



Deutsche
Bundesstiftung Umwelt

www.dbu.de

Förderinitiative Nachhaltige Pharmazie:

Prozessanalytische Technologie für die Schmelzgranulation in Intensivmischergranulatoren (PATandSHEAR)

Az. 30834

Projektbeginn: 01.05.2015

(Offizielle Förderdauer: 04.07.2014 – 31.12.2018)

- Abschlussbericht -

Detmold, den 28. Juni 2019

Verfasser:

Technische Hochschule Ostwestfalen-Lippe
- Fachbereich Life Science Technologies -

Prof. Dr. Gerd Kutz

Tel.: +49 5231 769 6346

Fax: +49 5231 769 86346

E-Mail: gerd.kutz@th-owl.de



Projektkennblatt der Deutschen Bundesumweltstiftung

06/02		Projektkennblatt der Deutschen Bundesstiftung Umwelt			
Az	30384	Referat	31	Fördersumme	284.536 €
Antragstitel		Prozessanalytische Technologie für die Schmelzgranulation in Intensivmischergranulatoren (PATandSHEAR)			
Stichworte		--			
Laufzeit	Projektbeginn	Projektende	Projektphase(n)		
36 Monate	01.05.2015	31.12.2018	--		
Zwischenbericht	17.08.2017				
Bewilligungsempfänger	Technische Hochschule Ostwestfalen-Lippe - Fachbereich Life Science Technologies - Labor Pharmatechnik Georg-Weerth-Straße 20 D-32756 Detmold			Tel	05231 / 769-6346
				Fax	05231 / 769-86346
				Projektleitung	
				Prof. Dr. Gerd Kutz	
Kooperationspartner		DIOSNA Dierks & Söhne GmbH - Herr Werner Dietzmann - Am Tie 23 D-49086 Osnabrück PARSUM GmbH Gesellschaft für Partikel-, Strömungs- u. Umweltmesstechnik mbH - Herr Stefan Dietrich - Reichenhainerstraße 34-36 D-09126 Chemnitz			
Zielsetzung und Anlass des Vorhabens					
Bei diesem Vorhaben wird eine im pharmazeutischen Bereich innovative Sensortechnik, das <i>Erweiterte Faser-optische Ortsfilterverfahren</i> , zur simultanen Bestimmung der Partikelgröße und -geschwindigkeit für den Einsatz in unterschiedlichen Gerätetypen weiterentwickelt und experimentell im Labor-/ Technikumsmaßstab untersucht. Durch die Anwendung spezieller „Sonden-Granulator-Konfigurationen“ und Methoden der systematischen Formulierungsentwicklung sollen komplexe Vorgänge bei Schmelzgranulationsprozessen transparenter und besser steuerbar gestaltet werden.					
Darstellung der Arbeitsschritte und der angewandten Methoden					
I. Teilprojekt 1: Sondenmodifikation und Qualifizierung					
- Konstruktive Änderung der Sonde (Temperaturmessmöglichkeit und Länge des Sondenstabes)					
- Qualifizierung gemäß pharmazeutischer Vorgaben					
II. Teilprojekt 2: Behältermodifikation					
- Bestimmung der abzuführenden Dispergier- u. Spülgasmengen der Sonde IPP 80-P					
- Auslegung und Konstruktion eines modifizierten Deckels / Behälteraufsatzes für Labor-/ Technikums-mischer					
- Testmessung an pharmazeutischen Modellgranulaten					
III. Ökobilanzierte Potentialanalyse					
- Entwicklung von Granulationsprozessen in Intensivmischer- u. Wirbelschichtgranulatoren					
- Empirische Ermittlung von Energiedaten und Stoffströmen bei beiden Granulationsverfahren					
Deutsche Bundesstiftung Umwelt • An der Bornau 2 • 49090 Osnabrück • Tel 0541/9633-0 • Fax 0541/9633-190 • http://www.dbu.de					

Ergebnisse und Diskussion

Im bisherigen Projektverlauf wurde eine marktgängige Inline-Partikelmesssonde PARSUM IPP 80-P modifiziert. In diesem Zusammenhang wurden zwei Temperaturmessstellen in unmittelbarer Nähe des Messvolumens installiert und die Länge des Sondenstabes auf 500 mm erhöht. Somit ist die modifizierte Sonde in der Lage neben der Partikelgröße auch die Temperatur im Prozess zu erfassen. Durch den längeren Sondenstab ist sie zudem auch in Technikumsanlagen von 60 L Fassungsvermögen einsetzbar.

Ein erster Qualifizierungsansatz unter Anwendung von zertifiziertem Quarzsand wurde verworfen, da sich das Referenzmaterial für die Überprüfung der Richtigkeit des *Erweiterten Faseroptischen Ortsfilterverfahrens* als nicht geeignet erwies. Für die Qualifizierung der modifizierten Sonde wird jetzt auf sphärische Vergleichsmaterialien zurückgegriffen. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass die Richtigkeit des Messsystems so überprüft werden kann. Aus diesem Grund wird dieser Ansatz weiterverfolgt.

Um die Inline-Partikelmesssonde im Labormischer P1-6 (6 L) implementieren zu können, wurde ein spezieller Behälteraufsatz entwickelt, der die für die Partikeldispersierung und für die Reinigung des Messvolumens notwendige Gasmengen aus dem Produktbehälter abführen kann. Mithilfe von Skalierungen und speziellen Durchführungen für den Sondenstab kann die Sonde an nahezu jeder beliebigen Position im Produktbehälter des Labormischers eingesetzt werden. Durch diese Möglichkeiten konnte der Einfluss der einzelnen Einbauparameter identifiziert und eine bestmögliche Einbauparameterkombination bestimmt werden. Die Untersuchungen zum Scale-Up zeigten, dass die im Labormaßstab ermittelten Resultate sich im Rahmen einer Maßstabsvergrößerung auf den Technikumsmaßstab übertragen lassen.

Für die ökobilanzierte Potentialanalyse wurden bereits Vorarbeiten geleistet. Diese umfassen die Etablierung von Feucht- und Schmelzgranulationsprozessen in Intensivmischergranulatoren und Wirbelschichtgranulatoren der Fa. DIOSNA. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass auf beiden Pilotanlagen Granulate gleicher Qualität hergestellt werden können. Die Ermittlung der für die jeweiligen Prozesse aufzuwendende Energiemenge zeigt, dass die Schmelzgranulation im Intensivmischer das größte Energieeinsparpotential aufweist.

Öffentlichkeitsarbeit und Präsentation

Kamke, D., Daniels, R., Dietrich, S., Kutz, G.: „*Performance qualification of an inline particle sizing probe*“. Posterpräsentation beim 10th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Glasgow (Großbritannien), 04.-07. April 2016.

Die Funktionsfähigkeit des Behälteraufsatzes zur Dispergiertgasabführung und der modifizierten Inline-Partikelmesssonde wurde auf der Messe POWTECH (19.-21. April 2016) in Nürnberg auf dem Messestand der DIOSNA GmbH dem Fachpublikum in Demo-Granulationsversuchen vorgestellt.

Auf der Messe INTERPHEX (26.-28. April 2016) in New York (USA) fanden ebenfalls Vorführungen statt, um die generelle Machbarkeit der Inline-Partikelgrößenüberwachung in Intensivmischergranulatoren zu demonstrieren.

Kamke, D., Scherbaum, B., Daniels, R., Kutz, G.: „*One Formulation, Four Granulation Techniques – Comparison of Energy Consumption*“. Posterpräsentation beim 2nd European Congress on Pharmaceutics, Krakau (Polen), 03.-04. April 2017.

Kamke, D., Daniels, R. und Kutz, G.: „*An Innovative Tool for Real-Time Particle Size Measurement during High-Shear Melt Granulation*“. Posterpräsentation beim AAPS Annual Meeting 2017, San Diego, Kalifornien (USA), 12.-15. November 2017.

Kamke, D., Daniels, R. und Kutz, G.: „*Real time control of melt granulation processes by inline measurement of particle size*“. Posterpräsentation beim 11th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Granada (Spanien), 19.-22. März 2018.

Fazit

Im Rahmen des Projektes konnten alle Arbeitspakete erfolgreich abgearbeitet und somit alle Meilensteine erreicht werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Inline-Partikelmesssonde Parsum IPP 80-P zur Überwachung von Schmelzgranulationsprozessen im Labormaßstab geeignet ist. Durch ein Scale-Up wurde belegt, dass die Ergebnisse aus dem Labormaßstab in den Technikumsmaßstab übertragbar sind. Die ermittelten Daten zeigen, dass durch die Anwendung der Schmelzgranulation im Intensivmischer die energetisch günstigste Alternative im Vergleich zur Schmelzgranulation in der Wirbelschichtanlage bzw. zur Feuchtgranulation im Intensivmischergranulator der der Wirbelschichtanlage ist.

Die offizielle Förderdauer begann am 04. Juli 2014 und endet 36 Monate später am 03. Juli 2017. Wegen des verspäteten Projektbeginns zum 01. Mai 2015 ist eine kostenneutrale Verlängerung der Projektlaufzeit notwendig gewesen. Eine entsprechende Beantragung erfolgte vor dem offiziellen Ende der Förderdauer am 03. Juli 2017 und wurde positiv beschieden. Das Projekt endete nach einer weiteren Laufzeitverlängerung am 31.12.2018.

0 Inhaltsverzeichnis

0	Inhaltsverzeichnis	IV
1	Abbildungsverzeichnis	VI
2	Tabellenverzeichnis	IX
3	Abkürzungsverzeichnis	XI
4	Zusammenfassung	12
5	Einführung/Motivation	13
6	Methodik/Vorgehensweise/Ablauf des Projektes	14
7	Projektergebnisse	17
7.1	Ergebnisse aus Teilprojekt 1: Sondenmodifikation und Qualifizierung	17
7.1.1	Unmodifizierte Sonde IPP 80-P	17
7.1.1.1	Richtigkeit und Linearität	18
7.1.1.2	Robustheit, Präzision und Empfindlichkeit	19
7.1.1.3	Zusammenfassung	26
7.1.2	Modifizierte Sonde IPP 80-P	26
7.1.2.1	Konzeption und Realisierung einer Temperaturmessmöglichkeit	26
7.1.2.2	Nachträgliche Isolierung des Thermoelements	30
7.1.2.3	Überprüfung der Richtigkeit	31
7.1.3	Entwicklung einer angepassten Reinigungsvorrichtung	37
7.2	Ergebnisse aus Teilprojekt 2: Behälterentlüftung und Sondenimplementierung	40
7.2.1	Ermittlung der Abzuführenden Dispergier- und Spülgasmenge	40
7.2.2	Entwicklung einer geeigneten Behälterentlüftung	42
7.2.3	Funktionsprüfung: Testmessung an pharmazeutischen Granulaten ...	46
7.2.4	Qualifizierung des neuen Sensors im Labormaßstab	48
7.2.4.1	Rezepturanpassung	48
7.2.4.2	Einflussgrößen und Zielgrößendefinition	49
7.2.4.3	Screening der Einbauparameter	50
	Versuchsdurchführung	51
7.2.4.3.1	Ergebnisse	53
7.2.4.4	Identifikation der finalen Einbauparameter	57
7.2.4.4.1	Auswahl des Versuchsplans und Durchführung	57
7.2.4.4.2	Ergebnisse	59
7.2.4.5	Scale-Up in den Technikumsmaßstab	60

7.2.4.5.1	Zielsetzung.....	60
7.2.4.5.2	Sondenposition im Technikumsmaßstab und Versuchsdurchführung	61
7.2.4.5.3	Ergebnisse	62
7.2.4.6	Zusammenfassung	64
7.3	Ergebnisse aus Teilprojekt 3: Energiedatenerfassung	65
7.3.1	Prozessentwicklung	65
7.3.2	Energetische Betrachtung der Feuchtgranulation	68
7.3.2.1	Feuchtgranulation im Intensivmischer	69
7.3.2.2	Feuchtgranulation in der Wirbelschichtanlage	70
7.3.2.3	Zusammenfassung	73
7.3.3	Energetische Betrachtung der Schmelzgranulation	75
7.3.3.1	Schmelzgranulation im Intensivmischer	75
7.3.3.2	Schmelzgranulation in der Wirbelschichtanlage	77
7.3.3.3	Zusammenfassung	80
8	Projektplan	84
9	Öffentlichkeitsarbeit/Veröffentlichungen/Vorträge	85
10	Fazit/Ausblick	86
11	Literaturverzeichnis	87
12	Anlagen	89
13	Ökobilanzierte Potenzialanalyse	127

1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Parsum Verification Kit zur Kalibrierung der Messsonde IPP 80-P (Quelle: Parsum GmbH).....	18
Abbildung 2: Linearer Zusammenhang zwischen vorgegebenen und detektierten Werten der Hochpräzisionsstifte.....	19
Abbildung 3: Lichtmikroskopische Aufnahmen der Referenzmaterialien BCR-130 (links, 100-fache Vergrößerung) und BCR-131 (rechts, 10-fache Vergrößerung).	20
Abbildung 4: Experimenteller Aufbau zur Überprüfung der Robustheit und Präzision des Messsystems.....	21
Abbildung 5: Höhenlinienplot - Darstellung der mittleren Sehnenlänge ($d_{50,3}$) in Abhängigkeit des Dispergiergasstroms und des <i>Loadings</i> bei der Analyse des Referenzmaterials BCR-130.....	22
Abbildung 6: Messpräzision in Abhängigkeit des Dispergiergasstroms und des <i>Loadings</i> bei der Analyse des Referenzmaterials BCR-130.....	23
Abbildung 7: Änderung der mittleren Sehnenlänge ($d_{50,0}$ und $d_{50,3}$) des Referenzmaterials BCR-131 in Abhängigkeit des zugesetzten Anteils an BCR-130.	25
Abbildung 8: Positionierung der Temperatursensoren T1 und T2 in der Inline-Sonde IPP 80-P.....	28
Abbildung 9: Schematischer Versuchsaufbau zur Überprüfung der Temperatursensoren T1 und T2.....	28
Abbildung 10: Temperaturverlauf des Referenzthermometers sowie der Temperaturfühler T1 und T2 in der modifizierten Inline-Partikelmesssonde mit Darstellung der einzelnen Temperaturstufen (links) und Darstellung der Temperaturdifferenz zwischen T1 und T2 (rechts.).....	29
Abbildung 11: Schematische Darstellung der nachträglichen Isolierung des Thermoelements.....	30
Abbildung 12: Verlauf der von den jeweiligen Fühlern gemessenen Temperatur sowie deren Differenz während der Schmelzgranulation (Melt-In mit Thermostat) mit nachträglich isoliertem Thermoelement.....	31
Abbildung 13: Sehnenlängen (s_1 u. s_2) eines Kreises bei gleicher horizontaler Messrichtung.....	32

Abbildung 14: Dichtefunktion (q_3) der Sehnenlängenverteilung eines Kreises mit einem Durchmesser von 1.000 μm	33
Abbildung 15: Durchgangssummenkurve (Q_3) und Dichtefunktion (q_3) des Referenzmaterials Duke-Standard No. 4400A mit einem Partikeldurchmesser von 1.007 $\mu\text{m} \pm 48,3 \mu\text{m}$ (MW \pm SD).....	34
Abbildung 16: Dichtefunktion bei unterschiedlichen Koinzidenzlevels.	35
Abbildung 17: Änderung der gemittelten mittleren Sehnenlänge ($d_{50,3}$) in Abhängigkeit der Prozesszeit für einen Feuchtgranulationsprozess bei unterschiedlichen Einstellungen des Koinzidenzlevels.....	36
Abbildung 18: Abströmprofile des Dispergier- u. Spülgases bei den Dispergierern D23 (blau) und dessen Modifikation (grün) (Hüttner, C., Kutz, G., Dietrich, S. 2014).	37
Abbildung 19: Amplitudenhöhe bei verschiedenen Dispergierern und Luft Einstellungen (Hüttner, C., Kutz, G., Dietrich, S. 2014).	38
Abbildung 20: Zwei-Kanal-Pneumatikeinheit für die Inlinesonde IPP 80-P mit Impulssteuerung (Quelle: Parsum GmbH).....	41
Abbildung 21: Abhängigkeit des Impuls-Volumenstroms vom angelegten Vordruck. 41	
Abbildung 22: Darstellung der Behälterentlüftung für den Intensivmischergranulator P1-6 mittels modifiziertem Deckel.	43
Abbildung 23: Möglichkeiten zur Sondenpositionierung innerhalb des Intensivmischergranulators DIOSNA P1-6 (6 L).	44
Abbildung 24: Positionierung der Sonde im Prozessbehälter Mithilfe von Skalierungen.	45
Abbildung 25: Schematische Darstellung des Sondereinbaus im Intensivmischergranulator P1-6 (6 L) und im P10-60 (60 L).	45
Abbildung 26: Änderung der mittleren Sehnenlänge $d_{50,3}$ in Abhängigkeit der Prozessdauer.	47
Abbildung 27: Koeffizientenplot der Hauptfaktoren aus dem Screening-Versuchsplan für die Zielgrößen „Mittlere Partikelgröße“ und „Partikelrate“. Die Koeffizienten der quadratischen und kombinierten Faktoren sind nicht dargestellt.	53
Abbildung 28: Darstellung des Verlaufs der mittleren Partikelgröße $d_{50,3}$ und der Partikelrate bei variierenden Einbauwinkeln (EW) an den Einbaupositionen (EP) 90° (oben), 180° (mitte) und 270° (unten).	55

Abbildung 29: Sondenspitze anströmseitig (links) und austrittsseitig (rechts) nach der Granulation bei EP = 90°, EW = 90°, AR = 5mm und AW = min.	56
Abbildung 30: Darstellung der Zielgröße „mittlere Partikelgröße“ in [µm] in Abhängigkeit der Einbauparameter „Einbauposition“ (EP in [°]) und „Einbauwinkel“ (EW in [°]) als Höhenlinienplot.....	59
Abbildung 31: Darstellung der Zielgröße „Partikelrate“ in [s ⁻¹] in Abhängigkeit der Einbauparameter „Einbauposition“ (EP in [°]) und „Einbauwinkel“ (EW in [°]) als Höhenlinienplot.....	60
Abbildung 32: Schematische Darstellung der Einbauposition (EP=45°) und des untersuchten Bereichs für den Einbauwinkel (EW von 270° bis 45°) im Technikumsmaßstab.	62
Abbildung 33: Darstellung des Verlaufs der mittleren Partikelgröße d _{50,3} und der Partikelrate bei variierenden Einbauwinkeln (EW) an der Einbauposition (EP) 45° im Technikumsmaßstab (a)) und bei EP=90° im Labormaßstab (b)).....	63
Abbildung 34: Verlauf der Leistungsaufnahme bei der Feuchtgranulation eines 1000g-Ansatzes im Intensivmischgranulator.	70
Abbildung 35: Darstellung der Leistungsaufnahme und der Produkttemperatur für die Herstellung eines Feuchtgranulates in der Wirbelschichtanlage.	71
Abbildung 36: Verteilung des Energieverbrauchs bei der Feuchtgranulation im IMG und im WSG.	74
Abbildung 37: Verlauf der Leistungsaufnahme und der Produkttemperatur bei der Schmelzgranulation (Melt-In-Variante mit Reibungswärme) eines 1000g-Ansatzes im Intensivmischergranulator.	76
Abbildung 38: Darstellung der Leistungsaufnahme und der Produkttemperatur für die Herstellung eines Schmelzgranulates in der Wirbelschichtanlage.	78
Abbildung 39: Verteilung des Energieverbrauchs bei der Schmelzgranulation im IMG und im WSG.	82
Abbildung 40: Stoffstromnetz des Szenarios HSG - WG. Der Kasten markiert das Vordergrundsystem	129
Abbildung 41: Ökoeffizienzmatrix mit der Bewertungsmethode Ecological Scarcity.	131

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Arbeitspakete und Verantwortlichkeiten im Teilprojekt 1.....	15
Tabelle 2: Arbeitspakete und Verantwortlichkeiten im Teilprojekt 2.....	16
Tabelle 3: Arbeitspakete und Verantwortlichkeiten im Teilprojekt 3.....	16
Tabelle 4: Qualifizierungsparameter und ihre Aussage über die Messmethode (Kromidas 2011).....	17
Tabelle 5: Ergebnisse der Kalibrierung der Inline-Partikelmesssonde mittels Hochpräzisionsstiften.	18
Tabelle 6: Eigenschaften der verwendeten Referenzmaterialien BCR-130 und BCR- 131.	20
Tabelle 7: Ergebnisse der Überprüfung der Temperaturfühler T1 und T2	29
Tabelle 8: VolumenstromEinstellung bei unterschiedlichen Betriebszuständen der Sonde IPP 80-P.....	42
Tabelle 9: Modellrezeptur - Feuchtgranulat mit Polyvinylpyrrolidon als Binder (Chargengröße: 1200 g).....	46
Tabelle 10: Prozessparameter zur Feuchtgranulation.	46
Tabelle 11: Softwareparameter zur Inline-Überwachung der Feuchtgranulation.	47
Tabelle 12: Modellrezeptur - Schmelzgranulat mit Polyethylenglycol 4000 als Bindemittel.....	49
Tabelle 13: Einbauparameter (Faktoren) mit den jeweiligen Faktorbereichen und – stufen.....	49
Tabelle 14: Versuchsplan zum Screening der Einflussfaktoren.....	51
Tabelle 15: Einstellung der Prozess- und Methodenparameter während der Schmelzgranulation.	52
Tabelle 16: Softwareparameter zur Inline-Überwachung der Schmelzgranulation. ..	52
Tabelle 17: Relevante Einbauparameter (Faktoren) mit den jeweiligen Faktorbereichen und –stufen.....	57
Tabelle 18: Versuchsplan zur Identifikation der finalen Einbauparameter mit schematischer Darstellung der jeweiligen Faktoren.	58
Tabelle 19: Modellrezeptur - Schmelzgranulat mit Polyethylenglycol 4000 als Bindemittel.....	61
Tabelle 20: Einstellung der Prozess- und Methodenparameter während der Schmelzgranulation im Technikumsmaßstab.	61

Tabelle 21: Ergebnisse der Prozessreproduzierbarkeit zur Prozessvergleichbarkeit.	66
Tabelle 22: Ergebnisse der Prozessreproduzierbarkeit zur Prozessvergleichbarkeit (MW aus n = 3).....	68
Tabelle 23: Prozessparameter zur Feuchtgranulation zur Energiedatengenerierung im Intensivmischgranulator.....	69
Tabelle 24: Prozessparameter zur Feuchtgranulation zur Energiedatengenerierung in der Wirbelschichtanlage.	72
Tabelle 25: Energieaufnahme der Feuchtgranulationsprozesse im Intensivmischer- und Wirbelschichtgranulator (MW aus n = 3).....	73
Tabelle 26: Modellrezeptur - Schmelzgranulat mit Polyethylenglycol 4000 als Bindemittel.....	75
Tabelle 27: Prozessparameter zur Schmelzgranulation zur Energiedatengenerierung im Intensivmisch granulator (Methode: Melt-In Reibungswärme).....	76
Tabelle 28: Prozessparameter zur Schmelzgranulation zur Energiedatengenerierung in der Wirbelschichtanlage.	80
Tabelle 29: Energieaufnahme der Schmelzgranulationsprozesse im Intensivmischer- und Wirbelschichtgranulator (MW aus n = 3).....	81
Tabelle 30: Ausbeute der untersuchten Verfahren in absteigender Reihenfolge....	131

3 Abkürzungsverzeichnis

A	Fläche
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
Δ	Delta
d	Durchmesser
FBG	Fluid Bed Granulation (Wirbelschichtgranulation)
g	Gramm
°C	Grad Celsius
h	Stunde
HSG	High-Shear Granulation (Intensivmischergranulation)
IPP	Inline Particle Probe
IMG	Intensivmischergranulator
kg	Kilogramm
kW	Kilowatt
kWh	Kilowattstunde
L	Liter
m	Formelzeichen, Einheit der Länge
MCC	Mikrokristalline Cellulose
MG	Melt Granulation (Schmelzgranulation)
mm	Millimeter
min	Minute
MW	Mittelwert
ÖEA	Ökoeffizienzanalyse
P	Wahrscheinlichkeitsverteilungsfunktion
p	Druck
PAT	Process Analytical Technologies (Prozessanalytische Technologien)
PEG	Polyethylenglycol
π	Pi, Kreiszahl
%	Prozent
Q ₃	Summenverteilung
q ₃	Dichteverteilung, Dichtefunktion
QbD	Quality by Design
r	Radius
s	Sehnenlänge bzw. Sehne, Einheit der Zeit
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SKT	Skalenteile
t	Zeit
ϑ	Temperatur in Grad Celsius [°C]
ü	Über(-druck)
WG	Wet Granulation (Feuchtgranulation)
WSG	Wirbelschichtgranulator
x _{50,3}	Partikeldurchmesser, den 50% der Partikel bei Betrachtung der volumenbasierten Verteilung aufweisen
µm	Mikrometer

4 Zusammenfassung

Im Rahmen des Projektes PATandSHEAR wurde die bestehende Inline-Partikelmesssonde PARSUM IPP 80-P modifiziert. In diesem Zusammenhang wurden zwei Temperaturmessstellen in unmittelbarer Nähe des Messvolumens installiert und die Länge des Sondenstabes auf 500 mm erhöht. Somit ist die modifizierte Sonde in der Lage neben der Partikelgröße auch die Temperatur im Prozess zu erfassen und durch den längeren Sondenstab ist sie zudem auch in Technikumsanlagen von 60 L Fassungsvermögen einsetzbar.

Der erste Qualifizierungsansatz unter Anwendung von zertifiziertem Quarzsand wurde verworfen, da sich das Referenzmaterial für die Überprüfung der Richtigkeit des erweiterten Faseroptischen Ortsfilterverfahrens als nicht geeignet erwies. Für die Qualifizierung der modifizierten Sonde wird auf sphärische Referenzmaterialien zurückgegriffen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Richtigkeit des Messsystems so überprüft werden kann. Aus diesem Grund wurde dieser Ansatz weiterhin verfolgt.

Um die Inline-Partikelmesssonde im Labormischer P1-6 (6L) implementieren zu können, wurde ein spezieller Behälteraufsatz entwickelt, der die für die Partikeldispergierung und für die Reinigung des Messvolumens aufgewendeten Gasmengen aus dem Produktbehälter abführen kann. Mithilfe von Skalierungen und speziellen Durchführungen für den Sondenstab kann die Sonde an nahezu jeder beliebigen Position im Produktbehälter des Labormischers eingesetzt werden. Dies ermöglichte es im weiteren Projektverlauf den Einfluss der Sondenposition im Prozessraum näher zu untersuchen. Durch die Sonden- und Behälterdeckelmodifikation können die entsprechenden Energiedaten von Prozessen erhoben und im Teilprojekt 3 (ökobilanzierte Potentialanalyse) ausgewertet werden.

Für die ökobilanzierte Potentialanalyse wurden zahlreiche Versuche durchgeführt. Diese umfassen die Etablierung von Feuchtgranulationsprozessen in Intensivmischergranulatoren und Wirbelschichtgranulatoren der Fa. DIOSNA. Die Ergebnisse zeigen, dass auf beiden Pilotanlagen Granulate gleicher Qualität hergestellt werden können. Im nächsten Schritt erfolgte die Umstellung der Prozesse auf Schmelzgranulationsverfahren sowie die Erfassung der Energieverbräuche bei Feucht- und Schmelzgranulationsverfahren in den genannten Pilotanlagen. Hier konnte gezeigt werden, dass die Schmelzgranulation im Intensivmischer unter Anwendung der Reibungswärme zur Erwärmung der zu granulierenden Pulvervorlage energetisch die besten Ergebnisse liefert.

5 Einführung/Motivation

Bei diesem Vorhaben wird eine im pharmazeutischen Bereich innovative Sensortechnik, das *Erweiterte Faseroptische Ortsfilterverfahren*, mit der Möglichkeit zur simultanen Bestimmung der Partikelgröße und -geschwindigkeit, für den Einsatz in Intensivmischergranulatoren unterschiedlicher Größe weiterentwickelt und experimentell im Labor- und Technikumsmaßstab untersucht. Durch die Anwendung spezieller „Sonden-Granulator-Konfigurationen“ und Methoden der systematischen Formulierungsentwicklung sollen komplexe Vorgänge bei Schmelzgranulationsprozessen transparenter und besser steuerbar gestaltet werden.

Für eine erfolgreiche Verarbeitung der Schmelzgranulate stellt deren Partikelgrößenverteilung ein kritisches Produktcharakteristikum dar. Die Partikelgrößenverteilung hat einen signifikanten Einfluss auf die Kompressibilität der Granulate und bedingt somit maßgeblich die mechanische Stabilität von Tabletten (Ertel, K D, Zoglio, M A et al. 1990).

Mit Hilfe des *Erweiterten Faseroptischen Ortsfilterverfahrens* soll während des Prozesses die Partikelgröße der entstehenden Granulate inline erfasst und so die Produktqualität bereits während der Herstellung im Sinne des *Quality by Design*-Ansatzes (QbD) gewährleistet werden (Food and Drug Administration, 2004). Durch das kontinuierliche Prozessmonitoring der Partikelgrößenverteilung werden Schmelzgranulationsverfahren charakterisiert und hinsichtlich Energieeinsparung und Fehlchargenanteil optimiert.

Um die Sonde in pharmazeutischen Schmelzgranulationsprozessen steuernd im Sinne der PAT-Initiative einsetzen zu können, sind eine Vorrichtung zur Temperaturmessung und analytische Methoden zur Korrelation der Ergebnisse mit etablierten Offline-Methoden zu entwickeln. Die Modifikation der Sonde, einschließlich deren Einbaumöglichkeit in bereits im Markt befindliche Intensivmischergranulatoren, soll sich durch einen konstruktiv geringen Aufwand auszeichnen, um eine wirtschaftlich überzeugende Nachrüstmöglichkeit anbieten zu können.

6 Methodik/Vorgehensweise/Ablauf des Projektes

Das Projekt lässt sich in drei Teilprojekte unterteilen, die zum Teil bei den jeweiligen Projektpartnern Technische Hochschule Ostwestfalen-Lippe (TH OWL), Diosna Dierks & Söhne GmbH (DIOSNA) und Parsum GmbH (PARSUM) aber auch zum Teil in Kooperation zwischen einzelnen Projektpartnern abgearbeitet werden.

Teilprojekt 1: Konzeption und Herstellung eines modifizierten Sensors zum Einsatz in Intensivmischergranulatoren unterschiedlichen Fassungsvermögens

Die kommerziell erhältliche Inline-Partikelmesssonde IPP 80-P des Projektpartners PARSUM ist für den direkten Einsatz in dichten Partikelströmen konzipiert. Sie zeichnet sich durch eine widerstandsfähige Edelstahlkonstruktion aus, die zugleich den Anforderungen pharmazeutischer Unternehmen hinsichtlich eines hygienischen Designs entspricht. Die Ausstattung mit Saphirfenstern, die die Messoptik dauerhaft vor Verschleiß durch abrasive Materialien schützt, eine integrierte Dispergiergaszuführung und diverse Zubehörteile wie Spülzellen und Inline-Dispergierer ermöglichen eine dauerhafte Freihaltung des Messvolumens sowie eine Vielzahl von Anpassungsmöglichkeiten an die Prozess- und Partikeleigenschaften. Um die Sonde in pharmazeutischen Schmelzgranulationsprozessen steuernd im Sinne des PAT-Ansatzes (Food and Drug Administration, 2004) einsetzen zu können, ist eine zusätzliche Ausstattung der Sonde mit Temperaturfühlern zwingend erforderlich. Des Weiteren ist aufgrund des geplanten Einsatzes der Sonde in Intensivmischergranulatoren mit unterschiedlicher Nutzraumgröße (DIOSNA P1-6 (6 L) und DIOSNA P10-60 (60 L)) eine Anpassung in Bezug auf die Dispergiergasabführung aus den jeweiligen Prozessbehältern erforderlich.

Die im Einzelnen abzuarbeitenden Arbeitspakete sowie die jeweils verantwortlichen Projektpartner sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 1: Arbeitspakete und Verantwortlichkeiten im Teilprojekt 1.

Arbeitspaket	Verantwortlich
Technische Konzeption zur Implementierung einer Temperaturmessmöglichkeit (ausgehend vom Sensor IPP 80-P)	TH OWL PARSUM
Technische Realisierung der Temperaturmessung	PARSUM
Technische Konzeption einer angepassten Reinigungsvorrichtung zur Dispergiertgasabführung aus den Prozessbehältern der Intensivmischergranulatoren	TH OWL PARSUM DIOSNA
Testmessungen im Labor (DIOSNA P1-6 (6 L)) an pharmazeutischen Modellzubereitungen zur Verifikation der Funktion des Systems	TH OWL
Qualifizierung des modifizierten Sensors	TH OWL

Teilprojekt 2: Einbau des Sensors in Intensivmischergranulatoren unterschiedlichen Fassungsvermögens und Prozessüberwachung bei Schmelzgranulationsverfahren

Ziel dieses Arbeitspaketes ist es, den Einbau der modifizierten Inline-Partikelsonde IPP 80-P in Intensivmischgranulatoren unterschiedlichen Nennvolumens der Fa. DIOSNA vorzunehmen. Die Implementierung der Sonde soll sich durch einen konstruktiv geringen Aufwand auszeichnen, um eine wirtschaftlich überzeugende Nachrüstmöglichkeit für bereits bestehende Anlagen bieten zu können.

Der Sensor soll nach seiner Implementierung dazu genutzt werden, den gesamten Granulationsverlauf in Echtzeit zu überwachen, wodurch Einflüsse durch Änderung von Produkt- bzw. Prozessparametern auf die resultierende Partikelgröße des entstehenden Granulates erfasst werden können. Auf diese Weise kann für die jeweiligen Produkte ein sogenannter *Design Space* etabliert werden, in dessen Grenzen das Produkt zuverlässig und mit gleichbleibender Qualität produziert werden kann (International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use, 2009).

Die im Einzelnen abzuarbeitenden Arbeitspakete sowie die jeweils verantwortlichen Projektpartner sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 2: Arbeitspakete und Verantwortlichkeiten im Teilprojekt 2.

Arbeitspaket	Verantwortlich
Technische Konzeption zum Einbau des modifizierten Sensors in Intensivmischergranulatoren unterschiedlichen Nutzvolumens (DIOSNA P1-6 (6 L) und DIOSNA P10-60 (60 L))	TH OWL PARSUM DIOSNA
Technische Realisierung des Einbaus der Sensoren	DIOSNA
Qualifizierung des neuen Sensors in den Intensivmischergranulatoren DIOSNA P1-6 (6 L) und DIOSNA P10-60 (60 L)	TH OWL
Entwicklung und Produktion von Modellgranulaten unter Sensor-kontrolle	TH OWL DIOSNA
Technische Konzeption von Nachrüstsets zum Einbau modifizierter Sensoren in Bestandsanlagen	TH OWL PARSUM DIOSNA

Teilprojekt 3: Ökobilanzierte Potentialanalyse

Im Rahmen der ökobilanzierten Potentialanalyse wird parallel zum Projekt, im Rahmen eines Gutachtens, eine Abschätzung hinsichtlich der Energie- und Ressourceneinsparung vorgenommen. Zu diesem Zweck sollen Feuchtgranulationsprozesse in Intensivmischergranulatoren und Wirbelschichtanlagen auf eine Schmelzgranulationsverfahren im Intensivmischergranulator umgestellt werden. Die Sachbilanz erfolgt unter Berücksichtigung sogenannter Stoffstromnetze, die mit den empirisch erhobenen Daten auf Basis marktrepräsentativer Modellzubereitungen erstellt wird.

Ziel ist eine Abschätzung dahingehend vornehmen zu können, inwieweit Schmelzgranulationsprozesse in Intensivmischergranulatoren unter Einsatz einer Inline-Partikel-messsonde kontrolliert und gesteuert werden können, um die Anzahl möglicher Fehlchargen und damit den Arzneimiteleintrag in die Umwelt zu reduzieren.

Tabelle 3: Arbeitspakete und Verantwortlichkeiten im Teilprojekt 3.

Arbeitspaket	Verantwortlich
Empirische Erfassung der Energiedaten und Stoffströme	TH OWL
Erstellung der ökobilanzierten Potentialanalyse	ifu Hamburg

7 Projektergebnisse

7.1 Ergebnisse aus Teilprojekt 1: Sondenmodifikation und Qualifizierung

7.1.1 Unmodifizierte Sonde IPP 80-P

Bereits vor Förderbeginn des Projektes *PATandSHEAR* war das Labor Pharmatechnik an der Technischen Hochschule Ostwestfalen-Lippe im Besitz einer Inline-Partikelmesssonde vom Typ IPP 80-P. Hierbei handelte es sich um eine Sonde in Standardbauweise ohne anwenderspezifische Änderungen. Mithilfe dieser Sonde wurden erste Versuche zur Qualifizierung des Messsystems in Anlehnung an die im pharmazeutischen Umfeld etablierte Guideline *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)* der *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use* aus dem Jahr 2005 durchgeführt. Der Leitfaden zur Methodvalidierung in der pharmazeutischen Industrie *Guidance for Industry - Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics (Draft Guidance)* (Food and Drug Administration 2014) wurde ebenfalls berücksichtigt. Als gängige Qualifizierungsparameter werden die folgenden Eigenschaften obligatorisch überprüft:

Tabelle 4: Qualifizierungsparameter und ihre Aussage über die Messmethode (Kromidas 2011).

Qualifizierungsparameter	Aussage über...
Richtigkeit	...den systematischen Fehler
Linearität (Kalibrierfunktion)	...den mathematischen Zusammenhang zwischen vorgegebenem Wert (Soll) und erfasstem Messwert (Ist)
Präzision (Wiederholpräzision: 1 Probe, 1 Prüfer, 1 Messgerät, identische Reagenzien/Standards, kurze Zeitabstände)	...den zufälligen Fehler
Empfindlichkeit	...die Fähigkeit, kleine Konzentrationsänderungen noch bestimmen zu können

Im Folgenden werden die Ergebnisse der in der Tabelle 4 aufgelisteten Qualifizierungsparameter dargestellt und diskutiert.

7.1.1.1 Richtigkeit und Linearität

Die Überprüfung der Richtigkeit des Messsystems erfolgte auf Basis der bei der Kalibrierung des Messsystems erhobenen Daten. Diese erfolgt unter Anwendung des *Parsum Verification Kit* (Parsum GmbH, Chemnitz, Deutschland). Hierbei werden drei Hochpräzisionsstifte mit definiertem Durchmesser (150 µm, 1.000 µm und 2.000 µm), die auf dem Umfang einer rotierenden Scheibe angebracht sind, verwendet. Die Sonde wird auf dem *Verification Kit* so fixiert, dass die Hochpräzisionsstifte durch die Rotation der Scheibe durch das Messvolumen der zu kalibrierenden Sonde geführt werden. Im Messvolumen wird der Durchmesser des Stiftes erfasst und von der speziellen Messsoftware IPP 8.1 ausgegeben. Die folgende Abbildung 1 zeigt das beschriebene *Verification Kit*.

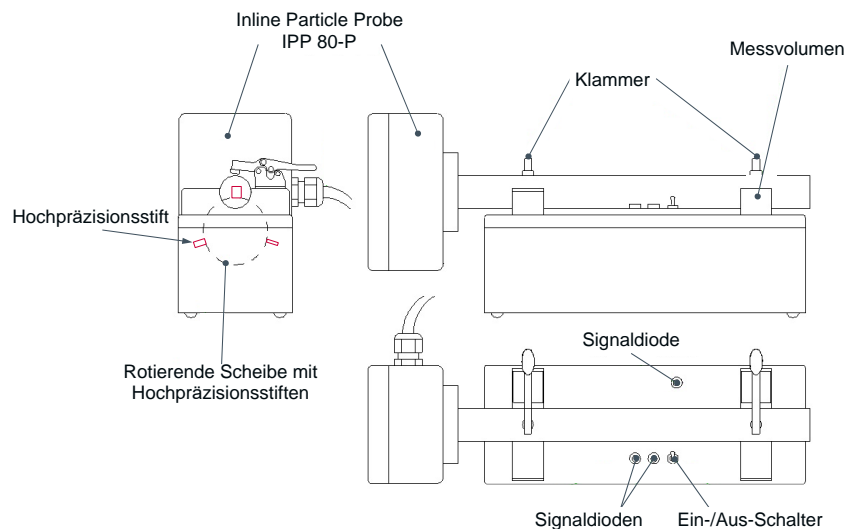


Abbildung 1: Parsum Verification Kit zur Kalibrierung der Messsonde IPP 80-P (Quelle: Parsum GmbH).

Die Ergebnisse aus der Messsystemkalibrierung sind in der Tabelle 5 zusammengefasst. Alle Ergebnisse liegen innerhalb der vom Sondenhersteller vorgegebenen Spezifikation von $\pm 3\%$ vom vorgegebenen Messwert.

Tabelle 5: Ergebnisse der Kalibrierung der Inline-Partikelmesssonde mittels Hochpräzisionsstiften.

Nominaler Durchmesser des Hochpräzisionsstiftes	Spezifikation	Ergebnis	Entspricht?
150 µm	150 µm \pm 3%	149 µm	Ja
1.000 µm	1.000 µm \pm 3%	979 µm	Ja
2.000 µm	2.000µm \pm 3%	1967 µm	Ja

Die Ergebnisse aus der Tabelle 5 zeigen, dass die Inline-Partikelsonde IPP 80-P in der Lage ist, den durch die Hochpräzisionsstifte vorgegebenen Wert innerhalb der vom Hersteller angegebenen maximalen Messabweichung von $\pm 3\%$ zu erfassen.

Die Ergebnisse aus der Messsystemkalibrierung können zur Überprüfung der Linearität herangezogen werden.

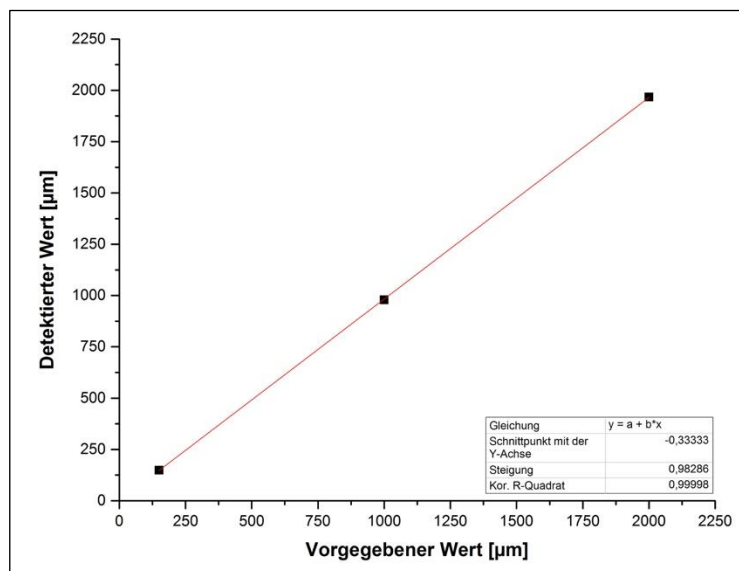


Abbildung 2: Linearer Zusammenhang zwischen vorgegebenen und detektierten Werten der Hochpräzisionsstifte.

Die grafische Auswertung der Kalibrierdaten in der Abbildung 2 zeigt einen streng linearen Zusammenhang ($y(x)=mx+b$) (Korrelationskoeffizienten $R^2 = 0,99998$). Die Steigung der Geraden beträgt 0,98286. Der Schnittpunkt mit der Ordinate liegt bei -0,33333 μm .

Auf Grundlage dieser Ergebnisse kann die Richtigkeit des Messsystems angenommen werden, wobei diese nicht durch den Einsatz von Realpartikeln bestimmt wurde. Die Linearität zwischen vorgegebenem und erfasstem Wert wurde bestätigt.

7.1.1.2 Robustheit, Präzision und Empfindlichkeit

Zur Überprüfung der Methodenrobustheit sowie der Präzision und Empfindlichkeit wurde auf zertifizierte Referenzmaterialien zurückgegriffen. Im vorliegenden Fall wurden die in der Tabelle 8 aufgeführten BCR-Standards verwendet.

Tabelle 6: Eigenschaften der verwendeten Referenzmaterialien BCR-130 und BCR-131.

