

Schlussbericht vom 31.08.2022

zu IGF-Vorhaben 20574 N / 1 + 2

Thema

HME 3D – 3D-Druck pharmazeutischer Darreichungsformen mittels Schmelzextrusion

Berichtszeitraum

01.04.2019 bis 31.05.2022

Forschungsvereinigung

Forschungsvereinigung Arzneimittel-Hersteller e.V. – FAH

Forschungseinrichtung(en)

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie

Technische Hochschule Köln
Institut für Produktentwicklung und Konstruktionstechnik
Labor für Fertigungssysteme Köln (LFK)

Gefördert durch:

Inhaltsverzeichnis

1	Gegenüberstellung der durchgeführten Arbeiten und des Ergebnisses mit den Zielen (Forschungseinrichtung 1 – HHU Düsseldorf)	3
2	Angaben zu den aus der Zuwendung finanzierten Ausgaben (Forschungseinrichtung 1- HHU Düsseldorf).....	22
3	Gegenüberstellung der durchgeführten Arbeiten und des Ergebnisses mit den Zielen (Forschungseinrichtung 2 – TH Köln)	22
4	Angaben zu den aus der Zuwendung finanzierten Ausgaben (Forschungseinrichtung 2 - TH Köln)	41
5	Erläuterung der Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit (Forschungseinrichtung 1& 2 – HHU Düsseldorf & TH Köln).....	41
6	Darstellung des wissenschaftlich-technischen und wirtschaftlichen Nutzens der erzielten Ergebnisse insbesondere für KMU sowie ihres innovativen Beitrags und ihrer industriellen Anwendungsmöglichkeit	42
7	Fortschreibung des mit dem Antrag vorgelegten Plans zum Ergebnistransfer in die Wirtschaft und Realisierbarkeit dieses Transferkonzepts.....	42
8	Geplante spezifische Transfermaßnahme nach Abschluss des Vorhabens, die in Kürze veröffentlicht werden.....	44

1 Gegenüberstellung der durchgeführten Arbeiten und des Ergebnisses mit den Zielen (Forschungseinrichtung 1 – HHU Düsseldorf)

Arbeitspaket 1 – Anforderungsliste

Auswahl von Wirk- und Hilfsstoffen

- Das Arbeitspaket 1 forderte eine geeignete Auswahl von Wirkstoffen, wobei sowohl ein gutlöslicher als auch ein schlechtlöslicher, sowie ein thermolabiler Stoff ausgewählt wurden. Die Auswahl von Wirkstoffen mit verschiedener Löslichkeit soll dabei sicherstellen, dass eine breite Auswahl an Medikamenten mit dem neuen Gerät verarbeitet werden kann. Als schwerlösliche Arzneistoffe wurden Ritonavir und Spironolacton ausgewählt. Ritonavir wird nach dem Biopharmaceutical Classification System (BCS) in die BCS Klasse IV eingeordnet, was bedeutet, dass dieser Stoff sowohl schlecht löslich als auch schlecht resorbiert wird. Dies eignet sich besonders gut für lipidbasierte Formulierungen. Als gutlöslicher und thermolabiler Arzneistoff wurde Sildenafil ausgewählt. Thermolabile Stoffe sind oft für den 3D-Druck und nicht selten auch für die Schmelzextrusion nicht oder nur bedingt geeignet, da sie sich während des Prozesses zersetzen. Durch die Anwendung eines thermolabilen Wirkstoffes soll festgestellt werden, ob die thermische Belastung des Arzneistoffes im Vergleich zu Drucksystemen, in denen Formulierungen mehrfach aufgeheizt werden, tatsächlich verringert wird.
- Zusätzlich zu den Wirkstoffen sollten geeignete Hilfsstoffe ausgewählt werden. Hierfür sollten zwei Lipide und mindestens zwei Polymere untersucht werden. Als Polymere wurden Soluplus, Eudragit E PO und Eudragit RL gewählt. In dieser Auswahl finden sich sowohl Polymere, welche heute für den herkömmlichen Filamentdruck verwendet werden können, als auch Polymere, die nicht ohne weitere Modifikationen der Formulierungen druckbar sind. Beispielsweise kann Soluplus ohne zugesetzten Weichmacher nicht mittels Filamentdruckern verarbeitet werden, da das resultierende Filament sehr spröde ist. Da mit dem neuen System keine Filamente als Zwischenprodukt nötig sind, wurde dieses Polymer ausgewählt um zu untersuchen, ob die Anzahl an Polymeren, die für den 3D Druck angewendet werden können, erweitert werden kann, sofern die Schmelzextrusion direkt mit dem 3D-Druck-Prozess gekoppelt wird.
- Als Lipide wurden Witepsol E85, ein Gemisch aus Triglyceriden, und Imwitor 491 (Stearylmonoglycerat) verwendet. Den Lipiden wurden zur Formulierungsoptimierung gegebenenfalls tensidische Lipidderivate (PEG-Monostearate) zugefügt (s. Arbeitspaket 9). Auch hier sollte untersucht werden, inwieweit das System in der Lage ist, Materialien zu verdrucken, welche normalerweise nicht für den Filamentdruck verwendet werden können. Lipide weisen dabei meist einen niedrigeren Schmelzpunkt als Polymere auf. Das Hartfett Witepsol E85 weist einen Schmelzpunkt von 43 °C auf, was verglichen mit Glasübergangstemperaturen der verwendeten Polymere von ungefähr 120 – 180 °C deutlich geringer ist. Die Verwendung von Lipiden im 3D-Druck könnte daher die thermische Belastung für viele Arzneistoffe stark herabsetzen.

Auswahl kritischer Qualitätsattribute

- Als kritische Qualitätsattribute wurden sowohl die Haftung am Druckbett, die Haftung der Schichten aufeinander, die Reproduzierbarkeit der Darreichungsformmasse und die Degradation der Wirkstoffe gewählt.

- Die Haftung am Druckbett ist essentiell für einen präzisen Druckprozess. Das verdruckte Material darf nicht zu flüssig verdruckt werden, da es sonst zu Verformungen der Arzneiform kommt. Wird das Material allerdings mit einer höheren Viskosität verdruckt, so geht dies mit einer schlechteren Verformbarkeit und einem Kleben der Masse an der Düse einher. Dieser Zustand kann mit einer guten Haftung am Druckbett durch die Verwendung geeigneter Formulierungen und Prozesstemperaturen vermieden werden. In diesem Zusammenhang wurden Versuche durchgeführt, welche die Haftung der verwendeten Materialien unter Extrusionsbedingungen verglichen.
- Als weiteres Qualitätsmerkmal wurde die Haftung der Schichten aneinander gewählt. Dieses Qualitätsmerkmal spielt eine große Rolle für die optische Erscheinung als auch für die strukturelle Integrität der Arzneiform. Im 3D-Druck wird die Struktur des Objektes Schicht für Schicht aufgebaut. Das geschmolzene Material muss dabei schnell genug erhärten um seine Form beizubehalten, aber dennoch in der Lage sein, sich mit der oberen Schicht zu verbinden. Tut es das nicht, verliert es deutlich an Stabilität. Erschütterungen oder andere Kraffteinwirkungen könnten dabei zu Defekten an der Arzneiform führen. Durch ein optimales Zusammenspiel aus Druckgeschwindigkeit, Materialtemperatur und anderen Druckeinstellungen, wie zum Beispiel die Schichtdicke, kann die Verbindung zwischen den Schichten optimiert werden, sodass eine feste Arzneiform entsteht, die gegenüber Umwelteinflüssen weitestgehend stabil ist.
- Die Reproduzierbarkeit der Masse stellt eine wichtige Größe im pharmazeutischen Qualitätsmanagement dar. Sie ist mit geeigneten Waagen leicht zu messen und gibt bereits viele Informationen über Reproduzierbarkeit und Robustheit des Prozesses. So kann beispielsweise nach einstellen der Dosierate und stabilisieren des Extrusionsprozesses am Massenfluss aus der Düse gemessen werden, wie stabil der Prozess ist. Ebenfalls können die fertigen Dosisformen gewogen werden. Die Variation der Masse gibt, bei vorausgesetzter Gleichverteilung des Wirkstoffs, Aufschluss über den Gehalt der Arzneiformen. Ein großer Vorteil des 3D-Druckes ist die individuelle Dosierung für besondere Patientengruppen. Neben Kindern und älteren Patienten, gehören zu diesen besonderes Patientengruppen vor allem solche Patienten, die sehr hochpotenten Wirkstoffe einnehmen müssen, die bereits bei geringen Dosisschwankungen zu toxikologischen Nebenwirkungen führen können. Dosisschwankungen in solchen Therapiebereichen sind nicht zu akzeptieren und müssen daher im Prozess ausgeschlossen werden. Die Gewährleistung der Reproduzierbarkeit der Masse ist dabei ein essentieller Schritt.
- Die thermische Degradation der Wirkstoffe spielt ebenfalls eine wichtige Rolle im Rahmen der Dosisreproduktion, aber auch unter der Betrachtung toxikologischer Aspekte. Die Zersetzung von Arzneistoffen führt zu einer Dosisreduktion, was schnell zu einer Unterdosierung und damit zu Wirkverlust führen kann. Dies kann zwar im angemessenen Rahmen mit der Menge des verwendeten Arzneistoffs im Prozess angepasst werden, was jedoch nur als allerletzte Möglichkeit gesehen werden sollte. Außerdem können die Abbauprodukte der Wirkstoffe toxisch sein. Durch diesen Umstand würde das Arzneimittel möglicherweise nicht mehr dann Umstand der Unbedenklichkeit erfüllen, welcher nach Arzneimittelgesetz für jedes Medikament gefordert wird. Es ist daher essentiell, die thermische Belastung von empfindlichen Wirkstoffen so gering wie möglich zu halten.

- Die verschiedenen Anforderungen der Arbeitspaketes 1 wurden gänzlich erfüllt.

Arbeitspaket 2 – Technische Systemanalyse von Druckkopf und Drucktisch, Aufbau einer Testdüse für Vorversuche

Ermittlung wichtiger Kenngrößen des technischen Systems

- In diesem Arbeitspaket wurde eine technische Analyse durchgeführt, welche Anforderungen das geplante Drucksystem erbringen muss. Die Temperaturregelung ist dabei von höchster Wichtigkeit. Während Polymere oberhalb ihrer Glasübergangstemperatur erweichen und einen halbfesten, gut verdruckbaren Zustand auch ohne exakte Temperaturkontrolle erreichen, ist dies bei kristallinen Lipiden nicht möglich. Auf Grund ihrer hohen Kristallinität schmelzen Lipide in einem sehr engen Temperaturbereich, wobei bereits Unterschiede von 0.5 °C große Unterschiede in der Viskosität und Druckbarkeit ausmachen können. Ebenfalls ist es wichtig, dass das System einem gewissen Druck standhält. Gerade bei Polymeren muss das System in der Lage sein, hohen Drücken standzuhalten. Eine weitere Anforderung an das neue System ist ein variables Materialreservoirs zum Abpuffern des kontinuierlichen Extrusionsprozesses zu einem diskontinuierlichen Druckprozess. Damit soll der konstante Massenfluss des Extruders kompensiert werden, falls der Drucker langsamer verfahren muss oder zwischen den Dosisformen wechselt. Zur Ermittlung der Kenngrößen (z.B. Drucktemperatur, Durchfluss und Staudruck) wurden Testversuche mittels einer Testdüse durchgeführt. Diese Versuche wurden mit den Materialien Soluplus, Eudragit EPO, Eudragit RL, Witepsol E85 und Imwitor 491 durchgeführt. Die Prozessdaten und mögliche Extrusionsgeschwindigkeiten wurden erhoben und an die TH Köln weitergeleitet. Ebenfalls wurden Viskositätsmessungen bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt, um die CFD Simulation der TH Köln zu unterstützen und die Entwicklung und Planung des Düsensystems zu unterstützen.

Kenngröße Temperatur

- Während die ausgewählten Lipide bereits zwischen 35 °C und 45 °C verarbeitet werden konnten, ließen sich die Polymere erst zwischen 160 und 200 °C verarbeiten. Eine besondere Herausforderung ist, dass das System gerade im niedrig Temperaturbereich < 50 °C sehr präzise arbeiten muss und die Temperatur möglichst auf 0.1 °C genau halten sollte, während es gleichzeitig in der Lage sein sollte, sehr hohe Temperaturen für anderen Materialien zu realisieren. Nach Rücksprache auf Grund der für den Düsenbau verwendeten Materialien wurde eine Maximaltemperatur von 180°C festgelegt.

Kenngröße Staudruck

- Die Druckdaten des Extruders wurden während der Experimente ebenfalls mit aufgenommen. Die Lipide ließen sich dabei je nach Temperatureinstellung zwischen 1 und 10 Bar extrudieren, während die Polymere abhängig von der Temperatur auch Drücke von 40 Bar aufwiesen. Diese hohen Drücke konnten durch Erhöhung der Temperatur jedoch vermieden werden.
- Die geforderten Leistungen des Arbeitspaketes 2 wurden vollumfänglich geleistet.

Arbeitspaket 8 – Inbetriebnahme und Versuche des Drucksystems und Extruders/ Qualifizierung Dosierer

ZD-5-FB Three Tec Dosierer

- Die in dem Projekt essentielle Pulverdosiereinheit ZD-5-FB der Firma Three-Tec wurde, wie im Arbeitspaket gefordert, in Betrieb genommen und geeignete Dosierungsparameter eruiert. Für die Evaluation der Dosiereinheit wurden verschiedene Methoden angewendet. Die aus dem Gerät ausgelesenen internen Daten, sowie Daten einer Waage, auf welche das Material dosiert wurde, wurden unterschiedlichen statistischen Prozessen unterzogen. In diesem Rahmen entstand die Arbeit zur Bewertung des chaotischen Charakters von Zeitreihen. Diese Datentypen weisen besondere Eigenschaften auf, welche in der Auswertung beachtet werden müssen, um Fehlschlüsse zu vermeiden. Zeitreihen sind eine typische Datenstruktur in kontinuierlichen Prozessen und waren somit von großem Interesse im Projekt. Die entwickelte „Sums of Amplitudes Analysis“ ist ein neues Werkzeug in der Beschreibung dieser Daten und könnte in zukünftigen Softwarerealisierungen des HME-3D-Drucksystems eingesetzt werden, um die Prozesssteuerung zu optimieren. Die Basis bilden schnell arbeitende „fast Fourier transformation“ Algorithmen, wodurch, bei Verwendung geeigneter Programmiersprachen, eine Echtzeitnutzung, auch für große für Datenmengen möglich ist. Aufgrund anderer Schwerpunkte im Projekt wurde die Implementierung des Verfahrens in die Prozesssteuerung nicht vorgenommen. Die Methode basiert auf der Transformation wachsender Anteile der aufgenommenen Datenreihen in die Frequenzdomäne. Durch Permutation der Datenreihe wird dann ein Referenzdatenset erstellt, welches ebenfalls transformiert wird. Dieser Prozess kann mehrfach wiederholt werden, um die Anzahl der Referenzdatensets zu steigern. Die Summe der Amplituden der Spektren können dann zwischen dem Test- und Referenzdatensets verglichen werden. Sind systematische Trends in den Daten vorhanden, so weist das Verhältnis dieser beiden Amplitudensummen andere Eigenschaften auf als bei reinen chaotischen Prozessen. Für die ausführliche Beschreibung der Methodik wird auf die Publikation: „Sums of amplitudes analysis – a new non-parametric classification method for time series deviation evaluation in pharmaceutical processes“ im Fachjournal *Powder Technology* verwiesen.
Da die Dosierung den ersten Schritt im HME-3D-Prozess darstellt, ist sie von besonderer Bedeutung, vor allem auch aufgrund der schlechten inline-Messbarkeit des Dosierungsprozesses. In Ergänzung zur Methodenentwicklung der Auswertung wurden Artefaktevaluationen vorgenommen, um Information und Messfehler klarer trennen zu können. Hierbei wurden systematische Fehler in einigen der beschriebenen Methoden, welche auf der Verwendung externer Wägevorrichtungen basieren, erkannt und beschrieben. Ergänzend wurden klassische, in der Literatur bereits beschriebene Methoden angewendet, um die Gleichförmigkeit und Präzision der Dosierungsprozesse zu gewährleisten. Die Informationen über die Ergebnisse wurden zur Verbesserung der Regelungstechnik an alle Projektpartner weitergeleitet.
- In diesem Arbeitspaket wurde die Inbetriebnahme des Zweischneckenextruders in Kombination mit geeigneten Dosierern gefordert. Im Rahmen dessen wurden prozessgeeignete Extrudereinstellungen gefunden, welche für weitere Arbeitspakete genutzt wurden.

Dosierung von Lipiden mittel volumetrischem Dosierer

Für die Dosierung der Lipide wurde der volumetrische Dosierer des ZSE 12 Extruders (Brabender MT-S- HYD) verwendet. Volumetrische Dosierer eignen sich zur exakten Dosierung schlechter als gravimetrische Dosierer, allerdings konnte der gravimetrische Three-Tec Dosierer für die Lipidarzneiformen nicht verwendet werden. Die Antriebseinheit des Dosierers liegt direkt unter dem Materialreservoir. Da die Schmelzpunkte der Lipide zwischen 40 und 60 °C liegen, führte das Aufheizen der Antriebseinheit in längeren Versuchen zur plastischen Verformung des Materials, was eine gravimetrische Dosierung unmöglich machte. Der volumetrische Feed wurde konstant gehalten, indem der Füllgrad des Dosierers durch regelmäßiges Auffüllen konstant gehalten wurde.

- Eine stabile Extrusion mit konstantem Massenfluss konnte noch bei einer Dosierate von 25 g/h gewährleistet werden. Unterhalb dieses Wertes wurde der Extrusionsprozess instabil. Oberhalb von 25 g/h war eine Dosierung einwandfrei möglich. Die Auswertung der Daten in Echtzeit wurde für den volumetrischen Dosierer nicht durchgeführt.

Qualifizierung der Drucksensoren

- Die im Projekt zu verwendeten Drucksensoren wurden qualifiziert. Ein temperaturabhängiges Driftphänomen der gemessenen Druckwerte wurde untersucht und die Informationen in der Entwicklung des Druckersystems beachtet. Hierzu wurden 24-stündige Messungen zur Überprüfung des Messwertdrifts der Drucksensoren durchgeführt. Der Drift wurde bei längeren Extrusionsversuchen festgestellt und betraf alle im Projekt verwendeten Drucksensoren. Diese bestehen aus einer druckaufnehmenden Edelstahlmembran, über welche eine inkompressible Flüssigkeit, zumeist Quecksilber oder eine Natrium-Kalium-Legierung, unter Druck gesetzt wird. Diese wiederum leitet den Druck auf einen Dehnungsmessstreifen. Aufgrund der standardmäßigen Anordnung der Dehnungsmessstreifen in den Sensoren ist eine Temperaturkompensation nicht möglich. Der beobachtete Drift des Sensorsignales ließ sich auf die Raumtemperaturänderung zurückführen. Kompensationsmöglichkeiten wie etwa die konstante Messung der Temperatur an den Enden der Sensorköpfen oder die Verwendung anderer Sensoren mit Temperaturkompensation wurden geplant, aufgrund anderer Projektschwerpunkte aber nicht realisiert. Diskussionen mit dem Hersteller der Druckmesssysteme ergaben, dass das Phänomen dort zwar bekannt war, jedoch drastisch unterschätzt wurde.
- Die Anforderungen des Arbeitspaketes 8 wurden damit vollständig erfüllt.

