



Förderinitiative Nachhaltige Pharmazie:

# Prozessanalytische Technologie für die Hormongranulierung

**Az. 30816-31**

(Laufzeit: 19.03.2013-31.10.2016)

**- Abschlussbericht -**

Düsseldorf, 30.04.2017

Verfasser:  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Institut für Pharmazeutische Technologie  
Prof. Dr. Jörg Breitkreutz  
Tel.: 0211/ 81 - 10678  
Fax. 0211/ 81 - 14251  
E-Mail: joerg.breitkreutz@hhu.de



06/02	<b>Projektkennblatt</b> der <b>Deutschen Bundesstiftung Umwelt</b>			
Az	<b>30816</b>	Referat	<b>31</b>	Fördersumme <b>399.910,00 €</b>
<b>Antragstitel</b>		<b>Förderinitiative Nachhaltige Pharmazie: Prozessanalytische Technologie für die Hormon- Granulierung</b>		
<b>Stichworte</b>				
Laufzeit	Projektbeginn	Projektende	Projektphase(n)	
<b>43 Monate</b>	<b>19.03.2013</b>	<b>31.10.2016</b>		
Abschlussbericht	30.04.2017			
<b>Bewilligungsempfänger</b>	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie Universitätsstr. 1 40225 Düsseldorf			Tel  211/81-10678 Fax  211/81-14251 Projektleitung Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz
<b>Kooperationspartner</b>	Döscher Microwave Systems GmbH, Am Diebsteich 31, 22761 Hamburg Christian-Albrechts-Universität, Institut für Elektrotechnik und Informationstechnik, Kaiserstr. 2, 24143 Kiel L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH, Industriestr. 18, 59320 Ennigerloh Pharbil Waltrip GmbH, Im Wirrigen 25, 45731 Waltrop			
<b>Zielsetzung und Anlass des Vorhabens</b>				
Hormonhaltige Arzneimittel stellen besondere Anforderungen an die Entwicklung und Produktion in der pharmazeutischen Industrie dar. Üblicherweise ist wegen der niedrigen Dosierung der Arzneistoffe eine Feuchtgranulation notwendig. Die Produktfeuchte ist dabei eine kritische Produkteigenschaft, weil viele Hormone feuchtigkeitsempfindlich sind und die erfolgreiche Weiterverarbeitung der Granulate, z. B. zu Tabletten, vom Feuchtegehalt abhängig ist. Ziel des Projektes war es, durch die Entwicklung und die Verwendung innovativer Sensoren mit Mikrowellenresonanztechnologie Trocknungszeiten und Energieverbrauch signifikant zu verringern sowie durch kontinuierliches Prozess-Monitoring hormonhaltige Abfälle und Emissionen zu reduzieren.				
<b>Darstellung der Arbeitsschritte und der angewandten Methoden</b>				
Im Rahmen des geplanten Vorhabens sollten prozessanalytische Technologien (PAT) eingesetzt werden, um die produktionsbegleitende Kontrolle der kritischen Produkteigenschaften (Feuchte, Pulverdichte) und der kritischen Prozessparameter (z. B. Sprührate, Temperatur, Trocknungszeit) zu ermöglichen. Dazu wurde die Mikrowellenresonanztechnologie eingesetzt. Der Granulationsverlauf konnte in Echtzeit kontrolliert und die Trocknungszeit auf ca. 30 % reduziert werden. Während bisher nur Granulatfeuchten von weniger als 10% wurden zuverlässig bestimmt werden konnten, wurde der existierende Sensor während des Projektes zu innovativen Prototypen weiterentwickelt, die Produktfeuchten bis zu mindestens 20% zuverlässig bestimmen und so die Anwendung der Technologie auf den gesamten Verlauf einer Wirbelschichtgranulation erweitern. Hierzu wurden zwei Typen von Granulatoren mit den Mikrowellensensoren ausgerüstet (Labor-Wirbelschichtgranulator der Fa. Glatt mit Top-Spray-Vorrichtung beim Projektpartner Pharbil und Pilot-Granulator mit Bottom-Tangential-Spray-Technologie der Fa. Bohle) Bei beiden wurden neue analytische Auswertemethoden genutzt und für die jeweiligen Geräte adaptiert.				
Deutsche Bundesstiftung Umwelt • An der Bornau 2 • 49090 Osnabrück • Tel 0541/9633-0 • Fax 0541/9633-190 • <a href="http://www.dbu.de">http://www.dbu.de</a>				

### **Ergebnisse und Diskussion**

Im vorliegenden Projekt wurden Mikrowellenresonanz-Sensoren (Sensoren der 3. Generation) entwickelt, die auf einem grundsätzlichen neuen Aufbauprinzip beruhen. Aus den Erfahrungen mit den Sensoren der 1. und 2. Generation wurden Schlüsse gezogen, die zu zuverlässig über den kompletten in Wirbelschichtgranulationen auftretenden Feuchtebereich messenden Sensoren geführt haben.

Ein experimenteller Prototyp mit einer neuartigen Elektronik, die auf frei programmierbaren elektronischen Bauteilen (FPGAs) basiert und fast vollständig digital arbeitet, wurde an der CAU entwickelt. Parallel zu den Prototypen wurden autark arbeitende elektronische Bauteile hergestellt, um Endverbraucher-gerechte Sensoren herzustellen. Um den Einbau in die verschiedenen Granulatoren zu ermöglichen, wurden Prototypen mit unterschiedlichen Abmessungen der Sensorköpfe realisiert. Um während off-line und in-line Messungen die Aufnahme von Rohdaten zu ermöglichen, wurden die gebauten Sensor-Prototypen vorerst mit Matlab®-Skripten bedient. Dadurch konnten sowohl weitere Auswertungen erfolgen als auch eine weitere Optimierung der Software anhand von Feedback des Bedieners aus off- und in-line Messungen erfolgen. Vom Projektpartner Döscher Microwave Systems wurde parallel weitere Hardware und eine vollständig neue Sensoroberfläche entwickelt.

Bei PHARBIL wurde eine Analyse des kumulativen Energieaufwands (KEA) bei der Großproduktion von hormonhaltigen Filmtabletten vorgenommen. In der KEA zeigte sich, dass innerhalb der gewählten Bilanzgrenzen der Granulierschritt den energieintensivsten Schritt in der Bulkproduktion der Filmtabletten darstellt. Somit sind Maßnahmen zur Energieeinsparung in der Granulation während der Hormonproduktion besonders vielversprechend. Das zu Grunde liegende Konzept, mit Hilfe von Mikrowellenresonanz-Sensoren den Granulierprozess umfassend abzubilden und insbesondere den Trocknungsschritt unter kontinuierlicher Überwachung auf das Notwendige zu beschränken, schien daher am besten geeignet, zukünftig Energieeinsparungen in der Produktion hormonhaltiger Tabletten zu erzielen. Weitere Energieeinsparungen sind denkbar, wenn die Produktionsprozesse bereits in der pharmazeutischen Entwicklung durch Einsatz entsprechender Sensoren optimiert und anschließend in der Großproduktion implementiert würden.

In den beiden Wirbelschicht-Geräten der Firmen Glatt und Bohle wurden die Sensoren mit dem innovativen Messprinzip eingebaut. Dazu mussten z.T. die Abmessungen geringfügig verändert werden. In beiden Fällen konnten die Produktfeuchten während des gesamten Prozesses zuverlässig und in Übereinstimmung mit Feuchtemessungen in den gezogenen Stichproben korreliert werden. Es konnte ferner gezeigt werden, dass auch geringe Abweichungen vom Produktionsprozess sofort von den Sensoren detektiert werden, wie z.B. ein Verstopfen von Düsen durch die Granulierflüssigkeit und ein fehlender Granulatstrom an der Behälterfläche. Dadurch können in der Zukunft Fehlchargen vermieden werden. Durch die Verwendung gleichartiger Sensoren in unterschiedlichen Produktionsmaßstäben kann auch das Scale-up von Granulationsprozessen, selbst in Granulatoren unterschiedlicher Bauart, anhand der in-line Prozessanalytik mittels mehrfrequenter Mikrowellenresonanzsensoren potentiell anhand der Produktfeuchte durchgeführt werden. Hierdurch könnte die Anzahl von Chargen für den Scale-up-Prozess deutlich reduziert werden. Untersuchungen zum Beleg dieser Hypothese werden derzeit und in der Zukunft durchgeführt.

### **Öffentlichkeitsarbeit und Präsentation**

Die während der Projektlaufzeit des vorliegenden Projektes erzielten Ergebnisse wurden in Fachzeitschriften veröffentlicht und auf diversen Fachkongressen vorgestellt. Diese sind in der nachfolgenden Übersicht aufgelistet und können im Anhang eingesehen werden.

#### Wissenschaftliche Veröffentlichungen:

J. Peters, W. Taute, K. Bartscher, C. Döscher, M. Höft, R. Knöchel, J. Breitzkreutz.

„Design, development and method validation of a novel multi-resonance microwave sensor for moisture measurement“, Anal. Chim. Acta 961 (2017) 119-127

J. Peters, K. Bartscher, C. Döscher, W. Taute, M. Höft, R. Knöchel, J. Breitzkreutz.

„In-line moisture monitoring in fluidized bed granulation using a novel multi-resonance microwave sensor“, Talanta 170 (2017) 369-376

J. Peters, W. Taute, C. Döscher, R. Meier, M. Höft, R. Knöchel, J. Breitzkreutz.

“From laboratory- to pilot-scale: moisture monitoring in fluidized bed granulation by a novel microwave sensor using multivariate calibration approaches“, Eur. J. Phar. Sci. (eingereicht)

#### Vortrag:

J. Peters, K. Bartscher, C. Döscher, W. Taute, P. Harbaum, H. Rehbaum, R. Knöchel, J. Breitzkreutz.

„From laboratory to pilot scale: Use of microwave resonance technology for inline moisture monitoring in fluid bed granulation“

EuPAT 8, 8th pan-European QbD and PAT Science Conference in Cork, Irland, 03.-04.10.2016.

#### Posterpräsentationen:

J. Peters, B. Kollar, C. Kindermann, K. Bartscher, C. Döscher, J. Breitzkreutz

„Novel inline moisture measurement in fluid-bed granulation for energy, material and time savings“  
9th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology“ in Lissabon, Portugal, 31.03.-03.04.2014.

J. Peters, K. Bartscher, C. Döscher, W. Taute, M. Höft, R. Knöchel, J. Breitzkreutz

„Use of a novel multi-frequency microwave sensor for inline moisture monitoring in fluid-bed granulation“

AAPS Annual Meeting and Exposition in Orlando, USA, 25.-29.10.2015.

J. Peters, K. Bartscher, W. Taute, C. Döscher, M. Höft, R. Knöchel, J. Breitzkreutz

„A novel PAT-tool in fluid bed granulation: moisture monitoring by a multi-frequency microwave sensor“

10th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology in Glasgow, Schottland, 04.-07.04.2016.

J. Peters, K. Bartscher, C. Döscher, W. Taute, P. Harbaum, H. Rehbaum, R. Knöchel, J. Breitzkreutz.

„From laboratory to pilot scale: Use of microwave resonance technology for inline moisture monitoring in fluid bed granulation“

EuPAT 8, 8th pan-European QbD and PAT Science Conference in Cork, Irland, 03.-04.10.2016.

### **Fazit**

Das Projektkonsortium arbeitete sehr gut zusammen und ist während der Projektlaufzeit sechs Mal zu gemeinsamen Projekttreffen zusammengekommen. Sowohl der personelle Umbruch innerhalb der beteiligten Partner als auch Änderungen des Projektverlaufs konnten ohne größere Probleme bewältigt werden.

## **Inhaltsverzeichnis**

Projektkennblatt.....	1
1. Zusammenfassung .....	8
2. Anlass und Zielsetzung des Projekts .....	9
3. Darstellung der Arbeitsschritte und der angewandten Methoden .....	12
4. Ergebnisse.....	17
4.1 Energieverbrauchsmessungen .....	17
4.2 Messungen mit dem Sensor der 2. Gerätegeneration und Limitierung .....	22
4.3 Realisierung des Messsystems der 3. Generation .....	31
4.4 Off-line Messungen mit Sensoren der 3. Generation .....	35
4.5 In-line Messungen mit Sensoren der 3. Generation .....	40
4.5.1 In-line Messungen GPCG1 .....	40
4.5.2 In-line Messungen Bohle BFS 30.....	43
4.6 Das Bedienprogramm MWF-2 .....	48
5. Diskussion .....	54
6. Öffentlichkeitsarbeit .....	56
7. Fazit.....	58
8. Literatur .....	60

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Verdeutlichung der Granulatfeuchtebestimmung durch Mikrowellenresonanztechnologie.....	10
Abb. 2: Arbeitsschritte bei der Herstellung von oralen Kontrazeptiva im GMP-Umfeld. ....	17
Abb. 3: Energieaufwand bei der Herstellung von 5 Teilgranulaten (für die Herstellung der Gesamtchargengröße von 4,0 Millionen Tabletten).....	19
Abb. 4: Energieaufwand beim Mischvorgang der Tablettiermischung mit zweimaligem Zuschalten des Zerhackers (324 kg; entspricht einer Gesamtchargengröße von 4,0 Millionen Tabletten). ....	19
Abb. 5: Energieaufwand bei der Tablettierung einer Charge von 4,0 Millionen Tablettenkernen.....	20
Abb. 6: Energieaufwand beim Film-Coating der Tablettenkerne. ....	20
Abb. 7: Flow-chart der Produktionsschritte zur Herstellung von Filmtabletten zur Kontrazeption inklusive des notwendigen Energieaufwands. ....	21
Abb. 8: Off-line Feuchtemessungen von Granulaten aus 70% Mikrokristalliner Cellulose und 30% Lactose-Monohydrat mit zwei Mikrowellenresonanzfrequenzen in Relation zum Trocknungsverlust, mittels IR-Waage bestimmt (LOD/IR). ....	22
Abb. 9: Off-line Feuchtemessungen von vorkonditionierter Maisstärke mit zwei Mikrowellenresonanzfrequenzen in Relation zum Trocknungsverlust, mittels IR-Waage bestimmt (LOD/IR). ....	23
Abb. 10: Cole-Cole-Diagramm für ein trockenes und ein wasserhaltiges Produkt....	25
Abb. 11: Änderung der Mikrowelleneigenschaften bei Beladung des Sensors mit feuchtem Material. ....	26
Abb. 12: Cole-Cole-Diagramm für die Frequenzverschiebung bei Beladung des Sensors mit feuchtem Material definierter Dichte. ....	27
Abb. 13: Cole-Cole-Diagramm für pharmazeutische Granulierhilfsstoffe bei unterschiedlichen Feuchten.....	28
Abb. 14: Exemplarische in-line-Feuchtemessung mit fehlerhaften Messsignalen im Hochfrequenzbereich, die mit dem Sensor der 2. Generation bei einem Granulat aus 70 % Kartoffelstärke, 30 % Lactose-Monohydrat und 10%iger Povidon-Lösung als Bindemittel erhalten wurden. ....	30
Abb. 15: Elektronischer Schaltplan der Sensoren aus den Generationen 1 und 2. ...	32
Abb. 16: Neues elektronisches Schaltkonzept.....	32
Abb. 17: Bauplan für einen Breitbandfrequenzsensor. ....	33

Abb. 18: Experimentelle Ringresonatoren mit unterschiedlichem Durchmesser. ....	34
Abb. 19: Amplitudenverläufe in Abhängigkeit von der Frequenz und des Resonators .....	34
Abb. 20: Bandbreiten- und Resonanzfrequenzänderungen von a) Mikrokristalliner Cellulose, b) Maisstärke und c) Lactose-Monohydrat bei verschiedenen Materialfeuchten. ....	36
Abb. 21: Mikrowellenwerte von a) Mikrokristalliner Cellulose, b) Maisstärke und c) Lactose-Monohydrat bei verschiedenen Materialfeuchten. ....	37
Abb. 22: Übereinstimmung der per Sensormessung vorhergesagten und gemessenen Referenzfeuchten während Kalibrierung und Validierung. ....	38
Abb. 23: Einbauposition des Sensors im GPCG1.....	40
Abb. 24: Detektion eines abweichenden Prozessverlaufs mit Hilfe des Sensorsystems. ....	41
Abb. 25: Resultierende Prozesszeiten und Partikelgrößenverteilungen einer Formulierung mit verschiedenen Prozessparametern. ....	42
Abb. 26: Außen- (a) und Innenansicht (b) des Bohle BFS 30 mit eingebautem Sensor. ....	43
Abb. 27: Prozessverlauf einer Granulation mit fehlerhaften Sensorwerten ab der Sprühphase. ....	44
Abb. 28: Modifiziertes Sensorsystem 2. ....	45
Abb. 29: Sensorsystem 3.....	45
Abb. 30: Außen- und Innenansicht des Bohle BFS 30 mit drei Ports. ....	46
Abb. 31: Verlauf der Produktfeuchte während der Granulation einer Mischung aus 60 % MCC und 40 % Maisstärke. ....	47
Abb. 32: Transmissionssignal über der Frequenz hoher Frequenzbereich. ....	48
Abb. 33: Transmissionssignal über der Frequenz niedriger Frequenzbereich.....	49
Abb. 34: Breitenänderung über der Frequenzänderung. ....	50
Abb. 35: Kalibrationsmenü.....	51
Abb. 36: Grafische Darstellung der Kalibrationspunkte. ....	51
Abb. 37: Startbildschirm ohne Eingabe eines Passwortes. ....	52
Abb. 38: Weitere, geschützte Funktionen.....	53

## Abkürzungsverzeichnis

AD	analog-digital
AMS	Advanced Microwave Systems GmbH, jetzt Döscher Microwave Systems
B	Bandbreite der Mikrowelle
BFS	Bohle Fluid Bed System
CAU	Christian-Albrechts-Universität Kiel
FPGA	Field Programmable Gate Array
DA	digital-analog
GMP	Gute Herstellungspraxis (Good manufacturing practice)
GMPC	Glatt Multipan-Coater
GPCG	Glatt Pelleting, Coating, Granulation
$\varepsilon$	Dielektrizitätskonstante
f	Frequenz der Mikrowelle
HF	Hohe Frequenz
HHU	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
HLK	Heizung, Lüftung und Klimatechnik
ICH	International Conference on Harmonization
IR	Infrarot
KEA	Kumulative Energieaufwandsanalyse
LC	Linearkombination
LF	Niedrige Frequenz
LO	Local oscillator
LOD	Trocknungsverlust
MCC	Mikrokristalline Cellulose
M( $\Psi$ )	Mikrowellenwert
MRT	Mikrowellenresonanztechnologie
NCO	Numeric controlled oscillator
NIR	Nahinfrarot
NWA	Netzwerkanalysator
PAT	Prozessanalytische Technologien
WSG	Wirbelschichtgranulator

## 1. Zusammenfassung

Im vorliegenden Projekt wurde ein neuartiger Mikrowellenresonanz-Sensor (Sensortyp der 3. Generation) zur Restfeuchtemessung in pharmazeutischen Granulationen entwickelt. Dieser ermöglicht eine zuverlässige Feuchtebestimmung direkt im Produktionsbehältnis. Der zuverlässig bestimmbare Messbereich konnte von unter 10% auf bis zu mindestens 20% ausgedehnt werden und deckt damit den kompletten typischerweise in Wirbelschichtgranulationen auftretenden Feuchtebereich ab. Dazu wurden zunächst experimentelle Prototypen mit einem neuartigen elektronischen Aufbau, der auf frei programmierbaren elektronischen Bauteilen (FPGAs) basiert und fast vollständig digital arbeitet, an der CAU entwickelt und mit Erfolg an pharmazeutischen Hilfsstoffen getestet. Um den Einbau in die verschiedenen Granulatoren zu ermöglichen, wurden weitere Prototypen mit unterschiedlichen Abmessungen der Sensorköpfe realisiert. Damit während off-line und in-line Messungen auch Rohdaten aufgenommen werden konnten, wurden die gebauten Sensor-Prototypen mit Matlab®-Skripten bedient. Dadurch konnten sowohl weitere Auswertungen als auch eine kontinuierliche Optimierung der Software erfolgen. Vom Projektpartner Döscher Microwave Systems wurde parallel weitere Hardware und eine vollständig neue Sensoroberfläche entwickelt.

Bei PHARBIL wurde eine Analyse des kumulativen Energieaufwands (KEA) bei der Großproduktion von hormonhaltigen Filmtabletten vorgenommen. In der KEA zeigte sich, dass innerhalb der gewählten Bilanzgrenzen der Granulierschritt mit etwa 45% Energieaufwand den energieintensivsten Schritt in der Bulkproduktion der Filmtabletten darstellt. Somit sind Maßnahmen zur Energieeinsparung in der Granulation während der Produktion hormonhaltiger Tabletten besonders vielversprechend. Das zu Grunde liegende Konzept, mit Hilfe von Mikrowellenresonanz-Sensoren den Granulierprozess umfassend abzubilden und insbesondere den Trocknungsschritt unter kontinuierlicher Überwachung auf das Notwendige zu beschränken, stellte sich als geeignet heraus, zukünftig Energieeinsparungen in der Produktion hormonhaltiger Tabletten zu erzielen. Weitere Energieeinsparungen sind denkbar, wenn die Produktionsprozesse bereits in der pharmazeutischen Entwicklung durch Einsatz entsprechender Sensoren optimiert und anschließend in der Großproduktion implementiert würden.

## 2. Anlass und Zielsetzung des Projekts

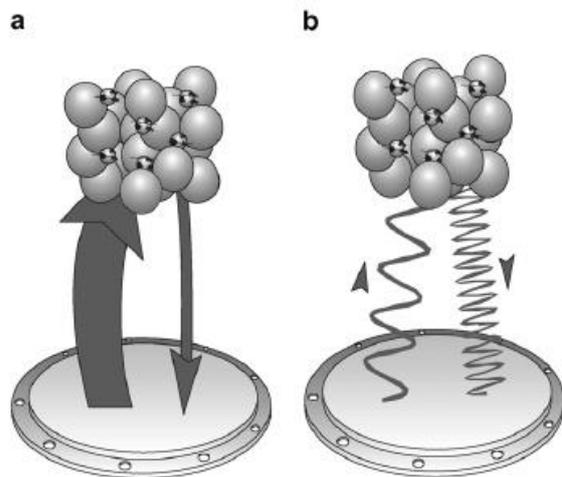
Übergeordnetes Ziel des vorliegenden Projekts war es, durch die Entwicklung und die Verwendung innovativer Sensoren mit Mikrowellenresonanztechnologie die Trocknungszeiten und damit den Energieverbrauch in der Granulation von hormonhaltigen Arzneimitteln signifikant zu verringern sowie durch kontinuierliches Prozess-Monitoring bei der Entwicklung und Produktion der Arzneimittel hormonhaltige Abfälle und Emissionen zu reduzieren.

