der Tröpfchengröße	18
3.4 Gleichförmigkeit des Überzugs	23
3.5 Zusammenfassung	28

4	Mischen	29
4.1	Literaturübersicht	29
4.2	Einfache Mischversuche	32
4.3	Temperaturdifferenzmethode	33
4.4	Befilmen von runden, bikonvexen Tabletten	36
4.5	Befilmen von Oblongtabletten	44
4.6	Vergleich der verschiedenen Verfahren	48
4.7	Zusammenfassung	49
5	Trocknen	51
5.1	Literaturübersicht	51
5.2	Prozessbeschreibung zur Modellfindung	52
5.3	Bilanzgleichungen des Modells	54
5.3.1	Bilanzgleichungen für die Sprühzone (Raum 1)	54
5.3.2	Bilanzgleichungen für die Trocknungszone (Raum 2)	56
5.4	Wärme- und Stoffübergang durch Konvektion	57
5.4.1	Wärmeübergang	57
5.4.2	Stoffübergang	59
5.5	Verallgemeinerung für geneigte Trommeln	61
5.6	Beschreibung der Quervermischung	62
5.7	Temperaturabhängige Variablen	64
5.8	Berechnung weiterer Variablen	65
5.9	Anpassungsrechnungen	66
5.10	Modellierung für runde, bikonvexe Tabletten	70
5.11	Modellierung für Oblongtabletten	73
5.12	Modellierung am BFC 40 und BFC 70	78
5.13	Zusammenfassung	81
6	Scale-up	83
6.1	Literaturübersicht	83
6.2	Messung der Kernbetttemperaturen	84
6.3	Coatingversuche am BLC 5 und BFC 40	88
6.4	Zusammenfassung	93

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	iii
7 Zusammenfassung	95
8 Ausblick	99
A Material und Methoden	101
A.1 Verwendete Materialien	101
A.2 Kalibrierung der Messeinrichtungen	102
A.3 Untersuchungen zum Sprühverhalten	104
A.3.1 Bestimmung des Sprühkegelwinkels	104
A.3.2 Bestimmung der Tröpfchengrößenverteilung	105
A.3.3 Einfluss des Zerstäubedruckes auf die Gleichmäßigkeit des Überzugs	105
A.4 Untersuchungen zum Mischverhalten	107
A.4.1 Durchführung einfacher Mischversuche	107
A.4.2 Temperaturdifferenzmessungen	108
A.4.3 Befilmen von runden, bikonvexen Tabletten	109
A.4.4 Befilmen von Oblongtabletten	111
A.5 Untersuchungen zum Trocknungsverhalten	115
A.6 Versuche zum Scale-up	117
B Zusammenfassung der Messwerte	121
B.1 Ergebnisse der Kalibrierung	121
B.2 Ergebnisse zum Sprühverhalten	123
B.3 Ergebnisse zum Mischverhalten	124
B.4 Ergebnisse zur Modellierung	131
B.5 Ergebnisse vom Scale-up	135
Literaturverzeichnis	139

Symbolverzeichnis

Lateinische Buchstaben

A	cm^2	Fläche
\dot{A}	cm^2/min	oberflächenbezogener Partikelfluss
A_{Zuluft}	m^2	Einströmfläche der Luft
A_{O}	m^2	Oberfläche, Grenzfläche
a	cm	kleine Halbachse der Arbeitszone im Sprühkegel
B	mm	Wölbung der Kalotte bei einer Oblongtablette
B'	mm	Breite der Oblongtablette
b	cm	große Halbachse der Arbeitszone im Sprühkegel
CG		Chargengröße (kodiert)
CPE	%	Coating-Prozess-Effizienz
c	mg/ml	Konzentration
c_{pD}	J/(kg K)	spezifische Wärmekapazität des Dampfes (Wasserdampf)
c_{pF}	J/(kg K)	spezifische Wärmekapazität der Flüssigkeit (Wasser)
c_{pL}	J/(kg K)	spezifische Wärmekapazität der Luft
c_{pP}	J/(kg K)	spezifische Wärmekapazität des Produktes (Tabletten)
		Alle Wärmekapazitäten gelten bei konstantem Druck.
c_v	kmol/l	Konzentration im Inneren des Fluids
$c_{v,\text{Ph}}$	kmol/l	Konzentration an der Phasengrenzfläche
c_{ψ_2}		Konstante, Faktor
D	mm	Durchmesser der Trommel
D_0	μm	Tropfendurchmesser beim Austritt aus der Düse
D_1	μm	Tropfendurchmesser beim Auftreffen auf dem Kernbett
D_{L}	μm	arithmetischer Tropfendurchmesser
d	mm	Durchmesser
E		Extinktion
f	mm	Füllhöhe der Trommel
H	mm	Länge der Trommel
\dot{H}	J/s	Enthalpiestrom, Zufuhr (ein) bzw. Abgabe (aus) von Enthalpie
$H_{\text{L}j}$	J	Enthalpie der Luft im Raum j
$H_{\text{P}j}$	J	Enthalpie des Produktes im Raum j
h	mm	Kalottenhöhe
h_{aus}	mm	Höhe der äußeren Schikane
h_{in}	mm	Höhe der inneren Schikane
h_{Steg}	mm	Höhe des Stegs zwischen den Schikanen
Δh_{V}^0	J/kg	spezifische Verdampfungsenthalpie bei 0°C
L	mm	charakteristische Länge eines Partikels
L'	mm	Länge einer Oblongtablette
l	cm	Abstand zur Düsenöffnung
k		Anstieg der linearen Regression
$\dot{M}_{\text{verd}j}$	kg/s	Verdunstungsstrom im Raum j
\dot{M}_{D}	kg/kmol	Molmasse des Wasserdampfes
\tilde{M}_{L}	kg/kmol	Molmasse der Luft
\dot{M}_{Spray}	kg/s	Feuchtigkeitsstrom (Sprührate)
M_{Tablette}	mg	Masse einer Tablette
$M_{\text{tL}j}$	kg	Masse der trockenen Luft im Raum j

\dot{M}_{tLStrj}	kg/s	Massenstrom an trockener Luft aus Raum j
M_{tPj}	kg	Masse der trockenen Tabletten (Produkt) im Raum j
MV	%	Massenverhältnis bei der Bestimmung der Quellzahl
m	g	Masse
m_1	mg	mittlere pro Umlauf aufgetragene Lackmenge pro Tablette
$m_{ges.}$	mg	mittlere Lackauftragsmenge pro Tablette
$m_{p(i)}$	mg	Mittelwert der Tablettenmasse zum Zeitpunkt i
m_p/A_0	mg/cm ²	praktisch ermittelter Massenzuwachs
m_t/A_0	mg/cm ²	theoretisch berechneter Massenzuwachs
N		Anzahl der Proben
n		Stichprobenumfang
n	UpM	Drehzahl der Trommel
$n_{ges.}$		Umlaufanzahl
$n_{(i)}$		Anzahl der Tabletten zum Zeitpunkt i
P	Pa	Gesamtspannung im Film
P_S	Pa	Spannung durch Schrumpfung im Film
P_T	Pa	Spannung aufgrund unterschiedlicher thermischer Ausdehnungskoeffizienten
P_V	Pa	Spannung aufgrund von Volumenänderungen
p		kleinste Wahrscheinlichkeit bei der ein signifikanter Unterschied vorliegt
p_D	Pa	Partialdampfdruck
p_{ges}	Pa	Gesamtdruck
p_S	Pa	Sättigungsdampfdruck
p_{Stern}	Pa	Gleichgewichtspartialdampfdruck
p_v	Pa	Druck im Fluid
\dot{Q}_{LPj}	J/s	Wärmestrom von der Luft auf das Produkt (Tabletten) im Raum j
QZ	%	Quellzahl
R	mm	Radius der Trommel
R'	mm	Abstand vom Trommelmittelpunkt bis zum Steg zwischen den Schikanen
$R_{korr.}^2$		korrigiertes Bestimmtheitsmaß
R_v	J/(kmol K)	allgemeine Gaskonstante
r	mm	Radius der Tablette
rF	%	relative Luftfeuchtigkeit
\dot{S}	g/min	Sprührate
\dot{S}_V	ml/min	volumetrische Sprührate
SQ_{Tp}	K ²	Summe der quadratischen Abweichung zwischen den berechneten und gemessenen Kernbetttemperaturen
SR		Sprührate (kodiert)
s	mm	Steghöhe der Tablette
s_{DL}^2	μm ²	Varianz des Tropfendurchmessers
$s_{weiß}$		Standardabweichung der Anzahl an weißen Tabletten
T	°C	Temperatur
TG		Tablettengröße (kodiert)
t	s	Zeit
t_1	s	mittlere Zeit eines Umlaufs

t_{90}	s	Ansprechzeit von Sensoren nach [DIN EN 60751, 1996]
V	m ³	Volumen
\dot{V}	m ³ /h	Volumenstrom der Luft
\dot{V}_N	Nm ³ /h	Normvolumenstrom der Luft
VS		Volumenstrom (kodiert)
WR	mm	Wölbungsradius einer Tablette
w	m/s	Strömungsgeschwindigkeit
w_0	m/s	Leerraumgeschwindigkeit
$w_{<6,3\mu\text{m}}$	%	Anteil der Tropfen unterhalb von 6,3 μm
w_s	m/s	Geschwindigkeit im Kern des Fluids
w_{g_a}	kg	tatsächliche Massenzunahme
w_{g_p}	kg	tatsächliche Massenzunahme korrigiert um die Probennahme
w_{g_t}	kg	theoretische Massenzunahme
X_j	kg/kg	Feuchtigkeitsgehalt der Tabletten im Raum j
x		Referenzwert der Kalibrierung
x_G	kg/kg	Grenzfeuchte
x_k	kg/kg	kritische Feuchte
Y_j	kg/kg	Wassergehalt der Luft im Raum j
Y_{Stern}	kg/kg	Wassergehalt an der Phasengrenzfläche
y		Anzeigewert der Kalibrierung
ZD		Zerstäuberdruck (kodiert)

Griechische Buchstaben

α	W/(m ² K)	Wärmeübergangskoeffizient
$\alpha_{\text{Düse}}$	°	kleiner Sprühkegelwinkel
β	m/s	Stoffübergangskoeffizient
$\beta_{\text{Düse}}$	°	großer Sprühkegelwinkel
γ	rad	Neigungswinkel
$\Delta(y)$	m	Differenz zwischen der Trommelmitte und der Höhe des Schüttgutes
δ	m ² /s	Diffusionskoeffizient
ϵ		Lückenvolumenanteil in der Partikelschüttung
η	kg/(m s)	dynamische Viskosität
λ	W/(m K)	Wärmeleitfähigkeit
ν	m ² /s	kinematische Viskosität
ρ	kg/m ³	Dichte
σ_{m1}^2	mg ²	Varianz der Lackauftragsmenge pro Tablette bei einem Umlauf
$\sigma_{m,\text{ges.}}^2$	mg ²	Varianz der Lackauftragsmenge pro Tablette
σ_{t1}^2	s ²	Varianz der Zeit für einen Umlauf
ϕ		freier Flächenanteil
φ	rad	Winkel
ψ_j	1/s	Austauschrate der Tabletten für die Abwanderung aus Raum j
ω	rad	Winkel

Indizes

240 nm	Absorptionsmaximum von Paracetamol in Salzsäure pH 1,0
244 nm	Absorptionsmaximum von Paracetamol in tris-Puffer pH 6,8
516 nm	Absorptionsmaximum von Azorubin in Salzsäure pH 1,0 bzw. in tris-Puffer pH 6,8
Abluft	Abluft bzw. abluftseitig
Azorubin	verwendeter Farbstoff
ber.	berechnet
Schütt	Schüttung der Tabletten
D	Trocknungszone
DE	Dreieck
FS	Feststoff
f	feucht
Ist	Anzeigewert der Kalibrierung
<i>j</i>	E - Eingang, 1 - Sprühzone, 2 - Trocknungszone
KA	Kreisabschnitt
KR	Kreisring
KS	Kreissegment
L	Luft
o	oben
P	Produkt: hier Tabletten
Trommel	Trommel
Paracetamol	verwendeter Wirkstoff
Raum	Raum
S	Sprühzone
Soll	Referenzwert der Kalibrierung
Spray	Sprühflüssigkeit
t	trocken
u	unten
Zuluft	Zuluft bzw. zuluftseitig

Dimensionslose Kennzahlen

Nu	Nusselt-Zahl
Nu _{lam}	Nusselt-Zahl für die laminare Strömung
Nu _{min}	Minimalwert der Nusselt-Zahl (reine Wärmeleitung)
Nu _{turb}	Nusselt-Zahl für die turbulente Strömung
Pr	Prandtl-Zahl
Re	Reynolds-Zahl
Sc	Schmidt-Zahl
Sh	Sherwood-Zahl
Ψ _a	Sprühfluss (beschreibt die Verteilung der Flüssigkeit im Pulverbett)

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Grundlagen des Filmcoatings

Ausgehend von der Zuckerdragierung hat sich das Gebiet des Filmcoatings seit der ersten Einführung von Tabletten mit Filmüberzügen durch Abbott Laboratories im Jahre 1954 ständig weiterentwickelt [COLE et al. 1995]. Dabei ging die Einführung neuer Polymere mit der Konstruktion verschiedenster Geräte zum Überziehen von Tabletten einher. Die ursprünglich zur Zuckerdragierung verwendeten Geräte wurden bezüglich ihrer Trocknungskapazität verbessert. Durch Einbau sogenannter Tauchrohre oder Tauchschwerter in normale Kessel oder das Pellegrini-Gerät konnte eine erste Verbesserung der Trocknungskapazität erzielt werden. Im Gegensatz zum normalen Pellegrini-Kessel wird die Luft bei diesen Systemen, wie beim Pellegrini Fast Dry Coater, direkt in das Tablettenbett eingebracht [PORTER und HOGAN 1984]. Mit diesen Systemen konnten organische Polymerlösungen in guter Qualität aufgetragen werden. Jedoch führten die steigenden Kosten für organische Lösungsmittel, das Verbot von chlorierten Kohlenwasserstoffen, die steigenden Investitionskosten für Rückgewinnungsanlagen und Explosionsschutz sowie die geringen Feststoffkonzentrationen in organischen Lösungen zur weitgehenden Verwendung wässriger Polymerdispersionen und -lösungen [PICKARD und REES 1974a, COLE et al. 1995]. Dies war nicht zuletzt durch die Entwicklung verbesserter Coater, wie zum Beispiel des Accela Cota, und Sprühsysteme möglich, die es erlaubten auch schwierig zu verarbeitende Materialien aufzutragen.

Neben der Konstruktion von Coatern mit perforierter Trommel wurden andere Verfahren zum Aufbringen von Überzügen entwickelt, von denen einige genannt werden sollen. So beschreiben Pickard und Rees in einem Übersichtsartikel ein Patent von Dow Chemical Ltd. über einen kontinuierlichen Trommelcoater, sowie von sich in der Entwicklung befindlichen Systemen zum Überziehen im Tauchbad [PICKARD und REES 1974b]. In einem anderen Artikel findet man eine zusammenfassende Darstellung von Wirbelschichtgeräten [WIGMORE 1989], die zum Coating verwendet werden. Diese muss man allerdings durch neuere Erkenntnisse und Entwicklungen, wie zum Beispiel den Turbojet von Hüttlin, ergänzen [HÜTTLIN 2001]. Neben organischen und wässrigen Prin-

zipien des Aufbringens von Polymeren auf Tabletten, entwickelten sich in den 50er und 60er Jahren zwei im Englischen als Compression coating bezeichnete Verfahren, bei denen Manteltabletten mit einer Polymerhülle gepresst werden. Als Geräte für dieses Prinzip entwickelte Manesty die Drycota machine und Kilian den Prescott [COLE et al. 1995]. Auch in neuerer Zeit finden sich wieder Versuche Polymere trocken aufzubringen, zum Beispiel durch neue Konzepte zum Compression coating [HARIHARAN und GUPTA 2002], durch Hybridisierung [DONSMARK 1999], auf elektrostatischem Weg [WHITEMAN 1999] oder durch Zufuhr des Polymers als Pulver und gleichzeitiges Besprühen mit einem Weichmacher [OBARA et al. 1999].

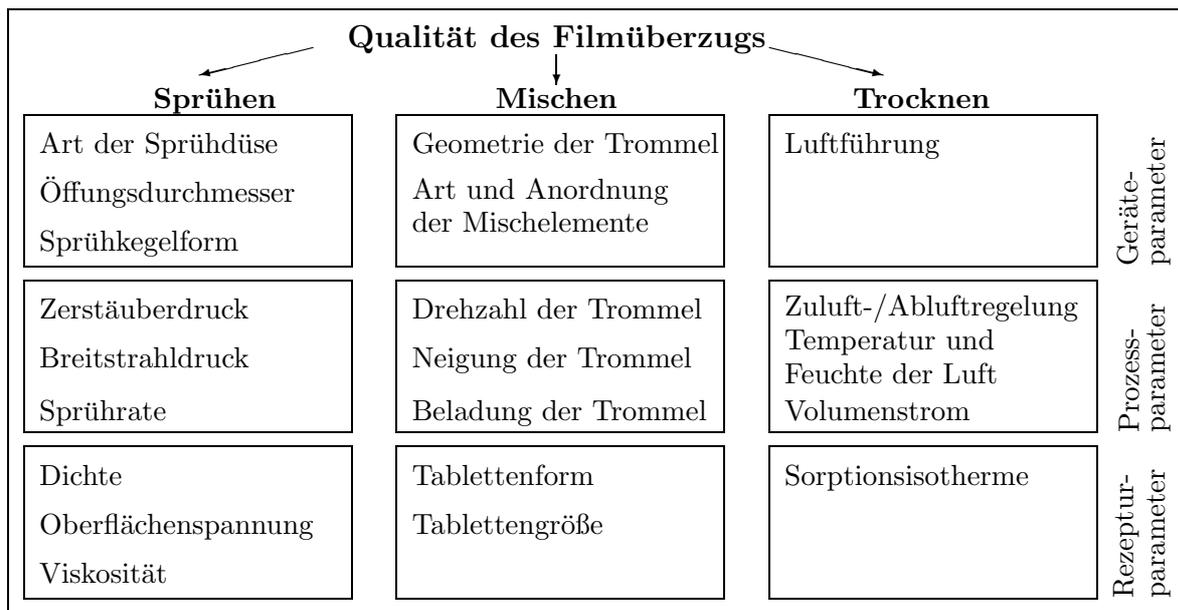


Abbildung 1.1: Übersicht über Parameter, die die Qualität des Filmüberzugs beeinflussen

Durchgesetzt haben sich im Laufe der Zeit Wirbelschichtgeräte zum Überziehen kleinerer Partikel, wie zum Beispiel Granulate, Minitabletten oder Pellets, und Coater mit perforierter Trommel für das Befilmen von Tabletten. Während des eigentlichen Sprühprozesses laufen in diesen Geräten eine Vielzahl von Teilprozessen kontinuierlich und gleichzeitig ab. Wie Abbildung 1.1 zeigt, lässt sich der Coatingprozess in die drei Grundoperationen – Sprühen, Mischen und Trocknen – einteilen. Jede dieser Operationen wird durch ein komplexes System verschiedener Parameter beeinflusst, die die Qualität der Filmtabletten bestimmen. Betrachtet man die Gründe, aus denen heute noch Tabletten überzogen werden (siehe Abbildung 1.2), so stellt man fest, dass es funktionelle Überzüge gibt, bei denen ein gleichmäßiger Überzug eine wesentliche Rolle spielt. Besonders wichtig ist ein gleichmäßiger Überzug bei Tabletten, in denen der Wirkstoff im Film eingebettet ist [REGE et al. 2002] oder bei denen die Freisetzung diffusionskontrolliert erfolgt und über die Filmdicke gesteuert wird. Zahlreiche Publikationen beschreiben die Ergebnisse von Untersuchungen zum Einfluss verschiedener Prozessparametern auf die Gleichmäßigkeit des Filmüberzuges. Eine schematische Übersicht dieser potentiellen Einflussparameter findet sich in Abbildung 1.1.

- Modifizierung der Wirkstofffreisetzung, z.B. retardiert oder magensaftresistent
- Modifizierung der Wirkstofffreisetzung bei Multiple-unit-Arzneiformen durch überzogene Pellets
- Trennung zweier inkompatibler Arzneistoffe durch Einbettung eines Arzneistoffs im Film
- Schutz des Kerns vor Licht, Sauerstoff und Feuchtigkeit
- Überdecken eines bitteren Geschmacks oder unangenehmen Geruchs
- Verbesserung des Aussehens des Kerns, z.B. bei pflanzlichen Präparaten
- Schutz des Patienten und seiner Kleidung vor färbenden Wirkstoffen
- Vermeidung von Abrieb und Erhöhung der Effektivität der Verpackungsmaschinen

Abbildung 1.2: Gründe für die Herstellung von Filmentabletten

1.2 Übersicht über einige Trommelcoater

Die zur Zeit auf dem Markt befindlichen Geräte lassen sich hinsichtlich der Perforation in nicht perforierte Coater mit speziellen Einbauten (z.B. perforierte Schikanen ähnlich dem Tauchschwert beim Pellegrini Coater), in teilperforierte Coater, hierzu gehört der Hi-Coater, und Coater mit vollperforierten Trommeln, wie zum Beispiel den Glatt Coater, den Accela Cota und den Driacoater, einteilen. Bezüglich der Luftführung arbeiten die Geräte entweder nach dem Gleichstrom- oder dem Gegenstromprinzip. Beim Gleichstromverfahren strömen Sprühflüssigkeit und Trocknungsluft in gleicher Richtung, was im Bereich der Sprühdüse zu Sprühtrocknungseffekten führen kann (z.B. Accela Cota). Beim Gegenstromprinzip strömen Sprühflüssigkeit und Trocknungsluft entgegen, was zu Turbulenzen im Bereich des Sprühkegels führen kann (z.B. Driacoater).

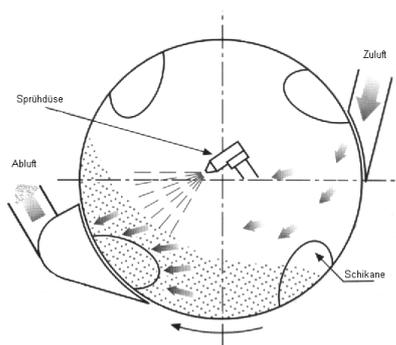
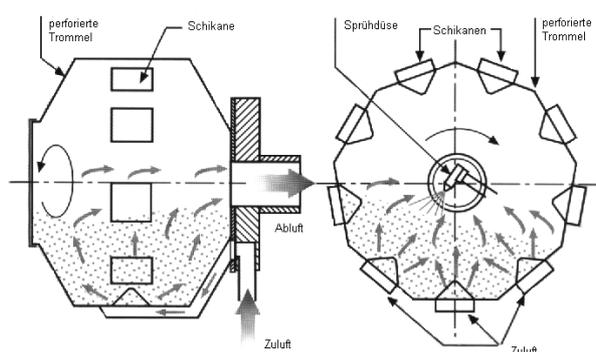
Abbildung 1.3:
Accela Cota (Fa. Manesty)

Abbildung 1.4: Driacoater (Fa. Driam), beide Abbildungen stammen aus [RÖHM GMBH]

Die Abbildungen 1.3 und 1.4 geben den Aufbau des Accela Cota und des Driacoaters wieder. Beide Geräte sind bereits untersucht und hinsichtlich ihrer Eigenschaften miteinander verglichen worden [BOHNE und PAUL 1978]. In der Seitenansicht des

Tabelle 1.1: Vergleich der Filmcoater mit vollständig perforierter Trommel

Hersteller: Typ:	Fa. Glatt Multi-Pan-Coater GMPC-750	Fa. Manesty XL Coater	Fa. Driam Driacoater	Fa. L.B. Bohle BLC/BFC
Durchmesser	440 mm	405 mm	500 mm	315 mm
Länge			160 mm	455 mm
Charge	21	21	6,5l	5l
Durchmesser	540 mm	480 mm	500 mm	
Länge			310 mm	
Charge	91	81	13l	
Durchmesser	640 mm	610 mm	600 mm	660 mm
Länge			310 mm	743 mm
Charge	241	16,5l	25l	40l
Durchmesser	750 mm		600 mm	800 mm
Länge			460 mm	900 mm
Charge	56l		36l	70l

Driacoater fällt auf, dass der Durchmesser der Trommel größer ist als die Länge des zylindrischen Teils der Trommel. Eine systematische Übersicht über das Verhältnis vom Durchmesser zur Tiefe der Trommel bzw. zur Chargengröße einiger gängiger Geräte zeigt Tabelle 1.1. Zum Vergleich sind die Daten des Bohle Lab-Coaters mit aufgeführt, bei dem das Verhältnis von der Länge zum Durchmesser der Trommel umgekehrt ist. Eine Übersicht über die angeführten Trommelcoater findet man im Buch „Pharmaceutical Coating Technology“ [COLE et al. 1995].

1.3 Beschreibung des Laborcoaters BLC 5

Bei dem von der Firma L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH, Ennigerloh, zur Verfügung gestelltem Gerät handelt es sich um einen neuen Typ eines Filmcoaters mit perforierter Trommel. Das Fassungsvermögen der Trommel beträgt ca. 5 Liter. Die Drehzahl der Trommel ist variierbar. Zur besseren Durchmischung besitzt die Trommel entgegengesetzt laufende spiralförmige Bänder (Schikanen), die fest mit der Trommel verbunden sind. Die Trommelachse ist schwenkbar gelagert (Neigung $-2,2^\circ$ bis $10,5^\circ$). Eine geeignete Wahl des Neigungswinkels könnte sich vorteilhaft auf die Durchmischung auswirken.

Der Laborcoater besitzt ein im Gerät integriertes Zu- und Abluftsystem, wobei die erwärmte Zuluft (Abbildung 1.5, Nr.1) im hinteren Teil der Trommel in das Tablettenbett (Nr.2) eintritt. Nach Beladung mit Wasserdampf wird die Luft im vorderen Teil der Trommel (Sprühzone) unterhalb des Tablettenbetts abgesaugt (Abbildung 1.5, Nr.3).

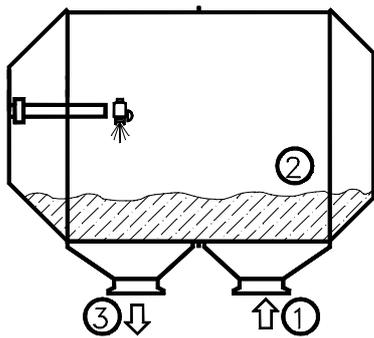


Abbildung 1.5: Schemazeichnung des Bohle Laborcoater BLC 5

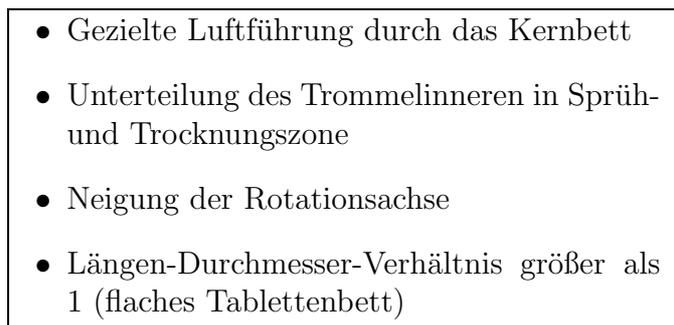


Abbildung 1.6: Besonderheiten des Bohle Laborcoater BLC 5

Da das Gerät keinen Explosionsschutz besitzt, wurden ausschließlich wässrige Zubereitungen versprüht. Bei dem vorhandenen Laborcoater ließen sich prozesstechnisch sowohl Zuluftmenge und -temperatur nicht aber die Zuluftfeuchte regeln. Das heißt, der Prozess unterliegt bezüglich der Feuchte den tages- und jahreszeitlichen Schwankungen. Zur Überprüfung der Produkttemperatur existiert im Bereich der Sprühzone ein Temperatursensor, der bei allen Versuchen in das Kernbett eintauchen muss. Zusätzlich zur Produkttemperatur werden die Ablufttemperatur und -feuchte bestimmt.

Das Produkt wird über eine Düse mit der gewünschten Zubereitung besprüht. Eine horizontale Verschiebung der Düse ist in gewissem Rahmen möglich, ebenso die Ausrichtung auf die Zone der stärksten Bewegung der Kerne. Es handelt sich bei der Düse um eine Walther Pilot Düse Modell WA 50 mit Breitstrahlluftkopf. Die Förderung der Filmbildnerdispersionen und -lösungen geschieht über eine interne Pumpe. Die Sprühdüse wird durch einen Massenstromsensor kontrolliert und gegebenenfalls über die Drehzahl der Pumpe angepasst. Die Regulierung der Druckluft für die Zerstäubung der Zubereitung in der Düse geschieht am Gerät selbst. An der Druckentnahmestelle muss dafür ein Druck von 6 bis 10 bar angelegt werden. Die Angabe des Zerstäubungs- bzw. Breitstrahlldruck erfolgt als Druck über Normalluftdruck.

In der Beschreibung dieses neuen Typs von Trommelcoater fallen zwei Besonderheiten im Vergleich zu den herkömmlichen Geräten auf. Zum einen lässt sich die Trommelachse neigen, zum anderen besitzt er eine veränderte Luftführung, so dass die Luft durch das Tablettenbett geführt wird. Dieser Aspekt wird in Abbildung 1.5 deutlich. Durch die Anordnung der Sprühdüse im vorderen Teil der Trommel tritt eine Unterteilung in eine Sprüh- und Trocknungszone ein, wobei in der Sprühzone neben dem Sprühen gleichzeitig getrocknet wird, während in der Trocknungszone ausschließlich Trocknung stattfindet. Ein Vergleich des Verhältnisses von Länge und Durchmesser der Trommel ergibt, bei den herkömmlichen Geräten, Quotienten kleiner als eins, während das Verhältnis beim untersuchten Coater größer als eins ist. Daraus resultiert im Vergleich zu den herkömmlichen Geräten bei gleicher Chargengröße eine geringere Tablettenbetthöhe. Dadurch sinkt der Massedruck auf die unteren Schichten im Kernbett, was bei mechanisch empfindlichen Kernen von Vorteil sein kann. Die Übersicht 1.6 stellt die Besonderheiten des Gerätes zusammenfassend dar.

Bezüglich der Steuerung von Coatern kann man drei verschiedene Prinzipien – Zuluftregelung, Kernbettregelung und Abluftregelung – unterscheiden. Je nach Art der Regelung wird die entsprechende Temperatur konstant gehalten. Zum Zeitpunkt der Arbeit war das Gerät mit einer Zuluftregelung ausgestattet. Jeder Coatingversuch lässt sich in die einzelnen Prozessabschnitte Erwärmen, Coating (bis zu vier Einzelschritte sind möglich), Trocknen und Abkühlen unterteilen. Abbildung 1.7 gibt eine Übersicht über die einzelnen Prozessschritte mit ihren wichtigsten Parametern im Automatikbetrieb wieder.

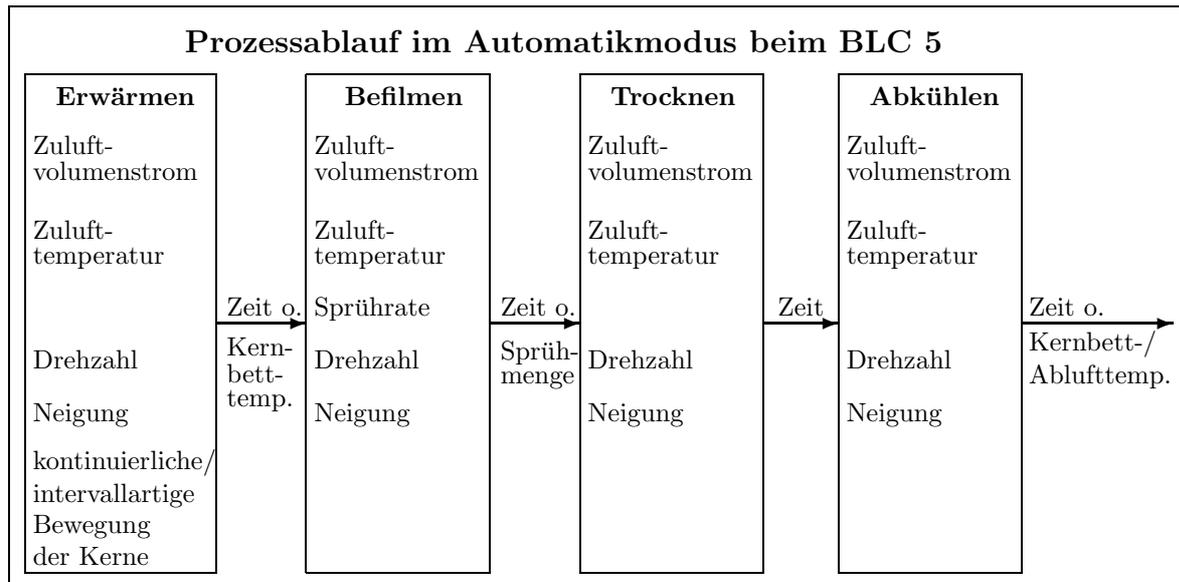


Abbildung 1.7: Übersicht über die einzelnen Prozessschritte mit ihren wichtigsten Parametern im Automatikmodus

1.4 Zielstellung

Mit der Entwicklung dieses Laborcoaters (BLC 5) und der größerer Filmcoater gleicher Bauart durch die Firma L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH steht der pharmazeutischen Industrie ein weiterer Gerätetyp zum Befilmen von Tabletten zur Verfügung. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob trotz Änderung der Trommelgeometrie und der Luftführung das bisher bekannte Wissen auf dem Gebiet des Coatings angewendet werden kann und ob das neue Gerät Vorteile gegenüber den bisher verwendeten Geräten bietet. Der Fokus dieser Arbeit liegt im Wesentlichen auf dem ersten Teil der Frage, schließt aber die Untersuchung neuer Prozessparameter, wie zum Beispiel der Neigung der Rotationsachse mit ein. Ziel der Arbeit ist es jedoch nicht, einen Vergleich mit herkömmlichen Trommelcoatern anzustellen.

Der Coating-Prozess, der sich in die drei Grundoperationen Sprühen, Mischen und Trocknen unterteilen lässt, wird durch eine Vielzahl von unterschiedlichen Parametern

beeinflusst. Die Prozessparameter, die einen potentiellen Einfluss auf die Gleichmäßigkeit und Effizienz des Verfahrens haben, werden getrennt nach Grundoperationen untersucht. Mit Hilfe der am Laborgerät gewonnenen Erkenntnisse kann am Ende eine Prozessübertragung auf größere Geräte des gleichen Typs durchgeführt werden.

Nach einer ausführlichen Beschreibung der Instrumentierung und Kalibrierung der Messeinrichtungen am Bohle Lab-Coater BLC 5 sollen zuerst die Einflüsse von Sprührate und Zerstäubendruck am Modellsystem Wasser auf die Form und Größe des Sprühkegels sowie die Tropfengrößenverteilung untersucht werden. Eine Optimierung der Tropfengrößenverteilung kann erste Hinweise auf eine ideale Wahl der Parameter Sprührate und Zerstäubendruck liefern. Der für den Zerstäubendruck ermittelte Wert muss dann in praxisrelevanten Befilmungsversuchen hinsichtlich seines Einflusses auf die Qualität des Überzugs überprüft werden (Kapitel 3 - Sprühen).

Anhand von einfachen Mischversuchen wird der Einfluss der Parameter Drehzahl und Neigung auf die Durchmischung in der Trommel untersucht, bevor getestet werden kann, ob die Bestimmung der Kernbetttemperatur in Sprüh- und Trocknungszone bzw. ihrer Differenz zur Untersuchung der Durchmischung geeignet ist. Mit verschiedenen statistischen Versuchsplänen soll im Anschluss daran der Einfluss der Parameter Tablettenform und -größe, Chargengröße, Drehzahl und Neigung auf die Gleichmäßigkeit des Überzugs untersucht werden. Es schließt sich ein Vergleich der drei Methoden – einfache Mischversuche, Temperaturdifferenzmessung und Coatingversuche – an (Kapitel 4 - Mischen).

Um die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Prozessen in Hinblick auf die sich einstellende Kernbetttemperatur zu verstehen, soll in Zusammenarbeit mit Prof. Bauermann vom Fachbereich Ingenieurwissenschaften der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg ein physikalisches Modell entwickelt werden. Anhand von Beispielrechnungen und Vergleich mit den experimentellen Daten kann nach Aufstellung des Modells die Vorhersage für verschiedene Einstellungen (unterschiedliche Sprühraten und Volumenströme, kleine und große Drehzahlen und verschiedene Neigungswinkel) überprüft werden (Kapitel 5 - Trocknen). Nachdem die Zusammenhänge am Laborcoater untersucht sind, schließen sich einige Überlegungen und Versuche zur Übertragbarkeit der Prozessparameter Drehzahl, Neigung, Volumenstrom und Sprührate im Rahmen eines Scale-up an.

Zunächst sollen jedoch die Instrumentierung und die Kalibrierung des Bohle Laborcoaters näher beschrieben werden, da diese entscheidend für die späteren Versuche sind.

Kapitel 2

Instrumentierung und Kalibrierung

2.1 Grundlagen der Instrumentierung

Wie im vorherigen Kapitel (siehe Abbildung 1.1) aufgezeigt, gibt es eine Reihe von Parametern, die die Qualität des Filmüberzugs beeinflussen. Die Überwachung und Steuerung dieser Prozessparameter während des Befilmens leistet deshalb einen wichtigen Beitrag zur Produktion qualitativ hochwertiger Filmtabletten. Möglichkeiten zur Instrumentierung eines Coaters sind am Beispiel des Accela Cota vorgestellt worden [COLE et al. 1983]. Besonders wichtig waren den Autoren die Feuchten, die Temperaturen und der Volumenstrom der Zuluft bzw. Abluft sowie die Sprühdrehzahl, die Konzentration des Polymers in der Dispersion bzw. Lösung und die Trommeldrehzahl.

Eine Instrumentierung des Coaters zur Bestimmung wesentlicher Prozessparameter, wie Temperatur, Feuchte, Volumenstrom und Sprühdrehzahl, ist gerade für Versuchszwecke unerlässlich. Aus diesen Gründen wurde das Gerät vom Hersteller mit diversen Sensoren und Messgeräten ausgestattet. Die vorhandene Software erlaubt es, die Messwerte während eines Prozesses zu verfolgen und aufzuzeichnen. Um für alle durchgeführten Untersuchungen korrekte Messwerte zu gewährleisten, wurden sämtliche Sensoren, Fühler und Messgeräte vor Beginn der Versuche kalibriert. Von den Temperaturfühlern und den Feuchtesensoren wurden zusätzlich die Ansprechzeiten bestimmt. Eine Beschreibung der Funktionsprinzipien der Sensoren findet man in verschiedenen Standardwerken [HOCKE 1990a, HOCKE 1990b, VAUCK und MÜLLER 1994].

2.2 Messung der Temperatur

Neben den für die Steuerung wichtigen Pt-100-Widerstandsthermometern ist der Bohle Laborcoater mit drei Pt-100-Widerstandsthermometern als Messfühler ausgestattet. Diese sind für die Messung der Temperatur der erwärmten Zuluft, der Kernbetttemperatur sowie der Ablufttemperatur zuständig. Zusätzlich wird die Umgebungstemperatur der einströmenden Frischluft in Kombination mit deren Feuchte mittels kombinier-

ten Feuchte-/Temperatursensor gemessen. Die Temperatur wird dabei durch einen eingebauten Pt-100-Sensor der Klasse B bestimmt. Die Position der Temperaturfühler ist Abbildung 2.1 zu entnehmen. Bei der Kalibrierung entsprechend der auf Seite 102 beschriebenen Methode wurden nur die Pt-100-Widerstandsthermometer berücksichtigt, da die Angabe der Umgebungstemperatur bei den einzelnen Versuchen zusätzlich durch ein externes Thermometer kontrolliert wurde. Die Ansprechzeit (t_{90}) der Sensoren beträgt laut Herstellerangaben in Luft 14,0 s und in Wasser 1,30 s [ROSEMOUNT GMBH]. Eine Bestimmung der Ansprechzeiten nach DIN-Vorschrift [DIN EN 60751, 1996] war aufgrund des dort geforderten komplexen Versuchsaufbaus nicht möglich. Sie wurden statt dessen in Anlehnung an eine Dissertation [WÖSTHEINRICH 2000] nach der Vorschrift auf Seite 103 bestimmt. Für die Erwärmung von 25 °C auf 50 °C in strömender Luft wurde eine t_{90} -Zeit von 54 s und für die anschließende Abkühlung auf 25 °C von 3 min 25 s ermittelt. Eine Ursache für die langsamere Abkühlung ist vermutlich die Messung in ruhender Luft. Auf die Angabe einer allgemeingültigen Kalibrierfunktion für die Pt-100-Widerstandsthermometer wird verzichtet, da ein Austausch der Sensoren im Verlaufe der Arbeiten am Gerät unerlässlich war. Aus diesem Grunde erfolgte vor jedem Versuchsplan eine Neukalibrierung der Pt-100-Temperaturfühler. Bei den in der Arbeit aufgeführten Temperaturen für Zuluft, Kernbett und Abluft handelt es sich um die am Gerät eingegebenen Werte. Die korrigierten Temperaturen sind sofern nötig in Klammern als Ist-Wert angegeben. Sämtliche Messwerte werden der Übersichtlichkeit halber nur in der korrigierten Form aufgeführt.

2.3 Messung der Luftfeuchtigkeit

Der Bohle Laborcoater ist vom Hersteller mit zwei kapazitiven Feuchtesensoren ausgestattet, deren Anordnung aus Abbildung 2.1 ersichtlich ist. Einer dieser Sensoren ist auf der Zuluftseite hinter dem ersten Filter eingebaut und misst die Feuchte der einströmenden Umgebungsluft, der andere befindet sich hinter dem Abluftfilter. Beide Feuchtesensoren weisen für den Messbereich von 5 bis 95% r.F. bei Temperaturen zwischen 10 °C und 40 °C eine Genauigkeit von $\pm 2\%$ r.F. auf. Bei den durchgeführten

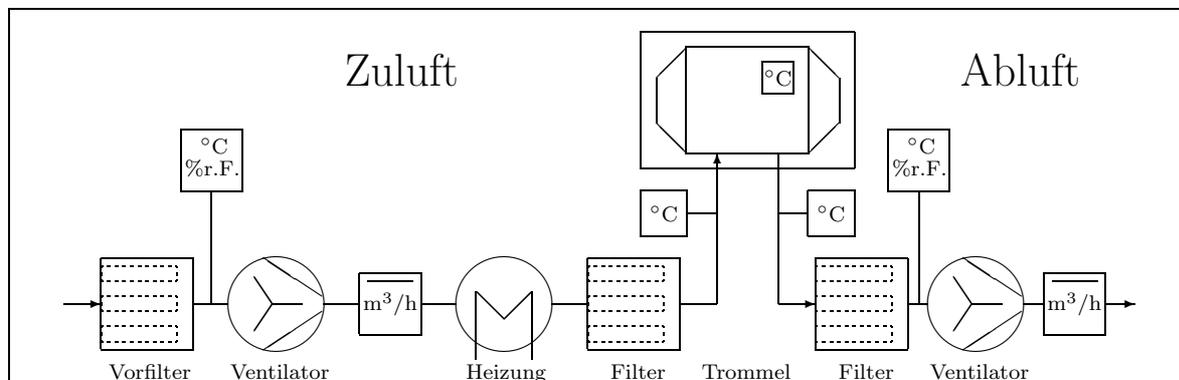


Abbildung 2.1: Schemazeichnung der Position der Sensoren

Versuchen lagen sowohl Umgebungs- als auch Ablufttemperatur in der Regel in diesem Bereich. Die Einstellzeit (t_{90}) der Sensoren beträgt laut Herstellerangaben 60 s [MELA, 1998]. Für den Wechsel zwischen 11,6±0,5% r.F. und 64,3% r.F. (bei 25 °C) und umgekehrt, wurden nach der Methode auf Seite 103 jedoch Zeiten zwischen 3 min 24 s und 9 min 36 s ermittelt. Die Kalibrierung der Feuchtesensoren nach den Angaben von Seite 102 ergab eine Übereinstimmung der Messwerte mit den Literaturdaten innerhalb der Toleranzgrenzen, wie dies aus Tabelle 2.1 ersichtlich ist. Es erfolgte deshalb keine Umrechnung der angezeigten relativen Feuchten.

Tabelle 2.1: Übersicht über die Ergebnisse der Kalibrierung der Feuchtesensoren

theoretische Feuchte [% r.F. bei 20 °C]	abgelesene Feuchte	
	der Umgebung [% r.F.]	der Abluft [% r.F.]
12,0	12,5...13,4	12,8...13,6
32,0	32,7...33,5	32,6...33,8
54,9	54,3...55,2	55,1...56,3
75,0	73,9...75,4	74,8...75,1
85,0	83,4...84,7	83,4...83,8

2.4 Messung des Volumenstromes

Zur Messung der Volumenströme ist der Filmcoater sowohl zuluft- als auch abluftseitig mit je einem Venturi-Rohr, das an einen Differenzdruckaufnehmer gekoppelt ist, ausgestattet. Die genaue Position der Venturi-Rohre im System ist Abbildung 2.1 zu entnehmen. Diese nach dem Venturi-Prinzip arbeitenden Volumenmessenrichtungen wurden mit Hilfe eines Flügelradanemometers durch die Firma L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH, Ennigerloh, nach der auf Seite 103 beschriebenen Methode kalibriert. Zur Umrechnung der Normvolumenströme der Zu- und Abluft werden die in Tabelle 2.2 angegebenen Kalibriergeraden benutzt.

2.5 Messung der Sprütrate und der Dichte der Sprühdispersion

Die Sprütrate der Düse hängt in erster Linie von der Förderleistung der Pumpe ab. Bei der vorhandenen Schlauchquetschpumpe ist die Förderleistung von der Drehzahl der Pumpe abhängig. Beim Bohle Laborcoater wird die Förderleistung der Pumpe durch einen Massenstromsensor, der nach dem Coriolis-Prinzip arbeitet, kontrolliert und gegebenenfalls über die Drehzahl der Pumpe dem Sollwert angeglichen. Der Massenstromsensor besitzt bei der Bestimmung des Massedurchflusses von Flüssigkeiten eine Messunsicherheit die nach Gleichung (2.1) berechnet werden kann. Die Messunsicherheit bei der Dichtebestimmung beträgt $\pm 0,5 \text{ kg/m}^3$. Eine Kalibrierung der Sprühra-

Tabelle 2.2: Übersicht über die Ergebnisse der Kalibrierung

Messgröße	Kalibrierfunktion	Bestimmtheitsmaß
Zuluftvolumenstrom [Nm ³ /h]	$y = 0,8722 x + 4,6413$	0,9925
Abluftvolumenstrom [Nm ³ /h]	$y = 0,8718 x + 6,9463$	0,9916
Sprührate [g/min]	$y = 1,0110 x - 0,9594$	0,9998
Dichte [g/cm ³]	$y = 1,0028 x - 0,003$	0,9985
Drehzahl [UpM]	$y = 1,0065 x + 0,7876$	0,9996

te beinhaltet deshalb eine Überprüfung des Gesamtsystems Schlauchquetschpumpe-Massenstromsensor. Es konnte mit Hilfe der auf Seite 104 beschriebenen Methode, die in Tabelle 2.2 angegebene Kalibriergerade ermittelt werden.

$$\text{Messunsicherheit} = \pm 0,10\% + \frac{0,002 \text{ kg/h}}{\text{Flussrate}[\text{kg/h}]} 100\% \quad (2.1)$$

Die Anzeige für die Dichte der Sprühdispersionen wurde mit Hilfe von Ethanol-Wasser- bzw. Glycerin-Wasser-Mischungen überprüft (siehe Seite 104). Wie die Kalibriergerade in Tabelle 2.2 zeigt, wird die Dichte mit ausreichender Genauigkeit angezeigt.

2.6 Messung der Trommeldrehzahl

Eine Überprüfung der Trommeldrehzahl war für einige Versuche von Interesse, da ihr Einfluss auf verschiedene abhängige Variablen, wie z.B. die Gleichförmigkeit des Überzugs, untersucht werden sollte. Durch Anwendung der auf Seite 104 beschriebenen Methode wurde die in Tabelle 2.2 angegebene Kalibriergerade ermittelt.

Kapitel 3

Sprühen

3.1 Literaturübersicht

Die Grundoperation Sprühen lässt sich in verschiedene Teilprozesse (Abbildung 3.1) unterteilen, von denen die Ausbildung der Tropfen am Anfang steht. Versprüht werden können die Zubereitungen zum Beispiel mit Ein- oder Zweistoffdüsen sowie mit Rotationszerstäubern [ANDERSON und SAKR 1966]. Die Vor- und Nachteile der beiden erstgenannten Düsentypen hinsichtlich Produktqualität und Störanfälligkeit sind in einigen Publikationen dargestellt worden [LEHMANN 1972, FLAIG 1983, BAUER et al. 1988].

Bei der im Bohle Laborcoater eingebauten Düse handelt es sich um eine Zweistoffdüse des Typs Walther Pilot WA 50 mit Breitstrahlkopf. Der Aufbau der Düse ist schematisch in Abbildung 3.2 dargestellt. Der Öffnungsdurchmesser der Düse beträgt 0,5 mm. Das Versprühen von Flüssigkeiten mittels Zweistoffdüsen kann als kinematischer Zerkleinerungsvorgang aufgefasst werden. Das heißt, es sind hohe Relativgeschwindigkeiten zwischen Gas und Flüssigkeit erforderlich, denn erst wenn die Druckschwankungen des turbulenten Strömungsfelds die Grenzflächenspannung der Flüssigkeit überwinden, kann ein Aufreißen der Flüssigkeitsoberfläche und damit ein Versprühen eintreten [VAUCK und MÜLLER 1994].

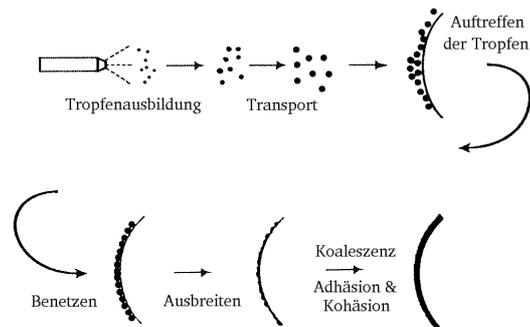


Abbildung 3.1: Teilprozesse der Grundoperation Sprühen [COLE et al. 1995, modifiziert]

Eine Vielzahl von Parametern besitzt einen Einfluss auf die entstehende Tropfengröße und deren statistische Verteilung. Einige empirisch gefundene Zusammenhänge zwischen den Parametern und der Tropfengrößenverteilung sind in „Grundoperationen chemischer Verfahrenstechnik“ [VAUCK und MÜLLER 1994] dargestellt. So nimmt zum

Beispiel der mittlere Tropfendurchmesser mit steigendem Verdünnungsdruck, abnehmender Düsenöffnung, abnehmender Zähigkeit und Oberflächenspannung sowie zunehmender Dichte der Flüssigkeit ab. Mit abnehmender Zähigkeit der Flüssigkeit und abnehmender Düsenöffnung wird das Tropfengrößenspektrum enger.

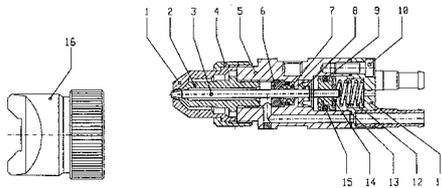


Abbildung 3.2: Schematischer Aufbau der Düse [WALTHER GMBH]

Die Tropfengröße an der Düsenöffnung, von der Oberflächenspannung, der Dichte und der Viskosität der Flüssigkeit abhängen. Bei gleicher zu zerstäubender Dispersion ist die am Austritt der Düse entstehende Tropfengröße von den Prozessparametern Sprühdichte und Zerstäubungsdruck abhängig, da sie die Relativgeschwindigkeit und das Volumenverhältnis zwischen Luft und Flüssigkeit an der Düsenöffnung beeinflussen. Neben der entstehenden Tropfengrößenverteilung hat die Geschwindigkeit der Tropfen und der Sprühkegelwinkel bzw. die Größe der besprühten Fläche einen Einfluss auf das Coating-Ergebnis. Aus diesem Grund gibt es verschiedene Untersuchungen, die sich auf die Größe und Geschwindigkeit der Tropfen, den Sprühkegelwinkel oder die Filmeigenschaften beziehen.

Juslin et al. zeigten in ihren Untersuchungen an einer Schlick-Düse, dass mit zunehmendem Zerstäubungsdruck der Anteil an kleinen Tropfen zunimmt, der Sprühkegelwinkel und damit die besprühte Fläche aber abnehmen. Eine Änderung der Sprühdichte führte den Untersuchungen zufolge nicht zu einer Änderung des Tropfendurchmessers, allerdings kam es mit zunehmender Sprühdichte zu einer Verbreiterung der Tröpfchengrößenverteilung [JUSLIN et al. 1995a, JUSLIN et al. 1995b]. Ähnliche Ergebnisse lieferte auch eine andere Studie [SCATTERGOOD et al. 2000]. In dieser waren verschiedene Düsentypen eingeschlossen, bei denen neben dem Zerstäubungsdruck der Breitstrahlwinkel getrennt eingestellt werden konnte. Mit zunehmendem Zerstäubungsdruck konnten sie ebenfalls eine Abnahme der Tröpfchengröße beobachten, wobei der Effekt von der verwendeten Düsenart abhängig war. Eine Erhöhung des Breitstrahlwinkels führte bei der untersuchten Binks-Düse zu einer Abnahme der Tropfengröße. Gleichzeitig nahm auch der Sprühkegelwinkel zu. In vier verschiedenen Coating-Versuchen im Rahmen der Studie konnte gezeigt werden, dass die Gleichmäßigkeit des Überzugs mit der Größe der besprühten Fläche und damit dem Breitstrahlwinkel zunimmt. Dass der Zerstäubungsdruck ein wesentlicher Prozessparameter bei der Tropfenausbildung und der entstehenden Tropfengrößenverteilung ist, belegen auch die Ergebnisse anderer Arbeiten [ARWIDSSON et al. 1991, KINSEY und SCATTERGOOD 2001].

Nach der Ausbildung der Tropfen bewegen sich diese in Richtung auf das Tablettenbett zu, wobei sich die ursprüngliche Tröpfchengrößenverteilung durch die verschie-

In diesem Zusammenhang wurde von Nukiya und Tanasawa (1939) eine Gleichung für die Vorhersage der Tropfengröße bei pneumatischer Zerstäubung ermittelt [COLE et al. 1995, in modifizierter Form]. Sie gibt an, dass der Tropfendurchmesser in Form des mittleren oberflächengleichen Durchmessers einer Kugel, im Englischen als surface mean diameter bezeichnet, von der Relativgeschwindigkeit und dem Volumenverhältnis zwischen Luft und Flüssigkeit

densten Prozesse verändern kann. Die Änderung der Tropfengrößenverteilung hängt in erster Linie von der Ausgangsgröße der Tropfen und deren Geschwindigkeit ab. Sind die durch die Düse erzeugten Tropfen sehr klein, zum Beispiel durch einen hohen Breitstrahl Druck, so besitzen sie eine große Verdunstungsfläche. Die damit eintretenden Sprühtrocknungseffekte können zu einer Reihe von Qualitätsmängeln des Überzugs führen. Vesey und Fegely konnten eine Abnahme des Glanzes auf überzogenen Tabletten mit zunehmendem Abstand Düse-Tablettenbett und/oder zunehmendem Breitstrahl Druck beobachten, was sie auf Sprühtrocknungseffekte zurückführten [VESEY und FEGELY 1999]. Die gleichen Autoren konnten in derselben Studie nachweisen, dass eine Zunahme des Zerstäubedrucks (kleine Tropfendurchmesser) zu höheren Glanzwerten führt. Dies liegt ihrer Meinung nach an dem größeren Impuls des Tropfens, der zu einer Verkürzung der Zeit bis zum Auftreffen auf die Tablette und zu einer verbesserten Spreitung beiträgt. Durch gleichzeitige Messung von Tropfengröße und Geschwindigkeit mittels Aerometrics Phase Doppler Particle Size Analyzer konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Zerstäubdruck bei fast allen untersuchten Düsen die Geschwindigkeit der Tropfen zunimmt [SCATTERGOOD et al. 2000]. Mit zunehmendem Abstand von der Düse und zunehmendem Breitstrahl Druck nahm dagegen die Geschwindigkeit der Tropfen ab.

Dass eine höhere Geschwindigkeit der Tropfen beim Auftreffen auf die Tablettenoberfläche von Vorteil ist, zeigten Twitchell et al. anhand von Rauheitsmessungen an Tabletten, die mit variierenden Zerstäubdrücken und bei zwei verschiedenen Abständen zwischen Düse und Tablettenbett hergestellt wurden [TWITCHELL et al. 1995b]. Sie konnten in den Untersuchungen zeigen, dass die Rauigkeit des Films mit zunehmendem Zerstäubdruck und abnehmendem Abstand abnimmt. Von den gleichen Autoren stammt eine weitere Untersuchung, in der der Zerstäubdruck als sehr wichtiger Parameter in Hinblick auf die Eigenschaften des Überzugs dargestellt wird. Ein zu geringer Zerstäubdruck führt demnach leicht zur Verstopfung der Sprühdüse. Außerdem sind die entstehenden Tropfen sehr groß, so dass es leicht zu einer Überfeuchtung auf der Kernoberfläche kommen kann. Dies begünstigt das Verkleben der Tabletten und kann zur Kraterbildung führen. Ein zu groß gewählter Zerstäubdruck führt einerseits zu sehr kleinen Tropfen und damit zur Sprühtrocknung. Andererseits erhöht sich dadurch der Impuls des Tropfens. Damit sinkt die Transitzeit ab, was einer Sprühtrocknung entgegenwirkt. Der größere Impuls des Tropfens trägt auch zu einer verbesserten Spreitung bei. Damit erhöht sich die Verdunstungsfläche und die durch die schnellere Verdunstung induzierte innere Spannung im Film kann zum Abplatzen des Filmes [TWITCHELL et al. 1995c] aufgrund einer verminderten Haftung führen.

Aufgrund der vielfältig beschriebenen Einflüsse, die der Zerstäubdruck auf die Qualität des entstehenden Filmes hat, sollte in verschiedenen Coatingversuchen der Einfluss des Zerstäubdrucks auf die Qualität des Filmes untersucht werden. Um die Einflüsse besser beurteilen zu können, wurden zuerst Messungen des Sprühkegelwinkels und der Tropfengrößenverteilung in Abhängigkeit vom Zerstäubdruck und der Sprührate vorgenommen. Eine getrennte Wahl des Breitstrahl Drucks ist bei der untersuchten Walther Düse nicht möglich, so dass eine Änderung des Zerstäubdrucks gleichzeitig eine Änderung des Breitstrahl Drucks bewirkt.

3.2 Bestimmung des Sprühkegelwinkels

Scholz und Schulte schlagen vor, bei der Untersuchung von Zerstäubungsvorgängen im Sprühkegel eines Zerstäubers mit Verfahren zu beginnen, die großflächig über die Strömungsverhältnisse, wie Sprühkegelform, -ausdehnung und Tropfenströmungsrichtung im Sprühkegel Auskunft geben [SCHOLZ und SCHULTE 1995]. Ein solches Verfahren ist das Laser-Lichtschnitt-Verfahren, mit dem z. B. die instationäre Sprayausbreitung von Benzineinspritzventilen gemessen wurde [MÜNCH et al. 1996]. In angepasster Form kann es zur Visualisierung und Einstellung von Sprühkegeln bei Hochrotationszerstäubern verwendet werden, da es eine direkte Beobachtung der Sprühbild-dynamik und deren Abhängigkeit von den relevanten Prozessparametern ermöglicht [KLARE et al. 1996].

