



# 1. Einleitung

## 1.1. Pellets

Pharmazeutische Pellets sind definiert als kugelförmige Agglomerate mit enger Partikelgrößenverteilung und glatter Oberfläche. Die Partikelgröße liegt typischerweise in einem Bereich von 0,5-2,0 mm (Knop 1991). Nach Vuppala et al. liegt die optimale Partikelgröße für pharmazeutische Anwendungen im Bereich 600-1000 µm (Vuppala et al. 1997). Um die resultierende Arzneiform klein und damit für den Patienten angenehm applizierbar zu machen, sollte die Arzneistoffbeladung möglichst hoch sein (Gajdos 1984, Vuppala et al. 1997).

Die Arzneiform Pellets bietet viele Vorteile. So ist ihre Pyloruspassage von der Magenentleerung unabhängig und gleichmäßig. Da sich die Pellets im Gastrointestinaltrakt frei bewegen können, ist ihr Transport unabhängiger von der Nahrungstransitzeit als der Transport monolithischer Arzneiformen (Bechgaard & Nielsen 1978). Die große Oberfläche fördert im Vergleich zu monolithischen Arzneiformen einen schnelleren Zerfall, was gerade bei schlecht löslichen Arzneistoffen zur schnellen Wirkstofffreisetzung von Vorteil ist (Robinson & Hollenbeck 1991).

Werden wirkstoffhaltige Pellets mit einem funktionellen Film überzogen, so stellt jedes Pellet ein eigenes Wirkstoffreservoir mit eigenem Freisetzungsmechanismus dar. Filmschäden führen deshalb nur zur Freisetzung geringer Wirkstoffmengen. „Dose Dumping“ und lokale Irritation der Mukosa durch reizende Arzneistoffe können im Vergleich zu monolithischen Arzneiformen so deutlich reduziert werden (Bechgaard & Nielsen 1978). Zudem können chemisch inkompatible Substanzen in einer Arzneiform angeboten werden. Des Weiteren weisen Pellets gute Fließeigenschaften zur Abfüllung in Kapseln auf, sodass unter geringem Aufwand durch Variation der Kapselgröße und Pelletmenge verschiedene Dosierungen hergestellt werden können (Robinson & Hollenbeck 1991). Denkbar ist auch, unterschiedliche Freisetzungsprofile durch Mischen von Pellets in einer Arzneiform zu kombinieren, z.B. Retardierung und Boost (Ghebre-Sellassie 1989b). Neben der Abfüllung in Kapseln, Sachets, Stickpacks oder sogar einen Trinkhalm ist auch das Verpressen

## 2 Einleitung

---

der Pellets nach Zusatz von Hilfsstoffen zu Tabletten möglich (Thommes & Kleinebudde 2010).

Für die Applikation eines funktionellen Films sind eine runde Form, ein geringes Verhältnis der Oberfläche zum Volumen, eine glatte Oberfläche, eine enge Partikelgrößenverteilung und eine ausreichende Härte vorteilhaft (Gu et al. 2004). Durch Überziehen einer oralen Arzneiform, auch als „Coating“ bezeichnet, sind unterschiedliche Effekte zu erzielen. So kann zum einen der Wirkstoff z. B. vor Licht, Sauerstoff oder Feuchtigkeit geschützt werden. Zum anderen kann ein unangenehmer Geschmack maskiert werden. Ein funktionelles Coating kann auch mit dem Ziel appliziert werden, den Wirkstoff an einem ganz bestimmten Ort im Gastrointestinaltrakt oder über einen verlängerten Zeitraum freizusetzen (Bauer et al. 1988, Kumpugdee-Vollrath et al. 2011). Das im Film enthaltene Polymer kann quellen, dadurch die Oberfläche der Pellets weich und flexibel machen und so das Schlucken erleichtern (Thommes & Kleinebudde 2010).

Tabletten, die funktionell überzogene Pellets enthalten, haben in der therapeutischen Anwendung den Vorteil, dass sie im Gegensatz zu überzogenen Tabletten teilbar sind, ohne den Depoteffekt zu zerstören (Bechgaard & Nielsen 1978). Eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung kann auch durch die Herstellung von Matrixpellets erreicht werden (Bauer et al. 2006).

