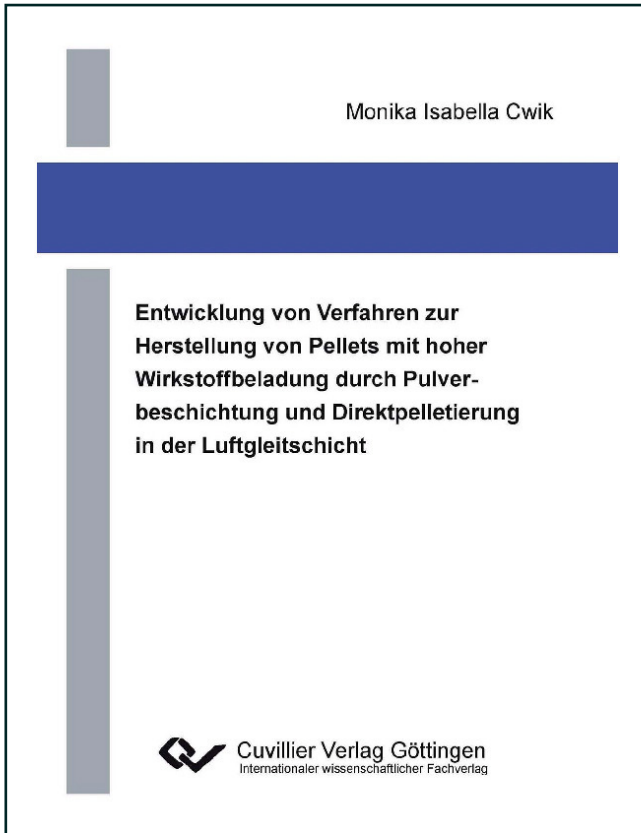




Monika Isabella Cwik (Autor)

Entwicklung von Verfahren zur Herstellung von Pellets mit hoher Wirkstoffbeladung durch Pulverbeschichtung und Direktpelletierung in der Luftgleitschicht



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/21>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>



Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Pellets | 1 |
| 1.2. Verfahren zur Pelletherstellung | 2 |
| 1.2.1. Beschichten | 3 |
| 1.2.1.1. Beschichten mit Lösungen und Suspensionen | 3 |
| 1.2.1.2. Beschichten mit Pulver | 4 |
| 1.2.1.3. Allgemeine Prozessparameter | 5 |
| 1.2.1.4. Formulierung | 7 |
| 1.2.2. Extrusion-Sphäronisation | 8 |
| 1.2.3. Direktpelletierung | 9 |
| 1.2.3.1. Intensivmischer | 10 |
| 1.2.3.2. Wirbelschicht | 10 |
| 1.2.3.3. Rotorgranulatoren | 11 |
| 1.2.3.4. Allgemeine Prozessparameter | 13 |
| 1.2.3.5. Formulierung | 14 |
| 1.2.4. Weitere Verfahren | 15 |
| 1.3. Wirbelschichtapparaturen | 16 |
| 1.3.1. Wirbelschicht | 16 |
| 1.3.2. Rotorgranulatoren | 17 |
| 1.3.3. VENTILUS® 25 | 21 |
| 1.3.4. VENTILUS® 25 mit Pulverbeschichtungseinheit | 24 |
| 1.3.5. VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinheit | 25 |
| 1.4. Ziel der Arbeit | 26 |
| 2. Material und Geräte | 28 |
| 2.1. Materialien | 28 |
| 2.1.1. Wirkstoffe | 28 |



ii Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 2.1.2. Materialien für die Herstellung der Wirkstoffpellets | 30 |
| 2.1.3. Materialien für das funktionelle Coating | 33 |
| 2.1.4. Materialien für die Analytik | 35 |
| 2.2. Geräte | 37 |
| 3. Methoden | 40 |
| 3.1. Herstellungsverfahren | 40 |
| 3.1.1. Pulverbeschichtung | 40 |
| 3.1.2. Direktpelletierung | 40 |
| 3.1.3. Herstellung der Sprühlösungen und der Pulvermischung | 41 |
| 3.1.3.1. Sprühlösungen | 41 |
| 3.1.3.2. Pulvermischungen | 42 |
| 3.1.4. Pulverförderrate | 42 |
| 3.1.5. Trocknungsverlust | 44 |
| 3.1.6. <i>In-Line</i> -Feuchtemessung mittels Mikrowellenresonanztechnik | 44 |
| 3.1.7. Prozesseffizienz | 48 |
| 3.1.8. Coating-Level | 49 |
| 3.2. Charakterisierung der Ausgangsstoffe | 50 |
| 3.2.1. Partikelgröße | 50 |
| 3.2.2. Fließeigenschaften der Pulvermischungen | 53 |
| 3.3. Charakterisierung der Pellets | 54 |
| 3.3.1. Partikelgröße | 54 |
| 3.3.2. Partikelform | 55 |
| 3.3.3. Mikroskopie | 57 |
| 3.3.4. Bruchfestigkeit | 58 |
| 3.3.5. Dichte | 59 |
| 3.3.6. Freisetzung | 60 |
| 3.3.7. Wirkstoffgehalt | 63 |
| 3.3.8. Funktionelles Coating | 63 |
| 3.3.8.1. Coating im VENTILUS® 2.5 | 63 |
| 3.3.8.2. Coating im VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinheit | 66 |