	Zertifizierte Verteilungsbreite	$d_{10,3}$	$d_{50,3}$	$d_{90,3}$
BCR-130	50 - 220 μm	58,3	124	201
BCR-131	480 - 1800 μm	602	906	1561

Die zertifizierte Verteilungsbreite basiert auf der Siebanalyse. Da es sich bei den verwendeten BCR-Standards um Quarzsandpartikel handelt, wurde die Partikelmorphologie mithilfe des Lichtmikroskops (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) und der Bildanalysesoftware DHS (Dietermann & Heuser Solution GmbH, Greifenstein-Beilstein, Deutschland) untersucht. Die resultierenden Aufnahmen sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

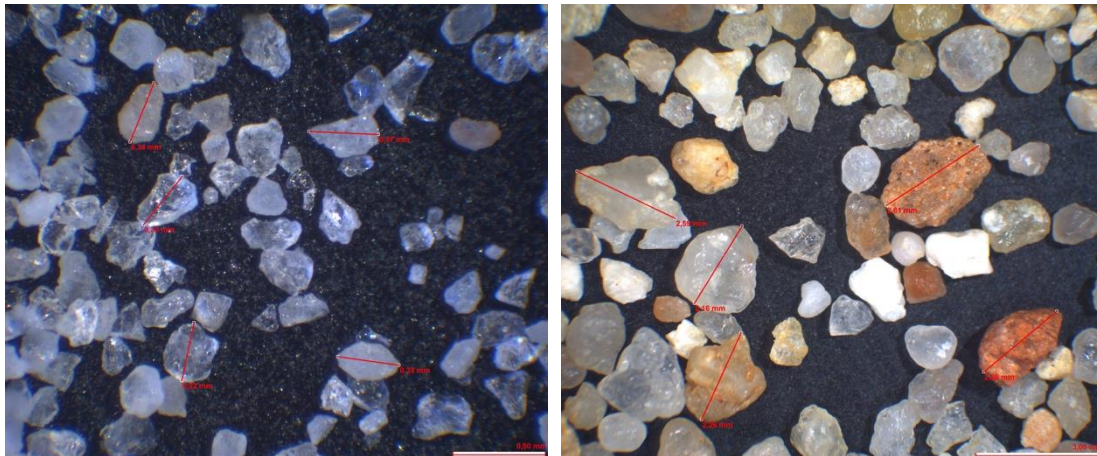


Abbildung 3: Lichtmikroskopische Aufnahmen der Referenzmaterialien BCR-130 (links, 100-fache Vergrößerung) und BCR-131 (rechts, 10-fache Vergrößerung).

Die mit dem Lichtmikroskop angefertigten Aufnahmen zeigen deutlich, dass die Längenausdehnung einzelner Partikel die zertifizierte Verteilungsbreite deutlich überschreitet. So konnten im Standard BCR-130 einzelne Partikel mit einer Ausdehnung von $> 330 \mu\text{m}$ festgestellt werden. Im Referenzmaterial BCR-131 wurden Partikel festgestellt, die $2.100 \mu\text{m}$ überschreiten. Diese Abweichungen sind auf die unterschiedlichen Analysemethoden zurückzuführen. Grund hierfür ist, dass, bedingt durch die vergleichsweise lange Analysendauer bei der Siebanalyse, den Partikeln ausreichend Zeit zur Verfügung gestellt wird, um eine Orientierung einzunehmen, die es ihnen ermöglicht das Sieb, auf dem sie liegen, zu passieren, obwohl ihre Größe in einer bestimmten räumlichen Orientierung die Maschenweite des Siebes übersteigt. Folglich liefert die Siebanalyse tendenziell eine kleinere Partikelgröße.

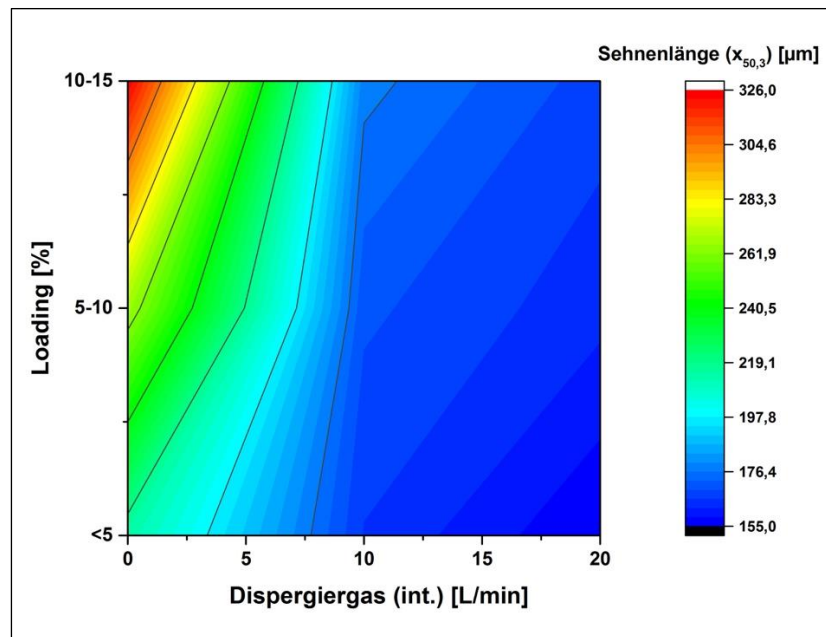


Abbildung 5: Höhenlinienplot - Darstellung der mittleren Sehnenlänge ($d_{50,3}$) in Abhängigkeit des Dispergiergasstroms und des *Loadings* bei der Analyse des Referenzmaterials BCR-130.

Die obige Abbildung 5 zeigt die Ergebnisse der mittleren Sehnenlänge ($d_{50,3}$) der volumenbasierten Verteilung. Es wird deutlich, dass sowohl der Volumenstrom des internen Dispergiergases als auch das *Loading* einen starken Einfluss auf die resultierende Sehnenlängenverteilung haben. Durch einen höheren Volumenstrom kommt es zu einer stärkeren Beschleunigung der einzelnen Partikel, wodurch sich ein von der Partikelgröße abhängiger Geschwindigkeitsgradient ausbildet und die Partikel somit separiert werden. Dadurch erfolgt die Größenbestimmung (idealerweise) an Einzelpartikeln und nicht an losen Agglomeraten. Das *Loading* als direktes Maß für die optische Feststoffkonzentration im Messvolumen hat ebenfalls einen starken Einfluss auf die resultierende Sehnenlängenverteilung. Durch eine Verringerung des *Loadings* nimmt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Koinzidenzeffekten ab. Folglich kann ein hohes *Loading* durch einen höheren Dispergiergasvolumenstrom zum Teil kompensiert werden. Die Abbildung 5 zeigt deutlich, dass die erfasste mittlere Sehnenlänge von 155 μm bei einem *Loading* von <5% und einem internen Dispergiergasvolumenstrom von 20 L/min vom zertifizierten $d_{50,3}$ -Wertes des Referenzmaterials BCR-130 von 124 μm (vgl. Tabelle 6) abweicht. Der Grund für diese Abweichung liegt in den unterschiedlichen Analysemethoden und den jeweils für diese Methode spezifischen Merkmalen, die als Partikelgröße erfasst werden. So wird bei der Siebanalyse als Längenmerkmal die Maschenweite und bei der auf dem *Erweiterten Faseroptischen Ortsfilterverfahren*

basierenden Inline-Partikelmesssonde IPP 80-P die Sehnenlänge, also die direkte Verbindung zweier Konturpunkte einer Partikelprojektion in Messrichtung angegeben. Jeder Versuch wurde jeweils drei Mal durchgeführt und der Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet. Die aus beiden Werten resultierende relative Standardabweichung in Prozent dient als Maß für die Messpräzision.

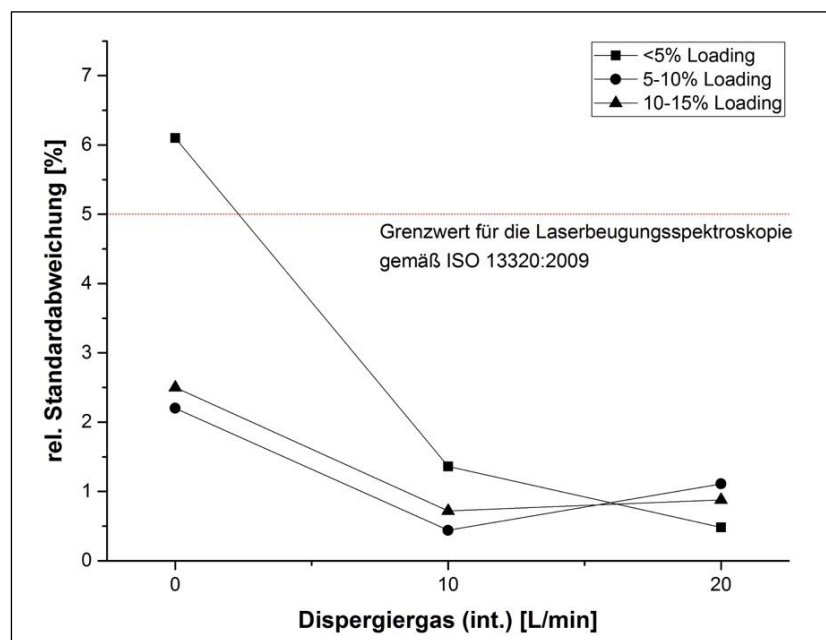


Abbildung 6: Messpräzision in Abhängigkeit des Dispergiertgasstroms und des *Loadings* bei der Analyse des Referenzmaterials BCR-130.

Wie bereits gezeigt führt die Erhöhung des Dispergiertgasvolumenstroms zu einer stärkeren Vereinzelung der Partikel, wodurch die Sehnenlänge von Einzelpartikeln und nicht von losen Agglomeraten erfasst wird. Da Einzelpartikel des Quarzsandes mechanisch stabil sind, kann davon ausgegangen werden, dass diese während der Messung nicht verändert werden. Daher sind Messungen bei hohen Dispergiertgasströmen an Einzelpartikeln des Quarzsandes durch eine höhere Präzision gekennzeichnet als bei losen, zufällig angeordneten Agglomeraten bei niedrigeren Dispergiertgasvolumenströmen. Dieser Zusammenhang ist in der Abbildung 6 grafisch dargestellt. Dispergiertgasvolumenströme von 10 L/min und mehr liefern, unabhängig vom *Loading* im Messvolumen, eine Messpräzision von <2%. Damit liegt das *Erweiterte Faseroptische Ortsfilterverfahren* deutlich unter dem von der ISO 13320:2009 vorgegebenen Grenzwert von maximal 5% für die Laserbeugungsspektroskopie. Bei einer fehlenden Dispergierung kann eine ausreichende Präzision von weniger als 5% nur über eine Verringerung

des *Loadings* erzielt werden. Vor dem Hintergrund der Applikation der Inline-Partikelmesssonde IPP 80-P in High-Shear-Granulationsprozessen ist diese Art der Erhöhung der Präzision nicht realisierbar, da bei den genannten Granulationsverfahren hohe Feststoffdichten zu erwarten sind und somit eine Dispergierung des zu vermessenden Partikelstroms unabdingbar wird.

Das Messsystem liefert robuste und präzise Daten bei einer aktiven Dispergierung. Hierbei sind Dispergiergasvolumenströme von mindestens 10 L/min für den internen Luftkanal einzusetzen. Idealerweise werden die vom Hersteller der Sonde empfohlenen 20 L/min angewendet, die bei einem niedrigen *Loading* (<5%) Sehnenlängen zeigen, die sehr nahe an den zertifizierten $d_{50,3}$ -Wert des Referenzmaterials von 124 μm heranreichen.

Um die Empfindlichkeit des Messsystems zu untersuchen, wurden dem Referenzmaterial BCR-131 Anteile des Standards BCR-130 in Höhe von 0,125%, 0,25% und 0,5% (m/m) zugegeben. Während der Messung wurden sowohl die anzahl- als auch volumenbasierte Verteilung (Q_0 und Q_3) ausgewertet. Die folgende Abbildung 7 zeigt die Änderung der Korngrößenkennwerte x_{01} und x_{10} der Anzahl- und Volumenverteilung für das Referenzmaterial BCR-131 in Abhängigkeit des zugegebenen Anteils BCR-130. Bei dem beschriebenen Versuch wurde ein *Loading* von <5% eingehalten und ein interner Dispergiergasvolumenstrom von 20 L/min angewendet. Dieser Parameter wurden gewählt, da sie bei der Robustheitsprüfung (vgl. Abbildung 5) eine mittlere Sehnenlänge bei der Vermessung des Referenzmaterials lieferten, die nahe am zertifizierten Wert liegt. Zudem sind diese Einstellungen durch eine vergleichsweise hohe Präzision charakterisiert.

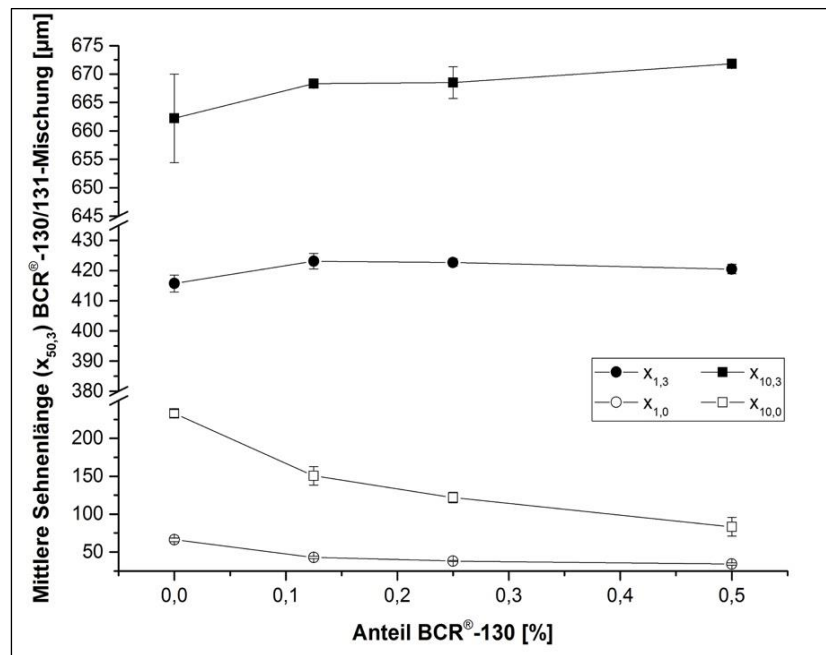


Abbildung 7: Änderung der mittleren Sehnenlänge ($d_{50,0}$ und $d_{50,3}$) des Referenzmaterials BCR-131 in Abhängigkeit des zugesetzten Anteils an BCR-130.

Die in der Abbildung 7 dargestellten Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Empfindlichkeit des Messsystems, sehr stark von der für die Auswertung zugrunde gelegten Verteilung abhängt. Die kleineren Partikel des Referenzmaterials BCR-130 wurden mithilfe der anzahlbasierten Verteilung (Q_0) bereits ab einem Anteil von 0,125% anhand des $x_{1,0}$ -Wertes sicher detektiert. Noch deutlicher ist das Vorhandensein kleinerer Partikel beim $x_{10,0}$ -Wert zu erkennen.

Betrachtet man die volumenbasierte Verteilung (Q_3) sind anhand des $x_{10,3}$ -Wertes keine signifikanten Änderungen durch die Zugabe des BCR-130 zu erkennen. Im Vergleich dazu zeigt der $x_{1,3}$ - Wert ab einem BCR-130-Anteil von 0,25% eine leichte Tendenz hin zu kleineren Werten. Für eine Prüfung auf einen Trend ist die Anzahl an Versuchen zu gering. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Empfindlichkeit des Messsystems stark von der für die Auswertung herangezogenen Verteilung abhängt. In Bezug auf die Detektion von kleinen Partikeln ist die Anzahlverteilung, mathematisch bedingt, am besten geeignet. Dass die Volumenverteilung äußerst sensitiv in Bezug auf einzelne größere Partikel ist, ist in der Fachliteratur hinreichend beschrieben, sodass für den Einsatz im Rahmen der *High-Shear*-Granulation die volumenbasierte Verteilung Anwendung finden sollte, da es sich bei der Granulation um ein Verfahren zur Kornvergrößerung handelt.

7.1.1.3 Zusammenfassung

Die ersten Versuche zur Qualifizierung der IPP 80-P wurden an der nicht modifizierten Sonde durchgeführt. Hierzu wurde Quarzsand (BCR-131) als zertifiziertes Referenzmaterial mit einem $d_{50,3}$ -Wert von 124 μm verwendet, um die Richtigkeit der Messungen zu belegen. Durch die unregelmäßige Gestalt der Sandpartikel kann mit dem *Erweiterten Faseroptischen Ortsfilterverfahren* keine Sehnenlängenverteilung ermittelt werden, die der zertifizierten Verteilung des Referenzmaterials entsprach. Somit erwies sich Quarzsand als Vergleichsmaterial zur Bestimmung der Richtigkeit als ungeeignet. Die Untersuchungen lieferten jedoch Erkenntnisse über die Robustheit des Messsystems in Bezug auf die Einflussgrößen Dispergiergasvolumenstrom (int.) und *Loading*, welches ein Maß für die optische Konzentration der Partikel im Messvolumen der Sonde ist. Ferner konnte die Empfindlichkeit des Messsystems durch Anwendung von Mischungen zweier Referenzmaterialien aufgezeigt werden.

7.1.2 Modifizierte Sonde IPP 80-P

7.1.2.1 Konzeption und Realisierung einer Temperaturmessmöglichkeit

Der Prozess der Schmelzgranulation ist dadurch gekennzeichnet, dass ein thermoplastischer Rezepturbestandteil einer zu granulierenden Pulvermischung oberhalb seiner Schmelztemperatur verflüssigt und die Schmelze anschließend in die Pulvervorlage eingearbeitet wird. Durch die anschließende Erstarrung der Schmelze durch Abkühlen erfolgt die Agglomeration. Folglich ist die Temperatur ein kritischer Einflussparameter bei der Schmelzgranulation, die während des Granulationsprozesses überwacht werden muss.

Zentrale Aufgabe des Teilprojektes 1 ist die Modifikation des bestehenden Sondentyps IPP 80-P. In diesem Zusammenhang wurde die technische Konzeption sowie die anschließende Implementierung einer Temperaturmessmöglichkeit durchgeführt.

Zur Temperaturmessung im Prozess wurden folgende Möglichkeiten identifiziert und bewertet:

- Infrarottemperaturmessung (IR-Sensor)
- Wireless Temperaturmessung
- Drahtgebundene Temperaturfühler (z.B. Pt100-Thermoelement)

Die Temperaturmessung mittels IR-Sensoren hat sich als nicht praktikabel erwiesen, da dieses Verfahren in staubbeladener Luft nicht einsetzbar ist. Grund hierfür ist, dass das Sensorfenster belegt werden kann und folglich durch zusätzliche Maßnahmen in regelmäßigen Abständen vom Staub befreit werden müsste. Eine solche Abreinigung könnte pneumatisch erfolgen, was jedoch mit einem technischen Mehraufwand verbunden wäre. Zudem ist mit zusätzlichen Kosten für die bereitzustellende Druckluft zu rechnen.

Die Realisierung der Temperaturmessung durch den Einsatz von Funktechnologie (Wireless-Sensoren) erwies sich aufgrund der Baugröße von auf dem Markt befindlichen Sensorsystemen als ungeeignet. Zudem sind die Kosten für derartige Sensoren aufgrund der notwendigen Peripherie (Auswerterechner, Software, Akkus, etc.) sehr hoch.

Als durchaus praktikabel erweist sich der Einsatz von etablierten drahtgebundenen Temperaturfühlern. Diese werden z.B. von der Fa. DIOSNA standardmäßig in Form von Pt100-Thermoelementen in Intensivmischergranulatoren im Labormaßstab eingesetzt. Diese drahtgebundenen Fühler können aufgrund ihrer Bauart innerhalb des Sondenstabes verbaut werden, sodass keine zusätzlichen Einbauten in den Prozessraum des Mixers ragen und die Produktströmung u.U. nachteilig beeinflussen. Zudem ermöglicht die kompakte Bauart zwei Sensoren in der Sonde zu implementieren, sodass die Produkttemperatur an zwei unterschiedlichen Stellen unabhängig voneinander erfasst werden kann. Ferner ist diese Art von Fühlern kostengünstig und mit nur geringem Aufwand im Bedarfsfall zu ersetzen. Unter Berücksichtigung der genannten Eigenschaften wurde entschieden, die Temperaturmessung mit Nickel-Chrom / Nickel-Fühlern (Typ K-Fühler) zu realisieren und diese in den Sondenstab der IPP 80-P zu integrieren. Die eigentliche Temperaturmessung soll an zwei Positionen erfolgen: Der Temperaturfühler T1 befindet sich an der Spitze der Sonde und misst die Temperatur des vorbeiströmenden Gutes. Auf diese Weise wird die Temperatur des Produktes erfasst. Mithilfe des Fühlers T2, der sich direkt im Messvolumen befindet und eine Temperaturmessung des aus dem Dispergierer tretenden Produktstromes ermöglicht, kann die Temperatur in unmittelbarer räumlicher und zeitlicher Nähe zur Partikelmessung erfolgen. Die beschriebene Anordnung der Temperatursensoren T1 und T2 kann der folgenden Abbildung 8 entnommen werden.

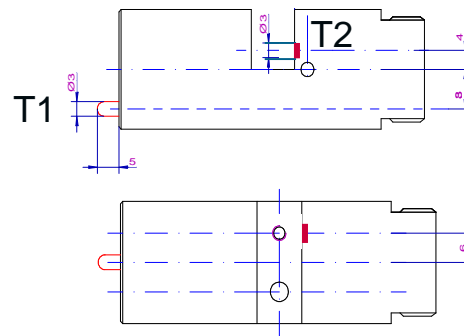


Abbildung 8: Positionierung der Temperatursensoren T1 und T2 in der Inline-Sonde IPP 80-P.

Die Richtigkeit der Messwerte der Temperaturfühler T1 und T2 wurde mit dem Hochpräzisionsthermometer GHM 3710 mit Pt100 Thermofühler GTF 401 (GHM Messtechnik GmbH, Regenstauf, Deutschland) bestimmt, dessen Genauigkeit bei $\pm 0,1^\circ\text{C}$ liegt. Dazu wurde die modifizierte Inline-Partikelsonde IPP 80-P in ein temperiertes Bad gehängt. Die Temperaturregelung des Bades erfolgt mit dem Thermostat JUMBO. Es wurde der Temperaturbereich von 0°C bis 90°C betrachtet, da in diesem Bereich die Herstellung von Schmelzgranulaten erfolgt (Halle et al. 2013; Holm 1987). Jede Temperaturstufe (0°C , 10°C ,..., 90°C) wurde für mind. 5 Minuten gehalten.

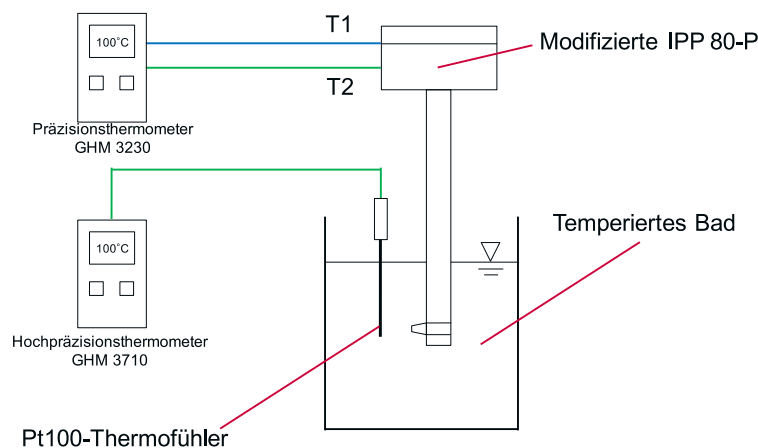


Abbildung 9: Schematischer Versuchsaufbau zur Überprüfung der Temperatursensoren T1 und T2.

Die Tabelle 7 fasst für drei exemplarische Temperaturplateaus die Mittelwerte aus den jeweiligen Haltezeiten von 5 Minuten zusammen.

Tabelle 7: Ergebnisse der Überprüfung der Temperaturfühler T1 und T2

T _{Soll}	T _{Ref.}	T1	T2	Entspricht?
10°C ± 1°C	10,13°C	10,4°C	10,4°C	Ja
50°C ± 1°C	50,2°C	49,7°C	49,6°C	Ja
90°C ± 1°C	90,16°C	89,7°C	89,7°C	Ja

Die Abweichung zwischen dem Referenzfühler T_{Ref.} und T1 bzw. T2 ist geringer als 1°C, sodass die Messwerte der Temperaturfühler als richtig angesehen werden können. Da das Thermostat zur Temperierung des Bades nur auf 1°C genau eingestellt werden kann, wird für die Temperaturdifferenz zwischen Referenzfühler und den Temperatursensoren in der Sonde ein Grenzwert von ± 1°C festgelegt. Der resultierende Temperaturverlauf kann der folgenden Abbildung 10 entnommen werden.

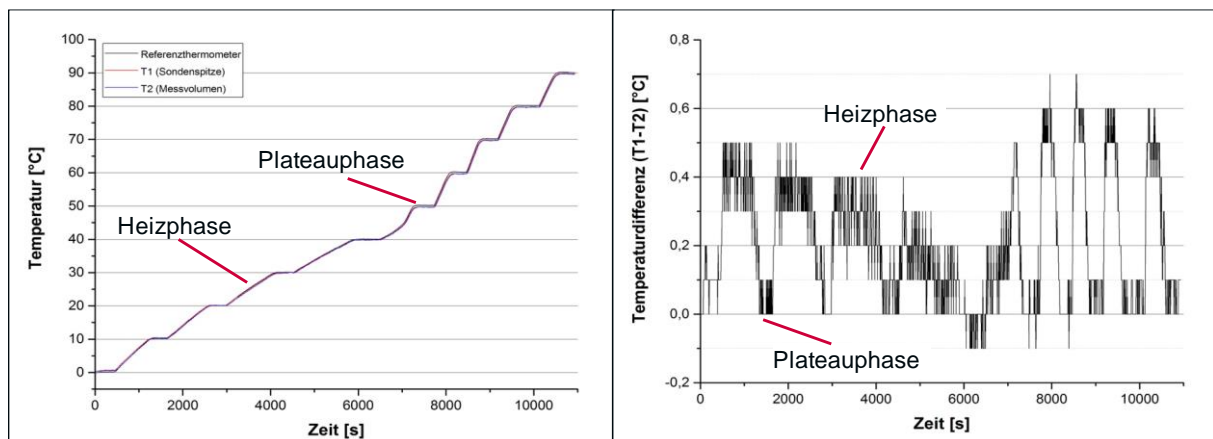


Abbildung 10: Temperaturverlauf des Referenzthermometers sowie der Temperaturfühler T1 und T2 in der modifizierten Inline-Partikelmesssonde mit Darstellung der einzelnen Temperaturstufen (links) und Darstellung der Temperaturdifferenz zwischen T1 und T2 (rechts.).

In der Abbildung 10 (links) ist der Temperaturverlauf für die drei Sensoren T_{Ref.}, T1 und T2 dargestellt. Die jeweiligen Plateauphasen (0°C, 10°C,..., 90°C) sind, ebenso wie die dazwischenliegenden Heizphasen deutlich zu erkennen. Die Abbildung 10 (rechts) zeigt die Differenz zwischen den Fühlern T1 und T2. Es ist zu entnehmen, dass die Temperaturdifferenz in den Heizphasen zwischen zwei Temperaturniveaus zunimmt. Grund hierfür ist, dass der Temperaturfühler T1 an der Sondenspitze aus der Sonde herausragt und somit sensitiver auf Temperaturänderungen reagiert als der mit der Sondenoberfläche bündig verbaute Fühler T2. Auf den einzelnen Temperaturniveaus ist keine nennenswerte Abweichung zwischen den beiden Sensoren festzustellen.

7.1.2.2 Nachträgliche Isolierung des Thermoelements

Wie in Kapitel 7.1.2.1 bereits beschrieben, dient der Temperaturfühler T1 zur Überwachung der Produkttemperatur im Rahmen der Schmelzgranulation. Durch das Hineinragen in das Pulverbett ist eine erhöhte Sensitivität der Temperaturmessung gegeben, die bei temperaturgeregelten Prozessen gefordert ist. Die Richtigkeit der Temperaturfühler T1 und T2 wurde im Vorfeld (vgl. Kapitel 7.1.2.1) belegt.

Beim Einsatz der Sonde zur Erfassung der Produkttemperatur in einem Schmelzgranulationsprozess im Intensivmischergranulator wurde zu Vergleichszwecken ein kalibrierter Pt-100-Temperaturfühler herangezogen. Hierbei konnten deutliche **Abweichungen** zwischen den ermittelten Temperaturen detektiert werden, **die auf das Fehlen einer Isolierung des Thermoelements gegenüber dem Sondenmaterial zurückzuführen waren.**

Folglich war eine nachträgliche Isolierung des Temperaturfühlers an der Sondenspitze durch den Projektpartner Parsum GmbH zwingend notwendig, um die Sonde auch zur Temperaturüberwachung bei der Granulation einsetzen zu können. Zu diesem Zweck wurde eine Kunststoffscheibe aus dem im Pharmabereich häufig verwendeten Kunststoff Polyoxyethylen (POM) auf der Deckfläche der Sonde befestigt und der Temperaturfühler soweit verlängert, dass er über die POM-Scheibe hinaus in das Produkt hineinragt. Die Schutzkappe für das Thermoelement wurde in die POM-Scheibe gepresst, sodass keine (gut wärmeleitende) Verbindung zwischen dem Sondenmaterial und der Spitze des Thermoelements besteht. Die Abbildung 11 verdeutlicht die Anbringung der Isolierung.

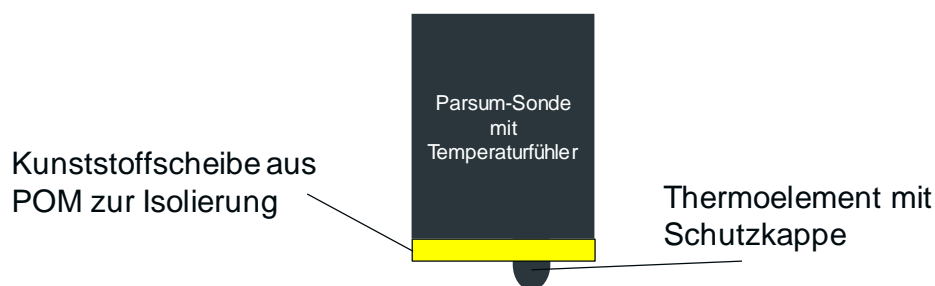


Abbildung 11: Schematische Darstellung der nachträglichen Isolierung des Thermoelements.

Eine Überprüfung der nachträglich angebrachten Isolierung wurde bei einem Schmelzgranulationsprozess durchgeführt. Die folgende Abbildung 12 zeigt den Temperaturverlauf für das Thermoelement T1 der Sonde in blau und den Pt-100-Vergleichsfühler in orange. Zusätzlich ist die Temperaturdifferenz in rot dargestellt sowie die Toleranzgrenzen für die Temperaturabweichung.

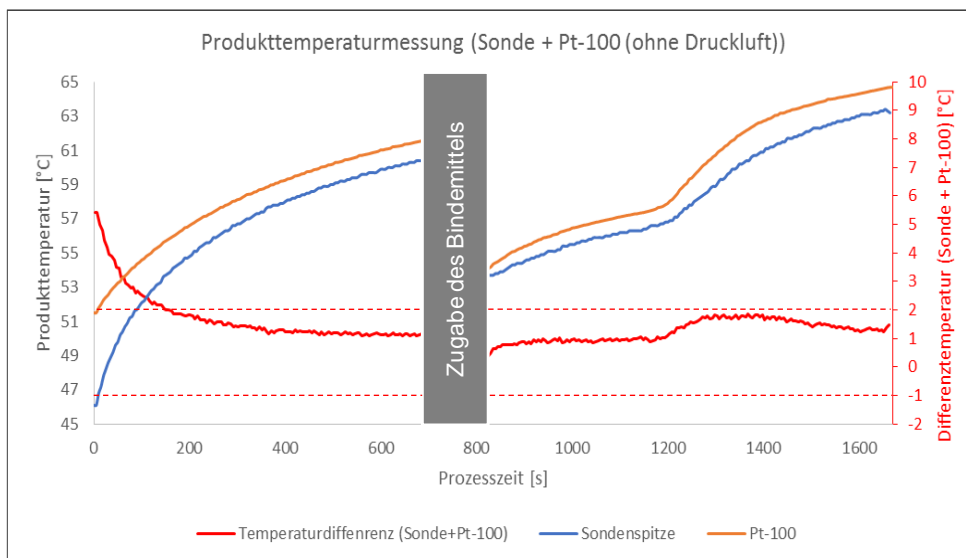


Abbildung 12: Verlauf der von den jeweiligen Fühlern gemessenen Temperatur sowie deren Differenz während der Schmelzgranulation (Melt-In mit Thermostat) mit nachträglich isoliertem Thermoelement.

Die dargestellten Diagramme belegen, dass sich die Produkttemperatur mithilfe der Temperaturmessstelle an der Sondenspitze mit einer geringen Abweichung von etwa 2°C bestimmen lässt. Bereits vor Erreichen des Schmelzbereichs des PEGs liegt die Temperaturdifferenz konstant innerhalb der Toleranzgrenzen. Die erhöhte Temperaturdifferenz zu Prozessbeginn kann auf eine leichte Verzögerung des Thermoelements T1 zurückgeführt werden. Der Unterschied zwischen beiden Temperaturmessstellen verringert sich jedoch sehr rasch.

Nach erfolgter Isolierung des Fühlers T1 an der Sonde kann diese nun auch für das Temperaturmonitoring in Schmelzgranulationsprozessen verwendet werden.

7.1.2.3 Überprüfung der Richtigkeit

Die bereits unternommenen Versuche im Rahmen der Qualifizierung der unmodifizierten Inline-Partikelmesssonde IPP 80-P zeigten, dass Quarzsand als zertifiziertes Referenzmaterial zur Überprüfung der Richtigkeit des *Erweiterten Faseroptischen Ortsfilterverfahrens* aufgrund seiner unregelmäßigen Gestalt weniger geeignet ist. Um die

Richtigkeit des Messsystems anhand von Partikeln zu bestimmen, wird bei der Qualifizierung der modifizierten Sonde ein sphärisches Referenzmaterial verwendet.

Das *Erweiterte Faseroptische Ortsfilterverfahren* ermittelt für den Schatten eines jeden gemessenen Partikels eine Sehnenlänge. In Bezug auf das sphärische Referenzmaterial bedeutet dies, dass für einen Kreis, der die Projektionsfläche (Schatten) eines sphärischen Körpers darstellt, die Sehnenlänge und ihre Verteilung über den gesamten Partikelradius berechnet werden kann.

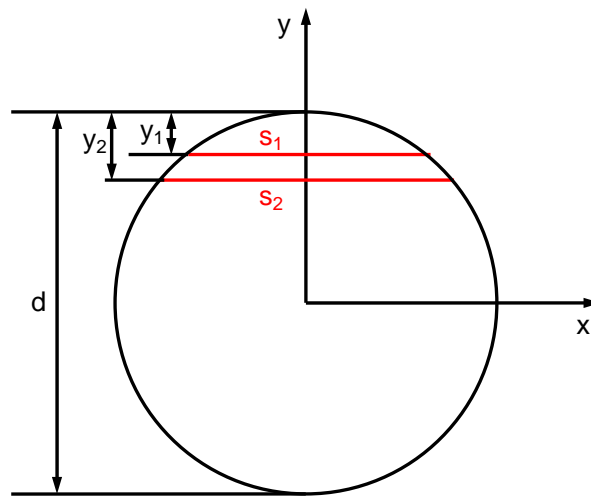


Abbildung 13: Sehnenlängen (s_1 u. s_2) eines Kreises bei gleicher horizontaler Messrichtung.

Die Wahrscheinlichkeit P eine Sehnenlänge s im Bereich zwischen s_1 und s_2 zu erfassen kann mit folgender Gleichung berechnet werden:

$$P(s_1, s_2) = \frac{y_2 - y_1}{\frac{d}{2}} = \frac{\sqrt{d^2 - s_1^2} - \sqrt{d^2 - s_2^2}}{d} \quad \text{Gleichung 1}$$

Mit

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

$$y_2 = \frac{d}{2} - \frac{1}{2} \sqrt{d^2 - s_2^2} \quad \text{Gleichung 3}$$

Mithilfe der Wahrscheinlichkeitsverteilung $P(s_1, s_2)$ aus Gleichung 1 kann die Dichtefunktion (Gleichung 4) wie folgt berechnet werden:

$$q_0(s) = \frac{P(s_1, s_2)}{\Delta s} \quad \text{Gleichung 4}$$

Die anzahlbasierte Dichtefunktion $q_0(s)$ kann unter Anwendung der in der DIN ISO 9276-2 beschriebenen Momente in eine volumenbasierte Verteilung ($q_3(s)$) umgerechnet werden. Die daraus resultierende Dichtefunktion $q_3(s)$ ist in der folgenden Abbildung für ein Partikel mit einem Durchmesser von $d = 1.000 \mu\text{m}$ dargestellt.

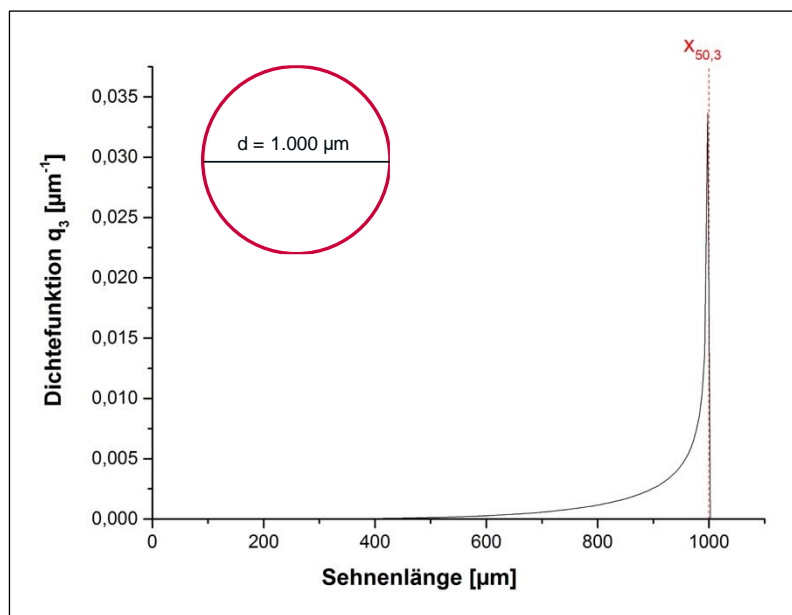


Abbildung 14: Dichtefunktion (q_3) der Sehnenlängenverteilung eines Kreises mit einem Durchmesser von $1.000 \mu\text{m}$.

Das Maximum der Dichtefunktion ist zugleich der Wendepunkt der Durchgangssummenkurve und liefert den Korngrößenkennwert $d_{50,3}$ des betrachteten Partikelkollektives (vgl. DIN ISO 9276-1).

Der Versuchsaufbau zur Überprüfung der Richtigkeit der Sonde ist bereits in Kapitel 7.1.1.2 (Abbildung 4) beschrieben. Für das zertifizierte (sphärische) Referenzmaterial mit einem Partikeldurchmesser von $1007 \mu\text{m} \pm 48,3 \mu\text{m}$ ($MW \pm SD$) sind in der folgenden Abbildung 15 die Durchgangssummenkurve sowie die Dichtefunktion dargestellt.

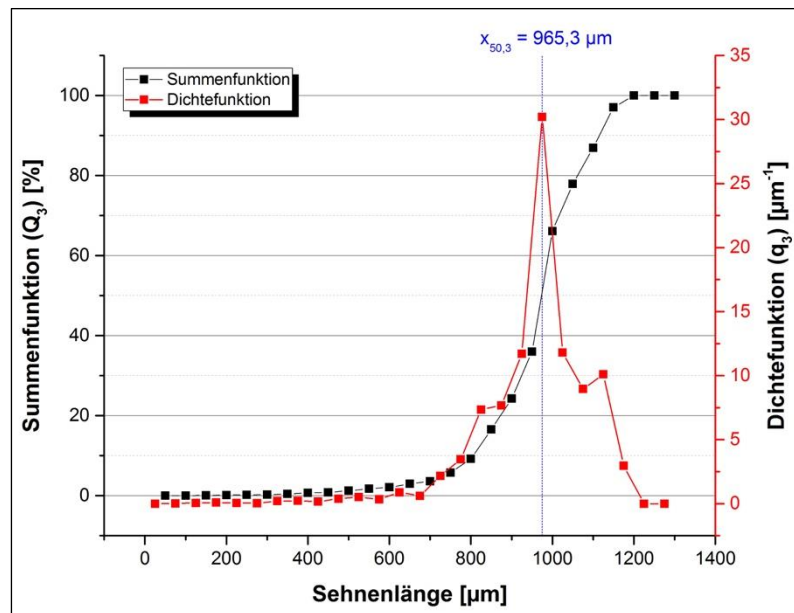


Abbildung 15: Durchgangssummenkurve (Q_3) und Dichtefunktion (q_3) des Referenzmaterials Duke-Standard No. 4400A mit einem Partikeldurchmesser von $1.007 \mu\text{m} \pm 48,3 \mu\text{m}$ ($MW \pm SD$).

Wie erwartet stimmen die experimentell ermittelten Daten mit den vorangegangenen theoretischen Überlegungen überein, sodass für die Ermittlung der Richtigkeit des Messsystems, und daraus resultierend auch die Linearität, sphärische Referenzmaterialien eingesetzt werden können.

Die Detektion von Sehnenlängen, die oberhalb des maximalen Partikeldurchmessers von $1.055,3 \mu\text{m}$ ($1.007 + 48,3 \mu\text{m}$ ($MW + SD$)) liegen, kann auf bereits beschriebene Koinzidenzeffekte oder Abweichungen von der ideal runden Partikelform (Ellipse) zurückgeführt werden. Zudem gehen solche Effekte bei der Betrachtung der volumenbasierten Verteilung (Q_3 , q_3) stärker ein und verschieben die gesamte Verteilung hin zu größeren Partikeln.

Die sondenspezifische Auswertesoftware IPP 8.1 bietet die Möglichkeit Koinzidenzerscheinungen durch den Softwareparameter Koinzidenzlevel bei der Auswertung zu berücksichtigen. Koinzidenzen entstehen, wenn mindestens zwei Partikel zur gleichen Zeit auf versetzten Bahnen eine gedachte Linie im Messvolumen passieren und optisch als einzelnes Partikel wahrgenommen werden. Die Häufigkeit der Koinzidenzen ist im Wesentlichen von der Partikelkonzentration (*Loading*) im Messvolumen abhängig und kann mit statistischen Verfahren in der Messwertverarbeitung weitestgehend reduziert werden. Der Parameter *Koinzidenzlevel* definiert einen statistischen Schwell-

wert für jede Klasse der Q_0 -Verteilung (anzahlbasierte Verteilung), bei dessen Überschreitung davon ausgegangen wird, dass keine oder nur eine unwesentliche Anzahl von Koinzidenzeffekten vorliegen.

Der Schwellwert ist als prozentualer Wert der größten Klasse der Q_0 -Verteilung definiert. Prinzipiell sollte der Wert so gering wie möglich eingestellt werden, um eine maximale Sensitivität der Messung speziell für größere Partikel zu erzielen. In den meisten Applikationen wird ein *Koinzidenzlevel* zwischen 0% und 1% verwendet.

Die folgende Abbildung 16 zeigt Dichtefunktion (q_3) des Referenzmaterials Duke-Standard No. 4400A mit einem Partikeldurchmesser von $1.007 \mu\text{m} \pm 48,3 \mu\text{m}$ (MW \pm SD) bei verschiedenen Koinzidenzleveln.