### 1.2. Verfahren zur Pelletherstellung

Die Verfahren zur Herstellung von Pellets können nach den verwendeten Technologien oder nach der Art des Pelletaufbaus eingeteilt werden (Tabelle 1-1, Dukic-Ott 2008).

Die Pelletherstellung kann z. B. in der Wirbelschicht, in Coatern, in Intensivmischern oder durch Extrusion/Sphäronisation erfolgen. Die am weitesten verbreiteten Verfahren zur Pelletherstellung in der pharmazeutischen Industrie sind die Extrusion/Sphäronisation und das Beschichten mit Lösungen, Suspensionen oder Pulvern (Ghebre-Sellassie 1989b). Während die z. B. via Extrusion/Sphäronisation hergestellten Matrixpellets homogen aufgebaut sind, kann bei durch Beschichten hergestellten Pellets zwischen einem Kern und einer Hüllschicht unterschieden



werden. Sie werden deshalb als heterogene Pellets bezeichnet (Thommes & Kleinebudde 2010).

**Tabelle 1-1: Einteilung der Pelletierverfahren**

<b>Pelletierverfahren</b>	<b>Technologie</b>	<b>Pelletaufbau</b>
Beschichten	Kesselfverfahren	heterogen
	Wirbelschichtverfahren	
Extrusion/Sphäronisation	Extruder und Sphäroniser	homogen
Direktpelletierung	Intensivmischer	
	Wirbelschichtverfahren	
Weitere Verfahren (u.a. Tablettieren)	u.a. Tablettendressen	

Die der Herstellung zugrunde liegenden Pelletbildungsmechanismen werden z. B. von Ghebre-Sellassie (Ghebre-Sellassie 1989a) und für die Granulation von Kristensen (Kristensen & Schaefer 1987) und Iveson (Iveson et al. 2001) zusammengefasst.

## 1.2.1. Beschichten

### 1.2.1.1. Beschichten mit Lösungen und Suspensionen

Der Wirkstoff wird in gelöster Form oder als Suspension kontinuierlich auf vorgelegte Starterkerne aufgetragen. Das Beschichten kann in konventionellen Dragierkesseln, Coatern mit verbesserter Trocknungsluftführung und in der Wirbelschicht durchgeführt werden (Jones 1989). Die unzureichende Trocknungseffizienz konventioneller Dragierkessel führte zur Entwicklung von Coatern mit verbesserter Trocknungsluftführung (Chambliss 1989, Jones 1989).



## 4 Einleitung

---

Aufgrund der hohen Trocknungseffizienz und der guten Durchmischung des Guts ist die Wirbelschicht zum Beschichten mit Lösungen und Suspensionen besonders geeignet (Jones 1989). Je nach der Positionierung der Sprühdüse kann zwischen einem Besprühen des Guts von oben (Top-Spray), von unten (Bottom-Spray) und von der Seite (Tangential-Spray) differenziert werden (Jones 1989). Während das Gut im Top-Spray-Verfahren entgegen seiner Bewegungsrichtung besprüht wird, erfolgt der Auftrag der Sprühflüssigkeit im Bottom-Spray-Verfahren in Bewegungsrichtung des Guts und direkt in das Gutbett hinein. Sprühverluste durch Sprühtrocknung oder Besprühen der Geräteoberflächen sind deshalb im Bottom-Spray-Verfahren geringer (Por et al. 1989). Aufgrund des Fluidisierungsmusters im Wurster-Verfahren, das im Bottom-Spray-Verfahren arbeitet, ist auch die Gefahr der Bildung unerwünschter Agglomerate geringer (Grave & Pöllinger 2011). Das tangentielle Einsprühen der Flüssigkeit ist vor allem von Rotorgranulatoren bekannt. Das Einsprühen erfolgt in Bewegungsrichtung des Guts und in das Gutbett hinein (Jones 1989).