Hormonhaltige Arzneimittel, wie z.B. Kontrazeptiva zur peroralen Anwendung, stellen besondere Anforderungen an die Entwicklung und Produktion in der pharmazeutischen Industrie dar. Üblicherweise ist wegen der niedrigen Dosierung der Arzneistoffe eine Feuchtgranulation notwendig. Die Produktfeuchte ist dabei eine kritische Produkteigenschaft, weil viele Hormone feuchtigkeitsempfindlich sind und die erfolgreiche Weiterverarbeitung der Granulate, z. B. zu Tabletten, vom Feuchtegehalt abhängig ist. Die gewünschte Restfeuchte wird in den üblicherweise verwendeten Wirbelschichtanlagen nicht automatisch nach einer bestimmten Zeit erreicht, weil sie u.a. von der Ausgangsfeuchte der verwendeten Materialien, der Luftfeuchte bei nicht-konditionierter Zuluft und der im produzierten Gut herrschenden Temperatur (Tau-Punkt) abhängig ist. Die Bestimmung der Granulatfeuchte kann nicht nur während der pharmazeutischen Entwicklung und des Up-Scalings (Übertragung in den Produktionsmaßstab), sondern auch in der routinemäßigen Produktion die wiederholte Unterbrechung des Prozesses zur Bestimmung der Feuchte und anschließendes Wiederanfahren des Wirbelschichtgranulators erfordern.

Die ständige Prozessüberwachung durch geeignete Sensoren im Sinne der von amerikanischen und europäischen Arzneimittelbehörden befürworteten Prozessanalytische Technologien (PAT) erhöht das Prozessverständnis, ermöglicht das zeitnahe Eingreifen in den Granulationsprozess und kann Fehlchargen mit hormonhaltigen Granulaten möglicherweise vermeiden [1, 2]. Die bisher üblichen Verfahren zur Feuchtebestimmung in Pulvern und Granulaten, Karl-Fischer-Titration zur Bestimmung des Wassergehalts oder die gravimetrische Ermittlung des Trocknungsverlusts, müssen allerdings off-line durchgeführt werden und liefern daher die Ergebnisse stets diskontinuierlich und zeitverzögert, so dass keine frühzeitige Gegensteuerung bei Abweichungen im Prozessverlauf möglich ist. Andere Ansätze wie die Infrarot (IR)- und die Nahinfrarot (NIR)-Spektroskopie erlauben zwar

Messungen im Granulationsgefäß, zeigen jedoch farb- und dichteabhängige Messwerte, welche den Einsatz in Wirbelschichtprozessen mit ständig schwankenden Materialdichten erschweren und oft nur mit komplizierten, langwierigen Versuchsauswertungen zum Ziele führen [3, 4]. Zusätzlich mangelt es an Eindringtiefe, sodass die Repräsentanz der Messwerte fraglich ist.

Im Gegensatz dazu liefert die Mikrowellenresonanztechnologie durch in-line-Messungen direkte und zuverlässige Aussagen zu Restfeuchte und Pulverdichte. Beide Produkteigenschaften können durch die simultane Messung der Abnahme der Resonanzfrequenz sowie Verbreiterung der Resonanzbreite unabhängig voneinander bestimmt werden.



**Abb. 1: Schematische Verdeutlichung der Granulatfeuchtebestimmung durch Mikrowellenresonanztechnologie.**

**Simultane Messung von**            **(a) Mikrowellenabsorption durch Wassermoleküle**  
   **(b) Resonanzverschiebung durch festes Produktgut**

In vorangegangenen Arbeiten war es den Projektpartnern gelungen, einen Mikrowellenresonanz-Ringsensor (im Folgenden „Gerätegeneration 1“ genannt) zu konzipieren, entwickeln und herzustellen [5-10] sowie in pharmazeutischen Produktionsanlagen einzubauen und erfolgreich zu verwenden [11-13]. Durch kontinuierliche Kontrolle der Produktfeuchte in der Endtrocknung konnte somit z.T. eine Verkürzung der Trocknungszeit von über 70% erreicht werden. Die erzielten Ergebnisse der exakten, dichteunabhängigen Feuchtebestimmung in einem Wirbelschichtgranulator wurden später mit diesem Sensor von einer anderen Arbeitsgruppe bestätigt [14].

In den Sensorsystemen der Gerätegeneration 1 wurde mit nur einer Mikrowellenfrequenz (2,5 GHz) gemessen. Es stellte sich heraus, dass lediglich Produktfeuchten

bis max. 10 % zuverlässig bestimmt werden konnten, was zwar für die End-trocknung ausreichend war, aber in der Regel nicht für die kontinuierliche Kontrolle des gesamten Granulationsvorgangs. Außerdem war die Abmessung (12,5 cm) für den Einbau in Granulationsgeräte für die pharmazeutische Entwicklung zu groß.

Die Projektpartner entwickelten daher einen neuen Sensor (Gerätegeneration 2) mit kleinerer Abmessung (5,5 cm) und zwei Mikrowellen-Frequenzen (2,5 und 8,5 GHz). Es stellte sich heraus, dass mit zwei unterschiedlichen Mikrowellen, die in kurzer zeitlicher Abfolge hintereinander ausgesendet und in Resonanz gebracht wurden, die vorherige Messgrenze von ca. 10% Produktfeuchte für viele Granulate erhöht und die Korrelation zu den Vergleichsverfahren Karl-Fischer-Titration und Trocknungsverlust mittels rechnerischer Verarbeitung der Messwerte bei beiden Frequenzen weiter verbessert werden konnte [14]. Allerdings zeigten sich bei dieser Gerätegeneration bei einigen Messungen auch starke Streuungen der Messwerte und zum Teil eine schwierige, materialabhängige Auswertung der Rohdaten, die wenig tauglich für die Verwendung in der Routineproduktion war. Die zugrundeliegenden physikalischen Vorgänge für diese Probleme sollten im vorliegenden Projekt eingehend untersucht werden und Lösungsmöglichkeiten zur Behebung dieser Probleme gesucht werden.

In dem vorliegenden Projekt sollte daher die Entwicklung eines neuen Mehrfrequenzsensors (Gerätegeneration 3) mit kleinen Abmessungen für den Einbau sowohl in Entwicklungs- als auch Produktionsgranulatoren erfolgen, der anhand mehrerer Mikrowellenfrequenzen die Feuchte pharmazeutischer Hormonzubereitungen über den gesamten Granulationsprozess direkt im Produktionsgefäß zuverlässig und schnell bestimmen lässt.

Um das Energiesparpotenzial durch den neuen Sensor während der Wirbelschichtgranulation abzuschätzen sowie auf den Energieaufwand des gesamten Herstellungsvorgangs von oralen Kontrazeptiva zu beziehen, sollte durch Messungen des Energieverbrauchs jedes einzelnen Herstellungsschrittes für die Produktion von Kontrazeptiva eine kumulative Energieaufwandsanalyse (KEA) durchgeführt werden.

### **3. Darstellung der Arbeitsschritte und der angewandten Methoden**

Das Projekt gliederte sich in insgesamt vier Arbeitspakete, die bei den Projektpartnern Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU), Christian-Albrechts-Universität Kiel (CAU), Döscher Microwave Systems GmbH (AMS), Pharbil Waltrop GmbH (PHARBIL) und L.B. Bohle (BOHLE) durchgeführt wurden.

#### ***Arbeitspaket 1:***

##### **Konzeption, Entwicklung und Herstellung einer 3. Generation von Mikrowellenresonanzsensoren für höhere Produktfeuchten**

Ziel dieses Arbeitspaketes war es, neuartige Mehrfrequenzsensoren zu schaffen.

#### ***1. Technische Konzeption neuer Sensoren***

- Messtechnische Charakterisierung der dielektrischen Eigenschaften typischer pharmazeutischer Modellzubereitungen unter Variation der Granulat-Feuchte, -Dichte und Temperatur (CAU).
- Systemkonzeption der 3. Generation von Mikrowellen-Resonanzsensoren für den Hochfeuchtebereich (CAU, AMS).
- Entwurf von keramischen Ringresonatoren für den erforderlichen Frequenzbereich mit besonderer Berücksichtigung von Abstrahlverlusten und Störeinflüssen (CAU).
- Entwicklung eines neuartigen Messalgorithmus unter Ausnutzung des Mehrfrequenz-Betriebes (CAU).

#### ***2. Technische Realisierung neuer Sensoren***

- Bau eines experimentellen Testsystems für explorative Off-Line-Messungen pharmazeutischer Zubereitungen (CAU, AMS, HHU).
- Bau einer sensorspezifischen FPGA (Field Programmable Gate Array)-Hardware für die Ausleseelektronik (CAU).
- Bau einer Mikrowellen-Frequenzumsetzung in den GHz-Bereich für die Ausleseelektronik (CAU).
- Entwicklung einer FPGA-Firmware zur Steuerung des Messablaufs (CAU).
- Testmessungen im Labor an pharmazeutischen Modellzubereitungen zur Verifikation der Funktion des Systems. Ständige Kontrolle der ordnungsgemäßen Funktion. (CAU, AMS, HHU)

- Human-Machine-Interface (HMI) zur Bedienbarkeit der neuen Sensoren und Bereitstellung der erforderlichen Daten (AMS, HHU, PHARBIL, BOHLE).
- Bau von Demonstratoren/Prototypen für die neuen Sensoren (CAU, AMS, HHU, PHARBIL, BOHLE).
- Re-Design unter Verwendung von Erkenntnissen in praktischen Tests (CAU, AMS).

3. *Off-line-Messungen von pharmazeutischen Gütern mit dem neuen Sensor*

- Messung von Feuchten konditionierter Ausgangsstoffe und pharmazeutischer Zubereitungen, auch >10% Feuchte (HHU).

**Arbeitspaket 2:**

*Einbau des Sensors in einen Glatt-Wirbelschichtgranulator und Prozessüberwachung von hormonhaltigen Granulaten*

Der Einbau des im Arbeitspaket 1 entwickelten Mehrfrequenzsensors sollte in einen innerhalb der Hormonfertigung von PHARBIL installierten Wirbelschichtgranulator der Fa. Glatt realisiert werden. Da die Arbeiten in den GMP-Produktionsräumen für hormonhaltige Produkte erfolgten, mussten bei der technischen Realisierung qualitätsrelevante GMP-Aspekte berücksichtigt werden. Soweit möglich, sollte eine Qualifizierung der Sensoren im Granulator einschließlich einer Methodvalidierung gemäß ICH Q2 Guideline durchgeführt werden. Das qualifizierte Messsystem sollte dann im Anschluss im Rahmen der Entwicklung und Produktion von hormonhaltigen Granulaten getestet werden. Neben dem Einsatz als Endpunktkontrolle für den Trocknungsprozess sollte der Sensor auch dazu genutzt werden, den gesamten Granulationsverlauf in Echtzeit engmaschig zu kontrollieren und maximale Erkenntnisse über den Produktionsverlauf zu erlangen.

Zusätzlich sollten hormonfreie Rezepturen betrachtet werden, um auch im Hinblick auf den unterschiedlichen Gerätetyp bei BOHLE (Arbeitspaket 3) die universelle Anwendbarkeit und die Übertragbarkeit des Messprinzips zu belegen.

- Technische Konzeption des Einbaus des neuen Sensors (AMS, PHARBIL)
- Technische Realisierung des Einbaus des neuen Sensors (PHARBIL, AMS)
- Entwicklung von Modellzubereitungen mit/ ohne Hormon-Arzneistoff (HHU)
- Qualifizierung des neuen Sensors im Granulator (HHU, PHARBIL)
- Vergleich der Messwerte mit Vorgänger-Sensoren (HHU, PHARBIL)

- Entwicklung und Produktion mehrerer hormonhaltiger Granulaten mit Sensorkontrolle (HHU, PHARBIL)

**Arbeitspaket 3:**

Einbau des Sensors in einen Bohle-Granulator und Prozessüberwachung bei hormonfreien Granulaten

Die Aufgabe der Partner in diesem Arbeitspaket war es, den Einbau des neu entwickelten Sensors (Arbeitspaket 1) in den Granulator mit Bottom-Tangential-Spray-Technologie im Technikum von BOHLE zu realisieren und die Eignung des Messsystems zu untersuchen.

Das Messsystem sollte dann im Anschluss im Rahmen der Entwicklung und Produktion von hormonfreien Granulaten getestet werden.

- Technische Konzeption des Einbaus des neuen Sensors (AMS, BOHLE)
- Technische Realisierung des Einbaus des neuen Sensors (BOHLE, AMS)
- Herstellung hormonfreier Modellgranulate mit Sensorüberwachung (HHU, BOHLE)
- Vergleich der erzielten Ergebnisse mit dem neuen Sensor für pharmazeutische Granulate in Wirbelschichtgeräten unterschiedlicher Hersteller (Glatt und Bohle) und Bauart (HHU, PHARBIL, BOHLE)

**Arbeitspaket 4:**

Kumulative Energieaufwandsanalyse (KEA)

In diesem Arbeitspaket wurde durch die Doktorandin der HHU in den Produktionsräumen des Partners PHARBIL mit Unterstützung der dortigen Technik-Abteilung der Energieaufwand für alle relevanten Produktionsschritte bestimmt. Hierzu wurde die Leistungsaufnahme der verwendeten Geräte über die Zeit ermittelt und kumulativ ausgewertet. Der sonstige Energiebedarf (Herstellung der Ausgangsstoffe, Klimatisierung der Produktionsräume, Wege der Mitarbeiter zur Arbeit etc.) wurde nicht bestimmt.

Ziel war es, den Energiebedarf des Granulationsschritts bei der Hormonarzneimittelproduktion zu ermitteln und in Relation zu den anderen Produktionsvorgängen zu bewerten (z. B. Mischen, Tablettieren, Konfektionieren).

Durch Vergleich des Energieaufwands bei Granulationsvorgängen mit und ohne Einsatz des neuen Sensors kann der tatsächlich eingesparte Energieaufwand abgeschätzt werden.

Alle vier Arbeitspakete wurden bis auf wenige Ausnahmen komplett durchgeführt. Die Abweichungen werden im nachfolgenden Text kurz erläutert.

***Arbeitspaket 1:***

Entgegen der ursprünglichen Planung wurden die Messungen seitens des Projektpartners HHU bis zum Ende der Projektlaufzeit überwiegend mit von der CAU zur Verfügung gestellten Matlab®-Skripten durchgeführt. Hierdurch konnten weitere Rohdaten gesammelt und die von AMS entwickelte Sensoroberfläche parallel optimiert werden.

***Arbeitspaket 2:***

Durch die fortlaufende Optimierung der Sensoroberfläche war es nicht möglich, eine Gerätequalifizierung des Sensorsystems bis zum Level der Verfahrensqualifizierung (performance qualification, PQ) durchzuführen. Die im Rahmen der Verfahrensqualifizierung notwendige Methodvalidierung nach ICH Guideline Q2 [15] wurde jedoch erfolgreich abgeschlossen [16]. Anstelle von hormonhaltigen Granulaten wurden Modellarzneistoffe zusammen mit Hilfsstoffen granuliert. Die übliche Dosierung eines hormonhaltigen Kontrazeptivums erfordert so geringe Wirkstoffmengen, dass die dielektrischen Eigenschaften des Granulats gegenüber der Placebomischung kaum abweichen. Dieses wurde bereits in einer Vorgängerarbeit gezeigt [17]. Um den Einfluss des Arzneistoffs auf die Messungen wurde als worst-case-Betrachtung wirkstoffhaltiges Granulat mit dem hochdosiertem Wirkstoff Donepezil-Hydrochlorid im GPCG der Fa. Glatt produziert. Es zeigte sich, dass der Wirkstoff die Messung mit dem Sensorsystem nicht negativ beeinflusst. Aus diesen Untersuchungen kann geschlossen werden, dass auch niedriger dosierte Arzneistoffe keinen nennenswerten Auswirkungen auf die Messwerte haben werden.

***Arbeitspaket 3:***

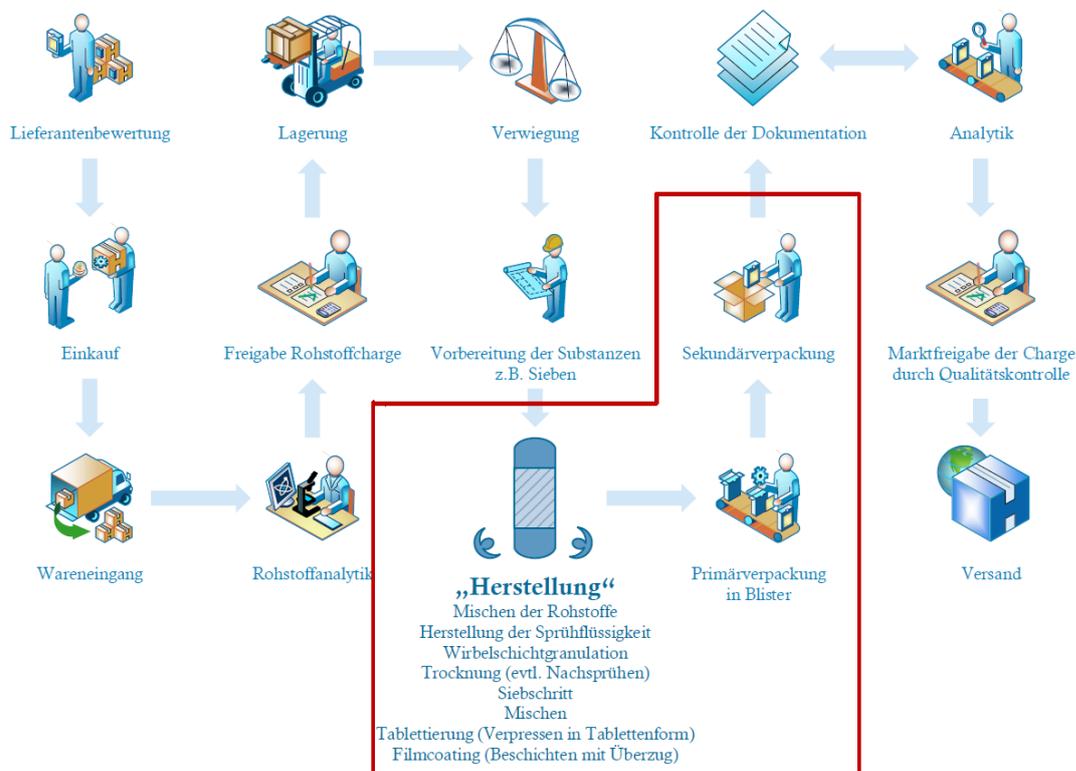
Da der Einbau im Wirbelschichtgranulator im Technikum der Firma Bohle gelegentlich zu unzuverlässigen, plötzlich stagnierenden Messwerten führte, wurde im Rahmen der Fehlersuche zusätzlich ein drittes Messgerät mit anderem Aufbau des Sensorkopfes

gebaut. Es wurden verschiedene Sensor-Aufbauten getestet, bis ein Messfehler des Sensorsystems ausgeschlossen werden konnte. Letztendlich wurden weitere Ports in den Produktbehälter des Bohle BFS 30 gebohrt. Durch eine Optimierung der Einbauposition konnte auch im Pilotmaßstab des Bohle BFS 30 eine vollständige Überwachung der Produktfeuchte während des Granulationsverlaufes erreicht werden.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Energieverbrauchsmessungen

Zu Beginn des Projektes konnte Großchargen in der Produktion des Projektpartners PHARBIL mit Unterstützung der Technik-Abteilung eine Kumulative Energieaufwandsanalyse (KEA) erstellt werden. Ziel der KEA ist es, mögliche Einsparpotenziale während der Herstellung oraler Kontrazeptiva aufzuzeigen und die Relevanz der kontinuierlichen Überwachung des Granulationsprozesses mit Hilfe des neu entwickelten Sensors der 3. Generation zu ermitteln. Zur Vorbereitung der KEA wurden alle wesentlichen Arbeitsschritte bei der Herstellung von oralen Kontrazeptiva im GMP-Umfeld ermittelt (Abb. 2).



**Abb. 2: Arbeitsschritte bei der Herstellung von oralen Kontrazeptiva im GMP-Umfeld.**

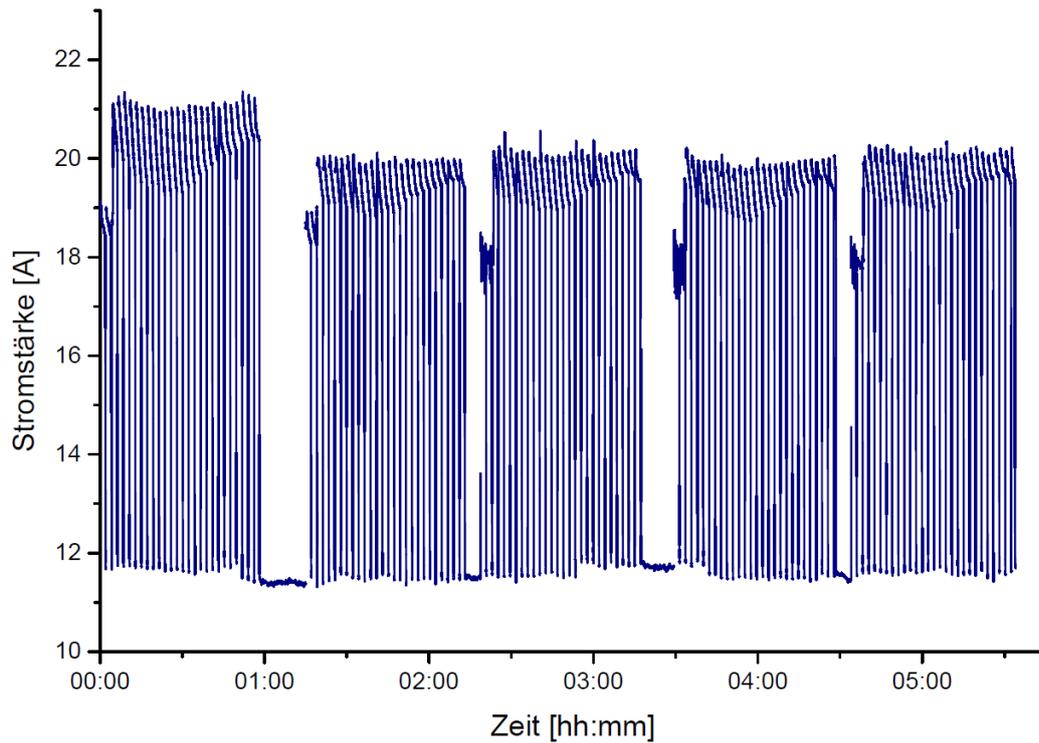
Nach der Analyse der Arbeitsschritte wurde entschieden, den Fokus auf die Herstellung von Tabletten und deren Verpackung zu legen. Die Herstellung gliedert sich dabei in die Prozesse Herstellung der Granulierflüssigkeit, Wirbelschichtgranulation, Trocknung, Mischen der resultierenden Granulate mit Tablettier-

hilfsstoffen, Tablettierung und Film-Coating. Die Verpackung wird in die Primärverpackung durch Tiefzieh-, Laminier- und Stanzvorgänge sowie Sekundärverpackung einschließlich Konfektionierung unterteilt.