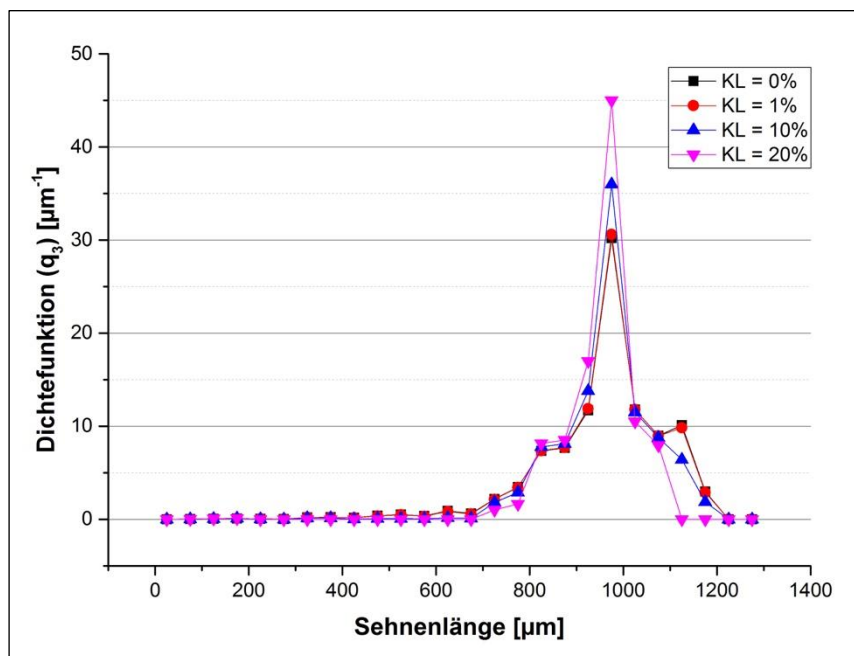


Abbildung 16: Dichtefunktion bei unterschiedlichen Koinzidenzleveln.

Es ist deutlich zu erkennen, dass mit steigendem Koinzidenzlevel die Sehnenlängen oberhalb von $1.055,3 \mu\text{m}$ abnehmen. Besonders auffällig ist, dass dies erst ab einem Koinzidenzlevel von 10% erfolgt. Eine Erklärung ist, dass die Gesamtanzahl an Partikeln im Referenzmaterial nur etwa 1.800 beträgt und von der Sonde 175 Partikel erfasst werden. Da die Anzahl an erfassten Partikeln im Vergleich zur Anwendung in einem Prozess eher gering ausfällt, muss das Koinzidenzlevel größere Werte annehmen, um die auftretenden Koinzidenzerscheinungen herauszurechnen, da der prozentuale Anteil an Sehnenlängen $>1.055,3 \mu\text{m}$ höher liegt.

Die mittlere Sehnenlänge $d_{50,3}$ verschiebt sich durch die Anwendung eines Koinzidenzlevels nur geringfügig von 965,3 μm bei einem Koinzidenzlevel von 0% zu 959,6 μm bei einem Koinzidenzlevel von 20%. Folglich liegt der $d_{50,3}$ -Wert bei einem Koinzidenzlevel von 20% immer noch innerhalb der zertifizierten Spannweite des sphärischen Referenzmaterials.

Der Einfluss solcher Koinzidenzerscheinungen wurde im Rahmen von Vorarbeiten zum Projekt PATandSHEAR bereits untersucht. Bei High-Shear-Granulationsverfahren erwies sich ein Koinzidenzlevel von 0,03% als geeignet, da höhere Einstellungen eine signifikant kleinere mittlere Sehnenlänge ($d_{50,3}$) lieferten (vgl: Abbildung 17; Die verwendete Rezeptur kann der Tabelle 9 entnommen werden).

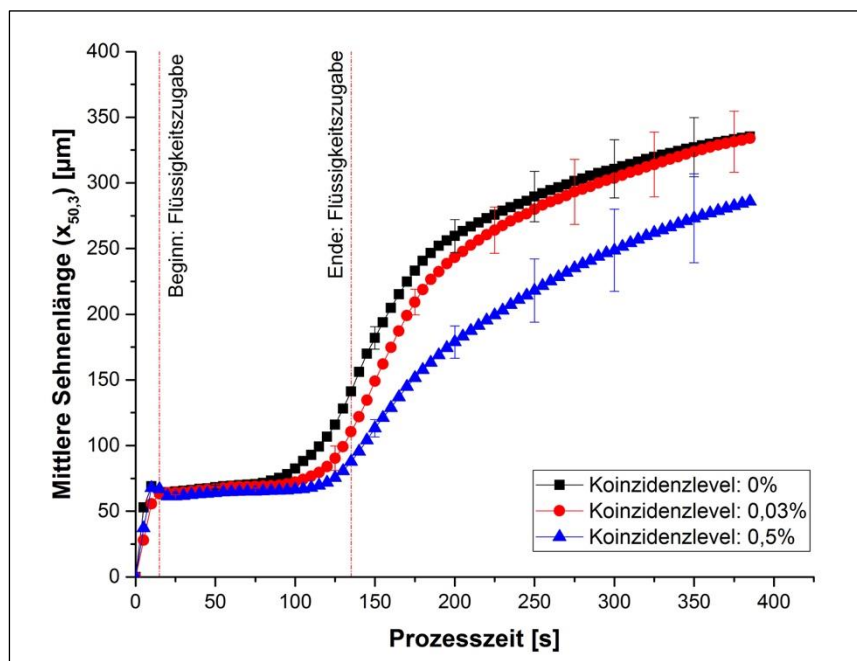


Abbildung 17: Änderung der gemittelten mittleren Sehnenlänge ($d_{50,3}$) in Abhängigkeit der Prozesszeit für einen Feuchtgranulationsprozess bei unterschiedlichen Einstellungen des Koinzidenzlevels.

Als Grund für den niedrigen Wert des Koinzidenzlevels bei Inline-Messungen im Prozess kann die hohe Partikelrate angegeben werden. Durch die Vielzahl an generierten Einzelwerten nimmt der prozentuale Anteil an Koinzidenzerscheinungen ab und kann durch die Anwendung eines geringen Koinzidenzlevels berücksichtigt werden. So wurden für die Versuche zur Funktionsüberprüfung des Gesamtsystems (Kapitel 7.2.3, Tabelle 11) ein Koinzidenzlevel von 0,02% angewendet. Somit lässt sich schlussfolgern, dass bei Offline-Messungen zur Überprüfung des Messsystems, bedingt durch

die geringe Partikelrate, höhere Werte für den Softwareparameter Koinzidenzlevel anzuwenden sind. Basierend auf den durchgeführten Untersuchungen vor Projektbeginn haben sich Werte von bis zu 0,03% für das Koinzidenzlevel bei Online-Messungen als geeignet erwiesen.

7.1.3 Entwicklung einer angepassten Reinigungsvorrichtung

Ursprünglich war die Entwicklung einer angepassten Reinigungsvorrichtung für das Messvolumen der Sonde IPP 80-P während des Projektes geplant. Unabhängig vom Projekt arbeitete die Fa. Parsum GmbH bereits an dieser Aufgabenstellung, da sich der Projektbeginn um 12 Monate verzögerte (kostenneutrale Projektstartverschiebung). Die Ergebnisse zur angepassten Reinigungsvorrichtung, die im Folgenden nur noch als Dispergierer bezeichnet wird, wurden auf dem *6th International Congress on Pharmaceutical Engineering (ICPE)* in Graz in Form einer Posterpräsentation dem Fachpublikum vorgestellt.

Primäre Aufgabe des Dispergierers ist, den zu vermessenden Partikelstrom zu verdünnen. Zusätzlich soll der Dispergierer die Messoptik der Sonde im laufenden Betrieb durch die Anwendung von Spülimpulsen von Verblockungen befreien, um eine ausreichende Dispergierfunktion sicherzustellen. Für sämtliche Vorarbeiten wurde der Dispergierer D23 verwendet. Dieser zeichnet sich dadurch aus, dass der für die Reinigung der Messoptik angewendete Spülimpuls parallel zur Messoptik verläuft und so dessen Reinigung gewährleistet.

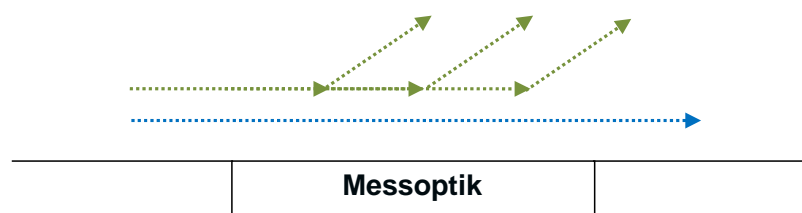


Abbildung 18: Abströmprofile des Dispergier- u. Spülgases bei den Dispergierern D23 (blau) und dessen Modifikation (grün) (Hüttner, C., Kutz, G., Dietrich, S. 2014).

Versuche mit einem Dispergierer mit modifizierter Luftführung zeigten einen besseren Reinigungserfolg, durch ein nicht paralleles Abströmen des Spülgases von der Messoptik. Zum Nachweis der verbesserten Reinigung der Messoptik kann die Signalamplitude herangezogen werden, die die Qualität des Messsignals widerspiegelt.

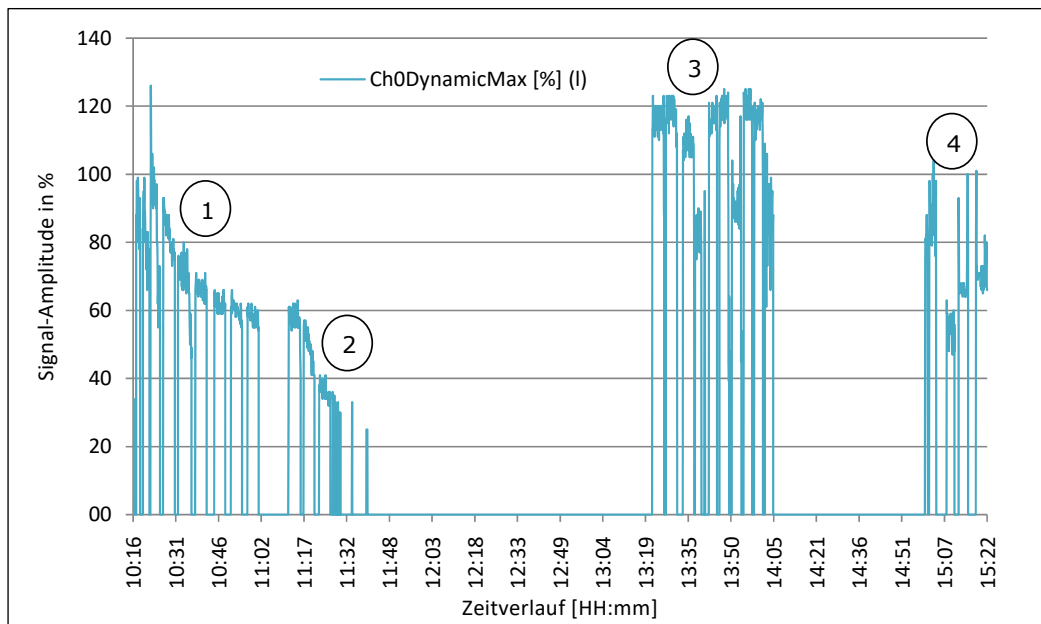


Abbildung 19: Amplitudenhöhe bei verschiedenen Dispergiern und Lufteinstellungen (Hüttner, C., Kutz, G., Dietrich, S. 2014).

Die Amplitudenhöhe des analogen Signals (Channel0) sinkt, sobald sich ein Belag auf den Fenstern der Messoptik bildet, der den Lichtdurchgang reduziert. Es kann bis zu einer Amplitudenhöhe von etwa 40% ohne Beeinträchtigung gemessen werden, da die Amplitude nicht direkt in die Berechnung der Messwerte eingeht. Hierbei ist zu beachten, dass der Grenzwert von 40% auf Erfahrungen des Sondenherstellers Parsum GmbH basiert. Kleinere Amplituden führen dazu, dass die Erfassung der Messzyklen nicht mehr einwandfrei funktioniert und folglich die Datenrate drastisch sinkt.

Die Abbildung 19 zeigt den Verlauf der Höhe der Signalamplitude des „Channel 0“ für drei Versuchsreihen.

Im Abschnitt 1 wurde der Dispergiere D23 in Standardkonfiguration mit Standard-Lufteinstellungen (20 L/min interner und 3 L/min externer Dispergieregasvolumenstrom) betrieben. Es ist deutlich ein Abfall der Amplitude von etwa 100% auf rund 60% innerhalb der ersten Versuchsreihe (40 min.) zu erkennen.

Im Abschnitt 2 wurde der Dispergiere D23 mit abgewandelten Lufteinstellung (20 L/min interner und 6 L/min externer Dispergieregasvolumenstrom) betrieben. Diese Lufteinstellungen bewirkten ein wesentlich schnelleres Verschmutzen der Optik und sind deshalb nicht anwendbar.

Der Abschnitt 3 zeigt die Messungen mit dem modifizierten Dispergiere D23. Nach einer Zwischenreinigung der Optik (gegen 13:00 Uhr) ist zu erkennen, dass die Sig-

nalamplitude im Verlauf der Versuche mit verschiedenen Winkeleinstellungen der Eintrittsöffnung des Dispergierers nicht abnimmt. Die bei drei Einzelmessungen (13:37-13:39; 13:50–13:54; 14:02- 14:05) zu bemerkende kleinere Amplitude (80-90%) rührt daher, dass es sich bei diesen drei Messungen um Einbauwinkel handelt, bei denen keine normale Messung möglich war, da die Datenrate sehr gering war und sich somit nur eine kleinere Amplitude einstellte. Dieses Ergebnis zeigt die Bedeutsamkeit einer exakten Positionierung der Sonde im Prozessraum des Intensivmischergranulators. Abschnitt 4 zeigt die Versuche mit dem Dispergierer D12, der wegen unzureichender Verdünnungswirkung nicht weiter untersucht wurde.

Unter dem Gesichtspunkt minimaler Belagbildung bietet der modifizierte D23 die besten Eigenschaften. Dieser modifizierte Dispergierer ist bereits als Nachfolgermodell des D23 unter dem Namen D24 kommerziell erhältlich.

7.2 Ergebnisse aus Teilprojekt 2: Behälterentlüftung und Sondenimplementierung

7.2.1 Ermittlung der Abzuführenden Dispergier- und Spülgasmenge

Im Rahmen orientierender Vorversuchen mit der unmodifizierten Inline-Partikelmesssonde IPP 80-P hat sich gezeigt, dass die Implementierung der Sonde in den Intensivmischergranulator DIOSNA P1-6 mit 6 L-Behälter unerwartete Schwierigkeiten birgt. Grund hierfür ist, dass die bekannte Menge an Dispergiergas und die unbekannte Menge an Spülgas für den Reinigungsimpuls der Sonde nur unzureichend über den Standardfilter aus dem Prozessbehälter des Intensivmischergranulators abgeführt werden. Dadurch bildet sich im Prozessbehälter, zusätzlich bedingt durch dessen kleinen Volumens, ein Überdruck, welcher das zu granulierende Pulver zum einen in die Dichtungen der Antriebswellen für die Mischwerkzeuge drückt und diese so zerstört und zum anderen Pulver auf unkontrolliertem Wege, bedingt durch mangelnde Dichtigkeit des Standardbehälterdeckels bei Überdruck, in die Umgebung einträgt. Dieser unkontrollierbare Pulverausstrag führt zu ständigen Reparaturarbeiten an den Wellendichtungen, einem erhöhten Reinigungsaufwand und einer Änderung der Granulatzusammensetzung, welche vor dem Hintergrund einer Arzneimittelfertigung inakzeptabel ist. Die sich daraus ergebene unerwartete Aufgabenstellung mit einem hohen Schwierigkeitsgrad stellt eine große Herausforderung im Rahmen des Projektes dar, da eine Nachrüstung der Sonde in Bestandsanlagen mit geringem konstruktiven Aufwand realisierbar sein soll.

Um diese Aufgabe zu lösen, wurde der Volumenstrom des Spülimpulses, zusätzlich zu den bekannten und exakt einstellbaren Dispergiergasvolumenströmen, bestimmt. Da der Reinigungsimpuls jedoch über einen Bypass unter Umgehung des Volumenstromreglers der beiden Dispergiergasführungen direkt in das Messvolumen der Sonde geleitet wird, ist eine starke Abhängigkeit des Volumenstroms vom angelegten Vordruck zu erwarten.

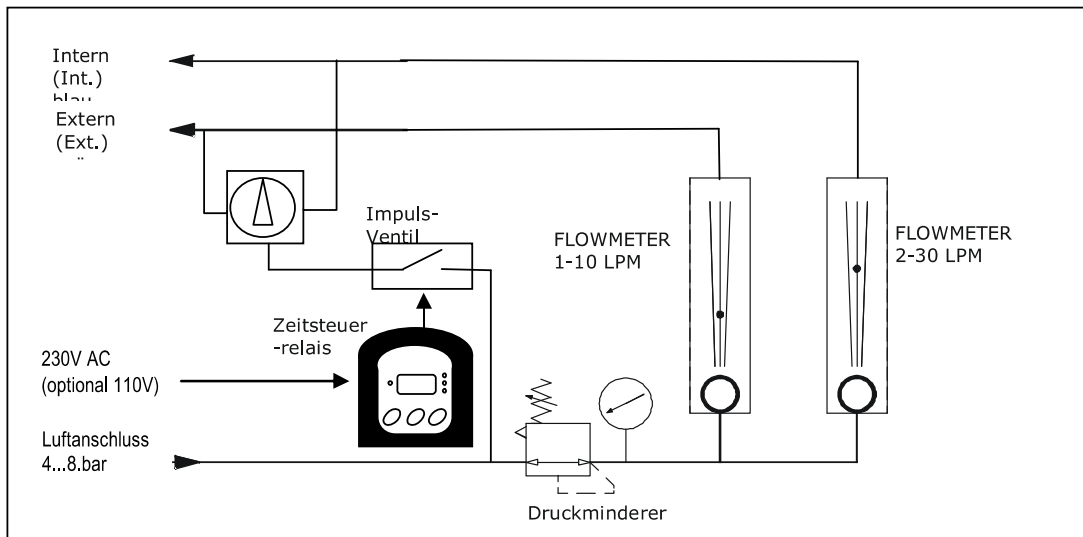


Abbildung 20: Zwei-Kanal-Pneumatikeinheit für die Inlinesonde IPP 80-P mit Impulssteuerung (Quelle: Parsum GmbH).

Dieser Zusammenhang zwischen angelegtem Vordruck und dem resultierenden Volumenstrom des Spülgasimpulses kann der folgenden Abbildung entnommen werden.

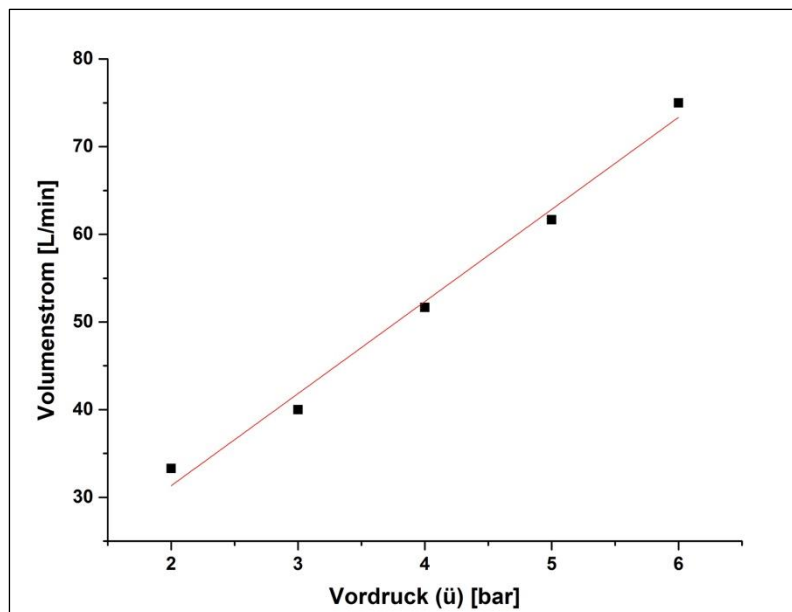


Abbildung 21: Abhängigkeit des Impuls-Volumenstroms vom angelegten Vordruck.

Die obige Abbildung 8 zeigt eine deutliche Zunahme des Volumenstroms mit steigendem Vordruck. Der maximale Vordruck beträgt laut Sondenhersteller 6,0 bar (ü). Bei diesem maximalen Druck (*worst-case*-Bedingung) wurde ein Volumenstrom von 75,0 L/min ermittelt.

Die Einstellungen der Regeleinheit für das Dispergiergas gemäß Sondenhersteller können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 8: VolumenstromEinstellung bei unterschiedlichen Betriebszuständen der Sonde IPP 80-P.

Parameter	Messbetrieb	Reinigung
Volumenstrom (intern)	20 L/min	20 L/min
Volumenstrom (extern)	3 L/min	75 L/min
Gesamt	23 L/min	95 L/min

Die Taktung des Reinigungsimpulses kann beliebig gewählt werden. Im *worst-case*-Fall wäre der Impuls dauerhaft eingeschaltet, wodurch sich ein Gesamtvolumenstrom von 95,0 L/min ergibt. Dieser ist vollständig aus dem Prozessraum des Intensivmischergranulators abzuführen, um dessen drucklosen Betrieb sicherzustellen.

7.2.2 Entwicklung einer geeigneten Behälterentlüftung

Basierend auf diesem Wert kann die Auslegung der Filterfläche durchgeführt werden. Als Filtermaterial dient ein Filtertuch, das die Fa. Diosna in den im Markt befindlichen Wirbelschichtanlagen einsetzt. Dieses Filtermaterial besitzt eine Gaspermeabilität von 1.600 L/(min·m²). Der Quotient aus dem maximal abzuführenden Volumenstrom und der Gaspermeabilität des Filtermaterials liefert die minimale Filterfläche A_{\min} (Gleichung 5).

$$A_{\min} = \frac{95,0 \text{ L min}^{-1}}{1.600 \text{ L min}^{-1} \text{ m}^{-2}} = 0,059 \text{ m}^2 \quad \text{Gleichung 5}$$

Um die berechnete minimale Filterfläche A_{\min} zu realisieren, musste ein Behälterdeckel für den Intensivmischergranulator DIOSNA P1-6 (6L) entwickelt werden. Die realisierte Lösung weist zwei entscheidende Vorteile auf:

1. Die Filterfläche ist als Mantelfläche des Deckels realisiert, sodass keine störenden Aufbauten auf dem eigentlichen Behälterdeckel notwendig sind
2. Durch die Behälterentlüftung über die Mantelfläche des Deckels können eine Vielzahl von möglichen Einbaupositionen, Einbauwinkel und Einbautiefen der Sonde näher untersucht werden.

Die Höhe h_{Mantel} der Mantelfläche und damit des Deckels ergibt sich unter Miteinbeziehung des Durchmessers der Behälteröffnung ($d = 0,22 \text{ m}$) wie folgt:

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

Durch eine Mantelhöhe von 0,09 m wird eine effektive Filterfläche von $0,062 \text{ m}^2$ erreicht, wodurch sichergestellt werden kann, dass sich im Prozessbehälter des Intensivmischergranulators kein Überdruck aufbaut.

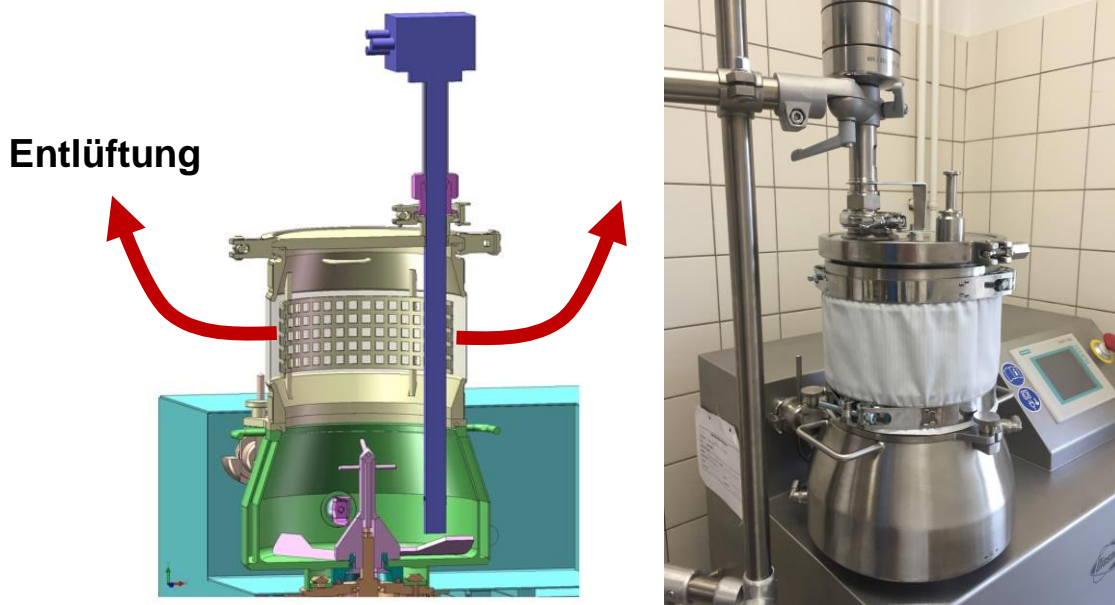


Abbildung 22: Darstellung der Behälterentlüftung für den Intensivmischergranulator P1-6 mittels modifiziertem Deckel.

Die Abbildung 9 zeigt den modifizierten Behälterdeckel für den Intensivmischergranulator DIOSNA P1-6 (6L), bei dem die Dispergiertgasabführung über die Mantelfläche des Deckelaufsatzes erfolgt.

Um eine möglichst große Anzahl reproduzierbarer Einbaupositionen und -winkel zu realisieren, wurden Skalen sowohl auf der Sonde als auch auf dem Deckel sowie der Sondenklammer angebracht. Sie ermöglichen eine eindeutig definierte Positionierung der Sonde in allen drei Raumrichtungen innerhalb des Prozessraums.

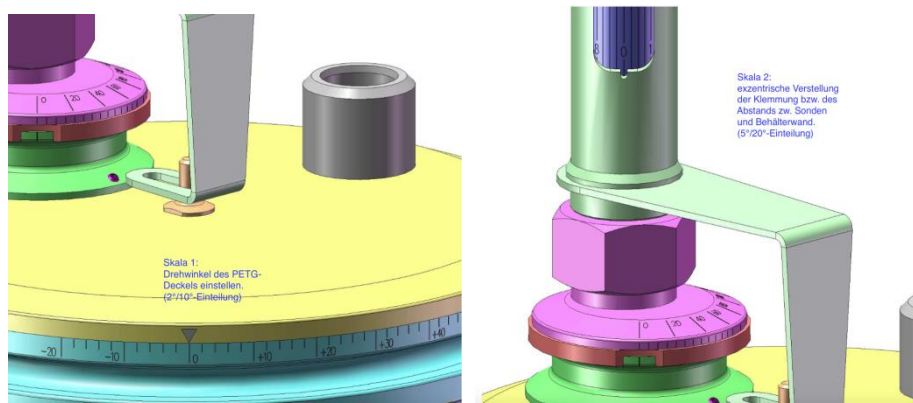


Abbildung 24: Positionierung der Sonde im Prozessbehälter mithilfe von Skalierungen.

Die Behälterentlüftung in der Technikumsanlage DIOSNA P10-60 benötigt keine zusätzliche Vergrößerung der Filterfläche, da diese mit $0,25 \text{ m}^2$ standardmäßig deutlich größer als $0,062 \text{ m}^2$ ist.

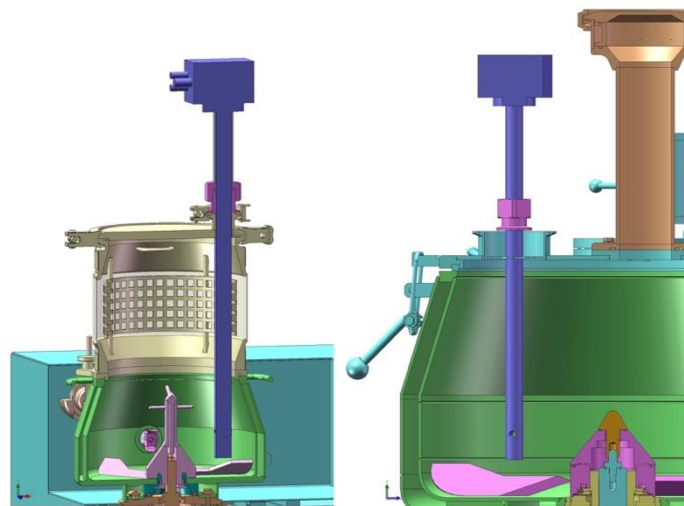


Abbildung 25: Schematische Darstellung des Sondeneinbaus im Intensivmischergranulator P1-6 (6 L) und im P10-60 (60 L).

Der Abbildung 25 kann entnommen werden, dass in beiden Behältergrößen (6 L und 60 L) mit der gleichen Sonde gearbeitet werden kann. Dies konnte durch eine Verlängerung des Sondenstabes auf 500 mm umgesetzt werden. Diese zusätzliche Modifikation der Sonde erlaubt dem späteren Anwender die Sonde bei der pharmazeutischen Entwicklung produktbegleitend sowohl im Labormaßstab (P1-6) als auch im Technikumsmaßstab (P10-60) einzusetzen.

7.2.3 Funktionsprüfung: Testmessung an pharmazeutischen Granulaten

Nachdem die Fertigung der Behälterentlüftung für den Intensivmischgranulator DIOSNA P1-6 (6L) und der modifizierten Inlinepartikelmesssonde IPP 80-P abgeschlossen war, wurden die Funktionsfähigkeit des Gesamtsystems überprüft.

Zu diesem Zweck wurde auf ein modifiziertes „Granulatum Simplex“ zurückgegriffen, dessen Zusammensetzung in der Tabelle 9 aufgeführt ist. Bei der verwendeten Rezeptur handelt es sich um ein Feuchtgranulat mit Polyvinylpyrrolidon (PVP) als Klebstoff. Mit dieser Rezeptur wurden in der Vergangenheit bereits Untersuchungen bei der Inline-Partikelgrößenüberwachung im Intensivmischgranulator DIOSNA P1-6 vorgenommen.

Tabelle 9: Modellrezeptur - Feuchtgranulat mit Polyvinylpyrrolidon als Binder (Chargengröße: 1200 g).

Rezepturbestandteil	Anteil [%]
Kartoffelstärke	2,7
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K-30)	5,4
Cellulose, mikrokristallin	16,7
Lactose Monohydrat	ad. 100,0

Die Prozessparameter für die Granulation sowie die Softwareeinstellungen können den folgenden Tabellen entnommen werden.

Tabelle 10: Prozessparameter zur Feuchtgranulation.

Prozessphase	Prozessparameter	Wert
Mischen	Rührerdrehzahl	150 min ⁻¹
	Zerhackerdrehzahl	200 min ⁻¹
	Phasendauer	60 s
Zugabe Granulierflüssigkeit	Rührerdrehzahl	300 min ⁻¹
	Zerhackerdrehzahl	1800 min ⁻¹
	Phasendauer	120 s
Nachgranulieren	Rührerdrehzahl	300 min ⁻¹
	Zerhackerdrehzahl	1800 min ⁻¹
	Phasendauer	600 s

Tabelle 11: Softwareparameter zur Inline-Überwachung der Feuchtgranulation.

Softwareparameter	Wert
Ringspeichergroße	25.000
Abtastrate	5 MHz
Maximales Loading	30%
Koinzidenzlevel	0,02%

Während der Mischphase wurde der Partikelstrom in der modifizierten Inline-Partikelmesssonde IPP 80-P kontinuierlich mit 20 L/min (interner Luftkanal) und 3 L/min (externer Luftkanal) verdünnt. Mit Beginn der Flüssigkeitszugabe steigt die Wahrscheinlichkeit für das Verblocken des Messvolumens durch die angefeuchtete Pulvermasse. Aus diesem Grund wurde ab dieser Phase der Reinigungsimpuls mit einer Dauer von 1 s in einem Abstand von 5 s zugeschaltet.

Die Änderung der Partikelgröße während der Granulation wird durch die mittlere Sehnenlänge $d_{50,3}$ der volumenbasierten Verteilung in der folgenden Abbildung dargestellt.

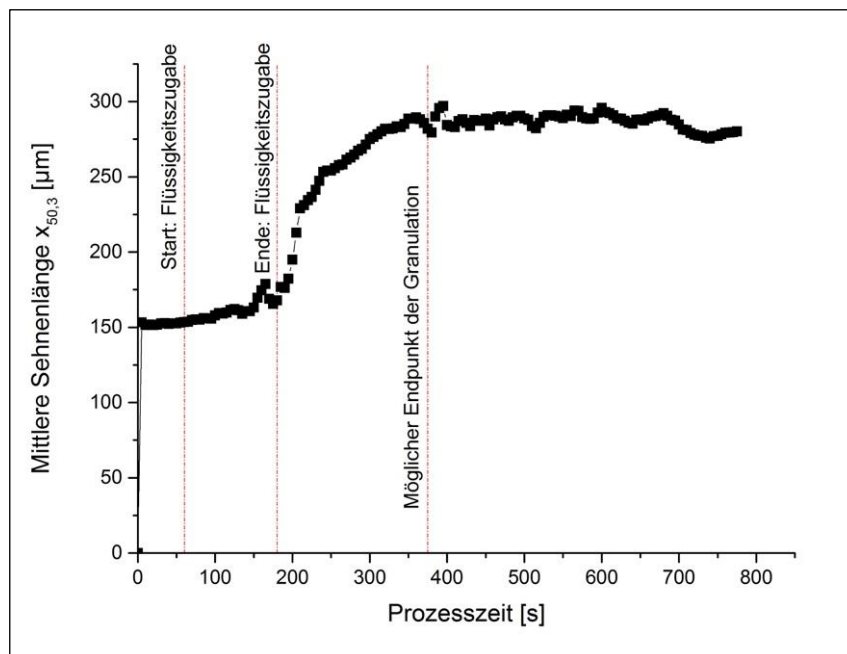


Abbildung 26: Änderung der mittleren Sehnenlänge $d_{50,3}$ in Abhängigkeit der Prozessdauer.

Anhand des Diagramms können die drei charakteristischen Phasen der Feuchtgranulation im Intensivmischergranulator identifiziert werden. In der ersten Phase (bis $t=60$ s) wird das noch trockene Pulver gemischt. Eine Änderung der mittleren Sehnenlänge

ist in dieser ersten Prozessphase nicht zu erkennen, da diese einen konstanten Kurvenverlauf aufweist. Dem Mischvorgang schließt sich die Zugabe der Granulierflüssigkeit an. Diese wird mittels einer Schlauchquetschpumpe über einen Zeitraum von 120 s kontinuierlich der zu granulierenden Pulvervorlage zugeführt. Innerhalb dieser Phase kann ein leichter Anstieg der mittleren Sehnenlänge und somit der Partikelgröße beobachtet werden. Der zum Ende der zweiten Prozessphase unruhig werdende Kurvenverlauf spiegelt den stark zufallsbehafteten Vorgang der Granulat Kornbildung wieder, welcher ein Gleichgewicht zwischen Kornaufbau und Bruch darstellt.

Kurz nach Beendigung der Flüssigkeitszugabe bei $t=120$ s setzt in der Nachgranulationsphase das Kornwachstum verstärkt ein. Nach einer Prozesszeit von 375 s ist ein annähernd konstanter Verlauf der mittleren Sehnenlänge zu beobachten, sodass dieser Zeitpunkt als Granulationsendpunkt für den dargestellten Prozess herangezogen werden kann.

Die Funktionsprüfung des Systems zeigte, dass es mit der modifizierten Sonde und dem Behälteraufsatz zur Dispergiergasabführung möglich ist, den Verlauf der Korngröße bei der Granulation im Intensivmischergranulator zu überwachen. Die Abführung des Dispergier- und Spülgases aus dem Prozessbehälter erfolgt vollständig, da keine Pulverrückstände in den Dichtungen der Antriebswellen der Mischwerkzeuge festgestellt werden konnten. Somit kann das Gesamtsystem aus modifizierter Sonde und Dispergiergasabführung aus dem Prozessbehälter als vollständig funktionsfähig betrachtet und für weitere Untersuchungen verwendet werden.

7.2.4 Qualifizierung des neuen Sensors im Labormaßstab

7.2.4.1 Rezepturanpassung

Als Modellrezeptur wurde das aus der Funktionsprüfung bekannte modifizierte „Granulatum Simplex“ (Tabelle 9) herangezogen. Da diese Zusammensetzung nur im Rahmen der Feuchtgranulation Anwendung finden kann, war eine Anpassung der Rezeptur notwendig. Aus diesem Grund wurde das Polyvinylpyrrolidon durch ein Polymer mit niedrigem Schmelzpunkt ersetzt. Orientierende Vorversuche zeigten, dass Polyethylenglycol 4000 (PEG 4000) mit einem Schmelzpunkt von 56-59°C sich sehr gut eignet. Die Eignung von PEG als Bindemittel für Schmelzgranulate ist in der Literatur ausführlich beschrieben (Campisi et al. 1999; Yang et al. 2007; Kukec et al. 2012; Schæfer et

al. 1990) Die Einsatzkonzentration wurde systematisch untersucht und auf 15% festgelegt, woraus sich folgende Granulatzusammensetzung ergibt:

Tabelle 12: Modellrezeptur - Schmelzgranulat mit Polyethylenglycol 4000 als Bindemittel.

Rezepturbestandteil	Anteil [%]
Kartoffelstärke	2,7
PEG 4000	15,0
Cellulose, mikrokristallin	16,7
Lactose Monohydrat	ad. 100,0

7.2.4.2 Einflussgrößen und Zielgrößendefinition

Im Rahmen der Realisierung der Behälterentlüftung für den Intensivmischer DIOSNA P1-6 wurden die Möglichkeiten geschaffen, die Parsum-Sonde innerhalb des Prozessraums variabel zu positionieren. Insgesamt ergeben sich so die vier folgenden Einbauparameter (Faktoren) mit ihren jeweiligen Faktorbereichen und Faktorstufen (siehe Tabelle 13). Es ist anzunehmen, dass die gemessene Partikelgröße stark von der Art und Weise abhängt, wie die Sonde im Prozessraum des Intensivmischers ausgerichtet ist. Um dies zu belegen, wird auf die Statistische Versuchsplanung (SVP; engl.: *Design of Experiments (DoE)*) zurückgegriffen. Die SVP ist ein mathematischer Ansatz, bei dem Versuchsreihen unter Anwendung der Statistik so geplant werden, dass möglichst viele Erkenntnisse mit minimalem Versuchsaufwand erzielt werden.

Tabelle 13: Einbauparameter (Faktoren) mit den jeweiligen Faktorbereichen und –stufen.

Faktor	Faktorbereich	Faktorstufe(n)	Faktorart
Einbauposition (EP)	90° bis 270°	180°	quantitativ
Einbauwinkel (EW)	270° bis 45°	90° und 0°	quantitativ
Abstand zum Rührwerkzeug (AR)	5 mm bis 25 mm	15 mm	quantitativ
Abstand zur Behälterwand (AW)	„max.“ und „min.“	--	qualitativ

Vor dem Hintergrund, dass eine Inline-Partikelgrößenmessung mittels der Parsum-Sonde realisiert werden soll, stellt die Partikelgröße die maßgebliche Zielgröße im Rahmen der Statistischen Versuchsplanung dar. Die Partikelgröße ist ein kritisches Qualitätsattribut von pharmazeutischen Granulaten und beeinflusst in hohem Maße dessen Eignung zur Weiterverarbeitung. Darüber hinaus ist für eine aussagekräftige

Messung die Anzahl der gemessenen Einzelpartikel von hoher Bedeutung. Aus diesem Grund wird die Partikelrate als weitere Zielgröße definiert. Sie gibt zudem Aufschluss über die Vorgänge im Messvolumen der Parsum-Sonde. So lässt sich z.B. anhand der Partikelrate feststellen, ob das Messvolumen bzw. dessen Eintrittsöffnung frei von Ablagerungen ist, die einen ungehinderten Partikelstrom durch das Messvolumen verhindern.

7.2.4.3 Screening der Einbauparameter

Die Faktoren aus Tabelle 13 wurden systematisch mittels der Statistischen Versuchsplanung untersucht. Hierzu wurde die Software STAVEX Version 5.2 (Aicos Technologies AG, Basel, Schweiz) verwendet. Als Versuchsdesign wurde ein D-optimaler Plan ausgewählt, da bei der vorliegenden Problemstellung sowohl quantitative als auch qualitative Faktoren untersucht worden sind. Ein D-optimaler Versuchsplan ermöglicht eine statistisch abgesicherte Aussage zum Einfluss beider Faktorarten bei minimalem Versuchsaufwand.

Tabelle 14: Versuchsplan zum Screening der Einflussfaktoren.

Run	Einbauposition [°]	Einbauwinkel [°]	Abstand zum Rührwerkzeug [mm]	Abstand zur Behälterwand [mm]
1	90	45	5	min.
2	270	270	25	min.
3	90	270	5	max.
4	90	45	25	max.
5	90	270	25	max.
6	270	45	5	max.
7	270	270	5	max.
8	270	45	25	max.
9	270	270	25	max.
10	180	330	15	max.
11	90	270	15	min.
12	180	270	5	min.
13	90	330	25	min.
14	180	45	25	min.
15	270	330	5	min.
16	270	45	15	min.
17	90	45	15	max.
18	180	45	5	max.

Versuchsdurchführung

Sämtliche in der Tabelle 12 aufgeführten Rezepturbestandteile werden nach Siebung (315 µm) in den Prozessbehälter des Intensivmischers eingebracht. Die Chargengröße beträgt für alle im Versuchsplan (Tabelle 14) aufgeführten Experimente 1500g. Mit Hilfe der Parsum-Sonde erfolgt ein Monitoring der Partikelgröße. Zur Prozesscharakterisierung wird die mittlere Partikelgröße, die gemäß DIN 13320 als d_{50} -Wert definiert ist [DIN], herangezogen. Neben der Partikelgröße wird auch die Partikelrate überwacht. Es werden ausschließlich die Kennwerte der volumenbasierten Verteilung (Q_3 , q_3) betrachtet, da diese im Hinblick auf größere Partikel, wie sie bei der Agglomeration entstehen, sensibler ist als die anzahlbasierte Verteilung (Q_0 , q_0). Zusätzlich erfolgt die Aufzeichnung der Produkttemperatur.

Der Granulationsprozess wird in zwei Phasen unterteilt, deren genaue Parametereinstellung in der Tabelle 15 aufgeführt ist.

Tabelle 15: Einstellung der Prozess- und Methodenparameter während der Schmelzgranulation.

Parameter	Erwärmungsphase	Granulationsphase
Drehzahl Hauptmischwerkzeug	1000 min ⁻¹	500 min ⁻¹ ab $\vartheta_{\text{Produkt}} = 59^{\circ}\text{C}$
Drehzahl Zerhackerwerkzeug	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹
Produkttemperatur	bis $\vartheta_{\text{Produkt}} = 55^{\circ}\text{C}$	bis $\vartheta_{\text{Produkt}} = 64^{\circ}\text{C}$
Dispergiergasvolumenstrom (intern)	10 LPM	20 LPM
Dispergiergasvolumenstrom (extern)	1,5 LPM	3 LPM

In der ersten Phase erfolgt das Erwärmen des Pulvers bis zu einer Temperatur von 55°C bei reduzierten Dispergiergasvolumenströmen, um den Aufwärmvorgang durch die Einbringung von Druckluft nicht zu verlangsamen.

Ab einer Temperatur von 55°C beginnt der zweite Prozessabschnitt, die Granulationsphase, in dem die Agglomeration des Pulvers durch das Schmelzen des Bindemittels stattfindet. In dieser Prozessphase werden die vom Sondenhersteller vorgegebenen Dispergiergasvolumenströme angewendet, um eine ausreichende Vereinzelung der Partikel zu realisieren.

Die Reduktion der Drehzahl des Hauptmischwerkzeugs ab einer Produkttemperatur von 59°C, also nach dem Überschreiten des Schmelzbereichs des verwendeten PEGs ist notwendig, um die sich bildenden Agglomerate nicht zu zerstören.

Die Während der Messung angewendeten Softwareparameter sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Ringspeichergröße wurde auf 25.000 Einzelwerte festgelegt, um ein statistisch abgesichertes Ergebnis durch einen hohen Stichprobenumfang zu erhalten. Zudem ist die gewählte Ringspeichergröße ausreichend klein, um neben der statistischen Sicherheit auch die Prozessdynamik ausreichend abzubilden.

Tabelle 16: Softwareparameter zur Inline-Überwachung der Schmelzgranulation.

