

Granulieren

Grundlagen, Verfahren,
Formulierungen

Peter Serno, Peter Kleinebudde, Klaus Knop



Editio Cantor Verlag Aulendorf (Germany)

Inhalt

| | | |
|------------|-------|----|
| Geleitwort | | 10 |
| Vorwort | | 11 |

Kapitel 1

| | | |
|---|-------|----|
| Theoretische Grundlagen | | 13 |
| 1.1 Begriffsbestimmungen | | 13 |
| 1.2 Typen pharmazeutischer Granulate | | 14 |
| 1.3 Gründe zum Granulieren | | 15 |
| 1.4 Haftkräfte in feuchten und trockenen Granulaten | | 17 |
| 1.4.1 Einteilung | | 17 |
| 1.4.2 Bindungsmechanismen ohne Materialbrücke | | 18 |
| 1.4.3 Bindungsmechanismen mit Materialbrücke | | 20 |
| 1.5 Flüssigkeitssättigung | | 21 |
| 1.6 Granuliertverfahren | | 27 |
| 1.7 Vorgänge beim Feuchtgranulieren | | 30 |
| 1.7.1 Übersicht | | 30 |
| 1.7.2 Benetzung und Keimbildung | | 30 |
| 1.7.3 Verdichtung und Koaleszenz | | 33 |
| 1.7.4 Abrieb und Bruch | | 39 |
| 1.8 Literatur | | 39 |

Kapitel 2

| | | |
|-------------------------------------|-------|----|
| Charakterisierung von Granulaten | | 43 |
| 2.1 Relevante Granulareigenschaften | | 43 |

| | | | |
|-------|---|-------|----|
| 2.2 | Korngröße und Korngrößenverteilung | | 43 |
| 2.2.1 | Siebanalyse | | 44 |
| 2.2.2 | Bildanalyse | | 46 |
| 2.2.3 | Laserlichtverfahren | | 48 |
| 2.2.4 | Darstellung der Korngrößenverteilung | | 49 |
| 2.3 | Kornform | | 51 |
| 2.4 | Porosität | | 53 |
| 2.5 | Dichten (Schütt- und Stampfdichte) | | 55 |
| 2.6 | Mechanische Eigenschaften | | 57 |
| 2.6.1 | Bruchfestigkeit des Einzelkorns | | 57 |
| 2.6.2 | Abrieb (Friabilität) | | 59 |
| 2.7 | Fließeigenschaften | | 61 |
| 2.8 | Feuchte | | 63 |
| 2.9 | Zerfall | | 66 |
| 2.10 | Wirkstofffreisetzung | | 68 |
| 2.11 | Homogenität/Gleichförmigkeit der Mischung | | 69 |
| 2.12 | Literatur | | 69 |

Kapitel 3

| | | | |
|--------------------------|--|-------|----|
| Wirbelschichtgranulation | | | 73 |
| 3.1 | Beschreibung der Wirbelschichtgranulation | | 73 |
| 3.2 | Steuerung der Wirbelschichtgranulation | | 77 |
| 3.2.1 | Einfluss von Sprühdruk und Sprütrate bei der Wirbelschichtgranulation | | 78 |
| 3.2.2 | Einfluss der Zulufttemperatur auf die Wirbelschichtgranulation | | 80 |
| 3.2.3 | Einfluss der Zuluftmenge auf die Wirbelschichtgranulation | | 81 |
| 3.3 | Steuerung der Trocknungsphase der Wirbelschichtgranulation | | 82 |
| 3.4 | Einfluss von Prozessvariablen der Wirbelschicht- granulation auf Tabletteneigenschaften | | 83 |
| 3.5 | Prozessentwicklung und Scale-up von Wirbelschichtgranulaten | | 85 |

| | | | |
|-------|--|-------|----|
| 3.6 | Formulierungen zur Wirbelschichtgranulation | | 87 |
| 3.6.1 | Art der Wirkstofffeinarbeitung in Wirbelschichtgranulate | | 87 |
| 3.6.2 | Bindemittel in Wirbelschichtgranulaten | | 88 |
| 3.6.3 | Wassermenge in der Granulierflüssigkeit von Wirbelschichtgranulaten | | 89 |
| 3.6.4 | Tablettenzerfallsmittel in Wirbelschichtgranulaten | | 90 |
| 3.7 | Literatur | | 90 |

