

Monika Isabella Cwik

**Entwicklung von Verfahren zur
Herstellung von Pellets mit hoher
Wirkstoffbeladung durch Pulver-
beschichtung und Direktpelletierung
in der Luftgleitschicht**



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag



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





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



INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Fakultät für Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

der Albert-Ludwigs-Universität

Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Monika Isabella Cwik

aus Bochum

2012



Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2012
Zugl.: Freiburg, Univ., Diss., 2012

978-3-95404-096-4

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2012

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2012

Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-95404-096-4



Die vorliegende Dissertationsschrift wurde von Januar 2008 bis Dezember 2011 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Rolf Schubert am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie des Instituts für Pharmazeutische Wissenschaften der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau sowie bei der Acino Pharma AG in CH-Basel und bei INNOJET Herbert Hüttlin in Steinen angefertigt.

Dekan:	Prof. Dr. Andreas Bechthold
Vorsitzender des Promotionsausschusses:	Prof. Dr. Thorsten Koslowski
Referent:	Prof. Dr. Rolf Schubert
Korreferentin:	Prof. Dr. Regine Süss
Drittprüfer:	Prof. Dr. Norbert Klugbauer
Datum der Promotion:	17. April 2012





Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Rolf Schubert, für die herzliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, sein stets offenes Ohr und seine großartige Unterstützung! Für die mir überlassenen Freiräume bei der Gestaltung dieser Arbeit und das mir entgegengebrachte Vertrauen danke ich sehr.

Frau Prof. Dr. Regine Süss danke ich sehr für ihre Bereitschaft, das Korreferat und die Korrektur dieser Arbeit zu übernehmen.

Herrn Prof. Dr. Norbert Klugbauer danke ich für seine Bereitschaft, das Amt des Drittprüfers zu übernehmen.

Herrn Dr. Ralf Thomann (Freiburger Materialforschungszentrum) danke ich für die zahlreichen SEM-Aufnahmen und sein Interesse, diese zu diskutieren.

Gerald Gallitz (Tews Elektronik GmbH & Co. KG, Hamburg) danke ich für die Einführung in die Mikrowellenresonanztechnik und der Firma Tews Elektronik GmbH & Co. KG, Hamburg, für die Leihgabe des Sensors.

Herrn Dr. Axel Müller, Herrn Dr. Harald Haubitz, Herrn Dr. Thomas Uhlmann und Herrn Dr. Markus Reher (früher alle: Acino Pharma AG, Basel) danke ich dafür, dass sie mir diese Arbeit ermöglicht haben und für das mir entgegengebrachte Vertrauen. Herrn Peter Burema und Herrn Dr. Jean-Daniel Bonny (beide: Acino Pharma AG, Basel) danke ich für die Förderung und ihr Interesse an dieser Arbeit.

Den Kollegen der galenischen und analytischen Entwicklung fester Formen der Acino Pharma AG, Basel, danke ich für die freundliche Aufnahme in ihre Gruppe, ihre Kollegialität und Unterstützung. Matthias Metscher danke ich besonders für seine Hilfsbereitschaft und viele anregende Diskussionen rund um das Thema Freisetzung. Allen Bürokollegen danke ich für die angenehme Atmosphäre und die gute Zusammenarbeit. Besonders bedanken möchte ich mich bei



Frau Dr. Aleksandra Dukic-Ott und Frau Dr. Verena Garsuch für die Korrektur diverser Manuskripte.

Patrick Gesits, Monica Bondi, Sylvia Wirz, Sascha Bloch, Luc Wegbecher, Corinne Giger und Jeannine Fluri (früher alle: Acino Pharma AG, Basel) danke ich herzlich für Organisation und Transport der Versuchsmaterialien.

Herrn Dr. h.c. Herbert Hüttlin (INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen) danke ich für die herzliche Aufnahme in seine Firma und seine Unterstützung dieser Arbeit auch in schwierigen Zeiten. Sein stets offenes Ohr und seine Diskussionsbereitschaft zu technischen Fragestellungen sowie seine kreativen Ideen haben zum Erfolg dieser Arbeit entscheidend beigetragen. Insbesondere möchte ich mich dafür bedanken, dass er seine Anlage und sein Labor für diese Arbeit zur Verfügung stellte.

Frau Dr. Valeska Dombos und Katharina Muffler (früher beide: INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen) danke ich herzlich für die kollegiale Aufnahme in ihr Labor. Insbesondere Frau Dr. Dombos danke ich für die vielen persönlichen und fachlichen Gespräche und die kritische Korrektur verschiedener Manuskripte.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dietmar Garni (INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen) für die unbürokratische Unterstützung, konstruktive Diskussionen zu technischen Fragestellungen, kreative Ideen und unerschütterliche Geduld. Fränze Ohle, Wolfgang Hüttlin, Katja Viehweger, Martin Hug, Roland Wasmer und Alexander Meier (früher alle: INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen) danke ich für ihre hervorragende Arbeit und ihr Engagement.

Anita Rützler und Michele Pietrantuono (INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen) danke ich für ihre Hilfsbereitschaft, die angenehme Arbeitsatmosphäre im Labor und ihre tatkräftige Mitarbeit bei diversen Putzaktionen.

Meinen lieben Kollegen Friederike, Katharina, Michel D., Gesche, Silke, Michl K., Alex, Manuel, Judith, Marcus, Annette, Doris, Shila und Christian danke ich für die Aufnahme in ihren Kreis am Lehrstuhl für Biopharmazie und



Pharmazeutische Technologie in Freiburg, viele gemeinsame Aktionen und die großzügige Beherbergung zu vielen Anlässen! Dr. Vanessa Bunjes, Dr. Carina Schönherr, Silke Simon, Ines Müller, Ying Zhou und Michael Drechsler danke ich für die gute Zusammenarbeit und die kurzweilige gemeinsame Zeit in diversen Praktika.

Dr. Peter Kranz und Gesche Först danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und kritische Korrekturen.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch meiner Familie für ihre Unterstützung!

Monika Cwik
Im Januar 2012

„Die Neugier steht immer an erster Stelle eines Problems, das gelöst werden will.“

Galileo Galilei





Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht

Publikation

Monika Cwik, Rolf Schubert

Characterization of drug-loaded pellets produced by a powder-layering process performed in a fluid bed processor

Eingereicht bei European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics

Vorträge

Monika Cwik, Rolf Schubert

Preparation of pellets with high drug loading in a conducted air flow bed

7. Pharmazie-Workshop, Oberjoch (Allgäu), März 2009

Monika Cwik, Rolf Schubert

Preparation and characterisation of powder layered pellets

8. Pharmazie-Workshop, Oberjoch (Allgäu), März 2010

Monika Cwik, Rolf Schubert

Charakterisierung eines Pulverbeschichtungsverfahrens in der Luftgleitschicht

Förderverein für Arzneimittelforschung (FAF), Jahrestreffen, Freiburg, Januar

2011



Posterpräsentationen

Monika Cwik, Herbert Hüttlin, Rolf Schubert

Introducing a powder layering technique in fluid bed

7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Malta, März 2010

Monika Cwik, Rolf Schubert

Evaluation of an enteric coating process of powder layered vs. suspension layered pellets

Tag der Forschung und Graduierung, Fakultät für Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften, Freiburg, Juli 2010

Monika Cwik, Rolf Schubert

Enteric coating of pellets prepared by powder vs. solution layering technique using fluid bed equipment

Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 2010, Braunschweig, Oktober 2010

Monika Cwik, Rolf Schubert

Powder layering in fluid bed: comparison of pellet characteristics

Joint Meeting of the Austrian and German Pharmaceutical Societies, Innsbruck, September 2011







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



Abkürzungsverzeichnis

A	Absorption
AR	<i>Aspect Ratio</i> (Seitenverhältnis)
AV	<i>Acceptance Value</i> (Akzeptanzwert)
b:l	Breite _{x_C} :Länge _{x_{Fe}}
B:L	Breite _{x_{Fe}} :Länge _{x_{Fe}}
c	Konzentration
CE	Coating-Effizienz
CL	Coating-Level
COV	<i>Coefficient Of Variation</i> (Variationskoeffizient)
d	Durchmesser
d 10, 50, 90	Durchgangssummenquantilen 10, 50, 90 %
DP	<i>Direct Pelletization</i> (Direktpelletierung)
ϵ'	Dielektrizitätszahl
F	Kraft
GHz, MHz	Gigahertz ($10^9 \cdot s^{-1}$), Megahertz ($10^6 \cdot s^{-1}$)
$g \cdot min^{-1}$	Gramm pro Minute
h	Stunde
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
int. Pat. (ang.)	internationales Patent (angemeldet)
kV	Kilovolt
L:B	Länge _{x_{Fe}} :Breite _{x_{Fe}}
LE	Layering-Effizienz
m	Masse
M	molare Masse
mbar	Millibar
Meto	Metoprolol
MFT	Mindestfilmbildetemperatur
min	Minute
mm, μm , nm	Millimeter, Mikrometer, Nanometer
mPas	Millipascalsekunde
mW	Milliwatt ($10^{-3} \cdot kg \cdot m^2 \cdot s^{-3}$)



vi Abkürzungsverzeichnis

MW	Mikrowelle
N	Newton
NP	Neutralpellet
MPa, Pa	Pascal, Megapascal
PCM	Paracetamol
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch)
PL	<i>Powder Layering</i> (Pulverbeschichtung)
PVP	Polyvinylpyrrolidon
R ²	Bestimmtheitsmaß
RI (n _{20/D})	<i>Refractive Index</i> (Brechungsindex, 20°C, Natrium-D-Linie)
rpm	<i>rotations per minute</i> (Umdrehungen pro Minute)
s	Sekunde
SD	<i>Standard Deviation</i> (Standardabweichung)
SEM	<i>Scanning Electron Microscope</i> (Rasterelektronenmikroskop)
S:P	Verhältnis von Sprüh- zu Pulverdosierrate
σ	Bruchfestigkeit
ρ	Dichte
TV	Trocknungsverlust
USP	<i>United States Pharmacopoeia</i> (Amerikanisches Arzneibuch)
UV/VIS	ultraviolett/visuelle Strahlung
V 2.5, V25	VENTILUS [®] 2.5, 25
vCD	<i>low voltage high Contrast Detector</i>
WS	Wirkstoff
X _c	maximale Partikelsehne
X _{c min}	kürzeste aller maximalen Partikelsehnen
X _{Fe}	Feret-Durchmesser



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

Pelletierverfahren	Technologie	Pelletaufbau
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[®] (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[®] 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 eindosiert. Ein Zerkleinerer 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).



1.2.3.4. Allgemeine Prozessparameter

Eine gute Übersicht über die Einflüsse des Anlagendesigns, der Formulierung und der Prozessparameter auf die Feuchtgranulation zur Pelletherstellung in Rotorgranulatoren gibt Gu (Gu et al. 2004).

Mehrere Autoren beschreiben den Einfluss der zugeführten Feuchtigkeitsmenge zur Kontrolle des Partikelwachstums, der Partikelgrößenverteilung und weiterer physikalischer Eigenschaften der Produkte (Robinson & Hollenbeck 1991, Heng et al. 1996, Holm et al. 1996, Vertommen & Kinget 1997, Korakianiti 2000, Liew et al. 2002). Um eine gute Ausrundung zu erreichen, müssen die Granulate eine ausreichende Plastizität aufweisen. Dazu ist eine geeignete Gutfeuchte erforderlich.

Vecchio et al. beschrieben, dass sowohl eine höhere Sprühmenge als auch eine höhere Sprühdichte tendenziell zu größeren Partikeln und einer breiteren Partikelgrößenverteilung führten (Vecchio et al. 1994). Von Vertommen und Kinget wurde dies für die Sprühdichte bestätigt (Vertommen & Kinget 1997). Neben der insgesamt zugeführten Feuchtigkeitsmenge und der Sprühdichte wurden der Herstellungsprozess und die Produktqualität auch durch die Drehzahl des Rotors beeinflusst. Höhere Drehzahlen führten dabei zu engeren Partikelgrößenverteilungen (Holm et al. 1996), höheren Auswaagen (Robinson & Hollenbeck 1991), besserer Rundheit (Vertommen et al. 1997, Vertommen et al. 1998, Rashid et al. 1999), glatterer Oberfläche (Vertommen et al. 1997, Vertommen et al. 1998), geringerer Friabilität (Vertommen & Kinget 1997) und höherer Bruchfestigkeit (Robinson & Hollenbeck 1991).

Es wurde aber auch eine etwas breitere Partikelgrößenverteilung bei höherer Drehzahl ermittelt (Vertommen & Kinget 1997). Für den Einfluss auf die Partikelgröße wurden ebenfalls konträre Ergebnisse beschrieben. Vertommen berichtet, dass bei höherer Drehzahl größere Partikel hergestellt wurden (Vertommen & Kinget 1997), während Kristensen kleinere Partikel erhielt. Kristensen führte das Ergebnis auf unterschiedlichen Feuchtegehalt zurück. Bei konstantem Feuchtegehalt ermöglicht der höhere Energieeintrag durch die schnellere Rotation eine bessere Verformung der Agglomerate bei Kollision und begünstigt so die Koaleszenz der Agglomerate und damit das Partikelwachstum. Wird Wasser bis zum Erreichen eines bestimmten Drehmoments zudosiert, muss bei schnellerer Rotation weniger Feuchtigkeit



zudosiert werden, um das gleiche Drehmoment zu erreichen. Der geringere Feuchtigkeitsgehalt führt dann zu kleineren Partikeln (Kristensen et al. 2000a).

1.2.3.5. Formulierung

Mikrokristalline Cellulose (MCC) wird häufig als Pelletierhilfsmittel verwendet (Kleinebudde & Knop 2007). MCC ist in der Lage, große Mengen Wasser zu absorbieren und zu inkorporieren. In Gegenwart von Wasser kann MCC die rheologischen Eigenschaften der Formulierungsbestandteile so verändern, dass eine zur Ausrundung erforderliche Plastizität erreicht wird (Fielden et al. 1992). Kristensen et al. führten eine systematische Untersuchung zur Direktpelletierung von Lactose-MCC-Mischungen in einem Rotorgranulator durch (Kristensen et al. 2000b). Hierbei wurde der MCC-Anteil stufenweise zwischen 10 und 100 % variiert. Die Herstellung von Pellets mit einem geringen MCC-Anteil von 10 und 15 % war aufgrund der Klebrigkeit der feuchten Masse problematisch. Infolgedessen resultierten grobe und unregelmäßig geformte Partikel. Erst ab einem MCC-Anteil von 20 % konnten Pellets zufriedenstellender Qualität in Bezug auf die Rundheit hergestellt werden. Neben der zunehmenden Klebrigkeit wurde für Pulvermischungen mit einem geringen MCC-Anteil von 15 % eine Zunahme der elektrostatischen Aufladung beschrieben (Vecchio et al. 1994). In der genannten Studie von Vecchio et al. führte erst ein MCC-Anteil von 30-45 % zu zufriedenstellenden Ergebnissen.

Die MCC muss ausreichend befeuchtet werden, um ihre plastischen Eigenschaften auszuprägen (Vertommen et al. 1997). Wird bei zunehmendem MCC-Anteil die zugeführte Wassermenge nicht erhöht und damit die erforderliche Plastizität nicht erreicht, resultieren Partikel mit schlechteren Formfaktoren (Paterakis et al. 2002).

Auch die Wirkstofflöslichkeit und Partikelgröße beeinflussen den Direktpelletierprozess (Krejčova et al. 2006). Tendenziell wurde hier zur Verarbeitung schlecht wasserlöslicher Wirkstoffe mehr Wasser benötigt. Für die verwendeten Wirkstoffe Diclofenac und Theophyllin traf dies nicht zu. Die Autoren führten das darauf zurück, dass die Partikelgröße und damit deren Oberfläche ebenfalls einen Einfluss auf die erforderliche Sprühmenge haben. Größere Partikel erfordern demnach aufgrund der kleineren relativen Oberfläche weniger Wasser. Die geringe erforderliche Menge Wasser zur Direktpelletierung feiner, kohäsiver Pulver wurde mit deren Agglomerationsneigung und der aus der Agglomeratbildung folgenden Reduktion der



freien Oberfläche begründet. Bei Verwendung feineren Pulvers wurden bessere Formfaktoren erzielt, die Verarbeitung war aber, wie auch von Sienkiewicz et al. berichtet (Sienkiewicz et al. 1997), schwieriger. Anhaftungen feuchten und klebrigen Pulvers an der Behälterinnenwand wurden von mehreren Autoren als problematisch für den Pelletierprozess beschrieben (Sienkiewicz et al. 1997, Kristensen et al. 2000b, Pisek et al. 2000, Pisek et al. 2001). Ablösen des feuchten Pulvers während der Trocknungsphase führte zu einem hohen Feinanteil im Produkt (Kristensen et al. 2000b, Pisek et al. 2000).

Durch die Direktpelletierung von Indobufen mit Wasser wurde ein Wirkstoffanteil von maximal 85 % erreicht (Vecchio et al. 1994). Mit einem Rotorgranulator wurden Theophyllinpellets mit einem Wirkstoffgehalt bis zu 90 % hergestellt (Sienkiewicz et al. 1997). In Versuchen mit drei verschiedenen Wirkstoffqualitäten konnte dieser hohe Wirkstoffanteil nur bei Verwendung der größten Wirkstoffqualität mit einer mittleren Größe von 246 μm erreicht werden. Mikronisierter Wirkstoff war deutlich schwieriger zu verarbeiten als grober. Zusätzlich wurde die Form aller Agglomerate mit einem Wirkstoffanteil $\geq 70\%$ eher als granulatartig, also nicht rund angegeben. Mittels Direktpelletierung von Theophyllin im Rotorgranulator wurde sogar bereits ein Wirkstoffanteil bis zu 95 % erreicht (Gauthier & Aiache 2001). Die Form der gebildeten Partikel wurde von den Autoren nicht näher beschrieben und die Auswaage wurde mit maximal 76 % angegeben.

1.2.4. Weitere Verfahren

Pellets können auch durch Verpressen von Pulvermischungen aus Wirk- und Hilfsstoffen hergestellt werden. Bei dem Produkt handelt es sich um kleine Tabletten glatter Oberfläche und nahezu monodisperser Partikelgrößenverteilung, die sich zum Überziehen eignen (Ghebre-Sellassie 1989b, Thommes & Kleinebudde 2010). Zur Tablettierung werden in der Regel Rundlauftablettenpressen mit speziellen Mehrfachwerkzeugen verwendet. Auf diese Weise können Tabletten mit hohem Wirkstoffanteil ($> 90\%$) hergestellt werden (Ritschel & Bauer-Brandl 2002).

Pellets mit hoher Wirkstoffbeladung können auch durch Dispergieren des Wirkstoffs in ionischen Polysacchariden und durch Tropfen der Dispersionen in wässrige Lösungen der Gegenionen hergestellt werden. Bodmeier und Paeratakul erreichten



dabei mit Ibuprofen einen Wirkstoffgehalt bis zu 98 %. Die Trocknung der gebildeten Partikel erfolgte in einer separaten Apparatur (Bodmeier & Paeratakul 1989).

Bei der Gefrierpelletierung wird der Wirkstoff in einem geschmolzenen Trägermaterial dispergiert. Diese Schmelze wird mittels Düse oder Nadel auf eine Flüssigkeitssäule getropft. Die verwendete Flüssigkeit sollte inert und mit der Schmelze nicht mischbar sein. An der Aufgabeseite wird die Flüssigkeit auf 25-100 °C temperiert. Im zweiten Säulenabschnitt wird die Flüssigkeit auf 0 bis -40 °C gekühlt, sodass sich die Tropfen verfestigen (Rahman et al. 2009).

Bei der Kryopelletierung werden wirkstoffhaltige Lösungen oder Suspensionen in ein Flüssigstickstoffbad getropft. Die gefrorenen Pellets werden anschließend in konventionellen Gefriertrocknern getrocknet (Ghebre-Sellassie & Knoch 2002).

Daneben können Pellets auch durch Sprühtrocknung wirkstoffhaltiger Suspensionen oder Lösungen in einem Heißluftstrom oder durch Sprüherstarrung wirkstoffhaltiger Schmelzen hergestellt werden. Die Sprüherstarrung erfolgt durch Einsprühen der Schmelze in einen Luftstrom, dessen Temperatur niedriger als die Schmelztemperatur der verwendeten Formulierungskomponenten eingestellt ist (Ghebre-Sellassie 1989b).

1.3. Wirbelschichtapparaturen

Eine gute Übersicht über die fundamentalen Prinzipien der Wirbelschicht sowie die bekannten Apparaturen inklusive ihrer Funktionskomponenten gibt Dixit (Dixit & Puthli 2009). Im Folgenden werden zunächst die bekannten Apparaturen und zuletzt die in dieser Arbeit verwendete Apparatur vorgestellt. Im Hinblick auf die in dieser Arbeit verwendete Technologie wurde die Darstellung der bekannten Apparaturen auf die Wirbelschicht und die Rotorgranulatoren beschränkt.

1.3.1. Wirbelschicht

Wirbelschichtanlagen werden pharmazeutisch vor allem zur Trocknung, zur Granulation, zum Beschichten von Kernen mit Wirkstoffen oder zum Überziehen mit funktionellen Filmen eingesetzt. Zur Direktpelletierung werden Wirbelschichtanlagen



zumeist mit rotierenden Einbauten versehen, die hier separat behandelt werden (siehe Abschnitt 1.3.2).

Die Bewegung der Partikel erfolgt durch einen in Abhängigkeit von der Apparatur mehr oder weniger gerichteten Luftstrom. Die ruhende Schüttschicht wird bei mäßiger Luftgeschwindigkeit laminar durchströmt. Durch Steigerung der Luftgeschwindigkeit nimmt das Gut ab einer bestimmten Geschwindigkeit (Lockerungspunkt) ein flüssigkeitsähnliches Fließverhalten ein; es wird fluidisiert (Bauer et al. 1988). Wird die Luftgeschwindigkeit weiter erhöht, bleibt der Druckverlust, den das fluide Medium (Luft) beim Durchströmen der Wirbelschicht erfährt, annähernd konstant und die Schichthöhe nimmt zu. Bei weiterer Steigerung der Luftgeschwindigkeit wird die Austragsgeschwindigkeit erreicht, ab der die Partikel mit dem Luftstrom aus der Wirbelschicht transportiert werden (Mörl 2011). Das Einsprühen flüssiger Zubereitungen erfolgt zumeist im Top-Spray- oder Bottom-Spray-Verfahren (siehe Abschnitt 1.2.1.1).

Zur Erzielung eines günstigeren Bewegungsablaufs wurden Wirbelschichtgeräte z. B. mit zylindrischen Einbauten (Wurster-Steigrohr) versehen (Wurster 1953). Die Luft strömt hier durch einen perforierten Boden ein, wobei die Löcher im Zentrum größer sind und nach außen hin kleiner. Dadurch wird im Zentrum ein stärkerer Luftstrom erreicht. Durch die resultierende Druckdifferenz werden die Partikel aus dem peripheren Bereich in das Wurster-Steigrohr eingesaugt (Venturi-Effekt) und nach oben bewegt. Während der Aufwärtsbewegung werden sie im Gleichstromverfahren (Bottom-Spray-Verfahren), also in Bewegungsrichtung des Guts, besprüht. Oberhalb des Zylinders expandieren die Partikel und fließen der Schwerkraft folgend Richtung Boden (Bauer et al. 1988).

1.3.2. Rotorgranulatoren

Rotorgranulatoren stellen eine Kombination aus dem aus den Extrusions- und Sphäronisationsprozessen bekannten Rundungsapparaturen und einer Wirbelschichtanlage dar (Kleinebudde & Knop 2007). Die ersten Rotor-Einbauten in die Wirbelschicht wurden 1971 von Funakoshi und 1979 von Bauer publiziert (Funakoshi et al. 1971, Bauer 1979). Charakteristisch für Rotorgranulatoren ist die spiralkranzförmige Gutbewegung. Diese wird durch das Zusammenspiel von aufwärts



strömender Luft, durch eine mittels Bodenrotor erzeugte Zentrifugalkraft und der Gravitation erzeugt. Im Vergleich zu Wirbelschichtgeräten ist die Gutbewegung damit deutlich dichter und gerichteter (Bauer 1979, Jäger & Bauer 1982). Durch diese Art der Gutbewegung wird ein besonders guter Mischeffekt auch bei heterogenen Systemen erreicht, die in der Wirbelschicht aufgrund von Größe- oder Dichteunterschieden zur Entmischung neigen (Bauer 1979). Zudem sind höhere Einsprühraten für die Bindemittelflüssigkeit möglich, die in Kombination mit der Gutbewegung die Bildung kugelförmiger Granulatkörper mit ziemlich hohen Dichten ermöglichen. Darüber hinaus sind die Rotor-Einbauten im Vergleich zur Wirbelschicht hinsichtlich der Energieausnutzung und der Verfahrenszeit vorteilhaft (Jäger & Bauer 1982).

Eine tabellarische Übersicht der Hauptmerkmale der gängigen Rotorgranulatoren ist bei Goodhart zu finden (Goodhart 1989).

Der **CF-Granulator**[®] (Centrifugal Fluidizing Granulator, Freund Industrial Co., Ltd., Tokio, Japan) besteht aus einem zylindrischen Kessel mit einer waagrecht rotierenden Bodenscheibe. Luft wird durch einen Schlitz zwischen Rotor und Behälterinnenwand eingeleitet. Das Einsprühen von flüssigen Zubereitungen und Pulvern erfolgt von oben (Bauer et al. 1988). Durch Einbau von Leitblechen kann die Gutbewegung optimiert und der Materialverlust minimiert werden (Goodhart & Jan 1989).

Der **Aeromatic Multi-Prozessor**[™] (MP-1, GEA Pharma Systems AG, Aeromatic-Fielder[™], Bubendorf, Schweiz) weist im Unterschied zu anderen Rotorgranulatoren eine zusätzliche Innenwand auf. Dadurch wird die Anlage in zwei Prozessräume geteilt. Im inneren Prozessraum erfolgt die Pelletherstellung. Der Boden ist als rotierende Scheibe ausgebildet. Das Einsprühen von flüssigen Zubereitungen erfolgt tangential. Pulver wird senkrecht von oben und unterbett eindosiert. Im äußeren Prozessraum werden die entstandenen Pellets getrocknet. Dazu wird Luft von unten durch einen perforierten Metallring in den äußeren Prozessraum eingeleitet. Durch pneumatisches Anheben der Innenwand kann der innere mit dem äußeren Prozessraum verbunden werden. Die entstandenen Pellets werden dann durch die Bodenplatte vom inneren in den äußeren Prozessraum befördert. Die eingeleitete Trocknungsluft trägt die Pellets außen entlang der Innenwand nach oben, wo sie dann über die Innenwand wieder zurück in den inneren Prozessraum fallen und der



Bewegungszyklus erneut beginnt (Vuppala et al. 1997, Gu et al. 2004, Gu et al. 2006).

Der **Spir-a-Flow[®]-Granulator** (Freund Corporation, Tokio, Japan) besteht aus einer partiell perforierten, höhenverstellbaren, rotierenden Bodenplatte und einem zylindrischen Produktbehälter. Zur Fluidisierung wird Luft von unten durch die Öffnungen in der Bodenplatte und den Spalt zwischen Bodenplatte und Behälterinnenwand in den Prozessraum geblasen. Das Einsprühen von flüssigen Zubereitungen erfolgt tangential (Goodhart 1989).

Zur Unterstützung der Gutbewegung verjüngt sich der Prozessraum des **Granurex[®]-Granulators** (Vector Corporation, Marion, USA) nach oben und die rotierende Bodenplatte ist konisch geformt. Über einen beweglichen Zylinder kann zusätzliche Trocknungsluft von oben in das Gutbett eingeleitet werden. Flüssige Zubereitungen und Pulver werden tangential unterbett eingesprüht (Ebert 2010).

In der im **Rotor-Verfahren** arbeitenden **GLATT-Anlage** (GLATT GmbH, Binzen) ist der Anströmboden der klassischen Wirbelschichtanlage durch einen in der Höhe verstellbaren Bodenrotor ersetzt. Bauer beschreibt das Verfahrensprinzip folgendermaßen (Bauer 1979): „Im Vergleich zu konventionellen Wirbelschichtgeräten strömt die Luft nicht mehr über den gesamten Querschnitt der Bodenfläche in die Anlage ein, sondern wird durch einen Spalt zwischen der rotierenden Bodenplatte und der seitlichen Behälterinnenwand kanalisiert eingeführt. Durch die Kanalisierung der Auftriebskräfte entlang der Behälterinnenwand nach oben und den Einsatz der Zentrifugalkräfte wird die Luft von der Funktion des Bewegungsantriebs entlastet. Der Luftdurchsatz kann damit auf dessen Trocknungsaufgabe konzentriert und so optimiert werden. Durch Heben und Senken des Bodenrotors kann die Luftströmung einfach und wirkungsvoll reguliert werden. Die sich nach oben konisch verjüngende Behälterform gewährleistet die Umlenkung des aufsteigenden Guts nach innen, sodass es gerichtet im innersten Bereich des Behälters nach unten auf den Bodenrotor zurückfällt“.

Sprühmedium kann hier tangential von unten oder von oben eindosiert werden (Bauer et al. 1988). Wird die Sprühflüssigkeit tangential eingesprüht, ist zu beachten, dass die Startfüllmenge hoch genug gewählt wird, um Sprühtrocknung zu vermeiden. Dazu sollte die Sprühdüse vollständig in das Gutbett eintauchen (Jones 1989). Um



bei tangentialem Einsprühen mittels Zweistoffdüse das Verstopfen der Düse zu vermeiden, kann diese durch eine belüftete Hülse geschützt werden (Jäger & Bauer 1982). Auf Leitbleche kann verzichtet werden, weil die Flüssigkeits- und Pulver-Dispensiersysteme selbst als Leitbleche fungieren (Goodhart & Jan 1989). In der aktuell verwendeten Bauweise ist der Produktbehälter zylindrisch geformt und es wird mit tangential eingeführten Zweistoffdüsen gesprüht (Grave & Pöllinger 2011).

Zudem wurde die Gutbewegung durch Entwicklung der **CPS[®] (Complex Perfect Spheres)-Technologie** optimiert. Hierbei ist die Drehscheibe gerundet und ermöglicht so eine noch effektivere Übertragung der zentrifugalen Kräfte in das Gut. Nach oben fluidisiertes Gut kann durch speziell geformte Leitbleche in das Gutbett zurückbefördert werden (Grave & Pöllinger 2011).



1.3.3. VENTILUS® 25

Zur Durchführung der in dieser Arbeit beschriebenen Verfahren wurde eine konventionelle Luftgleitschichtanlage des Typs VENTILUS® 25 (INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen, Hüttlin 2006) mit im Folgenden beschriebenen Sonderausstattungen versehen.

Deshalb soll zunächst der typische Aufbau einer Anlage des Typs VENTILUS® 25 skizziert werden (Abbildung 1-1). Diese Anlage wird üblicherweise für die Durchführung von Granulier-, Coating- oder Trocknungsprozessen im Pilotmaßstab verwendet.

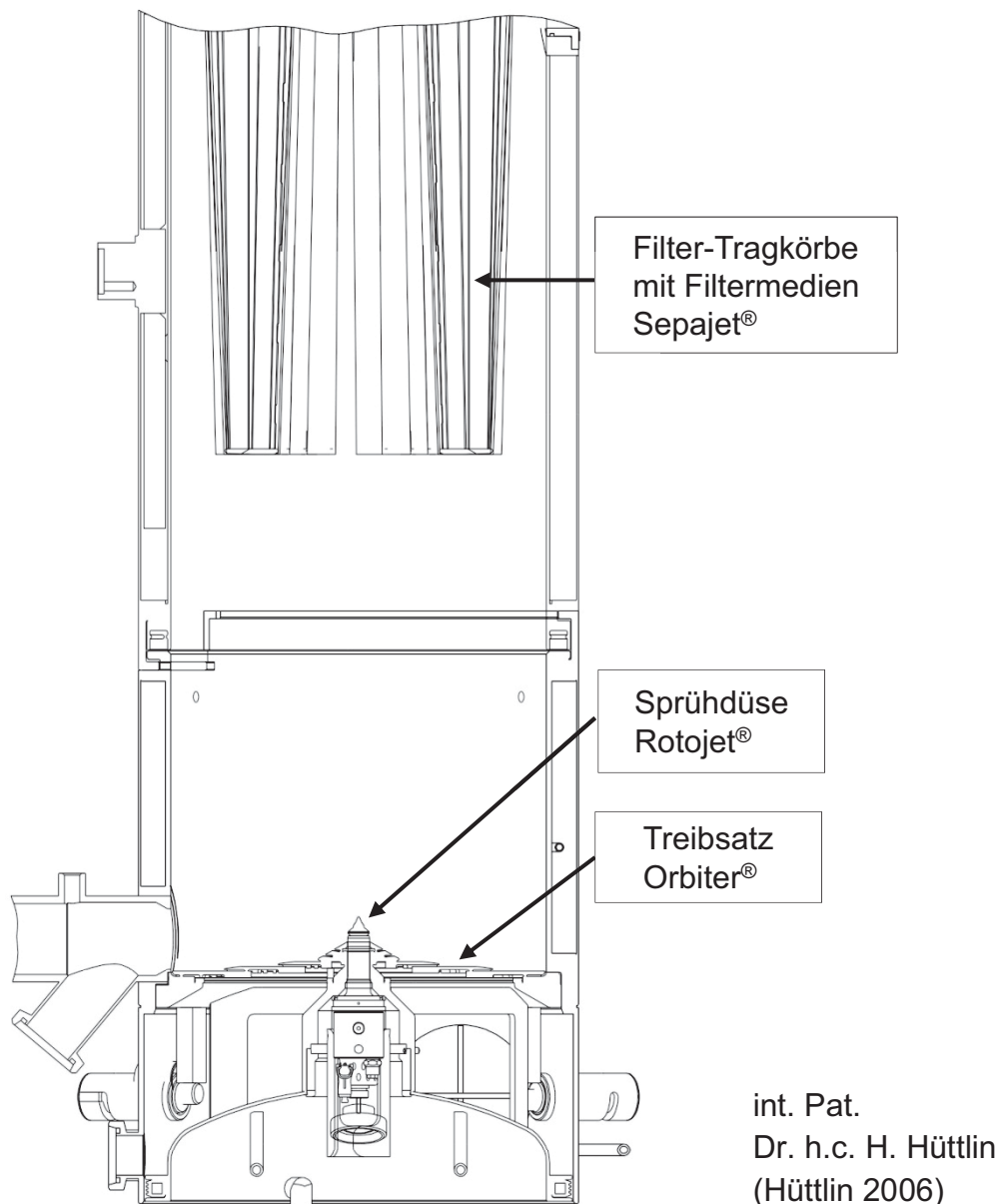


Abbildung 1-1: VENTILUS® 25



Durch einen sogenannten Zuluftventilator wird Frischluft angesaugt. Diese wird durch einen Filter gereinigt, entfeuchtet und erwärmt und so konditioniert von unten in die VENTILUS[®]-Anlage geblasen.

Durch den Treibsatz Orbiter[®], der aus übereinander montierten Ringflächen mit Perforationen auf der Unterseite besteht, wird die Zuluft über den gesamten Umfang radial in den zylindrischen Produktbehälter geführt und steigt an der Behälterinnenwand nach oben. Eingefülltes Gut wird durch diesen Prozessluftstrom vom Zentrum radial nach außen und dann nach oben Richtung Filter getragen. Von dort fällt es dem Eigengewicht entsprechend zur Mitte zurück, da nur an der Innenwand des Produktbehälters bzw. Filterdomes eine stabile Vertikalströmung der Prozessluft vorhanden ist. So bildet sich die charakteristische spiralkranzförmige Bewegung des Guts aus (Hüttlin 2011a). Der nach oben gerichtete Prozessluftstrom wird durch einen Abluftventilator unterstützt, der dem Prozessluftfilter nachgeschaltet ist und von oben Luft durch den Produktbehälter saugt.

Die Regelung der Drehzahl der beiden Ventilatoren zueinander erfolgt durch Vorgabe eines Differenzdrucks und einer Luftmenge. Regelungstechnisch wird der gewählte Differenzdruck favorisiert. Das Verhältnis der Drehzahl der Ventilatoren wird so angepasst, dass der vorgegebene Differenzdruck im Produktbehälter erreicht wird. Zusätzlich sind die Ventilatoren so geregelt, dass der Zuluftventilator mit der geringst möglichen Drehzahl läuft. Größere Luftmengen werden durch Erhöhung der Drehzahl des Zuluftventilators und Nachregelung des Abluftventilators erreicht. Die Ventilatoren werden üblicherweise während des Prozesses so geregelt, dass die Luft Richtung Filter gesogen, in der Anlage also ein negativer Differenzdruck gemessen wird.