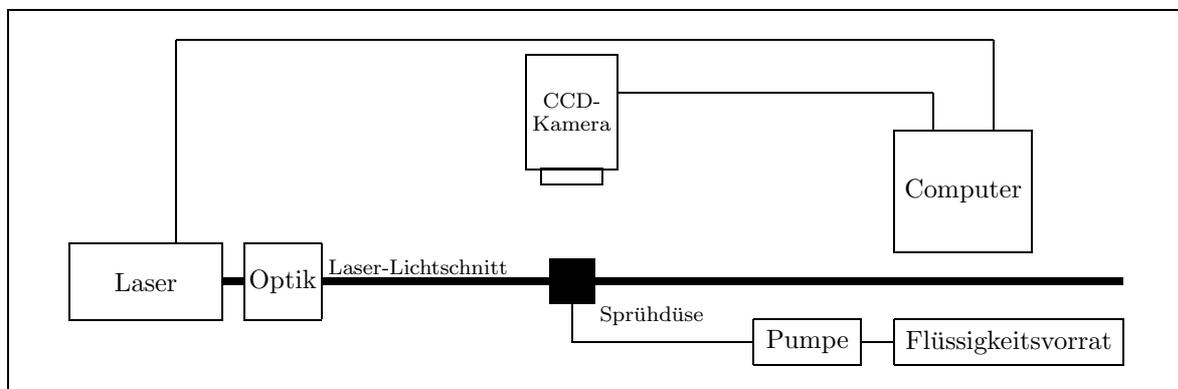


Abbildung 3.3: Versuchsaufbau des Laser-Lichtschnitt-Verfahrens

Dieses Verfahren konnte aufgrund einer Zusammenarbeit mit Herrn Bröder aus der Arbeitsgruppe von Prof. Sommerfeld, Fachbereich Ingenieurwissenschaften, Universität Halle-Wittenberg für die Beurteilung der Sprühkegelwinkel der Walther Pilot WA 50 Düse mit Breitstrahlkopf verwendet werden. Mit Hilfe eines Lasers und verschiedener Zylinderlinsen wird ein dünner Lichtschnitt erzeugt, der den Querschnitt des Sprühnebels beleuchtet. Das Streulicht kann mit einer CCD-Kamera in einem Winkel von 90° zur Sprühnebelachse aufgenommen werden. In Abbildung 3.3 ist der Aufbau dargestellt. Mit Hilfe des von Herrn Bröder programmierten Bildverarbeitungsprogramms kann das Bild nachbearbeitet werden, und man gewinnt anhand der Intensitätsverteilung Informationen über das Sprühbild. Wird das Sprühbild aus zwei senkrecht zueinander stehenden Perspektiven aufgenommen, so lassen sich aus den Intensitätsverteilungen die Werte für die kleine und große Halbachse (a und b) des Flachstrahls ableiten. Aus diesen Werten gewinnt man mit Kenntnis des Abstandes l zur Düse die beiden Winkel $\alpha_{\text{Düse}}$ und $\beta_{\text{Düse}}$, die die Größe des Sprühkegels beschreiben.

$$\alpha_{\text{Düse}} = 2 \arctan \left(\frac{a}{2l} \right) \quad (3.1)$$

$$\beta_{\text{Düse}} = 2 \arctan \left(\frac{b}{2l} \right) \quad (3.2)$$

Tabelle 3.1: Versuchsplan zur Bestimmung des Einflusses des Zerstäuberdrucks und der Sprühdrate auf die Winkel des Sprühkegels

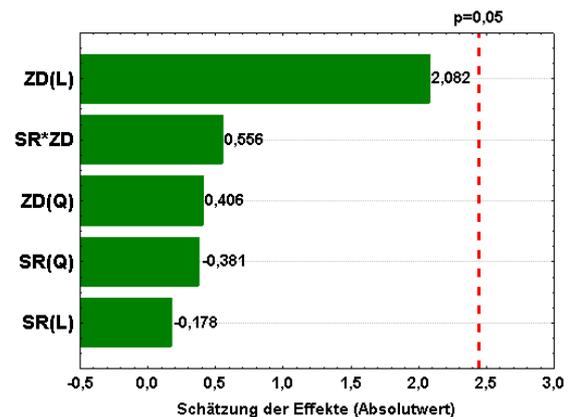
unabhängige Variablen	Niveau				
	-1	-1/3	0	+1/3	+1
ZD: Zerstäuberdruck [bar]	1,0	1,5		2,0	2,5
SR: Sprühdrate [g/min]	6,8		24,1		41,3

Unter Anwendung dieses Verfahrens (das genaue Vorgehen ist im Abschnitt A.3.1 beschrieben) wurde der Einfluss der Sprühdrate und des Zerstäuberdrucks auf die beiden Sprühkegelwinkel untersucht. Betrachtet wurde das Zentrum des Sprühkegels, in dem sich einer Arbeit von Twitchell (1990) [COLE et al. 1995, zitiert] zufolge bei Walther Pilot Düsen der Hauptanteil der Tropfen befindet. Der Versuchsplan ist in Tabelle 3.1 angegeben. Als Modellsubstanz für die beim Befilmen eingesetzten wässrigen Systeme wurde demineralisiertes Wasser verwendet.

Wie das Paretodiagramm (Abbildung 3.4) zeigt, wird der kleinere Sprühwinkel $\alpha_{\text{Düse}}$ weder durch die Sprühdrate noch durch den Zerstäuberdruck signifikant beeinflusst. Für die späteren Versuche bedeutet dies, dass unabhängig vom Zerstäuberdruck und von der Sprühdrate der Weg der Kerne durch den Bereich des Sprühkegels gleich bleibt.

Wie aus dem Paretodiagramm für den großen Sprühwinkel $\beta_{\text{Düse}}$ (Abbildung 3.5) ersichtlich ist, besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Zerstäuberdruck und dem großen Sprühwinkel. Mit zunehmendem Zerstäuberdruck wird die Sprühzone breiter. Bei großen Zerstäuberdrücken befinden sich demnach mehr Kerne in der Sprühzone. Der Einfluss der Sprühdrate ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nicht signifikant. Wie das Diagramm der angepassten Fläche (Abbildung 3.6) zeigt, ändert sich der große Sprühwinkel bei Änderung der Sprühdrate maximal um etwa 7° , während bei Änderung des Zerstäuberdrucks von 1,0 auf 2,5 bar der Winkel um 13° ansteigt. Der funktionelle Zusammenhang zwischen den kodierten Variablen der Sprühdrate, dem Zerstäuberdruck und dem großen Sprühkegelwinkel ist in der folgenden Gleichung angegeben:

$$\beta_{\text{Düse}} = 17,464 + 9,998ZD + 3,426ZD^2 + 1,095SR + 1,203SR^2 - 1,817SR ZD. \quad (3.3)$$

Abbildung 3.4: Paretodiagramm des kleinen Sprühwinkels ($R_{\text{korr.}}^2=0$)

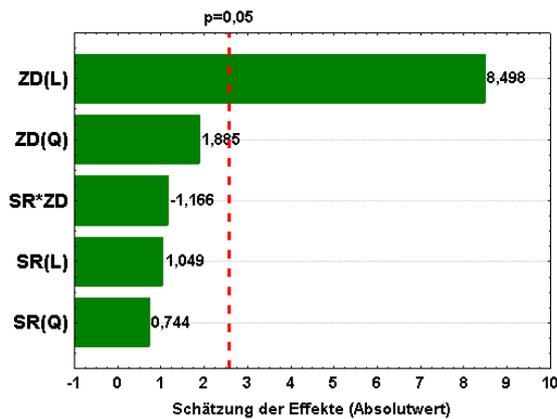


Abbildung 3.5: Pareto diagramm des großen Sprühwinkels ($R_{\text{kor.}}^2 = 0,90$)

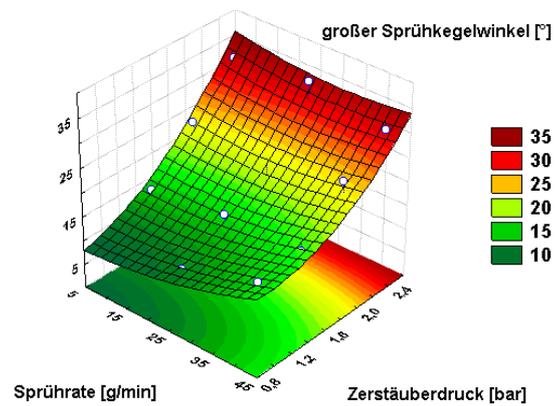


Abbildung 3.6: Diagramm der angepassten Fläche des großen Sprühwinkels

3.3 Bestimmung der Tröpfchengrößenverteilung

Für die Qualität des Filmes auf der Tablette ist in erster Linie die Tröpfchengrößenverteilung von Interesse. In der Literatur sind verschiedene Verfahren zu deren Bestimmung beschrieben. Cole et al. verwenden eine photographische Methode zur Messung der Tröpfchengröße [COLE et al. 1980]. In jüngeren Veröffentlichungen werden Verfahren, wie die Laser-Diffraktometrie und die Phasen-Doppler-Anemometrie eingesetzt. Letzteres besitzt den Vorteil, dass neben der Tropfengröße gleichzeitig die Geschwindigkeit der Tropfen gemessen werden kann. Es eignet sich deshalb zur Untersuchung von Sprays mit hoher Flüssigkeitsdichte [RUDOFF et al. 1994]. Eine Übersicht über diese und andere Verfahren zur Tropfengrößenbestimmung findet sich in der Literatur [SCHOLZ und SCHULTE 1995, HAIDN et al. 1996].

Für die Bestimmung der Größe der entstehenden Tropfen an der Walther Pilot WA 50 Düse wurde ein Malvern Droplet and Particle Sizer (Serie 2600c) mit einer Linse von 100 mm Brennweite benutzt. Mit dieser Linse können Tropfen im Bereich von 1,9 bis 188 μm erfasst werden. Der Versuchsaufbau ist schematisch in Abbildung 3.7 dargestellt. Die Düse war so ausgerichtet, dass im Abstand von 8 cm, dies entspricht dem

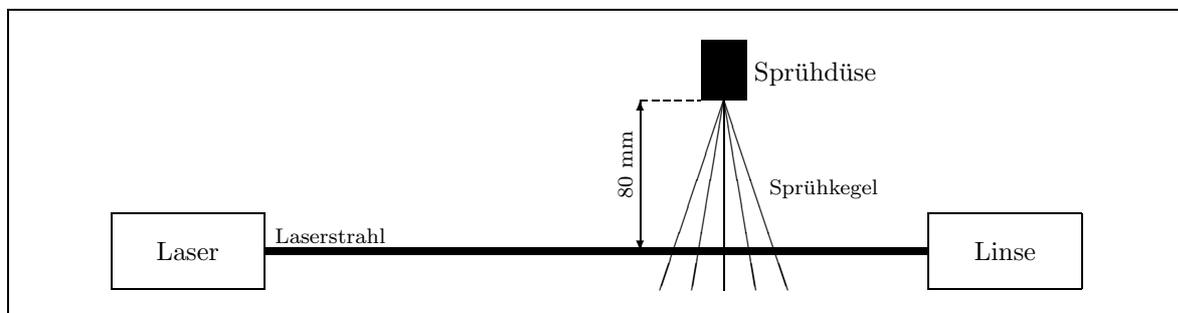


Abbildung 3.7: Versuchsaufbau der Laser-Diffraktometrie

Tabelle 3.2: Versuchsplan zur Bestimmung des Einflusses des Zerstäubedruckes und der Sprühdrate auf die Tropfengrößenverteilung

unabhängige Variablen	Niveau				
	-1	-1/3	0	+1/3	+1
ZD: Zerstäubedruck [bar]	0,5	1,0		1,5	2,0
SR: Sprühdrate [g/min]	5		12		19

mittleren Abstand von der Düse zum Tablettenbett beim Coating, entlang der großen Halbachse gemessen wurde. Um bei den gleichen Zerstäubedrucke, wie im nachfolgenden Coatingversuch Messungen durchführen zu können, wurde der Versuchsplan entsprechend Tabelle 3.2 modifiziert. Weitere Details zur Versuchsdurchführung finden sich im Abschnitt A.3.2.

Die Auswertung der Versuchsergebnisse vom Malvern-Gerät erfolgte durch Berechnung des Mittelwertes und der Varianz des Tropfendurchmessers aus der Häufigkeitsfunktion [KREYSZIG 1977, Berechnungsvorschrift]. Neben der mittleren Tropfengröße und der Breite der Verteilung, charakterisiert durch die Varianz, ist der Anteil sehr kleiner Tropfen für die Qualität des Überzugs und die Effizienz des Prozesses verantwortlich. Sehr kleine Tropfen können während der Passage von der Düse zum Tablettenbett große Mengen des Wassers abgeben, so dass sie nicht mehr in der Lage sind auf der Tablettenoberfläche zu spreiten, oder soviel Wasser verloren haben, dass sie zum Sprühverlust beitragen. Signorino gibt an, dass die Tropfen eine Mindestgröße von 6 bis 60 μm aufweisen sollten, um die Tablette zu befeuchten und darauf zu haften [SIGNORINO 1997]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt man, wenn man die Gleichung der Verdunstungszeit [COLE et al. 1995, Kapitel 7] nach dem Anfangsdurchmesser D_0 auflöst und davon ausgeht, dass der Tropfen vollständig verdunstet ($D_1 = 0 \mu\text{m}$). Gleichung (3.4) gibt die nach D_0 umgestellte Gleichung an. Die Verdunstungszeit lässt sich aus der Geschwindigkeit kleiner Tropfen (ca. 100 m/s) und dem Abstand von Düse zum Bett mit 0,08 m berechnen.

$$D_0 = \sqrt{\frac{8t\lambda\Delta T}{\Delta h_V \rho}} \quad (3.4)$$

Mit den folgenden repräsentativen Größen für einen Coating-Prozess

Verdunstungszeit t	0,0008 s
Wärmeleitfähigkeit von Wasser λ	0,6436 W/m K
Zulufttemperatur	50 °C
Ablufttemperatur	30 °C
Verdunstungswärme Δh_V	2095 kJ/kg
Dichte ρ	1000 kg/m ³

erhält man als Durchmesser:

$$D_0 \approx 6,3 \mu\text{m} \quad (3.5)$$

Für die Auswertung des Anteils an kleinen Tropfen wird aufgrund der Berechnung (Gleichung (3.5)) ein Tropfendurchmesser von $6,3 \mu\text{m}$ festgelegt.

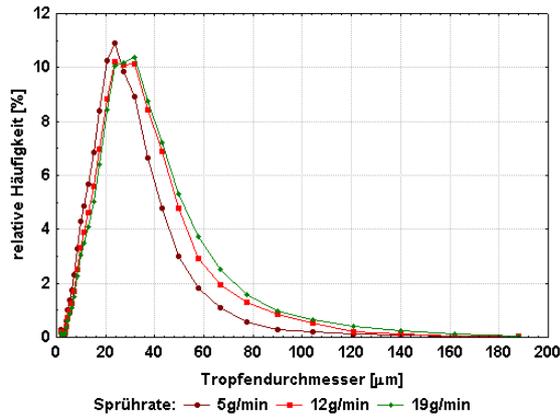


Abbildung 3.8: Histogramm des Tropfendurchmessers für einen Zerstäubendruck von 0,5 bar

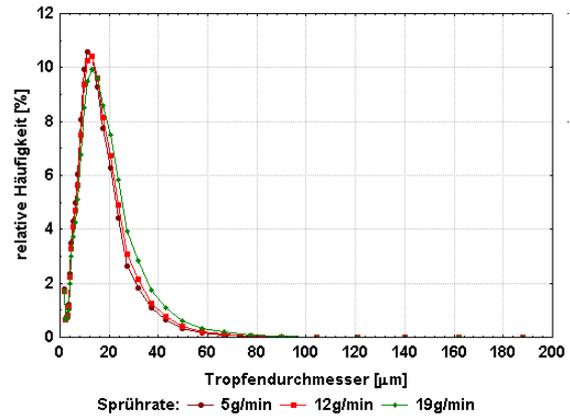


Abbildung 3.9: Histogramm des Tropfendurchmessers für einen Zerstäubendruck von 2,0 bar

Die Tropfengrößenverteilung des entstehenden Sprays wird im Folgenden anhand der drei Ausgangsgrößen arithmetischer Mittelwert und Varianz des Tropfendurchmessers sowie Anteil der Tropfen unter $6,3 \mu\text{m}$ beurteilt. Bereits die beiden Histogramme (Abbildungen 3.8 und 3.9) zeigen exemplarisch, welchen Einfluss die Sprühdichte und der Zerstäubendruck auf die Tropfengrößenverteilung haben. Mit zunehmendem Zerstäubendruck verschiebt sich die Verteilung zu kleineren Tröpfchengrößen und wird zudem enger. Die Sprühdichte scheint auf den ersten Blick nur die Breite der Verteilung zu beeinflussen. Diese wird mit steigender Sprühdichte breiter.

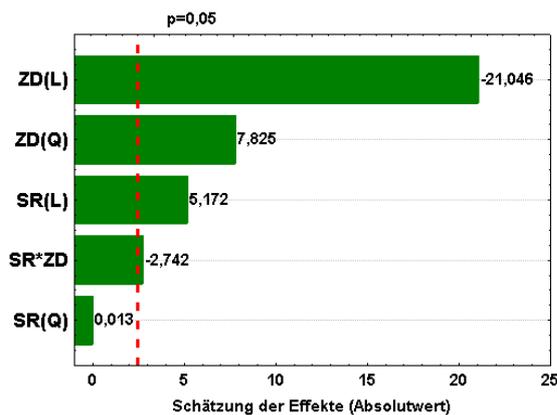


Abbildung 3.10: Paretodiagramm des arithmetischen Mittelwertes des Tropfendurchmessers ($R^2_{\text{kor.}}=0,98$)

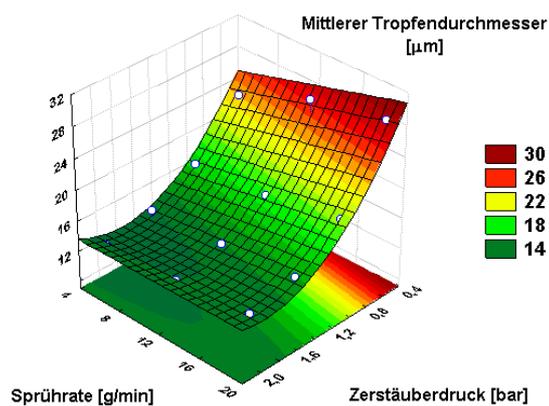


Abbildung 3.11: Diagramm der angepassten Fläche für den arithmetischen Mittelwert

Die statistische Auswertung der Daten zeigt, dass der Mittelwert des Tropfendurchmessers sowohl durch den Zerstäubendruck als auch von der Sprühdichte beeinflusst wird. Im

Pareto-Diagramm (Abbildung 3.10) sind die Effekte der Einflussgrößen auf den arithmetischen Mittelwert veranschaulicht. Demnach wird die Tropfengröße am stärksten durch den Zerstäubendruck beeinflusst. Mit zunehmendem Zerstäubendruck sinkt der Durchmesser der Tropfen (Abbildung 3.11). Neben dem linearen Einfluss des Zerstäubendruckes gibt es einen quadratischen Einfluss der gleichen Größe, einen linearen Einfluss der Sprühdrate und einen geringen Einfluss durch die Wechselwirkung beider Größen. Die gleichen Abhängigkeiten ergeben sich bei der Auswertung des Sauterdurchmessers oder des D50-Wertes. Als Regressionsgleichung für den arithmetischen Mittelwert des Tropfendurchmessers D_L ergibt sich für die kodierten Variablen von Sprühdrate und Zerstäubendruck die Gleichung

$$D_L = 15,461 - 6,369ZD + 3,971ZD^2 + 1,429SR + 0,006SR^2 - 1,016SR ZD. \quad (3.6)$$

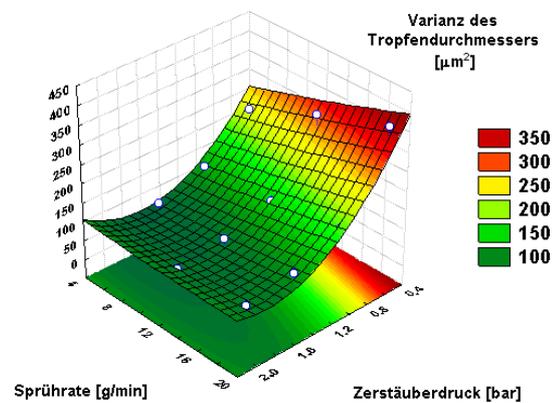
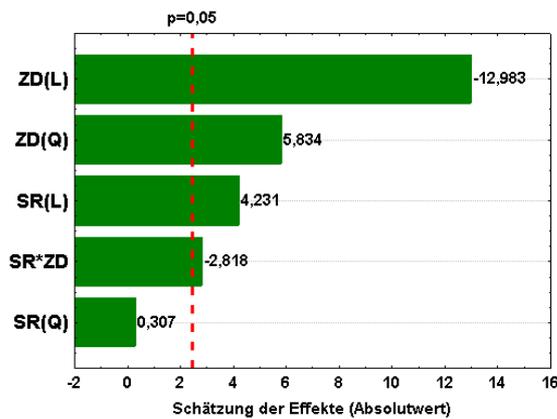


Abbildung 3.12: Pareto-Diagramm der Varianz des Tropfendurchmessers ($R_{\text{kor}}^2 = 0,95$)

Abbildung 3.13: Diagramm der angepassten Fläche der Varianz

Die Breite der Verteilung charakterisiert durch die Varianz des Tropfendurchmessers ist linear und quadratisch vom Zerstäubendruck abhängig. Darüber hinaus besteht ein linearer Zusammenhang mit der Sprühdrate, und auch die Wechselwirkung von Sprühdrate und Zerstäubendruck beeinflusst die Varianz. Wie aus dem Pareto-Diagramm (Abbildung 3.12) und dem Diagramm für die angepasste Fläche (Abbildung 3.13) ersichtlich ist, sinkt die Varianz des Tropfendurchmessers mit zunehmendem Zerstäubendruck und abnehmender Sprühdrate. Der Einfluss der Sprühdrate ist bei kleineren Zerstäubendrücken größer. Als Regressionsgleichung für die Varianz des Tropfendurchmessers $s_{D_L}^2$ ergibt sich für die kodierten Variablen von Sprühdrate und Zerstäubendruck die Gleichung

$$s_{D_L}^2 = 103,431 - 103,235ZD + 77,794ZD^2 + 30,713SR + 3,863SR^2 - 27,443SR ZD. \quad (3.7)$$

Aus den bisherigen Zusammenhängen lässt sich ableiten, dass ein möglichst hoher Zerstäubendruck vorteilhaft ist, da er kleine Tropfen in enger Verteilung produzieren kann. Wie bereits am Anfang des Abschnittes erwähnt, sollten die Tropfen eine bestimmte Mindestgröße aufweisen. Im Folgenden soll deshalb der Einfluss der Sprühdrate

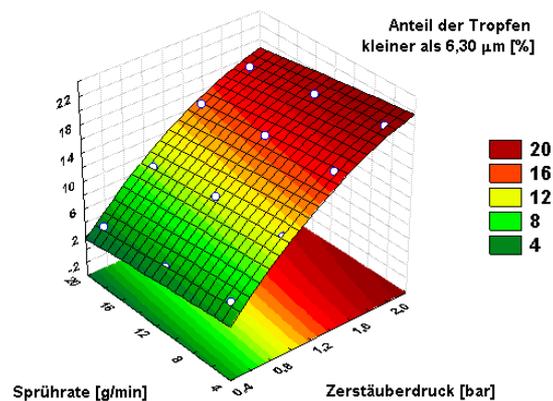
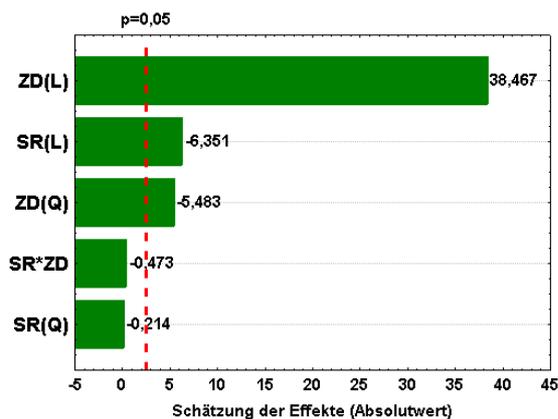


Abbildung 3.14: Pareto diagramm für den Anteil kleiner Tropfen ($R_{\text{kor.}}^2 = 0,99$)

Abbildung 3.15: Diagramm der angepassten Fläche für den Anteil kleiner Tropfen

und des Zerstäubendruckes auf den Anteil der Tropfen unter $6,3 \mu\text{m}$ ($w_{<6,3\mu\text{m}}$) untersucht werden. Wie im Pareto diagramm (Abbildung 3.14) ersichtlich ist, hängt der Anteil dieser Tropfen in erster Linie vom Zerstäubendruck ab. Zusätzlich wird er durch die Sprühdrate beeinflusst. Der Zerstäubendruck hat einen linearen und quadratischen Effekt und die Sprühdrate einen linearen Effekt auf den Anteil der Tropfen mit einem Durchmesser kleiner als $6,3 \mu\text{m}$. Im Diagramm der angepassten Fläche (Abbildung 3.15) fällt auf, dass mit zunehmendem Zerstäubendruck der Anteil der kleinen Tropfen stark zunimmt. Für die kodierten Variablen der Sprühdrate SR und des Zerstäubendruckes ZD ergibt sich der folgende Zusammenhang:

$$w_{<6,3\mu\text{m}} = 13,604 + 7,523ZD - 1,798ZD^2 - 1,134SR - 0,067SR^2 - 0,113SR ZD. \quad (3.8)$$

Aus den Ergebnissen zur Tropfengrößenverteilung lassen sich folgende Verallgemeinerungen ableiten:

- Mit zunehmendem Zerstäubendruck nimmt die mittlere Tropfengröße und die Breite der Tropfengrößenverteilung ab. Allerdings nimmt damit der Anteil der sehr kleinen Tropfen ($<6,3 \mu\text{m}$) zu.
- Mit zunehmender Sprühdrate werden die Tropfen größer und ihre Verteilung breiter. Gleichzeitig nimmt der Anteil der Tropfen unter $6,3 \mu\text{m}$ ab.

Um unter diesen Gesichtspunkten die idealen Zerstäubungsbedingungen zu ermitteln, wurde eine gleichzeitige Optimierung der Prozessparameter in Hinblick auf die Tropfengrößenverteilung durchgeführt. Ziel der Optimierung war es, den arithmetischen Mittelwert und die Varianz des Tropfendurchmessers sowie den Anteil sehr kleiner Tropfen zu minimieren. Abbildung 3.16 gibt die Ergebnisse der Optimierung graphisch wieder. Die gewählten Wunschfunktionen sind für die einzelnen Ausgangsgrößen rechts dargestellt. Als ideale Prozessparameter erweisen sich unter den gewählten Bedingungen ein Zerstäubendruck von etwa $1,0 \text{ bar}$ und eine Sprühdrate von 5 g/min . Die Gesamterwünschtheit beträgt für diese Wahl an Parametern $0,583$. Es ergibt sich eine

Tropfengrößenverteilung mit $D_L = 15,37 \mu\text{m}$, $s_{D_L}^2 = 96,48 \mu\text{m}^2$ und $w_{<6,3\mu\text{m}} = 12,95 \%$. Bei der Beurteilung der Optimierung muss man berücksichtigen, dass die Daten auf

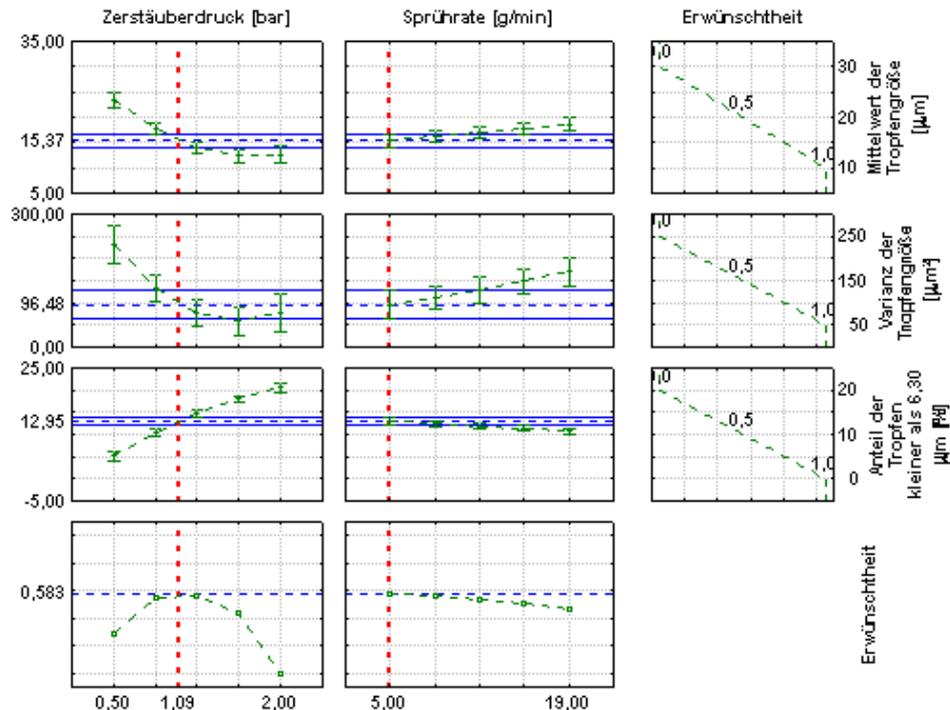


Abbildung 3.16: Wirkungsprofile

einer Zerstäubung von Wasser beruhen und bei der Zerstäubung höher viskoser Zubereitungen unter den genannten Prozessbedingungen die Tropfengröße zunimmt. Aus praktischer Sicht kann bei der Zerstäubung von viskoserer Zubereitungen, deshalb ein höherer Zerstäubendruck sinnvoll sein.

3.4 Einfluss des Zerstäubendrucks auf die Gleichförmigkeit des Überzugs

Nach der Beurteilung des Einflusses des Zerstäubendrucks und der Sprührate auf die Sprühkegelwinkel und Tropfengrößenverteilung soll der Einfluss des Zerstäubendrucks auf die Gleichförmigkeit des Filmüberzugs unter Prozessbedingungen betrachtet werden. Dazu wurden runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm mit der gleichen Zubereitung bei vier verschiedenen Zerstäubendrücken zwischen 0,5 und 2,0 bar magensaftresistent überzogen. Während des Coatings blieben alle anderen Parameter konstant. Angaben zur verwendeten Rezeptur, zu den Prozessparametern und zu sämtlichen Untersuchungen finden sich im Abschnitt A.3.3. Als Qualitätsparameter zur Beurteilung der Gleichmäßigkeit des Filmes wurden die Verteilung der Tablettenmassen ($n=1000$), die Verteilung der Filmstärke ($n=50$) sowie die Varianz der Filmstärke

innerhalb einer Tablette ($n=10$), die Mindestpolymermenge und die Quellzahl herangezogen. Zur Ermittlung eines geeigneten Zerstäuberdruks für spätere Versuche wurde zusätzlich die Coating-Effizienz, auch als Coating-Prozess-Effizienz (*CPE*) bezeichnet, ermittelt. Da in den meisten Berechnungsvorschriften für die Coating-Prozess-Effizienz (Gleichung (3.9) nach [VESEY und FEGELY 1999]) ein Probenzug nicht berücksichtigt wird, musste eine andere Methode zur Berechnung gewählt werden.

$$CPE = \left[\frac{ug_a}{ug_t} \right] 100\% \quad (3.9)$$

mit ug_a – tatsächliche Massenzunahme

ug_t – theoretische Massenzunahme

In Anlehnung an Silva et al. ließe sich die Coating-Effizienz durch Korrektur der Probenahme aus den Mittelwerten der Tablettenmasse $m_{p(i)}$ der einzelnen Proben und der Anzahl der Tabletten $n_{(i)}$ zu diesem Zeitpunkt nach der Gleichung (3.10) berechnen [SILVA et al. 2001]. $m_{p(0)}$ ist der Mittelwert der Kernmasse, $n_{(0)}$ die Anzahl der Ausgangskerne, N die Anzahl der Probenzüge und ug_t der theoretische Massenzuwachs pro Tablette.

$$CPE = \left[\frac{ug_p}{ug_t} \right] 100\% \quad (3.10)$$

$$\text{mit } ug_p = \frac{1}{n_{(0)}} \sum_{i=1}^N (m_{p(i)} - m_{p(i-1)}) n_{(i)}$$

Diese Methode ist stark von den Messwerten der Zwischenproben abhängig, da diese unmittelbar in die Berechnung eingehen. Um diese Fehler zu vermeiden, wurde wie folgt vorgegangen. Aus dem Feststoffanteil in der Lösung m_{FS} , der Anzahl der Probenahmen N (die in gleichen Abständen erfolgten) und der Anzahl der Tabletten zu jedem Zeitpunkt $n_{(i)}$ konnte unter Berücksichtigung der Tablettenoberfläche A_O der Massenzuwachs m_t/A_O in mg pro cm^2 nach Gleichung (3.11) berechnet werden. Der praktisch ermittelte Massenzuwachs m_p/A_O ergibt sich nach Gleichung (3.12) aus dem Mittelwert der Masse eines Kerns $m_{p(0)}$ und dem Mittelwert der Masse einer Filmtablette $m_{p(i)}$ zum Zeitpunkt i . Die Coating-Effizienz *CPE* ergibt sich nach der Gleichung (3.13) aus dem Anstieg k im $m_p/A_O(m_t/A_O)$ -Diagramm. Durch Verwendung des Anstieges wurden die Messwerte der Zwischenproben nicht so stark gewichtet wie bei der Methode nach Silva et al.. Nähere Angaben zu den verwendeten Materialien, zu den gewählten Prozessparametern und den sich anschließenden Untersuchungen finden sich im Abschnitt A.3.3 im Anhang.

$$m_t/A_O = \frac{m_{FS}}{N n_{(i)} A_O} \quad (3.11)$$

$$m_p/A_O = \frac{m_{p(i)} - m_{p(0)}}{A_O} \quad (3.12)$$

$$CPE = k \cdot 100\% \quad (3.13)$$

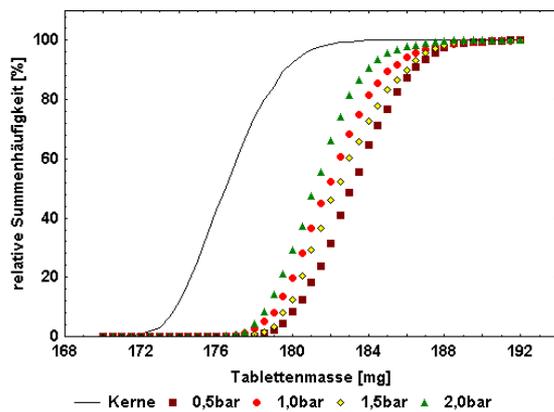
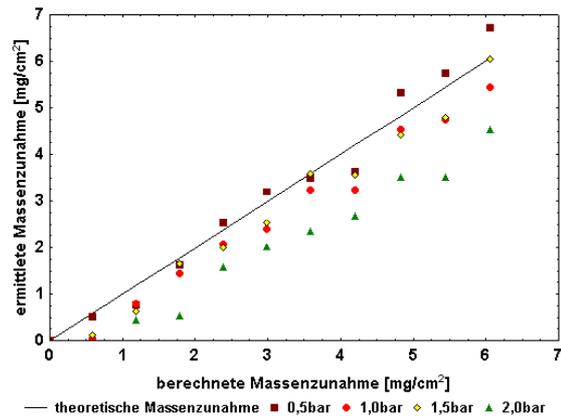


Abbildung 3.17: Massenverteilung der Tabletten

Abbildung 3.18: Massenzuwachs der Tabletten ($m_p/A_0(m_t/A_0)$ -Diagramm)

Die Varianzen der Massen aller Tabletten, die mit einem Zerstäubedruck zwischen 0,5 und 2,0 bar hergestellt wurden, sind mit der Varianz der Kerne vergleichbar ($p > 0,01$). Im Gegensatz dazu unterscheidet sich der Mittelwert der Masse der Filmtabletten jeweils signifikant von der Masse der Kerne ($p < 0,01$; Tabelle 3.3). In Abbildung 3.17 ist die Verteilung der Masse der Filmtabletten und Kerne dargestellt. Da die Varianzen vergleichbar sind, besitzen die Kurven ähnliche Anstiege. Im Gegensatz dazu unterscheidet sich die Masse der Filmtabletten wie oben erwähnt. Es ist zu erkennen, dass die mittlere Tablettenmasse mit abnehmendem Zerstäubedruck zunimmt. Eine Ursache dafür ist der größere Sprühverlust und die damit verbundene geringere Coating-Effizienz, bei höheren Zerstäubedrücken (Tabelle 3.3). Abbildung 3.18 zeigt die Zunahme der mittleren Tablettenmasse im Verlaufe des Coatingprozesses. Ein kleinerer Anstieg der Regressionsgeraden ist mit einer geringeren Coating-Effizienz und damit einem höheren Sprühverlust verbunden. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis steht die Tatsache, dass nach dem Coatingversuch mit 0,5 bar die Trommelwand und die Schikanen nur leicht verschmutzt waren. Der Anstieg der Regressionsgeraden sinkt mit steigendem Zerstäubedruck und zeigt damit eine Zunahme des Sprühverlustes an. Die größte Verschmutzung wurde an den Schikanen und der Trommelwand nach dem Coatingversuch mit 2,0 bar festgestellt.

Tabelle 3.3: Übersicht über die Abhängigkeit der Tablettenmasse (Mittelwert und Varianz) und der Coating-Effizienz CPE vom Zerstäubedruck

Zerstäubedruck [bar]	mittlere Tablettenmasse [mg]	Varianz der Tablettenmasse [mg^2]	CPE [%]
2,0	181,30	4,29	67,6
1,5	182,66	5,69	91,7
1,0	182,08	5,64	87,1
0,5	183,27	5,47	100,0
Kerne	176,66	4,95	—

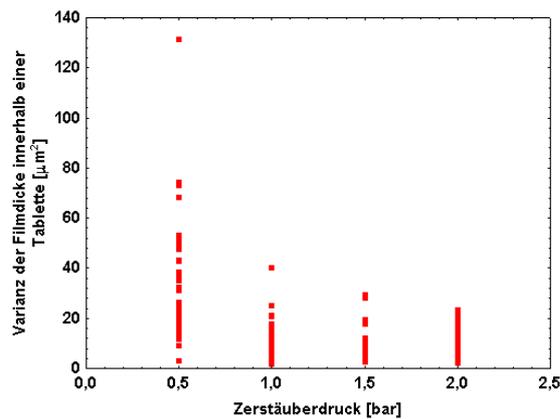


Abbildung 3.19: Varianz der Filmdicke innerhalb einer Tablette

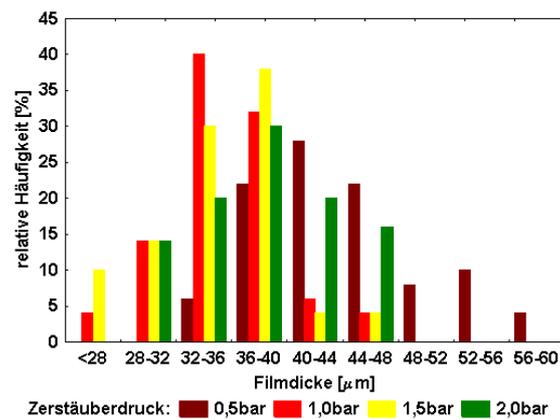


Abbildung 3.20: Verteilung der Filmdicke

In Abbildung 3.19 ist die Varianz der Filmdicke innerhalb einer Tablette gegenüber dem Zerstäubedruck aufgetragen. Die Varianz für jede der 50 Tabletten wurde individuell aus 10 verschiedenen Messungen auf der Oberfläche dieser Tablette berechnet. Das Diagramm zeigt, dass die Varianz der Filmdicke mit zunehmendem Zerstäubedruck sinkt, was auf die kleinere Tröpfchengröße bei höheren Zerstäubedrücker zurückzuführen ist. Der Zusammenhang zwischen Zerstäubedruck und mittlerem Tropfendurchmesser konnte bereits für verschiedene Düsen und Sprühdichten nachgewiesen werden [SCATTERGOOD et al. 2000]. Abbildung 3.20 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Filmdicke in Abhängigkeit vom Zerstäubedruck. Die Breite der Häufigkeitsverteilung der Filmdicke der mit Zerstäubedrücker von 1,0 bis 2,0 bar hergestellten Filmtabletten ist gleich ($p > 0,05$; Tabelle 3.4). Im Gegensatz dazu unterscheidet sich die mittlere Filmdicke der mit 2,0 bar hergestellten Filmtabletten von denen, die mit 1,0 oder 1,5 bar hergestellt wurden ($p < 0,05$), die untereinander wiederum gleich sind ($p > 0,05$; Tabelle 3.4). Des Weiteren weisen die mit 0,5 bar hergestellten Filmtabletten einen größeren Mittelwert und eine breitere Verteilung der Filmdicke aufgrund der Zunahme der Tropfengröße und der Breite ihrer Verteilung bei niedrigen Zerstäubedrücker auf. Eine Änderung der Tröpfchengrößenverteilung wurde bereits für Schlick-Düsen und wässrige Lösungen von HPMC E5 publiziert [COLE et al. 1995] und ergibt sich auch aus den Ergebnissen im Abschnitt 3.3.

Tabelle 3.4: Übersicht über die Abhängigkeit der Filmdicke (Mittelwert und Varianz) und der Mindestpolymermenge vom Zerstäubedruck

Zerstäubedruck [bar]	Mittelwert der Filmdicke [μm]	Varianz der Filmdicke [μm^2]	Mindestpolymermenge [mg/cm^2]
2,0	37,9	27,3	3,7
1,5	35,0	23,6	2,1
1,0	35,3	20,5	1,6
0,5	44,5	41,5	1,6

Tabelle 3.4 gibt die Ergebnisse der Bestimmung der Mindestpolymermenge, des Mittelwertes und der Varianz der Filmdicke innerhalb der Charge wieder. Die mit 2,0 bar hergestellten Filmtabletten zeigen eine höhere Filmdicke im Vergleich zu denen bei 1,0 oder 1,5 bar. Die Verwendung hoher Zerstäubdrücke führt, wie im Abschnitt 3.3 gezeigt, zur Ausbildung sehr kleiner Tropfen. Dadurch vergrößert sich die für die Verdunstung zur Verfügung stehende Oberfläche der Tropfen derart, dass während der Passage der Tropfen zum Substrat Sprühtrocknung möglich wird. Diese sprühgetrockneten Tropfen können Luft mit in den Film einschließen und damit die Dichte desselbigen ändern [TWITCHELL et al. 1995a]. Eine Änderung der Filmdichte kann ebenfalls auftreten, wenn die Spreitung und Koaleszenz der Tropfen auf der Oberfläche ungenügend ist. Dies ist bei kleinen Zerstäubdrücken der Fall, da hier der Impuls mit dem die Tropfen auf die Oberfläche auftreffen zu gering ist. Die große Filmdicke der mit 0,5 bar hergestellten Tabletten lässt sich auf zwei mögliche Ursachen zurückführen. Zum einen war der Sprühverlust bei diesem Versuch geringer, was sich durch die höhere Tablettenmasse äußert. Zum anderen kann sich wie oben angemerkt die Filmdichte geändert haben. Da beide Faktoren entgegengesetzt wirken, konnte bezüglich der Mindestpolymermenge für einen magensaftresistenten Überzug kein Unterschied zu den anderen Chargen festgestellt werden (siehe Tabelle 3.4). Lediglich die mit 2,0 bar hergestellten Filmtabletten benötigten eine wesentlich größere Polymermenge um Magensaftresistenz zu erreichen.

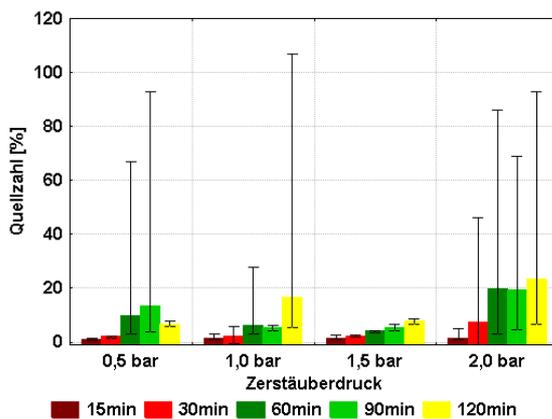


Abbildung 3.21: Quellzahl

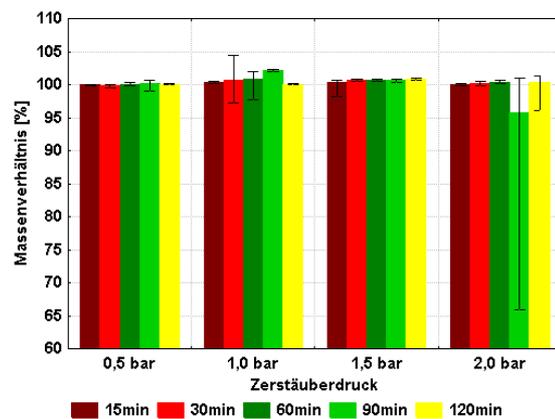


Abbildung 3.22: Massenverhältnis

In Ergänzung zur Mindestpolymermenge gibt Abbildung 3.21 den Einfluss des Zerstäubdrucks auf die Quellzahl wieder. Dargestellt ist jeweils der Mittelwert der Quellzahl sowie das Maximum und Minimum. Die Quellzahl nimmt mit zunehmender Quellzeit zu. Nur die mittlere Quellzahl der mit einem Zerstäubdruck von 0,5 bar überzogenen Tabletten ist nach 120 min geringer als nach 60 oder 90 min. Dies liegt an der Verwendung jeweils unterschiedlicher Tabletten für die Bestimmung der Quellzahl. Der Mittelwert der Quellzahl war nach 60 bzw. 90 min größer, da hier eine der 6 Tabletten gequollen war. Das Diagramm zeigt, dass einige der mit einem Zerstäubdruck von 0,5 oder 1,0 bar hergestellten Tabletten stark gequollen waren und so den Mittelwert der Quellzahl erhöhten. Damit erhöhte sich die Spanne zwischen der kleinsten und

der größten Quellzahl. Neben einem Anstieg der Quellzahlen mit der Zeit bei kleinen Zerstäuberdrücken zeigten die mit 2,0 bar hergestellten Tabletten einen Anstieg des Mittelwertes der Quellzahl. Die mit 1,5 bar hergestellten Tabletten wiesen dagegen nur kleine Quellzahlen auf. Abbildung 3.22 zeigt das Massenverhältnis der Tabletten, welches die Masse der Tablette nach der Trocknung im Anschluss an die Quellung mit der vor der Quellung vergleicht. Es kann festgestellt werden, dass der Film, der mit einem Zerstäuberdruck von 2,0 bar hergestellt wurde, im Vergleich zu den anderen Tabletten eher permeabel oder defekt war. Dafür sprechen die Massenverhältnisse von unter 100%. Eine mögliche Ursache könnte die Änderung in der Filmdichte sein [TWITCHELL et al. 1995a].

3.5 Zusammenfassung

Bezüglich der Grundoperation Sprühen kann festgestellt werden, dass der Zerstäuberdruck der Haupteinflussfaktor auf den Sprühkegelwinkel, die Tropfengrößenverteilung, die Gleichmäßigkeit des Überzugs und die Coating-Effizienz ist. Die Sprühdrate besitzt zwar einen Einfluss auf die Tropfengrößenverteilung, jedoch wird ihr Wert in erster Linie durch die Trocknungskapazität festgelegt. Zieht man alle Erkenntnisse der Coatingversuche in Betracht, so erweist sich für die praktische Arbeit am Bohle Laborcoater BLC 5 mit der Walther Pilot WA 50 Düse mit Breitstrahlkopf ein Zerstäuberdruck von 1,5 bar als ideal. Streng genommen gilt das Ergebnis nur für die in den Versuchen verwendete Rezeptur.

Neben der Grundoperation Sprühen beeinflusst das Mischen wesentlich die Gleichförmigkeit des Filmüberzuges. Im nächsten Kapitel werden deshalb die Ergebnisse zur Untersuchung der Durchmischung der Tabletten im Bohle Laborcoater dargestellt. Dazu wurden unter anderem unterschiedliche Kerne mit magensaftresistenten Überzügen versehen. Da die Zusammensetzung der verwendeten Zubereitungen mit der zur Optimierung des Zerstäuberdrucks benutzten Dispersion vergleichbar war, wurde im Folgenden mit einem Zerstäuberdruck von 1,5 bar gearbeitet.

Kapitel 4

Mischen

4.1 Literaturübersicht

Neben den Sprühbedingungen (Abschnitt 3.4) wird die Gleichmäßigkeit des Filmüberzugs von den Mischeigenschaften in der Trommel bestimmt. Bezüglich der Gleichförmigkeit des Filmüberzuges unterscheidet man grundsätzlich zwischen der Homogenität des Filmes innerhalb einer Tablette (engl.: intra-tablet coating uniformity) und der Homogenität des Überzugs innerhalb der Charge, also zwischen den Tabletten (engl.: inter-tablet coating uniformity). Letztere wird häufig durch die Variabilität des Massenzuwachses in Form des Variationskoeffizienten [PORTER et al. 1998] charakterisiert. Blank gibt in seiner Dissertation [BLANK 1999] die folgende Gleichung zur Berechnung des Variationskoeffizienten der Masse für das Befilmen von Partikeln mit dem Wurster-Verfahren an

$$\frac{\sigma_{m,ges.}}{m_{ges.}} = \sqrt{\frac{\left(\frac{\sigma_{m1}}{m_1}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_{t1}}{t_1}\right)^2}{n_{ges.}}}. \quad (4.1)$$

Danach ist die Gleichförmigkeit des Überzugs abhängig von der Varianz der Lackauftragsmenge pro Tablette bei einem Umlauf σ_{m1}^2 , der mittleren pro Umlauf aufgetragenen Lackmenge pro Tablette m_1 , der Varianz der Zeit für einen Umlauf σ_{t1}^2 , der mittleren Zeit eines Umlaufes t_1 und der Anzahl der Umläufe $n_{ges.}$. In modifizierter Form findet sich diese Gleichung bei anderen Autoren [MANN 1983, CHENG und TURTON 1994, SHELUKAR et al. 2000]. Überträgt man die in der Wirbelschicht gültige Gleichung auf das Beschichten in Trommelcoatern, so sollte mit zunehmender Prozesszeit (ansteigendem $n_{ges.}$) eine Abnahme des Variationskoeffizienten zu beobachten sein. Chang und Leonzio variierten in ihren Untersuchungen die Prozesszeit zum einen durch Auftrag einer größeren Menge an Polymer und zum anderen durch Verdünnung der Zubereitung. In beiden Fällen konnten sie eine Abnahme der relativen Standardabweichung der Masse beobachten [CHANG und LEONZIO 1995].

Neben der Anzahl der Umläufe, im Falle von Trommelcoatern besser als Anzahl der Durchgänge durch die Sprühzone bezeichnet, beeinflusst die pro Umlauf aufgetrage-

ne Menge und deren Variabilität die Gleichförmigkeit des Überzuges. Die pro Umlauf aufgetragene Menge m_1 hängt in erster Linie vom Feststoffgehalt der Dispersion, der Sprühdüse und der Aufenthaltsdauer der Tablette im Bereich des Sprühkegels ab. Sie wird ebenfalls durch die Größe der Tablette selbst bzw. ihrer der Sprühdüse zugewandten Fläche beeinflusst. Die Variabilität der aufgetragenen Masse σ_{m1}^2 hängt in erster Linie von der Tröpfchengrößenverteilung ab.

Um die genannten Parameter in einer Größe zu vereinen, verwendeten Litster et al. zur Beschreibung der Flüssigkeitsverteilung beim Granulieren einen dimensionslosen Sprühfluss [LITSTER et al. 2001], der sich analog auf das Coating übertragen lässt. Die durch die Sprühdüse gebildeten Tropfen mit einem mittleren Durchmesser von D_L bedecken in Abhängigkeit von der volumetrischen Sprühdüse \dot{S}_V pro Zeit eine bestimmte Projektionsfläche auf dem Pulver. Der Strom des Pulvers, ausgedrückt als exponentielle Fläche pro Zeit, wird mit \dot{A} bezeichnet. Der dimensionslose Sprühfluss ist definiert als:

$$\Psi_a = \frac{3 \dot{S}_V}{2 \dot{A} D_L}. \quad (4.2)$$

Eine gute Flüssigkeitsverteilung ist erreicht, wenn der Wert für Ψ_a möglichst niedrig ist. Dies ist, übertragen auf das Coating, bei einem hohen Massenfluss der Tabletten ebenso der Fall wie bei einer geringen Sprühdüse.

Untersuchungen zur Aufenthaltsdauer von Tabletten in Abhängigkeit von der Größe der Tabletten, der Chargengröße und der Trommeldrehzahl wurden bereits Mitte der 90er Jahre durchgeführt [LEAVER et al. 1985]. Um die Aufenthaltsdauer einer Tablette in der Sprühzone zu bestimmen, wurde mittels Photovervielfacher jeweils die Dauer der Lichtemission einer lumineszierenden Tablette beim Durchgang durch den Sprühbereich vermessen. Neben dieser Zeit (engl.: surface time) konnte die Gesamtaufenthaltsdauer einer Tablette im Bereich der Sprühzone während eines Coatingversuches (engl.: total surface time) und die Zeit, die die Tablette bis zum Wiedereintritt in die Sprühzone (engl.: circulation time) benötigt, ermittelt werden. Die Aufenthaltsdauer der Tablette im Sprühbereich nahm mit zunehmender Trommeldrehzahl ab, ebenso führte eine Zunahme der Chargengröße zur Abnahme der Zeit. Ursache dafür ist der steilere Winkel, den das Kernbett als Ergebnis der höheren Wandreibung zwischen Kernbett und Wand bei höheren Beladungen ausbildet. Aufgrund des steileren Winkels ist die Geschwindigkeit der Tabletten beim Durchgang durch die Sprühzone erhöht und ihre Verweilzeit daher geringer. Bei gleicher Beladung und gleicher Trommeldrehzahl nahm die Aufenthaltsdauer der Tabletten im Sprühbereich mit ihrer Größe zu. Dies liegt am Kräftegleichgewicht am Umkehrpunkt der Bewegung in der Trommel. Kleinere Kerne werden an der Trommelwand länger mitgenommen und bilden dadurch einen steileren Winkel aus. Bei den kleineren Kernen konnte zudem eine geringe Variabilität der Aufenthaltsdauer in der Sprühzone σ_{t1}^2 im Vergleich zu den großen Kernen beobachtet werden. Bezüglich der Zirkulationszeit t_1 konnte festgestellt werden, dass eine Erhöhung der Trommeldrehzahl zu einer Abnahme der Zeit bis zum Wiedereintritt in die Sprühzone führt. Damit beeinflusst die Trommeldrehzahl sowohl die Menge an Lackauftrag pro Umlauf (durch eine verlängerte Aufenthaltsdauer in diesem Bereich) als auch die Umlaufzeit selbst (siehe Gleichung (4.1)).

Tabelle 4.1: Methoden zur Bestimmung der Gleichmäßigkeit bzw. Menge des Überzugs

<p>direkte Messungen von Masse und Filmstärke</p> <p>Masse [CHANG und LEONZIO 1995, FOURMAN et al. 1995, HEINÄMÄKI et al. 1997, PORTER et al. 1998, SIGNORINO 1994], Dekonvolution [ZHOU et al. 1996], weitere Rechenverfahren zur Bestimmung der Verteilung des Filmüberzugs [BLANK 1999] Filmstärke [OBERTHÜR 2000, WILSON und CROSSMAN 1997]</p>
<p>Optische Methoden</p> <p>Farbe [CHAN et al. 2001, MATTHEWS et al. 1974/75, MÜLLER und MOLL 1985, PORTER und SARACENI 1989] LIBS [MOWERY et al. 2002] NIR [ANDERSSON et al. 1999, KIRSCH und DRENNEN 1996]</p>
<p>Markersubstanzen im Überzug</p> <p>FD&C blue [SIGNORINO 1994, SKULTETY et al. 1988] FD&C yellow [REGE et al. 2002] Titandioxid [HARRISON et al. 1991] HPMC (Bestimmung mittels HPLC [MACLAREN und HOLLENBECK 1987])</p>

Neben der Untersuchung von Bewegungsvorgängen in Coatern in Abhängigkeit von der Drehzahl gibt es zahlreiche Untersuchungen, die den Einfluss der Trommeldrehzahl auf die Gleichförmigkeit des Überzuges direkt nachgewiesen haben. Tabelle 4.1 gibt einen Überblick über einige in der Literatur beschriebene Verfahren zur Bestimmung der Gleichförmigkeit und Menge des aufgetragenen Überzugs an. Die genannten Verfahren sind zum Teil sehr komplex, geräte- und zeitintensiv oder erfordern größere Stichprobenumfänge, so dass sie zum größten Teil für die Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit nicht in Frage kamen.

Wilson und Crossman untersuchten in ihrer Studie neben der Trommeldrehzahl die Form der Tabletten [WILSON und CROSSMAN 1997], wobei sie einen Einfluss der Tablettenform auf die Homogenität des Überzuges innerhalb der Tablette feststellen konnten. Demnach ließen sich runde, bikonvexe Tabletten gleichmäßiger überziehen als ovale und große ovale Kerne. Die Durchmischung des Kernbetts wird einer anderen Untersuchung [SIGNORINO 1994] zufolge durch die in der Trommel angebrachten Mischelemente beeinflusst. Dabei spielt neben der Form auch die Anordnung dieser Schikanen eine Rolle.

Da im Bohle Laborcoater die spiralförmigen Mischelemente fest mit der Trommelwand verbunden sind, wurde im Rahmen dieser Arbeit der Einfluss der Tablettenform und -größe, Chargengröße, Trommeldrehzahl und Neigung der Rotationsachse auf die Mischeffizienz hin untersucht. Nach einfachen Mischversuchen wurde eine neue Methode zur Beurteilung der Durchmischung (Temperaturdifferenzbestimmung) getestet. Außerdem wurden Coatingversuche mit verschiedenen Tablettenformen und -größen durchgeführt. Die Gleichförmigkeit des Überzuges innerhalb der Charge wurde durch die Varianz der Masse der Filmtabletten oder die Mindestpolymermenge für einen magensaftresistenten Überzug charakterisiert. Als Kriterium für die Homogenität in-

nerhalb einer Tablette diente die Zerfallszeit bzw. Freisetzung in Salzsäure pH 1,0. Im Rahmen der Untersuchungen sollte zusätzlich die Eignung der NIR-Spektroskopie in Hinblick auf einen Routineeinsatz zur Verfolgung des Massenzuwachses der Tabletten während des Prozesses und auf die Möglichkeit der Beurteilung der Qualität des Überzugs auf den Filmentabletten getestet werden.

4.2 Einfache Mischversuche

Die einfachste Möglichkeit die Durchmischung im Trommelcoater zu beurteilen, ist die Durchführung von Mischversuchen, wie sie von der Beurteilung der Mischgüte für verschiedene Mischertypen bekannt sind. Für diese Untersuchung am Bohle Laborcoater wurden je 2,5 kg weiße und rote Tabletten benutzt. Diese wurden so in die Trommel eingefüllt, dass sich die weißen Tabletten im hinteren Teil und die roten Tabletten in der vorderen Hälfte der Trommel befanden. Dann wurde die Trommel eine Minute lang rotiert. Von der Oberfläche des flachen Tablettenbetts wurden 5 Proben zu 100 Tabletten jeweils an der gleichen Stelle entnommen. Das Bild A.4.1 auf Seite 108 gibt die Position der Probennehmer wieder. In jeder Probe wurde der Anteil der weißen Tabletten bestimmt. Als Parameter für die Mischgüte wurde die Standardabweichung des Anteils der weißen Tabletten in den 5 Proben berechnet. Da bei guter Durchmischung die weißen Tabletten gleichmäßig verteilt in der Trommel anzutreffen sind, geht die Standardabweichung in diesem Fall gegen null.

Um den Einfluss der Drehzahl und Neigung der Trommel auf die Durchmischung zu untersuchen, wurde ein 3^2 faktorieller Versuchsplan mit einer Wiederholung auf dem Nullpunkt bearbeitet (Tabelle 4.2). Die einzelnen Versuche wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Zur anschaulichen Darstellung der gewonnenen Daten zeigt Abbildung 4.1, das Trommelinnere nach einer Mischzeit von einer Minute und einer Neigung von 1° in Abhängigkeit von der Drehzahl. Dabei fällt auf, dass die Kerne



Abbildung 4.1: Ansicht des Trommelinneren (links 5 UpM, Mitte 20 Upm, rechts 35 Upm)

bei einer Drehzahl von 5 UpM kaum durchmischt sind, während sie bei 20 UpM und 35 UpM bereits nach einer Minute gut durchmischt sind.

Tabelle 4.2: Variablen des 3^2 -Designs der einfachen Mischversuche

unabhängige Variablen	Niveau		
	-1	0	+1
NW: Neigung der Rotationsachse [°]	-2,2	1,0	4,2
DZ: Trommeldrehzahl [UpM]	5	20	35

Das Paretdiagramm (Abbildung 4.2) gibt den Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen (Neigung und Drehzahl) und der zur Beurteilung der Mischgüte benutzten Standardabweichung wieder. Es ist deutlich ein linearer und quadratischer Einfluss der Trommeldrehzahl zu erkennen ($p < 0,05$). Die Neigung der Rotationsachse besitzt keinen Einfluss auf die untersuchte Standardabweichung und damit die Durchmischung.