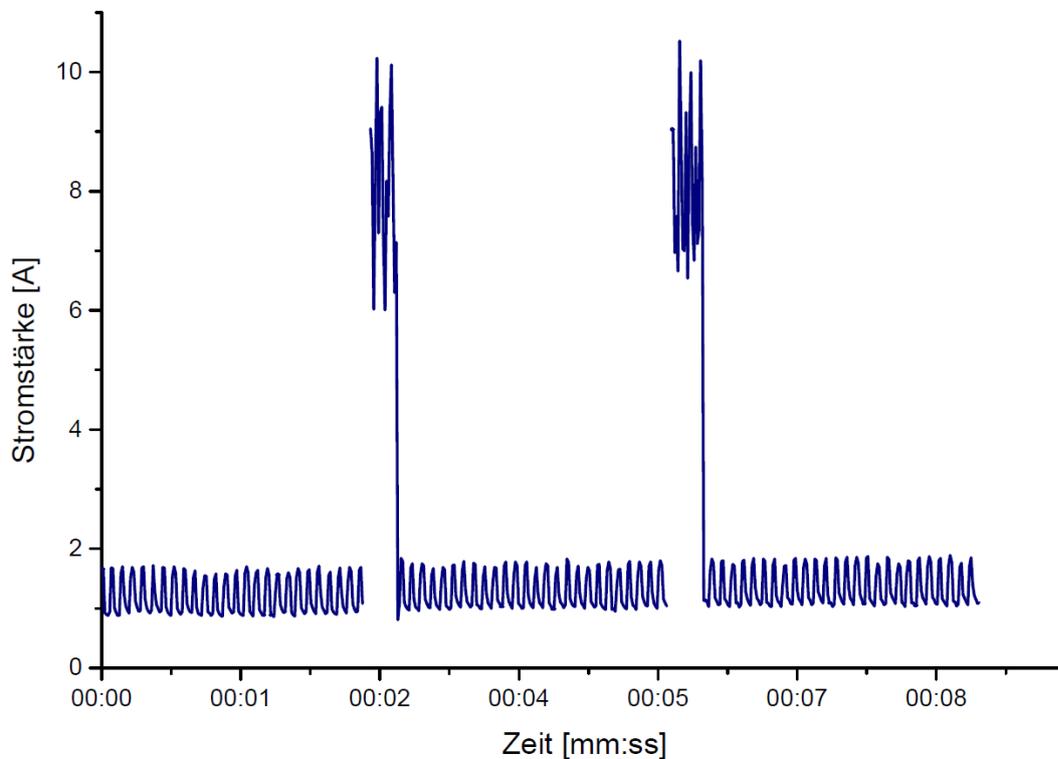
Obwohl bekannt ist, dass gerade Heizung, Lüftung und Klimatechnik (HLK-Systeme) für einen großen Teil des Energieverbrauchs in der pharmazeutischen Produktion verantwortlich sind [18], wird in der vorliegenden Studie nur der direkt prozessbezogene Energieverbrauch gemessen. Die vorgelagerten Energieaufwendungen zur Gewinnung und Bereitstellung der eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe werden nicht berücksichtigt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass auf der Seite des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Energieaufwendungen für Nutzung und Entsorgung der hergestellten Produkte auftreten, da diese komplett den Verbrauch durch die Anwenderinnen erfahren. Aus Untersuchungen anderer Gruppen ist schon bekannt, dass bei der Elimination von hormonellen Substanzen und ihrer Metabolite aus Nutz- und Trinkwasser erhebliche Energieaufwendungen auftreten [19].

Durch die eng gezogenen Bilanzgrenzen werden einerseits Einflüsse durch Verflechtungen mit anderen, nicht unmittelbar produktionsgetriebenen Prozessen geringgehalten und andererseits Streuungen und fehlerhafte Abschätzungen auf ein Minimum reduziert.

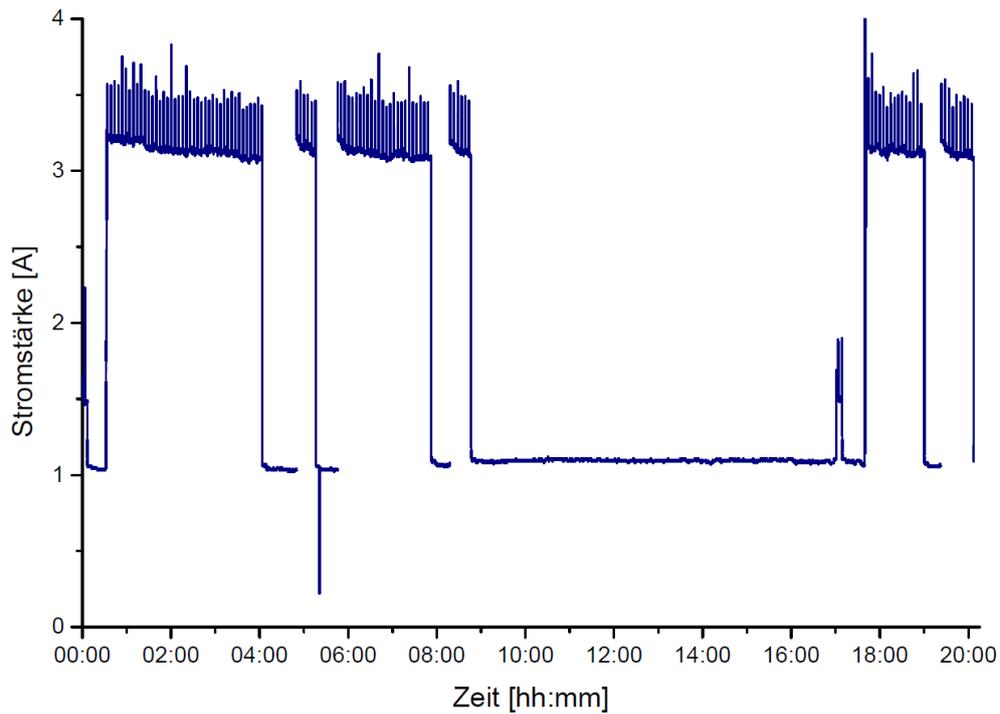
Zur Bestimmung des Energieaufwands wurde mit Hilfe eines Strommessgerätes an die jeweilige Elektroversorgung des Produktionsgerätes die Energieaufnahme pro Zeit (Leistungsaufnahme) kontinuierlich bestimmt. Je nach Gerätetyp ergeben sich unterschiedliche Kurvenverläufe (Abb. 3 bis Abb. 6), die zu einem chargen- und produktbezogenen Energiewert kumuliert wurden. Dabei war zu berücksichtigen, dass in einzelnen Prozessschritten, z. B. in der Granulierung und beim Film-Coating, Teilansätze produziert werden, die jeweils wieder zu der gesamten Charge vereinigt werden.



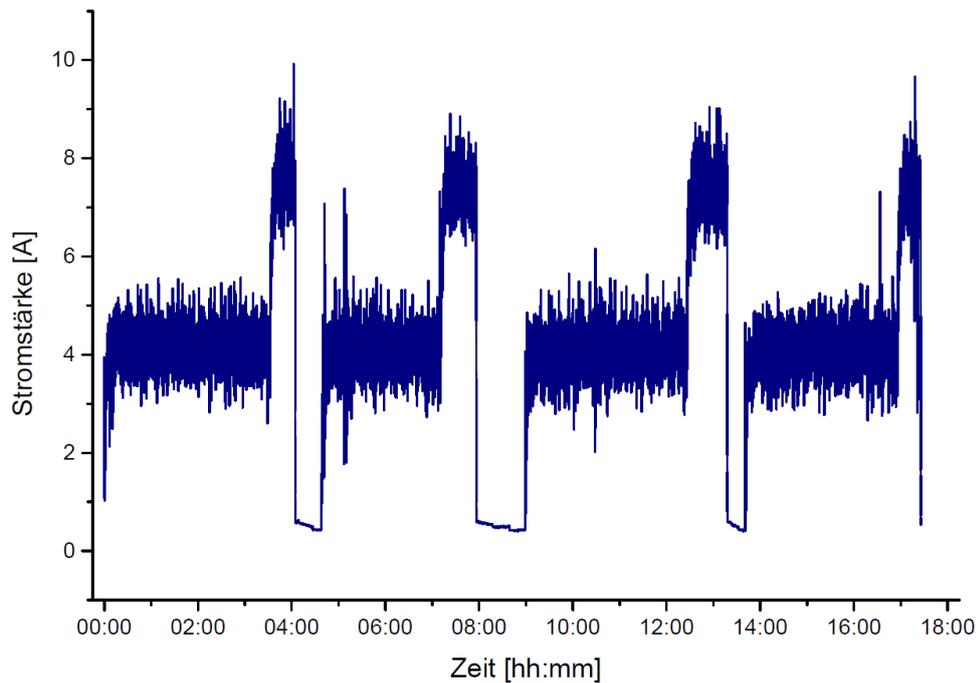
**Abb. 3: Energieaufwand bei der Herstellung von 5 Teilgranulaten (für die Herstellung der Gesamtchargengröße von 4,0 Millionen Tabletten).**



**Abb. 4: Energieaufwand beim Mischvorgang der Tablettiermischung mit zweimaligem Zuschalten des Zerhackers (324 kg; entspricht einer Gesamtchargengröße von 4,0 Millionen Tabletten).**



**Abb. 5: Energieaufwand bei der Tablettierung einer Charge von 4,0 Millionen Tablettenkernen.**



**Abb. 6: Energieaufwand beim Film-Coating der Tablettenkerne.  
Das Überziehen erfolgt in 4 Teilansätzen (entspricht einer Gesamtcharge von 4,0 Millionen  
Filmtabletten und 338,4 kg Gesamtmasse).**

In einer Aufstellung des Energieaufwands für den jeweiligen Produktionsschritt wird die Bedeutung des Granulierschritts deutlich: mehr als 45 % des Energieaufwands bei der Herstellung der überzogenen Hormontabletten wird für die Granulierung aufgewendet (Abb. 7). Der ermittelte Energiebedarf ist auch höher als derjenige der Primärverpackung (69,96 kWh gegenüber 61,64 kWh).

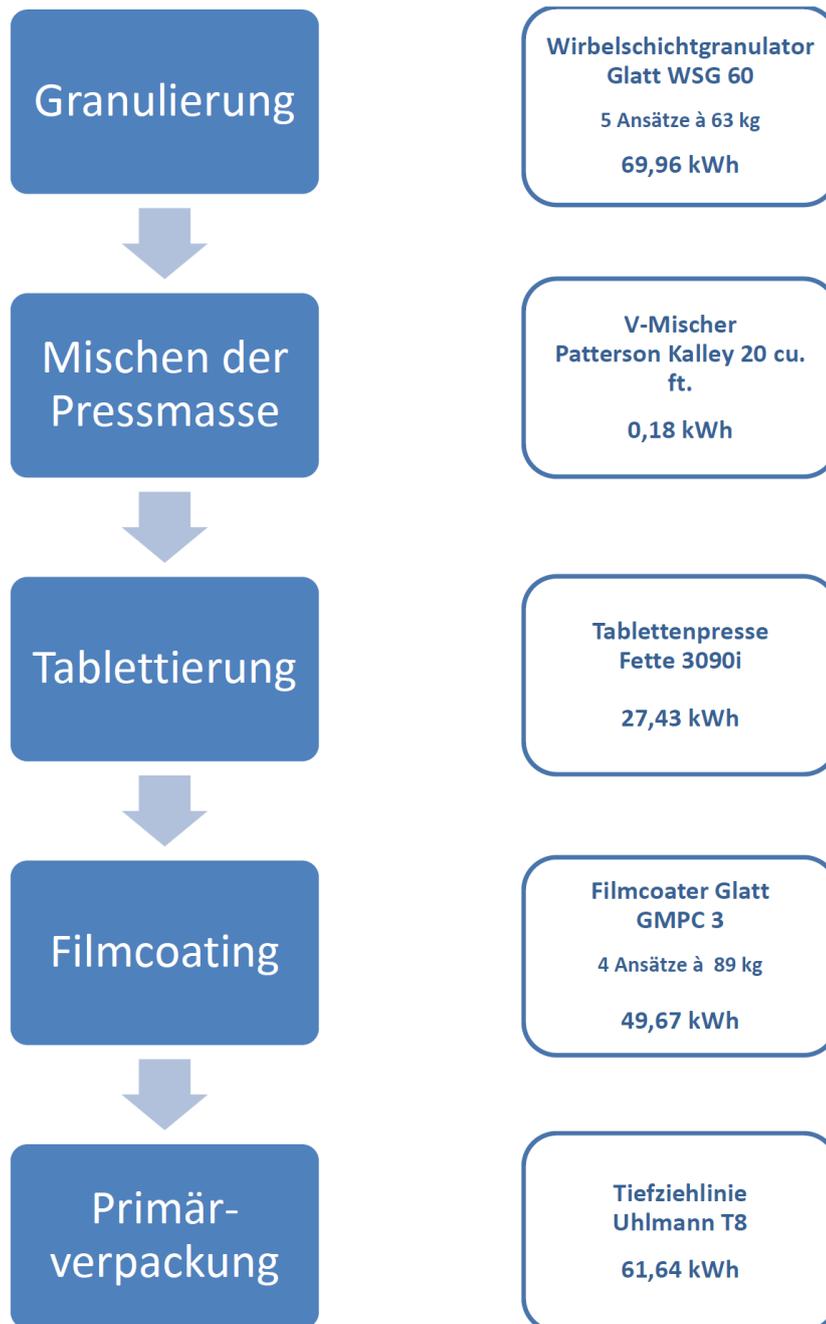
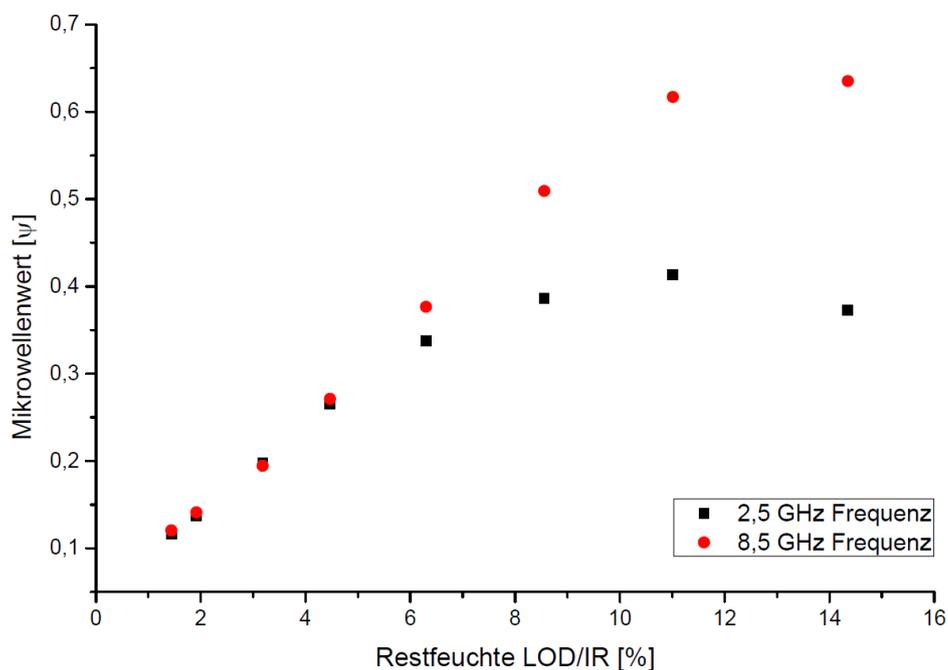


Abb. 7: Flow-chart der Produktionsschritte zur Herstellung von Filmtabletten zur Kontrazeption inklusive des notwendigen Energieaufwands.

#### 4.2 Messungen mit dem Sensor der 2. Gerätegeneration und Limitierung

Vor dem Projektstart wurde bereits ein Sensor der 2. Gerätegeneration entwickelt. Dieser arbeitet mit zwei Mikrowellenfrequenzen (2,5 GHz und 8,5 GHz), die in zeitlich kurzem Abstand auf demselben Ringresonator umgeschaltet wurden. Die Rationale für diese Entwicklung war, dass der unsichere Messbereich ab ca. 10 % Produktfeuchte mithilfe einer zweiten Mikrowellenfrequenz überwunden werden könne. Durch stationäre Messungen konnte gezeigt werden, dass dies auch weitgehend gelingt [14].

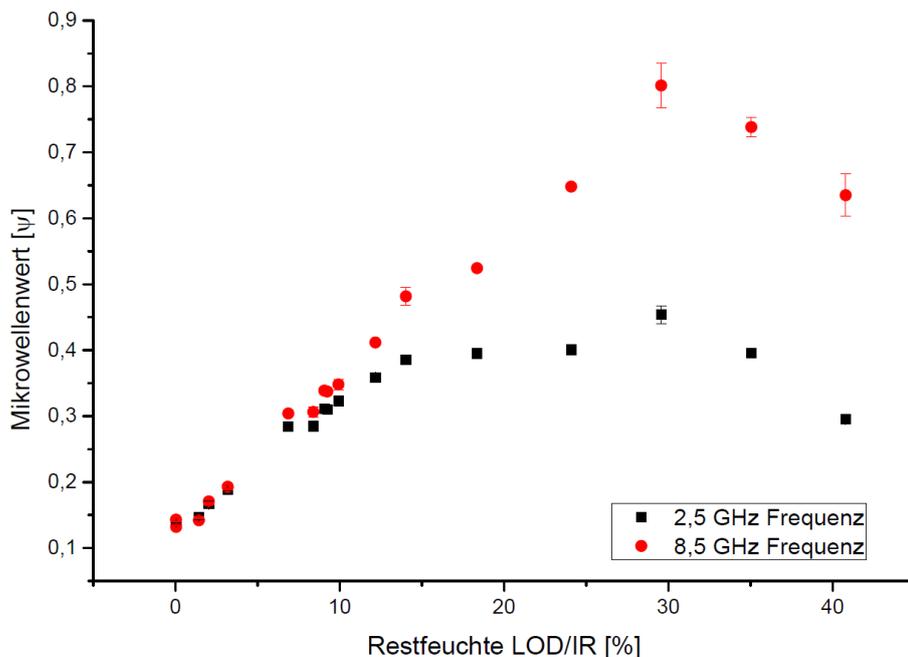
Im Rahmen des vorliegenden Projektes wurden weitere off-line-Messungen mit vor-konditionierten Pulvern unterschiedlicher Feuchten und – nach Einbau in den Wirbelschichtgranulator GPCG1 (Fa. Glatt) – auch in-line-Messungen durchgeführt. Die hohe Frequenz (HF) ermöglicht in der Tat eine Erweiterung des Messbereichs. Mit der hohen Messfrequenz kann beispielsweise die relative Feuchte von Granulaten aus Mikrokristalliner Cellulose (MCC) und Lactose-Monohydrat bis zu einer Feuchte bis zu 11 % anstelle von ca. 8 % zuverlässig bestimmt werden (Abb. 8).



**Abb. 8: Off-line Feuchtemessungen von Granulaten aus 70% Mikrokristalliner Cellulose und 30% Lactose-Monohydrat mit zwei Mikrowellenresonanzfrequenzen in Relation zum Trocknungsverlust, mittels IR-Waage bestimmt (LOD/IR).**

Bei Feuchten über 11 % (hohe Frequenz) oder 8 % (niedrige Frequenz) wird ein Maximum in der Korrelation mit dem LOD/IR erreicht. Anschließend ergibt sich eine fallende Kurve. Bei unbekanntem Vergleichswert ist es somit unmöglich, oberhalb dieser Grenzwerte aus dem gemessenen Mikrowellenwert auf die Produktfeuchte zu schließen.

Die Grenzwerte der zuverlässigen Feuchtebestimmung sind materialabhängig. So zeigt beispielsweise die Kurve der Relation von Mikrowellenmesswert zu LOD/IR bei dem pharmazeutischen Hilfsstoff Maisstärke unter denselben Bedingungen einen ähnlichen Verlauf (Abb. 9), aber die ermittelten Grenzwerte betragen 25 % (hohe Frequenz) und 15 % (niedrige Frequenz).



**Abb. 9: Off-line Feuchtemessungen von vorkonditionierter Maisstärke mit zwei Mikrowellenresonanzfrequenzen in Relation zum Trocknungsverlust, mittels IR-Waage bestimmt (LOD/IR).**

Durch die Materialabhängigkeit des zuverlässigen Messbereichs ist zu erklären, dass in der Literatur selbst bei übereinstimmender Verwendung der Resonanzfrequenz von 2,5 GHz unterschiedliche Grenzwerte angegeben werden, z.B. bis zu 7,5 % bei Buschmüller et al. [12, 13], bis zu 10 % bei Kollar et al. [14]. Durch die Kurvenform mit einem Maximum kann der Mikrowellenwert irrtümlich zu einer vollkommen falschen Prognose der Produktfeuchte führen; so ist beispielsweise dem Mikrowellenwert von 3,5 bei 2,5 GHz in Abb. 8 einer relative Feuchte von entweder 7,3 % oder von 15 % zuzuordnen.

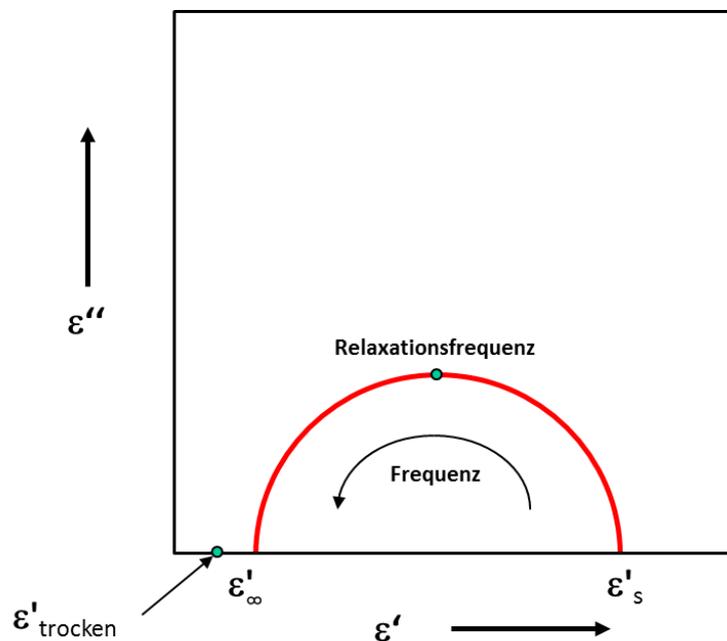
Diese Unsicherheit ist für den routinemäßigen Einsatz des Sensors in der pharmazeutischen Industrie auf keinen Fall akzeptabel. In Industriebereichen, in denen die Mikrowellenresonanzsensoren der 1. Generation bereits eingesetzt werden, wie z. B. in der Papier-, Holz- und Tabakindustrie, sind die materialabhängigen Grenzwerte der Messung entweder deutlich höher oder die üblicherweise auftretenden Feuchten liegen unterhalb dieser Grenzwerte. Außerdem zeigen die in diesen Industriebereichen zu messenden Materialien häufig sehr ähnliche dielektrische Eigenschaften. Für die praktische Verwendung des Mikrowellenresonanzsensors in der pharmazeutischen Industrie ist es aber notwendig, die Produktfeuchte für alle verwendeten Pulver- und Granulatmaterialien zuverlässig bestimmen zu können. Wenn die Produktfeuchte nicht nur zur Endpunktsbestimmung im Trocknungsprozess, sondern im gesamten Granulationsverlauf gemessen werden soll, treten häufig Produktfeuchten im Bereich der Grenzwerte auf, so dass die bisherigen Sensoren für diesen Einsatz nicht geeignet sind. In der 2. Sensorgeneration wurde versucht, durch die Verwendung einer weiteren, hochfrequenten Mikrowellenfrequenz den Messbereich auf noch höhere Feuchten auszudehnen. Neben der direkten Erweiterung des Messbereichs durch die zweite Frequenz konnten wir durch die Verwendung mathematischer Modelle, wie z.B. Linearkombination der beiden Mikrowellenwerte beider Frequenzen, die fehlerhafte Prognose der Feuchtwerte vermeiden und somit den Messbereich noch einmal signifikant erweitern [14].