Arbeitspaket 9 – Formulierungs-/ Prozessentwicklung mit vereinfachter Düse

Polymerformulierungen

Wie im Arbeitspaket gefordert, wurden geeignete Formulierungen für die Extrusion und den 3D-Druck entwickelt. Formulierungen mit Polymeren wurden basierend auf den Erfahrungen aus klassischen 3D-Druckprozessen durchgeführt. Dabei spielte der Zusatz von Weichmachern zu den Polymeren eine wichtige Rolle, um die Glasübergangstemperatur herabzusetzen. Dies ermöglichte es ebenfalls bei niedrigeren Temperaturen annehmbare Drücke für das System zu schaffen. So war die Verarbeitung einer Mischung aus Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ A und Stearinsäure 80:20 bei 110 °C möglich, wobei Düsendrücke von 3,6 bis 3,8 bar erreicht wurden. Mischungen von Vinylpyrrolidon-vinylacetat-copolymer,

Polyvinylacetat und Mannitol 47:47:6 konnten bei Temperaturen 170 °C und etwa 10 bar verarbeitet werden. Versuche zur Nutzung von Polymermischungen und hoher Anteile unlöslicher, nicht-schmelzender Bestandteile wurden mit Natriumchlorid durchgeführt. Es ergab sich, dass sehr fein vermahlene Partikel einer mittleren Partikelgröße von 10 µm in einem Anteil von bis zu 50 % in Polymermischung eingearbeitet und extrudiert werden können. Genutzt wurde hierfür Hydroxypropylmethylcellulose succinat und Polyethylen 3350 84:16. Extrudiert wurde bei 160 °C wobei Drücke von etwa 15 bar entstanden.

Lipidformulierungen

- Zur Entwicklung einer lipidbasierten Arzneiform wurde eine Kombination aus Lipidkomponenten und oberflächenaktiven Substanzen angestrebt, um die Löslichkeit des Arzneistoffes Ritonavir zu verbessern. Um eine geeignete Formulierung zu identifizieren, wurden verschiedene Verhältnisse der Materialien Hartfett und PEG-Monostearat mit einer Beladung von 10 % Ritonavir aufgeschmolzen und per DSC Analyse untersucht. Die höchste Amorphizität, basierend auf der Schmelzenthalpie des Wirkstoffes im Thermogramm, konnte dabei für eine Formulierung bestehend aus 45 % Hartfett, 45 % PEG-Monostearat und 10 % Ritonavir festgestellt werden. Basierend auf dieser Formulierung wurden die ersten Versuche durchgeführt, wobei festgestellt wurde, dass es im geschmolzenen Zustand der Formulierung zu einer Phasentrennung und damit Trennung der beiden Hilfsstoffe kommt. Ein Zusatz von 20 % Glycerol-Monostearat konnte dieses Problem beheben. Die Formulierung wurde somit auf 35 % Hartfett, 35 % PEG-Monostearate, 20 % Glycerol-Monostearate und 10 % Ritonavir angepasst. Anschließend wurden Experimente durchgeführt bei der, wie unter a) in der Arbeitspaketbeschreibung gefordert, unterschiedliche Konzentrationen von Ritonavir in der Matrix aufgeschmolzen wurden, um die Löslichkeit des Arzneistoffes zu untersuchen. Dabei wurden Ritonavir-Gehalte zwischen 5 und 50 % der entsprechenden Mischung zugeführt. Konzentrationen > 10 % führten zu deutlich nachweisbaren Peaks von kristallinem Ritonavir in der DSC-Analyse. Für die weiteren Versuche wurde folglich ein Ritonavirgehalt von 10 % verwendet. Konzentrationen < 10 % wären zwar möglich, allerdings wurde mit der höchstmöglichen Konzentration von 10% Ritonavir weitergearbeitet, um höhere Dosierungen ermöglichen zu können.

Inbetriebnahme der Testdüse 1 und Druckverlaufsuntersuchung

- Um den Prozess bestmöglich vorzubereiten und das Prozessverhalten möglichst genau zu verstehen, wurde, bevor das Drucksystem fertiggestellt wurde, mit einer Testdüse gearbeitet. Die erste Version dieser Testdüse verfügte noch nicht über einen Puffer, sondern simulierte lediglich die Form des späteren Drucksystems. Dadurch konnte untersucht werden, inwieweit die Verjüngung des Durchmessers als auch die Krümmung der Düse Einfluss auf den Extrusionsprozess nehmen. Ziel war es hierbei, den gemessenen Drucks während der Extrusion so stabil wie möglich zu halten. Den Aufbau der ersten Testdüse zeigt Abbildung 1.

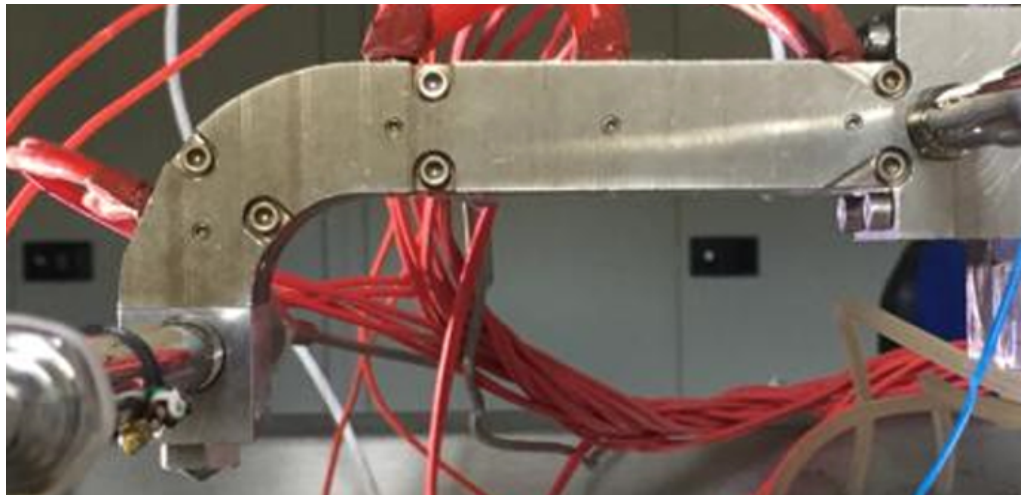


Abbildung 1: Aufbau der ersten Testdüse, ohne Puffersystem

Um den Einfluss der veränderten Düse auf das System zu untersuchen, wurden Extrusionen mit allen Materialien durchgeführt. Der Druck konnte mit zwei Drucksensoren, einen am Ende des Extruder Aufbaus und einem am Ende der Testdüse gemessen werden. Der Druck am Übergang von Extruder zu Düse höher als an vor der Düse am Ende des Systems (Abbildung 2). Um einen kontinuierlichen Materialfluss zu erzeugen, war ein ausreichend hoher Materialdruck vor der Düse erforderlich. Ein zu hoher Druckabfall könnte sonst zum Erliegen des Materialflusses führen. Ebenfalls könnte sich ein hoher Druck an anderer Stelle im Extruder aufbauen, was wiederum zum Austritt von Material an nicht dafür vorgesehener Stelle führt.

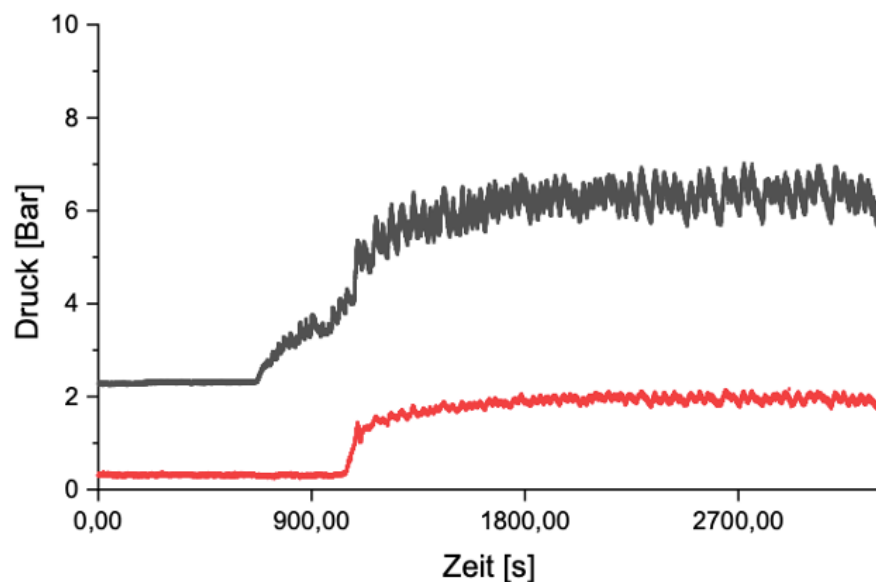


Abbildung 2: Druckverlauf einer Extrusion bei Testdüse 1, schwarze kurve: Drucksensor am Übergang Extruder-Testdüse, rote Kurve: Drucksensor am Düsenende

Inbetriebnahme der weiterentwickelten Testdüse mit Puffersystem

- Nach den Experimenten mit der ersten Version wurde die nächste Version in Betrieb genommen, bei der ein manuelles Puffersystem implementiert wurde, welches über eine Schraube bedient werden konnte. Die Düse wurde außerdem verkürzt und der Verlauf der Verjüngung im inneren der Düse wurde verbessert, um den Druckabfall so gering wie möglich zu halten. Abbildung 3 zeigt ein Bild der zweiten Testdüse (Testpuffer).

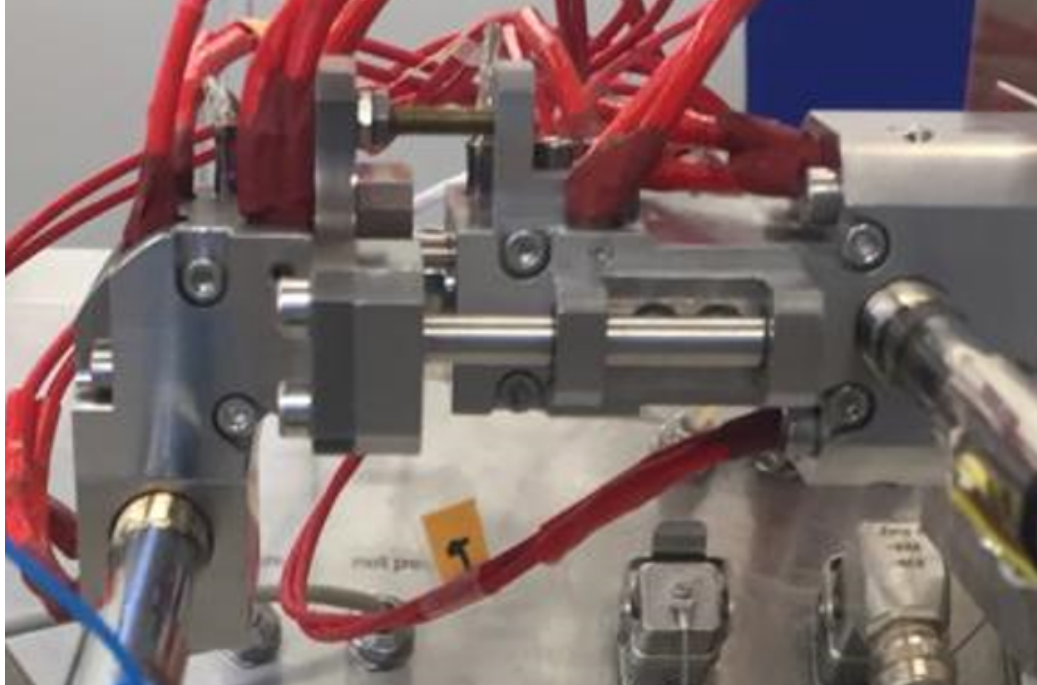


Abbildung 3: Aufbau der zweiten Testdüse mit manuellem Puffersystem

- Auch mit dem zweiten Versuch wurden Extrusionsversuche durchgeführt. Hierbei wurde vor allem geprüft, ob das Öffnen des Puffers den Materialfluss stoppen konnte oder ob das Material durchgehend nachfließt. Der Puffer wurde entsprechend mehrmals geöffnet und wieder verschlossen. Ebenfalls wurden die Druckdaten während dieses Prozesses untersucht (s. Abbildung 4). Es wurde festgestellt, dass eine Öffnung des Puffers für vollständigen Materialstopp sorgt, sofern sie ausreichend schnell durchgeführt wird. Die nötige Geschwindigkeit für die Öffnung des Puffers hängt dabei vom Materialfluss ab. Ebenfalls konnte beobachtet werden, dass sich der Materialfluss erhöht, sobald der Puffer manuell geschlossen wird. Aus dem Druck-Zeit-Diagramm in Abbildung 4 lassen sich diese Punkte exakt herauslesen. Beim Öffnen des Puffers fällt der Druck an beiden Sensoren auf 0 bar ab. Lässt man den Prozess danach weiterlaufen ohne den Puffer zu bedienen, so stellt sich ein Druck ein, der auf dem Niveau vor der Pufferung liegt. Schließt man den Puffer nun manuell, lassen sich Druckspitzen erkennen, bei denen sich mehr Material herausdrückt als im Gleichgewicht des Prozesses. Dies spricht dafür, dass sich über den Druckverlauf möglicherweise auch der Massenfluss kontrollieren lässt, der Druck also als Rückkopplung für das System dienen kann um eigenständig seine Geschwindigkeit an den Materialfluss anzupassen.

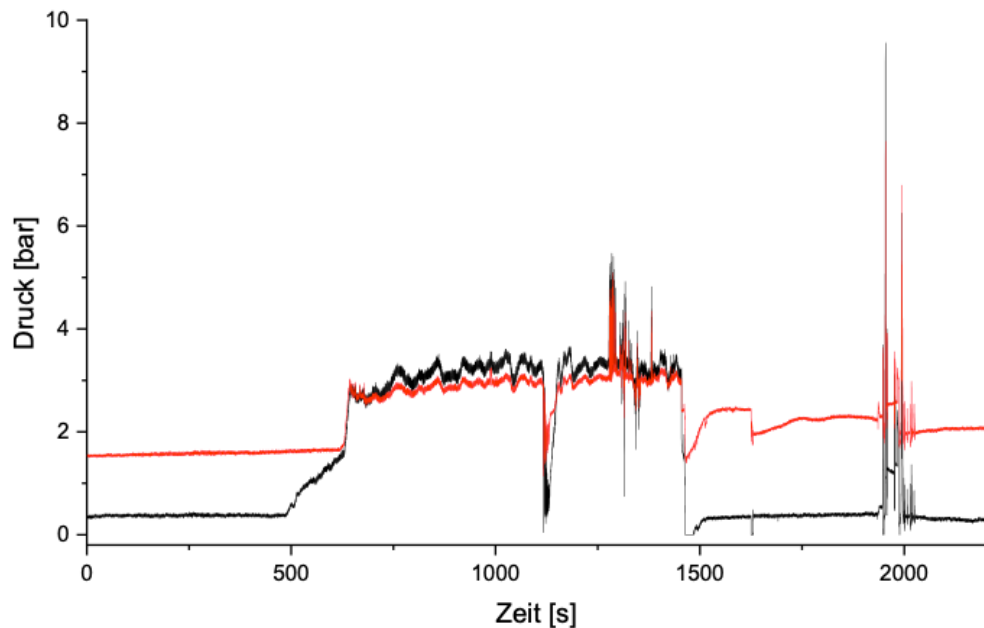


Abbildung 4: Druckverlauf einer Extrusion mit Testdüse 2, schwarze Kurve: Drucksensor am Extruder, rote Kurve: Drucksensor am Düsenende; Druckabfälle zeigen eine Öffnung des Puffers, Druckspitzen das Schließen

Untersuchung des Massenflusses in Abhängig von der Pufferverfahrensgeschwindigkeit mit vollautomatisierte Pufferdüse

Nachdem die Untersuchungen mit der zweiten Version der Testdüse bezüglich der Druckdaten abgeschlossen und die fertige Pufferdüse gefertigt war, wurden Experimente mit der automatisierten Düse durchgeführt, um festzustellen wie stark der Materialfluss von der Puffergeschwindigkeit abhängt. Hierfür wurde die Pufferdüse bei konstanten Geschwindigkeiten geöffnet und wieder verschlossen. Während des Verfahrens der Düse wurde der Massenfluss mit einem tarierten Becherglas bestimmt.

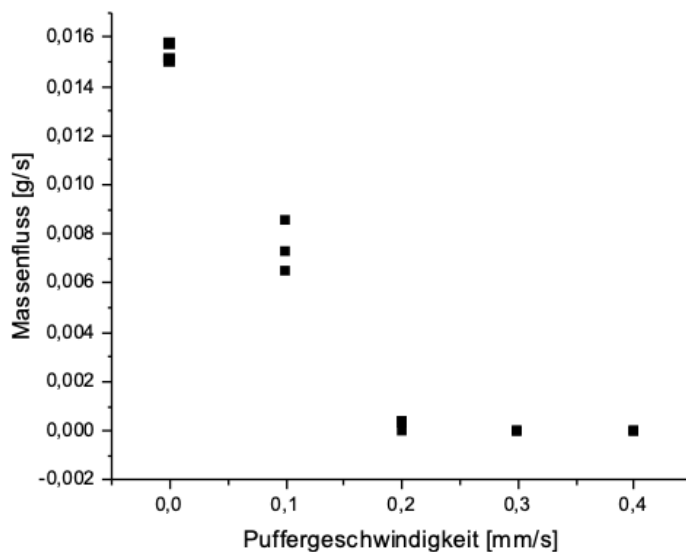


Abbildung 5: Verlauf der Massenflusses über die Puffergeschwindigkeit beim Öffnen des Puffers

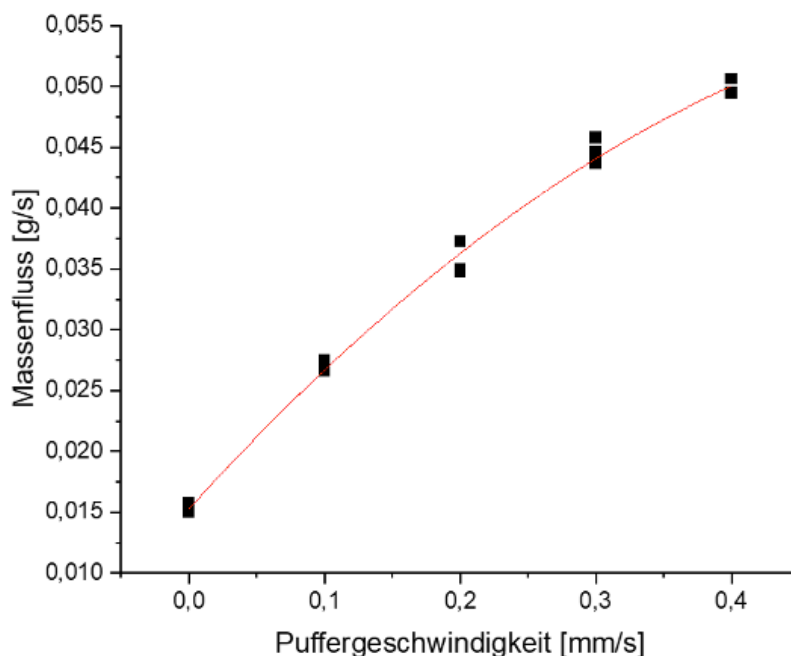


Abbildung 6: Verlauf des Massenflusses über die Puffergeschwindigkeit beim Schließen des Puffers

Dabei sollte untersucht werden, welche Geschwindigkeit nötig ist um einen Extrusionsprozess vollständig abzapuffern. Abbildung 5 und 6 zeigen jeweils den Massenfluss in Abhängigkeit von der Puffergeschwindigkeit wenn der Puffer sich öffnet (s. Abbildung 5) oder schließt (s. Abbildung 6). Betrachtet man die Öffnung des Puffers in Abbildung 5, nimmt der Massenfluss wie zu erwarten mit der Öffnungsgeschwindigkeit ab. In dem gezeigten Experiment fällt der Massenfluss > 0.2 mm/s auf 0 g/s. Um eine vollständige Pufferung zu erhalten, muss der Puffer während der Extrusion also mindestens mit dieser Geschwindigkeit verfahren. Geschwindigkeiten darüber können ebenfalls gewählt werden, allerdings sollte beachtet werden, dass es bei deutlich höheren Geschwindigkeiten zu Verzögerungen des Massenflusses nach Öffnung kommen kann, da der Puffer schneller auffährt, als

sich füllt.