Nach Iyer et al. ist der Rotorgranulator im Vergleich zum Beschichten im Top-Spray- und im Wurster-Verfahren gut geeignet (Iyer et al. 1993). Im Vergleich zu den im Rotorgranulator hergestellten Pellets war die Oberfläche der im Top-Spray-Verfahren hergestellten Pellets rau, die Pellets waren kleiner und der gemessene Gehalt und die Ausbeute geringer. Dies wurde auf Sprühtrocknungseffekte und Agglomeration im Top-Spray-Verfahren zurückgeführt. Darüber hinaus zeigten auch im Wurster-Verfahren hergestellte Pellets eine rauere Oberfläche als im Rotorgranulator hergestellte.

Zur Herstellung von Pellets mit hohem Wirkstoffgehalt ist die Beschichtung mit Lösungen bzw. Suspensionen weniger geeignet, weil lange Prozesszeiten und ein hoher Energieaufwand zum Verdampfen der Flüssigkeit erforderlich sind.

### 1.2.1.2. Beschichten mit Pulver

Die Herstellung von Wirkstoffpellets durch Pulverbeschichtung von inerten Startermaterialien, z.B. Neutralpellets oder Wirkstoffkristallen, ist aus Trommelcoatern mit speziellen Trocknungslufführungssystemen (Nastruzzi et al. 2000) und in der Wirbelschicht aus Rotorgranulatoren (Gajdos 1984, Vuppala et al. 1997, Sinchaipanid et al. 2004) und dem CF-Granulator<sup>®</sup> (Gajdos 1984, Ghebre-Sellassie et al. 1985, Rashid



et al. 2001, Shimono et al. 2002, Park et al. 2003, Eskandari et al. 2007, Varshosaz et al. 2009) bekannt. Hierbei werden ein wirkstoffhaltiges Pulver und eine Granulierflüssigkeit separat auf vorgelegtes Startermaterial aufgetragen.

Zu Beginn des Prozesses wird das Startermaterial mit der Granulierflüssigkeit befeuchtet und anschließend die Pulverzudosierung gestartet (Ghebre-Sellassie et al. 1985, Rashid et al. 2001). Granulierflüssigkeits- und Pulverzudosierung können auch gleichzeitig gestartet werden (Shimono et al. 2002). Im weiteren Prozessverlauf kann die Beschichtung kontinuierlich (Ghebre-Sellassie et al. 1985, Shimono et al. 2002) oder diskontinuierlich (Nastruzzi et al. 2000, Park et al. 2003) erfolgen. Zudosiertes Pulver wird durch die Granulierflüssigkeit befeuchtet und teilweise gelöst und so auf die vorgelegten Starter aufgetragen. Nach erfolgtem Pulverauftrag kann die Granulierflüssigkeitszudosierung fortgesetzt werden, um das Pulver besser zu binden (Rashid et al. 2001). Die Trocknung kann in der gleichen Apparatur erfolgen. Bei Verwendung des CF-Granulators<sup>®</sup> zur Pulverbeschichtung wird die Trocknung häufig in einer konventionellen Wirbelschichtapparatur, auf Horden oder im Trockenschrank durchgeführt (Ghebre-Sellassie et al. 1985, Rashid et al. 2001, Park et al. 2003). Ein anschließendes funktionelles Coating ist ebenfalls möglich, sodass alle Prozessschritte von der Herstellung neutraler Starter über die Wirkstoffbeschichtung bis zum funktionellen Coating in derselben Anlage durchführbar sind (Varshosaz et al. 2009).

Problematisch sind bei der Pulverbeschichtung unerwünschte Agglomeration des Guts und Adhäsion an Oberflächen wie z.B. an den Behälterinnenwänden (Nastruzzi et al. 2000). Um der Agglomeration durch Überfeuchtung entgegenzuwirken, wurden Trommelcoater mit speziellen Luftführungssystemen ausgestattet (Nastruzzi et al. 2000). Die Entwicklung der Rotorgranulatoren führte hier zu einer deutlichen Verbesserung (Bauer 1979). Darüber hinaus wurden die zur Pulverbeschichtung erforderliche Prozesszeit und die Effizienz verbessert (Goodhart & Jan 1989).