Zentral im Treibsatz ist die Rotojet[®]-Sprühdüse (Hüttlin 2004) montiert, wobei hier verschiedene Ausführungen zum Einsatz kommen können. Es kann z.B. senkrecht nach oben oder in einem definierten Spalt bzw. über den gesamten Umfang horizontal gesprüht werden. In einer VENTILUS[®] 25-Anlage wird typischerweise eine Rotojet[®]-Sprühdüse des Typs INR[®] 20 verwendet. Bei diesem Düsentyp tritt die Sprühflüssigkeit über einen in seiner Höhe einstellbaren, ringförmigen und horizontalen Spalt aus. Zum Sprühflüssigkeitsspalt parallel angeordnet sind ein oberer und ein unterer Sprühluftspalt. Durch diese obere und untere Sprühluft wird die Sprühflüssigkeit fein zerteilt. Der Sprühstrahl wird stabilisiert durch eine untere Stützluft.



Somit wird über den gesamten Umfang horizontal gesprüht. Um ein Besprühen des Treibsatzes zu vermeiden und die Gutbewegung nicht zu stören, ist der Sprühstrahl nicht exakt horizontal, sondern in einem leichten Winkel nach oben ausgerichtet. Die Düsenbauteile oberhalb des Sprühflüssigkeitspalts rotieren während des Sprühprozesses, wohingegen die Düsenbauteile unterhalb des Sprühflüssigkeitspalts statisch bleiben. Dies dient dazu, eine Blockade des Sprühflüssigkeitspalts zu vermeiden (Hüttlin 2011a).

Je nach Partikelgröße des fluidisierten Produkts kommen Textilfiltermedien unterschiedlicher Porengröße zum Einsatz (Hüttlin 2011b). Diese sind auf Filtertragkörper aus gefaltetem Edelstahl-Feinblech aufgezogen und werden im Prozess permanent nacheinander durch einen langsam über der Filterplatine rotierenden Blasluftschuh ausgeblasen. Aus dem Prozessraum ausgetragenes Feinmaterial wird dem Prozess so wieder zugeführt. Das beschriebene Pulverrückführungssystem Sepajet[®] arbeitet üblicherweise mit aus der konditionierten Zuluft entnommener Luft.

Die Steuerung der Anlage erfolgt über eine Steuerungssoftware, die über ein Touchscreen-Panel bedient werden kann.

1.3.4. VENTILUS[®] 25 mit Pulverbeschichtungseinheit

Die beschriebenen Pulverbeschichtungsversuche wurden in der in Abschnitt 1.3.3 beschriebenen Anlage mit Pulverbeschichtungseinheit (Abbildung 1-2, Hüttlin 2008) und konventioneller Dreistoffdüse des Typs INR[®] 20 (INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen) durchgeführt.

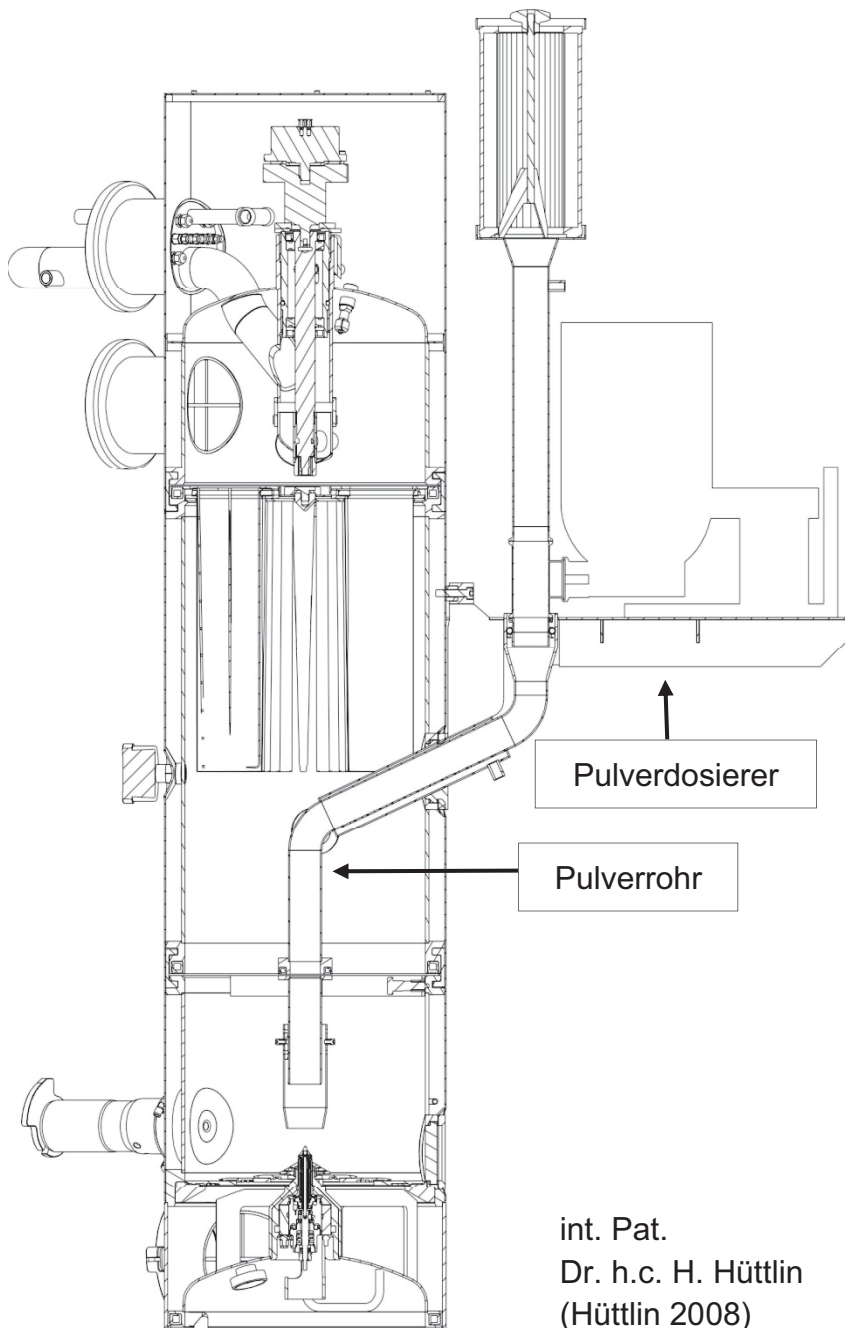


Abbildung 1-2: VENTILUS[®] 25 mit Pulverbeschichtungseinheit



1.3.5. VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinheit

Zur Direktpelletierung wurde der konventionelle, statische Anströmboden des VENTILUS® 25 (siehe Abschnitt 1.3.3) durch einen Rotor ersetzt (Abbildung 1-3, Hüttlin 2010).

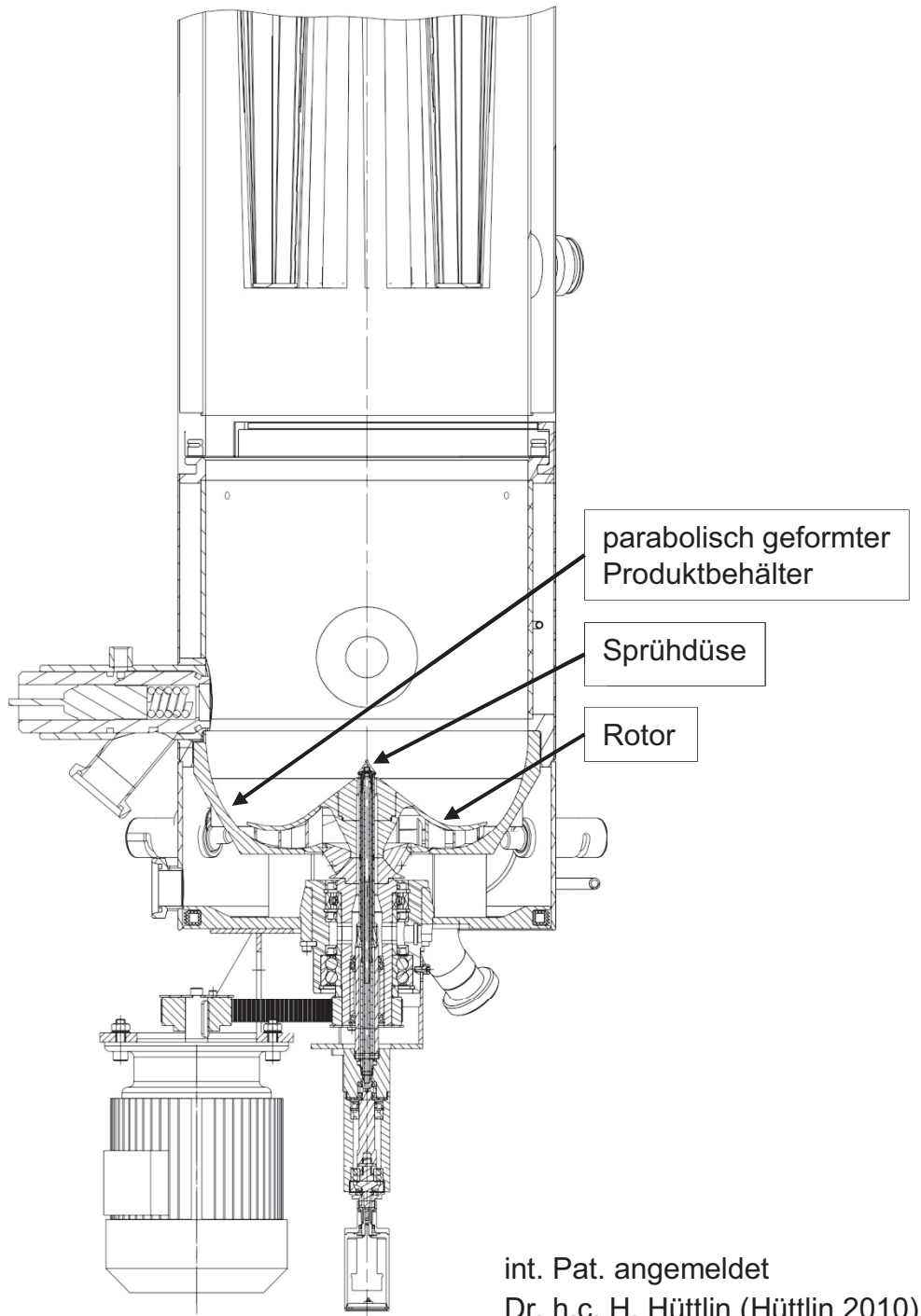


Abbildung 1-3: VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinheit



Die verwendete Düse ist ähnlich der aus der Standardapplikation bekannten Düse INR[®] 20 (siehe Abschnitt 1.3.3) aufgebaut. Da der Rotor deutlich höher ist als der Treibsatz in der Standardapplikation, wurde die Sprühdüse mit einem entsprechend längeren Düsenhals ausgestattet. Im Vergleich zur INR[®] 20 arbeitet sie nur mit einer oberen und einer unteren Sprühluft, also ohne Stützluft. Der Spalt zwischen Düse und Rotor wird mittels externer Stützluft freigehalten.

Diese Apparatur soll neben dem klassischen Beschichten besonders die Direktpelletierung von Pulvern ermöglichen. Das Prinzip der Direktpelletierung wird in Abschnitt 1.2.3 beschrieben. Je nach Art des Bindemittels wird der Prozess als Feucht- oder Schmelzpelletierung bezeichnet (Kleinebudde & Knop 2007). Als Granulierflüssigkeiten wurden in den beschriebenen Versuchen Wasser oder wässrige Lösungen verwendet. Dementsprechend wurde eine Feuchtpelletierung durchgeführt. Neben der Direktpelletierung ist diese Apparatur auch zum Trocknen und funktionellen Coating der gebildeten Partikel geeignet. Die Herstellung von überzogenen wirkstoffhaltigen Pellets in einem Einstufenverfahren ist damit möglich.

1.4. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, auf Basis der von Hüttlin für eine Luftgleitschicht-Anlage des Typs VENTILUS[®] 25 konzipierten Pulverbeschichtungs- und Direktpelletierapplikationen Eintopfverfahren zur Herstellung funktionell überzogener, hochbeladener Wirkstoffpellets zu entwickeln. Bisher ist die Herstellung von überzogenen Wirkstoffpellets in der geführten Wirbelschicht, auch als „Luftgleitschicht“ bezeichnet, unter Verwendung der VENTILUS[®]-Technologie vor allem in Form des Beschichtens von Starterkernen mit Lösungen bzw. Suspensionen etabliert. Da diese Prozesse zur Herstellung hochbeladener Wirkstoffpellets zeitaufwendig und kostenintensiv sind, stellen Pulverbeschichtungs- und Direktpelletierverfahren ökonomisch interessante Alternativen dar.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen unter Verwendung der Modellwirkstoffe Metoprololsuccinat und Paracetamol Formulierungen entwickelt und geeignete Prozessparameter ermittelt werden, um durch kontinuierliche Pulverbeschichtung feste, sphärische Partikel mit einer hohen Wirkstoffbeladung herzustellen. Im Hinblick auf die Weiterverarbeitung und die Patienten-Compliance liegt ein besonderes



Augenmerk darauf, eine hohe Wirkstoffbeladung in einem kleinen Volumen zu erreichen. Da die Verwendung organischer Lösungsmittel ökologische, gesundheitliche, arbeitsschutztechnische und damit letztlich auch ökonomische Nachteile bedeutet (Ritschel & Bauer-Brandl 2002), sollen wässrige Prozesse entwickelt werden. In einem Folgeschritt soll untersucht werden, unter welchen Bedingungen die hergestellten Pellets funktionell überzogen werden können und welche Coating-Level erforderlich sind, um die Funktionalität zu erreichen.

Des Weiteren sollen am Beispiel des Modellwirkstoffs Metoprololsuccinat Formulierungen und Prozessparameter zur Herstellung hochbeladener Pellets durch Direktpelletierung entwickelt werden. Nach erfolgreicher Herstellung runder und fester Partikel mit hoher Wirkstoffbeladung sollen diese in derselben Apparatur funktionell überzogen werden. Hierzu geeignete Prozessparameter und erforderliche Coating-Level sollen ermittelt werden.

Um die Anwendungsmöglichkeiten dieser neuen Applikationen des VENTILUS® 25 zu evaluieren, werden die direkt pelletierten und pulverbeschichteten Pellets charakterisiert und bezüglich ihrer Eigenschaften verglichen.

2. Material und Geräte

2.1. Materialien

2.1.1. Wirkstoffe

Kriterien für die Auswahl der Wirkstoffe waren niedrige Kosten, einfache photometrische Detektion und unterschiedliche physikochemische Eigenschaften.

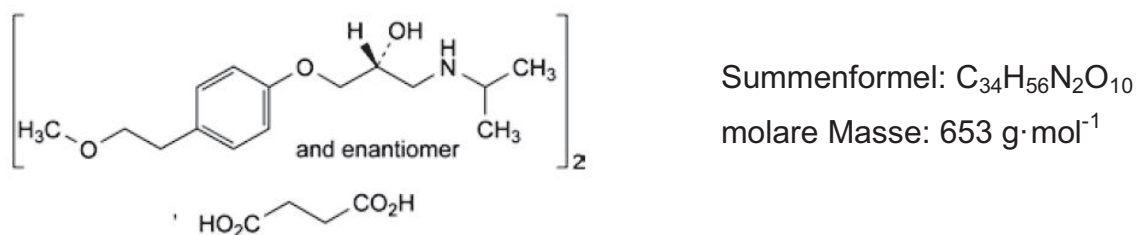


Abbildung 2-1: Strukturformel Metoprololsuccinat (Europäisches Arzneibuch 7.0 2011)

Metoprololsuccinat (Abbildung 2-1) wurde von den Herstellern Moehs, Sun und Teva bezogen (Tabelle 2-1). Die Qualität des Wirkstoffs aus den drei Quellen war im Hinblick auf die durchgeführten Versuche vergleichbar.

Tabelle 2-1: Metoprololsuccinat

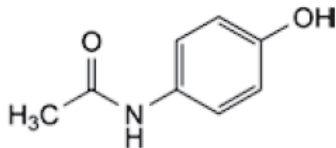
Bezeichnung	Typ	Abkürzung	Bezugsquelle
Metoprololsuccinat	Ph. Eur.	Meto	Moehs Catalana, S.L., Barcelona, Spanien
			Sun Pharmaceutical Industries LTD., Mumbai, Indien
			Teva Assia Chemical Industries Ltd., Emek-Sara Be'er Sheva, Israel

Pharmakologisch handelt es sich hierbei um einen selektiven β_1 -Adrenozeptor-Antagonisten. Die mittlere orale Einzeldosis beträgt 100-200 mg. Es wird zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, der koronaren Herzkrankheit, des hyperkine-



tischen Herzsyndroms, bei tachykarden Herzrhythmusstörungen, aber auch zur Migräneprophylaxe eingesetzt (Mutschler et al. 2001).

Neben Metoprololsuccinat als leicht in Wasser löslichem Wirkstoff (Europäisches Arzneibuch 7.0 2011) wurde Paracetamol (Abbildung 2-2) als schlecht wasserlöslicher Wirkstoff (1 Teil in etwa 70 Teilen Wasser, Arzneibuch-Kommentar 2011) eingesetzt.



Summenformel: $C_8H_9NO_2$

molare Masse: $151,2 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Abbildung 2-2: Strukturformel Paracetamol (Europäisches Arzneibuch 7.0 2011)

Hier wurden zwei Qualitäten verwendet (Tabelle 2-2), wobei die gröbere Qualität (Typ 40-80 mesh) als Startermaterial zur Pulverbeschichtung eingesetzt wurde. Die feinere (Typ ≤ 300 mesh) wurde zum Beschichten von inerten Starterkernen und groben Paracetamolkristallen verwendet.

Tabelle 2-2: Paracetamol

Bezeichnung	Typ	Abkürzung	Bezugsquelle
Paracetamol	Ph. Eur., 40-80 mesh	PCM 40-80	Anqiu Lu'an Pharmaceutical Co., Ltd., Anqiu, Shandong, China
Paracetamol	Ph. Eur., 90 % ≤ 300 mesh	PCM 300	Anqiu Lu'an Pharmaceutical Co., Ltd., Anqiu, Shandong, China

Paracetamol ist ein Anilin-Derivat mit guter antipyretischer und etwas schwächerer analgetischer Wirkung. Der Wirkmechanismus ist im Einzelnen noch nicht geklärt. Es penetriert rasch die Blut-Hirn-Schranke und hemmt auf Rückenmarksebene und in übergeordneten zentralnervösen Zentren die durch nozizeptive Stimuli hervorgerufene Prostaglandinfreisetzung. Die Einzeldosierung beträgt bei Erwachsenen 500-1000 mg, bei Kindern sollten $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Körpergewicht nicht überschritten werden (Mutschler et al. 2001).



2.1.2. Materialien für die Herstellung der Wirkstoffpellets

Neutralpellets

Als Startermaterial zur Pulverbeschichtung und zur Simulation der Gutbewegung bei der Direktpelletierung wurden Neutralpellets eingesetzt. Gemäß der Monographie „*Sugar Spheres*“ (Europäisches Arzneibuch 7.0 2011) bestehen die Neutralpellets zu maximal 92 % aus Saccharose. Des Weiteren enthalten sie Maisstärke und gegebenenfalls Stärkehydrolysate und Farbstoffe.

Tabelle 2-3: Neutralpellets

Bezeichnung	Typ	Abkürzung	Bezugsquelle
Pellets neutral 250-315 µm	Suglets®	NP	NP Pharm, Bazainville, Frankreich
Pellets neutral 1000-1180 µm	Suglets®	NP	NP Pharm, Bazainville, Frankreich

Bindemittel

Als Bindemittel wurden Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) verwendet. Beide Polymere können in niedriger Konzentration als wässrige Lösung verwendet werden.

PVP wird durch Polymerisation von *N*-Vinyl-2-pyrrolidon gewonnen. Bei Verwendung zur Granulierung liefert es gleichmäßige und frei fließende, harte Granulate. Zudem quillt es in Wasser schnell und löst sich leicht (Fiedler 2002). Daneben zeichnet es sich auch durch eine gute Löslichkeit in polaren Alkoholen aus. Als Hilfsstoff bei der Herstellung von Arzneiformen findet es einen breiten Einsatz (Bühler 2008). Der im Handelsnamen angegebene K-Wert, auch als Eigenviskosität bezeichnet, charakterisiert die mittlere Molmasse des Polyvinylpyrrolidons und wird über Viskositätsmessungen bestimmt. Das verwendete PVP Plasdone® K 29/32 ist gut wasserlöslich und ergibt schon in geringen Konzentrationen gut klebende Lösungen. In niedriger Konzentration ist die Lösung niedrigviskos (PVP 5 % (m/m) wässrige Lösung, Brookfield Viskosität: 2,5 mPas, 25 °C, ISP Pharmaceuticals 2010).



Hydroxypropylmethylcellulosen sind nichtionische Celluloseether mit einer molaren Masse von $10.000-150.000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Mit dem Molekulargewicht steigt auch die Viskosität der entsprechenden Lösung. Die Viskositäten der 2 %igen wässrigen Lösungen liegen zwischen 3 mPas und 30.000 mPas. Durch Variation der Verhältnisse zwischen Methoxy- und Hydroxypropoxy-Gruppen lassen sich unterschiedliche Typen herstellen. Hydroxypropylmethylcellulosen sind nicht nur in Wasser, sondern auch in binären Lösungsmittelgemischen, z. B. aus einwertigen Alkoholen und Ketonen löslich (Ritschel & Bauer-Brandl 2002, Bauer et al. 2006). Bei der verwendeten HPMC handelt es sich um eine niedrigviskose HPMC des Substitutionstyps 2910 (Anteil Methoxy 28-30 %, Hydroxypropoxy 7-12 %) mit einer Viskosität von 3 mPas (Spezifikation: 2,4-3,6 mPas, Shin-Etsu Chemical Co. 2010).

Tabelle 2-4: Bindemittel/Granulierflüssigkeiten

Bezeichnung	Typ	Abkürzung	Bezugsquelle
Hydroxypropylmethylcellulose	Pharmacoat [®] 603	HPMC	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokio, Japan
Polyvinylpyrrolidon	Plasdone [®] K-29/32	PVP	ISP Tech., Texas City, USA
Wasser	destilliert		Ernst Vertriebsgesellschaft mbH, Dreis-Brück

Fließregulierungsmittel

Als Fließregulierungsmittel wurden Aerosil[®], Talkum und Syloid[®] eingesetzt.

Das verwendete Aerosil[®] 200 ist ein hochdisperses, hydrophiles Siliciumdioxid mit einer spezifischen Oberfläche nach BET (Brunauer, Emmett, Teller) von $200 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$. Ein Zusatz von 0,5-1 % Aerosil[®] verbessert die Fließeigenschaften von Pulvern. Je runder und glatter die Pulverteilchen sind, umso weniger Aerosil[®] muss zugesetzt werden. Oberhalb eines Maximums bewirkt es durch Steigerung der Reibung eine Verschlechterung der Fließeigenschaften (Fiedler 2002).

Syloid[®] 244 ist eine mikronisierte, synthetische, poröse und amorphe Kieselsäure. Es hat nach BET eine spezifische Oberfläche von $290 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ (Fiedler 2002).

Talkum (Speckstein) setzt sich theoretisch aus 31,9 % Magnesiumoxid, 63,4 % Siliciumdioxid und 4,7 % Wasser zusammen (Fiedler 2002). Die Talkumkristalle



bilden eine Schichtstruktur aus. Jede einzelne Kristallschicht besteht hierbei aus zwei äußeren Einzelschichten ($\text{Si}_2\text{O}_5/\text{OH}$), die von Magnesiumionen zusammen gehalten werden, weshalb Talkum auch als Dreischichtmineral bezeichnet wird. Die Verwendung als Gleitmittel beruht darauf, dass die Talkumschichten untereinander nur durch schwache Van-der-Waals-Kräfte verbunden und deshalb leicht gegeneinander zu verschieben sind (Bauer et al. 2006). Bei der Tablettenherstellung wird es als Schmier- und Fließregulierungsmittel eingesetzt.

Tabelle 2-5: Fließregulierungsmittel

Bezeichnung	Typ	Bezugsquelle
Aerosil [®] 200 Pharma	Ph. Eur.	Evonik Degussa GmbH, Rheinfelden
Syloid [®] 244 FP		Grace GmbH & Co. KG, Worms
Talkum MICROACE P-3	d 50 = 4,8-5,6 µm, sterilisiert	Nippon Talc Co. LTD, Osaka, Japan
Talkum Luzenac 00	max. 2 % auf 40 µm Sieb	Talk de Luzenac, Toulouse, Frankreich

Füllstoffe

Zur Direktpelletierung wurden zwei unterschiedliche Lactose-Qualitäten verwendet. Als feine Lactosequalität wurde Lactose Lactochem[®] eingesetzt. Dies ist ein feines, kristallines α -Lactose Monohydrat-Pulver (Friesland Foods Domo 2006). Pharmatose[®] DCL 11 wurde als grobe Lactose-Qualität verwendet. Es handelt sich hierbei um eine sprühgetrocknete Lactose, die sich aus kleinen α -Lactose Monohydrat-Kristallen und etwas amorpher Lactose zusammensetzt. Die sprühgetrockneten Partikel sind sphärisch und porös. Aufgrund der gleichmäßigen Partikelgrößenverteilung und der sphärischen Struktur verfügt die Lactosequalität über exzellente Fließeigenschaften und ein gutes Mischverhalten (DMV International 2003).

Avicel[®] PH 101 ist eine mikrokristalline Cellulose und wird häufig sowohl in der Extrusion-Sphäronisation als auch in der Direktpelletierung eingesetzt, um die Ausrundung und mechanische Stabilität gebildeter Agglomerate zu verbessern (Fielden et al. 1992, Vecchio et al. 1994, Gu et al. 2004, Kleinebudde & Knop 2007).



Mikrokristalline Cellulose wird aus Zellstoff oder Rohcellulose durch Erwärmen mit Mineralsäuren und anschließender mechanischer Zerkleinerung hergestellt. Die Säurebehandlung bewirkt hierbei eine partielle Hydrolyse, wodurch der Polymerisationsgrad auf etwa 200 bis 300 begrenzt wird. Außerdem nimmt die Kristallinität zu, da bevorzugt der amorphe Anteil hydrolysiert wird. Durch die höhere Kristallinität im Vergleich zu Pulvercellulose zeichnet sie sich durch eine besonders gute plastische Verformbarkeit aus (Ritschel & Bauer-Brandl 2002).

Tabelle 2-6: Füllstoffe

Bezeichnung	Typ	Abkürzung	Bezugsquelle
Mikrokristalline Cellulose	Avicel [®] PH 101	MCC	FMC International, Cork, Irland
Lactose fein	Lactose Lactochem [®]		Friesland Foods Domo, Zwolle, Niederlande
Lactose grob	Pharmatose [®] DCL 11		DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co. KG, Goch

2.1.3. Materialien für das funktionelle Coating

Als funktionelles Polymer wurde Eudragit[®] L 30-D55 ausgewählt. Es handelt sich dabei um ein anionisches Methacrylsäure-Ethylacrylat-1:1-Copolymer, das sich ab einem pH-Wert von 5,5 löst und deshalb als Filmbildner für magensaftresistente und dünndarmlösliche Überzüge eingesetzt wird (Bauer et al. 1988).

Die Eudragit[®] L 30-D55-Dispersion wird durch Emulsionspolymerisation hergestellt. Hierbei wird aus dem in Wasser emulgierten Monomeren das Polymer in Form von wasserunlöslichen Latexteilchen (Größenbereich 0,01-1 µm) abgeschieden. Trotz des hohen Feststoffanteils von 30 % ist die Eudragit[®] L 30-D55-Dispersion niedrigviskos. Bei der Filmbildung lagern sich die Latexteilchen durch Verdunsten des Wassers zunächst zu einer dichten Kugelpackung zusammen. Nur bei Berührung und ausreichender Elastizität koaleszieren die Partikel aufgrund der Oberflächenspannung zu einem dichten Film. Die Temperatur, oberhalb der es zur Filmbildung kommt, wird Mindestfilmbildetemperatur (MFT) genannt. Sie beträgt für Eudragit[®] L 30-D55 ca. 25 °C. Um günstigere Prozessbedingungen für ein funktio-

nelles Coating in der Wirbelschicht zu erreichen, kann die MFT durch Weichmacherzusatz gesenkt werden (Lehmann 2003, Evonik Röhm GmbH 2009).

Für die Coatingversuche wurde eine von Evonik Röhm GmbH vorgeschlagene Standardformulierung verwendet. Diese Sprühdispersion setzte sich aus dem funktionellen Polymer, Triethylcitrat als Weichmacher und Talkum als Antiklebemittel zusammen (Evonik Röhm GmbH 2009).

Tabelle 2-7: Materialien für das funktionelle Coating

Bezeichnung	Typ	Abkürzung	Bezugsquelle
Eudragit [®] L 30-D 55			Evonik Röhm GmbH, Darmstadt
Triethylcitrat		TEC	Vertellus Performance Materials Inc, Greensboro, USA
Talkum MICROACE P-3	d 50 = 4,8- 5,6 μm , sterilisiert		Nippon Talc Co. LTD, Japan



2.1.4. Materialien für die Analytik

Tabelle 2-8: Materialien für die Analytik

Bezeichnung	Qualität	M (g·mol ⁻¹)	Summen- formel	Bezugsquelle
Kaliumdihydrogen- phosphat	98-100,5 % ¹	136,09	KH ₂ PO ₄	Artikel: 04243 Sigma Aldrich, Steinheim
Natriumhydroxid- lösung 2 mol·L ⁻¹	Maßlösung	40,00	NaOH	Artikel: 71474 Sigma Aldrich, Steinheim
Natriumphosphat	96 %	163,94	Na ₃ PO ₄	Artikel: 342483 Sigma Aldrich, Steinheim
Paraffin wax	purum, extra-low viscosity			Artikel: 95369 Sigma Aldrich, Steinheim
Salzsäure 25 %	puriss. p.a.	36,46	HCl	Sigma Aldrich, Steinheim
Wasser demineralisiert und entgast	demineralisiertes Wasser auf 37 °C vorgewärmt und entgast			Hausanlage Acino AG/Basel (Schweiz)/MPS (Sotax)

¹ berechnet auf die Trockensubstanz

Die Lösungen für die Analytik wurden mit demineralisiertem und entgastem Wasser (MPS, Sotax) hergestellt. Der pH-Wert wurde bei Bedarf mit 2 mol·L⁻¹ NaOH oder 2 mol·L⁻¹ HCl eingestellt.

**Tabelle 2-9: Lösungen für die Analytik**

Bezeichnung	Substanzen	Einwaagen pro Liter
Salzsäure 0,1 mol·L ⁻¹	Salzsäure 2 mol·L ⁻¹	50 ml
Salzsäure 2 mol·L ⁻¹	Salzsäure 25 %	260 ml
Phosphat Puffer pH 6,8 ¹	KH ₂ PO ₄	6,81 g
	NaOH 1,999 mol·L ⁻¹	11,2 ml
0,20 mol·L ⁻¹ Na ₃ PO ₄ -Lösung ¹	Na ₃ PO ₄	32,82 g

¹nach Europäischem Arzneibuch 7.0

Tabelle 2-10: Verbrauchsmaterialien

Bezeichnung	Typ	Hersteller
Deckglas	18 x 18 mm	Artikel: 0657.2 Carl Roth, Karlsruhe
Glasfaser-Mikrofilter Whatman™	GF/F	GE Healthcare UK Limited, Buckinghamshire, Großbritannien
Objektträger	Thermo Scientific Menzel-Gläser 76 x 26 x 1 mm	Artikel: 9.161141 Faust Laborbedarf AG, Schaffhausen, Schweiz
Perfect-Flow® PTFE- Filter	0,45 µm, 25 mm	Wicom Germany GmbH, Heppenheim
Schläuche	Silikon (Innendurchmesser x Wandstärke) 4,8 x 1,6 mm	Watson-Marlow GmbH Rommerskirchen
	Marpren (Innendurchmesser x Wandstärke) 4,8 x 2,4 mm	Watson-Marlow GmbH Rommerskirchen
	Silikon (Innendurchmesser x Wandstärke) 2 x 1 mm	Medorex e.K., Nörten- Hardenberg



2.2. Geräte

Tabelle 2-11: Geräte für die Analytik

Bezeichnung	Typ	Hersteller
Freisetzungsapparatur	Sotax AT 7	Sotax AG, Allschwil, Schweiz
Granulattester	GTB	Erweka, Heusenstamm
Magnetrührer	IKA [®] RCT basic mit Magnetstäbchen	IKA [®] -Werke GmbH & Co. KG, Staufen
Medienbereitstellungsstation	MPS	Sotax AG, Allschwil, Schweiz
Partikelgrößenanalyse	Camsizer [®] inkl. Software	Retsch Technology GmbH, Haan
Partikelgrößenanalyse	Horiba LA 950 inkl. Software	Retsch Technology GmbH, Haan
pH-Meter	827 pH lab	Metrohm AG, Herisau, Schweiz
Rasterelektronenmikroskop	Quanta 250 FEG	FEI Company, Hillsboro, Oregon, USA
Spektrophotometer	Agilent 8453	Agilent Technologies, Basel, Schweiz
Software für Freisetzung	UV/VIS Chemstation A 01	Agilent Technologies, Basel, Schweiz
Stereomikroskop mit Software Leica Application Suite	Leica M 205 C	Leica Microsystems GmbH, Wetzlar
Materialmikroskop mit Software analysis docu	Olympus BX 51	Olympus Schweiz AG, Japan



Bezeichnung	Typ	Hersteller
Texture Analyser	TA.XT plus	Stable Micro Systems, Ltd., Godalming, Grossbritannien
Software Texture Analyser	Texture Exponent 32	
Turbula-Mischer	T 2 F	Willy A. Bachofen AG, Bubendorf, Schweiz
Ultraschall-Bad	Elmasonic P	Elma GmbH & Co KG, Singen
Waage	Mettler Toledo PL 6001-S	Mettler-Toledo AG, Greifensee, Schweiz
Waage	Mettler Toledo XP105 DR	Mettler-Toledo AG, Greifensee, Schweiz

Tabelle 2-12: Geräte für die Herstellung

Bezeichnung	Typ	Hersteller
Analysensieb nach DIN ISO 3310-1	Größe 200 x 50 mm, Maschenweite 250 µm	Retsch Technology GmbH, Haan
Halogentrockner	MB 45	OHAUS GmbH, Gießen
Kreßner-Sieb	40 cm, Aluminium (355, 710, 850, 1000, 1250 µm)	Paul Raebiger, Berlin
Mikrowellen Resonanz Sensorsystem	TB 4210-Ex, MW 4210-Ex	Tews Elektronik GmbH & Co. KG, Hamburg
Software Tews Moisture View [®]	TMV 2.0.0.52	
Propellerrührer 4-flügelig	Rührerdurchmesser 100 mm, 150 mm	IKA [®] -Werke GmbH & Co. KG, Staufen



Bezeichnung	Typ	Hersteller
Pulverdosierer	K-PH-CV-KT20-H-2.2D	K-Tron GmbH, Industrie Lenzhard, Niederlenz, Schweiz
Rührwerk	Eurostar Digital	IKA [®] -Werke GmbH & Co. KG, Staufen
Schlauchquetschpumpe	Watson Marlow 520S	Watson-Marlow GmbH Rommerskirchen
Ultraturrax	Polytron [®] PT3100	Kinematica AG, Luzern, Schweiz
Ultraturrax	T 50 Basic	IKA [®] -Werke GmbH & Co. KG, Staufen
Waage	CPA8201	Sartorius AG, Göttingen
Waage	CD-11 Indicator	OHAUS GmbH, Gießen
Waage	PB 5001-L	Mettler-Toledo AG, Greifensee, Schweiz
Waage	PB303-SDR/FACT	Mettler-Toledo AG, Greifensee, Schweiz
Weck [®] -Automatik- Einkochtopf	mit Thermostat und Entsafterstufe	J. Weck GmbH u. Co. KG, Wehr
Wirbelschichtgerät	VENTILUS [®] 2.5 mit Kälteaggregat ICD-1	Innojet Herbert Hüttlin, Steinen
Wirbelschichtgerät	VENTILUS [®] 25 mit Kälteaggregat TAE Evo 161	Innojet Herbert Hüttlin, Steinen/M.T.A S.p.A, Tribano, Italien



3. Methoden

3.1. Herstellungsverfahren

Die Verfahren zur Pulverbeschichtung und Direktpelletierung im VENTILUS® 25 wurden im Laufe dieser Arbeit entwickelt und sind daher ausführlich im Ergebnisteil (Absatz 4.2.3 und 4.3.3) beschrieben. Im Folgenden sind nur die grundsätzlichen Einstellungen aufgeführt.

3.1.1. Pulverbeschichtung

Zur Pulverbeschichtung wurde eine Luftgleitschicht-Anlage des Typs VENTILUS® 25, ausgestattet mit einer Pulverbeschichtungseinheit mit senkrecht verlaufendem Pulverzuführrohr und einer Sprühdüse des Typs INR® 20 verwendet (alle: INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen). Die Breite des Flüssigkeitsspalt der Sprühdüse wurde mit Hilfe eines Distanzrings auf 0,1 mm eingestellt. Der obere Sprühdruk wurde auf 3,0 bar, der untere Sprühdruk auf 2,4 bar und die Stützluft auf 0,6 bar eingestellt. Die Sprühflüssigkeit wurde mittels Schlauchquetschpumpe der Firma Watson-Marlow (Watson Marlow 520S, Watson-Marlow GmbH, Rommerskirchen) gefördert. Zur Förderung wurde ein Silikonschlauch der Größe 4,8 x 1,6 mm bzw. 4,8 x 2,4 mm im Pumpenkopf verwendet.