Es sollte daher die Geschwindigkeit gewählt werden, bei der der Massenfluss zum Erliegen kommt, sodass sich der Puffer so schnell füllt, wie er sich öffnet.

- Betrachtet man wiederum das Schließen des Puffers in Abbildung 6, so stellt man fest, dass der Massenfluss mit höheren Geschwindigkeiten wie erwartet zunimmt, allerdings nicht linear. Die Steigung der Kurve flacht sich bei höheren Geschwindigkeiten ab, was darauf schließen lässt, dass höhere Geschwindigkeiten für einen zu hohen Druckanstieg des Materials vor der Düse führen. Da kein linearer Zusammenhang zwischen Puffergeschwindigkeit beim Schließen und dem Massenfluss besteht, muss, damit ein System in der Lage sein kann über den Druckverlauf den Massenfluss zu kontrollieren, vorher eine Kalibrierung jedes Materials mit der Düse durchgeführt werden. Ansonsten ist eine Voraussage des Massenflusses bei verschiedenen Puffergeschwindigkeiten nicht möglich.

Geeignete Parameter für wirkstofffreie Lipidmatrices

- In einem weiteren Teil dieses Arbeitspaketes wurde die Identifikation geeigneter Prozessparameter für wirkstofffreie Matrices gefordert. Diese genannten Prozessparameter wurden in mehreren Versuchen ermittelt: zuallererst sollte überprüft werden ob eine Extrusion an sich möglich ist, weshalb die Lipidmatrix bei verschiedenen Temperaturen unterhalb ihres Schmelzpunktes extrudiert wurde. Dabei konnte das beste Ergebnis bei einer Materialtemperatur an der Düse von 37 °C erreicht werden. Hier bildet das Material einen konstanten, zu Beginn noch plastisch verformbaren Strang. Es wurde festgestellt, dass im Falle von hochkristallinen Lipiden eine exakte Temperatureinstellung des Extrusionsprozesses notwendig ist, um den Prozess zu kontrollieren. Dennoch konnten über genaue Einstellungen der Testdüse bereits mit der Standardextruderschneckenkonfiguration Extrusionen im Temperaturbereich von 30 - 40 °C durchgeführt werden. Die Standardschneckenkonfiguration der Extruderschnecke enthält zwei Knetzonen, eine davon kurz nach dem Dosierer in Zone 3, die andere kurz vor der Entlüftungsöffnung in Zone 6 (s. Abbildung 7). Schneckendrehzahlen von 10 bis 100 U/min konnten umgesetzt werden.

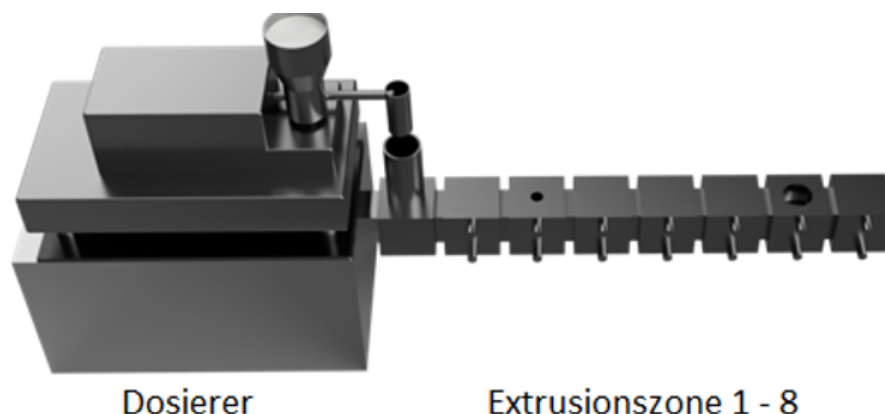


Abbildung 7: Schematischer Aufbau des ZSE 12 Leistritz Extruders mit Three-Tec Dosierer

- Nachdem Extrusionen mit konstantem Temperaturprofil mit der reinen Matrix möglich war, wurde untersucht, inwiefern ein nicht homogenes Temperaturprofil die Extrusion der Lipide beeinflusst. Grund dieser Versuche war es, durch Aufschmelzen der Lipide in den mittleren Zonen des Extruders den Wirkstoff zu lösen und direkt im Prozess in der Matrix einzubetten. Da die Lipide im Gegensatz zu den Polymeren einen schärferen Schmelzpunkt haben und somit eine sehr niedrig viskose Schmelze im Extruder entsteht, tragen die Dichtigkeit des Extruders vor Materialaustritten und der Gegendruck des Drucksystems wesentlich zum Erfolg dieses Versuches bei. Als Versuchsaufbau wurde die Zonen 1 und 2 auf Raumtemperatur beheizt. Die darauffolgenden Zonen 3 bis 5 wurden jeweils auf 130 °C aufgeheizt, um Ritonavir vollständig in der Matrix zu lösen. Zone 6 wurde auf 90 °C eingestellt und Zone 7 und 8 auf 37 °C. Die Düse wurden auf 37 °C gestellt. Die Dosierate betrug 100 g/h die Schneckendrehzahl lag bei 50 U/min. Es wurde eine Schneckenkonfiguration erarbeitet, die die Verweilzeit der Schmelze innerhalb der Zonen 3 - 6 maximieren sollte, damit der Wirkstoff ausreichend in die Matrix eingearbeitet werden kann. Hierfür wurde eine Knetzone bestehend aus jeweils einem 30°, 60° und 90° Element in Zone 3 eingebaut. Darauf folgten abwechselnd Förder- und Distributivelemente, welche die Verweilzeit erhöhen sollten. Zum Abschluss wurde erneut eine Knetzone wie in Zone 3 eingebaut. Um vor der Düse Druck aufzubauen, wurde die Gangsteigung der Schnecken in der letzten Zone verringert. Mit dieser Schneckenkonfiguration war eine Extrusion der wirkstofffreien Matrix möglich.
- **Findung geeigneter Prozessparameter für wirkstoffhaltige Formulierungen**
Wie im Arbeitspaket gefordert wurden die vorher durchgeführten Versuche mit Wirkstoffbeladung durchgeführt. Im Fall der lipidbasierten Arzneiformen wurde der Matrix 10 % Ritonavir zugesetzt. Diese Formulierung wurde wie im Abschnitt vorher beschrieben sowohl bei konstanten Temperaturbedingungen als auch bei nicht konstanten Temperaturbedingungen extrudiert. In beiden Fällen war die Extrusion möglich. Allerdings konnte der kristalline Anteil von Ritonavir durch die Extrusion nicht vollständig amorphisiert werden.
- **Überprüfung der Druckbarkeit der ausgewählten Materialien**
 - Ebenfalls diesem Arbeitspaket war die Überprüfung der 3D-Druckbarkeit der Materialien zugeordnet. Für die Lipide wurde in diesem Fall die Druckbarkeit mittels 3D-Biplotter von Envisiontec überprüft. Hierbei handelt es sich um ein Halbfest-Mikroextrusions Drucker der mit einem Luftdruck basierendem System arbeitet. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden im Folgenden diskutiert.
 - Als Vorbereitung wurden die Komponenten vorher unter Rühren aufgeschmolzen (130 °C/ 10 Minuten) und anschließend in die beheizbare Kartusche des 3D-Druckers eingefüllt. Nach Erreichen der Drucktemperatur (42 °C ohne Zusatz von Imwitor 491 und 47 °C mit Zusatz von Imwitor 491) wurden 30 Minuten abgewartet, um eine gleichmäßige Temperierung des gesamten Materials sicherzustellen.
 - Es wurde bei unterschiedlichen Drücken und Geschwindigkeiten gedruckt, wobei das Verhältnis beider eine entscheidende Rolle spielt. Ein zu hoher Druck bei zu niedriger Geschwindigkeit führt zu vergrößerten Schichten,

welche keine sauberen Druckformen bilden, während eine zu hohe Geschwindigkeit zum Abreißen des Druckstranges führt.

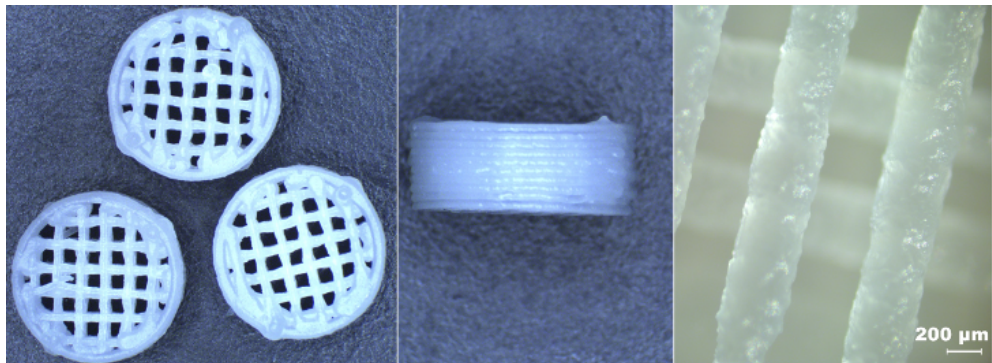


Abbildung 8: gedruckte Arzneiformen mittels EnvisionTec® Bioplotter; Ansicht non oben (links), seitlich (mitte) und mikroskopisch (rechts)

- Das Drucken der Formulierungen war sowohl mit als auch ohne Arzneistoff möglich. Die Strangdicke entspricht in etwa dem Düsendurchmesser (400 µm). Die Schichthftung war sehr gut. Ebenfalls das Drucken von feinen inneren Netzstrukturen stellte sich als umsetzbar heraus. Es konnten unterschiedliche Formen (Ellipse, Zylinder, Quadrat) und unterschiedliche Größen verdruckt werden.
- Die maximal umsetzbare Druckgeschwindigkeit wurde bei 50 mm/s gefunden. Allerdings ist es denkbar, dass weitere Versuche höhere Geschwindigkeiten zulassen. Diese Druckgeschwindigkeit ist deutlich höher als für viele andere Verfahren üblich. Im Zuge dieser Untersuchung war es möglich, eine Tablette in ca. 30 Sekunden zu drucken. Die Optimierung der Geschwindigkeit ist ein essenzieller Schritt für die Wirtschaftlichkeit des 3D-Druckverfahrens. Durch Erhöhung der Dosierrate kann der Durchsatz am Extruder gut gesteuert werden, ein schneller Druckkopf welcher hohe Geschwindigkeiten präzise fahren kann, könnte die Wirtschaftlichkeit deutlich steigern. In diesem Versuch konnte gezeigt werden, dass das Material für hohe Geschwindigkeiten beim 3D-Druck geeignet ist.
- Die Reproduzierbarkeit der Tablettenmassen zwischen verschiedenen Chargen ist in diesem Verfahren jedoch verhältnismäßig gering (s. Abbildung 9). Dies konnte allerdings auch mit anderen Formulierungen auf dem Drucker beobachtet werden und scheint ein gerätetechnisches Problem zu

sein, von dem bei der Extrusion nicht auszugehen ist, solange eine hohe Stabilität des Extrusionsprozesses gewährleistet ist.

■

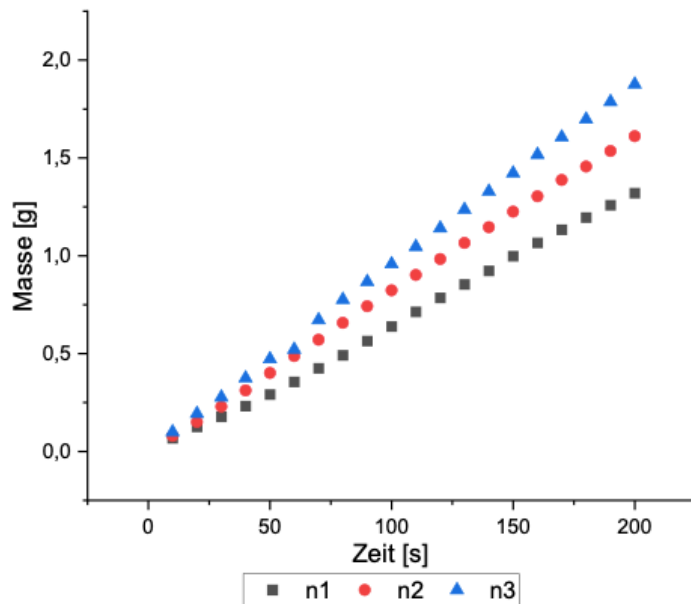


Abbildung 9: Biplotter, ausgestoßene Masse über Zeit bei 1.5 Bar Luftdruck, Variation der Massen nimmt mit laufender Zeit zu

Zusammenfassend lässt sich damit sagen, dass sowohl mit als auch ohne Wirkstoff die Extrusion verschiedener Formulierungen möglich ist.

Arbeitspaket 10 – Charakterisierung der Zwischenprodukte

Analyse der Kristallstruktur

- Die Physikochemischen Eigenschaften der Zwischenprodukte sollten nach Anforderungen des Arbeitspaketes charakterisiert werden. Um einen Überblick über die Kristallstruktur des Wirkstoffs in der Matrix zu erlangen, wurde DSC Analysen durchgeführt. Im Falle der Lipidmischungen wurde ebenfalls Röntgendiffraktometrie angewendet, da die Lipide über eine ausgeprägte Kristallstruktur verfügen und das Signal in der DSC verdeckten. Eine Amorphisierung des Wirkstoffes konnte hier daher nur durch eine geeignete XRD Methode festgestellt werden.
- Abbildung 10 zeigt die Kristallstrukturen der Hilfsstoffe der Lipidformulierungen, sowie die Kristallstruktur von Ritonavir. Zur Analyse der Kristallstruktur von Ritonavir im Gemisch mussten isolierte Ritonavirsignale ausgewählt werden. Die ausgewählten Peaks sind in Abbildung 11 markiert. Durch Röntgenanalysen der Stoffgemische konnte anhand der isolierten Peaks festgestellt werden ob Ritonavir in den einzelnen Formulierungen noch in seiner Kristallstruktur vorliegt oder vollständig in die Matrix eingebettet wurde. Ebenfalls konnte über die Intensität der Peaks abgeschätzt werden, ob die kristalline Menge an Ritonavir reduziert wurde.

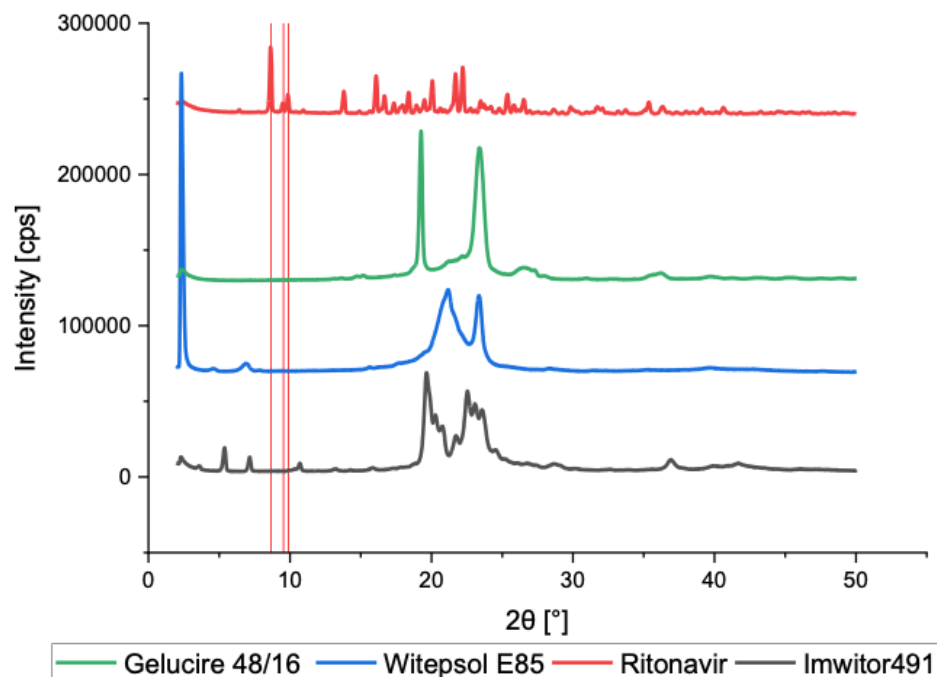


Abbildung 10: XRD Daten der Analysierten Lipidmatrizen und Ritonavir, isolierte Peaks wurden markiert

Experimente zur Haftbarkeit und Druckbild

- Ebenfalls sollte die Haftbarkeit der Zwischenprodukte auf verschiedenen Materialien untersucht werden, um ein geeignetes Material für den Drucktisch zu finden. Dabei wurden die Polymere Eudragit RL und E PO in separaten Prozessen mit die Testdüse auf verschiedenen Förderbandmaterialien gedruckt. Ebenfalls wurde das Lipid Witepsol E85 auf die verschiedenen Fördermaterialien gedruckt. Die Haftung des Materials wurde nach Abkühlung und in heißem Zustand bewertet. Hierdurch war es möglich, geeignete Bandmaterialien zu identifizieren (1E/SW 02 (Silikon) und E2/1 U0/U2 MT (PU). Beide Gurte haben eine FDA-Zulassung). Zudem wurden die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Förderbandproben, wie die maximale Belastungstemperatur oder die Stabilität gegenüber Lösungsmitteln, beachtet. Es wurde herausgefunden das Lipide in der Regel deutlich besser auf den verschiedenen Materialien anhafteten als Polymere. Zusätzlich spielt die Druckgeschwindigkeit eine entscheidende Rolle in der Haftung der Polymere auf dem Förderbandmaterial. Je schneller sich das Förderband bewegt, desto schlechter wird die Haftung des Polymers, was bei zu hohen Geschwindigkeiten zu einem Ablösen und Kleben an der Düse führt.
- Das Druckbild der gedruckten Arzneiformen sollte ebenfalls überprüft werden. Hierfür wurden die einzelnen gedruckten Arzneiformen unter einem Lichtmikroskop betrachtet, wobei vor allem die Gleichmäßigkeit der Strangdicke, die Maße der Arzneiform, sowie das optische Erscheinungsbild bewertet wurden. Das Druckbild spielt eine entscheidende Rolle in der Compliance des Patienten. Druckt der Drucker ungenau, sodass die Maße der Arzneiform nicht mit der Beschaffenheit des Patienten übereinstimmen (z.B. zu große Tablette für ein kleines Kind), kann es dazu kommen, dass Patienten nicht in der Lage sind die Arzneiform wie gewünscht einzunehmen. Schlechte Erscheinungsbilder können

ebenfalls dafür sorgen, dass der Patient sich weigert, weil die gedruckte Darreichungsform für mangelhaft erachtet wird, obwohl sämtliche Qualitätsattribute erfüllt werden.