### **1.2.1.3. Allgemeine Prozessparameter**

In der Wirbelschicht muss die Geschwindigkeit des aufströmenden Gases, in der Regel Luft, so eingestellt werden, dass sie oberhalb der Lockerungsgeschwindigkeit und unterhalb der Austragsgeschwindigkeit der zu beschichtenden Partikel liegt (siehe Abschnitt 1.3.1, Mörl 2011). Um eine gleichmäßige Beschichtung zu erreichen,



sollten alle Partikel die Sprühzone gleich häufig passieren und nicht verkleben. Dafür sind eine gute Durchmischung und Vereinzelung der Partikel Voraussetzung. Beides ist nur bei geeigneter Fluidisierung der Partikel möglich. Eine geeignete Einstellung der Luftgeschwindigkeit ist hierfür neben der Perforierung des Anströmbodens von Bedeutung. Eine zu niedrige Luftgeschwindigkeit führt aufgrund unzureichender Fluidisierung zu erhöhter unerwünschter Agglomeratbildung und ungleichmäßiger Schichtdicke des aufgetragenen Materials. Eine zu hohe Luftgeschwindigkeit führt zu einer niedrigen Partikeldichte in der Sprühzone, wodurch Sprühtrocknung begünstigt wird (Jones 1989). Eine niedrige Partikeldichte hat einen längeren Weg der Sprühtröpfchen von der Düse bis zur Partikeloberfläche zur Folge, wodurch bereits ein größerer Teil des Lösungsmittels verdampft. Die viskosen Tröpfchen spreiten schlechter auf der Oberfläche, was zu rauen Oberflächen führt. Im ungünstigsten Fall trocknen die Tröpfchen, bevor sie die Partikeloberfläche erreichen (Sprühtrocknung). Zudem wird Abrieb und bei der Pulverbeschichtung Austrag von Pulver in die Filter begünstigt (Goodhart & Jan 1989). Beides führt zu größeren Materialverlusten und ist deshalb unerwünscht.

Sprühdruck und Sprührate sowie die Viskosität der flüssigen Zubereitung bestimmen die Tröpfchengröße des Sprühnebels (Jones 1988). Die Sprührate muss auf die Luftgeschwindigkeit abgestimmt werden, um Sprühtrocknung auf der einen und unerwünschte Agglomeration auf der anderen Seite zu vermeiden (Christensen & Bertelsen 1997). Eine gewisse Feuchte ist zur Vermeidung elektrostatischer Aufladung nützlich (Jones 1988). Eine hohe Sprührate ist zur Realisierung kurzer Prozesszeiten von besonderem Interesse. Klebrigkeit der Sprühflüssigkeit und des Guts bei Befeuchtung begrenzen die Sprührate nach oben. Die Geschwindigkeit der Verdampfung des Lösungsmittels beeinflusst damit die zu erreichende Sprührate. Das Prozessluftvolumen, die Prozesslufttemperatur und -feuchtigkeitssättigung wiederum bestimmen die Trocknungseffizienz. Da die Luftfeuchtigkeit saisonalen Schwankungen unterworfen ist, empfiehlt sich eine Konditionierung der Prozessluft (Jones 1989).

Im Vergleich zum Beschichten im Lösungs-/Suspensionsverfahren kann die Prozesszeit durch das Beschichten mit Pulver deutlich verkürzt werden (Vuppala et al. 1997). Dies ist von besonderem Interesse, wenn durch das Beschichten größere Feststoffmengen aufgetragen werden sollen. Zudem wurde in einer Vergleichsstudie



gezeigt, dass bei Einstellung geeigneter Prozessparameter durch Beschichten mit Pulver ein zu einem Beschichten mit einer Suspension vergleichbarer Gehalt erreicht wird (Sinhaipanid et al. 2004). Die Verluste beim Wirkstoffauftrag durch Pulverbeschichtung waren also nicht höher. Dies wurde auf die Unterbettapplikation von Sprühflüssigkeit und Pulver zurückgeführt.