Die physikalischen Gesetzmäßigkeiten, die dem Kurvenverlauf und den ermittelten Grenzwerten pharmazeutisch verwendeter Güter zugrunde liegen, konnten im Rahmen des vorliegenden Projektes erstmals durch Modelluntersuchungen mit unterschiedlichen pharmazeutischen Hilfsstoffen und unter Verwendung von mehreren Mikrowellenresonanzfrequenzen erklärt werden.

Die der Messung zugrundeliegende relative Dielektrizitätskonstante  $\epsilon^*$  setzt sich aus einem Real-Teil  $\epsilon'$  und einem Imaginär-Teil ( $\epsilon''$ ) zusammen, j bezeichnet die imaginäre Einheit:

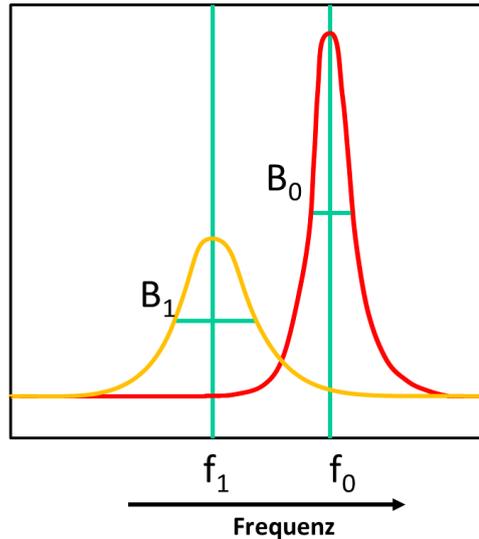
$$\epsilon^* = \epsilon' - j^* \epsilon'' \quad \text{(Gleichung 1)}$$

In dem sogenannten Cole-Cole-Diagramm wird der Zusammenhang zwischen dem Real- und Imaginärteil der effektiven Dielektrizitätskonstante in Abhängigkeit von dem Wassergehalt im Produkt über der Frequenz der Mikrowelle dargestellt (Abb. 10). Das trockene Material hat nahezu eine frequenzunabhängige Permittivität (grüner Punkt). Nach Befeuchtung ergibt sich ein Kreisbogen, dessen Radius mit zunehmender Dichte und Feuchte ansteigt (rot). Rechts bei  $\epsilon'_s$  ist auf der roten Kurve die Frequenz null. Sie steigt dann nach links über das Maximum von  $\epsilon''$  bei der Relaxationsfrequenz bis zu unendlich hohen Frequenzen an; die gedachte Frequenzskalierung auf dem Kreisbogen ist also nichtlinear.



**Abb. 10: Cole-Cole-Diagramm für ein trockenes und ein wasserhaltiges Produkt.**

Durch die Beladung des Mikrowellenresonanzsensors mit diesem wasserhaltigen Gut werden die Amplitude der Resonanzkurve gedämpft, ihre Bandbreite (z.B. 3 dB-Bandbreite) verbreitert ( $B_0 \rightarrow B_1$ ) und die Resonanzfrequenz reduziert ( $f_0 \rightarrow f_1$ ), Abb. 11.



**Abb. 11: Änderung der Mikrowelleneigenschaften bei Beladung des Sensors mit feuchtem Material.**

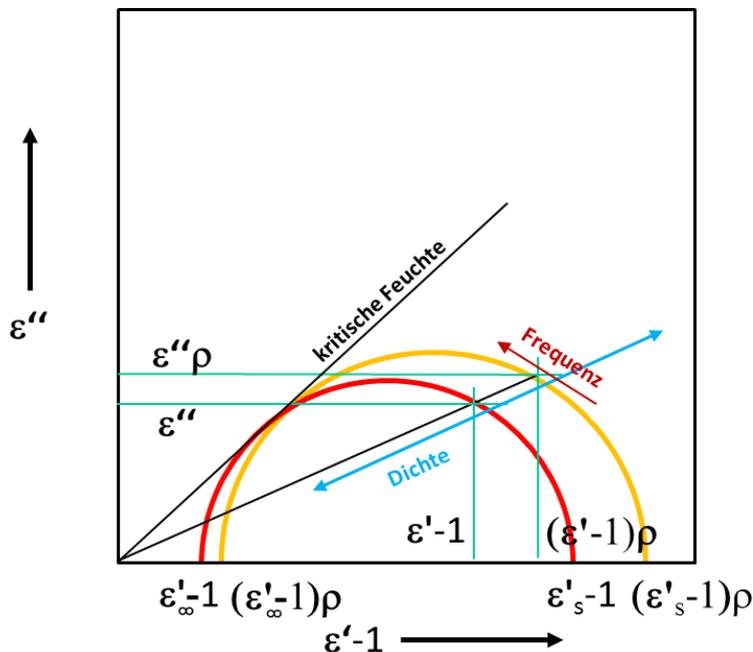
Der Realteil  $\epsilon'$  ist dabei im Wesentlichen für die Verschiebung der Resonanzfrequenz verantwortlich, während  $\epsilon''$  die Dämpfung und Resonanzkurvenverbreiterung bewirkt. Sowohl Resonanzfrequenzverminderung als auch Bandbreitenvergrößerung hängen als eigenständige Messwerte von Feuchtegrad und Dichte des Materials ab. Das ist leicht plausibel zu machen, wenn man sich vorstellt, dass die die Änderungen verursachenden Wassermoleküle an das Trägermaterial gebunden sind. Bei einer höheren Gesamtdichte kommen also mit mehr Trägermaterial auch mehr Wassermoleküle in das betrachtete Volumen.

Da die Dichteabhängigkeiten der Bandbreitenvergrößerung als auch die der Resonanzfrequenzverminderung praktisch gleichen funktionalen Abhängigkeiten folgen, kann ein für die Feuchtemessung relevanter Mikrowellenwert  $M(\Psi)$  errechnet werden (Gleichung 2), der von dem Sensor als Messwert der dichteunabhängigen Feuchte ausgegeben wird [20, 21]:

$$M(\Psi) = \frac{B_1 - B_0}{f_0 - f_1} = \frac{\Delta B / f_0}{\Delta f / f_0} \quad (\text{Gleichung 2})$$

Als Vergleich dienen hierbei Resonanzfrequenz und Bandbreite des leeren Resonators (Index 0). Messwert ist also das Verhältnis der effektiven Permittivität  $\epsilon''$ , die sich proportional zur Bandbreitenvergrößerung verhält, zum effektiven Wert von  $\epsilon'-1$ , der die Resonanzfrequenzverminderung verursacht. Dies ist durch die Steigung

einer Geraden repräsentiert, die in Abb. 12 dargestellt ist. Hier stellen der rote und der gelbe Kreis den Cole-Cole-Verlauf ein und desselben Materials dar, wobei im Fall der gelben Kurve die Dichte  $\rho$  erhöht ist; dadurch wachsen gegenüber dem roten Fall sowohl  $\varepsilon'-1$  als auch  $\varepsilon''$  um den Faktor  $\rho$  an. Man erkennt, dass die Kreisbögen jeweils zweifach geschnitten werden. Ein erster Schnittpunkt ergibt sich bei einer niedrigen, ein zweiter bei einer höheren Frequenz. Mit einer monofrequenten Messung ist daher nur dann eine eindeutige Messung der Feuchte möglich, wenn man weiß, auf welchem Bereich des Kreisbogens man misst. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn man ein trockenes Material (siehe Permittivität von Abb. 10) in seiner Feuchte erhöht. Die Steigung der Geraden kann aber nur ansteigen, bis sie tangential am Kreisbogen verläuft. Dies ist für eine gewisse Kombination von gewähltem Rohmaterial, Dichte, Feuchte und Betriebsfrequenz des Resonators der Fall. In dem mit "kritische Feuchte" bezeichneten Bereich ist die Produktfeuchte des Materials trotz Frequenz-, Amplituden- und Bandbreitenverschiebung über einen breiten Bereich nicht mehr mit Sicherheit anzugeben, da die gleiche Steigung über weite Frequenz- und Feuchtebereiche herrscht (Abb. 12).

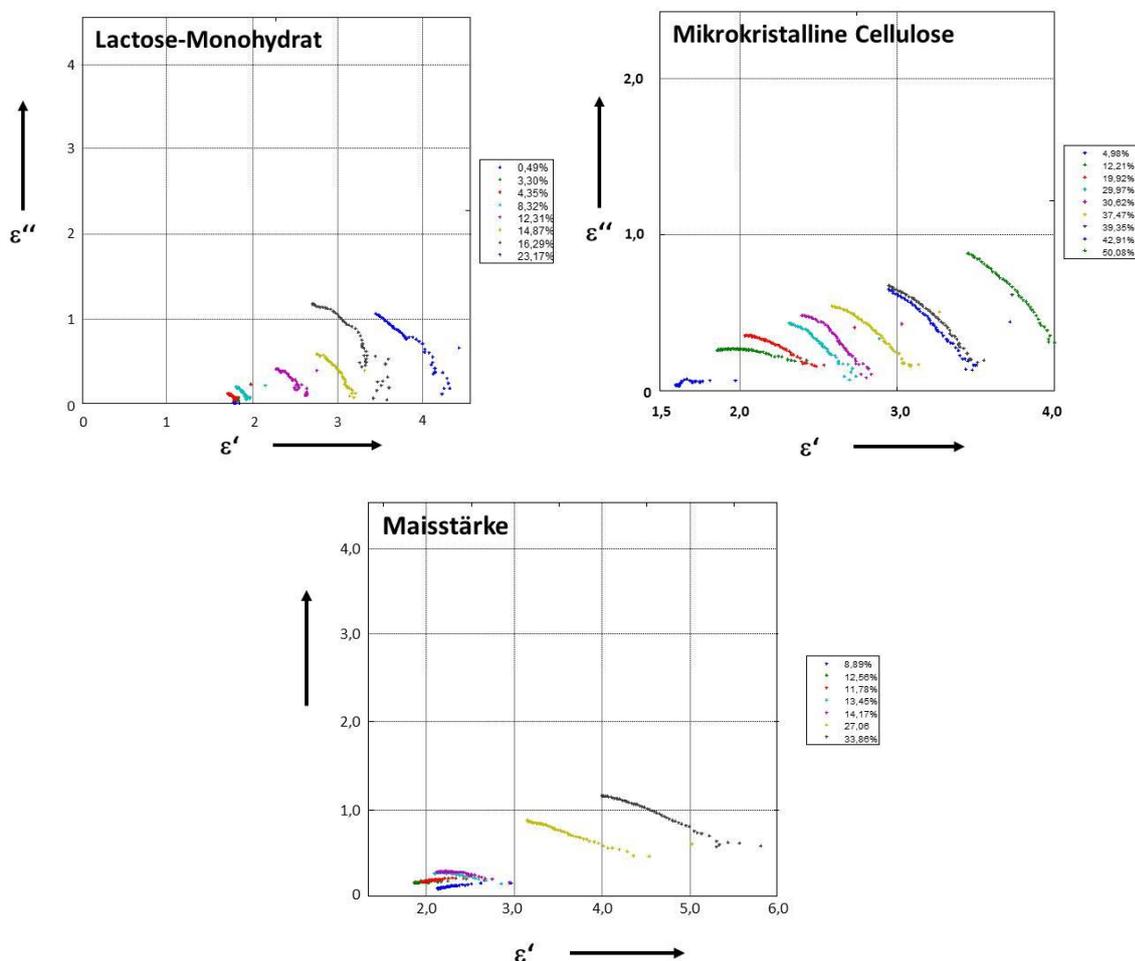


**Abb. 12: Cole-Cole-Diagramm für die Frequenzverschiebung bei Beladung des Sensors mit feuchtem Material definierter Dichte.**

Aus Abb. 12 lässt sich erkennen, dass nur bei Verwendung mindestens zwei deutlich unterschiedlicher Resonanzfrequenzen in dem Bereich kritischer Feuchten

unabhängig von der Materialdichte gemessen werden kann. Da man aber vorher nicht mit Sicherheit weiß, welche Materialien über welche Feuchtebereiche gemessen werden sollen, empfiehlt es sich, die Messhardware flexibel zu gestalten.

Aus diesem Grund wurde eine Messapparatur entwickelt und aufgebaut, die mit Mikrowellen unterschiedlicher Frequenzen arbeitet. Zur optimalen Gestaltung wurden die dielektrischen Eigenschaften der pharmazeutischen Hilfsstoffe Lactose-Monohydrat, Maisstärke und Mikrokrystalline Cellulose, die in Granulaten sehr häufig enthalten sind, untersucht. Hiermit sollten die notwendigen Eigenschaften und Messgrenzen des Sensors ermittelt werden. Wie in Abb. 13 zu sehen ist, bestimmt das Material im Bereich des Mikrowellenresonanzsensors ganz wesentlich die Kurvenverläufe im Cole-Cole-Diagramm.



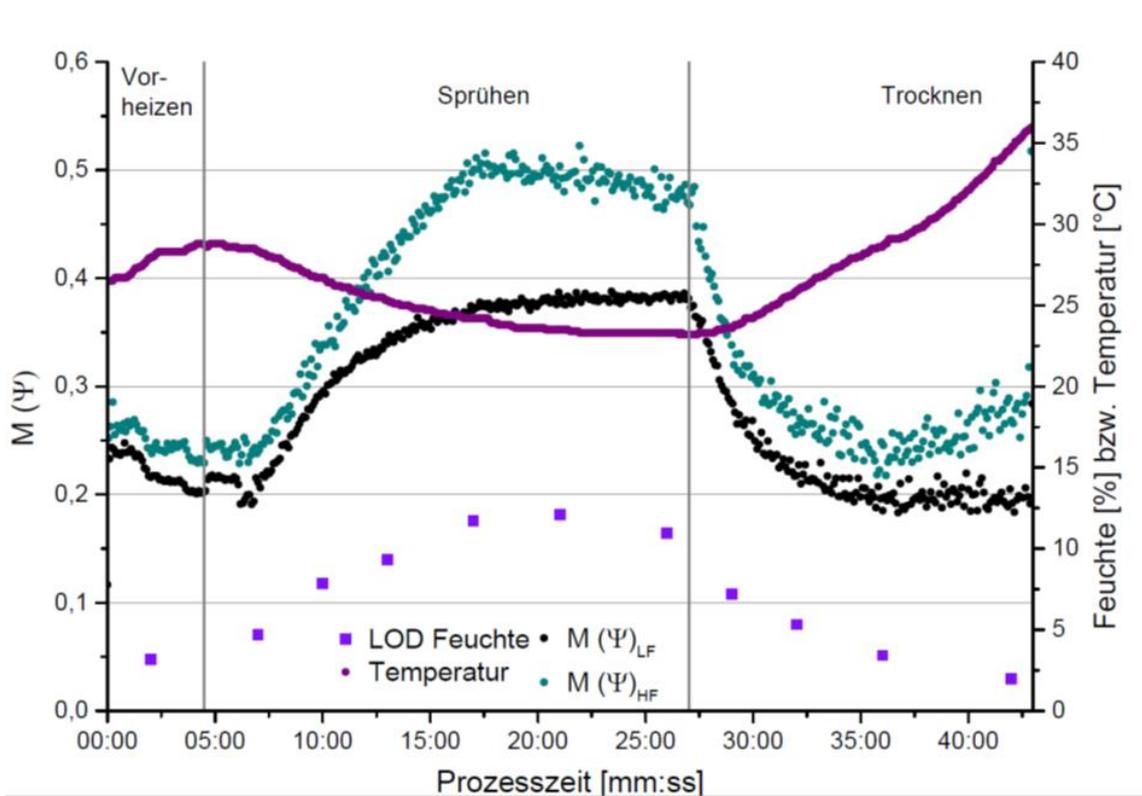
**Abb. 13: Cole-Cole-Diagramm für pharmazeutische Granulierhilfsstoffe bei unterschiedlichen Feuchten.**

**Frequenzbereich: 100 MHz - 18 GHz, Permittivität bezogen auf 1 g / cm<sup>3</sup>.**

Aufbauend auf diese Erkenntnisse über die Permittivitäten unterschiedlicher pharmazeutischer Hilfsstoffe und ihrer Abhängigkeit von Dichte und Feuchte, wurde

im Rahmen des vorliegenden Projektes eine Messapparatur entwickelt und aufgebaut, die Mikrowellen unterschiedlicher Frequenzen in Ringresonatoren erzeugt. Hierdurch ist es nun möglich, pharmazeutische Materialien bei noch höheren Frequenzen zu untersuchen, als mit den früher entwickelten Sensoren der 1. und 2. Generation. Allerdings treten ohne Anpassung der Messelektronik bei Mehrfrequenzbetrieb und höheren Frequenzen als den ursprünglich verwendeten 2,5 GHz weitere Probleme auf. Diese haben mit dem erforderlichen Dynamikbereich der Messungen und mit der Reproduktion der Messdaten zu tun. Wegen der mit der Feuchte zunehmenden Dämpfung der Messwerte bei gleichzeitig erforderlicher extrem hoher Messgenauigkeit der Amplitudenwerte, aus denen Resonanzfrequenz und Bandbreite bestimmt werden, muss die Systemverstärkung über eingebaute Abschwächer in Analogtechnik nachgestellt werden (Dynamikkompression). Dabei stellt sich heraus, dass konventionell käufliche Abschwächer beim Umschalten zufällige Offsetfehler verursachen. Ähnliche Probleme treten auch bei verwendeten Halbleiterdetektoren auf. Daher sind Messwerte bei unterschiedlichen Verstärkungen, aber auch bei Umschaltung des Frequenzbereiches, nicht ohne weiteres vergleichbar und es kann bei häufiger Umschaltung zu Messfehlern kommen. Dies erklärt z.B. die zuvor beobachteten, unerklärlichen Streuungen der Messwerte vorheriger in-line-Untersuchungen mit Sensoren der 2. Generation, die bei der 8,5 GHz- Resonanzwelle gelegentlich und nicht reproduzierbar in einigen Versuchen auftraten.

Ein typisches Beispiel für dieses Verhalten des Sensors ist in Abb. 14 gezeigt. Man erkennt den typischen Granulationsverlauf in dem Wirbelschichtgerät GPCG1 der Fa. Glatt mit Vorheiz-, Sprüh- und Trocknungsphase. Durch das Aufsprühen der Granulationsflüssigkeit (10%ige Povidon-Lösung) erhöht sich zunächst die Produktfeuchte in dem zu granulierenden Gut, um dann über einen längeren Zeitraum stabil zu bleiben. In dieser angestrebten Phase des Gleichgewichts aus zugegebener Feuchtigkeit der Granulationsflüssigkeit und der Verdampfung des Wassers durch die in den Behälter einströmende Zuluft werden kontinuierlich Granulatkörner aufgebaut, ohne das Granulat weiter zu befeuchten.



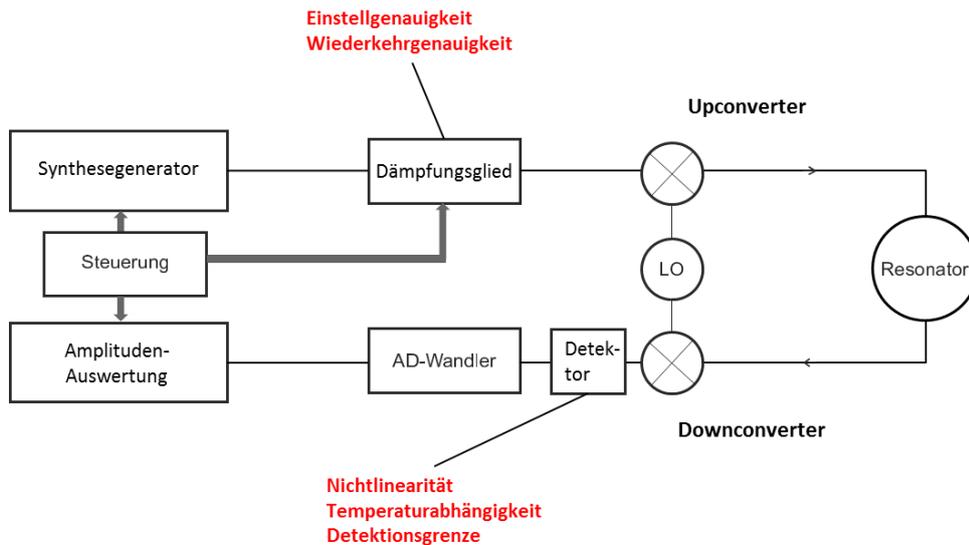
**Abb. 14: Exemplarische in-line-Feuchtemessung mit fehlerhaften Messsignalen im Hochfrequenzbereich, die mit dem Sensor der 2. Generation bei einem Granulat aus 70 % Kartoffelstärke, 30 % Lactose-Monohydrat und 10%iger Povidon-Lösung als Bindemittel erhalten wurden.**

Nach der eigentlichen Granulationsphase wird die Zugabe der Povidon-Lösung beendet und die feuchten Granulat Körner werden bis zum spezifizierten Wert der relativen Feuchte in der Wirbelschicht getrocknet. In Abb. 14 ist gut zu erkennen, dass die niederfrequente Resonanzfrequenz (2,5 GHz) ein stabiles Signal ergibt, das mit der parallel durch den Trocknungsverlust (LOD/IR) bestimmten Feuchte sehr gut korreliert werden kann. Zwar gelingt die Korrelation auch mit der höheren Frequenz (8,5 GHz), aber die Streuung der Messwerte ist deutlich höher als bei der niedrigeren Frequenz und mit schwankenden Produktfeuchten im Gut nicht zu erklären. Auch die scheinbar ansteigende Granulatfeuchte am Ende der Trocknungsphase ist nicht real und auf einen Fehler des Sensors oder der Messanordnung zurückzuführen. Durch die kontinuierliche Messung mit zwei Mikrowellenfrequenzen kann bewiesen werden, dass die Produktfeuchte nur wenig schwankt und den erwarteten Werten entspricht. Besonders nachteilig ist die hohe Variabilität und große Unzuverlässigkeit der Daten im Bereich der Nachtrocknung, die eine sichere Bestimmung der spezifizierten Endfeuchte unmöglich macht. Es wird vermutet, dass der beobachtete Anstieg des Hochfrequenz-Signals bei der Endtrocknung auf die Temperaturerhöhung auf der

Sensoroberfläche zurückzuführen ist. Die Kalibrierung des Sensors wird in leerem Zustand vorgenommen. Während der Endtrocknung verdunstet nur noch wenig Wasser aus den Granulatpartikeln, so dass die Verdunstungskälte des Wassers abnimmt. Ein Temperaturanstieg im Gut und auf der Sensoroberfläche ist die Folge, was einen ungenauen Messwert in Bezug auf die vorherige Kalibrierung bewirkt. Dies wirkt sich offenbar bei der hohen Mikrowellenfrequenz stärker aus und muss bei der zukünftigen Sensorentwicklung berücksichtigt werden. Die resultierende Endfeuchte eines Granulats ist aber für die anschließende Tablettierung eine der wichtigsten Eigenschaften und wird daher in den pharmazeutischen Prozessen oft als kritisches Qualitätsattribut eingestuft.