| | |
|---|-----------|
| 4. Ergebnisse | 67 |
| 4.1. Charakterisierung der Ausgangsstoffe | 67 |
| 4.2. Pulverbeschichtung | 68 |
| 4.2.1. Optimierung des Pulverbeschichtungseinsatzes | 68 |
| 4.2.1.1. Pulverzuführrohr | 69 |
| 4.2.1.2. Druckluftversorgung Pulverzuführrohr | 70 |
| 4.2.2. Formulierung..... | 73 |
| 4.2.2.1. Metoprololsuccinat-Beschichtung von Neutralpellets | 74 |
| 4.2.2.2. Paracetamolbeschichtung von Neutralpellets | 76 |
| 4.2.2.3. Paracetamolbeschichtung von Paracetamol-Kristallen | 79 |
| 4.2.3. Herstellungsprozess | 80 |
| 4.2.3.1. Metoprololsuccinat-Beschichtung von Neutralpellets | 81 |
| 4.2.3.2. Paracetamolbeschichtung von Neutralpellets | 82 |
| 4.2.3.3. Paracetamolbeschichtung von Paracetamolkristallen | 83 |
| 4.2.3.4. Layering-Effizienz des Pulverbeschichtungsprozesses..... | 84 |
| 4.2.4. Fazit | 86 |
| 4.3. Direktpelletierung | 87 |
| 4.3.1. Optimierung der Apparatur..... | 89 |
| 4.3.1.1. Prototyp I..... | 90 |
| 4.3.1.2. Prototyp II..... | 92 |
| 4.3.1.3. Prototyp III..... | 94 |
| 4.3.1.4. Prototyp IV | 95 |
| 4.3.2. Formulierung..... | 96 |
| 4.3.2.1. Lactose..... | 97 |
| 4.3.2.2. Metoprololsuccinat 50 % | 97 |
| 4.3.2.3. Metoprololsuccinat 83 % | 98 |
| 4.3.2.4. Metoprololsuccinat 93 % | 99 |
| 4.3.3. Herstellungsprozess | 100 |
| 4.3.3.1. Lactose..... | 102 |
| 4.3.3.2. Metoprololsuccinat 50 % | 109 |
| 4.3.3.3. Metoprololsuccinat 83 % | 111 |



| | |
|---|------------|
| 4.3.3.4. Metoprololsuccinat 93 % | 112 |
| 4.3.3.5. <i>In-Line</i> -Feuchtemessung | 115 |
| 4.3.3.6. Prozesseffizienz der Direktpelletierung | 119 |
| 4.3.4. Fazit | 121 |
| 4.4. Gegenüberstellung der Verfahren Pulverbeschichtung und Direktpelletierung | 123 |
| 4.5. Pelleteigenschaften | 125 |
| 4.5.1. Partikelgröße und Form..... | 125 |
| 4.5.2. Bruchfestigkeit | 130 |
| 4.5.3. Gehalt | 132 |
| 4.5.4. Freisetzung der Wirkstoffpellets | 133 |
| 4.5.5. Eudragit® L-Coating von DP und PL Pellets | 135 |
| 4.5.5.1. Coating im VENTILUS® 2.5..... | 135 |
| 4.5.5.2. Coating im VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinheit..... | 136 |
| 4.5.5.3. Prozessevaluation des funktionellen Coatings | 137 |
| 4.5.6. Freisetzung mit Eudragit® L überzogener Pellets | 140 |
| 4.5.7. Fazit | 146 |
| 5. Zusammenfassung und Ausblick..... | 148 |
| 6. Literaturverzeichnis | 153 |