#### 1.2.1.4. Formulierung

Als Starterkerne können neutrale Starter wie z. B. Pellets aus Zucker oder mikrokristalliner Cellulose sowie Kristalle, z. B. Weinsäure, eingesetzt werden (Ghebre-Sellassie & Knoch 2002, Kleinebudde & Knop 2007). In einer Vergleichsstudie wurde festgestellt, dass Zuckerpellets für den Auftrag einer konzentrierten wässrigen Diltiazem-Lösung (50 %, m/m) weniger geeignet sind als Pellets gleicher Größe aus mikrokristalliner Cellulose oder einer Mischung von mikrokristalliner Cellulose und Lactose (Gryczova et al. 2008). Die Oberfläche der Zuckerpellets wurde in dieser Studie durch die wässrige Flüssigkeit angelöst und dadurch klebrig, weshalb die Zuckerpellets stärker zur unerwünschten Agglomeratbildung neigten. Da die Tendenz zur Agglomeration mit zunehmender Partikelgröße abnimmt und die Fließeigenschaften gut sind, werden zur Pulverbeschichtung häufig relativ große Starterkerne (> 500 µm) eingesetzt (Ghebre-Sellassie et al. 1985, Vuppala et al. 1997, Nastruzzi et al. 2000, Rashid et al. 2001). Dies hat den Nachteil, dass ein hoher Wirkstoffanteil im Produkt kaum zu erreichen ist. Um eine geeignete Durchmischung und Vereinzelung der Partikel zu erreichen, sind bei der Festlegung der Befüllmenge an Starterkernen die minimalen und maximalen Befüllgrenzen der Anlage zu beachten (Kumpugdee-Vollrath et al. 2011).

Die verwendeten Pulver sind vorzugsweise mikronisiert, um eine gleichmäßige Beschichtung zu erreichen. Jones empfiehlt für das Beschichten mit Suspensionen eine Partikelgröße von maximal 10 µm (Jones 1989). Ein für eine Pulverbeschichtung geeignetes Größenverhältnis von Kern zu Pulver ist z.B. nach Nastruzzi 1:100 (Nastruzzi et al. 2000).

Zur Realisierung von Beschichtungsprozessen in wirtschaftlich vertretbarer Zeit ist beim Beschichten mit Lösungen und Suspensionen das Sprühen möglichst konzentrierter Flüssigkeiten von Interesse. Die Konzentrierung der Sprühflüssigkeit ist zum einen durch die Viskosität und zum anderen durch den Feststoffanteil begrenzt.





Hochkonzentrierte Flüssigkeiten sind schwieriger zu dispergieren und spreiten nicht gleichmäßig auf der Partikeloberfläche (Jones 1989, Iyer et al. 1993). Viskose Flüssigkeiten können auch zur Verstopfung der Sprühdüse führen, sodass eine unterbrechungsfreie Herstellung nicht mehr gewährleistet ist (Haubitz 1993). Es werden deshalb vorzugsweise niedrigviskose Bindemittellösungen verwendet. Diese bieten beim Beschichten mit Suspensionen die Möglichkeit, neben dem Bindemittel einen hohen Feststoffanteil, z. B. eines Wirkstoffs, in der Sprühflüssigkeit zu erreichen (Jones 1989). Als Lösungsmittel werden Wasser und organische Lösungsmittel oder Mischungen verwendet. Die unterschiedlichen Verdampfungswärmen sind bei der Einstellung der Prozessparameter zu beachten (Jones 1989).

