



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Pellets</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. Verfahren zur Pelletherstellung</b> .....	<b>2</b>
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
<b>1.3. Wirbelschichtapparaturen</b> .....	<b>16</b>
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
<b>1.4. Ziel der Arbeit</b> .....	<b>26</b>
<b>2. Material und Geräte</b> .....	<b>28</b>
<b>2.1. Materialien</b> .....	<b>28</b>
2.1.1. Wirkstoffe .....	28



---

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
<b>2.2. Geräte .....</b>	<b>37</b>
<b>3. Methoden .....</b>	<b>40</b>
<b>3.1. Herstellungsverfahren .....</b>	<b>40</b>
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
<b>3.2. Charakterisierung der Ausgangsstoffe .....</b>	<b>50</b>
3.2.1. Partikelgröße .....	50
3.2.2. Fließeigenschaften der Pulvermischungen .....	53
<b>3.3. Charakterisierung der Pellets .....</b>	<b>54</b>
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



<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>67</b>
<b>4.1. Charakterisierung der Ausgangsstoffe</b> .....	<b>67</b>
<b>4.2. Pulverbeschichtung</b> .....	<b>68</b>
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
<b>4.3. Direktpelletierung</b> .....	<b>87</b>
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
<b>4.4. Gegenüberstellung der Verfahren Pulverbeschichtung und Direktpelletierung .....</b>	<b>123</b>
<b>4.5. Pelleteigenschaften .....</b>	<b>125</b>
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
<b>5. Zusammenfassung und Ausblick.....</b>	<b>148</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>153</b>