

Inhalt

Vorworte zur 1. und 2. Auflage	10
1 Theoretische Grundlagen	11
1.1 Begriffsbestimmungen	11
1.2 Typen pharmazeutischer Granulate	12
1.3 Gründe zum Granulieren	13
1.4 Haftkräfte in feuchten und trockenen Granulaten	15
1.4.1 Einteilung	15
1.4.2 Bindungsmechanismen ohne Materialbrücke	16
1.4.3 Bindungsmechanismen mit Materialbrücke	18
1.5 Flüssigkeitssättigung	19
1.6 Granulierverfahren	25
1.7 Vorgänge beim Feuchtgranulieren	28
1.7.1 Übersicht	28
1.7.2 Benetzung und Keimbildung	28
1.7.3 Verdichtung und Koaleszenz	31
1.7.4 Abrieb und Bruch	37
1.8 Literatur	37
2 Charakterisierung von Granulaten	39
2.1 Relevante Granulateigenschaften	39
2.2 Korngröße und Korngrößenverteilung	39
2.2.1 Siebanalyse	40
2.2.2 Bildanalyse	42
2.2.3 Laserlichtverfahren	44
2.2.4 Darstellung der Korngrößenverteilung	45

2.3	Kornform	47
2.4	Porosität	49
2.5	Dichten (Schütt- und Stampfdichte)	51
2.6	Mechanische Eigenschaften	53
2.6.1	Bruchfestigkeit des Einzelkorns	53
2.6.2	Abrieb (Friabilität)	55
2.7	Fließeigenschaften	57
2.8	Feuchte	59
2.9	Zerfall	62
2.10	Wirkstofffreisetzung	64
2.11	Homogenität/Gleichförmigkeit der Mischung	65
2.12	Literatur	65

3	Wirbelschichtgranulation	69
3.1	Beschreibung der Wirbelschichtgranulation	69
3.2	Steuerung der Wirbelschichtgranulation	73
3.2.1	Einfluss von Sprühdruck und Sprührate bei der Wirbelschichtgranulation	74
3.2.2	Einfluss der Zulufttemperatur auf die Wirbelschichtgranulation	76
3.2.3	Einfluss der Zuluftmenge auf die Wirbelschichtgranulation	77
3.3	Steuerung der Trocknungsphase der Wirbelschichtgranulation	78
3.4	Einfluss von Prozessvariablen der Wirbelschichtgranulation auf Tabletteneigenschaften	79
3.5	Prozessentwicklung und Scale-up von Wirbelschichtgranulaten	81
3.6	Formulierungen zur Wirbelschichtgranulation	83
3.6.1	Art der Wirkstoffeinarbeitung in Wirbelschichtgranulat	83
3.6.2	Bindemittel in Wirbelschichtgranulaten	84
3.6.3	Wassermenge in der Granulierflüssigkeit von Wirbelschichtgranulaten	86
3.6.4	Tablettenzerfallsmittel in Wirbelschichtgranulaten	86
3.7	Literatur	86