Softwareparameter	Wert
Ringspeichergröße	25.000
Abtastrate	5 MHz
Maximales Loading	30%

7.2.4.3.1 Ergebnisse

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

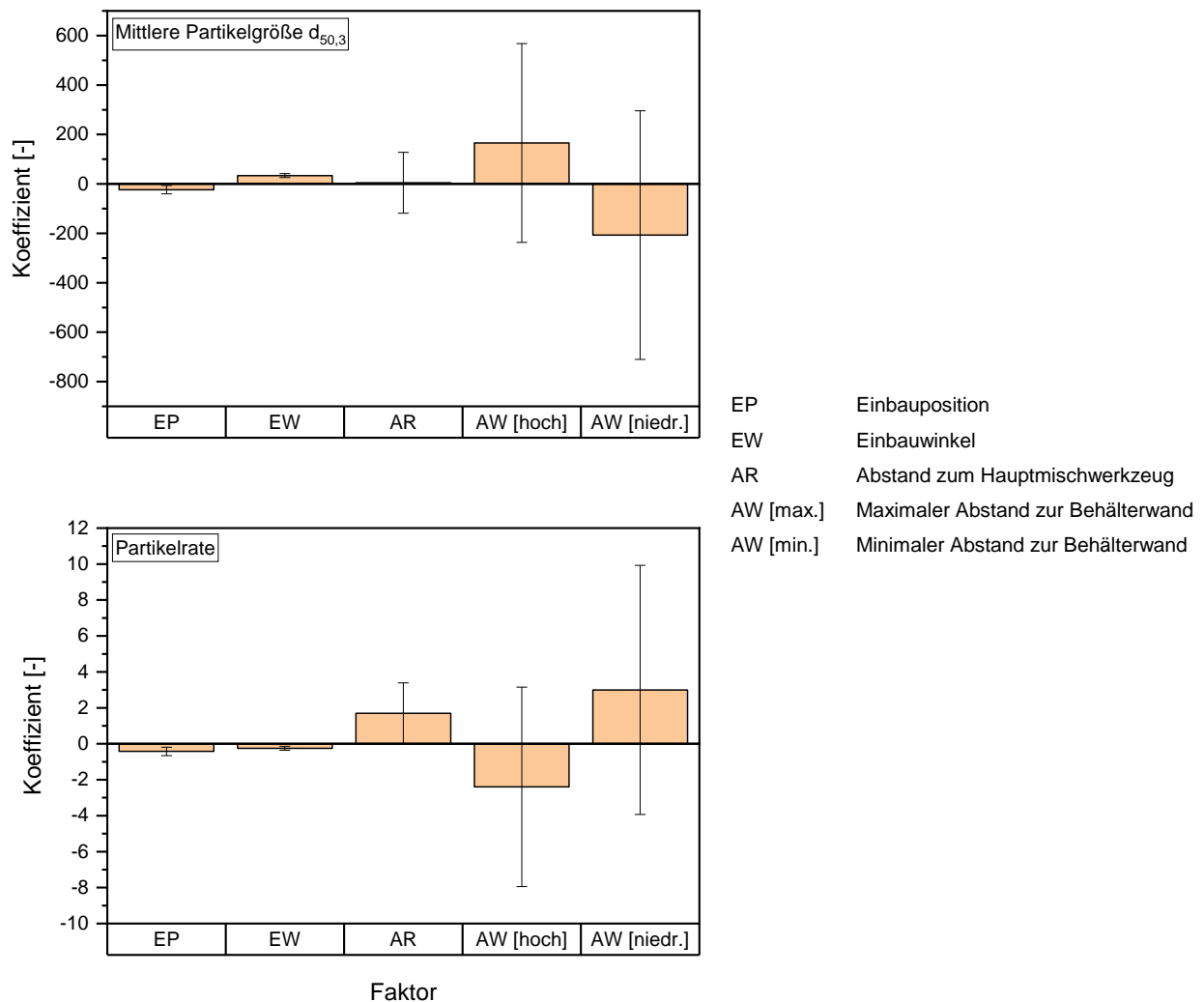


Abbildung 27: Koeffizientenplot der Hauptfaktoren aus dem Screening-Versuchsplan für die Zielgrößen „Mittlere Partikelgröße“ und „Partikelrate“. Die Koeffizienten der quadratischen und kombinierten Faktoren sind nicht dargestellt.

Unabhängig von der betrachteten Zielgröße ist im Koeffizientenplot zu erkennen, dass für beide Niveaus des Wandabstands (AW) und für den Abstand zum Hauptmischwerkzeug (AR) der Einfluss von der jeweiligen Streuung überlagert wird. **Für die Faktoren AR und AW kann daher kein eindeutiger Effekt ermittelt werden, weshalb**

diese Parameter von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen werden. Der Einfluss der Einbauposition und des Einbauwinkels ist weniger stark ausgeprägt, jedoch nicht von der jeweiligen Streuung überlagert. Der Faktor EP weist unabhängig von den Zielgrößen einen negativen Einfluss auf. Im Gegensatz dazu steigt der $d_{50,3}$ -Wert mit zunehmender Erhöhung des Einbauwinkels (positiver Einfluss), wohingegen für die Partikelrate eine Abnahme (negativer Einfluss) ermittelt werden konnte. Um diesen Zusammenhang näher zu untersuchen, wurde eine weitere Versuchsreihe durchgeführt, innerhalb derer der Einbauwinkel (EW) während der Granulationsphase zwischen -45° und 90° variiert und die mittlere Partikelgröße sowie die Partikelrate erfasst wurde. Der Abstand zwischen der Sonde und dem Hauptmischwerkzeug (AR) wird auf 5 mm festgelegt. Die Distanz zwischen der Sonde und der Behälterwand (AW) wird minimal gehalten. Durch diese Maßnahmen wird eine maximale Eintauchtiefe der Parsum-Sonde in das Produktbett sichergestellt.

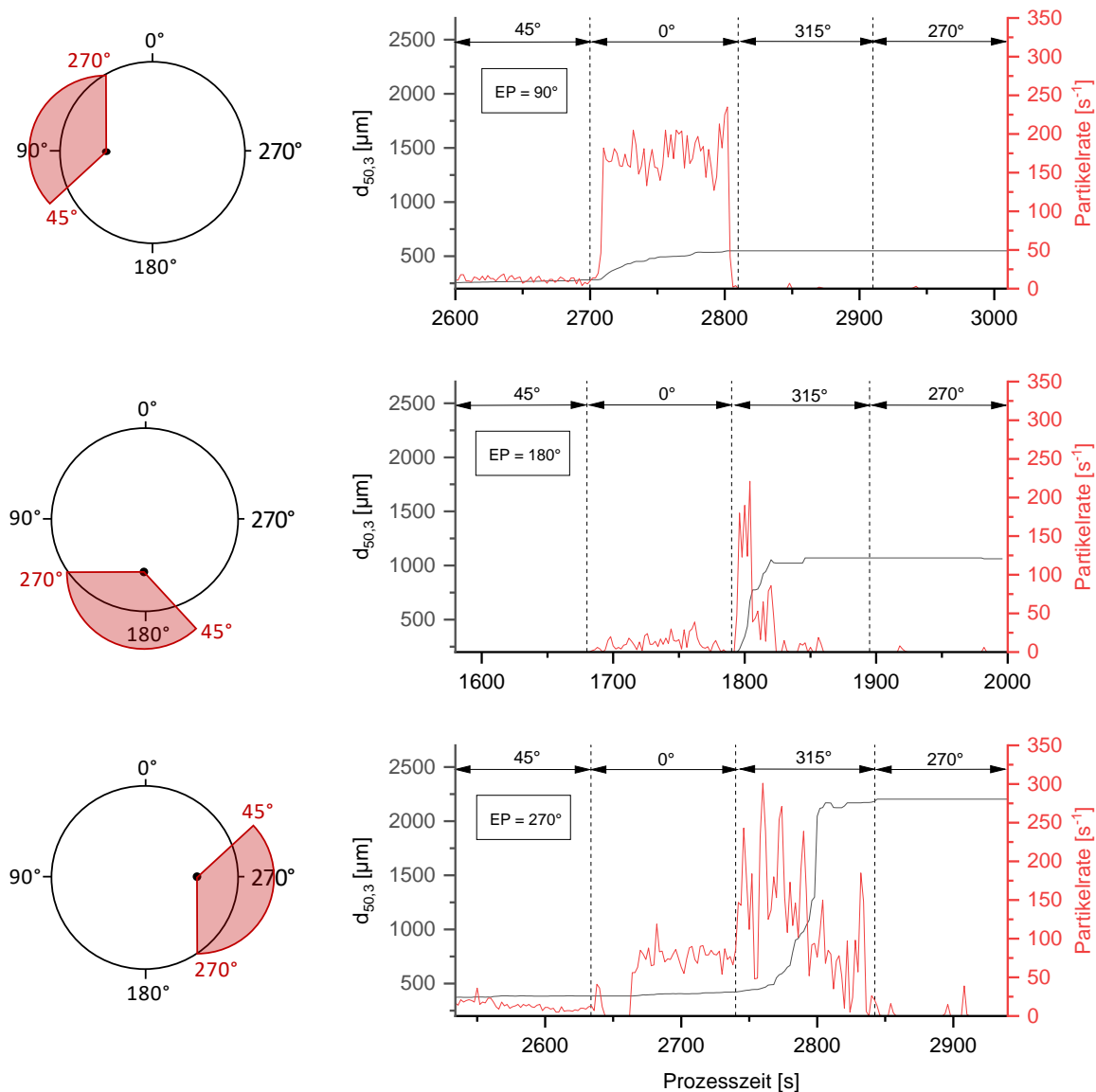


Abbildung 28: Darstellung des Verlaufs der mittleren Partikelgröße $d_{50,3}$ und der Partikelrate bei variierenden Einbauwinkeln (EW) an den Einbaupositionen (EP) 90° (oben), 180° (mitte) und 270° (unten).

Die Abbildung 28 zeigt den Verlauf des $d_{50,3}$ -Wertes sowie der Partikelrate während der Granulationsphase für die jeweils untersuchten Einbaupositionen (90° , 180° und 270°) bei Einbauwinkeln von -45° , 0° , 45° und 90° . Es ist deutlich zu erkennen, dass durch die Veränderung des Einbauwinkels ein starker Einfluss auf das Messergebnis der Parsum-Sonde genommen werden kann. Ein Einbauwinkel von 45° und 90° führt dazu, dass die Partikelrate auf einen Wert von null sinkt (bei EP= 90°) oder aber starken Schwankungen unterliegt, bevor sie durch das Zusetzen der Sondenöffnung auf null fällt (siehe EP = 180° und EP = 270°). Zudem führt ein Einbauwinkel von $\geq 45^\circ$ bei

den Einbaupositionen 180° und 270° zu einem starken Anstieg der mittleren Partikelgröße im Vergleich zur Einbauposition von 90° . **Daraus kann abgeleitet werden, dass die Sondeneintrittsöffnung bei direkter Produktanströmung dazu neigt sich zuzusetzen bzw. große Artefakte das Messvolumen passieren und so die ermittelte Partikelgröße in Richtung größerer Partikel verschieben.** Bei der visuellen Prüfung der Sonde nach Beendigung des Granulationsprozesses war festzustellen, dass das Messvolumen anströmseitig vollständig mit Produkt belegt war, wodurch die Öffnung des Dispergierers vollständig zugesetzt war. Die Austrittsöffnung auf der Rückseite des Messvolumens ist, bedingt durch den kontinuierlichen Dispergiergasstrom, frei von Produktablagerungen und deutlich zu erkennen (siehe Abbildung 29).

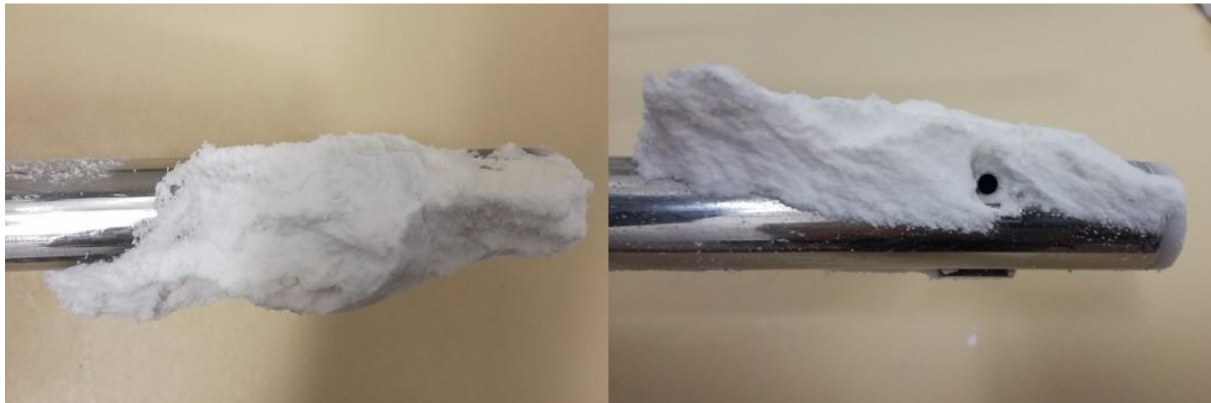


Abbildung 29: Sondenspitze anströmseitig (links) und austrittsseitig (rechts) nach der Granulation bei $EP = 90^\circ$, $EW = 90^\circ$, $AR = 5\text{mm}$ und $AW = \text{min.}$

Auf Basis des durchgeführten Parameterscreenings und der erhaltenen Ergebnisse konnte belegt werden, dass der Abstand der Sonde zum Hauptmischwerkzeug (AR) und der Abstand der Sonde zur Behälterwand (AW) nicht weiter berücksichtigt werden müssen, sofern sich die Sonde stets im Produktstrom befindet. Ein Einfluss der Einbauposition (EP) und des Einbauwinkels (EW) ist im Vergleich dazu gegeben. Eine genauere Untersuchung zum Einfluss des Einbauwinkels zeigte, dass bei Winkeln von mehr als 0° das Messvolumen dazu neigt sich zuzusetzen bzw. durch eine direkte Anströmung mit Produkt eine Artefaktbildung induziert wird, die tendenziell größere Partikelmesswerte liefert.

7.2.4.4 Identifikation der finalen Einbauparameter

7.2.4.4.1 Auswahl des Versuchsplans und Durchführung

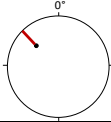
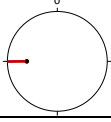
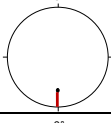
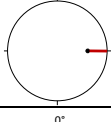
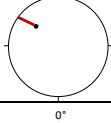
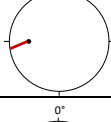
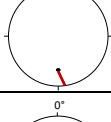
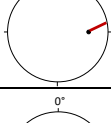
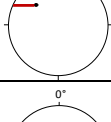
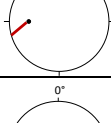
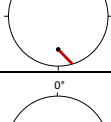
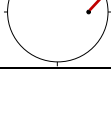
Durch das Screening sämtlicher Einbauparameter konnten die Einbauposition und der Einbauwinkel als wichtige Einflussfaktoren identifiziert werden. Aus diesem Grund werden im folgenden Versuchsplan ausschließlich diese beiden Einbauparameter systematisch untersucht werden. Zu diesem Zweck erfolgt eine Anpassung des Faktorbereichs auf Grundlage des durchgeführten Parameterscreenings. Darüber hinaus ist eine Anpassung des Faktorbereichs durch die Limitierung bei der Sondenimplementierung im Technikumsmaßstab notwendig geworden, da in der Technikumsanlage konstruktionsbedingt ausschließlich eine Einbauposition von $EP=45^\circ$ realisiert werden kann. Die angepassten Faktorbereiche sind in der folgenden Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17: Relevante Einbauparameter (Faktoren) mit den jeweiligen Faktorbereichen und –stufen.

Faktor	Faktorbereich	Faktorstufe	Faktorart
Einbauposition (EP)	45° bis 270°	90°, 180°	quantitativ
Einbauwinkel (EW)	0° bis 45°	25°	quantitativ

Als Versuchsdesign wird ein vollfaktorieller Versuchsplan mit drei Niveaus gewählt, der um drei zusätzliche Versuche bei $EP=45^\circ$ erweitert wurde. Die Tabelle 18 fasst den Versuchsplan zusammen.

Tabelle 18: Versuchsplan zur Identifikation der finalen Einbauparameter mit schematischer Darstellung der jeweiligen Faktoren.

Run	Einbauposition [°]	Einbauwinkel [°]	Einbauschema
1	45	0	
2	90	0	
3	180	0	
4	270	0	
5	45	25	
6	90	25	
7	180	25	
8	270	25	
9	45	45	
10	90	45	
11	180	45	
12	270	45	

7.2.4.4.2 Ergebnisse

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

Das Ziel des angepassten Versuchsplans ist die Maximierung der mittleren Partikelgröße, die die primäre Zielgröße darstellt. Dabei soll der Wert für die Partikelrate (sekundäre Zielgröße) ebenfalls möglichst hoch sein. Zur exakten Bestimmung der im betrachteten Faktorbereich optimalen Einbauparameterkombination werden die Höhenlinienplots für die einzelnen Zielgrößen herangezogen.

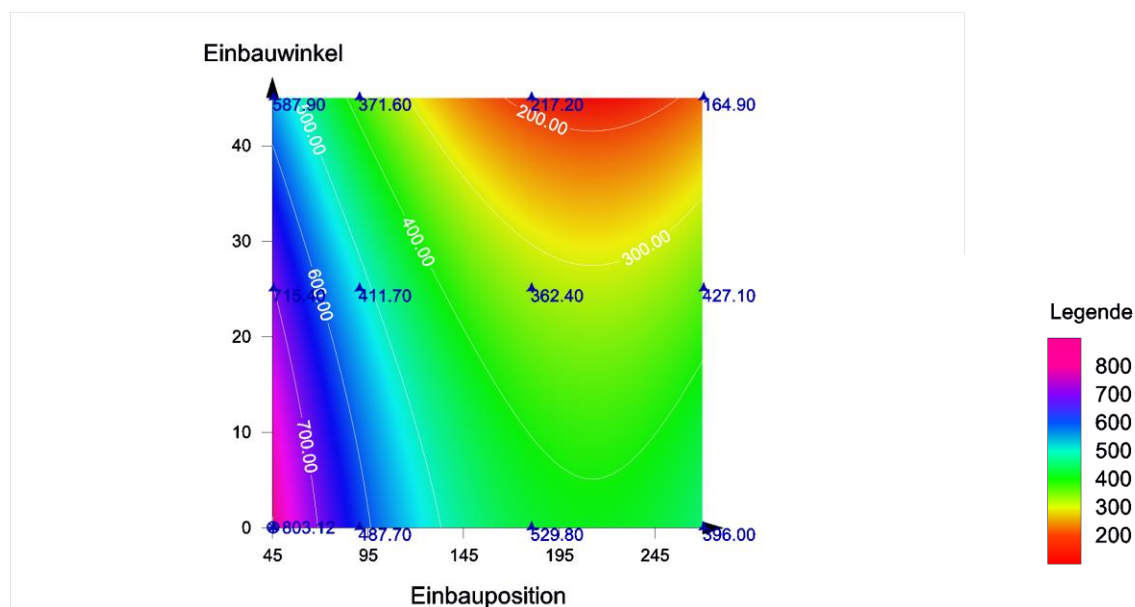


Abbildung 30: Darstellung der Zielgröße „mittlere Partikelgröße“ in μm in Abhängigkeit der Einbauparameter „Einbauposition“ (EP in $^{\circ}$) und „Einbauwinkel“ (EW in $^{\circ}$) als Höhenlinienplot.

Der in der Abbildung 30 dargestellte Höhenlinienplot für die Zielgröße „mittlere Partikelgröße“ bestätigen, dass eine Einbauposition (EP) von 45° im Labormaßstab zielführend ist, da an dieser Position der $d_{50,3}$ -Wert gemäß des statistischen Modells maximale Werte annimmt. Basierend auf dem Screening-Versuchsplan und den ergänzenden Versuchen zum Einbauwinkel (EW) der Sonde wird durch die statistische Auswertung ein Einbauwinkel von $\text{EW}=0^{\circ}$ bestätigt. Somit ergibt sich eine optimale Einbauparameterkombination von $\text{EP}=45^{\circ}$ und $\text{EW}=0^{\circ}$ im untersuchten Faktorbereich und im Rahmen des verwendeten Versuchsaufbaus und der verwendeten Rezeptur.

Für die Partikelrate gibt das Modell einen Wert von $<100 \text{ s}^{-1}$ an der genannten Einbauparametereinstellung wieder (siehe Abbildung 31). Vergleicht man diesen Wert mit dem bei $\text{EP}=90^{\circ}$ und $\text{EW}=0^{\circ}$ ermittelten Werten in der Abbildung 28, bei denen eine

mittlere Partikelgröße von rund 550 μm bei einer Partikelrate von etwa 175 s^{-1} detektiert wurde, muss bei einer Partikelgröße von $>700 \mu\text{m}$, wie sie bei $\text{EP}=45^\circ$ und $\text{EW}=0^\circ$ festgestellt werden konnte, zwangsläufig eine niedrigere Partikelrate resultieren, da größere Agglomerate mit einer Reduktion der Partikelanzahl einhergehen.

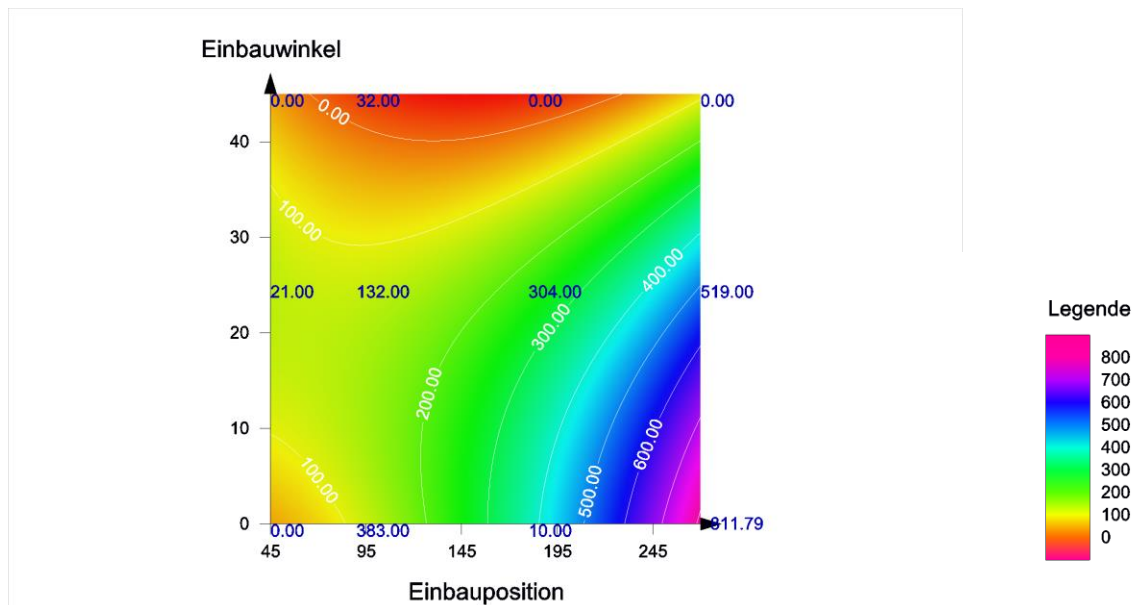


Abbildung 31: Darstellung der Zielgröße „Partikelrate“ in $[\text{s}^{-1}]$ in Abhängigkeit der Einbauparameter „Einbauposition“ (EP in $^\circ$) und „Einbauwinkel“ (EW in $^\circ$) als Höhenlinienplot.

7.2.4.5 Scale-Up in den Technikumsmaßstab

7.2.4.5.1 Zielsetzung

Mit Hilfe einer Maßstabsvergrößerung soll überprüft werden, ob die Ergebnisse, die im Labormaßstab ermittelt wurden, auf größere Prozessanlagen übertragbar sind. Zu diesem Zweck wird die Parsum-Sonde in einen Schmelzgranulationsprozess im 60 L-Behälter der Technikumsanlage DIOSNA P10-60 eingebracht und ein Prozess unter Anwendung der in der Tabelle 19 aufgeführten und bereits im Labormaßstab erprobten Formulierung überwacht. Die Ansatzgröße wurde auf 15 kg festgelegt. Die verwendeten Prozessparameter sind in der Tabelle 20 aufgeführt. Die Erwärmung des Pulvers im Technikumsmaßstab erfolgte unter Zuhilfenahme eines Thermostats, um den doppelwandig ausgeführten Prozessbehälter zu beheizen. Da die Leistung des Thermostats ausreichend hoch war, konnte auf eine Reduzierte Dispergiergasmenge in der Aufwärmphase verzichtet werden.

Tabelle 19: Modellrezeptur - Schmelzgranulat mit Polyethylenglycol 4000 als Bindemittel.

Rezepturbestandteil	Anteil [%]
Kartoffelstärke	2,7
PEG 4000	15,0
Cellulose, mikrokristallin	16,7
Lactose Monohydrat	ad. 100,0

Tabelle 20: Einstellung der Prozess- und Methodenparameter während der Schmelzgranulation im Technikumsmaßstab.

Parameter	Erwärmungsphase	Granulationsphase
Drehzahl Hauptmischwerkzeug	250 min ⁻¹	100 min ⁻¹ ab $\vartheta_{\text{Produkt}} = 59^{\circ}\text{C}$
Drehzahl Zerhackerwerkzeug	100 min ⁻¹	100 min ⁻¹
Produkttemperatur	bis $\vartheta_{\text{Produkt}} = 59^{\circ}\text{C}$	bis $\vartheta_{\text{Produkt}} = 64^{\circ}\text{C}$
Dispergiergasvolumenstrom (intern)	20 LPM	
Dispergiergasvolumenstrom (extern)	3 LPM	

7.2.4.5.2 Sondenposition im Technikumsmaßstab und Versuchsdurchführung

Konstruktionsbedingt ist der Deckel der Prozessanlage DIOSNA P10-60 nicht frei drehbar. Zudem ergeben sich Einschränkungen durch Deckelaufbauten wie den Abluftfilter, Schauglas und Öffnungen zur optionalen Einbringung von Probenahmeverrichtungen oder Einsprühdüsen. Bedingt durch diese Limitierung kann ausschließlich die Einbauposition $EP=45^{\circ}$ im Technikumsmaßstab untersucht werden.

Auf Grundlage der Ergebnisse, die im Labormischer DIOSNA P1-6 erhoben wurden, wird der Abstand zwischen der Sonde und der Behälterwand (AW) minimal gewählt. Ebenfalls konstruktionsbedingt beträgt der minimale Abstand zwischen der Sonde und dem Hauptmischwerkzeug (AR) 20 mm.

Um zu überprüfen, dass die Ergebnisse zwischen Labor- und Technikumsanlage vergleichbar sind, wurde ein Versuch durchgeführt, innerhalb dessen der Einbauwinkel (EW) während der Granulationsphase zwischen -45° und 90° variiert und die mittlere Partikelgröße sowie die Partikelrate erfasst wurde. Das Vorgehen im Rahmen dieses Versuchs erfolgt analog zu der Versuchsreihe im Labormaßstab. Die folgende Abbildung 32 visualisiert die angewendeten Einbauparameter.

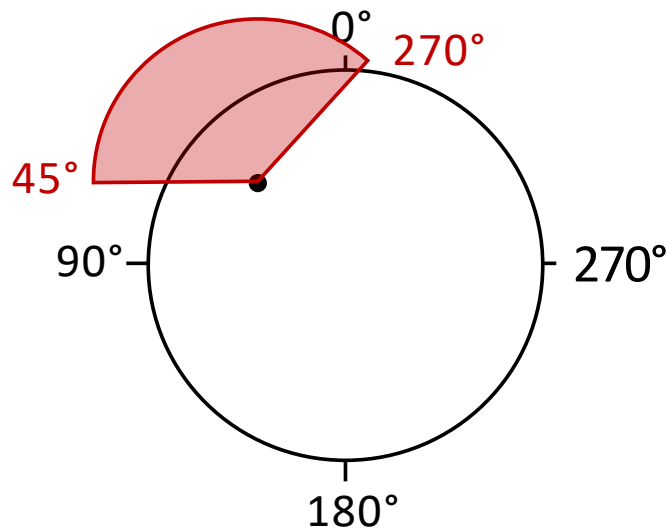


Abbildung 32: Schematische Darstellung der Einbauposition (EP=45°) und des untersuchten Bereichs für den Einbauwinkel (EP von 270° bis 45°) im Technikumsmaßstab.

7.2.4.5.3 Ergebnisse

Die folgende Abbildung 33 zeigt den Verlauf der mittleren Partikelgröße und der Partikelrate in Abhängigkeit des Einbauwinkels (EW) bei einer Einbauposition von 45° im Technikumsmaßstab. Zum Vergleich wurde die entsprechende Kurve aus dem Labormaßstab (ermittelt bei EP=90°) mit dargestellt. Es ist zu erkennen, dass sich beide Kurven qualitativ ähneln. Sowohl im Labor- als auch im Technikumsmaßstab werden bei einem EW von 45° niedrige aber kontinuierliche Partikelraten detektiert. In beiden Fällen resultiert durch die Änderung des Einbauwinkels auf 0° eine starke Erhöhung der Partikelrate. Damit geht auch ein Anstieg des $d_{50,3}$ -Wertes einher, der im Labormaßstab einen Wert von ca. 550 μm und im Technikumsmaßstab im Durchschnitt einen ähnlichen Wert annimmt.

Im Vergleich dazu fällt die Partikelrate im Technikumsmaßstab bei einem Einbauwinkel von -45° und 0° deutlich höher aus. Ursächlich hierfür können zum einen die Chargengröße und zum anderen das Größenverhältnis zwischen Sonde und Prozessanlage sein. Letzteres ist im Technikumsmaßstab günstiger, da die Sonde das Produktbett weniger invasiv beeinflusst.

Durch die hohe Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen den Versuchen im Labor- und Technikumsmaßstab zur Findung eines geeigneten Einbauwinkels lässt sich sagen, dass auch bei einer Maßstabsvergrößerung unter Anwendung der in der Tabelle A aufgeführten Formulierung ein direktes Anströmen der Sondeneintrittsöffnung zu

vermeiden ist. Bei Einbauwinkeln $>0^\circ$ kann keine kontinuierliche Partikelrate detektiert werden. Stattdessen sind nur vereinzelte Peaks feststellbar. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei $EW < 0^\circ$ eine kontinuierliche Partikelrate, die bei -45° bei etwa 100 s^{-1} und bei $EW=0^\circ$ bei rund 450 s^{-1} liegt.

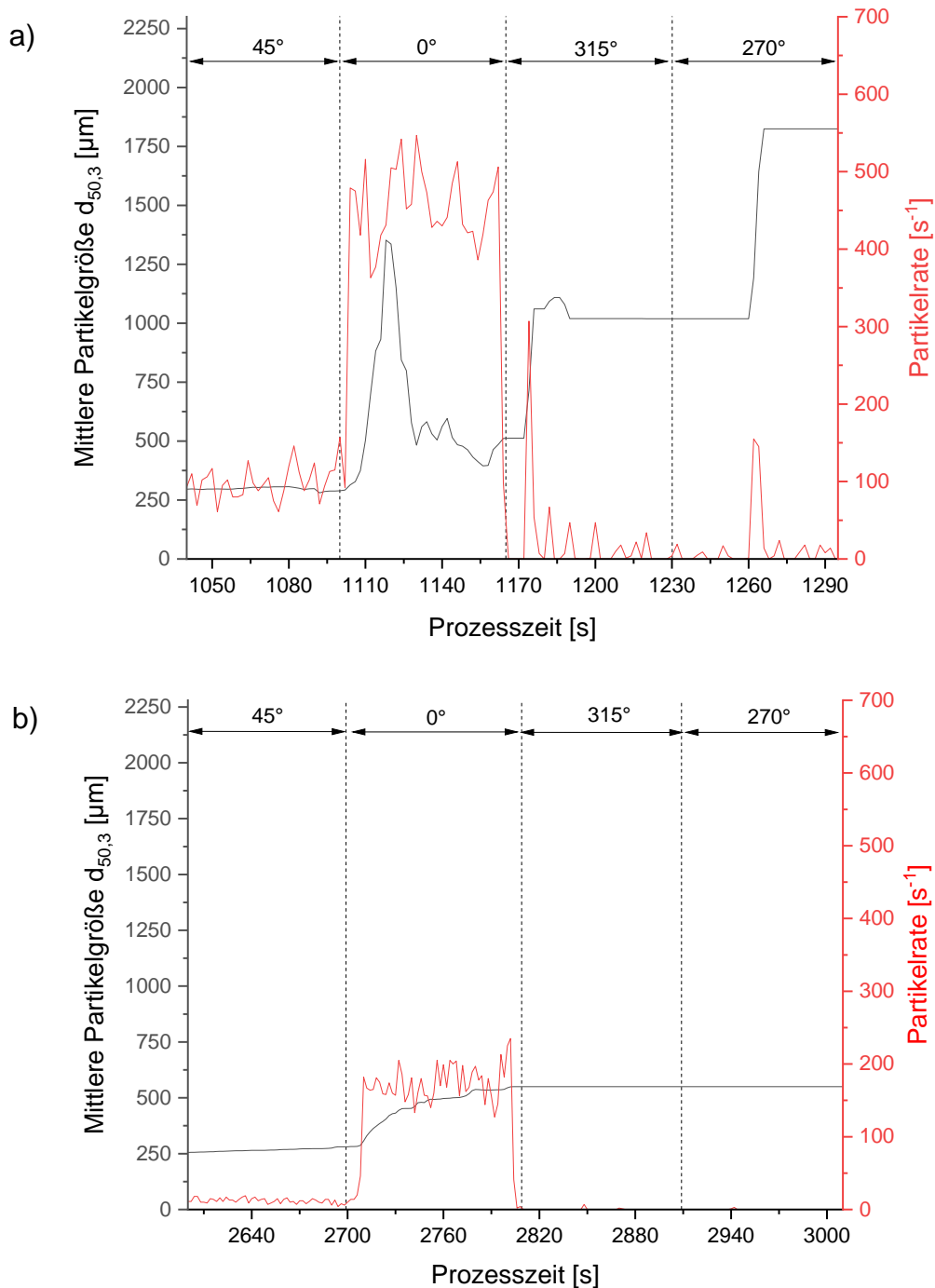


Abbildung 33: Darstellung des Verlaufs der mittleren Partikelgröße $d_{50,3}$ und der Partikelrate bei variierenden Einbauwinkeln (EW) an der Einbauposition (EP) 45° im Technikumsmaßstab (a) und bei EP= 90° im Labormaßstab (b))

7.2.4.6 Zusammenfassung

Die Auswahl von PEG 4000 als Bindemittel erfolgte auf Basis seines niedrigen Schmelzpunktes und anhand von Literaturdaten. Die Implementierung der Parsum-Sonde in Granulationsprozesse im Intensivmischer im Labormaßstab konnte erfolgreich realisiert werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass der Abstand der Sonde zum Hauptmischwerkzeug und der Abstand der Sonde zur Behälterwand keinen nennenswerten Einfluss auf das Messergebnis der Parsum-Sonde haben. Durch die Reduktion der Anzahl an Einbauparametern konnte in einem weiteren Schritt der Zusammenhang zwischen Einbauposition und Einbauwinkel detailliert untersucht und eine für die betrachteten Faktorenbereiche optimale Einbauparameterkombination ermittelt werden.

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden Untersuchungen zur Übertragbarkeit in den Technikumsmaßstab durchgeführt. Im Rahmen dieser Scale-Up-Studie wurde eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen Labor- und Technikumsanlage festgestellt. In beiden Fällen sorgt eine direkte Anströmung der Sonde mit Produkt zu für starke Messabweichungen. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse kann eine Übertragbarkeit der Messanordnung bei einer Maßstabsvergrößerung als gesichert betrachtet werden.

7.3 Ergebnisse aus Teilprojekt 3: Energiedatenerfassung

Das Teilprojekt 3 beinhaltet die Erstellung der ökobilanzierten Potentialanalyse und findet projektbegleitend über den gesamten Bearbeitungszeitraum statt.

Im ersten Schritt soll das energetische Einsparpotential der Schmelzgranulation im Intensivmischergranulator im Vergleich zu anderen Granulationsverfahren herausgearbeitet werden. In diesem Zusammenhang werden folgende Verfahren näher untersucht:

- Feuchtgranulation in der Wirbelschichtanlage
- Feuchtgranulation im Intensivmischergranulator mit externer Trocknung
- Schmelzgranulation in der Wirbelschichtanlage
- Schmelzgranulation im Intensivmischergranulator

Im Folgenden werden die ersten beiden Verfahrensvarianten (Feuchtgranulation in der Wirbelschichtanlage und Feuchtgranulation im Intensivmischergranulator mit externer Trocknung) näher untersucht

7.3.1 Prozessentwicklung

Die Erfassung der Stoff- und Energieströme ist ebenfalls Bestandteil dieses Teilprojektes. Zu diesem Zweck wurden Granulationsverfahren auf den Laboranlagen DIOSNA P1-6 (Intensivmischergranulator) und DIOSNA MINILAB XP (Wirbelschichtgranulator) entwickelt. Diese Prozessentwicklung wurde gemäß den Anforderungen an die pharmazeutische Industrie durchgeführt („Industriestandard“). Die Prozesse wurden so optimiert, sodass unabhängig vom Prozessequipment ein vergleichbares Granulat hergestellt werden kann.

Die Ergebnisse zur Untersuchung der Prozessreproduzierbarkeit der für beide Anlagen entwickelten Herstellungsprozesse sind in der folgenden Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21: Ergebnisse der Prozessreproduzierbarkeit zur Prozessvergleichbarkeit.

Qualitätsparameter	Spezifikation	IMG			WSG		
		#1	#2	#3	#1	#2	#3
Partikelgrößenverteilung	Mind. 65% zwischen 180 und 800 µm	84,4	85,6	85,0	73,3	74,2	69,8
Restfeuchte	< 5,0%	4,3	3,9	3,8	4,7	4,9	4,5
Ausbeute	Mind. 80%	97,8	97,0	97,0	92,4	93,3	92,8
Schüttdichte	0,4 - 0,7 g/cm ³	0,58	0,59	0,58	0,47	0,41	0,43
Stampfdichte	0,4 - 0,8 g/cm ³	0,70	0,71	0,69	0,53	0,46	0,50
Hausenerfaktor (Fließfähigkeit)	< 1,3	1,21	1,20	1,20	1,13	1,14	1,16

Die Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse der drei Chargen aus der im pharmazeutischen Bereich üblichen „Drei-Chargen-Validierung“ für die Feuchtgranulation in Intensivmischergranulator (IMG) und in einem Wirbelschichtgranulator (WSG). Alle sechs Chargen erfüllen die im Vorfeld gesetzten Spezifikationen. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Ausbeute bei der Intensivmischergranulation deutlich höher als bei der Granulation in der Wirbelschicht ist. Für die weitere Verarbeitung des Granulates ist die Korngrößenfraktion zwischen 180 und 800 µm von besonderem Interesse.

Basierend auf den generierten Daten ist es möglich auf beiden Anlagen ein Granulat zu fertigen, dass den genannten Spezifikationen entspricht. Die dafür entwickelten Prozesse werden im weiteren Verlauf des Projektes hinsichtlich ihrer Energieverbräuche untersucht.

Die Herstellungsprozesse von Schmelzgranulaten sind vor dem Hintergrund ihres Potentials im Hinblick auf die Energie- und Ressourcenersparnis von großem Interesse. In diesem Zusammenhang wurden folgende Herstellungsverfahren ausgewählt:

Schmelzgranulation in der Wirbelschicht (WSG)

- Melt-In-Verfahren

Schmelzgranulation im Intensivmischer (IMG)

- Melt-In-Verfahren mit Erwärmung des Pulvers durch Energieeintrag des Hauptmischwerkzeuges
- Pour-On-Verfahren
- Melt-In-Verfahren mit Erwärmung des Pulvers durch Temperierung des Doppelmantels

Bei den Melt-In-Verfahren wird die zur Agglomeration benötigte Bindersubstanz (im vorliegenden Fall Macrogol-4000) als festes Pulver dem Prozess zugeführt und durch die Auswahl geeigneter Prozessparameter zum Schmelzen gebracht. Bei der Wirbelschichtgranulation kann dies ausschließlich über den Energieeintrag durch die vorgewärmte Prozessluft erfolgen. Die Schmelzgranulation im Intensivmischer umfasst zwei Melt-In-Varianten. Zum einen ist es möglich das Pulver durch eine erhöhte Drehzahl des Hauptmischwerkzeuges und der so zwischen den Partikeln erzeugten Reibungswärme aufzuheizen. Diese Variante ist vorzugsweise bei kleineren Laboranlagen und kleinen Chargengrößen anwendbar, da das Verhältnis zwischen Energieeintrag und Chargengröße [$\text{kWh} \cdot \text{kg}^{-1}$] diesen Vorgang begünstigt. Eine Übertragbarkeit solcher Verfahren in den Technikumsmaßstab ist aufgrund eines ungünstigeren Energieeintrag-Chargengröße-Verhältnisses wohl nur bedingt möglich. Zum anderen besteht die Möglichkeit das Produkt mit der Hilfe eines doppelwandigen Behälters unter Zuhilfenahme eines Thermostats aufzuheizen. Diese Variante kommt üblicherweise bei Technikums- und Produktionsanlagen zur Anwendung.

Die als Pour-On-Verfahren (engl. *pour on* „eingießen“, „zu gießen“) bezeichneten Prozesse sind dadurch gekennzeichnet, dass der Binder in geschmolzener Form zugegeben wird. Diese Verfahrensvariante kann sowohl bei der Granulation in der Wirbelschicht als auch bei der Herstellung von Granulaten im Intensivmischer zum Einsatz kommen. Im Folgenden wurde die Pour-On-Variante ausschließlich bei der Schmelzgranulation im Intensivmischer untersucht.

Die Tabelle 22 zeigt die Daten aus der Überprüfung der Reproduzierbarkeit der entwickelten Schmelzgranulationsprozesse auf Grundlage von drei aufeinander folgenden Chargen.

Tabelle 22: Ergebnisse der Prozessreproduzierbarkeit zur Prozessvergleichbarkeit (MW aus n = 3).

Qualitätsparameter	Spezifikation	IMG			WSG
		Melt-In (Reibungswärme)	Pour-On	Melt-In (Thermostat)	Melt-In
Partikelgrößenverteilung	Mind. 65% zwischen 180 und 800 μm	83,5	74,5	76,4	71,0
Ausbeute	Mind. 80%	85,9	87,3	95,3	90,4
Schüttdichte	0,4 - 0,7 g/cm^3	0,41	0,41	0,45	0,61
Stampfdichte	0,4 - 0,8 g/cm^3	0,51	0,51	0,55	0,69
Hausenerfaktor (Fließfähigkeit)	< 1,3	1,24	1,24	1,22	1,13

Anhand der zusammengefassten Daten lässt sich erkennen, dass die im Vorfeld gesetzten Spezifikationen bei allen entwickelten Schmelzgranulationsverfahren reproduzierbar erfüllt werden. Ferner ist den Daten zu entnehmen, dass der Anteil der Korngrößenfraktion 180-800 μm bei allen im Intensivmischer gefertigten Chargen deutlich über den Anteilen der in der Wirbelschicht gefertigten Chargen liegt. Der Grund hierfür ist in der deutlich stärkeren Verdichtung der Agglomerate bei der Intensivmischergranulation zu sehen: Das Hohlraumvolumen der Agglomerate wird verkleinert (Abnahme der Porosität) und die darin befindliche Granulierflüssigkeit bzw. Binderschmelze tritt an die Oberfläche des Agglomerates und steht so für einen weiteren Kornaufbau zur Verfügung, sodass größere Agglomerate entstehen bzw. sich die Partikelgrößenverteilung in Richtung größerer Partikel verschiebt.

7.3.2 Energetische Betrachtung der Feuchtgranulation

Für den Vergleich der aufzuwendenden Gesamtenergien für die beiden Granulationsverfahren werden die in Kapitel 7.3.1 validierten 1000 g Ansätze betrachtet. Die Leistungsaufnahme wurde für jeden Prozess in einer Dreifachbestimmung ermittelt. Für die Herstanlagen wurde auf das Messgerät Qualistar Plus CAS 8335 (Chauvin Arnoux GmbH, Kehl, Deutschland) zurückgegriffen. Die Messung der Leistungsaufnahme an Pumpen und Heizplatten erfolgte mit einem Voltcraft Energy Logger 4000 (Conrad Electronic SE, Hirschau, Deutschland).