Eine wässrige Polyvinylpyrrolidon-Lösung (Typ K 30, 7 %, m/m) ist aufgrund der geringeren Viskosität und Klebrigkeit zur Pulverbeschichtung geeignet (Nastruzzi et al. 2000). Mit wässrigen Polyvinylpyrrolidon-Lösungen niedriger Konzentration (Typ K 29/32, 12 %, m/m) wurden sphärischere Partikel mit glatterer Oberfläche hergestellt und weniger unerwünschte Agglomerate gebildet als bei Verwendung von Lösungen höherer Konzentration (16, 18, 20 %, m/m) (Rashid 2001). Drei- und vierprozentige wässrige Hydroxypropylcellulose (Typ L)- und Hydroxypropylmethylcellulose (Typ E 15 LV)-Lösungen führten zu vergleichbaren Ergebnissen in Bezug auf die Porosität und Porengröße (Sinchaipanid et al. 2004). Als Richtwert geben Harris und Ghebre-Sellassie unabhängig vom Bindemittel einen Bindemittelanteil in der Formulierung von 2-10 % (m/m) an (Harris & Ghebre-Sellassie 1989).

Zur Optimierung des Herstellungsprozesses oder, um bestimmte Produkteigenschaften zu erreichen, können zusätzlich z. B. Trennmittel, Netzmittel, Zerfallsbeschleuniger oder Hilfsstoffe zur Einstellung des pH oder zur Veränderung der Wirkstofffreisetzung zugesetzt werden (Harris & Ghebre-Sellassie 1989).

### 1.2.2. Extrusion-Sphäronisation

Der Feuchtextrusions- und Sphäronisationsprozess kann in mehrere Teilprozesse gegliedert werden. Im ersten Schritt werden die Pulver gemischt und befeuchtet. Nach dem Mischen der Wirk- und Hilfsstoffe werden diese befeuchtet. Beide Prozessschritte können z. B. in einem Planetenmischer durchgeführt werden (Baert et al. 1993). Die zur Befeuchtung verwendete Menge an Granulierflüssigkeit ist





entscheidend für die Produktqualität (Malinowski & Smith 1975, O`Connor & Schwartz 1989). In speziellen Extrudern ist neben dem Extrudieren auch das Befeuchten der Pulvermasse möglich (Goodhart et al. 1973).

Im Extruder wird die feuchte, plastische Masse mit Druck durch Öffnungen definierter Größe gepresst. Die Länge der gebildeten Extrudate ist dann abhängig von den physikalischen Eigenschaften der feuchten Masse, der Extrusionsmethode und der anschließenden Behandlung (Hicks & Freese 1989). Zum Einsatz kommen hier unterschiedliche Extruderbauformen wie Kolben-, Flachmatrizen-, Ringmatrizen- und Schneckenextruder (Thommes & Kleinebudde 2010). Die Extrudate werden in einer Rundungsapparatur weiterverarbeitet. Diese besteht aus einem zylindrischen Gefäß und einer rotierenden Bodenplatte, deren Oberfläche glatt oder perforiert sein kann. Durch Interaktion der Granulate mit der rotierenden Platte, der Behälterinnenwand und anderen Extrudatpartikeln werden die Extrudatstränge gebrochen und ausgerundet. Kleinere Bruchstücke werden während des Rollierens von größeren Partikeln aufgenommen (O`Connor & Schwartz 1989). Die ausgerundeten Partikel werden häufig in der Wirbelschicht oder auf Horden getrocknet (Dukic-Ott 2008).

Neben der Feuchtextrusion ist auch eine Schmelzextrusion möglich, bei der die trockene Masse zu Beginn des Prozesses geschmolzen wird. Der Extruder muss dann beheizbar sein. Nach Extrusion der Schmelze werden die Extrudate gebrochen und zu Pellets ausgerundet. Die Verfestigung der Pellets erfolgt durch Erstarren der Schmelze (Follonier et al. 1994, Liu et al. 2001).

Da zur Durchführung der einzelnen Verfahrensschritte unterschiedliche und spezielle Apparaturen erforderlich sind, ist das Verfahren aufwendiger und teurer als andere Pelletierverfahren (Dukic-Ott 2008, Dixit & Puthli 2009). Von Vorteil ist, dass runde Partikel einheitlicher Größe und mit hoher Wirkstoffbeladung hergestellt werden können (Hileman et al. 1993, Podczeck & Knight 2006, Kranz et al. 2009).

