

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	X
1 EINLEITUNG	1
1.1 Grundlagen des Filmcoatings	1
1.2 Industriell verwendete Trommelcoater	3
1.3 Scale-up Methoden.....	3
1.3.1 Definition	3
1.3.2 Dimensionsanalyse.....	4
1.3.3 Statistische Versuchsplanung.....	5
1.4 Beschreibung der Bohle Film Coater	6
1.4.1 Aufbau der Bohle Film Coater	6
1.4.2 Beschreibung des Laborcoaters BFC 5 / BFC 10	8
1.4.3 Beschreibung der Coater für den Pilotmaßstab.....	9
1.4.4 Beschreibung der Produktionscoater	9
1.4.5 Geometrische Ähnlichkeit der Bohle Film Coater.....	9
1.4.6 Prozessablauf	10
2 SCALE-UP DER PROZESSPARAMETER	12
2.1 Einleitung.....	12
2.2 Scale-up der Beladung	12
2.3 Scale-up der Trommeldrehzahl	13
2.3.1 Gleichförmigkeit des Filmauftrages – Coating Uniformity	13
2.3.2 Ansätze zur Umrechnung der Trommeldrehzahl	15
2.4 Scale-up der Sprütrate.....	17
2.5 Scale-up der Zu- bzw. Ablufttemperatur	18
2.6 Scale-up des Volumenstromes.....	20
2.7 Scale-up der Düseneinstellungen	21
2.7.1 Einleitung	21
2.7.2 Zerstäuberdruck	22
2.7.3 Formierdruck.....	23
2.7.4 Sprütrate	24
2.7.5 Abstand Düse zum Tablettenbett	24
2.7.6 Düsengeometrie	25
2.7.7 Eigenschaften der Filmdispersion.....	25
3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	27

4	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	28
4.1	Scale-down Experimente	28
4.1.1	Einleitung und Zielsetzung	28
4.1.2	Coating Uniformity und Coating Prozess Effizienz	28
4.1.3	Ausgangsversuche am BFC 600	29
4.1.4	Umrechnung der Prozessparameter	30
4.1.4.1	Chargengröße	30
4.1.4.2	Trommeldrehzahl	30
4.1.4.3	Sprührate und Zuluft	30
4.1.4.4	Zerstäuberdruck und Formierdruck	31
4.1.4.5	Eingestellte Prozessparameter und Ergebnisse der Versuche	31
4.1.5	Der Effekt der Prozesszeit auf die Coating Uniformity	33
4.1.6	Versuche im BFC 40 (Versuche A und B)	34
4.1.7	Versuche im BFC 5 (Versuche C und D)	35
4.1.8	Versuch im BFC 10 (Versuch E)	36
4.1.9	Versuch in der halbierten Trommel im BFC 5 (Versuch F)	36
4.1.10	Zusammenfassung	37
4.2	Scale-up der Düseneinstellungen - Ein Vergleich von Labor- und Produktionsdüse	38
4.2.1	Einleitung und Zielsetzung	38
4.2.2	Phasen-Doppler-Anemometrie (PDA)	38
4.2.3	Einfluss von Zerstäuberdruck, Abstand Düse-Tablettenbett, Sprührate und Viskosität auf die Sprühcharakteristik	39
4.2.3.1	Versuchsplan	39
4.2.3.2	Anpassung des Formierdruckes	40
4.2.3.3	Ergebnisse	41
4.2.3.4	Tropfengröße	41
4.2.3.5	Tropfengeschwindigkeit	46
4.2.3.6	Spraybreite und -höhe	48
4.2.3.7	Spraydichte	51
4.2.3.8	Zusammenfassung	53
4.2.4	Einfluss des Formierdruckes	54
4.2.4.1	Einleitung und Versuchsplan	54
4.2.4.2	Ergebnisse	55
4.2.4.3	Tropfengröße	55
4.2.4.4	Tropfengeschwindigkeit	56
4.2.4.5	Spraybreite und -höhe	56
4.2.4.6	Spraydichte	57
4.2.4.7	Zusammenfassung	58

4.2.5 Einfluss des Düsendurchmessers	59
4.2.5.1 Einleitung und Versuchsplan	59
4.2.5.2 Ergebnisse	60
4.2.5.3 Zusammenfassung.....	61
4.3 Tablettengeschwindigkeiten und Durchlaufzeiten (Surface times).....	62
4.3.1 Einleitung und Zielsetzung	62
4.3.2 Versuchsaufbau.....	62
4.3.3 Untersuchungen im BFC 5, BFC 40 und BFC 200	64
4.3.3.1 Tabletteneigenschaften.....	64
4.3.3.2 Auswertung der Tablettengeschwindigkeit und Surface time im oberen und unteren Abschnitt der Sprühzone im BFC 200	64
4.3.3.3 Vergleich des BFC 5, BFC 40 und BFC 200.....	66
4.3.3.4 Vorhersage der Tablettengeschwindigkeit.....	68
4.3.4 Einfluss der Tablettenform.....	72
4.3.4.1 Tabletteneigenschaften.....	72
4.3.4.2 Ergebnisse	72
4.3.4.3 Vorhersage der Tablettengeschwindigkeit anhand der R_v -Werte	73
4.3.5 Zusammenfassung.....	74
4.4 Untersuchungen zur Abriebbelastung bei der Chargenvergrößerung.....	75
4.4.1 Einleitung und Zielsetzung	75
4.4.2 Bestimmung des Abriebes	76
4.4.3 Bestimmung des Abriebes von schlagempfindlichen Tabletten im BFC 5 und BFC 40..	76
4.4.3.1 Versuchsanordnung.....	76
4.4.3.2 Abrieb im BFC 5.....	77
4.4.3.3 Abrieb im BFC 40.....	78
4.4.3.4 Berechnung der theoretischen Anzahl der Aufschläge auf die Trommelwand	80
4.4.4 Bestimmung des Abriebes von bikonvexen Tabletten mit verschiedenen Bruchkräften im BFC 5 und BFC 400	82
4.4.4.1 Versuchsanordnung.....	82
4.4.4.2 Vergleich des Abriebes im BFC 5 und BFC 400.....	84
4.4.5 Zusammenfassung.....	86
4.5 Berechnung der Temperaturen und Feuchten für den Coatingprozess	88
4.5.1 Einleitung	88
4.5.2 Das thermodynamische Modell	88
4.5.3 Berechnung des Massenstromes der trockenen Luft und des Wasserdampfes aus dem angezeigten Volumenstrom.....	90
4.5.4 Bestimmung des Wärmeverlustfaktors für den BFC 5	93
4.5.5 Zusammenfassung.....	95

