

# **Granulieren**

**Grundlagen, Verfahren,  
Formulierungen**

Peter Serno, Peter Kleinebudde, Klaus Knop



**Editio Cantor Verlag Aulendorf (Germany)**



# Inhalt

Geleitwort	....	10
Vorwort	....	11
<b>Kapitel 1</b>		
<b>Theoretische Grundlagen</b>	....	13
1.1    Begriffsbestimmungen	....	13
1.2    Typen pharmazeutischer Gränulate	....	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    Granulierverfahren	....	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
<b>Kapitel 2</b>		
<b>Charakterisierung von Granulaten</b>	....	43
2.1    Relevante Granulateigenschaften	....	43

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

<b>Kapitel 3</b>			
<b>Wirbelschichtgranulation</b>	.....	73	
<b>3.1</b>	<b>Beschreibung der Wirbelschichtgranulation</b>	.....	73
<b>3.2</b>	<b>Steuerung der Wirbelschichtgranulation</b>	.....	77
3.2.1	Einfluss von Sprühdruck und Sprührate bei der Wirbelschichtgranulation	.....	78
3.2.2	Einfluss der Zulufttemperatur auf die Wirbelschichtgranulation	.....	80
3.2.3	Einfluss der Zuluftmenge auf die Wirbelschichtgranulation	.....	81
<b>3.3</b>	<b>Steuerung der Trocknungsphase der Wirbelschichtgranulation</b>	.....	82
<b>3.4</b>	<b>Einfluss von Prozessvariablen der Wirbelschichtgranulation auf Tabletteneigenschaften</b>	.....	83
<b>3.5</b>	<b>Prozessentwicklung und Scale-up von Wirbelschichtgranulaten</b>	.....	85

<b>3.6</b>	<b>Formulierungen zur Wirbelschichtgranulation</b>	.....	<b>87</b>
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
<b>3.7</b>	<b>Literatur</b>	.....	<b>90</b>

## Kapitel 4

<b>Mischergranulation</b>	.....	<b>93</b>	
<b>4.1</b>	<b>Beschreibung der Mischergranulation</b>	.....	<b>93</b>
<b>4.2</b>	<b>Steuerung der Mischergranulation</b>	.....	<b>98</b>
4.2.1	Granulatkonsistenz als Prozessparameter	.....	98
4.2.2	Einfluss der Granulierzeit und Mischedrehzahl	.....	100
4.2.3	Einfluss der Zerhacker-Drehzahl	.....	103
4.2.4	Einfluss der Nachbearbeitungsschritte auf das Ergebnis einer Mischergranulation	.....	104
<b>4.3</b>	<b>Einfluss von Prozessvariablen der Mischergranulation auf Tabletteneigenschaften</b>	.....	<b>107</b>
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
<b>4.4</b>	<b>Formulierungen zur Mischergranulation</b>	.....	<b>112</b>
4.4.1	Bindemittel in Mischergranulaten	.....	112
4.4.2	Wassermenge in der Granulierflüssigkeit von Mischergranulaten	.....	114
<b>4.5</b>	<b>Scale-up der Mischergranulation</b>	.....	<b>114</b>
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
<b>4.6</b>	<b>Literatur</b>	.....	<b>118</b>

<b>Kapitel 5</b>	.....	123
<b>Trockengranulation</b>	.....	123
<b>5.1 Beschreibung der Trockengranulation</b>	.....	123
5.1.1 Allgemeines Funktionsprinzip von Walzenkompaktoren	.....	123
5.1.2 Unterschiedliche Bauart von Walzenkompaktoren	.....	125
<b>5.2 Steuerung der Trockengranulation</b>	.....	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
<b>5.3 Einfluss von Prozessvariablen der Trockengranulation         auf Tabletteneigenschaften</b>	.....	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
<b>5.4 Scale-down und Scale-up der Trockengranulation</b>	.....	138
<b>5.5 Formulierungen zur Trockengranulation</b>	.....	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
<b>5.6 Literatur</b>	.....	144

<b>Kapitel 6</b>	.....	147
<b>Auswahl eines Granulierverfahrens</b>	.....	147

<b>Kapitel 7</b>	.....	151
<b>Spezielle Granulierverfahren</b>	.....	151
<b>7.1 Eintopfgranulieren</b>	.....	151

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

## Kapitel 8

### Herstellung von Pellets

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