4 Mischergranulation	97
4.1 Beschreibung der Mischergranulation	97
4.2 Steuerung der Mischergranulation	102
4.2.1 Granulatkonsistenz als Prozessparameter	102
4.2.2 Einfluss der Granulierzeit und Mischerdrehzahl	104
4.2.3 Einfluss der Zerhacker-Drehzahl	108
4.2.4 Einfluss der Nachbearbeitungsschritte auf das Ergebnis einer Mischergranulation	108
4.3 Einfluss von Prozessvariablen der Mischergranulation auf Tabletteneigenschaften	111
4.3.1 Einfluss der Mischergranulation auf mechanische Eigenschaften und Zerfall von Tabletten	111
4.3.2 Einfluss der Mischergranulation auf die Wirkstofffreisetzung aus Tabletten	113
4.3.3 Einfluss der Mischergranulation auf die Gehaltseinheitlichkeit von Tabletten	114
4.4 Formulierungen zur Mischergranulation	116
4.4.1 Bindemittel in Mischergranulaten	116
4.4.2 Wassermenge in der Granulierflüssigkeit von Mischergranulaten	118
4.5 Scale-up der Mischergranulation	118
4.5.1 Ähnlichkeit der Geräte	120
4.5.2 Scale-up-Methodik bei Mischergranulation	120
4.5.3 Maßstabsabhängige Änderungen beim Scale-up der Mischergranulation	122
4.6 Literatur	122
5 Trockengranulation	127
5.1 Beschreibung der Trockengranulation	127
5.1.1 Allgemeines Funktionsprinzip von Walzenkompaktoren	127
5.1.2 Unterschiedliche Bauart von Walzenkompaktoren	129
5.2 Steuerung der Trockengranulation	133
5.2.1 Einfluss der Walzkraft und Spaltbreite	134
5.2.2 Einfluss der Walzendrehzahl	136
5.2.3 Einfluss der Siebmaschenweite auf das Ergebnis der Trockengranulation	138
5.2.4 Einfluss der Produktfeuchte	139

5.3	Einfluss von Prozessvariablen der Trockengranulation auf Tabletteneigenschaften	140
5.3.1	Einfluss der Trockengranulation auf die Tablettenbruchfestigkeit	140
5.3.2	Einfluss der Trockengranulation auf die Einheitlichkeit der Masse von Tablettten	141
5.3.3	Einfluss der Trockengranulation auf die Einzeldosierungsgenauigkeit von Tabletten	142
5.4	Scale-down und Scale-up der Trockengranulation	144
5.5	Formulierungen zur Trockengranulation	145
5.5.1	Art des Füllmittels	145
5.5.2	Partikelgröße des Füllstoffs	146
5.5.3	Intra- und extragranuläre Formulierungsbestandteile	147
5.5.4	Zusatz von Trockenbindemitteln	148
5.6	Literatur	149
6 Auswahl eines Granulierverfahrens 153			
6.1	Bevorzugte Einsatzgebiete der einzelnen Granulierverfahren	153
6.2	Literatur	154
7 Spezielle Granulierverfahren 155			
7.1	Eintopfgranulieren	155
7.2	Kontinuierliche Verfahren	161
7.2.1	Übersicht	161
7.2.2	Kontinuierliche Wirbelschichtgranulation	161
7.2.3	Sprühtrocknung mit integrierter Wirbelschicht	163
7.3	Organisches Wirbelschichtgranulieren	164
7.3.1	Feste Lösungen	164
7.3.2	Sicherheitskonzept der organischen Wirbelschichtgranulation	166
7.4	Schmelzgranulieren	166
7.5	Literatur	168

8 Herstellung von Pellets	169
8.1 Definition und Verwendung von Pellets	169
8.2 Eigenschaften und Anforderungen an Pellets	172
8.2.1 Übersicht der Anforderungen	172
8.2.2 Spezifische Oberfläche und abhängige Größen	172
8.2.3 Mechanische Eigenschaften und Zerfall	173
8.3 Beschichten	174
8.4 Extrudieren/Sphäronisieren	177
8.4.1 Beschreibung	177
8.4.2 Prozessentwicklung	181
8.4.3 Formulierungen	188
8.4.4 Steuerung	191
8.5 Direktpelletieren	192
8.5.1 Beschreibung	192
8.5.2 Formulierungen	194
8.5.3 Steuerung	194
8.6 Andere Verfahren	195
8.7 Literatur	195
9 Prozessanalytische Technologie (PAT)	197
9.1 Einleitung	197
9.2 Ältere Verfahren	198
9.3 Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)	199
9.4 Bildanalytische Messverfahren	200
9.5 Faseroptische Ortsfilterverfahren	201
9.6 Mikrowellenresonanztechnologie	202
9.7 Literatur	203
Die Autoren	205
Sachverzeichnis	206