### **1.2.3. Direktpelletierung**

Die Direktpelletierung, auch als sphärische Agglomeration bezeichnet, ist ein Pelletier-Prozess, bei dem aus Pulver durch Zuführung von Feuchtigkeit oder hoher Temperatur und kontinuierliches Rollen sphärische Partikel hergestellt werden (Ghebre-Sellassie & Knoch 2002). Wie bei der Extrusion/Sphäronisation werden



homogen aufgebaute Pellets hergestellt. Der apparative Aufwand ist aber deutlich geringer.

Je nach Art des flüssigen Bindemittels wird der Prozess als Feucht- oder Schmelzpelletierung bezeichnet. Im Feuchtpelletierprozess ist die Granulierflüssigkeit bei Raumtemperatur flüssig und die Verfestigung der Pellets erfolgt durch Trocknen der Granulierflüssigkeit. Zur Schmelzpelletierung wird das Bindemittel geschmolzen und die Verfestigung der Pellets erfolgt durch Kühlen, sodass das Bindemittel erstarrt (Kleinebudde & Knop 2007).

In der Vergangenheit wurden zur Direktpelletierung verschiedene Apparaturen verwendet, wobei im Folgenden nur die häufig verwendeten vorgestellt werden sollen.

### **1.2.3.1. Intensivmischer**

Intensiv- oder Fluidmischer werden hauptsächlich zur Granulatherstellung verwendet. Sie bestehen aus einem geschlossenen Produktbehälter. Die Durchmischung, Verdichtung und Agglomeration feuchten Pulvers erfolgt mit einem schnell rotierenden Mischwerkzeug am Boden des Produktbehälters. Granulierflüssigkeit wird von oben in den Behälter eidosiert. Ein Zerkacker verhindert die Bildung großer Agglomerate (Kristensen & Schaefer 1987, Bauer et al. 2006). Während der Granulation hat das Granuliertgut intensiven Partikelkontakt, sodass spezifisch dichte Granulatstrukturen entstehen (Jäger & Bauer 1982). Kollision mit anderen Partikeln und der Behälterwand führt bei ausreichender Gutfeuchte zur Ausrundung der Partikel (Vonk et al. 1997) und zur Reduktion von Oberflächenrauigkeiten (Ferrari et al. 2004). Die Trocknung der Granulate erfolgt in einem weiteren Verfahrensschritt in einer anderen Anlage, z.B. einem Trockenschrank (Vojnovic et al. 1994), oder in der gleichen Anlage durch Beheizen der Behälterwand und Erniedrigen des Drucks (Gainotti et al. 2004).

### **1.2.3.2. Wirbelschicht**

Zum Granulataufbau wird das Granuliertgut in den Zustand einer Wirbelschicht versetzt und die Granulierflüssigkeit über eine Sprühdüse im Gegenstrom- oder



Gleichstromprinzip eingesprüht. Nach Beendigung der Granulierung wird das Gut getrocknet.

Die Granulation in der Wirbelschicht weist gegenüber Feuchtgranulationsverfahren in Mischern einige Vorteile auf. So können alle Verfahrensschritte, also das Mischen, Granulieren und Trocknen, in einem Prozess und in einer Apparatur durchgeführt werden. Falls gewünscht, kann das hergestellte Granulat in der gleichen Apparatur anschließend mit einem Coating versehen werden. Die Wärme- und Stoffübergänge zwischen Luft, Pulver und Granulierflüssigkeit können sehr schnell erfolgen (Mörl 2011).

Nachteilig sind die fehlenden bzw. schwachen Scherkräfte, weshalb eine Verdichtung voluminösen und die Fluidisierung kohäsiven Materials schwierig zu erreichen sind (Kristensen & Schaefer 1987, Dixit & Puthli 2009). So werden im Vergleich zum Intensivmischer zumeist poröse und voluminöse Granulate hergestellt, wie z. B. Gao in einer Vergleichsstudie zur Granulation einer Pulvermischung mit hohem Wirkstoffanteil zeigte (Gao et al. 2002). Im Vergleich zur Granulation in einem Rotorgranulator wird der Prozess stärker von den Fließeigenschaften der Pulvermischung beeinflusst. Dies gilt insbesondere für die Verarbeitung kohäsiver Pulver mit schlechten Fließeigenschaften und bei Formulierungen mit niedrigem Wirkstoffanteil (Kristensen & Hansen 2006). Nur unter idealen Prozessbedingungen und bei Verwendung geeigneter Materialien ist das Herstellen sphärischer Partikel möglich (Knop & Lippold 1989). Die Festigkeit der Partikel ist aber unbefriedigend, was sich in hohem Abrieb und geringer Bruchfestigkeit äußert (Knop & Lippold 1991).