7.3.2.1 Feuchtgranulation im Intensivmischer

In der folgenden Abbildung 34 ist der Verlauf der Leistungsaufnahme als Mittelwert aus drei Feuchtgranulationsprozesse mit jeweils 1000 g dargestellt. In der Phase I, der Mischphase, ist keine Änderung des Leistungsverbrauchs feststellbar. Der Sprung in der Leistungsaufnahme beim Übergang von Phase I zu Phase II kann mit der Änderung der Prozessparameter erklärt werden. Durch eine Drehzahlerhöhung von Hauptmisch- und Zerhackerwerkzeug kommt es automatisch zu einem höheren Leistungsverbrauch der Maschine. Auch zu Beginn der Flüssigkeitszugabe (Phase II) ist keine erkennbare Änderung der Leistungsaufnahme detektierbar. Gegen Mitte der Phase II und zu Beginn der Nachgranulation (Phase III) ist ein Ansteigen der Leistungsaufnahme deutlich zu erkennen. Der Leistungsverbrauch während der Feuchtgranulation erreicht nach einer Prozesszeit von rund 250 s ein Plateau und ändert sich bis zum Prozessende nach 360 s nicht wesentlich.

Die angewendeten Prozessparameter können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 23: Prozessparameter zur Feuchtgranulation zur Energiedatengenerierung im Intensivmischergranulator.

Prozessphase	Prozessparameter	Wert
Mischen	Rührerdrehzahl	150 min ⁻¹
	Zerhackerdrehzahl	250 min ⁻¹
	Phasendauer	60 s
Zugabe Granulierflüssigkeit	Rührerdrehzahl	300 min ⁻¹
	Zerhackerdrehzahl	1500 min ⁻¹
	Phasendauer	120 s
Nachgranulieren	Rührerdrehzahl	300 min ⁻¹
	Zerhackerdrehzahl	1500 min ⁻¹
	Phasendauer	180 s

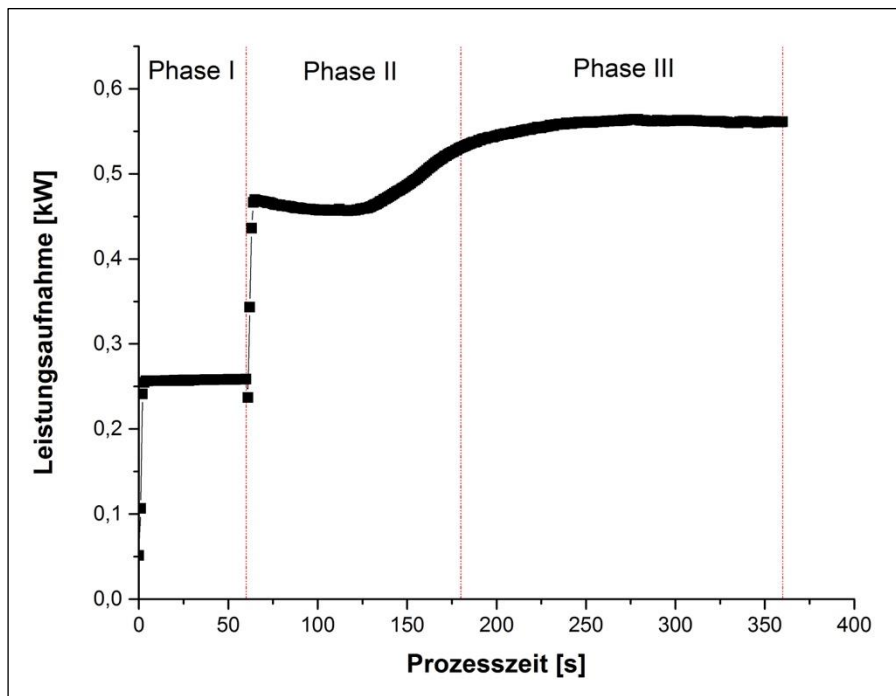


Abbildung 34: Verlauf der Leistungsaufnahme bei der Feuchtgranulation eines 1000g-Ansatzes im Intensivmischgranulator.

Der Energieverbrauch in den einzelnen Phasen berechnet sich gemäß der folgenden Gleichung:

$$\text{Leistungsverbrauch [kWh] der Phase} = \text{Mittelwert [kW] der Phase} \cdot \text{Phasendauer [h]}$$

Die anschließende Trocknung des Granulates erfolgte in einem Klimaschrank vom Typ KPK 120 (mytron Bio- und Solartechnik GmbH, Heilbad Heiligenstadt, Deutschland) und lieferte im Durchschnitt einen Leistungsverbrauch von 2,345 kWh.

7.3.2.2 Feuchtgranulation in der Wirbelschichtanlage

In der Abbildung 35 ist sowohl der Verlauf des Leistungsverbrauchs als auch der Verlauf der Produkttemperatur für die Herstellung eines Feuchtgranulates (1000 g) in der Wirbelschichtanlage Diosna MiniLab XP dargestellt.

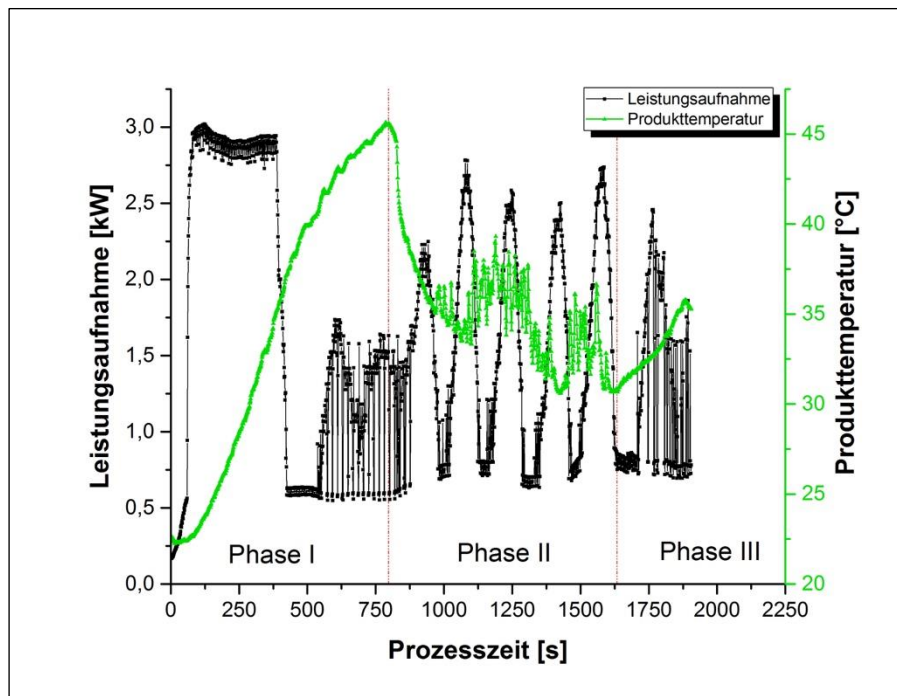


Abbildung 35: Darstellung der Leistungsaufnahme und der Produkttemperatur für die Herstellung eines Feuchtgranulates in der Wirbelschichtanlage.

Es können anhand der Produkttemperatur eindeutig drei Prozessphasen identifiziert werden. In der Phase I erfolgt ein Vorwärmen des Pulvers. In der ersten Hälfte dieser Phase ist die Leistungsaufnahme der Maschine deutlich höher als in der zweiten Hälfte. Hierfür gibt es zwei Gründe: Da das Heizregister zur Erwärmung der Prozessluft erst auf die voreingestellte Soll-Temperatur aufgeheizt werden muss, liegt die Leistungsaufnahme deutlich höher als nach Erreichen dieser Soll-Temperatur, da dann weniger Leistung aufgewendet werden muss, um die Temperatur aufrechtzuerhalten. Ferner ist die Leistungsaufnahme des Gebläses zu Prozessbeginn sehr hoch, da das zu granulierende Pulverbett fluidisiert werden muss. Zur Aufrechterhaltung des Wirbelbettes ist im weiteren Prozessverlauf weniger Energie notwendig.

Nach Beendigung des Aufheizens des Pulvers beginnt die Granulation mit dem Einsprühen der polymerhaltigen Granulierflüssigkeit. Dieser Vorgang bewirkt einen Abfall der Produkttemperatur. Durch die erhöhte Schüttdichte des feuchten Pulvers wird mehr Energie zur Aufrechterhaltung des Wirbelbettes benötigt, wodurch sich die starken Änderungen in der Leistungsaufnahme erklären lassen. Ist die Granulierflüssigkeit vollständig eingesprüht worden, beginnt die Trocknung (Phase III). Dieser Schritt ist nach etwa 4 bis 5 Minuten abgeschlossen.

Tabelle 24: Prozessparameter zur Feuchtgranulation zur Energiedatengenerierung in der Wirbelschichtanlage.

Prozessphase	Prozessparameter	Wert
Phase I Mischen und Vorwärmen	Prozessluft	20-25 m ³ /h
	Zulufttemperatur	70-75°C
	Zerstäuberdruck	0,75 bar
	Phasendauer	10-15 min
Phase II Einsprühen der Granulierflüssigkeit	Prozessluft	15-30 m ³ /h
	Zulufttemperatur	65-70°C
	Zerstäuberdruck	0,75 bar
	Pumpendrehzahl	18-24 SKT
Phase III Trocknung	Prozessluft	15-20 m ³ /h
	Zulufttemperatur	70-75°C
	Zerstäuberdruck	0,75 bar
	Phasendauer	4-5 min

Der Zerstäuberdruck an der Sprühlanze zum Einbringen der Granulierflüssigkeit in den Prozessbehälter liegt kontinuierlich an, um die Düse vor Verblockungen zu schützen.

7.3.2.3 Zusammenfassung

Die Ergebnisse sind als Mittelwert von jeweils drei Messungen in der folgenden Tabelle 25 aufgelistet.

Tabelle 25: Energieaufnahme der Feuchtgranulationsprozesse im Intensivmischer- und Wirbelschichtgranulator (MW aus n = 3).

Anlage	System	Prozessphase/-equipment	P [W]	t [min]	E [Wh]	E _{Total} [Wh]
WSG	Hauptsystem	Mischen / Aufheizen	1.251	10,4	217,0	638,4
		Granulieren	1.325	14,4	317,2	
		Trocknen	1.450	4,3	104,1	
	Peripheres System	Heizplatte	17,4	34,0	9,8	652,6
		Druckluft zur Filterabreinigung	-	-	606,4	
		Druckluft für Zweistoffdüse	-	-	35,5	
		Pumpe	3,9	14,4	0,9	
IMG	Hauptsystem	Mischen	1,0	251,3	4,2	47,8
		Flüssigkeitszugabe	2,0	472,2	15,7	
		Nachgranulieren	3,0	557	27,9	
	Peripheres System	Pumpe	2,0	11,1	0,4	1436,5
		Konditionierung Trockenschrank	45,0	344,1	258,1	
		Trocknung im Trockenschrank	240,0	294,5	1.178,0	

Aus der obigen Tabelle 25 ist deutlich zu erkennen, dass die Herstellung eines Feuchtgranulates in der Wirbelschichtanlage DIOSNA Minilab XP nur 87 % der Energiemenge benötigt wird, die für die Herstellung im Intensivmischer DIOSNA P1-6 in Kombination mit der externen Trocknung im konditionierbaren Trockenschrank aufzuwenden wäre.

Die grafische Darstellung der relativen Energieverbräuche in der Abbildung 30 für die beiden Anlagen lässt die Verteilung auf die einzelnen Prozessphasen deutlicher werden.

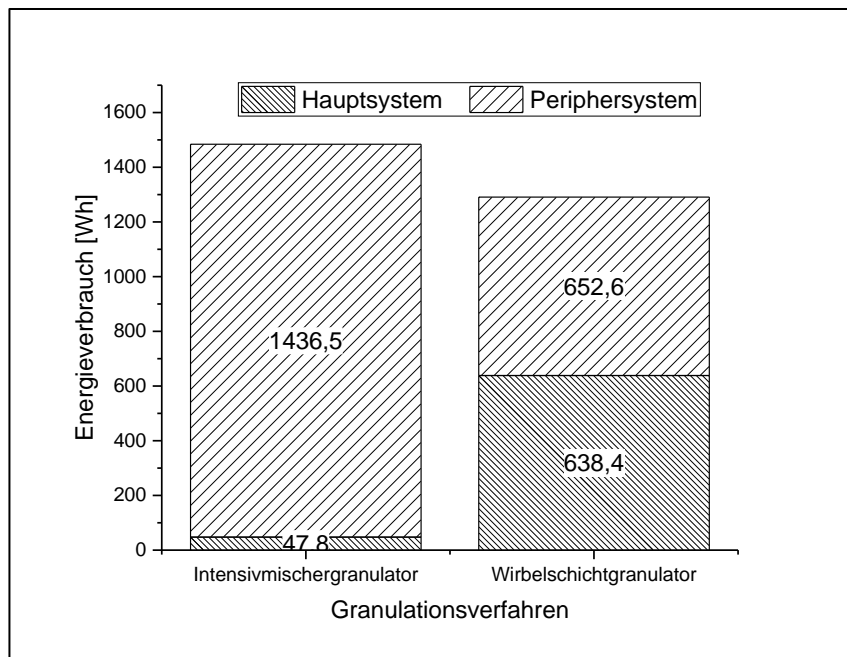


Abbildung 36: Verteilung des Energieverbrauchs bei der Feuchtgranulation im IMG und im WSG.

Für die Granulation im Intensivmischergranulator DIOSNA P1-6 (6 L) setzt sich in der Abbildung 36 die Granulierphase aus der Flüssigkeitszugabe und dem Nachgranulieren zusammen. Es ist deutlich zu erkennen, dass der Herstellprozess in dem Intensivmischer nur rund 2% der Gesamtleistung in Anspruch nimmt. Der Leistungsverbrauch der verwendeten Pumpe zur Förderung der Granulierflüssigkeit ist verschwindend gering. Hingegen werden 98% für den anschließenden Trocknungsprozess benötigt. Dies zeigt das enorme Einsparpotential der Schmelzgranulation im Intensivmischer, da bei dieser Methode die Trocknungsphase komplett entfällt.

Die Aufteilung des Energieverbrauchs im Wirbelschichtgranulator DIOSNA Minilab XP unterscheidet sich sehr von der Granulatherstellung im Intensivmischergranulator. Insgesamt ist der Energieverbrauch gleichmäßiger auf die Prozessphasen Mischen, Granulieren und Trocknen aufgeteilt. Allerdings nimmt hier die Granulationsphase den größten Teil ein. Die Kombination aus Granulation im Intensivmischer DIOSNA P1-6 und einer anschließenden Trocknung in der Wirbelschichtanlage DIOSNA Minilab XP könnte sich günstig auf den Energieverbrauch zur Herstellung eines Feuchtgranulates auswirken.

7.3.3 Energetische Betrachtung der Schmelzgranulation

Die Erfassung der Energiemengen für die Wirbelschicht- und Intensivmischerprozesse im Rahmen der Schmelzgranulation erfolgte analog zum in Kapitel 7.3.2 beschriebenen Vorgehen unter Anwendung der folgenden Rezeptur:

Tabelle 26: Modellrezeptur - Schmelzgranulat mit Polyethylenglycol 4000 als Bindemittel.

Rezepturbestandteil	Anteil [%]
Kartoffelstärke	2,7
PEG 4000	15,0
Cellulose, mikrokristallin	16,7
Lactose Monohydrat	ad. 100,0

7.3.3.1 Schmelzgranulation im Intensivmischer

In der folgenden Abbildung 37 ist der Verlauf der Leistungsaufnahme für einen Melt-In-Versuch dargestellt, bei dem die Pulvervorlage lediglich mittels Reibungswärme über eine erhöhte Drehzahl des Hauptmischwerkzeugs erwärmt wurde. Der Vorteil dieser Methode ist eine starke Reduktion der aufzuwendenden Energiemenge, da keine Energie für periphere Systeme aufzuwenden ist.

In der Misch-/Aufheizphase ist bis zum Zeitpunkt $t = 15$ min keine nennenswerte Änderung der Leistungsaufnahme feststellbar, da das Produkt bis zu diesem Zeitpunkt auf eine Temperatur von etwa 50°C aufgeheizt wurde und somit noch unterhalb des Schmelzbereichs ($53\text{--}59^{\circ}\text{C}$) des Macrogols liegt. Im weiteren Prozessverlauf erfolgt ein starker Anstieg der Leistungsaufnahme die sich mit dem Aufschmelzen des Binders und der damit einhergehenden Granulat Kornbildung erklären lässt. Nachdem das Produkt eine Temperatur von 55°C (innerhalb des Schmelzbereichs des Binders) erreicht hat, fällt die Leistungsaufnahme stark ab, da eine Änderung der Prozessparameter erfolgte und die Drehzahl des Hauptmischwerkzeuges von 1000 min^{-1} auf 500 min^{-1} reduziert wurde. Während der Granulationsphase ist in Abhängigkeit der Prozessdauer eine stetige Verringerung der Leistungsaufnahme detektierbar, während parallel dazu die Produkttemperatur durch die weitere mechanische Einwirkung der Rührwerkzeuge weiter ansteigt. Durch die Temperaturerhöhung findet eine Viskosi-

tätssenkung des geschmolzenen Macrogols statt, wodurch die Pulvermasse an Zusammenhalt verliert und dadurch eine Abnahme der aufzubringenden Bewegungsenergie eintritt.

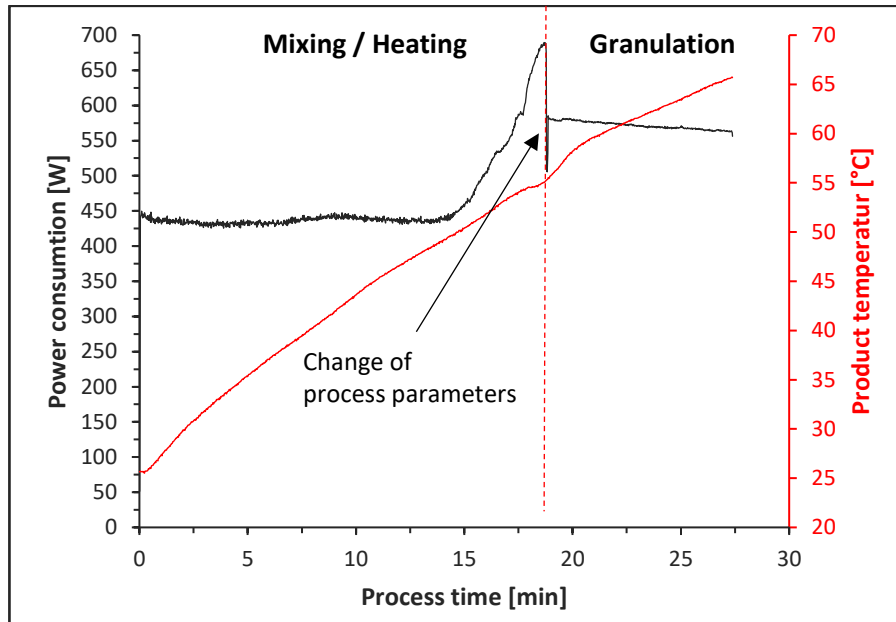


Abbildung 37: Verlauf der Leistungsaufnahme und der Produkttemperatur bei der Schmelzgranulation (Melt-In-Variante mit Reibungswärme) eines 1000g-Ansatzes im Intensivmischergranulator.

Die während des beschriebenen Schmelzgranulationsprozesses (Methode: Melt-In Reibungswärme) im Intensivmischer angewendeten Prozessparameter können der Tabelle 27 entnommen werden.

Tabelle 27: Prozessparameter zur Schmelzgranulation zur Energiedatengenerierung im Intensivmischergranulator (Methode: Melt-In Reibungswärme).

Prozessphase	Prozessparameter	Wert
Mischen / Vorwärmen	Rührerdrehzahl	1000 min ⁻¹
	Zerhackerdrehzahl	100 min ⁻¹
	Phasendauer	bis T _{Produkt} = 55°C
Granulieren	Rührerdrehzahl	500 min ⁻¹
	Zerhackerdrehzahl	1000 min ⁻¹
	Phasendauer	bis T _{Produkt} = 64°C

Neben dem beschriebenen Schmelzgranulationsverfahren im Intensivmischer wurden noch zwei weitere Verfahrensvarianten entwickelt, um den energetisch günstigsten

Prozess zu identifizieren. Bei dem zweiten Verfahren handelt es sich um ein sogenanntes Pour-on-Verfahren. Hierbei wird der Binder (im vorliegenden Fall Macrogol 4000) extern aufgeschmolzen (z.B. in einem Wärmeschrank oder auf einer Heizplatte) und der zu granulierenden Pulvervorlage zugefügt. Ein Vorwärmen der Pulvervorlage durch Reibungswärme (analog zum beschriebenen Melt-In-Verfahren) war notwendig, da beim Zugeben des geschmolzenen Macrogols zur kalten Pulvervorlage zwar ein Granulataufbau erfolgt, die entstehenden Granulate jedoch durch die Mischbewegung während des Prozesses sofort wieder zerschlagen werden. Im weiteren Verlauf des Projektes soll ein solcher Prozess unter Sondenkontrolle etabliert werden, um das Potential der Inline-Partikelmesssonde im Rahmen der Verfahrensentwicklung aufzuzeigen.

Als dritte Prozessvariante wurde ein Melt-In-Prozess entwickelt, bei dem die Pulvervorlage im doppelwandigen Prozessbehälter mit Hilfe eines Thermostats aufgeheizt wurde. Dem vorgewärmten Pulver wurde das pulverförmige Macrogol 4000 zugefügt, sodass es sich hierbei auch um ein Melt-In-Verfahren handelt.

Die Ergebnisse aus den einzelnen Prozessvarianten können der Anlage XXX oder der Abbildung 39 entnommen werden.

7.3.3.2 Schmelzgranulation in der Wirbelschichtanlage

In der Abbildung 38 ist sowohl der Verlauf des Leistungsverbrauchs als auch der Verlauf der Produkttemperatur für die Herstellung eines Schmelzgranulates (1000 g) durch ein Melt-In-Verfahren in der Wirbelschichtanlage Diosna MiniLab XP dargestellt.

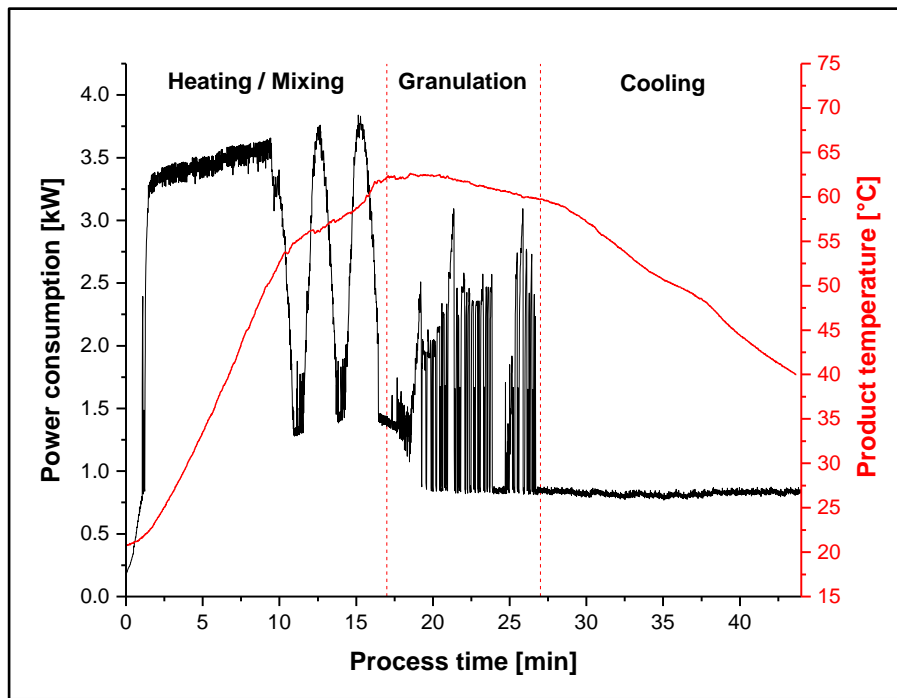


Abbildung 38: Darstellung der Leistungsaufnahme und der Produkttemperatur für die Herstellung eines Schmelzgranulates in der Wirbelschichtanlage.

Es können anhand der Produkttemperatur eindeutig drei Prozessphasen identifiziert werden. In der Phase I erfolgt ein Vorwärmen des Pulvers. In der ersten Hälfte dieser Phase ist die Leistungsaufnahme der Maschine deutlich höher als in der zweiten Hälfte. Hierfür gibt es zwei Gründe: Da das Heizregister zur Erwärmung der Prozessluft erst auf die voreingestellte Soll-Temperatur aufgeheizt werden muss, liegt die Leistungsaufnahme deutlich höher als nach Erreichen dieser Soll-Temperatur, da dann weniger Leistung aufgewendet werden muss, um die Temperatur aufrechtzuerhalten. Ferner ist die Leistungsaufnahme des Gebläses zu Prozessbeginn sehr hoch, da das zu granulierende Pulverbett fluidisiert werden muss. Zur Aufrechterhaltung des Wirbelbettes ist im weiteren Prozessverlauf weniger Energie notwendig. Sobald die Produkttemperatur den Schmelzbereich des Macrogl-4000 erreicht ist ein weniger starker Temperaturanstieg zu verzeichnen. Ursache hierfür ist, dass die über die Prozessluft eingebrachte Wärme im Schmelzbereich des Macrogl-4000 weniger zur Erwärmung des Produktes beiträgt, sondern vielmehr zum Schmelzen des Binders beiträgt weswegen der Temperaturanstieg des Produktes in diesem Bereich weniger stark ausfällt.

Nach Beendigung des Aufheizens des Pulvers beginnt die Granulation über eine Dauer von 10 min innerhalb der die Produkttemperatur im Bereich zwischen $62^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ gehalten wird. Ein leichter Abfall der Produkttemperatur kann damit begründet

werden, dass die Zulufttemperatur während der Granulationsphase auf einen Wert zwischen 80°C und 85°C eingestellt wurde und damit unterhalb der Zulufttemperatur liegt, die in der Aufheizphase angewendet wurde. Im Anschluss an die Granulation erfolgt die Abkühlung des Produktes auf eine Temperatur unterhalb der Schmelztemperatur des Binders. In dieser Phase ist eine annähernd konstante Leistungsaufnahme zu verzeichnen, die aus der konstanten Drehzahl des Gebläses resultiert. Der Energieaufwand zur Temperierung der Zuluft ist bei einer Zulufttemperatur von 30°C vergleichsweise gering und über die gesamte Abkühlphase ebenfalls annähernd konstant.

Tabelle 28: Prozessparameter zur Schmelzgranulation zur Energiedatengenerierung in der Wirbelschichtanlage.

Prozessphase	Prozessparameter	Wert
Mischen und Vorwärmen	Prozessluft	30 m ³ /h
	Zulufttemperatur	90°C
	Produkttemperatur	bis T _{Produkt} = 64°C
	Phasendauer	20-25 min
Granulieren	Prozessluft	20 m ³ /h
	Zulufttemperatur	80-85°C
	Produkttemperatur	64°C ± 2°C
	Phasendauer	10 min
Abkühlen	Prozessluft	20 m ³ /h
	Zulufttemperatur	30°C
	Produkttemperatur	ca. 40°C
	Phasendauer	15-20 min

7.3.3.3 Zusammenfassung

Die Berechnung der Energieaufnahme für die einzelnen Prozesse und den dazugehörigen Prozessphasen erfolgte analog zur Feuchtgranulation. Die Energiedaten für die Schmelzgranulation im Intensivmischer sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 29: Energieaufnahme der Schmelzgranulationsprozesse im Intensivmischer- und Wirbelschichtgranulator (MW aus n = 3).

Anlage	Prozess	System	Prozessphase/ equipment	P [W]	t [min]	E [Wh]	E _{Total} [Wh]
WSG	Melt-In	Hauptsystem	Mischen / Aufheizen	2.849	18,8	892,7	1.395,6
			Granulieren	1.590	10,0	265,0	
			Abkühlen	830,0	17,2	237,9	
		Peripheres System	Druckluft (zur Filterabreinigung)	-	-	794,4	794,4
IMG	Melt-In (Thermostat)	Hauptsystem	Mischen / Aufheizen	275,0	26,8	122,8	198,4
			Granulieren	432,2	10,5	75,6	
		Peripheres System	Thermostat	860,9	37,3	535,7	535,7
	Melt-In (Reibungswärme)	Hauptsystem	Mischen / Aufheizen	464,0	19,15	148,1	229,9
			Granulieren	511,0	9,6	81,8	
	Pour-On	Hauptsystem	Mischen / Aufheizen	440,0	17,05	125,0	127,4
			Granulieren	585,0	10,5	102,4	
		Peripheres System	Aufschmelzen des Binders im Trockenschrank	96,0	120,0	192,0	192,0

Die grafische Darstellung der relativen Energieverbräuche in der Abbildung 39 für die Schmelzgranulation auf beiden Anlagen lässt die Verteilung auf die einzelnen Systeme und Prozesse deutlicher werden.

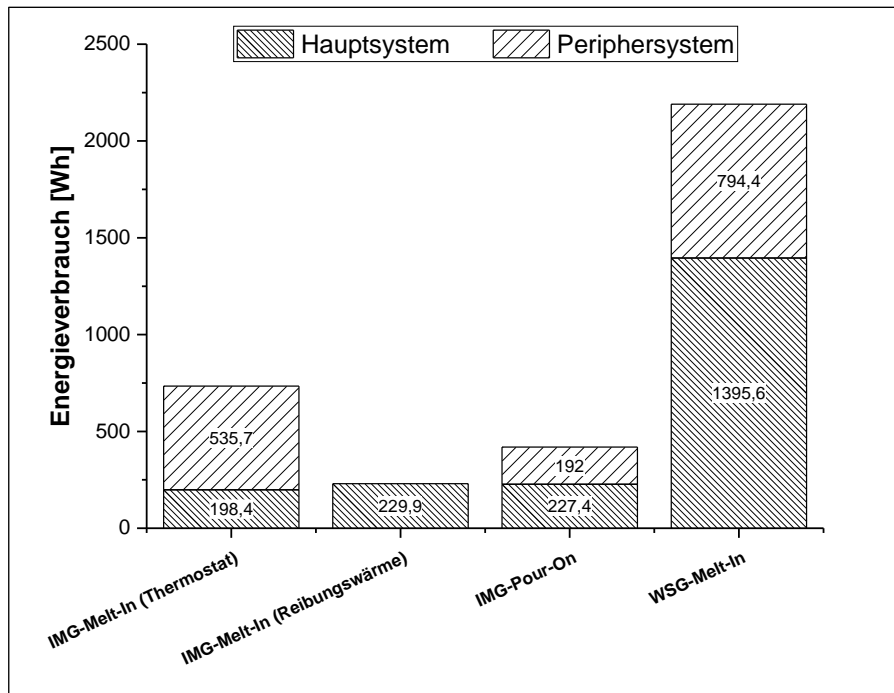


Abbildung 39: Verteilung des Energieverbrauchs bei der Schmelzgranulation im IMG und im WSG.

Die obige Abbildung zeigt deutlich, dass die Herstellung von Schmelzgranulaten mittels des Wirbelschichtverfahrens im Vergleich zur Intensivmischergranulation durch einen deutlich höheren Energieaufwand sowohl im Bereich des Haupt- als auch des Peripheriesystems gekennzeichnet ist. Ursächlich hierfür ist die hohe Luftmenge und die im Vergleich zur Feuchtgranulation deutlich höhere Prozesslufttemperatur, weshalb nur für den Anlagenbetrieb (ohne Peripheriesystem) 1.395,6 Wh aufzuwenden sind.

Die entwickelten Schmelzgranulationsverfahren im Intensivmischer unterscheiden sich in der Energieaufnahme des Hauptsystems nur unwesentlich und weisen zusammen mit dem jeweiligen Peripheriesystem maximal ein Drittel des Energieaufwands für die Wirbelschichtgranulation auf. Auf dieser Grundlage brauchen weitere Wirbelschichtgranulationsverfahren wie z.B. ein Spray-On-Verfahren, bei dem die Binderschmelze auf das fluidisierte Pulverbett aufgesprüht wird, nicht weiter untersucht werden. Deutliche Unterschiede bei der Intensivmischergranulation können bei den jeweiligen Peripheriesystemen festgestellt werden. So ist im Fall des Aufheizens des Pulvers mit Hilfe des Thermostats beim Melt-In-Verfahren ein Anteil von mehr als 70% am Gesamtenergiebedarf dem Peripheriesystem zuzuordnen. Bei der Pour-On-Variante sind es nur noch etwa 45%, die für das Aufschmelzen des Binders aufzuwenden sind.

Am energetisch günstigsten ist die Melt-In-Variante (Reibungswärme) bei der der Binder von Anfang an in Pulverform zugegeben wird. In diesem Fall ist kein Peripheriesystem notwendig und folglich der Gesamtenergiebedarf deutlich geringer.

Auf Grundlage der durchgeführten Versuchsreihen konnte gezeigt werden, dass die Schmelzgranulation im Intensivmischer der Schmelzgranulation in der Wirbelschicht, energetisch betrachtet, vorzuziehen ist.

8 Projektplan

Der dargestellte Projektplan gibt den Projektstand zum Projektende am 31. Dezember 2018 wieder.

Arbeitspaket	Aktivität	Verantwortlichkeit	Jahr 1				Jahr 2				Jahr 3			
			Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
AP1	Konzeption und Herstellung eines modifizierten Sensors zum Einsatz in Intensivmisch-granulatoren unterschiedlichen Fassungs-vermögens													
	Konzeption Implementierung Temperaturmess-möglichkeit	PARSUM TH OWL	■											
	Realisierung Temperaturmessung	PARSUM		■	■									
	Qualifizierung des modifizierten Sensors	TH OWL							■	■	■	■		
	Konzeption angepasster Reinigungsvorrichtung	PARSUM DIOSNA TH OWL	■	■	■									
	Realisierung ange- passter Reinigungsvorrichtung	PARSUM DIOSNA			■	■								
	Testmessungen an pharmazeutischen Modellzu- bereitungen Verifikation der Funktion des Systems (Labormalsstab)	TH OWL	■	■	■	■								
AP2	Einbau der Sensoren in Intensivmischer- granulatoren unterschiedlichen Fassungs- vermögens und Prozessüberwachung bei Schmelzgranulaten													
	Technische Konzeption Einbau existierender bzw. modifizierter Sensoren in Intensivmischer- granulatoren unterschiedlichen Nutzvolumens (DIOSNAP1-6 und DIOSNA P10-60)	PARSUM TH OWL DIOSNA		■	■	■								
	Technische Realisierung des Einbaus der Sensoren	DIOSNA				■	■	■						
	Qualifizierung der neuen Sensoren in Intensivmischergranulatoren (DIOSNA P1-6 und DIOSNA P10-60)	TH OWL								■	■	■		
	Entwicklung und Produktion von Modellgranulaten unter Sensorkontrolle	TH OWL DIOSNA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Technische Konzeption von Nachrüstätzen zum Einbau in Altanlagen	PARSUM TH OWL DIOSNA							■	■	■	■	■	
AP3	Ökobilanzierte Potenzialanalyse													
	Entwicklung von Granulationsverfahren und Erhebung von Energiedaten	TH OWL		■	■	■	■	■						
	Begleitende Auswertung der Energiedaten und Gutachtenerstellung	ifu Hamburg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

9 Öffentlichkeitsarbeit/Veröffentlichungen/Vorträge

Im Rahmen des vorliegenden Projektes wurden Versuche zur Qualifizierung der Inline-Partikelmesssonde PARSUM IPP 80-P durchgeführt. Die in diesem Zusammenhang generierten Ergebnisse wurden in einer Posterpräsentation beim Fachkongress 10th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology in Glasgow vom 04.- 07. April 2016 vorgestellt (siehe Anlage IX).

Kamke, D., Daniels, R., Dietrich, S., Kutz, G.: „Performance qualification of an inline particle sizing probe“. Posterpräsentation beim 10th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Glasgow (UK), 04.-07. April 2016.

Die Funktionsfähigkeit des Behälteraufsatzes zur Dispergiertgasabführung und der modifizierten Inline-Partikelmesssonde wurde auf der Messe POWTECH (19.-21. April 2016) in Nürnberg auf dem Messestand der DIOSNA GmbH dem Fachpublikum in Demo-Granulationsversuchen vorgestellt.

Auf der Messe INTERPHEX (26.-28. April 2016) in New York (USA) fanden ebenfalls Vorführungen statt, um die generelle Machbarkeit der Inline-Partikelgrößenüberwachung in Intensivmischergranulatoren zu demonstrieren

Erste Resultate hinsichtlich des energetischen Einsparpotentials wurden ebenfalls auf einer wissenschaftlichen Tagung veröffentlicht.

Kamke, D., Scherbaum, B., Daniels, R., Kutz, G.: „One Formulation, Four Granulation Techniques – Comparison of Energy Consumption“. Posterpräsentation beim 2nd European Congress on Pharmaceutics, Krakau (Polen), 03.-04. April 2017.

Kamke, D., Daniels, R. und Kutz, G.: „An Innovative Tool for Real-Time Particle Size Measurement during High-Shear Melt Granulation“. Posterpräsentation beim AAPS Annual Meeting 2017, San Diego, Kalifornien (USA), 12.-15. November 2017.

Kamke, D., Daniels, R. und Kutz, G.: „Real time control of melt granulation processes by inline measurement of particle size“. Posterpräsentation beim 11th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Granada (Spanien), 19.-22. März 2018.

10 Fazit/Ausblick

Im Rahmen des Projektes PATandSHEAR wurde die bestehende Inline-Partikelmesssonde PARSUM IPP 80-P modifiziert. Somit ist die modifizierte Sonde in der Lage neben der Partikelgröße auch die Temperatur im Prozess zu erfassen und durch den längeren Sondenstab ist sie zudem auch in Technikumsanlagen von 60 L Fassungsvermögen einsetzbar.

Um die Inline-Partikelmesssonde im Labormischer P1-6 (6L) implementieren zu können, wurde ein spezieller Behälteraufsatz entwickelt, der die für die Partikeldispergierung und für die Reinigung des Messvolumens aufgewendeten Gasmengen aus dem Produktbehälter abführen kann. Mithilfe von Skalierungen und speziellen Durchführungen für den Sondenstab kann die Sonde an nahezu jeder beliebigen Position im Produktbehälter des Labormischers eingesetzt werden. Durch die Sonden- und Behälterdeckelmodifikation können die entsprechenden Energiedaten von Prozessen erhoben und im Teilprojekt 3 (ökobilanzierte Potentialanalyse) ausgewertet werden.

Für die ökobilanzierte Potentialanalyse wurden zahlreiche Versuche durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass auf beiden Pilotanlagen Granulate gleicher Qualität hergestellt werden können. Im nächsten Schritt erfolgte die Umstellung der Prozesse auf Schmelzgranulationsverfahren sowie die Erfassung der Energieverbräuche bei Feucht- und Schmelzgranulationsverfahren in den genannten Pilotanlagen. Hier konnte gezeigt werden, dass die Schmelzgranulation im Intensivmischer unter Anwendung der Reibungswärme zur Erwärmung der zu granulierenden Pulvervorlage energetisch die besten Ergebnisse liefert. Zur Überprüfung von Qualitätsparametern eines Produktes werden analytische Methoden angewendet.

Die Implementierung der Inline-Partikelmesssonde PARSUM, die als PAT-Werkzeug eingesetzt werden soll, kann als nächsten Schritt, die für die Prozessregelung notwendige Steuerung zur Kommunikation zwischen Sonde und Prozessanlage, als Ausblick in Betracht gezogen werden. Diese kann auf Grundlage der kritischen Qualitätsparameter herausgearbeitet werden. Durch die Verknüpfung des Sensors zur Echtzeitüberwachung der Partikelgröße mit der Produktionsanlage und die Implementierung einer intelligenten Prozesssteuerung auf Grundlage eines mathematischen Modells, kann die Prozesssteuerung etabliert werden.

11 Literaturverzeichnis

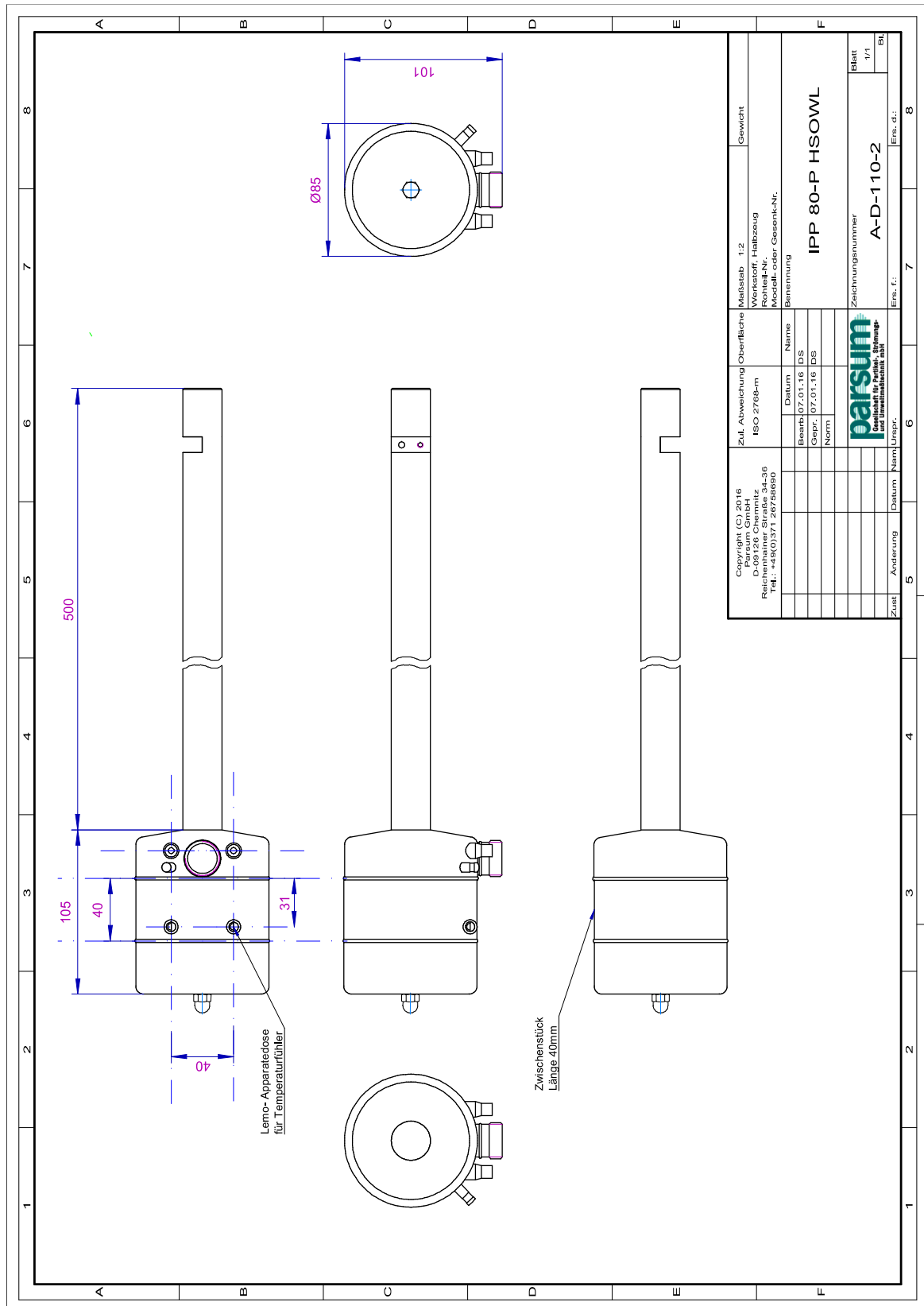
- Campisi, B., Vojnovich, D., Chicco, D. et al. (1999): Melt granulation in a high shear mixer: optimization of mixture and process variables using a combined experimental design. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 48 (1), 59–70.
- DIN ISO 9276-1:1998: Darstellung der Ergebnisse von Partikelgrößenanalysen - Teil 1: Grafische Darstellung.
- DIN ISO 9276-2:2006-2: Darstellung der Ergebnisse von Partikelgrößenanalysen - Teil 2: Berechnung von mittleren Partikelgrößen/-durchmessern und Momenten aus Partikelgrößenverteilungen.
- Ertel, K D, Zoglio, M A, Ritschel, W. A., Carstensen, J. T. (1990): Physical aspects of wet granulation IV - Effect of kneading time on dissolution rate and tablet properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 16 (6), 963–981.
- Food and Drug Administration: Guidance for Industry: PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.
- Food and Drug Administration (2014): Guidance for Industry - Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics.
- Halle, P. D., Sakhare, R. S., Dadage, K. K. et al. (2013): A review on melt granulation technique. *Journal of Pharmacy and Phytotherapeutics* 1 (3), 6–10.
- Holm, P. (1987): Effect of impeller and chopper design on granulation in a high speed mixer. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 13 (9-11), 1675–1701.
- Hüttner, C., Kutz, G., Dietrich, S. (2014): PAT in High-Shear Granulation Processes using In-Line Particle Size Measurements. Abstract & Poster beim 6th International Congress on Pharmaceutical Engineering.
- Kromidas, Stavros (Hg.) (2011): Handbuch Validierung in der Analytik. 2. überarb. und erg. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH.
- Kucek, S., Dreu, R., Vrbanec, T. et al. (2012): Characterization of agglomerated carvedilol by hot-melt processes in a fluid bed and high shear granulator. *International Journal of Pharmaceutics* 430 (1-2), 74–85.
- ISO 13320:2009(E): Particle size analysis - Laser diffraction methods.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use. Pharmaceutical Development Q8(R2).