Die Pulverdosierung erfolgte mittels Doppelschneckendosierer (Typ K-PH-CV-KT20-H-2.2D, K-Tron GmbH, Industrie Lenzhard, Niederlenz, Schweiz). Die Drehzahl des Motors, der die Dosierschnecken antreibt, ist in einem Bereich von 5-50 s⁻¹ regelbar. Die maximale Füllmenge des Pulvergefäßes liegt nach Herstellerangaben bei 3,16 L. Es wurden Filter mit einer mittleren Porengröße von 20 µm eingesetzt.

3.1.2. Direktpelletierung

Die Direktpelletierversuche wurden in einer Luftgleitschicht-Anlage des Typs VENTILUS® 25, ausgestattet mit einer Rotoreinheit, durchgeführt (INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen). Die Oberfläche des verwendeten Rotors war glatt, also nicht perforiert. Die Drehzahl des Rotors konnte über die Drehzahl des antreibenden Motors in einem Bereich von 5 bis 50 s⁻¹ (300-3000 rpm) geregelt werden.



Als Sprüheinheit diente eine Spezialanfertigung einer Sprühdüse des Typs INR[®] 20 mit verlängertem Düsenhals (INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen). Die Breite des Flüssigkeitsspalt der Sprühdüse wurde mit Hilfe eines Distanzrings auf 0,15 mm eingestellt. Die Granulierflüssigkeit wurde über eine peristaltische Pumpe (Watson Marlow 520S, Watson-Marlow GmbH, Rommerskirchen) gefördert. Zur Förderung wurde ein Silikonschlauch der Größe 4,8 x 1,6 mm bzw. 4,8 x 2,4 mm im Pumpenkopf verwendet.

Es wurden Filter mit einer mittleren Porengröße von 20 µm eingesetzt.

3.1.3. Herstellung der Sprühlösungen und der Pulvermischung

3.1.3.1. Sprühlösungen

PVP-Sprühlösung

Zur Herstellung der Polyvinylpyrrolidon (PVP)-Sprühlösung wurde destilliertes Wasser in ein ausreichend großes Gefäß eingewogen. Das Rührwerk (Eurostar digital, IKA[®]-Werke) wurde so eingestellt, dass sich um den 4-flügeligen Propellerrührer ein Strudel bildete. Plasdone[®] K 29/32 (Polyvinylpyrrolidon, PVP) wurde langsam zugegeben und gerührt, bis eine klare Lösung entstand.

HPMC-Sprühlösung

Die Hälfte des destillierten Wassers wurde auf ca. 80 °C erhitzt. Pharmacoat[®] 603 (Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC) wurde langsam unter Rühren (Flügelrührer, Eurostar digital, IKA[®]-Werke) dispergiert. Das restliche Wasser wurde kalt ergänzt und gerührt, bis eine klare, hellgelbe Lösung entstand.

Metoprololsuccinat-Sprühlösung

Das destillierte Wasser wurde auf 50-60 °C erhitzt. Metoprololsuccinat wurde langsam unter Rühren (Flügelrührer, Eurostar digital, IKA[®]-Werke) zugegeben und gelöst.



3.1.3.2. Pulvermischungen

Pulvermischung Lactose

Lactose und mikrokristalline Cellulose wurden in einem Plastiksack 3 min per Hand gemischt.

Pulvermischung Wirkstoff

Der Wirkstoff (Metoprololsuccinat bzw. Paracetamol) wurde in ein ausreichend großes Gefäß eingewogen und mit dem Fließregulierungsmittel (Aerosil[®], Syloid[®], Talkum) bzw. zusätzlich mit mikrokristalliner Cellulose kurz gemischt. Die Pulvermischung wurde anschließend durch ein Kreßner-Sieb (Paul Raebiger, Berlin) der lichten Maschenweite 1000 µm gesiebt und in einem Plastiksack 3 min per Hand gemischt.

3.1.4. Pulverförderrate

Die Dosierung der Pulvermischung erfolgte mit einem volumetrischen Pulverdosierer (Typ K-PH-CV-KT20-H-2.2D, K-Tron GmbH, Industrie Lenzhard, Niederlenz, Schweiz). Der Pulverdosierer war mit zwei Dosierschnecken und einem Rührwerkzeug ausgestattet. Die Förderrate des Pulvers wurde über die Einstellung der Drehzahl des Motors, der die Dosierschnecken antrieb, gesteuert. Drehzahleinstellungen zwischen 5-60 s⁻¹ waren technisch möglich. Da der Pulverdosierer volumetrisch dosierte, wurde für jede Pulvermischung die Pulverförderrate (g·min⁻¹) bestimmt. Dazu wurde jeweils ca. 1 kg der Pulvermischung in den Pulverdosierer eingefüllt. Die Förderrate wurde bei mindestens drei verschiedenen Drehzahlen mit jeweils dreimaliger Wiederholung über je 3 Minuten gemessen. Dazu wurde die bei der eingestellten Drehzahl in drei Minuten geförderte Pulvermenge in einem Gefäß geeigneter Größe gesammelt und gewogen.



Die Messergebnisse sind für die später zur Pulverbeschichtung verwendeten Mischungen aus Metoprololsuccinat und Talkum Luzenac 00 im Mischverhältnis 97:3 (Metoprololsuccinat:Talkum 97:3) und Paracetamol und Talkum Micro Ace P3 im Mischverhältnis 90:10 (Paracetamol:Talkum 90:10) in Abbildung 3-1 jeweils zusammen mit der berechneten polynomischen Regressionsfunktion dargestellt. Die Metoprololsuccinat-Talkum-Mischung wurde deutlich schneller gefördert, was mit dem geringeren Talkumanteil und der besseren Griffigkeit des Pulvers zu erklären ist. Die Paracetamol-Talkum-Mischung war im Vergleich zu der stumpfen Metoprololsuccinat-Talkum-Mischung weich und blieb stärker in den Dosierschnecken haften.

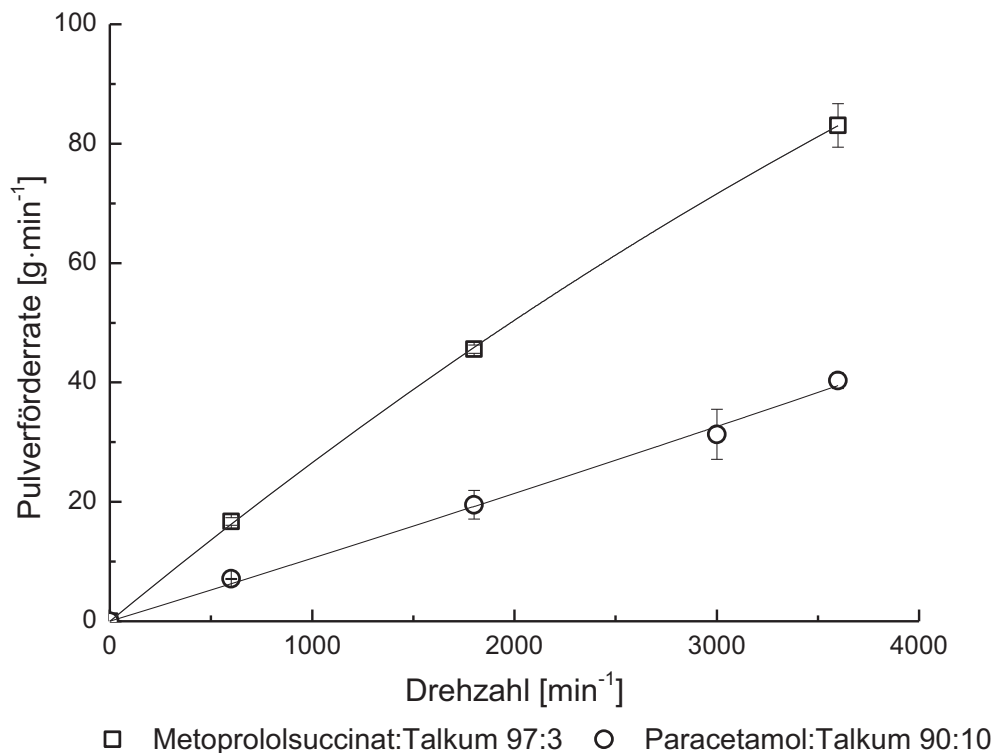


Abbildung 3-1: Pulverdosierrate, polynomische Regression

Mit der Software Origin Pro 8.6 (Originlab, Northampton, USA) wurde für jede Messdatenreihe eine polynomische Regressionsfunktion nach der allgemeinen quadratischen Gleichung (Gleichung 1) ermittelt.

$$y = a \cdot x^2 + b \cdot x + c \quad (\text{Gleichung 1})$$

Die für die Koeffizienten a , b und c berechneten Werte und das Bestimmtheitsmaß R^2 sind für die beiden verwendeten Pulvermischungen in Tabelle 3-1 angegeben.


Tabelle 3-1: Polynomische Regression zur Bestimmung der Pulverdosierrate

	Metoprololsuccinat:Talkum 97:3	Paracetamol:Talkum 90:10
a	$-1,345 \cdot 10^{-6}$	$1,61 \cdot 10^{-7}$
b	0,0279	0,01039
c	0	0
R ²	1,000	0,998

3.1.5. Trocknungsverlust

Als In-Prozess-Kontrolle wurde während der Wirkstoffpelletherstellung (Direktpelletierung bzw. Pulverbeschichtung) der Trocknungsverlust (TV, %, m/m) bestimmt, um die Änderung der Gutfeuchte zu kontrollieren. Die Bestimmung wurde mit einem Halogentrockner des Typs MB 45 (OHAUS GmbH, Gießen) durchgeführt. Es wurden jeweils 3 g einer Probe eingewogen und bei 100 °C bis zur Gewichtskonstanz über 90 Sekunden getrocknet. Als Trocknungsverlust wurde der Feuchtegehalt der Probe in Prozenten des Startgewichts angegeben.

3.1.6. *In-Line*-Feuchtemessung mittels Mikrowellenresonanztechnik

Eine sehr kritische und einflussreiche Variable im Direktpelletierprozess in Bezug auf die physikalischen Eigenschaften der Partikel ist die Gutfeuchte (Dixit & Puthli 2009). Es ist deshalb von besonderem Interesse, die Gutfeuchte über den gesamten Herstellungsprozess hinweg zu kontrollieren. Um die Gutfeuchte während des Prozesses im Prozessraum („*in-line*“) bestimmen zu können, muss die Messung schnell erfolgen können und das Gut darf durch die Messung nicht zerstört werden. Geeignete Methoden sind die NIR-Spektroskopie (Nah-Infrarot-Spektroskopie) und das MW-Resonanzverfahren (Mikrowellenresonanzverfahren). Die Feuchtebestimmung erfolgt in beiden Verfahren indirekt. Es wird also nicht die Feuchte direkt, sondern eine mit der Feuchte korrelierte Eigenschaft des Guts ermittelt (Kappes et al. 2010). Beim Mikrowellenresonanzverfahren wird die Probe in ein sehr schwaches Mikrowellenresonanzfeld gebracht. Die maximale Energie der Mikrowellen beträgt ca. 10 mW ($10^{-3} \cdot \text{kg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-3}$), sodass weder eine Erwärmung noch



eine Veränderung des Guts durch die Mikrowellen zu erwarten ist (Melichar 2007). Die Messung ist durch die hohe Frequenz der Mikrowellen von ca. 2,4 GHz (10^9 s^{-1}) annähernd selektiv für freies Wasser. Wasser (ϵ' ca. 80) hat im Vergleich zu den meisten Feststoffen (ϵ' ca. 2-7) eine hohe Dielektrizitätszahl ϵ' und lässt sich deshalb im verwendeten Frequenzbereich sehr viel stärker anregen (Melichar 2007).

Das Wasser in der Probe führt als Dielektrikum zu einer Dämpfung des Mikrowellenfeldes und einer Verschiebung der Resonanzfrequenz (Buschmüller et al. 2008). Die gemessene Resonanzkurve ist definiert durch die Resonanzfrequenz und die Breite der Resonanzkurve bei halber Amplitude. Das Gut führt also zum einen zu einer Stauchung der Resonanzkurve und zum anderen zu einer Verschiebung der Resonanzkurve in Richtung einer niedrigeren Frequenz (Abbildung 3-2).

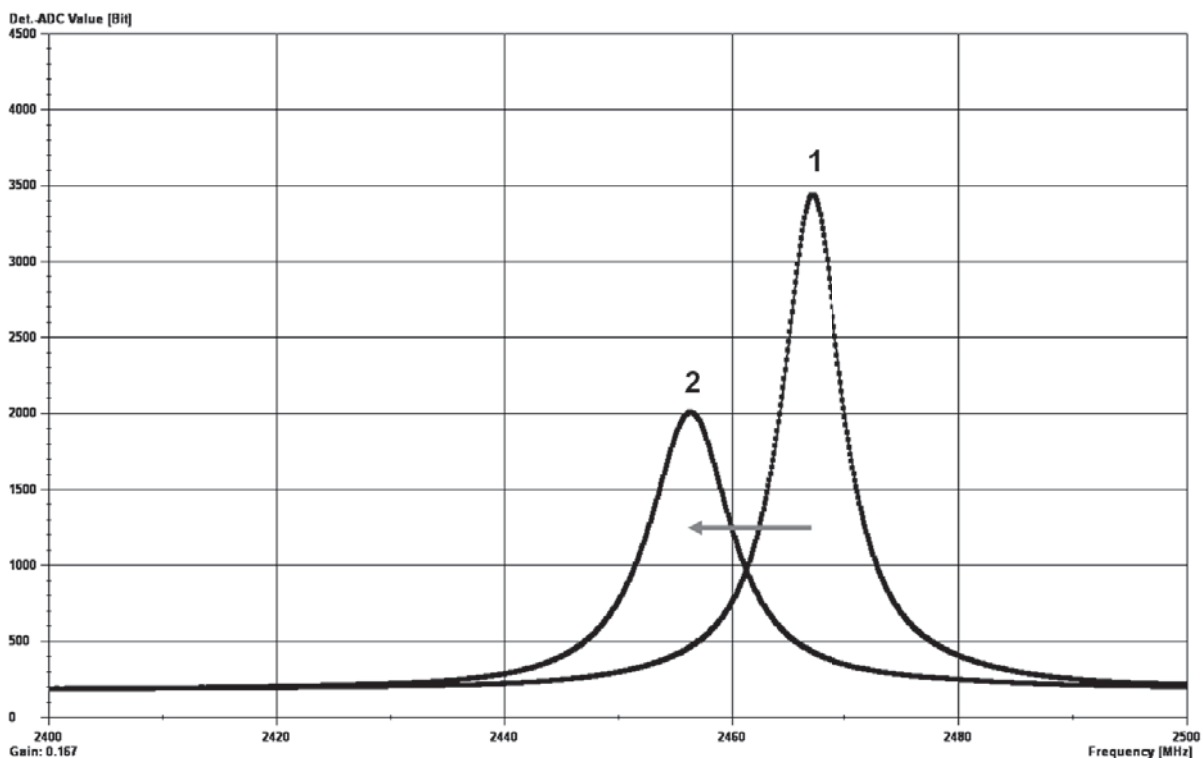


Abbildung 3-2: Mikrowellenresonanzkurve (nach Abbildung Gallitz, Tews Elektronik GmbH & Co. KG, Hamburg)

Der Pfeil zeigt die Stauchung und Verschiebung der Resonanzkurve (1) durch feuchtes Gut zu einer niedrigeren Frequenz (2) an.

ADC Value Analog-to-Digital-Converter (Analog-Digital-Umsetzer)-digitale Auflösung der Mikrowellensignalhöhe (Bit)

Daneben haben auch die Temperatur und die Masse bzw. Dichte der Probe im Resonatorfeld Einfluss auf die Feldänderung. Sie werden deshalb parallel gemessen. Aus der Änderung des Mikrowellenresonanzsignals in Kombination mit der Proben- dichte und unter Berücksichtigung der Temperatur wird der Feuchtegehalt der Probe ermittelt. Um die Feuchte dichteunabhängig angeben zu können, wird der Mikrowellen-Wert (MW-Wert) als Steigung der Geraden im A-B-Diagramm angegeben (Gleichung 2, Melichar 2007).

$$\text{MW - Wert} = \arctan\left(\frac{\text{B - Wert}}{\text{A - Wert}}\right) \quad (\text{Gleichung 2})$$

Im A-B-Diagramm wird die Änderung der Resonanzkurvenbreite (B-Wert) auf der Ordinate gegen die Änderung der Resonanzfrequenz (A-Wert) auf der Abszisse aufgetragen (Abbildung 3-3, Melichar 2007).

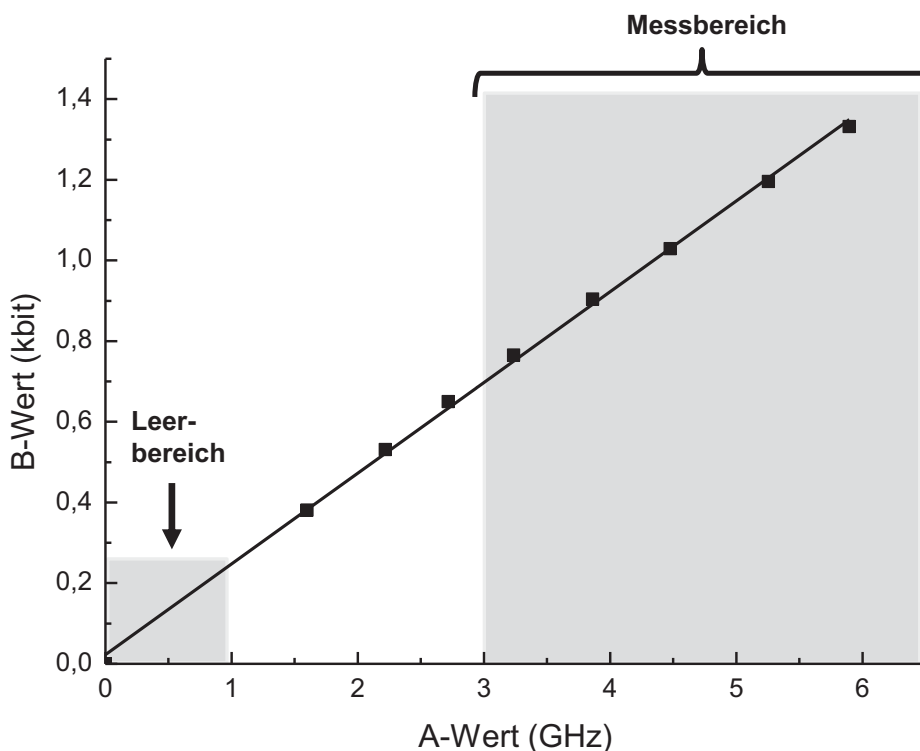


Abbildung 3-3: A-B-Diagramm (nach Abbildung Gallitz, Tews Elektronik GmbH & Co. KG, Hamburg)

Abgebildet ist die lineare Änderung der Resonanzkurvenbreite (B-Wert) mit der Resonanzfrequenzänderung (A-Wert) bei Änderung der Gutdichte vor dem Sensor. Im Leerbereich (Pfeil) wird der Sensor als leer erkannt, es befindet sich also kein Gut vor dem Sensor, der Messbereich ist grau hinterlegt (A-Wert > 3 GHz)



Eine Feuchteangabe, die auf diesem Verfahren beruht, ist deshalb nur dann sinnvoll, wenn die Änderung der Signalbreite (B-Wert) und die Änderung der Resonanzfrequenz (A-Wert) bei Änderung der Gutdichte vor dem Sensor zueinander linear sind.

Da es sich dabei um eine indirekte Methode zur Feuchtebestimmung handelt, erfolgt eine Kalibrierung gegen eine Referenzfeuchte, die über ein direktes Verfahren zur Feuchtemessung bestimmt wird. Anhand repräsentativer Proben wird eine Korrelationsfunktion ermittelt, die dann zur Berechnung der MW-Feuchte (%) verwendet wird (Kappes et al. 2010).

Die Messungen wurden mit einem Mikrowellenresonanz-Sensorsystem (MW 4210 Ex, Tews Elektronik GmbH & Co. KG, Hamburg) *in-line* durchgeführt. Neben dem Mikrowellenresonanzsignal (MW-Resonanzsignal) wurde parallel über einen mit dem Sensorsystem verbundenen und in den Prozessraum ragenden PT 1000-Fühler die Temperatur im Prozessraum gemessen. Die Messsignale wurden von der Software Tews Moisture View[®] (TMV 2.0.0.52, Tews Elektronik GmbH & Co. KG, Hamburg) aufgezeichnet, als MW-Wert angegeben und mittels Korrelationsfunktion ausgewertet. Die Kalibrierung der Mikrowellenresonanzsignale erfolgte gegen den nach Abschnitt 3.1.5 ermittelten Trocknungsverlust als Referenzfeuchte. Dazu wurden zu definierten Zeitpunkten während des Prozesses Proben gezogen, mit dem Halogentrockner (Typs MB 45, OHAUS GmbH, Gießen) vermessen und den MW-Werten zugeordnet. Die Berechnung der Korrelationsfunktion erfolgte mit der Software Tews Moisture View[®]. Da die Mikrowellenresonanzsignale sich stoffspezifisch ändern, wurde für jede Formulierung eine spezifische Korrelationsfunktion bestimmt (Melichar 2007).

Der Leerbereich wurde vor jedem Prozess vor Befüllen der Anlage aufgenommen, da der Mikrowellenresonator permanent die Dämpfung und die Resonanzfrequenzverschiebung des Mikrowellenfeldes zu einem Leerbereich misst. Dann wurde die Messung gestartet. Aufgenommene Messsignale (MW-Werte) wurden von der Software anhand der hinterlegten Kalibrierfunktion direkt in Mikrowellenfeuchtesignale (MW-Feuchte, %) umgerechnet und neben Dichte- und Temperaturwerten angezeigt.



3.1.7. Prozesseffizienz

Ausbeute

Die Ausbeute wurde in dieser Arbeit als prozentuales Verhältnis der tatsächlich ermittelten Auswaage zur anhand der verwendeten Formulierung berechneten Auswaage bestimmt. Das Ergebnis wurde in Prozent angegeben.

Ausbeute TV (Trocknungsverlust)

Darüber hinaus wurde die Ausbeute unter Berücksichtigung des Trocknungsverlustes (TV) angegeben. Diese Normierung erlaubte es, auch Produkte unterschiedlicher Feuchte zu vergleichen. Zudem waren die Produkte häufig feuchter als die verwendeten Ausgangsstoffe, was auf diese Weise ebenfalls berücksichtigt werden konnte. Zur Berechnung wurde der Trocknungsverlust jeweils von der tatsächlich ermittelten und der berechneten Auswaage subtrahiert. Die Ausbeute wurde anschließend, wie zuvor beschrieben, berechnet und in Prozent angegeben.

Nutzanteil

Für die Direktpelletierung wurde ein Zielbereich für die herzustellende Partikelgröße von 355-1000 μm definiert. Als Nutzanteil wurde dementsprechend die Siebfraction 355-1000 μm , angegeben in Prozent, bezogen auf die Auswaage, bezeichnet. Zur Bestimmung der genannten Siebfraction wurden die hergestellten Pellets über ein Kreßner-Sieb (Paul Raebiger, Berlin) der lichten Maschenweite 1000 μm gesiebt. Der Siebdurchgang wurde gewogen, anschließend über ein Kreßner-Sieb der lichten Maschenweite 355 μm gesiebt und der Siebrückstand gewogen. Der gewogene Siebrückstand entspricht der Siebfraction 355-1000 μm .

Die durch Beschichten von Neutralpellets 250-315 μm mit Pulver hergestellten Pellets wurden nach jedem Teilprozess gesiebt und nur der Siebdurchgang wurde für die Folgeprozesse verwendet. Agglomerate wurden so ermittelt und von der Weiterverarbeitung ausgeschlossen. Zur Siebung wurde nach dem ersten Teilprozess ein Sieb der Maschenweite 710 μm , nach dem zweiten Teilprozess ein Sieb der Maschenweite 850 μm und zum Sieben des Produkts ein Sieb der Maschenweite 1000 μm verwendet. Siebdurchgang und Siebrückstand wurden in Prozent, bezogen auf die Auswaage, angegeben.



Coating-Effizienz

Die Coating-Effizienz (CE, %) ist ein Parameter für prozessbedingten Materialverlust und wurde als Verhältnis von gemessener (*weight gain measured*, wg_m) zu theoretischer (*weight gain theoretical*, wg_t) Massenzunahme berechnet (Gleichung 3, Obara et al. 1999, Tobiska 2002, Pearnchob & Bodmeier 2003).

$$CE = \frac{wg_m}{wg_t} \cdot 100 \quad (\text{Gleichung 3})$$

Beim funktionellen Coating entsprach die theoretische Massenzunahme dem Feststoffanteil der aufgetragenen Dispersion. Die gemessene Massenzunahme wurde durch Subtrahieren der jeweiligen Startermaterialmenge von der tatsächlich ermittelten Auswaage bestimmt.

Zur Berechnung der Coating-Effizienz unter Berücksichtigung des Trocknungsverlustes (CE TV) wurde dieser jeweils von den gewogenen Einzelmassen subtrahiert und dann die Coating-Effizienz nach Gleichung 3 ermittelt.

Layering-Effizienz

Für den Pulverbeschichtungsprozess wurde analog der Coating-Effizienz des funktionellen Coatings die Layering-Effizienz (LE, %) des Pulverauftrags bestimmt (nach Gleichung 3). Die theoretische Massezunahme setzte sich hierbei aus der Trockensubstanz an Bindemittel und der in den Pulverdosierer eingefüllten Pulvermischung zusammen. Die gemessene Massenzunahme wurde durch Subtrahieren der jeweiligen Startermaterialmenge von der tatsächlich ermittelten Auswaage berechnet.

Zusätzlich wurde die Layering-Effizienz unter Berücksichtigung des Trocknungsverlustes (LE TV), wie bereits für die Coating-Effizienz unter Berücksichtigung des Trocknungsverlustes beschrieben, bestimmt.

3.1.8. Coating-Level

Um den zum Erreichen der Funktionalität des Films erforderlichen Polymerauftrag zu vergleichen, wurde das Coating-Level (CL, %) herangezogen. Das Coating-Level



wurde berechnet als Verhältnis des Trockengewichtes des aufgetragenen Polymers (*weight of applied dry polymer substance*, w_{dps}) zum Gewicht der Starterkerne (*weight uncoated core*, w_{uc}) (Gleichung 4, Kablitz 2007).

$$CL = \frac{w_{dps}}{w_{uc}} \cdot 100 \quad (\text{Gleichung 4})$$

3.2. Charakterisierung der Ausgangsstoffe

3.2.1. Partikelgröße

Die Partikelgrößenverteilungen der Ausgangsstoffe, wie Wirk- und Hilfsstoffe, wurden mit dem Laser-Streulichtspektrometer Horiba LA 950 bestimmt. Das Messprinzip ist hierbei wie folgt: Dispergierte Partikel passieren einen Laserstrahl und von Detektoren wird die Intensität des von den Partikeln der Probe in verschiedenen Winkeln gestreuten Lichts gemessen. Kleine Partikel streuen das Licht in großen Winkeln und mit geringer Intensität, große Partikel streuen das Licht in kleinen Winkeln und mit hoher Intensität. Die Partikelgrößenverteilung der Probe wird anhand der in den verschiedenen Winkeln gemessenen Streulichtintensitäten und eines optischen Modells berechnet (Retsch Technology GmbH 2010).

Zur Dispergierung der Partikel ist der Horiba LA 950 mit einer Trocken- und einer Nassdispergiereinheit ausgestattet. In der Trockendispergiereinheit erfolgt die Einspeisung der Partikel in den Messkanal über eine Förderrinne. Im Messkanal werden die Partikel durch eine einstellbare Druckluft dispergiert und passieren zwei Laserstrahlen (405 nm und 650 nm). Nach Passage des Messkanals werden die Partikel in einer Absaugeinheit aufgefangen (Retsch Technology GmbH 2010). Um die Dispergierung der Partikel bereits auf der Förderrinne zu verbessern, können als weitere Hilfsmittel ein Schieber oder ein kleiner Besen verwendet werden.

Neben der Vermessung trockener Pulver ist auch eine Nassvermessung möglich. Dazu können wässrige oder organische Dispergiermittel verwendet werden. Zur Dispergierung stehen als Hilfsmittel die Zirkulation, ein Rührer und Ultraschall zur Verfügung (Retsch Technology GmbH 2010).



Zur Messung der Streulichtintensitäten in Vorwärtsrichtung ist der Horiba LA 950 mit einem 64 Element-Detektor ausgestattet, die Streulichtintensitäten in Seitwärts- und Rückwärtsrichtung werden von 23 Weitwinkel-Detektoren aufgenommen. Die Auswertung der Streulichtintensitäten kann aufgrund der Fraunhofer-Approximation oder der Mie-Theorie erfolgen (Retsch Technology GmbH 2010). Die Fraunhofer-Approximation stellt im Vergleich zur Mie-Theorie ein vereinfachtes optisches Modell dar. Hierbei werden alle Partikel als kugelförmig angenommen und nur Streulichteffekte berücksichtigt. Absorption und Reflexion des Lichts werden vernachlässigt. Die Mie-Theorie berücksichtigt zusätzlich die optischen Eigenschaften, also Reflexion und Absorption, der Partikel und des Dispergiermediums (HORIBA Instruments 2010).

Die Auswertung der Messdaten für mit der Trockendispergiereinheit vermessene größere Partikel erfolgte mit Hilfe der Fraunhofer-Approximation. Kleine Partikel, insbesondere die verwendeten Wirkstoffe, neigen zu elektrostatischer Aufladung und damit zur Agglomeration. Auch mit Hilfe der beschriebenen Hilfsmittel zur Trockendispergierung konnte keine ausreichende Dispergierung erreicht werden, wie der mikroskopische Vergleich zeigte. Die Wirkstoffe wurden deshalb nass vermessen. Zur Auswertung der Messdaten wurde hier die Mie-Theorie angewendet. Diese ist nach einer Vergleichsstudie an Polystyrolpartikel-Suspensionen (mittlerer Partikeldurchmesser 4,5 bzw. 18,3 μm) von de Boer et al. zur Beschreibung der Partikelgrößenverteilung in Suspensionen besser geeignet (de Boer et al. 1987).

Als Dispergiermedium wurde dünnflüssiges Paraffin ($RI(n_{20/D}) = 1,45$) gewählt, weil sich die Wirkstoffpartikel darin nicht lösten. Gemessen wurde bei einer Transmission von 80-90 %. Zur Dispergierung während der Messung wurde die Zirkulation auf 8 und der Rührer auf 7 eingestellt. Ultraschall wurde nicht verwendet. Diese Dispergiereinstellungen wurden in Vorversuchen ermittelt und mikroskopisch überprüft (Olympus BX 51, Olympus Schweiz AG, Japan).

Die Brechungsindizes von Metoprololsuccinat und Paracetamol wurden nach Einstellung einer geeigneten Dispergierung über den Parameter R genähert (Retsch Technology GmbH 2006, Gleichung 5). Der Parameter R gibt die Abweichung der aufgrund des optischen Modells errechneten Streudaten von den gemessenen an. Da der Unterschied zwischen den errechneten und den gemessenen Streudaten umso geringer ist, je besser das optische Modell stimmt, kann dieser Parameter zur



Näherung der Brechungsindizes verwendet werden (HORIBA Instruments 2008). Der Parameter R wurde mit Hilfe der Horiba-Software berechnet. Die Brechungsindizes wurden bei geeigneter Dispergierung durch Minimierung des Parameters R genähert und zur Auswertung der Streulichtdaten nach der Mie-Theorie verwendet.

$$R = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left\{ \frac{1}{y_{(x_i)}} |y_i - y(x_i)| \right\} \quad (\text{Gleichung 5})$$

- y_i tatsächliche Streumessdaten des i-ten Erkennungsgerätes
 $y(x_i)$ Streudaten, die durch Zurückrechnung aus den Brechungsindexdaten und der angezeigten Partikelgrößenverteilung ermittelt wurden
 N Anzahl der Lichterkennungsgeräte

Die zur Berechnung nach der Mie-Theorie verwendeten Brechungsindizes sind in Tabelle 3-2 aufgeführt.

Tabelle 3-2: Brechungsindizes Metoprololsuccinat und Paracetamol in Paraffin

Wirkstoff	Metoprololsuccinat	Paracetamol
Realanteil	1,55	1,618
Imaginärer Anteil	0,041	0,052
Dispergiermedium	dünflüssiges Paraffin	dünflüssiges Paraffin
Realanteil	1,45	1,45

Vor jeder Messung wurde eine Nullmessung durchgeführt. Mit der Trockendispergereinheit wurden jeweils drei Mischmuster vermessen. Zur Dispergierung auf der Förderrinne wurden nur zur Vermessung der feinen Lactose (Lactose Lactochem[®]) der Besen und der Schieber eingesetzt, für die übrigen Hilfsstoffe waren keine Hilfsmittel erforderlich. Die Vibration der Förderrinne wurde von der Software automatisch so gesteuert, dass eine Transmission von 95-98 % erreicht wurde.

Von den Wirkstoffen wurden zur Nassvermessung jeweils drei Suspensionen des Wirkstoffs in Paraffin unter Verwendung eines Becherglases geeigneter Größe und



eines Magnetrührers (IKA[®] RCT basic, IKA[®]-Werke GmbH & Co. KG, Staufen) hergestellt (Metoprololsuccinat: 50 mg in 50 ml Paraffin, Paracetamol 65 mg in 50 ml Paraffin). Von diesen Dispersionen wurde jeweils soviel in das vorgelegte Paraffin (ca. 190 ml) getropft, bis eine Transmission von 80-90 % erreicht wurde. Jede Dispersion wurde dreifach vermessen. Pro Messung wurden mit jedem Laserstrahl 5000 Messpunkte aufgenommen. Die Angabe der errechneten Partikelgrößen erfolgte jeweils volumenbezogen. Die Partikelgrößenverteilung wurde in Form der Durchgangssummenquantilen d_{10} , d_{50} und d_{90} , angegeben als Mittelwert und Standardabweichung der Messungen, angegeben. Zum Nachweis der Reproduzierbarkeit des Messergebnisses wurde zusätzlich der Variationskoeffizient berechnet (COV, United States Pharmacopeia 2009).

3.2.2. Fließeigenschaften der Pulvermischungen

Die Fließeigenschaften eines Pulvers oder einer Pulvermischung können z. B. anhand der Fließgeschwindigkeit (2.9.16, Europäisches Arzneibuch 7.0 2011) oder des Böschungswinkels (2.9.36, Europäisches Arzneibuch 7.0 2011) beurteilt werden. Zur Herstellung der Pulvermischungen wurden die Wirkstoffe (Metoprololsuccinat bzw. Paracetamol) jeweils in ein ausreichend großes Gefäß eingewogen und mit dem Fließregulierungsmittel (Aerosil[®], Syloid[®], Talkum) bzw. zusätzlich mit mikrokristalliner Cellulose kurz gemischt. Die Pulvermischung wurde anschließend durch ein Analysensieb der lichten Maschenweite 1000 μm (Analysensieb, Retsch Technology GmbH, Haan) gesiebt und in ein verschließbares Gefäß gefüllt. Dieses wurde in den Turbula-Mischer (T 2 F, Willy A. Bachofen AG, Bubendorf, Schweiz) eingespannt und über 5 min bei 32 rpm gemischt.

Die Messungen wurden mit einem Granulattester GTB (Erweka, Heusenstamm), ausgestattet mit einer 15 mm Düse, durchgeführt. Jeweils ca. 50 g der Pulvermischung wurden in den Trichter gefüllt. Da die Proben nicht eigenständig flossen, wurde auf die Bestimmung der Fließgeschwindigkeit verzichtet. Zur Bestimmung des Böschungswinkels wurde das Pulver manuell zum Fließen gebracht. Aus dem Trichter floss das Pulver auf eine ebene Platte mit definiertem Durchmesser. Ein Laser tastete die Kegelflanke des gebildeten Pulverhaufens ab. Die Steigung der Kegelflanke wurde zur Berechnung des Böschungswinkels herangezogen. Jede Pulvermischung wurde dreimal vermessen.

3.3. Charakterisierung der Pellets

3.3.1. Partikelgröße

Die Partikelgrößenverteilung durch Pulverbeschichtung und Direktpelletierung hergestellter Partikel wurde mittels Bildanalyse (Camsizer[®], Retsch Technology GmbH, Haan) bestimmt. Dazu ist der Camsizer[®] mit einer CCD-Basic (1 Pixel = 75 μm) und einer CCD-Zoom-Kamera (1 Pixel = 15 μm) ausgestattet. Die Probe wurde über einen Trichter auf eine Förderrinne (Breite an der Auslaufseite: 60 mm) gegeben, die die Partikel in den Messschacht dosierte. Die Förderung der Partikel auf der Rinne erfolgte durch Vibration der Rinne. Zum Transport vor der Messung wurde ein Steuerwert der Rinnenvibration von 65 gewählt. Für die Messung wurden ein Startwert von 60 und ein maximaler Steuerwert von 75 verwendet. Die Rinnenvibration wurde während der Messung so gesteuert, dass die Partikeldichte im Kameraaufnahmebereich 1 % betrug. Während die Partikel senkrecht durch den Messschacht in das Auffanggefäß fielen, wurden sie von den Digitalkameras mit einer Aufnahmezeit von 60 Bildern pro Sekunde fotografiert. Die erhaltenen Bilder wurden anschließend in 64 Raumrichtungen gescannt (Retsch Technology GmbH 2007).