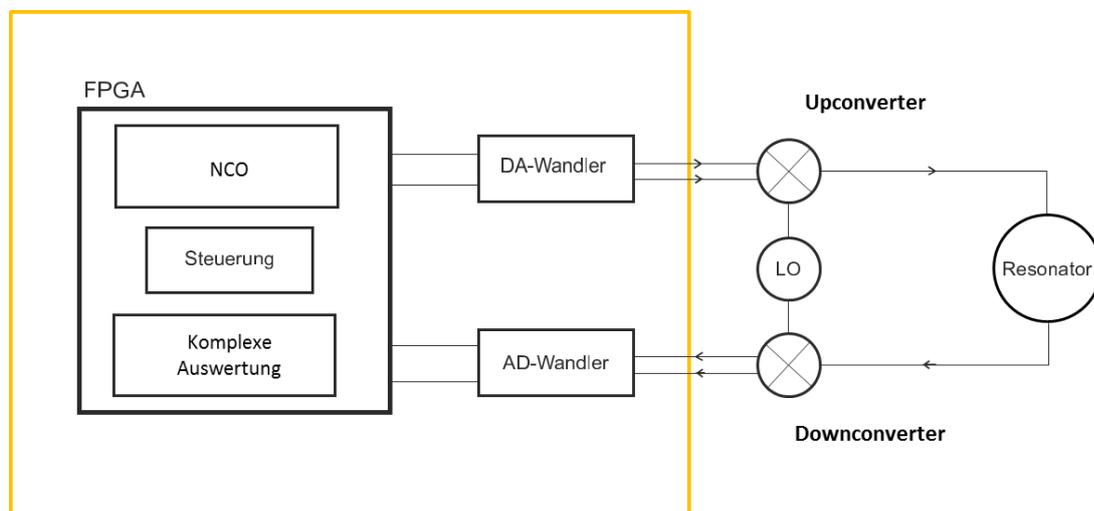
#### **4.3 Realisierung des Messsystems der 3. Generation**

Um für den zu entwickelnden Mehrfrequenzsensor (Sensor der 3. Generation) eine geringere Störanfälligkeit zu erreichen, wurden neue elektrische Schaltkonzepte entwickelt. Beim bisherigen elektrischen Systemaufbau wurde von einem Wellensynthese-Generator die Mikrowelle erzeugt, über ein analoges Dämpfungsglied und einen Verstärker auf den Resonator gegeben (Abb. 15). Die Einstellungen des Dämpfungsgliedes waren für die Reproduzierbarkeit der Messungen entscheidend. Bei Wechsel des Frequenzbereiches ist somit eine hohe Messunsicherheit durch ungenaue Feinjustierung möglich. Der verwendete Detektor zeigte einen Temperatureinfluss, weswegen die Sensoroberflächentemperatur stets gemessen und in die Datenauswertung einbezogen werden musste. Zudem arbeitete der analoge Detektor nicht linear und besaß eine frequenzabhängige Detektionsgrenze, was die Verwendung für Mehrfrequenzsensoren erschwerte.



**Abb. 15: Elektronischer Schaltplan der Sensoren aus den Generationen 1 und 2.**  
Rot: mögliche Ursachen fehlerhafter Messwerte.

Um die identifizierten Fehlerquellen zu vermeiden und Induktionseffekte weitgehend auszuschließen, wurden möglichst viele Bauteile mit digitaler Signalverarbeitung verwendet und in einem Field Programmable Gate Array (FPGA) vereinigt (Abb. 16).

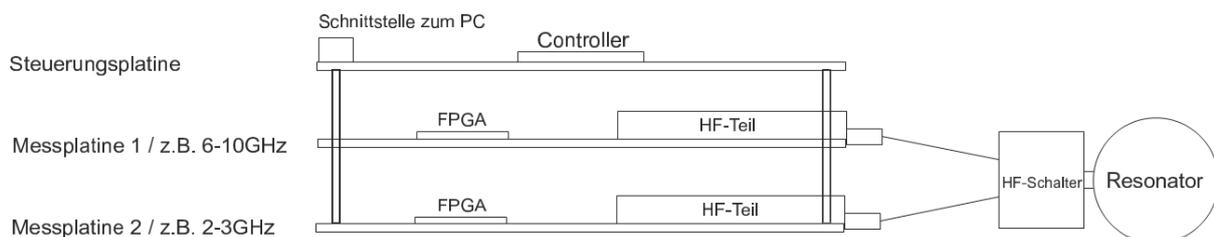


**Abb. 16: Neues elektronisches Schaltkonzept.**  
Orange: Digitale Signalerzeugung und Datenverarbeitung. FPGA = Field Programmable Gate Array; NCO: Numeric Controlled Oscillator, DA-Wandler: Digital-analog-Wandler, AD-Wandler: Analog-Digital-Wandler, LO: Local Oscillator.

Unter Verwendung eines Field Programmable Gate Arrays (FPGA) werden alle Funktionen außer den auf die Sensoren ausgegebenen Resonanzwellen digital erzeugt und verarbeitet. Mit Hilfe eines NCOs (Numeric Controlled Oscillator) und des nachgeschalteten DA-Wandlers (digital -> analog) wird die Welle erzeugt und auf den Ringresonator gegeben. Durch entsprechende Programmierung können somit leicht

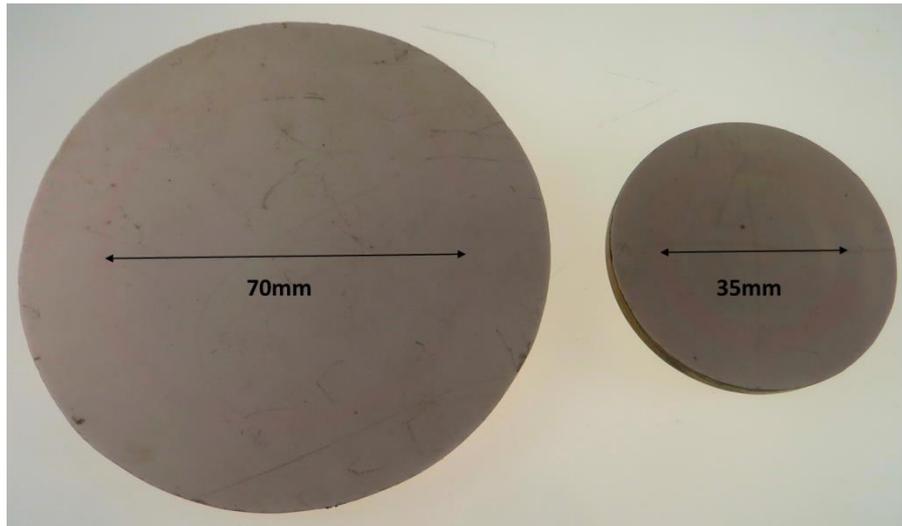
Wellen unterschiedlicher Frequenzen erzeugt, störungsfrei und nahezu verlustfrei auf den Sensor übertragen werden. Die resultierende, vom Produktgut am Sensor beeinflusste Welle wird digital zurückgewandelt und an das FPGA zurückgegeben, wo die komplexe Datenauswertung erfolgt.

Die Vorteile der neuen elektronischen Bauweise sind ein hoher Dynamikbereich (>70 dB), gute Linearität, hohe Stabilität, keine Drift der Signale und eine hohe Messgeschwindigkeit. Die Nachteile bestehen in der aufwändigeren Fertigung, komplexen Programmierung des FPGA und den damit verbundenen höheren Kosten (Faktor 2-3) sowie einer Wärmeentwicklung in der Elektronik, die zukünftig ggf. eine Kühlung der Gerätegruppe erforderlich machen wird. Zudem wird für die Entwicklung eines möglichst breiten Frequenzbereichs der Einsatz von zwei oder mehr FPGAs erforderlich (Abb. 17).



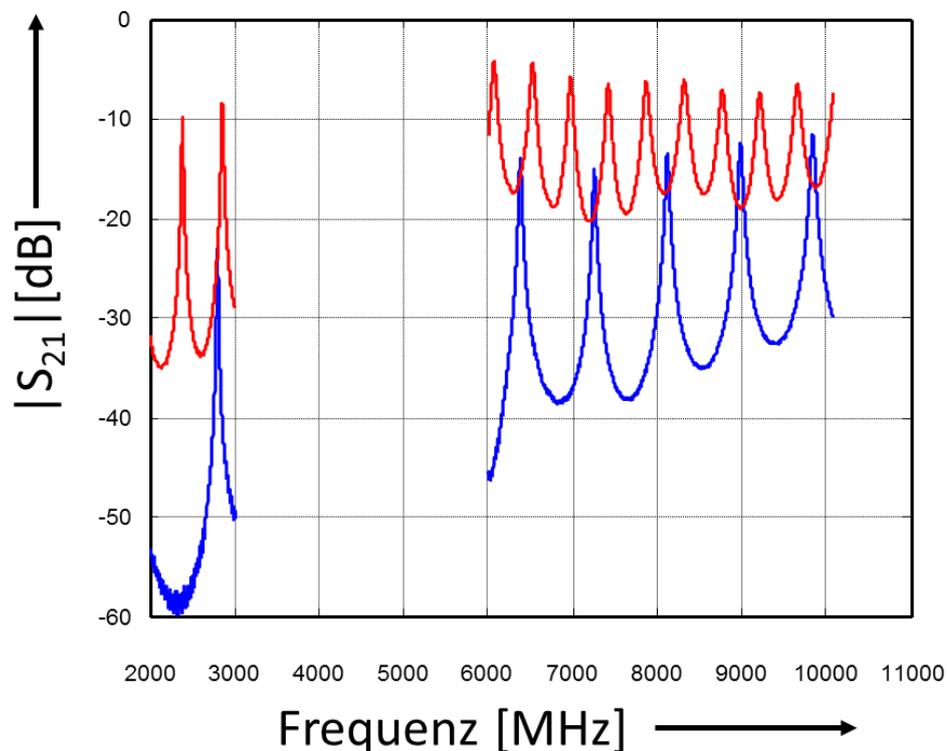
**Abb. 17: Bauplan für einen Breitbandfrequenzsensor.**

Für das neu entwickelte Konzept eines Sensor-Prototyps für eine breitbandige Messerfassung wurden Ringresonatoren mit unterschiedlichem Durchmesser (35 und 70 mm) aufgebaut und an die neu entwickelte Elektronik mit programmierten FPGAs angeschlossen. Es wurden zwei Messplatinen, eine für den Bereich von 2-3 GHz und die andere für den Bereich von 6-10 GHz, verwendet.



**Abb. 18: Experimentelle Ringresonatoren mit unterschiedlichem Durchmesser.**

Die Amplitudenverläufe in Abhängigkeit von der Mikrowellenfrequenz zeigen, dass die experimentellen Ringresonatoren prinzipiell geeignet sind, um mit Resonanzschwingungen unterschiedlicher Frequenz eine zuverlässige Feuchtemessung der pharmazeutischen Hilfsstoffe vorzunehmen (Abb. 19).



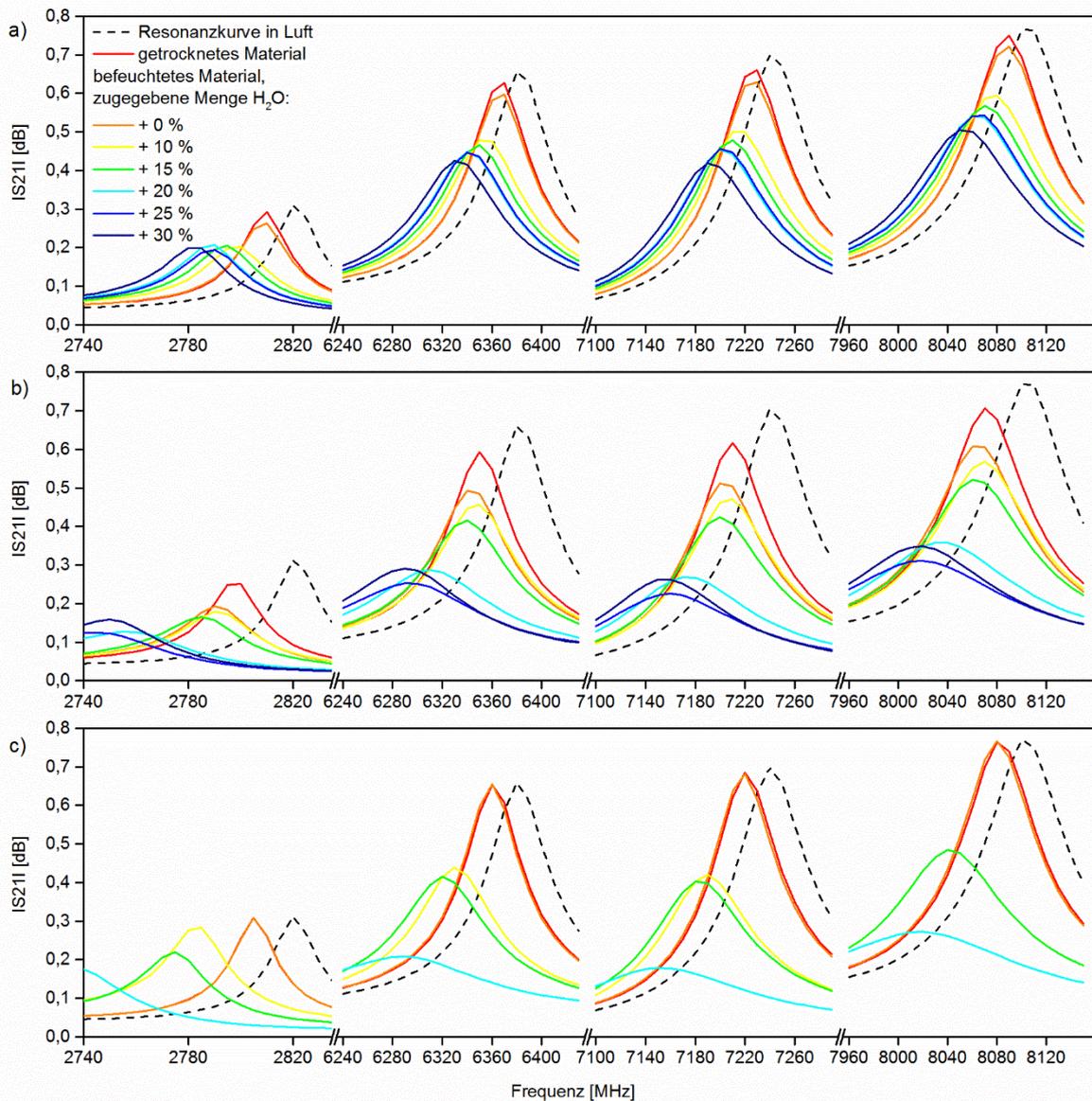
**Abb. 19: Amplitudenverläufe in Abhängigkeit von der Frequenz und des Resonators (blau: 35 mm, rot: 70 mm Durchmesser). Eine Platine für 2-3 GHz, andere Platine für 6-10 GHz.**

Es ergibt sich eine Vielzahl von geeigneten Frequenzen, die robuste und reproduzierbare Resonanzsignale zeigen. Die Feuchten pharmazeutischer Granulate lassen sich somit schnell und zuverlässig bestimmen.

#### **4.4 Off-line Messungen mit Sensoren der 3. Generation**

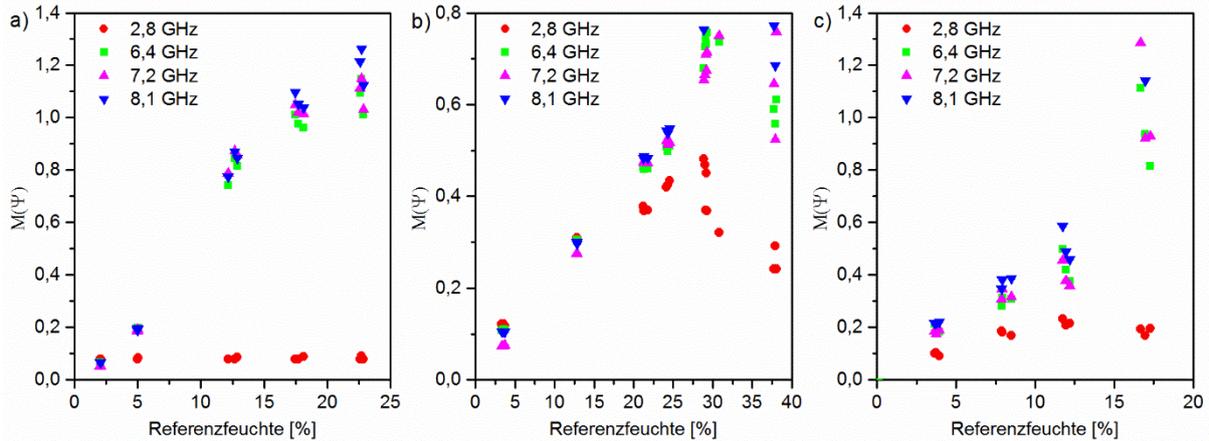
In einem ersten Schritt zur Messung pharmazeutischer Granulate wurden die bereits diskutierten Unterschiede der verschiedenen Resonanzfrequenzen außerhalb von Granulationsgeräten mittels kontrolliert befeuchteter Hilfsstoffe und Granulate untersucht. Hierzu wurden getrocknete, unbehandelte und in einem V-Mischer angefeuchtete Muster auf dem Sensorkopf platziert.

Die Untersuchungen wurden zunächst an den pharmazeutischen Hilfsstoffen mikrokristalliner Cellulose, Maisstärke und Lactose-Monohydrat durchgeführt, deren dielektrischen Eigenschaften bereits in Kiel untersucht wurden. Um weitere Rückschlüsse aus den Materialeigenschaften zu ziehen, erfolgte die Auswertung der Sensordaten in zwei Stufen mit verschiedenen Matlab®-Skripten. Die mit dem ersten Skript aufgenommenen Resonanzkurven der Materialien bei verschiedenen Feuchten sind in Abb. 20 ersichtlich. Es ist in allen drei Fällen zu erkennen, dass die mit der niedrigen Resonanzfrequenz aufgenommenen Kurven bei höheren Feuchten in eine Sättigung laufen. Speziell an den MCC-Mustern (a) ist ersichtlich, dass im Fall der 2,8 GHz Resonanzfrequenz noch ein minimale Resonanzverschiebung und eine leichte Dämpfung zwischen getrockneter MCC (rote Kurve) und MCC, die bei normalen Raumbedingungen gelagert wurde (orange Kurve) aufgenommen werden kann, während für die Kurven der angefeuchteten MCC-Muster (gelbe bis dunkelblaue Kurve) nur noch eine Resonanzverschiebung aber keine sichtbare Dämpfung mehr registriert wird. Auch im Fall von Maisstärke (b) ergeben die stark befeuchteten Proben (blaue Kurven, +20 bis +30 % H<sub>2</sub>O) nicht die erwarteten Veränderungen hin zu niedrigeren Resonanzfrequenzen und gedämpften Kurven. Lediglich für Lactose-Monohydrat (c) kann mit der niedrigen Resonanzfrequenz eine Resonanzfrequenzverminderung und Dämpfung der Kurve bis zur höchsten getesteten Feuchte beobachtet werden. Diese liegt jedoch nur bei 20 %, da weitere Muster nicht mehr herstellbar waren. Für alle drei getesteten Hilfsstoffe können im Falle der höheren Resonanzfrequenzen noch über einen weiteren Feuchtebereich Veränderungen beobachtet werden.



**Abb. 20: Bandbreiten- und Resonanzfrequenzänderungen von a) Mikrokristalliner Cellulose, b) Maisstärke und c) Lactose-Monohydrat bei verschiedenen Materialfeuchten. (modifiziert aus [16])**

Die Beobachtungen erklären das nichtlineare Verhalten und stagnierende bzw. nicht eindeutige Mikrowellenwerte  $M(\Psi)$  von Sensoren der ersten Generation. Bei Betrachtung der aus den mit einem weiteren Matlab<sup>®</sup>-Skript erhaltenen Resonanz- und Bandbreitenänderungen bzw. der daraus errechneten Mikrowellenwerte  $M(\Psi)$  werden die stationären Messungen mit dem Sensor der 2. Generation (vgl. Kapitel 4.2) auch für weitere Resonanzfrequenzen bestätigt.

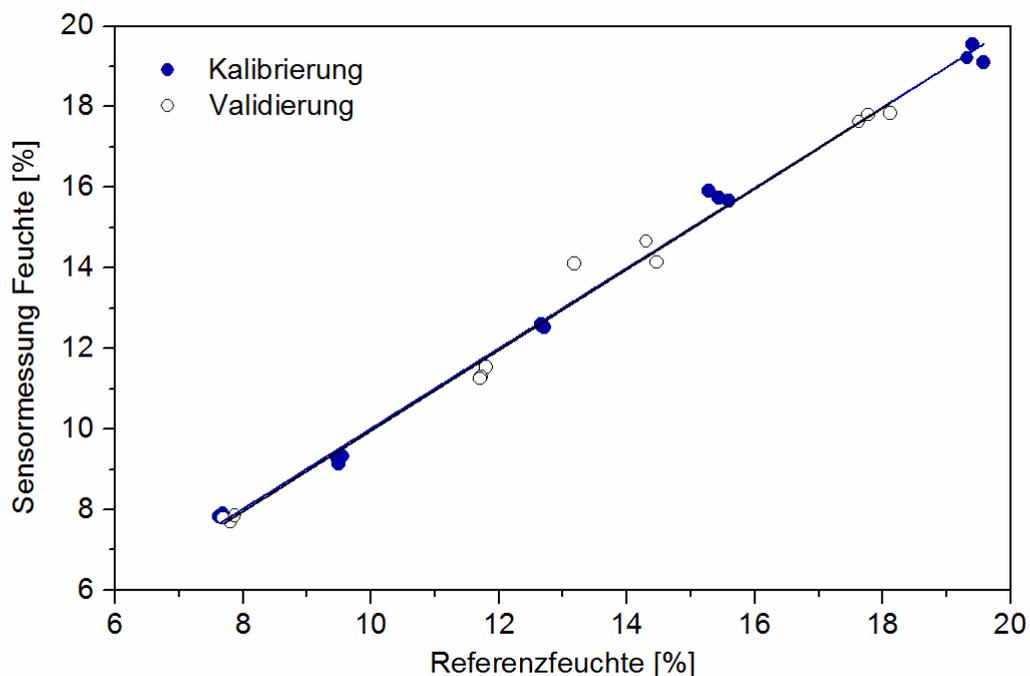


**Abb. 21: Mikrowellenwerte von a) Mikrokristalliner Cellulose, b) Maisstärke und c) Lactose-Monohydrat bei verschiedenen Materialfeuchten. (modifiziert aus [16])**

Abb. 21 zeigt die aus den Resonanzkurven errechneten Mikrowellenwerte  $M(\Psi)$ . Insbesondere bei MCC ist erkenntlich, dass  $M(\Psi)$  der 2,8 GHz Resonanzfrequenz mit steigender Referenzfeuchte nicht weiter ansteigt. Im Fall von Maisstärke und Lactose-Monohydrat steigt  $M(\Psi)$  zwar bis in einen höheren Feuchtebereich mit an, der Zusammenhang zur Referenzfeuchte wird dabei aber früh nichtlinear, bevor eine Feuchte erreicht wird, bei der  $M(\Psi)$  nicht mehr steigt oder sogar abfällt (ca. 30 % bei Maisstärke, 17 % bei Lactose-Monohydrat). Bei höheren Frequenzen (6,4, 7,2 und 8,1 GHz) steigt  $M(\Psi)$  für alle drei Materialien mit steigender Referenzfeuchte weiter linear an. Ab einer bestimmten, materialabhängigen Feuchte werden Abweichungen vom linearen Verhalten beobachtet. Diese können zuerst für die 6,4 GHz Resonanzfrequenz, dann für die 7,2 GHz und schließlich für die 8,1 GHz Resonanzfrequenz beobachtet werden. Während bei MCC und Lactose-Monohydrat nur Abweichungen vom linearen Verhalten beobachtet werden, sind in den vorliegenden Messungen bei Maisstärke bereits Feuchtebereiche erreicht worden, bei dem auch die Mikrowellenwerte  $M(\Psi)$  der höheren Resonanzfrequenzen wieder abfallen (b, ca. 37 %). Auch hier übersteigt der Bereich die typischen in einer Granulation auftretenden Materialfeuchten. Bei höherer Resonanzfrequenz ist der Mikrowellensensor dementsprechend über einen breiteren Feuchtebereich fähig, verlässliche Feuchtwerte zu liefern.