Gleichförmigkeit der Masse und Gehalt

- Zur Überprüfung der Gleichförmigkeit der Masse wurde eine einfache Analysenwaage verwendet. Der Massenfluss wurde bestimmt, indem, sobald der Extrusionsprozess auf Grund der Druckdaten stabil war, ein tariertes Becherglas für 60 Sekunden unter die Düse gestellt wurde. Nach Ablauf der 60 Sekunden wurde das Becherglas gewogen und der Massenfluss in Gramm pro Stunde errechnet. Dieser Vorgang wurde mehrfach wiederholt um zu überprüfen ob der Massenfluss konstant ist und ob er mit der Dosierrate des Dosierers übereinstimmt. So konnte sichergestellt werden, dass Massenschwankungen nicht auf den Extrusionsprozess sondern auf Fehler im Druckprozess zurückzuführen sind.
- Zur Überprüfung der Gleichförmigkeit des Gehaltes wurden geeignete HPLC-Methoden entwickelt bei denen C-18 Säulen verwendet wurden um eine vollständige Auftrennung der Matrix vom Arzneistoff zu erreichen. Es wurden passend zum Arzneistoff Kalibrierlösungen in den Konzentrationen hergestellt, die aufgrund der Probenaufbereitung und der verwendeten Wirkstoffkonzentration zu erwarten war. Die Kalibrierlösungen wurden bei jedem Lauf der HPLC neu hergestellt und vermessen um die Linearität der Messung zu gewährleisten. Die Erstellung der Kalibriergerade sollte ein R^2 von mindestens 0.999 aufweisen, damit die Messung als linear betrachtet werden konnte.
- Für die Lipidformulierungen war ebenfalls eine Untersuchung der Freisetzung des Wirkstoffes relevant, da zu erwarten war, dass die Lipidmatrix wegen ihrer schlechten Wasserlöslichkeit Einfluss auf das Freisetzungsverhalten des Arzneistoffes nehmen wird. Eine normale Freisetzungsmethode im wässrigen ist für lipidbasierte Arzneiformen allerdings nicht sinnvoll, da Enzyme, sogenannte Lipasen, notwendig sind, welche den Abbau der Fettsäuren einleiten und so für die Liberation des Wirkstoffes sorgen. Eine geeignete Freisetzungsmethode für Lipide konnte daher nicht entwickelt werden. Stattdessen wird hierbei noch an der Entwicklung eines Verdauungsmodells zur Charakterisierung der lipidbasierten Arzneiform gearbeitet. Eine vollständig entwickelte Freisetzungsmethode liefert zwar interessante Informationen über die verwendete Formulierung, jedoch wenig Informationen über den Einfluss des Prozesses selber. Es ist daher anzunehmen, dass die anderen Charakterisierungsmethoden der Zwischenprodukte zum Bewerten des Systemes ausreichen.
- Die Anforderungen des Arbeitspaketes 10 wurden sämtlich erfüllt.

Arbeitspaket 11 - Prozessentwicklung mit dem vollständigen Drucksystem

- In diesem Arbeitspaket sollten die Ergebnisse der vorherigen Arbeitspakete auf das Drucksystem übertragen werden. Auf Grund der bisher nicht realisierten Pufferfunktion während des Drucks konnten die Versuche begrenzt durchgeführt werden

Test des Systems mit Lipidmatrix

- Zur Testung des HME-3D-Drucksystems wurden Versuche mit Hartfett (Witepsol E85) am Extruder in Kombination mit Drucktisch und Pufferdüse durchgeführt. Als Schneckenkonfiguration wurden die schon erwähnte Standardschnecken verwendet. Die Extrusionstemperatur betrug 37 °C und erfolgte wirkstofffrei. Es wurde bei einer Dosierate von 50 g/h gearbeitet, wobei der volumetrische Dosierer des ZSE12 (Brabender MT-S- HYD) verwendet wurde. Bevor mit dem Drucken begonnen werden konnte, wurde über die Druckdaten von Extruder und Düse sichergestellt, dass der Prozess im Gleichgewicht war. Anschließend wurde der Massenfluss gemessen. Wenn dieser konstant war, wurde mit dem Drucken begonnen. Es wurden Zylinderformen mit einem Durchmesser von 20 mm und einer Höhe von 5 mm gedruckt. Das Material haftete erwartungsgemäß gut am Förderband und das Drucken verlief erfolgreich. Durch Optimierung von Geschwindigkeit und Schichtdicke konnten mehrere Arzneiformen hintereinander gedruckt werden, welche zu Beginn noch auf Grund der noch nicht implementierten Pufferfunktion Druckartefakte aufwiesen. Da der Materialfluss nicht durch Pufferung gestoppt werden konnte, wurde auch beim Wechsel der Dosierformen Material extrudiert (s. Abbildung 11).



Abbildung 11: Gedruckte Arzneiformen mittels HME-3D-System, 2 cm Durchmesser, ohne Puffersystem

Der Versuch wurde nach Verbindung zwischen Puffersystem und Drucktisch wiederholt, wodurch zumindest eine Pufferung zwischen dem Druck von einzelnen Arzneiformen möglich wurde. Dadurch konnte unerwünschter Materialaustritt verhindert werden. Auf Grund der mangelnden Zeit durch Verzögerungen in der Fertigstellung des Drucksystems konnte das System nur mit reinem Lipid und nicht mit der vorher beschriebenen Formulierung getestet werden. Allerdings sind diese Versuche nach Projektende geplant.

Test des Systems mit Polymermatrix

- Zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Systems mit Polymeren wurde ein Gemisch aus Soluplus® (80 % w/w) und Polyethylenglykol 3350 S (20 % w/w) verwendet. Die Extrusionstemperatur betrug 120 °C und erfolgte wirkstofffrei. Es wurde bei einer Dosierate von 25 g/h gearbeitet, wobei wieder der Dosierer des ZSE12 (Brabender MT-S- HYD) verwendet wurde. Beim Druck wurden zylinderförmige Arzneiformen mit einem Durchmesser von 15 und 10 mm realisiert. Die Höhe betrug 4 mm. Ein gutes Druckbild wurde bei einer Schichtdicke von 0.6 mm erhalten (s. Abbildung 12). Die Druckgeschwindigkeit betrug 16 mm/s. Sehr auffällig war, dass trotz Pufferung zwischen den einzelnen Tabletten Fäden von Arzneiform zu Arzneiform gezogen wurden. Die Abtrennung des Materials

funktionierte im Fall der Lipide sauberer. Das Druckbild der Polymertabletten ist verglichen mit den Lipidarzneiformen deutlich gleichmäßiger.



Abbildung 12: Gedruckte Arzneiformen mittels HME-3D-System, 15 mm Durchmesser, Seitenansicht

Einfluss der Größe und Geometrie der Arzneiform auf Druckbild und Reproduzierbarkeit der Masse:

In diesem Versuchsteil wurde untersucht, wie hoch die Schwankungen der Masse zwischen verschiedenen Geometrien unterschiedlicher Größe ist. Hierfür wurden insgesamt vier Geometrien verwendet: Quadrat 1 cm Kantenlänge, Quadrat 2 cm Kantenlänge, Zylinder 1 cm Durchmesser und Zylinder 2 cm Durchmesser. Die Schichthöhe wurde jeweils auf 0,7 mm gesetzt und es wurden bei jeder Geometrie 5 Schichten übereinander gedruckt. Verwendet wurde eine Düse mit einem Durchmesser von 0,7 mm. Die Ergebnisse hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der Masse zeigen eine deutlich bessere Reproduzierbarkeit für die größeren Arzneiformen, was durch die geringeren relativen Standardabweichungen dieser deutlich wird. So weisen die 20 mm Zylinder eine Masse von 1,45 +/- 0.02 g und die 10 mm Zylinder eine Masse von 0.26 +/- 0.20 g auf, während 20 x 20 mm Quadrate eine Masse 1,52 +/- 0.04 und 10 x 10 mm Quadrate eine Masse von 0.38 +/- 0.04 haben (s. Abbildung 13). Insgesamt ist eine Tendenz zu erkennen, nach der die Zylinderformen eine kleinere Standardabweichung zeigen als die vergleichbaren Quadrate. Die ist damit zu erklären, dass der Drucktisch während des Druckvorgangs eines Zylinders mit gleichmäßiger Geschwindigkeit verfährt, während bei einem Quader in jeder Ecke abgebremst werden muss. Da das Puffersystem ausschließlich zwischen den Arzneiformen und nicht im Druckprozess selber funktioniert und dadurch der Massenfluss bei schwankenden Druckgeschwindigkeiten konstant bleibt, kommt es zu den größeren Massenschwankungen der Quadrate.

Hinsichtlich des Druckbildes der Arzneiformen konnte festgestellt werden, dass sich das Druckbild bei größeren Arzneiformen verbessert. Ebenfalls die Anhaftung der verschiedenen gedruckten Schichten funktionierte bei großen Arzneiformen besser (s. Abbildung 14).

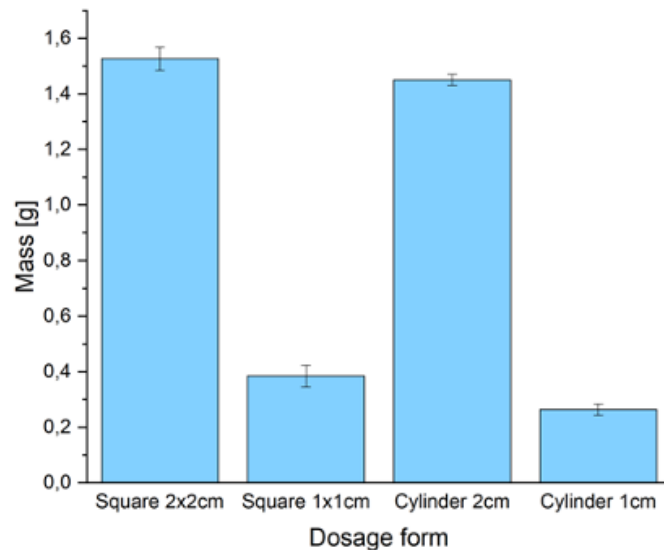


Abbildung 13: Massenkonstanz von gedruckten Arzneiformen unterschiedlicher Geometrie und Größe

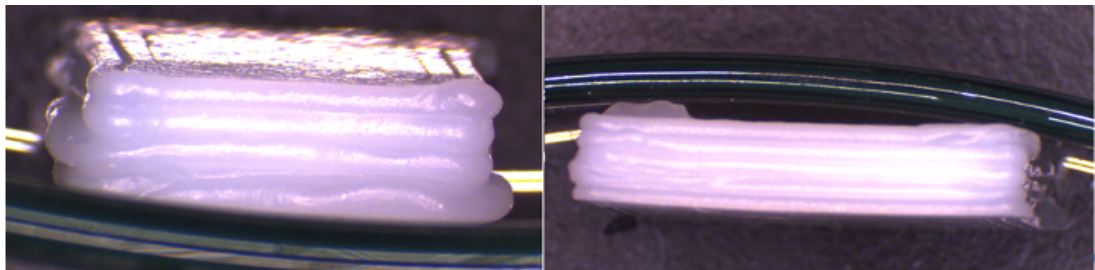


Abbildung 14: Gedruckte, lipidbasierte Arzneiformen, Links: Quadrat 1x1 cm, Rechts: Quadrat 2x2 cm

- Zusammengefasst wurde festgestellt, dass sowohl das Druckbild als auch die Massenkonstanz besser werden, je größer die Arzneiform ist. Allerdings können große Arzneiformen von den Patienten nicht gut geschluckt werden, weshalb sie sich zur oralen Gabe nicht eignen. Ein Kompromiss könnten oblonge Arzneiformen sein, die bisher aber noch nicht getestet wurden.

Einfluss des Massenflusses des Extrusionsprozesses auf das Druckbild

Es wurden Quadrate mit 2 cm Kantenlänge bei einer Dosierate von 50 g/h und 25 g/h gedruckt. Die Druckgeschwindigkeiten wurden den Dosieraten angepasst, so dass das jeweils bestmögliche Druckbild erreicht wurde. Allgemein wurde festgestellt, dass das Druckbild mit langsameren Dosieraten und Druckgeschwindigkeiten präziser wird.

- Das Arbeitspaket 11 konnte auf Grund der fehlenden Pufferfunktion und der verspäteten Fertigstellung des Systems nicht vollständig erfüllt werden. Statt der vorher entwickelten Formulierungen wurden nur Reinmaterialien ohne Wirkstoff gedruckt. Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass auch ein Druck mit den fertigen Formulierungen mit Anpassung der Prozessparameter möglich ist. Ebenfalls wurden aufgrund des zeitlichen Versatzes im Projekt keine Analysen mittels μ -CT durchgeführt.

Arbeitspaket 12 - Charakterisierung der Darreichungsformen

Da auf Grund des Zeitmangels zu Ende des Projektes aufgrund von Verzögerungen in der Herstellung des Drucksystems keine Arzneiformen mit Wirkstoff gedruckt wurden, konnte keine Analyse der Wirkstoffkristallinität in den gefertigten Arzneiformen erfolgen. Die Gleichförmigkeit der Masse wurde bereits im Arbeitspaket 11 im Zusammenhang mit dem Druck unterschiedlicher Arzneiformen beschrieben. Eine Gehaltsbestimmung wurde nicht durchgeführt, da die gedruckten Formen keinen Arzneistoff enthielten.

- Aufgrund von Verzögerungen in der Fertigstellung des Systems konnte die Charakterisierung der Arzneiformen ausschließlich hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Masse erfolgen. Eine genauere Analyse hinsichtlich Gleichförmigkeit des Gehalts, Amorphizität und gegebenenfalls auch Freisetzung soll nach Projektende fortgeführt werden.

Arbeitspaket 13 - Veröffentlichung der Ergebnisse

- Dieses Arbeitspaket wurde im Antrag ursprünglich fälschlicherweise als Arbeitspaket 12 aufgeführt.
- Ergebnisse der Arbeit wurden auf dem PBP World Meeting 2022 in Rotterdam als Posterpräsentationen unter den Titeln: „Towards a single-step production of solid lipid based formulations by hot-melt extrusion“ und „Sums of Amplitude Analysis in Frequency Domain of Bulk Solid Dosing Processes“ einem Fachpublikum vorgestellt. Eine wissenschaftliche Publikation von Teilen der Ergebnisse wurde in der Fachzeitschrift „Powder Technology“ unter dem Titel: „Sums of amplitudes analysis – a new non-parametric classification method for time series deviation evaluation in pharmaceutical processes“ eingereicht.

Die Anforderung des Arbeitspaketes 13, die Veröffentlichung der Ergebnisse ist bereits zu einem Teil erfolgt. Weitere Publikationen im Rahmen des Projektes sind ausstehend und werden nach Beendigung des Projektes publiziert.

2 Angaben zu den aus der Zuwendung finanzierten Ausgaben (Forschungseinrichtung 1- HHU Düsseldorf)

- wissenschaftlich-technisches Personal (Einzelansatz A.1 des Finanzierungsplans)
 - 29,51 PM
- Geräte (Einzelansatz B des Finanzierungsplans)
 - Flachbodendosiergerät ThreeTec ZD 5 FB-C-1M-DN50

3 Gegenüberstellung der durchgeführten Arbeiten und des Ergebnisses mit den Zielen (Forschungseinrichtung 2 – TH Köln)

Arbeitspaket 1 – Erstellung der Anforderungsliste

- **d. Material und Prozessanforderungen**

Die Erstellung der Anforderungsliste erfolgte unter Berücksichtigung der Richtlinien zum Einsatz der Maschine in der pharmazeutischen Industrie. Dabei wurde vornehmlich die folgende Richtlinie berücksichtigt: GMP (Good Manufacturing Practice), AMWHV (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung), EHEDG (European

Hygenic Engineering & Design Group) und DIN EN ISO 14159 (Hygieneanforderungen an die Gestaltung von Maschinen).

Dadurch wurde die Festlegung der medizinisch notwendigen Rahmenbedingungen für die Konstruktion des Drucksystems geschaffen und grundlegende gestalterische Anforderungen festgelegt.

Die Anforderungen an die mechanischen Bauteile und die Materialien wurden in einer umfangreichen Anforderungsliste festgehalten. Die Prozessparameter an die Kinematik und die Geometrie des Drucksystems wurden definiert und die Anforderungen an eine GMP gerechte Konstruktion wurden festgelegt.

Zu einer besseren Übersichtlichkeit wurden die Anforderungen in die folgenden Kategorien aufgeteilt: Geometrie, Kinematik, Kräfte, Energie, Stoff, hygienische Konstruktion, Sicherheit, Ergonomie, Signal, Fertigung, Montage, Gebrauch, Instandhaltung, Elektrik, Kosten, Termin und Transport. Diese Kategorien wurden mit Anforderungen gefüllt, die bspw. der Maschinenrichtlinie, der EHEDG oder den projektspezifischen Rahmenbedingungen entsprachen. Tabelle 1 zeigt einen Ausschnitt der Anforderungsliste im Bereich der hygienegerechten Konstruktion.