Kapitel 4

| | | |
|--------------------|--|-----------|
| Mischergranulation | | 93 |
| 4.1 | Beschreibung der Mischergranulation | 93 |
| 4.2 | Steuerung der Mischergranulation | 98 |
| 4.2.1 | Granulatkonsistenz als Prozessparameter | 98 |
| 4.2.2 | Einfluss der Granulierzeit und Mischerdrehzahl | 100 |
| 4.2.3 | Einfluss der Zerkacker-Drehzahl | 103 |
| 4.2.4 | Einfluss der Nachbearbeitungsschritte auf das Ergebnis einer Mischergranulation | 104 |
| 4.3 | Einfluss von Prozessvariablen der Mischergranulation auf Tabletteneigenschaften | 107 |
| 4.3.1 | Einfluss der Mischergranulation auf mechanische Eigenschaften und Zerfall von Tabletten | 107 |
| 4.3.2 | Einfluss der Mischergranulation auf die Wirkstofffreisetzung aus Tabletten | 109 |
| 4.3.3 | Einfluss der Mischergranulation auf die Gehaltseinheitlichkeit von Tabletten | 110 |
| 4.4 | Formulierungen zur Mischergranulation | 112 |
| 4.4.1 | Bindemittel in Mischergranulaten | 112 |
| 4.4.2 | Wassermenge in der Granulierflüssigkeit von Mischergranulaten | 114 |
| 4.5 | Scale-up der Mischergranulation | 114 |
| 4.5.1 | Ähnlichkeit der Geräte | 116 |
| 4.5.2 | Scale-up-Methodik bei Mischergranulation | 116 |
| 4.5.3 | Maßstabsabhängige Änderungen beim Scale-up der Mischergranulation | 118 |
| 4.6 | Literatur | 118 |

Kapitel 5

| | | |
|---|-------|-----|
| Trockengranulation | | 123 |
| 5.1 Beschreibung der Trockengranulation | | 123 |
| 5.1.1 Allgemeines Funktionsprinzip von Walzenkompaktoren | | 123 |
| 5.1.2 Unterschiedliche Bauart von Walzenkompaktoren | | 125 |
| 5.2 Steuerung der Trockengranulation | | 129 |
| 5.2.1 Einfluss der Walzkraft und Spaltbreite | | 130 |
| 5.2.2 Einfluss der Walzendrehzahl | | 132 |
| 5.2.3 Einfluss der Siebmaschenweite auf das Ergebnis der Trockengranulation | | 133 |
| 5.2.4 Einfluss der Produktfeuchte | | 135 |
| 5.3 Einfluss von Prozessvariablen der Trockengranulation auf Tabletteneigenschaften | | 135 |
| 5.3.1 Einfluss der Trockengranulation auf die Tablettenbruchfestigkeit | | 135 |
| 5.3.2 Einfluss der Trockengranulation auf die Einheitlichkeit der Masse von Tabletten | | 136 |
| 5.3.3 Einfluss der Trockengranulation auf die Einzeldosierungsgenauigkeit von Tabletten | | 138 |
| 5.4 Scale-down und Scale-up der Trockengranulation | | 138 |
| 5.5 Formulierungen zur Trockengranulation | | 140 |
| 5.5.1 Art des Füllstoffes | | 140 |
| 5.5.2 Partikelgröße des Füllstoffes | | 142 |
| 5.5.3 Intra- und extragranuläre Formulierungsbestandteile | | 142 |
| 5.5.4 Zusatz von Trockenbindemitteln | | 144 |
| 5.6 Literatur | | 144 |

Kapitel 6

| | | |
|--|-------|-----|
| Auswahl eines Granulierverfahrens | | 147 |
|--|-------|-----|

Kapitel 7

| | | |
|-------------------------------------|-------|-----|
| Spezielle Granulierverfahren | | 151 |
| 7.1 Eintopfgranulieren | | 151 |

| | | | |
|-------|---|-------|-----|
| 7.2 | Kontinuierliche Verfahren | | 157 |
| 7.2.1 | Übersicht | | 157 |
| 7.2.2 | Kontinuierliche Wirbelschichtgranulation | | 157 |
| 7.2.3 | Sprühtrocknung mit integrierter Wirbelschicht | | 160 |
| 7.3 | Organisches Vakuum-Wirbelschichtgranulieren | | 160 |
| 7.3.1 | Feste Lösungen | | 161 |
| 7.3.2 | Prinzip der Vakuum-Wirbelschichtgranulation | | 161 |
| 7.3.3 | Prozessparameter bei der Vakuum-Wirbelschichtgranulation | | 164 |
| 7.4 | Alternativen zur Vakuum-Wirbelschichtgranulation | | 166 |
| 7.5 | Schmelzgranulieren | | 166 |
| 7.6 | Literatur | | 167 |

Kapitel 8

| | | | |
|-------|---|-------|-----|
| | Herstellung von Pellets | | 171 |
| 8.1 | Definition und Verwendung von Pellets | | 171 |
| 8.2 | Eigenschaften und Anforderungen an Pellets | | 174 |
| 8.2.1 | Übersicht der Anforderungen | | 174 |
| 8.2.2 | Spezifische Oberfläche und abhängige Größen | | 174 |
| 8.2.3 | Mechanische Eigenschaften und Zerfall | | 175 |
| 8.3 | Beschichten | | 176 |
| 8.4 | Extrudieren / Sphäronisieren | | 179 |
| 8.4.1 | Beschreibung | | 179 |
| 8.4.2 | Prozessentwicklung | | 183 |
| 8.4.3 | Formulierungen | | 190 |
| 8.4.4 | Steuerung | | 193 |
| 8.5 | Direktpelletieren | | 194 |
| 8.5.1 | Beschreibung | | 194 |
| 8.5.2 | Formulierungen | | 196 |
| 8.5.3 | Steuerung | | 196 |
| 8.6 | Andere Verfahren | | 197 |
| 8.7 | Literatur | | 197 |