Die Camsizer[®]-Software bietet die Möglichkeit, die Partikelgrößen anhand unterschiedlicher Modelle zu berechnen (Retsch Technology GmbH 2011). In dieser Arbeit wurde die Partikelgröße als kürzeste ($x_{c \text{ min}}$) aller gemessenen maximalen Sehnen (x_c) der Partikelprojektion ausgewertet (Abbildung 3-4).

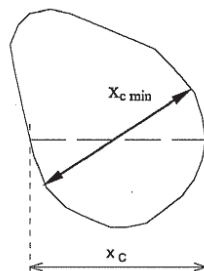


Abbildung 3-4: Messgröße $x_{c \text{ min}}$ (Retsch Technology GmbH 2011)

Dieses Modell wurde gewählt, weil die Partikelgröße häufig noch mittels Siebanalyse bestimmt wird (Kristensen et al. 2000b, Rashid 2001, Pinto & Abreu 2006, Rahman et al. 2009) und dieses Modell den Messaufbau einer Siebanalyse am besten abbildet. Wenn die Partikel annähernd rund sind, ordnen sie sich durch die Vibration des Siebturms so, dass sie das Sieb mit ihrem engsten Durchmesser passieren, was



in dem verwendeten Modell durch die kürzeste aller gemessenen maximalen Sehnen ausgedrückt wird.

Die Angabe der Partikelgrößenverteilung erfolgte volumenbezogen. Es wurden jeweils die Durchgangssummenquantilen d_{10} , d_{50} und d_{90} als Mittelwert und Standardabweichung von drei Messungen angegeben. Pro Charge wurden jeweils drei Proben à 5,0 g Pellets vermessen.

3.3.2. Partikelform

Die Rundheit der Partikel wurde ebenfalls anhand der mit dem Camsizer[®] durchgeführten Bildanalyse bewertet. Partikelgröße und Formfaktoren wurden parallel gemessen (zum Messprinzip siehe Abschnitt 3.3.1). Zur Bestimmung der Formfaktoren wurde die zweidimensionale Projektion der einzelnen Partikel in 64 Raumrichtungen gescannt. Umfang und Fläche wurden anhand der Pixel der Bilder ausgezählt. Definitionsgrundlage für die von der Camsizer[®]-Software berechenbaren Messgrößen ist die Norm DIN 66141 (Retsch Technology GmbH 2011).

Mit der Camsizer[®]-Software können unterschiedliche Formfaktoren berechnet werden (Retsch Technology GmbH 2011). Zur Beurteilung der Rundheit der Partikel wurde das Verhältnis der Partikelfläche zum Umfang herangezogen (Gleichung 6, Sienkiewicz et al. 1997). Dieser Formfaktor wird in dieser Arbeit als „Circularity“ bezeichnet.

$$\text{Circularity} = \frac{4 \cdot \pi \cdot \text{Fläche}}{\text{Umfang}^2} \quad (\text{Gleichung 6})$$

Nach Gleichung 6 wird für einen Kreis eine *Circularity* von 1 berechnet und für eine Linie ist die *Circularity* 0. Der Formfaktor *Circularity* wurde auch von anderen Autoren zur Beurteilung der Partikelform herangezogen. Häring et al. bezeichnen die Sphärizität von Partikeln mit einer Rundheit von 0,864-0,905 bereits als gut (Häring et al. 2008), während Gröbel als optimalen Bereich für die Rundheit seiner Partikel einen Rundheitsgrad größer 0,92 definiert (Groebel 2004). Podczek et al. empfehlen die *Circularity* nicht zur Charakterisierung der Rundheit zu verwenden, da der Parameter sehr sensitiv auf Fehler in der Bilderkennung reagiert (Podczek et al. 1999). Für diese Arbeit wurde die Bewertung Gröbels zur Beurteilung herangezogen.



Des Weiteren wurde das minimale Verhältnis zweier aufeinander senkrecht stehender Feret-Durchmesser (x_{Fe1} and x_{Fe2}) berechnet (Gleichung 7, Retsch Technology GmbH 2011). In dieser Arbeit wird dieser Term mit „B:L“ (Verhältnis Partikelbreite $_{x_{Fe}}$ zu Partikellänge $_{x_{Fe}}$) bezeichnet:

$$B : L = \min\left(\frac{x_{Fe1}}{x_{Fe2}}\right) \quad (\text{Gleichung 7})$$

Zusätzlich wird das reziproke Verhältnis berechnet (L:B, Verhältnis Partikellänge $_{x_{Fe}}$ zu Partikelbreite $_{x_{Fe}}$). Das L:B-Verhältnis entspricht von den mit der Camsizer[®]-Software auswertbaren Formfaktoren am ehesten der häufig in der Literatur beschriebenen „*Aspect Ratio*“ (AR, Gleichung 8, Kleinebudde 1995, Eriksson et al. 1997, Podczek et al. 1999).

$$AR = \frac{\text{Länge}}{\text{Breite}} \quad (\text{Gleichung 8})$$

Länge	maximaler Feret-Durchmesser
Breite	Feret-Durchmesser senkrecht zum max. Feret-Durchmesser

Für eine Kreisform errechnet sich nach Gleichung 8 eine AR von 1, für rechteckige und ovale Formen resultiert eine $AR > 1$. Chopra et al. beschreiben, dass Partikel mit einer $AR < 1,2$ häufig als zufriedenstellend rund beschrieben werden (Chopra et al. 2001). Nach Kleinebudde und Podczek et al. können Partikel mit einer mittleren $AR \leq 1,1$ als praktisch sphärisch bezeichnet werden (Kleinebudde 1995, Podczek et al. 1999). Diese Bewertung wurde auch in dieser Arbeit angewendet.

Als zusätzlicher Formfaktor wurde das minimale Verhältnis von maximaler Sehne zu senkrecht dazu stehendem Feret-Durchmesser (b:l, Verhältnis Partikelbreite $_{x_c}$ zu Partikellänge $_{x_{Fe}}$) bestimmt (Gleichung 9, Retsch Technology GmbH 2011).

$$b : l = \min\left(\frac{x_c}{x_{Fe}}\right) \quad (\text{Gleichung 9})$$

x_c	maximale Sehne senkrecht zur Messrichtung
x_{Fe}	Feret-Durchmesser senkrecht auf x_c



Auch nach diesem Seitenverhältnis wird im Fall einer Kreisform ein Wert von 1 berechnet. Abweichungen von der Kreisform ergeben Werte < 1 .

Der Camsizer[®] bietet den Vorteil eines hohen Durchsatzes und damit einer effizienten Vermessung der Partikel in kurzer Zeit. Da hier herabfallende Partikel fotografiert werden, ist nicht auszuschließen, dass Partikel doppelt erfasst werden. Statt nur weniger 100 Partikel wurde deshalb ein Probenumfang von 5,0 g gewählt und die Messungen dreifach durchgeführt.

3.3.3. Mikroskopie

Lichtmikroskop

Die Wirkstoffe wurden jeweils in Paraffin suspendiert, 1-2 Tropfen der Suspension wurden auf einen Objektträger gegeben, mit einem Deckglas abgedeckt und unter dem **Olympus BX 51-Mikroskop** (Olympus Schweiz AG, Japan) im Durchlicht mit den Filtern LBD (Tageslichtfilter) und ND 6 (Graufilter, Transmission 6 %) mikroskopiert. Die Bilder wurden mit einer angeschlossenen Digitalkamera aufgenommen und mit der Software analysis docu (Olympus Schweiz AG, Japan) ausgewertet.

Die Pellets wurden auf einem schwarzen Kunststoffträger unter dem **Leica M 205 C-Mikroskop** (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar) positioniert, im Auflicht mikroskopiert und mit der angeschlossenen Digitalkamera aufgenommen. Die Bilder wurden anschließend mit der Leica Application Suite Mikroskop-Software (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar) ausgewertet.

Rasterelektronenmikroskop

Die nähere mikroskopische Charakterisierung der Partikel erfolgte mit einem Rasterelektronenmikroskop (*Scanning Electron Microscope*, SEM, Quanta 250 FEG, FEI Company, Hillsboro, Oregon, USA). Zur Erstellung von Schnittbildern wurden die Partikel mit Hilfe einer Rasierklinge durchgeschnitten. Mit einem feingebündelten Elektronenstrahl wurde die Oberfläche der Partikelquerschnitte bei einem Druck von 81 bzw. 110 Pa mit einer Beschleunigungsspannung von 10,00 bzw. 20,00 kV abgerastert. Nach Interaktion mit der Partikeloberfläche wurden die Elektronen mittels vCD (low voltage high contrast detector) detektiert.



3.3.4. Bruchfestigkeit

Mit Wirkstoff beladene Pellets werden nach deren Herstellung üblicherweise weiter behandelt. So können Wirkstoffpellets mit einem Coating versehen werden, um z.B. ein bestimmtes Freisetzungsprofil zu erreichen, unangenehmen Geschmack zu maskieren oder die Stabilität des Wirkstoffs zu verbessern. Um Coatingprozesse oder auch das Verpressen zu Tabletten unbeschadet zu überstehen, müssen die Pellets eine gewisse mechanische Stabilität aufweisen (Ghebre-Sellassie 1989a). Als Maß für die mechanische Stabilität der Pellets wurde in dieser Arbeit deren Bruchfestigkeit herangezogen. Zur Berechnung der Bruchfestigkeit wurde die Bruchkraft (F, N) mit dem Texture Analyser TA.XT plus (Stable Micro Systems, Ltd., Godalming, Grossbritannien) gemessen. Dazu wurde die Probe zentral unter dem Messkörper auf einer planen Fläche positioniert. Der Messkörper war an eine mechanisch bewegliche Kraftmesszelle montiert und wurde zur Kraftmessung mit konstanter Geschwindigkeit über eine vorgegebene Wegstrecke Richtung Probe gesenkt. Nach Überschreiten der Auslösekraft wurden Kraft-Weg- bzw. Kraft-Zeit-Diagramme aufgenommen. Die Bruchkraft konnte dann als Maximum der Messkurve ermittelt werden. Zudem konnte der Durchmesser (d, mm) der Probe in Bruchrichtung als Abstand des Messkörpers zur Probenauflagefläche zum Zeitpunkt des Überschreitens der Auslösekraft vermessen werden.

Die Berechnung der Bruchfestigkeit erfolgte unter Berücksichtigung der sphärischen Form der Pellets nach Shipway (Gleichung 10, Shipway & Hutchings 1993; Thommes & Kleinebudde 2007).

$$\sigma = \frac{1,6 \cdot F}{\pi \cdot d^2} \quad (\text{Gleichung 10})$$

σ	Bruchfestigkeit (N·mm ⁻² bzw. MPa)
F	Bruchkraft (N)
d	Durchmesser in Bruchrichtung (mm)

Um vergleichbare Messbedingungen zu schaffen, wurden die Pellets vor der Messung bei 25 °C und 60 % relativer Feuchte äquilibriert. Aufgrund der beschriebenen hohen Standardabweichung werden pro Charge 50 Pellets des Nutzteils der Charge einzeln vermessen (Groebel 2004; Thommes & Kleinebudde



2006). Als Messkörper diente ein polierter Plexiglasstempel mit einem Durchmesser von 25 mm. Die verwendeten Messeinstellungen sind in Tabelle 3-3 aufgeführt.

Tabelle 3-3: Messeinstellungen Texture Analyzer

Test Art	Druck
Vor-Geschwindigkeit	1,0 mm·s ⁻¹
Test-Geschwindigkeit	0,10 mm·s ⁻¹
Rück-Geschwindigkeit	10 mm·s ⁻¹
Ziel Parameter	Weg
Weg	0,5 mm
Auslösewert	Kraft
Auslösekraft	0,05 N
Brucherkennung	aus
Stop Aufzeichnung bei	Start Position

3.3.5. Dichte

Durch die Bestimmung der wahren Dichte werden einzelne Partikel charakterisiert. Die Dichten von Haufwerken werden durch Bestimmung der Bulkdichten beschrieben. Die Messung der wahren Dichte kann mittels Gaspyknometer erfolgen. Neben Messgasen wie Helium kann auch Quecksilber als Messflüssigkeit verwendet werden (Quecksilberintrusionspyknometer). Die Eindringtiefe des Quecksilbers ist abhängig vom angelegten Druck. Zu niedrige Dichten können gemessen werden, wenn das Quecksilber in kleine Poren nicht eindringen und diese somit nicht erfassen kann. Mit dieser Methode ermittelte Dichten werden deshalb häufig als „scheinbare Dichte“ bezeichnet (Bauer et al. 2006).

Tablettier- und Kapselfüllmaschinen dosieren volumetrisch. Um während der Entwicklung der Arzneiformen z.B. Kapseln geeigneter Größe auszuwählen und später in der Produktion Gehaltseinheitlichkeit zu gewährleisten, sind die Bulkdichten



von Bedeutung. Mittels Stampfvolumeter werden nach Ph. Eur. (Europäisches Arzneibuch 7.0 2011) Schütt- und Stampfdichte bestimmt. Anhand des aus Schütt- und Stampfdichte berechneten Hausner-Faktors HF (Gleichung 11, Europäisches Arzneibuch 7.0 2011) und Kompressibilitäts- bzw. Carr-Indexes (Gleichung 12, Europäisches Arzneibuch 7.0 2011) können Aussagen über die Kompressibilität der Probe gemacht und die Eignung zur Weiterverarbeitung beurteilt werden.

$$HF = \frac{\text{Stampfdichte}}{\text{Schüttdichte}} \quad (\text{Gleichung 11})$$

$$\text{Carr-Index} = \frac{(\text{Stampfdichte} - \text{Schüttdichte})}{\text{Stampfdichte}} \cdot 100 \quad (\text{Gleichung 12})$$

Zur Bestimmung der Schüttdichte wurden jeweils 50 g einer Probe genau gewogen, in einen 100 ml Messzylinder eingefüllt, das Volumen abgelesen und die Dichte ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) als Quotient aus Masse und Volumen berechnet. Zum Befüllen wurde der Messzylinder in einen 45° -Winkel schräg gehalten. Die Bestimmung erfolgte jeweils dreifach.

3.3.6. Freisetzung

Die Freisetzungsprofile wurden mit der Freisetzungsapparatur Sotax AT 7 Smart (Sotax AG, Allschwil, Schweiz), ausgestattet mit Drehkorbchen, bei $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ und 100 ± 3 rpm aufgenommen. Die freigesetzte Wirkstoffmenge wurde online photometrisch (Agilent 8453 Spectrophotometer, Agilent Technologies AG, Basel, Schweiz) in Quarzküvetten (10 mm) gegen Standard (3-Punkt-Kalibriergerade) im Absorptionsmaximum bei 274 nm (Metoprololsuccinat) bzw. 244 nm (Paracetamol) gemessen. Es wurde jeweils eine Probenmenge vermessen, die einem Wirkstoffgehalt von 190 mg (Metoprololsuccinat) bzw. 20 mg (Paracetamol) entspricht. Damit wurden auch beim schlechter löslichen Paracetamol die sogenannten „sink-Bedingungen“ eingehalten. Unter „sink-Bedingungen“ ist die maximal freigesetzte Wirkstoffmenge im Vergleich zur Sättigungskonzentration des Wirkstoffs vernachlässigbar klein und beeinflusst die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs nicht. In der Praxis werden diese Bedingungen dadurch eingehalten, dass das Volumen des Freisetzungsmediums so groß gewählt wird, dass die maximal



erreichte Wirkstoffkonzentration im Freisetzungsmedium unterhalb von 10 % der Sättigungskonzentration des Wirkstoffs bleibt. Für Paracetamol wurde in einem pH-Bereich von 1 bis 8 bei einer Temperatur von 37 °C eine pH-unabhängige Sättigungskonzentration von 19-22 mg·ml⁻¹ experimentell bestimmt (Shaw & Irwin 2005). Bei einem Freisetzungsmediumvolumen von 750 bzw. 1000 ml wurden damit weniger als 3 % der Sättigungskonzentration erreicht.

Die Steuerung der Freisetzung und Datenauswertung erfolgte mit der Software UV/VIS Chemstation A 01 (Agilent Technologies AG, Basel, Schweiz).

Freisetzung der Wirkstoffpellets

Die Freisetzung der Wirkstoffpellets wurde in 1000 ml Phosphatpuffer pH 6,8 (5.17.1, Europäisches Arzneibuch 7.0 2011) gemessen. Der Probenzug erfolgte automatisch im kürzest möglichen Zeitintervall von 3 min über 30 min.

Freisetzung der mit Eudragit[®] L überzogenen Pellets

Die Funktionalität des magensaftresistenten Lacks wurde nach Ph. Eur. (2.9.3, Delayed-release solid dosage forms, Methode A, Europäisches Arzneibuch 7.0 2011) geprüft. Anforderungen des Ph. Eur. an magensaftresistente Überzüge sind eine maximale Freisetzung von 10 % des Wirkstoffs nach 2 h in 0,1 mol·L⁻¹ HCl und nach Umpufferung auf pH 6,8 eine vollständige Freigabe des Wirkstoffs. Die Freisetzung wurde also zunächst über 2 h in 750 ml HCl 0,1 mol·L⁻¹ bestimmt und anschließend durch Zugabe von 250 ml 0,20 mol·L⁻¹ Trinatriumphosphat-Lösung auf pH 6,8 umgepuffert und die Wirkstofffreisetzung über weitere 60 min gemessen. Das Probenzugsintervall in 0,1 mol·L⁻¹ HCl betrug 10 min, nach Umpufferung wurde das Intervall auf einen Probenzug in 5 min verkürzt.

Tabelle 3-4: Kalibrierungen zur Berechnung der freigesetzten Wirkstoffmenge

Wirkstoff	Freisetzungsmedium	k ₁ (mg·ml ⁻¹)	R ²
Paracetamol	Puffer pH 6,8	0,0153	1,000
	0,1 mol·L ⁻¹ HCl	0,0157	1,000
Metoprololsuccinat	Puffer pH 6,8	0,236	1,000
	0,1 mol·L ⁻¹ HCl	0,235	1,000

Zur Berechnung der pro Zeit freigesetzten Wirkstoffmenge wurden Kalibriergeraden in $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl und in Phosphatpuffer pH 6,8 aufgenommen. Dazu wurden aus jeweils zwei Standardlösungen 3-Punkt-Kalibriergeraden erstellt. Die Steigung der Kalibriergeraden, angegeben als Konstante k_1 und das Bestimmtheitsmaß sind für beide Wirkstoffe und beide Freisetzungsmidien in Tabelle 3-4 angegeben.

Auf Abbildung 3-5 ist zu sehen, dass sich die Charakteristik des Absorptionsspektrums des Metoprololsuccinat-Standards im Bereich der Messwellenlänge durch den pH-Wechsel nicht änderte.

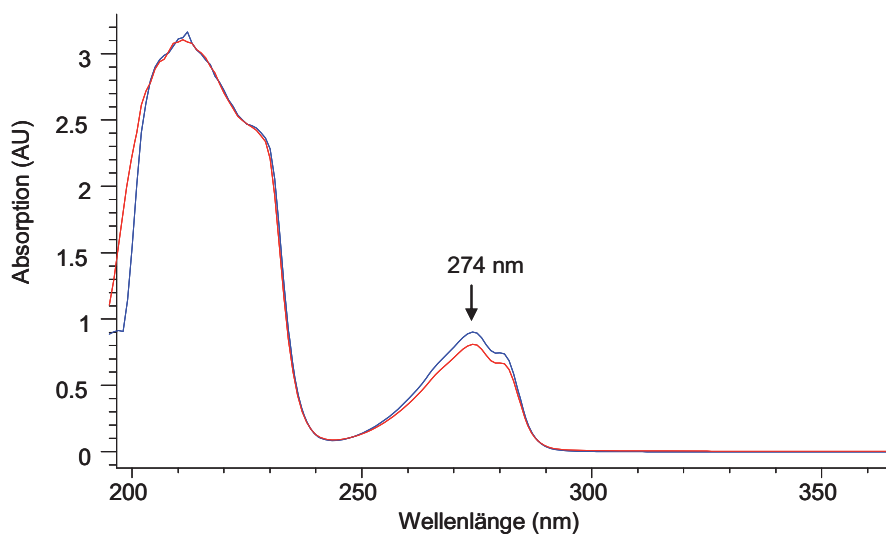


Abbildung 3-5: Spektrum Metoprololsuccinat-Standard

Puffer pH 6,8 (rot) und $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl (blau)

Für die Paracetamol-Standards (Abbildung 3-6) galt das gleiche.

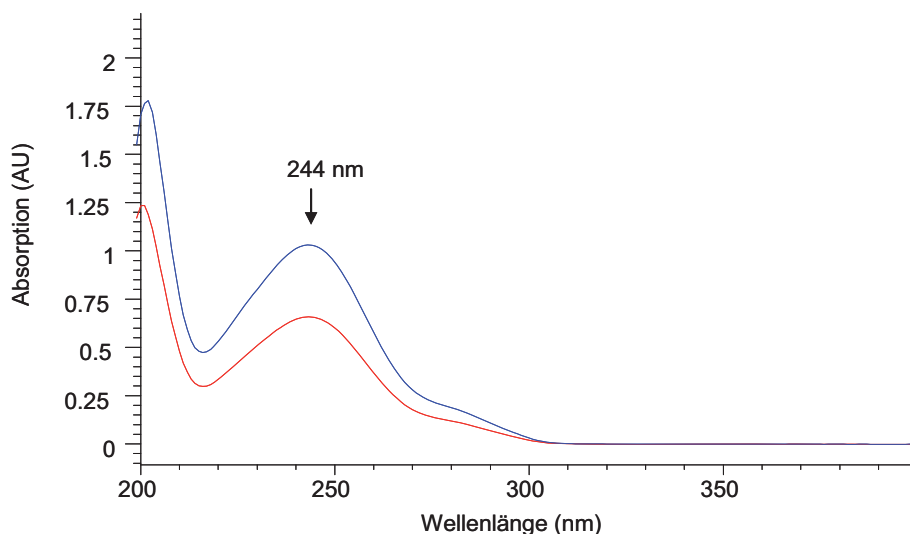


Abbildung 3-6: Spektrum Paracetamol-Standard

Puffer pH 6,8 (rot) und $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl (blau)



Deshalb wurden für die Berechnung der freigesetzten Wirkstoffmenge jeweils die in Phosphatpuffer pH 6,8 aufgenommenen Kalibriergeraden verwendet. Anhand der Kalibrierung und der gemessenen Absorption errechnete die Software UV/VIS Chemstation A 01 die zu den Messzeitpunkten vorliegende Wirkstoffkonzentration im Freisetzungsmedium nach Gleichung 13.

$$c = k_1 \cdot A \quad (\text{Gleichung 13})$$

c	Wirkstoffkonzentration im Freisetzungsmedium (mg·ml ⁻¹)
k ₁	Konstante (mg·ml ⁻¹)
A	Absorption (AU)

Da zur Freisetzung ein geschlossenes System verwendet wurde und die Absorptionsmessungen online erfolgten, konnte die pro Zeit freigesetzte Wirkstoffmenge aus der Wirkstoffkonzentration im Freisetzungsmedium und dem Mediumvolumen direkt berechnet werden.

3.3.7. Wirkstoffgehalt

Es wurden pro Charge zehn Mischmuster mit einem Nominalgehalt von 190 mg (Metoprololsuccinat) bzw. 20 mg (Paracetamol) nach Ph. Eur. (2.9.40, Europäisches Arzneibuch 7.0 2011) analysiert. Die Gehaltsbestimmung erfolgte photometrisch (Agilent, 8453) bei 274 nm (Metoprololsuccinat) bzw. 244 nm (Paracetamol) in Puffer pH 6,8 mit Quarzküvetten. Die gemessenen Absorptionen wurden anhand der auch zur Freisetzungsanalyse verwendeten Kalibriergeraden ausgewertet. Neben dem Gehalt wurde auch der auf den Sollgehalt der betreffenden Charge bezogene Gehalt (%) angegeben. Zur Beurteilung der Gleichförmigkeit des Gehalts wurde der Akzeptanzwert (AV) berechnet.

3.3.8. Funktionelles Coating

3.3.8.1. Coating im VENTILUS[®] 2.5

Sowohl mittels Pulverbeschichtung als auch mittels Direktpelletierung hergestellte Pellets wurden mit Eudragit[®] L als funktionellem Polymer überzogen. Um die Ober-



flächeneigenschaften der Wirkstoffpellets zu vergleichen, wurde jeweils die Mindestpolymermenge bestimmt. Dies ist die erforderliche Auftragsmenge an Polymer, um die Funktionalität des Coatings zu gewährleisten (Tobiska 2002). Eudragit[®] L wurde als Filmbildner für den magensaftresistenten Überzug verwendet. Der Nachweis der Funktionalität erfolgte durch die im Abschnitt 3.3.6 beschriebene Freisetzungsuntersuchung.

Die Mindestpolymermenge wurde deshalb bestimmt, weil so Störungen des Films, z. B. durch Einlagerung des Wirkstoffs in den Film, gut festzustellen waren. Zur Einlagerung von Wirkstoffpartikeln in den Film kann es z. B. durch Abrieb während des Prozesses oder beim Befüllen der Anlage kommen. Eine Einlagerung der Wirkstoffpartikel in den Film würde zur Porenbildung und einer frühzeitigen Auflösung des Films führen. Umgekehrt muss dann eine dickere Coating-Schicht aufgetragen werden, um die Funktionalität des Films zu gewährleisten. Die aufgetragene Polymermenge wurde in Form des Coating-Levels (siehe Abschnitt 3.1.8) angegeben. Die zur Durchführung des Prozesses erforderliche Zeit wurde gemessen.

Alle Pellets wurden in der gleichen Apparatur in der Standardausführung überzogen, um einen Einfluss der Prototypen auf den Coatingprozess auszuschließen. Die Versuche wurden in einem Laborgerät VENTILUS[®] 2.5 (INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen), ausgestattet mit 1 L-Behälter und Rotojet-Sprühdüse INR[®] 10 (INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen) mit Motorantrieb, durchgeführt. Der Flüssigkeitsspalt der INR[®]-10-Düse wurde mittels Distanzring auf 0,25 mm eingestellt. Für die Zuleitung der Sprühdispersion wurde ein Silikonschlauch der Größe 2 x 1 mm verwendet.

Coatingprozesse werden stark von der Luftfeuchtigkeit der verwendeten Prozess- und Sprühluft beeinflusst. Um äquivalente Bedingungen herzustellen, wurde die Zuluft in allen Versuchen über das Kälteaggregat (ICD-1, INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen) gekühlt (Temperatur Kälteaggregat: 9-11°C). Wurde dadurch der Taupunkt unterschritten, kondensierte Wasser aus der Luft und diese wurde so getrocknet. Außerdem wurde so Zuluft äquivalenter Temperatur erhitzt, wodurch größere Temperaturschwankungen in der Zuluft vermieden werden konnten.



Die Überzugsdispersion wurde nach einer Formulierungsempfehlung der Firma Evonik Röhm GmbH hergestellt (Tabelle 3-5, Evonik Röhm GmbH 2009).

Tabelle 3-5: Formulierung Eudragit® L-Dispersion

Bestandteil	Anteil (%)
Eudragit® L 30-D 55	41,7
Triethylcitrat	1,3
Talkum Micro Ace P 3	6,2
Wasser	50,8

Wasser wurde in einem ausreichend großen Becherglas vorgelegt, Triethylcitrat zugewogen und über 2 min im Ultraturrax (Polytron® PT3100) bei 6600 rpm homogenisiert. Das Talkum wurde langsam unter Homogenisieren mit dem Ultraturrax bei 6600 rpm zugegeben.

Die Eudragit® L-Dispersion wurde über ein 250 µm-Sieb (Analysensieb, Retsch Technology GmbH, Haan) in ein zweites, für die Aufnahme der gesamten Sprühdispersion ausreichend großes Becherglas, eingewogen. Zuletzt wurde die Talkum-Suspension mit dem Propellerrührer bei 300-350 rpm (Eurostar Digital, Propellerrührer 100 mm, IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Staufen) langsam in die Eudragit® L-Dispersion eingerührt. Während des Sprühprozesses wurde die Dispersion gerührt, um ein Sedimentieren des Talkums zu vermeiden.

Um die zum funktionellen Coating geeigneten Prozessparameter und Coatingergebnisse direkt miteinander vergleichen zu können, wurde eine jeweils gleiche Menge der Wirkstoffpellets von 300 g verwendet. Die Evonik Röhm GmbH empfiehlt eine Schichtdicke des funktionellen Films von mindestens 40-50 µm, um eine vorzeitige Auflösung des Films im sauren Milieu zu vermeiden (Evonik Röhm GmbH 2009). Bei technisch einwandfrei ausgeführtem Coating sind bereits Schichtdicken von 20-40 µm ausreichend (Lehmann 2003). Anhand von SEM-Schnittbildern wurde die Schichtdicke des aufgetragenen funktionellen Coatings abgeschätzt und in Bezug auf diese Literaturwerte beurteilt.



3.3.8.2. Coating im VENTILUS[®] 25 mit Direktpelletiereinheit

Die mit direkt pelletierten Wirkstoffpellets im VENTILUS[®] 2.5 ermittelten Prozessparameter wurden auf den VENTILUS[®] 25 mit Direktpelletiereinheit (INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen) übertragen. Es wurde die INR[®] 20 spezial-Sprühdüse (INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen) verwendet, die auch schon zur Direktpelletierung eingesetzt wurde. Die Breite des Sprühspalts wurde mittels Distanzring auf 0,25 mm eingestellt. Die Sprühflüssigkeit wurde durch eine Schlauchquetschpumpe der Firma Watson-Marlow (Watson Marlow 520S, Watson-Marlow GmbH, Rommerskirchen) gefördert. Zur Förderung wurde ein Silikonschlauch der Größe 4,8 x 1,6 mm bzw. 4,8 x 2,4 mm im Pumpenkopf verwendet.

Die Zusammensetzung der Eudragit[®] L-Dispersion wurde von Abschnitt 3.3.8.1 übernommen. Die Herstellung der Dispersion erfolgte in Rührgefäßen geeigneter Größe, wie in Abschnitt 3.3.8.1 beschrieben. Zur Herstellung der Triethylcitrat-Talkum-Suspension wurde der Ultraturrax T 50 Basic (IKA[®]-Werke GmbH & Co. KG, Staufen) verwendet. Zum Einrühren der Suspension in die Eudragit[®] L-Dispersion wurde der Flügelrührer Eurostar Digital (Propellerrührer 150 mm, IKA[®]-Werke GmbH & Co. KG, Staufen) eingesetzt. Die Rührgeschwindigkeiten blieben gleich. Auch hier wurde die Sprühdispersion während des Prozesses gerührt, um Sedimentation zu vermeiden und die zur Durchführung des Prozesses erforderliche Zeit gemessen.

Die Startfüllmenge wurde anhand der Schüttdichte der verwendeten direkt pelletierten Metoprololsuccinat-Pellets und des mit Neutralpellets ermittelten geeigneten Mindestfüllvolumens errechnet. Bei einer geeigneten Startfüllmenge von 6,0 kg Neutralpellets der Größe 1000-1180 µm mit einer Schüttdichte von 0,81 g·cm⁻³ resultierte ein Schüttvolumen von 7,44 L. Es wurde also eine Startfüllmenge verwendet, die einem Schüttvolumen von 7,44 L entspricht.



4. Ergebnisse

4.1. Charakterisierung der Ausgangsstoffe

Zur Entwicklung des Pulverbeschichtungsprozesses wurden die Wirkstoffe Metoprololsuccinat und Paracetamol verwendet. Metoprololsuccinat wurde auch als Modellarzneistoff zur Entwicklung des Direktpelletierprozesses eingesetzt. Das zur Pulverbeschichtung verwendete Metoprololsuccinat wurde von Teva bezogen. Zur Direktpelletierung kam auch von Moehs und Sun hergestelltes Metoprololsuccinat zur Anwendung. Da sich die von den drei Herstellern gelieferten Wirkstoffe weder in der Partikelgröße noch in der Verarbeitbarkeit unterschieden (Tabelle 4-1), wird im Folgenden nicht zwischen ihnen differenziert. Das verwendete Paracetamol wies eine dem Metoprololsuccinat ähnliche Partikelgrößenverteilung auf. Die Partikelgrößen wurden jeweils als Suspension in Paraffin purum bestimmt und als Durchgangssummenquantilen d 10, d 50 und d 90 zusammen mit dem Variationskoeffizienten (COV) angegeben.

Tabelle 4-1: Partikelgrößen der Wirkstoffe

Wirkstoff	d 10 (μm)	COV (%)	d 50 (μm)	COV (%)	d 90 (μm)	COV (%)
Metoprolol-succinat (Moehs)	8,43 \pm 0,48	5,7	16,62 \pm 1,14	6,8	32,78 \pm 2,70	8,2
Metoprolol-succinat (Sun)	7,61 \pm 0,84	11,0	18,22 \pm 1,46	8,0	35,18 \pm 3,16	9,0
Metoprolol-succinat (Teva)	4,81 \pm 0,13	2,7	13,04 \pm 1,20	9,2	33,80 \pm 2,34	6,9
Paracetamol (Anjiu)	4,57 \pm 0,13	2,9	11,69 \pm 0,71	6,1	23,73 \pm 2,37	10,0

Größenmessung mittels Laserlichtbeugung (siehe Abschnitt 3.2.1); n = 9



Die Hilfsstoffe wurden mit der Trockendispergiereinheit des Horiba LA 950 vermessen. Zur Direktpelletierung wurden eine feine (Lactose Lactochem[®]) und eine grobe Qualität (Pharmatose[®] DCL 11) verwendet (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Partikelgrößen der zur Direktpelletierung verwendeten Hilfsstoffe

Stoff	d 10 (µm)	COV (%)	d 50 (µm)	COV (%)	d 90 (µm)	COV (%)
Avicel [®] PH 101	23,88 ± 0,09	0,4	63,30 ± 0,55	0,9	139,92 ± 0,76	0,5
Lactose Lactochem [®]	9,46 ± 0,07	0,8	28,16 ± 0,29	1,0	88,07 ± 1,29	1,5
Pharmatose [®] DCL 11	47,31 ± 1,00	2,1	118,05 ± 3,76	3,2	234,69 ± 5,14	2,2

Größenmessung mittels Laserlichtbeugung (siehe Abschnitt 3.2.1); n = 3

Variationskoeffizienten (COV) von < 10 % für den d 50-Wert und von < 15 % für die d 10 und d 90-Werte sind nach der USP (Monographie 429, United States Pharmacopeia 2009) zum Nachweis der Reproduzierbarkeit geeignet. Diese Grenzwerte wurden von allen Messwerten eingehalten.

4.2. Pulverbeschichtung

Im Pulverbeschichtungsverfahren sollten hochbeladene Wirkstoffpellets durch kontinuierliche Pulverbeschichtung von vorgelegtem Startermaterial hergestellt werden. Das Anheften des Pulvers erfolgte hierbei durch das Besprühen mit einer Bindemittellösung.

4.2.1. Optimierung des Pulverbeschichtungseinsatzes

Ziel der Entwicklung des Pulverbeschichtungsverfahrens war es, besonders kleine Starterkerne (Neutralpellets 250-315 µm) kontinuierlich mit feinem Wirkstoffpulver (d 50 = 12-18 µm) zu beschichten. Da feine Pulver zur Kohäsion und Adhäsion neigen, mussten eine gleichmäßige Förderung des Pulvers und eine gute Dispergierung auch apparativ berücksichtigt werden. Agglomeration von Pulver muss vermieden werden, um eine homogene Beschichtung der Starterkerne zu erreichen und die Bildung neuer Starterkerne aus agglomeriertem Pulver zu vermeiden



(Ghebre-Sellassie 1989a). Dazu sind auch die Positionierung der Sprühdüse und der Pulvereindosierung zueinander von Bedeutung (Goodhart & Jan 1989).

4.2.1.1. Pulverzuführrohr

Die Ausgestaltung des Rohrendstücks des Pulverzuführrohrs wurde anhand der durchgeführten Versuche definiert. Zu Beginn wurde mit einem nach unten konisch zulaufenden Rohr gearbeitet (Abbildung 4-1).