Tabelle 1: Auszug der Anforderungsliste zur hygienegerechten Konstruktion

Anforderungsliste		Stand	16.01.23					
Anforderungsliste		Dokumentnr.	Anf1					
HME 3D		Bearbeiter						
Erklärung: m = must; w = want; n = nice to have		Seite	1 von 5					
Nr.	letzte Änderung	m/w/n	Anforderungen	min	soil	max/ideal	Einheit	Quelle
hygienische Konstruktion								
1	21.08.19		Allgemein					
2	27.08.19	m	Anlagen für aseptische Prozesse müssen undurchlässig für Mikroorganismen sein					EHEDG Doc. 8
3	27.08.19	m	Vermeidung von Totzonen, Spalten und Rissen					EHEDG Doc. 8
4	21.08.19	m	Konstruktionswerkstoffe müssen:					EHEDG Doc. 8
5	27.08.19	m	Inert gegenüber dem Produkt sein (inert = nicht beteiligend an chemischen Vorgängen)					EHEDG Doc. 8
6	27.08.19	m	Inert gegenüber Reinigungs- und Desinfektionsmitteln					EHEDG Doc. 8
7	21.08.19	m	korrosionsbeständig					EHEDG Doc. 8
8	27.08.19	m	ungiftig					EHEDG Doc. 8
9	27.08.19	m	mechanisch stabil					EHEDG Doc. 8
10	21.08.19	m	nicht haftend					EHEDG Doc. 8
11	27.08.19	m	Eindringen von Schädlingen unterbinden (Insekten oder Vögel) bei nicht vollständig geschlossenen Gehäusen					EHEDG Doc. 8
12	27.08.19	m	Vermeidung einer Kontamination durch:					EHEDG Doc. 8
13	27.08.19	m	Reinigungschemikalien					EHEDG Doc. 8
14	27.08.19	m	Schmiermittel					EHEDG Doc. 8
15	27.08.19	m	Signalübertragungsfähigkeiten					EHEDG Doc. 8
16	27.08.19	m	thermischen Heiz- und Kühlflüssigkeiten					EHEDG Doc. 8
17	21.08.19	m	alle horizontalen Flächen geneigt, weg vom Hauptproduktbereich	3°				EHEDG Doc. 8
18	21.08.19	m	Kontaktflächen zerlegbar und reingbar sein		erfüllt?			*
19	22.08.19	m	Innenwinkel	91	135			Hausp
20	27.08.19	m	Innenwinkel von 135° oder kleiner müssen einen Mindestradius von 3mm aufweisen		erfüllt?			EHEDG Doc. 8
21	22.08.19	m	Horizontale Flächen vermeiden (Neigung)	3		> 3		
22	07.01.20	w	selbständiges Ablauf der gesamten Anlage					
23	28.10.19	m	Innenradien im Produktbereich	3	6	> 6	mm	EHEDG Doc. 8
24	27.08.19	m	Toxine sind nicht akzeptabel					EHEDG Doc. 8
25	27.08.19	m	Isoliermaterial darf bei Kontakt mit Edelstahl kein Chlor enthalten, da Lochfraß					EHEDG Doc. 8
26	27.08.19	m	keine direkten Metall-Metall Verbindungen, außer Schweißen					EHEDG Doc. 8
27	28.10.19	m	Querrillen möglichst flach ausführen (offenliegende Nuten...)	tsb				

Arbeitspaket 2 - Technische Systemanalyse von Druckkopf und Drucktisch, Aufbau einer Testdüse für Vorversuche

Mit der Erstellung der Anforderungsliste erfolgte eine technische Systemanalyse des gewünschten Zielprozesses. Dabei wurden die Schnittstellen definiert sowie ein realistischer Durchsatz rechnerisch ermittelt. Ebenso wurden die Zieltemperaturen auf Basis des ZSE 12 Extruders sowie der einzusetzenden Materialien festgelegt.

- Auslegung von Druckauflösung:
Auswahl und Festlegung verschiedenerer Düsendurchmesser (0,25 mm; 0,4 mm; 0,6 mm; 0,8 mm) für weitere Untersuchungen des Extrudats aus der Testdüse.
- Auslegung Druckgeschwindigkeit:
Da die Druckgeschwindigkeit vom verwendeten Düsendurchmesser abhängig ist, wurde ein Berechnungsmodell erstellt, welches zur Bestimmung der Fließgeschwindigkeit mit variablen Düsendurchmesser genutzt werden kann. Ausgehend von der Fließgeschwindigkeit wird anschließend die benötigte Druckgeschwindigkeit ermittelt.

- Auslegung der maximalen Temperatur im Druckkopf:
Begrenzung der maximalen Systemtemperatur auf 200 °C. Diese Temperatur musste festgelegt werden, damit die Auslegung der Bauteile und Werkstoffe erfolgen konnte.
- Festlegung der Prozesstemperatur:
Basierend auf ersten Untersuchungsergebnissen der Universität Düsseldorf zur Schmelzviskosität und Verarbeitbarkeit wurde die Prozesstemperatur für aPMMA/Sterinsäure-Mischung auf 110 °C festgelegt. Zusätzlich wurden für diese Prozesstemperatur erste thermische Simulationen durchgeführt. Weitere Simulationen zu unterschiedlichen Temperaturen und Materialien werden im Laufe der Projektzeit durchgeführt. Das System soll am Ende der Projektlaufzeit für einen Temperaturbereich von 35 °C bis 250 °C ausgelegt werden.
- Festlegung der Extrudiergeschwindigkeit:
Initial wurde die Extrudiergeschwindigkeit auf 50 g/h minimal festgelegt. Nach Versuchen mit der Testdüse konnte die Geschwindigkeit angepasst werden, da die Systemgrenzen durch die Versuche mit der Testdüse bekannt wurden und während des Projekts eine bessere Einschätzung der Systemgrenzen möglich war. Unter bestimmten Materialvoraussetzungen konnte mit einer schnelleren Extrudiergeschwindigkeit gearbeitet werden.
- Für eine erste Abschätzung der Machbarkeit wurde eine Testdüse entwickelt und an der HHU am ZSE 12 getestet (siehe Arbeitspaket 4). Aufbau des Testdüsenmodells zur Simulation der kritischen Prozessstellen und zum späteren Abgleich der Simulationsdaten mit den realen Messwerten der Testdüse. Hintergrund für den Einsatz der Testdüse ist, dass erste Messwerte aus realen Prozessen zum Abgleich mit Simulationsparameter dienen können. Zusätzlich konnte die HHU erste Versuche mit der Testdüse durchführen und Rückschlüsse auf die Auswirkung der Qualität des Extrudat geschlossen werden. Die gewonnenen Erkenntnisse fließen in die CFD-Simulation ein (siehe Arbeitspaket 3).

Arbeitspaket 3 - CFD-Simulation der Elemente des Teilsystems Druckkopf und Auswertung der Ergebnisse

In diesem Arbeitspaket wurde zuerst die Testdüse durch eine Simulation überprüft und im Anschluss auch die Komponenten für die Pufferdüse (Druckkopf). Die Konstruktion und die Simulation der Teilsysteme sind parallel verlaufen.

- **Testdüse**
Das Modell wurde durch eine thermische Strukturanalyse und zur ersten groben Auslegung der Heizkomponenten und einer gleichmäßigen Temperaturverteilung optimiert. Die Einhaltung der Zielparameter aus der Anforderungsanalyse wurden durch die thermische Analyse überprüft. Die Anforderung besagt, dass der Temperaturunterschied über die gesamte Düse nicht größer als $\pm 0,5$ °C ist. Durch die Temperaturanalyse konnte ich Position, Anordnung und Anzahl der Heizpatronen ermittelt werden. Zusätzlich konnte ermittelt werden, wie sich der Einbau der Prozessmesssensorik auf die Temperatur in der Schmelze auswirkt. Die folgende Abbildung 15 zeigt das finale Modell der Thermischen Simulation der Testdüse, sodass der innere Schmelzekanal eine gleichmäßige, homogene Temperatur aufweist.

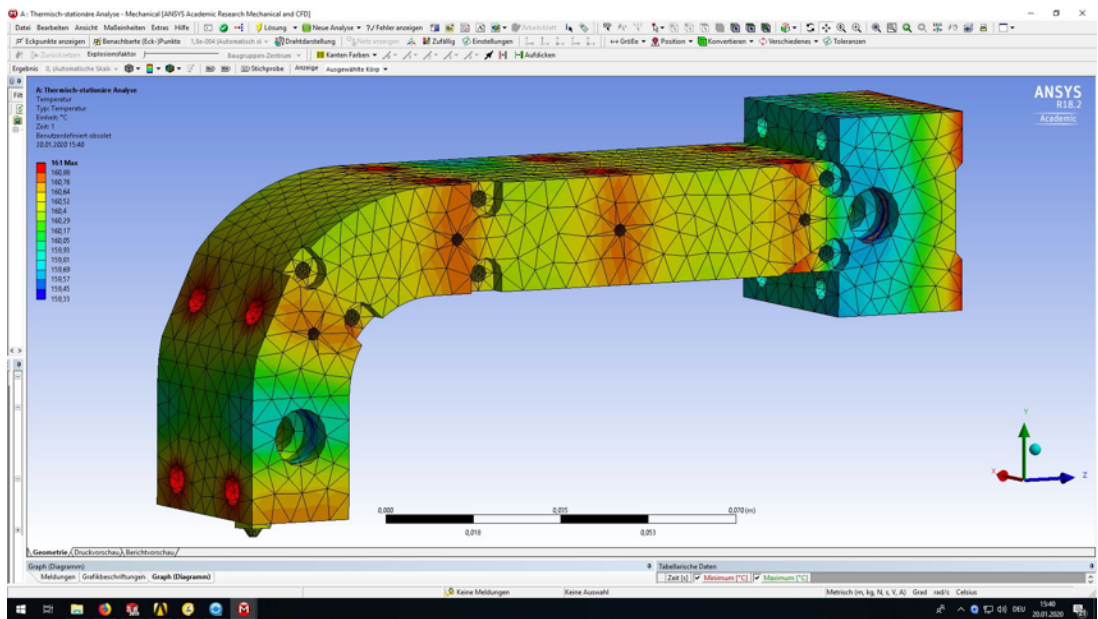


Abbildung 15: Thermische Analyse der Testdüse

▪ **Simulation des Testdüseninnendrucks und Versuchvalidierung**

Um den Druck der Schmelze im inneren der Testdüse zu ermitteln, wurde ein CFD-Modells der Testdüse aufgebaut. Dabei wurden vorab Viskositätsdaten der Polymermischung aus Eudragit RL + 20 % Sterinsäure von der HHU aufgenommen, welche für die Simulation verwendet werden konnten. Die Simulation zeigt, dass der Druck in der Testdüse auf bis zu 15,5 bar ansteigen kann (siehe Abbildung 16). Welche Auswirkungen dies auf den Extrusions-/ Druckprozess mit der Testdüse hat, musste in Versuchen nachgewiesen werden.

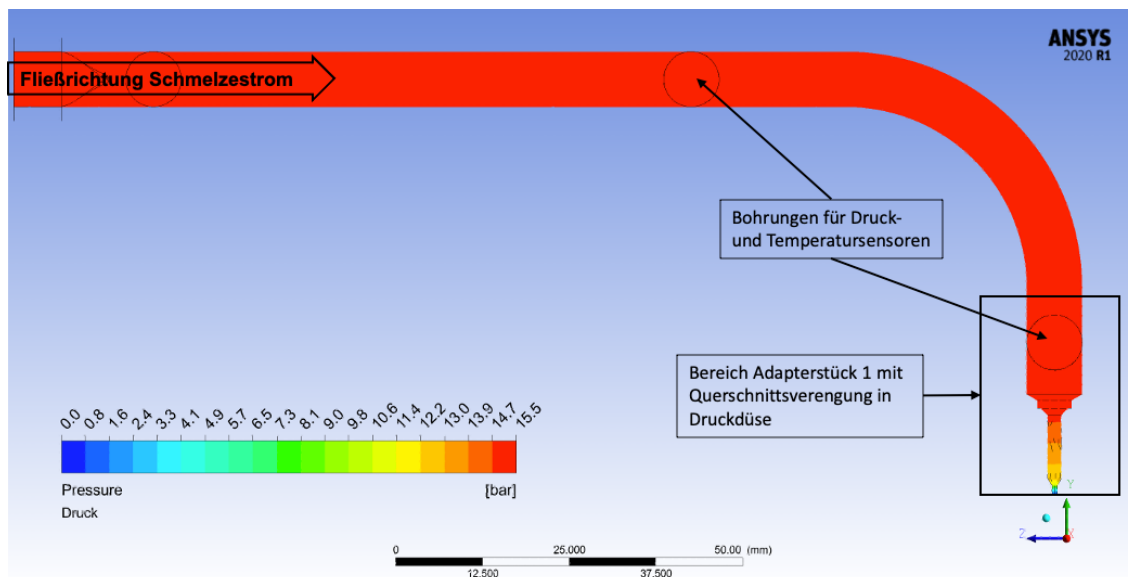


Abbildung 16: Drucksimulation der Testdüse mit Adapterstück 1

Die Versuche an der HHU haben gezeigt, dass der Druck im Inneren der Testdüse ab 15 bar problematisch für den Prozess ist, da Schmelze aus den seitlichen Spalten des Barrels am Extruder austritt und der Prozess demnach abgebrochen werden muss.

Mittels der Simulation konnte im Bereich des Adapterstücks und der Einschraubdüse eine Problemstelle identifiziert werden (siehe nächste Abschnitt).

Konstruktion des Adapterstücks für die Testdüse

Um den hohen Druck in der Düse zu reduzieren, wurde ein alternatives Adapterstück für den vorderen Teil der Testdüse konstruiert, simuliert und gefertigt. Durch eine angepasste Konstruktion konnte die Länge mit verjüngtem Querschnitt reduziert werden und weiterhin die Geometrie strömungsoptimiert gestaltet werden. In Abbildung 17 ist ein Vergleich der Innengeometrie von vorher und nachher zu sehen. Der Düsenlauf wurde strömungsoptimiert gestaltet, die Düsenzuführung wurde um 1,5 mm und der Düsenaustritt um 0,5 mm gekürzt.

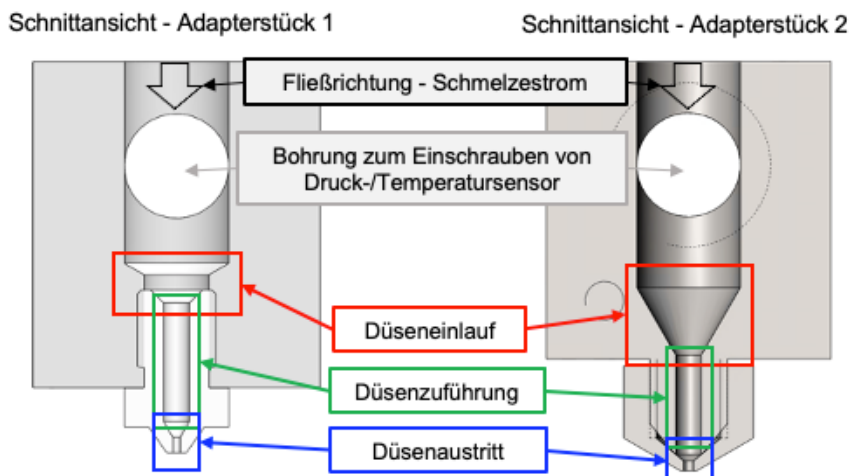


Abbildung 17: Vergleich der Konstruktion von Adapterstück 1(links) zu Adapterstück2 (rechts)

Die CFD-Simulationen haben gezeigt, dass der Druck im Prozess durch diese Anpassung an der Druckdüse um fast 50% (von 15,5 bar auf 8,4 bar) gesenkt werden kann (s. Abbildung 18)

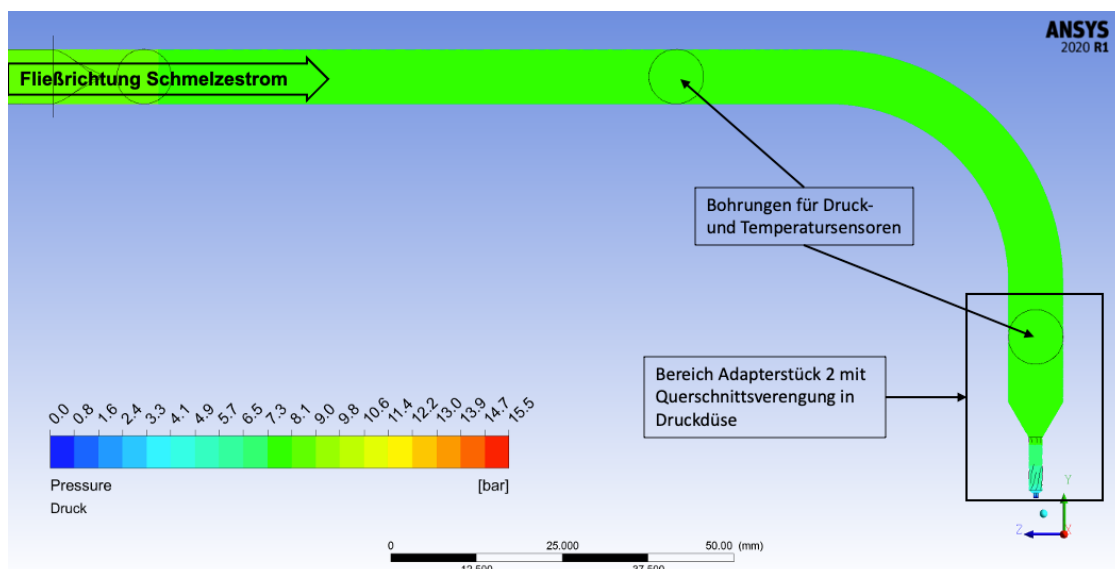


Abbildung 18: Drucksimulation der Testdüse mit Adapterstück 2

Extrusionsversuche der HHU bestätigten diese Ergebnisse. Der Druck steigt weniger an und es kam zu keinem Prozessausfall durch einen starken Druckanstieg.

▪ **Erstellung der CFD-Simulationsmodelle der Pufferkonzepte:**

Um ein geeignetes Pufferkonzept auszuwählen, wurden verschiedene Konzepte auf das Fließverhalten des Materials untersucht.

Dafür wurden CFD-Simulationen für verschiedene Rohrpufferkonzepte durchgeführt. Dabei wurden Problemstellen durch Totzonen (d.h. Bereiche in denen die Fließgeschwindigkeit nahe 0 mm/s ist) identifiziert. Diese treten bei Durchmessererweiterung in den Randbereichen auf (s. Abbildung 19, blaue Bereiche (D))

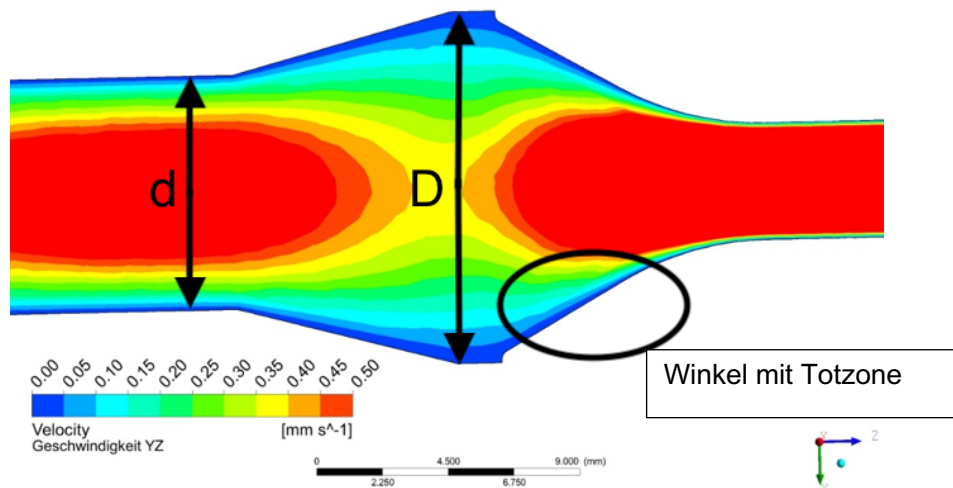


Abbildung 19: CFD-Simulation des Rohrkonzepts (Puffer geschlossen), Problemstellen am Winkel markiert

▪ **Erstellung der Simulationsmodelle zur thermischen Analyse der Pufferkonzepte**

Neben CFD-Simulationen wurden zusätzlich auch thermische Simulationen zur Überprüfung der Temperaturanforderungen im Schmelzkanal sowie für die technische Auslegung der Pufferkomponenten durchgeführt (s. Abbildung 21)

Dafür wurde zuerst die thermische Analyse des Rohrpufferkonzepts für verschiedene Ausführungen durchgeführt und Problemstellen identifiziert. Abbildung 20 zeigt die Temperatur im Material. Ersichtlich ein hohen Temperaturgradient (ca. 24 °C) im Bereich des Puffers. Hier entstand der Temperaturunterschied durch die einseitige Beheizung des Modells und den Wärmeverlust durch die eingebauten Sensoren (Konvektion an den Oberflächen).