4.6 Scale-up einer Retardarzneiform in den Pilotmaßstab (Tripan)	96
4.6.1 Einleitung und Zielsetzung	96
4.6.2 Versuche im BFC 5.....	96
4.6.2.1 Bestimmung der CU und der CPE	98
4.6.2.2 Bestimmung der freigesetzten Menge an Wirkstoff.....	98
4.6.3 Versuche im Pilotmaßstab	99
4.6.3.1 Ergebnisse	100
4.6.3.2 Filmdickenvergleich.....	101
4.6.4 Zusammenfassung.....	104
5 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	105
6 EXPERIMENTELLER TEIL	108
6.1 Kalibrierung der Messeinrichtungen	108
6.2 Allgemeine Methoden	109
6.2.1 Bestimmung der Bruchfestigkeit von Tabletten	109
6.2.2 Bestimmung der Friabilität von nicht überzogenen Tabletten.....	109
6.2.3 Bestimmung der geometrischen Abmaße von Tabletten	109
6.2.4 Bestimmung der Schüttdichte von Tabletten	109
6.2.5 Wägung der Markertabletten	109
6.3 Scale-down Experimente	110
6.3.1 Verwendete Tabletten	110
6.3.2 Herstellung der Markertabletten und Bestimmung der Filmmasse	110
6.3.3 Zusammensetzung der Filmdispersion.....	111
6.3.4 Einfluss der Prozesszeit auf die Coating Uniformity (Versuch C)	111
6.4 Vergleich der Labor- und Produktionsdüse	112
6.4.1 Sprühlösung	112
6.4.1.1 Herstellung der HPMC Lösungen.....	112
6.4.1.2 Bestimmung der Viskosität der HPMC Lösungen.....	112
6.4.2 Düsen	112
6.4.3 Phasen-Doppler-Anemometrie (PDA).....	112
6.4.4 Statistische Versuchsplanung.....	114
6.4.4.1 Einfluss von Zerstäubedruck, Abstand Düse-Tablettenbett, Sprühdichte und Viskosität auf die Sprühcharakteristik	114
6.4.4.2 Einfluss des Formierdruckes.....	115
6.4.4.3 Einfluss des Düsendurchmessers	116

6.5 Tablettengeschwindigkeiten und Durchlaufzeiten (Surface times).....	117
6.5.1 Herstellung der Markertabletten	117
6.5.1.1 Versuche im BFC 5, BFC 40 und BFC 200.....	117
6.5.1.2 Einfluss der Tablettenform.....	117
6.5.2 Videoanalyse.....	118
6.5.2.1 Bestimmung der Tablettengeschwindigkeit.....	118
6.5.2.2 Überprüfung der Zeitgenauigkeit der digitalen Videokamera	119
6.5.2.3 Bestimmung des statischen Böschungswinkels in der Trommel des BFC 5	119
6.5.3 Statistische Versuchsplanung.....	120
6.6 Untersuchungen zur Abriebbelastung bei der Chargenvergrößerung.....	121
6.6.1 Bestimmung des Abriebes von schlagempfindlichen Tabletten im BFC 5 und BFC 40	121
6.6.1.1 Eigenschaften der verwendeten Tabletten	121
6.6.1.2 Bestimmung des Abriebes	122
6.6.1.3 Statistische Versuchsplanung im BFC 5.....	122
6.6.1.4 Versuchseinstellungen im BFC 40.....	123
6.6.2 Bestimmung des Abriebes von bikonvexen Tabletten mit verschiedenen Bruchkräften im BFC 5 und BFC 400	124
6.6.2.1 Eigenschaften der verwendeten Tabletten	124
6.6.2.2 Massenveränderungen der Referenztabletten für die Versuche im BFC 400.....	124
6.6.2.3 Durchführung der Versuche.....	124
6.6.2.4 Versuchsplaneinstellungen der Abriebuntersuchungen im BFC 5 und BFC 400....	125
6.7 Bestimmung des Wärmeverlustfaktors im BFC 5	127
6.8 Scale-up einer Retardarzneiform in den Pilotmaßstab	128
6.8.1 Zusammensetzung der Filmrezeptur und deren Herstellung	128
6.8.2 Eigenschaften der verwendeten Tabletten	129
6.8.3 Freisetzung der Filmtabletten.....	131
6.8.4 Bestimmung der Filmdicke der Tabletten.....	131
7 ANHANG.....	132
8 BEZUGSQUELLENNACHWEIS.....	136
9 LITERATURVERZEICHNIS.....	137