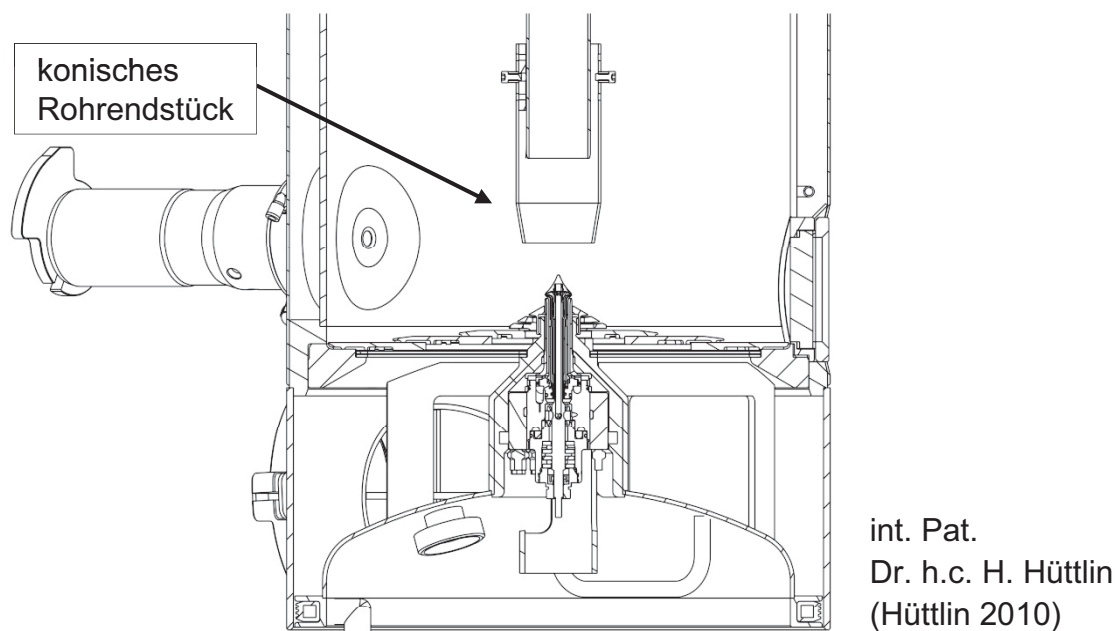


Abbildung 4-1: konisches Rohrendstück

Das aus dem Pulverzuführrohr austretende Pulver belegte die Düsenkappe stark. Durch den Sprühstrahl wurde das Pulver feucht, sodass sich weiteres Pulver anheftete, bis schließlich der gebildete Pulverpfropf die Rohröffnung zusetzte. Während des Prozesses riss anhaftendes feuchtes Pulver zum Teil ab und agglomerierte. Zudem haftete nach dem Beschichtungsprozess an der Außenwand des Rohrendstücks getrocknetes Bindemittel oder es war sogar mit Pulver und Pellets belegt.

Um diese unerwünschten Effekte zu verhindern, wurde daraufhin mit einem nach unten gerade zulaufenden Rohr gearbeitet. Eine gerade Bauweise des Rohrendstücks erschien vorteilhaft, da das Pulver dann weiter außen direkt auf den bereits zerstäubten Sprühstrahl aufdosiert würde. Doch auch mit dieser Konstruktion konnte die starke Belegung der Düsenkappe mit feuchtem Pulver nicht verhindert

werden. Deshalb wurde in das Rohr zentral ein Kegel eingeschweißt, der die Düsenkappe gegen herabfallendes Pulver abschirmen sollte. Der Kegel wurde direkt über der Düse angebracht. Bei dieser Konstruktion lagerte sich Pulver im Spalt zwischen Kegelboden und Düsenkappe ab.

Zuletzt wurde deshalb der Kegel durchbohrt und mittels Druckluft (Polyurethanschlauch SMC 6 x 4 mm, S1-100, SMC Pneumatik GmbH, Villingen-Schwenningen) belüftet (Abbildung 4-2). Durch diese Bauweise konnte die Düsenkappe in allen weiteren Versuchen erfolgreich vor Pulverbelag geschützt werden.

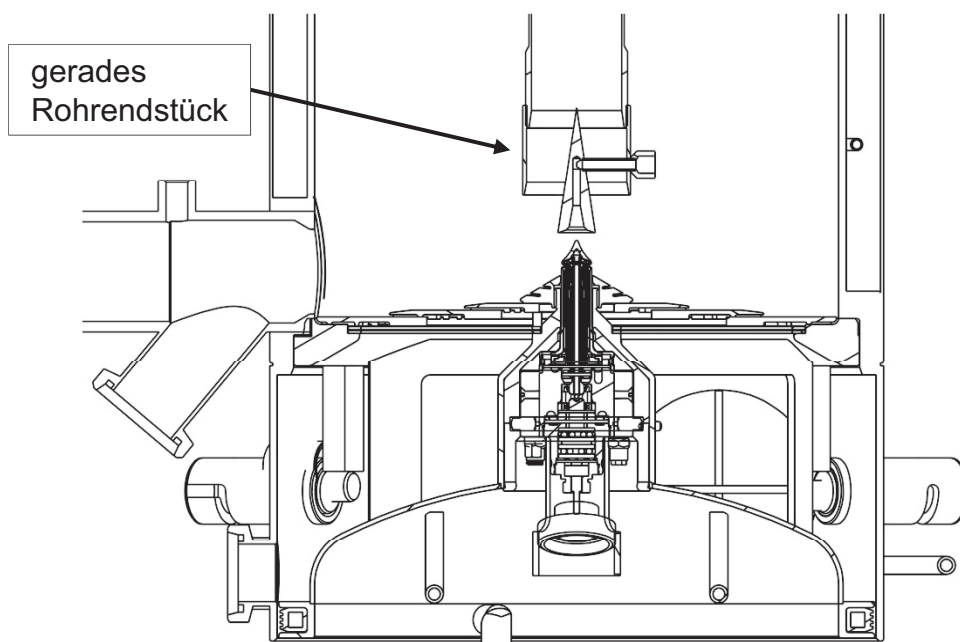


Abbildung 4-2: gerades Rohrendstück mit belüftetem Kegel

4.2.1.2. Druckluftversorgung Pulverzuführrohr

Eine weitere Herausforderung stellte die Belegung der Innenwand des Pulverzuführrohrs mit Pulver dar. Das verwendete trockene Pulver war sehr fein und neigte zu elektrostatischer Aufladung. Aufgrunddessen legte es sich an metallene Oberflächen (VA-Stahloberfläche des Rohres) an. Um eine Adhäsion des Pulvers in der Rohrschräge zu verhindern, wurde diese von unten belüftet (Abbildung 4-3). Zusätzlich wurde das Rohr von oben belüftet, damit das seitlich in das Rohr dosierte Pulver fluidisiert Richtung Prozessraum transportiert werden konnte.

Darüber hinaus wurden die Zuluft- und Abluftventilatoren während des Prozesses so geregelt, dass die Luft Richtung Filter gesogen wurde. In der Anlage wurde nach



außen folglich eine negative Druckdifferenz gemessen. Bei ausreichender Fluidisierung des Guts wurde das Pulver dadurch in das Gutbett gesogen. Bei Eindosierung des Pulvers mit hohen Pulverdosierraten über längere Zeit konnte das Zusetzen des schrägen Rohres jedoch trotz der beschriebenen Maßnahmen nicht verhindert werden.

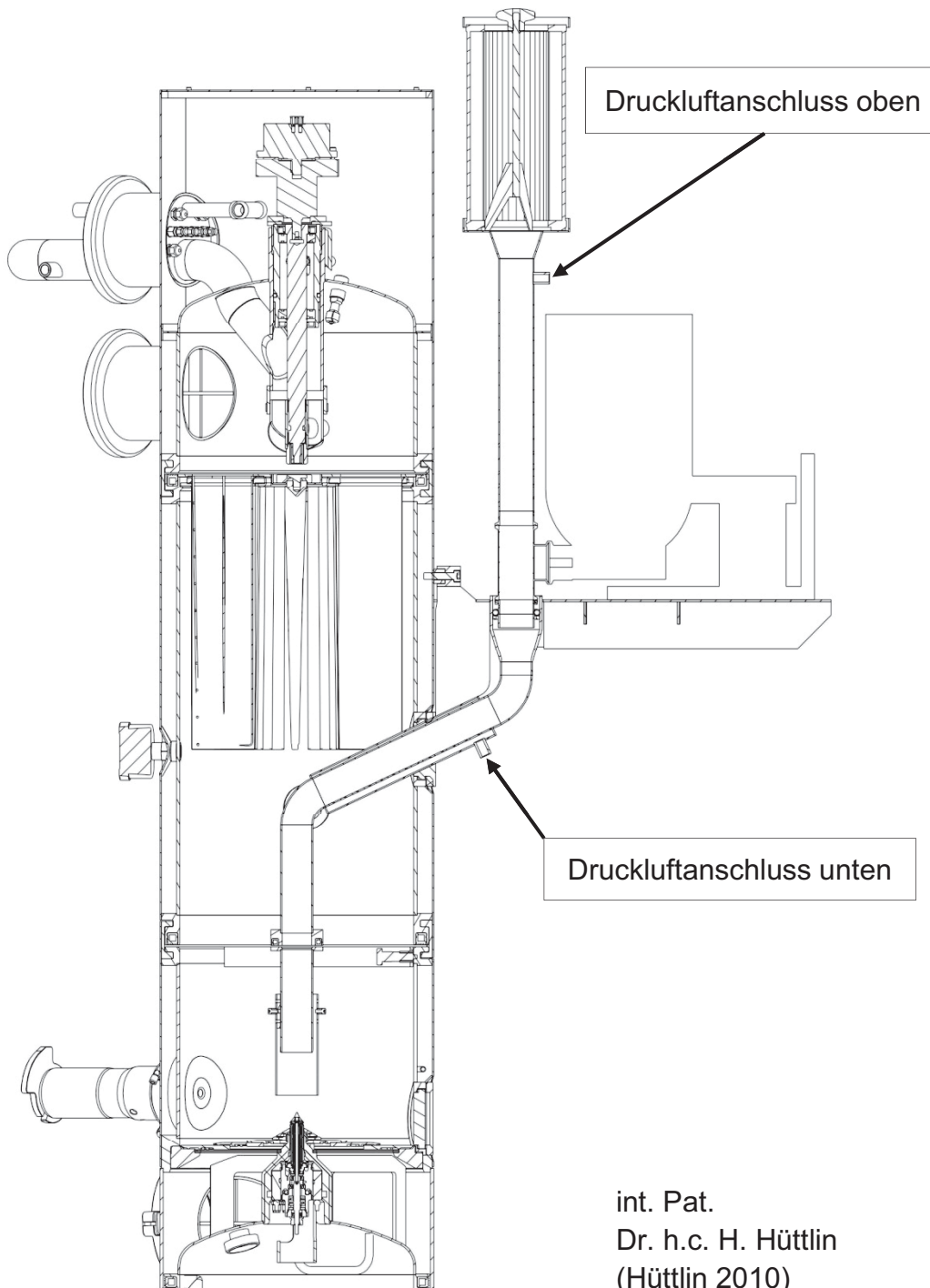


Abbildung 4-3: Belüftung schräges Rohr

Deshalb wurde im Folgenden ein gerades, senkrecht verlaufendes Rohr verwendet (Abbildung 4-4). Dieses war im Gegensatz zum schräg angeordneten Rohr nach oben nicht mehr offen. Um das Pulver fluidisiert zu transportieren und ein Einziehen von Luft durch die Schnecken und den Pulverdosierer zu vermeiden, wurde am oberen Rohrendstück eine Belüftung integriert (Polyurethanschlauch SMC 8 x 6 mm, S1-100, SMC Pneumatik GmbH, Villingen-Schwenningen).

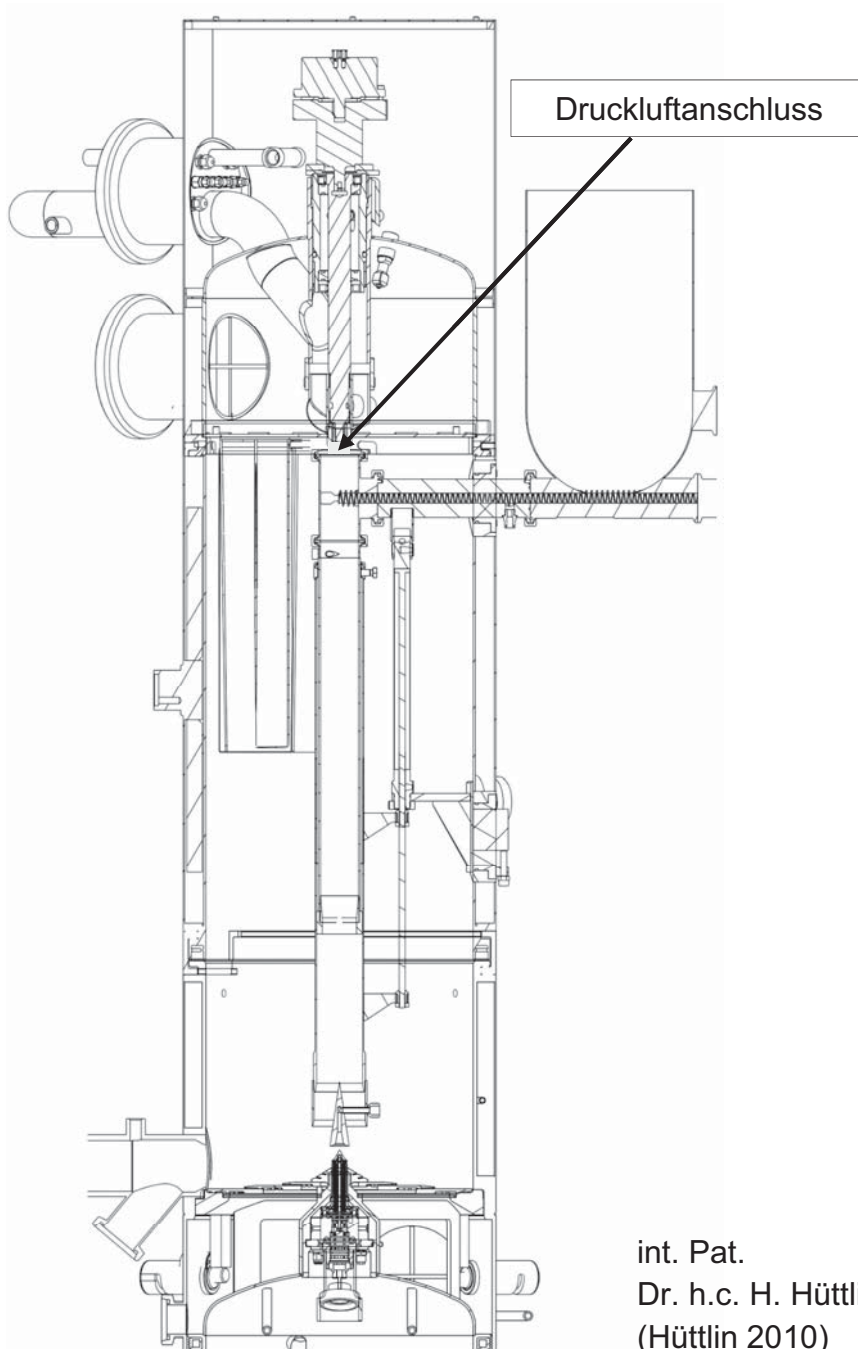


Abbildung 4-4: Belüftung senkrecht Rohr



In Versuchen mit der Metoprololsuccinat-Pulvermischung wurden analoge Pulververluste, ausgedrückt als Layering-Effizienzen (siehe Abschnitt 3.1.7), für beide Rohrkonstruktionen bestimmt (84-88 % nach dem 1. Teillast bzw. 90-94 % nach dem 3. Teillast). Somit konnte der Pulververlust durch Verwendung des geraden Rohrs nicht messbar reduziert werden. Im Vergleich zum schrägen Rohr setzte sich das gerade Rohr aber deutlich weniger mit Pulver zu und ermöglichte deshalb einen stabileren Prozess.

Da auch die Eigenschaften der mit den beiden Konstruktionen des Pulverzuführrohrs hergestellten Partikel sich bei gleichem Wirkstoffanteil nicht unterschieden, werden im Folgenden jeweils nur die mit dem geraden Rohr hergestellten Partikel beschrieben.

4.2.2. Formulierung

Aus den in der Produktion der Acino Pharma AG etablierten Beschichtungsprozessen ergaben sich folgende Ansprüche an das zu entwickelnde Pulverbeschichtungsverfahren:

- Um das Volumen der resultierenden Pellets klein zu halten, sollten sehr kleine Starterpellets verwendet werden.
- Eine hohe Wirkstoffbeladung von 80 % sollte erreicht werden.
- Aufgrund der mit organischen Lösungsmitteln verbundenen Nachteile sollten wässrige Systeme verwendet werden.
- Die Wirkstoffpellets sollten für ein anschließendes funktionelles Coating geeignet sein, also eine möglichst sphärische Form und eine ausreichende Festigkeit aufweisen.

Zur Entwicklung eines Verfahrens gemäß der formulierten Ansprüche wurden in einem ersten Schritt mit Hilfe von Metoprololsuccinat als Modellwirkstoff geeignete Einstellungen der Apparatur und der Prozessparameter zur Pulverbeschichtung von sehr kleinen Starterpellets (Neutralpellets 250-315 μm , NP 250-315 μm) ermittelt. Diese Starterpellets wurden zum einen gewählt, weil sie bei der Acino Pharma AG in etablierten Beschichtungsprozessen verwendet werden und somit ein Vergleich mit etablierten Verfahren ermöglicht wurde. Aufgrund ihrer Neigung zur unerwünschten



Agglomeration stellen Saccharosepellets zum anderen besondere Anforderungen an den Beschichtungsprozess und waren deshalb gut dazu geeignet, die Anwendbarkeit des Verfahrens zu untersuchen.

Da eine breite Anwendbarkeit des Pulverbeschichtungsverfahrens von großem Interesse ist, wurden die ermittelten Parameter in einem Folgeschritt auf Paracetamol als Beispiel für einen weiteren Modellwirkstoff mit unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften übertragen. Die hergestellten Wirkstoffpellets wurden hinsichtlich ihrer Eignung zur Applikation eines funktionellen Coatings charakterisiert. In einem weiteren Schritt wurde untersucht, inwiefern das Verfahren auch zur Beschichtung von Wirkstoffkristallen geeignet ist.

4.2.2.1. Metoprololsuccinat-Beschichtung von Neutralpellets

Der verwendete Wirkstoff Metoprololsuccinat ist sehr fein und neigt zur Kohäsion und zur Adhäsion an Oberflächen. In den durchgeführten Versuchen wurde immer wieder ein Pulverbelag auf der Innenwand des Pulverzuführrohrs festgestellt, der auch durch Veränderung der Belüftungseinstellungen des Rohrs nicht vermieden werden konnte. Um die Adhäsion des Wirkstoffs und damit auch bei längeren Prozessen das Zusetzen des Pulverzuführrohrs zu verhindern, wurde dem Wirkstoffpulver 3 % Talkum Luzenac 00 zugesetzt.

Die zu verwendende wässrige Bindemittellösung musste sich fein versprühen lassen und gut kleben, um eine gleichmäßige Beschichtung zu erreichen. Zur feinen Verteilung der Sprühtröpfchen ist eine niedrige Viskosität der Sprühlösung von Vorteil (Jones 1989). Deshalb fiel die Wahl des Bindemittels auf Polyvinylpyrrolidon. Das Polyvinylpyrrolidon Plasdone[®] K 29/32 (PVP) ist gut wasserlöslich und ergibt schon in geringen Konzentrationen gut klebende Lösungen. In niedriger Konzentration sind die Plasdone[®] K 29/32-Lösungen darüber hinaus niedrigviskos (siehe Abschnitt 2.1.2, ISP Pharmaceuticals 2010). Sowohl die Starterpellets als auch der Wirkstoff Metoprololsuccinat neigen selbst zum Kleben, wenn sie feucht werden. Deshalb war bereits eine Konzentration von 2 % (m/m) PVP in Wasser ausreichend, um das Pulver zu binden.

Bei Verwendung von Neutralpellets der Partikelgröße 250-315 µm (NP 250-315 µm) als Startermaterial war eine Mindestfüllmenge von 6 kg erforderlich, um eine geeignete Gutbewegung zu erreichen. Die Füllmenge der Anlage am Prozessende



wurde zum einen durch die Luftmenge begrenzt. Die Luftmenge musste bei maximaler Füllmenge ausreichen die Partikel gut zu fluidisieren, damit sie nicht agglomerierten und sich kein Gut vor dem Pulverzuführrohr staute. Zum anderen musste durch den Abluftventilator am Prozessraum ein Sog aufrecht erhalten werden können, um Rückstau von Gut in das Pulverzuführrohr zu vermeiden und ein gleichmäßiges Eindosieren des Pulvers zu gewährleisten. Unter Berücksichtigung der Mindest- und Maximalfüllmenge der Anlage musste eine Charge zweimal geteilt werden, um eine Zielbeladung von 80 % zu erreichen. Die Teilprozesse wurden mit 1.0 (1. Teilprozess), 1.1 (2. Teilprozess) und 1.1.1 (3. Teilprozess) bezeichnet. Die Chargenteilung erfolgte dabei zunächst jeweils nach Erreichen einer Füllmenge von 12 kg. In Tabelle 4-3 ist dazu beispielhaft die Formulierung des ersten Teilprozesses aufgeführt.

Tabelle 4-3: Formulierung des ersten Teilprozesses der Pulverbeschichtung von NP 250-315 µm mit Metoprololsuccinat

Substanz	Einwaage (kg)	Anteil im Produkt (%)
NP 250-315 µm	6,00	46,5
Metoprololsuccinat	6,50	50,4
Talkum Luzenac 00	0,20	1,6
Plasdone [®] K 29/32	0,20	1,5
Wasser	9,80	

Die Versuche mit dem geraden Rohr zeigten, dass der erste Teilprozess bei Verwendung dieser Formulierung störungsfrei durchzuführen ist. Ab dem zweiten Teilprozess wurde das Anhaften feuchten Pulvers an der unteren Rohröffnung beobachtet. Aufgrund der Prozessführung wurden dafür folgende Ursachen angenommen: Während des Prozesses wurde die Luftmenge erhöht, sodass auch bei zunehmendem Gutvolumen dessen Fluidisierung gewährleistet war. Zudem belegte Pulver die Filter, wodurch der Filterwiderstand anstieg. Beides führte dazu, dass der Abluftventilator schneller drehte, um den vorgegebenen Differenzdruck in der Anlage aufrechtzuerhalten. Dadurch kam es am Pulverzuführrohr zu einem jeweils entsprechend stärkeren Sog. Da die in das Pulverzuführrohr eingeblasene



Luftmenge über den Prozess konstant gehalten wurde, war diese bei zunehmendem Sog ab einem bestimmten Punkt geringer als die abgesogene Menge. Dies führte dazu, dass das aus dem Rohr austretende Pulver nicht mehr in das Gutbett gesogen wurde, sondern genau am Ort der geringsten Geschwindigkeit, d. h. an der Rohröffnung, in der Schwebelage verblieb. Die unterhalb des Rohres positionierte Sprühdüse befeuchtete das Pulver, was dazu führte, dass es an der Rohröffnung anhaftete. Um dem entgegenzusteuern, hätte die in das Pulverzuführrohr eingeblasene Luftmenge erhöht werden können. Da kein Messinstrument zur Verfügung stand, mit dem die zuzuführende Luftmenge bestimmt werden konnte, wurde stattdessen die Startfüllmenge reduziert, um die zur Gutbewegung erforderliche Luftmenge zu reduzieren. Es wurde daraufhin jeweils eine Startfüllmenge eingesetzt, die dem Schüttvolumen von 6,0 kg NP 250 315 μm entsprach (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Schüttdichte der Produkte der Pulverbeschichtungsprozesse

Wirkstoff/Startermaterial	Teilprozess	Schüttdichte ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	Füllmenge (kg)
Pellets NP 250-315 μm		0,82	
Metoprololsuccinat/NP 250-315 μm	1.0	0,62	6,00
	1.1	0,56	4,51
	1.1.1	0,55	4,10
Paracetamol/NP 250-315 μm	1.0	0,66	6,00
	1.1	0,61	4,74
	1.1.1	0,59	4,41
Paracetamol 177-400 μm		0,67	
Paracetamol/PCM 177-400 μm	1.0	0,53	4,84

4.2.2.2. Paracetamolbeschichtung von Neutralpellets

Wie das zuvor verwendete Metoprololsuccinat wurde das Paracetamol zunächst mit 3 % Talkum Luzenac 00 versetzt. Diese Mischung lud sich sehr stark elektrostatisch auf, flockte und floss im Pulverdosierer überhaupt nicht nach, sodass keine reprodu-



zierbare Pulverförderrate bestimmt werden konnte. Deshalb wurde der Talkumanteil zunächst auf 5 % erhöht. Bei hohen Drehzahlen ($40\text{-}50\text{ s}^{-1}$) floss das Pulver auch dann nicht gleichmäßig nach. Im Vergleich zu dieser Mischung wurde eine Mischung mit 3 % Talkum und 0,5 % Aerosil[®] 200 getestet. Diese Mischung ließ sich deutlich gleichmäßiger fördern, klumpte aber im Pulverbehälter.

Daraufhin wurde zunächst eine feinere Talkumqualität eingesetzt. Statt des Talkum Luzenac 00 ($d_{50} = 17,2 \pm 0,3\ \mu\text{m}$) wurde Talkum Micro Ace P3 ($d_{50} = 5,7 \pm 0,1\ \mu\text{m}$) verwendet. Mit einem 5 %igen Talkumzusatz konnte auch dadurch keine Verbesserung der Pulverförderung erreicht werden. Schließlich konnte durch Erhöhen des Talkumanteils auf 10 % in der Mischung die Tendenz zu elektrostatischer Aufladung so reduziert werden, dass reproduzierbare Messungen möglich waren. Zudem war die mittlere Förderrate bei einer Drehzahl von 30 s^{-1} im Vergleich zur Aerosil[®]-Mischung deutlich höher ($17,4\text{ vs. }7,5\text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$), weswegen diese Mischung auch im Hinblick auf die Prozesszeit bevorzugt wurde.

Die beschriebenen Beobachtungen konnten durch die gemessenen Böschungswinkel bestätigt werden (Tabelle 4-5). Die zur Förderung durch den Pulverdosierer geeigneten Mischungen wiesen alle einen mittleren Böschungswinkel im Bereich von $39\text{-}46^\circ$ auf. Spontan floss keine der Mischungen.

Tabelle 4-5: Böschungswinkel der Pulvermischungen, n = 3

Substanz	Anteil (%)	Böschungswinkel (°)
Metoprololsuccinat		
Talkum Luzenac 00	3	$39,47 \pm 0,99$
Talkum MicroAce P3	3	$44,97 \pm 1,24$
Paracetamol		
Talkum Luzenac 00	3	$51,73 \pm 0,76$
Talkum MicroAce P3	3	$51,23 \pm 0,67$
Talkum MicroAce P3	10	$44,05 \pm 1,79$
Talkum Luzenac 00	3	$45,70 \pm 1,73$
Aerosil [®] 200	0,5	



Analog zum Metoprololsuccinat-Prozess wurde auch für Paracetamol zunächst eine wässrige 2 %ige (m/m) Plasdone® K 29/32-Lösung als Bindemittellösung verwendet. Das resultierende Produkt war sehr weich und das Pulver wurde auch bei höherer Sprütrate nicht gut gebunden. Dies ist wahrscheinlich zum einen auf den höheren Talkumanteil in der Pulvermischung und zum anderen auf die Wirkstoffeigenschaften zurückzuführen. Während Metoprololsuccinat stumpf, leicht wasserlöslich und leicht klebrig ist, wenn es feucht wird, ist das Paracetamol weich, schlechter wasserlöslich und klebt nicht. Statt der 2 %igen (m/m) wurde dann eine 5 %ige (m/m) wässrige Bindemittel-Lösung eingesetzt.

Um zu ermitteln, inwieweit die Prozessparameter bei Verwendung von Paracetamol an Stelle von Metoprololsuccinat angepasst werden müssen, wurde der Herstellungsprozess ebenfalls in drei Teilprozessen durchgeführt und pro Teilprozess wurden jeweils die gleichen Mengen der Pulvermischung aufgetragen. Die Bestimmung der Startfüllmenge erfolgte wie im Metoprololsuccinat-Prozess aufgrund des Schüttvolumens (siehe Abschnitt 4.2.2.1, Tabelle 4-4).

In Tabelle 4-6 sind die Formulierungen der Produkte der Pulverbeschichtung von Neutralpellets mit Metoprololsuccinat (Metoprololsuccinat_NP) und Paracetamol (Paracetamol_NP) dargestellt. Die unterschiedlichen Bindemittel- und Talkumanteile folgen aus dem eben Beschriebenen. Bei Verwendung gleicher Startermaterial- und Pulvermengen wurde aufgrund der Formulierungsanpassungen mit Paracetamol nur noch ein Wirkstoffanteil von 75 % erreicht.

Tabelle 4-6: Prozentuale Zusammensetzungen der Produkte der Pulverbeschichtung von Neutralpellets 250-315 µm (NP) mit Metoprololsuccinat und Paracetamol

	Metoprololsuccinat_NP (%)	Paracetamol_NP (%)
Neutralpellets 250-315 µm	11,3	10,0
Metoprololsuccinat (Pulver)	81,8	
Paracetamol (Pulver)		74,6
Talkum	2,5	8,3
PVP	4,4	7,1



4.2.2.3. Paracetamolbeschichtung von Paracetamol-Kristallen

Auch hier wurde die Startermaterialfüllmenge nach dem Schüttvolumen der Starterkristalle berechnet, die 6,0 kg Neutralpellets der Größe 250-315 µm entsprechen (siehe Abschnitt 4.2.2.1, Tabelle 4-4). Um zu untersuchen, inwiefern die Formulierung oder Prozessparameter bei Austausch des Startermaterials angepasst werden müssen, um das Paracetamol-Pulver zu binden, wurde der erste Teilprozess der Beschichtung von Neutralpellets 250-315 µm zum Vergleich herangezogen. Es wurden ebenfalls 100 % Pulvermischung, berechnet auf die Startermaterialfüllmenge, aufgetragen. Die Zusammensetzung der Pulvermischung wurde nicht verändert. Die aufzutragende Masse Pulvermischung wurde unter Berücksichtigung des ermittelten Pulververlustes berechnet. Bei Verwendung von 4,84 kg Paracetamol-Kristallen der Größe 177-400 µm mussten 5,54 kg Pulvermischung aufgetragen werden.

Wie bei Verwendung von neutralen Startern wurde der Pulverauftrag mit 5 %iger (m/m) wässriger Plasdone® K 29/32-Lösung (PVP-Lösung) durchgeführt. Das resultierende Produkt war staubig und weich. Um das Pulver besser zu binden, wurde mit einer 8 %igen (m/m) PVP-Lösung nachgesprüht. Ein zusätzlicher Auftrag von 5 % PVP bezogen auf die eingefüllte Gutmenge reichte aus, um das Pulver zu binden. Wie erwartet, war für einen Pulverauftrag von 100 % bei Verwendung von Paracetamolkristallen (Paracetamol_PCM) als Startermaterial deutlich mehr Bindemittel erforderlich, da die Paracetamolkristalle im Gegensatz zu den Neutralpellets (Paracetamol_NP) nicht klebten, wenn sie feucht wurden (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Prozentuale Zusammensetzungen der Produkte der Pulverbeschichtung von Neutralpellets (NP) und Paracetamol-Kristallen (PCM) mit Paracetamol

	Paracetamol_NP (%)	Paracetamol_PCM (%)
Neutralpellets 250-315 µm	53,5	
Paracetamol (Kristalle)		49,2
Paracetamol (Pulver)	40,2	39,5
Talkum	4,5	4,4
PVP	1,8	6,9



4.2.3. Herstellungsprozess

Ziel der Prozessparameterentwicklung war es, durch kontinuierliches Beschichten sehr kleiner Starterkerne mit feinem Wirkstoffpulver Pellets mit einer hohen Wirkstoffbeladung herzustellen. Dabei sollte ein gleichmäßiges Partikelwachstum erreicht und Agglomeration sowie Pulververlust vermieden werden.

Als Startermaterial wurden sehr kleine Neutralpellets (NP 250-315 μm) eingesetzt, die zudem bis zu 92 % aus Saccharose bestehen können (Europäisches Arzneibuch 7.0 2011). Werden diese feucht, agglomerieren sie leicht. Um vor allem zu Prozessbeginn die Agglomerationsneigung zu reduzieren, wurde die Anlage zunächst vorgewärmt, sodass die zugeführte Feuchtigkeit schnell verdampfte. Erst im Anschluss wurde die Anlage befüllt. Die Temperaturregelung erfolgte dabei über die Zulufttemperatur. Die Zulufttemperatur wurde sowohl beim Vorwärmen als auch während des Prozesses auf 55 °C eingestellt. Vor dem Erwärmen wurde die Zuluft entfeuchtet.

Die Luftmenge, die durch den Orbiter[®]-Treibsatz in die VENTILUS[®] 25-Anlage (INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen) geführt wurde, wurde so eingestellt, dass die Pellets gut fluidisiert wurden. Unter einer guten Fluidisierung wird die Ausbildung einer gleichmäßig spiralkranzförmigen bzw. helikalen Gutbewegung verstanden, bei der möglichst wenig Gut in Richtung der Filter ausgetragen wird. Um die gleichmäßige Bewegung über den gesamten Prozess aufrecht zu erhalten, wurde die Luftmenge bei zunehmendem Gutvolumen entsprechend erhöht. Eine ausreichende Fluidisierung des Guts war wichtig, um Agglomeration zu vermeiden, eine gleichmäßige Durchmischung und damit auch Beschichtung des Guts zu erreichen und einen Pulverstau an der Rohröffnung zu vermeiden. Damit ein gleichmäßiges Eintreten des Pulvers in den Prozessraum gewährleistet werden konnte, wurden Zuluft- und Abluftventilator so geregelt, dass die Luft Richtung Filter gesogen wurde, in der Anlage also ein negativer Differenzdruck zu messen war. Um Pulveraustrag in Filterrichtung zu vermeiden, wurde der Differenzdruck möglichst niedrig auf -3 mbar eingestellt.

Um Verklumpen des Pulvers während des Transports durch das Rohr zu vermeiden, wurde es mittels Druckluft dispergiert. Eine Drucklufteinstellung von 2,5 bar war hierzu geeignet. Der die Düsenkappe vor herabfallendem Pulver schützende Kegel



wurde mit einer Druckluft von 1,6 bar belüftet. Zur Belüftung wurde entfeuchtete Druckluft verwendet. Dies war von Bedeutung, da feuchte Druckluft zum Verklumpen des Pulvers führte, wodurch im ungünstigsten Fall das Rohr bzw. die Rohröffnung verstopfte.

Die beschriebenen Einstellungen wurden in allen durchgeführten Versuchen vorgenommen, die materialspezifischen Anpassungen werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

4.2.3.1. Metoprololsuccinat-Beschichtung von Neutralpellets

Bei einer Startfüllmenge von 6,0 kg Neutralpellets der Größe 250-315 μm (NP) wurde die Luftmenge im Prozessverlauf von 570 auf 770 $\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$ erhöht, um eine gleichmäßige Fluidisierung der Pellets zu gewährleisten (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Prozessparameter Metoprololsuccinat-Beschichtung (Meto) von Neutralpellets (NP)

Teilprozess	Luftmenge ($\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$)	Temperatur Zuluft ($^{\circ}\text{C}$)	S:P	TV (%)
Meto NP 1.0	570-770	55	1,3	2,8-3,5
Meto NP 1.1	570-770	55	1,6	2,0-3,5
Meto NP 1.1.1	570-770	55	1,6	2,6-2,8

S:P: Verhältnis Sprütrate ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) zu Pulverdosierrate ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$), TV: Trocknungsverlust (%)

Meto NP: Metoprololsuccinat-Pulverbeschichtung von Neutralpellets 250-315 μm ,
Teilprozess 1.0, 1.1 bzw. 1.1.1

Pulverzudosierung und Sprühen wurden gleichzeitig gestartet. Die Sprütrate und die Pulverdosierrate wurden langsam erhöht, wobei zunächst mehr Pulver als Sprühflüssigkeit eindosiert wurde (Verhältnis Sprütrate:Pulverdosierrate (S:P), S:P = 0,7-0,9). Mit zunehmender Partikelgröße des Gutes wurde schneller gesprüht als Pulver eindosiert, um das Pulver gut zu binden und eine Ausrundung der Partikel zu erreichen. Da die Zulufttemperatur konstant auf 55 $^{\circ}\text{C}$ eingestellt wurde, reduzierte sich durch die höhere Sprütrate die Produkttemperatur auf 23-25 $^{\circ}\text{C}$. Das Absenken der Produkttemperatur auf 23-25 $^{\circ}\text{C}$ verhinderte ein schnelles Abtrocknen der Pellets. Abrieb konnte so vermieden und zudosiertes Pulver gut gebunden werden. Ein weiteres Absenken der Produkttemperatur führte zur Agglomeration.



Deshalb wurde ein konstantes S:P-Verhältnis eingestellt, wenn der genannte Produkttemperaturbereich erreicht war. Die Werte für die eingestellten, konstanten S:P-Verhältnisse sind mit den korrespondierenden Gutfeuchten, angegeben als Trocknungsverlust (TV), in Tabelle 4-8 zusammengefasst. Anhand des als In-Prozess-Kontrolle gemessenen TVs wurde die Gutfeuchte während des Prozesses überwacht. Die Versuche zeigten, dass bei Verwendung der beschriebenen Formulierung die Gutfeuchte gut eingestellt war, wenn ein TV von 2,0-3,5 % gemessen wurde.