Um die Eignung des Sensorsystems für in-line Feuchtebestimmungen schon off-line abschätzen und demonstrieren zu können, wurden fertige Granulate aus einer 60:40

MCC-Maisstärke-Mischung, die mit Povidon-Lösung granuliert wurde, so befeuchtet, dass Proben mit fünf verschiedenen Materialfeuchten entstanden sind. Anhand dieser Proben wurde eine Kalibrierung des Messsystems vorgenommen. Anschließend wurde ein separates Set an Validierungsmustern hergestellt und anhand dieser und weiterer separater Muster die Punkte einer analytischen Methodenvalidierung nach ICH Guideline Q2 [15] abgearbeitet. Um die Referenzfeuchten möglichst genau zu bestimmen und keine Messfehler der Referenzmethode in die Auswertung zu übertragen, wurden die Feuchten der Kalibrierungs- und Validierungsmuster mit der zeitaufwendigeren Karl Fischer-Titration bestimmt. Im Rahmen der Validierung wurden Richtigkeit, Präzision, Reproduzierbarkeit, Spezifität, Linearität, Range und Robustheit untersucht. Die Resultate der einzelnen Untersuchungen werden im Folgenden beschrieben, die zugehörigen Messwerte können den Tabellen der angehängten Veröffentlichung [16] entnommen werden.



**Abb. 22: Übereinstimmung der per Sensormessung vorhergesagten und gemessenen Referenzfeuchten während Kalibrierung und Validierung. (modifiziert aus [16])**

Während die Spezifität nur diskutiert werden konnte, da die in der Guideline vorgeschlagenen Untersuchungen nicht auf einen Mikrowellenresonanzsensor anwendbar sind, erfüllte das Messsystem die Anforderungen hinsichtlich Linearität, Range, Richtigkeit, Wiederhol- und Laborpräzision. Die gute Übereinstimmung der durch die Sensormessung vorhergesagten mit den durch Referenzverfahren gemessenen Feuchten wird in Abb. 22 ersichtlich. Lediglich bei der Untersuchung der Robustheit des Sensorsystems trat eine Abweichung von den zuvor festgelegten Akzeptanzkriterien auf. Die Wiederfindung zeigte einen Trend zu immer mehr erhöhten Werten während der sechs Messungen, wobei die Standardabweichung der Messwerte untereinander und das Konfidenzintervall den Anforderungen genügten. Letztendlich konnte die Abweichung dadurch erklärt werden, dass die Robustheit des Messsystems in einem Klimaraum bei 32°C Raumtemperatur und 37 % Luftfeuchte untersucht wurde. Die Proben, deren Referenzfeuchte später im Labor bestimmt wurde, verloren bereits während der Zeit im Klimaraum an Feuchte, bevor sie dicht verschlossen waren. Es ist daher davon auszugehen, dass die Mikrowellentechnik zuverlässigere Materialfeuchte-Werte liefert als die off-line bestimmten Feuchten der Referenzmethoden Karl-Fischer-Titration und Trocknungsverlust mittels IR-Waage. Da unter dem Begriff der Reproduzierbarkeit üblicherweise die Wiederholpräzision zwischen verschiedenen Laboratorien verstanden wird, konnte dieser Punkt mangels weiterer Prototypen in anderen Firmen nicht durchgeführt werden und kann erst zu einem Zeitpunkt untersucht werden, wenn zumindest Kleinserien des Sensorsystems erhältlich sind.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse eine Überlegenheit des Sensorsystems gegenüber denen der ersten Gerätegeneration mit nur einer Resonanzfrequenz. Obwohl Reproduzierbarkeitsmessungen nicht möglich waren und Probleme mit der Feuchtebestimmung der Proben während der Robustheitsmessung auftraten, wurde die Methode erfolgreich für den Einsatz in der pharmazeutischen Industrie getestet und verspricht gute Resultate sowohl bei off-line- als auch bei at-line-Messungen. Der untersuchte Feuchtebereich deckt alle typischerweise in einer Wirbelschichtgranulation auftretenden Produktfeuchten ab. Die mit multipler linearer Regression erstellte Kalibrierung lieferte verlässliche Ergebnisse, wobei diese Art der Kalibrierung viel benutzerfreundlicher als bei NIR-Sensorsystemen ist, die eine chemometrische Auswertung benötigen.

## 4.5 In-line Messungen mit Sensoren der 3. Generation

### 4.5.1 In-line Messungen GPCG1

Aufbauend auf den in 4.4 beschriebenen Messungen an Hilfsstoffkombination wurden erste In-line Messungen in einem Glatt GPCG1, einem Granulator im Labormaßstab des Projektpartners PHARBIL, durchgeführt. Die Einbauposition des Sensors befand sich auf halber Höhe zwischen der Siebbodenplatte und der Sprühdüse des Granulators (Abb. 23).

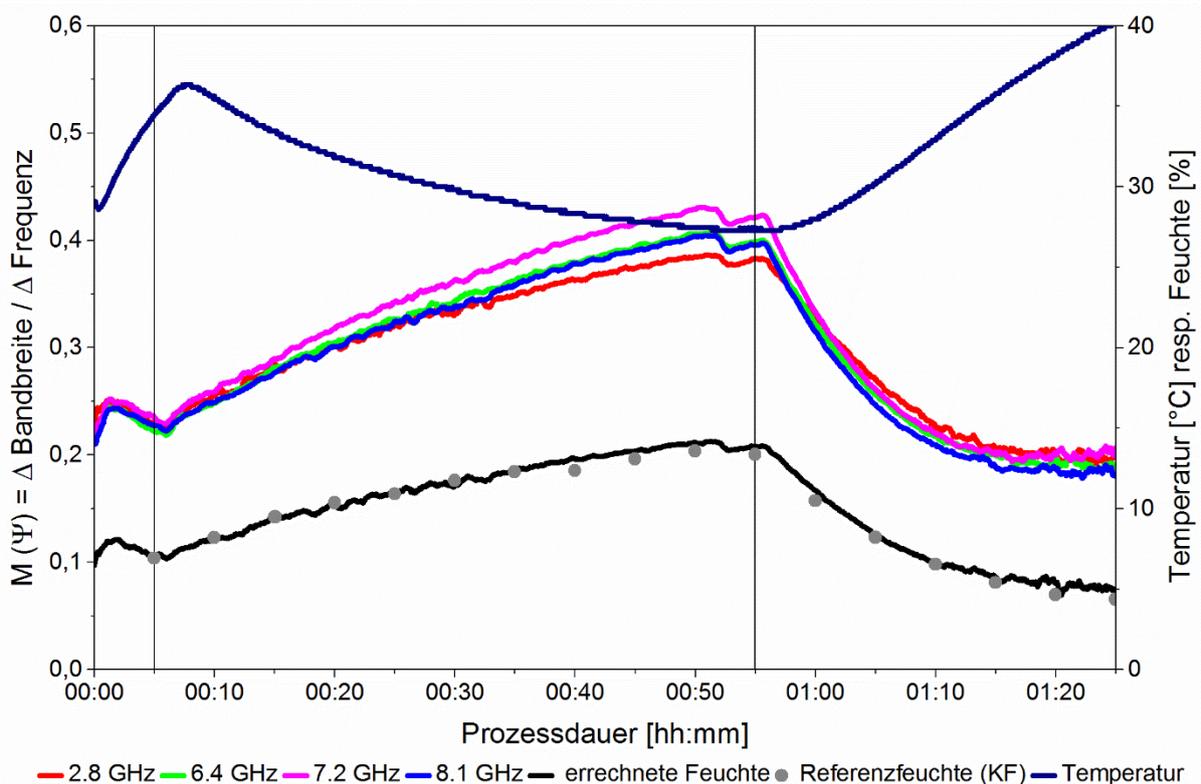


Abb. 23: Einbauposition des Sensors im GPCG1. (aus [22])

An dieser relativ hohen Position tritt während der Granulation kein konstanter Produktfluss, sondern eine chaotische Verwirbelung auf. Dadurch war es nötig, möglichst schnelle Messungen durchführen zu können. Dafür wurden pro Sweep der Resonanzkurve nur 20 Punkte auf der Kurve gemessen und in die gemessenen Werte mit Hilfe der Lorentzfunktion eine Kurve gefittet. An dieser konnten dann Bandbreite und Resonanzfrequenz bestimmt werden. Weiterhin erfordert der Einsatz der Sensor in der Wirbelschichtgranulation als Prozess mit sehr unterschiedlichen Prozesstemperaturen in den einzelnen Prozessphasen eine Temperaturkompensation. Diese ist nötig, da sich die thermische Ausdehnung des Sensors sonst auf die Messwerte auswirkt und kann eliminiert werden, indem eine Leermessung während des Aufheizens und abschließenden Abkühlens des Sensors aufgenommen wird. Da trotz beschleunigter Messungen stark schwankende Werte auftraten, wurde eine Mittelung der Messwerte nötig. Die Einflüsse von Mittelung und

Temperaturkompensation auf die gemessenen Feuchten werden in Abbildung 3 des im vertraulichen Anhang angehängten Manuskripts [22] deutlich. Die besten Modelcharakteristika konnten bei einer gleitenden Mittelung über 100 Messwerte erreicht werden. Für weitere in-line Messungen im GPCG1 wurde dementsprechend dieser Mittelungsbereich eingesetzt.

Bei der Anwendung an Granulationen stimmten die so gemessenen Werte über den kompletten Prozessverlauf mit mittleren quadratischen Abweichungen von 0,29 % in der Kalibrierung und 0,46 % bei der Validierungsmessung gut mit den Referenzmessungen überein (vgl. Figure 6 und Figure 7 im angehängten Manuskript [22]). Im Gegensatz zu vorherigen Sensorsystemen, konnten Produktfeuchten bis zu 14 % zuverlässig bestimmt werden. Weiterhin ermöglichte das erstellte Modell eine frühe Detektion von Prozessabweichungen. Während des Einsatzes im Labormaßstab konnte bereits ein Sprühfehler gegen Ende der Sprühphase einer Granulation (Abb. 24, ca. Min. 50) entdeckt werden.



**Abb. 24: Detektion eines abweichenden Prozessverlaufs mit Hilfe des Sensorsystems. (modifiziert aus [22])**

In diesem Fall wurde der abweichende Prozessverlauf anhand der Sensordaten vom Bediener innerhalb einer Minute erkannt, die Ursache gefunden und behoben. Somit konnte der Prozess weitergeführt und eine Fehlcharge vermieden werden. Mit einem

Sensorgerät der ersten Generation hätte zu dieser Phase der Granulation keine Aussage über die aktuelle Produktfeuchte im Behälter getroffen werden können, da das damit messbare Feuchtemaximum deutlich überschritten ist. Insbesondere in einem Großgerät hat diese Möglichkeit der Fehlerdetektion einen entscheidenden Nutzen, da jede Fehlcharge einen Verlust an Kosten durch Einsatzmaterial und Prozesszeit und die Entsorgung einer erheblichen Menge arzneistoffhaltigen Granulats bedeutet. Das Sensorsystem führt zusätzlich zu einem gesteigerten Prozessverständnis, sodass auch wenn keine Fehlchargen auftreten bzw. diese vermieden werden können, eine rationale Entwicklung und ein zügiges Scale-Up möglich sind.

Um den Einfluss des Arzneistoffs auf die Messungen zu untersuchen, wurde statt einer hormonhaltigen Formulierung, die nur eine so geringe Menge Arzneistoff enthält, dass diese alleine durch ihren geringen Anteil keine oder äußerst geringen Einfluss auf die Permittivität der Mischung haben kann, im GPCG 1.1 des Projektpartners HHU wirkstoffhaltiges Granulat mit Donepezil-Hydrochlorid produziert. Es zeigte sich, dass der Wirkstoff die Messung mit dem Sensorsystem nicht negativ beeinflusst. Aus diesen Untersuchungen kann geschlossen werden, dass auch niedriger dosierte Arzneistoffe keinen nennenswerten Auswirkungen auf die Messwerte haben werden. Anhand dieser Modellformulierung wurden verschiedene Prozessparameter und ihr Einfluss auf den Prozess sowie die Prozesszeit untersucht.

Exp Name	Run Order	Inlet air temperature	Spraying rate	Airflow	Heating Duration	Spraying Duration	Drying Duration	Process Duration	Spraying+Drying Duration	x10	x50	x90
N2	1	55	10	50	00:11:00	00:49:00	00:21:00	01:21:00	01:10:00	54.0	148.3	340.3
N4	2	55	14	50	00:11:45	00:33:15	00:24:00	01:09:00	00:57:15	52.9	151.0	356.3
N5	3	45	10	60	00:20:00	00:50:00	00:17:45	01:27:45	01:07:45	57.6	161.7	379.7
N1	4	45	10	50	00:15:00	00:50:00	00:21:45	01:26:45	01:11:45	53.2	149.3	348.0
N10	5	50	12	55	00:36:45	00:40:45	00:24:30	01:42:00	01:05:15	58.6	167.3	421.3
N7	6	45	14	60	00:14:30	00:33:30	00:27:00	01:15:00	01:00:30	53.9	159.7	435.0
N8	7	55	14	60	00:18:20	00:34:10	00:21:00	01:13:30	00:55:10	55.6	170.3	472.7
N11	8	50	12	55	00:09:15	00:40:30	00:20:15	01:10:00	01:00:45	54.9	159.0	379.7
N6	9	55	10	60	00:25:30	00:49:15	00:18:30	01:33:15	01:07:45	59.4	163.3	385.3
N3	10	45	14	50	00:11:15	00:34:15	00:30:00	01:15:30	01:04:15	55.8	152.0	358.3
N9	11	50	12	55	00:11:30	00:39:45	00:23:45	01:15:00	01:03:30	52.3	153.0	363.7

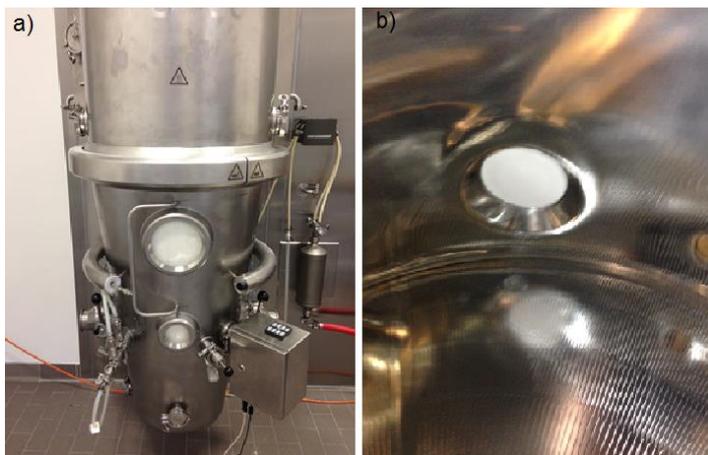
**Abb. 25: Resultierende Prozesszeiten und Partikelgrößenverteilungen einer Formulierung mit verschiedenen Prozessparametern.**

Zusätzlich zur Messung der Produktfeuchte während der Granulationen wurden im Anschluss die Partikelgrößenverteilungen der entstandenen Granulate mit Hilfe eines Laserdiffraktometers (Mastersizer 3000, Malvern, Westershire, UK) untersucht. So konnte gezeigt werden, welche Prozessverläufe bei kürzester Prozesszeit zu dem gewünschten Granulat führen. Während die Zeit des Vorheizens kaum beeinflusst werden kann bzw. von den Raumbedingungen abhängt, hängen Sprüh- und

Trocknungsdauer von den gewählten Prozessparametern ab. Im gezeigten Beispiel können die Prozessparameter so gewählt werden, dass für Sprüh- und Trocknungsphase statt knapp 68 Minuten nur 57 Minuten benötigt werden. Dies bedeutet eine Zeitreduktion dieser beiden Prozessphasen um 8 % und eine dementsprechende Energieeinsparung. Nun könnte bei einem Scale-Up ein möglichst ähnlicher Feuchteverlauf während des Prozesses angestrebt werden und damit ein wirtschaftlicher Prozess auch im Großmaßstab etabliert werden.

#### 4.5.2 In-line Messungen Bohle BFS 30

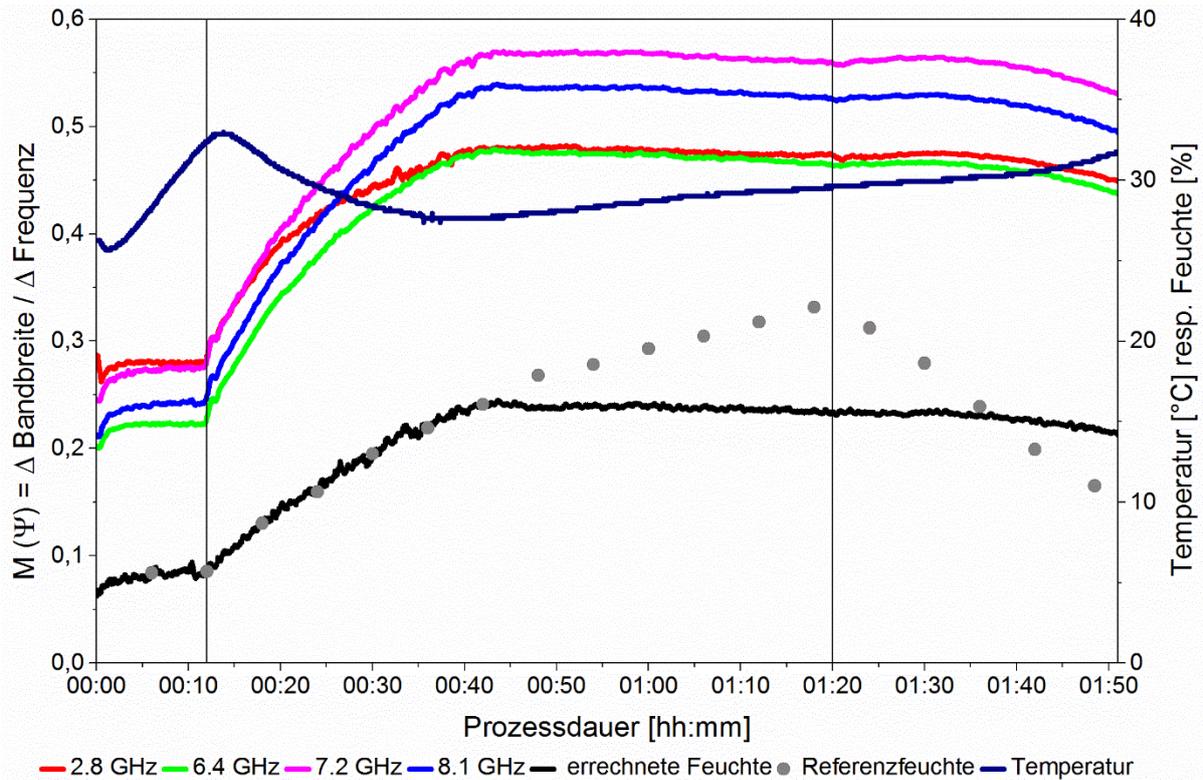
Parallel zu den Messungen im Labormaßstab wurde ein zweites Sensorsystem an der CAU fertiggestellt, welches bei dem Projektpartner BOHLE in einem weiteren Wirbelschichtgranulator für Messungen eingebaut wurde. Der dortige Granulator BFS 30 arbeitet mit dem Bottom-Tangential-Spray-Verfahren und ist für Chargengrößen von ca. 10-15 kg, die typischerweise während des Scale-Ups produziert werden, ausgelegt. Das heißt, dass das Gerät im Gegensatz zum vorher genutzten GPCG1 über zwei Düsen seitlich von unten statt von oben auf das Wirbelbett sprüht (Abb. 26) und die Chargengröße um den Faktor 10-15 erhöht ist. Da die Abmessungen des vorhandenen Ports kleiner als die des Ports im Glatt GPCG1 bei PHARBIL waren, wurde Gerät 2 mit leicht andere Abmessungen des Sensorkopfes (Durchmesser von 47,5 statt 55 mm) gebaut.



**Abb. 26: Außen- (a) und Innenansicht (b) des Bohle BFS 30 mit eingebautem Sensor.**

Während die Messungen generell zu vielversprechenden Ergebnissen führten, traten innerhalb der Prozesse immer wieder Abweichungen auf, bei denen die Messwerte ab einer bestimmten Stelle innerhalb des Granulationsverlaufs stagnierten obwohl die Referenzfeuchte weiter zunahm. Diese Stillstände konnten nicht durch Sensor-

Aussetzer erklärt werden, da die Werte zwar sehr ähnlich waren aber nicht komplett stillstanden. Ein extremes Beispiel für einen Projektverlauf mit Messaussetzern ist in Abb. 27 zu sehen. Hier sind bereits ab Minute 40 inmitten der Sprühphase keine plausiblen Sensorwerte zu sehen, während die Referenzfeuchte weiter ansteigt.



**Abb. 27: Prozessverlauf einer Granulation mit fehlerhaften Sensorwerten ab der Sprühphase.**

Im weiteren Projektverlauf wurden weitere Messungen mit modifizierten Sensorsystemen durchgeführt. Hierzu wurde der vorhandene Sensor (Gerät 2) zunächst so modifiziert, dass er weiter in den Produktbehälter ragt, wobei die Problematik weiterhin bestand.