### **1.2.3.3. Rotorgranulatoren**

Rotorgranulatoren können sowohl zur Direktpelletierung als auch zur Durchführung eines anschließenden Coatings verwendet werden (Rashid et al. 2001, Gu et al. 2004). Viele Prozessschritte können so in einer Anlage ohne Umbau durchgeführt werden, wodurch der apparative Aufwand gering gehalten wird. Damit verbunden können Zeit, Energie und Kosten eingespart werden. Zudem werden auch das Kontaminationsrisiko und die Staubexposition des Operators reduziert (Häring et al. 2008).



In einem ersten Prozessschritt wird das trockene Pulver gemischt. Befeuchten des Pulvers mit der Granulierflüssigkeit führt zur Agglomeratbildung. Kollidieren Agglomerate, so kann es zur Koaleszenz kommen und es bilden sich größere Agglomerate. Treten Agglomeration und Koaleszenz zeitgleich auf, so entstehen Produkte mit einer breiten Partikelgrößenverteilung (Ghebre-Sellassie & Knoch 2002, Kleinebudde & Knop 2007). Mit einer geeigneten Methode, wie z.B. Drehmomentmessungen (Kristensen et al. 2000a), wird der Endpunkt der Granulierflüssigkeitzudosierung bestimmt. Nach Beenden der Zudosierung der Granulierflüssigkeit werden die gebildeten Granulate weiter bewegt. Initial können die Partikel wachsen und die Form kann verbessert werden. Zuletzt werden die gebildeten Pellets getrocknet. Reicht die Trocknungskapazität der Apparatur nicht aus, wird die Trocknung in einer separaten Anlage durchgeführt. Es bilden sich dabei Feststoffbrücken aus trocknendem Bindemittel und kristallisierendem Pulver, das während der Befeuchtungsphase angelöst oder gelöst war (Ghebre-Sellassie & Knoch 2002, Kleinebudde & Knop 2007).

In einem direkten Vergleich zur Herstellung von Pellets in einem Intensivmischer waren im Rotorgranulator hergestellte Pellets etwas runder und wiesen eine glattere Oberfläche auf. Das Freisetzungverhalten wurde von der Herstellungstechnik nicht beeinflusst (Pisek et al. 2005). Durch Direktpelletierung im Rotorgranulator konnten im Vergleich zur Herstellung mittels Extrusion/Sphäronisation bei vergleichbarer Wirkstoffbeladung Partikel mit vergleichbarer Bruchfestigkeit hergestellt werden. Dabei setzten direkt pelletierte Pellets den Wirkstoff etwas schneller frei (Robinson & Hollenbeck 1991). Das Ergebnis des Vergleichs des Freisetzungsverhaltens wurde von Häring et al. bestätigt (Häring et al. 2008). Die mittels Extrusion hergestellten Pellets waren hier härter als die mittels Rotorgranulator hergestellten, wobei in diesen Experimenten aber auch ein anderer Wirkstoff und eine andere Formulierung verwendet wurden als von Robinson & Hollenbeck (Robinson & Hollenbeck 1991). Die von Häring et al. extrudierten Partikel waren dichter und abriebfester als mittels Rotorgranulator hergestellte und zeigten eine engere Partikelgrößenverteilung (Häring et al. 2008). Die Granulierung im Rotorgranulator führte bei niedrigem Wirkstoffanteil zu einer besseren Wirkstoffverteilung und höheren Schüttdichte der hergestellten Granulate als in einer konventionellen Wirbelschichtapparatur (Kristensen & Hansen 2006).