Nach Auftrag des Pulvers wurde gegebenenfalls Bindemittellösung nachgesprüht, bis das Pulver gebunden war. Dann wurde bei den gleichen Prozessparametern getrocknet.

4.2.3.2. Paracetamolbeschichtung von Neutralpellets

Die für die Pulverbeschichtung von Neutralpellets der Größe 250-315 µm (NP) mit Metoprololsuccinat in Abschnitt 4.2.3.1 beschriebenen Prozessparameter konnten nach Anpassung der Formulierung (siehe Abschnitt 4.2.2.2) grundsätzlich für die Beschichtung solcher Pellets mit Paracetamol (PCM) übernommen werden. Das heißt, die Temperaturregelung wurde nicht verändert und die Luftmenge nur geringfügig angepasst (Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Prozessparameter der Paracetamolbeschichtung (PCM) von Neutralpellets (NP)

Teilprozess	Luftmenge (m ³ ·h ⁻¹)	Temperatur Zuluft (°C)	S:P	TV (%)
PCM NP 1.0	570-760	55	2,8	2,6-3,0
PCM NP 1.1	570-750	55	3,1	4,8-5,2
PCM NP 1.1.1	570-770	55	3,1	4,5-6,0

S:P: Verhältnis Sprühdose (g·min⁻¹) zu Pulverdosierrate (g·min⁻¹), TV: Trocknungsverlust (%)

PCM NP: Paracetamol-Pulverbeschichtung von Neutralpellets 250-315 µm,
Teilprozess 1.0, 1.1 bzw. 1.1.1

Da die Paracetamol-Talkum-Mischung durch Befeuchten im Gegensatz zur Metoprololsuccinat-Mischung nicht klebte, wurde zum einen, wie in Abschnitt 4.2.2.2 beschrieben, die Konzentration der Bindemittellösung erhöht. Zum anderen wurde



das Verhältnis von Sprüh- zu Pulverdosierrate (S:P) erhöht. Das S:P-Verhältnis betrug hier bereits zu Prozessbeginn 1,6-2,3 und wurde dann auf die in Tabelle 4-9 aufgeführten Werte erhöht. Dadurch sank die Produkttemperatur auf 23-25 °C. Durch Erhöhen des S:P-Verhältnisses wurde im Vergleich zu der Metoprololsuccinat-Beschichtung (Absatz 4.2.3.1) feuchter gearbeitet, was auch an höheren Messwerten für den Trocknungsverlust (TV) zu sehen ist (siehe Absatz 4.2.3.1 Tabelle 4-8 bzw. Tabelle 4-9). Im zweiten und dritten Teilprozess (1.1, 1.1.1) sind die Messwerte für den TV deutlich höher als noch im ersten Teilprozess. Erklärt werden kann dies mit dem zunehmenden Wachstum und den sich ändernden Oberflächeneigenschaften der Partikel. Während im ersten Teilprozess die Klebrigkeit bei geringer Feuchte durch das Startermaterial noch gegeben ist, ist dieses im zweiten und dritten Teilprozess bereits soweit mit der nicht selbst-klebenden Paracetamol-Talkum-Mischung umhüllt, dass allein die Eigenschaften der Paracetamol-Talkum-Mischung für die Anhaftung weiteren Pulvers von Bedeutung sind.

4.2.3.3. Paracetamolbeschichtung von Paracetamolkristallen

Auch bei Wechsel des Startermaterials von Neutralpellets auf Paracetamolkristalle (PCM) konnten die in Abschnitt 4.2.3.1 beschriebenen Prozessparameter grundsätzlich übernommen werden. Die Temperaturregelung wurden nicht verändert und die Luftmenge geringfügig angepasst (Tabelle 4-10).

Tabelle 4-10: Prozessparameter der Paracetamolbeschichtung (PCM) von Paracetamol-Kristallen (PCM)

Prozess	Luftmenge (m ³ ·h ⁻¹)	Temperatur Zuluft (°C)	S:P	TV (%)
PCM PCM 1.0	570-680	55	3,4	2,5-3,1

S:P: Verhältnis Sprühdose (g·min⁻¹) zu Pulverdosierrate (g·min⁻¹), TV: Trocknungsverlust (%)

PCM PCM: Paracetamol-Pulverbeschichtung (d₅₀ = 12 µm) von Paracetamol-Kristallen (177-400 µm), Teilprozess 1.0

Das Verhältnis von Sprühdose zu Pulverdosierrate (S:P) wurde zu Prozessbeginn, wie bereits bei der Beschichtung der Neutralpellets mit Paracetamol (siehe Absatz 4.2.3.2) auf 1,6-2,3 eingestellt und dann auf 3,4 erhöht. Dadurch sank die Produkttemperatur auf 23-25 °C. Die Versuche zeigten, dass für die Pulverbindung eine zur



Verwendung von neutralen Startern (1. Teilprozess) vergleichbare Gutfeuchte geeignet war.

Durch Behandlung mit der 5 %igen (m/m) Plasdone[®] K 29/32-Lösung (PVP-Lösung) wurde die Paracetamol-Pulvermischung schlechter an die Paracetamol-Kristalle gebunden als an die zuvor verwendeten Neutralpellets (siehe Abschnitt 4.2.2.2) und das Produkt war weich. Deshalb erfolgte im Anschluss an den Pulverbeschichtungsprozess ein Auftrag von 5 % PVP als 8 %ige (m/m) Lösung, wodurch die Paracetamol-Pulvermischung gut an die Paracetamol-Kristalle gebunden wurde.

4.2.3.4. Layering-Effizienz des Pulverbeschichtungsprozesses

Zur Beurteilung der Effizienz des Pulverbeschichtungsprozesses im Hinblick auf prozessbedingte Verluste kann die Layering-Effizienz (siehe Abschnitt 3.1.7) herangezogen werden. Als Layering-Effizienz wird das Verhältnis von gemessenem Massezuwachs zu berechnetem Massezuwachs bezeichnet. In Tabelle 4-11 sind die Layering-Effizienzen (LE) des gesamten Pulverbeschichtungsprozesses mit geradem Pulverzuführrohr bei Verwendung unterschiedlicher Startermaterialien und Wirkstoffe aufgeführt.

Tabelle 4-11: Layering-Effizienzen (LE) der Pulverbeschichtungsprozesse

	Prozesszeit (min)	TV (%)	LE (%)	LE TV (%)
Metoprololsuccinat-NP	445	1,8	91,0	89,2
Paracetamol-NP	380	6,5	98,1	92,6
Paracetamol-PCM	190	1,9	84,9	81,6

LE: Layering-Effizienz, TV: Trocknungsverlust

LE TV: Layering-Effizienz unter Berücksichtigung des Trocknungsverlustes (TV)

NP: Neutralpellets als Startermaterial; PCM: Paracetamolkristalle als Startermaterial

Wurden Neutralpellets als Startermaterial eingesetzt, so wurde die Charge bis zum Erreichen der Zielbeladung zweimal geteilt und die Effizienz über alle Teilprozesse berechnet. Zur Herstellung der Metoprololsuccinat-Pellets wurde dabei die gleiche Pulvermenge verwendet wie zur Herstellung der Paracetamolpellets. Wurden Paracetamol-Kristalle als Starter verwendet, konnte auf eine Chargenteilung verzichtet werden und die Effizienz wurde für diesen Prozess berechnet.



Die Layering-Effizienz bei Verwendung des gleichen Startermaterials (Neutralpellets 250-315 μm) war unter Berücksichtigung des Trocknungsverlustes für die Pulverbeschichtung mit Metoprololsuccinat und Paracetamol vergleichbar. Demnach entsprechen sich auch die Materialverluste bei Einstellung geeigneter Prozessparameter für die Pulverbeschichtung mit den beiden Wirkstoffen.

Konträr dazu waren die Materialverluste bei Verwendung von Paracetamol-Kristallen als Startermaterial deutlich höher. Sie waren allerdings vergleichbar zu Verlusten bei Verwendung der Neutralpellets, wenn hier nach dem ersten Teilprozess bilanziert wurde (LE TV: 81-83 %). In allen Versuchen unabhängig vom eingesetzten Material ging das meiste Pulver durch Adhäsion an die Behälterinnenwand im Bereich der Filter verloren. Daneben wurde der Pulverdosierer nicht vollständig entleert und ein geringer Teil haftete aufgrund von elektrostatischen Wechselwirkungen an der Rohrinne wand des Pulverzuführrohrs.

Da bei Verwendung von Paracetamol-Kristallen als Startermaterial keine Chargenteilung erfolgte, ist dieser Prozess im Vergleich zu den Beschichtungen der Neutralpellets in der Hälfte der Zeit zu realisieren. Der Auftrag gleicher Mengen an Pulvermischung war bei Verwendung der Paracetamolmischung in deutlich kürzerer Zeit möglich als bei Verwendung der Metoprololsuccinat-Mischung. Die Paracetamol-Mischung neigte beim Befeuchten, wie bereits erläutert (siehe Abschnitt 4.2.2.2), nicht zum Kleben und konnte deshalb schneller aufgetragen werden.

Im Vergleich zur Auftragung des Wirkstoffs Metoprololsuccinat in gelöster Form (870 min) wurde die Prozesszeit um etwa die Hälfte reduziert, um Pellets mit einer Wirkstoffbeladung von 80 % herzustellen. Zur Pulverbeschichtung mussten die Füllmengen im Vergleich zum Beschichten mit einer Wirkstofflösung reduziert werden, um einen stabilen Prozess sicherzustellen. Aufgrund der geringeren Füllmenge werden bei Berechnung der Prozesszeit, die zur Herstellung gleicher Mengen Wirkstoffpellets mit einer Beladung von 80 % erforderlich ist, durch die Pulverbeschichtung nur 50 min eingespart, was einer Zeitersparnis von lediglich 6 % entspricht. Hier besteht also noch Optimierungspotential.

Im Pulverbeschichtungsprozess gebildeten Agglomerate wurden durch Sieben der beschichteten Partikel ermittelt. Nur der Siebdurchgang wurde für die Folgeprozesse



verwendet. Die Ergebnisse der Siebung sind für die Beschichtung von Neutralpellets der Größe 250-315 µm in Tabelle 4-12 aufgeführt.

Tabelle 4-12: Agglomeratbestimmung Pulverbeschichtung von NP 250-315 µm

Teilprozess	Siebdurchgang (%)	Siebrückstand (%)
Metoprololsuccinat NP 1.0	96,9	3,1
Metoprololsuccinat NP 1.1	97,5	2,5
Metoprololsuccinat NP 1.1.1	99,3	0,7
Paracetamol NP 1.0	99,7	0,3
Paracetamol NP 1.1	99,5	0,5
Paracetamol NP 1.1.1	99,3	0,7

NP: Pulverbeschichtung von Neutralpellets 250-315 µm, Teilprozess 1.0, 1.1 bzw. 1.1.1

Die niedrigen für den Siebrückstand bestimmten Werte zeigen, dass insgesamt wenige große Agglomerate gebildet wurden. Bei den Paracetamol-Pellets fiel der Siebrückstand noch etwas geringer aus, was auch hier auf die geringere Klebetendenz im Vergleich zu Metoprololsuccinat zurückzuführen ist.

4.2.4. Fazit

Mit der optimierten Pulverbeschichtungseinheit und bei Einstellung geeigneter Prozessparameter konnten Neutralpellets der Größe 250-315 µm störungsfrei mit Metoprololsuccinat und Paracetamol überzogen werden. Dabei wurden hohe Wirkstoffbeladungen (Metoprololsuccinat 80-83 %, Paracetamol 70 %) erreicht und nur wenige unerwünschte Agglomerate (0,3-3,1 %) gebildet. Die zur Herstellung von Metoprololsuccinat-Pellets geeignete Formulierung und die Prozessparameter mussten zur Pulverbeschichtung mit Paracetamol nur geringfügig angepasst werden und lieferten ebenfalls gute Ergebnisse. Paracetamol-Kristalle konnten ebenfalls erfolgreich mit Paracetamolpulver beschichtet werden. Auch bei Beschichtung von Paracetamol-Kristallen an Stelle von Neutralpellets mussten die Formulierung und die Prozessparameter nur geringfügig adaptiert werden. Insbesondere der Anteil an Fließmittel in der Pulvermischung, die Konzentration der Bindemittellösung und das Verhältnis von Sprüh- zu Pulverförderrate wurden unter Berücksichtigung der Eigen-



schaften der feinen Wirkstoffpulver und des Startermaterials angepasst. Die Layering-Effizienz der Pulverbeschichtungsprozesse war zufriedenstellend. Die Ergebnisse könnten z. B. durch Optimierung der Apparatur noch weiter verbessert werden. Ein Beheizen der Behälterwand oder eine geeignete Beschichtung, wie z.B. von Thies und Kleinebudde beschrieben (Thies & Kleinebudde 1999), könnten zur Reduktion von Pulveranhaftungen vorteilhaft sein. Eine Beschichtung wäre auch für die Rohinnenwand denkbar. Das Pulvergefäß könnte nach unten v-förmig statt halbrund geformt werden, um die Pulverzuführung zu den Dosierschnecken zu verbessern.

4.3. Direktpelletierung

Mittels Direktpelletierung sollten hochbeladene Wirkstoffpellets direkt aus dem pulvrigen Wirkstoff durch Befeuchten desselben mit einer Granulierflüssigkeit und Ausrundung der gebildeten Granulate mit Hilfe eines Rotors hergestellt werden. Im Gegensatz zum Pulverbeschichtungsverfahren sollte also auf geformte Starter verzichtet werden. Durch den Verzicht auf wirkstofffreie, geformte Starterkerne sollte die Herstellung fester und geformter Partikel mit noch höherer Wirkstoffbeladung und in kürzerer Zeit möglich sein.

Im Vergleich zu Wirkstoffgranulationen in der Luftgleitschicht sollten die auf das Gut einwirkenden Zentrifugalkräfte konstruktionsbedingt (Rotor) deutlich höher sein und damit die Ausrundung und Verdichtung des Granulats zu Pellets ermöglichen. Trotz der konstruktiven Veränderung des Anströmbodens sollte die Apparatur darüber hinaus zum funktionellen Coating der hergestellten Partikel geeignet bleiben. Die Herstellung und das funktionelle Coating hochbeladener Partikel sollten somit in einem Eintopfverfahren möglich sein. Bei der Entwicklung geeigneter Formulierungen und Herstellungsverfahren stellen somit sowohl eine hohe Wirkstoffbeladung als auch eine zur Applikation eines funktionellen Coatings geeignete Form und Festigkeit der gebildeten Partikel wichtige Zielparameter dar.

In den folgenden Abschnitten werden zunächst die verwendeten Prototypen beschrieben und dann näher auf die entwickelten Formulierungen und das Herstellungsverfahren eingegangen. Dazu soll zuerst die Vorgehensweise bei der Verfahrensentwicklung näher erläutert werden.



Die Verfahrensentwicklung erfolgte schrittweise und wurde prozesschronologisch am Ende, also mit dem Produkt der Direktpelletierung, begonnen. Zunächst wurden mit geformten Partikeln (Produkt) eine adäquate Füllmenge und geeignete Parameter-einstellungen ermittelt, bei denen sich die gewünschte spiralkranzförmige Gutbewegung einstellte. Diese war gemäß beschriebenem Konzept Voraussetzung für die Verdichtung und Ausrundung der Granulate zu Pellets. Diese Parameter sollten zudem dazu geeignet sein, gebildete Pellets zu trocknen bzw. funktionell zu überziehen, ohne dass die Partikel während des Prozesses abgebaut oder zerkleinert wurden. Als Modell für das herzustellende Produkt wurden Neutralpellets der Größe 1000-1180 μm gewählt, weil diese rund, hart, fließfähig und schwer genug waren, um deren Bewegungsmuster gut beobachten zu können (Goodhart & Jan 1989).

Nach Ermittlung geeigneter Prozessparameter zur Erzeugung einer spiralkranzförmigen Gutbewegung mit Hilfe der Neutralpellets wurden Granuliersversuche mit Lactose-mikrokristalline Cellulose-Mischungen (Lactose-MCC) durchgeführt. Von solchen Formulierungen ist bereits aus Untersuchungen anderer Autoren bekannt, dass runde Partikel mittels Direktpelletierung in Rotorgranulatoren hergestellt werden können (Kristensen et al. 2000a, Korakianiti 2000, Kristensen & Hansen 2006). Das Ziel dieser Versuche war es, geeignete Einstellungen für die Apparatur und die Prozessparameter zu finden, um das Pulver gleichmäßig und quantitativ, also ohne große Pulververluste durch Anhaftung an Oberflächen, zu festen und sphärischen Partikeln aufzubauen. Die mit diesen Mischungen ermittelten Prozessparameter sollten in Folgeschritten auf einen Modellwirkstoff übertragen werden. Aufgrund der bestehenden Erfahrungen aus den Pulverbeschichtungsprozessen und um die Prozess- und Produktcharakteristika vergleichen zu können, wurde Metoprolol-succinat als Modellwirkstoff verwendet. Der Wirkstoffanteil in der Pulvermischung wurde sukzessive erhöht, um schließlich einen besonders hohen Wirkstoffanteil im Produkt zu erzielen.

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, inwiefern die Direktpelletiereinheit zum funktionellen Coating der hergestellten, hochbeladenen Wirkstoffpellets geeignet ist.

4.3.1. Optimierung der Apparatur

Die grundsätzliche Idee der zur Direktpelletierung verwendeten Apparatur ist von Dr. h.c. Herbert Hüttlin unter der Bezeichnung „Verfahren und Vorrichtung zum Behandeln partikelförmigen Guts, insbesondere zum Mischen, Trocknen, Granulieren, Pelletieren und Coaten des Guts“ patentiert worden (Hüttlin 2005).

Auf der dem Patent entnommenen Zeichnung (Abbildung 4-5) wird das Verfahrensprinzip dargestellt. Im Gegensatz zur VENTILUS®-Technologie wird die Zuluft hier, statt durch einen statischen Treibsatz aus übereinander angeordneten, von unten perforierten Luftleitblechen, durch ein rotierendes Bauteil in den Prozessraum geführt. Das rotierende Bauteil ist auf der Unterseite mit Schaufeln versehen, die der eingeleiteten Luft eine zusätzliche zentrifugale Bewegungskomponente verleihen und diese beschleunigen sollen.

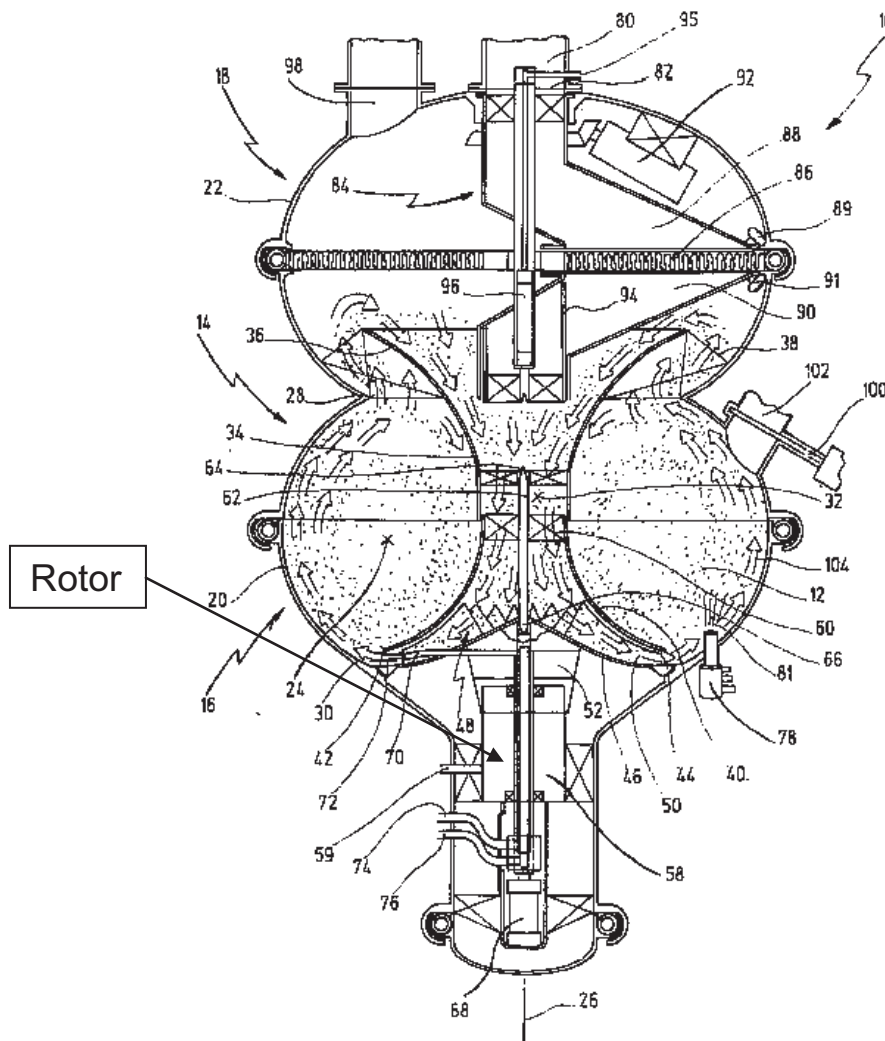


Abbildung 4-5: Ursprungspatent Apparatur zur Direktpelletierung (Hüttlin 2005)

Diese Rotorkonstruktion unterscheidet sich dadurch auch von bekannten Rotorgranulatoren, die mit rotierenden Bodenflächen ausgestattet und in Abschnitt 1.3.2 beschrieben sind.

Ausgetragenes, feines Gut wird durch das im Zentrum des Produktbehälters angeordnete Rohr, im Folgenden „Zentralrohr“ genannt, angesaugt und dem Prozess auf diese Weise wieder zugeführt. Bereits agglomeriertes Pulver ist schwerer und wird nicht mehr durch das Zentralrohr angesaugt, sondern bewegt sich nur noch rechtsdrehend helikal bzw. spiralkranzförmig im Bereich seitlich des Zentralrohrs. Durch den Rotor und die beschriebene Luftführung in Kombination mit der gebogenen Form der Behälterinnenwand und des Zentralrohrs werden die gebildeten Agglomerate verdichtet und ausgerundet. Der Aufbau des pulverigen Materials soll durch Besprühen mit einer Granulierflüssigkeit erfolgen. Dazu ist im Patent eine stationäre Düse im Bereich der unteren Mündung des zentralen Rohrs vorgesehen. Für VENTILUS[®]-Anlagen ist dieses Verfahrensprinzip neu.

4.3.1.1. Prototyp I

Das erste Ausführungsbeispiel wurde nach der in Abbildung 4-6 dargestellten Konstruktionszeichnung gefertigt.

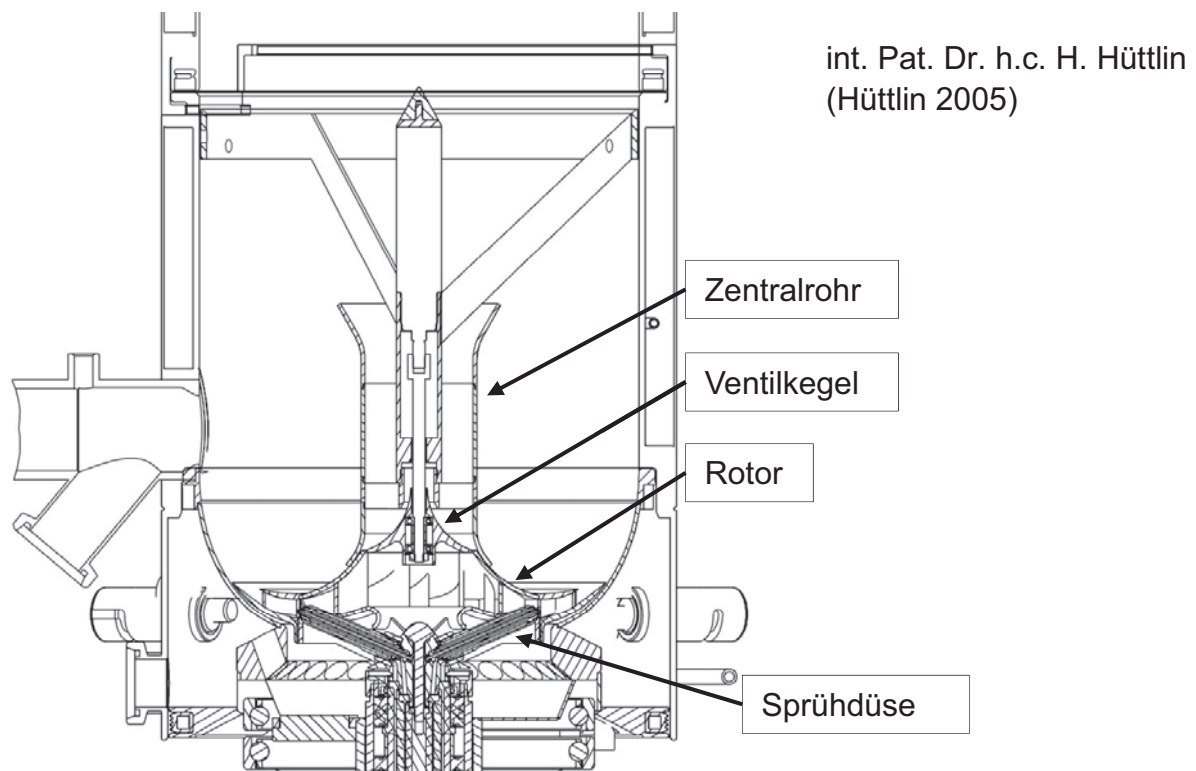


Abbildung 4-6: Apparatur zur Direktpelletierung, Prototyp I



Wie auch alle folgenden Prototypen wurde dieser Prototyp als Einsatz für einen bestehenden VENTILUS[®] 25 entwickelt und stellt somit keine separate Anlage dar. Das Luft- und Filtersystem wurde unverändert aus der Standardapplikation übernommen, d.h. es wurde mit einem Zuluft- und einem Abluftventilator und einem Sepajet[®]-Filtersystem gearbeitet.

Im Vergleich zum Patent wurden einige Veränderungen vorgenommen. Die zwei einander gegenüberliegenden Düsen wurden bei diesem Ausführungsbeispiel in den Rotor eingebaut. Das heißt, sie drehten sich mit dem Rotor mit. Beide Düsen wurden als Dreistoffdüsen konstruiert. Der Flüssigkeitsringspalt in einer Dreistoffdüse ist jeweils von einer inneren und einer äußeren Sprühluft umgeben.

Das Zentralrohr wurde mit einem pneumatisch höhenverstellbaren Ventilkegel ausgestattet. Dieser wird im Patent als „Ventil“ bezeichnet und dient dazu, das Verhältnis von der von außen zugeführten Frischluft und in der Anlage umgewälzten Prozessluft an der Gesamtprozessluft einzustellen. In der niedrigsten Position verschloss der Ventilkegel nahezu die Frischluftversorgung, womit die Gesamtprozessluft aus im Prozessraum umgewälzter Luft bestand. In seiner höchsten Position verschloss er das Zentralrohr nach oben, sodass mit maximalem Frischluftanteil gearbeitet wurde. In allen Zwischenpositionen setzte sich die Gesamtprozessluft aus entsprechenden Anteilen Prozess- und Frischluft zusammen.

Bei einem ersten Versuch zur Gutbewegung, der mit Neutralpellets (NP) der Größe 1000-1180 µm durchgeführt wurde, traten folgende Probleme auf:

- Die Antriebswelle des Rotors wurde innerhalb kürzester Zeit (2-5 min) heiß (> 40 °C). Dies war unerwünscht, weil sowohl die Sprühluft als auch die Sprühflüssigkeit über diese Welle zu den Düsen transportiert wurden. Für die Förderung funktioneller Polymere, die zumeist niedrige Mindestfilmbildertemperaturen aufweisen, war dies nicht akzeptabel, weil eine Erwärmung der Sprühdispersion zur vorzeitigen Filmbildung der Polymere und damit zum Verstopfen der Düse führen kann. Darüber hinaus war durch den Einbau der Sprühdüsen in den Rotor die Vernebelung des Sprühmediums neben der SprühluftEinstellung auch abhängig von der Drehzahl des Rotors. Aufgrund der beschriebenen Nachteile wurde im Prototyp II eine stationäre Düse realisiert (siehe Abschnitt 4.3.1.2).

- In den Bewegungsversuchen wurden die Neutralpellets zum Teil zerkleinert. Eine Ursache dafür war, dass Pellets in das Zentralrohr geschleudert wurden und dann durch den Rotor hindurch dem Prozess wieder zugeführt und währenddessen zerkleinert wurden. Eine andere Ursache könnte gewesen sein, dass Pellets in den Spalt zwischen Rotor und Behälterinnenwand rutschten und dort zerkleinert wurden. Um das Absinken des Gutes in den Spalt zu vermeiden, wurde der Spalt im Prototyp II mittels eines separaten Ventilators mit konstanter Drehzahl belüftet. Die Luftführungssysteme für Zuluft und Spaltluft wurden durch Einschweißen einer Manschette getrennt (siehe Abschnitt 4.3.1.2).

4.3.1.2. Prototyp II

Auf der in Abbildung 4-7 dargestellten Konstruktionszeichnung sind die stationäre Sprühdüse und die zur Trennung von Zuluft und Spaltluft eingeschweißte Manschette gezeigt.

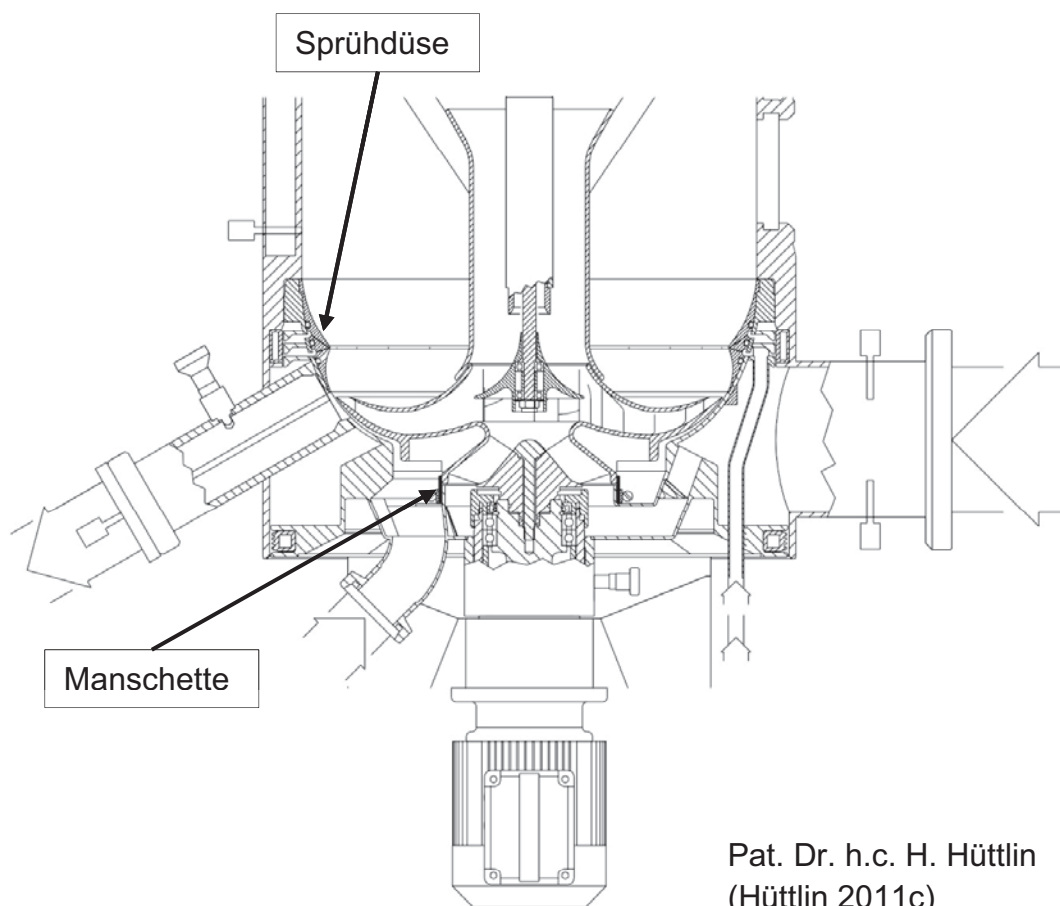


Abbildung 4-7: Apparatur zur Direktpelletierung, Prototyp II



Die stationäre Düse wurde als Ringspaldüse ausgebildet und in die Behälterwand integriert. Die Sprühflüssigkeit wurde in einem unteren Ring geführt, die Sprühluft in einem oberen Ring. Zunächst wurden beide Medien über den gesamten Umfang versprüht. Um eine gleichmäßige Versorgung über den gesamten Umfang zu erreichen, war eine Sprührate von mindestens $124 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$ erforderlich. Damit auch niedrigere Sprühraten realisiert werden konnten, wurde die Sprühfläche auf 2 Kreisbögen beschränkt.

Das Zentralrohr wurde nach oben Richtung Filterdom bis kurz unter die Filtertaschen verlängert, da bisher auch bei geeigneter Gutbewegung immer noch Pellets von oben in das Zentralrohr und damit in den Ventilator gelangten und so zerkleinert wurden.

In Bewegungsversuchen mit Neutralpellets der Größe $1000\text{-}1180 \mu\text{m}$ wurde eine geeignete Füllmenge von 6-8 kg Pellets ermittelt. Der Verlust durch Abrieb oder Bruch von Pellets war bei geeigneter Einstellung der Prozessparameter über 60 min (Produkttemperatur $22 \text{ }^\circ\text{C}$) nicht höher als im VENTILUS[®] in der Standardapplikation (Siebdurchgang $630 \mu\text{m}$ -Sieb: 0,2-0,8 % bezogen auf die Einwaage, $n = 2$).

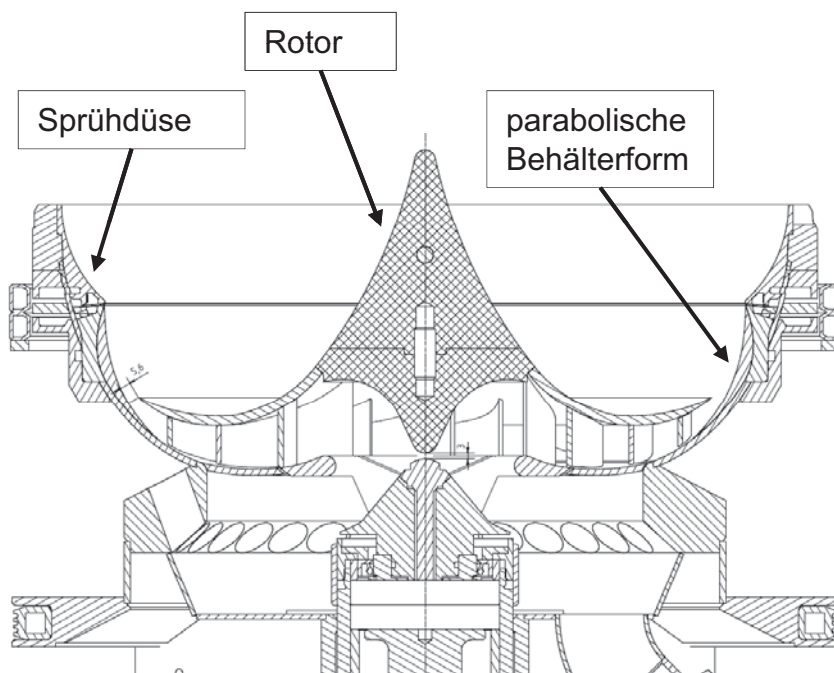
Nachdem somit geeignete Bewegungsparameter für Pellets gefunden waren, also sichergestellt war, dass aufgebautes Granulat nicht wieder zerstört würde, wurden mit Lactose-MCC-Mischungen geeignete Prozessparameter zur Granulierung von Pulver ermittelt. Es wurde dabei immer wieder ein Anhaften feuchten Pulvers an der Düse beobachtet. Der Grund hierfür kann zum einen ein nicht ausreichend gleichmäßiges Versprühen des Sprühmediums sein. Zu diesem Effekt kann aber auch die Behälterform beitragen. Da das pulvrige Gut sich von unten nach oben bewegte und die Behälterinnenwand nach innen gebogen war, wurde die Bewegung des aufsteigenden Guts gebremst und das Gut lagerte sich an. Anhaftendes Gut wurde befeuchtet und weiteres Gut lagerte sich an. Um das Abbremsen des aufsteigenden Guts zu vermeiden, wurde die Behälterform im Prototyp III durch Eingießen eines Kunststoffes von der bauchigen in eine parabolische Form geändert (siehe Abschnitt 4.3.1.3, Abbildung 4-8).