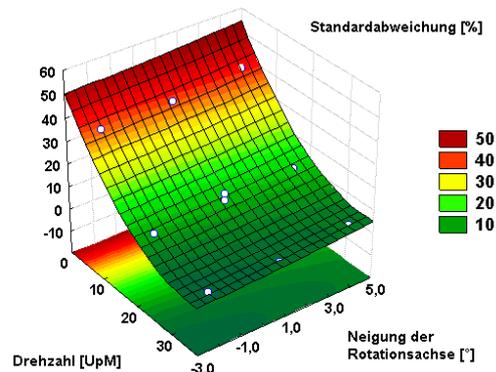
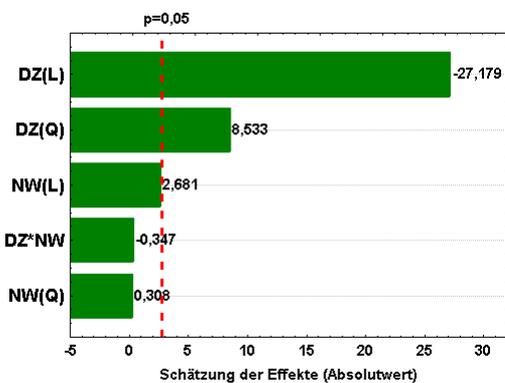
Abbildung 4.2: Paretdiagramm für die Standardabweichung ($R_{\text{kor.}}^2 = 0,99$)

Abbildung 4.3: Angepasste Fläche für die Standardabweichung

Im Diagramm der angepassten Fläche (Abbildung 4.3) ist der Einfluss der Drehzahl ebenfalls deutlich zu erkennen. Mit steigender Drehzahl sinkt die Standardabweichung, d.h. die Durchmischung wird mit zunehmender Drehzahl besser. Die Regressionsgleichung (kodierte Variablen) gibt den mathematischen Zusammenhang zwischen der Neigung (NW) und Drehzahl (DZ) der Trommel und der Standardabweichung der weißen Tabletten wieder:

$$s_{\text{weiß}} = 11,342 + 1,797NW + 0,331NW^2 - 18,217DZ + 9,171DZ^2 - 0,285NW DZ. \quad (4.3)$$

4.3 Temperaturdifferenzmethode

Eine Besonderheit der Bohle Filmcoater ist die Gliederung der Trommel in die Bereiche Sprühzone und Trocknungszone. Die erwärmte Zuluft strömt von unten im Bereich der Trocknungszone in das Tablettenbett ein. Sie sorgt dafür, dass das Wasser aus dem

sich bildenden Film auf der Tablette entfernt wird. Die mit Wasserdampf beladene Luft verlässt im Bereich der Sprühzone nach unten das Tablettenbett. Neben dem Temperaturgefälle der Luft zwischen dem Lufteintritt in die Trommel und dem Luftaustritt besteht parallel dazu ein Temperaturgefälle im Tablettenbett. Dabei ist die Temperatur der Trocknungszone größer als die der Sprühzone, da dort die Kerne durch Besprühen mit der wässrigen Zubereitung abgekühlt werden. Bei idealer Durchmischung, das heißt einem schnellen Abtransport der feuchten Kerne aus der Sprühzone und Zustrom warmer Kerne aus der Trocknungszone, sollte die Temperatur in beiden Zonen etwa gleich groß sein. Die Temperaturdifferenz zwischen beiden Zonen geht dann gegen null.

Tabelle 4.3: Variablen des 3^3 -Designs der Versuche zur Temperaturdifferenzmessung

unabhängige Variablen	Niveau		
	-1	0	+1
<i>NW</i> : Neigung der Rotationsachse [°]	-2,2	1,0	4,2
<i>DZ</i> : Trommeldrehzahl [UpM]	5	20	35
<i>SR</i> : Sprühdüse [g/min]	5	13	21

Deshalb kann man sich die spezielle Luftführung bei der Beurteilung der Durchmischung zu Nutze machen. Wie bereits oben angemerkt, nimmt die Temperaturdifferenz zwischen den beiden Zonen mit Verbesserung der Durchmischung ab. Diese Tatsache wurde bei der Temperaturdifferenzmethode ausgenutzt. Zu diesem Zweck wurden zwei kalibrierte Pt-100-Widerstandssensoren entsprechend Abbildung 4.4 in die Trommel eingebaut, um die Temperatur des Kernbetts in beiden Zonen zu erfassen. Die Temperaturdifferenz zwischen beiden Trommelhälften sollte theoretischen Überlegungen zufolge, von der Durchmischung also der Drehzahl und eventuell der Neigung der Trommel abhängen. Da sie vermutlich auch von der Sprühdüse abhängt, wird diese bei den Versuchen mituntersucht. Die Versuche wurden entsprechend eines 3^3 Faktorenversuchsplans mit einer Wiederholung auf dem Nullpunkt durchgeführt. Tabelle 4.3 gibt die Kodierung für die drei zu untersuchenden unabhängigen Variablen an. Die Grenzen des Untersuchungsraumes wurden anhand von Voruntersuchungen so festgelegt, dass ein möglichst großer in der Praxis interessierender Bereich abgedeckt wird.

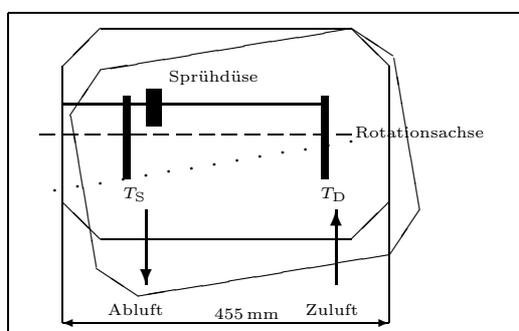


Abbildung 4.4: Experimenteller Aufbau (Temperaturdifferenzmessung)

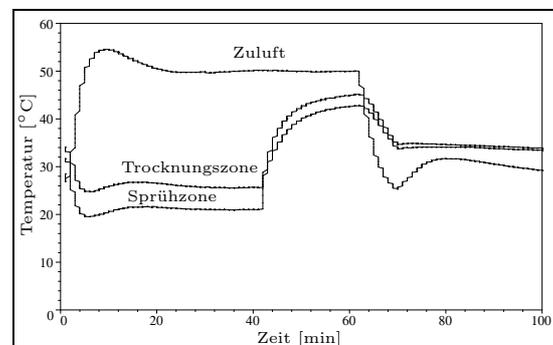


Abbildung 4.5: Typischer Temperaturverlauf während der Experimente

Während der einzelnen Versuche war die Trommel jeweils mit 5 kg magensaftresistent überzogenen Kernen gefüllt. Vor Beginn jedes Versuches wurde die Position der Pt-100-Widerstandssensoren visuell überprüft. Im Automatikmodus wurde entsprechend Abschnitt A.4.2 ein Coatingprozess durch Aufsprühen von Wasser simuliert. Die Temperaturen wurden während des gesamten Prozesses aufgezeichnet. Ein typischer Temperaturverlauf ist in Abbildung 4.5 zu sehen. Nach Beendigung wurden die Einzeltemperaturen sowie die Temperaturdifferenz im Gleichgewicht, welches während des Sprühprozesses erreicht wird, ermittelt. Die Mittelwerte der Temperaturen im Gleichgewicht sind in Tabelle B.10 aufgeführt.

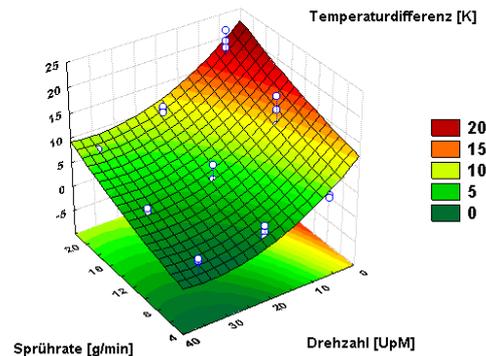
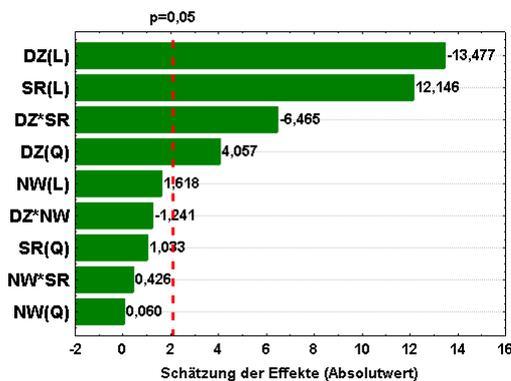


Abbildung 4.6: Paretodiagramm für die Temperaturdifferenz ($R^2_{\text{korr.}}=0,93$)

Abbildung 4.7: Angepasste Fläche für die Temperaturdifferenz

Das Paretodiagramm (Abbildung 4.6) zeigt anschaulich, dass die Temperaturdifferenz signifikant von der Drehzahl der Trommel (linear und quadratisch), der Sprütrate (linear) und der linearen Wechselwirkung beider beeinflusst wird ($p < 0,05$). Im Gegensatz dazu konnte ein Einfluss der Neigung der Rotationsachse nicht beobachtet werden.

Ein anderes Ziel der Untersuchungen war es, einen funktionellen Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen und der Temperaturdifferenz anzugeben. Der Zusammenhang lässt sich mit der folgenden Gleichung (kodierte Variablen) beschreiben:

$$T_D - T_S = 5,585 + 0,594NW + 0,037NW^2 - 4,950DZ + 2,504DZ^2 + 4,461SR + 0,637SR^2 - 0,558NW DZ + 0,192NW SR - 2,908DZ SR. \quad (4.4)$$

NW ist die Neigung der Rotationsachse, DZ ist die Drehzahl und SR ist die Sprütrate. Die Gleichung kann zur Vorhersage der Temperaturdifferenz für eine neue Wahl der drei Parameter im Versuchsraum verwendet werden.

Abbildung 4.7 zeigt die angepasste Fläche in Abhängigkeit von der Sprütrate und Drehzahl. Die Variable für die Neigung der Rotationsachse befindet sich auf dem Nullniveau. Eine Erhöhung der Trommeldrehzahl führt zu einer Abnahme der Temperaturdifferenz, was eine Verbesserung der Durchmischung bedeutet. Eine Zunahme der Sprütrate führt im Gegensatz dazu zu einer Zunahme der Temperaturdifferenz. Bei hohen Trommeldrehzahlen ist der Einfluss der Sprütrate auf die Temperaturdifferenz relativ gering, während bei niedrigen Sprühraten die Wahl der Trommeldrehzahl keine

große Rolle spielt. Zusammenfassend kann man sagen, dass eine Zunahme der Sprührate bei kleinen Drehzahlen oder eine Abnahme der Drehzahl bei hohen Sprühraten zu einem deutlichen Anstieg in der Temperaturdifferenz führt.

Eine ausreichende Durchmischung sollte bei zu vernachlässigenden Temperaturdifferenzen gegeben sein. Deshalb wird die beste Durchmischung bei höheren Drehzahlen und kleinen bis mittleren Sprühraten erreicht (Abbildung 4.7). Man sollte aber berücksichtigen, dass zu hohe Drehzahlen Abrieb hervorrufen, was nicht erwünscht ist. Im Rahmen der Temperaturdifferenzmethode konnte unter Verwendung von runden, bikonvexen Tabletten kein Einfluss der Neigung auf die Durchmischung festgestellt werden. Bei anders geformten Kerne, z.B. Oblong-Tabletten, kann die Neigung die Mischungseffizienz eventuell positiv beeinflussen.

Die Zunahme der Temperaturdifferenz bei höheren Sprühraten lässt sich mit der höheren Energie begründen, die zur Verdunstung des Wassers benötigt wird. Da weder die Zulufttemperatur noch der Zuluftvolumenstrom geändert wurden, sind die Tabletten in der Sprühzone feuchter und dadurch kälter im Vergleich zu den Tabletten bei niedrigen Sprühraten (Tabelle B.10 Versuch 17 auf der Seite 126). Höhere Trommeldrehzahlen können diesen Effekt kompensieren. In diesem Fall (hohe Sprührate und hohe Drehzahl) sind die an beiden Sensoren gemessenen Temperaturen niedriger als in anderen Fällen, da die feuchten Tabletten schneller von der Sprühzone in die Trocknungszone transportiert werden und damit die resultierende Temperaturdifferenz gering bleibt (Tabelle B.10 Versuch 8 im Vergleich mit 17). Unabhängig von der Sprührate führt eine Zunahme der Drehzahl der Trommel zu einem verbesserten Austausch zwischen beiden Zonen, was sich in einer niedrigen Temperaturdifferenz bemerkbar macht. Im Gegensatz dazu verbringen die Tabletten bei geringen Drehzahlen mehr Zeit in jeder Zone, so dass die Tabletten in der Trocknungszone wärmer und die in der Sprühzone kälter werden. Dies führt konsequenterweise zu einer Zunahme der Temperaturdifferenz (siehe dazu Versuch 14 und 11 in Tabelle B.10).

Die kleinsten Temperaturdifferenzen werden bei einer Zulufttemperatur von 50 °C und einem Volumenstrom von 120 Nm³/h mit Drehzahlen von 10 bis 25 UpM und Sprühraten unter 13 g/min erreicht. Werte über 25 UpM für die Drehzahl der Trommel führen vermehrt zu Abrieb.

4.4 Befilmen von runden, bikonvexen Tabletten

Im Mittelpunkt des Interesses in diesem Kapitel sollte die Untersuchung der Gleichförmigkeit des Filmüberzuges in Abhängigkeit von den Parametern Tablettenform und -größe, Chargengröße, Trommeldrehzahl und Neigung der Rotationsachse stehen. In einem ersten Versuchsplan, der zunächst den runden, bikonvexen Tabletten gewidmet ist, soll die Gleichmäßigkeit des Überzugs anhand der Varianz der Masse, der Mindestpolymermenge für einen magensaftresistenten Überzug und der Zerfallszeit der Tabletten bei gleichem theoretischen Polymerauftrag beurteilt werden. Darüber hinaus wurde die Coating-Prozess-Effizienz ermittelt, da sich gerade hier

widersprüchliche Angaben bezüglich des Einflusses der Drehzahl finden lassen. Einige Autoren [PORTER et al. 1998, REGE et al. 2002] konnten in ihren Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen der Drehzahl und der Effizienz ermitteln, bei anderen [KARA et al. 1982] nahm die Prozess-Effizienz mit zunehmender Drehzahl ab, während wieder andere [CHITTAMURU et al. 2000] höhere Drehzahlen zur Steigerung der Coating-Effizienz empfehlen.

Im Rahmen des $3^{(4-1)}$ fraktioniert, faktoriellen Versuchsplanes wurden drei verschiedene Kerne eingesetzt. Da von der Zuckerdragierung [SELMECZI und SOMOGYI 1966] ein Einfluss der Konvexität der Ausgangskerne auf das Erscheinungsbild der fertigen Dragees bekannt ist, wurden Kerne mit verschiedenem Durchmesser aber ähnlicher Konvexität (0,17 bis 0,22) ausgewählt. Alle anderen Parameter wurden nach praktischen Gesichtspunkten ausgesucht. Bei der Wahl der Chargengröße stand die Frage im Mittelpunkt, wie sich eine Unter- oder Überbeladung der Trommel auf das Coatingergebnis auswirkt. Das Design des statistischen Versuchsplanes ist in Tabelle 4.4 dargestellt. Die Einstellungen auf dem Nullpunkt des Plans wurde im Rahmen des randomisierten Versuchsplanes dreimal durchgeführt.

Tabelle 4.4: Variablen des $3^{(4-1)}$ -Designs zum Mischverhalten von runden, bikonvexen Tabletten

unabhängige Variablen	Niveau		
	-1	0	+1
<i>TG</i> : Tablettendurchmesser [mm]	7	9	11
<i>CG</i> : Chargengröße [l]	4	5	6
<i>NW</i> : Neigung der Rotationsachse [°]	0	2	4
<i>DZ</i> : Trommeldrehzahl [UpM]	10	15	20

Um die Gleichmäßigkeit des Überzugs mittels Zerfallstest beurteilen zu können, wurde als Filmbildner das Methacrylsäure-Ethacrylat-Copolymer ausgewählt. Es ergibt bei einem Auftrag von 3-5 mg Lackrockensubstanz pro cm^2 magensaftresistente Filmüberzüge [LEHMANN 1975]. Pro Charge wurden 5 mg/cm^2 an Polymertrockensubstanz aufgebracht, wobei die Gesamtmenge der Dispersion trotz variierender Tabletten- und Chargengröße durch Anpassung des Wasseranteils konstant gehalten wurde. Dies war nötig, um einen zusätzlichen Einfluss der Prozesszeit auf die Gleichmäßigkeit des Filmüberzuges auszuschließen. Allerdings änderten sich dadurch Viskosität und Dichte der Zubereitungen in Abhängigkeit von der Chargengröße. Die Unterschiede sind allerdings nicht groß wie Tabelle B.11 auf Seite 127 zeigt. Die Rezeptur enthielt neben dem Polymer, den Weichmacher Triethylcitrat, das Antiklebemittel Glycerolmonostearat, den Emulgator Polysorbat 80 sowie Azorubin als wasserlöslichen Farbstoff. Dieser schien für die NIR-Untersuchungen am besten geeignet. Die Chargen wurden entsprechend dem im Abschnitt A.4.3 beschriebenen Vorgehen überzogen und hinsichtlich Varianz der Masse ($n=50$), der Zerfallszeit in Salzsäure pH 1,0 ($n=6$), der Mindestpolymermenge zur Erreichung der Magensaftresistenz ($n=6$) und der Coating-Prozess-Effizienz analysiert. Während des Prozesses wurden jeweils nach einem theoretischen Polymerzuwachs von $0,5 \text{ mg/cm}^2$ 130 Tabletten als Inprozessprobe entnommen. Diese Probenentnahme

machte es nötig, die wirklich aufgetragene Menge an Polymer durch rechnerische Korrektur zu ermitteln.

Tabelle 4.5: Übersicht über die Ergebnisse der runden, bikonvexen Tabletten

Durchmesser der Kerne	7 mm	9 mm	11 mm
Varianz der Masse [mg^2]	3,56...12,01	4,36...16,54	8,4...18,37
Minimale Polymermenge [mg/cm^2]	2,1...5,3	2,1... >5,4	2,6... >5,6
Zerfallszeit bei max. Polymermenge [min]	120	114...120	53...120
CPE [%]	82,2...100,0	67,9...100,0	74,2...100,0

In Tabelle 4.5 sind die Bereiche dargestellt, in denen die Untersuchungsergebnisse liegen. Betrachtet werden soll zunächst die Varianz der Masse der Filmtabletten. Im Allgemeinen nimmt die Varianz ab, wenn die Anzahl der Durchgänge durch den Sprühbereich zunimmt, die Zeit im Sprühkegel selbst aber abnimmt. Dies ist mit zunehmender Trommeldrehzahl und abnehmender Größe der Tabletten der Fall [LEAVER et al. 1985]. Eine Änderung der Chargengröße führte den Untersuchungen zufolge zur Abnahme der Aufenthaltsdauer der Kerne im Sprühbereich, sorgte aber gleichzeitig dafür, dass die Kerne seltener unter der Sprühdüse vorbeikamen. Es liegt deshalb die Vermutung nahe, dass die Varianz der Masse im Wesentlichen durch die Drehzahl der Trommel und die Tablettengröße beeinflusst wird.

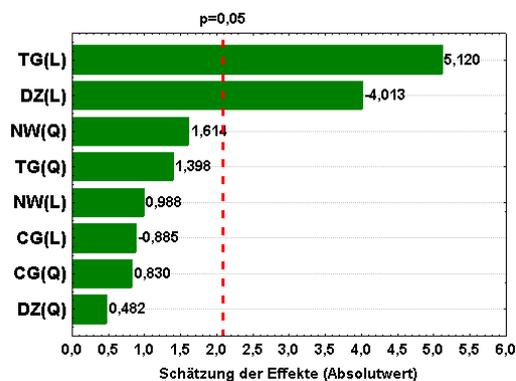


Abbildung 4.8: Paretodiagramm der Varianz der Masse aller Filmtabletten ($R_{\text{kor.}}^2 = 0,60$)

Die statistische Auswertung der Varianz der Masse der Filmtabletten ergab für die Tabletten mit 7 mm Durchmesser keinen Zusammenhang mit den untersuchten Parametern. Bei den beiden größeren Kernen (Abbildungen 4.9 und 4.10) ist ein signifikanter Einfluss der Trommeldrehzahl auf die Varianz der Masse zu erkennen ($p < 0,05$). Mit zunehmender Trommeldrehzahl nimmt bei beiden Kernen die Varianz der Masse der daraus hergestellten Filmtabletten ab. Bei den Kernen mit 11 mm Durchmesser ist

Das Paretodiagramm (Abbildung 4.8) spiegelt diese Vermutung wider. Es ist ein linearer Zusammenhang zwischen der Tablettengröße und der Trommeldrehzahl mit der Varianz der Masse der Filmtabletten zu erkennen. Mit zunehmender Drehzahl nimmt die Varianz der Masse der Filmtabletten wie erwartet ab. Werden die verwendeten Ausgangskerne größer, so nimmt offensichtlich die Varianz der Filmtabletten zu. Ein Vergleich der Varianzen der Filmtabletten sollte streng genommen nur bei gleicher Varianz der Kerne vorgenommen werden. Da die Varianz der Ausgangskerne signifikant verschieden war ($p < 0,01$), wurde die Auswertung nochmals getrennt nach Tablettengröße durchgeführt.

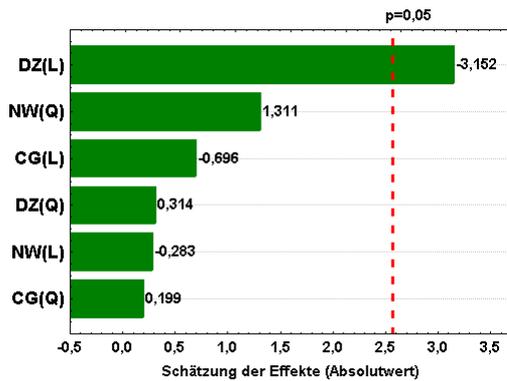


Abbildung 4.9: Pareto diagramm der Varianz der Masse der 9 mm Filmtabletten ($R_{\text{kor.}}^2=0,40$)

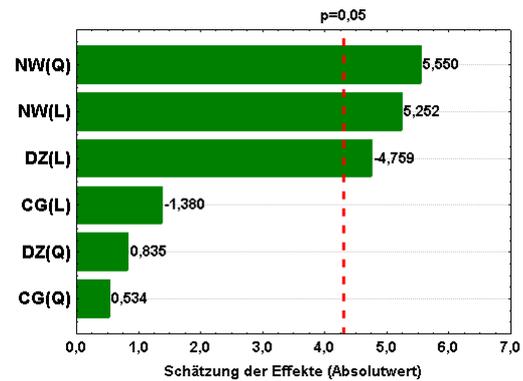


Abbildung 4.10: Pareto diagramm der Varianz der Masse der 11 mm Filmtabletten ($R_{\text{kor.}}^2=0,91$)

im Pareto diagramm (Abbildung 4.10) zudem ein linearer und quadratischer Einfluss des Neigungswinkels zu erkennen ($p < 0,05$). Das bedeutet, dass es bezüglich der Neigung ein Optimum gibt. Aus den Regressionsgleichungen für die Varianz der Masse (siehe Seite 128) lassen sich für die einzelnen Kerne die optimalen Einstellungen für die Trommeldrehzahl und den Neigungswinkel ableiten, wobei die Optimierung eigentlich nur für Parameter sinnvoll ist, die einen statistischen Einfluss auf die untersuchte Größe ausüben. In Tabelle 4.6 sind die Ergebnisse der Minimierung der Varianz für eine mittlere Chargengröße von 5 l dargestellt. Qualitativ betrachtet, kann festgestellt werden, dass alle Tabletten mit dem Ziel eine geringe Massenvarianz zu erreichen bei hoher Trommeldrehzahl befilmt werden sollten, und dass mit zunehmender Tablettengröße der ideale Neigungswinkel abnimmt.

Tabelle 4.6: Optimale Einstellungen von Drehzahl und Neigung der Trommel in Hinblick auf die Varianz der Masse (Chargengröße: 5 l)

Durchmesser der Kerne	7 mm	9 mm	11 mm
Trommeldrehzahl [UpM]	20	20	20
Neigung der Trommel [°]	4,0	2,1	1,5

Eine weitere Größe zur Beurteilung der Gleichmäßigkeit des Filmüberzugs innerhalb der Charge stellt die Mindestpolymermenge zur Erreichung der Magensaftresistenz dar. Die Mindestpolymermenge wird durch die Bestimmung der Zerfallszeit aller Inprozessproben in Salzsäure pH 1,0 bestimmt. Sie ist erreicht, wenn alle 6 Tabletten einer Probe den Zerfallstest bestehen und alle folgenden Proben ebenfalls magensaftresistent sind. Wie das Diagramm (Abbildung 4.11) zeigt, lassen sich kleinere Tabletten mit weniger Material magensaftresistent überziehen als größere (linearer Effekt der Tablettengröße). Bei näherer Betrachtung der Tabletten fällt jedoch auf, dass einige der Tabletten mit 11 mm Durchmesser abgeplatzte Kanten (Abbildung 4.12) besitzen und selbst bei einem Polymerauftrag von $5,6 \text{ mg/cm}^2$ (um die Menge der entnommenen Tabletten korrigierter Wert) nicht magensaftresistent sind. Um mögliche Einflussgrößen

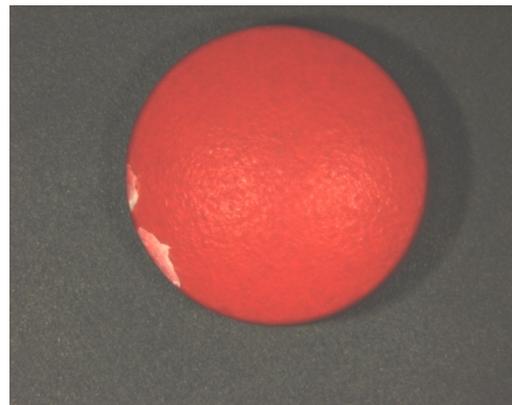
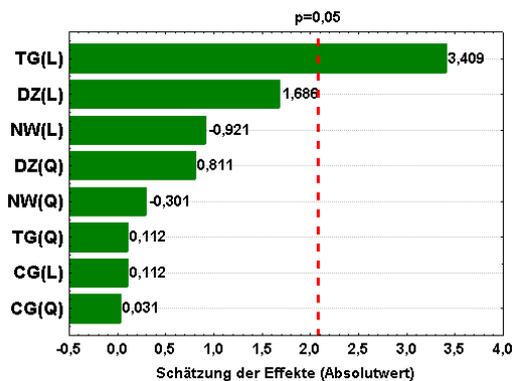


Abbildung 4.11: Pareto diagramm der Mindestpolymerrmenge aller Filmtabletten ($R_{\text{korr.}}^2=0,22$)

Abbildung 4.12: Abgeplatzte Kanten, wie sie bei den 11 mm Tabletten zu finden waren

zu finden, die zu einem Abplatzen der Kanten führen, wurde die mittlere Zerfallszeit der Filmtabletten bei der maximal aufgetragenen Polymerrmenge von 5,4 bis 5,6 mg/cm² (je nach Chargengröße) statistisch ausgewertet.

Die Ergebnisse der Zerfallszeit sind graphisch in den Abbildungen 4.13 und 4.14 dargestellt. Demnach werden die abgeplatzten Kanten durch zu hohe Drehzahlen verursacht. Bei einer Drehzahl von 20 UpM sind die mittleren Zerfallszeiten sehr gering, das heißt der Film der Tablette ist nicht magensaftresistent. Senkt man die Drehzahl ab, so steigen die mittleren Zerfallszeiten bis zu einem Wert von 2 h (Maximaldauer des Tests) an. Die bei kleineren Drehzahlen hergestellten Filmtabletten sind also durchaus magensaftresistent.

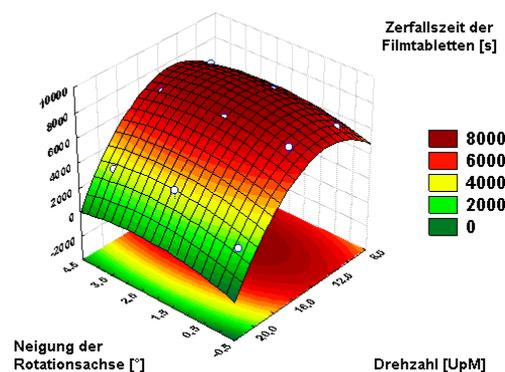
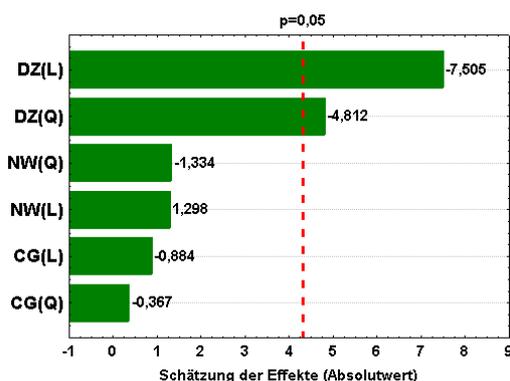


Abbildung 4.13: Pareto diagramm der Zerfallszeit (\varnothing 11 mm, $R_{\text{korr.}}^2=0,91$)

Abbildung 4.14: Angepasste Fläche für die Zerfallszeit der 11 mm Tabletten

Im Folgenden soll ein Erklärungsversuch dafür unternommen werden, warum bei den 11 mm Tabletten abgeplatzte Kanten zu beobachten waren. Lässt man die horizontale Durchmischung aufgrund der Schikanen außer Betracht, so kann die Bewegung

der Kerne in rotierenden zylinderförmigen Trommeln wie folgt beschrieben werden [BAUER 1977]. Die Zentrifugalkraft drückt das Gut gegen die Zylinderwand, wodurch es in Drehrichtung mit nach oben transportiert wird. Diese Bewegung behält das Gut bei, bis es sich unmittelbar vor dem Scheitelpunkt von der Trommelwand löst. Die Partikel werden von der Schwerkraft beschleunigt und bewegen sich auf der nach unten gewölbten schiefen Ebene abwärts. Kurz vor der gegenüberliegenden, abwärtslaufenden Trommelwand wird der Gutfluss stauartig abgebremst bis die Geschwindigkeit der Partikel in Relation zur Trommel null ist. Ursache für die abgeplatteten Kanten könnte also ein zu großer Impuls sein, mit dem die 11 mm Tabletten im unteren Teil der geneigten Ebene auf die Schikanen bzw. die Trommelwand aufgeprallt sind. Experimentell ließe sich dies durch die Bestimmung der Geschwindigkeit der Tabletten im unteren Teil der geneigten Ebene mittels Hochgeschwindigkeitskamera nachweisen.

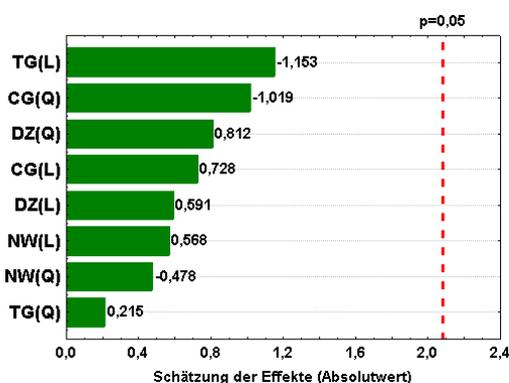


Abbildung 4.15: Paretodigramm der *CPE* aller Tabletten ($R_{\text{korr.}}^2=0$)

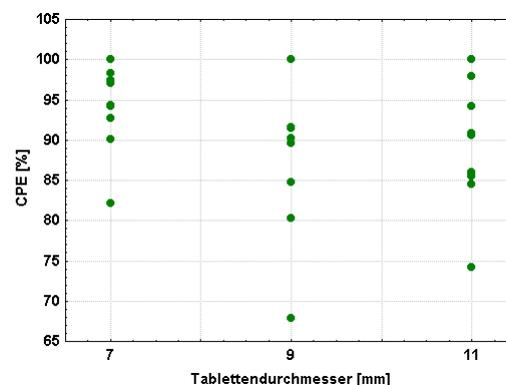


Abbildung 4.16: Übersicht über die gemessenen *CPE*

Neben den Größen, die die Gleichmäßigkeit des Überzuges charakterisieren, sollte der Einfluss der unabhängigen Variablen auf die Coating-Prozess-Effizienz bestimmt werden. Wie das Paretodigramm 4.15 zeigt, besitzt keine der unabhängigen Variablen einen signifikanten Einfluss auf die Coating-Effizienz ($p > 0,05$). Schaut man sich jedoch den Bereich an, in dem die Prozess-Effizienzen für die einzelnen Tablettengrößen liegen (Abbildung 4.16), so stellt man fest, dass sie sich in einem weiten Bereich zwischen 68 % und 100 % bewegen. Ein Zusammenhang zwischen der Coating-Prozess-Effizienz und den Parametern Chargengröße, Drehzahl und Neigung der Trommel lässt sich auch bei der nach Tablettengröße getrennten Auswertung nicht finden.

Im Rahmen einer Zusammenarbeit mit Frau Dr. Reich vom Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg sollte untersucht werden, inwieweit sich die NIR-Spektroskopie eignet, um den Verlauf des Coating-Prozesses (Massenzuwachs) zu verfolgen und um mögliche Abweichungen der hergestellten Charge von den Sollwerten (z. B. einer Idealcharge) zu detektieren. Der Verlauf des Coatingprozesses wird häufig anhand des Massenzuwachses der Tablette selbst oder anhand der Zunahme einer Markersubstanz im Film verfolgt. Beide Methoden wurden von Frau Dr. Reich zur Aufstellung eines robusten Kalibrationsmodells für

die NIR-Untersuchungen genutzt. Als Markersubstanz im Film diente der wasserlösliche Farbstoff Azorubin. Nach Aufstellung des Kalibrationsmodells war es möglich bei Tabletten mit gleicher Rezeptur den Polymergehalt im Film zu bestimmen und Rückschlüsse auf die Masse der Tablette zu schließen. Wie Abbildung 4.17 zeigt, besteht eine gute Korrelation zwischen der mittels NIR-Spektroskopie bestimmten Polymermenge und dem Massenzuwachs. Bei den für die Prüfung ausgewählten 11 mm Tabletten war der Korrelationskoeffizient stets größer als 0,95. Die NIR-Spektroskopie ist also als Routineuntersuchungsmethode geeignet, um den Massenzuwachs während des Prozesses zu verfolgen.

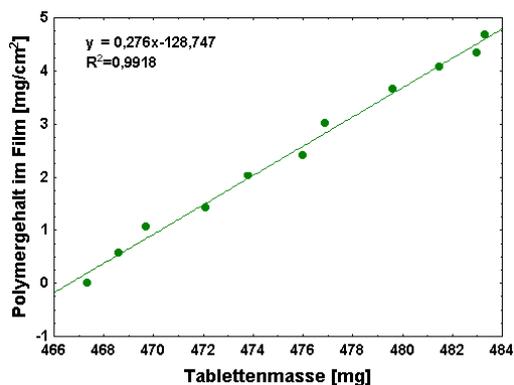


Abbildung 4.17: Korrelation zwischen dem Polymergehalt im Film und dem Mittelwert der Masse der Filtabletten

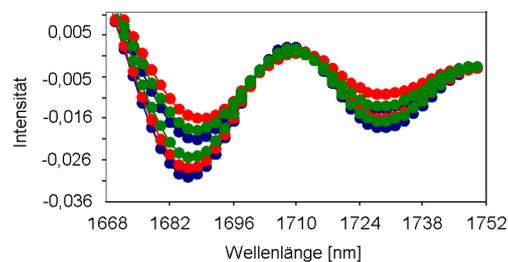


Abbildung 4.18: Spektren der drei Zentralpunktschichten (\varnothing 9 mm; Charge A (blau), B (grün), C (rot))

Ein weiteres Ziel der Untersuchungen war es herauszufinden, ob die NIR-Spektroskopie geeignet ist, um die Qualität des Filmüberzuges anhand der Spektren vorherzusagen zu können. Bei den 9 mm Tabletten wurden zu diesem Zweck die drei Zentralpunktschichten des Versuchsplanes untersucht. Abbildung 4.18 zeigt jeweils die Spektren der Filtabletten mit dem kleinsten und größten Polymerauftrag der drei Chargen im Bereich von etwa 1600 bis 1800 nm. Bei etwa 1690 nm befindet sich ein Minimum, welches mit zunehmendem Polymergehalt stärker ausgeprägt ist. Die ausgewählten Chargen sind jeweils mit Großbuchstaben kodiert. In Tabelle B.12 auf Seite 127 sind zu den einzelnen Chargen jeweils die Parameter des Versuchsplanes und die Ergebnisse zu finden.

Während die Chargen A und B zwar zueinander verschobene Minima für die Tablette mit dem geringsten und größten Polymerauftrag besitzen, so ist doch die Bandbreite zwischen beiden Werten vergleichbar. Dies deutet darauf hin, dass der Film in beiden Fällen gleichmäßig aufgetragen wurde, im Fall der Charge B ist insgesamt allerdings weniger Polymer aufgebracht wurden. Das beweist auch die Coating-Prozess-Effizienz, die bei Charge B geringer als bei Charge A ist (90,4 im Vergleich zu 100,0%). Die Mindestpolymermenge betrug für beide Chargen weniger als 3 mg/cm^2 . Im Gegensatz dazu sind die Filtabletten der Charge C selbst bei einem Polymerauftrag von $5,3 \text{ mg/cm}^2$ nicht magensaftresistent. In Abbildung 4.18 ist zu erkennen, dass sich der Abstand zwischen den beiden Extremwerten bei Charge C im Vergleich zu A und B

vergrößert hat. Dies weist darauf hin, dass die Tabletten ungleichmäßiger überzogen sind. Dagegen spricht jedoch die Varianz der Masse, die bei Charge C besser als bei Charge B ist. Eine andere Ursache für die trotz gleicher Prozessparameter unterschiedlichen Polymermenge für die Magensaftresistenz könnte in der Zuluftfeuchte während des Prozesses liegen, da diese im vorliegenden Fall (Charge C) etwa um 10% höher war als bei den anderen beiden Chargen. Eine erhöhte Zuluftfeuchte führt bei ansonsten gleichen Prozessbedingungen zu einer höheren Feuchtigkeit im Inneren der Trommel. Untersuchungen an Tabletten mit unterschiedlicher Zusammensetzung zeigten, dass eine erhöhte Luftfeuchte während des Coatings zur Ausdehnung der Tabletten durch Feuchtigkeitsaufnahme führt [OKUTGEN et al. 1991a]. Beim Abkühlen und Angleich auf die Lagerbedingungen kommt es aufgrund des größeren Sprungs in der Feuchtigkeit zu einer stärkeren Kontraktion des Kerns. Dadurch nimmt die innere Spannung im Film zu, was wiederum zur Ausbildung von Mikrorissen führen kann. Die Tabletten sind dann nicht magensaftresistent.

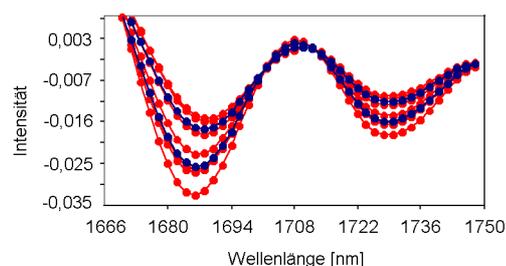
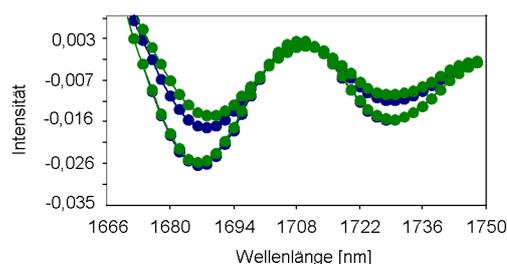


Abbildung 4.19: Vergleich der Charge E (grün) mit der Idealcharge D (blau) Abbildung 4.20: Vergleich der Charge F (rot) mit der Idealcharge D (blau)

Im Fall der 7 mm Tabletten wurden die Untersuchungschargen jeweils mit einer sogenannten Idealcharge verglichen. Bei gleichem Spektralverlauf und gleicher Bandbreite sollte die untersuchte Charge die gleichen Eigenschaften wie die Idealcharge aufweisen. Als Idealcharge wurde bei den 7 mm Tabletten die Charge D mit einer Mindestpolymermenge von $2,1 \text{ mg/cm}^2$ und mit einer Varianz von $3,56 \text{ mg}^2$ festgelegt. Während sich in Abbildung 4.19 die Spektren ähneln, weisen die Spektren der Charge F im Bild 4.20 große Unterschiede im Vergleich zur Idealcharge auf. Die anhand der Spektren zu vermutenden Unterschiede bezüglich der Mindestpolymermenge lassen sich auch in der Praxis wiederfinden. Die Mindestpolymermenge der Charge E beträgt $2,1 \text{ mg/cm}^2$ und ist damit mit der Idealcharge identisch. Für die Charge F wurde eine Mindestpolymermenge von $5,3 \text{ mg/cm}^2$ ermittelt. Damit spiegeln sich die in den Spektren gefundenen Unterschiede in der Mindestpolymermenge wieder. Diese hier nur auszugsweise dargestellten Ergebnisse konnten bei allen Chargen gefunden werden. Demnach scheint die NIR-Spektroskopie geeignet, um fehlerhafte Chargen schnell detektieren zu können.

4.5 Befilmen von Oblongtabletten

Aus der Literatur [WILSON und CROSSMAN 1997] ist bekannt, dass nicht nur die Größe der Tabletten sondern auch deren Form beim Befilmen eine wesentliche Rolle spielt. Aus diesem Grund wurden zwei verschieden große Oblongtabletten ($12\text{ mm} \times 5,862\text{ mm}$ und $18,7\text{ mm} \times 8\text{ mm}$) für die nachfolgenden Versuche zur Durchmischung ausgewählt. Im Rahmen dieser Studie war es durch Verwendung des Arzneistoffes Paracetamol möglich, Freisetzungsuntersuchungen durchzuführen und damit detailliertere Aussagen bezüglich der Magensaftresistenz zu erhalten als beim Zerfallstest. Da im vorherigen Versuch einige der runden, bikonvexen Kerne selbst beim größten Polymerauftrag nicht magensaftresistent waren und Oblongtabletten von ihrer Form her eher ungünstiger zu überziehen sind, wurde bei der Berechnung der Rezeptur von einem theoretischen Auftrag an Polymer von 10 mg/cm^2 ausgegangen. Die Zusammensetzung der Sprühdispersion entsprach der für die runden, bikonvexen Kerne verwendeten Rezeptur. Die Gesamtmenge an Zubereitung und damit die Prozesszeit wurde wiederum konstant gehalten. Dies zieht eine Änderung der Viskosität und Dichte der Zubereitung nach sich wie Tabelle B.14 auf Seite 129 zeigt. Die Unterschiede waren wiederum so gering, dass eine Änderung der Tröpfchengröße nicht zu erwarten ist. Für jede Tablettengröße wurde ein $3^{(3-1)}$ faktorieller Versuchsplan mit jeweils 3 Nullpunkten durchgeführt. Durch Zusammenfassung beider Pläne ergibt sich ein kombinierter 2 und 3 stufiger Plan, der es ermöglicht die Ergebnisse hinsichtlich der Tablettengröße auszuwerten. Die Kodierung für die beiden Versuchspläne entspricht dem der runden, bikonvexen Tabletten und ist der Übersicht halber nochmals in Tabelle 4.7 dargestellt.

Tabelle 4.7: Variablen des $3^{(3-1)}$ -Designs zum Mischverhalten von Oblongtabletten

unabhängige Variablen	Niveau		
	-1	0	+1
CG: Chargengröße [l]	4	5	6
NW: Neigung der Rotationsachse [°]	0	2	4
DZ: Trommeldrehzahl [UpM]	10	15	20

Tabelle 4.8: Übersicht über die Untersuchungsergebnisse der Oblongtabletten

Abmaße der Kerne	$12\text{ mm} \times 5,862\text{ mm}$	$18,7\text{ mm} \times 8\text{ mm}$
Varianz der Masse [mg^2]	5,38...21,88	23,18...55,86
Minimale Polymermenge [mg/cm^2]	4,1...10,5	9,8...11,6
freigesetzte Menge an Paracetamol bei 3 mg Polymer/cm^2 [%]	6,3...71,6	1,7...54,3
CPE [%]	67,9...81,2	60,4...69,4

Die Oblongtabletten wurden wie im Abschnitt A.4.4 beschrieben überzogen und bezüglich der Varianz der Masse ($n=50$), der Mindestpolymermenge für Magensaftresistenz ($n=6$), der freigesetzten Menge an Paracetamol ($n=12$) und der Coating-Prozess-Effizienz hin untersucht. Während des Coatings wurden in gleichmäßigen Abständen

von 1 mg/cm² Polymerzuwachs bis zum theoretischen Maximalauftrag von 10 mg/cm² je 130 Tabletten als Probe entnommen. Die maximal mögliche Auftragsmenge wurde wiederum durch Korrektur der Probennahme ermittelt. Die bei den Prüfungen gewonnenen Ergebnisse sind in der Übersicht in Tabelle 4.8 dargestellt.

Betrachtet werden soll als Erstes wiederum die Varianz der Masse der Filmtabletten (Abbildung 4.21). Im Paretdiagramm tritt sowohl die Tablettengröße als auch die Trommeldrehzahl als Einflussfaktor in Erscheinung. Beide linearen Effekte traten bereits bei den runden, bikonvexen Kernen auf. Allerdings muss wieder darauf hingewiesen werden, dass die Varianzen beider Tablettengrößen streng genommen nicht vergleichbar sind, da sich bereits die Varianz der Kerne signifikant unterscheidet ($p < 0,01$).

Aus diesem Grund sollen beide Kerne im Folgenden wieder getrennt betrachtet werden. In den Abbildungen 4.22 und 4.23 wird der Einfluss der Trommeldrehzahl deutlich ($p < 0,05$). Während dieser bei den großen Oblongtabletten gering ausgeprägt ist, tritt er bei den kleinen Tabletten deutlich hervor. Der lineare und quadratische Einfluss der Drehzahl lässt bei den kleinen Oblongtabletten darauf schließen, dass es bezüglich der Varianz der Masse ein Optimum im Untersuchungsbereich gibt. Dieses Optimum lässt sich aus den Regressiongleichungen (siehe Seite 130) berechnen. Demnach wird die Varianz im untersuchten Bereich bei mittlerer Beladung minimal, wenn man die kleinen Oblongtabletten bei 17 UpM und die großen bei 20 UpM überzieht. Da die Neigung der Rotationsachse die Varianz der Masse der Filmtabletten nicht signifikant beeinflusst, wurde auf die Angabe eines optimalen Neigungswinkels verzichtet.

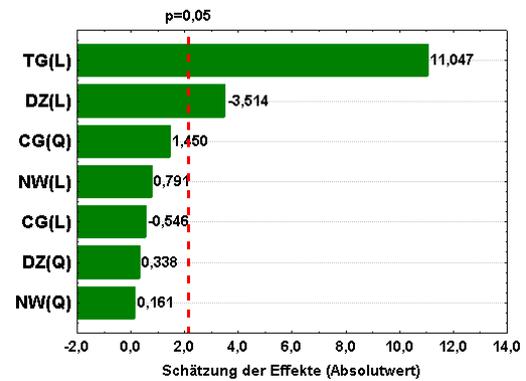


Abbildung 4.21: Paretdiagramm der Varianz der Masse für beide Oblongtabletten ($R_{\text{kor.}}^2 = 0,86$)

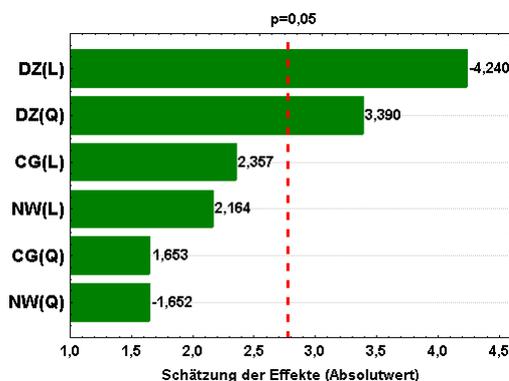


Abbildung 4.22: Paretdiagramm der Varianz der Masse für die kleinen Oblongtabletten ($R_{\text{kor.}}^2 = 0,80$)

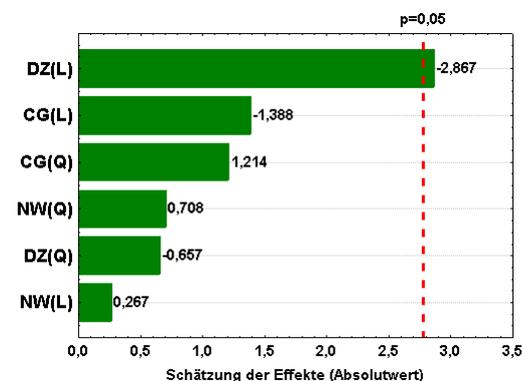


Abbildung 4.23: Paretdiagramm der Varianz der Masse für die großen Oblongtabletten ($R_{\text{kor.}}^2 = 0,40$)

Eine Aussage über die Gleichmäßigkeit des Polymerüberzugs kann ebenfalls durch Vergleich der Mindestpolymermenge für einen magensaftresistenten Überzug gewonnen werden. Hierzu wurden die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen herangezogen. Die Mindestpolymermenge ist die Auftragsmenge, bei der alle 6 Tabletten der Inprozessprobe weniger als 10% Paracetamol nach 2 h in Salzsäure pH 1,0 freigesetzt haben und bei der alle nachfolgenden dem Prozess entnommenen Proben nicht mehr als 10% Arzneistoff freisetzen. Abbildung 4.24 zeigt, dass zwischen der Tablettengröße und der Mindestpolymermenge ein Zusammenhang besteht. Mit zunehmender Tablettengröße wird mehr Polymer benötigt, um eine Magensaftresistenz zu erreichen. Dieser Zusammenhang konnte bereits bei den runden, bikonvexen Kernen beobachtet werden. Die getrennte Auswertung nach Kerngröße ergibt für die kleinen Oblongtabletten keinen Zusammenhang mit den untersuchten Parametern, bei den großen Kernen ergibt sich jedoch ein linearer Einfluss von Trommeldrehzahl und Neigung sowie ein linearer und quadratischer Effekt der Chargengröße (Abbildung 4.25). Der lineare und quadratische Einfluss der Chargengröße deutet darauf hin, dass es bezüglich der Mindestpolymermenge eine optimale Beladung gibt. Mit zunehmender Drehzahl und Neigung der Trommel nimmt die Mindestpolymermenge ab, das heißt bei höheren Drehzahlen und einem höheren Neigungswinkel benötigt man weniger Material, um eine Magensaftresistenz zu erzielen.

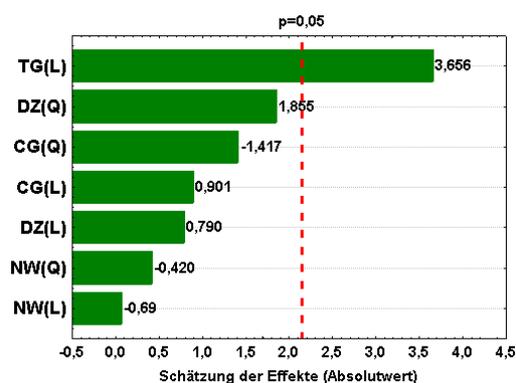


Abbildung 4.24: Pareto diagramm der Mindestpolymermenge beider Oblongtabletten ($R_{\text{kor.}}^2=0,37$)

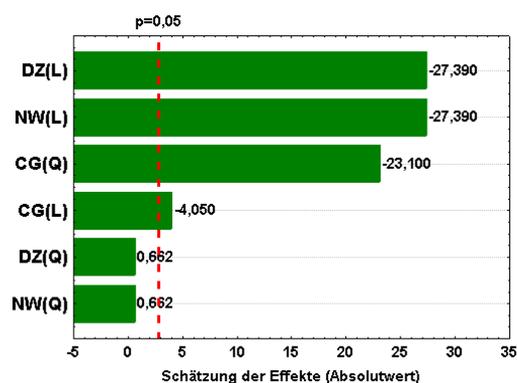


Abbildung 4.25: Pareto diagramm der Mindestpolymermenge für die großen Oblongtabletten ($R_{\text{kor.}}^2=1,00$)

Ein höherer Neigungswinkel erwies sich bei den großen Oblongtabletten bezüglich der Coating-Prozess-Effizienz als vorteilhaft, nimmt doch hier die Effizienz mit zunehmendem Neigungswinkel der Trommel zu, wie Abbildung 4.27 zeigt. Dieser Zusammenhang lässt vermuten, dass die Abnahme der Mindestpolymermenge mit steigendem Neigungswinkel wohl eher auf einen geringeren Sprühverlust, als auf eine verbesserte Gleichförmigkeit des Überzugs zurückgeht. Im Gegensatz zu den großen Oblongtabletten wird die Coating-Prozess-Effizienz der kleinen Tabletten durch keinen der untersuchten Parameter beeinflusst (Abbildung 4.26).

Die Gleichmäßigkeit eines Filmüberzuges kann nicht nur anhand der Varianz der Masse oder der Mindestpolymermenge beurteilt werden, sondern auch anhand der freigesetz-

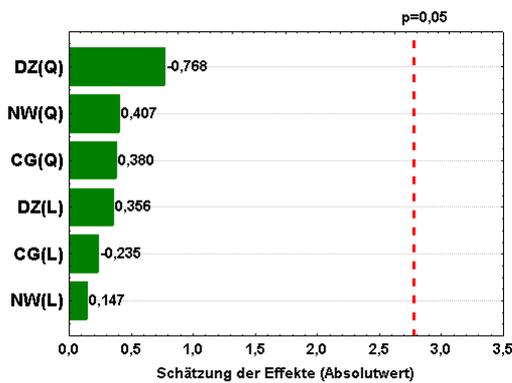


Abbildung 4.26: Pareto diagramm der Coating-Prozess-Effizienz der kleinen Oblongtabletten ($R^2_{\text{kor.}}=0$)

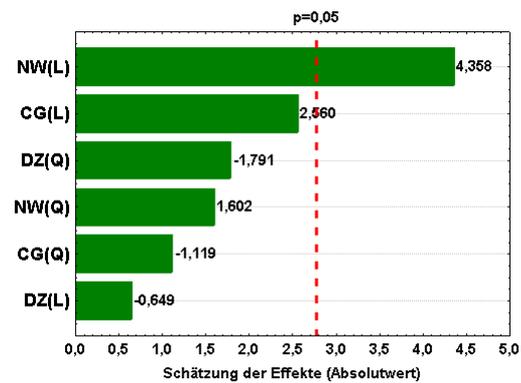


Abbildung 4.27: Pareto diagramm der Coating-Prozess-Effizienz der großen Oblongtabletten ($R^2_{\text{kor.}}=0,72$)

ten Menge an Arzneistoff gerade bei niedrigen Polymerauftragsmengen. Zur Beurteilung der Gleichmäßigkeit wurden die Proben mit einem theoretischen unkorrigierten Polymerauftrag von 3 mg/cm^2 herangezogen. Zur Auswertung wurde jeweils der arithmetische Mittelwert der freigesetzten Menge an Paracetamol von 12 Tabletten nach 2 h in Salzsäure pH 1,0 herangezogen. Wie das Pareto diagramm (Abbildung 4.28) zeigt, gibt es eine Reihe von Parametern, die die freigesetzte Menge an Paracetamol beeinflussen. Bezüglich der Chargengröße (linearer und quadratischer Einfluss) und der Trommeldrehzahl (linearer und quadratischer Einfluss) scheint es ein Optimum zu geben. Einen weiteren, aber sehr geringen Einfluss, weist die Tablettengröße auf. Kleinere Tabletten würden demnach etwas mehr Paracetamol freisetzen als die großen. Aus dem Diagramm der angepassten Fläche (Abbildung 4.29) kann man das Optimum für die Trommeldrehzahl und Chargengröße ermitteln. Es liegt bei einer geringen bis mittleren Beladung und einer Trommeldrehzahl von etwa 15 UpM.

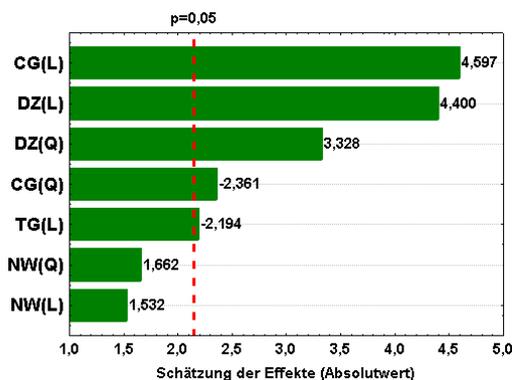


Abbildung 4.28: Pareto diagramm der freigesetzten Menge an Paracetamol für beide Tabletten ($R^2_{\text{kor.}}=0,74$)

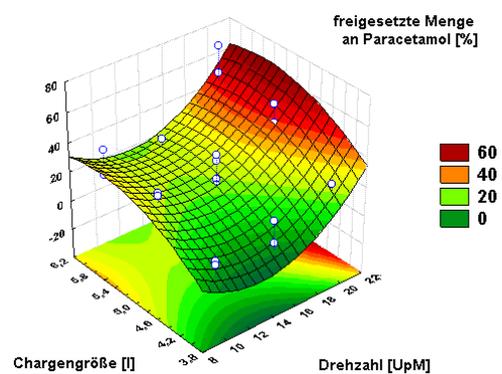


Abbildung 4.29: Angepasste Fläche für die freigesetzte Menge an Paracetamol für beide Tablettengrößen

4.6 Vergleich der verschiedenen Verfahren

Im Folgenden sollen die drei Verfahren (einfache Mischversuche, Temperaturdifferenzmessung und Varianz der Masse) zur Beurteilung der Durchmischung hinsichtlich ihrer Aussagekraft miteinander verglichen werden. Dazu wurden Paretdiagramme von verschiedenen Qualitätsparametern, die das Mischen charakterisieren, erstellt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden für die Auswertung die Versuche mit den runden, bikonvexen 11 mm Kernen mit einer Masse von 460 bis 470 mg benutzt.

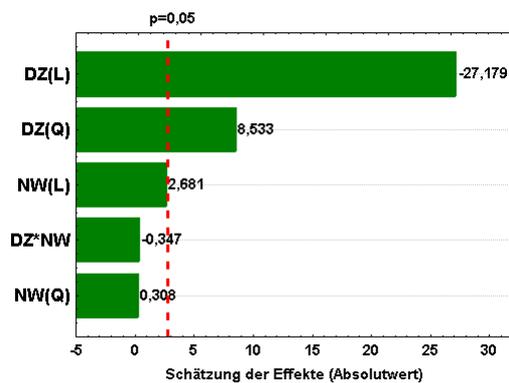


Abbildung 4.30: Paretdiagramm der Standardabweichung (Methode A)

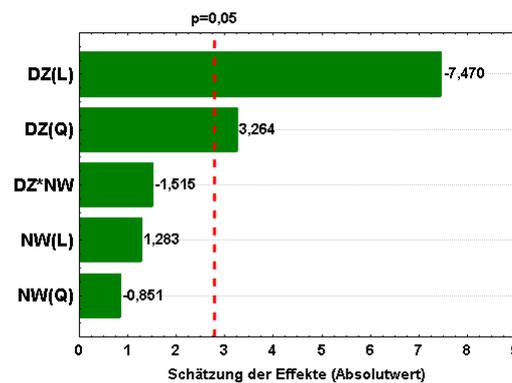


Abbildung 4.31: Paretdiagramm der Temperaturdifferenz (Methode B)

Die Einzelergebnisse zu den einfachen Mischversuchen, den Temperaturdifferenzmessungen und zur Varianz der Masse wurden bereits in den vorherigen Abschnitten beschrieben. Um den Vergleich übersichtlicher zu gestalten, wurden die Versuche der Temperaturdifferenzmessung für die mittlere Sprührate und die Versuche zur Varianz der Masse unabhängig von der Chargengröße ausgewertet. Die so erhaltenen Paretdiagramme sind zum einfacheren Vergleich in den Abbildungen 4.30 bis 4.32 nebeneinander dargestellt. Die Abbildung 4.30 ist dabei identisch mit der Abbildung 4.2 auf Seite 33. Die statistische Auswertung der einfachen Mischversuche (Methode A) und der Temperaturdifferenz (Methode B) ergibt vergleichbare Ergebnisse. Sowohl die Art der Einflussfaktoren, als auch ihre Größe sind bei beiden Methoden vergleichbar wie die Abbildungen 4.30 und 4.31 zeigen. Demnach besitzt die Drehzahl einen linearen und quadratischen Einfluss auf die Durchmischung. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis ist bei der statistischen Auswertung der Versuche zur Varianz der Masse (Methode C; siehe Abb. 4.32) ein statistisch signifikanter Einfluss der Neigung (linear und quadratisch) und der Drehzahl (linear) festzustellen ($p < 0,05$).