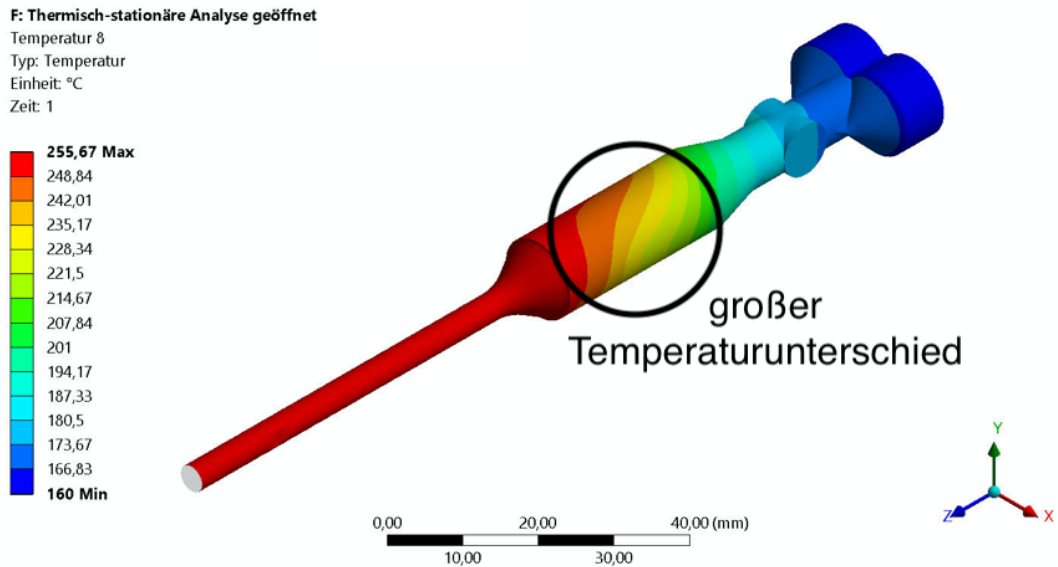


Abbildung 20: Thermische Analyse des Rohrkonzepts

Diese Ergebnisse konnten genutzt werden, um das finale Rohrpufferkonzept auszu-
 arbeiten und die Position und Anzahl der Heizelemente zu bestimmen. Weiterhin
 musste sichergestellt werden, dass die Antriebskomponenten nicht die maximale Be-
 triebstemperatur überschreiten. Auf Abbildung 21 ist zu erkennen, dass die Antriebs-
 einheit durch die thermische Isolation weit geringeren Temperaturen ausgesetzt ist als
 die Pufferdüse. Weiterhin konnte durch die Simulation die maximal mögliche Betriebs-
 temperatur festgelegt werden. Sollte bei mehr als 184 °C extrudiert werden, müsste
 bspw. ein Motor in den Puffer eingebaut werden, welcher auch bei besonders hohen
 Temperaturen verwendet werden kann. Die Heizpatronen wurden in der Pufferdüse
 so angeordnet, dass die Düsentemperatur homogen ist und im gesamten Schmelze-
 kanal die Temperaturabweichung $< \pm 0,5 \text{ °C}$ ist.

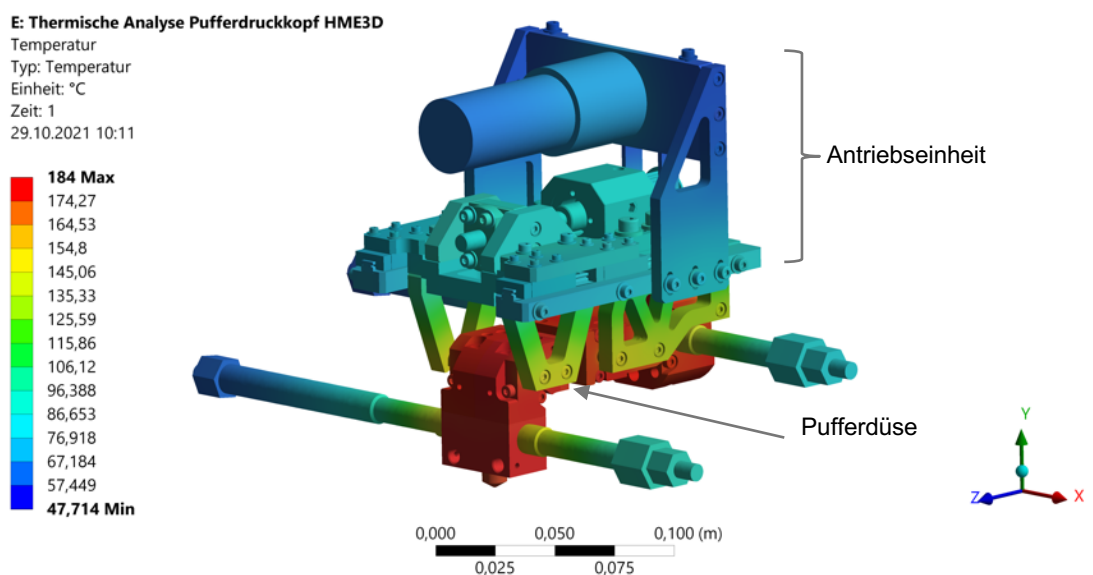


Abbildung 21: Thermische Analyse des HME3D Pufferdruckkopfs

Arbeitspaket 4 - Fertigstellung Teilsysteme Druckkopf und Drucktisch

- **Achssystem**

- **Auswahl des Förderbands (Y-Achse)**

Im klassischen 3D-Druck werden die gedruckten Erzeugnisse auf einen Drucktisch gedruckt, von welchem die Erzeugnisse nach dem Druckprozess entnommen werden.

Da es sich bei dem extrusionsgesteuerten Druckprozess, um einen kontinuierlich laufenden Prozess handelt, ist dieses Szenario schwer umsetzbar und die Entnahme der gedruckten Darreichungsformen würde sich während des laufenden Prozesses als sehr schwierig gestalten. Damit die fertiggestellten Tabletten trotzdem während des Prozesses entnommen werden können, wird ein Kleinförderband verbaut, welches die Tabletten Schritt für Schritt von der Druckdüse wegführt und in einen Behälter fördert. Gleichzeitig wird das Förderband zur Realisierung der Linearbewegung in Y-Richtung eingesetzt.

Um sowohl die Oberflächenhaftung während des Druckprozesses, als auch die Ablösung vom Gurt des Förderbands durch die Umlenkung des Bandes garantieren zu können, wurden Druckversuche mit Bandproben durchgeführt. Auf diese Weise konnte das optimale Gurtmaterial ausgewählt werden, was zur Auswahl von zwei Gurtmaterialien zu testzwecken geführt hat. Dies ist zum einen 1E/ SW 02 (Silikon) und zum anderen E2/1 U0/U2 MT (PU). Beide Gurte besitzen eine FDA-Zulassung. Die folgende Abbildung 22 zeigt den Versuchsaufbau zur Haftungsüberprüfung der Polymerschmelze an den Gurtproben.



Abbildung 22: Versuche zur Haftung der Polymerschmelze an den Gurtproben

Ausgewählt wurde das Kleinförderband BK-20-40-1-250-20 der Firma Vetter Kleinförderbänder GmbH mit einem Servomotor der Firma Dr. Fritz Faulhaber GmbH (siehe Abbildung 23).

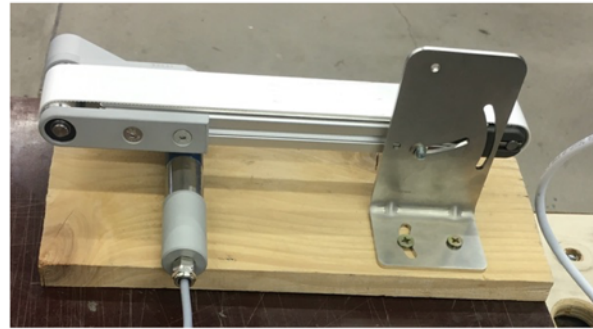
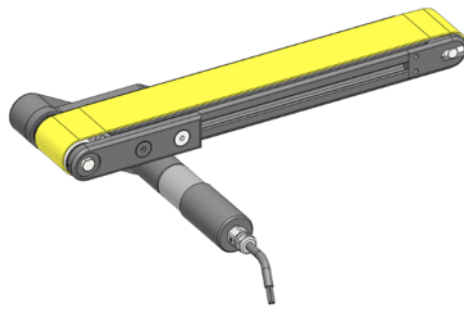


Abbildung 23: Kleinförderband als Drucktisch (links: Konstruktionsmodell, rechts: geliefertes Band im Teststand an der TH-Köln)

Zur Ermittlung der Regelparameter für den Motor wurde das Förderband an der TH Köln in einem Versuchstand integriert. Dabei zeigt sich, dass trotz optimierter Motorregelung die hohe geforderte Positioniergenauigkeit, welche essenziell für die Qualität der Tablette ist, nicht erreicht wurde. Durch die enge Zusammenarbeit mit Motor- und Förderbandhersteller konnten die verwendeten Kabel als Fehlerursache identifiziert werden. Durch das Nachrüsten geschirmter Kabel war es schlussendlich möglich die geforderten Positioniergenauigkeiten zu erreichen.

Auswahl der Linearachsen (X- und Z-Achse)

Die Umsetzung der X- und Z-Bewegung des Drucktischs erfolgt über Linearachsen. Während der Projektlaufzeit wurden verschiedene Hersteller zu den benötigten mechanischen und baulichen Anforderungen angefragt. Die Auswahl der Hersteller erfolgte durch eine Anforderungsliste an die Mechanik und Kinematik des Drucktischs, welche basierend auf den allgemeinen Anforderungen aus Arbeitspaket 1 aufgebaut wurde.

Ausgewählt wurden zwei Achsen der Firma Schneeberger GmbH (s. Abbildung 24).

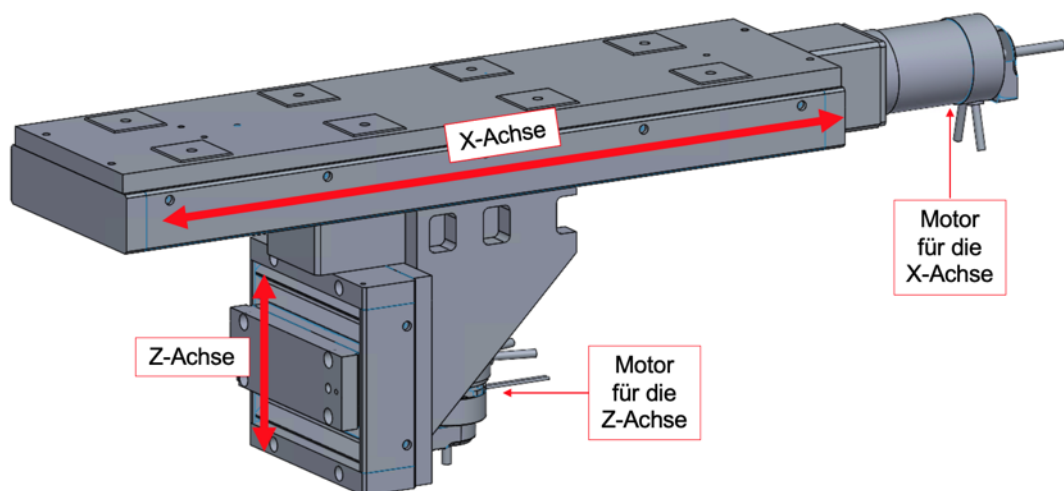


Abbildung 24: Konstruktion vom Achssystem der Firma Schneeberger GmbH

Die gesamte Auswahl der Achsen fand während der Corona Pandemie statt, einige Termine mussten mit großen Abständen zueinander geplant werden, da viele Lieferanten ab März 2020 in die Kurzarbeit gegangen waren.

Nicht nur bei der Auswahl, sondern auch die Lieferung der Achsen gab es verschiedene Verzögerungen, da auch die Lieferung von Fertigungszukaufteilen bei dem Lieferanten sich immer weiter verzögert hat.

- **Drucktisch**

Die hohen mechanischen Anforderungen wie Positioniergenauigkeit und Verfahrensgeschwindigkeit bedingen eine stabile Aufnahme der Kinematikelemente, um beim Prozess eintretende Kräfte aufzunehmen. Dabei wurde die Konstruktion und Auslegung dieser zusätzlich durch den geringen zu Verfügung stehenden Bauraum zwischen Überlaufwanne des Extruders und dem Druckkopf erschwert.

Zunächst sollte das Achssystem auf der Überlaufwanne des Extruders platziert werden, dies wurde nach mehreren iterativen Konstruktionsdurchläufen verworfen und ein mobiles Gestell zur Platzierung vor dem Schmelzextruder entwickelt.

In Abbildung 25 ist das Gestell dargestellt. Das Achssystem ist in diesem Gestell hängend und staubgeschützt gelagert. Zusätzlich kann bei Nichtverwendung eine Schutzplatte im Eingriffsbereich eingeschoben werden, um das Achssystem komplett vor äußeren Einflüssen zu kapseln. Weiterhin kann das Gestell durch Hebe-/Lenkrollen bei nicht Verwendung verfahren werden. Die Auslegung der Gestellelemente erfolgte mittels FEM-Simulation. Dabei wurde nachgewiesen, dass die Konstruktion genügend steif ausgelegt ist um die auftretenden Kräfte zu kompensieren. Zusätzlich wurde das Gestell so konstruiert, dass Schwingungen des Gestells in Folge Prozesskräfte vermieden werden und somit die Positioniergenauigkeit für den Druck einer Tablettengeometrie gewährleistet ist.

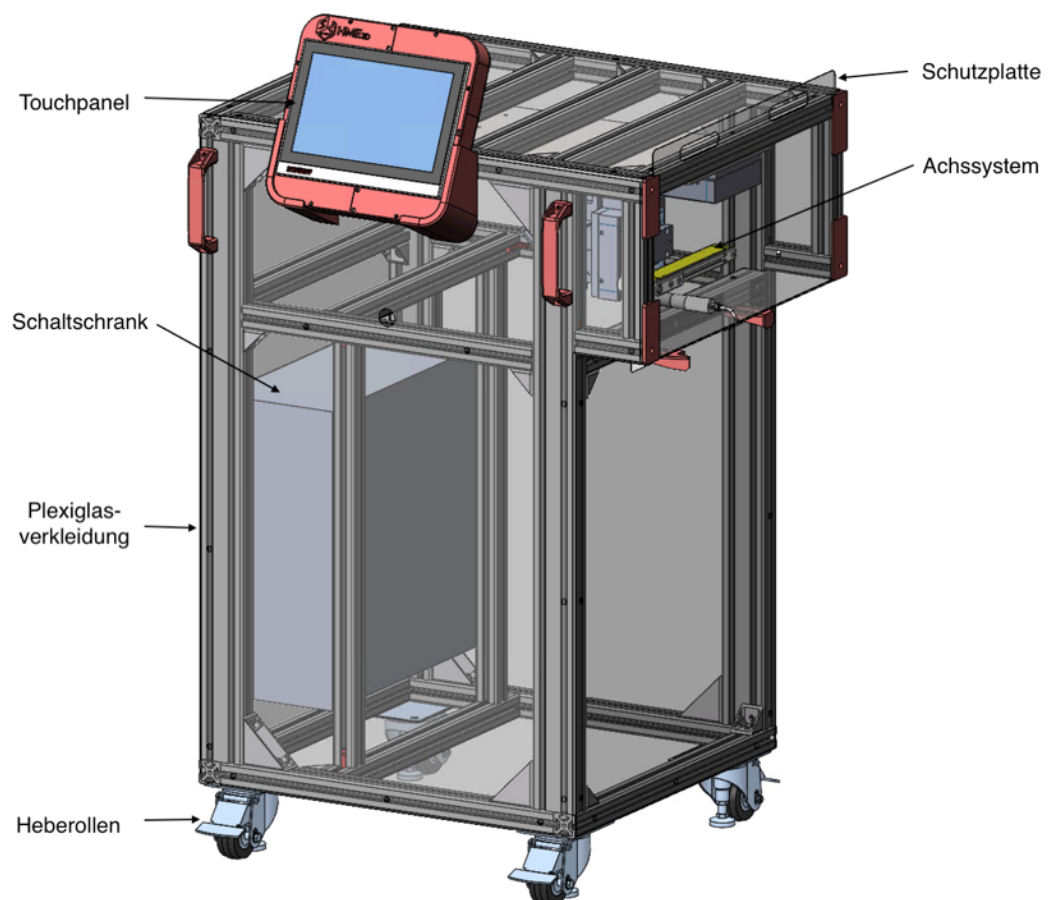


Abbildung 25: Gesamtaufbau von Drucktisch (Druckgestell) und Achssystem

Weiterhin wurde der Schaltschrank, alle elektronischen und mechanischen Bauteile und Komponenten im Gestell verbaut und mit einem Plexiglasgehäuse verkleidet. Die Griffe zum Bewegen des Gestells sind an der Vorderseite befestigt. So kann das Gestell von einer Person mit geringer Kraftaufwendung verschoben werden. Somit ist die gesamte Hardware des mobilen Drucktisches fertiggestellt und kann in Kombination mit dem Pufferdruckkopf und einem Schmelzextruder als 3D Drucker genutzt werden.

- **Pufferdruckkopf**

1. Testpuffer

Nach den Versuchen mit der Testdüse wurde ein Testpuffer aufgebaut, an dem vereinfacht das gewählte Rohrpufferkonzept getestet wurde. Für einen möglichst einfachen Aufbau wird der Puffermechanismus manuell betrieben. Durch die bisher gewonnen Erkenntnisse mit der Testdüse bezogen auf den Systemdruck wurde auf einen möglichst kurzen Weg im Testpuffers geachtet. Weiterhin sind die Innendurchmesser größtmöglich gewählt worden, um den Druck der Schmelze gering zu halten. In Abbildung 26 ist der Testpuffer mit seinen Einzelkomponenten und in Abbildung 27 ist ein Schnitt durch den Testpuffer zu sehen.

Wichtig zu beachten war, dass der berührende Temperatursensor mittig von der Pufferdüse durch zwei nicht berührende Temperatursensoren ersetzt wurden (s. zusätzliche Temperatursensoren in Abbildung 26). Um die daraus resultierende Reduktion der Messgenauigkeit zu kompensieren wurde, durch zusätzliche Simulationen des Wärmeübergangs, ermittelt, welche Temperaturdifferenz zwischen Sensorspitze und Schmelze besteht. So kann basierend auf dem Messwert des Sensors eine Aussage darüber getroffen werden, welche Temperatur tatsächlich im Schmelzkanal vorliegt.