**Abb. 28: Modifiziertes Sensorsystem 2.**

Auch der komplette Neubau eines dritten Gerätes mit von innen aufschraubbarem Sensorkopf, der vor der Krümmung des Behälters sitzt und über eine silikonbeschichtete Oberfläche verfügt, verhinderte keine weiteren Messaussetzer.



**Abb. 29: Sensorsystem 3.**

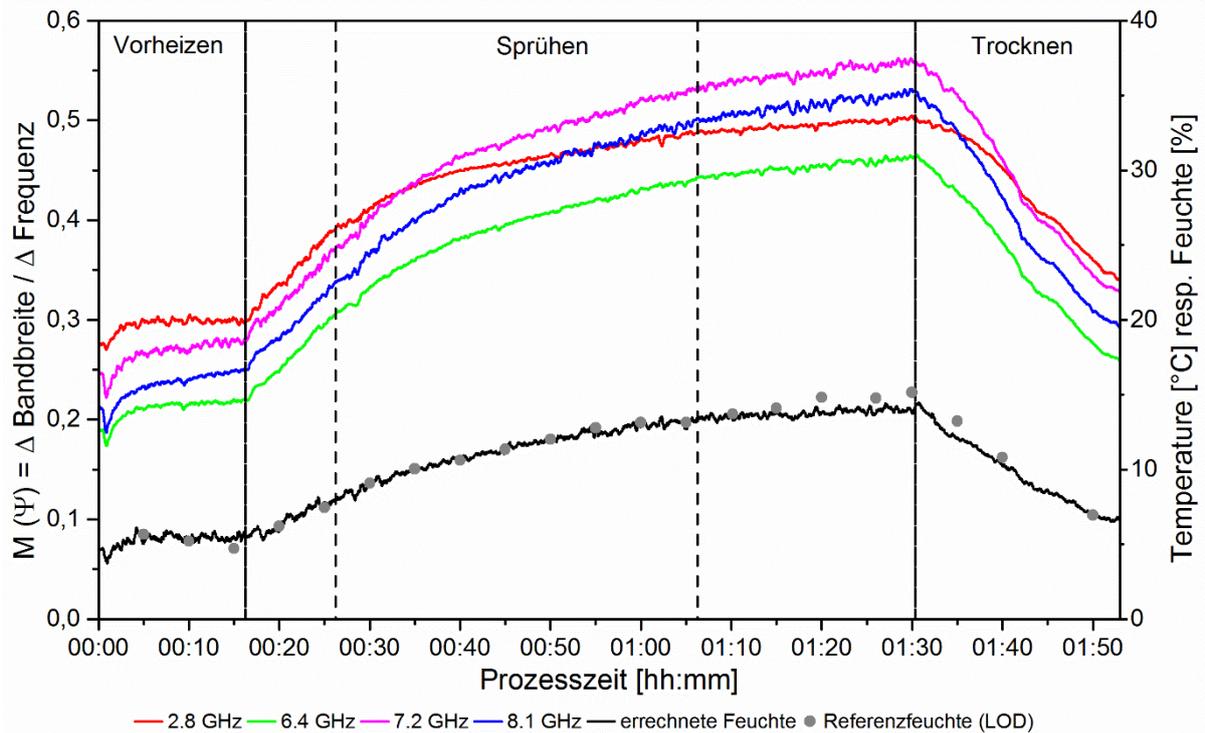
Da bei sämtlichen Versuchen weder Anbackungen auf der Sensoroberfläche beobachtet werden konnten, noch Messfehler auftraten, sobald das Gerät aus dem Produktbehälter entfernt wurde, musste davon ausgegangen werden, dass der Sensor den Verlauf des Prozesses an der Einbauposition abbildet, dort aber nicht erwartete Effekte auftreten.

BOHLE baute weitere Ports in den Produktbehälter ein, um den Einfluss der Einbauposition verstehen zu können. Dazu wurden über dem bisherigen Port zwei weitere angebracht.



**Abb. 30: Außen- und Innenansicht des Bohle BFS 30 mit drei Ports.**

Da Gerät 3 durch den jeweils notwendigen Zusammenbau vor der Granulation keine in der Praxis akzeptable Sensorvariante darstellt, wurde wieder Gerät 2 genutzt, um zunächst die mittlere neue Einbauposition zu testen. Die Produktfeuchte sämtlicher durchgeführter Granulationen konnte auf Anhieb zuverlässig gemessen werden. Ein typischer Granulationsverlauf, aufgenommen an einer 60:40 Mischung von MCC und Maisstärke, die mit 10 %iger Povidon-Lösung granuliert wurde, ist in Abb. 31 abgebildet. Über den kompletten Verlauf von bis zu 16 % Produktfeuchte stimmen die Sensorwerte gut mit den Referenzmessungen überein. Während der Vorheiz-Phase nimmt die Feuchte im Gut zunächst leicht ab und bleibt dann konstant. Die Sprühphase wurde in drei Teile mit zunehmender Luftmenge zwischen den Phasen eingeteilt. Die Feuchte steigt kontinuierlich an und während der Zusammenhang des Mikrowellenwertes der niederfrequenten Resonanz mit der Feuchte im Gut den linearen Bereich verlässt, können die anderen drei Resonanzen weiterhin hiermit korreliert werden. Bei den beiden Erhöhungen der Zuluftmenge (gestrichelte Linien) des Granulators verlaufen die Sensorwerte konstant weiter nach oben, sodass nicht davon auszugehen ist, dass Material vor der Sensoroberfläche saß, welches erst durch weitere Luft verwirbelt werden konnte.



**Abb. 31: Verlauf der Produktfeuchte während der Granulation einer Mischung aus 60 % MCC und 40 % Maisstärke.**

Es wird angenommen, dass an der ursprünglichen Einbaustelle zwar viel Granulat vor dem Sensorkopf herlief, dieses jedoch während des Prozesses so schwer wurde, dass es nicht entlang der Kurvatur an der Einbaustelle lief. Stattdessen könnte das unmittelbar vor dem Sensor befindliche Granulat über einen längeren Zeitraum dort verblieben sein, was die konstanten Werte erklärt. Um eine solche lokale Minderdurchmischung an der neuen Einbauposition aufdecken zu können, wurde während des Testprozesses die Luftmenge zwei Mal erhöht (gestrichelte Linien). In beiden Fällen veränderten sich die Messwerte nicht, so dass das Projektkonsortium davon ausgeht, dass kein Material vor der Sensoroberfläche sitzt, dass erst durch mehr Luft zurück in den Prozess geführt werden kann. Das Sensorsystem ist an der neuen Einbauposition auch im Granulator im Pilotmaßstab dazu in der Lage, Produktfeuchten bis ca. 16 % zuverlässig zu bestimmen. Der konzeptionelle Beweis, dass Mikrowellenresonanzsensoren sowohl in verschiedenen Maßstäben als auch für verschiedene Typen von Wirbelschichtgranulatoren eingesetzt werden können, wurde damit erbracht und ein Artikel über die weitere Ausdehnung des Messbereichs sowie die Auswertung der Sensorsignale mittels verschiedener multivariater Auswertemethoden im Pilotmaßstab-Granulator ist aktuell zur Veröffentlichung eingereicht.

#### 4.6 Das Bedienprogramm MWF-2

Im Zuge des Projektes wurde eine Software zur Bedienung des Messsystems entwickelt. Dabei wurde auf einer in der Firma Döscher Microwave Systems vorhandenen Software aufgebaut. In erster Linie wurde die Kommunikation zwischen Sensor und HMI sowie die Signalauswertung neu programmiert. Für die Messung der Feuchte in den Granulaten wurden zwei der vier möglichen Frequenzen ausgesucht, da sich mit jeder weiteren Frequenz die Messzeit verlängert, was bei sich sehr schnell bewegten Produkten zu Schwierigkeiten führen kann. Die mit zwei Frequenzen zu gewinnenden Feuchtemessungen sind für die Praxis ausreichend. Das Programm ist so aufgebaut, dass es leicht auf weitere Resonanzbereiche erweitert werden kann.

Im Folgenden werden einige ausgesuchte Menüpunkte erläutert.

Ein wichtiges Instrument zur Beurteilung der Messung ist die Güte der Resonanzkurven beider Frequenzen.

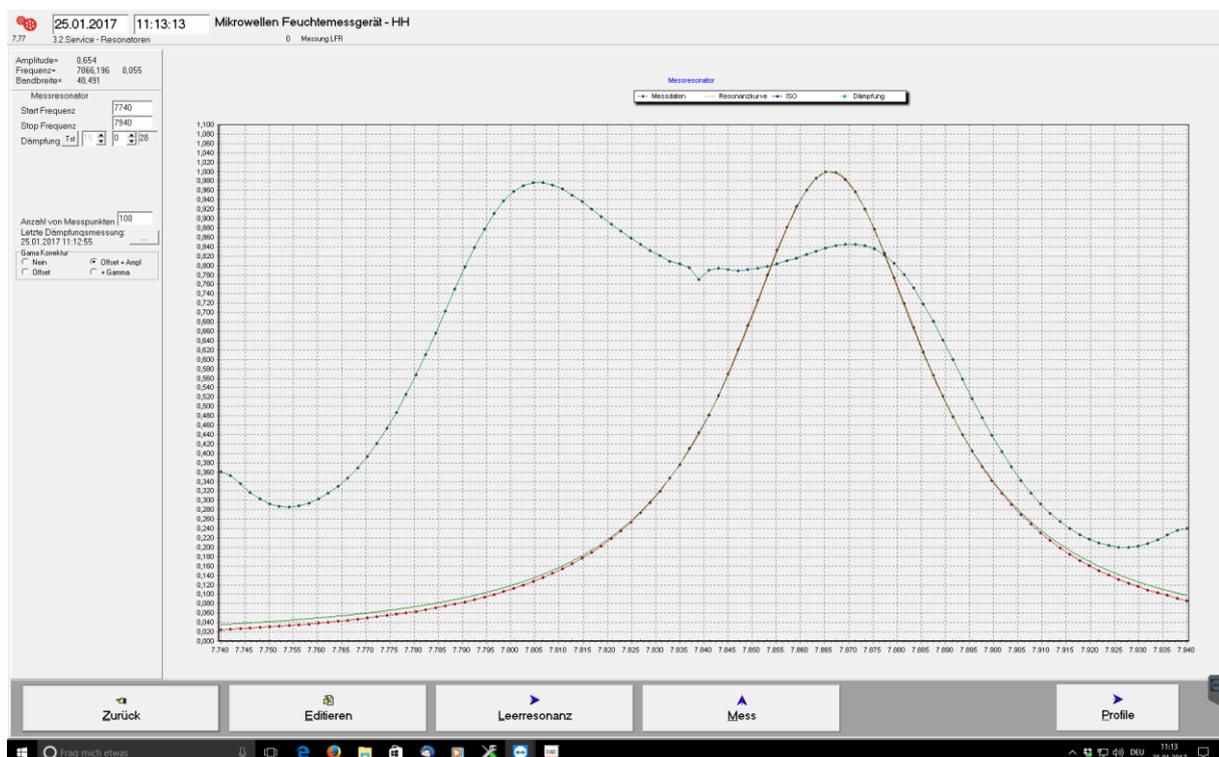


Abb. 32: Transmissionssignal über der Frequenz hoher Frequenzbereich.

In Abb. 32 und Abb. 33 ist die blaue Linie die Durchgangsmessung über der Frequenz zur Kalibrierung des Resonatorsignals. Die einzelnen Punkte stellen die Messung bei

einer, eingestellten Frequenz dar. Die so erhaltene Resonanzkurve zeigt die rote Linie. Die grüne Linie ist die berechnete Lorentzkurve, aus der Resonanzfrequenz und Breite der Resonanzkurve ermittelt werden. Diese beiden Werte werden für die dichteunabhängige Feuchtemessung benötigt.

Der Anwender erhält aus dieser Grafik drei Informationen:

- Die Resonanzkurve geht nicht in die Sättigung
- die berechnete Lorentzkurve bildet den Verlauf der Transmissionskurve gut ab
- es gibt keine Störresonanzen in dem verwendeten Frequenzbereich

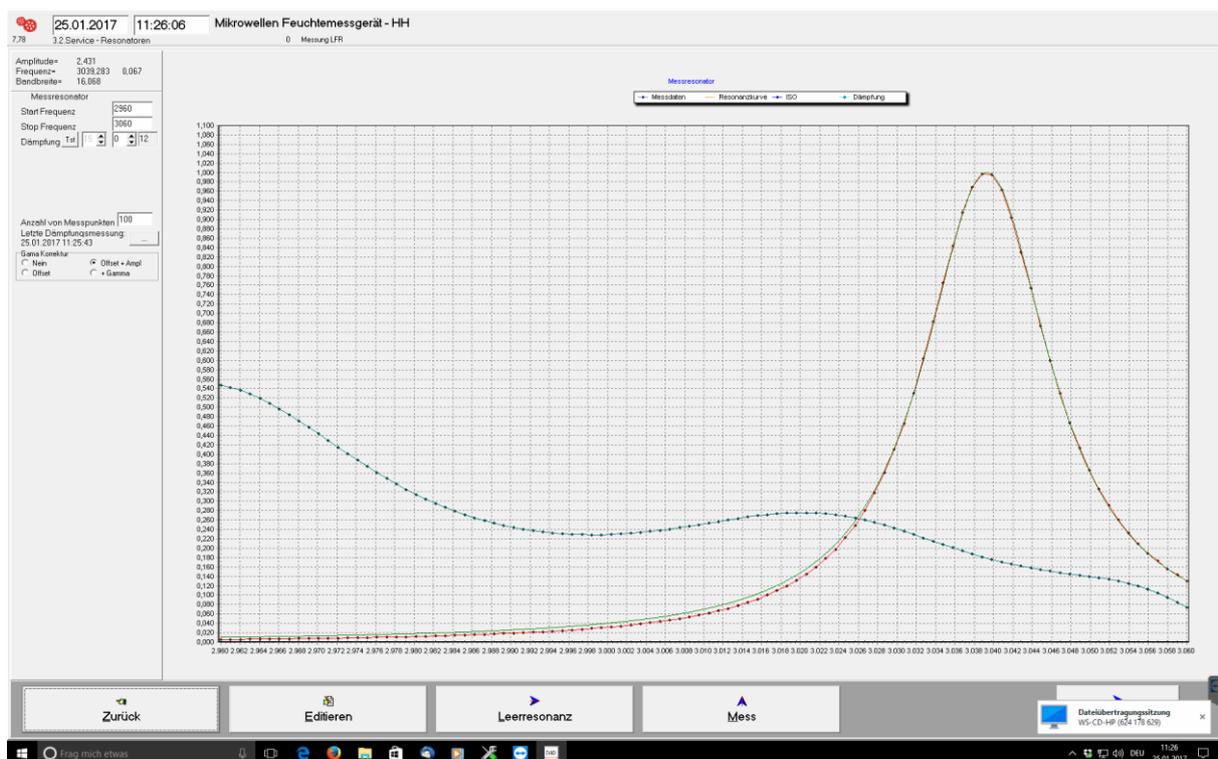


Abb. 33: Transmissionssignal über der Frequenz niedriger Frequenzbereich.

Ein weiterer für den Praktiker wichtiger Test ist die Kontrolle der Schüttdichtenunabhängigkeit der Messung. Hierzu wird der Sensor mit verschiedenen Mengen eines Produktes gleicher Feuchte belegt und die Änderung der Kurvenbreite über der Resonanzfrequenzverschiebung aufgetragen.

# Abschlussbericht: Prozessanalytische Technologie für die Hormongranulierung, Az. 30816-31

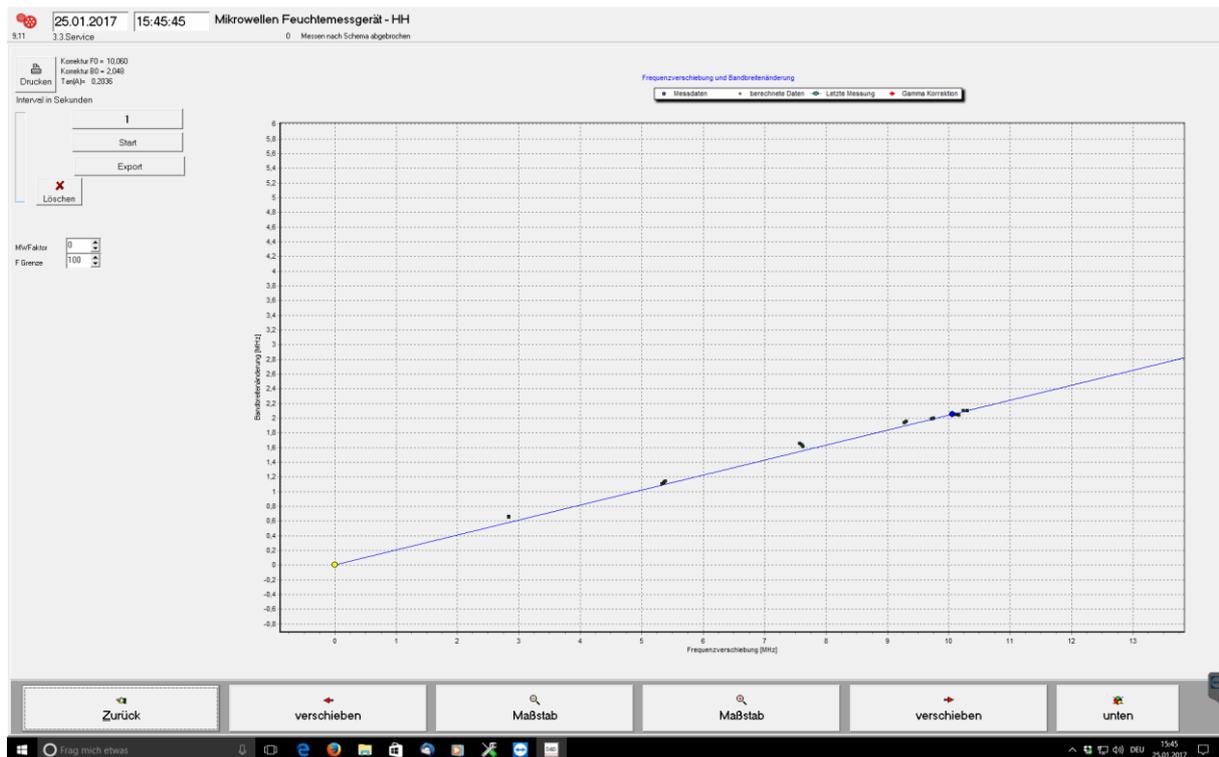


Abb. 34: Breitenänderung über der Frequenzänderung.

Es muss sich eine Gerade, ausgehend vom Nullpunkt (Leerresonanz), durch alle Messpunkte ergeben, wie es Abb. 34 darstellt. Um eine Messung für ein bestimmtes Produkt durchführen zu können, muss als erstes eine Kalibration aufgenommen werden. Abb. 35 zeigt beispielhaft die Tabelle der „Mikrowellenwerte“, gegenübergestellt zu den Referenzwerten der LOD-Methode.

Aus diesen Werten errechnet das Programm eine Kalibrationsgerade nach dem Prinzip der kleinsten Abstandsquadrate. Zur besseren Veranschaulichung kann sich der Benutzer diese Werte auch in einer Grafik (vgl. Abb. 36) anschauen.

# Abschlussbericht: Prozessanalytische Technologie für die Hormongranulierung, Az. 30816-31

25.01.2017 12:52:07 Mikrowellen Feuchtemessgerät - HH  
 2.1.1.1 Kalibration - Messwerte 0 2Frag Messung F2

Nr.	Produkt	Beschreibung					
8 Cellulose							
Nr.	Datum und Uhrzeit	Temp[°C]	MW	Feuchte[%]	Abweichung	MWD	Bemerkungen
57	25.01.2017 12:41:24	25,0	0,0117	0,5	0,1	1,000	
58	25.01.2017 12:41:26	25,0	0,0246	1,1	0,0	1,000	
59	25.01.2017 12:41:27	25,0	0,0392	1,7	-0,1	1,000	
60	25.01.2017 12:41:29	25,0	0,0719	2,8	-0,1	1,000	
61	25.01.2017 12:41:32	25,0	0,0854	3,6	-0,3	1,000	
62	25.01.2017 12:41:34	25,0	0,1135	4,0	0,2	1,000	
63	25.01.2017 12:41:35	25,0	0,1298	4,8	0,0	1,000	
64	25.01.2017 12:41:37	25,0	0,1269	4,6	0,1	1,000	
65	25.01.2017 12:41:39	25,0	0,1357	5,0	0,1	1,000	
66	25.01.2017 12:41:43	25,0	0,1509	5,5	0,1	1,000	
67	25.01.2017 12:41:45	25,0	0,1667	6,1	0,0	1,000	
68	25.01.2017 12:42:00	25,0	0,1331	5,2	-0,2	1,000	
69	25.01.2017 12:42:02	25,0	0,1563	6,0	-0,2	1,000	
70	25.01.2017 12:44:49	25,0	0,1885	6,7	0,3	1,000	
71	25.01.2017 12:44:51	25,0	0,1875	7,4	-0,5	1,000	
72	25.01.2017 12:44:52	25,0	0,2083	7,1	0,5	1,000	
73	25.01.2017 12:44:53	25,0	0,0881	3,1	0,2	1,000	
74	25.01.2017 12:44:55	25,0	0,2162	8,2	-0,3	1,000	

Zurück Feuchte Editieren Löschen Report

Abb. 35: Kalibrationsmenü.