Während der Granulierprozesse wurde Austrag feuchten Pulvers in die Filter beobachtet, nach dem Prozess war weder im Zentralrohr noch zwischen den Schaufeln des Rotors Pulver zu finden. Der Ventilkegel wurde während dieser

Prozesse auf eine Höhe von 0,9 cm, also eine tiefe Position, eingestellt. Nach dem beschriebenen Konzept hätte der Rotor das aufsteigende Pulver von oben nach unten durch das Zentralrohr saugen sollen. Dies war aber nicht zu beobachten. Des Weiteren führte jede Positionsveränderung des Ventilkegels zu geänderten Strömungsverhältnissen, die einer Messung nur schwer zugänglich und deshalb schwierig nachvollziehbar bzw. einstellbar waren. Aus den genannten Gründen wurde die Saugwirkung des Rotors am Zentralrohr in Frage gestellt und im Prototyp III ganz auf das Zentralrohr verzichtet und der Rotor nach oben verschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

4.3.1.3. Prototyp III

Abbildung 4-8 zeigt den Prototyp III mit parabolischer Behälterform und nach oben verschlossenem Rotor.



Pat. Dr. h.c. H. Hüttlin
(Hüttlin 2011c)

Abbildung 4-8: Apparatur zur Direktpelletierung, Prototyp III

Auch in Granuliersversuchen mit dem Prototypen III haftete feuchtes Pulver unterhalb der Düsen an. Ab einer Sprühdrate von $35 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$ konnte dies auch durch Erhöhen des Sprühdruks nicht vermieden werden. Das deutete darauf hin, dass die Flüssigkeit bei Verlassen der Düse nicht ausreichend fein zerstäubt wurde. Gründe dafür könnten sein, dass die Dimensionierung der Düsenbauteile nicht geeignet war oder die Sprühluft zum Zerstäuben der Flüssigkeit nicht ausreichte. Hinzu kommt,



dass das Spaltmaß des Sprühflüssigkeits- bzw. Sprühluftspaltes nicht präzise und robust genug einstellbar war.

4.3.1.4. Prototyp IV

In den mit den Prototypen I-III durchgeführten Versuchen stellte sich heraus, dass sowohl rotierende Düsen als auch eine statische Ringdüse mechanisch schwierig zu realisieren sind. Deshalb wurde nun auf bekannte Düsen zurückgegriffen. In der Vergangenheit hat sich die Befeuchtung des Gutes aus dem Zentrum heraus in Bezug auf die Gleichmäßigkeit der Oberflächenbehandlung des Gutes und die Auftragseffizienz bewährt. Deshalb wurde die Sprühdüse, wie auch in der Standardapplikation, im Zentrum des Behälterbodens positioniert (Abbildung 4-9, Hüttlin 2010).

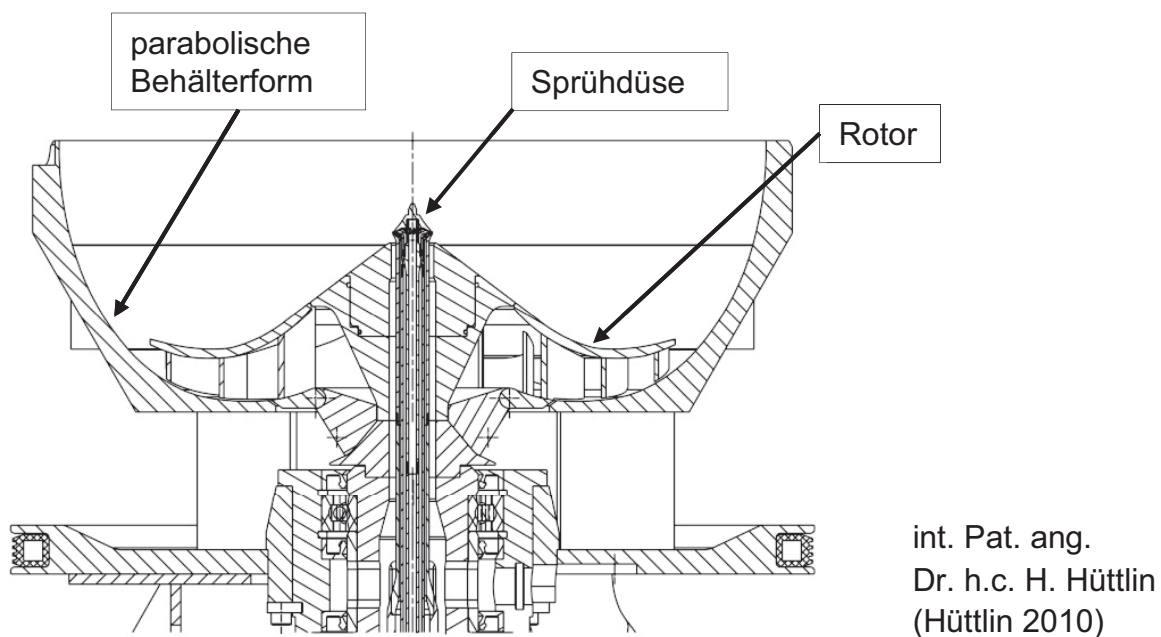


Abbildung 4-9: Apparatur zur Direktpelletierung, Prototyp IV

Analog der in der Standardapplikation verwendeten Sprühdüse INR[®] 20 (INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen), sprüht die nun verwendete Sprühdüse über ihren gesamten Umfang horizontal in einem leichten Winkel nach oben. Die Sprüheinheit der Düse besteht wie die herkömmliche Düse aus einem Ringspalt, über den die Sprühflüssigkeit austritt. Dieser Ringspalt wird von einer oberen und einer unteren Sprühluft umgeben. Die Breite des Ringspaltes ist mittels Distanzringen einstellbar.



Ein Absinken von Gut in den Spalt zwischen Düse und Rotor wurde durch Belüftung desselben mit Stützluft vermieden. Der Prozessbehälter ist in Richtung des Rotors parabolisch geformt, um die Ausrundung des feuchten Guts zu verbessern.

Eine Reduktion des Austrittspaltes der Zuluft aus dem Rotor von 4,8 mm auf 1 mm war im Hinblick auf Pulveranhaftungen an der Behälterinnenwand vorteilhaft. Da bei gleicher durch den Zuluftventilator zur Verfügung gestellter Luftmenge diese schneller aus dem Spalt austrat, wurde so ein stabileres Luftpolster zwischen Behälterinnenwand und Pulver geschaffen. Zudem konnte so das Absinken feuchten Pulvers in den Spalt zwischen Rotor und Behälterinnenwand vermieden werden, ohne hohe Luftmengen verwenden zu müssen. Eine hohe Luftmenge bedeutet zwar eine höhere Trocknungseffizienz, kann aber auch unerwünscht sein, wenn sie den Pulveraustrag in Richtung der Filter verstärkt.

Alle im Folgenden beschriebenen Versuche zur Direktpelletierung wurden mit dem Prototyp IV durchgeführt. Neben einem konkaven Rotor, wie er auf Abbildung 4-9 dargestellt ist, wurde mit einem planen und einem konisch geformten Rotor gearbeitet. Da sich die Formen in Bezug auf Pulveranhaftungen und Ausrundung des granulierten Materials nicht unterschieden, wird im Folgenden nicht zwischen ihnen differenziert.

4.3.2. Formulierung

Zur Entwicklung geeigneter Parameter zur Direktpelletierung im VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinheit wurde zunächst mit einer Pulvermischung Lactose:mikrokristalline Cellulose (Lactose:MCC) 1:1 und Wasser als Granulierflüssigkeit gearbeitet. Es wurde sowohl eine feine (Lactose Lactochem®) als auch eine grobe (Pharmatose® DCL 11) Lactose-Qualität verwendet. MCC des Typs Avicel® PH 101 wird häufig in der Direktpelletierung eingesetzt, um die Ausrundung und mechanische Stabilität gebildeter Agglomerate zu verbessern (Vecchio et al. 1994, Vertommen et al. 1997, Kristensen et al. 2000b).

Die mit diesen Lactosemischungen ermittelten Prozessparameter wurden dann auf Wirkstoffmischungen mit Metoprololsuccinat als Modellwirkstoff übertragen. Zunächst wurde Metoprololsuccinat 1:1 mit MCC (Avicel® PH 101) gemischt. Anschließend wurde der Wirkstoffanteil zunächst auf 83 und später auf 93 % erhöht. Um diesen



hohen Wirkstoffanteil zu erreichen, wurde der MCC-Anteil zunächst auf 10 % reduziert und später ganz auf MCC verzichtet.

4.3.2.1. Lactose

Sowohl mit der feinen Lactosequalität (Lactose Lactochem[®], $d_{50} = 28,16 \pm 0,29 \mu\text{m}$) als auch mit der groben Lactosequalität (Pharmatose[®] DCL 11, $d_{50} = 118,05 \pm 3,76 \mu\text{m}$) wurden mit Wasser als Granulierflüssigkeit feste Partikel hergestellt. In Tabelle 4-13 sind Formulierungen für Lactose-Pellets angegeben, die zu Produkten mit guten Formfaktoren und Partikelgrößen im Zielbereich von 355-1000 μm führten.

Tabelle 4-13: Formulierungen mit Lactose

<i>Bestandteil</i>	Lactose Lactochem[®]		Pharmatose[®] DCL 11	
	<i>Anteil an Mischung (%)</i>	<i>Einwaage (kg)</i>	<i>Anteil an Mischung (%)</i>	<i>Einwaage (kg)</i>
Pulvermischung				
Lactose Lactochem [®]	50	3,0		
Pharmatose [®] DCL 11			50	3,0
Avicel [®] PH 101	50	3,0	50	3,0
Granulierlösung				
Wasser	100	3,9	100	6,6

4.3.2.2. Metoprololsuccinat 50 %

Ausgehend von der Lactose-Formulierung wurde die Lactose durch Metoprololsuccinat ersetzt, um Metoprololsuccinat-Pellets mit einem Wirkstoffanteil von 50 % herzustellen. Wasser wurde als Granulierflüssigkeit beibehalten (Tabelle 4-14). Mit dieser Rezeptur konnten feste Partikel mit zufriedenstellenden Formfaktoren hergestellt werden, die in Abschnitt 4.5 näher charakterisiert werden.

**Tabelle 4-14: Formulierung Metoprololsuccinat 50 %**

<i>Bestandteil</i>	<i>Anteil an Mischung (%)</i>	<i>Einwaage (kg)</i>
Pulvermischung		
Metoprololsuccinat	50	3,0
Avicel [®] PH 101	50	3,0
Granulierlösung		
Wasser	100	5,7

4.3.2.3. Metoprololsuccinat 83 %

Zur Herstellung von Pellets mit einem Metoprololsuccinatgehalt von 83 % wurde, von der Formulierung Metoprololsuccinat 50 % ausgehend, der MCC-Anteil auf 10 % reduziert. Diese Pulvermischung war nicht frei fließend und haftete an den Behälterinnenwänden. Um die Fließfähigkeit zu verbessern, wurden der Mischung 3 % Syloid[®] 244 zugesetzt.

Bei der Verwendung von Wasser als Granulierflüssigkeit, zerfielen aufgebaute Granulate wieder zu Pulver. Deshalb wurde der Granulierflüssigkeit ein Bindemittel zugesetzt. Zunächst wurde, wie in den Pulverbeschichtungsversuchen (siehe Abschnitt 4.2.2), Plasdone[®] K 29/32 (PVP, Polyvinylpyrrolidon) in einer Konzentration von 2, 5 bzw. 8 % (m/m) verwendet. Mit den 2 und 5 %igen (m/m) PVP-Lösungen konnte kein festes Granulat hergestellt werden, d. h. aufgebautes Granulat zerfiel beim Trocknen wieder. Bei Verwendung der 8 %igen (m/m) Lösung verkrustete die Rotoroberfläche stark. Da PVP sich somit als Bindemittel nicht eignete, wurde ein anderes Bindemittel gewählt. Cellulosederivate werden neben PVP häufig als Bindemittellösungen eingesetzt (Ritschel & Bauer-Brandl 2002) und Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) wurde auch bereits erfolgreich zur Direktpelletierung in einem Rotorgranulator verwendet (Chukwumezie et al. 2002). In den mit HPMC (Pharmacoat[®] 603) durchgeführten Versuchen rieb sich aufgebautes Granulat bei Verwendung einer 5 %igen (m/m) Lösung kaum ab. Die Anhaftungen auf dem Rotor nahmen ebenfalls ab. Die daraus resultierende Formulierung zur Herstellung eines Granulats mit geeigneten Formfaktoren und einer Partikelgrößenverteilung im Zielbereich von 355-1000 µm ist in Tabelle 4-15 angegeben.

**Tabelle 4-15: Formulierung Metoprololsuccinat 83 %**

<i>Bestandteil</i>	<i>Anteil an Mischung (%)</i>	<i>Einwaage (kg)</i>
Pulvermischung		
Metoprololsuccinat	87,3	5,24
Avicel® PH 101	10,0	0,6
Syloid® 244	2,7	0,16
Granulierlösung		
Pharmacoat® 603	5,0	0,27
Wasser	95,0	5,06

Wurden die zum Granulataufbau geeigneten Prozessbedingungen auch zum Ausrunden der aufgebauten Partikel verwendet, trocknete das Wirkstoffgranulat sofort nach Beenden des Zudosierens der Bindemittellösung und begann abzureiben. Um die zum Ausrunden erforderliche Plastizität aufrecht zu erhalten, wurde deshalb während des Ausrundens zusätzlich Wasser eingesprüht.

4.3.2.4. Metoprololsuccinat 93 %

Zur Herstellung von Pellets mit einem Metoprololsuccinatgehalt von 93 % wurde im Vergleich zur Metoprololsuccinat 83 %-Mischung auf MCC verzichtet. Der Anteil an Syloid® 244, bezogen auf die zur Agglomeration eingesetzte Wirkstoffmenge, und die 5 %ige (m/m) Hydroxypropylmethylcellulose-Lösung wurde beibehalten (siehe Absatz 4.3.2.3). Wie bereits die mit der Metoprololsuccinat 83 %-Mischung hergestellten Partikel rieben auch diese Partikel ab, wenn zum Ausrunden die gleichen Prozessparameter verwendet wurden wie zum Partikelbau und keine Befeuchtung erfolgte. Deshalb wurde auch hier während des Ausrundens Wasser eingesprüht. Zuletzt wurde der Wirkstoff teilweise in Wasser gelöst (5/6 als Pulver vorgelegt, 1/6 gelöst aufgetragen) und die Wirkstofflösung an Stelle des zuvor verwendeten Wassers während des Ausrundens der Wirkstoffgranulate aufgetragen.



In Tabelle 4-16 ist die Formulierung zur Herstellung von Metoprololsuccinat-Pellets mit einem Wirkstoffgehalt von 93 % dargestellt. Es sind sowohl die zur Herstellung des Wirkstoffgranulats verwendete Formulierung als auch die Zusammensetzung der während des Ausrundens aufgetragenen Wirkstofflösung aufgeführt.

Tabelle 4-16: Formulierung Metoprololsuccinat 93 %

<i>Bestandteil</i>	<i>Anteil an Mischung (%)</i>	<i>Einwaage (kg)</i>
Pulvermischung		
Metoprololsuccinat	97,0	5,82
Syloid [®] 244	3,0	0,18
Wirkstofflösung		
Metoprololsuccinat	24,9	1,16
Wasser	75,1	3,50
Granulierlösung		
Pharmacoat [®] 603	5,0	0,30
Wasser	95,0	5,70

4.3.3. Herstellungsprozess

Ziel der Prozessparameterentwicklung war es, durch Einstellen geeigneter Parameter sphärische Granulate mit hoher Wirkstoffbeladung herzustellen. Des Weiteren sollten größere Verluste durch Pulveradhäsion an Oberflächen wie den Behälterinnenwänden, dem Rotor oder den Filtern vermieden werden.

Die Ausrundung gebildeter Granulate sollte dabei durch Einstellung einer spiralkranzförmigen Gutbewegung aufgrund von drei einwirkenden Kräften erfolgen, wie dies auch von Rotorgranulatoren beschrieben ist (Bauer 1979). Eingetragene Zuluft trägt das Gut senkrecht nach oben in Richtung der Filter. Dem entgegen wirkt die Gravitationskraft, aufgrund derer das Gut Richtung Boden absinkt. Durch den rotierenden Boden wird zusätzlich eine zentrifugale Bewegungskomponente eingebracht.



Um eine gute plastische Verformung zu ermöglichen und damit Ausrundung und Verdichtung der Agglomerate zu Pellets zu erzielen, muss im Gut eine ausreichende Feuchte erreicht werden (Kleinebudde & Knop 2007). Die Gutfeuchte wird durch die Prozessluftmenge, -temperatur und -feuchtigkeit beeinflusst. Feuchtigkeitseintrag erfolgt zum einen durch die in der Zuluft enthaltene Feuchte und zum anderen durch die Sprühdose. Um die Zuluftfeuchte möglichst konstant zu halten, wurde die Zuluft vor dem Einleiten in die Anlage über ein Kälteaggregat (TAE Evo 161, M.T.A S.p.A, Tribano, Italien, Temperatur Kälteaggregat: 6 °C) geleitet und so getrocknet. Das Erhöhen der Luftmenge führt ebenfalls zu einer effizienteren Trocknung. Daneben begünstigt eine höhere Luftmenge aber auch den Austrag des Guts, insbesondere des Feinanteils, aus dem Prozessraum in Richtung der Filter. Aus den Filtern kann es dem Prozess kaum wieder zugeführt werden, wodurch der Pulververlust zunimmt und die Ausbeute sinkt. In der Folge eines zu hohen Pulveraustrags wird die Pulvermenge im Prozessbereich um die Düse herum reduziert. Dies begünstigt eine inhomogene Befeuchtung der Pulvermasse. Inhomogene Verteilung der Feuchtigkeit führt zu breiten Partikelgrößenverteilungen und niedrigen Ausbeuten, weil überfeuchtetes Pulver zur Bildung großer Agglomerate neigt und verstärkt an Oberflächen haftet. Von dort kann es nur unzureichend entfernt werden. Trocknen diese Anhaftungen, bilden sich raue Oberflächen, an denen bereits aufgebaute Partikel abreiben. Abrieb führt wiederum zu höherem Feinanteil und damit breiteren Partikelgrößenverteilungen. Dies ist besonders dann von Bedeutung, wenn Materialien verwendet werden, die bei Befeuchtung stark zur Adhäsion neigen. Aus den genannten Gründen wurde die Luftmenge möglichst niedrig eingestellt.

Während eine zu bestimmende Feuchte zur Agglomeration, Verdichtung und Ausrundung erforderlich war, führte eine zu hohe Gutfeuchte, besonders bei hohem Wirkstoffanteil in der Pulvermischung, zu Pulververlust. Feuchtes Pulver haftete verstärkt an Oberflächen und war von dort während des Prozesses nicht mehr zu entfernen. Um nun zum einen die erforderliche Feuchte zu erreichen und zum anderen möglichst wenig Material zu verlieren, wurde bei Verwendung klebriger Materialien diskontinuierlich gearbeitet. Das bedeutet, sobald das Gut eine kritische Feuchte erreichte und dessen Bewegung stockte, wurde das Zudosieren der Granulierflüssigkeit gestoppt. Durch das Anhalten der Granulierflüssigkeit-zudosierung und gegebenenfalls Erhöhen der Luftmenge auf $550 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$ wurde das Gut so lange getrocknet, bis die Partikel sich separierten und sich eine gleichmäßige,



spiralkranzförmige Gutbewegung einstellte. Dann folgte ein erneuter Sprühvorgang. Diese Zyklen wurden so lange wiederholt, bis die gewünschte Partikelgröße (Zielbereich: 355-1000 μm) erreicht wurde. Dann wurde das Zudosieren der Bindemittellösung beendet und das Gut ausgerundet. Der Direktpelletierprozess kann damit, wie auch von Kleinebudde (Kleinebudde & Knop 2007) beschrieben, in die Teilschritte „Befeuchten“, „Ausrunden“ und „Trocknen“ unterteilt werden. Alle Prozessschritte wurden im Direktpelletiereinsatz des VENTILUS® 25 durchgeführt.

4.3.3.1. Lactose

Bei Verwendung der Pharmatose® DCL-Avicel® PH 101-Mischung war eine maximale Gutfeuchte von 36-37 %, gemessen als Trocknungsverlust (TV), geeignet, um die gewünschte Partikelgröße zu erreichen. Zur Bestimmung der Gutfeuchte wurden während des Prozesses Proben gezogen und deren Trocknungsverlust (siehe Absatz 3.1.5) bestimmt. Die maximale Gutfeuchte wurde dann gemessen, wenn das Pulver sich zu einem Granulat zu strukturieren begann. Wurde die feuchte Masse über eine Gutfeuchte von 36-38 % hinaus befeuchtet, bildeten sich gröbere Partikel, wurde diese Feuchte nicht erreicht, blieben die gebildeten Partikel fein.

Die Bewegung der Partikel wurde sowohl von der Drehzahl des Rotors als auch von der Luftmenge und der Gravitation beeinflusst. Um gerade zu Prozessbeginn, wenn das Pulver noch trocken war, Pulveraustrag zu vermeiden, wurde mit einer möglichst geringen Luftmenge gearbeitet. Eine möglichst niedrige Luftmenge hatte zudem den Vorteil, dass eingetragene Feuchtigkeit dem Gut nur langsam entzogen wurde, was im Hinblick auf den Aufbau und die Ausrundung der Partikel vorteilhaft war. Bei einer zu gering gewählten Luftmenge kam es zu Anhaftungen feuchten Pulvers direkt oberhalb des Spaltes zwischen Rotor und Behälterinnenwand, die sich auch bis in den Spalt hineinzogen. Bei einer Spaltbreite von 2 mm war dies bereits bei einer Luftmenge von $400 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$ der Fall.

Um Pulveraustrag in die Filter zu vermeiden, wurde der Differenzdruck in der Anlage möglichst niedrig eingestellt. Ein Anstieg des Pulveraustrags in Richtung der Filter stellte sich auch bei höherer Drehzahl des Rotors ein. Deshalb wurde die Drehzahl zum Befüllen der Anlage niedrig eingestellt (540 rpm) und erst, wenn die Pulvermasse durch das Befeuchten schwerer und langsamer wurde, auf die Prozesseinstellung (1200 rpm) erhöht.



Die Zuluft wurde nur schwach geheizt (30 °C), um die eingetragene Feuchtigkeit im Gut zu halten und so eine gute Ausrundung gebildeter Granulate zu ermöglichen. Die gebildeten Granulate wurden über 40 min ausgerundet. Dabei wurden die Prozessbedingungen aus der Befeuchtungsphase beibehalten. Da MCC die Feuchtigkeit in der agglomerierten Masse hält (Fielden et al. 1992), war eine Befeuchtung der Granulate während der Ausrundungsphase bei den gewählten Prozessbedingungen nicht erforderlich, um die zur Ausrundung benötigte Plastizität aufrechtzuerhalten.

Die Sprühdrate wurde möglichst hoch eingestellt, um die Pulvermasse möglichst schnell zu durchfeuchten und so den Prozess in einer kurzen Zeit durchführen zu können. Bei zu hoher Einstellung der Sprühdrate (z. B. 209 g·min⁻¹) verteilte sich die Granulierflüssigkeit nicht mehr gleichmäßig im Gut. Das äußerte sich darin, dass sich in der Pulvermasse Bereiche sowohl von sehr hoher als auch von sehr niedriger Feuchte bildeten und es zum Anhaften von überfeuchtetem Pulver auf dem Rotor und an den Behälterinnenwänden kam. Von Gu wird diese lokale Überfeuchtung ebenfalls beschrieben (Gu et al. 2006). Bei einer Zulufttemperatur von 30 °C und Luftmenge von 450 m³·h⁻¹ führte bereits eine Sprühdrate von 160 g·min⁻¹ zu einer ungleichmäßigen Feuchtigkeitsverteilung. Es wurde deshalb mit einer Sprühdrate von 126-128 g·min⁻¹ gearbeitet. Auch bei diesen Einstellungen musste diskontinuierlich gearbeitet werden, um Anhaftungen zu vermeiden. Bis zum Erreichen der Zielkorngröße wurde in drei Intervallen gesprüht (3,6 kg, 1,6 kg und 0,8 kg Wasser). Der obere Sprühdruk wurde auf 2,0 bar, der untere auf 1,5 bar und die Stützluft auf 0,7 bar eingestellt.

Zur Trocknung wurde die Drehzahl des Rotors auf 540 rpm reduziert, die Luftmenge auf 700 m³·h⁻¹ erhöht und die Zuluft auf 40 °C geheizt. Die zur Herstellung von Pharmatose[®] DCL 11-Avicel[®] PH 101-Pellets geeigneten Prozessparameter sind für den Befeuchtungs- und den Ausrundungsschritt in Tabelle 4-17 aufgelistet.



Tabelle 4-17: Prozessparameter der Prozessschritte Befeuchten und Ausrunden der Direktpelletierung der Formulierung Pharmatose® DCL 11:Avicel® PH 101, 1:1

Prozessschritt	Parameter	Einstellung
	Sprühdruck (bar)	2,0/1,5/0,7
Befeuchten	Luftmenge (m ³ ·h ⁻¹)	450-550
	Zulufttemperatur (°C)	30
	Rotor (rpm)	1200
	Sprührate (g·min ⁻¹)	126-128
Ausrunden	Luftmenge (m ³ ·h ⁻¹)	550
	Zulufttemperatur (°C)	30
	Rotor (rpm)	1200
	Sprührate (g·min ⁻¹)	0
	Zeit (min)	40

Wie von Holm beschrieben, ist die Größe der gebildeten Partikel von den Feuchtigkeitsbedingungen während des Aufbauvorgangs abhängig (Holm et al. 1996). Dies wurde auch in dem im Folgenden beschriebenen Experiment nachvollzogen. Bei Verwendung der gleichen Pulvermischung (Pharmatose® DCL 11:Avicel® PH 101, 1:1) in gleicher Menge (6 kg) und bei Einstellung der in Tabelle 4-17 aufgeführten Parameter wurden 6,6 bzw. 4,7 kg Wasser als Granulierflüssigkeit eingetragen.

Die Partikelgrößen der erhaltenen Produkte sind in Tabelle 4-18 aufgeführt. Durch das Erhöhen der Menge der Granulierlösung und der damit verbundenen Verlängerung der Befeuchtungsphase bildeten sich größere Partikel. Diese zeigten zugleich etwas bessere Formfaktoren, waren also runder geformt. Die Bildung runderer Partikel kann mit der höheren Plastizität der feuchten Masse und der damit verbundenen besseren Verformbarkeit erklärt werden.



Tabelle 4-18: Partikelgrößen und Formfaktoren von Pharmatose® DCL 11-Pellets hergestellt mit 6,6 bzw. 4,7 kg Wasser

	Pharmatose® DCL 11/ 6,6 kg Wasser		Pharmatose® DCL 11/ 4,7 kg Wasser	
	$\bar{x} \pm s$	\bar{x}^{-1}	$\bar{x} \pm s$	\bar{x}^{-1}
d 10 (mm)	0,307 ± 0,020		0,182 ± 0,002	
d 50 (mm)	0,462 ± 0,027		0,280 ± 0,001	
d 90 (mm)	0,653 ± 0,026		0,385 ± 0,001	
<i>Circularity</i>	0,940 ± 0,003		0,925 ± 0,001	
B:L	0,867 ± 0,001	1,153	0,857 ± 0,001	1,166
b:l	0,859 ± 0,002	1,165	0,847 ± 0,001	1,180

$\bar{x} \pm s$: Messwerte, angegeben als Mittelwert \pm SD aus 3 Messungen, \bar{x}^{-1} : zu \bar{x} reziproker Wert

Die in Tabelle 4-17 dargestellten Prozessparameter konnten ohne Adaptionen zur Herstellung von Lactose Lactochem®-Pellets verwendet werden. Es wurde mit einer Sprühdrate von $120 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$ gearbeitet und die zur Agglomeratbildung erforderliche Wassermenge ermittelt. Die Lactose Lactochem®-Pulvermischung war weniger klebrig und ein intervallweises Sprühen war deshalb nicht erforderlich. Die gesamte Wassermenge wurde hier also ohne Unterbrechung eindosiert. Es war deshalb im Vergleich zum diskontinuierlichen Verfahren mit der Pharmatose® DCL 11-Qualität deutlich weniger Wasser erforderlich, um eine zur Granulat- und Pelletbildung erforderliche Gutfeuchte zu erreichen. Zum Zeitpunkt der höchsten Gutfeuchte wurde bei Verwendung der Lactose Lactochem®-Mischung ein TV von 37,8 %, bei Verwendung der Pharmatose® DCL 11-Mischung ein TV von 37,2 % gemessen. Die maximale Gutfeuchte war damit für beide Lactose-Qualitäten vergleichbar.

Insgesamt waren zur Granulierung von 6,0 kg Pulvermischung bei Verwendung der Lactose Lactochem®-Qualität 3,9 kg Wasser und bei Verwendung der Pharmatose® DCL 11-Qualität 6,6 kg Wasser erforderlich, um Pellets vergleichbarer Größe und Form herzustellen (Tabelle 4-19).



Tabelle 4-19: Partikelgrößen und Formfaktoren von Pharmatose® DCL 11- und Lactose Lactochem®-Pellets mit vergleichbarer Qualität

	Pharmatose® DCL 11/ 6,6 kg Wasser		Lactose Lactochem®/ 3,9 kg Wasser	
	$x \pm s$	x^{-1}	$x \pm s$	x^{-1}
d 10 (mm)	0,358 ± 0,015		0,304 ± 0,036	
d 50 (mm)	0,499 ± 0,017		0,469 ± 0,029	
d 90 (mm)	0,676 ± 0,018		0,686 ± 0,029	
<i>Circularity</i>	0,937 ± 0,002		0,940 ± 0,001	
B:L	0,867 ± 0,002	1,153	0,875 ± 0,002	1,143
b:l	0,859 ± 0,002	1,164	0,867 ± 0,002	1,153

$x \pm s$: Messwerte, angegeben als Mittelwert ± SD aus 3 Messungen, x^{-1} : zu x reziproker Wert

Wurden zur Herstellung von Lactose Lactochem®-Pellets gleiche Wassermengen wie bei Verwendung der Pharmatose® DCL 11-Qualität (6,6 kg auf 6,0 kg Pulvermischung) in identischen Sprühintervallen eingesprüht, bildeten sich größere Pellets (Tabelle 4-20).

Tabelle 4-20: Partikelgrößen und Formfaktoren von Pharmatose® DCL 11- und Lactose Lactochem®-Pellets bei Verwendung identischer Wassermengen

	Pharmatose® DCL 11/ 6,6 kg Wasser		Lactose Lactochem®/ 6,6 kg Wasser	
	$x \pm s$	x^{-1}	$x \pm s$	x^{-1}
d 10 (mm)	0,358 ± 0,015		0,740 ± 0,027	
d 50 (mm)	0,499 ± 0,017		1,019 ± 0,025	
d 90 (mm)	0,676 ± 0,018		1,405 ± 0,041	
<i>Circularity</i>	0,937 ± 0,002		0,961 ± 0,002	
B:L	0,867 ± 0,002	1,153	0,903 ± 0,006	1,107
b:l	0,859 ± 0,002	1,164	0,897 ± 0,002	1,115

$x \pm s$: Messwerte, angegeben als Mittelwert ± SD aus 3 Messungen, x^{-1} : zu x reziproker Wert



Dies stimmt gut mit dem mit der Pharmatose[®] DCL 11-Mischung ermittelten Ergebnis überein. Dabei führte das Eindosieren einer größeren Wassermenge ebenfalls zum Partikelwachstum. Die größeren Lactose Lactochem[®]-Partikel wiesen bessere Formfaktoren auf, was einer besseren Ausrundung entspricht (Tabelle 4-20 im Vergleich zu Tabelle 4-19). Auf den mikroskopischen Aufnahmen der mit 6,6 und 3,9 kg Wasser hergestellten Lactose Lactochem[®]-Partikel (Abbildung 4-10) ist dies ebenfalls zu sehen.

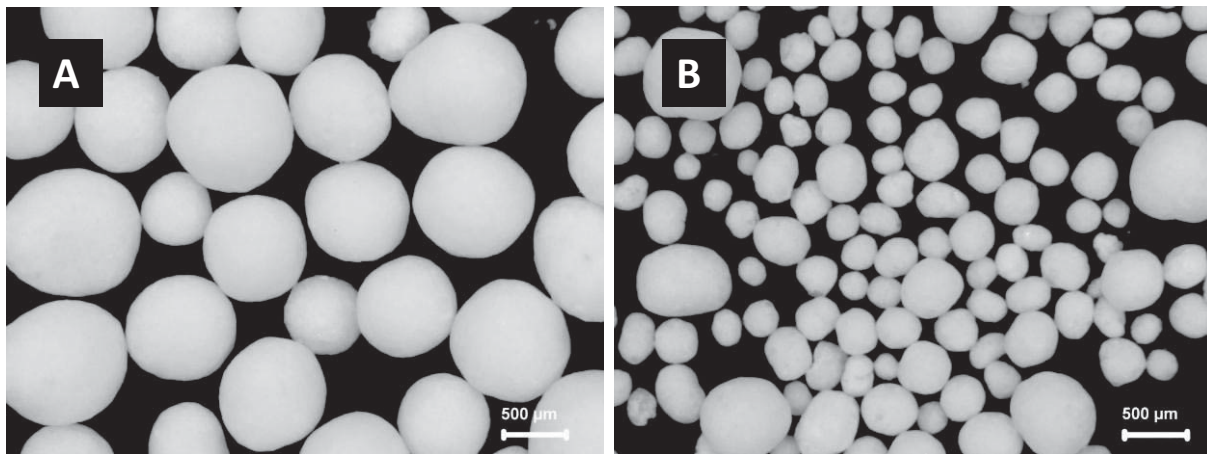


Abbildung 4-10: Lichtmikroskopische Aufnahmen (Leica M 205 C) direkpelletierter Lactose Lactochem[®]-Pellets, hergestellt unter Verwendung unterschiedlicher Wassermengen

A: 6,6 kg Wasser, B: 3,9 kg Wasser

Tabelle 4-21: Partikelgrößen und Formfaktoren von Lactose Lactochem[®]-Pellets, hergestellt mit einer Sprühdrate (S) von 120 g·min⁻¹ und 150 g·min⁻¹

	S = 120 g·min ⁻¹		S = 150 g·min ⁻¹	
	x ± s	x ⁻¹	x ± s	x ⁻¹
d 10 (mm)	0,304 ± 0,036		0,378 ± 0,021	
d 50 (mm)	0,469 ± 0,029		0,608 ± 0,015	
d 90 (mm)	0,686 ± 0,029		0,913 ± 0,044	
<i>Circularity</i>	0,940 ± 0,001		0,947 ± 0,003	
B:L	0,875 ± 0,002	1,143	0,881 ± 0,001	1,135
b:l	0,867 ± 0,002	1,153	0,876 ± 0,004	1,142

x ± s: Messwerte, angegeben als Mittelwert ± SD aus 3 Messungen, x⁻¹: zu x reziproker Wert

Ein Erhöhen der Sprührate von 120 auf 150 g·min⁻¹ und die damit verbundene Beschleunigung der Durchfeuchtung der Pulvermasse führte ebenfalls zu größeren Partikeln (Tabelle 4-21).

Bei Einstellung geeigneter Prozessparameter wurden mit beiden Lactose-Mischungen gute Ausbeuten erreicht (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: Prozesseffizienz der Lactose-Versuche

	Prozesszeit (min)	TV (%)	Ausbeute (%)	Ausbeute TV (%)
Lactose Lactochem [®]	110	4,4	99,2	94,8
Pharmatose [®] DCL 11	200	4,8	100,3	95,6

TV: Trocknungsverlust

Da die Produkte eine höhere Feuchte als die eingesetzten Pulvermischungen aufwiesen, wurde hier zunächst eine scheinbare Ausbeute von über 100 % berechnet. Der Trocknungsverlust wurde deshalb für die Berechnung der Ausbeute berücksichtigt (Ausbeute TV, %). Sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung des Trocknungsverlustes wurden für beide Pulvermischungen vergleichbare Ausbeuten ermittelt. Das intervallweise Sprühen bei Verwendung der Pharmatose[®] DCL 11-Mischung führte zu einer deutlich längeren Prozesszeit.



4.3.3.2. Metoprololsuccinat 50 %

Zur Herstellung von Wirkstoffpellets mit einer Beladung von 50 % wurde die Lactose (siehe Abschnitt 4.3.2.1) gegen Metoprololsuccinat ausgetauscht. Die zur Herstellung von Lactose-Pellets ermittelten Prozessparameter wurden übernommen (Tabelle 4-23).

Tabelle 4-23: Prozessparameter der Formulierung Metoprololsuccinat 50 % im Vergleich zu Pharmatose® DCL 11. Metoprololsuccinat und Pharmatose® DCL 11 wurden jeweils 1:1 mit Avicel® PH 101 gemischt.