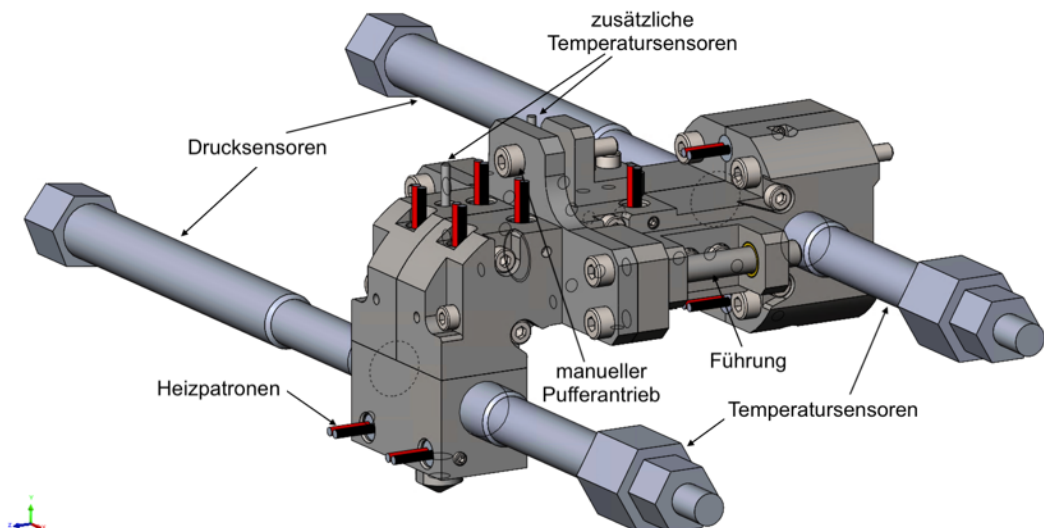


Abbildung 26: Isoansicht und konstruktiver Aufbau des Testpuffers der TH-Köln

Primär wurde der Testpuffer dazu verwendet, den Puffereffekt und die Zuverlässigkeit der Pufferung zu überprüfen. Versuche am Extruder zeigten, dass der Massenstrom an der Düse bei manueller Öffnung des Puffers (über die Schraube oberhalb

des Pufferkanals) sofort abbricht und somit der Druckprozess unterbrochen wird. Die Abbildung 27 zeigt eine Schnittansicht durch den Puffer und den Bereich in dem sich das innere- im äußeren Pufferrohr verschiebt.

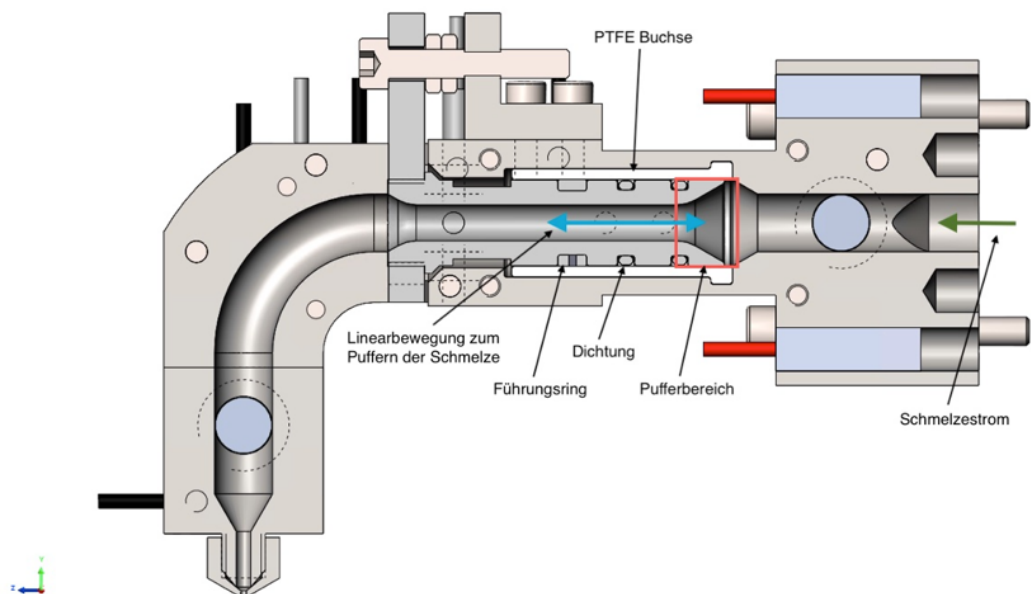


Abbildung 27: Schnittansicht Testpuffer (Schraube für manuelle Pufferbewegung oberhalb)

2. Finaler Pufferdruckkopf

Nachdem die Funktion des Pufferdruckkopfes durch den Testpuffer nachgewiesen werden konnte, wurde die automatisierten Umsetzung des Pufferdruckkopfes finalisiert.

Der physische Aufbau des Pufferdruckkopfes stellte das Projektteam vor große Herausforderungen, da die Zukaufteile lange Lieferzeiten (ca. 3 Monate - Halbleiterknappheit) hatten. Coronabedingt war die Arbeit in der gesamten Technischen Hochschule Köln lediglich im sog. „Geschützten Hochschulbetrieb“ möglich, wodurch sich die Herstellung der Fertigungsteile in den Hauseigenen Werkstätten stark verzögerte (insgesamt 6 Monate).

Um dennoch die Projektziele im festgelegten Zeitplan zu erreichen, wurde eine alternative Fertigungsstrategie der Einzelteile erarbeitet, da nicht absehbar war, wann die Fertigungsteile geliefert würden. Durch diverse Anpassungen konnte der zuvor entwickelte und eingesetzte Testpuffer für den Pufferdruckkopf genutzt werden. Alle noch zu fertigenden Teile wurden an externe Fertiger übergeben. Anschließend erfolgten der Aufbau sowie einige Tests mit dem Pufferdruckkopf (s. Arbeitspaket 6). Die folgende Abbildung 28 zeigt die finale Konstruktion der Pufferdüse mit aufgesetzter Antriebseinheit. Diese ist durch ein Gehäuse geschützt. Die gesamte Antriebseinheit ist für die Reinigung des Schmelzkanals abzunehmen. Dazu wird diese wie ein umgedrehtes U wird die Antriebseinheit auf den Schmelzkanal aufgesetzt und mit wenigen Schrauben befestigt.

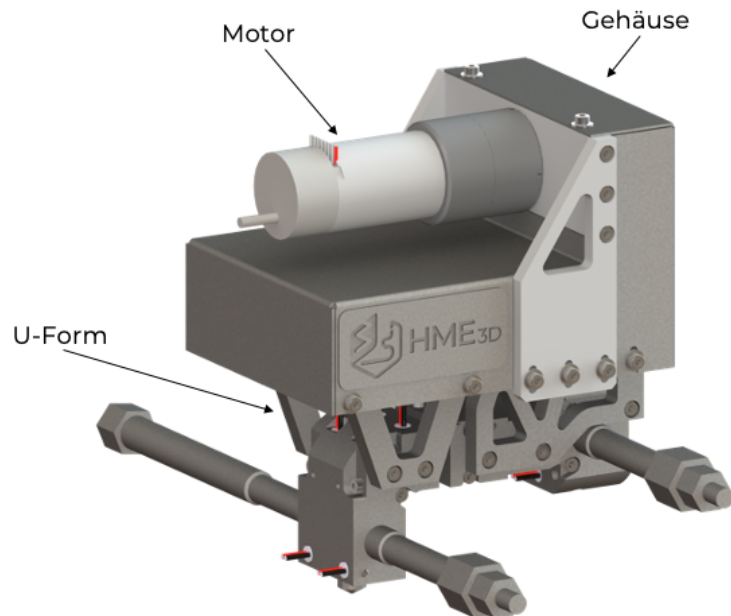


Abbildung 28: Konstruktion Pufferdruckkopf mit aufgesetzter Antriebseinheit

Abbildung 29 zeigt die einzelnen Elemente der Antriebseinheit der Pufferdüse unterhalb des Gehäuses. Das Drehmoment des Motors wird über den Zahnriemen nach unten auf die Spindel übertragen. Die Spindel wandelt die Drehbewegung mittels der Spindelmutter in eine Linearbewegung um, welche den Puffer öffnet bzw. schließt. Dieser Vorgang wird über zwei seitlich der Spindel positionierten Linearführungen geführt. Insgesamt ist eine Verfahrensgeschwindigkeit von 0,035 mm/sec bis 1 mm/sec, bei einer Schmelztemperatur von max. 180 °C und einem Systemdruck bis 45 bar realisierbar. Weiterhin kann die eigentliche Druckdüse ausgetauscht werden um verschiedene Durchmesser zu realisieren.

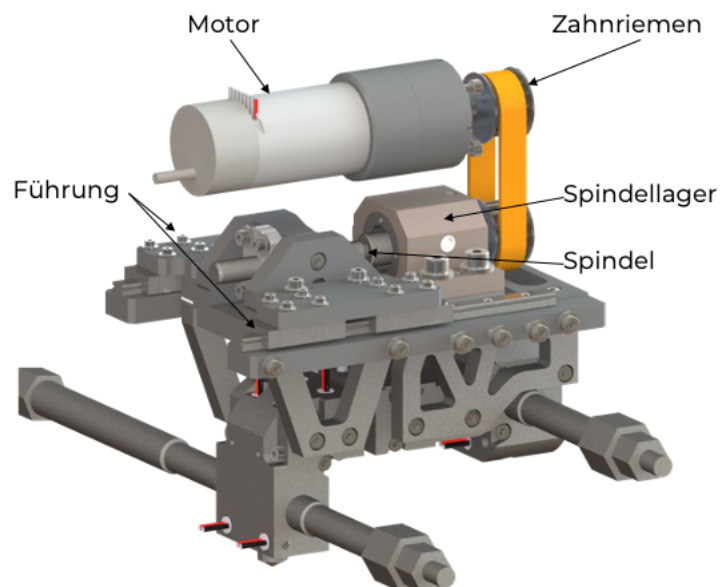


Abbildung 29: Konstruktion Pufferdruckkopf und Antriebseinheit ohne Gehäuse

- **Gesamtsystem**

Die folgende Abbildung zeigt das Gesamtsystem bestehend aus mobilen, staubgeschützten Drucktisch, Pufferdruckkopf und Schneckenextruder ZSE12. Das Gesamtsystem wurde an die HHU geliefert und steht für Testzwecke zur Verfügung.

Mit einem entsprechenden Anschlussstück an den Pufferdruckkopf könnte dieses System auf bei anderen Extrudern genutzt werden. Bei der Auswahl der Heberollen wurde darauf geachtet, dass diese höhenverstellbar sind. So könnten auch Höhenunterschiede der Systeme angepasst werden. Zukünftig könnte die Steuerung des Extruders mit der Steuerung des Drucktischs/Pufferdruckkopf gekoppelt werden, um die Bedienerfreundlichkeit des Systems zu verbessern und die Prozessparameter noch besser miteinander abzustimmen.

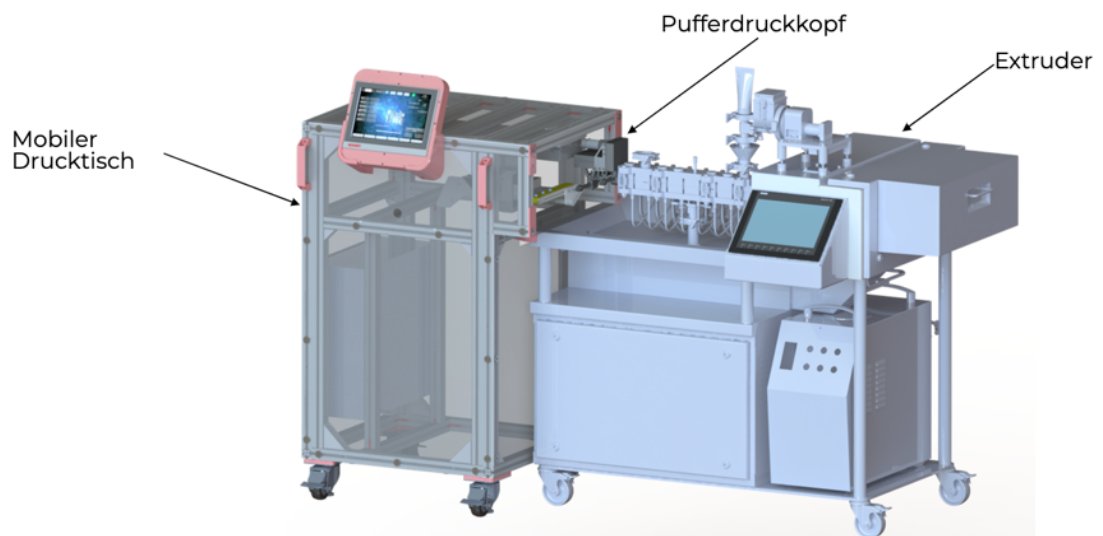


Abbildung 30: HME3D Gesamtsystem

Arbeitspaket 5 - CAD / CAM-Kette, Steuerung, Regelung und Überwachung der Teilsysteme

- **CAD / CAM-Kette**

Zum Druck einer Tablettengeometrie muss diese vorab als CAD-Datei erstellt werden. Als Austauschformat zwischen dem CAD-System und dem Slicer dient das STL-Format. Die STL-Datei wird in den Slicer importiert und dieser erzeugt daraus einen G-Code. Der G-Code ist ein Maschinencode, der zeilenweise Befehle vorgibt, mit welcher Geschwindigkeit welche Achse wie verfahren soll. Im Projekt HME3D wird als Slicer Simplify3D verwendet. Abbildung 31 zeigt einen Ausschnitt aus dem Slicer zur Erstellung des G-Codes.

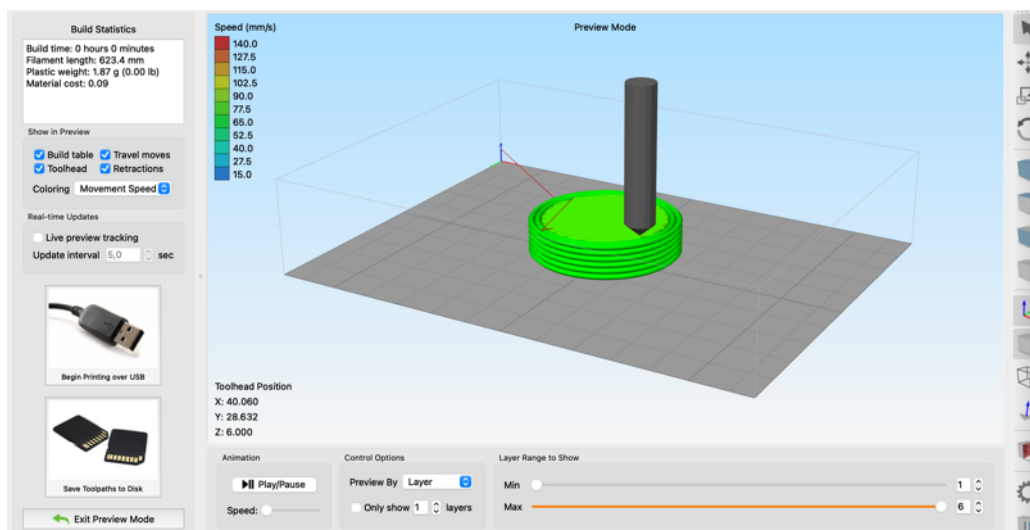


Abbildung 31: Ausschnitt Slicer zur Erzeugung des Gcodes

Die Steuerung des HME3D Systems basiert auf einer Beckhoff Industriesteuerung, die nur NC Codes verarbeiten kann. Ein direktes Einlesen eines G-Codes ist nicht möglich. Da kein Standard Slicer NC Codes direkt ausgeben kann, wird der erzeugte G-Code einer Nachbearbeitung unterzogen. Diese läuft über ein für dieses Projekt erstelltes Python Skript, welches in Simplify3D als Post Processing Option gestartet wird.

- **Steuerung, Regelung und Überwachung der Teilsysteme**

Das Konzept und der Aufbau der Steuerung wurden entwickelt und die Sensorik und Aktorik wurde ausgelegt. Resultierend können die Achsen (X-, Y-, Z-Achse) zusammen verfahren und die Geschwindigkeit geregelt werden. Die Geschwindigkeits- und Positionsregelung wird über Encoder realisiert. Zusätzlich werden die Endlagen der Achsen über Näherungssensoren definiert. Ein NC Code kann von der Steuerung eingelesen und von dem Drucktisch abgefahren werden (s. Arbeitspaket 7).

Weiterhin wurden Strategien zur gekoppelten Bewegung von Pufferachse und X-Achse des Drucktischs erstellt und weitergehend untersucht, dies ist nötig um auch bei sich bewegenden Puffer die X-Achse gleichzeitig mitzufahren (s. Arbeitspaket 7 für die Validierung der Steuerung).

Für das Teilsystem Pufferdruckkopf wurde ebenfalls die Aktorik und Sensorik getestet und optimiert (s. Arbeitspaket 6).

Arbeitspaket 6 - Ausarbeitung Druckkopf und Fertigung der Teilsysteme

- **Aufbau und Testen der Antriebseinheit**

Die Antriebseinheit für den Pufferdruckkopf ist in Abbildung 32 dargestellt. Die Linearführungen, die Gewindespindel sowie der Zahnriemen sind durch ein Edelstahlgehäuse vor Staub und anderen Verschmutzungen geschützt. Der Motor ist so positioniert, dass er auch bei Extrusionstemperaturen bis 180 °C ausreichend vom Extruder entkoppelt ist.

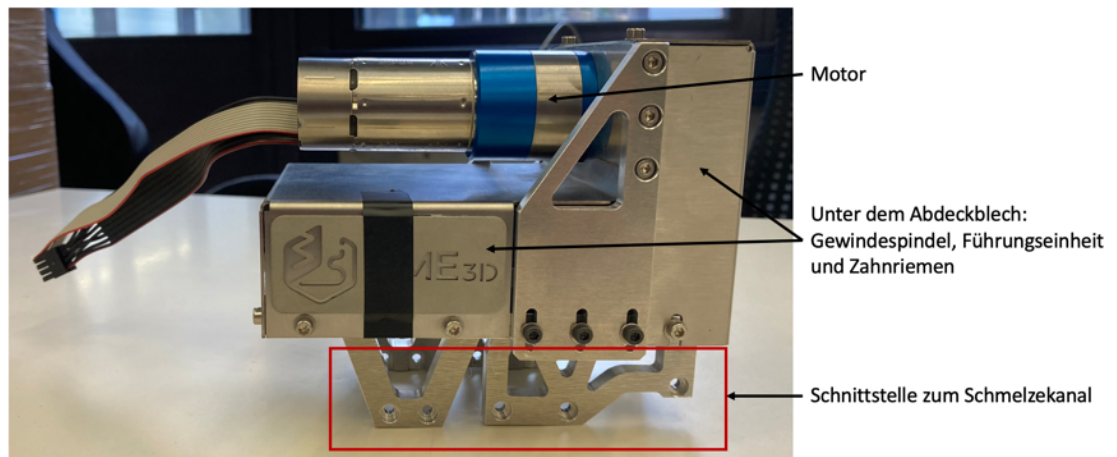


Abbildung 32: Staubgeschützte Antriebseinheit des Pufferdruckkopfs

Nach der Montage des Pufferdruckkopfes wurde der Motor eingerichtet, die Motorparameter optimiert und erste Verfahversuche ohne Schmelzekanal durchgeführt. Dies dient zum sicheren Ansteuern der Einheit, sodass im nächsten Schritt der Schmelzekanal eingebaut werden konnte.