Schæfer, T., Holm, P., Kristensen, G. H. (1990): Melt Granulation on a laboratory scale high shear mixer. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 16 (8), 1249–1277.

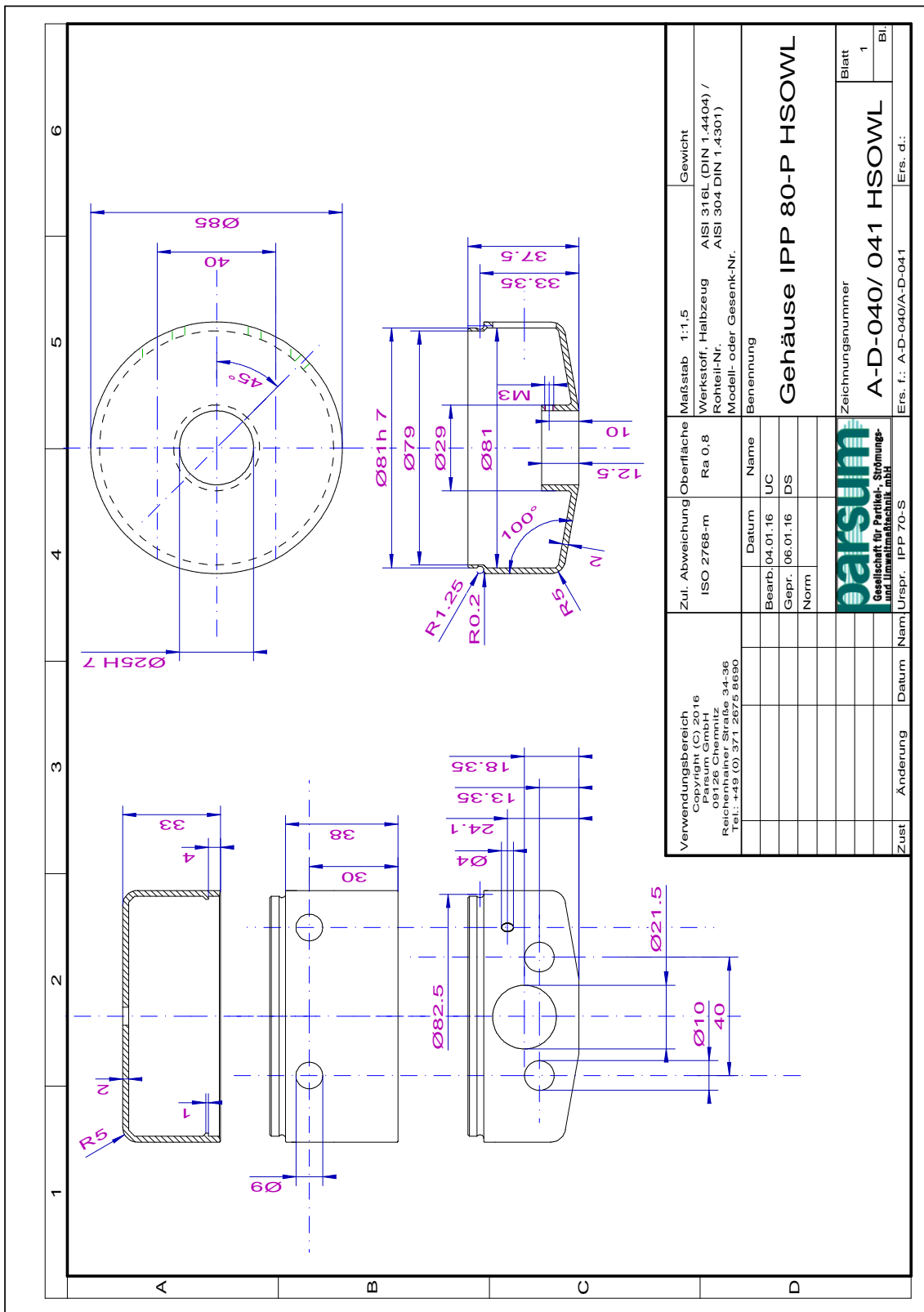
International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1).

Yang, D., Kulkarni, R., Behme, R. J. et al. (2007): Effect of the melt granulation technique on the dissolution characteristics of griseofulvin. *International Journal of Pharmaceutics* 329 (1-2), 72–80.

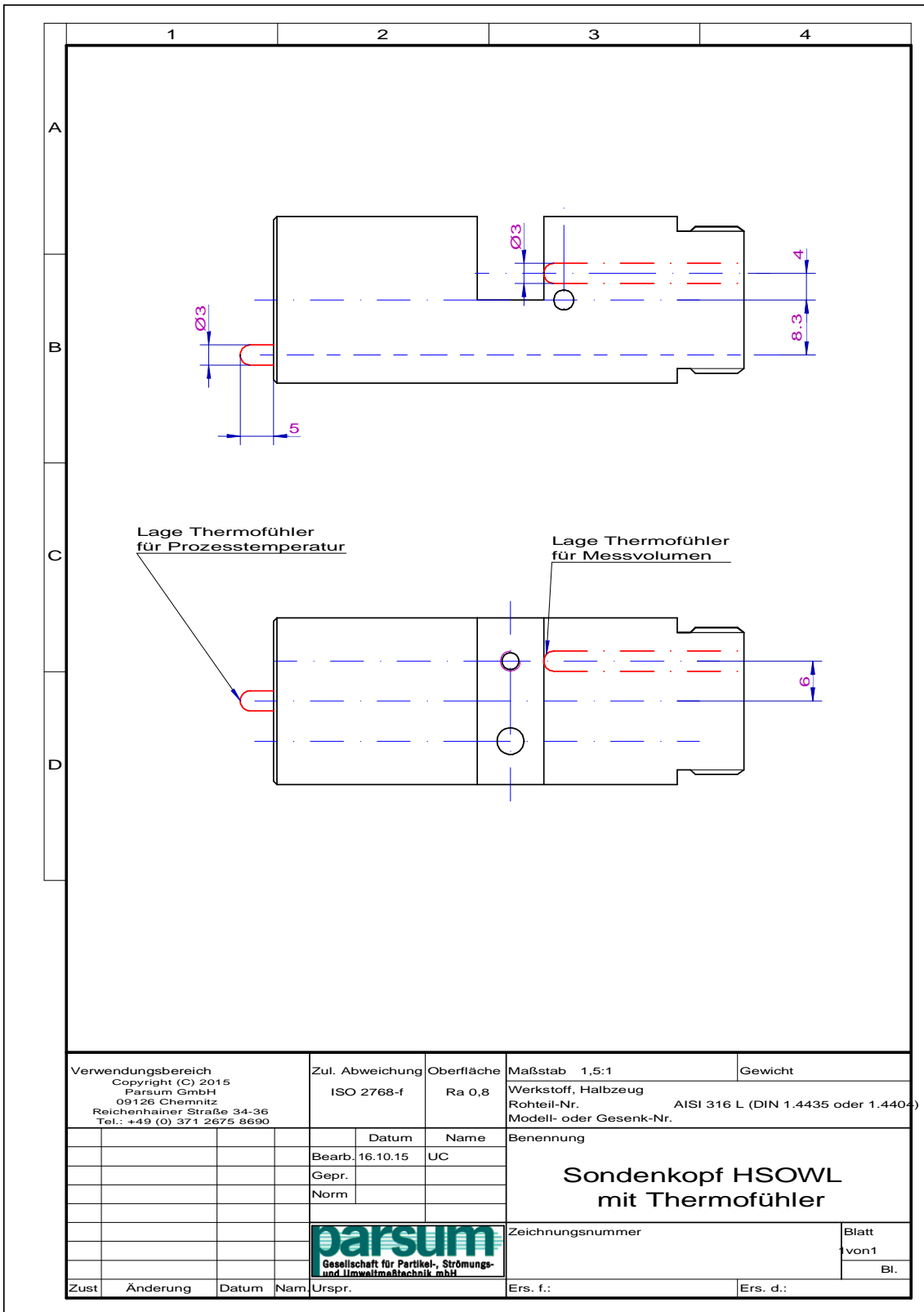
II. Übersichtszeichnung modifizierte Sonde IPP 80-P



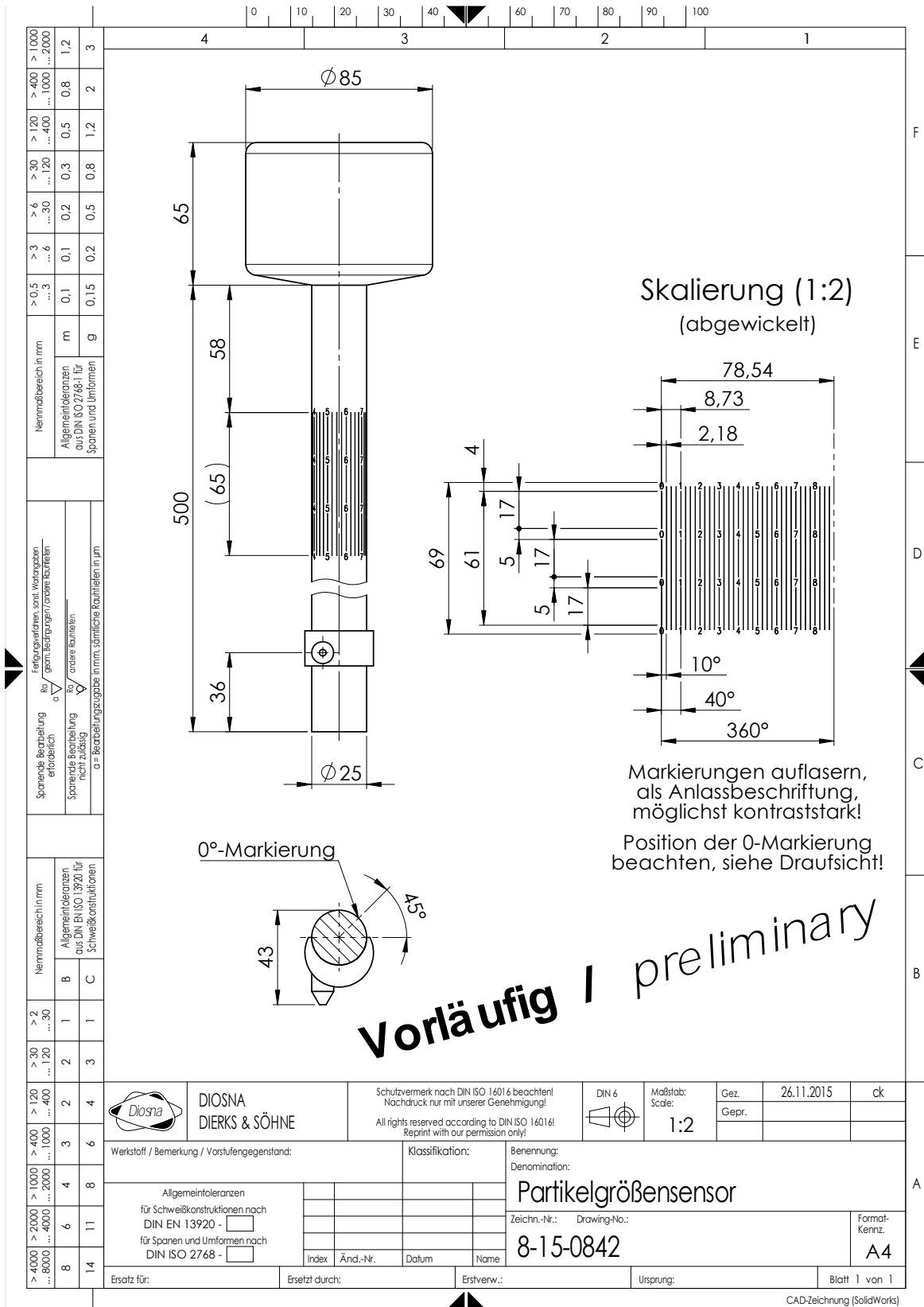
III. Übersichtszeichnung Sondengehäuse der modifizierten Sonde IPP 80-P



IV. Positionierung der Temperaturfühler in der modifizierten Sonde IPP 80-P





V. Übersichtszeichnung Skalierung der modifizierten Sonde IPP 80-P



IX. Posterpräsentation 10th PBP-Worldmeeting in Glasgow 2016

Hochschule Ostwestfalen-Lippe
University of Applied Sciences





Performance qualification of an inline particle sizing probe

D. Kamke¹, R. Daniels², S. Dietrich³, G. Kutz¹
¹Pharmaceutical Engineering, Hochschule Ostwestfalen-Lippe, University of Applied Sciences, Georg-Weerth-Straße 20, 32756 Detmold (Germany), Tel: +49 5231 769 5776, Fax: +49 5231 769 85776, e-mail: dominic.kamke@hs-owl.de
²Eberhard Karls Universität Tübingen, Institut für Pharmazeutische Technologie, Auf der Morgenstelle 8, 72076 Tübingen (Germany), Tel.: +49 7071 2972462, Fax: +49 7071 295531 e-mail: rolf.daniels@uni-tuebingen.de
³Parsum, Gesellschaft für Partikel-, Strömungs- und Umweltmesstechnik mbH, Reichenhainer Straße 34-36, 09126 Chemnitz (Germany), Tel: +49 371 267586 90, Fax: + 49 371 267586 99, e-mail: stefan.dietrich@parsum.de

1. Introduction

The intention of pharmaceutical manufacturers to create more robust and controlled processes during production and development has grown over the last years since the Food and Drug Administration (FDA) advised the implementation of process analytical technologies (PAT) as an alternative to conventional process validation. By applying PAT-Tools, e.g. real time control of critical process parameters, the results of manufacturing processes will always be in accordance with predefined specifications as long as the process can be controlled statistically. This approach is called "Quality by Design" (QbD).

2. Aims and objectives

The particle size distribution of pharmaceutical bulk materials is a critical quality attribute (CQA) because of its strong impact on other product characteristics, e.g. dissolution or flowability. The aim of the present work was the evaluation of the inline particle measurement probe Parsum[®] IPP 80-P in accordance to common aspects on validation of analytical methods in the pharmaceutical industry [2]. First calibration was performed to verify the accuracy as well as linearity. Further investigations regarding robustness, precision and sensitivity of the inline particle probe followed.

3. Experimental method

3.1. Calibration setup

For the determination of accuracy, the "Parsum[®] Verification Kit" (Parsum GmbH, Chemnitz, Germany) is used. By measuring three certified high-precision pins with a defined diameter of 150 µm, 1000 µm and 2000 µm the accuracy of optical and electrical components can be verified.

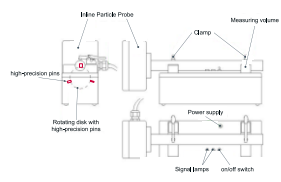


Fig. 1: Setup for calibration (Source: Parsum GmbH).

3.2. Inline Particle Probe

The inline particle probe Parsum[®] IPP 80-P (Parsum GmbH, Chemnitz, Germany) is based on the well established technique of spatial filtering velocimetry (SFV) [1].

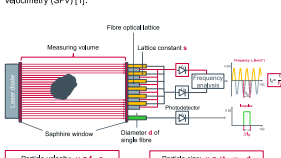


Fig. 2: Measurement principle of spatial filtering velocimetry (SFV).

An incorporated pneumatic system ensures dilution of the sample as well as defined flow conditions by internal air duct system. Proper window cleaning of the optical array by a flush impulse is done automatically with the aid of the external air duct system. Manufacturer's recommendations are 20 L·min⁻¹ for the internal and 3 L·min⁻¹ for the external air duct system. Since non-adhesive material was used for investigations only internal airflow system was applied in the range from 0 to 20 L·min⁻¹. During qualification particle separation was carried out by using the D24 eductor. Data collection and evaluation is performed with the measurement software Inline Particle Probe 8.01[®] (Parsum GmbH, Chemnitz, Germany).

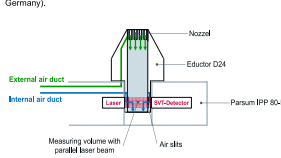


Fig. 3: Schematic drawing of inline eductor D24.

3.3. Certified Reference Material

During investigation of robustness, precision as well as sensitivity irregular shaped quartz sand particles were used in different size ranges as certified reference material (CRM).

	Certified Range [µm]	x _{50,3}	x _{50,5}	x _{90,3}
BCR [®] -130	50 - 220	58.3	124	201
BCR [®] -131	480 - 1800	602	906	1561

The certified range of particle size is based on sieve analysis. To verify particle morphology as well as particle size pictures were taken using a metallographic microscope (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany) and characterized by using image analysis software DHS[®] (Dietermann & Heuser Solution GmbH, Greifenstein-Belsten, Deutschland).

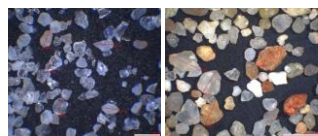


Fig. 4: Microscopic pictures of the certified reference material BCR[®]-130 (left, Magnification: x100) and BCR[®]-131 (right, Magnification: x10).

The reference materials were fed by a vibratory conveyor (Type DR, Retsch GmbH, Haan, Germany) through the measurement volume of the inline particle probe Parsum[®] IPP 80-P. The feeding rate was varied to adjust different loadings.

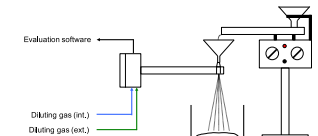


Fig. 5: Experimental setup.

4. Results

4.1. Accuracy and linearity

The results regarding accuracy and linearity are summed up in Table 2. All data are in accordance within the specified range of ±3% of the certified values.

Nominal pin size	Acceptance criteria	Result
150 µm	150 µm ± 4.5 µm	149 µm
1000 µm	1000 µm ± 30 µm	979 µm
2000 µm	2000 µm ± 60 µm	1967 µm

It could be shown that the inline particle probe is able to detect predetermined values reliable within the range of the defined specifications. Based on the results above the linearity of the measured data can be calculated and shown graphically (Fig. 6).

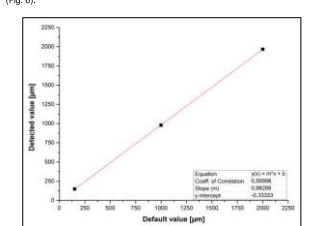


Fig. 6: Linear correlation between default and detected value of the used high-precision pins.

3.2. Robustness and precision

The robustness of the particle sizing probe was evaluated with certified reference materials by varying the flow rate of the diluting gas as well as loading of the measurement volume.

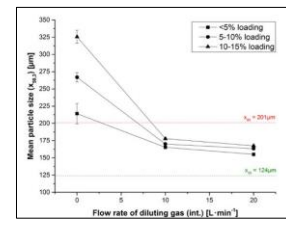


Fig. 7: Mean particle size x_{50,3} (average of n=3; error bars: CI_{95%}) as a function of flow rate of diluting gas at different loadings. Material BCR[®]-130.

The results in Fig. 7 show that the flow rate of the diluting gas has a strong impact on the measured particle size. By higher flow rates a better separation of single particles can be achieved. An increase of particle size can also be detected by an increase of loading and may be caused by coincidence phenomena. A better separation of particles by higher flow rates leads to a high precision of the performed measurement as indicated by slight error bars. It could be stated, that a minimum diluting gas flow rate of at least 10 L·min⁻¹ should be applied for the above described particles to get reproducible results.

3.2. Sensitivity

The sensitivity of the chosen method was examined by evaluating the limit of detection (LOD). The reference material BCR[®]-130 was added in quantities of 0.125%, 0.25% and 0.5% (m/m) to the CRM BCR[®]-131. During measurement particle size distribution based on number (Q_n) and volume (Q_v) was calculated. The number based distribution (x_{n,p}) and x_{v,p} is because of mathematical reasons more sensitive to the detection of smaller particles in broad particle size distributions.

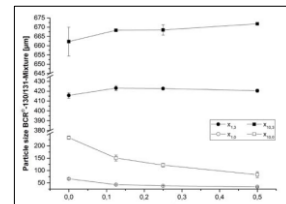


Fig. 8: Number and volume based x_{n,p}- and x_{v,p}-value of the BCR[®]-130/131-mixture depending on the added quantity of certified reference material BCR[®]-130 (n=3, error bars: CI_{95%}); Diluting gas: 10 L·min⁻¹; Loading < 5%.

It could be shown, that the sensitivity of the inline particle sizing system depends on the distribution type. Smaller particles could already be detected by number based distribution (Q_n) at a quantity of 0.125% of BCR[®]-130. The x_{n,p}- and x_{v,p}-value cannot be influenced as expected by smaller particles significantly.

Conclusion and outlook

In this work studies on performance qualification of an inline particle sizing probe were presented. The accuracy of the used measurement system could be verified by using high-precision pins. The results are within the specified range and the linearity could be proven. Method robustness was evaluated by using certified reference materials. A strong dependency of the chosen method parameters on particle size and precision could be shown. The sensitivity of the inline particle sizing system is of course influenced by the type of calculated distribution. Based on the gained results it could be stated that the inline particle sizing probe Parsum[®] IPP 80-P is suitable to determine the particle size of bulk materials reliably. Further investigations regarding robustness (e.g. influence of temperature) have to be performed.

References

- [1] Eckardt, G., Dietrich, S., Köhler, M., "Messsonde zur *n*-We-Bestimmung der Größe von bewegten Partikeln in transparenter Medien". Deutsches Patent u. Markenamt, DE 10 10 066 C1, Date of publication: 20th June 2002.
- [2] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. "Validation of Analytical Procedures: Test and Methodology (Q2(R1))". 2005.


Scan the QR code to get this poster as pdf-file.



X. Posterpräsentation 2nd ECP-Meeting in Krakau 2017

Hochschule Ostwestfalen-Lippe
University of Applied Sciences





ONE FORMULATION, FOUR GRANULATION TECHNIQUES – COMPARISON OF ENERGY CONSUMPTION

D. Kamke¹, B. Scherbaum¹, R. Daniels², G. Kutz¹
¹Pharmaceutical Engineering, Hochschule Ostwestfalen-Lippe, University of Applied Sciences, Georg-Weerth-Straße 20, 32756 Detmold (Germany), Tel: +49 5231 769 5776, Fax: +49 5231 769 85776, e-mail: dominic.kamke@hs-owl.de
²Eberhard Karls Universität Tübingen, Institut für Pharmazeutische Technologie, Auf der Morgenstelle 8, 72076 Tübingen (Germany), Tel.: +49 7071 2972462, Fax: +49 7071 295531 e-mail: rolf.daniels@uni-tuebingen.de

Figure 3: Power consumption during a fluid bed wet granulation process (left) and a fluid bed melt granulation process (right).

1 Aims and objectives

The aim of the present work was to investigate the energy consumption during manufacturing of granules by wet and melt granulation in laboratory scale equipment. A formulation, suitable for both techniques, was chosen. Granulation processes were developed to obtain granules in accordance with predefined specifications independently from the used granulation technique. For all trials the energy consumption was determined for the main system (granulator) and for peripheral systems (e.g. drying chamber, peristaltic pump, compressed air).

2 Materials and experimental setup

2.1 Granulation equipment

A high-shear granulator (HSG) Diosa P1-6 (Diosa Diercks & Söhne GmbH, Osnabrück, Germany) with 6 L product and heating jacket was used. Heating was performed by using a thermostat Haake K15 with temperature control unit Haake C10 (Thermo Haake GmbH, Karlsruhe, Germany). Fluid bed granulation was carried out using a fluid bed granulator (FBG) Diosa MiniLab XP (Diosa Diercks & Söhne GmbH, Osnabrück, Germany) with a 5 L product bowl equipped with a two-component nozzle.

2.2 Energy consumption

The power consumption was monitored by electrical power analyzer Qualistar Plus CA 8336. Data evaluation was carried out by using specific software Power Analyzer Transfer 2 V4.4.1 (Chaswin Anouac GmbH, Karlsruhe, Germany). To calculate the energy consumption E of the different granulation processes the following equation was used:

$$E [Wh] = P [W] \cdot t [h] \quad (Eq. 1)$$

Additionally, for the production and drying of compressed air 107.5 Wh·m⁻³ were necessary.

2.3 Formulation

Granulation experiments were carried out using a conventional formulation which is deduced from Hütterer et al. [1] and can be used for wet granulation (WG) as well as melt granulation (MG) in high-shear and fluid bed granulators (see Table 1).

Ingredient	[%]
Potato starch	2.7
Polyethylene glycol 4000	15.0
Microcrystalline cellulose	16.2
Lactose monohydrate	ad. 100.0

The amount of powder was always set to 1,000 g. For wet granulation water was used as granulation fluid with 12.0% (m/m) during high-shear processes respectively 18.0% (m/m) for fluid bed granulation. A higher amount of water during fluid bed wet granulation was chosen to achieve a lower viscosity of the binder solution. All granules were characterized by determination of yield, loss on drying, particle size distribution (sieve analysis) as well as bulk and tapped density.

2.4 Design of granulation experiments

Process design of all four granulation experiments can be described by the following flow charts (Figure 1).

HSG-WG

Mixing / Heating

Granulation fluid addition

Granulation

Drying

Cooling

HSG-MG

Mixing / Heating

Binder powder addition

Granulation

Cooling

FBG-WG

Mixing / Heating

Granulation / Spraying

Drying

Cooling

FBG-MG

Mixing / Heating

Granulation

Cooling

Figure 1: Process flow charts for all investigated granulation processes.

High-shear wet granulation processes were carried out with an impeller speed of 150 rpm and chopper speed of 250 rpm during mixing phase. While starting the addition of granulation fluid the impeller speed was increased to 250 rpm and 1,500 rpm for the chopper and kept constant till the end of the process. For FBG-WG the powder bed was heated up to a temperature of 45°C using an inlet air flow rate of 25 m³·h⁻¹ with 75°C. During granulation phase the inlet air flow rate was slightly increased to 30 m³·h⁻¹ because the products density raised by wetting. The inlet air temperature was reduced to approx. 70°C to avoid fast drying of the granules. At the end of the granulation phase the product temperature is about 33°C and drying is finished after further increase of product temperature about 3-5°C. For the present study only melt granulation processes were investigated which are based on the melt-in-principle. In HSG-MG processes the heating unit and the product bowl were heated up simultaneously from ambient temperature to 70°C while the powder is stirred at 150 rpm (impeller) and 400 rpm (chopper) till its temperature reaches 60°C. Then powdered PEG-4000 was added and the impeller speed as well as the chopper speed were increased to 300 rpm and 1,000 rpm respectively. Granulation was finished after the product temperature was constant at 65°C ± 2°C for 5 minutes.

3 Results and discussion

3.1 Granulation process development

For a better comparison of the granulation processes critical quality attributes (COAs) have to be identical for all granulation techniques and for all types of granulators.

COA	Specification Limits	WG		MG	
		HSG	FBG	HSG	FBG
Yield	> 80.0%	96.2	89.6	95.3	90.4
Loss on drying	≤ 5.0%	4.1	3.9	4.2	4.0
Particle size distribution	≥ 65.0% (180-800 µm)	85.0	70.0	76.4	71.0
Bulk density	0.4-0.7 g·cm ⁻³	0.61	0.42	0.45	0.61
Tapped density	0.4-0.8 g·cm ⁻³	0.68	0.51	0.55	0.69

Table 2 sums up the results of wet and melt granulations using both high-shear and fluid bed granulator. It could be proven to get products within the predefined specifications independently from granulation techniques. Therefore a comparison of energy consumption of the different processes is possible.

3.2 Energy consumption: High-shear granulation

The following Figure 2 shows the power consumption during high-shear granulation processes.

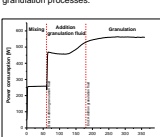
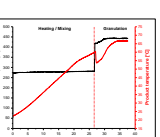



Figure 2: Power consumption during a high-shear wet granulation process (left) and a high-shear melt granulation process (right).

All phases of high-shear granulation can be identified. For wet granulation a total energy consumption of 47.9 Wh for the main system was detected. For peripheral systems (drying chamber and peristaltic pump) an energy usage of 1,603.4 Wh, which equates approx. 97% of the total amount, has been detected.

Process	System	Process phase / Equipment	P	t	E	E _{total}
			[W]	[min]	[Wh]	[Wh]
Wet granulation	Mean	Mixing	251.3	1.0	4.3	47.9 (2.9%)
		Addition granulation fluid	472.2	2.0	15.7	
	Peripheral	Peristaltic pump	11.1	2.0	0.4	
		Drying chamber	320.6	300.0	1,603.4 (97.1%)	
Melt granulation	Mean	Mixing / Heating	275.0	26.8	122.8	198.4 (27.9%)
		Granulation	432.2	10.5	75.6	
	Peripheral	Thermostat	860.9	37.3	535.7 (27.0%)	

By comparison of high-shear wet with melt granulation it could be stated that granule manufacturing using high-shear melt granulation is more efficient. The main part of energy consumption in the investigated high-shear wet granulation process is related to the drying step which could be completely eliminated by changing over to a melt granulation process. About 73.0% of the total amount of energy a high-shear melt granulation process is used for the heating unit. This implies the possibility to heat the product up by using friction forces caused by a high impeller speed to reduce the energy consumption additionally.

3.3 Energy consumption: Fluid bed granulation

Figure 3 shows the power consumption during granulation processes using a fluid bed granulator. The energy consumption of the main system during wet granulation was calculated to 638.7 Wh. The peripheral system includes compressed air, energy usage of peristaltic pump as well as heating plate resulting in a total amount of 651.7 Wh. Compressed air represents 606.3 Wh of the peripheral system.

Process	System	Process phase / Equipment	P	t	E	E _{total}
			[W]	[min]	[Wh]	[Wh]
Wet granulation	Mean	Mixing / Heating	1,251	10.4	216.8	638.7 (69.5%)
		Spraying / Granulation	1,325	14.4	318.0	
	Peripheral	Drying	1,450	4.3	103.9	
		Heating plate	17.4	34.0	9.9	
Melt granulation	Mean	Compressed air (Filar cleaning 5.64 m ³)	---	---	606.3 (65.1%)	1,395.6 (65.7%)
		Compressed air (Two-component nozzle 5.23 m ³)	---	---	35.5	
	Peripheral	Mixing / Heating	2,849	18.8	892.7	
		Granulation	1,590	10.0	285.0	
Peripheral	Cooling	830.0	17.2	237.9		
	Compressed air (Filar cleaning 7.39 m ³)	---	---	794.4 (64.6%)		

Figure 4 shows the total amount of energy which was necessary for each process type and distinguishes between the main and the peripheral systems.



Figure 4: Comparison of energy consumption of all evaluated granulation techniques.

It could be shown that energy consumption varies significantly from the granulation techniques. The peripheral system of the high-shear wet granulation process shows an energy consumption which is higher than average because of the drying step. Melt granulation using fluid bed granulator also tends to higher energy usage because of its higher temperature which is necessary for the chosen binder (melting point: 53-55°C). The lowest energy consumption was detected during melt granulation processes using high-shear granulator due to its short process time and the absence of a drying step. The high energy input of the peripheral system can be explained by heating up the product and the product bowl and keeping the temperature constant over the whole process time.

4 Conclusion and outlook

In this work a comparison of energy consumption of different granulation techniques was presented. At first, granulation processes were developed which all were within predefined specifications. Power consumption was measured during all processes. Total energy usage was calculated. Based on the results it could be stated that high-shear melt-in-granulation is the most energy saving process compared with the other investigated techniques. It seems reasonable to carry out further investigations regarding high-shear melt granulations using binder substances in molten state. Thereby a reduction of energy consumption of peripheral system can be achieved.

5 Acknowledgment

This project was funded by the Deutsche Bundesstiftung Umwelt (DBU).

6 References

[1] Hütterer, C., Türken, B., Kutz, G., Dietrich, S. Real time process control during wet granulation in a high shear mixer using spatial filtering velocimetry – Influence of different formulations. Abstract and scientific poster on 9th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 3-11 of March – 3rd of April 2014, Lisbon (Portugal).

2nd European Congress on Pharmaceutics, 3rd and 4th of April 2017, Kraków (Poland)

XI. Posterpräsentation AAPS Annual Meeting in San Diego (USA) 2017

2017
AAPS ANNUAL
MEETING & EXPOSITION

DEVELOPING SCIENCE. IMPACTING HEALTH.

An Innovative Tool For Real-Time Particle Size Measurement During High-Shear Melt Granulation

D. Kamke¹, R. Daniels², G. Kutz¹

University of Applied Sciences Ostwestfalen-Lippe, Pharmaceutical Engineering
Eberhard Karls University Tübingen, Pharmaceutical Technology

CONTACT INFORMATION: Dominic Kamke, University of Applied Sciences Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Strasse 20, D-32756 Detmold (Germany), dominic.kamke@hs-owl.de

M7123

PURPOSE

The aim of the current investigation was to study inline particle size analysis of melt granules prepared using a high-shear mixer and to note the impact of various process and method variables.

METHOD(S)

- Granulation experiments were carried out using a high-shear granulator, *Diosna P1-6* (Diosna Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Germany) with 6 L product bowl equipped with a heating jacket.
- The inline particle probe, *Parsum IPP 80-P* (Parsum GmbH, Chemnitz, Germany) uses spatial filtering velocimetry (SFV) as the measurement principle. An incorporated pneumatic system and the dispersion unit D24 ensures diluting of the sample at specified flow conditions.
- All substances excepted PEG were mixed and heated until product temperature reaches 62±2°C. Subsequently, impeller speed and chopper speed were increased and the powdered PEG was added to start the granulation process.
- Offline determination of particle size using laser diffraction (HELOS, Sympatec GmbH, Germany), sieve analysis and Parsum IPP 80-P were performed.

Figure 1: Schematic drawing of the diluting unit D24

Figure 2: Position of the probe during granulation process.

Figure 3: Measurement principle of the modified spatial filtering velocimetry (SFV) which is used in Parsum probe IPP 80-P.

Parameter	Mixing phase	Granulation phase
Impeller speed	160 min ⁻¹	300 min ⁻¹
Chopper speed	400 min ⁻¹	1.200 min ⁻¹
Diluting gas	5 l min ⁻¹	203 l min ⁻¹

Formulation component	Quantity (%)
Potato starch	2,7
Microcrystalline cellulose PEG-4000	16,2
α-Lactose monohydrat	15,0
	Ad. 100,0

Figure 4: Power consumption, product temperature and chord length ($N_{50,000}$ buffer size: 50,000) during high-shear melt granulation.

RESULT(S)

Figure 5: Measurement of product temperature and diluting gas flow rate during high-shear melt granulation.

Figure 6: Offline particle size determination using different techniques.

Figure 7: Process characteristics during high-shear melt granulation.

CONCLUSION(S)

- Particle size could be measured during the whole high-shear melt granulation process.
- The examined software parameter „ring buffer size“ is influencing the sensitivity of the monitoring system regarding process fluctuations.
- The investigated probe is applicable in high-shear melt granulation processes and would be a promising PAT tool.

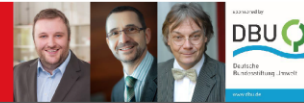
FUNDING

This work was funded by the Deutsche Bundesstiftung Umwelt (DBU)

Hochschule Ostwestfalen-Lippe
University of Applied Sciences

XII. Posterpräsentation 11th PBP-Worldmeeting in Granada 2018

Hochschule Ostwestfalen-Lippe
University of Applied Sciences



Real time control of melt granulation processes by inline measurement of particle size

D. Kamke¹, R. Daniels², G. Kutz¹

¹Pharmaceutical Engineering, Hochschule Ostwestfalen-Lippe, University of Applied Sciences, Georg-Weerth-Straße 20, 32756 Detmold (Germany), Tel.: +49 5231 769 5776, Fax: +49 5231 769 85776, e-mail: dominic.kamke@hs-owl.de

²Eberhard Karls Universität Tübingen, Institut für Pharmazeutische Technologie, Auf der Morgenstelle 8, 72076 Tübingen (Germany), Tel.: +49 7071 2972462, Fax: +49 7071 295531 e-mail: rolf.daniels@uni-tuebingen.de

Introduction

Particle size and particle size distribution (PSD) is an important critical quality attribute (CQA) of pharmaceutical granules. Therefore, determination of particle size is essential for the evaluation of product quality. By application of inline particle size measurement during high-shear melt granulation processes using an innovative inline particle sizing probe as a PAT tool, real-time measurement of particle size is possible. This offers an option to detect deviations in granulation processes and a deeper knowledge of granule growth can be acquired. Another advantage is that no additional offline particle size determination would be necessary.

Aims

The aim of this work is the implementation of a real time inline particle measurement probe in a high-shear melt granulation process.

First a feasibility study to measure particle size distributions during melt granulation processes with an inline sensor, the Parsum IPP 80-P, has been performed. Process characterization by different software parameters followed.

Experimental method

Inline Particle Probe

The inline particle probe Parsum® IPP 80-P (Parsum GmbH, Chemnitz, Germany) is based on the well established technique of spatial filtering velocimetry (SFV) [1, 2].

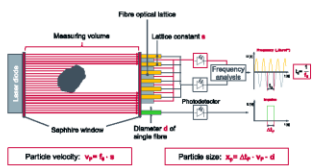


Fig. 1: Measurement principle of spatial filtering velocimetry (SFV).

An incorporated pneumatic system ensures dilution of the sample as well as defined flow conditions by internal air duct system. Proper window cleaning of the optical array by a flush impulse is done automatically with the aid of the external air duct system. Manufacturer's recommendations are 20 L·min⁻¹ for the internal and 3 L·min⁻¹ for the external air duct system. Since non-adhesive material was used for investigations only internal airflow system was applied in the range from 0 to 20 L·min⁻¹. During qualification particle separation was carried out by using the D24 eductor. Data collection and evaluation is performed with the measurement software "Inline Particle Probe 8.01" (Parsum GmbH, Chemnitz, Germany).

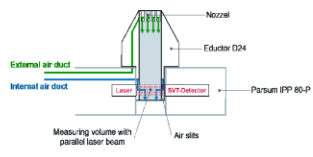


Fig. 2: Schematic drawing of inline eductor D24.

Granule formulation, preparation and characterization

Granulation experiments were carried out using a conventional formulation, which is deduced from Hüttner et al. [3].

Table 1: Prototype formulation for melt granulation processes.

Formulation ingredient	Quantity [%]
Potato Starch	2.7
Polyethylene glycol 4000 (PEG 4000)	15.0
Microcrystalline cellulose	16.2
Lactose Monohydrate	ad. 100.0

All substances, except PEG-4000, were mixed and heated until product temperature reaches 62 ± 2°C. Subsequently, impeller and chopper speed were increased and the powdered PEG was added to start the granulation phase. Table 2 sums up the applied process parameters during the whole granulation process.

Table 2: Process parameters for melt granulation processes.		
Parameter	Mixing / Heating	Granulation
Impeller speed	105	400
Chopper speed	400	1200
Temperature	till 62 ± 2° C	Const. at 62 ± 2° C

The inline particle sizing probe was installed 90° behind the chopper tool in the direction of product flow. An installation angle of -45° was applied, because implementation angles >0° are tending to clogging of the measurement volume due to direct streaming of product against the probe.

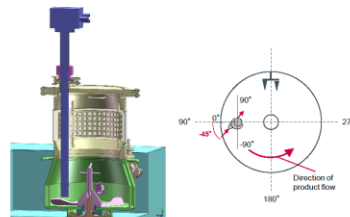


Fig. 3: Experimental setup (left) and probe position (right).

Offline determination of particle size was performed additionally using laser diffraction (HELOS, Sympatec GmbH, Claustal-Zellerfeld, Germany), sieve analysis, and the Parsum IPP 80-P.

Results

During the mixing and heating phase only few particles could be detected. This is caused by the reduced diluting gas flow rates of 5 and 0 L·min⁻¹ to avoid undesired cooling of the powder bed. Obviously, the chosen gas flow rates are not adequate to aspirate particles. An increase of the diluting gas flow rates to 10 and 1.5 L·min⁻¹ (int./ext.) at 144 s results in a sufficient particle rate. During granulation, diluting gas flow rates were set to 20 and 3 L·min⁻¹ (int./ext.) at 490 s, respectively. A purging impulse was applied every 9 s for 1 s.

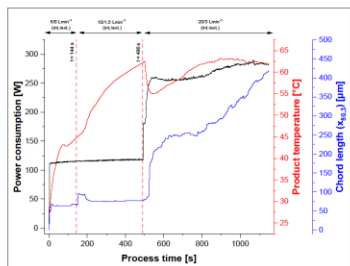


Fig. 4: Power consumption, product temperature and chord length ($x_{0,3}$) buffer size: 50,000 during high-shear melt granulation.

From 620 s till 800 s after starting the process, an increase of the particle size ($x_{0,3}$) can be detected. If product temperature reaches more than 50°C the melting range of PEG-4000 (56-59°C) is exceeded and granule formation starts. This can be detected by the inline particle-sizing probe as well as by monitoring the power consumption of the impeller. During granule formation the particle rate decreases in succession to the lowered number of particles caused by the agglomeration.

Using different ring buffer sizes, which represent different dynamic samples of particles, the sensitivity of the probe concerning process fluctuations can be increased.

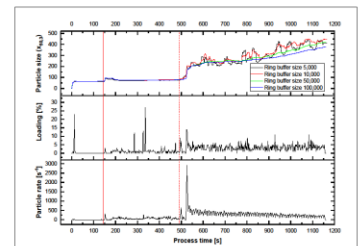


Fig. 5: Process characterization by particle size (chord length $x_{0,3}$) at different ring buffer sizes, loading and particle rate.

A ring buffer size of 50,000 particles seems particularly suitable. The $x_{0,3}$ -value were similar to those calculated on basis of a ring buffer size of 5,000 and 10,000, but reflects more measurement data. Using a ring buffer size with 100,000 particles, the final particle size is lower. This bias is caused by a hangover of a high number of small particles from the mixing phase, which were then still included in the calculation of the particle size and particle size distribution.

Results of offline particle size determination are shown in Figure 3. The observed deviations between the methods are due to different measuring principles and data evaluation methods.

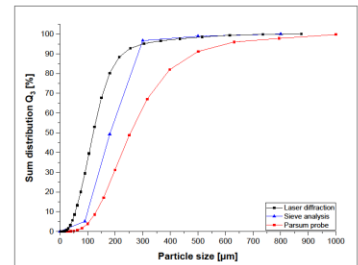


Fig. 6: Offline particle size determination using different particle sizing techniques.

Conclusion

In this work studies on real-time particle size measurement using an inline particle sizing probe were presented. The suitability of the used measurement system can be shown. A strong dependency of the chosen diluting gas flow rates on particle rate and therefore on particle size was found. It can be seen, that the examined software parameter "ring buffer size" has a substantial impact on the sensitivity of the monitoring system regarding process fluctuations. In summary it can be said, that the investigated probe is applicable in high-shear melt granulation processes and proved to be a promising PAT tool.