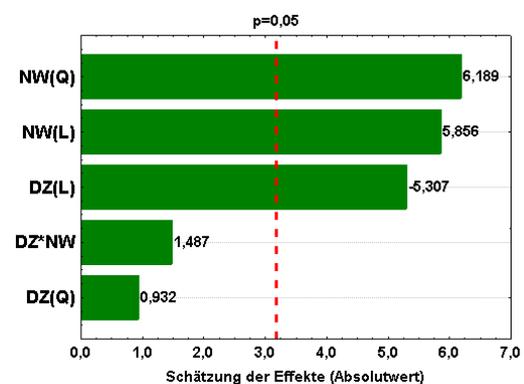


Abbildung 4.32: Paretdiagramm der Varianz der Masse der Filmtabletten (Methode C)

Aus diesen Ergebnissen kann man folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- Die sehr zeitaufwendige Methode der einfachen Mischversuche (Methode A) kann durch Messung der Temperaturdifferenz (Methode B) ersetzt werden.
- Die Methode der Messung der Temperaturdifferenz (Methode B) kann zusätzlich weitere Informationen zum Befilmungsprozess liefern, da man mit ihr auch den Einfluss anderer Faktoren, wie zum Beispiel der Sprühdrate untersuchen kann.
- Nachteilig bei beiden oben genannten Methoden ist die Tatsache, dass mit ihnen keine Totzonen erkannt werden, da die Bewegung des Tablettenbetts als Ganzes betrachtet wird. Mit der Methode C ist es wiederum möglich das Vorhandensein dieser Zonen zu erkennen. Allerdings ist sie mit einem hohen Zeit- und Materialaufwand verbunden.

4.7 Zusammenfassung

Zur Untersuchungen des Mischverhaltens von Tabletten in Trommelcoatern lassen sich verschiedene Methoden anwenden. Wie der obige Vergleich zeigt, erzielen die verschiedenen Verfahren ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Aussagekraft, ob ein Prozessparameter einen Einfluss auf die Durchmischung hat. Es gelang aber nicht mit allen Methoden Rückschlüsse auf möglicherweise vorhandene Totzonen zu ziehen. Ist dies erwünscht, so muss eine große Zahl von Filmtabletten untersucht werden. Je einheitlicher diese in Hinblick auf die Masse, die Zerfallszeit bzw. die Freisetzungseigenschaften sind, um so geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass in der Trommel bewegungsarme Bereiche existieren.

Die Ergebnisse der Coatingversuche machen deutlich, welch einen enormen Einfluss die Auswahl der Trommeldrehzahl auf die Qualität der entstehenden Filmtabletten hat. Sie beeinflusst neben der Neigung der Rotationsachse (im Fall der 11 mm Tabletten) die Varianz der Masse der Filmtablette ebenso wie die Zerfalls- und Freisetzungseigenschaften. Damit bestimmt sie entscheidend mit, wieviel Polymer aufgetragen werden muss, um einen magensaftresistenten Überzug zu erhalten. Bei den untersuchten Oblongtabletten konnte neben dem Einfluss der Drehzahl auf die Mindestpolymermenge ein Einfluss der Chargengröße und der Neigung der Rotationsachse festgestellt werden. Unabhängig von der Größe der Tabletten nahm die Qualität des Überzugs in der Regel mit zunehmender Drehzahl zu. Das es nicht sinnvoll ist, die Drehzahl beliebig zu erhöhen, zeigt das Beispiel der 11 mm Tablette. Bei höheren Trommeldrehzahlen kam es zum Abplatzen der Kanten und damit zum Verlust der Magensaftresistenz.

Neben den starken mechanischen Belastungen sind die Tabletten beim Befilmen den thermischen Belastungen ausgesetzt. Eine falsche Wahl der Trocknungsbedingungen kann sich dabei in den verschiedensten Filmdefekten äußern und zum Ablehnen der gesamten Charge an Filmtabletten führen. Aus diesem Grund schließt sich im folgenden Kapitel eine Betrachtung zu den Trocknungsbedingungen an.

Kapitel 5

Trocknen

5.1 Literaturübersicht

Eine Reihe von Defekten im Filmüberzug wird durch die Wahl falscher Trocknungsbedingungen verursacht. Dazu gehören in erster Linie die Kraterbildung und das Zusammenkleben der Tabletten bei unzureichender Trocknung, die Bildung von Blasen durch zu starke Trocknung sowie die Bildung kleinster Löcher bei zu hohen Trocknungstemperaturen [ROWE 1997]. Neben diesen sichtbaren Fehlern im Überzug kann es durch falsch gewählte Trocknungsbedingungen zur Wirkstoffzersetzung kommen. Dies kann thermisch durch zu hohe Kernbetttemperaturen oder hydrolytisch durch eine zu hohe Feuchtigkeit im Kern verursacht werden. Diese Beispiele zeigen, dass die Trocknungsbedingungen sorgfältig ausgewählt werden müssen, um Qualitätsverluste zu vermeiden. In verschiedenen Studien wurde deshalb häufig der Einfluss der Zulufttemperatur und -feuchte, des Volumenstromes und der Sprütrate auf die Qualität des Produktes untersucht.

Eine Reihe von Autoren verwendeten statistische Versuchspläne und die daraus gewonnenen Erkenntnisse zur Abschätzung der Trocknungsbedingungen. Als abhängige Variable wurde von Franz und Doonan zum Beispiel die mittels Infrarotthermometer gemessene Temperatur auf der Oberfläche des Tablettenbetts im Accela-Cota verwendet. Sie hängt den Untersuchungen zufolge von der Sprütrate, der Zulufttemperatur und dem -volumenstrom ab. Ein Zusammenhang zwischen der gemessenen Temperatur und dem Zerstäubendruck sowie der Trommeldrehzahl konnte nicht festgestellt werden [FRANZ und DOONAN 1983]. Da die Temperatur allein wenig Aussagekraft bezüglich der Trocknungsbedingungen besitzt, sind einige Autoren dazu übergegangen andere Größen zu verwenden. Dazu gehören zum Beispiel die Effizienz der Wasserentfernung [STETSKO et al. 1983] und die Verdunstungseffizienz [REILAND et al. 1983]. Beide Arbeitsgruppen gehen bei der Berechnung der Effizienz von der folgenden Massenbilanz aus: Im Gleichgewichtszustand ist die pro Zeit zugeführte Menge an Wasser gleich der pro Zeit entfernten Menge an Wasser. Die pro Zeit zugeführte Menge an Wasser ergibt sich aus der Sprütrate und dem Wasseranteil in der zu versprühenden Zubereitung.

Die pro Zeit abgeführte Menge an Wasser ergibt sich aus der Differenz der absoluten Feuchte der Abluft und Zuluft, aus dem Volumenstrom und der Dichte der Luft [STETSKO et al. 1983]. In beiden Fällen wurden die Einflüsse verschiedener Prozessparameter auf die Verdunstungseffizienz untersucht, um einen Grenzwert für diese Größe angeben zu können, bis zu dem noch eine ausreichende Verdunstung erfolgt. Eine weitere in der Literatur beschriebene Möglichkeit um die Trocknungsbedingungen besser einschätzen zu können, bietet das Mollier- h, x -Diagramm [RODRIGUEZ et al. 1996].

Betrachtet man den Coatingprozess physikalisch, so stellt man fest, dass die gesamte Energie zur Verdunstung des Wasser aus der erwärmten Zuluft stammt. Da die Gesamtenthalpie des Systems dabei konstant bleibt, handelt es sich um einen adiabatischen Verdunstungsprozess. Dies machte sich Ebey zu Nutze, um mit Hilfe des 1. Hauptsatz der Thermodynamik eine Art Filmtrocknungsrate zu berechnen. Diese stellt das von den Prozessbedingungen beeinflusste Verhältnis der Fläche des Wärmeübergangs zur Fläche des Stoffübergangs (befeuchtete Fläche des Tablettenbetts) dar. Seiner Aussage zufolge führen Trocknungsbedingungen mit gleicher Filmtrocknungsrate (also gleichem Verhältnis der Fläche des Wärme- zur Fläche des Stoffübergangs) während des Coatings zu Filmtabletten mit gleichen Eigenschaften [EBEY 1987].

Aus den Temperaturdifferenzmessungen im Rahmen der Untersuchungen zum Mischverhalten ist der mathematische Zusammenhang zwischen der Differenz der Kernbetttemperaturen mit der Sprühdrehzahl, der Trommeldrehzahl und der Neigung der Rotationsachse bekannt. Wie die Tabelle B.10 auf Seite 126 zeigt, ist nicht nur die Differenz der Temperaturen von den untersuchten Prozessgrößen abhängig, vielmehr hängen die Temperaturen selbst von der Messposition im Kernbett ab. Diese Ergebnisse decken sich mit Untersuchungen, die im Accela-Cota [OKUTGEN et al. 1991b] durchgeführt wurden. Aus dieser Tatsache heraus, entstand der Wunsch, ein physikalisches Modell zur Beschreibung der Temperaturen und Feuchten im Bohle Laborcoater zu entwickeln. Die ersten thermodynamischen Grundlagen zur Verwirklichung dieses Zieles wurden von Prof. Baumann vom Fachbereich für Ingenieurwissenschaften der Martin-Luther-Universität gelegt. In Zusammenarbeit mit ihm wurde das Modell weiterentwickelt und dient der Beschreibung der Temperaturen und Feuchten der Luft und der Tabletten in Abhängigkeit sämtlicher Geräte-, Rezeptur- und Prozessparameter.

5.2 Prozessbeschreibung zur Modellfindung

Bei dem vorliegenden Prozess, der durch ein physikalisches Modell beschrieben werden soll, handelt es sich um die Beschichtung von Tabletten mit wässrigen Polymerdispersionen bei gleichzeitiger Trocknung im Bohle Laborcoater. Nach dem Aufsprühen der Dispersion, muss zur Ausbildung eines gleichmäßigen Filmes auf den Tabletten das Dispersionsmittel Wasser weggetrocknet werden. Die Trocknung erfolgt durch die erwärmte Luft, die durch das Tablettenbett strömt. Im Modell kann von einem Wärme- und Stoffübergang durch Konvektion ausgegangen werden, da der Transport von Masseeinheiten in einer Strömung erfolgt [WEISS et al. 1993]. Im folgenden Abschnitt wird der Prozess in Hinblick auf die konstruktiven Besonderheiten des Coaters dargelegt.

Der Prozess verläuft instationär. Die Trommel des Coaters ist gleichmäßig perforiert und dreht sich während des Beschichtens der Tabletten mit konstanter Umfangsgeschwindigkeit. Die Drehzahl der Trommel, die direkt mit der genannten Umfangsgeschwindigkeit zusammenhängt, ist in Abhängigkeit von der Form und Größe der Tabletten so zu wählen, daß die Kernmasse eine Umwälzbewegung ausführt. Neben der Bewegung der Tabletten in Drehrichtung, die Tabletten werden dabei an der Trommelwand mit nach oben befördert und fließen nach Erreichen der Oberfläche des Tablettenbetts kaskadisch nach unten, findet ein Quertransport der Tabletten statt. Dazu sind an der Trommel mehrere Spiralbänder (3 äußere und 2 innere) befestigt, die den Quertransport der Tabletten in der Trommel bewirken.

Die Trommel ist von außen mit einem Gehäuse zur Führung der Trockenluft umgeben. Dieses Gehäuse ist in zwei Kammern unterteilt, die über die Perforation in der Trommel mit dem Innenraum verbunden sind. Ein Kurzschluss zwischen beiden Kammern außerhalb der Trommel ist ausgeschlossen. Der Lage der Trennwand zwischen den Kammern entsprechend, kann man sich den Trommelraum in zwei gleich große Abschnitte unterteilt denken. Im Raum 1 erfolgt die Beschichtung der Tabletten. In den Raum 2 tritt die erwärmte Zuluft ein. Die Luft bewegt sich in der Trommel von Raum 2 nach Raum 1 und verlässt dort die Trommel. Die Tabletten wandern aufgrund der Spiralbänder oder durch Schrägstellung der Trommel zwischen beiden Räumen hin und her. Die während des Prozesses möglichen Energie-, Feuchte- und Massenübergänge sind in Abbildung 5.1 dargestellt und werden durch die Bilanzgleichungen im Abschnitt 5.3 näher erläutert.

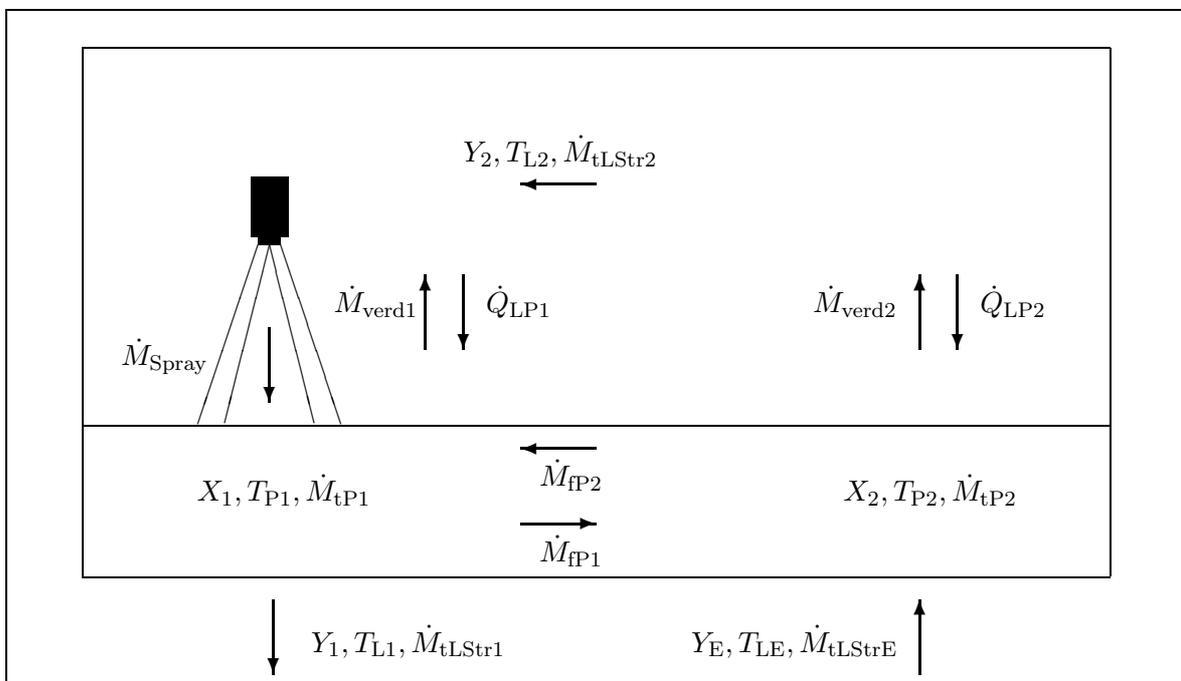


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung der Wärme- und Stoffübergänge im Bohle Laborcoater

5.3 Bilanzgleichungen des Modells

Der Beschreibung entsprechend wird ein Zweistufenmodell vorgeschlagen. Jeder Raum wird für sich als ideal durchmischt angesehen. Auf dieser Basis können für jeden Raum Bilanzgleichungen für die Feuchte der Tabletten, die Feuchtigkeit der Luft, der Enthalpie der Tabletten und der Luft formuliert werden. Diese werden für die Sprühzone hergeleitet und für die Trocknungszone analog angegeben.

5.3.1 Bilanzgleichungen für die Sprühzone (Raum 1)

Die Feuchte der Tabletten in der Sprühzone ist abhängig von der Zufuhr und dem Abtransport von Wasser aus diesem Bereich. Wasser wird zum einen durch Versprühen der wässrigen Lösungen oder Dispersionen (\dot{M}_{Spray}) zugeführt, aber auch die Tabletten aus der Trocknungszone ($\psi_2 M_{\text{tP2}} X_2(t)$) bringen noch eine gewisse Restfeuchte mit in die Sprühzone zurück. Die Feuchte der Tabletten in diesem Raum vermindert sich durch Abtransport feuchter Tabletten ($\psi_1 M_{\text{tP1}} X_1(t)$) und durch Verdunstung des Wassers von der Oberfläche der Tabletten (\dot{M}_{verd1}). Die zeitliche Änderung der Feuchte im Gut kann mit der folgenden Differentialgleichung beschrieben werden:

$$M_{\text{tP1}} \frac{dX_1(t)}{dt} = \dot{M}_{\text{Spray}} - \dot{M}_{\text{verd1}} - \psi_1 M_{\text{tP1}} X_1(t) + \psi_2 M_{\text{tP2}} X_2(t). \quad (5.1)$$

Die Luftfeuchtigkeit in der Sprühzone ändert sich ebenfalls mit der Zeit. Zum einen nimmt die Luft das von der Oberfläche der Tabletten verdunstete Wasser (\dot{M}_{verd1}) auf, zum anderen hängt die Feuchtigkeit von der ein- und ausströmenden Luft ab ($\dot{M}_{\text{tLStr2}} Y_2(t) - \dot{M}_{\text{tLStr1}} Y_1(t)$), so dass sich folgende Bilanzgleichung ergibt:

$$M_{\text{tL1}} \frac{dY_1(t)}{dt} = \dot{M}_{\text{verd1}} + \dot{M}_{\text{tLStr2}} Y_2(t) - \dot{M}_{\text{tLStr1}} Y_1(t). \quad (5.2)$$

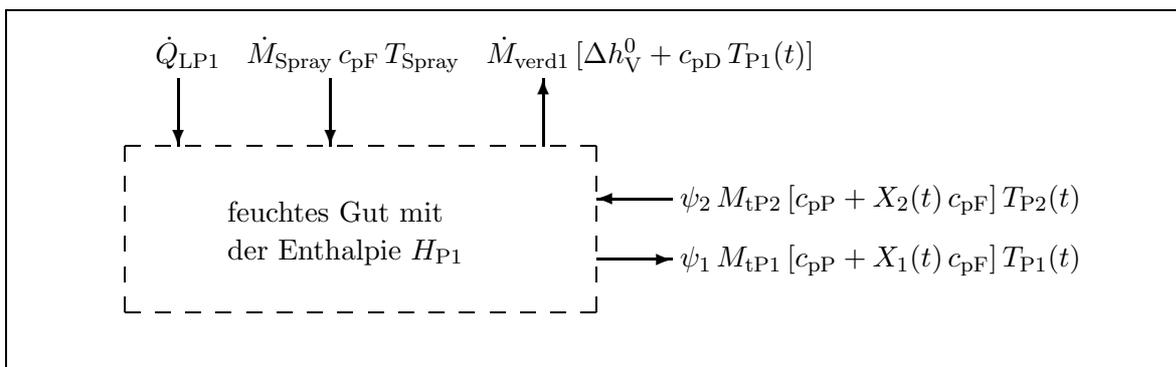


Abbildung 5.2: Enthalpiebilanz der Tabletten in Raum 1

Die Abbildung 5.2 zeigt die Wärme- und Stoffströme, die eine Veränderung der Enthalpie der Tabletten in der Sprühzone (Raum 1) bewirken. Die feuchten Tabletten sind

in der Darstellung als offenes Kästchen dargestellt. Im Bilanzraum tritt ein Wärmestrom zwischen der Luft und den Tabletten (\dot{Q}_{LP1}) auf, der die Verdunstung des Wassers ($\dot{M}_{verd1} [\Delta h_V^0 + c_{pD} T_{P1}(t)]$) aus dem sich bildenden Film bewirkt. Für die Temperatur des Filmes wird in erster Näherung die Produkttemperatur eingesetzt. Weiterhin wird die Enthalpie der Tabletten durch die Zufuhr und den Abtransport von Tabletten ($\psi_1 M_{tP1} [c_{pP} + X_1(t) c_{pF}] T_{P1}(t)$ bzw. $\psi_2 M_{tP2} [c_{pP} + X_2(t) c_{pF}] T_{P2}(t)$) und dem Zustrom von Wasser durch Versprühen der wässrigen Zubereitung mittels Düse ($\dot{M}_{Spray} c_{pF} T_{Spray}$) geändert. Die Enthalpie der feuchten Tabletten H_{P1} setzt sich zusammen aus der Enthalpie der trockenen Tabletten und der Enthalpie des Wasser:

$$H_{P1} = M_{tP1} c_{pP} T_{P1} + X_1 M_{tP1} c_{pF} T_{P1}. \quad (5.3)$$

Dabei ist zu beachten, dass für die Temperatur der Flüssigkeit auf den Tabletten in erster Näherung die Tablettentemperatur T_{P1} angenommen wird. Die den Tabletten zugeführte Enthalpie $\dot{H}_{P_{ein}}$ lässt sich nach Gleichung (5.4) und die abgeführte Enthalpie $\dot{H}_{P_{aus}}$ nach Gleichung (5.5) berechnen.

$$\dot{H}_{P_{ein}} = \psi_2 M_{tP2} [c_{pP} + X_2(t) c_{pF}] T_{P2}(t) + \dot{M}_{Spray} c_{pF} T_{Spray} + \dot{Q}_{LP1} \quad (5.4)$$

$$\dot{H}_{P_{aus}} = \psi_1 M_{tP1} [c_{pP} + X_1(t) c_{pF}] T_{P1}(t) + \dot{M}_{verd1} [\Delta h_V^0 + c_{pD} T_{P1}(t)] \quad (5.5)$$

Die Enthalpiedifferenz $\dot{H}_{P_{ein}} - \dot{H}_{P_{aus}}$ entspricht der zeitlichen Änderung von H_{P1} , d. h. es gilt der folgende Zusammenhang:

$$\frac{dH_{P1}}{dt} = \dot{H}_{P_{ein}} - \dot{H}_{P_{aus}} \quad (5.6)$$

$$\text{mit } \frac{dH_{P1}}{dt} = M_{tP1} \left\{ [c_{pP} + X_1(t) c_{pF}] \frac{dT_{P1}(t)}{dt} + c_{pF} T_{P1}(t) \frac{dX_1(t)}{dt} \right\}. \quad (5.7)$$

Die Gesamtbilanzgleichung für die Enthalpie der Tabletten im Raum 1 lautet also:

$$\begin{aligned} & M_{tP1} \left\{ [c_{pP} + X_1(t) c_{pF}] \frac{dT_{P1}(t)}{dt} + c_{pF} T_{P1}(t) \frac{dX_1(t)}{dt} \right\} \\ &= \dot{M}_{Spray} c_{pF} T_{Spray} + \dot{Q}_{LP1} - \dot{M}_{verd1} [\Delta h_V^0 + c_{pD} T_{P1}(t)] \\ & \quad - \psi_1 M_{tP1} [c_{pP} + X_1(t) c_{pF}] T_{P1}(t) + \psi_2 M_{tP2} [c_{pP} + X_2(t) c_{pF}] T_{P2}(t). \end{aligned} \quad (5.8)$$

Im folgenden Teil soll die Herleitung für die Bilanz der Enthalpie der feuchten Luft im Raum 1 erfolgen. Abbildung 5.3 zeigt die Wärme- und Stoffübergänge, die eine Veränderung der Luftenthalpie bewirken. Aus der Darstellung lassen sich die Gleichungen für die zugeführte und abgeführte Enthalpie sowie die Enthalpie der Luft im Raum 1 ableiten. Die feuchte Luft kann als Zweistoffgemisch aus trockener Luft und Wasserdampf aufgefasst werden. Ihre Enthalpie berechnet sich nach Gleichung (5.9). Die Gleichungen (5.10) und (5.11) geben die zugeführte und abgeführte Enthalpie an.

$$H_{L1} = M_{tL1} c_{pL} T_{L1} + Y_1 M_{tL1} c_{pD} T_{L1} \quad (5.9)$$

$$\begin{aligned} \dot{H}_{L_{ein}} &= \dot{M}_{tLStr2} \{ c_{pL} T_{L2}(t) + Y_2(t) [\Delta h_V^0 + c_{pD} T_{L2}(t)] \} \\ & \quad + \dot{M}_{verd1} [\Delta h_V^0 + c_{pD} T_{P1}(t)] \end{aligned} \quad (5.10)$$

$$\dot{H}_{L_{aus}} = \dot{M}_{tLStr1} \{ c_{pL} T_{L1}(t) + Y_1(t) [\Delta h_V^0 + c_{pD} T_{L1}(t)] \} + \dot{Q}_{LP1} \quad (5.11)$$

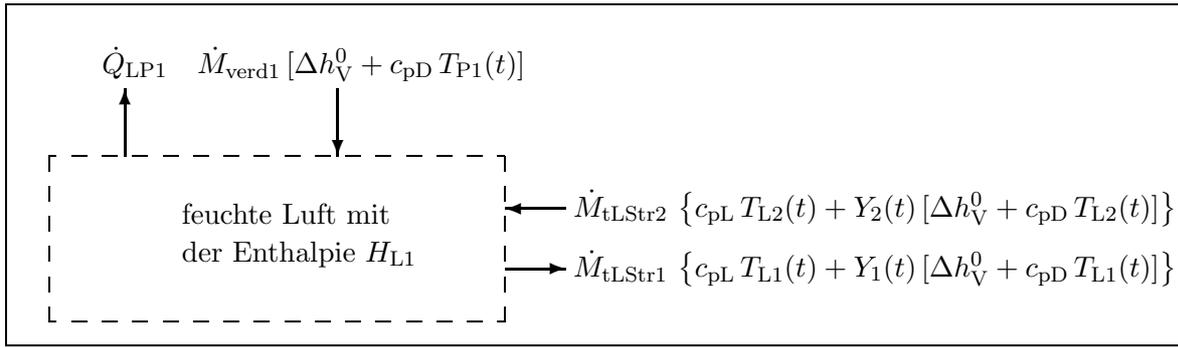


Abbildung 5.3: Enthalpiebilanz der Luft in Raum 1

Die Änderung der Enthalpie der feuchten Luft ergibt sich aus der ersten Ableitung der Gleichung (5.9) nach der Zeit sowie aus der Differenz $\dot{H}_{L_{\text{ein}}} - \dot{H}_{L_{\text{aus}}}$. Es gilt somit:

$$\begin{aligned}
 & M_{tL1} \left\{ [c_{pL} + Y_1(t) c_{pD}] \frac{dT_{L1}(t)}{dt} + c_{pD} T_{L1}(t) \frac{dY_1(t)}{dt} \right\} \\
 = & \dot{M}_{verd1} [\Delta h_V^0 + c_{pD} T_{P1}(t)] + \dot{M}_{tLStr2} \{c_{pL} T_{L2}(t) + Y_2(t) [\Delta h_V^0 + c_{pD} T_{L2}(t)]\} \\
 & - \dot{M}_{tLStr1} \{c_{pL} T_{L1}(t) + Y_1(t) [\Delta h_V^0 + c_{pD} T_{L1}(t)]\} - \dot{Q}_{LP1}. \quad (5.12)
 \end{aligned}$$

Die Bilanzgleichung, die die Änderung der Feuchte der Tabletten in der Sprühzone beschreibt, ist die Gleichung (5.1), die für die Änderung der Feuchtigkeit der Luft Gleichung (5.2). Die Gleichungen (5.8) und (5.12) dienen zur Beschreibung der Änderung der Enthalpie der Tabletten und der Luft in der Sprühzone.

5.3.2 Bilanzgleichungen für die Trocknungszone (Raum 2)

Die Bilanzgleichungen für die Trocknungszone lassen sich analog zu denen in der Sprühzone herleiten, allerdings entfallen sämtliche Terme mit dem Index Spray, die auf das Besprühen der Kerne mit der wässrigen Zubereitung zurückzuführen sind. Folgende Gleichung kann für die Änderung der Feuchte der Tabletten aufgestellt werden:

$$M_{tP2} \frac{dX_2(t)}{dt} = -\dot{M}_{verd2} + \psi_1 M_{tP1} X_1(t) - \psi_2 M_{tP2} X_2(t). \quad (5.13)$$

Die Feuchtigkeit der Luft hängt von den zugeführten bzw. abgeführten Feuchtigkeitsströmen der Luft ($\dot{M}_{tLStrE} Y_E(t) - \dot{M}_{tLStr2} Y_2(t)$) und der Feuchtigkeit, die von den Tabletten an die Trockenluft geht (\dot{M}_{verd2}), ab. Und kann mit der folgenden Differentialgleichung beschrieben werden:

$$M_{tL2} \frac{dY_2(t)}{dt} = \dot{M}_{verd2} + \dot{M}_{tLStrE} Y_E(t) - \dot{M}_{tLStr2} Y_2(t). \quad (5.14)$$

Die folgende Gleichung beschreibt die Änderung der Enthalpie der Tabletten mit der Zeit im Raum 2 unter dem Eindruck der Verdunstungswärme, der Wärmezufuhr durch die erwärmte Luft und der Enthalpieänderung durch den Austausch der Tabletten zwischen der Trocknungs- und der Sprühzone bzw. umgekehrt:

$$\begin{aligned} & M_{tP2} \left\{ [c_{pP} + X_2(t) c_{pF}] \frac{dT_{P2}(t)}{dt} + c_{pF} T_{P2}(t) \frac{dX_2(t)}{dt} \right\} \\ = & \psi_1 M_{tP1} [c_{pP} + X_1(t) c_{pF}] T_{P1}(t) - \psi_2 M_{tP2} [c_{pP} + X_2(t) c_{pF}] T_{P2}(t) \\ & + \dot{Q}_{LP2} - \dot{M}_{verd2} [\Delta h_V^0 + c_{pD} T_{P2}(t)]. \end{aligned} \quad (5.15)$$

Die zeitliche Änderung der Enthalpie der Luft im Raum 2 wird verursacht durch die Verdunstungswärme, die Wärmeabgabe an die Tabletten und dem Enthalpietransport durch den Austausch der Tabletten zwischen beiden Zonen und kann wie folgt zusammengefasst werden:

$$\begin{aligned} & M_{tL2} \left\{ [c_{pL} + Y_2(t) c_{pD}] \frac{dT_{L2}(t)}{dt} + c_{pD} T_{L2}(t) \frac{dY_2(t)}{dt} \right\} \\ = & \dot{M}_{verd2} [\Delta h_V^0 + c_{pD} T_{P2}(t)] + \dot{M}_{tLStrE} \{ c_{pL} T_{LE}(t) + Y_E(t) [\Delta h_V^0 + c_{pD} T_{LE}(t)] \} \\ & - \dot{M}_{tLStr2} \{ c_{pL} T_{L2}(t) + Y_2(t) [\Delta h_V^0 + c_{pD} T_{L2}(t)] \} - \dot{Q}_{LP2}. \end{aligned} \quad (5.16)$$

Mit Hilfe dieser Differentialgleichungen können die Lufttemperaturen und -feuchtigkeiten sowie die Tablettenbetttemperaturen und -feuchten für jede Zone in Abhängigkeit von der Zeit berechnet werden. Dazu ist es jedoch erforderlich, die Wärme- und Stoffübergänge genauer zu betrachten, was im folgenden Abschnitt geschehen soll.

5.4 Wärme- und Stoffübergang durch Konvektion

5.4.1 Wärmeübergang

Beim Befilmen in Trommelcoatern wird zur Verdunstung des Dispersionsmittels aus der Polymerzubereitung erwärmte Luft durch das Tablettenbett geführt. Die Luft gibt dabei ihre Energie an die Tabletten ab, so dass das Dispersionsmittel verdunsten kann und sich ein Film ausbildet. Der Wärme- und Stoffübergang findet in diesem Fall durch Konvektion statt. Da der eigentliche Übergang an der Tablettenoberfläche stattfindet, und davon ausgegangen werden kann, dass sich diese Grenzfläche bezüglich Ihrer Abmessungen nicht ändert, handelt es sich um einen Wärme- und Stoffübergang an festen Grenzflächen.

In der Literatur [SCHLÜNDER und TSOTSAS 1988] findet sich für diesen Fall die im Folgenden beschriebene Vorgehensweise. Der Wärmeübergang von der Luft auf die Tabletten ist im allgemeinen charakterisiert durch:

$$\dot{Q}_{LPj} = \alpha A_{Oj} (T_L - T_P). \quad (5.17)$$

Darin ist α der Wärmeübergangskoeffizient, A_O die Grenzfläche, an der der Wärmeübergang stattfindet, und $(T_L - T_P)$ ist die Temperaturdifferenz zwischen der Luft und der Phasengrenzfläche (Tablettenoberfläche). Es war mittels klassischem kinetischen Experiment (Durchführung Seite 115) nicht möglich die für die Trocknung eines Gutes charakteristischen Größen, wie Grenzfeuchte x_G und kritische Feuchte x_k zu ermitteln. Aufgrund der praktischen Gegebenheiten kann aber davon ausgegangen werden, dass es sich beim vorliegenden Trocknungsprozess um den ersten Trocknungsabschnitt handelt, bei dem die Feuchtigkeit nur unmittelbar von der Oberfläche des Gutes verdunstet. Nach kurzer Zeit, stellt sich an der Oberfläche des feuchten Gutes ein konstanter Zustand ein, der der Kühlgrenze entspricht. Als Temperatur an der Phasengrenzfläche wurde deshalb Kühlgrenztemperatur angenommen. Als Grenzfläche für den Wärmeübergang wird von der Oberfläche aller Tabletten ausgegangen, die sich in der zu berechnenden Zone des Coaters befinden. Für den Fall runder, bikonvexer Tabletten mit dem Radius r , der Steghöhe s und der Kalottenhöhe h , berechnet sich die Grenzfläche A_O für die Zone j :

$$A_{Oj} = \frac{M_{tPj}}{M_{Tablette}} 2\pi (rs + r^2 + h^2). \quad (5.18)$$

Der Wärmeübergangskoeffizient α hängt von der Strömungsgeschwindigkeit der Luft, der Größe des überströmten Körpers ausgedrückt durch seine charakteristische Länge und den physikalischen Stoffwerten des Fluids, der Luft, ab. Er lässt sich aus dem gegebenen Zusammenhang für die Nusselt-Zahl berechnen:

$$\text{Nu} = \frac{\alpha L}{\lambda_L}. \quad (5.19)$$

In die Berechnung des Wärmeübergangskoeffizienten α geht neben der Nusselt-Zahl, die charakteristische Länge L des Partikels und die Wärmeleitfähigkeit λ_L ein. Die charakteristische Länge des Partikels, hier als Anströmlänge bezeichnet, berechnet sich nach folgender Gleichung [WEISS et al. 1993]:

$$L = \frac{\text{aktive Fläche}}{\text{Umfang der Schattenfläche}}. \quad (5.20)$$

$$\text{Für die Kugel gilt:} \quad (5.21)$$

$$L = \frac{\pi d^2}{\pi d} = d. \quad (5.22)$$

Nach Gnielinski [WEISS et al. 1993] lässt sich die Nusselt-Zahl, die man zur Berechnung des Wärmeübergangskoeffizienten α benötigt, durch Überlagerung der Ausdrücke Nu_{lam} für laminare und Nu_{turb} für turbulente Strömung berechnen. Dabei kann im vorliegenden Fall der Minimalwert der Nusselt-Zahl Nu_{min} , der die reine Wärmeleitung im stagnierenden Medium beschreibt, vernachlässigt werden. Das heißt, es wird mit Gleichung (5.24) anstelle der Gleichung (5.23) nach Gnielinski gearbeitet.

$$\text{Nu} = \text{Nu}_{\text{min}} + \sqrt{\text{Nu}_{\text{lam}}^2 + \text{Nu}_{\text{turb}}^2} \quad (5.23)$$

$$\text{Nu} = \sqrt{\text{Nu}_{\text{lam}}^2 + \text{Nu}_{\text{turb}}^2} \quad (5.24)$$

Unabhängig von der Form des Körpers werden zur Berechnung der Nusselt-Zahlen für die laminare bzw. turbulente Strömung die Beziehungen für die ebene Platte eingesetzt:

$$\text{Nu}_{\text{lam}} = 0,664 \text{Re}^{1/2} \text{Pr}^{1/3} \quad (5.25)$$

$$\text{Nu}_{\text{turb}} = \frac{0,037 \text{Re}^{0,8} \text{Pr}}{1 + 2,443 \text{Re}^{-0,1} (\text{Pr}^{2/3} - 1)}. \quad (5.26)$$

In die Berechnung der Nusselt-Zahlen gehen die Reynolds-Zahl sowie die Prandtl-Zahl, zwei ebenfalls zur Beschreibung des Wärmeübergangs bei strömenden Medien verwendete dimensionslose Zahlen, ein. Ihre Berechnungen sind in den Gleichungen (5.27) und (5.28) angegeben. Darin ist w_s die Geschwindigkeit im Kern des Fluids (des Luftstromes), L die charakteristische Länge des Partikels, η_L die dynamische Viskosität, ρ_L die Dichte, λ_L die Wärmeleitfähigkeit und c_{pL} ist die spezifische Wärmekapazität der Luft.

$$\text{Re} = \frac{w_s \rho_L L}{\eta_L} \quad (5.27)$$

$$\text{Pr} = \frac{\eta_L c_{pL}}{\lambda_L} \quad (5.28)$$

Die in der Definition der Reynolds-Zahl enthaltene Geschwindigkeit im Kern des Fluids w_s , wird als Anströmgeschwindigkeit bezeichnet. Sie ist aus dem Volumenstrom der Luft \dot{V} , dem Lückenvolumen der Partikelschüttung ϵ und der Einströmfläche A_{Zuluft} berechenbar:

$$w_s = \frac{\text{Leerraumgeschwindigkeit}}{\text{freier Flächenanteil}} \quad (5.29)$$

$$w_s = \frac{w_0}{\varphi} \quad (5.30)$$

$$w_s = \frac{\dot{V}}{A_{\text{Zuluft}} \epsilon}. \quad (5.31)$$

Das Lückenvolumen der Partikelschüttung ϵ ergibt sich für runde, bikonvexe Tabletten aus der Schüttdichte $\rho_{\text{Schütt}}$, der Masse einer Tablette M_{Tablette} und deren Volumen:

$$\epsilon = 1 - \frac{\rho_{\text{Schütt}} \pi (r^2 s + r^2 h + 3 h^3)}{M_{\text{Tablette}}}. \quad (5.32)$$

Damit kann der Wärmeübergang von der Luft auf die Tabletten $\dot{Q}_{\text{LP}j}$ nach Gleichung (5.17) unter der Annahme berechnet werden, dass die charakteristische Länge der Tabletten ihrem Durchmesser entspricht (Ansatz für die Kugel). Angaben zu den benötigten Stoffdaten, wie Dichte und Viskosität, finden sich in einigen Lehrbüchern [VEREIN DEUTSCHER INGENIEURE 1994, GLÜCK 1991].

5.4.2 Stoffübergang

In Analogie zum Wärmeübergang gibt es für den Stoffübergang entsprechende Kennzahlen. Dies sind die Reynolds-Zahl (Definition in Gleichung (5.27)), die Sherwood-Zahl

Sh und die Schmidt-Zahl Sc. Die Definitionen für die beiden letzten Kennzahlen lauten:

$$\text{Sh} = \frac{\beta L}{\delta} \quad \text{und} \quad (5.33)$$

$$\text{Sc} = \frac{\nu}{\delta}. \quad (5.34)$$

Darin ist β der Stoffübergangskoeffizient, L die charakteristische Länge der Partikel, δ der Diffusionskoeffizient und ν die kinematische Viskosität. Durch Analogiebetrachtungen zwischen Wärme- und Stoffübertragung und unter der Annahme, dass bei Gasen näherungsweise $\text{Pr} = \text{Sc}$ ist, kann man mit der von Lewis 1922 gefundenen Beziehung:

$$\beta = \frac{\alpha}{c_{pL} \rho_L} \quad (5.35)$$

den Stoffübergangskoeffizienten berechnen [WEISS et al. 1993]. Darin ist c_{pL} die spezifische Wärmekapazität der Luft bei konstantem Druck und ρ_L die Dichte der Luft. Mit Hilfe der Analogiebetrachtung, ist es möglich, die Wassermenge, die von der Tablettenoberfläche an die Luft übergeht, zu berechnen. Für die Berechnung des Stoffübergangs bei der Verdunstung von Flüssigkeiten in permanente Gase existiert die allgemein gültige Gleichung [SCHLÜNDER 1996]:

$$\dot{M}_{\text{verd}j} = \beta A_O (c_{v,\text{Ph}} - c_v). \quad (5.36)$$

$$\text{Hierin ist: } c_v = \frac{p_v}{R_v T}. \quad (5.37)$$

Nach Umrechnung der Konzentration c_v in die Massebeladung Y kann man den kinetischen Ansatz zur Berechnung der verdunsteten Menge an Wasser nutzen. Bei dem Spezialfall der Verdunstung von Wasser in strömende Luft kann der Massenstrom nach Gleichung (5.38) berechnet werden. Dabei ist \tilde{M}_D die Molmasse des Wasserdampfes und \tilde{M}_L die Molmasse der Luft. Eine genaue Herleitung dieser Gleichung findet sich an anderer Stelle [SCHLÜNDER 1996, Seite 15 bis 27].

$$\dot{M}_{\text{verd}} = A_O \rho_L \frac{\tilde{M}_D}{\tilde{M}_L} \beta \ln \frac{1 + \frac{\tilde{M}_L}{\tilde{M}_D} Y_{\text{Stern}}}{1 + \frac{\tilde{M}_L}{\tilde{M}_D} Y_L} \quad (5.38)$$

Die Feuchtigkeit der Luft Y_L ist gleich der in diesem Raum herrschenden Luftfeuchtigkeit, während sich die Feuchtigkeit an der Phasengrenze Y_{Stern} aus dem Gleichgewichtspartialdampfdruck p_{Stern} an der Phasengrenze nach den folgenden Gleichungen berechnet:

$$Y_{\text{Stern}} = \frac{\frac{p_{\text{Stern}}}{100000}}{\left(1 - \frac{p_{\text{Stern}}}{100000}\right)} \quad \text{und} \quad (5.39)$$

$$p_{\text{Stern}} = \exp \left(23,462 - \frac{3978,205}{233,349 + T_P} \right). \quad (5.40)$$

5.5 Verallgemeinerung für geneigte Trommeln

Das Modell wurde ursprünglich für den Fall der waagerechten Trommel entwickelt, bei dem sich in beiden Zonen der Trommel die gleiche Menge an Tabletten befindet. Dies ist allerdings nicht der Fall, wenn die Trommel geneigt wird. Die nach unten geneigte Seite der Trommel enthält in Abhängigkeit vom Neigungswinkel mehr Tabletten. Wird die geneigte Trommel in Bewegung gesetzt, so findet ein Austausch der Tabletten zwischen beiden Zonen statt. Die ausgetauschte Menge an Tabletten, die in einem Zeitintervall von Zone 1 in Zone 2 wandert und die die von Zone 2 in Zone 1 wandert, muss gleich groß sein. Sonst würde eine der beiden Zonen leerlaufen. Es gilt also:

$$\psi_1 M_{tP1} = \psi_2 M_{tP2}. \quad (5.41)$$

Im Folgenden wird eine Herleitung zur Berechnung der beiden Massen M_{tP1} und M_{tP2} gegeben. Diese ergeben sich als Produkt aus dem Schüttvolumen der Tabletten in der entsprechenden Trommelhälfte (V_o bzw. V_u) und der Schüttdichte $\rho_{\text{Schütt}}$.

Aus Vorversuchen ist bekannt, dass bezüglich der Füllung der Trommel, die in Abbildung 5.4 dargestellten Verhältnisse vorliegen. Das Gesamtvolumen der Partikelschüttung in der Trommel $V_o + V_u$ lässt sich als Integral der Fläche A über der Länge H nach Gleichung (5.42) berechnen. Die Fläche A ist vom Radius der Trommel R und vom Versatz $\Delta(y)$ abhängig, wobei sich letzterer aufgrund der geometrischen Verhältnisse aus dem Anfangsversatz $\Delta(0)$, dem Neigungswinkel γ und der Größe y berechnen lässt.

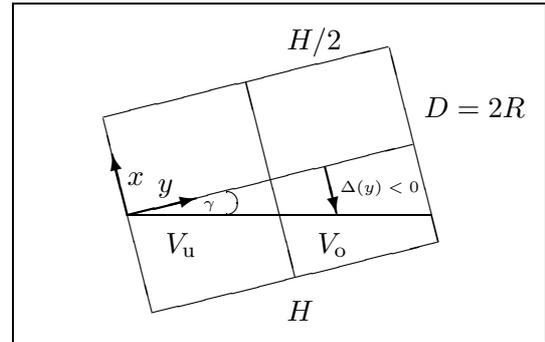


Abbildung 5.4: Lage der Füllung bei der geneigten Trommel

$$V = \int_0^H A(R, \Delta(y)) dy \quad (5.42)$$

$$\text{mit } \Delta(y) = \Delta(0) - y \tan \gamma \quad \text{für } \gamma > 0 \quad (5.43)$$

Zunächst muss die Fläche A berechnet werden:

$$A = 2 \int_{-R}^{\Delta} \sqrt{R^2 - x^2} dx. \quad (5.44)$$

Durch Transformation der Größe x mit

$$x = R \sin \phi \quad (5.45)$$

$$dx = R \cos \phi d\phi \quad (5.46)$$

lässt sich das Integral lösen und man erhält für die Fläche A nach Rücktransformation:

$$A = R^2 \left(\frac{\Delta}{R} \sqrt{1 - \left(\frac{\Delta}{R} \right)^2} + \arcsin \left(\frac{\Delta}{R} \right) + \frac{\pi}{2} \right). \quad (5.47)$$

Setzt man diese Gleichung in Gleichung (5.42) ein, so ergibt sich für das Gesamtvolumen:

$$V = \int_0^H R^2 \left(\frac{\Delta(y)}{R} \sqrt{1 - \left(\frac{\Delta(y)}{R} \right)^2} + \arcsin \left(\frac{\Delta(y)}{R} \right) + \frac{\pi}{2} \right) dy. \quad (5.48)$$

Als Lösung für das Integral ergibt sich die folgende Gleichung:

$$V = \frac{1}{\tan \gamma} \left[\frac{1}{3} (R^2 - \Delta^2)^{3/2} - R^2 \sqrt{R^2 - \Delta^2} - \Delta R^2 \arcsin \left(\frac{\Delta}{R} \right) \right]_{\Delta(0)}^{\Delta(0) - H \tan \gamma} \quad (5.49)$$

Damit ist es bei bekannten Gesamtvolumen möglich, das unbekannte $\Delta(0)$ zu berechnen. Durch Kenntnis des Wertes $\Delta(0)$ kann man anschließend die beiden Teilvolumina der Trommel in Abhängigkeit vom Neigungswinkel γ zu berechnen. Der Zusammenhang wurde in den Gleichungen (5.50) bis (5.53) dargestellt. Die so berechneten Volumina können mittels Schüttdichte $\rho_{\text{Schütt}}$ in die Massen M_{tP1} und M_{tP2} umgerechnet werden.

$$V_u = \int_0^{H/2} A(R, \Delta(y)) dy \quad (5.50)$$

$$= \frac{1}{\tan \gamma} \left[\frac{1}{3} (R^2 - \Delta^2)^{3/2} - R^2 \sqrt{R^2 - \Delta^2} - \Delta R^2 \arcsin \left(\frac{\Delta}{R} \right) \right]_{\Delta(0)}^{\Delta(0) - H/2 \tan \gamma} \quad (5.51)$$

$$V_o = \int_{H/2}^H A(R, \Delta(y)) dy \quad (5.52)$$

$$= \frac{1}{\tan \gamma} \left[\frac{1}{3} (R^2 - \Delta^2)^{3/2} - R^2 \sqrt{R^2 - \Delta^2} - \Delta R^2 \arcsin \left(\frac{\Delta}{R} \right) \right]_{\Delta(0) - H/2 \tan \gamma}^{\Delta(0) - H \tan \gamma} \quad (5.53)$$

5.6 Beschreibung der Quervermischung

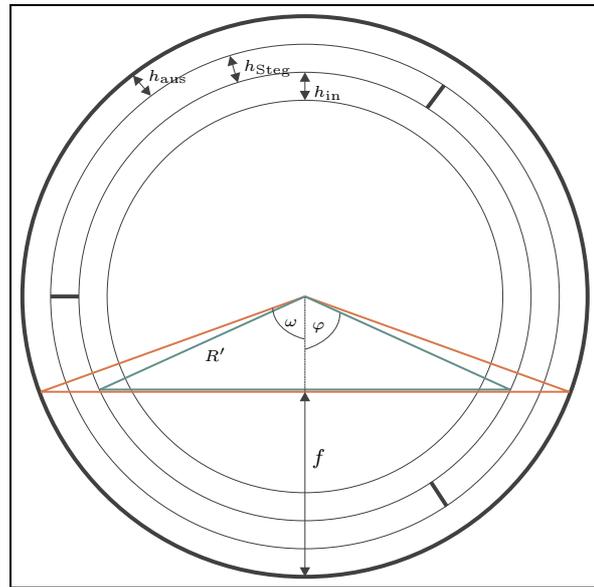
In der Literatur finden sich verschiedene Ansätze für die mathematische Beschreibung der Bewegung von granularen Medien in rotierenden Trommeln [MELLMANN 2001, DING et al. 2002]. Dabei wird das Bewegungsverhalten z. B. in sogenannten „bed behavior“ Diagrammen veranschaulicht. Eine direkte Übertragung von in der Literatur vorhandenen Modellen auf die Bewegung der Kerne in der Trommel des Bohle Coaters ist nicht möglich, da die aufgestellten Modelle entweder für einbautenlose Trommeln (z.B. Drehrohröfen) gelten, die Bewegung horizontal nur in eine Richtung erfolgt oder keine Rückvermischung stattfindet. Außerdem wird häufig nur der Fall des Rollens betrachtet. Im vorliegenden Fall wird die Durchmischung aber durch eine kaskadenartige Bewegung des Kernbetts und durch die eingebauten Mischelemente verursacht.

Ein anderer Ansatz zur Beschreibung der Bewegung der Tabletten in Coating-Trommeln beruht auf der Diskreten Element Methode [YAMANE et al. 1995]. Hierbei werden

die Bewegungsbahnen einzelner Tabletten durch numerische Integration der Newtonschen Bewegungsgleichung unter Berücksichtigung der Kontaktkräfte berechnet. Diese Methode besitzt einen hohen Rechenaufwand, und ist daher für die Berechnung der Bewegung von etwa 10.000 Tabletten (dies entspricht einer Chargengröße von 5 kg bei einer Tablettenmasse von 0,5 g) nicht geeignet. Bei der Beschreibung der Bewegung der Kerne für das vorliegende Modell spielt in erster Linie der Austausch der Tabletten zwischen beiden Zonen eine Rolle. Dieser Austausch wird wie bereits aus den Differentialgleichungen (Abschnitt 5.3) ersichtlich mittels der Austauschrate ψ_j angegeben. Bezüglich der beiden Austauschraten gilt der in Gleichung (5.41) dargestellte Zusammenhang.

Während sich die Tabletten von Raum 2 in den Raum 1 relativ ungehindert bewegen können, ist der Produktfluss im umgekehrten Fall durch den Masseindruck der darüber befindlichen Tabletten erschwert. Die Herleitung der Austauschraten erfolgt deshalb für ψ_2 . Zur Berechnung der Austauschrate ψ_2 ist es erforderlich, die Höhe der Schüttung der Tabletten zu kennen (f in der Abbildung 5.5). Dazu berechnet man die Fläche des Kreisabschnitts, der sich aus der Masse der Tabletten $M_{tP1} + M_{tP2}$, ihrer Schüttdichte $\rho_{\text{Schütt}}$ und der Länge des zylindrischen Teils der Trommel H ergibt:

$$A_{KA} = \frac{M_{tP1} + M_{tP2}}{\rho_{\text{Schütt}} H}. \quad (5.54)$$

Abbildung 5.5: Die Füllhöhe f

Die Fläche des Kreisabschnitts A_{KA} ergibt sich ebenfalls aus der Differenz der Flächen zwischen dem Kreissegment A_{KS} und dem gleichseitigen Dreieck A_{DE} mit dem Winkel 2ω (rotes Dreieck in Abbildung 5.5). Aus dieser Erkenntnis kann über die Füllhöhe f der Winkel ω berechnet werden. Dieser dient wie im Folgenden beschrieben zur Ermittlung der Austauschraten.

$$A_{KA} = A_{KS} - A_{DE} \quad (5.55)$$

Für ω in rad folgt:
$$A_{KA} = \omega R^2 - (R - f)^2 \tan \omega \quad (5.56)$$

$$\cos \omega = \frac{R - f}{R} \quad (5.57)$$

Daraus folgt:
$$f = R(1 - \cos \omega) \quad (5.58)$$

$$A_{KA} = R^2(\omega - \sin \omega \cos \omega) \quad (5.59)$$

In der Trommel sind zur horizontalen Durchmischung 3 äußere und 2 innere Schikanen angebracht. Theoretischen Überlegungen zufolge, wird das zwischen den Schikanen

liegende Volumen an Tabletten bzw. ein Teil davon transportiert. Betrachtet man das Trommelinnere, so liegen die in Abbildung 5.5 dargestellten Verhältnisse vor. Beide Schikanen (Index aus und in) sind gegenläufig. Die Fläche des inneren Kreisringes A_{KR} berechnet sich nach:

$$A_{KR} = \pi R'^2 - \pi (R' - h_{in})^2 \quad (5.60)$$

$$\text{mit } R' = R - h_{aus} - h_{Steg}. \quad (5.61)$$

Davon wird die Fläche A_P der Schikanen von den Tabletten bedeckt. Mit φ in rad gilt:

$$A_P = \frac{\varphi A_{KR}}{\pi} \quad (5.62)$$

$$\text{wobei } \cos \varphi = \frac{R - f}{R'}. \quad (5.63)$$

Das zwischen den inneren Schikanen befindliche Schüttvolumen an Tabletten V_P ergibt sich durch Multiplikation der Fläche A_P mit der halben Trommellänge $H/2$. Die Austauschrate ψ_2 berechnet sich aus dem Verhältnis des Volumens V_P zum Schüttvolumen in der Trommel, der Drehzahl der Trommel n und einer Konstanten c_{ψ_2} , die angibt welcher Anteil des Volumen V_P pro Umdrehung ausgetauscht wird:

$$\psi_2 = c_{\psi_2} \frac{V_P \rho_{Schütt}}{M_{tP1} + M_{tP2}} n \quad (5.64)$$

$$\text{mit } V_P = \frac{A_P H}{2}. \quad (5.65)$$

Die Konstante c_{ψ_2} muss durch Anpassungsrechnungen bestimmt werden.

5.7 Temperaturabhängige Variablen

Einige der Variablen, die direkt oder indirekt in die Bilanzgleichungen eingehen sind temperaturabhängig. Dazu gehören insbesondere die Dichte ρ_L , Viskosität η_L , Wärmeleitfähigkeit λ_L und Wärmekapazität c_{pL} der Luft sowie die Wärmekapazitäten des Wassers c_{pF} , des Wasserdampfes c_{pD} und des Produktes c_{pP} (Tabletten, Kapseln etc.). Die Gleichungen zur Berechnung der temperaturabhängigen Größen sind einem Lehrbuch [GLÜCK 1991] entnommen bzw. entstammen im Falle der Wärmekapazität der Tabletten ($\varnothing 11$ mm) der experimentellen Untersuchung (siehe Seite 116). Es gelten folgende Temperaturabhängigkeiten:

$$\eta_L \left[\frac{\text{kg}}{\text{m s}} \right] = 1,705568 \cdot 10^{-5} + 4,511012 \cdot 10^{-8} T_L - 8,766234 \cdot 10^{-12} T_L^2 - 3,382035 \cdot 10^{-15} T_L^3 \quad (5.66)$$

$$\lambda_L \left[\frac{\text{W}}{\text{m K}} \right] = 2,45211 \cdot 10^{-2} + 7,501414 \cdot 10^{-5} T_L - 2,593344 \cdot 10^{-8} T_L^2 + 5,292884 \cdot 10^{-11} T_L^3 \quad (5.67)$$

$$\rho_L \left[\frac{\text{kg}}{\text{m}^3} \right] = \frac{p_{\text{ges}}}{287,22 (T_L + 273,15)} \quad (5.68)$$

$$c_{pL} \left[\frac{\text{J}}{\text{kg K}} \right] = 1006,256 + 2,120536 \cdot 10^{-2} T_L + 4,180195 \cdot 10^{-4} T_L^2 - 1,521916 \cdot 10^{-7} T_L^3 \quad (5.69)$$

$$c_{pD} \left[\frac{\text{J}}{\text{kg K}} \right] = 1858,449 + 1,004405 T_L - 6,275304 \cdot 10^{-3} T_L^2 + 1,340852 \cdot 10^{-4} T_L^3 \quad (5.70)$$

$$c_{pF} \left[\frac{\text{J}}{\text{kg K}} \right] = 4174,785 + 1,785308 \cdot 10^{-2} T_P - 5,097403 \cdot 10^{-4} T_P^2 + 4,216721 \cdot 10^{-5} T_P^3 \quad (5.71)$$

$$c_{pP} \left[\frac{\text{J}}{\text{kg K}} \right] = 1153,4 + 7,0293 T_P - 0,0375 T_P^2 + 2 \cdot 10^{-4} T_P^3 \quad (5.72)$$

Im Folgenden soll geprüft werden, wie stark die einzelnen Größen von der Temperatur abhängen, und ob dies in den Rechnungen berücksichtigt werden muss. Dazu wurden die einzelnen Stoffwerte für 20°C und 50°C (in den Versuchen mit den 11 mm Tabletten verwendete Zulufttemperatur) berechnet und die prozentuale Abweichung bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.1 dargestellt. Es ist ersichtlich, dass der Temperatureinfluss bei den Wärmekapazitäten mit Ausnahme der des Produktes eher gering ist und diese daher in erster Näherung als konstant angesehen werden können. Auch die Wärmekapazität des Produktes wird zunächst als konstant angenommen, da sie sich nur bei einer großen Temperaturdifferenz zwischen beiden Zonen bemerkbar macht. Alle anderen Größen werden zu jedem Zeitpunkt in Abhängigkeit von der herrschenden Temperatur nach obigen Gleichungen berechnet.

Tabelle 5.1: Temperaturabhängigkeiten der Stoffwerte

Stoffwert		bei 20°	bei 50°	Abweichung [%]
Dichte	ρ_L [kg/m ³]	1,187	1,077	9,3
Viskosität	η_L [kg/(m s)]	$1,795 \cdot 10^{-5}$	$1,929 \cdot 10^{-5}$	7,5
Wärmeleitfähigkeit	λ_L [W/(m K)]	0,026	0,028	7,6
Wärmekapazität	c_{pL} [J/(kg K)]	1007	1008	0,1
	c_{pD} [J/(kg K)]	1877	1910	1,8
	c_{pF} [J/(kg K)]	4175	4180	0,1
	c_{pP} [J/(kg K)]	1281	1436	12,0

5.8 Berechnung weiterer Variablen

Neben den Größen, die sich aus dem Wärme- und Stoffübergang bzw. aus der Betrachtung der Durchmischung herleiten, tauchen in den Bilanzgleichungen weitere Variablen

auf. Im Folgenden wird die Berechnung dieser Variablen angegeben. Zur Berechnung der Masse an Trockenluft, geht man von dem Volumen der Trommel V_{Trommel} , das sich in erster Näherung als Zylinder (Durchmesser D und Länge H) beschreiben lässt, aus und zieht von diesem Volumen das Schüttvolumen der Kerne $V_{\text{Schütt}j}$ ab:

$$\begin{aligned} M_{\text{tL}j} &= \left(\frac{1}{2} V_{\text{Trommel}} - V_{\text{Schütt}j} \right) \rho_{\text{L}} \\ &= \left(\frac{\pi}{8} D^2 H - V_{\text{Schütt}j} \right) \rho_{\text{L}}. \end{aligned} \quad (5.73)$$

Die Dichte ρ_{L} ist in diesem Fall die Dichte der Luft bei der Temperatur T_{L} zum Zeitpunkt $t = 0$.