- **Aufbau und Testen Schmelzekanal**

Durch die abgeänderte Fertigungsstrategie konnte der Testpuffer für den finalen Pufferdruckkopf verwendet werden. Die Antriebseinheit (s. Abbildung 32) kann auf den Schmelzekanal aufgesetzt und wieder abgenommen werden, um eine schnelle Reinigung des Schmelzekanals zu gewährleisten. Zur Funktionsprüfung der Verfahrbewegung wurde der gesamte Pufferdruckkopf elektrisch angesteuert und verschiedene Anwendungsszenarien getestet. Nach Überprüfung der mechanischen und elektrischen Komponenten an der TH Köln wurde das gesamte Puffersystem an der HHU mit dem Schneckenextruder aufgebaut.

- **Ergebnisse Pufferdruckkopf**

Der finale Pufferdruckkopf wurde bei Extrusionsversuchen an der HHU gemeinsam mit der TH Köln erprobt. Dabei wurde überprüft, ob die Temperatur der Simulation entspricht und die Dichtigkeit des Pufferdruckkopfes gegeben ist. Weiterhin wurden Versuche zur Pufferwirkung durchgeführt. Bei den Versuchen ($\dot{m} = 50 \frac{g}{h}$, Pulverdosiierer) wurde ein konstanter Schmelzestrom an der Druckdüse des Pufferdruckkopfes festgestellt. Weiterhin wurde untersucht, ob der Schmelzestrom bei verschiedenen Verfahrgeschwindigkeiten des Puffers (auffahren, zufahren) konstant ist. Ebenfalls konnte die Dichtigkeit des Systems sowie eine Genauigkeit der Schmelztemperatur von ± 1 °C bestätigt werden.

Die definierten Projektziele für den Pufferdruckkopf konnten erreicht werden:

- Die Abgabe des Extrudats aus dem Druckkopf kann diskontinuierlich erfolgen;
- Eine gleichmäßige Verweilzeit im System kann gewährleistet werden;
- Materialansammlungen und Totzonen wurden möglichst weit minimiert;
- Alle Teile des Druckkopfes sind für die Reinigung demontierbar und austauschbar oder mit Reinigungsmitteln zu reinigen;
- Der Druck von bis zu 100 Darreichungsformen pro Stunde ist möglich.

Arbeitspaket 7 - Implementierung und Validierung der Software des Prototyps

- **Entwicklung der Steuerung**

Der Drucktisch wurde mit einem Standard FLM-Extruder an der TH Köln getestet. Mit diesem Aufbau erfolgte die Steuerungsentwicklung und es konnte gezeigt werden, dass das Gestell sowie die Achsen als 3D Drucker geeignet sind. Ebenfalls konnten bereits Tabletten mit kommerziellen Filamenten in Reihe hintereinander gedruckt werden (s. Abbildung 33).

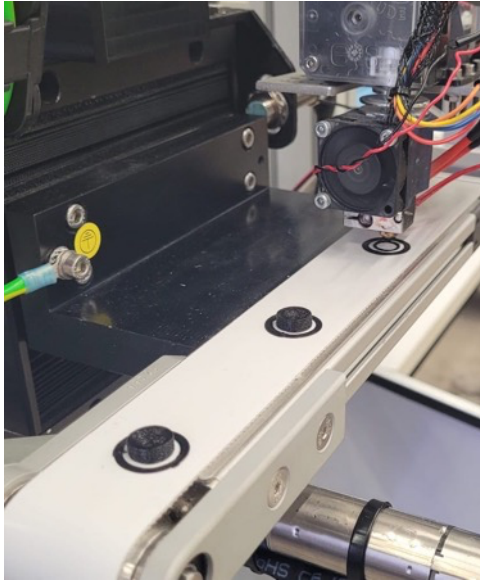


Abbildung 33: Druckversuche mit Standardextruder an der TH Köln mit PLA-Filament

- **Projektziele und Herausforderungen der Steuerung**

Zur Steuerung des Drucktisches und des Druckkopfes (Puffersystem) musste ein Algorithmus entwickelt werden, der aus Maschinenbefehlssätzen nach DIN 66025 Steuerungs- und Regelungsparameter für die Teilsysteme ableitet. Die Problematik besteht darin, dass die Kopplung eines pharmazeutischen Schmelzextruders mit dem extrusionsgesteuerten 3D Drucker auf dem Markt bisher nicht existiert. Daher kann kein bestehender Slicer für ein solches System (X-, Y-, Z- und Pufferachse) NC-Befehle erzeugen.

Für die Nutzung eines Puffers zum Druck einer Tablette (zum Schichtwechsel oder langsamerem Drucken für eine erhöhte Qualität), konnte kein Slicer programmiert werden, der Verfahrbefehle auch für den Puffer ausgeben kann. Dieser müsste angepasst auch die Vorschubgeschwindigkeit aus dem Extruder berechnen, wie weit und wann der Puffer auf- und zufahren muss. Daher wurde der Puffer erst nicht während des Drucks einer Tablette gesteuert, sodass die Tabletten durchgängig mit einem konstanten Massenstrom gedruckt wurden. In Abbildung 34 ist der Druck von mehreren Tabletten ohne Einsatz des Puffers zu sehen.



Abbildung 34: Druckversuche mit dem Schmelzextruder an der HHU ohne Einsatz der Pufferfunktion

Mit den Erfahrungen aus den Testdrucken konnte mit dem Puffer steuerungs- und regelungstechnisch umgesetzt werden, dass eine Pufferung der Schmelze zwischen zwei Tabletten ausgeführt wurde. Damit konnte die Pufferfunktion auch im Betrieb bestätigt werden, was zu einer besseren Druckqualität führte. Umgesetzt wurde dies über eine Master-Slave Funktion in der Beckhoff Steuerung. Durch Einsatz des Puffers konnte erreicht werden, dass keine Artefakte mehr auf den Tabletten entstehen (s. Abbildung 35).



Abbildung 35: Druckversuche mit dem Schmelzextruder an der HHU mit Einsatz der Pufferfunktion zwischen den einzelnen Tabletten

Arbeitspaket 8 - Inbetriebnahme und Versuche von Drucksystem und Extruder / Qualifizierung Dosierer

- **Inbetriebnahme an der HHU**

Das Gesamtsystem wurde an der HHU aufgebaut, getestet und steht für weitere Versuche zu Verfügung (s. Abbildung 36).

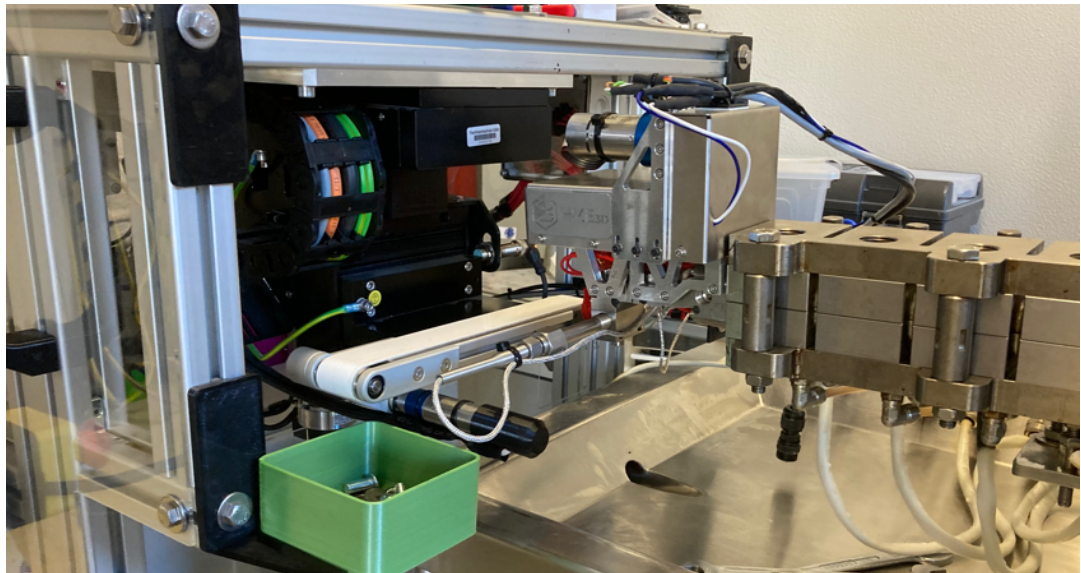


Abbildung 36: Aufbau Drucktisch und Pufferdruckkopf am Schmelzextruder ZSE-12

- **Optimierung der Parameter**

Im Folgenden ist der erste Testdruck ohne Einsatz der Pufferfunktion mit einem großvolumigen Quader dargestellt. Mit einer schrittweisen Optimierung der Achsparameter in der Steuerung sowie der Einstellungen im Slicer Simplify3D konnte eine Verbesserung der Qualität von Abbildung 37 bis Abbildung 38 erreicht werden.



Abbildung 37: Erste Testquader mit Schmelzextruder



Abbildung 38: Verbesserte Testquader

- **Optimierung der Steuerung**

Anschließend wurde das Programm zur Steuerung des HME3D Systems getestet. Aufgrund verschiedener Anwendungsszenarien wurden zwei Hauptmodi in der Steuerung hinterlegt, zwischen denen beliebig gewechselt werden kann:

- Automatischer Modus: In diesem Modus können drei verschiedene Tablettengeometrien in einer vorgegebenen Anzahl gedruckt werden. Zwischen den Tabletten erfolgt eine Pufferung der Schmelze mit dem Pufferdruckkopf.
- Puffermodus: In diesem Modus kann der Puffer manuell auf- und zugefahren werden. Es können in diesem Modus keine Tabletten gedruckt werden. Dieser Modus dient zur Einrichtung der Einstellungen für ein neues Material.

Zusätzlich kann das Förderband manuell zum Abtransport der Tabletten gestartet werden.

Eine abschließende Bewertung des Projektes ist schwierig. Nicht alle Projektziele konnten wie oben dargestellt vollumfänglich erreicht werden. Ein Großteil der Ziele wurde erreicht, jedoch konnten kritische Projektteile nur partiell dargestellt werden. Das ist primär in der SARS-CoV2 Pandemie begründet. Trotz der gewährten Projektverlängerung konnte die durch Laborschließungen, temporärem Zusammenbruch von Lieferketten und personellen Einschränkungen verursachten Verzögerungen nicht voll aufgefangen werden. Jedoch wurde ein Demonstrator entwickelt, der auch nach Projektende mit verschiedenen Formulierungen erfolgreich getestet werden konnte. Weiterhin wurden neue Erkenntnisse für die Entwicklung fester Lipid-basierter Arzneiformen und die Beschreibung und nicht-parametrische Analyse pharmazeutischer Herstellungsprozesse generiert. Die in diesem und einem weiteren gemeinsamen Projekt generierten Ergebnisse haben zusätzlich zu einer Ausgründung aus der THK geführt. Die Projektpartner bewerten das Projekt in Anbetracht der Umstände als Erfolg.

4 Angaben zu den aus der Zuwendung finanzierten Ausgaben (Forschungseinrichtung 2 - TH Köln)

- Für Personenmonate des wissenschaftlich-technisches Personal gem. Beleg über Beschäftigungszeiten (Einzelansatz A.1 des Finanzierungsplans)
 - 25,45 PM
- Geräte (Einzelansatz B des Finanzierungsplans)
 - 2 Linearachsen Schneeberger
 - Maschinensteuerung Beckhoff

5 Erläuterung der Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit (Forschungseinrichtung 1& 2 – HHU Düsseldorf & TH Köln)

Die Arbeiten wurden wie im Projektantrag dargelegten durchgeführt, und liegen im vorgesehenen Zeitplan. Die Arbeiten waren notwendig und angemessen.

Die jeweiligen Arbeiten wurden an der Heinrich-Heine-Universität von zwei Doktoranden (Stefan Klinken und Arne Schulzen) durchgeführt. Dabei wurde die Entwicklung der Polymerformulierungen von Stefan Klinken und die Entwicklung der Lipidformulierungen von Arne Schulzen durchgeführt. Unterstützende Arbeiten zur Entwicklung des Drucksystems erfolgte durch die oben beschriebenen Untersuchungen. Im Rahmen der Ausarbeitung und Formulierung von Anforderungen und Spezifikationen des Systems wurde die TH Köln von Seiten der Heinrich-Heine-Universität in der Entwicklung unterstützt.

Die durchgeführten Tätigkeiten in jeder Projektphase waren notwendig, um die Grenzen des Systems auszutesten und Schlussfolgerung auf mögliche weitere Entwicklungen, bis zu einer vollständigen Produktentwicklung zu ziehen. Es wurde bewiesen, dass das System mechanisch in der Lage ist aus einem Extrusionsprozess einen 3D-Druckprozess zu machen, indem Tabletten gedruckt wurden. Durch die eingebaute Sensorik im Pufferdruckkopf kann der Druckprozess überwacht und sichergestellt werden.

Die enge Zusammenarbeit und Austausch zwischen den beiden Forschungseinrichtungen, sowie

Messungen zur Informationsgewinnung über das neue kontinuierliche Drucksystem waren essentiell für die Gewährleistung der notwendigen Spezifikationen des Systems.

6 Darstellung des wissenschaftlich-technischen und wirtschaftlichen Nutzens der erzielten Ergebnisse insbesondere für KMU sowie ihres innovativen Beitrags und ihrer industriellen Anwendungsmöglichkeit

- Fachvorträge auf nationalen und internationalen Kongressen waren Aufgrund der Corona Pandemie bedingten Absagen nicht möglich. Bisher wurden Ergebnisse der Arbeit auf dem PBP World Meeting 2022 in Rotterdam präsentiert. Ein Abstract wurde bei der European Conference on Pharmaceutics 2023 eingereicht.
- Bisher wurde eine Publikation (Sums of amplitudes analysis – a new non-parametric classification method for time series deviation evaluation in pharmaceutical processes) im internationalen peer reviewed Journal Powder Technology veröffentlicht.
- Mindestens drei weitere Veröffentlichungen zu den Projektfortschritten in renommierten, internationalen Journalen sind in Vorbereitung.
- Die Patentierbarkeit des in diesem Projekt generierten Know-hows wird aktuell geprüft.
- Aufgrund der in diesem Projekt und einem weiteren Projekt generierten Ergebnisse hat eine Ausgründung aus der THK im ersten Quartal 2023 stattgefunden (Fa. Goat AM). Die Firma Goat AM fokussiert sich auf die Weiterentwicklung und Kommerzialisierung der hier generierten Ergebnisse.
- Der wissenschaftlich-technische Nutzen insbesondere für KMU wird als hoch eingeschätzt. Durch den Projektbegleitenden Ausschuss, Teilnahme an Messen und Veröffentlichungen über die Pressestellen der Projektpartner können sich insbesondere KMU über die Erkenntnisse der durchgeführten Forschung erkundigen (s. Kapitel 7).

7 Fortschreibung des mit dem Antrag vorgelegten Plans zum Ergebnistransfer in die Wirtschaft und Realisierbarkeit dieses Transferkonzepts

Während der Projektlaufzeit wurden unterschiedliche Wege des Ergebnistransfers in die Wirtschaft eingeschlagen. Neben den Sitzungen des Projektbegleitenden Ausschusses, wurde in verschiedenen Medien über die Forschungsergebnisse berichtet und zusätzlich wurde Personen aus Wirtschaft und Gesellschaft der Prototyp bei der Nacht der Technik vorgestellt. Die durchgeführten Transfermaßnahmen stimmen mit den geplanten insofern überein, dass auf digitalen Wegen ein bestmöglicher Transfer abgebildet wurde. Beiträge zu geplanten Konferenzen wurden durch die Covid-19 Pandemie verschoben oder digital durchgeführt. Die Ergebnisse des Projekts werden im Jahr 2023 somit nachgeholt und die Ergebnisse nach Projektabschluss vorgestellt.

Maßnahme	Ziel	Ort / Rahmen	Datum / Zeitraum
1. PA-Sitzung (Starttreffen)	Vorstellung der Projektziele, Formulierung von Wünschen und Anforderungen seitens der KMU	Diskussion mit den im PA vertretenen KMU	10.10.2019
2. PA-Sitzung	Vorstellung der Zwischenergebnisse	Diskussion mit den im PA vertretenen KMU	18.06.2020
3. PA-Sitzung	Vorstellung der Zwischenergebnisse	Diskussion mit den im PA vertretenen KMU	03.11.2021
Pharmaceutical Solid State Research Cluster 14th Annual Meeting	Vorstellung der bisherigen Ergebnisse (Fachpublikum, Pharma-Firmen, Universitäten, Forschungsvereinigungen, ...)	Nicht bekannt / Vortrag oder Poster (HHU)	verschoben auf 2021
Nacht der Technik, Köln	Vorstellung der bisherigen Ergebnisse (allg. Öffentlichkeit)	Köln / Prototyp und Poster (TH Köln)	10.06.2022
4. PA-Sitzung	Vorstellung der Endergebnisse	Diskussion mit den im PA vertretenen KMU	31.05.2022
FAH Internetseite	Vorstellung von Projekt und Ergebnissen	Projektvorstellung für die Öffentlichkeit	Laufend ab Projektstart
FAH Geschäftsbericht	Vorstellung von Projekt und Ergebnissen	Projektvorstellung für FAH-Mitglieder	Laufend ab Projektstart
FAH-Informationsveranstaltung	Vorstellung der Projektergebnisse im Kontext weiterer galenischer/technologischer Vorträge	Bonn / Vortragsveranstaltung	Projektende
HHU Internetseite	Vorstellung von Projekt und Ergebnissen	Projektvorstellung für die Öffentlichkeit	Laufend ab Projektstart

TH Köln Internet-seite	Projektseite zu HME3D	Projektvorstellung für die Öffentlichkeit	Projektstart bis heute
TH Köln	Gemeinsame Presseerklärung von TH Köln und HHU	Projektvorstellung für die Öffentlichkeit	01/2020 und 09/2022
HHU	Gemeinsame Presseerklärung von TH Köln und HHU	Projektvorstellung für die Öffentlichkeit	09/2022
Einbindung in die Lehre (TH Köln)	Ausgabe von Projekt- und Abschlussarbeiten	Bachelor- und Masterstudiengang Maschinenbau	Laufend seit Projektstart

8 Geplante spezifische Transfermaßnahme nach Abschluss des Vorhabens, die in Kürze veröffentlicht werden

Maßnahme	Ziel	Ort / Rahmen	Datum / Zeitraum
Publikation	Sums of amplitudes analysis – a new non-parametric classification method for time series deviation evaluation in pharmaceutical processes	Powder Technology	11/2022
Publikation	Veröffentlichung der Ergebnisse: "Extrusionsgekoppelter 3D-Drucker unterschiedlich Polymere und Fette/Wachse"	Fachzeitschrift, z.B. EJPB, IJP, AAP-SPST, JPS	1. Quartal 2023
Publikation	Nicht-parametrische Analyse pharmazeutischer Herstellungsprozesse	Fachzeitschrift, z.B. EJPB, IJP, AAP-SPST, JPS	1. Quartal 2023
Publikation	Methodenentwicklung Durchführung von Lipolyseexperimenten partikulärer Systeme	Fachzeitschrift, z.B. EJPB, IJP, AAP-SPST, JPS	1. Quartal 2023

Hinweis: Einige Transfermaßnahmen wurden durch die Corona Pandemie verschoben oder abgesagt. Sobald die Maßnahmen wieder stattfinden können sollen diese nachgeholt werden.