References

- [1] Aizu, Y., Asakura, T. *Spatial Filtering Velocimetry - Fundamentals and Applications*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2006.
- [2] Eckardt, G., Dietrich, S., Köhler, M. "Messsonde zur in-line-Bestimmung der Größe von bewegten Partikeln in transparenten Medien". Deutsches Patent- u. Markenamt. DE 101 10 066 C1. Date of publication: 20th June 2002.
- [3] Hüttner, C., Türken, B., Kutz, G., Dietrich, S. *Real time process control during wet granulation in a high-shear mixer using spatial filtering velocimetry - Influence of different formulations*. Abstract and scientific poster on 9th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. 31st of March - 3rd of April 2014. Lisbon (Portugal).

XIII. Thermoelement Typ K zum Einbau in die modifizierte Sonde IPP 80-P (Seite 1)



RS Part No's. See below

Page 1 of 2

Data sheet

Mineral Insulated Thermocouples – 0.5mm GHJ.

Fast response Type 'K' Thermocouple with grounded hot junction, 310 stainless steel or Inconel® Alloy 600 sheath, threaded pot seal & tails



- Mineral insulated Type 'K' Thermocouple
- 0.5mm diameter
- Hot junction of thermocouple grounded to outer sheath for very fast response
- Choice of 310 stainless steel or Inconel® Alloy 600 sheath
- Highly flexible, sheath can be bent/formed to suit many applications and processes
- Probe temperature range -40°C to +750°C
- M8 x 1.0mm fine pitch threaded pot seal (200°C)
- M8 locknuts available as an option (see below)
- 100mm tails, PFA Teflon® twin twisted 7/0.2mm
- Conforms to IEC 584

Specifications

Sensor type:	Type 'K' Nickel Chromium/Nickel Aluminium to IEC 584-1&2
Construction:	Flexible mineral insulated probe with 310 stainless steel or Inconel® Alloy 600 sheath with M8 x 1.0mm fine pitch threaded pot seal & tails
Sheath composition:	310 stainless steel (25/20 chromium nickel steel) Inconel® Alloy 600 (Nickel, Chromium, Iron)
Element/hot junction:	Single element, hot junction grounded to sheath
Termination:	100mm PFA Teflon® twin twisted 7/0.2mm tails, +green/-white colour coded in accordance with IEC 584-3
Probe temperature range:	-40°C to +750°C
Pot seal rating:	200°C

Continued:

RS092.2/0913



XIII. Thermoelement Typ K zum Einbau in die modifizierte Sonde IPP 80-P (Seite 2)



Mineral Insulated Thermocouples – 0.5mm GHJ.

Page 2 of 2

310 stainless steel: Good corrosion & oxidation resistance to suit a wide range of processes, satisfactorily operates in sulphur bearing atmospheres
Typical applications include brick & cement kilns, glass industry, heat treatment & annealing furnaces, power stations, flues, heat exchangers etc.

T/C Type	Probe Dia. (mm)	Probe Length (mm)	Sheath	T/couple junction	+Positive tail wire	-Negative tail wire	RS order code
K	0.5	150	310SS	Grounded	Green	White	443-7917
K	0.5	250	310SS	Grounded	Green	White	443-7923
K	0.5	500	310SS	Grounded	Green	White	443-7939
K	0.5	1000	310SS	Grounded	Green	White	787-7860

Inconel® Alloy 600: Excellent oxidation resistance, not suitable for sulphur bearing atmospheres above 550°C
Typical applications include heat treatment processes, annealing furnaces, chemical reactors, man -made fibre & synthetic material production, steam boilers, paper industry etc.

T/C Type	Probe Dia. (mm)	Probe Length (mm)	Sheath	T/couple junction	+Positive tail wire	-Negative tail wire	RS order code
K	0.5	500	Alloy 600	Grounded	Green	White	443-7951

Optional M8 x 1 fine pitch threaded Locknuts:

Brass:



Thread	RS order code
Brass M8 x 1mm	762-1162

Stainless Steel:



Thread	RS order code
S/Steel M8 x 1mm	762-1187

RS092.2/0913



XIV. Kalibrierzertifikat des Hochpräzisionsthermometers GHM 3710

KALIBRIERPROTOKOLL CALIBRATION PROTOCOL		GREISINGER — electronic —
Gerät / Device	GMH 3710	
Seriennummer / Serial Number	32404439	

Messgröße / Meas. Unit		Temperatur / temperature
Sollwert/Reference	Istwert/Actual value	Zul. Abweichung/allowed deviation
-199,90 °C	-199,91 °C	± 0,03 °C ± 1 Digit
0,01 °C	0,01 °C	± 0,03 °C ± 1 Digit
849,1 °C	849,1 °C	± 0,1 °C ± 1 Digit

Datum/Date	2016-05-02
Prüfer/Inspector	IM

GREISINGER electronic GmbH
 D - 93128 Regenstauf, Hans-Sachs-Straße 26
 ☎ 09402 / 9383-0, 📠 09402 / 9383-33, ✉ info@greisinger.de

Dieses **Kalibrierprotokoll** bestätigt den Werksabgleich des Gerätes unter Beachtung des Qualitätssicherungs-Systems nach **DIN EN ISO 9001:2008**. Es ist zugleich der Beleg für die Einhaltung der von uns zugesagten Toleranzen zum Zeitpunkt der Ausfertigung.

Die verwendeten Messeinrichtungen und Bezugsnormale sind auf nationale Normale rückführbar und werden ständig überwacht. Wo keine nationalen Normale existieren werden Messverfahren nach den derzeit gültigen technischen Regeln und Normen verwendet.

Über das Kalibrierprotokoll hinaus besteht die Möglichkeit Werkskalibrierscheine oder DKD-Kalibrierzertifikate erstellen zu lassen: **Werkskalibrierscheine** werden benötigt, wenn die Geräte als Mess- bzw. Prüfmittel im Rahmen von Qualitätssicherungs-Systemen nach DIN EN ISO 9000ff eingesetzt werden sollen, zudem gibt es Messgrößen, für die im DKD keine Akkreditierung erfolgen kann.

DKD-Kalibrier-Zertifikate werden für Messgeräte mit hoher Genauigkeit empfohlen, die selbst als Vergleichsnormale für zu kalibrierende bzw. zu überprüfende Messgeräte eingesetzt werden. Ebenso können interne Qualitätsanforderungen der einzelnen Unternehmen die Verwendung eines DKD-Zertifikates vorschreiben.

This **calibration protocol** confirms the factory adjustment of the instrument according to the quality assurance system **DIN EN ISO 9001:2008**.

It is the proof that the tolerances specified by us are met.

The measuring installations and references can be traced back to national standards and are regularly inspected. Where no standards are existing, the measuring procedure corresponds with the currently valid technical regulations and standards.

Beyond the calibration protocol there is the possibility to get Factory Calibration Certificates or DKD-Calibration Certificates: **Factory Calibration Certificates** are needed, if the devices should act as measuring and test equipment within quality management systems according to DIN EN ISO 9000ff or similar. Furthermore there are some measurement categories, without possibility to get a DKD accreditation.

DKD-Calibration Certificates are recommended for high precision instruments, which itself are used as a standard for the monitoring of other measuring and test equipment. It's also possible that internal demands of the particular companies makes a DKD Calibration Certificate necessary.

XV. Zertifikat zum Referenzmaterial BCR-130 (Seite 1)



EUROPEAN COMMISSION
JOINT RESEARCH CENTRE
Institute for Reference Materials and Measurements



CERTIFIED REFERENCE MATERIAL BCR[®] – 130

CERTIFICATE OF ANALYSIS

QUARTZ

This certificate is valid for three year after purchase.

Sales date:

The minimum amount of sample to be used is 1 g.

DESCRIPTION OF THE SAMPLE

Each sample consists of a glass bottle filled with between 41 and 57 g of quartz powder obtained by subdividing a bulk quantity of the material with the aid of a rotating riffle.

NOTE

This material has been certified by BCR (Community Bureau of Reference, the former reference materials programme of the European Commission). The certificate has been revised under the responsibility of IRMM.

Brussels, November 1984
Revised: October 2007

Signed: _____

Prof. Dr. Hendrik Emons
Unit for Reference Materials
EC-JRC-IRMM
Retieseweg 111
2440 Geel, Belgium

XV. Zertifikat zum Referenzmaterial BCR-130 (Seite 2)

QUARTZ					
Mass fraction of particles undersize Q_3 [g/g]	Certified equivalent volume diameter x_v ¹⁾ [μm]	Uncertainty ²⁾ [μm]	Mass fraction of particles undersize Q_3 [g/g]	Certified equivalent volume diameter x_v ¹⁾ [μm]	Uncertainty ²⁾ [μm]
0.01	46.4	0.4	0.51	125.8	1.4
0.02	48.5	0.4	0.52	127.5	1.4
0.03	50.1	0.4	0.53	129.3	1.4
0.04	51.5	0.4	0.54	131.2	1.4
0.05	52.7	0.5	0.55	133.0	1.5
0.06	53.9	0.5	0.56	135.0	1.5
0.07	55.0	0.5	0.57	136.4	1.4
0.08	56.1	0.5	0.58	138.1	1.5
0.09	57.2	0.5	0.59	140.9	1.9
0.10	58.3	0.6	0.60	143.0	1.9
0.11	59.4	0.6	0.61	145.1	1.9
0.12	60.6	0.6	0.62	147.3	2.0
0.13	61.8	0.6	0.63	149.4	2.0
0.14	63.0	0.6	0.64	151.5	2.0
0.15	64.4	0.7	0.65	153.6	2.0
0.16	65.8	0.8	0.66	155.6	2.1
0.17	67.7	0.6	0.67	157.7	2.1
0.18	70.1	0.8	0.68	159.7	2.1
0.19	71.3	0.7	0.69	161.7	2.2
0.20	72.8	0.7	0.70	163.6	2.2
0.21	74.3	0.6	0.71	163.9	2.1
0.22	75.9	0.7	0.72	165.8	2.1
0.23	77.5	0.7	0.73	168.0	2.1
0.24	78.8	0.7	0.74	169.0	2.5
0.25	80.3	0.7	0.75	170.7	2.5
0.26	82.1	0.7	0.76	172.4	2.6
0.27	83.9	0.7	0.77	174.2	2.5
0.28	85.3	0.7	0.78	176.8	2.5
0.29	87.5	0.7	0.79	178.5	2.6
0.30	89.1	0.7	0.80	180.2	2.6
0.31	90.7	0.7	0.81	182.0	2.7
0.32	92.3	0.8	0.82	183.8	2.7
0.33	94.0	0.8	0.83	185.7	2.8
0.34	95.4	0.7	0.84	187.6	2.9
0.35	97.5	0.8	0.85	189.5	2.9
0.36	99.0	0.8	0.86	191.6	3.0
0.37	99.7	0.8	0.87	194	4
0.38	102.6	0.8	0.88	196	4
0.39	104.3	0.8	0.89	198	4
0.40	106.0	0.9	0.90	201	4
0.41	107.7	0.9	0.91	203	4
0.42	109.3	0.9	0.92	206	4
0.43	111.3	1.0	0.93	209	4
0.44	113.0	1.1	0.94	213	4
0.45	115.1	1.2	0.95	216	4
0.46	116.8	1.2	0.96	221	4
0.47	118.5	1.3	0.97	226	5
0.48	120.6	1.3	0.98	232.2	2.5
0.49	122.3	1.3	0.99	245	5
0.50	124.0	1.3			

¹⁾ The certified value is the equivalent volume diameter x_v , corresponding to the indicated value of Q_3 , the mass fraction of particles undersize when measuring the particle size distribution by sieving. The certified value is traceable to results obtained with sieve analysis.

²⁾ The uncertainty is calculated as a 95 % confidence interval based on the least square curve fitting of at least 15 sieves with mean measured Q_3 values on each side of the data point under consideration. If there were an insufficient number of sieves on any one side a compensating number of sieves on the other side were used to bring the total up to 30.

XV. Zertifikat zum Referenzmaterial BCR-130 (Seite 3)

Indicative Value		
	Indicative value ¹⁾ [kg/m ³]	Uncertainty ²⁾ [kg/m ³]
Density ρ_s	2642	2
1) The indicative value is the unweighted mean of the results obtained at 2 different laboratories, each using a pycnometry method. 2) The indicative uncertainty is the standard deviation of the averages of the participating laboratories.		

ANALYTICAL METHOD USED FOR CERTIFICATION

The material is certified with respect to the cumulative distribution by mass of the equivalent volume diameter of the particles as measured by calibrated sieves [Powder Technology 24 (1979) 115]. This technique involved the counting of z particles of total mass m which only passed through the sieve. The equivalent volume diameter, x_v , is then given by the equation

$$x_v = \left(\frac{6m}{\rho_s \pi z} \right)^{1/3}$$

where m is the mass of the z particles counted and ρ_s is the density of the particles.

PARTICIPANTS

- Bayer AG, Leverkusen (DE)
- Bureau de Recherches Géologiques et Minières, Orléans (FR)
- National Physical Laboratory, Teddington (GB)
- Technische Universität Clausthal, Clausthal-Zellerfeld (DE)
- Technische Hogeschool, Delft (NL)
- University of Bradford, Bradford (GB)
- Universität Karlsruhe, Karlsruhe (DE)
- University of Technology, Loughborough (GB)

SAFETY INFORMATION

The usual laboratory safety precautions apply.

INSTRUCTIONS FOR USE

BCR-130 is intended to be used by laboratories either to test the accuracy and the effectiveness of their particle sizing procedures or alternatively to calibrate particle sizing instruments. If compatible with the measurement technique, the total sample should be used. If further subdivision is necessary, a rotating riffle is recommended for the abstraction of sub-samples down to about 1 g. A stack of sieves, or a single sieve, with nominal mesh dimensions in the range 50 to 200 μm , may be calibrated using BCR-130 by sieving the whole of a single sample and weighing the various sieve fractions. The mass fractions of the particles passed by the individual sieves are then calculated and the process is repeated a number of times N to give mean values of Q_3 together with the associated standard deviations S_{Q_3} . The equivalent volume diameters of the cut sizes of the individual sieves are then obtained from the mean Q_3 's by referring to the certified results contained in this certificate; linear interpolation between adjacent tabulated values of Q_3 will usually be necessary. It should be appreciated that these sieve calibrations are only strictly applicable when the sieves are used on materials consisting of particles with the same shape factors as the constituent particles of BCR-130.

The 95 % confidence interval of x_v for a calibration is the linear sum of the uncertainty indicated in the table of certified values and that due to the uncertainty in the value of Q_3 . To calculate the latter contribution the range of values of x_v corresponding to $\bar{Q}_3 \pm \frac{t}{\sqrt{N}} \cdot S_{Q_3}$ must be determined from

the certified values where t is the Student's factor at the 5 % significance level for $(N-1)$ degrees of freedom.

XV. Zertifikat zum Referenzmaterial BCR-130 (Seite 4)

STORAGE

Specimens should be kept at ambient temperature in their original packing until used. However, the European Commission cannot be held responsible for changes that happen during storage of the material at the customer's premises, especially of opened samples.

LEGAL NOTICE

Neither IRMM, its subsidiaries, its contractors nor any person acting on their behalf,
(a) make any warranty or representation, express or implied that the use of any information, material, apparatus, method or process disclosed in this document does not infringe any privately owned intellectual property rights; or
(b) assume any liability with respect to, or for damages resulting from, the use of any information, material, apparatus, method or process disclosed in this document save for loss or damage arising solely and directly from the negligence of IRMM or any of its subsidiaries.

NOTE

A technical report on the production of BCR-130 is available on the internet (<http://www.irmm.jrc.be>).
A paper copy can be obtained from IRMM on request.

European Commission – Joint Research Centre
Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM)
Retieseweg 111, B - 2440 Geel (Belgium)
Telephone: +32-(0)14-571.722 - Telefax: +32-(0)14-590.406

XVI. Zertifikat zum Referenzmaterial BCR-131 (Seite 1)



EUROPEAN COMMISSION
JOINT RESEARCH CENTRE
Institute for Reference Materials and Measurements



CERTIFIED REFERENCE MATERIAL BCR[®] – 131

CERTIFICATE OF ANALYSIS

QUARTZ

This certificate is valid for three year after purchase.

Sales date:

The minimum amount of sample to be used is 1 g.

DESCRIPTION OF THE SAMPLE

Each sample consists of a glass bottle filled with between 186 and 215 g of quartz powder obtained by subdividing a bulk quantity of the material with the aid of a rotating riffle.

NOTE

This material has been certified by BCR (Community Bureau of Reference, the former reference materials programme of the European Commission). The certificate has been revised under the responsibility of IRMM.

Brussels, November 1984
Revised: October 2007

Signed: _____

Prof. Dr. Hendrik Emons
Unit for Reference Materials
EC-JRC-IRMM
Retieseweg 111
2440 Geel, Belgium

XVI. Zertifikat zum Referenzmaterial BCR-131 (Seite 2)

QUARTZ					
Mass fraction of particles undersize Q_3 [g/g]	Certified equivalent volume diameter x_v ¹⁾ [μm]	Uncertainty ²⁾ [μm]	Mass fraction of particles undersize Q_3 [g/g]	Certified equivalent volume diameter x_v ¹⁾ [μm]	Uncertainty ²⁾ [μm]
0.01	517	2	0.51	913	5
0.02	535	2	0.52	923	5
0.03	547	2	0.53	933	5
0.04	557	3	0.54	944	5
0.05	566	3	0.55	954	5
0.06	574	3	0.56	965	5
0.07	582	3	0.57	977	4
0.08	589	3	0.58	988	4
0.09	596	3	0.59	999	4
0.10	602	3	0.60	1010	4
0.11	609	3	0.61	1021	5
0.12	615	3	0.62	1033	5
0.13	621	3	0.63	1044	5
0.14	628	3	0.64	1056	5
0.15	634	3	0.65	1068	5
0.16	640	3	0.66	1083	4
0.17	646	4	0.67	1096	5
0.18	653	4	0.68	1109	5
0.19	659	4	0.69	1124	5
0.20	666	4	0.70	1139	5
0.21	672	4	0.71	1154	5
0.22	679	4	0.72	1169	5
0.23	685	4	0.73	1185	5
0.24	692	4	0.74	1202	5
0.25	699	4	0.75	1218	5
0.26	706	4	0.76	1235	5
0.27	713	4	0.77	1253	5
0.28	721	4	0.78	1271	5
0.29	728	4	0.79	1290	5
0.30	736	4	0.80	1310	5
0.31	744	4	0.81	1331	6
0.32	752	4	0.82	1353	5
0.33	759	4	0.83	1376	7
0.34	767	4	0.84	1399	7
0.35	775	4	0.85	1424	7
0.36	785	4	0.86	1449	7
0.37	793	4	0.87	1475	7
0.38	801	4	0.88	1502	7
0.39	808	4	0.89	1531	7
0.40	817	4	0.90	1561	7
0.41	825	4	0.91	1593	8
0.42	833	4	0.92	1628	8
0.43	841	4	0.93	1665	9
0.44	851	4	0.94	1705	9
0.45	859	4	0.95	1751	10
0.46	870	4	0.96	1803	10
0.47	879	4	0.97	1865	11
0.48	888	4	0.98	1944	13
0.49	898	4	0.99	2064	15
0.50	906	4			

1) The certified value is the equivalent volume diameter x_v , corresponding to the indicated value of Q_3 , the mass fraction of particles undersize when measuring the particle size distribution by sieving. The certified value is traceable to results obtained with sieve analysis.

2) The uncertainty is calculated as a 95 % confidence interval based on the least square curve fitting of at least 15 sieves with mean measured Q_3 values on each side of the data point under consideration. If there were an insufficient number of sieves on any one side a compensating number of sieves on the other side were used to bring the total up to 30.

XVI. Zertifikat zum Referenzmaterial BCR-131 (Seite 3)

Indicative Value		
	Indicative value ¹⁾ [kg/m ³]	Uncertainty ²⁾ [kg/m ³]
Density ρ_s	2634	2
1) The indicative value is the unweighted mean of the results obtained at 2 different laboratories, each using a pycnometry method. 2) The indicative uncertainty is the standard deviation of the averages of the participating laboratories.		

ANALYTICAL METHOD USED FOR CERTIFICATION

The material is certified with respect to the cumulative distribution by mass of the equivalent volume diameter of the particles as measured by calibrated sieves [Powder Technology 24 (1979) 115]. This technique involved the counting of z particles of total mass m which only passed through the sieve. The equivalent volume diameter, x_v , is then given by the equation

$$x_v = \left(\frac{6m}{\rho_s \pi z} \right)^{1/3}$$

where m is the mass of the z particles counted and ρ_s is the density of the particles.

PARTICIPANTS

- Bayer AG, Leverkusen (DE)
- Bureau de Recherches Géologiques et Minières, Orléans (FR)
- National Physical Laboratory, Teddington (GB)
- Technische Universität Clausthal, Clausthal-Zellerfeld (DE)
- Technische Hogeschool, Delft (NL)
- University of Bradford, Bradford (GB)
- Universität Karlsruhe, Karlsruhe (DE)
- University of Technology, Loughborough (GB)

SAFETY INFORMATION

The usual laboratory safety precautions apply.

INSTRUCTIONS FOR USE

BCR-131 is intended to be used by laboratories either to test the accuracy and the effectiveness of their particle sizing procedures or alternatively to calibrate particle sizing instruments. If compatible with the measurement technique, the total sample should be used. If further subdivision is necessary, a rotating riffle is recommended for the abstraction of sub-samples down to about 1 g. A stack of sieves, or a single sieve, with nominal mesh dimensions in the range 480 to 1800 μm , may be calibrated using BCR-131 by sieving the whole of a single sample and weighing the various sieve fractions. The mass fractions of the particles passed by the individual sieves are then calculated and the process is repeated a number of times N to give mean values of Q_3 together with the associated standard deviations S_{Q_3} . The equivalent volume diameters of the cut sizes of the individual sieves are then obtained from the mean Q_3 's by referring to the certified results contained in this certificate; linear interpolation between adjacent tabulated values of Q_3 will usually be necessary. It should be appreciated that these sieve calibrations are only strictly applicable when the sieves are used on materials consisting of particles with the same shape factors as the constituent particles of BCR-131.

The 95 % confidence interval of x_v for a calibration is the linear sum of the uncertainty indicated in the table of certified values and that due to the uncertainty in the value of Q_3 . To calculate the latter contribution the range of values of x_v corresponding to $\bar{Q}_3 \pm \frac{t}{\sqrt{N}} \cdot S_{Q_3}$ must be determined from the certified values where t is the Student's factor at the 5 % significance level for $(N-1)$ degrees of freedom.

XVI. Zertifikat zum Referenzmaterial BCR-131 (Seite 4)

STORAGE

Specimens should be kept at ambient temperature in their original packing until used. However, the European Commission cannot be held responsible for changes that happen during storage of the material at the customer's premises, especially of opened samples.

LEGAL NOTICE

Neither IRMM, its subsidiaries, its contractors nor any person acting on their behalf,

(a) make any warranty or representation, express or implied that the use of any information, material, apparatus, method or process disclosed in this document does not infringe any privately owned intellectual property rights; or

(b) assume any liability with respect to, or for damages resulting from, the use of any information, material, apparatus, method or process disclosed in this document save for loss or damage arising solely and directly from the negligence of IRMM or any of its subsidiaries.

NOTE

A technical report on the production of BCR-131 is available on the internet (<http://www.irmm.jrc.be>). A paper copy can be obtained from IRMM on request.

European Commission – Joint Research Centre
Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM)
Retieseweg 111, B - 2440 Geel (Belgium)
Telephone: +32-(0)14-571.722 - Telefax: +32-(0)14-590.406

XVII. Zertifikat zum sphärischen Referenzmaterial DUKE STANDARD (Seite 1)



DUKE STANDARDS™ Microsphere Size Standards NIST Traceable Mean Diameter

1. DESCRIPTION. These particle size standards provide accurate and traceable size calibration for particle size analysis. They are part of a series of polymer microspheres with calibrated mean diameters traceable to the Standard Meter through the National Institute of Standards and Technology (NIST). Diameters from 20 nanometers (nm) to 160 micrometers (μm) are available as aqueous suspensions in dropper-tipped vials, calibrated by photon correlation spectroscopy (PCS), transmission electron microscopy (TEM) or optical microscopy. The aqueous medium has been prepared to promote dispersion and reduce clumping of the particles. The approximate particle concentration in percent solids is given to facilitate dilution for the calibration and validation of particle analyzers. Diameters from 200 μm to 1000 μm are available as dry spheres, calibrated by optical microscopy. The certified mean diameter is traceable to NIST. Other values are for information only and should not be used as calibration values.

2. PHYSICAL DATA

Catalog Number:	4400A, Nominal 1000 μm
Certified Mean Diameter:	1007 $\mu\text{m} \pm 13 \mu\text{m}$, k=2
Standard Deviation:	48.3 μm
Coefficient of Variation:	4.8%
Microsphere Composition:	Polystyrene acrylate copolymer
Microsphere Density:	1.06 g/cm^3
Index of Refraction:	1.56 @ 589 nm
Approximate Number:	1.8×10^3 per gram

- Continued on page 2

CERTIFICATE OF CALIBRATION AND TRACEABILITY

This certifies that the calibrated mean diameter dimension of this product was transferred by optical microscopy from a stage micrometer calibrated by the National Institute of Standards and Technology (SRM 2800 SN411). NIST Standard Reference Materials 1690, 1692, 1960, and 1961 were used to validate the accuracy and traceability of the calibration methods.

Catalog Number: 4400A, Duke Standards™ Microsphere Size Standards

Certification Date:	February 10, 2010
Certified Batch:	4400-007
Certified Mean Diameter:	1007 μm
Expanded Uncertainty:	$\pm 13 \mu\text{m}$




Ellen B. Layendecker, Metrology Director
Thermo Fisher Scientific Particle Technology

Packaging Lot # 44333

Expiration Date: MAR'18

Clinical Diagnostics
Particle Technology

46500 Kato Road, Fremont, CA 94538
(510) 979-5000 (510) 979-5002 fax

www.thermoscientific.com/particletechnology
info.microparticles@thermofisher.com

Page 1 of 2

Cert036.06

XVII. Zertifikat zum sphärischen Referenzmaterial DUKE STANDARD (Seite 2)

DUKE SCIENTIFIC™ Microsphere Size Standards

- continued from page 1

3. MEASUREMENT METHODOLOGY The certified diameter of this product was transferred by optical microscopy from an stage micrometer, a glass slide with a scale with line spacing calibrated by NIST in micrometers. The uncertainty is calculated from the calibration transfer uncertainty and the random error of the measurements per NIST Technical Note 1297. The uncertainty listed is the expanded uncertainty, with a coverage factor of 2 ($k=2$). To validate the accuracy of our optical methods, NIST certified microsphere standards were measured by the same method. The size distribution (standard deviation) was obtained by optical microscopy, electron microscopy or electrical resistance analysis depending on the size of the particles. The coefficient of variation is the standard deviation as a percentage of the mean diameter.

4. CERTIFICATE Except for the purposes of record keeping, this certificate may not be reproduced. Rebottling or relabeling voids the warranty and invalidates the certification and traceability of these products.

5. OPERATING INSTRUCTIONS For ease of use, standards with mean diameters below 200 μm are packaged in an aqueous suspension. Standards 200 μm and larger are dry and should not be shaken as this may produce static, making the particles hard to handle. They must be thoroughly dispersed in the bottle to ensure statistically consistent samples. To disperse the particles, gently invert the bottle several times.

6. SAFETY AND HANDLING PRECAUTIONS Avoid aerosol production in the workplace while handling these products, or wear a suitable filter respirator when necessary. Avoid inhalation or ingestion of the particles. These products should only be used by trained scientific personnel. A Material Safety Data Sheet is included with each package.

7. STORAGE AND DISPOSAL Keep the bottle tightly sealed to avoid contamination. Store aqueous standards upright to prevent clogging the tip with particles. Refrigeration is not required for storage. Do not freeze the particles. In case of spills, wash or wipe the area thoroughly. Caution: surfaces covered with dry spheres may be very slippery. Wipe area with damp cloth. Dispose of as normal laboratory waste. There are no special disposal procedures. Each bottle has a limited shelf life and should not be used after its expiration date.

8. LIMITED WARRANTY These products are intended for laboratory use by trained scientific personnel. Determination of their suitability for a specific end-use is the responsibility of the user, who assumes all liability for loss or damage arising out of the use of the product. Rebottling or relabeling voids the warranty and certification. Microgenics Corporation's warranty is limited to replacement of defective products if returned with our authorization within 60 days of purchase date.

THE FOREGOING WARRANTY SHALL BE IN LIEU OF ANY OTHER WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY AND FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. IN NO EVENT SHALL MICROGENICS BE LIABLE FOR INDIRECT, SPECIAL, INCIDENTAL OR CONSEQUENTIAL DAMAGES.

XVIII. Auflistung der Energieverbräuche der Wirbelschichtgranulationsprozesse

Versuchsleitföhrungen = 3, daraus ein arithmetisches Mittel		Parameter		Spezifikation Qualitätsparameter						Energie	
Prozessvariante	Prozessphase	Prozessparameter	Prozesseinstellung	PartikelgröÖenverteilung	Ausbeute	Schüttdichte	Stampldichte	Hausner-Faktor	System	Energie	Energie (Gesamt)
				[%]	[%]	[g/cm ³]	[g/cm ³]	[-]		[kWh]	[kWh]
WG	Mischen/ Aufheizen	Zulufttemperatur [°C]	70-75	85	89,6	0,42	0,51	1,21	Peripheres System	0,65	1,29
		Zeit [min]	15								
	Prozessluft [m ³ /h]	20-25									
	Produkttemperatur [°C] (am Ende)	45-50									
	Zulufttemperatur [°C]	60-70									
	Prozessluft [m ³ /h]	15-30									
	Zerstäubedruck [bar]	0,75									
	Pumpendrehzahl [SKT]	18-24									
	Produkttemperatur [°C] (am Ende der Granulation)	27-30									
	Zulufttemperatur [°C]	70-75									
Prozessluft [m ³ /h]	15-20										
FBG	Trocknen	Produkttemperatur [°C]	bis zu einer Erhöhung der Produkttemperatur ausgehend von der Endprodukttemperatur der Granulation von min. 3,5 °C – max. 4,0 °C	71,0	90,4	0,61	0,69	1,13	Hauptsystem	0,64	2,19
	Zulufttemperatur [°C]	90									
	Zeit [min]	20-25									
	Prozessluft [m ³ /h]	30									
	BE Produkttemperatur [°C]	62±2									
	Zulufttemperatur [°C]	80-85									
	Prozessluft [m ³ /h]	20									
	Granulierezeit [min]	10									
	Zulufttemperatur [°C]	30									
	Prozessluft [m ³ /h]	20									
Produkttemperatur [°C]	<40										
MG	Mischen/ Aufheizen	Zulufttemperatur [°C]	90	71,0	90,4	0,61	0,69	1,13	Peripheres System	0,79	2,19
		Zeit [min]	20-25								
	Prozessluft [m ³ /h]	30									
	BE Produkttemperatur [°C]	62±2									
	Zulufttemperatur [°C]	80-85									
	Prozessluft [m ³ /h]	20									
	Granulierezeit [min]	10									
	Zulufttemperatur [°C]	30									
	Prozessluft [m ³ /h]	20									
	Produkttemperatur [°C]	<40									
MG	Abkühlen	Zulufttemperatur [°C]	90	71,0	90,4	0,61	0,69	1,13	Hauptsystem	1,40	2,19
		Zeit [min]	20-25								

XIX. Auflistung der Energieverbräuche der Intensivmischergranulationsprozesse

Versuchsbedingungen = 3, daraus ein arithmetisches Mittel		Parameter		Prozesseinstellung		Spezifikation Qualitätsparameter				Energie		Energie (gesamt)
Prozessvariante	Prozessphase	Prozessparameter	Prozesseinstellung	Partikelgrößenverteilung	Ausbeute	Schüttdichte	Stampfdichte	Hauser-Faktor	System	[kWh]	[kWh]	[kWh]
WG	Mischen Granulieren	Bührendrehzahl [min ⁻¹]	150	85	96,2	0,61	0,68	1,11	Peripheres System	1,60	0,05	1,65
		Zerhackedrehzahl [min ⁻¹]	250									
		Phasendauer [s]	60									
		Bührendrehzahl [min ⁻¹]	300									
		Zerhackedrehzahl [min ⁻¹]	1500									
		Zerhackedrehzahl [min ⁻¹]	1500									
		Nachgranulieren	180									
		Schneidauflösungsdruck [SKT]	34 (ca. 60 m/min)									
		Phasendauer gesamt [s]	300									
		Temperatur [°C]	60									
HGG	Mischen/ Aufheizen Granulieren Nachgranulieren	Phasendauer (im Trockenschrank) [min]	40	83,5	85,9	0,41	0,51	1,24	Peripheres System	N/A	0,23	0,23
		relative Luftfeuchtigkeit	240									
		Trocknungszeit [min]	240									
		Bührendrehzahl [min ⁻¹]	1000									
		Zerhackedrehzahl [min ⁻¹]	1000									
		Phasendauer [min]	30									
		Zerhackedrehzahl [min ⁻¹]	1000									
		Bührendrehzahl [min ⁻¹]	1000									
		Produkttemperatur [°C]	ca. 65									
		Produkttemperatur [°C]	ca. 65									
MG	Mischen/ Aufheizen Granulieren Nachgranulieren	Bührendrehzahl [min ⁻¹]	1000	74,5	87,3	0,41	0,51	1,24	Peripheres System	0,19	0,22	0,41
		Zerhackedrehzahl [min ⁻¹]	300									
		Phasendauer [min]	ca. 60									
		Bührendrehzahl [min ⁻¹]	1000									
		Zerhackedrehzahl [min ⁻¹]	1000									
		Produkttemperatur [°C]	ca. 65									
		Produkttemperatur [°C]	ca. 65									
		Bührendrehzahl [min ⁻¹]	1000									
		Zerhackedrehzahl [min ⁻¹]	1000									
		Produkttemperatur [°C]	ca. 65									
Thermostat	Vorwärmen Mischen/ Aufheizen Granulieren	Thermostattemperatur [°C]	90	76,4	95,3	0,45	0,55	1,22	Peripheres System	0,54	0,20	0,73
		Nach Erreichen der Temperatur -> Dauer der Aufreihhaltung [min]	30									
		Bührendrehzahl [min ⁻¹]	150									
		Zerhackedrehzahl [min ⁻¹]	400									
		Produkttemperatur [°C]	62 ± 2									
		Bührendrehzahl [min ⁻¹]	300									
		Zerhackedrehzahl [min ⁻¹]	1500									
		Phasendauer [min]	120									
		Produkttemperatur [°C]	62 ± 2									
		Produkttemperatur [°C]	62 ± 2									

XX. Gesprächsprotokoll bei Parsum GmbH am 13. August 2015 (Seite 1)

Gesprächsprotokoll		Hochschule Ostwestfalen-Lippe University of Applied Sciences			
Projekt PATandShear					
Projektkoordinator Prof. Dr. Gerd Kutz					
Gesprächstermin 13. August 2015, 9:00 – 12:45 Uhr, PARSUM GmbH, Reichenhainer Straße 34 – 36, 09126 Chemnitz					
Gesprächsteilnehmer					
Teilnehmer					
	Funktion	Kontaktadressen			
Stefan Dietrich	Geschäftsführer	PARSUM GmbH, Reichenhainer Straße 34 – 36, D-09126 Chemnitz, Tel.: +49 371 2675869 0, Email: die@parsum.de			
Michael Köhler	Geschäftsführer	PARSUM GmbH, Reichenhainer Straße 34 – 36, D-09126 Chemnitz, Tel.: +49 371 2675869 0, Email: koehler@parsum.de			
Gerd Kutz	Projektkoordinator	Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Straße 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 769 6436, Email: gerd.kutz@hs-owl.de			
Dominic Kamke	Wissenschaftlicher Mitarbeiter	Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Straße 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 769 5776, Email: dominic.kamke@hs-owl.de			
Monika Anna Skala (Protokollführerin)	Wissenschaftliche Mitarbeiterin	Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Straße 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 769 5726, Email: monika.skala@hs-owl.de			
Nr.	Thema	Inhalt	Aktivität	Verantwortlichkeit	Zeitschiene
Inline-Partikelsonde IPP 80-P					
1	Ergebnispräsentation der Masterarbeit von Hr. Kamke	Schwerpunkt: Messsystemanalyse ➤ Unterschiede der Messergebnisse zwischen den Messsystemen	➤ Erstellung eines „User Handbooks“ für die Qualifizierung der Sonde ➤ Design Spaces für unterschiedliche Materialien erstellen	HS-OWL	Projektabschluss

XX. Gesprächsprotokoll bei Parsum GmbH am 13. August 2015 (Seite 2)

2	Empfehlungen zum Umgang mit der Sonde	<p>Fixe Einstellparameter bei Dispergiervolumenströmen beachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Intern: 3 L/min ➢ Extern: 20 L/min <p>→ interner & externer Volumenstrom sollten im selben Verhältnis verändert werden</p> <p>Interne & externe Druckluft bei Betrieb im Intensivmischergranulator stets eingeschaltet lassen</p> <p>Gefahr: Verstopfen der Eingänge & Verschrumpfung der Optik</p> <p>Sonde stets mit eingeschalteter Druckluft ausbauen</p>	Info	PARSUM	n.b.
3	Konzeption eines modifizierten Sensors – Angepasste Reinigungsvorrichtung	<p>Zielsetzung: Realisierung eines druckfreien bzw. druckarmen Betriebes</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Zwingende Notwendigkeit: Dispergieren mit Luft ➢ Dispergierer D24 (Messöffnung: 3,8 mm) verwenden, bereits optimiert (Vorgänger D23) ➢ Dispergierer D12 (Messöffnung: 7,0 mm) benötigt im Vergleich erheblich höherer Druckluftvolumenströme für eine adäquate Dispergierung <p>Anpassung der Dispergiervolumenströme</p> <p>→ „so wenig wie möglich, so viel wie nötig“</p> <p>Spülpulse begrenzen</p> <p>→ nur bei Bedarf (Granulationsphase)</p> <p>Anströmwinkel</p> <p>→ Sonde direkt gegen die Strömung anbringen, anschließend evtl. anpassen</p> <p>Implementierung von Filtern mit vergrößerter Filterfläche am Deckel (DIOSNA)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Filterkerzen ➢ 2 alternierend abreinigende Filter (analog WSG) ➢ Filtereinheit mit Expansionskammer ➢ Partikelgeschwindigkeit am Filtereintritt verringern 	Info	PARSUM DIONSA HS OWL	Q3 Januar 2016
				PARSUM	n.b.
			Lösung über praktische Versuche	HS OWL	Q2 Oktober 2015
			Lösung über praktische Versuche	HS OWL	Q2 Oktober 2015
			Thematik wird beim Team-Meeting mit dem Projektpartner DIOSNA besprochen	HS OWL	31.08.2015

XX. Gesprächsprotokoll bei Parsum GmbH am 13. August 2015 (Seite 3)

4	Konzeption eines modifizierten Sensors – Implementierung Temperaturmessmöglichkeit	Sondenherstellung nimmt ca. 2 Monate in Anspruch <ul style="list-style-type: none"> ➤ Implementierung von 2 Messstellen im Sondenkopf (1. Messstelle: Kopfende, 2. Messstelle: Messvolumen) ➤ Implementierung eines Innenröhrchens in der Sonde, um einen Ausbau der Temperaturmessleiter bei Defekten zu ermöglichen 	Festlegung der Sonden-Spezifikationen Konzeption der Sonde → Ziel: Vorstellung beim DBU Statusseminar	HS OWL PARSUM	KW 37
				PARSUM	KW 42
5	Veröffentlichungen	Einsatz von IR Sensoren Einsatz von W-LAN Sensoren Vorschlag eines gemeinsamen Auftritts in Glasgow (04/2016)	Prüfung hinsichtlich der Machbarkeit	PARSUM	KW 37
				PARSUM	KW 37
				HS OWL PARSUM	Ende 2015

XXI. Gesprächsprotokoll mit Fr. Klein (ifu Hamburg) am 27. August 2015

Besprechungsprotokoll		NUR FÜR DEN INTERNEN GEBRAUCH!		Hochschule Ostwestfalen-Lippe <i>University of Applied Sciences</i>	
Projekt	PATandShear				
Projektkoordinator	Prof. Dr. Gerd Kutz				
Gesprächstermin	27. August 2015, 13 Uhr, Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Straße 20, D-32756 Detmold				
Gesprächsteilnehmer					
Teilnehmer	Funktion	Kontaktadressen			
Mieke Klein	Project Manager - Beratungsleistung	ifu Hamburg GmbH, Max-Brauer-Allee 50, D-22765 Hamburg, Tel.: +49 40 480009 29, Email: m.klein@ifu.com			
Gerd Kutz	Projektkoordinator	Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Straße 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 769 6436, Email: gerd.kutz@hs-owl.de			
Dominic Kamke	Wissenschaftlicher Mitarbeiter	Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Straße 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 769 5776, Email: dominic.kamke@hs-owl.de			
Monika Anna Skala (Protokollführerin)	Wissenschaftliche Mitarbeiterin	Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Straße 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 769 5726, Email: monika.skala@hs-owl.de			
Nr.	Thema	Inhalt	Aktivität	Verantwort- lichkeit	Zeit- schiene
Auftaktmeeting – Ökobilanzierte Potentialanalyse					
1	Einführung in die Ökobilanz	Erstellung einer Ökobilanz → Iteratives Vorgehen 1. Zieldefinition und Systemgrenzen 2. Sachbilanz a. Vordergrundsytstem b. Hintergrundsystem (Verwendung von Datenbanken) → Bestimmung funktionaler Einheiten	Info	M. Klein	n.b.
2	Definition Prozess & Rezeptur	• Definition einer Modellrezeptur (Placebo) für Granulationsprozesse • Versuchsdurchführung gemäß des abgestimmten Konzeptes o Schmelzgranulation (SG) im Intensivmischergranulator (IMG) o Feuchigranulation (FG) in der Wirbelschichtanlage (WSG) o FG im IMG mit anschließender Trocknung im WSG und Trockenschrank (TS)		HS OWL	n.b.
3	DBU Statusseminar	• Erstellung einer ppt-Präsentation für das DBU Statusseminar in Osnabrück (27./28. 10) zum aktuellen Projektstand hinsichtlich der Ökobilanz („work in progress“)		M. Klein	KW 43