Für die Berechnung der zuströmenden Masse an Trockenluft M_{tLStrE} geht man vom Volumenstrom der Zuluft \dot{V} und der entsprechenden Dichte der Luft bei der herrschenden Zulufttemperatur $\rho_{\text{L}}(T_{\text{E}})$ aus. Nutzt man zur Berechnung den Normvolumenstrom der Luft, so ist die Dichte der Luft bei 0°C zu verwenden. Es gilt allgemein:

$$\dot{M}_{\text{tLStrE}} = \dot{V} \rho_{\text{L}}(T_{\text{E}}) \quad \text{sowie} \quad (5.74)$$

$$\dot{M}_{\text{tLStrE}} = \dot{M}_{\text{tLStr1}} = \dot{M}_{\text{tLStr2}}. \quad (5.75)$$

Die Berechnung des Wassergehaltes der Zuluft erfolgt nach den unten angegebenen Gleichungen (5.76) bis (5.78) aus dem Mittelwert aller Eintrittstemperaturen beim Erwärmen und den dazugehörigen relativen Feuchten. Eine Berechnung kann auch über den Mittelwert der Raumtemperatur vor und nach dem Prozess sowie den entsprechenden Feuchten erfolgen.

$$\text{Sättigungsdampfdruck } p_{\text{S}} = 10^{8,19625 - \frac{1730,63}{T_{\text{Raum}} + 233,426}} \quad (5.76)$$

$$\text{Partialdampfdruck } p_{\text{D}} = \frac{r F_{\text{Raum}} p_{\text{S}}}{100\%} \quad (5.77)$$

$$\text{Wassergehalt } Y_{\text{E}} = 0,622 \frac{p_{\text{D}}}{p_{\text{ges}} - p_{\text{D}}} \quad (5.78)$$

5.9 Anpassungsrechnungen

Einige der im Modell verwendeten Größen sind schwer experimentell zugänglich bzw. lassen sich mathematisch nicht exakt berechnen. Aus diesem Grund müssen sie durch Anpassungsrechnungen einer Reihe von Versuchen bestimmt werden. Insgesamt gibt es im vorliegenden Modell drei Größen, die auf diesem Wege zu ermitteln sind. Dazu gehören zum einen die Konstante c_{ψ_2} zur Berechnung der Austauschrate ψ_2 und zum anderen, die beiden aus dem klassischen kinetischem Experiment nicht zugänglichen Werte der kritischen Feuchte x_{k} und der Grenzfeuchte x_{G} . Die kritische Feuchte x_{k} zeigt den Übergang vom ersten in den zweiten Trocknungsabschnitt an, während die Grenzfeuchte x_{G} die Feuchtigkeit am Ende des zweiten Trocknungsabschnittes beschreibt. Die beiden letzten Größen charakterisieren den Übergang in den Gleichgewichtszustand, der

sich nach einiger Zeit im Coatingprozess einstellt, sofern ausreichende Trocknungsbedingungen vorliegen. Sie sind zudem von den Trocknungsbedingungen selbst abhängig. Zur Ermittlung dieser unbekanntenen Größen wurden die Versuche vom Versuchsplan zur Temperaturdifferenz (Kapitel 4) verwendet. Für die Rechnungen wurden die Daten aller 28 Versuche verwendet. Erste Anpassungen fanden durch graphischen Vergleich der Temperaturverläufe der gemessenen und berechneten Kernbetttemperaturen in beiden Zonen statt. Eine Anpassung über die Lufttemperaturen, die Feuchte des Produktes oder der Luft ist nicht möglich, da diese Größen messtechnisch nicht erfasst werden konnten. Die genaue Ermittlung der gesuchten Größen wurde durch Minimierung der Summe der quadratischen Abweichung zwischen berechneter und gemessener Temperatur ($T_{Pj_{ber.}}$ und T_{Pj}) von jeweils 100 Datenpunkten pro Zone bestimmt. Die Summe der quadratischen Abweichung für n Datenpunkte pro Zone berechnet sich nach folgender Gleichung:

$$SQ_{T_P} = \sum_{i=1}^n \{ [T_{P1_{ber.}}(i) - T_{P1}(i)]^2 + [T_{P2_{ber.}}(i) - T_{P2}(i)]^2 \}. \quad (5.79)$$

Aus den Versuchen zur Temperaturdifferenz ergeben sich folgende für die Modellierung relevante Größen, die sofern sie sich nicht direkt aus dem Versuch ergeben, mit Kenntnis obiger Zusammenhänge berechnet werden können. In Tabelle 5.2 sind alle gerätespezifischen Parameter genannt, die für sämtliche Versuche am Bohle Laborcoater BLC 5 gelten.

Tabelle 5.2: Gerätespezifische Parameter für die Modellierung

Angaben zur Trommel:			
Durchmesser D	316 mm	Höhe der äußeren Schikanen h_{aus}	15 mm
zylindrischer Teil H	356 mm	Höhe der inneren Schikanen h_{in}	15 mm
Luft Eintritt A_{Zuluft}	$0,165 \times 0,110 \text{ m}^2$	Höhe des Stegs h_{Steg}	20 mm

In Tabelle 5.3 sind die produktspezifischen und in Tabelle 5.4 die prozessspezifischen Parameter aufgelistet. Die Trommeldrehzahl, die Neigung der Trommel und die Sprühdrehrate variierte entsprechend der in Tabelle 4.3 auf Seite 34 genannten Werte. Die Startwerte der Modellierung sind ebenfalls in Tabelle 5.4 dargestellt. Für die Anfangstemperaturen des Produktes wurden jeweils die individuell im Kernbett zum Zeitpunkt $t = 0$ gemessenen Temperaturen eingesetzt.

Tabelle 5.3: Produktspezifische Parameter für die Modellierung

Angaben zum Produkt (runde, bikonvexe Tabletten):			
Durchmesser d	11 mm	Masse einer Tablette $M_{Tablette}$	460 mg
Steghöhe s	2 mm	Chargengröße $M_{tP1} + M_{tP2}$	5 kg
Kalottenhöhe h	1,5 mm	Schüttdichte der Tabletten $\rho_{Schütt}$	638,9 g/l

Die ersten graphischen Anpassungen ohne Berücksichtigung der Temperaturabhängigkeit der Wärmekapazität der Tabletten ($c_{pP}(30^\circ\text{C})$ für alle T_{Pj}) ergaben für c_{ψ_2} Werte

Tabelle 5.4: Prozessspezifische Parameter und Anfangswerte für die Modellierung

Angaben zum Prozess:			
Sprühzubereitung	demineralisiertes Wasser		
Zulufttemperatur T_{LE}	50°C (direkt am Trommeleingang 46°C)		
Volumenstrom \dot{V}_N	120 Nm ³ /h		
Austauschrate ψ_2	$c_{\psi_2} \cdot 0,12431 n$		
Bei einer Neigung von	-2,2°	1,0°	4,2°
Masse der Tabletten in Zone 1 M_{tP1}	2,38 kg	2,55 kg	2,72 kg
Masse der Luft in Zone 1 M_{tL1}	0,0117 kg	0,0114 kg	0,0111 kg
Masse der Luft in Zone 2 M_{tL2}	0,0113 kg	0,0116 kg	0,0119 kg
Anfangswerte zum Zeitpunkt $t = 0$:			
Feuchte des Gutes X_j	0,059 kg/kg	Temperatur des Gutes T_{Pj}	individuell
Feuchte der Luft Y_j	0,004 kg/kg	Temperatur der Luft T_{Lj}	30°C

unter 0,05, für x_G Werte zwischen 0,045 kg/kg und 0,055 kg/kg und für x_k Werte um 0,10 kg/kg. Die Anpassung mittels Summe der quadratischen Abweichung zwischen den berechneten und gemessenen Temperaturen ergab

$$\text{für die kritische Feuchte } x_k = 0,12 \text{ kg/kg,} \quad (5.80)$$

$$\text{für die Grenzfeuchte } x_G = 0,045 \text{ kg/kg} \quad (5.81)$$

$$\text{und für die Austauschrate } \psi_2 = 0,0043 \cdot 0,12431 n. \quad (5.82)$$

Die Summe der quadratischen Abweichung für alle Versuche beträgt für diesen Satz an Parametern $SQ_{TP} = 32238 K^2$, das entspricht einer Temperaturabweichung ΔT pro Datenpunkt von 2,4 K. Beispielfhaft ist in der Abbildung 5.6 der Zusammenhang zwischen der Summe der quadratischen Abweichung und der Wahl der Konstanten c_{ψ_2} zur Berechnung von ψ_2 dargestellt. Es ist deutlich ein Minimum an der Stelle $c_{\psi_2} = 0,0043$

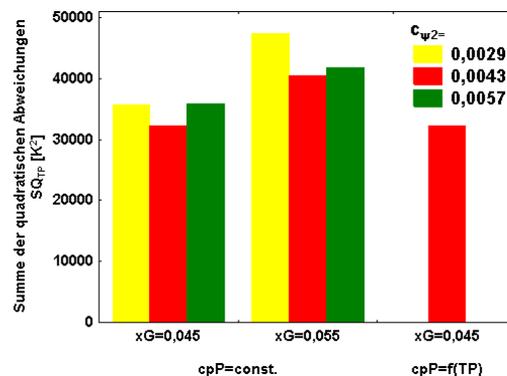
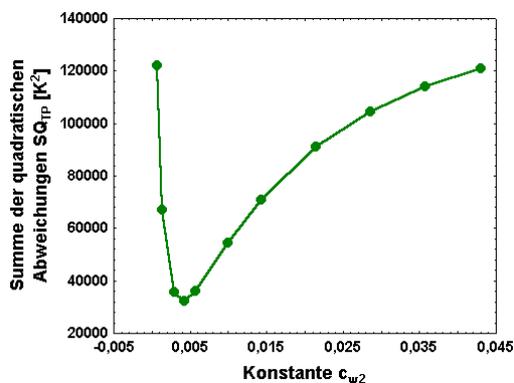


Abbildung 5.6: Zusammenhang zwischen SQ_{TP} und der Konstanten c_{ψ_2} für $x_G = 0,045$ kg/kg und $x_k = 0,12$ kg/kg

Abbildung 5.7: Zusammenhang zwischen SQ_{TP} , der Konstanten c_{ψ_2} und der Grenzfeuchte x_G für $x_k = 0,12$ kg/kg

zu erkennen. Die Abbildung 5.7 gibt den Zusammenhang zwischen der Grenzfeuchte x_G , der Konstanten c_{ψ_2} und der Summe der quadratischen Abweichung wieder. Eine Zunahme von x_G führt zur Erhöhung der Summe der quadratischen Abweichung auf den Wert $SQ_{T_P} = 40429 \text{ K}^2$, das entspricht einer Temperaturabweichung ΔT pro Datenpunkt von 2,7 K. Dieselbe Abbildung zeigt auch, dass die Berücksichtigung der Temperaturabhängigkeit der Wärmekapazität der Tabletten (siehe Gleichung (5.72)) keine wesentlichen Fortschritte bringt. Im vorliegenden Fall sinkt SQ_{T_P} auf 32185 K^2 ab.

Tabelle 5.5: Vergleich zwischen den berechneten und gemessenen Temperaturen

Drehzahl [UpM]	Neigung [°]	Sprührate [g/min]	T_{P1} [°C]	$T_{P1_{\text{ber.}}}$ [°C]	$ \Delta T_{P1} $ [K]	T_{P2} [°C]	$T_{P2_{\text{ber.}}}$ [°C]	$ \Delta T_{P2} $ [K]
20	1,0	13	30,2	31,7	1,5	37,9	37,3	0,6
5	1,0	13	26,3	30,5	4,2	41,3	42,0	0,7
35	1,0	13	31,1	32,1	1,0	33,9	35,6	1,7
20	-2,2	13	29,9	31,7	1,8	33,9	37,0	3,1
20	4,2	13	31,0	31,7	0,7	34,5	37,6	3,1
20	1,0	5	39,1	40,4	1,3	43,0	42,8	0,2
20	1,0	21	22,9	23,3	0,4	31,3	30,4	0,9

Anhand einiger Beispiele aus dem Versuchsplan zur Temperaturdifferenz soll die Güte der Anpassung für die Parameter entsprechend Gleichung (5.80), (5.81) und (5.82) und unter Berücksichtigung der Temperaturabhängigkeit der Wärmekapazität der Tabletten gezeigt werden. Die Güte der Anpassung zeigt sich zum einen in der Summe der quadratischen Abweichung der Temperaturen über den gesamten Verlauf und zum anderen in der Differenz zwischen den gemessenen und berechneten Temperaturen im Gleichgewicht charakterisiert durch den Endpunkt des Prozesses. Tabelle 5.5 gibt für einige Versuche die gemessenen und berechneten Temperaturen sowie deren Differenz wieder. In der ersten Zeile ist der Zentralpunkt des Versuchsplanes angegeben. Die Güte der Anpassung ist unter der Berücksichtigung, dass die Messwerte fehlerbehaftet sein können (Fehlergüte der Pt-100-Sensoren $\pm 1 \text{ K}$) und das Modell keine Wärmeverluste betrachtet, zufrieden stellend. Beispielhaft wird in Abbildung 5.8 der gemessene

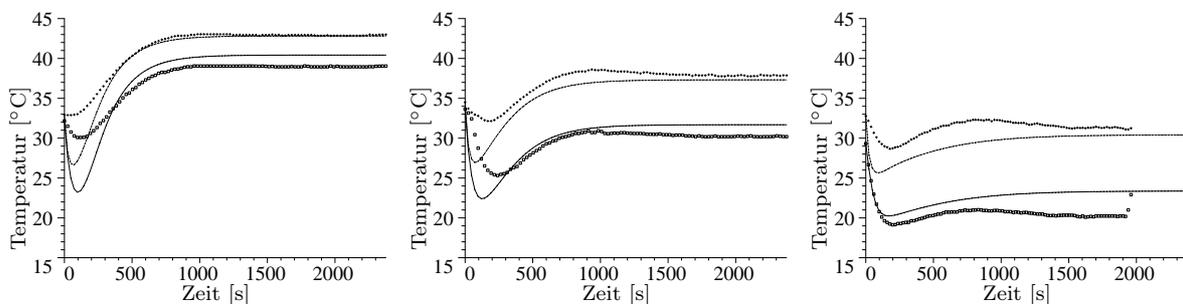


Abbildung 5.8: Temperaturverläufe bei einer Neigung von 1° und einer Trommeldrehzahl von 20 UpM (links 5 g/min, Mitte 13 g/min, rechts 21 g/min): $\square\square T_{P1}$, $— T_{P1_{\text{ber.}}}$, $+++ T_{P2}$ und $--- T_{P2_{\text{ber.}}}$.

ne und berechnete Temperaturverlauf während des Prozesses in Abhängigkeit von der Sprühdrehzahl dargestellt. Abbildung 5.9 zeigt die Temperaturverläufe in Abhängigkeit von der Trommeldrehzahl. Die Diagramme zeigen eine gute Übereinstimmung zwischen den gemessenen und berechneten Temperaturen im gesamten Verlauf.

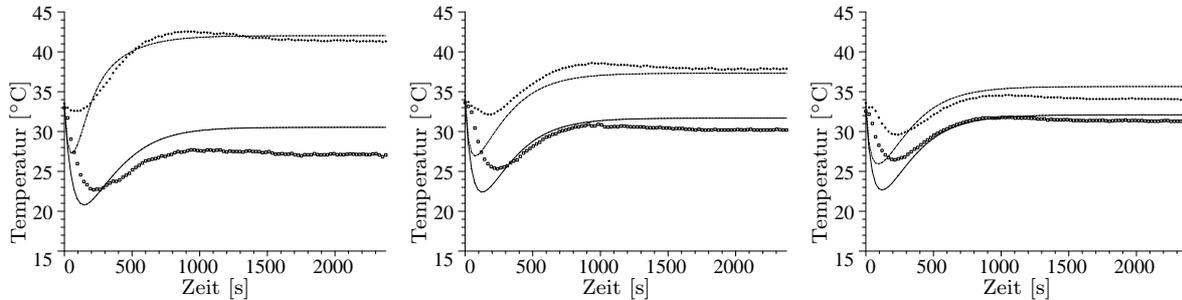


Abbildung 5.9: Temperaturverläufe bei einer Neigung von 1° und einer Sprühdrehzahl von 13 g/min (links 5 UpM , Mitte 20 UpM , rechts 35 UpM): $\square\square T_{P1}$, $— T_{P1,ber.}$, $+++ T_{P2}$ und $--- T_{P2,ber.}$.

Die für diesen Versuchsplan als optimal bestimmten Anpassungsparameter (Gleichungen (5.80) bis (5.82)) sollen in einem nächsten Schritt an anderen Versuchen überprüft werden. Dabei sind solche Versuche besonders geeignet, bei denen die verwendeten Kerne andere Eigenschaften besitzen, mit einer anderen Zulufttemperatur oder verschiedenen Volumenströmen gearbeitet wurde. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass sich bei Veränderung der Trocknungsbedingungen die Parameter der Grenzfeuchte und kritischen Feuchte geringfügig ändern können.

5.10 Modellierung für runde, bikonvexe Tabletten

Für die Überprüfung der gefundenen Anpassungsparameter wurden die im Rahmen des Scale-up durchgeführten Temperaturmessungen verwendet. Die Durchführung der Versuche ist im Abschnitt A.6 näher beschrieben. Als Produkt dienten magensaftresistent überzogene Tabletten mit den in Tabelle 5.6 beschriebenen Eigenschaften. Die Wärmekapazität der verwendeten Tabletten ergibt sich aus folgender Gleichung:

$$c_{pP} \left[\frac{\text{J}}{\text{kg K}} \right] = 1072 + 6,1249 T_P - 0,0393 T_P^2 + 3 \cdot 10^{-4} T_P^3. \quad (5.83)$$

Im Rahmen eines Versuchsplanes wurde die Abhängigkeit der Temperaturen in Sprüh- bzw. Trocknungszone von der Drehzahl sowie Neigung der Trommel untersucht. Dazu wurde durch Aufsprühen von Wasser ein Coatingprozess simuliert. Die Temperaturen im Kernbett wurden während des gesamten Prozesses erfasst und konnten für den Vergleich mit den berechneten Temperaturen genutzt werden. Die verwendeten Prozessparameter sind in Tabelle 5.7 und die Anfangswerte in Tabelle 5.8 angegeben.

Tabelle 5.6: Produktspezifische Parameter der 8 mm Tabletten

Angaben zum Produkt (runde, bikonvexe Tabletten):			
Durchmesser d	8 mm	Masse einer Tablette M_{Tablette}	185 mg
Steghöhe s	2 mm	Chargengröße $M_{\text{tP1}} + M_{\text{tP2}}$	3,75 kg
Kalottenhöhe h	0,75 mm	Schüttdichte der Tabletten $\rho_{\text{Schütt}}$	812,2 g/l

Für die Wärmekapazitäten der Luft, des Wasserdampfes und des Wassers wurden die Werte für 40°C eingesetzt. Bei der Wärmekapazität der Tabletten wurde die Temperaturabhängigkeit entsprechend Gleichung (5.83) berücksichtigt.

Tabelle 5.7: Prozessspezifische Parameter für die Modellierung (8 mm Tabletten-Versuchsplan A)

Angaben zum Prozess:			
Sprühzubereitung	demineralisiertes Wasser		
Sprührate \dot{M}_{Spray}	10 g/min		
Zulufttemperatur T_{LE}	70°C (direkt am Trommeleingang 56°C)		
Volumenstrom \dot{V}_{N}	68 Nm ³ /h		
Austauschrate ψ_2	$c_{\psi_2} 0,1036 n$		
Bei einer Neigung von	0°	2°	4°
Masse der Tabletten in Zone 1 M_{tP1}	1,875 kg	1,993 kg	2,111 kg
Masse der Luft in Zone 1 M_{tL1}	0,0130 kg	0,0128 kg	0,0126 kg
Masse der Luft in Zone 2 M_{tL2}	0,0130 kg	0,0132 kg	0,0134 kg

Tabelle 5.8: Anfangswerte für die Modellierung (8 mm Tabletten-Versuchsplan A)

Anfangswerte zum Zeitpunkt $t = 0$:			
Feuchte des Gutes X_j	0,059 kg/kg	Temperatur des Gutes T_{Pj}	individuell
Feuchte der Luft Y_j	0,0033 kg/kg	Temperatur der Luft T_{Lj}	40°C

Erste Modellrechnungen mit den oben genannten Anpassungsparametern ergaben für die 12 Versuche mit jeweils 80 Datenpunkten pro Temperatur für die Summe der quadratischen Abweichung einen Wert von $SQ_{T_P} = 63685 K^2$, dies entspricht einer Abweichung von 5,8 K pro Datenpunkt. Die Modellvorhersage mit den vorher angepassten Werten ist nicht akzeptabel. Eine mögliche Ursache kann in den veränderten Trocknungsbedingungen (Zulufttemperatur und -volumenstrom) liegen. Die Berechnung der Temperaturverläufe wurde noch einmal mit einer Grenzfeuchte von $x_G = 0,055 \text{ kg/kg}$ durchgeführt. Bei den Anpassungsrechnungen (Abschnitt 5.9) zeigte dieser Wert eine etwas schlechtere Anpassung (2,7 K pro Datenpunkt anstelle von 2,4 K) als die Grenzfeuchte x_G von 0,045 kg/kg. Im vorliegenden Fall verringerte sich die Summe der quadratischen Abweichung um 46840 K². Sie beträgt damit 16845 K², was einer Differenz von 2,96 K pro Datenpunkt entspricht. Dies ist mit dem Ergebnis der Anpassungsrechnungen vergleichbar. Die berechneten und gemessenen Temperaturen für

eine Grenzfeuchte von 0,055 kg/kg sind in der Tabelle 5.9 gegenübergestellt. Der Zentralpunkt wurde im Rahmen des Versuchsplanes viermal durchgeführt, wird aber, da er in allen Fällen ähnliche Ergebnisse lieferte nur einmal in der Tabelle aufgeführt.

Tabelle 5.9: Vergleich zwischen den berechneten und gemessenen Temperaturen am Endpunkt (8 mm Tabletten-Versuchsplan A)

Drehzahl [UpM]	Neigung [°]	T_{P1} [°C]	$T_{P1,ber.}$ [°C]	$ \Delta T_{P1} $ [K]	T_{P2} [°C]	$T_{P2,ber.}$ [°C]	$ \Delta T_{P2} $ [K]
6	0	36,2	36,5	0,3	45,4	49,6	4,2
6	2	35,0	37,1	2,1	44,7	50,1	5,4
6	4	38,2	36,9	1,3	46,6	50,3	3,7
19	0	35,1	37,5	2,4	40,7	44,5	3,8
19	2	37,2	37,5	0,3	42,2	44,9	2,7
19	4	37,2	37,7	0,5	41,9	45,3	3,4
32	0	36,6	38,1	1,5	40,7	42,7	2,0
32	2	38,1	38,0	0,1	42,0	42,9	0,9
32	4	36,8	38,1	1,3	40,8	43,3	2,5

Bei Betrachtung der Temperaturen am Endpunkt, der den Gleichgewichtszustand charakterisiert, fällt auf, dass die berechneten Temperaturen sowohl in der Sprühzone als auch in der Trocknungszone höher als die gemessenen Temperaturen sind. Dies liegt in erster Linie daran, dass ein Wärmeverlust über die Trommelwand im Modell nicht berücksichtigt wurde.

In einem zweiten Versuchsplan wurden bei einer Drehzahl von 19 UpM und einer Neigung von 2° Volumenstrom und Sprühdrate verändert. Der Volumenstrom variierte zwischen 58 und 78 Nm³/h und die Sprühdrate zwischen 7 und 13 g/min. Alle anderen Prozessparameter entsprechen denen vom vorherigen Versuchsplan (Tabelle 5.7). Bei den Anfangsbedingungen ändert sich lediglich die Luftfeuchtigkeit. Sie beträgt im vorliegenden Fall 0,0062 kg/kg. Alle anderen Anfangsbedingungen entsprechen denen in Tabelle 5.8 aufgeführten Werten. Die Modellrechnungen wurden mit den obengenannten Anpassungsparametern durchgeführt. Für eine Grenzfeuchte x_G von 0,045 kg/kg

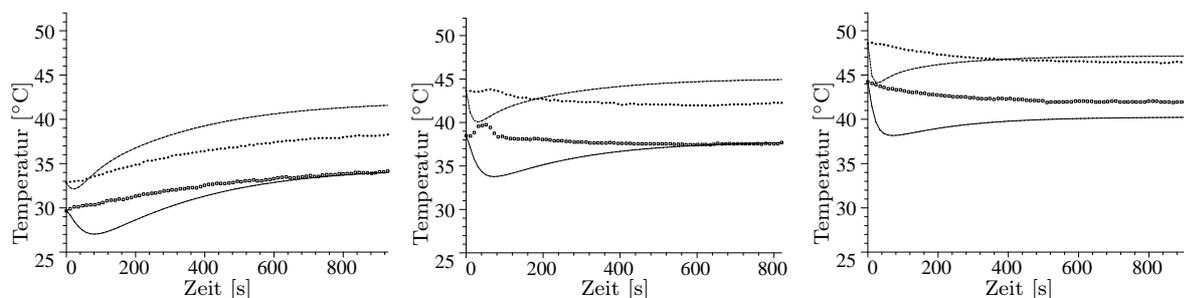


Abbildung 5.10: Temperaturverläufe bei einer Sprühdrate von 10 g/min (links 58 Nm³/h, Mitte 68 Nm³/h, rechts 78 Nm³/h): □□□ T_{P1} , — $T_{P1,ber.}$, +++ T_{P2} und --- $T_{P2,ber.}$.

wurde eine Gesamtabweichung SQ_{T_P} von 67565 K^2 ermittelt, was einer mittleren Abweichung pro Datenpunkt von $5,9 \text{ K}$ entspricht. Setzt man die Grenzfeuchte auf den Wert $0,055 \text{ kg/kg}$, so verbessert sich die Modellvorhersage. Die Gesamtabweichung über alle Datenpunkte beträgt in diesem Fall nur noch 12947 K^2 . Pro Datenpunkt ist dies eine Abweichung von $2,6 \text{ K}$, was wiederum mit den Anpassungsrechnungen vergleichbar ist. Abbildung 5.10 zeigt einige der berechneten und gemessenen Temperaturverläufe im Vergleich. Bei den dargestellten Versuchen änderte sich der Zuluftvolumenstrom im Bereich von $58 \text{ Nm}^3/\text{h}$ bis $78 \text{ Nm}^3/\text{h}$. Bezüglich der Güte der Vorhersage sind zwischen den einzelnen Kurven keine großen Unterschiede zu erkennen. Tabelle 5.10 gibt die gemessenen und berechneten Temperaturen am Endpunkt wieder.

Tabelle 5.10: Vergleich zwischen den berechneten und gemessenen Temperaturen am Endpunkt (8 mm Tabletten-Versuchsplan B)

Volumenstrom [Nm ³ /h]	Sprührate [g/min]	T_{P1} [°C]	$T_{P1,ber.}$ [°C]	$ \Delta T_{P1} $ [K]	T_{P2} [°C]	$T_{P2,ber.}$ [°C]	$ \Delta T_{P2} $ [K]
58	7	39,3	40,9	1,6	44,0	46,4	2,4
58	10	34,2	34,0	0,2	38,3	41,6	3,3
58	13	29,3	28,4	0,9	32,4	37,1	4,7
68	7	42,0	42,9	0,9	46,7	48,2	1,5
68	10	37,7	37,7	0	42,3	44,9	2,6
68	13	34,1	32,5	1,6	38,6	41,4	2,8
78	7	43,9	44,8	0,9	48,2	49,7	1,5
78	10	41,9	40,2	1,7	46,5	47,1	0,6
78	13	35,2	35,6	0,4	40,0	44,3	4,3

Es fällt wieder auf, dass die für die Trocknungszone berechneten Temperaturen stets größer als die gemessenen Temperaturen sind. Dies lässt sich auf den Wärmeverlust über die Trommelwand zurückführen, der im Modell nicht berücksichtigt wird. Insgesamt kann aber festgestellt werden, dass das Modell mit den Anpassungsparametern $x_G = 0,055 \text{ kg/kg}$, $x_k = 0,12 \text{ kg/kg}$ und $c_{\psi_2} = 0,0043$ gute Vorhersagen für die Temperaturen im Kernbett liefert.

5.11 Modellierung für Oblongtabletten

Das Modell in seiner obigen Form gilt nur für runde, bikonvexe Kerne und soll im Folgenden auf Oblongtabletten erweitert werden. Bezüglich des ursprünglichen Modells ergeben sich drei wesentliche Änderungen, die alle die Form der Tablette betreffen. Die Gleichung der Grenzfläche, an der der Wärmeübergang stattfindet (Gleichung (5.18)), ist durch die folgende Gleichung zu ersetzen:

$$A_{Oj} = \frac{M_{tPj}}{M_{Tablette}} [2\pi(r s + r^2 + h^2) + 2B(L' - 2r) + 2s(L' - 2r)] \quad (5.84)$$

$$\text{mit } B = \frac{4h^2 + B'^2}{4h} \arcsin\left(\frac{4hB'}{4h^2 + B'^2}\right). \quad (5.85)$$

Die Oberfläche einer Tablette wird dabei geometrisch aus der einer runden, bikonvexen Tablette, Teile eines Zylindermantels und den Seitenflächen eines Quaders zusammengesetzt. Die Bedeutung der Symbole ist der Abbildung 5.11 zu entnehmen.

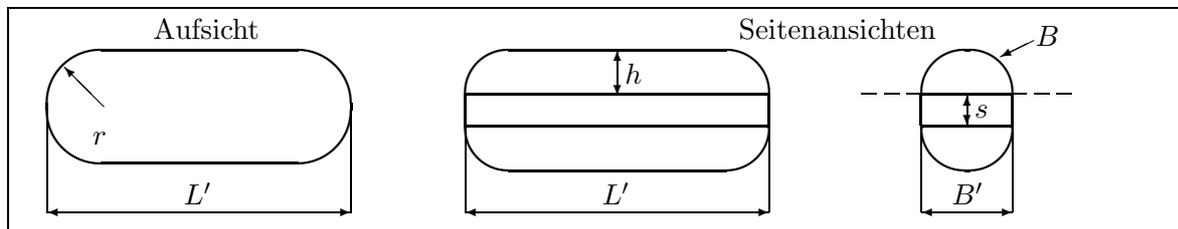


Abbildung 5.11: Abmaße der Oblongtabletten

In der Gleichung zur Berechnung des Lückenvolumens der Partikelschüttung ϵ (Gleichung (5.32)) ist der Term für das Volumen einer Tablette zu ersetzen. Für Oblongtabletten gilt anstelle der Gleichung (5.32) der folgende Zusammenhang:

$$\epsilon = 1 - \frac{\rho_{\text{Schütt}} [\pi (r^2 s + r^2 h + 3 h^3) + (L' - 2r)(B' s + 2 A_{\text{KA}})]}{M_{\text{Tablette}}} \quad (5.86)$$

$$\text{mit } A_{\text{KA}} = \left[\frac{4 h^2 + B'^2}{8 h} \right]^2 \arcsin \left(\frac{4 h B'}{4 h^2 + B'^2} \right) - \frac{B'}{2} \left[\frac{B'^2 - 4 h^2}{8 h} \right]. \quad (5.87)$$

Die dritte Änderung ergibt sich bezüglich der charakteristischen Länge der Partikel L . Vier verschiedene Fälle sind hier denkbar. Die Oblongtablette lässt sich zum Beispiel durch einen Zylinder umschreiben. Dabei unterscheidet man am Zylinder die beiden Fälle

$$L = \frac{1}{2} B' + L' \quad \text{für längsüberströmt und} \quad (5.88)$$

$$L = \frac{\pi B' (\frac{1}{2} B' + L')}{2 (B' + L')} \quad \text{für querangeströmt.} \quad (5.89)$$

Als charakteristische Länge von Oblongtabletten käme aber auch die Länge bzw. Breite der Tablette in Betracht. In diesen Fällen wäre

$$L = L' \quad \text{bzw.} \quad (5.90)$$

$$L = B'. \quad (5.91)$$

Die folgenden Modellrechnungen unter Nutzung der oben angegebenen Anpassungsparameter wurden zur Ermittlung der charakteristischen Länge von Oblongtabletten genutzt. Anhand von 12 verschiedenen Versuchen wurde die Modellvorhersage in Abhängigkeit von der charakteristischen Länge (Gleichung (5.88) bis (5.91)) überprüft. Jeder Vergleich zwischen der Modellrechnung und der Messung beruht auf 50 Datenpunkten für die Temperatur in der entsprechenden Zone. In den Tabellen 5.11 und 5.12

sind die produktspezifischen und prozessspezifischen Eigenschaften sowie die Anfangswerte aufgeführt. Die spezifische Wärmekapazität der Oblongtabletten berechnet sich nach folgender Gleichung:

$$c_{pP} \left[\frac{\text{J}}{\text{kg K}} \right] = 1193,7 + 6,7 T_P - 0,03 T_P^2 + 2 \cdot 10^{-4} T_P^3. \quad (5.92)$$

Im Rahmen des Versuchsplanes, der für den Vergleich mit den Modelldaten dient, wurden die Drehzahl und Neigung der Trommel variiert. Die Drehzahl wurde im Bereich von 6 bis 32 UpM und die Neigung der Rotationsachse im Bereich von 0° bis 4° untersucht. Durch Aufsprühen von Wasser wurde ein Coatingprozess simuliert. Die Messwerte für beide im Kernbett installierten Sensoren wurden während des Prozesses aufgezeichnet und für den Vergleich genutzt.

Tabelle 5.11: Produktspezifische Parameter für die Modellierung

Angaben zum Produkt (Oblongtabletten):			
Länge L'	22 mm	Masse einer Tablette M_{Tablette}	1050 mg
Breite $B' = 2r$	10 mm	Chargengröße $M_{tP1} + M_{tP2}$	3,75 kg
Steghöhe s	3 mm	Schüttdichte der Tabletten $\rho_{\text{Schütt}}$	773,5 g/l
Kalottenhöhe h	1 mm		

Tabelle 5.12: Prozessspezifische Parameter für die Modellierung

Angaben zum Prozess:			
Sprühzubereitung	demineralisiertes Wasser		
Zulufttemperatur T_{LE}	70°C (direkt am Trommeleingang 56°C)		
Volumenstrom \dot{V}_N	68 Nm ³ /h		
Austauschrate ψ_2	c_{ψ_2} 0,1023 n		
Bei einer Neigung von	0°	2°	4°
Masse der Tabletten in Zone 1 M_{tP1}	1,875 kg	1,989 kg	2,103 kg
Masse der Luft in Zone 1 M_{tL1}	0,0128 kg	0,0127 kg	0,0125 kg
Masse der Luft in Zone 2 M_{tL2}	0,0128 kg	0,0129 kg	0,0131 kg
Anfangswerte zum Zeitpunkt $t = 0$:			
Feuchte des Gutes X_j	0,059 kg/kg	Temperatur des Gutes T_{Pj}	individuell
Feuchte der Luft Y_j	0,0045 kg/kg	Temperatur der Luft T_{Lj}	40°C

Abbildung 5.12 zeigt drei verschiedene Coatingprozesse, die sich hinsichtlich der Trommeldrehzahl unterscheiden. Beim Vergleich der vorhergesagten Temperaturen untereinander fällt auf, dass sich die berechneten Temperaturen in Abhängigkeit von der verwendeten Trommeldrehzahl stark ändern, obwohl die gemessenen Temperaturen zwischen beiden Zonen kaum von der Drehzahl abhängig sind. Besonders deutlich wird diese Tatsache beim Vergleich der Temperaturverläufe mit einer Drehzahl von 7 bzw. 19 UpM.

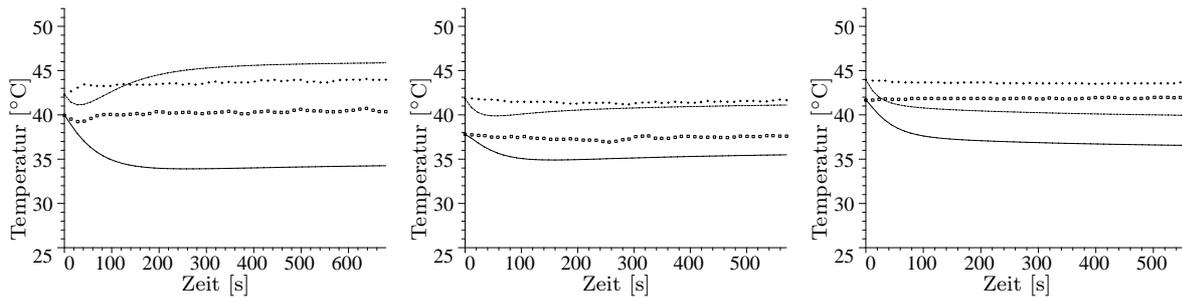


Abbildung 5.12: Temperaturverläufe bei einer Neigung von 4° (links 7 UpM, Mitte 19 UpM, rechts 32 UpM): $\square\square T_{P1}$, $-T_{P1\text{ber.}}$, $+++T_{P2}$ und $---T_{P2\text{ber.}}$.

Abbildung 5.13 zeigt eine Gegenüberstellung von gemessenen und berechneten Temperaturen in Abhängigkeit von der charakteristischen Partikelgröße. Die im Diagramm eingezeichnete Ideallinie (berechnete Temperatur gleich gemessener Temperatur) macht deutlich, dass die berechneten Temperaturen fast immer geringer als die gemessenen Temperaturen sind. Dies erscheint unlogisch zumal ein Wärmeverlust im Modell noch nicht berücksichtigt wird. Doch bevor versucht werden soll, dieses Phänomen zu klären, wird zunächst der Zusammenhang zwischen der Summe der quadratischen Abweichung und der Wahl der charakteristischen Länge der Partikel betrachtet (Abbildung 5.14).

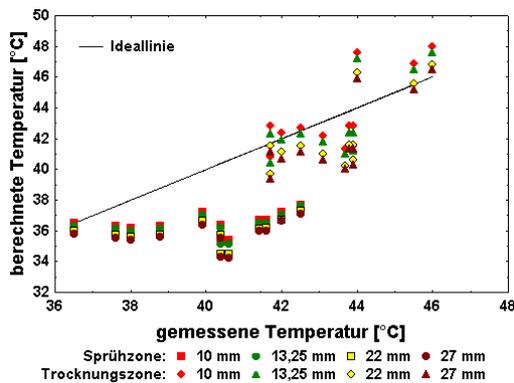


Abbildung 5.13: Vergleich zwischen den berechneten und gemessenen Temperaturen am Endpunkt für beide Zonen

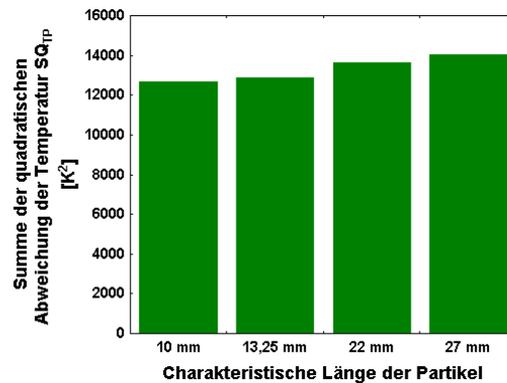


Abbildung 5.14: Zusammenhang zwischen der Summe der quadratischen Abweichung und der charakteristischen Länge

Zwischen den Werten ist kein wesentlicher Unterschied zu erkennen. Nimmt man als charakteristische Länge die Breite der Oblongtablette an ($L = B' = 10$ mm), so erhält man eine Gesamtabweichung von $12650 K^2$. Pro Datenpunkt ist dies eine Abweichung von $3,2 K$. Im Fall des längsüberströmten Zylinders ($L = \frac{1}{2} B' + L' = 27$ mm) ergibt sich eine Gesamtabweichung von $14052 K^2$, was einer Abweichung von $3,4 K$ pro Datenpunkt entspricht und sich somit nicht wesentlich vom ersten Fall unterscheidet. Es fällt jedoch auf, dass die Abweichungen pro Datenpunkt höher als bei den runden, bikonvexen Tabletten sind. Dies könnte an einer veränderten Bewegung der Kerne in der Trommel liegen. Im Gegensatz zu den runden, bikonvexen Tabletten, die in regelloser Schüttung in der Trommel vorliegen, richten sich die Oblongtabletten aufgrund der

Drehung der Trommel aus. Dadurch ändert sich die Dichte der Schüttung, was eine Änderung verschiedener Größen zur Folge hat. Geht man von einer dichten Packung der Oblongtabletten aus, so benötigt eine Tablette einen Platz von $0,22 \times 0,10 \times 0,05 \text{ dm}^3$ (Länge \times Breite \times Höhe). Bei einer Masse von 1,05 g pro Tablette ergibt sich rechnerisch eine Schüttdichte von:

$$\begin{aligned} \rho_{\text{Schütt}} &= \frac{M_{\text{Tablette}}}{L' B' (s + 2h)} \\ &= 954,5 \text{ g/l.} \end{aligned} \quad (5.93)$$

Modellrechnungen mit der rechnerisch ermittelten Schüttdichte ergaben für die Temperaturen der Trocknungszone höhere Werte als für die mittels gemessener Schüttdichte berechneten Temperaturen. Allerdings weichen die berechneten und gemessenen Werte immer noch stark voneinander ab, wie Abbildung 5.15 zeigt. Man kann anhand der Abbildung außerdem erkennen, dass sich die gemessenen Temperaturen in einem weiten Bereich bewegen, die entsprechend berechneten sich aber kaum unterscheiden. Die Tatsache, dass sich die berechneten Temperaturen für die Trocknungszone in vielen Fällen oberhalb der Ideallinie (berechneter gleich gemessener Wert) befinden, die berechneten Werte der Sprühzone aber zu gering ausfallen, deutet darauf hin, dass sich vermutlich der Faktor c_{ψ_2} zur Berechnung der Austauschrate geändert hat.

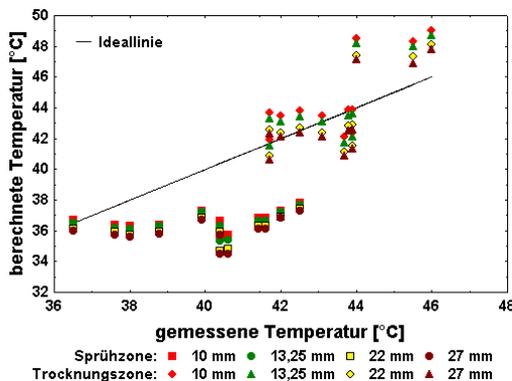


Abbildung 5.15: Vergleich zwischen den berechneten und gemessenen Temperaturen am Endpunkt mit $\rho_{\text{Schütt}} = 954,5 \text{ g/l}$

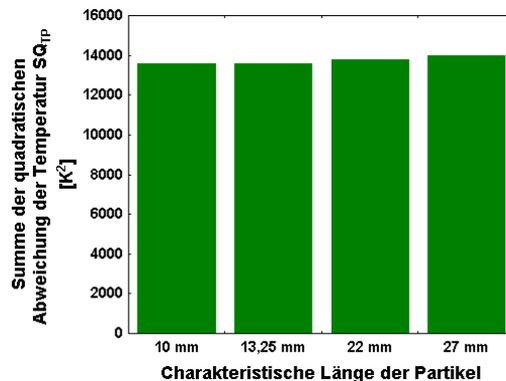


Abbildung 5.16: Zusammenhang zwischen der Summe der quadratischen Abweichung und der charakteristischen Länge der Partikel mit $\rho_{\text{Schütt}} = 954,5 \text{ g/l}$

Neben den Vergleich der Temperaturen soll die Summe der quadratischen Abweichung für die Modellierung mit der neuen Schüttdichte betrachtet werden. Abbildung 5.16 gibt den Zusammenhang zwischen der charakteristischen Länge der Partikel und der Summe der quadratischen Abweichung der Temperaturen für die berechnete Schüttdichte wieder. Im Vergleich mit der Abbildung 5.14 fällt auf, dass sich die Gesamtabweichung geringfügig verschlechtert hat. Betrachtet man allerdings die Abweichung pro Datenpunkt, so ist kein Unterschied mehr feststellbar. Unabhängig von der charakteristischen Länge ergibt sich jeweils eine Abweichung von 3,4 K.

Zusammenfassend kann man zu den Oblongtabletten feststellen, dass mit den für die runden, bikonvexen Tabletten ermittelten Anpassungsparametern keine ausreichend gute Vorhersage der Kernbetttemperaturen möglich ist. Auch die Verwendung der berechneten Schüttdichte anstelle der gemessenen Schüttdichte brachte keine wesentlichen Veränderungen. Vermutlich ändert sich mit der Form der Tabletten nicht nur die Schüttdichte sondern das Gesamtbewegungsverhalten, so dass für Oblongtabletten eine Anpassung der Austauschrate ψ_2 stattfinden muss. Bezüglich der charakteristischen Länge der Partikel lassen die vorliegenden Ergebnisse ebenfalls keine Aussage zu. Diese Größe müsste sich jedoch gut untersuchen lassen, wenn sich der Volumenstrom oder die Sprühdichte ändern.

5.12 Modellierung von Coatingprozessen an Bohle Filmcoatern (BFC 40 und BFC 70)

Neben der Überprüfung des Modells für andere Tablettengrößen und -formen stellt sich die Frage, ob das Modell auf die größeren Geräte der Firma Bohle anwendbar ist. Dazu wurden die Ergebnisse der Temperaturmessungen im Rahmen des Scale-up mit entsprechenden Modellrechnungen verglichen. Die Durchführung der Versuche ist im Kapitel 6 näher erläutert. Bei den Versuchen handelt es sich wiederum um Temperaturmessungen im Rahmen von verschiedenen Versuchsplänen, bei denen die Trommeldrehzahl, die Neigung der Rotationsachse, der Volumenstrom oder die Sprühdichte verändert wurden. Der Coatingprozess wurde in allen Fällen durch Aufsprühen von Wasser simuliert. Beim BFC 40 konnte nur ein Teil der Versuche mit den Modellrechnungen verglichen werden, da nicht alle Messwerte elektronisch erfasst wurden. Tabelle 5.13 gibt die gerätespezifischen Größen beider Coater wieder.

Tabelle 5.13: Gerätespezifische Parameter für den BFC 40 und BFC 70

Angaben zur Trommel:	BFC 40	BFC 70
Durchmesser D	660 mm	800 mm
zylindrischer Teil H	740 mm	900 mm
Lufteintritt A_{Zuluft}	$0,3 \times 0,35 \text{ m}^2$	$0,176 \text{ m}^2$
Höhe der äußeren Schikanen h_{aus}	33 mm	40 mm
Höhe der inneren Schikanen h_{in}	27 mm	32 mm
Höhe des Stegs h_{Steg}	20 mm	25 mm

Tabelle 5.14: Produktspezifische Parameter für die Modellierung am BFC 40

Angaben zum Produkt (runde, bikonvexe Tabletten):			
Durchmesser d	8 mm	Masse einer Tablette M_{Tablette}	185 mg
Steghöhe s	2 mm	Chargengröße $M_{\text{tP1}} + M_{\text{tP2}}$	30 kg
Kalottenhöhe h	0,75 mm	Schüttdichte der Tabletten $\rho_{\text{Schütt}}$	812,2 g/l

Tabelle 5.15: Prozessspezifische Parameter für die Modellierung am BFC 40

Angaben zum Prozess:			
Sprühzubereitung	demineralisiertes Wasser		
Sprührate \dot{M}_{Spray}	80 g/min		
Zulufttemperatur T_{LE}	50°C (direkt am Trommeleingang ca. 41°C)		
Volumenstrom \dot{V}_{N}	544 Nm ³ /h		
Austauschrate ψ_2	c_{ψ_2} 0,1120 n		
Bei einer Neigung von	0°	2°	4°
Masse der Tabletten in Zone 1 M_{tP1}	15 kg	16 kg	17 kg
Masse der Luft in Zone 1 M_{tL1}	0,116 kg	0,115 kg	0,114 kg
Masse der Luft in Zone 2 M_{tL2}	0,116 kg	0,117 kg	0,118 kg
Anfangswerte zum Zeitpunkt $t = 0$:			
Feuchte des Gutes X_j	0,059 kg/kg	Temperatur des Gutes T_{Pj}	individuell
Feuchte der Luft Y_j	0,0046 kg/kg	Temperatur der Luft T_{Lj}	30°C

Für die Versuche an beiden Geräten wurden runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm verwendet, die sich hinsichtlich ihrer Eigenschaften (Tabelle 5.14 und Tabelle 5.17) in der praktisch bestimmten Schüttdichte und der spezifischen Wärmekapazität unterscheiden. Die spezifische Wärmekapazität der am BFC 70 verwendeten Kerne entspricht der in Gleichung (5.83) angegebenen Beziehung, die der am BFC 40 verwendeten Kerne ergibt sich aus folgender Gleichung:

$$c_{pP} \left[\frac{\text{J}}{\text{kg K}} \right] = 1089,5 + 6,2532 T_P - 0,0319 T_P^2 + 2 \cdot 10^{-4} T_P^3. \quad (5.94)$$

Zunächst sollen die Versuche am BFC 40 betrachtet werden. Die prozessrelevanten Parameter sind in Tabelle 5.15 angegeben. Im Rahmen des Versuchsplanes wurden Trommeldrehzahl und Neigung variiert. Die Ergebnisse für die Endtemperaturen in Tabelle 5.16 zeigen, dass mit den für den Bohle Laborcoater ermittelten Anpassungsparametern keine ausreichende Modellvorhersage am Bohle Filmcoater BFC 40 möglich

Tabelle 5.16: Vergleich der gemessenen und berechneten Temperaturen am BFC 40

Drehzahl [UpM]	Neigung [°]	T_{P1} [°C]	T_{P2} [°C]	$ \Delta T_{\text{P}} $ [K]	$T_{\text{P1ber.}}$ [°C]	$T_{\text{P2ber.}}$ [°C]	$ \Delta T_{\text{Pber.}} $ [K]
3	0	30,8	41,0	10,2	33,8	40,3	6,5
3	2	28,7	39,0	10,3	34,0	40,3	6,3
3	4	27,7	38,9	11,2	34,1	40,4	6,3
10	0	29,8	33,8	4,0	34,4	39,2	4,8
10	2	29,5	34,5	5,0	34,4	39,3	4,9
10	2	29,2	34,6	5,4	34,3	39,2	4,9
17	0	30,2	32,0	1,8	34,6	38,5	3,9
17	4	28,5	31,9	3,4	34,7	38,7	4,0

ist. Die berechneten Temperaturen sind meist höher als die gemessenen Temperaturen, was auf den nicht berücksichtigten Wärmeverlust zurückgeführt werden kann. Allerdings fällt zudem auf, dass die berechnete Temperaturdifferenz nicht mit der aus den Messwerten ermittelten Temperaturdifferenz übereinstimmt. Die mit dem Modell berechneten Werte spiegeln die praktischen Verhältnisse nicht ausreichend wieder.

Neben den Versuchen am Bohle Filmcoater BFC 40 wurden die Versuche vom BFC 70 mit den Modellvorhersagen verglichen. Alle für die Modellierung wichtigen Produkteigenschaften sind in Tabelle 5.17 aufgeführt. Die für beide Versuchspläne wichtigen Prozessparameter einschließlich der Anfangswerte finden sich in Tabelle 5.18.

Tabelle 5.17: Produktspezifische Parameter für die Modellierung am BFC 70

Angaben zum Produkt (runde, bikonvexe Tabletten):			
Durchmesser d	8 mm	Masse einer Tablette M_{Tablette}	185 mg
Steghöhe s	2 mm	Chargengröße $M_{\text{tP1}} + M_{\text{tP2}}$	52,5 kg
Kalottenhöhe h	0,75 mm	Schüttdichte der Tabletten $\rho_{\text{Schütt}}$	760 g/l

Tabelle 5.18: Prozessspezifische Parameter für die Modellierung am BFC 70

Angaben zum Prozess:			
Sprühzubereitung	demineralisiertes Wasser		
Sprührate \dot{M}_{Spray}	137 g/min (bzw. laut Plan)		
Zulufttemperatur T_{LE}	70°C (direkt am Trommeleingang ca. 60°C)		
Volumenstrom \dot{V}_{N}	544 Nm ³ /h (bzw. laut Plan)		
Trommeldrehzahl n	laut Plan (bzw. 8 UpM)		
Neigung der Rotationsachse	laut Plan (bzw. 2°)		
Austauschrate ψ_2	$c_{\psi_2} 0,1072 n$		
Bei einer Neigung von	0°	2°	4°
Masse der Tabletten in Zone 1 M_{tP1}	26,25 kg	24,50 kg	22,75 kg
Masse der Luft in Zone 1 M_{tL1}	0,213 kg	0,211 kg	0,208 kg
Masse der Luft in Zone 2 M_{tL2}	0,213 kg	0,215 kg	0,218 kg
Anfangswerte zum Zeitpunkt $t = 0$:			
Feuchte des Gutes X_j	0,059 kg/kg	Temperatur des Gutes T_{Pj}	individuell
Feuchte der Luft Y_j	0,0081 kg/kg	Temperatur der Luft T_{Lj}	55°C

Der Vergleich der berechneten mit den gemessenen Temperatur (Tabelle B.24 und B.25) ergibt ein mit den Ergebnissen vom BFC 40 vergleichbares Bild. Die Abbildung 5.17 stellt die Ergebnisse der berechneten und gemessenen Temperaturen bzw. der entsprechenden Temperaturdifferenzen in Abhängigkeit vom Coater dar. Anhand der Abbildungen wird noch einmal sehr deutlich, dass die Modellvorhersage für den Bohle Laborcoater recht gut ist. Die gemessenen und berechneten Temperaturen stimmen in etwa überein. Die Punkteschar gruppiert sich um die Ideallinie, bei der die berechnete Temperatur mit der gemessenen übereinstimmt. Die Daten für den BFC 40 und BFC 70

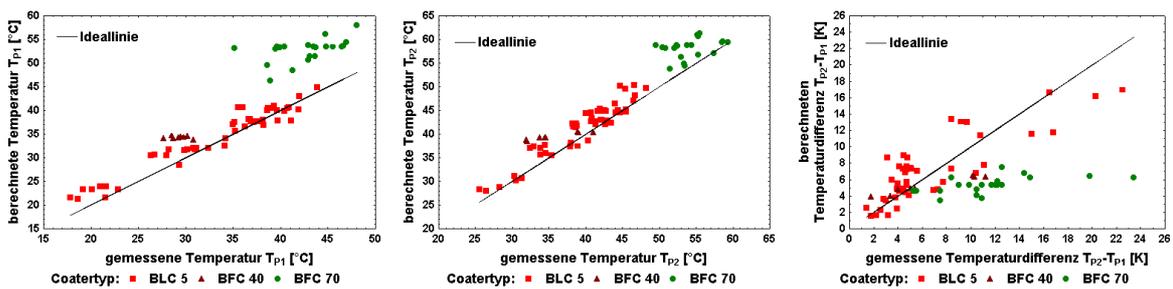


Abbildung 5.17: Vergleich der Vorhersagegenauigkeit in Abhängigkeit vom verwendeten Coater (links Sprühzone, Mitte Trocknungszone, rechts Temperaturdifferenz)

zeigen jedoch deutlich, dass scheinbar unabhängig von der Variation der Versuchsparmeter immer der gleiche Wert für die Sprühzone bzw. Trocknungszone berechnet wird. Beide Werte sind zudem höher als erwartet, was wiederum am Wärmeverlust liegen könnte. Dass die aus den Messwerten bestimmte Temperaturdifferenz meist größer als die vorhergesagte Differenz ist, liegt an der Position der Messsensoren einerseits, die sich auf der Höhe der Ränder des zylindrischen Teils der Trommel befanden, und andererseits am Modell selbst. Im Modell werden beide Zonen als ideal durchmischt angesehen, die berechnete Temperatur für die entsprechende Zone ist somit eine mittlere Temperatur für diese Zone. In Wirklichkeit besteht aber über die gesamte Länge der Trommel ein Temperaturgefälle. Um die Vorhersage für die Filmcoater zu verbessern, ist es erforderlich das Kernbett in mehr als zwei Zonen einzuteilen. Dies würde bedeuten, dass man die Temperaturen, die Feuchtigkeit der Luft sowie die Feuchte der Tabletten sowohl zeitlich als auch örtlich als veränderlich betrachtet. Dabei reicht zunächst eine räumlich eindimensionale Betrachtung über die Länge der Trommel aus.

5.13 Zusammenfassung

In seiner derzeitigen Form ist das Modell zur Vorhersage der sich in Abhängigkeit von den Prozessparametern ändernden Temperaturen in der Sprüh- sowie Trocknungszone im BLC 5 geeignet. Die mittlere Abweichung zwischen den berechneten und gemessenen Temperaturen beträgt dabei etwa 2 bis 3 K. In den meisten Fällen sind die durch das Modell vorhergesagten Temperaturen größer als die gemessenen Temperaturen. Dies liegt daran, dass ein Wärmeverlust über die Trommelwand bisher nicht berücksichtigt wird. Um ihn in das Modell zu integrieren, müssten die Wärmeübergänge an drei Grenzflächen betrachtet werden. Dazu gehört der Wärmeübergang zwischen dem Produkt und der Trommelwand, zwischen der Prozessluft und der Trommelwand und zwischen der Trommelwand und der Umgebung.

Die Ergebnisse der Oblongtabletten bezüglich der Vorhersage der Temperatur in der Sprüh- bzw. Trocknungszone waren nicht zufrieden stellend. Dies könnte an der Ausrichtung der Kerne bei Drehung der Trommel, einer Änderung der Austauschrate ψ oder an einem geänderten Trocknungsverlauf und damit anderen Werten für die Grenzfeuchte bzw. kritische Feuchte liegen. Eine Bestimmung der charakteristische Länge

von Oblongtabletten konnte nicht erfolgen, so dass weitere Versuche und Anpassungsrechnungen notwendig sind. Bezüglich der größeren Geräte lässt sich feststellen, dass das Modell in der derzeitigen Form nicht zur Vorhersage der Temperaturen geeignet ist. Vielmehr müsste hier neben der zeitlichen Abhängigkeit der Werte eine örtliche Abhängigkeit über die Trommellänge beachtet werden. Um die Vorhersagen zu verbessern und um die Anpassungen zu verfeinern, wäre eine bessere Instrumentierung der Trommel erforderlich. Diese müsste die Temperaturen und Feuchtigkeiten zeitnah und mit hoher Genauigkeit erfassen.

Kapitel 6

Scale-up

6.1 Literaturübersicht

Der Begriff Scale-up ist durch die „Scale-Up and Post Approval Changes (SUPAC)“ als Prozess der Chargenvergrößerung definiert [MENTRUP 1997]. Bei kontinuierlichen Prozessen ist die Steigerung der Produktionsmenge in der Regel einfach, da es sich hierbei häufig nur um eine Verlängerung der Prozesszeit handelt [MENTRUP 1997]. Dagegen können beim Scale-up eines Produktes, das im Chargenbetrieb hergestellt werden soll, selbst dann Probleme auftreten, wenn das Verfahren im Laborgerät optimiert wurde. Beim Befilmen von Tabletten lassen sich die meisten Probleme auf die größere Masse an Kernen zurückführen. Durch die Zunahme der Chargengröße ändert sich die Bewegung der Kerne im Gerät sowie die Reibung zwischen den Kernen [BUEB et al. 1994]. Zusätzlich zur Chargenvergrößerung nimmt der Abstand zwischen Düse und Kernbett im Vergleich zu den Laborgeräten zu. Durch den Einsatz verschiedener Düsentypen im Labor- und Produktionsmaßstab, durch Änderung der Anzahl der Düsen oder durch andere Sprühraten und Sprühwinkel ändert sich außerdem die Charakteristik des Sprühkegels [PONDELL 1985].

Trotz der Notwendigkeit der Prozessübertragung von Laborgeräten auf Produktionsmaschinen in der Industrie, finden sich in der Literatur kaum Artikel, die sich mit diesem Thema beschäftigen. Eine recht gute Zusammenfassung stammt von Porter [PORTER 2002]. Er empfiehlt die Verwendung mathematischer Modelle, wie zum Beispiel jenes von Ebey (siehe Kapitel 5), um zwei Prozesse thermodynamisch gleich auszurichten. Gleichzeitig gibt er jedoch zu bedenken, dass dadurch nur der makroskopische Bereich betrachtet wird. Veränderungen, die auf dem mikroskopischen Niveau stattfinden, z. B. der Moment des Auftreffens des Tropfens auf die Oberfläche der Tablette, werden dabei nicht betrachtet. Gerade hier liegt seiner Meinung nach das Problem, da die auf dem mikroskopischen Bereich stattfindenden Zusammenhänge komplexer und schwerer vorherzusagen sind. Folgende Prozessparameter müssen deshalb beim Scale-up unbedingt berücksichtigt werden: der Volumenstrom, die Anzahl der Sprühdüsen und deren Sprühdüse, der Abstand zwischen Düse und Kernbett sowie weitere Einstellungen an der Düse, die Trommeldrehzahl und die Beladung der Trommel.

Neben der Verwendung mathematischer Modelle sind in der Literatur weitere Vorgehensweisen für die Prozessübertragung beschrieben wurden. Eine Möglichkeit der Übertragung stellt die Psychrometrie dar [JONES 1996]. Dabei wird bestimmt, wie nahe die Abluft an der Sättigungsgrenze ist. Dieser Wert wird dann für das Scale-up benutzt, d. h. die Prozessluft in größeren Geräten erreicht maximal den selben Sättigungsgrad. Durch Bestimmung der relativen Feuchtigkeit der Abluft ist es möglich für eine bestimmte Zubereitung eine maximale Sprütrate festzulegen. Eine andere Möglichkeit der Prozessübertragung stellt die Verwendung dimensionsloser Größen, wie z. B. der Reynolds-Zahl oder der Froude-Zahl, zur Prozessbeschreibung dar, da diese gegen eine Maßstabsvergrößerung invariant sind. Dieses Vorgehen wurde bereits erfolgreich in der Granulierung [MORT und TARDOS 1999] und Pulvermischung [ZIMMERMANN 1991] eingesetzt.

Neben den genannten Methoden kann die statistische Versuchsplanung beim Scale-up eingesetzt werden [LEWIS et al. 1999]. Am Beispiel der Granulierung zeigte eine französische Forschergruppe, dass die Methode des Vergleiches der Antwortflächen für die Ermittlung der Umrechnungsfaktoren zwischen verschiedenen Gerätegrößen geeignet ist [WEHRLÉ et al. 1993]. Das dort beschriebene Vorgehen wurde in abgewandelter Form für die Prozessübertragung vom Bohle Laborcoater auf die Bohle Filmcoater genutzt. Mit dem im Kapitel 4 beschriebenen Verfahren der Temperaturdifferenzmessung ist es nicht nur möglich das Durchmischungsverhalten in der Trommel zu untersuchen, viel mehr eignet es sich auch zur Untersuchung des Einflusses anderer Prozessparameter, wie z. B. der Sprütrate, auf die Kernbetttemperaturen. In zwei statistischen Versuchsplänen wurde an den zur Verfügung stehenden Bohle Coatern (BLC 5, BFC 40 und BFC 70) der Einfluss der Parameter Drehzahl und Neigung der Trommel sowie Volumenstrom und Sprütrate auf die im Kernbett herrschenden Temperaturen untersucht. Die für die Prozessübertragung nötigen Umrechnungsfaktoren ergeben sich aus den einzelnen Regressionsgleichung der Versuchspläne, wobei eine Kernbetttemperatur von 30°C für das Versprühen von Latexdispersionen mit Kollicoat MAE 30 DP als ideal angenommen wird. Die so ermittelten Faktoren wurden in zwei verschiedenen Coating-Versuchen am BLC 5 und BFC 40 überprüft.