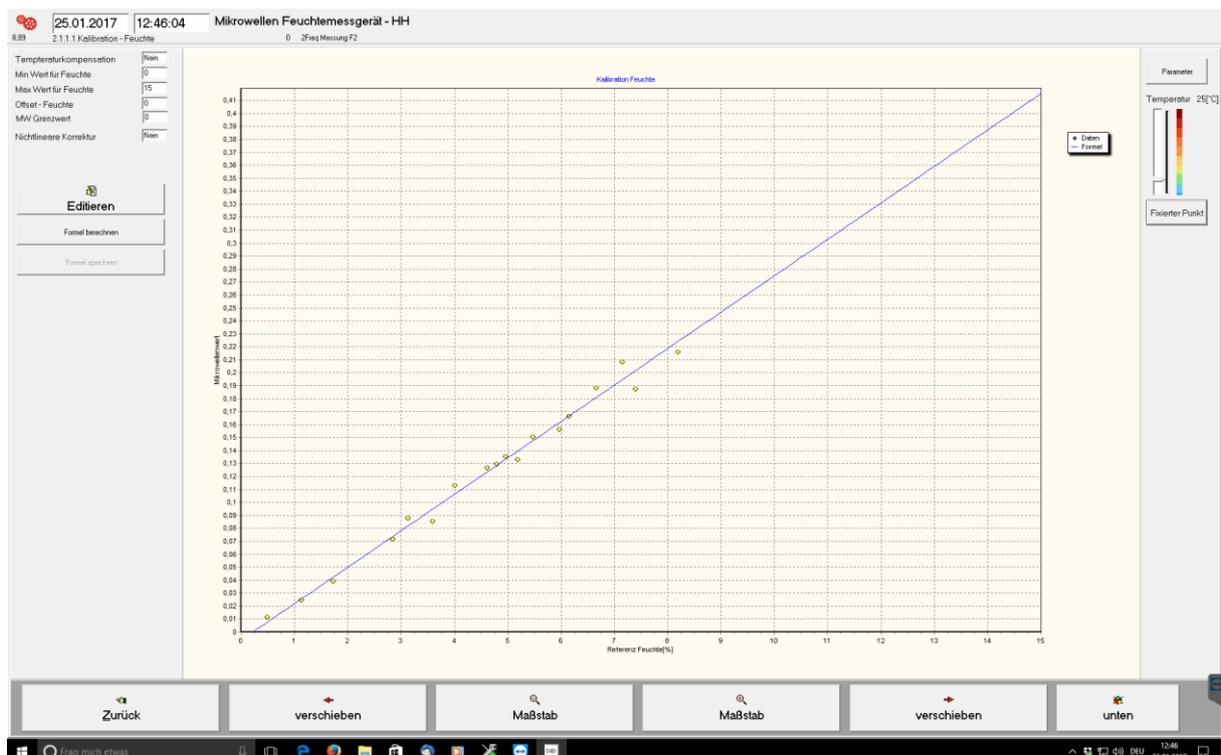
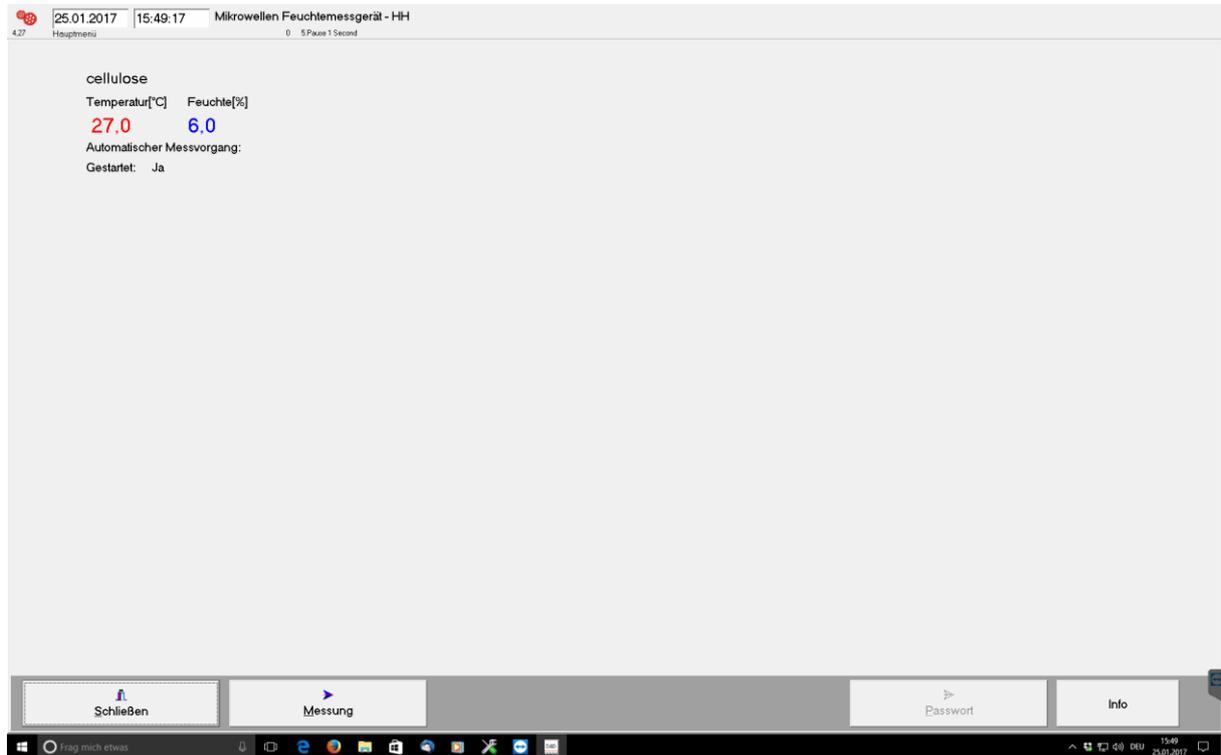


Abb. 36: Grafische Darstellung der Kalibrationspunkte.

Die Abweichungen der Messpunkte von der Kalibrationsgerade kommen durch Ungenauigkeiten der Mikrowellenmessung sowie Ungenauigkeiten der Referenzmethode zustande.

Das Programm hat drei, zum Teil durch Passworte geschützte Ebenen. Nach Start des Programmes kann ein Produkt ausgewählt werden und die Messung gestartet werden. Alle weiteren Funktionen, wie Löschen von Messwerten, Anlegen oder Verändern einer Kalibration etc. sind nur nach Eingabe eines Passwortes möglich.



**Abb. 37: Startbildschirm ohne Eingabe eines Passwortes.**

# Abschlussbericht: Prozessanalytische Technologie für die Hormongranulierung, Az. 30816-31

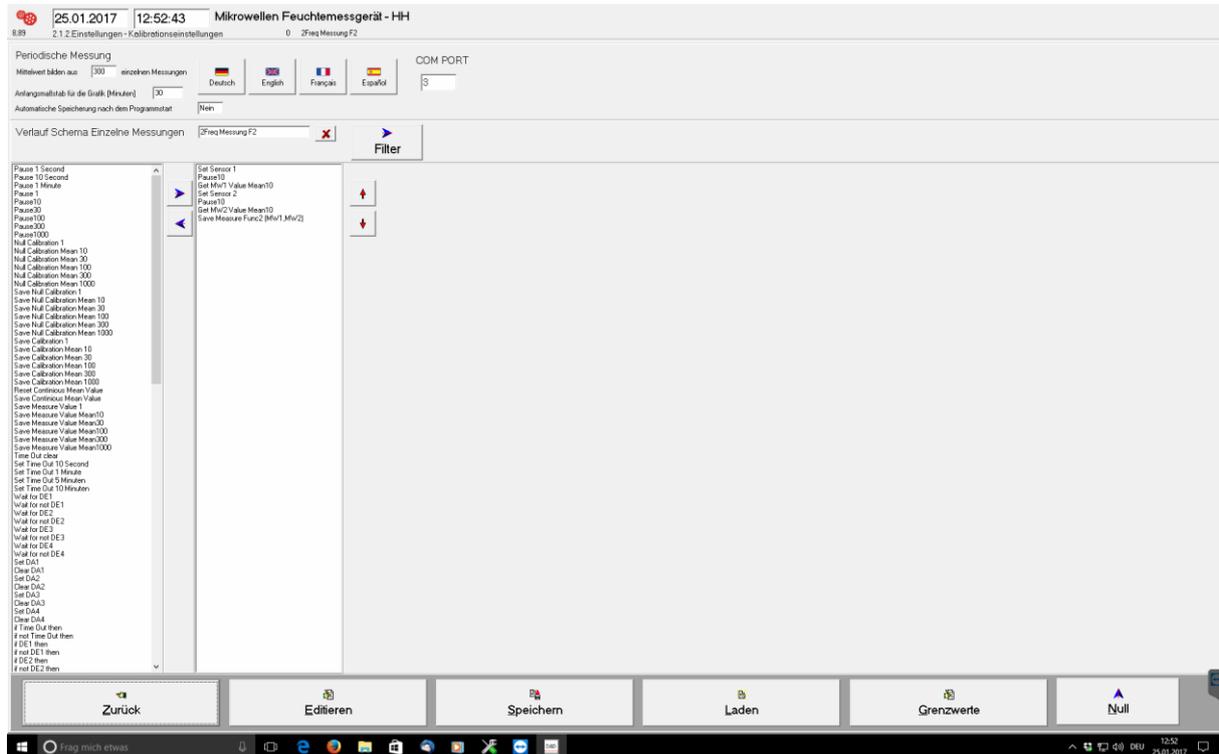


Abb. 38: Weitere, geschützte Funktionen.

Den Ablauf der Messung und die Art der Auswertung kann über ein Schema gesteuert werden, das in einem speziellen Menüpunkt aus einer Reihe von Befehlen (vgl. Abb. 38) für jedes einzelne Produkt zusammengestellt werden kann. Zurzeit sind für die Zwei-Frequenzmessung zwei Auswertalgorithmen fest im Programm implementiert. Hier soll noch eine Eingabemaske entstehen, in der man eine solche Auswertefunktion „beliebig“ eingeben kann.

## 5. Diskussion

In Rahmen des vorliegenden Projektes wurden in umfangreichen Messungen von pharmazeutischen Materialien die Mängel der früheren Sensoren der 2. Generation deutlich, die sowohl in off-line-Messungen als auch nach Einbau in den Wirbelschichtgranulator GPCG 1 der Fa. Glatt unter realen Granulationsbedingungen auftraten. Durch die Verwendung einer zweiten, hochfrequenten Mikrowelle wird zwar eine Verbreiterung des Messbereichs ermöglicht, aber die Empfindlichkeit der hochfrequenten Resonanzwelle (8,5 GHz) gegenüber Streustrahlung, Induktion und Abstrahleffekten macht einen zuverlässigen Einsatz, gerade im Bereich niedriger Produktfeuchten schwierig.

Ein experimenteller Prototyp mit einer neuartigen Elektronik, die auf frei programmierbaren elektronischen Bauteilen (FPGAs) basiert und fast vollständig digital arbeitet, wurde an der CAU neu entwickelt und bereits off-line mit großem Erfolg an pharmazeutischen Hilfsstoffen getestet. Autark arbeitende elektronische Bauteile wurden anhand des Prototyps hergestellt, um Endverbraucher-gerechte Sensoren herzustellen. Wegen des neuartigen Aufbaus war eine neue Software erforderlich, die von AMS entwickelt wurde. Auch die Anforderungen an das Gehäuse, die weitere Hardware und die Sensoroberfläche wurden neu definiert und von AMS umgesetzt.

Bei PHARBIL wurde eine Analyse des kumulativen Energieaufwands (KEA) bei der Großproduktion von hormonhaltigen Filmtabletten vorgenommen. In der KEA zeigte sich, dass innerhalb der gewählten Bilanzgrenzen der Granulierschritt den energieintensivsten Schritt in der Bulkproduktion der Filmtabletten darstellt. Somit sind Maßnahmen zur Energieeinsparung in der Granulation während der Hormonproduktion besonders vielversprechend. Das zu Grunde liegende Konzept, mit Hilfe von Mikrowellenresonanz-Sensoren den Granulierprozess umfassend abzubilden und insbesondere den Trocknungsschritt unter kontinuierlicher Überwachung auf das Notwendige zu beschränken, scheint nach den vorliegenden Ergebnissen am besten geeignet, zukünftig Energieeinsparungen in der Produktion hormonhaltiger Tabletten zu erzielen. Weitere Energieeinsparungen sind denkbar, wenn die Produktionsprozesse bereits in der pharmazeutischen Entwicklung durch

Einsatz entsprechender Sensoren optimiert und anschließend in der Großproduktion implementiert würden.

Die gemeinsame Arbeit des Projektkonsortiums verlief ausgesprochen gut und reibungsfrei. In den Projekttreffen wurde der Projektverlauf an den jeweiligen Standorten der Partner vorgestellt und eingehend diskutiert.

Die personelle Zusammensetzung des Projektkonsortiums hat sich während der bisherigen Projektlaufzeit mehrfach verändert. Herr Dr. D. Djuric war bei BOHLE ausgeschieden und wurde zunächst durch Herrn Dr. H. Rehbaum, später durch Herrn Dr. R. Meier ersetzt. Herr Prof. Dr. R. Knöchel wurde an der CAU emeritiert, stand dem Projektkonsortium aber bis zum Projektende in seiner Freizeit zur Verfügung. Sein Nachfolger auf dem Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik, Prof. Dr. M. Höft, unterstützte das laufende Projekt und stellte seine Mitarbeiter, insbesondere Herrn Dipl.-Ing. W. Taute, der die elektronische Umsetzung der neuen Aufbauprinzipien der Sensoren wesentlich mitgestaltete, weiterhin uneingeschränkt zur Verfügung. In dem vorliegenden Projekt konnten aus den von der DBU zur Verfügung gestellten Geldmitteln zwei Mitarbeiter/innen eingestellt werden: Frau Johanna Peters (HHU) und Herr Dipl.-Ing. Landry Ngongue (CAU). Durch den verspäteten Einstellungsbeginn trat jeweils eine Verzögerung gegenüber dem ursprünglichen Zeitplan auf, der aber durch eine kostenneutrale Verlängerung bis zum 31.10.2016 vollständig aufgefangen werden konnte.

## 6. Öffentlichkeitsarbeit

Die während der Projektlaufzeit erzielten Ergebnisse wurden in Form von wissenschaftlichen Veröffentlichungen, einem Vortrag und Posterpräsentationen vorgestellt. Diese sind in der nachfolgenden Übersicht aufgelistet.

### Wissenschaftliche Veröffentlichungen:

J. Peters, W. Taute, K. Bartscher, C. Döscher, M. Höft, R. Knöchel, J. Breitzkreutz.  
„Design, development and method validation of a novel multi-resonance microwave sensor for moisture measurement“, Anal. Chim. Acta 961 (2017) 119-127

J. Peters, K. Bartscher, C. Döscher, W. Taute, M. Höft, R. Knöchel, J. Breitzkreutz.  
„In-line moisture monitoring in fluidized bed granulation using a novel multi-resonance microwave sensor“, Talanta 170 (2017) 369-376

J. Peters, W. Taute, C. Döscher, R. Meier, M. Höft, R. Knöchel, J. Breitzkreutz.  
“From laboratory- to pilot-scale: moisture monitoring in fluidized bed granulation by a novel microwave sensor using multivariate calibration approaches”, Eur. J. Phar. Sci. (eingereicht)

### Vortrag:

J. Peters, K. Bartscher, C. Döscher, W. Taute, P. Harbaum, H. Rehbaum, R. Knöchel, J. Breitzkreutz.

„From laboratory to pilot scale: Use of microwave resonance technology for inline moisture monitoring in fluid bed granulation“

EuPAT, 8<sup>th</sup> pan-European QbD and PAT Science Conference in Cork, Irland, 03.-04.10.2016.

### Posterpräsentationen:

J. Peters, B. Kollar, C. Kindermann, K. Bartscher, C. Döscher, J. Breitzkreutz  
„Novel inline moisture measurement in fluid-bed granulation for energy, material and time savings“

9<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology“ in Lissabon, Portugal, 31.03.-03.04.2014.

J. Peters, K. Bartscher, C. Döscher, W. Taute, M. Höft, R. Knöchel, J. Breitzkreutz  
„Use of a novel multi-frequency microwave sensor for inline moisture monitoring in  
fluid-bed granulation“

AAPS Annual Meeting and Exposition in Orlando, USA, 25.-29.10.2015.

J. Peters, K. Bartscher, W. Taute, C. Döscher, M. Höft, R. Knöchel, J. Breitzkreutz  
„A novel PAT-tool in fluid bed granulation: moisture monitoring by a multi-frequency  
microwave sensor“

10th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical  
Technology in Glasgow, Schottland, 04.-07.04.2016.

J. Peters, K. Bartscher, C. Döscher, W. Taute, P. Harbaum, H. Rehbaum, R. Knöchel,  
J. Breitzkreutz.

„From laboratory to pilot scale: Use of microwave resonance technology for inline  
moisture monitoring in fluid bed granulation“

EuPAT 8, 8th pan-European QbD and PAT Science Conference in Cork, Irland, 03.-  
04.10.2016.

## 7. Fazit

Im Rahmen des vorliegenden Projekts wurde ein neuartiges System auf der Basis von Mikrowellenresonanz-Sensoren entwickelt, das viele Vorteile gegenüber bisherigen Sensoren zeigt. Anhand von pharmazeutischen Modellzubereitungen und Hilfsstoffen wurde die Funktions- und Leistungsfähigkeit eines Prototyps innerhalb- und außerhalb von pharmazeutischen Produktionsprozessen erfolgreich demonstriert.

Im pharmazeutischen Betrieb des Partners PHARBIL wurde eine Energieaufwandsanalyse (KEA) für die Großproduktion von hormonhaltigen Filmtabletten durchgeführt. Hierbei konnte belegt werden, dass die Granulierung der energieintensivste Prozessschritt bei der Bulkproduktion der Tabletten ist und daher das größte Energieeinsparpotential zeigt. Anhand der durchgeführten inline Messungen von Granulationen im Labormaßstab konnte beispielhaft gezeigt werden, dass die Prozesszeit mit Hilfe des Sensorsystems um 8 % reduziert werden kann. Die erzielbaren Einsparungen sind materialabhängig, hochgerechnet auf eine Produktion im Großmaßstab entspricht diese Reduktion der Prozesszeit aber einer Energieeinsparung von 5,6 kWh pro Prozess. Die Einsparung der Prozesszeit ergibt sich einerseits durch kürzere Trocknungszeiten (wie in vorangegangenen Arbeiten gezeigt [11]), andererseits durch die Echtzeit-Kontrolle der Produktfeuchte während der Granulationsphase. Diese kritischen Prozess- und Produktparameter konnten mit bisherigen Sensorsystemen oberhalb von 10 % Granulatfeuchte nicht verfolgt werden. Mit dem neuen Sensor ist es möglich und sicherer, mit größeren Granulatfeuchten zu arbeiten, weil kritische Schwellenwerte im messbaren Bereich liegen. Zur Validierung sind weitere Arbeiten erforderlich.

Das Projektkonsortium arbeitete sehr gut zusammen und ist während der Projektlaufzeit zu sechs gemeinsamen Projekttreffen zusammengekommen. Auch der personelle Umbruch innerhalb der beteiligten Partner konnte ohne Probleme bewältigt werden.

Das Projektkonsortium hat alle wesentlichen Ziele des Projektes erreicht. Die zahlreichen, neu erworbenen Erkenntnisse werden nun publiziert, um sie anderen

Forscherguppen und Unternehmen bekannt zu machen. Folgearbeiten zum potentiellen Einsatz der neuen Sensoren in kontinuierliche Produktionsprozesse, z.B. unter Verwendung von Walzenkompaktoren und anderen Geräten sind in der Planung. Pharmazeutische Unternehmen, die bisher nicht in dem Projekt beteiligt waren, haben sich bereits nach der Verwendung und den Erwerbsmöglichkeiten der neuen Sensoren erkundigt.

## 8. Literatur

1. Straßberger, F., Driller, M., *Process Analytical Technology (PAT) im behördlichen Umfeld*. Pharmazeutische Industrie, 2009. 71(9): p. 1540-43.
2. Prinz, H., *Process Analytical technology (PAT) als Bestandteil des Qualitätsmanagementsystems*. Pharmazeutische Industrie, 2007. 69(2): p. 223-228.
3. Watano, S., Harada, T., Terashita, K., Miyanami, K., *Development and application of moisture control system with IR moisture sensor to aqueous polymeric coating process*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1993. 41(3): p. 580-585.
4. Watano, S., Yamamoto, A., Miyanami, K., *Effects of operational variables on the properties of granules prepared by moisture control method in tumbling fluidized bed granulation*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1994. 42(1): p. 133-137.
5. Menke, F., Knöchel, R., *Dichteunabhängige Feuchtemessung an bewegten Schüttgütern*. Technisches Messen, 1997. 64: p. 437-446.
6. Menke, F., Hinz, T., Eggers, R., Knöchel, R., *Dielektrische Eigenschaften feuchter organischer Schüttgüter unter Berücksichtigung von Strukturparametern*, in *Feuchtemessung mit Mikrowellen*. 1997, Expert Verlag. p. 263-279.
7. Menke, F., Knöchel, R., *Mikrowellen-Feuchte-meßsystem mit erhöhter Störsicherheit*. Technisches Messen, 1998. 65(1): p. 8-13.
8. Knöchel, R., *Technology and signal processing of dielectrometric microwave sensors for industrial applications*. Sensors Update, 2000. 7(1): p. 65-105.
9. Döscher, C., Gählert, W., *Mikrowellen-Resonatortechnik: Ein neues Prinzip zur Wassergehaltsbestimmung für die Zuckerindustrie*. Zuckerindustrie, 1994. 119(5): p. 375-378.
10. Knöchel, R., Taute, W., Döscher, C., *Stray field ring resonators and a novel trough guide resonator for precise microwave moisture and density measurements*. Measurement Science and Technology, 2007. 18(4): p. 1061-1068.
11. Buschmüller, C., Wiedey, W., Döscher, C., Dressler, J., Breitzkreutz, J., *In-line monitoring of granule moisture in fluidized-bed dryers using microwave resonance technology*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2008. 69(1): p. 380-387.
12. Buschmüller, C., Wiedey, W., Döscher, C., Plitzko, M., Breitzkreutz, J., *In-line monitoring of granule moisture and temperature throughout the entire fluidized-bed granulation process using microwave resonance technology: Part II*. Pharmazeutische Industrie, 2009. 71(9): p. 6-12.
13. Buschmüller, C., Wiedey, W., Döscher, C., Plitzko, M., Breitzkreutz, J., *In-line monitoring of granule moisture and temperature throughout the entire fluidized-bed granulation process using microwave resonance technology: Part I*. Pharmazeutische Industrie, 2009. 71(8): p. 1403-1408.
14. Kollar, B., Bartscher, K., Wiedey, W., Döscher, C., Breitzkreutz, J., *Mikrowellenresonanz-Sensoren - Innovation für die Feuchtemessung in Wirbelschichtgeräten*. TechnoPharm, 2014. 3(6): p. 317-321 [in German].
15. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), *Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*. 2005.

16. Peters, J., Taute, W., Bartscher, K., Döscher, C., Höft, M., Knöchel, R., Breitzkreutz, J., *Design, development and method validation of a novel multi-resonance microwave sensor for moisture measurement*. Analytica Chimica Acta, 2017. 961: p. 119-127.
17. Buschmüller, C., *In-line monitoring of granule moisture in fluidized bed granulators using microwave resonance technology as novel PAT tool*, in *Institut für pharm. Technologie und Biopharmazie*. 2009, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
18. Krasowski, H., Becker, M., *Wege zu einer klimaneutralen und energieeffizienten Pharmaproduktion*. Pharmazeutische Industrie, 2012. 74(5): p. 833.
19. Eckert, V., Bensmann, H., Zegenhagen, F., Weckenmann, J., Sörensen, M., *Elimination of hormones in pharmaceutical waste water*. Pharmazeutische Industrie, 2012. 74(3): p. 487-492.
20. Meyer, W., Schilz, W., *A microwave method for density independent determination of the moisture content of solids*. Journal of Physics D: Applied Physics, 1980. 13(10): p. 1823-1830.
21. Meyer, W., Schilz, W., *Microwave method for measuring the relative moisture content of an object*, United States Patent and Trademark Office, Editor. 1982, U.S. Philips Corporation.
22. Peters, J., Bartscher, K., Döscher, C., Taute, W., Höft, M., Knöchel, R., Breitzkreutz, J., *In-line moisture monitoring in fluidized bed granulation using a novel multi-resonance microwave sensor*. Talanta, 2017. 170: p. 369-376.