XXII. Gesprächsprotokoll bei Diosna GmbH am 31. August 2015 (Seite 1)

Protokoll-Nr.		2						
Projekt:		PATandSHEAR						
Projektkoordinator:		Prof. Dr. Gerd Kutz (HS OWL)						
Gesprächstermin:		31. August 2015, 10-15 Uhr, DIOSNA Dierns & Söhne GmbH, Am Tie 23, D-49098 Osnabrück						
Gesprächsteilnehmer:								
Teilnehmer		Kontaktadressen						
Werner Dietzmann	Gebietsverkaufsleiter (Pharma)	DIOSNA Dierns & Söhne GmbH, Am Tie 23, D-49098 Osnabrück, Tel.: +49 541 33104 810, E-Mail: werner.dietzmann@diosna.de						
Hermann Tüpkier	Leiter Auftragszentrum (Pharma)	DIOSNA Dierns & Söhne GmbH, Am Tie 23, D-49098 Osnabrück, Tel.: +49 541 33104 840, E-Mail: hermann.tuepkier@diosna.de						
Ralf Luth	Geschäftsbereichsleiter (Pharma)	DIOSNA Dierns & Söhne GmbH, Am Tie 23, D-49098 Osnabrück, Tel.: +49 541 33104 800, E-Mail: ralf.luth@diosna.de						
Markus Nowak	Produktmanager (Pharma)	DIOSNA Dierns & Söhne GmbH, Am Tie 23, D-49098 Osnabrück, Tel.: +49 541 33104 814, E-Mail: markus.nowak@diosna.de						
Gerd Kutz	Projektkoordinator	Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Werth-Strasse 20, D-32758 Detmold, Tel.: +49 5231 769 5376, E-Mail: gerd.kutz@hs-owl.de						
Dominic Kömke	Wissenschaftlicher Mitarbeiter	Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Werth-Strasse 20, D-32758 Detmold, Tel.: +49 5231 769 5376, E-Mail: dominic.koemke@hs-owl.de						
Monika Anna Skala	Projektkoordinatorin	Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Werth-Strasse 20, D-32758 Detmold, Tel.: +49 5231 769 5376, E-Mail: monika.skala@hs-owl.de						
No.	Thema	Gegenstand	Inhalt	Verantwortlichkeit	Status	Fällig am	Initiiert am	Ausgeführt am
1 Mischer Granulator PVAC 10-60 und P 1-6								
1.1	Mischer Granulator PVAC 10-60	Deckelkonstruktion	In Abstimmung mit DIOSNA und HS OWL wurde ein Deckel-Design mit den folgenden Kriterien akzeptiert (eingeleitete Skizze liegt beiden Parteien vor; Original (HS OWL); Kopie (DIOSNA)): - Sondeneröffnung (TC 6'') im 4. Quadranten (direkt hinter dem Zerkacker positioniert); - "HS OWL Spielweise" (so groß wie möglich gestalten) - Schauglas (TC 6'') im 1. Quadranten (direkt vor dem Zerkacker positioniert) - Verschiebbarer Filter im Edelstahlgehäuse ("Rotierrohr-Design") im 2.-3. Quadranten - Einreitzugabedöpfung (TC 1.5'') zwischen dem Schauglas und dem Filter positioniert - Optional: Weitere Blindzugabedöpfung (TC 1.5'') zwischen Sondeneröffnung und Filter positioniert Gemäß der angelegten Skizze (siehe 1.1) wird von DIOSNA eine Dekonstruktion erstellt. HS OWL wird diese Dekonstruktion nach erfolgter Prüfung freigeben (LT wird von DIOSNA vorgegeben)	DIOSNA HS OWL	info	N/A	N/A	NA
1.2	Mischer Granulator PVAC 10-60	Deckelkonstruktion	DBU Statusseminar: Am 27./28.10.2015 findet in Osnabrück das DBU Statusseminar statt. Der Projektkoordinator wird bei diesem Meeting den aktuellen Projektstand vorstellen. Es wäre wünschenswert bei diesem Termin den 1. Entwurf der Deckelkonstruktion präsentieren zu können. DIOSNA plant die Fertigstellung des PVAC 10-60 (Behälter inkl. Deckel) Ende März 2016. HS OWL benötigt die Anlage Ende Oktober 2016, um entsprechende Versuche gemäß des Projektplanes durchführen zu können. Anmerkung: Die Anlage wird in den Laborräumen der HS OWL aufgestellt. Die Nutzung ist auf die Projektlaufzeit begrenzt. Bei Bedarf wird die Anlage von DIOSNA nach Osnabrück transportiert.	DIOSNA	offen	23.10.15	2. Hälfte Oktober 2015 (geplant)	NA
1.3	Mischer Granulator PVAC 10-60	Auslieferung/Aufstellung	DIOSNA plant die Fertigstellung des PVAC 10-60 (Behälter inkl. Deckel) Ende März 2016. HS OWL benötigt die Anlage Ende Oktober 2016, um entsprechende Versuche gemäß des Projektplanes durchführen zu können. Anmerkung: Die Anlage wird in den Laborräumen der HS OWL aufgestellt. Die Nutzung ist auf die Projektlaufzeit begrenzt. Bei Bedarf wird die Anlage von DIOSNA nach Osnabrück transportiert.	DIOSNA	offen	31.10.16	N/A	NA
1.4	Mischer Granulator PVAC 10-60	Schulung	Die Benutzer D. Kömke und M.A. Skala werden an der Anlage geschult.	DIOSNA HS OWL	offen	2. Quartal 2016 (vor Okt. 2016)	N/A	NA
1.5	Mischer Granulator PVAC 10-60	Umbau Laborräume	Der notwendige Umbau der Laborräume an der HS OWL wird durch die HS OWL geplant, koordiniert, umgesetzt und finanziert.	HS OWL	offen	31.09.2016	N/A	NA

Erstellt von Monika Anna Skala

Seite 1 von 2

Druckdatum: 01.09.15

XXII. Gesprächsprotokoll bei Diosna GmbH am 31. August 2015 (Seite 2)

1.6	Mischer Granulator P 1-6	Deckelkonstruktion	In Abstimmung mit DIOSNA und HS OWL konnten für das Deckel-Design die folgenden Kriterien festgelegt werden: - Rundglas (Plexiglas) mit Metallring, um eine freie Drehbarkeit und optimierte Abdichtung des Deckels zu gewährleisten. - Angepasste Sondenöffnung (Größe ist abhängig vom Außendurchmesser der Sonde (finale Spezifikation wird in KW 37 erwartet) im 3.-4. Quadranten (direkt hinter dem Zerkacker positioniert). Eine reproduzierbare Einstellung des Laserlichtstrahl (z.B. Skalierung der Sonde) im Mischraum und adäquate Abdichtung muss gewährleistet werden. - Tuchtlersystem mit großem Anstromquerschnitt (so groß wie möglich gestalten); Position muss von DIOSNA verifiziert werden. - Filter-Abreinigungssystem (z.B. mittels Druckstoß, Vibrator); Möglichkeiten müssen von DIOSNA verifiziert werden. Nach Verifizierung der unter 1.6 genannten Kriterien wird eine Deckelzeichnung angefertigt. HS OWL wird diese Deckelzeichnung nach erfolgter Prüfung freigeben (L1 wird von DIOSNA vorgegeben)	DIOSNA PARSUM	offen	23.10.15	N/A	NA
1.7	Mischer Granulator P 1-6	Deckelkonstruktion	DBU Statusseminar: Am 27./28.10.2015 findet in Osnabrück das DBU Statusseminar statt. Der Projektkoordinator wird bei diesem Meeting den aktuellen Projektstand vorstellen. Es wäre wünschenswert bei diesem Termin den 1. Entwurf der Deckelkonstruktion präsentieren zu können. DIOSNA plant die Fertigstellung des Deckels für den P 1-6 für Ende Januar 2016 (gemäß Projektplan). Für HS OWL wäre es wünschenswert, wenn der modifizierte Deckel bereits Anfang Dezember 2015 verfügbar sein könnte.	DIOSNA	offen	23.10.15	N/A	NA
1.8	Mischer Granulator P 1-6	Deckelkonstruktion	Die finale Spezifikation der Sonde wird die folgenden Kriterien berücksichtigen: - Länge der Sonde Ziel: Sonde soll sowohl für den P 1-6 als auch für den P/VAC 10-60 einsetzbar sein; Notwendigkeit: Höhenanschlag mittels Distanzhülse; Skalierung der Sonde. - Außendurchmesser der Sonde (Führung und Positionierung der Temperaturmessvorrichtung). Es müssen verlässliche Werte für den Volumenstrom vorliegen, um entscheiden zu können, wie eine Verwendung der Sonde im P 1-6 realisiert werden kann. - HS OWL wird entsprechende Messungen durchführen und nach Rücksprache mit PARSUM die Angaben zum Volumenstrom verifizieren	DIOSNA	offen	Ende Januar 2016	N/A	NA
1.9	PARSUM Sonde IPP 80-P	Spezifikation	Aufgrund der geplanten Verlängerung des Sondenstabes, muss eine Entkopplung der Halterung und Durchführung stattfinden, um den Deckel zu entlasten. Ziel ist es ein Stativsystem mit den folgenden Kriterien zu konzipieren: - freie Drehbarkeit der Sonde gewährleisten (z.B. C-Schiene (T-Nutensteine) - reproduzierbare Einstellung des Laserlichtstrahl im Mischraum gewährleisten	HS OWL PARSUM	offen	Ende KW 37	N/A	NA
1.10	PARSUM Sonde IPP 80-P	Volumenstrom	Bei der Sondenöffnung im Deckel muss darauf geachtet werden, dass eine adäquate Abdichtung gewährleistet wird (z.B. O-Ringschraubung)	HS OWL	offen	Ende KW 37	N/A	NA
1.11	PARSUM Sonde IPP 80-P	Fiktion		DIOSNA PARSUM	offen	Ende Januar 2016	N/A	N/A

Erstellt von Monika Anna Stella

Seite 2 von 2

Druckdatum: 01.09.15

XXIII. Gesprächsprotokoll bei Diosna GmbH am 28. Oktober 2015 (Seite 1)

Protokoll-Nr. 3		Gesprächsprotokoll		Hochschule Ostwestfalen-Lippe University of Applied Sciences				
Projekt: PATandSHEAR		Projektkoordinator/Prof. Dr. Gerd Kutz (HS OWL)						
Gesprächstermin: 28. Oktober 2015, 11-15 Uhr, DIOSNA Dierks & Söhne GmbH, Am Tie 23, D-49086 Osnabrück		Gesprächsteilnehmer						
Teilnehmer		Funktion	Kontaktadressen					
Werner Dietzmann		Gebietsverkaufsleiter (Pharma)	DIOSNA Dierks & Söhne GmbH, Am Tie 23, D-49086 Osnabrück, Tel.: +49 541 33104 810, E-Mail: werner.dietzmann@diosna.de					
Hermann Töpker		Leiter Auftragszentrum (Pharma)	DIOSNA Dierks & Söhne GmbH, Am Tie 23, D-49086 Osnabrück, Tel.: +49 541 33104 840, E-Mail: hermann.tuepker@diosna.de					
Ralf Lüth		Geschäftsbereichsleiter (Pharma)	DIOSNA Dierks & Söhne GmbH, Am Tie 23, D-49086 Osnabrück, Tel.: +49 541 33104 800, E-Mail: ralf.lueuth@diosna.de					
Jürgen Avernann		Mechanische Konstruktion und Entwicklung (Pharma)	DIOSNA Dierks & Söhne GmbH, Am Tie 23, D-49086 Osnabrück, Tel.: +49 541 33104 860, E-Mail: juergen.avernann@diosna.de					
Christian Koring		Mechanische Konstruktion und Entwicklung (Pharma)	DIOSNA Dierks & Söhne GmbH, Am Tie 23, D-49086 Osnabrück, Tel.: +49 541 33104 0, E-Mail: christian.koring@diosna.de					
Gerd Kutz		Projektkoordinator	Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Straße 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 769 6436, E-Mail: gerd.kutz@hs-owl.de					
Dominic Kamke		Wissenschaftlicher Mitarbeiter	Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Straße 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 769 5776, E-Mail: dominic.kamke@hs-owl.de					
Monika Anna Skala (Protokollführer)		Wissenschaftliche Mitarbeiterin	Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Straße 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 769 5726, E-Mail: monika.skala@hs-owl.de					
No.	Thema	Gegenstand	Inhalt	Verantwortlichkeit	Status	Fällig am	Initiiert am	Ausgeführt am
1	Mischer Granulator P/VAC 10-60 und P 1-6		In Abstimmung mit DIOSNA und HS OWL, konnten für das Deckel-Design die folgenden finalen Kriterien festgelegt werden: Deckel: - drehbarer Deckel aus PETG (transparent) mit Metallring Filterreinheit: - modulare Filtereinheit gemäß der DIOSNA Konstruktion Sondenöffnung: - Positionierung im Deckel: 45° hinter dem Zerkacker - Abstand zum Deckelrand auf 17,5 mm erweitert, um potenzielle Spannungsrisse zu vermeiden - Bohrung: DN 50 - Klemmung liefert PARSUM (exzentrisch + zentrisch) -> Direkte Kommunikation DIOSNA & PARSUM Zugbohröffnung: - Positionierung: 45° vor dem Zerkacker - Radialer Abstand: Mittig positioniert zwischen Außendurchmesser Mischwerkzeugnarbe und Innendurchmesser zylindrische Behälterwandung - Bohrungsdurchmesser: DIOSNA sendet Beispiele zu, wird anschließend festgelegt Distanzhülse: - Standardbuchse soll einen Sicherheitsabstand zum Hauptmischwerkzeug (inkl. Pt-100) von 15 mm aufweisen - weitere Distanzhülsen, um die Höhenposition der Sonde zu variieren - Fenster in Distanzhülse, um die Skalierung der Sonde zu erkennen Stativbefestigung: - Bauseitiges Stativ greift auf Distanzhülse - Stativsystem wird von der HS-OWL eingebracht Skalierung: - Sonde: ringförmige Skalen (PARSUM) - Deckel: Bezugspunkt ist der Zerkacker; Einstellbereich von 45°- gradweise verstellbar, wenn möglich; Zeiger auf dem Deckel (DIOSNA) Temperaturfühler:	DIOSNA HS OWL PARSUM	inf	N/A	N/A	NA

Erstellt von Monika Anna Skala

Seite 1 von 2

Druckdatum: 25.10.2015

XXIII. Gesprächsprotokoll bei Diosna GmbH am 28. Oktober 2015 (Seite 2)

					Januar 2016	Oktober 2015	NA
1.2	Mischer Granulator P 1-6	Deckelherstellung	Herstellung des Deckels gemäß der Kriterien aus 1.1 In Abstimmung mit DIOSNA und HS OWL konnten für das Deckel-Design die folgenden idealisierten Kriterien festgelegt werden: Deckel: - fixer Deckel aus Edelstahl Filtereinheit: - Positionierung: gegenüber vom Zerkacker (180°) - Vertikaler Filter im Edelstahlgehäuse ("Rotendorf-Design") - Erfüllungskapazität: ca. 225 L/min Sondenöffnung: - Positionierung im Deckel: 45° hinter dem Zerkacker (analog P 1-6) - Bohrung: TC 6" (ø 170 mm) - Exzentrischer Stutzen für Sonde TC 2" (PARSUM) -> Direkte Kommunikation DIOSNA & PARSUM Zugbohrung: - Positionierung: 45° vor dem Zerkacker (analog P 1-6) - Radialer Abstand: Mittig positioniert zwischen Außendurchmesser Mischwerkzeugnarbe und Innendurchmesser zylindrischen Bohrerbohrung (analog P 1-6) - Bohrungsdurchmesser: DIOSNA sendet Beispiele zu, wird anschließend festgelegt Schauglas: - Positionierung: abhängig vom verfügbaren Platz auf dem Deckel - Diosna Standard-Ausführung ohne Leuchte - Bohrung: DN 80-100 Distanzhülse: - Standardbochse soll einen Sicherheitsabstand zum Hauptmischwerkzeug (inkl. Pt-100) von 15 mm aufweisen - weitere Distanzhülsen, um die Höhenposition der Sonde zu variieren - Fenster in Distanzhülse, um die Skalierung der Sonde zu erkennen Skalierung: - Sonde: ringförmige Skalen (PARSUM) - Deckel: Skalierung und Zeiger auf dem Deckel (DIOSNA)	DIOSNA	offen		
1.3	Mischer Granulator PVAC 10-60	Deckelkonstruktion			info		NA

XXIV. Gesprächsprotokoll bei TH OWL am 21. November 2016 (Seite 1)

Protokoll-Nr. 2		Gesprächsprotokoll		Hochschule Ostwestfalen-Lippe University of Applied Sciences				
Projekt: PATandSHEAR Projektkoordinator/Prof. Dr. Gerd Kutz (HS OWL) Gesprächstermin: 21. November 2016, 10:15-12:45 Uhr, Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Strasse 20, D-32756 Detmold Gesprächsteilnehmer								
Teilnehmer			Kontaktdaten					
Hermann Töpker			DIOSNA Dierts & Söhne GmbH, Am Tie 23, D-49086 Osnabrück, Tel.: +49 541 33104 840, E-Mail: hermann.toepker@diana.de					
Stefan Dietrich			Parsum Gesellschaft für Partikel-, Strömungs- und Umweltmesstechnik GmbH, Reichenhainer Straße 34-36, D-09126 Chemnitz, Tel.: +49 (0) 371 267 596 90, E-Mail: stefan.dietrich@parsum.de					
Gerd Kutz			Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Strasse 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 769 5436, E-Mail: gerd.kutz@hs-owl.de					
Dominic Kämke			Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Strasse 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 769 5776, E-Mail: dominic.kamke@hs-owl.de					
Volker Salzmann			Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Strasse 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 769 5534, E-Mail: volker.salzmann@hs-owl.de					
Tajana Brasu (Protokollführerin)			Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Strasse 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 769 6394, E-Mail: tajana.brasu@hs-owl.de					
No.	Thema	Gegenstand	Inhalt	Verantwortlichkeit	Status	Fällig am	Initiiert am	Ausgeführt am
1 Mischer Granulator PIVAC 10-60 und P 1-6								
1.1	Rückblick	Aktueller Projektstand	HS OWL gibt eine Übersicht zum aktuellen Stand (Energetisches Einsparpotential, Vergleich des Intensivmischers mit der Wirbelschichtgranulation) Herr Prof. Kutz gibt ein Feedback bzgl. des Statusseminars bei der DBU vom 28./29.09.2016 Herr Prof. Kutz informiert die Projektpartner (DIOSNA u. PARSUM) darüber, dass die DBU (Herr Dr. Hempel) einer kostenneutralen Laufzeitverlängerung des aktuellen Projektes positiv gegenüber steht. Ferner sieht Herr Dr. Hempel die Genehmigung eines Folgeprojektes und somit einer weiteren Förderung durch die DBU zuversichtlich entgegen Nach Rückfrage der HS OWL gibt PARSUM an, dass der Temperaturfühler T2 im Messvolumen der IPP 80-P nicht isoliert verbaut wurde.	N/A	info	N/A	N/A	N/A
1.2	Parsum Sonde IPP 80-P	Temperaturfühler	Es soll geklärt werden, ob eine nachträgliche Isolierung des Temperatursensors T2 möglich ist und ob die Temperatur des Dispergiertgases im Messvolumen möglich ist. Gegenwärtige Situation: Erfassung der Bauteiltemperatur/Oberflächentemperatur der über den Fühler T2 im Messvolumen der IPP 80-P Wunsch seitens der HS OWL: Temperatur des Dispergiertgases im Messvolumen sollte erfassbar sein	HS OWL PARSUM	offen	N/A	N/A	N/A
1.3	Mischer Granulator P 1-6	Deckelkonstruktion	Die Skalierung auf dem Behälteraufsatz wurde bisher noch nicht wie geplant aufgebracht, wodurch eine reproduzierbare Einstellung der Sonderposition aktuell noch nicht möglich ist. Eine Skalierung wird nachträglich von DIOSNA angebracht. Ein "Layout" zur Skalierung wird von DIOSNA an die HS OWL übersandt und vor Aufbringung auf den Behälterdeckel durch die HS OWL freigegeben/genehmigt.	DIOSNA	offen	KW 51	N/A	N/A
1.4	Mischer Granulator P 1-6	Deckelkonstruktion	DIOSNA bekommt den Behälteraufsatz zur Realisierung der Skalierung nach Ende des Projekttreffens am 21.11.2016 übergeben. DIOSNA evaluiert die Möglichkeiten zur Realisierung einer reproduzierbaren Sonderpositionierung bei einer Radialverschiebung der Sonde entlang des Behälterradius ("Winkelproblematik"). Mögliche Lösungsansätze: - Tabellenwerte erstellen - Berechnung der Einstellungen z.B. mit Hilfe eines Excel-Templates	DIOSNA HS OWL	offen	N/A	N/A	N/A

XXIV. Gesprächsprotokoll bei TH OWL am 21. November 2016 (Seite 2)

1.5	Mischer Granulator P/VAC 10-60	Auslieferung/Aufstellung	<p>HS OWL benötigt die Anlage ab Beginn Q4/2017 (Oktober 2017), um entsprechende Versuche gemäß des Projektplanes durchführen zu können.</p> <p>Anmerkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Anlage wird in den Laborkäufen der HS OWL aufgestellt. - Die Nutzung ist auf die Projektlaufzeit (bis voraussichtlich 05/2018) begrenzt. - Bei Bedarf kann nach Rücksprache die Maschine bei der HS OWL von DIOSNA genutzt werden. <p>DIOSNA bestätigt nach Antrag von Seitens HS OWL die aktuelle Skizze zur Verfügung gestellt zu haben bzw. dieses erneut zu prüfen und die entsprechende Zeichnung mit exakteten Abmessung des für die HS OWL vorgesehenen P/VAC 10-60 bereitzustellen.</p> <p>Prof. Kutz weist nochmals auf die positive Möglichkeit der Befürwortung des Folgeantrages hin und eine Verlängerung der Zusammenarbeit bis 05/2018</p> <p>Ideen: Automatisierung, Steuerung und Prozessüberwachung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Im Vordergrund: Umweltrelevanz & Nachhaltigkeit - Notwendig ist eine Erstellung der Projektskizze vorab - Potenzielle Zusammenarbeit mit Phoenix Contact oder Fraunhofer Institut - Die zukünftige Zusammenarbeit wurde von Seitens PARSUM, als auch DIOSNA positiv bejaht, eine zwei Wöchige Bedenkzeit wurde festgehalten - Herr Dietrich möchte auch zukünftig die Größenordnung (Prototyp) beibehalten <p>Eine Projektskizze wird nach positiver Rückmeldung von DIOSNA und PARSUM durch die HS OWL erstellt</p>	DIOSNA PARSUM HS OWL	01.09.17	N/A	N/A
1.6	Mischer Granulator P/VAC 10-60	Skizze		DIOSNA	N/A	N/A	N/A
1.7	Ausblick	Zukünftige Projektzusammenarbeit		DIOSNA PARSUM HS OWL	05.12.16	N/A	N/A
	Ausblick	Zukünftige Projektzusammenarbeit	<p>"Phantomteilchen".</p> <p>Nach Anwendung der von der Parsum für den D24 vorgesehenen Dispergiervolumenströme von 20/3 LPM (int.txt), konnten keine "Falschmessungen" mehr festgestellt werden.</p> <p>Publikationen: Es ist geplant auf Basis der durch die HS OWL erhobenen Daten zum energetischen Vergleich der Granulationsverfahren im IMG und in der WSG eine englischsprachige Publikation anzufertigen.</p> <p>Präsenz bei den Messen im nächsten Jahr.</p> <p>DIOSNA bestätigt, dass ein Messestand auf der INTERPACK (Mai 2017) geplant ist. Von Seitens der DIOSNA könnte man sich vorstellen die Konfiguration aus P1-6 mit modifiziertem Behälterdeckel und der modifizierten IPP 80-P als Exponat auf der Messe zu präsentieren. Demoversuche wie auf der POWTECH 2016 sind nicht vorgesehen.</p> <p>PARSUM gibt an auf der INTERPACK 2017 nicht vertreten zu sein.</p> <p>Von Seitens der HS OWL wurden Abweichungen bei den Volumenströmen festgestellt, die durch die Schwabekörperdurchflussmesser in der Pneumatikheit der Parsum GmbH eingestellt werden können.</p>	HS OWL	28.02.17	NA	N/A
1.9	Ausblick	Themen		DIOSNA PARSUM HS OWL	2017	N/A	N/A
2.0	Parsum Sonde IPP 80-P	Kalibrierung	<p>Herr Dietrich (PARSUM) brachte zur Kontrolle des Durchflusses eine neue Pneumatikheit mit, die jedoch die gleichen Eigenschaften hinsichtlich der Volumenstromeinstellung aufzeigte.</p> <p>Kontrollmessungen ergaben starke Abweichungen bei Durchflüssen > 10 LPM beim Durchflussmesser für den internen Dispergiervolumenstrom</p> <p>Seitens PARSUM gibt es aktuell dafür keine Erklärung. Angestrebt ist eine Lösungsfindung in den nächsten Wochen bzw. im nächsten Jahr</p>	PARSUM HS OWL	Januar 17	N/A	N/A

XXV. Gesprächsprotokoll bei TH OWL am 26. Juni 2018

Protokoll-Nr.		3		Gesprächsprotokoll		Hochschule Ostwestfalen-Lippe University of Applied Sciences		
Projekt:		PATandSHEAR						
Projektkoordinator:		Prof. Dr. Gerd Kutz (HS OWL)						
Gesprächstermin:		26. Juni 2018, 14-16:00 Uhr, Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Strasse 20, D-32756 Detmold						
Gesprächsteilnehmer								
Teilnehmer		Funktion		Kontaktadressen				
Stefan Dietrich		Geschäftsführer & Vertrieb		Parsum Gesellschaft für Partikel-, Strömungs- und Umweltmesstechnik GmbH Reichenhainer Straße 34-36, D-00126 Chemnitz, Tel.: +49 (0) 371 267 596 90, E-Mail: stefan.dietrich@parsum.de				
Werner Dietzmann		Vertrieb		DIOSNA Dierks & Söhne GmbH, Am Tie 23, 49098 Osnabrück, Tel.: +49 541 33104 810, E-Mail: werner.dietzmann@diosa.de				
Robert Unkenholz		Vertrieb		DIOSNA Dierks & Söhne GmbH, Am Tie 23, 49098 Osnabrück, Tel.: +49 541 33104 811, E-Mail: robert.unkenholz@diosa.de				
Gerd Kutz		Projektkoordinator		Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Strasse 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 789 6436, E-Mail: gerd.kutz@hs-owl.de				
Dominic Kamke		Wissenschaftlicher Mitarbeiter		Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Strasse 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 789 5776, E-Mail: dominic.kamke@hs-owl.de				
Tatjana Brasu (Projektleiterin)		Wissenschaftliche Mitarbeiterin		Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Georg-Weerth-Strasse 20, D-32756 Detmold, Tel.: +49 5231 789 6394, E-Mail: tatjana.brasu@hs-owl.de				
No.	Thema	Gegenstand	Inhalt	Verantwortlichkeit	Status	Fällig am	Initiiert am	Ausgeführt am
1	Mischer Granulator P/VAC 10-60 und P 1-6 und Parsum Sonde IPP 80-P							
1.1	Rückblick	Aktueller Projektstand	HS OWL gibt eine Übersicht zum aktuellen Stand <ul style="list-style-type: none"> Vorversuche → Identifikation von relevanten Einbauparametern, Bestimmung der optimalen Einstellung geplante Aktivitäten, Versuche im Technikummaßstab Ökobilanzierte Potenzialanalyse 	N/A	Info	N/A	N/A	N/A
1.2	Scale-up	Versuche im Technikummaßstab	Terminvereinbarung mit Diosna von seitens HS-OWL (Herr Dietrich möchte, wenn terminlich vereinbar, zu den Versuchen dazu kommen.)	DIOSNA HS-OWL	offen	KW 32	KW 26	N/A
1.3	ifu Hamburg	Ökobilanzierte Potenzialanalyse	Ermittlung von Feilchargen durch Einigung der Spezifikation des Schmelzgranulates.	HS-OWL	offen	N/A	KW 26	N/A
1.4	Parsum Sonde IPP 80-P	Temperaturfühler	Zwei defekte Kabel zur Temperaturmessung an der Parsum-Sonde wurden von der HS-OWL festgestellt. Herr Dietrich nimmt die defekten Kabel zur Überprüfung mit.	PARSUM	offen	N/A	KW 26	N/A
1.5	Zukünftige Projekte	Granulation Conference, Lausanne, Switzerland (26.-29.06.2019)	Herr Dietrich übernimmt die Anmeldung keine Aufstellung des Intensivmischergranulators P1-6	PARSUM DIOSNA HS-OWL	offen	N/A	KW 26	N/A
1.6	Zukünftige Projekte	3rd European Conference on Pharmaceutical Technol. (May 25.-26.03.2019)	Anmeldung eines wissenschaftlichen Beitrags	HS-OWL	offen	N/A	KW 26	N/A
1.7	Zukünftige Projekte	Publikationen	Publikationen in wissenschaftliche Fachzeitschriften (Herr Dietzmann und Herr Dietrich werden mit aufgelistet)	HS-OWL	offen	N/A	KW 26	N/A

13 Ökobilanzierte Potenzialanalyse

Im Rahmen des Projektes „Förderinitiative Nachhaltige Pharmazie 2: Charakterisierung von energie- und ressourcensparenden Schmelzgranulationsverfahren in Intensivmischergranulatoren unter Einsatz des faseroptischen Ortsfilter-Verfahrens“

Ziel der Analyse

Im Rahmen des Projekts PATandSHEAR wurden verschiedene, im Projekt untersuchte, Granulationsverfahren mittels Ökoeffizienzanalyse (ÖEA) bewertet. Das Ziel ist eine Aussage, inwieweit die entwickelte Inline-Messung mittels Sondenüberwachung bei der Granulation im Intensivmischer wettbewerbsfähig ist. Hierzu werden verschiedene Granulationsverfahren in der Wirbelschicht und im Intensivmischer verglichen.

Bei einer Ökoeffizienzanalyse (ÖEA, siehe [1]) werden ökonomische und ökologische Kriterien kombiniert, um eine Aussage über die Wettbewerbsfähigkeit eines Produktionsverfahrens im Vergleich zu Alternativen treffen zu können.

Vorgehen

Eine ÖEA besteht aus zwei zusammengeführten Bewertungsverfahren: Ökologische und ökonomische Bewertung. Beide Bewertungen werden im Rahmen dieser Analyse mit Hilfe von Stoffstrommodellen durchgeführt.

Die Bewertung der Umweltauswirkungen orientiert sich an den Standards für die Erstellung von Ökobilanzen [2,3]. Als Systemgrenze wird der Bilanzraum cradle-to-gate gewählt. Für die Vorketten, das sogenannte Hintergrundsystem, wurden Datensätze aus der Datenbank ecoinvent v3.5 [4] mit dem System Model 'Allocation, cut-off', sowie Datensätze aus den GaBi-Datenbanken verwendet. Das Vordergrundsystem bildet den Prozess der Granulation mit den benötigten Material- und Energieströmen ab. Mit Hilfe des Stoffstrommodells wurden die Sachbilanzen errechnet und anschließend mit Bewertungssystemen der ecoinvent-Datenbank bewertet.

Das Ergebnis ist eine ökologische Wirkungsabschätzung. Für ÖEAs wird ein Single-Score-Indikator benötigt. Hierfür wurde die Methode Ecological Scarcity 2013 gewählt. Diese Methode ist auf alle genutzten Datenquellen anwendbar. Die Nutzung eines Single-Score-Indicators bedeutet immer eine gewisse Subjektivität.

Die ökonomische Bewertung wird ebenfalls auf Basis des Stoffstrommodells erstellt. Hierzu werden Kosteninformationen wie Material- und Energiekosten in das Modell integriert. Zusammen mit der ökologischen Bewertung (Single-Score-Indikator) kann das Gesamtergebnis in einer sogenannten Ökoeffizienz-Matrix (beschrieben beispielsweise von Saling [5]) abgebildet werden. Diese Matrix besitzt eine ökologische und eine ökonomische Dimension. Sie erlaubt eine eindeutige Darstellung und Abgrenzung der verschiedenen Alternativen, womit eine Aussage zur ökonomisch-ökologischen Wettbewerbsfähigkeit getroffen werden kann.

Folgende Szenarien wurden abgebildet:

- Feuchtgranulation im Wirbelschichtverfahren (FBG - WG)
- Schmelzgranulation im Wirbelschichtverfahren (FBG - MG)
- Feuchtgranulation im Intensivmischer (HSG - WG)
- Schmelzgranulation im Intensivmischer, Reibungswärme (HSG-MG-F)
- Schmelzgranulation im Intensivmischer, Pour-on (HSG-MG-P)
- Schmelzgranulation im Intensivmischer, Thermostat (HSG-MG-T)
- Schmelzgranulation im Intensivmischer mit Sondenüberwachung, Reibungswärme (HSG-MG-F-S)

Alle Szenarien nutzen eine Rezeptur, die sowohl per Schmelzgranulation als auch per Feuchtgranulation sowohl im Intensivmischer als auch im Wirbelschichtverfahren granuliert werden kann. Abbildung 40 zeigt beispielhaft das Stoffstrommodell für die Feuchtgranulation im Intensivmischer (HSG-WG).

Für die Modellierung des Vordergrundmodells wurden Daten durch die HS-OWL zur Verfügung gestellt. Für die Abbildung der Lebenszyklusperspektive war bei einigen Einsatzstoffen das Erstellen eigener Sachbilanz-Daten notwendig, da hierzu keine entsprechenden Datensätze aus Datenbanken vorlagen. Hierzu zählen beispielsweise die Materialien Lactose Monohydrat sowie Macrogol 4000.

Preise für die eingesetzten Chemikalien und Energie wurden per Internetrecherche ermittelt. Eine weitergehende ökonomische Analyse (unter Einbeziehung von Löhnen, Abschreibungen und Investitionen) ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt mit großen Unsicherheiten behaftet und wurde daher nicht durchgeführt.

Zu einer abschließenden Analyse hätten auch Aussagen zu einer möglichen Amortisierung der entwickelten Technik zur Inline-Messung des Granulationsvorgangs zur Prozesssteuerung gehört. Diese liegt auch bei der ökologischen Analyse außerhalb der Systemgrenze.

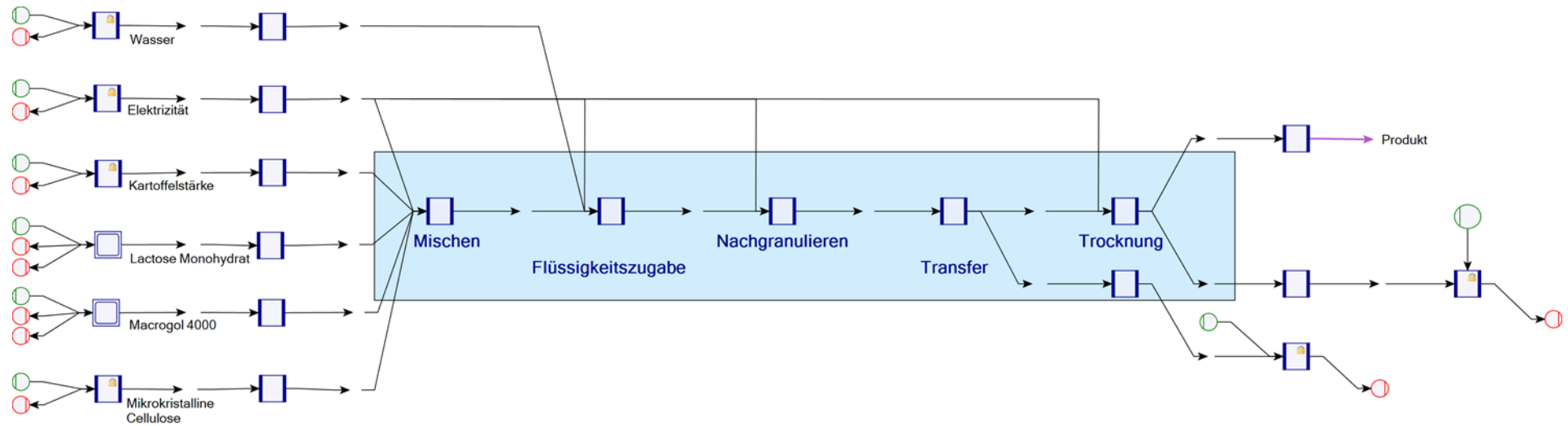


Abbildung 40: Stoffstromnetz des Szenarios HSG - WG. Der Kasten markiert das Vordergrundsystem

Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Projektes vorgestellt. Die Modelle wurden jeweils für die Herstellung von 1000 g Granulat berechnet.

Für die Abbildung in der Ökoeffizienzmatrix werden Ergebnisse der ökologischen und ökonomischen Analyse in ein Koordinatensystem abgetragen. Die Aussage der Matrix vergleicht die bilanzierten Optionen untereinander. Befindet sich ein Prozess oberhalb der Linie gilt: Je weiter die Entfernung senkrecht zur diagonalen Linie ist, desto ökoefizienter ist dieses Szenario im Vergleich zu den anderen betrachteten Verfahren. Analog dazu sind Alternativen unter der diagonalen Linie im Vergleich weniger ökoefizient als die Vergleichsverfahren zu bewerten. Es gibt demnach auch immer zwei Alternativen, die Ökoeffizienz zu steigern: Verminderung der Kosten oder Verminderung der verursachten Umweltauswirkungen.

Abbildung 41 zeigt die Ökoeffizienzmatrix mit der ökologischen Bewertung durch die Methode Ecological Scarcity. Hierbei ist die ökonomische Bewertung auf der Abzisse und die ökologische Bewertung auf der Ordinate aufgetragen.

Nicht abgebildet ist das Verfahren HSG-MG-F-S (Schmelzgranulation im Intensivmischer mit Sondenüberwachung, Reibungswärme), da die Werte fast identisch mit der Schmelzgranulation im Intensivmischer ohne Sondenüberwachung (HSG-MG-F) sind und somit die Datenpunkte im Diagramm übereinanderliegen.

Insgesamt variieren die Ergebnisse sowohl für die Ecological Scarcity als auch für die ökonomische Betrachtung bei den einzelnen Verfahren lediglich im Bereich von 10%. Die Verfahren HSG-WG (Feuchtgranulation im Intensivmischer) und HSG-MG-T (Schmelzgranulation im Intensivmischer, Thermostat) weisen eine höhere Ökoeffizienz auf als die anderen Verfahren.

Eine nähere Untersuchung der Ursachen zeigt, dass das Material Laktose bei der ökologischen Betrachtung eine dominante Rolle spielt. Somit sind die Ausbeuten der einzelnen Verfahren ausschlaggebend für die ökologische Bewertung, da bei höherer Ausbeute weniger Einsatzmaterial benötigt wird. Tabelle 30: Ausbeute der untersuchten Verfahren in absteigender Reihenfolge zeigt die Ausbeuten der untersuchten Verfahren in absteigender Reihenfolge. Man erkennt, dass die Reihenfolge der Verfahren analog zu der Lage der Datenpunkte in Abbildung 41 ist.

Auch in ökonomischer Hinsicht dominieren die Einsatzstoffe die Effizienz und somit sind hier ebenfalls die Ausbeuten die relevanten Größen.

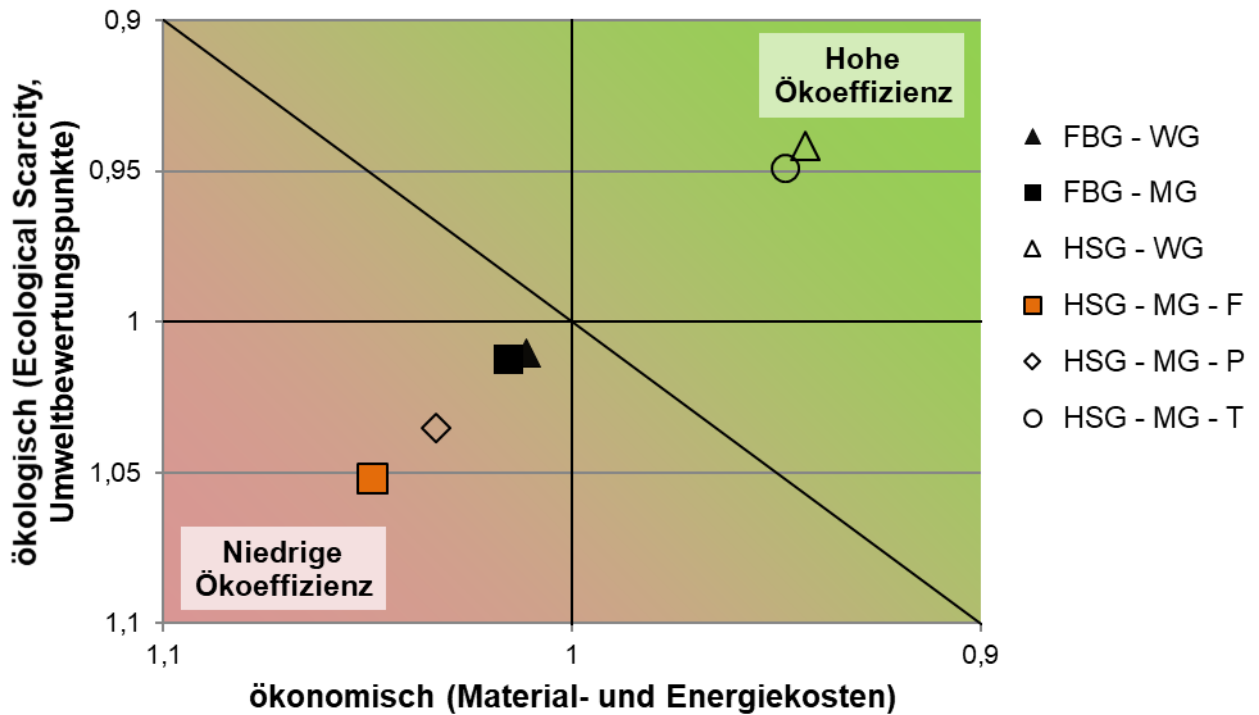


Abbildung 41: Ökoeffizienzmatrix mit der Bewertungsmethode Ecological Scarcity.

Tabelle 30: Ausbeute der untersuchten Verfahren in absteigender Reihenfolge

Verfahren	Ausbeute in %
HSG-WG	96,2
HSG-MG-T	95,3
FBG-MG	90,4
FBG-WG	89,6
HSG-MG-P	87,3
HSG-MG-F	85,9

Diskussion

Die Ökoeffizienz der hier untersuchten Granulationsverfahren hängt entscheidend von der Ausbeute des jeweiligen Verfahrens ab. Damit steht die Materialeffizienz im Vordergrund. Aus ökologischer Sicht ist die Laktose, die ein Bestandteil der bei diesem Projekt verwendeten Modellsubstanz ist, dominant. Laktose wird aus Molkenkonzentrat gewonnen, das bei der Käseherstellung anfällt. Neben den negativen Umwelteinflüssen aus der Tierhaltung ist zusätzlich ein hoher Energieaufwand notwendig, um reine Laktose zu erhalten. Den größten Beitrag liefern hierbei die Umweltkategorien Luft- und Wasserschadstoffe sowie Klimawandel.

Eine Betrachtung der Umweltauswirkungen ohne Laktose zeigt, dass in diesem Fall der Einfluss des Energieverbrauchs bei den meisten Umweltkategorien ungefähr in der

gleichen Größenordnung liegt wie der Einfluss der eingesetzten Rohstoffe. Speziell bei den Verfahren mit höherem Energieverbrauch (Feuchtgranulation in der Wirbelschicht und im Intensivmischer sowie Schmelzgranulation in der Wirbelschicht) wird dann die Energieeffizienz ebenso wichtig wie die Materialeffizienz.

Die energetische Optimierung der Schmelzgranulation im Intensivmischer mittels Sondenüberwachung (HSG-MG-F-S) brachte eine Energieeinsparung von ca. 25%. Da jedoch der Energieeintrag des nicht optimierten Verfahrens (HSG-MG-F) mit ca. 0,27 kWh/kg Produkt insgesamt schon recht gering ist, weist der optimierte Prozess aufgrund der Dominanz der Laktose nur eine sehr geringe Verbesserung (<0,1%) bei der Ökoeffizienzanalyse auf. Bei der Verwendung anderer Rohstoffe wird sich die Verbesserung der Energieeffizienz jedoch deutlicher zeigen. Zu beachten ist auch eine Berücksichtigung der Verweilzeiten der verschiedenen Verfahren, um die Anlagenkapazitäten in die Betrachtung mit einbeziehen zu können.

Aus ökonomischer Sicht dominieren bei den untersuchten Fällen die Materialkosten. Daher ist auch hier die Ausbeute die ausschlaggebende Größe und die Varianz in den Werten liegt lediglich im Bereich von 10% analog zu den Ausbeuten.

Fazit und Ausblick

Die vorliegende Ökoeffizienzanalyse zeigt, dass sowohl die Material- als auch die Energieeffizienz einen großen Einfluss auf die Ergebnisse haben können.

Aufgrund der in der Modellschubstanz verwendeten Laktose dominiert in dieser Untersuchung die Materialeffizienz, da Laktose einen sehr schlechten Umwelteinfluss hat. In einem solchen Fall ist die Optimierung der Ausbeute wichtig. Die Energieeinsparung der Granulation im Intensivmischer mittels Sondenüberwachung ist daher bei der durchgeführten Ökoeffizienzanalyse nicht sichtbar. Eine Verwendung anderer Materialien für die Granulation würde einen deutlicheren Einfluss der Energieoptimierung zeigen.

Für weitergehende Untersuchungen ist eine Berücksichtigung zusätzlicher Einflussfaktoren wie Verweilzeiten und Ausschussraten vorzunehmen, da so über die Anlagenkapazitäten eine vergleichbare Bewertung möglich ist. Weiterhin sollten neben den Material- und Energiekosten weitere Systemkosten, wie Abschreibungen, Löhne und Maschinenkosten, betrachtet werden.

Literaturverzeichnis

- [1] International Organization for Standardization (2012): Environmental management - Eco-efficiency assessment of product systems - Principles, requirements and guidelines (ISO 14045)
- [2] International Organization for Standardization (2006): Environmental management - Life cycle assessment - Principles and framework (ISO 14040).
- [3] ISO 14044. International Organization for Standardization (2006): Environmental management - Life cycle assessment - Requirements and guidelines (ISO 14044).
- [4] ecoinvent Centre (2017):ecoinvent v3.3. Dübendorf, Schweiz
- [5] Saling, P.; Kicherer, A.; Dittrich-Krämer, B.; Wittlinger, R.; Zomlik, W.; Schmidt, I. (2002): Eco-efficiency Analysis by BASF: The Method. Life Cycle Management 2002.