6.2 Messung der Kernbetttemperaturen

Für die Bestimmung der Kernbetttemperaturen in der Sprühzone bzw. Trocknungszone wurde die auf Seite 118 beschriebene Methode benutzt. Im Gegensatz zu den Temperaturdifferenzmessungen, die im Kapitel 4 beschrieben sind, wurden die Temperatursensoren aus Gründen der Vergleichbarkeit zwischen den Geräten jeweils am Ende des zylindrischen Teils der Trommel plaziert. Die Abhängigkeit der beiden Kernbetttemperaturen von den Prozessgrößen Drehzahl und Neigung der Trommel sowie Sprütrate und Volumenstrom wurde in zwei 3^2 faktoriellen Versuchsplänen untersucht. Die Kodierung der Variablen für beide Versuchspläne ist aus den Tabellen 6.1 und 6.2 ersichtlich.

Tabelle 6.1: Versuchsplan 1: Drehzahl und Neigung der Trommel

Parameter	Niveaus					
	-1		0		+1	
Drehzahl [UpM]						
BLC 5	7	(Ist: 6,2)	20	(Ist: 19,1)	33	(Ist: 32,0)
BFC 40	3	(Ist: 3,7)	10	(Ist: 10,3)	17	(Ist: 17,9)
BFC 70	3	(Ist: 3,0)	8	(Ist: 8,0)	13	(Ist: 13,1)
Neigung [°]						
BLC 5	0	(Ist: 0)	2	(Ist: 2)	4	(Ist: 4)
BLC 40	0	(Ist: -0,2)	2	(Ist: 1,8)	4	(Ist: 3,9)
BLC 70	0	(Ist: 0)	2	(Ist: 2)	4	(Ist: 4)

Tabelle 6.2: Versuchsplan 2: Sprühdichte und Volumenstrom

Parameter	Niveaus					
	-1		0		+1	
Sprühdichte [g/min]						
BLC 5	7	(Ist: 7,9)	10	(Ist: 10,8)	13	(Ist: 13,8)
BFC 40	57	(Ist: 58,6)	81	(Ist: 82,7)	105	(Ist: 106,8)
BFC 70	96	(Ist: 96,0)	137	(Ist: 137,0)	178	(Ist: 178,0)
Volumenstrom [Nm ³ /h]						
BLC 5	58	(Ist: 61)	68	(Ist: 73)	78	(Ist: 84)
BFC 40	464	(Ist: 464)	544	(Ist: 544)	624	(Ist: 624)
BFC 70	805	(Ist: 838)	945	(Ist: 971)	1085	(Ist: 1105)

Die Werte für die Trommeldrehzahl wurden in Anlehnung an Porter gewählt, der vorschlägt, die Drehzahl über die Umfangsgeschwindigkeit umzurechnen [PORTER 2002]. Die Neigung der Trommel wurde bei allen drei Geräten auf den gleichen Faktorstufen untersucht. Die Sprühdichte und der Volumenstrom wurden über die Chargengröße umgerechnet. Durch Aufsprühen von Wasser auf magensaftresistent überzogene Tabletten wurden Coatingversuche mit den im Versuchsplan aufgeführten Einstellungen simuliert, wobei bei den Versuchen am BFC 40 und BLC 5 nach jeweils 4 Einstellungen die Oberflächenbeschaffenheit der überzogenen Tabletten überprüft wurde. Dies ist sinnvoll, da rauhe Tabletten ein anderes Mischverhalten als glatte Tabletten besitzen und dadurch die gemessenen Temperaturen beeinflusst werden könnten. Nähere Angaben zur Versuchsdurchführung finden sich im Methodenteil ab Seite 118. Für die Prüfung der Oberflächenbeschaffenheit der Tabletten wurden in Anlehnung an das Fließverhalten von Pulvern Schütt- und Stampfdichte sowie der Böschungswinkel bestimmt. Die so erhaltenen Werte wurden mit den Werten für die unüberzogenen Kerne und die unbenutzten Filmentabletten verglichen. Solange die Werte von Schüttdichte, Stampfdichte und Böschungswinkel mit denen der überzogenen Tabletten vergleichbar waren, konnten die Tabletten für die Untersuchungen genutzt werden. Die Ergebnisse der Tests finden sich in den Tabellen B.26 bis B.29.

Die aus den Temperaturmessungen erhaltenen Werte für die Sprühzone bzw. Trocknungszone im Gleichgewicht wurden im Rahmen des Versuchsplanes statistisch ausgewertet. Nachfolgend sind die Regressionsgleichungen getrennt nach den Geräten aufgeführt, wobei sämtliche Variablen in den Gleichungen in kodierter Form vorliegen. Zunächst werden die Ergebnisse für den Versuchsplan „Drehzahl-Neigung“ vorgestellt. Für die drei Geräte ergeben sich die folgenden Gleichungen.

Für den BLC 5:

$$T_S = 37,204 + 0,227 DZ + 0,208 DZ^2 + 0,688 NW - 0,568 NW^2 - 0,560 DZNW \quad \text{und} \quad (6.1)$$

$$T_D = 42,266 - 2,203 DZ + 1,516 DZ^2 + 0,308 NW - 0,629 NW^2 - 0,393 DZNW. \quad (6.2)$$

Für den BFC 40:

$$T_S = 29,016 - 0,040 DZ - 0,258 DZ^2 - 0,987 NW + 0,503 NW^2 + 0,410 DZNW \quad \text{und} \quad (6.3)$$

$$T_D = 36,108 - 3,487 DZ + 0,375 DZ^2 + 0,283 NW - 0,435 NW^2 + 0,620 DZNW. \quad (6.4)$$

Für den BFC 70:

$$T_S = 40,839 + 3,213 DZ + 1,313 DZ^2 - 0,540 NW - 0,147 NW^2 + 1,840 DZNW \quad \text{und} \quad (6.5)$$

$$T_D = 52,196 - 3,767 DZ + 3,211 DZ^2 + 0,263 NW - 0,419 NW^2 + 0,075 DZNW. \quad (6.6)$$

Mit diesen Regressionsgleichungen wurden die Parameter für Drehzahl und Neigung für jede Gerätegröße berechnet, bei denen die Kernbetttemperatur in beiden Zonen annähernd 30°C beträgt. Anhand der Gleichungen vom BLC 5 und BFC 70 fällt am Absolutglied auf, dass die für die Versuche gewählte Zulufttemperatur mit 70°C zu hoch ist, um in beiden Zonen 30°C zu erhalten. Dennoch sollte bei der Auswertung die Tendenz, dass sich beide Temperaturen einer Solltemperatur annähern erhalten bleiben. Der Wert für die Zulufttemperaturen muß dann unter Berücksichtigung der Wärmeverluste bis zum Trommeleingang etwas niedriger gewählt werden, um im Kernbett die gewünschte Temperatur von 30°C zu erreichen. Eine Wiederholung der Versuche mit einer niedrigeren Zulufttemperatur war nicht möglich. Zur Ermittlung der Parameter für Drehzahl und Neigung der Trommel, bei der sich beide Temperaturen im Kernbett dem Wert von 30°C annähern, wurde die folgende Funktion in den Grenzen des Versuchsraumes minimiert:

$$f(DZ, NW) = (T_S - 30^\circ\text{C})^2 + (T_D - 30^\circ\text{C})^2. \quad (6.7)$$

Da die Werte für alle Untersuchungsparameter bei der Versuchsplanung im Arbeitsbereich des jeweiligen Coaters gewählt wurde, ist eine Minimierung der Funktion außerhalb der Grenzen des Versuchsraumes nicht sinnvoll. Die aus der Minimierung der

Funktion erhaltenen Werte für die Drehzahl und Neigung wurden unter Berücksichtigung der Kodierung und Kalibrierung in die wahren Werte umgerechnet. Sie sind mit den aus den Regressionsgleichungen vorhergesagten Temperaturen in Tabelle 6.3 angegeben.

Tabelle 6.3: Parameter der Minimierung in Abhängigkeit vom Filmcoater

Coatertyp	BLC 5	BFC 40	BFC 70
Drehzahl [UpM]	24,4	16,9	9,9
Neigung [°]	0	0	0
T_S [°C]	36,3	29,8	41,9
T_D [°C]	40,8	31,7	50,5
Sprührate [g/min]	13,8	89,4	178
Volumenstrom [Nm ³ /h]	61,2	464	838
T_S [°C]	29,3	26,3	31,5
T_D [°C]	34,2	34,1	49,4

Bevor überprüft werden soll, ob es einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Werten und der Coatergröße gibt, werden die Ergebnisse für den Versuchsplan „Volumenstrom-Sprührate“ vorgestellt. Die im Folgenden aufgestellten Regressionsgleichungen gelten wieder für die kodierten Variablen.

Für den BLC 5:

$$T_S = 38,937 - 4,520 SR - 0,946 SR^2 + 2,960 VS - 0,876 VS^2 + 0,348 SR VS \quad \text{und} \quad (6.8)$$

$$T_D = 43,492 - 4,650 SR - 1,005 SR^2 + 3,258 VS - 1,160 VS^2 - 0,783 SR VS. \quad (6.9)$$

Für den BFC 40:

$$T_S = 29,978 - 2,397 SR - 0,205 SR^2 + 1,760 VS - 0,955 VS^2 + 0,985 SR VS \quad \text{und} \quad (6.10)$$

$$T_D = 37,959 - 1,597 SR - 0,318 SR^2 + 1,957 VS - 1,018 VS^2 + 1,340 SR VS. \quad (6.11)$$

Für den BFC 70:

$$T_S = 42,047 - 4,567 SR - 0,884 SR^2 + 4,073 VS + 0,536 VS^2 + 1,520 SR VS \quad \text{und} \quad (6.12)$$

$$T_D = 54,349 - 1,983 SR - 0,487 SR^2 + 1,677 VS - 0,487 VS^2 + 0,300 SR VS. \quad (6.13)$$

Mit diesen Regressionsgleichungen wurden die Werte für den Volumenstrom und die Sprührate bestimmt, bei denen die Kernbetttemperaturen möglichst 30°C beträgt. Die

so erhaltenen Werte für den Volumenstrom und die Sprühdichte sind mit den aus den Regressionsgleichungen vorhergesagten Temperaturen für das Kernbett in Tabelle 6.3 angegeben. Bei der Betrachtung der aus den Regressionsgleichungen vorhergesagten Temperatur fällt auf, dass die Zulufttemperatur beim BFC 70 niedriger gewählt werden sollte, um im Kernbett die gewünschten 30°C zu erreichen.

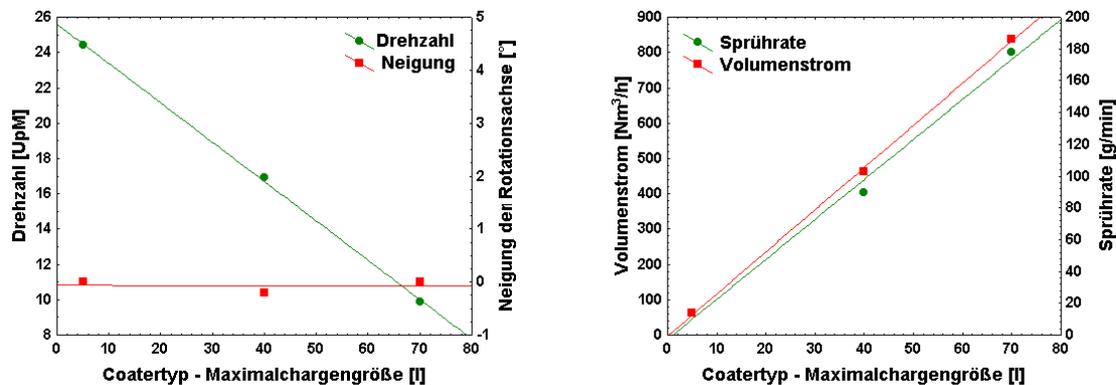


Abbildung 6.1: Zusammenhang zwischen der Coatergröße und den untersuchten Prozessparametern (links: Drehzahl und Neigungswinkel, rechts: Sprühdichte und Volumenstrom)

Anhand der so ermittelten Werte wurde geprüft, ob ein Zusammenhang mit der Coatergröße oder im Fall der Trommeldrehzahl mit dem Durchmesser der Trommel besteht. Abbildung 6.1 zeigt, dass zwischen den Größen Drehzahl der Trommel, Sprühdichte, Volumenstrom und der Coatergröße ein linearer Zusammenhang besteht. Die Neigung der Trommel kann direkt übernommen werden, da sie unabhängig von der Größe des verwendeten Gerätes ist. Der lineare Zusammenhang zwischen den anderen drei Größen sollte in Coatingversuchen am BLC 5 und BFC 40 überprüft werden.

6.3 Coatingversuche an den Bohle Coatern BLC 5 und BFC 40

Aufgrund des in den Temperaturmessungen gefundenen linearen Zusammenhangs von Trommeldrehzahl, Sprühdichte und Volumenstrom mit der Größe des verwendeten Gerätes ist eine Umrechnung zwischen den Werten des Laborcoaters und der Filmcoater im gleichen Verhältnis vorzunehmen, wie das zwischen den Werten in Tabelle 6.3 angegebene. Da aus programmtechnischen Gründen nur ganzzahlige Eingabewerte bei den Parametern möglich waren, wurde entsprechend gerundet. Für das Befilmen im BLC 5 und im BFC 40 ergeben sich die in Tabelle 6.4 angegebenen Werte. Zusätzlich aufgeführt sind alle weiteren für das Coating wichtigen Prozessparameter.

Es wurden je Gerät zwei verschiedene Coatingversuche durchgeführt, einer unter Verwendung von runden, bikonvexen Tabletten, der andere mit Oblongtabletten. Beide Tabletten enthielten den Arzneistoff Paracetamol, um das Freisetzungsverhalten der

Tabelle 6.4: Prozessparameter für das Befilmen im BLC 5 und BFC 40

Coatertyp	BLC 5	BFC 40
Drehzahl [UpM]	15 (Ist: 14,1)	10 (Ist: 10,3)
Neigung [°]	2 (Ist: 2)	2 (Ist: 1,8)
Sprührate [g/min]	12 (Ist: 12,8)	81 (Ist: 82,7)
Volumenstrom [Nm ³ /h]	64 (Ist: 68)	544 (Ist: 544)
Zulufttemperatur [°C]	50	50
Sprühdüse	Walther Pilot WA 50	Schlick-Düse Modell 930/7-1-S42
Zerstäuberdruck [bar]	1,5	1,5
Breitstrahldruck [bar]	–	1,5

in den verschiedenen Geräten hergestellten Tabletten vergleichen zu können. Die Tabletten wurden unter den in Tabelle 6.4 angegebenen Prozessbedingungen mit einem magensaftresistenten Überzug (Tabelle 6.5) versehen. Das genaue Vorgehen ist im Abschnitt A.6 näher beschrieben. Während des Prozesses wurden im Abstand von 1 mg/cm² Polymerzuwachs bei den Oblongtabletten je 60 (BLC 5) bzw. 110 Tabletten (BFC 40) und bei den runden, bikonvexen jeweils 120 Tabletten entnommen. Der theoretisch mögliche Polymerauftrag ergab sich rechnerisch durch Korrektur der Probenahme. Die Filmtabletten beider Geräte wurden hinsichtlich Varianz der Masse (n=50), der Coating-Prozess-Effizienz und der freigesetzten Menge an Paracetamol nach 2 h in Salzsäure pH 1,0 verglichen.

Tabelle 6.5: Rezepturzusammensetzung für das Befilmen (Angaben in g)

Coatertyp Tablettengröße	BLC 5		BFC 40	
	∅ 8 mm	18,7 mm × 8 mm	∅ 8 mm	18,7 mm × 8 mm
Methacrylsäure				
Copolymer Typ C (Kollicoat MAE 30 DP)	998,9	765,9	7991	6127
Glycerolmonostearat	6,0	4,6	48	37
Triethylcitrat	30,0	23,0	240	184
Azorubin	6,0	4,6	48	37
Polysorbat 80	2,4	1,8	19	14
Wasser	676,8	519	5415	4152
Gesamtmenge [g]	1720,1	1318,9	13761	10551
Chargengröße [g]	3800	3813	30400	30500

Ein Vergleich der Ergebnisse der Untersuchungen der runden, bikonvexen Tabletten sowie der Oblongtabletten ist in Tabelle 6.6 angegeben. Da sich die Probenahme beim Laborcoater stärker auswirkt als beim BFC 40, ist ein direkter Vergleich der Mittelwerte der Massen der Filmtabletten nicht sinnvoll. Die Varianz der Filmtabletten ist dennoch miteinander vergleichbar. Es fällt dabei auf, dass die Varianz der Oblongtabletten größer ist als die der runden, bikonvexen Tabletten. Die Varianzen der runden,

bikonvexen Tabletten beider Chargen einerseits und die der Oblongtabletten andererseits sind jeweils miteinander vergleichbar ($p > 0,05$). Das heißt, in beiden Geräten wurden die Kerne gleichmäßig überzogen. Betrachtet man die Coating-Prozess-Effizienz,

Tabelle 6.6: Vergleich der am BLC 5 und BFC 40 hergestellten Filmtabletten

Tablettengröße Coatertyp	Ø 8 mm		18,7 mm × 8 mm	
	BLC 5	BFC 40	BLC 5	BFC 40
Mittelwert der Masse [mg]	216,02	216,94	728,00	724,61
Varianz der Masse [mg ²]	20,75	20,54	39,24	36,88
Coating-Prozess-Effizienz [%]	88,0	91,2	68,8	78,1
freigesetzte Menge an Paracetamol (8 mg/cm ² Polymergehalt)	19,2	82,0	0,4	80,0

so spiegeln die Ergebnisse die Erwartungen wieder. Der Sprühverlust ist nicht zuletzt durch den geringen Abstand zwischen Düse und Kernbett in Laborgeräten größer, so dass hier die geringeren Prozess-Effizienzen erreicht werden. Zieht man diesen Fakt in Betracht, so müsste die freigesetzte Menge an Paracetamol bei gleichem Polymerauftrag bei den am BFC 40 produzierten Filmtabletten geringer sein als bei den am BLC 5 produzierten. Das Gegenteil ist jedoch der Fall. Abbildung 6.2 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Polymerauftrag und der freigesetzten Menge an Paracetamol. Als magensaftresistent werden alle Tabletten bezeichnet, die nach 2 h in Salzsäure pH 1,0 weniger als 10% des Arzneistoffes freisetzen, d. h. die am BLC 5 hergestellten Oblongtabletten besitzen eine Mindestpolymermenge von 8 mg/cm². Bei allen anderen liegt sie oberhalb von 10 mg/cm². Die Abbildung 6.3 stellt für einen Polymerauftrag von 8 mg/cm² die freigesetzten Mengen an Paracetamol an Abhängigkeit vom verwendeten Gerät und der Tablettenform gegenüber. Beim Vergleich der am BLC 5 überzogenen Tabletten fällt auf, dass die runden, bikonvexen Kerne nicht optimal überzogen wurden und daher mehr Polymer notwendig war als beispielsweise bei den Befilmungsversuchen mit den 7 und 9 mm Tabletten (Kapitel 4).

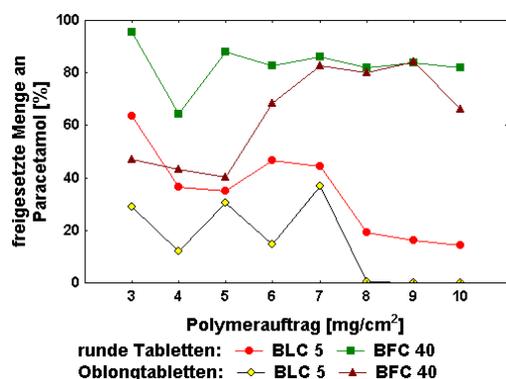


Abbildung 6.2: Zusammenhang zwischen der freigesetzten Menge an Paracetamol und der aufgetragenen Polymermenge

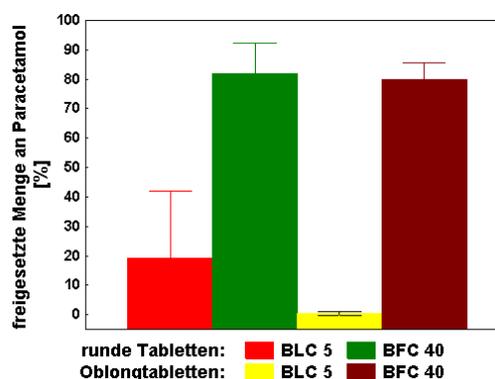


Abbildung 6.3: Vergleich der freigesetzten Menge an Paracetamol bei einem Polymerauftrag von 8 mg/cm²

Offensichtlich sind die im BLC 5 und BFC 40 hergestellten Filmtabletten zwar bezüglich der Varianz der Masse vergleichbar, aber nicht in Bezug auf die Freisetzung. Die Vergleichbarkeit der Varianz der Masse zeigt, dass sich die Durchmischung beim Scale-up nicht geändert hat und daher von einer korrekten Übertragung der beiden Prozessparameter Drehzahl und Neigung ausgegangen werden kann.

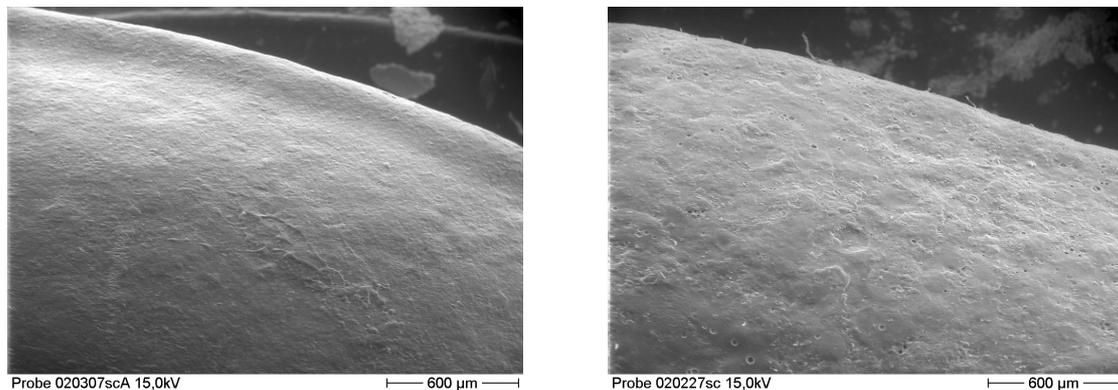


Abbildung 6.4: REM-Aufnahmen von der Oberfläche des Filmes der Tabletten (links: BLC 5, rechts: BFC 40)

Um eine mögliche Ursache für die hohen Freisetzungsraten der am BFC 40 hergestellten Tabletten zu finden, wurden REM-Aufnahmen von den Tablettenoberflächen der in beiden Geräten hergestellten Tabletten gemacht. Abbildung 6.4 zeigt die Oberflächen der Tabletten der am BLC 5 und BFC 40 überzogenen Tabletten im Vergleich. Bei der Betrachtung der Oberflächenbeschaffenheit fällt als erstes auf, dass die am BLC 5 überzogenen Tabletten eine glattere Oberfläche aufweisen. In der Vergrößerung (Abbildung 6.5) sind bei den am BFC 40 hergestellten Filmtabletten dann deutlich sogenannte Mikrorisse im Film zu erkennen, die die erhöhte Freisetzung von Paracetamol verursacht haben.

Die Ausbildung von Rissen kann sowohl im makroskopischen als auch im mikroskopischen Bereich auftreten und ganz verschiedene Ursachen haben. Ganz allgemein gilt,

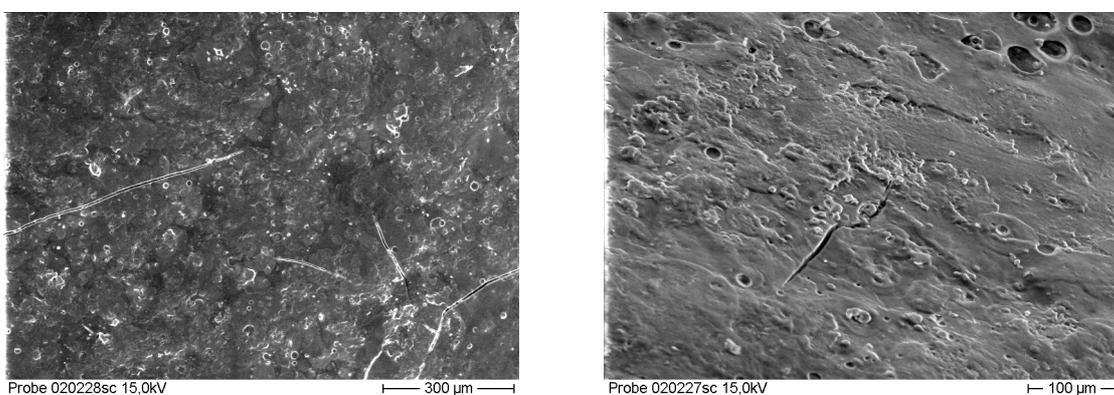


Abbildung 6.5: REM-Aufnahmen von der Oberfläche des Filmes der Tabletten vom BFC 40 (links: runde, bikonvexe Tablette, rechts: Oblongtablette)

dass Risse immer dann auftreten, wenn die Gesamtspannung P im Film größer als die Zerreißfestigkeit des Filmes ist [OKUTGEN et al. 1991a]. Die Gesamtspannung P im Film ergibt sich aus:

$$P = P_S + P_T + P_V. \quad (6.14)$$

P_S ist dabei die Spannung, die durch Schrumpfung des Filmes aufgrund der Verdunstung des Löse- bzw. Dispersionsmittels entsteht, P_T ist die Spannung aufgrund unterschiedlicher thermischer Ausdehnungskoeffizienten von Hlle und Kern und P_V schließlich sind Spannungen, die auf Volumenänderungen zurückzuführen sind. Häufig liegen die Ursachen für eine Rissausbildung in der Formulierung. So kommt es durch Einsatz von niedermolekularen Polymeren [ROWE und FORSE 1980], durch Einarbeitung von Pigmenten (z. B. Eisenoxiden) und anderen Füllstoffen [OKHAMAFE und YORK 1985, ROWE 1981] oder durch ungenügende Mengen an Weichmacher [PORTER 1981] immer wieder zur Ausbildung von Rissen. Da im vorliegenden Fall gleiche Filmzubereitungen verarbeitet wurden und die verwendeten Kerne jeweils der gleichen Charge entstammten, kann die Ursache der Risse nicht in der Formulierung begründet sein. Auch eine unterschiedliche Wärmeausdehnung von Kern und Hlle oder die Rckdehnung der Kerne nach der Herstellung [PORTER 1981] kommt als Ursache nicht in Betracht, denn dann hätte die Rissbildung in allen Chargen auftreten müssen und nicht nur am BFC 40.

In einer Arbeit von Okutgen et al. wurde die Volumenänderung von Tabletten bei verschiedenen Lagerungsbedingungen (Temperatur und Feuchtigkeit) untersucht. Damit sollte das Verhalten der Kerne bei unterschiedlichen Coatingbedingungen nachgestellt werden. Während der Einlagerung der Tabletten im Klimaschrank (Simulation des Coatingschrittes) und dem anschließenden Angleich auf Raumbedingungen stellten sie fest, dass sich Kerne bei höheren Temperaturen und Feuchtigkeiten im Kernbett sowohl thermisch als auch durch Feuchtigkeitsaufnahme ausdehnen können, beim anschließenden Angleich auf Raumbedingungen kommt es in Abhängigkeit vom Feuchtigkeitsunterschied zur stärkeren Kontraktion und somit zum Anstieg der inneren Spannung im Film [OKUTGEN et al. 1991a]. Die innere Spannung im Film kann sich aber auch durch Nachtrocknung der Tabletten im Gerät erhöhen, wenn dabei die Feuchte der Kerne unter die Feuchtigkeit der Luft bei Raumtemperatur absinkt und diese sich bei Angleich auf die Raumbedingungen ausdehnen.

Es scheint daher sinnvoll zu sein, die Prozessbedingungen bezüglich der Feuchte näher zu betrachten. In Tabelle 6.7 sind die Raumtemperaturen und -feuchtigkeiten auf-

Tabelle 6.7: Vergleich der am BLC 5 und BFC 40 herrschenden Luftfeuchtigkeiten und -temperaturen

Tablettenform - Gerät	$T_{\text{Raum}} [^\circ\text{C}]$	$rF_{\text{Raum}}[\%]$	$Y_E [\text{kg}/\text{kg}]$	$Y_1 [\text{kg}/\text{kg}]$
$\varnothing 8 \text{ mm}$ - BLC 5	27,0	23,7	0,0053	0,0141
$\varnothing 8 \text{ mm}$ - BFC 40	22,6	27,2	0,0047	0,0118
$18,7 \text{ mm} \times 8 \text{ mm}$ - BLC 5	26,0	28,2	0,0059	0,0148
$18,7 \text{ mm} \times 8 \text{ mm}$ - BFC 40	28,2	22,4	0,0054	0,0125

geführt, sowie, die sich aus folgender Gleichung ergebende Feuchtigkeit der Luft in der Sprühzone im Gleichgewichtszustand:

$$Y_1 = \frac{\dot{M}_{\text{Spray}}}{\dot{M}_{\text{tLStr}}} + Y_E. \quad (6.15)$$

Betrachtet man die Ergebnisse, so fällt auf, dass die Feuchtigkeit im BLC 5 höher als im BFC 40 ist, das heißt, die Tabletten müssten beim BLC 5 im Rahmen des Coatingprozesses größere Volumenänderungen erfahren als die im BFC 40. Auch der anschließend kurze Trocknungsprozess dürfte nicht zur Rissbildung beigetragen haben. Die Ursache könnte entweder in einer lokalen Überfeuchtung und damit Quellung des Kerns aufgrund zu großer Tropfen oder in der schlechteren Spreitung der Tropfen beim Auftreffen zu finden sein. Eine Nachfrage bei der Firma Düsen-Schlick GmbH bestätigte den Verdacht, dass der Zerstäuberdruck von 1,5 bar für die Schlick-Düse bei der Verarbeitung derartiger Rezepturen zu gering ist, um ausreichend feine Tröpfchen zu erzeugen. Sie empfehlen einen Zerstäuberdruck von etwa 2,0 bar sowie einen Formierdruck (Breitstrahlendruck) von ebenfalls 2,0 bar einzusetzen. Dann würde man in 20 cm Abstand zur Düse Tropfen von 15 bis 20 μm Durchmesser erhalten, die außerdem gut auf der Oberfläche spreiten. Dies scheint beim BFC 40 nicht der Fall gewesen zu sein, wie die welligere Oberfläche der Filmentabletten zeigt (Abbildung 6.4).

6.4 Zusammenfassung

Die vorliegenden Ergebnisse zum Scale-up zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen den Prozessparametern Trommeldrehzahl, Sprühdichte und Volumenstrom mit der Größe des verwendeten Coaters gibt und dieser für eine Prozessübertragung genutzt werden kann. Die Neigung der Rotationsachse scheint unabhängig vom verwendeten Gerät zu sein und kann deshalb direkt übernommen werden.

Die am BLC 5 und BFC 40 durchgeführten Befilmungsversuche haben gezeigt, dass es nicht allein ausreicht die Grundoperationen Mischen und Trocknen im Rahmen eines Scale-up zu betrachten, sondern dass alle Grundoperationen in einem Zusammenhang betrachtet werden müssen. Ein Vergleich der Sprühcharakteristik ist deshalb insbesondere beim Wechsel des Düsentyps notwendig. Dabei sollte neben der Tropfengröße auch die Geschwindigkeit der Tropfen und damit deren Impuls beim Auftreffen auf den Kern eine Rolle spielen, da diese die Spreitung der Tropfen mit beeinflussen.

Kapitel 7

Zusammenfassung

In seinen Anfängen stellte das Befilmen von Tabletten eine große handwerkliche Kunst dar, und nur wenige ausgewählte Dragiermeister waren in der Lage Tabletten mit einer glatten und glänzenden Hülle zu versehen. Mit der Einführung technisch verbesserter Geräte, die zunächst mit wenigen Messeinrichtungen ausgestattet waren und heute zum Großteil automatisch gesteuert sind, entstand der Wunsch den eigentlichen Prozess besser verstehen zu können und mögliche Ursachen für die verschiedensten Filmdefekte, wie abgeplatzte Kanten, Risse im Film oder Orangenhaut, zu finden. Dabei stellte sich heraus, dass die Qualität des Filmüberzugs nur dann sichergestellt ist, wenn Geräte-, Rezeptur- und Prozessparameter optimal aufeinander abgestimmt sind. Die einzelnen Parameter lassen sich dabei gut einem bestimmten Teilprozess, d. h. einer Grundoperation zuordnen. Die Einteilung des Filmcoatingprozesses in die drei Grundoperationen – Sprühen, Mischen und Trocknen – erlaubt es innerhalb eines isolierten Teilprozesses das Zusammenspiel zwischen einzelnen Prozess- und Rezepturparametern an einem Gerät zu betrachten. Der untersuchte Bohle Laborcoater BLC 5 unterscheidet sich bezüglich herkömmlicher Coater mit perforierter Trommel hinsichtlich der Luftführung, der geometrischen Abmaße der Trommel und der Möglichkeit diese zu neigen. Aufgrund der konstruktiven Veränderung der Trommel (Abmaße und Neigung) war mit einem anderen Mischverhalten in der Trommel zu rechnen. Die neue Luftführung und die exzentrische Anordnung der Sprühdüse führten andererseits zu einem veränderten Trocknungsverhalten. Eine Untersuchung des Bohle Laborcoater BLC 5 in Hinblick auf das Sprühen, Mischen und Trocknen schien daher notwendig. Am Anfang der Untersuchungen stand die Optimierung der Sprühbedingungen, daran schlossen sich die Mischversuche und die Betrachtungen zum Trocknungsverhalten an.

Instrumentierung und Kalibrierung

Da eine Instrumentierung des Coaters zur Bestimmung aller für die Versuchszwecke relevanten Prozessparameter unerlässlich war, wurde das Gerät bereits durch den Hersteller mit allen wichtigen Messinstrumenten ausgestattet. Dazu gehören neben den Temperaturfühlern und Feuchtesensoren Messinstrumente zur Erfassung des Zuluft- bzw. Abluftvolumenstromes, der Sprühdichte sowie Dichte der Sprühzubereitung.

Die durchgängig im Gerät verwendeten Pt-100-Widerstandsthermometer erwiesen sich aufgrund ihrer Bauweise als wenig robust, so dass besonders der Kernbettsensor häufiger ausgetauscht werden musste. Nach jedem Neueinbau bzw. vor jedem Versuchsplan erfolgte deshalb eine Kalibrierung der Temperatursensoren. Ein zweiter wichtiger Aspekt, den Temperatur- wie auch Feuchtesensoren erfüllen sollten, sind kurze Ansprechzeiten. Die Ansprechzeiten der Pt-100-Widerstandsthermometer lagen sowohl in Bezug auf die Erwärmung, als auch Abkühlung höher als die vom Hersteller angegebenen 14s für Luft. Bei den Feuchtesensoren waren noch gravierendere Abweichungen zwischen den Herstellerangaben (60s) und den selbstbestimmten Ansprechzeiten (fast 10 min) feststellbar. Aus diesem Grund wurde die Luftfeuchtigkeit nicht in ihrem zeitlichen Verlauf verfolgt, sondern nur als Mittelwert betrachtet. Neben den Temperatur- und Feuchtesensoren wurden die Messeinrichtungen für die Sprühdichte und Dichte der Zubereitung (Massenstromsensor nach dem Coriolis-Prinzip) sowie die Trommeldrehzahl überprüft. Die Kalibrierung des Volumenstrommessers (Venturi-Rohr) erfolgte bei der Firma L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH, Ennigerloh selbst.

Sprühen

Der Fokus der Untersuchungen zum Sprühverhalten lag einerseits auf der isolierten Betrachtung der im Bohle Laborcoater BLC 5 eingebauten Sprühdüse vom Typ Walther Pilot WA 50 in Hinblick auf die Sprühkegelwinkel und die Tröpfchengrößenverteilung und zum anderen in der Überprüfung des dort als optimal ermittelten Zerstäubedruckes. Für die Bestimmung der Sprühkegelwinkel wurde das Laser-Lichtschnitt-Verfahren verwendet. Die Untersuchungen erfolgten mit demineralisiertem Wasser als Modellsubstanz für die später verwendeten wässrigen Polymerdispersionen. Mittels des angegebenen Verfahrens konnte das Vorhandensein eines Flachstrahls im Bereich von 1,0 bis 2,5 bar für den Zerstäubedruck und 6,8 bis 41,3 g/min für die Sprühdichte nachgewiesen werden. Im untersuchten Bereich wird der kleine Sprühkegelwinkel und damit die Länge des Weges der Tabletten durch den Sprühbereich weder durch die Sprühdichte noch durch den Zerstäubedruck beeinflusst. Der große Sprühkegelwinkel, der die Breite des Sprühbereichs charakterisiert, nimmt allerdings mit zunehmendem Zerstäubedruck zu. Das heißt, dass bei höherem Zerstäubedruck mehr Kerne den Sprühbereich passieren als bei kleinerem. Die Aufenthaltsdauer der Kerne im Sprühbereich ändert sich jedoch nicht.

Die Bestimmung der Tröpfchengrößenverteilung erfolgte mittels Laser-Diffraktometrie wiederum für Wasser als Modellsubstanz. Die Verteilung der Tropfen wurde anhand des arithmetischen Mittelwertes, der Varianz der Tropfendurchmesser und des Anteils der Tropfen unterhalb von $6,3 \mu\text{m}$ beurteilt. Der Mittelwert des Tropfendurchmessers wird am stärksten durch den Zerstäubedruck beeinflusst, wobei mit zunehmendem Zerstäubedruck der Durchmesser der Tropfen absinkt, sich gleichzeitig aber der Anteil der Tropfen unterhalb von $6,3 \mu\text{m}$ erhöht. Mit zunehmender Sprühdichte steigt der Durchmesser der Tropfen an, was auch zur Abnahme des Anteils der kleinen Tropfen beiträgt. Die Breite der Verteilung charakterisiert durch die Varianz nimmt mit zunehmendem Zerstäubedruck ab. Eine Steigerung der Sprühdichte dagegen führt zur Verbreiterung der Tropfengrößenverteilung. Die gleichzeitige Optimierung der Parameter Mittelwert und Varianz der Tropfengrößenverteilung sowie des Anteils der Tropfen

unterhalb von $6,3\ \mu\text{m}$ ergibt als optimale Parameter einen Zerstäuberdruck von etwa 1,0 bar und eine Sprühdrate von 5 g/min, wobei letztere in erster Linie durch die Trocknungsbedingungen festgelegt wird.

In den Befilmungsversuchen wurde der in der Optimierung gefundene Wert von etwa 1,0 bar überprüft. Dazu wurden runde, bikonvexe Kerne mit einem Durchmesser von 7 mm in 4 verschiedenen Coatingversuchen bei unterschiedlichen Zerstäuberdrücken (0,5 bis 2,0 bar) überzogen. Die Tabletten wurden hinsichtlich der Verteilung der Masse und Filmdicke, der Mindestpolymermenge, der Quellzahl und der Coating-Prozess-Effizienz untersucht. Als optimal erwies sich ein Zerstäuberdruck von 1,5 bar, der für alle folgenden Versuche eingesetzt wurde.

Mischen

Im Rahmen der Untersuchung des Mischverhaltens wurden die Parameter Trommeldrehzahl, Neigung der Rotationsachse, Chargengröße sowie Tablettenform und -größe untersucht. In einfachen Mischversuchen, bei denen runde, bikonvexe Kerne mit einem Durchmesser von 11 mm benutzt wurden, konnte ebenso wie in Versuchen zur Temperaturdifferenzmessung die Trommeldrehzahl als wichtigster Einflussparameter in Bezug auf die Durchmischung ermittelt werden. Die Neigung der Rotationsachse zeigte bei beiden Verfahren keinen Einfluss.

In Befilmungsversuchen von runden, bikonvexen Kernen mit verschiedenem Durchmesser und unterschiedlicher Chargengröße erwies sich die Neigung der Trommel als vorteilhaft in Bezug auf die Varianz der Masse. Es konnte festgestellt werden, dass mit zunehmender Tablettengröße die Neigung der Trommel beim Befilmen abnehmen sollte, um einen gleichmäßigen Überzug zu erreichen. Eine Drehzahl von 20 UpM führte bei den untersuchten 11 mm Tabletten zu abgeplatzten Kanten und damit zum Verlust der Magensaftresistenz. Bei geeigneten Prozessparametern war es ansonsten bei allen drei untersuchten Tablettengrößen möglich mit einem geringen Polymerauftrag Magensaftresistenz zu erreichen. NIR-Untersuchungen, die von Frau Dr. G. Reich von der Ruprecht-Karls-Universität durchgeführt wurden, zeigten dass die NIR-Spektroskopie geeignet ist um im Routineeinsatz Chargen mit zu geringem oder ungleichmäßigem Polymerauftrag zu detektieren.

In den Befilmungsversuchen an zwei verschiedenen Oblongtabletten zeigte sich der Einfluss der Trommeldrehzahl sehr deutlich. Mit zunehmender Drehzahl sinkt wie bei den runden, bikonvexen Tabletten die Varianz der Masse ab. Außerdem kommt es weder bei den großen noch bei den kleinen Oblongtabletten zu abgeplatzten Kanten, vielmehr sinkt mit zunehmender Drehzahl und Neigung die Mindestpolymermenge ab. Bezüglich der Chargengröße scheint es hier ein Optimum zu geben. Der Einfluss der Neigung der Rotationsachse auf die Mindestpolymermenge lässt sich dabei mit der Coating-Prozess-Effizienz erklären, da mit zunehmender Neigung die Effizienz zu- und der Sprühverlust damit abnimmt. Die Gleichmäßigkeit des Polymerauftrages konnte bei den Oblongtabletten auch anhand der Freisetzung beurteilt werden, wobei sich die Trommeldrehzahl und die Chargengröße als Haupteinflussfaktoren erwiesen.

Trocknen

Im eigentlichen Coatingschritt, bei dem die Kerne möglichst gleichmäßig an der Sprühdüse vorbeigeführt und dabei mit der Zubereitung besprüht werden, muss zur Ausbildung des Films gleichzeitig das Dispersionsmittel Wasser verdunsten. Dazu wird erwärmte Luft in das Tablettenbett eingebracht, so dass eine Trocknung stattfinden kann. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. K.-H. Baumann vom Fachbereich für Ingenieurwissenschaften wurde ein Modell zur Berechnung der Temperaturverläufe in der Sprüh- bzw. Trocknungszone entwickelt. Bei dem Modell handelt es sich um ein Zweistufenmodell, wobei jede der beiden Zonen als ideal durchmischt angenommen wird. Der Wärme- und Stoffübergang findet im vorliegenden Fall durch Konvektion statt.

In seiner derzeitigen Form ist das Modell mit den ermittelten Anpassungsparametern ($c_{\psi_2} = 0,0043$, $x_G = 0,055 \text{ kg/kg}$ und $x_k = 0,12 \text{ kg/kg}$) für die Vorhersage der Kernbetttemperaturen im BLC 5 bei der Verwendung von runden, bikonvexen Kernen geeignet. Mit den gleichen Anpassungsparametern ergeben sich für die Verwendung von Oblongtabletten bzw. bei größeren Filmcoatern, z. B. BFC 40 und BFC 70, keine Vorhersagen, die die Messwerte in ausreichender Genauigkeit widerspiegeln.

Scale-up

Im Rahmen von Scale-up-Versuchen wurden die Faktoren zum Umrechnen der Trommeldrehzahl, der Neigung der Rotationsachse, der Sprühdosis und des Volumenstroms bestimmt. Dazu wurden im Rahmen von faktoriellen Versuchsplänen jeweils zwei der genannten Parameter variiert, und gleichzeitig wurde die Temperatur der Sprüh- bzw. Trocknungszone bei simulierten Coatingversuchen erfasst. Für jedes der drei Geräte wurde der Parametersatz bestimmt, bei dem sich beide Kernbetttemperaturen 30°C annähern. Dies entspricht der für das Versprühen von Latexdispersionen (Kollicoat MAE 30 DP u. a.) empfohlenen Temperatur. Zwischen den so ermittelten Größen für die Trommeldrehzahl, die Sprühdosis, den Volumenstrom und der Gerätegröße besteht ein linearer Zusammenhang. Das Verhältnis zwischen der selben Größe an verschiedenen Geräten wurde zur Umrechnung genutzt.

In zwei verschiedenen Prozessen (runde, bikonvexe Tabletten sowie Oblongtabletten) wurde die Übertragbarkeit der Parameter geprüft. Diese konnte für die Parameter Trommeldrehzahl und Neigung durch Vergleich der Varianzen der Masse und für die anderen beiden Parameter durch Abschätzung der Abluftfeuchtigkeit gezeigt werden. Allerdings musste festgestellt werden, dass es vermutlich aufgrund der Verwendung nicht optimierter Sprühbedingungen im BFC 40 zur Ausbildung von Mikrorissen im Filmüberzug kam, wodurch die erwünschte Magensaftresistenz selbst bei einem Polymerauftrag von 10 mg/cm^2 nicht erzielt werden konnte.

Kapitel 8

Ausblick

Aufgrund der in der Arbeit gewonnenen Erkenntnisse insbesondere im Rahmen der Modellierung wäre eine Erweiterung der Instrumentierung des Laborcoaters für wissenschaftliche Zwecke wünschenswert. Folgende Punkte sollten dabei beachtet werden:

- Einsatz von robusten Temperatur- und Feuchtesensoren mit hoher Genauigkeit und kurzen Ansprechzeiten
- Erfassung der Tablettenfeuchte, der Luftfeuchtigkeit und -temperatur im Kernbett, um einen Vergleich mit den Modellvorhersagen zu ermöglichen
- Messung der Wandtemperatur der Trommel, um in der Modellierung einen Wärmeverlust berücksichtigen zu können

Das Modell selbst muss, wie die Vergleiche zwischen den berechneten und gemessenen Temperaturen zeigen, in erster Linie in Hinblick auf den Wärmeverlust über die Trommel erweitert werden. Bei den Oblongtabletten scheint dies nicht die einzige Schwierigkeit zu sein, so dass darüber nachgedacht werden sollte, ob der Stoffübergang wirklich über die gesamte Oberfläche der Tabletten erfolgt oder ob vielmehr aufgrund einer ungleichmäßigen Verteilung der Feuchtigkeit eine reduzierte Fläche betrachtet werden muss. Die schlechten Vorhersagen für die Oblongtabletten könnten aber auch daran liegen, dass sich deren Trocknungsverlaufkurven wesentlich von denen der runden, bikonvexen Tabletten unterscheidet. Da das klassische kinetische Experiment nicht zur Ermittlung der Trocknungsverläufe herangezogen werden konnte, muss in diesem Bereich nach anderen Methoden gesucht werden, um die beiden Parameter kritische Feuchte und Grenzfeuchte experimentell zu bestimmen. Für die Überprüfung, welcher der aufgestellten Ansätze zur Berechnung der charakteristischen Länge der Oblongtabletten der geeignetste ist, könnte der Vergleich von Versuchen mit Modellrechnungen helfen, bei denen der Volumenstrom variiert wird. Bei der Modellierung der Bohle Filmcoater fiel auf, dass die Temperaturvorhersagen trotz unterschiedlicher Prozessparameter sehr ähnlich waren. Vermutlich macht sich bei diesen Geräten aufgrund der größeren

Trommellänge eine stärkere Ortsabhängigkeit der Temperatur bemerkbar, die im Modell in erster Näherung durch die Erhöhung der Anzahl der zu berechnenden Zonen berücksichtigt werden kann.

Die Ergebnisse der Scale-up-Versuche machen deutlich, dass es notwendig ist alle drei Grundoperationen bei der Prozessübertragung zu betrachten. Aus diesem Grund sollten für die in den Filmcoatern eingebauten Düsen Untersuchungen zur Tröpfchengrößenverteilung und zum Sprühkegelwinkel durchgeführt werden. Wünschenswert für eine bessere Charakterisierung der verwendeten Düsen wäre die gleichzeitige Bestimmung von Tröpfchengröße und -geschwindigkeit, z. B. mittels Phasen-Doppler-Anemometrie. Dadurch wären detailliertere Aussagen insbesondere zum Verhalten der Tropfen bei Auftreffen auf den Kern, z. B. bei der Spreitung, möglich.

In Hinblick auf ein besseres Verständnis des Bewegungsverhaltens unterschiedlich geformter Tabletten in Abhängigkeit von verschiedenen Prozessparametern wäre die Bestimmung der Aufenthaltsdauer einer Tablette im Bereich der Sprühzone sowie die Häufigkeit ihres Auftauchens im Sprühbereich, z. B. durch Aufnahme von Videos mittels Hochgeschwindigkeitskameras im Bereich der Sprühdüse, wünschenswert.

Experimentell sind insbesondere zur Grundoperation Trocknen und zum Prozessschritt Trocknen noch folgende Fragen offen:

- In welchem Bereich können Sprühdrate und Volumenstrom gewählt werden, um gleichmäßige Überzüge ohne Filmdefekte zu erhalten?
- Welche Unterschiede bezüglich der Energie-Effizienz und Qualität der Filmtabletten gibt es zwischen der Zuluft- und Abluftregelung?
- Mit welcher Temperatur und wie lange sollten die überzogenen Tabletten im Gerät nachgetrocknet werden? Mit welchen Curing-Bedingungen im Trockenschrank ist dies vergleichbar?

Gerade für diese Versuche scheint die Verwendung von Kernen mit hydrolyseempfindlichen Arzneistoffen, wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure, sinnvoll zu sein, kann man damit doch durch Bestimmung der Zersetzungsprodukte (im obigen Beispiel ist dies Salicylsäure) feststellen, ob während des Prozesses eine Überfeuchtung des Produktes aufgetreten ist. Wichtig wäre gerade in diesem Zusammenhang eine definierte Lagerung der Tabletten vor und nach den Befilmungsversuchen.

Anhang A

Material und Methoden

A.1 Verwendete Materialien

Tabelle A.1: Übersicht der verwendeten Materialien

Substanz	Charge	Hersteller
Azorubin(Sicovit Azorubin 85)	28802	BASF Pigment GmbH, Besigheim
Glycerolmonostearat (Myvaplex 600P NF)	1997/003531	Eastman Chemicals, Kingsport, USA
Glycerolmonostearat (Imwitor 900)*	704001	Degussa AG, Frankfurt/M.
Lactose (Tabletose 80)* magensaftresistente Tabletten	L0146A4003 991115	Rottendorf, Ennigerloh Martin-Luther-Universität Halle- Wittenberg
magensaftresistente Tabletten	001024	L.B. Bohle Maschinen und Verfah- ren GmbH, Ennigerloh
Magnesiumstearat*	99H0471	Kaiser & König GmbH, Friedberg
Methacrylsäure, Copolymer Typ C USP/NF (Kollicoat MAE 30DP)	99-9482	BASF, Ludwigshafen
Methacrylsäure, Copolymer Typ C USP/NF (Eudragit L30 D55)*	1200814181	Röhm AG, Darmstadt
mikrokristalline Cellulose (Avicel PH102)*	7134C	Rottendorf, Ennigerloh
Paracetamol* Paracetamol-Tabletten (12 mm×5,862 mm)	6088901D563 090300B	Rottendorf, Ennigerloh Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach
Paracetamol-Tabletten (18,7 mm×8 mm)	090300A	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach

Substanz	Charge	Hersteller
Placebokerne (\varnothing 7 mm)	VV 99/06	Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Radebeul
Placebokerne (\varnothing 8 mm)*	1740901	Rottendorf, Ennigerloh
Placebokerne (\varnothing 8 mm)*		Spirig AG, Egerkingen, Schweiz
Placebokerne (\varnothing 9 mm)	VV 99/07	Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Radebeul
Placebokerne (\varnothing 11 mm)	VV 99/08	Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Radebeul
Polysorbat 80 (Tween 80)	9906B036	Synopharm GmbH, Barsbüttel
Triethylcitrat	280664	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim
Triethylcitrat*	S25055916	Merck AG, Darmstadt

Die mit * bezeichneten Materialien wurden ausschließlich im Rahmen der Scale-up-Versuche verwendet.

A.2 Kalibrierung der Messeinrichtungen

Temperatursensoren: Zur Kalibrierung der Eintauchwiderstandsthermometer Typ W-EYK(RZ), Rosemount Temperature GmbH, Karlstein (Pt-100-Temperatursensor) wurden die Sensoren gleichzeitig mit einem geeichten Quecksilberthermometer in temperiertes Wasser, beginnend von Eiswasser mit 0 °C bis zu etwa 90 °C, gehalten. Beide Temperaturen wurden zeitgleich abgelesen. Pro Kalibrierung wurden mindestens fünf verschiedene Temperaturen mit jeweils 3 Wiederholungen untersucht. Die Temperaturen waren dabei möglichst gleichmäßig über den Messbereich verteilt. Da die Sensoren relativ anfällig waren, wurde nach jedem Neueinbau bzw. vor jedem großen Versuchsplan kalibriert.

Feuchtesensoren: Zur Kalibrierung der Feuchte-/Temperatursensoren KVK 3/1-135, Mela Sensortechnik GmbH, Greiz wurde das folgende Funktionsprinzip [MELA 1999] ausgenutzt:

In einem geschlossenen System stellt sich über einer gesättigten Salzlösung ein reproduzierbarer Wasserdampfpartialdruck ein. Die Salzlösungen geben unter Salzausscheidung Wasser ab, oder sie nehmen Wasser auf, wobei ungelöstes Salz in Lösung geht. Diese Vorgänge finden solange statt, bis der Wasserdampfdruck des darüber befindlichen Luftvolumens gleich dem der gesättigten Salzlösung ist. Die sich im Luftvolumen (Prüfraum) einstellende relative Luftfeuchte ist abhängig von der Salzlösung und der Temperatur der Lösung. Aufgrund dieser Abhängigkeit, musste die Temperatur bei den Versuchen miterfasst werden. Mit Hilfe der in Tabelle A.2 angegebenen Salze wurde die Messgenauigkeit der Feuchtigkeitssensoren überprüft.

In die Öffnungen des Deckels einer umgebauten Dünnschicht-Chromatographie-Kammer wurden die beiden Feuchtigkeitssensoren eingebaut. Die gesättigte Salzlösung wur-

Tabelle A.2: Übersicht der verwendeten Salze mit ihren Feuchtigkeiten bei 20 °C [MELA 1999, STAHL 1980]

Salz	Feuchte bei 20 °C	Hersteller/Chargennummer
Lithiumchlorid	12,0% r.F.	Rotipuran /46629421
Magnesiumchlorid·6H ₂ O	32,0% r.F.	Germed DDR / 300390
Magnesiumnitrat·6H ₂ O	54,9% r.F.	Riedel-de Haen /62760
Natriumchlorid	75,0% r.F.	Rotipuran /20835727
Kaliumchlorid	85,0% r.F.	Germed DDR /010778220679

de eingefüllt und die Kammer dicht verschlossen. Nach einer Standzeit von 24 Stunden wurde der Coater eingeschaltet, und die vom Gerät angezeigte Feuchte wurde abgelesen. Gleichzeitig wurde die Temperatur abgelesen. Es wurden jeweils drei Wiederholungsmessungen durchgeführt.

Ansprechzeit der Temperatur- und Feuchtesensoren: Zur Bestimmung der Ansprechzeiten wurde die Zeit bestimmt, die der Sensor benötigt, um 90% des Temperatur- bzw. Feuchtesprunges anzuzeigen. Bei den Temperatursensoren wurde zwischen einem 50 °C warmen Luftstrom (100 Nm³/h) und der 25 °C warmen Umgebungstemperatur gewechselt. Bei den Feuchtesensoren fand ein Wechsel zwischen 11,6±0,5% r.F. (Lithiumchlorid, Rotipuran Ch. 46629421) und 64,3% r.F. (Natriumnitrit, VEB Laborchemie Apolda Ch. 051179) bei 25 °C statt.

Volumenstrommesser: Zur Messung der Volumenströme besitzt der Bohle Laborcoater zuluft- und abluftseitig je ein Venturi-Rohr (Ventilators AB Modell FMU/ MDRU 80-60, Lindab GmbH, Bartgeheide), das an einen Differenzdruckaufnehmer (WIKA Tronic 891.09.1968, WIKA GmbH, Klingenberg) gekoppelt ist.

Zur Kalibrierung verwendet man ein digitales Flügelradanemometer (Typbezeichnung: 4.3405.20.002, Adolph Thies GmbH, Göttingen), mit dem man über die Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit w den Volumenstrom \dot{V} berechnen kann. Die Messung der Strömungsgeschwindigkeit mittels Flügelradanemometer erfordert das Vorhandensein einer laminaren Strömung. Diese wird mit Hilfe eines 2 m langen geraden Rohres vor der Messstelle erzielt. Zur Berechnung des Volumenstromes ist neben der gemessenen Strömungsgeschwindigkeit der Querschnitt des Rohres von Interesse. Der Volumenstrom kann mit Hilfe der Gleichung (A.1) berechnet werden. Nach Umrechnung in den Normvolumenstrom (Gleichung (A.2)) ist ein Vergleich mit den Anzeigewerten möglich.

$$\begin{aligned}\dot{V}(T) &= w(T) A \\ &= w(T) \frac{\pi}{4} d^2\end{aligned}\tag{A.1}$$

$$\dot{V}_N = \dot{V}(T) \frac{273}{273 + T[^\circ\text{C}]}\tag{A.2}$$

Aufgrund des großen apparativen Aufwandes wurde diese Kalibrierung von der Firma L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH, Ennigerloh selbst durchgeführt.

Förderleistung der Pumpe (Sprührate): Die Sprührate wird beim Bohle Laborcoater als Massenfluss in g/min durch einen Massenstromsensor (Elite CMF010 mit Transmitter RFT9739, Micro Motion, Veenendaal, Niederlande) gemessen. Der so ermittelte Messwert dient gleichzeitig zur Regelung der Drehzahl einer Schlauchquetschpumpe (Verderlab SR 79 mit Pumpenkopf H38, Verder Liquids, Vleuten), die die Flüssigkeit fördert.

Um für die Bestimmung der tatsächlichen Sprührate den Einfluss des anfänglichen Übersteuerns der Pumpe gering zu halten, wurde die Menge an Wasser (frisches, demineralisiertes Wasser) gewogen, die in 15 min gefördert wurde. Aus den erhaltenen Messwerten wurde die Sprührate in g/min berechnet. Es wurden alle Sprühraten im Abstand von 5 g/min von der kleinstmöglichen Sprührate (5 g/min) bis zur Maximalsprührate (50 g/min) untersucht. Jede Einstellung wurde dreimal gemessen.

Dichteangabe des Massenstromsensors: Zur Kalibrierung von Dichten unterhalb von $1,00 \text{ g/cm}^3$ wurden Ethanol-Wasser-Mischungen (unvergällter Ethanol 96%, Abfüllung vom 17.1.00) verschiedener Zusammensetzung, und für Dichten oberhalb von $1,00 \text{ g/cm}^3$ wurden Glycerin-Wasser-Mischungen (Glycerol 99,5%, Solvay Alkali, Ch. F3054081298) verwendet. Diese wurden durch das Flüssigkeitszufuhrsystem gefördert, bis die Anzeige konstant war. Mit Hilfe einer Mohrschen Waage (Kern Präzision, Balingen-Frommern) wurde für jede Mischung die Dichte ermittelt und mit der vom Gerät angezeigten Dichte verglichen. Es wurden jeweils 3 Messungen durchgeführt.

Trommeldrehzahl: Die Drehzahl wurde im Bereich von 5 bis 35 UpM untersucht, indem für eine eingestellte Drehzahl die Zeit für 35 Umdrehungen gestoppt wurde (5 Messungen) und eine Umrechnung in die Ist-Drehzahl erfolgte.

A.3 Untersuchungen zum Sprühverhalten

A.3.1 Bestimmung des Sprühkegelwinkels

Der Versuchsaufbau selbst ist in Abbildung 3.3 auf Seite 16 dargestellt. Für die Laserlichtschnitt-Technik wurde ein Nd-YAG-Pulslaser verwendet, dessen maximale Pulsenergie während der Versuche 20 mJ betrug. Der Lichtschnitt hatte ungefähr eine Dicke von 4 mm. Für jede Einstellung (Zerstäubedruck und Sprührate) wurden 90 Bilder des Sprühnebels aufgenommen. Diese Einzelbilder wurden anschließend addiert. Zur Bestimmung des Durchmessers des Sprühkegels wird das Bild wie folgt nachbearbeitet. Mit Hilfe des Blur-Filters, der dreimal hintereinander angewendet wird, wird das Bild weichgezeichnet. Anschließend setzt man einen Kantenfiter, den sogenannten Sobel-Filter ein, um die Kanten des Sprühnebels besser hervortreten zu lassen. Danach erscheint der ehemals helle, innere Teil des Sprühkegels dunkel. Nach Auto Equalize und Linearisierung kann die Breite des inneren Kegels in Abhängigkeit vom Abstand zur Sprühdüse vermessen werden. Durch Aufnahme des Sprühkegels aus zwei Richtungen, lässt sich ermitteln, welche Abmessungen der Flachstrahl hat. Die entsprechenden Winkel lassen sich nach den auf Seite 16 angegebenen Formeln (3.1) und (3.2) berechnen.

Da ein Ausbau der Pumpe des Bohle Laborcoaters nicht möglich war, wurde für die Versuche eine Schlauchquetschpumpe mit Motor Multifix Constant (Alfred Schwinherr KG, Schwäbisch Gmünd) verwendet. Diese wurde entsprechend Abschnitt A.1 vorher kalibriert.

A.3.2 Bestimmung der Tröpfchengrößenverteilung

Zur Bestimmung der Tröpfchengröße wurde ein Malvern Droplet and Particle Sizer Series 2600c (Modell 2601 LC, Ser. Nr. 10138-2119, Instruments Malvern, England) ausgestattet mit einer 100 mm Linse verwendet. Jede Einstellung (Zerstäuberdruck und Sprühdrate) wurde fünfmal vermessen. Die Datenauswertung erfolgte nach arithmetischem Mittelwert, Varianz und Anteil der Tropfen unter $6,3 \mu\text{m}$.

A.3.3 Einfluss des Zerstäuberdrucks auf die Gleichmäßigkeit des Überzugs

Verwendete Materialien: Als Kerne wurden 5000 ml (3645 g) runde, bikonvexe Placebotabletten (Ch. VV 99/06) mit einem Durchmesser von 7 mm ($WR = 10,5 \text{ mm}$; $A_O = 1,41 \text{ cm}^2$) und einer mittleren Masse von 172,2 mg ($n=30$) verwendet. Die Zusammensetzung der Tabletten (nach Herstellerangaben) ist aus Tabelle A.3 ersichtlich. Die Tabletten wurden mit der in Tabelle A.4 angegebenen Sprühsuspension befilmt. Sie enthält neben dem magensaftresistenten Polymer Methacrylsäure, Copolymer Typ C (Kollicoat MAE 30 DP), Triethylcitrat als Weichmacher, Glycerolmonostearat als Antiklebmittel, Polysorbat 80 als Emulgator und Azorubin als Farbstoff.

Tabelle A.3: Zusammensetzung der runden, bikonvexen Placebotabletten

Substanz	100 mg Tablettiermischung enthalten:
Lactose EPD 80	50,00 mg
Kartoffelstärke	20,00 mg
Mikrokristalline Cellulose, Avicel PH 101	20,00 mg
Kollidon 25, Polyvidon K 25	4,00 mg
Natriumcarboxyamyllopektin	4,00 mg
Hochd. Siliciumdioxid, Aerosil 200	1,00 mg
Magnesiumstearat V	1,00 mg
Summe:	100,00 mg

Herstellung der Sprühsuspension: Ein Teil des gereinigten Wassers wird auf 70°C erwärmt. Polysorbat 80 und Glycerolmonostearat werden zugesetzt. Das Ganze wird 10–15 min mit einem Rotor-Stator-Homogenisator DiAx 600 (Heidolph Instruments, Schwabach) behandelt. Nach Zusatz von Triethylcitrat und Azorubin wird nochmals

Tabelle A.4: Zusammensetzung der Rezeptur

Substanz	Menge [mg/cm ²]	Menge [g]
Methacrylsäure, Copolymer Typ C	5,00	497,5
Triethylcitrat	0,50	14,9
Glycerolmonostearat	0,10	3,0
Polysorbat 80	0,04	0,8
Azorubin	0,20	3,0
Gereinigtes Wasser		zu 1036,0

mit dem Diax 600 homogenisiert. Die so erhaltene Zubereitung sollte vor der Weiterverarbeitung auf ca. 25 °C abgekühlt sein. Die Polymerdispersion (Koagulate vorher abgeseiht) wird mit der Farbstofflösung (ebenfalls gesiebt) mittels Blattrührer (Rührwerk PW 20 DZM, IKA-Werk, Staufen) gemischt und das fehlende Wasser wird ergänzt.

Befilmen der Tabletten: In dieser Studie wurden vier verschiedene Zerstäuberdrücke (0,5; 1,0; 1,5 und 2,0 bar) untersucht. Die Versuche wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Alle anderen Prozessparameter blieben während der Studie konstant. Für jeden Versuch wurde mit einer Zulufttemperatur von 50 °C und einem Volumenstrom von 120 Nm³/h (Ist: 132 Nm³/h) gearbeitet. Die Tabletten wurden auf eine Kernbetttemperatur von 30 °C bei einer Drehzahl von 5 UpM (Ist: 4,2 UpM) im Intervallbetrieb erwärmt. Während des Befilmens wurde die Drehzahl auf 20 UpM (Ist: 19,1 UpM) erhöht. Die Sprühdrate betrug 12 g/min (Ist: 12,8 g/min). Nach dem Befilmen wurden die Tabletten für 20 min bei einer Drehzahl von 5 UpM (Ist: 4,2 UpM) getrocknet und auf eine Kernbetttemperatur von 35 °C abgekühlt. Die Inprozessproben wurden jeweils nach einem Auftrag von 0,5 mg/cm² Polymer entnommen.

Bestimmung der Massenverteilung und der Coating-Effizienz: Die Massen der Kerne sowie der Filmtabletten (n=1000) wurden mit Hilfe eines automatischen Wägesystems (Checkweigher UCW 4, CGS, Hamburg) ermittelt. Aus den Einzelmassen wurden der Mittelwert sowie die Varianz der Masse für jeden Versuch berechnet.

Für die Bestimmung der Coating-Effizienz wurden je 50 Tabletten aller Inprozessproben nach 24 stündiger Trocknung bei 110 °C im Trockenschrank (Typ UM 200, Memmert GmbH & Co. KG, Schwabach) mit dem Wägesystem gewogen. Der sich aus den so bestimmten Mittelwerten ermittelte praktische Massenzuwachs wurde gegen den um die entnommenen Proben korrigierten, berechneten Massenzuwachs aufgetragen. Die Coating-Effizienz in Prozent errechnet sich nach Gleichung (3.13) aus dem Anstieg k der Regressionsgeraden durch den Nullpunkt.

Bestimmung der Mindestpolymermenge und der Quellzahl: Zur Ermittlung der Mindestpolymermenge für einen magensaftresistenten Filmüberzug wurde ein Zerfallstest in Salzsäure, pH 1,0 [EUAB, 1997c] für jeweils 6 Tabletten pro Inprozessprobe durchgeführt. Sind diese 6 Tabletten und alle Tabletten der folgenden Inprozessproben mit einem höheren Polymerauftrag eines Versuches über 2 h lang in Salzsäure pH 1,0 stabil, so entspricht die aufgetragene Polymermenge nach Korrektur der Probenahme, der Mindestpolymermenge.

Die Bestimmung der Quellzahl wurde nach einer von [BAUER et al. 1988] beschriebenen Methode durchgeführt. Dafür wurden die Tabletten bis zur Massenkonstanz (m_0) über Silikagel gelagert. Anschließend wurden sie für eine gewisse Zeit (15, 30, 60, 90 und 120 min) in Salzsäure pH 1,0 im Zerfallstester (ZT3, Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm, Offenbach) bewegt. Das anhaftende Wasser wurde entfernt und die Tabletten wurden für 15 min über Silikagel gelagert. Mit Hilfe einer Scaltec Analysenwaage Typ SBA 31 (Scaltec Instruments, Heiligenstadt) wurde die Masse der Tablette m_1 bestimmt. Für jeden Versuch wurde die Quellzahl QZ für die höchste Auftragsmenge für 10 Tabletten individuell nach Gleichung (A.3) bestimmt. In Abwandlung der Methode nach [BAUER et al. 1988] wurden die Tabletten bei 30 °C bis zur Massekonstanz (m_2) im Trockenschrank getrocknet. Ist die Masse m_2 einer Tablette kleiner als ihre Ausgangsmasse m_0 , so hat diese Tablette während der Bewegung in Salzsäure pH 1,0 Material aus dem Kern verloren. In diesem Fall war der Film beschädigt. Zum einfacheren Vergleich von m_2 zu m_0 wurde das Massenverhältnis MV nach Gleichung (A.4) berechnet. Ein Massenverhältnis von 100% bedeutet, dass m_2 gleich m_0 ist und die Tablette kein Material verloren hat. Werte unter 100% zeigen den Verlust von Material an.

$$QZ = \frac{m_1 - m_0}{m_0} 100\% \quad (\text{A.3})$$

$$MV = \frac{m_2}{m_0} 100\% \quad (\text{A.4})$$

Messung der Filmdicke: Für die Bestimmung der Filmdicke innerhalb einer Tablette und zwischen den Tabletten wurden 50 Tabletten aus jedem Versuch mittels eines konventionellen Tablettenteilers (Tablettenteiler exakt, 3M Medica, Borken) in zwei gleiche Teile geteilt. Die Schnittfläche einer Tablettenhälfte wurde unter Nutzung eines Bildanalysesystems fotografiert. Das verwendete Bildanalysesystem setzt sich zusammen aus einem Olympus Stereomikroskop SZX 9 mit einer Olympus ACH 1x Linse und der Olympus Highlight 3100 Lichtquelle, Hamburg sowie einer Digitalkamera von Mikromotion MM9902771, Berlin. Anhand der so erstellten Bilder, wurde die Filmdicke an 10 gleichmäßig über den Querschnitt verteilten Positionen der Tablette unter Nutzung des selbsterstellten Makros „Filmdicke“ mit Hilfe der Software Image C (Imtronic, Berlin) bestimmt. Diese 10 Werte wurden zur Berechnung der Varianz der Filmdicke innerhalb einer Tablette und zur Berechnung der mittleren Filmdicke dieser Tablette benutzt.

A.4 Untersuchungen zum Mischverhalten

A.4.1 Durchführung einfacher Mischversuche

Für die einfachen Mischversuche wurde die Trommel im hinteren Teil mit weißen und im vorderen Teil mit der gleichen Menge (2,5 kg) an roten Tabletten befüllt. Die verwendeten Tabletten hatten einen Durchmesser von 11 mm und eine Masse von 460–470 mg.

Nachdem die Tabletten eine Minute lang bei einer bestimmten Drehzahl (5 UpM; 20 UpM bzw. 35 UpM) und Neigung ($-2,2^\circ$; $1,0^\circ$ bzw. $4,2^\circ$) entsprechend des in Tabelle 4.2 im Abschnitt 4.2 aufgeführten 3^2 faktoriellen Versuchsplanes gemischt wurden, wurde an 5 verschiedenen Positionen in der Trommel (siehe Abbildung A.4.1) der Anteil an weißen Tabletten in einer Stichprobe von 100 Tabletten bestimmt. Die daraus berechnete Standardabweichung lässt Aussagen über die Durchmischung zu.

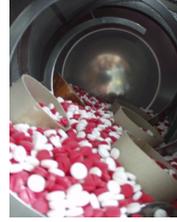


Abbildung A.1:
Position der
Probennehmer

A.4.2 Temperaturdifferenzmessungen

Tabletten: Für die Temperaturdifferenzmessung wurde eine Charge von 5 kg magensaftresistent überzogenen, runden, bikonvexen Placebo-Tabletten mit einem Durchmesser von 11 mm benutzt (Ch. 991115). Der Überzug enthielt das magensaftresistente Polymer Eudragit L30 D55 (Röhm, Darmstadt).

Experimenteller Aufbau: Zwei Temperatursensoren (Pt-100) wurden im Bereich von 0°C bis 90°C kalibriert und in die Trommel eingebaut (Bild 4.4 im Abschnitt 4.3) um die Kernbetttemperaturen in der Trocknungszone (T_D) und der Sprühzone (T_S) zu messen. Der Abstand zwischen der Frontscheibe und dem Temperaturfühler T_S betrug 90 mm, der zwischen Frontscheibe und Düse 160 mm und der zwischen beiden Sensoren betrug 300 mm. Die Position des Sensors im Tablettenbett wurde visuell überprüft.

Der Prozess wurde im Automatikbetrieb gefahren, wobei man vier verschiedene Prozessschritte (Erwärmen, Befilmen, Trocknen und Abkühlen) unterscheidet. Für jeden Versuch wurde mit einer Zulufttemperatur von 50°C und einem Volumenstrom von $120\text{ Nm}^3/\text{h}$ (Ist: $132\text{ Nm}^3/\text{h}$) gearbeitet. Die Tabletten wurden auf eine Kernbetttemperatur von 30°C bei einer Drehzahl von 5 UpM (Ist: 4,2 UpM) im Intervallbetrieb erwärmt. Demineralisiertes Wasser wurde für 40 min auf die Tabletten gesprüht, um einen Befilmungsprozess zu simulieren. Im Anschluss daran wurden die Tabletten für 20 min bei einer Drehzahl von 5 UpM (Ist: 4,2 UpM) getrocknet und auf eine Kernbetttemperatur von 35°C abgekühlt.

Für die weitere Beurteilung wurden die im Gleichgewichtszustand während des Sprühens herrschenden Temperaturen T_D und T_S ermittelt und die Temperaturdifferenz $T_D - T_S$ berechnet. Während der Versuche wurden die drei Parameter Neigung der Rotationsachse, Drehzahl und Sprütrate variiert.

Experimentelles Design: Ein 3^3 faktorielles Design wurde benutzt, um den Einfluss der drei Variablen (NW : Neigung der Rotationsachse, DZ : Drehzahl der Trommel und SR : Sprütrate) auf die Temperaturdifferenz zu untersuchen und einen funktionellen Zusammenhang anzugeben, welcher die Beziehung zwischen den Variablen beschreibt:

$$T_D - T_S = x_0 + x_1NW + x_2NW^2 + x_3DZ + x_4DZ^2 + x_5SR + x_6SR^2 + x_7NWDZ + x_8NWSR + x_9DZSR \quad (\text{A.5})$$

Der experimentelle Fehler für die statistische Beurteilung wurde aus dem reinen Fehler und den höheren, als nicht existierend angenommenen Wechselwirkungstermen bestimmt. Der Nullpunkt wurde im Versuchsplan einmal wiederholt. Die Versuche selbst wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt (siehe Tabelle B.10).

A.4.3 Befilmen von runden, bikonvexen Tabletten

Verwendete Materialien: Als Kerne wurden drei verschiedene runde, bikonvexe Placebotabletten (Ch. VV 99/06, VV 99/07 und VV 99/08) mit den in Tabelle A.5 angegebenen Eigenschaften verwendet. Die geometrischen Abmaße wurden den Herstellerangaben entnommen. Der Abrieb der Tabletten wurde mit Hilfe eines Abriebtesters Fa.Nr. 170 (VEB Arzneimittelwerk Dresden), die Bruchfestigkeit (n=30) mit einem Erweka-Bruchfestigkeitstesters (Typ TBH 30, Erweka, Heusenstamm) und der Zerfall in demineralisiertem Wasser in einem Zerfallstester Typ UB (VEB MLW Prüfgeräte-werk Medingen, Freital) entsprechend der Vorschriften im Europäischen Arzneibuch bestimmt [EUAB, 1997a, EUAB, 1997b, EUAB, 1997c]. Die Masse wurde von ungetrockneten und getrockneten Tabletten nach der im Abschnitt A.3.3 beschriebenen Methode bestimmt. Die Masse der getrockneten Tabletten war für die Bestimmung der Coating-Prozess-Effizienz erforderlich.

Tabelle A.5: Eigenschaften der runden, bikonvexen Placebotabletten

Tablette	7 mm (Ch. VV 99/06)	9 mm (Ch. VV 99/07)	11 mm (Ch. VV 99/08)
Durchmesser [mm]	7,0	9,0	11,0
Wölbungsradius [mm]	10,5	11,0	14,0
Höhe [mm]	4,0	4,5	5,0
Konvexität	0,17	0,21	0,22
Oberfläche [cm ²]	1,41	2,06	3,01
Besonderheiten	keine	keine	einseitig mit Bruchkerbe
Masse [mg] n=1000			
Mittelwert (feucht)	176,66	301,21	467,34
Varianz [mg ²]	4,95	2,22	6,48
Mittelwert (trocken)	163,50	281,79	437,35
Varianz [mg ²]	3,59	1,91	6,11
Schüttdichte [g/l]	729,0	728,8	638,9
Bruchfestigkeit [N]	78,8	92,7	93,7
Abrieb [%]	0,19	0,18	0,26
Zerfall [s]	176	150	107

Die Zusammensetzung der Tabletten ist identisch mit der aus Tabelle A.3. Die Tabletten wurden entsprechend ihrer Größe und der Chargengröße mit einer der in Tabelle A.6 angegebenen Sprühsuspensionen befilmt.

Tabelle A.6: Rezepturen der Sprühsuspensionen (Angaben in g)

Tabletten (Durchmesser: 7 mm, Ch. VV 99/06)			
Füllmenge	41	51	61
Kollicoat MAE 30 DP	398,0	497,5	597,0
Wasser	340,3	236,4	132,5
Triethylcitrat	11,9	14,9	17,9
Glycerolmonostearat	2,4	3,0	3,6
Polysorbat 80	1,0	1,2	1,4
Azorubin	2,4	3,0	3,6
Wasser	280,0	280,0	280,0
Gesamtmenge	1036,0	1036,0	1036,0
Tabletten (Durchmesser: 9 mm, Ch. VV 99/07)			
Füllmenge	41	51	61
Kollicoat MAE 30 DP	335,7	419,7	503,6
Wasser	405,4	317,7	230,1
Triethylcitrat	10,1	12,6	15,1
Glycerolmonostearat	2,0	2,5	3,0
Polysorbat 80	0,8	1,0	1,2
Azorubin	2,0	2,5	3,0
Wasser	280,0	280,0	280,0
Gesamtmenge	1036,0	1036,0	1036,0
Tabletten (Durchmesser: 11 mm, Ch. VV 99/08)			
Füllmenge	41	51	61
Kollicoat MAE 30 DP	274,6	343,2	411,9
Wasser	469,1	397,5	325,7
Triethylcitrat	8,2	10,3	12,4
Glycerolmonostearat	1,7	2,1	2,5
Polysorbat 80	0,7	0,8	1,0
Azorubin	1,7	2,1	2,5
Wasser	280,0	280,0	280,0
Gesamtmenge	1036,0	1036,0	1036,0

Befilmen der Tabletten: Die Herstellung der Sprühsuspension erfolgte nach der im Abschnitt A.3.3 angegebenen Vorschrift. Die entsprechende Menge der gewünschten Tabletten wurde im Bohle Laborcoater überzogen. Für jeden Versuch wurde mit einer Zulufttemperatur von 50 °C, einem Volumenstrom von 120 Nm³/h (Ist: 132 Nm³/h) und der geforderten Neigung der Rotationsachse gearbeitet. Die Tabletten wurden auf eine Kernbetttemperatur von 30 °C bei einer Drehzahl von 5 UpM (Ist: 4,2 UpM) im Intervallbetrieb erwärmt. Während des Befilmens wurde die Drehzahl auf die im Versuchsplan angegebene Drehzahl erhöht. Die Sprühdrate betrug 12 g/min (Ist: 12,8 g/min). Nach dem Befilmen wurden die Tabletten für 20 min bei einer Drehzahl von 5 UpM (Ist: 4,2 UpM) getrocknet und auf eine Kernbetttemperatur von 35 °C abgekühlt. Proben wurden jeweils nach einem Auftrag von 0,5 mg/cm² Polymer entnommen.

Bestimmung der Dichte und Viskosität der Sprühsuspensionen: Zur Bestimmung der Dichte und Viskosität wurden von den in Tabelle A.6 angegebenen Rezepturen jeweils 100 g der Suspension nach der gleichen Vorschrift (siehe Seite 105) hergestellt. Die Bestimmung der Viskosität erfolgt mit einem Ubbelohde Viskosimeter Kapillare I (Schott-Geräte GmbH, Hofheim a. Ts.) bei 20°C. Pro Zubereitung wurden 5 Messungen durchgeführt. Die Dichte wurde mittels Pyknometer (Typ B, Vagra, DDR) als Einfachmessung ermittelt.

Prüfung der Tabletten: Die Tabletten wurden in Hinblick auf die Varianz der Masse, die Coating-Prozess-Effizienz, die Zerfallszeit in Salzsäure pH 1,0 und die Mindestpolymermenge zur Erreichung der Magensaftresistenz nach den im Abschnitt A.3.3 aufgeführten Methoden getestet.

NIR-Spektroskopie der Filmtabletten: Von jeweils 50 Tabletten pro Charge wurden mit dem DCA 6500 System (Foss NIRSystems, Hamburg) NIR-Reflektionsspektren im Bereich von 400 bis 2500 nm mit einer Auflösung von 2 nm gegen einen Keramik-Standard aufgenommen (32 Scans pro Tablette). Unterschiede in der Filmdicke und der Gleichmäßigkeit des Filmes werden besonders im Wellenlängenbereich von 1600 bis 1800 nm sichtbar. Für den Vergleich der Qualität des Überzugs verschiedener Chargen wurden die folgenden Datenvorbehandlungen genutzt: zweite Ableitung, SNV, Wellenlängenselektion (1600–1800 nm).

A.4.4 Befilmen von Oblongtabletten

Verwendete Materialien: Als Kerne wurden zwei verschiedene Oblongtabletten (Ch. 090300A und 090300B) verwendet, die als Wirkstoff Paracetamol enthielten. In Tabelle A.7 ist die Zusammensetzung der Kerne aufgeführt.

Tabelle A.7: Zusammensetzung der Oblongtabletten (nach Herstellerangaben)

Substanz	100 mg Tablettiermischung enthalten:
Paracetamol, pulvis	5,00 mg
Tablettose 80	62,80 mg
Mikrokristalline Cellulose, Avicel PH 102	31,40 mg
Magnesiumstearat V	0,80 mg
Summe:	100,00 mg

Die Kerne wurden hinsichtlich ihrer Eigenschaften wie geometrische Abmaße, Masse, Abrieb, Bruchfestigkeit und Zerfall charakterisiert. Die Abmaße wurden den Herstellerangaben entnommen. Zur Charakterisierung wurden die bereits bei den runden, bikonvexen Tabletten verwendeten Geräte benutzt. Die Masse wurde von ungetrockneten und getrockneten Tabletten nach der im Abschnitt A.3.3 beschriebenen Methode bestimmt. Die Masse der getrockneten Tabletten war für die Bestimmung der Coating-Prozess-Effizienz erforderlich. Die Eigenschaften der Kerne sind in Tabelle A.8 aufgeführt.

Tabelle A.8: Eigenschaften der Oblongtabletten

Tabletten	12 mm×5,862 mm (Ch. 090300B)	18,7 mm×8 mm (Ch. 090300A)
Länge [mm]	12,0	18,7
Breite [mm]	5,862	8,0
Oberfläche [cm ²]	1,98	4,12
Besonderheiten	keine	beidseitig mit Bruchkerbe
Masse [mg] n=1000		
Mittelwert (feucht)	253,42	682,56
Varianz [mg ²]	3,52	16,31
Mittelwert (trocken)	242,56	656,33
Varianz [mg ²]	3,30	20,07
Schüttdichte [g/l]	829,6	762,5
Bruchfestigkeit [N]	145,5	118,4
Abrieb [%]	0,07	0,04
Zerfall [s]	<12	<19
Gehalt (n=30)		
Mittelwert [%]	4,90	5,28
Varianz [% ²]	0,06	0,14

Befilmen der Tabletten: Die Tabletten wurden entsprechend ihrer Größe und der Chargengröße mit einer der in Tabelle A.9 angegebenen Sprühsuspensionen befilmt. Die Herstellung der Sprühzubereitung erfolgte entsprechend der im Abschnitt A.3.3 angegebenen Vorschrift. Die Oblongtabletten wurden entsprechend des Versuchsplanes unter den gleichen Prozessbedingungen wie die runden, bikonvexen Tabletten überzogen (siehe Seite 110). Die Inprozessproben wurden jeweils bei einem theoretischen Polymerauftrag von 1 mg/cm² bis zu einem Gesamtauftrag von 10 mg/cm² gezogen.

Bestimmung der Dichte und Viskosität der Sprühsuspensionen: Zur Bestimmung der Dichte und Viskosität wurden von den in Tabelle A.9 angegebenen Rezepturen jeweils 100 g der Suspension nach der gleichen Vorschrift (siehe Seite 105) hergestellt. Die Bestimmung der Viskosität erfolgt mit einem Ubbelohde Viskosimeter Kapillare I (Schott-Geräte GmbH, Hofheim a. Ts.) bei 20°C. Pro Zubereitung wurden 5 Messungen durchgeführt. Die Dichte wurde mittels Pyknometer (Typ B, Vagra, DDR) als Einfachmessung ermittelt.

Prüfung der Filmtabletten: Die Tabletten wurden in Hinblick auf die Varianz der Masse und die Coating-Prozess-Effizienz nach der auf Seite 106 aufgeführten Methode getestet. Zusätzlich wurde die freigesetzte Menge an Paracetamol nach 2 h in Salzsäure pH 1,0 und die Mindestpolymermenge zur Erreichung der Magensaftresistenz der Filmtabletten bestimmt.

Herstellung der Salzsäure pH 1,0 und des tris-Puffers pH 6,8: Zur Herstellung des tris-Puffers wurde zunächst eine Natriumtriphosphatlösung hergestellt. Dazu wurden 59,3 g tri-Natriumphosphat-Dodecahydrat (Ch. 26149229, Carl Roth GmbH+Co,

Tabelle A.9: Rezepturen der Sprühsuspensionen (Angaben in g)

Tabletten (12 mm×5,862 mm, Ch. 090300B)			
Füllmenge	41	51	61
Kollicoat MAE 30 DP	865,5	1082,0	1298,4
Wasser	796,0	569,9	343,9
Triethylcitrat	26,0	32,5	39,0
Glycerolmonostearat	5,2	6,5	7,8
Polysorbat 80	2,1	2,6	3,1
Azorubin	5,2	6,5	7,8
Wasser	500,0	500,0	500,0
Gesamtmenge	2200,0	2200,0	2200,0
Tabletten (18,7 mm×8 mm, Ch. 090300A)			
Füllmenge	41	51	61
Kollicoat MAE 30 DP	612,8	765,9	919,0
Wasser	1059,9	900,1	740,2
Triethylcitrat	18,4	23,0	27,6
Glycerolmonostearat	3,7	4,6	5,5
Polysorbat 80	1,5	1,8	2,2
Azorubin	3,7	4,6	5,5
Wasser	500,0	500,0	500,0
Gesamtmenge	2200,0	2200,0	2200,0

Karlsruhe) zu 1000 ml in Wasser gelöst. 3 Teile Salzsäure pH 1,0 wurden mit 1 Teil der Natriumtriphosphatlösung gemischt. Der pH-Wert wurde mit Salzsäure oder Natronlauge auf pH 6,80±0,02 eingestellt.

Zur Herstellung der Salzsäure pH 1,0 wurden 390 ml 1 N Salzsäure (82 ml konzentrierte Salzsäure 37%, Ch. 1178, 1327 und 8029 Grüssing) mit Wasser zu 5000 ml aufgefüllt. Der pH-Wert wurde auf 1,00±0,02 genau eingestellt.

Kalibrierung von Paracetamol und Azorubin: Die Erstellung der Kalibriergeraden (Absorption gegen Konzentration) für Paracetamol und Azorubin war im Rahmen der Gehaltsbestimmung und Freisetzungsuntersuchung erforderlich.

- **Kalibrierung von Paracetamol in Salzsäure pH 1,0:** 130 mg Paracetamol (Ch. 96020770, Synopharm), genau gewogen, wurden mit Salzsäure pH 1,0 zu 1000 ml aufgefüllt (Stammlösung). Von dieser Stammlösung wurden folgende Verdünnungen hergestellt: je 1; 2; 3; 5; 7; 8; 10 ml der Stammlösung wurden mit Salzsäure pH 1,0 zu 100 ml verdünnt. Diese Verdünnungen wurden jeweils dreimal bei 240 nm und 516 nm gegen Salzsäure pH 1,0 als Blindwert vermessen. Die Absorption aller bei 516 nm vermessenen Proben war null. Für die Absorption von Paracetamol in Salzsäure bei 240 nm ergibt sich folgende Gleichung:

$$E_{\text{Paracetamol},240 \text{ nm}} = 62,555 c \quad \text{mit } R^2 = 1,000 \quad (\text{A.6})$$

- **Kalibrierung von Paracetamol in tris-Puffer pH 6,8:** 130 mg Paracetamol (Ch. 96020770, Synopharm), genau gewogen, wurden mit tris-Puffer pH 6,8 zu 1000 ml aufgefüllt (Stammlösung). Von dieser Stammlösung wurden folgende Verdünnungen hergestellt: je 1; 2; 3; 5; 7; 8; 10 ml der Stammlösung wurden mit tris-Puffer pH 6,8 zu 100 ml verdünnt. Diese Verdünnungen wurden jeweils dreimal bei 244 nm und 516 nm gegen tris-Puffer pH 6,8 als Blindwert vermessen. Die Absorption aller bei 516 nm vermessenen Proben war null. Für die Absorption von Paracetamol in tris-Puffer pH 6,8 bei 244 nm ergibt sich folgende Gleichung:

$$E_{\text{Paracetamol},244 \text{ nm}} = 64,515 c \quad \text{mit } R^2 = 0,999 \quad (\text{A.7})$$

- **Kalibrierung von Azorubin in Salzsäure pH 1,0:** 115 mg Sicovit Azorubin (Ch. 28802, BASF), genau gewogen, wurden mit Salzsäure pH 1,0 zu 1000 ml aufgefüllt (Stammlösung). Von dieser Stammlösung wurden folgende Verdünnungen hergestellt: je 1; 2; 3; 5; 10; 20 ml der Stammlösung wurden mit Salzsäure pH 1,0 zu 100 ml verdünnt. Diese Verdünnungen wurden jeweils dreimal bei 240 nm und 516 nm gegen Salzsäure pH 1,0 als Blindwert vermessen. Für die Absorption von Azorubin in Salzsäure ergeben sich folgende Gleichungen:

$$E_{\text{Azorubin},240 \text{ nm}} = 35,471 c + 0,002 \quad \text{mit } R^2 = 1,000 \quad (\text{A.8})$$

$$E_{\text{Azorubin},516 \text{ nm}} = 41,634 c \quad \text{mit } R^2 = 0,999 \quad (\text{A.9})$$

- **Kalibrierung von Azorubin in tris-Puffer pH 6,8:** 100 mg Sicovit Azorubin (Ch. 28802, BASF), genau gewogen, wurden mit tris-Puffer pH 6,8 zu 1000 ml aufgefüllt (Stammlösung). Von dieser Stammlösung wurden folgende Verdünnungen hergestellt: je 1; 2; 3; 5; 10; 20; 25 ml der Stammlösung wurden mit tris-Puffer pH 6,8 zu 100 ml verdünnt. Diese Verdünnungen wurden jeweils dreimal bei 244 nm und 516 nm gegen tris-Puffer pH 6,8 als Blindwert vermessen. Für die Absorption von Azorubin in tris-Puffer ergeben sich folgende Gleichungen:

$$E_{\text{Azorubin},244 \text{ nm}} = 31,887 c + 0,003 \quad \text{mit } R^2 = 1,000 \quad (\text{A.10})$$

$$E_{\text{Azorubin},516 \text{ nm}} = 41,656 c + 0,011 \quad \text{mit } R^2 = 0,999 \quad (\text{A.11})$$

Gehaltsbestimmung: Die Gehaltsbestimmung erfolgte an den unüberzogenen Oblongtabletten und war für die Berechnung der freigesetzten Menge an Paracetamol im Rahmen der Freisetzungsuntersuchungen nötig. Die Gehaltsbestimmung wurde in tris-Puffer pH 6,8 durchgeführt. Zur Gehaltsbestimmung wurden jeweils 20 mg einer gemörserten Tablette mit tris-Puffer pH 6,8 zu 100 ml suspendiert. Diese Suspension wurde nach dem Zentrifugieren (Labofuge 200 E, Heraeus Sepatech, Fellbach) bei 244 nm vermessen. Aus jeder Tablette wurden drei getrennte Lösungen hergestellt. Insgesamt wurden je 10 Tabletten vermessen. Die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung sind in Tabelle A.8 angegeben.

Freisetzungsuntersuchung: Die Freisetzungsuntersuchungen erfolgten in Anlehnung an Methode A des US-amerikanischen Arzneibuches [USP 24/NF 19, 2000]. Es wurde

mit der Paddle-Apparatur gearbeitet. Die Drehzahl betrug 50 UpM und die Temperatur der Lösung $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Aufgrund des verwendeten Farbstoffs musste jede Probe im sauren Milieu bei 240 nm (Azorubin und Paracetamol) und bei 516 nm (Azorubin) bzw. im alkalischen Milieu bei 244 nm (Azorubin und Paracetamol) und bei 516 nm (Azorubin) vermessen werden.

Für den sauren Bereich wurden 750 ml Salzsäure pH 1,0 verwendet. Die Probenahme erfolgte nach 2 h, wobei das entnommene Volumen ergänzt wurde. Die Lösungen wurden bei 240 und 516 nm vermessen, und die freigesetzte Menge an Paracetamol wurde entsprechend der Kalibrierung unter Berücksichtigung der durch den Farbstoff hervorgerufenen Absorption berechnet.

Die Umpufferung auf pH 6,8 wird durch Zusatz von 250 ml Trinatriumphosphatlösung (auf $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ erwärmt) und Einstellung mit Salzsäure oder Natronlauge innerhalb von 5 min durchgeführt. Bis zu 30 min wird im Abstand von 5 min eine Probe von 10 ml gezogen, wobei die fehlende Lösung nicht ersetzt wird. Zwei weitere Probenahmen erfolgten nach 45 min und 60 min Gesamtzeit. Die Lösungen wurden jeweils bei 244 nm und 516 nm vermessen.

Die Freisetzung der Inprozessproben wurden im sauren pH-Bereich durchgeführt. Es wurden jeweils 6 Tabletten pro Auftragsmenge untersucht. Lediglich bei den Tabletten mit einem theoretischen Polymerauftrag von 3 mg/cm^2 wurden zur Absicherung der statistischen Aussage 12 Tabletten untersucht. Die Mindestpolymermenge ist die aufgetragene Menge an Polymer, bei der alle 6 untersuchten Tabletten der Inprozessprobe nach 2 h in Salzsäure weniger als 10% an Paracetamol freigesetzt haben und dies auch für die darauffolgenden Inprozessproben gilt. Die Filmtabletten vom Ende des Prozesses wurden hinsichtlich ihrer Freisetzung im alkalischen pH-Bereich untersucht. Hier interessierte die freigesetzte Menge an Paracetamol nach 30 min.

A.5 Untersuchungen zum Trocknungsverhalten (Modellierung)

Das klassische kinetische Experiment: Das klassische kinetische Experiment stellt eine Möglichkeit dar, um die Kinetik von Trocknungsprozessen zu bestimmen. Dabei geht es in erster Linie darum, zu ermitteln, wieviele Trocknungsabschnitte auftreten und bei welchen Grenzwerten (x_G und x_k) der Übergang zwischen den einzelnen Abschnitten stattfindet. Um alle Veränderungen eindeutig auf das Trocknungsgut allein zurückführen zu können und Überlagerungen von Einflüssen sowohl des Trocknungsmediums als auch der Versuchsanlage auszuschließen, führt man Trocknungsversuche bei konstanten äußeren Bedingungen durch. Dies macht es außerdem erforderlich, mehrere Trocknungsverlaufskurven unter den unterschiedlichsten Bedingungen bezüglich Zulufttemperatur und -volumenstrom aufzunehmen. Die geringsten Trocknungsraten sind bei der kleinstmöglichen Einstellung (30°C und $50\text{ Nm}^3/\text{h}$) zu erwarten, weshalb mit diesen Einstellungen begonnen wurde.

Für den Versuch wurden 5 kg magensaftresistente überzogene Tabletten mit Wasser befeuchtet und in die Trommel des vorgeheizten Coaters eingebracht. Im Abstand von jeweils 5 min wurden während der Trocknung 10 Tabletten entnommen, deren Feuchte durch 4 tägige Trocknung bei 105°C bestimmt wurde. Für die unbefeuchteten Kerne konnte eine Feuchte von 0,059 kg Wasser/kg festes Gut bestimmt werden, für die befeuchteten Tabletten betrug sie 0,079 kg/kg. Selbst bei den geringsten Trocknungsbedingungen nahm die oberflächlich aufgetragene Feuchte so schnell ab, so dass kein Trocknungsverlauf bestimmt werden konnte. Ursache dafür ist die recht geringe Menge an Wasser, die auf die Tabletten aufgebracht werden kann.

Versuche für den Vergleich mit den Modelldaten: Für die Anpassungsrechnungen (zur Bestimmung der Größen c_{ψ_2} , x_G , x_k) werden die Daten der Versuche zur Temperaturdifferenz verwendet. Die Durchführung der Versuche ist im Abschnitt A.4.2 näher erläutert. Die für die Überprüfung des Modells verwendeten Versuche wurden im Rahmen des Scale-up durchgeführt und sind im Abschnitt A.6 beschrieben. Die Versuche mit den Oblongtabletten wurden analog zu den Versuchen mit den runden, bikonvexen Tabletten im Rahmen des Scale-up durchgeführt. Als Material dienten dafür bereits magensaftresistent überzogene Oblongtabletten (Ch. 001024, 22 mm × 10 mm).

Durchführung der Modellrechnungen: Sämtliche Rechnung im Zusammenhang mit dem Modell wurden mit dem Programm Maple Version 6 (Waterloo Maple Inc., Waterloo, Kanada) durchgeführt. Die Lösung der Differentialgleichungen erfolgte auf numerischem Weg mittels Runge-Kutta-Fehlberg-Verfahren (rkf45).

Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität: Die Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität wurde durch Herrn Dr. Lüpke vom Fachbereich für Ingenieurwissenschaften der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt. Sie erfolgte nach DIN 51007. Zur Durchführung der Untersuchungen stand ein Wärmestromkalorimeter DSC 820 (Mettler-Toledo GmbH, Giessen) zur Verfügung. Es wurde im Temperaturbereich von 0°C bis 100°C unter Stickstoffspülung (80 ml/min) gearbeitet. Probenmengen um 20 mg wurden in Aluminiumpfännchen eingewogen und luftdicht verschlossen.

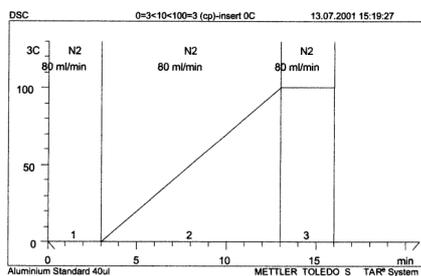


Abbildung A.2: Temperaturprogramm

Das Temperaturprogramm ist in Abbildung A.2 dargestellt. Die Heizrate im Bereich der nichtisothermen Temperaturführung betrug 10 K/min. Alle Untersuchungen wurden mit Basislinienkorrektur durchgeführt. Zur Auswertung wurde der zweite Heizlauf herangezogen, da im ersten Heizlauf im untersuchten Temperaturbereich ein endothermer Prozess erkennbar war. Als Referenzmaterial zur Berechnung der spezifischen Wärmekapazität wurde Saphir vermessen, dessen spezifische Wärmekapazität bekannt ist. Die Untersuchungen wurden als Einzelmessungen durchgeführt.

Bestimmung der Temperatur am Trommeleingang: In die Modellrechnungen geht die Temperatur direkt am Trommeleingang ein, die aufgrund von Wärmeverlu-

sten geringer als die am Zulufttemperatursensor gemessene Temperatur ist. Zur Ermittlung der Temperatur am Trommeleingang wurde der Zuluftschlauch von der Trommel entfernt und am offenen Ende des Schlauches wurde ein Sekundenthermometer (Typ MD 3040, Beckmann und Egle Industrieelektronik GmbH, Kernen) plziert. Das Thermometer wurde vor Beginn der Versuche entsprechend der auf Seite 102 angegebenen Methode kalibriert. Mit Hilfe dieses Thermometers wurde die am Trommeleingang herrschende Temperatur in Abhängigkeit vom Volumenstrom (20 bis 180 Nm³/h in Abständen von 40 Nm³/h) und der Zulufttemperatur (30°C bis 80°C im Abstand von 10 K) im Gleichgewicht bestimmt.

A.6 Versuche zum Scale-up

Herstellung magensaftresistenter Filmentabletten: Für die Versuche zum Scale-up wurden runde, bikonvexe Kerne mit einem Durchmesser von 8 mm, einer Oberfläche von 1,54 bzw. 1,60 cm² und einer Masse von etwa 200 mg (BLC 5: Placebo-Kerne, Rottendorf, Ennigerloh, BFC 40: paracetamolhaltige Kerne, L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH, Ennigerloh, BFC 70: Placebo-Kerne, Spirig AG, Egerkingen, Schweiz) verwendet. Die paracetamolhaltigen Kerne besitzen die in der Tabelle A.10 angegebene Zusammensetzung. Sie wurden in der Firma L.B. Bohle an einer Kilian-Rundlaufablettemaschine (Typ RU 42084/1011, Kilian & Co. GmbH, Köln) hergestellt.

Tabelle A.10: Zusammensetzung der paracetamolhaltigen Tabletten für das Scale-up

Substanz	100 mg Tablettiermischung enthalten:
Paracetamol	5,00 mg
Tablettose 80	62,80 mg
Mikrokristalline Cellulose, Avicel PH 102	31,40 mg
Magnesiumstearat V	0,80 mg
Summe:	100,00 mg

Tabelle A.11: Zusammensetzung der Sprühsuspension für das Scale-up (Angaben in g)

Substanz	BLC 5	BFC 40	BFC 200
Eudragit L30 D55	827,2	8411,4	38040,0
Wasser	359,9	4642,6	18106,0
Glycerolmonostearat	5,0	49,6	228,0
Triethylcitrat	24,8	246,4	1141,0
Polysorbat 80	2,0	19,2	91,3
Wasser	181,1	735,0	6754,7
Summe:	1400,0	13923,2	64361,0

Die Kerne wurden mit einem farblosen, magensaftresistenten Überzug aus Eudragit L30 D55 versehen. Der Polymerauftrag betrug 7–8 mg/cm². Die Zusammensetzung der

Rezepturen ist aus Tabelle A.11 ersichtlich. Die Herstellung der Sprühsuspension erfolgte nach der auf Seite 105 angegebenen Vorschrift. Die Kerne wurden im Bohle Filmcoater BFC 200 für die Versuche am BFC 70, und im Bohle Filmcoater BFC 40 bzw. im Bohle Laborcoater BLC 5 für die Versuche am selben Gerät hergestellt. Die Prozessparameter sind Tabelle A.12 zu entnehmen.

Tabelle A.12: Prozessparameter für das Überziehen der Kerne

Parameter	BLC 5	BFC 40	BFC 200
Charge [kg]	4	40	160
Zuluftvolumenstrom [Nm ³ /h]	63 (Ist: 67)	544 (Ist: 544)	2500 (Ist: 2507)
Steuerung	Zuluft 50°C	Zuluft 50°C	Abluft 30°C
Sprühdüse	Walther Pilot WA 50 Ø 0,5 mm	Schlick 931/7-1-S42 Ø 1,2 mm	Schlick 930/7-1-S35 Ø 1,2 mm
Sprührate [g/min]	8 (Ist: 8,9)	80 (Ist: 81,7)	300-380 (Ist: 301-381,5)
Zerstäubedruck [bar]	1,5	1,5	1,5
Drehzahl [UpM]	20 (Ist: 19,1)	10 (Ist: 10,3)	10 (Ist: 9,9)
Neigung [°]	0 (Ist: 0)	2 (Ist: 1,8)	2 (Ist: 2,2)

Durchführung der Temperaturmessungen: Aufgrund der speziellen Konstruktion und Luftführung der Bohle Coater lassen sich die Trommeln in die beiden Bereiche Sprühzone und Trocknungszone einteilen. Die im Kernbett gemessenen Temperaturen hängen zum einen von den Prozessparametern ab, zum anderen auch von ihrer Position im Kernbett. Dabei treten die Extremwerte des herrschenden Temperaturprofils an den beiden Enden der Trommel auf. Aus diesem Grund wurden die beiden Pt-100-Sensoren jeweils am Ende des zylindrischen Teils der Trommel positioniert. Ein Sensor befand sich damit in der Trocknungs- und einer in der Sprühzone. Die Trommel war mit magensaftresistent überzogenen Tabletten gefüllt. Die Chargengröße betrug 75% der Maximalbeladung. Durch Aufsprühen von Wasser wurde ein Coatingprozess simuliert. Die für beide Versuchspläne geltenden Parameter sind in Tabelle A.13 aufgeführt. Die je nach Versuchsplan variierenden Werte für die Trommeldrehzahl, die Neigung der Trommel, die Sprührate und den Volumenstrom sind im Abschnitt 6.2 angegeben. Unter den verschiedenen Einstellungen wurden die im Gleichgewicht herrschenden Temperaturen bestimmt. Die erhaltenen Messwerte wurden für beide Bereiche getrennt gemittelt (arithmetischer Mittelwert) und für die Auswertung verwendet. Vor Beginn der Versuche wurden die Temperatursensoren, der Volumenstrom, die Sprührate, die Drehzahl und die Neigung der Trommel nach den im Abschnitt A.2 angegebenen Methoden kalibriert.

Untersuchung der Fliesseigenschaften der Kerne: Die Tabletten wurden locker in einen 250 ml Messzylinder bis zur Markierung 250 ml gefüllt und das Gewicht wur-

Tabelle A.13: Prozessparameter für die Simulation des Coatingprozesses

Parameter	BLC 5	BFC 40	BFC 70
Charge [kg]	3,75	30,0	52,5
Steuerung	Zuluft 70°C	Zuluft 50°C	Zuluft 70°C
Sprühdüse	Walther Pilot WA 50 Ø 0,5 mm	Schlick 931/7-1-S42 Ø 1,2 mm	Walther Pilot WA 200 Ø 0,8 mm
Zerstäuberdruk [bar]	1,5	1,5	2,0

de notiert. Das Ganze wurde für 10 min auf eine Rüttelmaschine (Retsch GmbH & Co. KG, Haan) gespannt und bei 50 Hz Dauerbetrieb rütteln gelassen. Das resultierende Volumen wird abgelesen. Über die Masse und die Volumina sind Schütt- und Stampfdichte zugänglich.

Ein enges 400 ml Becherglas wird mit Tabletten gefüllt und mit der Öffnung nach unten auf die Unterlage gestellt. Dann lässt man die Tabletten auslaufen und bestimmt Höhe und Durchmesser des entstandenen Kegels. Daraus berechnet sich der Böschungswinkel (Dreifachbestimmung).

Befilmungsversuche im BLC 5 und im BFC 40: Je Gerät wurden zwei verschiedene Coatingversuche durchgeführt. Dafür wurden zum einen runde, bikonvexe Kerne mit einem Durchmesser von 8 mm und einer Masse von 203 mg (Ch. 020225LBB, L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH, Ennigerloh) und Oblongtabletten mit den Abmaßen 18,7 mm × 8 mm und einer Masse von 683 mg (Ch. 090300A, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach) verwendet. Beide Kerne wurden im jeweiligen Gerät mit den in Tabelle 6.5 aufgeführten Sprühzubereitungen bei den in Tabelle 6.4 angegebenen Prozessparametern überzogen. Die Herstellung der Sprühzubereitung erfolgte nach der Vorschrift auf Seite 105. Die fertigen Filmtabletten sowie die Tabletten der Inprozessproben wurden hinsichtlich der Varianz der Masse, der Coating-Prozess-Effizienz und der freigesetzten Menge an Paracetamol nach zwei Stunden in Salzsäure pH 1,0 untersucht. Nähere Angaben zur Bestimmung der Varianz der Masse und der Coating-Prozess-Effizienz finden sich auf der Seite 106. Die Durchführung der Freisetzunguntersuchungen ist ab Seite 114 beschrieben.

REM-Aufnahmen der Tablettenoberflächen: Die Aufnahmen der Tablettenoberflächen am Rasterelektronenmikroskop (ESEM XL 30 FEG (Feldemission), Philips Niederlande) wurden von Herrn F. Syrowatka vom Fachbereich Physik erstellt.

Anhang B

Zusammenfassung der Messwerte

B.1 Ergebnisse der Kalibrierung

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Kalibrierung aufgelistet.

Temperatursensoren: Aufgrund der unrobusten Bauweise der Pt-100-Widerstandsfühler und dem notwendigen häufigen Austausch der Sensoren werden in der gesamten Arbeit aus Gründen der Übersichtlichkeit jeweils die Temperaturen bereits unter Berücksichtigung der Kalibrierung angegeben oder befinden sich als Istwert in Klammern hinter dem eingegebenen Wert.

Feuchtesensoren: Tabelle B.1 gibt die Ergebnisse der Überprüfung der Feuchtesensoren wieder. Die vom Hersteller angegebene Genauigkeit der Sensoren von $\pm 2\%$ r.F. wird eingehalten, so dass keine Umrechnung der angezeigten Werte erfolgen muss.

Ansprechzeiten der Temperatur- bzw. Feuchtesensoren: Die ermittelten Ansprechzeiten der Sensoren sind in folgender Übersicht angegeben:

25°C	→	50°C:	54 s
50°C	→	25°C:	3 min 25 s
12% r.F.	→	65,8% r.F.:	5 min 19 s
65,8% r.F.	→	12% r.F.:	7 min 39 s

Die Abweichung zwischen den praktisch gemessenen Feuchtigkeiten und den theoretisch erwarteten, liegt innerhalb der Genauigkeit der Sensoren von $\pm 2\%$.

Volumenstrom: Tabelle B.2 gibt die Ergebnisse der Volumenstrommessungen wieder. Die Messwerte liegen laut Firma Bohle in einem akzeptablen Bereich. Eine Umrechnung des Volumenstromes erfolgt über die Gleichungen (B.1) und (B.2).

$$\dot{V}_{N(\text{Ist-Zuluft})} = 1,138 \dot{V}_{N(\text{Zuluft})} - 4,25 \quad (\text{B.1})$$

$$\dot{V}_{N(\text{Ist-Abluft})} = 1,1374 \dot{V}_{N(\text{Abluft})} - 6,7356 \quad (\text{B.2})$$

Tabelle B.1: Ergebnisse der Überprüfung der Feuchtesensoren

gesättigte Salzlösung aus	theoret. Feuchte bei 20°C	Feuchte der Zuluft [% r.F.]	Feuchte der Abluft [% r.F.]	Temperatur [°C]
Lithiumchlorid	12,0% r.F.	13,4	13,6	19,6
		12,7	12,8	17,5
		12,5	13,6	17,4
Magnesiumchlorid·6H ₂ O	32,0% r.F.	33,5	33,8	18,0
		32,7	33,1	19,1
		33,0	32,6	17,9
Magnesiumnitrat·6H ₂ O	54,9% r.F.	54,4	55,9	18,7
		54,3	55,1	16,4
		55,2	56,3	18,6
Natriumchlorid	75,0% r.F.	73,9	74,8	17,8
		75,2	75,1	17,8
		75,4	75,1	17,0
Kaliumchlorid	85,0% r.F.	83,4	83,4	17,8
		84,7	83,8	17,3
		84,5	83,5	17,6

Tabelle B.2: Ergebnisse der Volumenstrommessung

Zuluft			Abluft			Referenz			
\dot{V}_N	T [°C]	Δp	\dot{V}_N	T [°C]	Δp	w	T [°C]	$\dot{V}_{\text{ber.}}$	\dot{V}_N
50	29	270	53	27		4,3	26	52,9	48
100	26	520	102	27	-210	9,6	26	118,8	108
150	26	910	152	27	-600	14,4	26	177,3	161
200	26	1370	203	27	-1120	19,2	27	236,3	215
50	60	296	52	51	-10	5,0	37,5	61,6	54
100	61	630	102	55	-270	10,8	42,7	133,0	115
150	59	1140	152	55	-735	16,4	44,5	202,0	174
200	58	1356	202	55	-1307	21,8	46,2	268,0	229

Sprührate: Tabelle B.3 gibt die Ergebnisse der Messungen wieder. Anhand der Einzelwerte konnte für die Sprührate folgende Kalibriergerade ermittelt werden:

$$\dot{S}_{\text{Ist}} = 0,9891 \dot{S}_{\text{Soll}} + 0,9498. \quad (\text{B.3})$$

Dichteangabe des Massenstromsensors: Bei der Überprüfung zeigte sich, dass die Dichte für alle untersuchten Sprühraten korrekt angezeigt wurde. Die gemittelten Werte finden sich in Tabelle B.4 wieder.

Trommeldrehzahl: Tabelle B.5 fasst die Ergebnisse der Kalibrierung zusammen.

Tabelle B.3: Ergebnisse zur Sprütrate

Sollsprütrate (\dot{S}_{Soll} [g/min])	ermittelte Sprütrate (\dot{S}_{Ist} [g/min])		
5	5,8	6,0	5,9
10	10,7	10,7	10,9
15	15,5	15,8	15,9
20	20,7	21,0	20,7
25	25,6	25,4	25,8
30	31,0	30,5	30,6
35	35,4	35,7	36,0
40	40,5	41,0	40,4
45	45,2	45,5	45,5
50	50,1	50,3	50,4

Tabelle B.4: Ergebnisse zur Dichte

Substanz	Dichte [g/cm ³]		
	theoretisch	laut Anzeige	laut Mohrscher Waage
Ethanol 96%(V/V)	0,8073–0,8076	0,80	0,8062
Wasser	0,9982	1,00–1,01	0,9929
Glycerin		1,25	1,2534

Tabelle B.5: Ergebnisse zur Trommeldrehzahl

Soll-Drehzahl [UpM]	Ist-Drehzahl [UpM]				
5	4,48	4,42	4,40	4,35	4,35
15	13,83	13,83	13,76	13,74	13,68
25	24,14	24,19	24,08	24,08	24,08
35	34,09	34,20	33,98	34,09	33,98

B.2 Ergebnisse zum Sprühverhalten

Bestimmung des Sprühkegelwinkels: In Tabelle B.6 sind die Ergebnisse des Laser-Lichtschnitt-Verfahrens dargestellt.

Bestimmung der Tröpfchengrößenverteilung: In Tabelle B.7 sind der arithmetische Mittelwert mit der Varianz sowie der Anteil der Tropfen mit einem Durchmesser unter $6,3 \mu\text{m}$ aufgeführt.

Einfluss des Zerstäuberdrucks auf die Gleichmäßigkeit des Überzugs: Aufgrund des großen Datenumfanges soll auf eine detaillierte Auflistung der Einzelergebnisse bezüglich der Untersuchungen zur Massenverteilung, zur Filmdickenbestimmung und zum Magensaftresistenztest verzichtet werden. Die Mittelwerte und Varianzen der Tablettenmasse sowie die Coating-Prozess-Effizienz sind in Tabelle 3.3 auf Seite 25 aufgeführt. Die Mittelwerte und Varianzen der Filmdicke findet man zusammen mit der Mindestpolymermenge auf Seite 26 in Tabelle 3.4. Tabelle B.8 gibt den Mittel-

Tabelle B.6: Ergebnisse der Sprühkegelwinkelbestimmung

Zerstäuberdruck [bar]	Sprührate [g/min]	kleiner Sprühwinkel [°]	großer Sprühwinkel [°]
1,0	6,8	5,9	nicht bestimmbar
1,0	24,1	4,2	10,2
1,0	41,3	4,9	15,6
1,5	6,8	3,7	13,9
1,5	24,1	4,7	16,1
1,5	41,3	4,3	16,1
2,0	6,8	8,9	23,2
2,0	24,1	5,4	17,8
2,0	41,3	6,5	24,8
2,5	6,8	5,6	31,6
2,5	24,1	7,8	33,3
2,5	41,3	7,5	30,2

Tabelle B.7: Ergebnisse der Tröpfchengrößenbestimmung

Zerstäuberdruck [bar]	Sprührate [g/min]	Mittelwert [μm]	Varianz [μm^2]	Anteil der Tropfen unter $6,3 \mu\text{m}$ [%]
0,5	5	22,7	216,6	5,6
0,5	12	26,6	294,9	4,0
0,5	19	28,5	361,9	3,5
1,0	5	16,5	119,3	11,4
1,0	12	17,2	128,6	10,8
1,0	19	19,1	162,4	9,2
1,5	5	13,5	79,5	17,2
1,5	12	14,1	89,2	16,4
1,5	19	15,1	108,9	15,2
2,0	5	12,2	63,8	20,5
2,0	12	12,8	73,9	19,3
2,0	19	13,8	91,7	17,8

wert, das Maximum und Minimum der Quellzahl QZ sowie das Massenverhältnis MV in Abhängigkeit vom Zerstäuberdruck und der Quellzeit an.

B.3 Ergebnisse zum Mischverhalten

Einfache Mischversuche: Die Ergebnisse der einfachen Mischversuche sind in Abhängigkeit von den kodierten Variablen NW (Neigung der Rotationsachse) und DZ (Drehzahl der Trommel) in Tabelle B.9 dargestellt. Die Versuche wurden in der aufgeführten Reihenfolge durchgeführt.

Tabelle B.8: Ergebnisse der Quellzahlbestimmung

Zerstäuberdruk [bar]	Quellzeit [min]	Quellzahl QZ [%]			Massenverhältnis MV [%]		
		MW	Max	Min	MW	Max	Min
0,5	15	1,1	1,3	0,8	99,9	100,1	99,8
	30	2,1	2,4	1,6	99,8	100,0	99,5
	60	9,9	66,8	3,0	100,1	100,3	99,9
	90	13,5	93,0	3,9	100,2	100,6	99,1
	120	6,5	7,8	5,8	100,0	100,1	100,0
1,0	15	1,3	3,1	0,9	100,4	100,5	100,2
	30	2,3	5,8	-0,7	100,7	104,5	97,3
	60	6,3	27,6	2,9	100,9	102,0	97,7
	90	5,4	6,2	4,4	102,1	102,2	102,0
	120	16,7	106,9	5,6	100,1	100,2	99,9
1,5	15	1,5	2,4	1,2	100,3	100,7	98,2
	30	2,3	2,6	1,7	100,6	100,8	100,5
	60	4,0	4,4	3,5	100,6	100,9	100,4
	90	5,5	6,5	4,4	100,7	100,8	100,4
	120	7,7	8,8	6,6	100,8	101,0	100,7
2,0	15	1,6	4,9	0,8	100,0	100,1	99,8
	30	7,4	46,1	-0,9	100,1	100,5	99,8
	60	19,6	86,2	3,1	100,4	100,7	100,2
	90	19,3	69,0	4,5	95,8	100,9	65,8
	120	23,5	93,0	6,5	100,4	101,3	96,1

Tabelle B.9: Ergebnisse der einfachen Mischversuche

Versuchsnummer	Kodierte Variablen		Anzahl der weißen Tabletten in 100 Tabletten an Position					Standardabweichung
	NW	DZ	1	2	3	4	5	
1	-1	1	50	51	54	50	52	1,67
2	1	-1	2	39	74	96	100	41,45
3	1	1	53	50	49	43	55	4,58
4	-1	-1	2	36	49	86	93	37,40
5	0	0	36	48	52	63	72	13,86
6	0	1	53	51	54	51	52	1,30
7	1	0	38	57	60	70	68	12,72
8	-1	0	40	42	52	57	60	8,90
9	0	-1	10	33	69	92	98	38,00
10	0	0	37	54	51	61	64	10,55

Temperaturdifferenzmessungen: Die Ergebnisse der Temperaturdifferenzmessungen sind in Tabelle B.10 dargestellt. T_D ist die Temperatur in der Trocknungszone, T_S die in der Sprühzone und $T_D - T_S$ ist die zwischen beiden Zonen herrschende Temperaturdifferenz. Die Versuche wurden in der aufgeführten Reihenfolge durchgeführt.

Tabelle B.10: Ergebnisse der Temperaturdifferenzmessungen

Versuchsnummer	Kodierte Variablen			T_D [°C]	T_S [°C]	$T_D - T_S$ [K]
	NW	DZ	SR			
1	0	0	0	32,5	27,8	4,7
2	-1	1	-1	42,1	40,3	1,8
3	1	0	-1	41,9	40,5	1,4
4	-1	0	-1	40,9	38,3	2,6
5	1	0	0	33,8	30,4	3,4
6	-1	0	0	33,7	29,7	4,0
7	1	0	1	29,9	19,7	10,2
8	0	1	1	25,6	21,1	4,5
9	0	-1	-1	43,8	39,2	4,6
10	-1	-1	0	37,9	26,9	11,0
11	0	1	0	34,1	31,3	2,8
12	-1	1	1	26,6	21,6	5,0
13	-1	-1	-1	44,7	39,5	5,2
14	0	-1	0	41,4	27,2	14,2
15	0	1	-1	42,3	40,3	2,0
16	1	1	0	35,0	31,5	3,5
17	0	-1	1	38,4	19,3	19,1
18	0	0	1	31,4	20,1	11,3
19	1	-1	0	43,3	26,5	16,8
20	1	-1	1	40,6	17,9	22,7
21	0	0	-1	42,9	39,0	3,9
22	-1	-1	1	39,5	18,9	20,6
23	-1	1	0	35,3	32,2	3,1
24	0	0	0	37,9	30,6	7,6
25	1	1	1	28,0	20,8	7,2
26	1	1	-1	42,9	40,5	2,4
27	-1	0	1	31,1	20,3	10,8
28	1	-1	-1	45,5	38,3	7,2

Runde, bikonvexe Tabletten: Tabelle B.11 gibt die Ergebnisse der Viskositäts- und Dichtebestimmung wieder. Die Dichte der Zubereitungen für die gleiche Tablettengröße ändert sich maximal um den Faktor 1,014, während sich die Viskosität um den Faktor 1,397 ändert. Aufgrund der geringen Unterschiede in der Viskosität und Dichte sind keine Veränderungen bezüglich der Tropfengröße beim Versprühen zu erwarten. In Tabelle B.12 sind die Ergebnisse der Prüfungen der runden, bikonvexen Tabletten entsprechend ihrer Nummer im randomisierten Versuchsplan aufgeführt. Die Zerfallszeit bezieht sich auf die Filmtabletten am Ende des Prozesses. Die Tabelle B.13 enthält dann die Koeffizienten der Regressionsgleichungen für die kodierten Variablen. Die unabhängigen Variablen, die einen signifikanten Einfluss auf die abhängigen Variablen haben, sind fettgedruckt. Die graphische Darstellung der Ergebnisse der NIR-Untersuchungen sind im Kapitel 4 ab Seite 42 dargestellt.

Tabelle B.11: Ergebnisse der Viskositäts- und Dichtebestimmung (runde Tabletten)

Chargengröße:		41	51	61
Ø 7 mm:	dynamische Viskosität [mPas]	1,535	1,821	2,145
	Dichte der Zubereitung [g/cm ³]	1,023	1,031	1,038
Ø 9 mm:	dynamische Viskosität [mPas]	1,446	1,589	1,824
	Dichte der Zubereitung [g/cm ³]	1,020	1,024	1,031
Ø 11 mm:	dynamische Viskosität [mPas]	1,303	1,433	1,663
	Dichte der Zubereitung [g/cm ³]	1,014	1,021	1,025

Tabelle B.12: Ergebnisse der Prüfungen der runden, bikonvexen Filmtabletten

<i>TG</i>	<i>CG</i>	<i>DZ</i>	<i>NW</i>	Masse [mg]	Varianz [mg ²]	<i>CPE</i> [%]	Mindestpolymer- menge [mg/cm ²]	Zerfalls- zeit [min]
1	1	1	-1	483,3	9,16	87,3	>5,4	90
0	0	0	-1	310,9	10,99	92,4	2,6	120
F:-1	1	-1	0	183,6	12,01	95,0	5,3	120
B: 0	0	0	0	310,9	8,69	90,4	2,6	120
1	-1	0	-1	482,8	12,56	86,0	5,0	120
-1	-1	0	1	181,4	8,91	98,3	2,1	120
1	1	-1	1	485,8	18,37	100,0	2,6	120
0	-1	1	-1	312,0	5,56	91,5	>5,4	114
0	-1	0	0	314,1	6,16	67,9	3,7	120
0	1	0	1	313,9	5,95	100,0	3,1	120
1	0	0	1	486,4	15,11	75,5	>5,5	118
-1	0	0	0	182,2	5,66	100,0	2,6	120
1	1	0	0	484,0	9,85	97,3	3,1	120
-1	1	0	-1	182,6	5,43	82,9	3,7	120
C: 0	0	0	0	314,0	6,61	100,0	>5,3	119
0	-1	-1	1	312,1	16,54	84,8	3,1	120
-1	-1	1	0	182,6	6,00	97,5	2,6	120
1	-1	1	1	484,1	15,81	90,6	>5,6	53
-1	0	1	-1	182,3	5,71	94,7	2,1	120
-1	-1	-1	-1	182,7	7,47	97,1	2,1	120
0	0	-1	0	312,8	8,16	91,0	3,1	120
0	1	-1	-1	313,8	12,27	81,5	3,1	120
1	0	-1	-1	487,4	14,44	100,0	>5,5	107
E:-1	0	-1	1	183,2	5,72	90,5	2,1	120
0	0	1	1	314,5	4,36	100,0	3,7	120
0	1	1	0	314,4	5,21	100,0	>5,3	119
A: 0	0	0	0	315,1	4,93	100,0	2,1	120
D:-1	1	1	1	182,2	3,56	93,4	2,1	120
1	0	1	0	485,3	8,40	92,5	>5,5	64
1	-1	-1	0	482,2	12,46	85,5	3,2	120

Tabelle B.13: Koeffizienten der Regressionsgleichungen (runde, bikonvexe Tabletten)

	Varianz der Masse	<i>CPE</i>	Mindestpoly- mermenge	Zerfallszeit
	alle runden, bikonvexen Tabletten			
MW	6,508	92,477	3,583	7526,889
<i>TG(L)</i>	3.095	-2,367	1,120	-758,944
<i>TG(Q)</i>	1,380	0,720	0,060	-601,537
<i>CG(L)</i>	-0,535	1,493	0,037	-58,000
<i>CG(Q)</i>	0,820	-3,416	0,017	34,296
<i>DZ(L)</i>	-2,426	1,212	0,554	-688,444
<i>DZ(Q)</i>	0,476	2,720	0,435	-649,037
<i>NW(L)</i>	0,597	1,167	-0,303	136,556
<i>NW(Q)</i>	1,593	-1,603	-0,162	-111,704
$R_{\text{kor.}}^2$	0,60	0	0,22	0,33
Ø 7 mm				
MW	6,817	97,444	3,070	
<i>CG(L)</i>	-0,228	-3,958	0,705	
<i>CG(Q)</i>	1,531	-1,128	0,705	konnte
<i>DZ(L)</i>	-1,657	0,508	-0,442	nicht
<i>DZ(Q)</i>	-0,093	0,078	-0,085	berechnet
<i>NW(L)</i>	-0,302	-0,071	-0,263	werden
<i>NW(Q)</i>	-1,318	-1,757	-1,150	
$R_{\text{kor.}}^2$	0	0	0,50	
Ø 9 mm				
MW	6,322	93,763	3,314	7216,667
<i>CG(L)</i>	-0,803	6,027	-0,123	61,333
<i>CG(Q)</i>	0,356	-9,287	0,812	-38,000
<i>DZ(L)</i>	-3,638	6,025	1,015	-66,667
<i>DZ(Q)</i>	0,561	1,868	0,816	-38,000
<i>NW(L)</i>	-0,326	3,568	-0,293	64,000
<i>NW(Q)</i>	2,344	2,548	-0,809	-30,000
$R_{\text{kor.}}^2$	0,40	0,27	0,0047	0,33
Ø 11 mm				
MW	9,579	84,664	5,113	7684,78
<i>CG(L)</i>	-0,575	2,412	-0,472	-235,33
<i>CG(Q)</i>	0,385	1,452	-1,745	-169,33
<i>DZ(L)</i>	-1,982	-2,897	1,088	-1998,67
<i>DZ(Q)</i>	0,603	6,787	0,305	-2219,33
<i>NW(L)</i>	2,188	-1,308	-0,352	345,67
<i>NW(Q)</i>	4,005	-1,288	1,205	-615,33
$R_{\text{kor.}}^2$	0,91	0	0,86	0,91

Oblongtabletten: Tabelle B.14 gibt die Ergebnisse der Viskositäts- und Dichtebestimmung wieder. Anhand der aufgeführten Werte lässt sich feststellen, dass sich die Dichte der Zubereitungen für die gleiche Tablettengröße maximal um den Faktor 1,011 und die Viskosität um den Faktor 1,326 ändert. Aufgrund dieser geringen Unterschiede in der Viskosität und Dichte sind keine wesentlichen Veränderungen bezüglich der Tropfengröße beim Versprühen zu erwarten.

Tabelle B.14: Ergebnisse der Viskositäts- und Dichtebestimmung (Oblongtabletten)

Chargengröße:		41	51	61
12 mm×5,862 mm:	dynamische Viskosität [mPas]	1,572	1,805	2,085
	Dichte der Zubereitung [g/cm ³]	1,024	1,031	1,035
18,7 mm×8 mm:	dynamische Viskosität [mPas]	1,317	1,497	1,671
	Dichte der Zubereitung [g/cm ³]	1,016	1,020	1,025

Tabelle B.15: Ergebnisse der Prüfungen der Oblongtabletten

TG	CG	DZ	NW	Masse [mg]	Varianz [mg ²]	CPE [%]	Mindestpolymermenge [mg/cm ²]	Freisetzung	
								A [%]	B [%]
-1	0	1	-1	273,0	5,38	75,2	10,4	41,6	64,8
1	-1	0	1	730,2	45,61	68,5	10,3	1,7	78,1
1	1	0	-1	729,6	39,48	66,1	11,0	15,5	72,6
-1	1	-1	0	273,0	21,88	72,7	8,2	33,1	61,3
1	-1	1	0	729,9	33,76	62,3	10,3	11,6	80,9
-1	-1	-1	-1	273,9	12,82	68,4	5,1	6,3	57,9
1	1	1	1	729,1	32,73	67,5	9,8	52,9	78,1
-1	0	0	0	272,6	8,46	67,9	5,1	32,5	65,9
1	0	0	0	729,9	34,37	67,2	11,2	7,7	72,6
1	-1	-1	-1	728,4	55,86	60,4	11,6	8,8	76,4
1	1	-1	0	730,1	38,87	66,2	11,0	16,1	75,6
-1	1	1	1	272,6	13,33	70,0	10,3	71,6	54,6
1	0	-1	1	734,6	44,83	69,4	11,2	28,4	79,8
-1	0	0	0	272,3	9,34	69,5	10,4	36,5	58,6
-1	0	-1	1	273,8	14,26	75,8	10,4	26,3	58,7
-1	-1	1	0	275,0	7,19	78,1	10,5	24,1	54,1
-1	-1	0	1	275,8	8,53	81,2	4,1	16,8	58,3
-1	0	0	0	275,0	5,71	80,7	7,2	13,5	64,5
-1	1	0	-1	275,9	6,15	80,7	9,4	23,5	56,5
1	0	0	0	727,0	29,09	65,4	11,2	20,0	78,1
1	0	0	0	730,1	45,77	65,1	11,2	16,3	70,3
1	0	1	-1	726,8	23,18	64,0	9,8	54,3	75,5

In Tabelle B.15 sind die Ergebnisse der Prüfungen der Oblongtabletten entsprechend ihrer Nummer im randomisierten Versuchsplan aufgeführt. Die mit Freisetzung A bezeichnete Spalte gibt die nach 2 h in Salzsäure pH 1,0 freigesetzte Menge an Paracetamol

bei einer theoretischen Auftragsmenge von 3 mg/cm^2 Polymer an; mit Freisetzung B ist die freigesetzte Menge an Paracetamol gemeint, die die Filmtabletten vom Prozessende nach 30 min in tris-Puffer pH 6,8 abgegeben haben. Anhand der Daten ist zu erkennen, dass sich die Freisetzung von Paracetamol in tris-Puffer nicht unterscheidet. Die statistische Auswertung der Daten ergab das gleiche Resultat. Tabelle B.16 enthält die Koeffizienten der Regressionsgleichungen für die kodierten Variablen. Die unabhängigen Variablen, die einen signifikanten Einfluss auf die abhängigen Variablen haben, sind fettgedruckt.

Tabelle B.16: Koeffizienten der Regressionsgleichungen

MW	Varianz der Masse	<i>CPE</i>	minimale Polymermenge	Freisetzung A
	alle Oblongtabletten			
MW	21,496	70,391	9,486	19,555
<i>TG(L)</i>	14,114	-4,460	1,410	-4,207
<i>CG(L)</i>	-0,944	0,374	0,471	11,934
<i>CG(Q)</i>	3,950	0,393	-1,165	-9,650
<i>DZ(L)</i>	-6,079	0,348	0,413	11,421
<i>DZ(Q)</i>	0,920	-2,607	1,525	13,600
<i>NW(L)</i>	1,368	1,456	-0,036	3,977
<i>NW(Q)</i>	0,437	1,673	-0,345	6,791
$R_{\text{kor.}}^2$	0,8621	0,4813	0,3723	0,7367
12 mm × 5,862 mm				
MW	7,637	74,509	7,775	25,543
<i>CG(L)</i>	2,137	-0,703	1,005	13,489
<i>CG(Q)</i>	2,358	1,786	-1,762	-3,879
<i>DZ(L)</i>	-3,843	1,063	1,253	11,929
<i>DZ(Q)</i>	4,838	-3,614	3,033	9,887
<i>NW(L)</i>	1,962	0,440	0,357	7,226
<i>NW(Q)</i>	-2,357	1,916	-0,707	1,468
$R_{\text{kor.}}^2$	0,7987	0	0,1790	0,5944
18,7 mm × 8 mm				
MW	35,355	66,273	11,197	13,566
<i>CG(L)</i>	-4,025	1,452	-0,063	10,379
<i>CG(Q)</i>	5,542	-0,999	-0,569	-15,420
<i>DZ(L)</i>	-8,315	-0,368	-0,428	10,913
<i>DZ(Q)</i>	-2,998	-1,599	0,016	17,313
<i>NW(L)</i>	0,775	2,472	-0,428	0,729
<i>NW(Q)</i>	3,232	1,431	0,016	12,114
$R_{\text{kor.}}^2$	0,4008	0,7244	0,9953	0,8632

B.4 Ergebnisse zur Modellierung

Spezifische Wärmekapazität der Tabletten: Die Ergebnisse der Messung der spezifischen Wärmekapazität sind in Abhängigkeit von der Temperatur für den Messbereich von 0°C bis 100°C in Tabelle B.17 aufgeführt. Der funktionelle Zusammenhang zwischen der spezifischen Wärmekapazität und der Temperatur lässt sich mit einem Polynom dritten Grades beschreiben. Die entsprechenden Gleichungen finden sich im Kapitel 5 unter den in Tabelle B.17 angegebenen Nummern.

Tabelle B.17: Ergebnisse der Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität

Temperatur [°C]	c_p [kJ kg ⁻¹ K ⁻¹]			
	∅ 11 mm	∅ 8 mm	∅ 8 mm (Paracetamol)	22 mm × 10 mm
10	1,22	1,13	1,15	1,26
20	1,28	1,18	1,20	1,31
30	1,34	1,23	1,26	1,38
40	1,39	1,27	1,30	1,42
50	1,44	1,32	1,35	1,48
60	1,49	1,36	1,40	1,53
70	1,55	1,41	1,45	1,58
80	1,60	1,46	1,50	1,64
90	1,66	1,52	1,56	1,70
Gleichung	(5.72)	(5.83)	(5.94)	(5.92)

Temperatur am Trommeleingang: Die am Trommeleingang herrschenden Temperaturen sind in Tabelle B.18 in Abhängigkeit von Volumenstrom und der Zulufttemperatur angegeben. Die Werte für einen Volumenstrom von 20 Nm³/h konnten nicht ermittelt werden, da es aufgrund des geringen Volumenstromes zu einer Sicherheitsabschaltung der Heizung kam.

Tabelle B.18: Lufttemperatur am Trommeleingang

Temperatur der Zuluft [°C]	Volumenstrom [Nm ³ /h]			
	60	100	140	180
30	25	27	27	30
40	33	35	37	37
50	42	45	46	46
60	45	53	55	55
70	56	60	64	66
80	72	72	73	75

Ergebnisse der Anpassungsrechnungen: Für die Anpassungsrechnungen wurden die Versuche mit den 11 mm runden, bikonvexen Tabletten herangezogen. Aus der

Kenntnis der Schüttdichte, der Tablettenmasse und deren Abmaße ergibt sich ein Lückenvolumen der Partikelschüttung von $\epsilon = 0,50$. Einige Ergebnisse der umfangreichen Anpassungsrechnungen sind im Folgenden dargestellt.

Tabelle B.19 listet die Ergebnisse der Summen der quadratischen Abweichungen zwischen den gemessenen und berechneten Temperaturen in Abhängigkeit einiger Prozessparameter auf. In der Tabelle sind ebenfalls die variablen Prozessgrößen sowie die Kernbetttemperaturen zum Zeitpunkt $t = 0$ für die Modellrechnungen angegeben.

Spalte A: $c_{pP}(30^\circ\text{C})$ und $x_G = 0,045 \text{ kg/kg}$

Spalte B: $c_{pP}(30^\circ\text{C})$ und $x_G = 0,055 \text{ kg/kg}$

Spalte C: $c_{pP}(T_{Pj})$ und $x_G = 0,045 \text{ kg/kg}$

Die kritische Feuchte beträgt in allen Fällen $0,12 \text{ kg/kg}$.

Tabelle B.19: Zusammenhang zwischen den Anpassungsparametern und SQ_{TP}

Drehzahl [UpM]	Neigung [°]	Sprühdichte [g/min]	T_{P1} [°C] bei $t = 0$	T_{P2} [°C] bei $t = 0$	SQ_{TP} [K ²]		
					A	B	C
20	1,0	13	28,2	29,2	3362	4187	3176
35	-2,2	5	29,1	31,4	516	1403	499
20	4,2	5	33,0	33,6	688	831	636
20	-2,2	5	25,8	32,1	2842	4914	2746
20	4,2	13	32,2	33,4	1510	2127	1342
20	-2,2	13	31,9	33,8	1570	1379	1456
20	4,2	21	32,1	34,1	1162	1985	1169
35	1,0	21	30,0	32,9	903	1922	877
5	1,0	5	31,7	32,3	783	1358	698
5	-2,2	13	29,7	30,1	2333	1652	2225
35	1,0	13	32,5	33,6	600	661	557
35	-2,2	21	32,8	33,4	681	1220	682
5	-2,2	5	32,1	32,8	616	539	610
5	1,0	13	33,0	33,5	932	1550	953
35	1,0	5	24,1	26,3	757	677	740
35	2,2	13	33,5	33,3	527	313	513
5	1,0	21	33,1	33,3	662	867	750
20	1,0	21	29,3	32,8	883	1331	970
5	4,2	13	31,7	33,0	1536	2409	1646
5	4,2	21	24,1	28,5	2338	1883	2509
20	1,0	5	32,2	32,9	668	545	681
5	-2,2	21	33,8	33,6	1273	1628	1417
35	-2,2	13	31,8	33,3	276	463	277
20	1,0	13	33,6	34,5	565	581	623
35	4,2	21	23,6	27,6	1317	894	1353
35	4,2	5	33,8	32,9	968	984	990
20	1,0	21	34,1	33,3	1300	1353	1397
5	4,2	5	31,3	32,8	670	921	693

Tabelle B.20: Ergebnisse der Modellrechnungen für die runden, bikonvexen Tabletten - Versuchsplan A

Drehzahl [UpM]	Neigung [°]	T_{P1} [°C] bei $t = 0$	T_{P2} [°C] bei $t = 0$	SQ_{T_P} [K ²]	
				$x_G=0,045\text{kg/kg}$	$x_G=0,055\text{kg/kg}$
32	4	34,7	40,1	5838	2226
6	4	37,0	40,6	6284	1856
19	2	38,4	46,4	5775	682
19	2	37,5	42,5	5848	588
6	2	38,2	44,4	5796	3269
19	0	35,9	44,9	4880	818
6	0	35,5	40,8	6688	1415
19	2	36,1	45,4	5539	535
32	0	40,0	36,0	2249	3532
19	4	36,9	41,1	5166	962
19	2	37,2	42,0	4452	626
32	2	36,9	42,2	5170	336

Modellierung für die runden, bikonvexen Kerne: Das Lückenvolumen in der Partikelschüttung ϵ beträgt für die runden, bikonvexen Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm 0,38. Die beiden Tabellen B.20 und B.21 geben die verschiedenen Einstellungen der beiden Versuchspläne, die Kernbetttemperaturen zum Zeitpunkt $t = 0$ sowie die Summe der quadratischen Abweichung zwischen den gemessenen und berechneten Temperaturen (bezogen auf 80 Datenpunkte pro Zone) wieder. Die gemessenen und berechneten Temperaturen am Endpunkt, der das Gleichgewicht charakterisiert, sind im Kapitel 5 auf der Seite 72 bzw. 73 aufgeführt.

Tabelle B.21: Ergebnisse der Modellrechnungen für die runden, bikonvexen Tabletten - Versuchsplan B

Volumenstrom [Nm ³ /h]	Sprühdrate [g/min]	T_{P1} [°C] bei $t = 0$	T_{P2} [°C] bei $t = 0$	SQ_{T_P} [K ²]	
				$x_G=0,045\text{kg/kg}$	$x_G=0,055\text{kg/kg}$
58	7	39,1	44,6	6501	1787
68	10	38,5	43,7	6407	786
68	7	38,8	43,2	6668	493
68	10	41,6	46,4	8102	850
78	13	30,5	34,8	2214	1817
78	7	35,6	39,9	4269	504
78	10	44,2	48,6	6981	834
68	10	42,0	46,6	9733	1689
58	13	40,8	47,3	2419	1541
58	10	29,7	32,8	3944	803
68	10	34,6	38,7	4409	918
68	13	37,7	42,3	5918	925

Modellierung für die Oblongtabletten: Die Ergebnisse des Vergleiches der Modellvorhersage mit den gemessenen Temperaturen, beruhend auf 50 Datenpunkten pro Zone sind in Tabelle B.22 dargestellt. Die Ergebnisse sind einmal für die experimentell bestimmte und einmal für die rechnerisch ermittelte Schüttdichte in Abhängigkeit von der charakteristischen Länge angegeben.

Tabelle B.22: Ergebnisse der Modellrechnungen für die Oblongtabletten

Drehzahl [UpM]	Neigung [°]	T_{P1} [°C] für $t = 0$	T_{P2} [°C]	$\rho_{\text{bulk}} = 773,5 \text{ g/l}, \epsilon = 0,44$				$\rho_{\text{bulk}} = 954,5 \text{ g/l}, \epsilon = 0,31$			
				$SQ_{TP} \text{ [K}^2\text{] für } L \text{ [mm]}$							
				10	13,25	22	27	10	13,25	22	27
19	2	39,2	44,1	309	324	380	414	301	291	294	304
19	2	37,0	41,2	395	403	448	478	474	455	445	450
19	4	37,8	41,8	282	261	254	264	401	361	311	299
19	0	38,2	42,2	560	589	669	713	581	580	600	617
32	2	45,3	47,1	1680	1733	1850	1904	1622	1657	1738	1777
19	2	42,0	43,7	1374	1409	1499	1545	1437	1448	1488	1512
19	2	41,5	43,9	1341	1377	1468	1515	1396	1407	1448	1473
32	4	41,7	44,0	1368	1422	1545	1604	1340	1374	1455	1495
7	2	48,9	54,9	1322	1338	1381	1405	1476	1484	1507	1520
32	0	39,2	44,3	521	554	643	689	515	523	559	583
7	4	40,0	42,3	1951	1568	1637	1678	2283	2240	2174	2153
7	0	40,4	44,0	1547	1568	1637	1678	1757	1754	1768	1781

Tabelle B.23: Ergebnisse der Modellrechnungen am BFC 40 ($\epsilon = 0,38$)

Drehzahl [UpM]	Neigung [°]	T_{P1} [°C] für $t = 0$	T_{P2} [°C]	T_{P1} [°C]	T_{P2} [°C]	$T_{P1\text{ber.}}$ [°C]	$T_{P2\text{ber.}}$ [°C]	SQ_{TP} [K ²]
10	2	35,4	40,1	29,5	34,5	34,4	39,9	1684
17	4	28,7	33,6	28,5	31,9	34,7	38,7	4037
17	0	28,6	32,1	30,2	32,0	34,6	38,5	3077
10	0	30,4	32,1	29,8	33,8	34,4	39,2	2555
3	4	35,0	37,8	27,7	38,9	34,1	40,4	1548
3	2	27,6	38,8	28,7	39,0	34,0	40,3	1116
10	2	28,9	39,1	29,2	34,6	33,8	40,3	350

Ergebnisse der Modellierung am BFC 40 und BFC 70: Die Ergebnisse der Modellierung mit den runden, bikonvexen Kernen an beiden Geräten sind in den Tabellen B.23 bis B.25 dargestellt. Aufgeführt sind in den Tabellen jeweils die variablen Prozessgrößen, die Anfangstemperaturen, die Endtemperaturen sowie die Summe der quadratischen Abweichung zwischen den gemessenen und berechneten Temperaturen (je 70 Datenpunkte beim BFC 40 bzw. 40 Datenpunkte pro Zone beim BFC 70). Bei den Versuchen am BFC 40 handelt es sich um einen unvollständigen faktoriellen Versuchsplan, da nicht alle Messungen elektronisch ausgewertet werden konnten. Beim

BFC 70 ist die Temperatur am Trommeleingang vom Volumenstrom abhängig. Je nach Volumenstrom beträgt sie 58, 60 bzw. 64°C.

Tabelle B.24: Ergebnisse der Modellrechnungen am BFC 70 ($\epsilon = 0,33$)

Drehzahl [UpM]	Neigung [°]	T_{P1} [°C]	T_{P2} [°C]	T_{P1} [°C]	T_{P2} [°C]	$T_{P1_{ber.}}$ [°C]	$T_{P2_{ber.}}$ [°C]	SQ_{TP} [K ²]
		für $t = 0$						
8	2	47,7	52,4	39,6	49,5	53,4	58,7	8234
13	0	48,7	57,2	42,9	50,4	53,7	58,3	4375
3	0	50,9	58,0	43,7	58,6	53,3	59,5	2017
8	2	52,9	59,8	44,8	53,8	53,4	58,7	1937
3	4	54,7	59,0	39,5	59,3	53,0	59,4	3525
13	4	52,6	57,6	45,5	50,8	53,5	58,1	2862
13	2	54,0	59,0	46,6	52,1	53,6	58,2	1885
8	4	45,8	56,3	39,9	52,5	53,3	58,6	4664
3	2	38,3	52,1	35,1	58,5	51,2	57,4	7950
8	0	36,8	55,4	40,4	52,4	53,5	58,8	6168
8	2	53,0	59,3	43,5	54,4	53,4	58,7	2125

Tabelle B.25: Ergebnisse der Modellrechnungen am BFC 70 ($\epsilon = 0,33$)

Volumen- strom [Nm ³ /h]	Sprührate [g/min]	T_{P1} [°C]	T_{P2} [°C]	T_{P1} [°C]	T_{P2} [°C]	$T_{P1_{ber.}}$ [°C]	$T_{P2_{ber.}}$ [°C]	SQ_{TP} [K ²]
		für $t = 0$						
1085	178	59,4	60,2	46,9	55,3	56,4	62,6	2516
945	137	52,2	59,2	43,6	55,3	53,4	58,7	2032
805	96	42,3	53,7	42,9	53,4	52,7	56,8	2818
1085	96	43,9	53,6	48,0	55,5	59,9	63,3	6827
805	178	52,1	58,4	38,9	51,5	48,3	55,8	1599
945	137	51,3	58,7	43,1	55,3	53,4	58,7	2353
1085	137	42,2	54,2	44,7	55,2	58,1	62,9	7693
945	178	43,9	55,5	38,6	53,0	51,4	58,3	4418
945	96	51,4	58,8	46,5	57,4	55,4	59,1	1935
805	137	45,4	56,4	41,3	53,5	50,5	56,3	1900

B.5 Ergebnisse vom Scale-up

Fliesseigenschaften der Tabletten: Die Fliesseigenschaften der Tabletten von den Temperaturmessungen am BLC 5 und BFC 40 sind in den folgenden Tabellen dargestellt. Obwohl die Schütt- und Stampfdichten bei den Versuchen am BFC 40 abnahmen und sich den Werten der unüberzogenen Kerne näherten, so waren doch die Böschungswinkel im gewünschten Bereich. Eine bei diesen Kernen zusätzlich durchgeführte optische Kontrolle zeigte keine Beeinträchtigung der Filmoberfläche.

Tabelle B.26: Eigenschaften der Kerne vom Versuchsplan Drehzahl-Neigung am BLC 5

Kerne	unüberzogen	überzogen	nach Versuch		
			1	2	3
Schüttdichte [g/l]	764	820	826	829	828
Stampfdichte [g/l]	813	855	860	863	863
Böschungswinkel	29,9	17,5	15,0	15,0	15,8

Tabelle B.27: Eigenschaften der Kerne vom Versuchsplan Volumenstrom-Sprührate am BLC 5

Kerne	unüberzogen	überzogen	nach Versuch		
			1	2	3
Schüttdichte [g/l]	764	820	827	826	829
Stampfdichte [g/l]	813	855	862	860	864
Böschungswinkel	29,9	17,5	15,4	16,8	16,4

Tabelle B.28: Eigenschaften der Kerne vom Versuchsplan Drehzahl-Neigung am BFC 40

Kerne	unüberzogen	überzogen	nach Versuch		
			1	2	3
Schüttdichte [g/l]	772	824	816	782	763
Stampfdichte [g/l]	805	895	887	850	829
Böschungswinkel	27,8	18,4	19,2	18,3	21,2

Tabelle B.29: Eigenschaften der Kerne vom Versuchsplan Volumenstrom-Sprührate am BFC 40

Kerne	unüberzogen	überzogen	nach Versuch		
			1	2	3
Schüttdichte [g/l]	772	824	763	763	769
Stampfdichte [g/l]	805	895	829	829	836
Böschungswinkel	27,8	18,4	21,8	21,0	20,5

Ergebnisse der Temperaturmessungen: Die Kernbetttemperaturen im Gleichgewichtszustand sind in Abhängigkeit von den Prozessparametern in den Tabellen B.30 bis B.32 dargestellt. Die dazugehörigen Gleichungen sind im Kapitel 6 angegeben.

Ergebnisse der Befilmungsversuche: Die Ergebnisse der Prüfungen der runden, bikonvexen Tabletten und der Oblongtabletten, die am BLC 5 bzw. BFC 40 hergestellt wurden, sind in Tabelle 6.6 im Kapitel 6 zusammengefasst.

Tabelle B.30: Ergebnisse der Temperaturmessungen am BLC 5

<i>DZ</i>	<i>NW</i>	T_S [°C]	T_D [°C]	<i>SR</i>	<i>VS</i>	T_S [°C]	T_D [°C]
1	1	36,8	40,6	-1	-1	39,8	44,2
-1	1	38,4	46,5	0	0	37,8	42,6
0	0	37,4	42,4	-1	0	42,0	46,6
0	0	37,9	42,9	0	0	39,8	44,4
-1	0	35,9	45,0	1	1	35,2	39,9
0	-1	35,3	40,8	-1	1	44,0	48,3
-1	-1	36,2	45,3	0	1	42,0	46,5
0	0	37,4	42,4	0	0	40,8	45,2
1	-1	36,8	41,0	1	-1	29,5	32,7
0	1	37,2	41,8	0	-1	34,2	38,3
0	0	36,9	42,1	1	1	37,3	41,7
1	0	38,1	41,9	1	0	34,0	38,6

Tabelle B.31: Ergebnisse der Temperaturmessungen am BFC 40

<i>DZ</i>	<i>NW</i>	T_S [°C]	T_D [°C]	<i>SR</i>	<i>VS</i>	T_S [°C]	T_D [°C]
0	0	28,9	33,7	1	1	28,7	38,0
1	1	28,6	32,0	0	-1	26,4	34,4
1	-1	30,2	32,0	-1	0	32,3	39,3
0	-1	29,8	33,7	-1	-1	30,8	37,9
-1	1	27,7	38,8	0	0	30,9	38,9
-1	0	28,7	39,1	0	1	31,8	39,6
0	0	29,0	34,6	1	0	27,4	36,1
-1	-1	31,0	41,2	0	0	28,8	36,9
0	0	28,7	37,5	1	-1	24,1	32,0
0	1	28,8	37,8	-1	1	31,5	38,5
1	0	28,4	34,1	0	0	30,1	38,0
0	0	29,9	38,4	0	0	29,9	37,8

Tabelle B.32: Ergebnisse der Temperaturmessungen am BFC 70

<i>DZ</i>	<i>NW</i>	T_S [°C]	T_D [°C]	<i>SR</i>	<i>VS</i>	T_S [°C]	T_D [°C]
0	0	39,7	49,3	1	1	43,5	53,8
1	-1	42,8	50,2	0	0	42,3	54,1
-1	-1	43,4	58,5	-1	-1	43,0	53,4
0	0	44,2	53,4	1	-1	49,6	56,5
-1	1	38,9	59,2	-1	1	30,8	49,5
1	1	45,8	51,2	0	0	41,8	54,3
1	0	47,3	52,7	1	0	45,2	55,3
0	1	38,3	52,2	0	1	36,6	51,3
-1	0	34,2	59,0	0	-1	45,7	56,6
0	-1	40,2	52,3	-1	0	40,0	52,6
0	0	41,4	52,9				

Literaturverzeichnis

- [ANDERSON und SAKR 1966] W. ANDERSON und A. M. SAKR (1966). *Coating of pharmaceutical tablets: The spray-pan method*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 18:783–794.
- [ANDERSSON et al. 1999] M. ANDERSSON, M. JOSEFSON, F. W. LANGKILDE und K.-G. WAHLUND (1999). *Monitoring of a film coating process for tablets using near infrared reflectance spectrometry*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 20:27–37.
- [ARWIDSSON et al. 1991] H. ARWIDSSON, O. HJELSTUEN, D. INGASON und C. GRAFFNER (1991). *Properties of ethyl cellulose films for extended release. III. Influence of process factors when using aqueous dispersions*. Acta Pharmaceutica Nordica, 3(4):223–228.
- [BAUER 1977] K. H. BAUER (1977). *Über einige grundlegende Gutbewegungs- und Mischvorgänge beim Umhüllen von festen Arzneiformen. 1. Teil: Gutbewegung in rotierenden Umhüllungsapparaturen*. Die Pharmazeutische Industrie, 39(2):149–156.
- [BAUER et al. 1988] K. H. BAUER, K. LEHMANN, H. P. OSTERWALD und G. ROTHGANG (1988). *Überzogene Arzneiformen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- [BLANK 1999] V. U. BLANK (1999). *Untersuchungen zur Lackierung von Tabletten in Wirbelschicht-Verfahren*. Dissertation, Universität Köln.
- [BOHNE und PAUL 1978] L. BOHNE und M. PAUL (1978). *Technologie des Film-Coatings - Vergleichende Studie an zwei Systemen*. Die Pharmazeutische Industrie, 40(12):1366–1371.
- [BUEB et al. 1994] W. BUEB, G. WARNKE und K. H. BAUER (1994). *Tablet coating methods for very small batches and their suitability for scaling-up*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 20(9):1555–1569.
- [CHAN et al. 2001] L. W. CHAN, W. Y. CHAN und P. W. S. HENG (2001). *An improved method for the measurement of colour uniformity in pellet coating*. International Journal of Pharmaceutics, 213:63–74.

- [CHANG und LEONZIO 1995] R.-K. CHANG und M. LEONZIO (1995). *The effect of run time on the inter-unit uniformity of aqueous film coating applied to glass beads in a Hi-Coater*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 21(16):1895–1899.
- [CHENG und TURTON 1994] X. X. CHENG und R. TURTON (1994). *The uniformity of particle coating occurring in fluidized beds*. AIChE Symposium Series, 301:142–151.
- [CHITTAMURU et al. 2000] R. CHITTAMURU, G. REYES, J. POLLOCK und T. FARRELL (2000). *Optimal coating process parameters for a new, fully-formulated, acrylic-based, enteric, film-coating system*. In: *Proc. AAPS Annual Meeting*, Indianapolis.
- [COLE et al. 1983] G. C. COLE, G. MAY, P. J. NEALE und M. C. OLVER (1983). *The design and performance of an instrumentation system for aqueous film coating in an industrial tablet coating machine*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 9(6):909–944.
- [COLE et al. 1980] G. C. COLE, P. J. NEALE, J. S. WILDE und K. RIDGWAY (1980). *The measurement of droplet size and velocity in an atomised film-coating spray*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, S. 92P.
- [COLE et al. 1995] G. C. COLE, J. E. HOGAN und M. E. AULTON (1995). *Pharmaceutical coating technology*. Taylor & Francis, London.
- [DIN EN 60751, 1996] DEUTSCHES INSTITUT FÜR NORMUNG (1996). *DIN EN 60751: Industrielle Platin-Widerstandsthermometer und Platin-Meßwiderstände*. Technischer Bericht
- [DING et al. 2002] Y. L. DING, R. FORSTER, J. P. K. SEVILLE und D. J. PARKER (2002). *Granular motion in rotating drums: bed turnover time and slumping-rolling transition*. Powder Technology, 124:18–27.
- [DONSMARK 1999] M. A. S. DONSMARK (1999). *Dry powder coating as one function of hybridization*. In: *Filmcoating - An update on materials, equipment, process technology and analytics (APV-Kurs 413)*, Amsterdam. Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.
- [EBEY 1987] G. C. EBEY (1987). *A thermodynamic model for aqueous film-coating*. Pharmaceutical Technology, S. 40–50.
- [EUAB, 1997a] EUROPÄISCHE ARZNEIBUCHKOMMISSION (1997a). *2.9.7 Friabilität von nicht überzogenen Tabletten*. In: *Europäisches Arzneibuch*, S. 143. Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, 3. Aufl.
- [EUAB, 1997b] EUROPÄISCHE ARZNEIBUCHKOMMISSION (1997b). *2.9.8 Bruchfestigkeit von Tabletten*. In: *Europäisches Arzneibuch*, S. 143–144. Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, 3. Aufl.
- [EUAB, 1997c] EUROPÄISCHE ARZNEIBUCHKOMMISSION (1997c). *2.9.1 Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln*. In: *Europäisches Arzneibuch*, S. 134f. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 3. Aufl.

- [FLAIG 1983] E. FLAIG (1983). *Ein- oder Zweistoffsprühen, eine Alternative im Film-coating*. Acta Pharmaceutica Technologica, 29(1):51–61.
- [FOURMAN et al. 1995] G. L. FOURMAN, C. W. HINES und R. S. HRITSKO (1995). *Assessing the uniformity of aqueous film coatings applied to compressed tablets*. Pharmaceutical Technology, S. 70–76.
- [FRANZ und DOONAN 1983] R. M. FRANZ und G. W. DOONAN (1983). *Measuring the surface temperature of tablet beds using infrared thermometry*. Pharmaceutical Technology, S. 55–67.
- [GLÜCK 1991] B. GLÜCK (1991). *Zustands- und Stoffwerte. Wasser - Dampf - Luft. Verbrennungsrechnungen*. Verlag für Bauwesen GmbH, Berlin, 2. Aufl.
- [HAIDN et al. 1996] O. J. HAIDN, C. HENSELOWSKY und P. WILLEMS (1996). *Partikelgrößenmessung in Sprays mit großen Geschwindigkeitsgradienten*. Spray'96. 2. Workshop über Sprays, Erfassung von Sprühvorgängen und Techniken der Fluid-zerstäubung, S. C6–1–C6–3.
- [HARIHARAN und GUPTA 2002] M. HARIHARAN und V. K. GUPTA (2002). *A novel concept for the production of compression-coated tablets*. Pharmaceutical Technology Europe, 14(4):46–56.
- [HARRISON et al. 1991] J. J. HARRISON, I. LAFFERTY, W. D. MOORE, D. A. RAWLINS, N. R. RISSEN und P. M. THWAITES (1991). *Titanium determination as a method of quantifying film-coat application on to tablets*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(1):149–155.
- [HEINÄMÄKI et al. 1997] J. HEINÄMÄKI, M. RUOTSALAINEN, V.-M. LEHTOLA, O. ANTIKAINEN und J. YLIRUUSI (1997). *Optimization of aqueous-based film coating of tablets performed by a side-vented pan-coating system*. Pharmaceutical Development and Technology, 2(4):357–364.
- [HOCKE 1990a] J. HOCKE (1990a). *2.4 Temperatursensoren*. In: *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, S. 23–26. Springer Verlag, Berlin.
- [HOCKE 1990b] J. HOCKE (1990b). *2.5 Feuchtesensoren*. In: *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, S. 26–27. Springer Verlag, Berlin.
- [HÜTTLIN 2001] H. HÜTTLIN (2001). *Effizientes Pelletcoating in der Wirbelschicht nach Umrüstung auf neue Primärfunktionskomponenten von INNOJET Technologies*. In: *Wässriges Filmcoating (APV-Kurs 544)*, Nürnberg. Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.
- [JONES 1996] D. M. JONES (1996). *The use of psychrometry to predict scale-up of an aqueous coating process using the fluidized bed*. In: *Glatt 6th International Symposium on Solid Drug Dosage Forms*, Basel.

- [JUSLIN et al. 1995a] L. JUSLIN, O. ANTIKAINEN, P. MERKKU und J. YLIRUUSI (1995a). *Droplet size measurement: I. Effect of three independent variables on droplet size distribution and spray angle from a pneumatic nozzle*. International Journal of Pharmaceutics, 123:247–256.
- [JUSLIN et al. 1995b] L. JUSLIN, O. ANTIKAINEN, P. MERKKU und J. YLIRUUSI (1995b). *Droplet size measurement: II. Effect of three independent variables on parameters describing the droplet size distribution from a pneumatic nozzle studied by multilinear stepwise regression analysis*. International Journal of Pharmaceutics, 123:257–264.
- [KARA et al. 1982] M. A. K. KARA, T. M. LEAVER und R. C. ROWE (1982). *Material carryover and process efficiency during tablet film coating in a side-vented perforated drum (Accela-Cota)*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 34(7):469–470.
- [KINSEY und SCATTERGOOD 2001] B. R. KINSEY und L. K. SCATTERGOOD (2001). *Spray characteristics of Surelease an aqueous ethylcellulose dispersion*. In: *Proc. AAPS Annual Meeting*, Denver.
- [KIRSCH und DRENNEN 1996] J. D. KIRSCH und J. K. DRENNEN (1996). *Near-infrared spectroscopic monitoring of the film coating process*. Pharmaceutical Research, 13(2):234–237.
- [KLARE et al. 1996] J. KLARE, P. LAMERS und C. VOYE (1996). *Das Laser-Lichtschnitt-Verfahren zur Einstellung von Sprühkegeln*. Journal für Oberflächen-technik, 36(9):34–36.
- [KREYSZIG 1977] E. KREYSZIG (1977). *Statistische Methoden und ihre Anwendungen*. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, 6. Aufl.
- [LEAVER et al. 1985] T. M. LEAVER, H. D. SHANNON und R. C. ROWE (1985). *A photometric analysis of tablet movement in a side-vented perforated drum (Accela Cota)*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 37:17–21.
- [LEHMANN 1975] K. LEHMANN (1975). *Magensaftresistente und retardierende Arzneimittelüberzüge aus wäßrigen Acrylharzdispersionen*. Acta Pharmaceutica Technologica, 21(4):255–260.
- [LEHMANN 1972] K. LEHMANN (1972). *Herstellung von Acrylharz-Filmtabletten mit gesteuerter Wirkstoffabgabe nach verschiedenen Sprühverfahren*. APV-Informationsdienst, 18(1):48–60.
- [LEWIS et al. 1999] G. A. LEWIS, D. MATHIEU und R. PHAN-TAN-LUU (1999). *Pharmaceutical experimental design*. Marcel Dekker Inc., New York, Basel, Hong Kong.

- [LITSTER et al. 2001] J. D. LITSTER, K. P. HAPGOOD, J. N. MICHAELS, A. SIMS, M. ROBERTS, S. K. KAMENENI und T.HSU (2001). *Liquid distribution in wet granulation: Dimensionless spray flux*. Powder Technology, 114(1-3):32–39.
- [MACLAREN und HOLLENBECK 1987] D. D. MACLAREN und R. G. HOLLENBECK (1987). *High performance liquid chromatographic method for the determination of the amount of hydroxypropyl methylcellulose applied to tablets during an aqueous film coating operation*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 13(12):2179–2197.
- [MANN 1983] U. MANN (1983). *Analysis of spouted-bed coating and granulation. 1. Batch operation*. Industrial and Engineering Chemistry. Process Design and Development, 22(2):288–292.
- [MATTHEWS et al. 1974/75] B. A. MATTHEWS, S. MATSUMOTO und M. SHIBATA (1974/75). *The use of a micro reflectance photometer to measure the colour uniformity and gloss of tablets*. Drug Development Communications, 1(4):303–329.
- [MELA, 1998] MELA SENSORTECHNIK GMBH (1998). *Feuchte-/Temperatursensoren - Produktinfo. Nr.: C 4.2*. Greiz.
- [MELA 1999] MELA SENSORTECHNIK GMBH (1999). *Zubehör - Produktinfo. Nr.: F 5.2*. Greiz.
- [MELLMANN 2001] J. MELLMANN (2001). *The transverse motion of solids in rotating cylinders-forms of motion and transition behavior*. Powder Technology, 118:251–270.
- [MENTRUP 1997] E. MENTRUP (1997). *Handling of process changes during scale-up*. Pharmaceutical Technology Europe, (9):62–72.
- [MORT und TARDOS 1999] P. MORT und G. TARDOS (1999). *Scale-up of agglomeration processes using transformations*. KONA Powder and Particle, 17:64–75.
- [MOWERY et al. 2002] M. D. MOWERY, R. SING, J. KIRSCH, A. RAZAGHI, S. BECHARD und R. A. REED (2002). *Rapid at-line analysis of coating thickness and uniformity on tablets using laser induced breakdown spectroscopy*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 28:935–943.
- [MÜLLER und MOLL 1985] A. MÜLLER und F. MOLL (1985). *Reflexionsspektrometrische Qualitätskontrolle gefärbter Arzneiformen. II: Numerische Parameter der Farbeinheitlichkeit*. Acta Pharmaceutica Technologica, 31(4):224–229.
- [MÜNCH et al. 1996] K.-U. MÜNCH, M. WENSING und A. LEIPERTZ (1996). *Charakterisierung von Benzineinspritzventilen mit berechneten 2d-Häufigkeitsverteilungen*. Spray '96. 2.Workshop über Sprays, Erfassung von Sprühvorgängen und Techniken der Fluidzerstäubung, S. A5–1–A5–4.
- [OBARA et al. 1999] S. OBARA, N. MARUYAMA, Y. NISHIYAMA und H. KOKUBO (1999). *Dry coating: An innovative enteric coating method using a cellulose derivative*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 47:51–59.

- [OBERTHÜR 2000] C. OBERTHÜR (2000). *Untersuchung von Einflüssen bei der Befilmung von Kernen am Glatt-Minicoater mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung*. Diplomarbeit, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
- [OKHAMAFE und YORK 1985] A. O. OKHAMAFE und P. YORK (1985). *Stress crack resistance of some pigmented and unpigmented tablet film coating systems*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 37(7):449–454.
- [OKUTGEN et al. 1991a] E. OKUTGEN, J. E. HOGAN und M. E. AULTON (1991a). *Effects of tablet core dimensional instability on the generation of internal stresses within film coats. Part III: Exposure to temperatures and relative humidities which mimic the film coating process*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(14):2005–2016.
- [OKUTGEN et al. 1991b] E. OKUTGEN, M. JORDAN, J. E. HOGAN und M. E. AULTON (1991b). *Effects of tablet core dimensional instability on the generation of internal stresses within film coats. Part II. Temperature and relative humidity variation within a tablet bed during aqueous film coating in an Accela-Cota*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(9):1191–1199.
- [PICKARD und REES 1974a] J. F. PICKARD und J. E. REES (1974a). *Film coating. 1. Formulation and process consideration*. *Manufacturing Chemist and Aerosol News*, 45:19–22.
- [PICKARD und REES 1974b] J. F. PICKARD und J. E. REES (1974b). *Film coating. 2. Processing equipment*. *Manufacturing Chemist and Aerosol News*, 45:42–45.
- [PONDELL 1985] R. PONDELL (1985). *Scale-up of film coating processes*. *Pharmaceutical Technology*, S. 68, 70.
- [PORTER und HOGAN 1984] S. C. PORTER und J. E. HOGAN (1984). *Tablet film-coating*. *Pharmacy International*, S. 122–127.
- [PORTER 1981] S. C. PORTER (1981). *Tablet coating*. *Drug and Cosmetic Industry*, S. 50–58.
- [PORTER 2002] S. C. PORTER (2002). *Scale-up of film coating*. In: M. LEVIN, Hrsg.: *Pharmaceutical process scale-up*, Bd. 118 d. Reihe *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Kap. 9, S. 259–310. Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 1. Aufl.
- [PORTER und SARACENI 1989] S. C. PORTER und K. SARACENI (1989). *Opportunities for cost containment in aqueous film coating*. *Pharmaceutical Technology International*, S. 20–28.
- [PORTER et al. 1998] S. C. PORTER, R. P. VERSEPUT und C. R. CUNNINGHAM (1998). *Process optimization using design of experiments*. *Pharmaceutical Technology Europe*, S. 44–52.

- [REGE et al. 2002] B. D. REGE, J. GAWEL und J. H. KOU (2002). *Identification of critical process variables for coating actives onto tablets via statistically designed experiments*. International Journal of Pharmaceutics, 237:87–94.
- [REILAND et al. 1983] T. L. REILAND, J. A. SEITZ, J. L. YEAGER und R. A. BRUSENBACH (1983). *Aqueous film-coating vaporization efficiency*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 9(6):945–958.
- [RODRIGUEZ et al. 1996] L. RODRIGUEZ, R. GRECCHI, M. CINI, N. PASSERINI, O. CAPUTO und C. VECCHIO (1996). *Variation of operational parameters and process optimization in aqueous film coating*. Pharmaceutical Technology, S. 76–86.
- [RÖHM GMBH] RÖHM GMBH. *Polymethacrylate für pharmazeutische Anwendungen*. Darmstadt.
- [ROSEMOUNT GMBH] ROSEMOUNT TEMPERATURE GMBH. *Widerstandsthermometer mit extrem kurzer Ansprechzeit*. Karlstein.
- [ROWE 1981] R. C. ROWE (1981). *The cracking of film coatings on film-coated tablets - a theoretical approach with practical implications*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 33:423–426.
- [ROWE und FORSE 1980] R. C. ROWE und S. F. FORSE (1980). *The effect of polymer molecular weight on the incidence of film cracking and splitting on film coated tablets*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 32(8):583–584.
- [ROWE 1997] R. C. ROWE (1997). *Defects in aqueous film-coated tablets*. In: J. W. MCGINITY, Hrsg.: *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*, Kap. 12, S. 419–440. Marcel Dekker Inc., New York, 2. Aufl.
- [RUDOFF et al. 1994] R. C. RUDOFF, W. D. BACHALO und R. J. SCHICK (1994). *Characterization of large volume two fluid nozzles using aerometrics phase Doppler particle analyzer (PDPA)*. In: A. J. YULE und C. DUMOUCHEL, Hrsg.: *ICLASS 94, Proc. Int. Conf. Liq. Atom. Spray Syst., 6th (1994)*, New York. Begell House.
- [SCATTERGOOD et al. 2000] L. K. SCATTERGOOD, C. R. CUNNINGHAM, C. F. VESEY und K. A. FEGELEY (2000). *Optimization of spray-nozzle performance for aqueous film-coating processes*. In: *Proc. 3rd World Meeting APV/APGI*, Berlin.
- [SCHLÜNDER 1996] E.-U. SCHLÜNDER (1996). *Einführung in die Stoffübertragung*. Vieweg Verlag, Braunschweig.
- [SCHLÜNDER und TSOTSAS 1988] E.-U. SCHLÜNDER und E. TSOTSAS (1988). *Wärmeübertragung in Festbetten, durchmischten Schüttgütern und Wirbelschichten*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- [SCHOLZ und SCHULTE 1995] T. SCHOLZ und G. SCHULTE (1995). *Optische Tropfenmeßverfahren an Lacksprays*. Journal für Oberflächentechnik, 36:60–65.

- [SELMECZI und SOMOGYI 1966] B. SELMECZI und J. SOMOGYI (1966). *Über den Einfluß der Form des Dragéekerns auf die Technologie der Dragéebereitung*. Die Pharmazie, 21(10):604–606.
- [SHELUKAR et al. 2000] S. SHELUKAR, J. HO, J. ZEGA, E. ROLAND, N. YEH, D. QUIRAM, A. NOLE, A. KATDARE und S. REYNOLDS (2000). *Identification and characterization of factors controlling tablet coating uniformity in a Wurster coating process*. Powder Technology, 110(1-2):29–36.
- [SIGNORINO 1994] C. SIGNORINO (1994). *Total quality film coating and reduction in variation*. Pharm Tech Conference Proceedings, S. 451–462.
- [SIGNORINO 1997] C. SIGNORINO (1997). *Dynamics of aqueous film coating*. Pharmaceutical Manufacturing International, S. 149–152.
- [SILVA et al. 2001] G. D. SILVA, M. C. P. PUBLIO und W. P. OLIVEIRA (2001). *Evaluation of the tablet coating by the conventional spouted-bed process*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 27(3):213–219.
- [SKULTETY et al. 1988] P. F. SKULTETY, D. RIVERA, J. DUNLEAVY und C. T. LIN (1988). *Quantitation of the amount and uniformity of aqueous film coating applied to tablets in a 24" Accela-Cota*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 14(5):617–631.
- [STAHL 1980] P. H. STAHL (1980). *Feuchtigkeit und Trocknen in der pharmazeutischen Technologie*. Steinkopff, Darmstadt.
- [STETSKO et al. 1983] G. STETSKO, G. S. BANKER und G. E. PECK (1983). *Mathematical modeling of an aqueous film coating process*. Pharmaceutical Technology, S. 50–62.
- [TWITCHELL et al. 1995a] A. M. TWITCHELL, J. E. HOGAN und M. E. AULTON (1995a). *Assessment of the thickness variation and surface roughness of aqueous film coated tablets using a light-section microscope*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 21(14):1611–1619.
- [TWITCHELL et al. 1995b] A. M. TWITCHELL, J. E. HOGAN und M. E. AULTON (1995b). *The behavior of film coating droplets on their impingement onto uncoated and coated tablets*. STP pharma, 5(3):190–195.
- [TWITCHELL et al. 1995c] A. M. TWITCHELL, J. E. HOGAN und M. E. AULTON (1995c). *The effect of atomizing air pressure on the aqueous film coating process and on film coating quality*. In: *Proc. 1st World Meeting APGI/APV*, S. 282–283, Budapest.
- [USP 24/NF 19, 2000] UNITED STATES PHARMACOPEIAL INC. (2000). *The United States pharmacopeia/ The National Formulary*. Rockville, MD, USA.

- [VAUCK und MÜLLER 1994] W. R. A. VAUCK und H. A. MÜLLER (1994). *Grundoperationen chemischer Verfahrenstechnik*. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig, Stuttgart, 10. Aufl.
- [VEREIN DEUTSCHER INGENIEURE 1994] VEREIN DEUTSCHER INGENIEURE, Hrsg. (1994). *VDI-Wärmeatlas: Berechnungsblätter für den Wärmeübergang*. Springer-Verlag, Berlin, 7. Aufl.
- [VESEY und FEGELY 1999] C. F. VESEY und K. A. FEGELY (1999). *Determination of critical process parameters on the application of an aqueous, high gloss, film coating system*. In: *Proc. AAPS Annual Meeting*, New Orleans, USA.
- [WALTHER GMBH] WALTHER SPRITZ-UND LACKIERSYSTEME GMBH. *Walther Pilot WA 50 Typ. 20 305 (Betriebsanleitung)*. Wuppertal.
- [WEHRLÉ et al. 1993] P. WEHRLÉ, P. NOBELIS, A. CUINÉ und A. STAMM (1993). *Scaling-up of wet granulation a statistical methodology*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(16):1983–1997.
- [WEISS et al. 1993] S. WEISS, K.-E. MILITZER und K. GRAMLICH (1993). *Thermische Verfahrenstechnik*. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig, Stuttgart.
- [WHITEMAN 1999] M. WHITEMAN (1999). *Electrostatic tablet coating*. In: *Filmcoating - An update on materials, equipment, process technology and analytics (APV-Kurs 413)*, Amsterdam. Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.
- [WIGMORE 1989] T. WIGMORE (1989). *Film coaters for the future*. *Manufacturing chemist*, 60:33, 36.
- [WILSON und CROSSMAN 1997] K. E. WILSON und E. CROSSMAN (1997). *The influence of tablet shape and pan speed on intra-tablet film coating uniformity*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23(12):1239–1243.
- [WÖSTHEINRICH 2000] K. WÖSTHEINRICH (2000). *Einsatzmöglichkeiten des Hüttlin Kugelcoaters HKC 05-TJ unter Einbeziehung von Simulationen*. Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen.
- [YAMANE et al. 1995] K. YAMANE, T. SATO, T. TANAKA und Y. TSUJI (1995). *Computer simulation of tablet motion in coating drum*. *Pharmaceutical Research*, 12:1264–1268.
- [ZHOU et al. 1996] J. ZHOU, T. WILLIAMS, H. SWOPES und T. HALE (1996). *Determination of tablet coating distribution by deconvolution of uncoated und coated tablet weight distributions*. *Pharmaceutical Research*, 13(3):381–386.
- [ZIMMERMANN 1991] I. ZIMMERMANN (1991). *Up Scaling Pharmazeutischer Herstellverfahren*. *Die Pharmazeutische Industrie*, 53(4):377–383.

Ich danke...

... Prof. Dr. P. Kleinebudde, für die Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe lernen und arbeiten zu können, ebenso wie für viele hilfreiche und anregende Diskussionen.

... der Firma L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH für die Bereitstellung des Laborcoaters, ohne den diese Arbeit gar nicht denkbar gewesen wäre, ebenso für die Scale-up-Versuche, die ich in der Firma selbst durchführen konnte und Dr. J. Thies für die freundliche Zusammenarbeit und Diskussionsbereitschaft.

... den Firmen Arzneimittelwerk Dresden, BASF, Boehringer Ingelheim und Röhm für die großzügigen Materialspenden, die eine umfangreiche statistische Bearbeitung des Themas möglich machten.

... Prof. Dr. K.-H. Baumann, der mich in die Geheimnisse der Wärme- und Stoffübertragung eingeweiht und den Grundstein für das Modell gelegt hat.

... Frau Dr. G. Reich für die Durchführung der NIR-Untersuchungen.

... Herrn D. Bröder für die Möglichkeit der Bestimmung des Sprühkegelwinkels mittels Laser-Lichtschnitt-Verfahren, Dr.Th. Lüpke für die DSC-Untersuchungen und Herrn F. Syrowatka für die REM-Aufnahmen.

... meinen Kollegen und Kolleginnen für die tatkräftige Unterstützung beim Ein- und Ausbauen der Trommel, für die Hilfe, wenn das Gerät mal wieder auf die Reise gehen musste und für das kameradschaftliche Miteinander.

... Frau C. Schaaf und Frau S. Kniesa für die Hilfe bei den Freisetzungs- und Gehaltsbestimmungen, sowie Frau Mauer für die Unterstützung bei der Bestimmung der Filmdicke.

... der Werkstatt und Herrn Reese für die schnelle Erledigung anfallender Reparaturen und dem Anschluss des Gerätes.

... meiner Freundin Birgit, die mich als Heinzelmännchen mit diversen Artikeln aus der Bibliothek in Braunschweig versorgt hat.

... meinem Bruder Jens und meinem Freund Steffen für unzählige Diskussionen und für das Korrekturlesen der Arbeit.

... sowie meinen Eltern für die Unterstützung, die ich im Rahmen des Studiums und der Promotion erfahren habe.

Lebenslauf

Dipl.-Pharm. Susanne Tobiska

20.06.1974 geboren in Magdeburg;
Eltern: Prof. Dr. Lutz Tobiska (Otto-von-Guericke
Universität Magdeburg, Institut für Analysis
und Numerik) und Inge Tobiska geb. Harnisch
(Apothekerin)

Schulbildung

1981–1988 Fritz-Rödel-Oberschule, Magdeburg
1988–1989 Anna-Segers-Oberschule, Magdeburg
1989–1993 Spezialechule mathematisch-naturwissenschaftlich-
technischer Richtung (seit 1993 Werner-von-
Siemens-Gymnasium, Magdeburg)
Juni 1993 Abitur

Beruflicher Werdegang

Okt. 1993–Nov. 1997 Studium der Pharmazie an der Technischen Univer-
sität Braunschweig (1995: erster Abschnitt der Phar-
mazeutischen Prüfung, 1997: zweiter Abschnitt der
Pharmazeutischen Prüfung)
1995 Famulatur im Bereich Qualitätskontrolle der Espar-
ma GmbH, Magdeburg
Dez. 1997–Mai 1998 Praktikum und Diplomarbeit im Bereich Forschung
und Entwicklung der Jenapharm GmbH und Co. KG
Juli 1998 Verteidigung der Diplomarbeit
Jun.–Nov. 1998 Praktikum in der Katharinen-Apotheke, Wolmir-
stedt
Dez. 1998 dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
und Approbation
seit Jan. 1999 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für
Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg;
Beginn der Dissertation „Untersuchung und Mo-
dellierung von Coatingprozessen am Bohle Labor-
coater BLC 5“ unter der Leitung von Prof. Dr.
P. Kleinebudde

Halle, den

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Halle, den

Susanne Tobiska