Prozessschritt	Parameter	Pharmatose® DCL 11	Metoprololsuccinat
		Einstellung	Einstellung
	Sprühdruk (bar)	2,0/1,5/0,7	2,0/1,5/0,7
Befeuchten	Luftmenge (m ³ ·h ⁻¹)	450-550	450-550
	Zulufttemperatur (°C)	30	30
	Rotor (rpm)	1200	1200
	Sprührate (g·min ⁻¹)	126-128	126-128
Ausrunden	Luftmenge (m ³ ·h ⁻¹)	550	550
	Zulufttemperatur (°C)	30	30
	Rotor (rpm)	1200	1200
	Sprührate (g·min ⁻¹)	0	0
	Zeit (min)	40	40

Da die Metoprololsuccinat-Mischung beim Befeuchten deutlich stärker zum Kleben neigte als die Lactose-Mischungen, wurde, wie bei Verwendung der Pharmatose® DCL 11-Mischung (siehe Abschnitt 4.3.3.1), intervallweise gesprüht. Anhaftungen auf dem Rotor und an den Behälterinnenwänden konnten so reduziert werden. Im Vergleich zur Pharmatose® DCL 11-Mischung wurde die zur Bildung strukturierter Granulate erforderliche Gutfeuchte bereits nach Sprühen einer geringeren Wassermenge erreicht (5,7 statt 6,6 kg). Die maximale gemessene Gutfeuchte betrug dabei 37,5 % und war damit zu den mit den Lactose-Mischungen

ermittelten Gutfeuchten vergleichbar. Trotz der im Kontrast zu den Pharmatose® DCL 11-Pellets geringeren eingesprützten Wassermenge bildeten sich bei vergleichbaren Prozessbedingungen größere Partikel (Tabelle 4-24). Um kleinere Partikel herzustellen, müsste die eingesprühte Wassermenge also noch weiter reduziert werden. Eine Abhängigkeit der erforderlichen Wassermenge von den Materialeigenschaften, insbesondere der Wasserlöslichkeit, wird auch von Holm et al. und Krejcova et al. beschrieben (Holm et al. 1996, Krejcova et al. 2006).

Tabelle 4-24: Partikelgrößen und Formfaktoren von Metoprololsuccinat-Pellets im Vergleich zu Pharmatose® DCL 11-Pellets

	Pharmatose® DCL 11 6,6 kg Wasser		Metoprololsuccinat 50 % 5,7 kg Wasser	
	$x \pm s$	x^{-1}	$x \pm s$	x^{-1}
d 10 (mm)	$0,358 \pm 0,015$		$0,517 \pm 0,046$	
d 50 (mm)	$0,499 \pm 0,017$		$0,995 \pm 0,038$	
d 90 (mm)	$0,676 \pm 0,018$		$1,459 \pm 0,029$	
<i>Circularity</i>	$0,937 \pm 0,002$		$0,952 \pm 0,002$	
B:L	$0,867 \pm 0,002$	1,153	$0,884 \pm 0,002$	1,131
b:l	$0,859 \pm 0,002$	1,164	$0,879 \pm 0,003$	1,137

$x \pm s$: Messwerte, angegeben als Mittelwert \pm SD aus 3 Messungen, x^{-1} : zu x reziproker Wert

Die Metoprololsuccinat-Pellets zeigten gute Formfaktoren (Tabelle 4-24). Dies ist auch auf den mikroskopischen Aufnahmen zu erkennen (Abbildung 4-11).

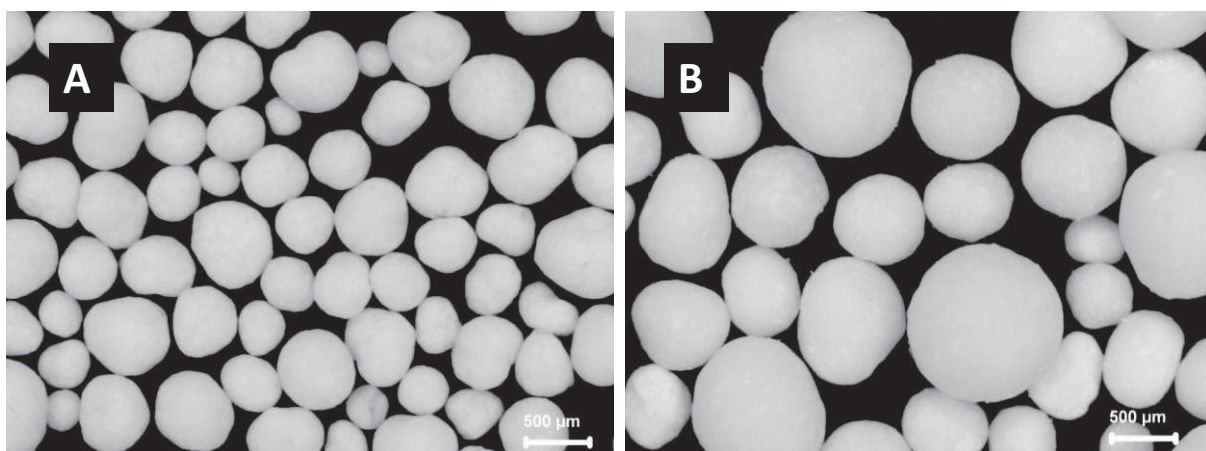


Abbildung 4-11: Lichtmikroskopische Aufnahmen (Leica M 205 C) Pharmatose® DCL 11 und Metoprololsuccinat 50 %

A: Pharmatose® DCL 11, B: Metoprololsuccinat 50 %



4.3.3.3. Metoprololsuccinat 83 %

Der Prozess zur Herstellung von Metoprololsuccinat-Pellets mit einer Wirkstoffbeladung von 83 % wurde ausgehend vom Prozess zur Herstellung von Metoprololsuccinat-Pellets mit einer Wirkstoffbeladung von 50 % (siehe Abschnitt 4.3.3.2) entwickelt. Da zur Erhöhung des Wirkstoffanteils der MCC-Anteil auf 10 % reduziert wurde, war diese Pulvermischung beim Befeuchten deutlich klebriger als die Pulvermischung mit einem MCC-Anteil von 50 %. Damit nahm auch die Tendenz der Mischung zur Adhäsion an Oberflächen zu. Durch Erhöhen der Zulufttemperatur auf 55 °C und Vorwärmen der Apparatur konnte dem entgegengewirkt werden (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-25: Prozessparameter der Formulierungen Metoprololsuccinat 50 % und Metoprololsuccinat 83 %

Prozess	Parameter	Metoprololsuccinat 50 %	Metoprololsuccinat 83 %
		Einstellung	Einstellung
	Sprühdruck (bar)	2,0/1,5/0,7	3,0/2,6/0,7
Sprühen	Luftmenge (m ³ ·h ⁻¹)	450-550	450
	Zulufttemperatur (°C)	30	55
	Rotor (rpm)	540-1200	540
	Sprührate (g·min ⁻¹)	124-127	100-110
Ausrunden	Luftmenge (m ³ ·h ⁻¹)	550	650
	Zulufttemperatur (°C)	30	45
	Rotor (rpm)	1200	1200
	Sprührate (g·min ⁻¹)	0	70-80
	Zeit (min)	40	40

Neben der höheren Zulufttemperatur erwies sich langsames Sprühen (Sprührate: 100-110 g·min⁻¹) im Hinblick auf Anhaftungen, insbesondere auf dem Rotor, ebenfalls als günstig. Getrocknete Pulveranhaftungen auf dem Rotor führten



während des Ausrundens zum Abrieb der aufgebauten Partikel und damit zu einem unerwünscht höheren Feinanteil. Die Bildung großer Agglomerate durch lokale Überfeuchtung konnte durch langsameres Sprühen ebenfalls reduziert werden.

Da bei der Verwendung von Wasser als Granulierflüssigkeit die gebildeten Granulate wieder zerfielen, wurde stattdessen mit einer 5 %igen HPMC-Lösung granuliert. Der Sprühdruck wurde entsprechend angepasst, in diesem Fall leicht erhöht, um die Bindemittellösung fein in der Pulvermischung zu verteilen. Die Pulvermischung Metoprololsuccinat 83 % agglomerierte bereits bei einer Gutfeuchte von 18,2 % zu einem Granulat.

Um den Zerfall gebildeter Granulate während des Ausrundens durch zu schnelles Austrocknen zu vermeiden, wurde die Zulufttemperatur auf 45 °C reduziert. Die Luftmenge wurde auf 650 m³·h⁻¹ erhöht, um das Anhaften feuchten Granulats an der Behälterinnenwand zu verhindern. Die gebildeten Agglomerate trockneten unter diesen Prozessbedingungen schnell und begannen abzureiben. Deshalb und auch zum Erreichen einer für die Ausrundung der Granulate geeigneten Gutfeuchte wurde während des Ausrundens Wasser mit einer Sprührate von 70-80 g·min⁻¹ gesprüht.

4.3.3.4. Metoprololsuccinat 93 %

Mit dem Ziel, einen möglichst hohen Wirkstoffgehalt im Produkt zu erreichen, wurde auf den MCC-Anteil in der Formulierung verzichtet. Die mit der Pulvermischung Metoprololsuccinat 83 % ermittelten Prozessparameter wurden zur Herstellung von Metoprololsuccinat-Pellets mit einem Wirkstoffgehalt von 93 % zunächst übernommen (Tabelle 4-26). Da nun ganz auf MCC verzichtet wurde, begann sich die feuchte Pulvermischung bereits bei einer Gutfeuchte von 15-16 % zu einem Granulat zu strukturieren. Zur Direktpelletierung der Metoprololsuccinat-Mischungen (50, 83 und 93 %) lässt sich also zusammenfassen, dass die zur Strukturierung des Pulvers zu einem Granulat erforderliche Gutfeuchte mit zunehmendem Wirkstoffanteil, bzw. abnehmendem MCC-Anteil, abnimmt. Dies wurde von Krejcova et al. auch für das gut wasserlösliche Diltiazemhydrochlorid beschrieben und damit begründet, dass durch die schnellere Auflösung des Wirkstoffs eine geringere Menge Wasser zur ausreichenden Durchfeuchtung und Verformung der Pulvermasse erforderlich ist (Krejcova et al. 2006). Zudem ist weniger MCC vorhanden, die die Feuchtigkeit inkorporiert (Fielden et al. 1988) und damit dem System in gewisser Weise entzieht.



Tabelle 4-26: Prozessparameterübersicht der Direktpelletierungen der Pulvermischungen Metoprololsuccinat (Meto) 50, 83 und 93 %

		Meto 50 %	Meto 83 %	Meto 93 %
Prozess	Parameter	Einstellung	Einstellung	Einstellung
	Sprühdruck (bar)	2,0/1,5/0,7	3,0/2,6/0,7	3,0/2,6/0,4
Sprühen	Luftmenge (m ³ ·h ⁻¹)	450-550	450	350-450
	Zulufttemperatur (°C)	30	55	55
	Rotor (rpm)	540-1200	540	780
	Sprührate (g·min ⁻¹)	124-127	100-110	100
Ausrunden	Luftmenge (m ³ ·h ⁻¹)	550	650	550
	Zulufttemperatur (°C)	30	45	55
	Rotor (rpm)	1200	1200	1200
	Sprührate (g·min ⁻¹)	0	70-80	70-80
	Zeit (min)	40	40	60-65

Durch Reduzieren der Sprührate in der Befeuchtungsphase auf 80 g·min⁻¹ konnte der Pulververlust in der Anlage weiter gesenkt und damit die Ausbeute erhöht werden (Tabelle 4-27). Dies galt auch, wenn der Trocknungsverlust zur Berechnung der Ausbeute berücksichtigt wurde (Ausbeute TV, %). Die Reduktion der Anhaftungen an den Behälterinnenwänden und auf dem Rotor führte darüber hinaus zu einer Erhöhung des Nutzanteils, also des Anteils an Partikeln im Partikelgrößenbereich 355-1000 µm.

Tabelle 4-27: Prozesseffizienz des Prozesses Metoprololsuccinat 93 % bei einer Sprührate (S) von 100 g·min⁻¹ bzw. 80 g·min⁻¹

	Prozesszeit (min)	TV (%)	Ausbeute (%)	Ausbeute TV (%)	Nutzanteil (%)
S = 100 g·min ⁻¹	160	1,3	89,5	88,5	65,4
S = 80 g·min ⁻¹	180	4,5	99,3	95,1	74,8



Die resultierenden Partikel zeigten jedoch eine breitere Partikelgrößenverteilung und waren etwas weniger sphärisch als diejenigen, die bei den in Tabelle 4-26 aufgeführten Prozessbedingungen hergestellt wurden (Tabelle 4-28). Der Prozess dauerte zudem 20 min länger, da die Granulierflüssigkeit langsamer eindosiert wurde.

Tabelle 4-28: Partikelgrößen und Formfaktoren der Formulierung Metoprololsuccinat 93 % bei einer Sprütrate (S) von 100 g·min⁻¹ bzw. 80 g·min⁻¹

	S = 100 g·min ⁻¹		S = 80 g·min ⁻¹	
	x ± s	x ⁻¹	x ± s	x ⁻¹
d 10 (mm)	0,363 ± 0,006		0,285 ± 0,002	
d 50 (mm)	0,469 ± 0,019		0,463 ± 0,026	
d 90 (mm)	0,681 ± 0,037		0,769 ± 0,050	
<i>Circularity</i>	0,915 ± 0,003		0,900 ± 0,002	
B:L	0,846 ± 0,001	1,182	0,831 ± 0,001	1,204
b:l	0,836 ± 0,001	1,197	0,819 ± 0,001	1,221

x ± s: Messwerte, angegeben als Mittelwert ± SD aus 3 Messungen, x⁻¹: zu x reziproker Wert

Wurde die Zulufttemperatur in der Befeuchtungsphase auf 60° C erhöht, konnte die zur Ausrundung der Partikel erforderliche Feuchtigkeit bereits nicht mehr erreicht werden.

Mit der Pulvermischung Metoprololsuccinat 93 % gebildetes Granulat trocknete unter den in Tabelle 4-26 aufgeführten Prozessbedingungen während des Ausrundens schnell und begann abzureiben. Deshalb wurde, wie bereits bei Verwendung der Metoprololsuccinat 83 %-Mischung (siehe Absatz 4.3.3.3), während des Ausrundens Wasser gesprüht. Mit dem Ziel, die Form der gebildeten Partikel zu verbessern, wurde zuletzt ein Teil des Wirkstoffs in Wasser gelöst und diese Wirkstofflösung an Stelle des Wassers während des Ausrundens gesprüht. Dies hatte aber keinen Einfluss auf die gemessenen Formfaktoren.



4.3.3.5. *In-Line*-Feuchtemessung

Die Pulvermischung mit dem höchsten Wirkstoffanteil reagierte am sensitivsten auf Feuchtigkeit, neigte am stärksten zur Adhäsion an Oberflächen und war im Rahmen der Zielstellung dieser Arbeit von größtem Interesse. Deshalb wird deren *In Line*-Feuchtemessung während des Direktpelletierprozesses im Folgenden beschrieben.

Anhand von 5 Testversuchen wurde eine geeignete Kalibrierfunktion ermittelt. Die dazu verwendeten Messwerte sind in Abbildung 4-12 dargestellt.

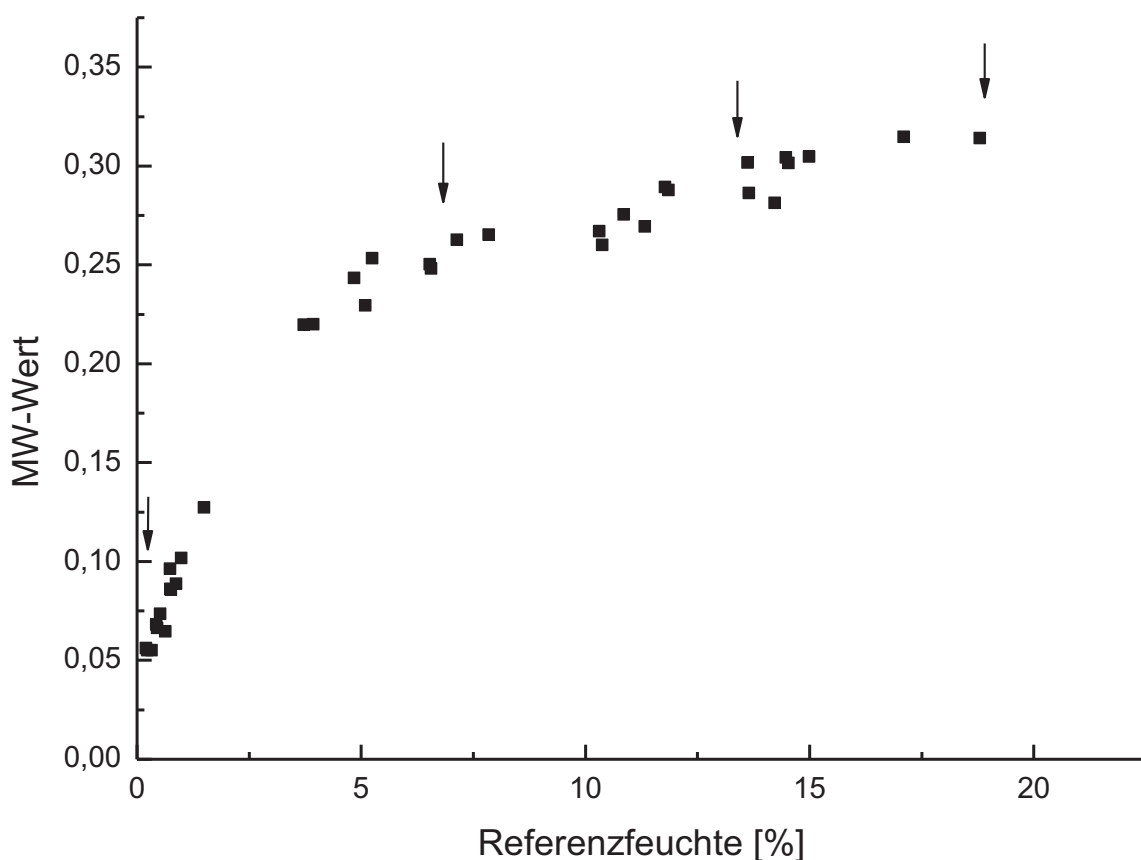


Abbildung 4-12: Feuchtemesswerte des Mikrowellensensors (MW-Wert) und der Referenzmethode (Referenzfeuchte, %)

Die Pfeile markieren die Grenzen der drei Zonen der Kalibrierfunktion.

36 Messwerte bildeten die Basis zur Berechnung der Kalibrierfunktion. Es wurde ein nichtlineares Modell mit drei Zonen und Extremum verwendet. Die Grenzen wurden bei 0,22; 6,79; 13,45 und 18,80 % festgelegt. Für diese Kalibrierfunktion berechnete die Software eine Korrelation von 0,988 und eine Standardabweichung von 0,903 %.

Die Messwerte für die Kalibrierung wurden so gewählt, dass besonders die maximale Gutfeuchte gut zu detektieren war. Die maximale Gutfeuchte wurde zur Steuerung des Endpunktes der Befeuchtungsphase herangezogen, da die Versuche zeigten, dass die maximal bestimmte Gutfeuchte die Größe der gebildeten Partikel beeinflusste.

Kritisch muss an dieser Stelle bemerkt werden, dass die zur Kalibrierung verwendeten Proben von jeweils ca. 3 g relativ klein im Vergleich zur Gutmenge sind. Zudem wurde der Probenzug am Behälterrand durchgeführt. Im Prozess wurde eine möglichst homogene Feuchtigkeitsverteilung im Gut angestrebt. Diese zu erreichen, war aber gerade dann schwierig, wenn das Gut feucht und klebrig wurde und an Oberflächen zu haften begann. Die Referenzmessung wurde nach Möglichkeit parallel zum Herstellungsprozess durchgeführt, dauerte aber zum Teil länger als das Probenzugsintervall. Bis zur Messung wurden die Probengefäße verschlossen, Änderungen der Feuchte während der Lagerung sind aber nicht auszuschließen. Die Referenzfeuchtemessung war somit mit einigen potentiellen Fehlern behaftet. Zudem setzte feuchtes Pulver den Mikrowellensensor während der Messungen zum Teil zu. Da die gemessene Dichte dann ebenfalls anstieg, konnten diese Messungen ermittelt und von der Kalibrierung ausgeschlossen werden. Um die Genauigkeit der Messung zu verbessern, kann die Methode sicherlich noch verbessert werden. Für die Prozesssteuerung waren die Adhäsion des Guts an Oberflächen und die Endpunkterkennung von größerem Interesse als die Genauigkeit der Feuchtemessung. Adhäsion an Oberflächen wurde über die Änderung des Dichtewerts detektiert. Die Kalibrierung wurde dementsprechend so gewählt, dass der Endpunkt der Befeuchtungsphase gut zu detektieren war. Dies ist dann möglich, wenn die MW-Feuchte-Werte den MW-Werten möglichst gut zugeordnet werden können.



In Abbildung 4-13 ist der MW-Wert gegen die mittels Kalibrierfunktion berechnete MW-Feuchte (%) aufgetragen. Im Messbereich ist die Steigung hier ausreichend, um den Anstieg der Gutfeuchte gut detektieren zu können. Der Endpunkt der Befeuchtungsphase ist hier bei einem MW-Wert von 0,32 gut zu erkennen.

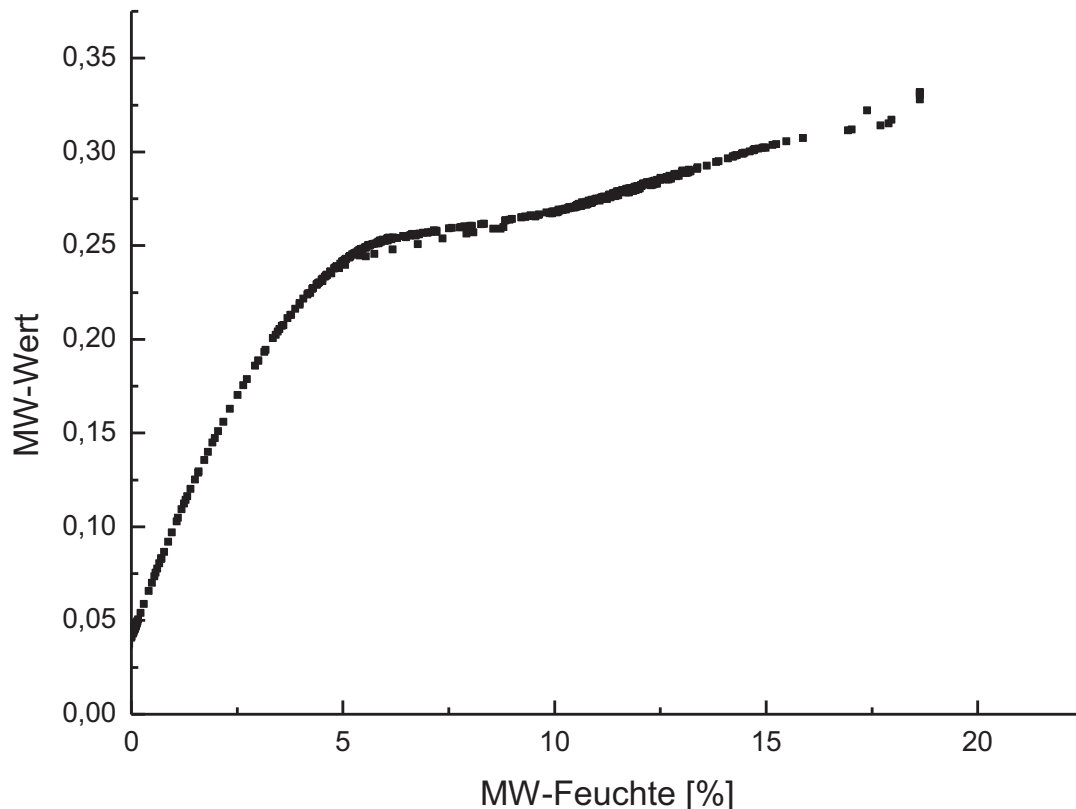


Abbildung 4-13: Darstellung des MW-Werts gegen die berechnete MW-Feuchte (%) für einen Metoprololsuccinat 93 %-Prozess

Die Änderung des Mikrowellenresonanzsignals (MW-Wert) im Prozessverlauf ist für einen Prozess zur Herstellung von Metoprololsuccinat-Pellets mit einer Wirkstoffbeladung von 93 % in Abbildung 4-14 graphisch dargestellt. Das Mikrowellenresonanzsignal wurde als indirekter Parameter zur kontinuierlichen Gutfeuchtebestimmung im Prozess alle 20 Sekunden aufgezeichnet.

Zu Prozessbeginn stieg der MW-Wert schnell an, bis das Pulver an den Behälterinnenwänden und auf dem Sensor zu haften begann. Die Bindemittelzudosierung wurde solange unterbrochen, bis das Pulver sich von den Oberflächen löste und dann erneut gestartet. Die MW-Wert-Kurve weist hier entsprechende Feuchtemaxima und -minima auf. In diesen Zyklen wurde verfahren, bis das Pulver begann, Agglomerate zu bilden. In der MW-Wert-Kurve entspricht dies dem maximal

gemessenen MW-Wert. Dann wurde die Bindemittelzudosierung gestoppt und die gebildeten Granulate ausgerundet. Während des Ausrundens wurden die Partikel durch Besprühen mit einer Wirkstofflösung feucht gehalten. Die Gutfeuchte änderte sich hier also nicht maßgeblich, was in der MW-Wert-Kurve als Plateau zu erkennen ist. Die anschließende Trocknung erfolgte sehr schnell, die MW-Wert-Kurve fällt hier entsprechend steil ab.

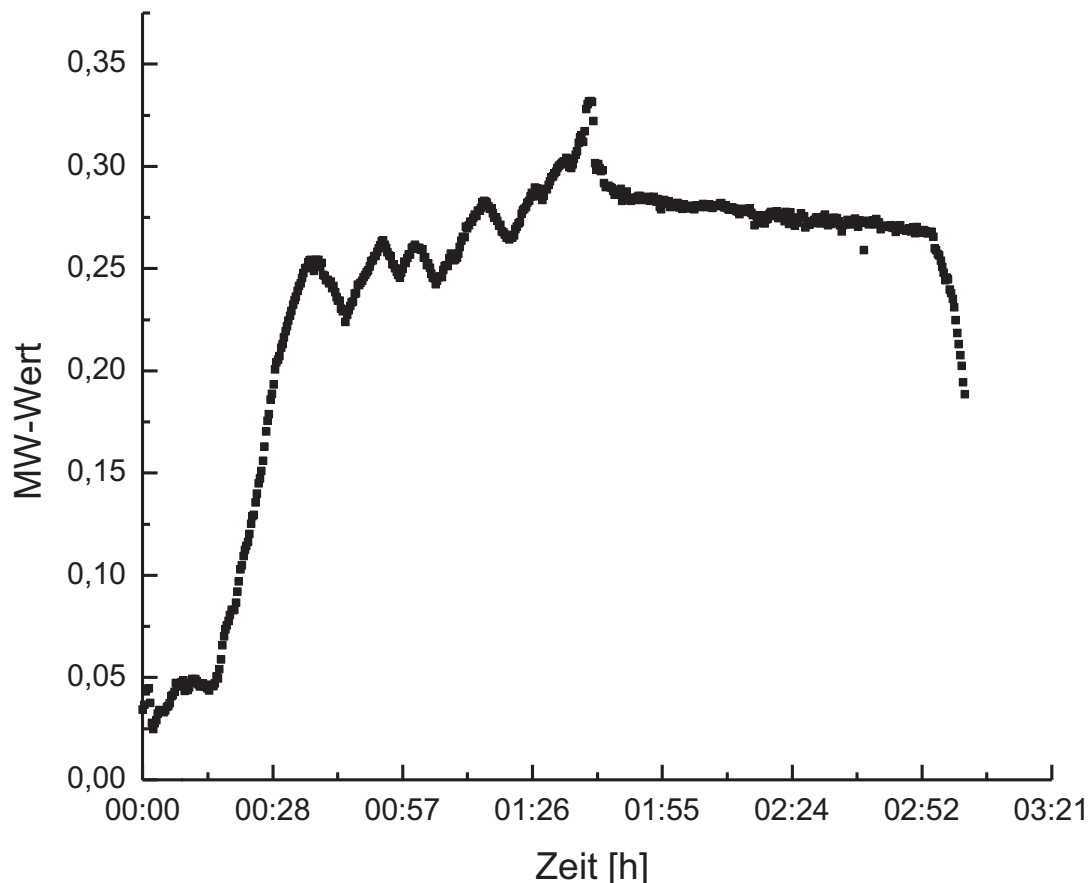


Abbildung 4-14: Änderung des Mikrowellen-Resonanz-Signals im Prozessverlauf für einen Metoprololsuccinat 93 %-Prozess

Die MW-Resonanzmessungen ermöglichten aufgrund der kontinuierlichen Dichtebestimmung eine zeitnahe Detektion von Anhaftungen an der Behälterinnenwand und damit auch auf dem Sensor, da diese zu einem steilen Anstieg der im Resonatorfeld gemessenen Probendichte führten. Dies ermöglichte ein frühzeitiges Eingreifen in den Prozess, wodurch die Prozessführung erleichtert und Verluste durch Anhaftungen an Oberflächen reduziert werden konnten. Die berechnete MW-Feuchte konnte darüber hinaus neben der visuellen Beurteilung zur Endpunktbestimmung der Befeuchtungsphase herangezogen werden.



4.3.3.6. Prozesseffizienz der Direktpelletierung

In Tabelle 4-29 sind die ermittelten Ausbeuten für Lactose-Pellets (Pharmatose[®] DCL 11) und Partikel mit hohem Wirkstoffanteil (Metoprololsuccinat 83 und 93 %) einander gegenübergestellt.

Tabelle 4-29: Prozesseffizienz der Direktpelletierung der Formulierungen Pharmatose[®] DCL 11 vs. Metoprololsuccinat (Meto) 83 und 93 %

	Prozesszeit (min)	TV (%)	Ausbeute (%)	Ausbeute TV (%)	Nutzanteil (%)
Pharmatose [®] DCL 11	200	3,8	94,0	90,4	92,7
Meto 83 %	140	1,9	90,7	89,5	83,1
Meto 93 %	160	1,3	89,5	88,5	65,4

TV: Trocknungsverlust

Die betrachteten Prozesse führten zu Partikeln mit vergleichbaren Partikelgrößenverteilungen (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-30: Partikelgrößen und Formfaktoren der Formulierungen Pharmatose[®] DCL 11 vs. Metoprololsuccinat (Meto) 83 und 93 %

	Pharmatose [®] DCL 11		Meto 83 %		Meto 93 %	
	$x \pm s$	x^{-1}	$x \pm s$	x^{-1}	$x \pm s$	x^{-1}
d 10 (mm)	0,358 ± 0,015		0,367 ± 0,007		0,363 ± 0,006	
d 50 (mm)	0,499 ± 0,017		0,518 ± 0,010		0,469 ± 0,019	
d 90 (mm)	0,676 ± 0,018		0,761 ± 0,016		0,681 ± 0,037	
<i>Circularity</i>	0,937 ± 0,002		0,917 ± 0,001		0,915 ± 0,003	
B:L	0,867 ± 0,002	1,153	0,837 ± 0,002	1,194	0,846 ± 0,001	1,182
b:l	0,859 ± 0,002	1,164	0,826 ± 0,002	1,210	0,836 ± 0,001	1,197

$x \pm s$: Messwerte, angegeben als Mittelwert ± SD aus 3 Messungen, x^{-1} : zu x reziproker Wert

Für den Pharmatose[®] DCL 11-Prozess wurden die höchsten Ausbeuten und auch der höchste Nutzanteil, also Partikel im Größenbereich 355-1000 µm bestimmt

(Tabelle 4-29). Die geringeren Ausbeuten der betrachteten Metoprololsuccinat-Prozesse sind darauf zurückzuführen, dass die Pulvermischungen mit hohem Wirkstoffanteil bei Befeuchtung deutlich stärker klebten als die Lactose-Pulvermischungen. Sie hatten daher eine hohe Hafttendenz an Oberflächen, wie den Behälterinnenwänden oder auf dem Rotor. Solche Anhaftungen führten zu geringeren Nutzanteilen, weil sie rasch aushärteten und sich bereits gebildete Granulatpartikel dann daran abrieben. Dadurch nahm der Feinanteil zu und der Nutzanteil entsprechend ab. Der geringste Nutzanteil wurde dementsprechend für die Partikel mit der höchsten Wirkstoffbeladung bestimmt. Wie bereits beschrieben, konnten sowohl die Ausbeute als auch der Nutzanteil durch entsprechende Anpassung der Prozessparameter erhöht werden. Dies führte aber gleichzeitig zu Partikeln mit etwas schlechteren Formfaktoren.

Die Prozesse zur Herstellung der Partikel mit hoher Wirkstoffbeladung sind in etwas kürzerer Zeit zu realisieren als der betrachtete Prozess zur Herstellung von Pharmatose® DCL 11-Pellets (Tabelle 4-29). Dies ist auf die längere Befeuchtungsphase und die damit verbundene längere Trocknungsphase im Pharmatose® DCL 11-Herstellungsprozess zurückzuführen. Während Wirkstoffpartikel mit hohem Gehalt sofort nach Beendigung der Befeuchtung trockneten, wurde die Feuchtigkeit aus den Pharmatose® DCL 11-Partikeln wegen des hohen Anteils an MCC langsamer freigegeben.

Bei vergleichbarer Partikelgrößenverteilung (Tabelle 4-30) wiesen Pharmatose® DCL 11-Pellets deutlich höhere Schüttdichten auf als Metoprololsuccinat-Partikel (Tabelle 4-31).

Tabelle 4-31: Schüttdichten direkt pelletierter Pellets, n = 3

	Schüttdichte (g·cm⁻³)
Pharmatose® DCL 11	0,754 ± 0,003
Metoprololsuccinat 83 %	0,618 ± 0,001
Metoprololsuccinat 93 %	0,630 ± 0,004

Dahingegen unterschieden sich die Schüttdichten von Metoprololsuccinat-Partikeln mit einer Wirkstoffbeladung von 83 und 93 % kaum. Dies stimmt gut mit den



ermittelten Formfaktoren überein. Während die Pharmatose[®] DCL 11-Pellets deutlich sphärischer waren als die Metoprololsuccinat-Partikel, unterschieden sich diese untereinander kaum. Dies kann damit erklärt werden, dass die Pharmatose[®] DCL 11-Pulvermischungen durch den höheren MCC-Anteil während der Herstellung deutlich höhere Gutfeuchten erreichten und eine größere Plastizität aufwiesen. Dadurch konnten die Partikel zum einen besser ausrunden, zum anderen aber auch stärker komprimiert werden. Die bessere Verdichtung konnte auch durch die höhere Bruchfestigkeit der Pharmatose[®] DCL 11-Pellets bestätigt werden (siehe Abschnitt 4.5.2, Tabelle 4-35).

Für Pellets mit einem Metoprololsuccinatgehalt von 50 % wurde eine Schüttdichte von $0,655 \pm 0,005 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ gemessen. Damit war die Schüttdichte etwas höher als diejenige der Metoprololsuccinat-Partikel mit höherer Beladung. Dies ist damit zu erklären, dass die Metoprololsuccinat 50 %-Partikel härter waren (siehe Abschnitt 4.5.2, Tabelle 4-35), bessere Formfaktoren aufwiesen (z. B. Meto 50 %: L:B = 1,131; Meto 83 %: L:B = 1,194) und größer waren als die Metoprololsuccinat-Partikel mit höherer Beladung (z. B. Meto 50 %: $d_{50}(\text{mm}) = 0,995 \pm 0,038$; Meto 83 %: $d_{50}(\text{mm}) = 0,518 \pm 0,010$). Lactose Lactochem[®]-Pellets wiesen mit Pharmatose[®] DCL 11-Pellets vergleichbare Schüttdichten auf.

Zusammengefasst bedeutet das, dass die bessere plastische Verformbarkeit der Lactose-Mischungen im Vergleich zu den Metoprololsuccinat-Mischungen während der Partikelherstellung zu runderen, dichteren und härteren Partikeln führte.

4.3.4. Fazit

Es konnten geeignete Prozessparameter zur Direktpelletierung zweier Mischungen aus Lactosen unterschiedlicher Qualität und mikrokristalliner Cellulose (MCC) gefunden werden. Beide Lactose-Qualitäten konnten unter Verwendung der gleichen Prozessparameter direkt pelletiert werden. Lediglich der eingesetzte Wasseranteil wurde adaptiert, um Produkte vergleichbarer Größe herzustellen.

Die mit den Lactose-Mischungen ermittelten Formulierungen und Prozessparameter wurden anschließend auf Metoprololsuccinat als Modellwirkstoff übertragen. Für die Pulvermischung Metoprololsuccinat 50 % konnten die mit den Lactose-Mischungen



ermittelten Prozessparameter übernommen werden. Erst bei Wirkstoffanteilen von 83 % bzw. 93 % war eine Anpassung der Prozessparameter erforderlich.

Mit zunehmendem Wirkstoff- und abnehmendem MCC-Anteil wurden die Fließeigenschaften der Pulvermischung schlechter. Eine geeignete Verbesserung der Fließeigenschaften war für die Pulvermischungen der Formulierungen Metoprololsuccinat 83 und 93 % mit einem Syloid[®]-Anteil von 3 % in der Pulvermischung zu erreichen. Mit abnehmendem MCC-Anteil verloren die gebildeten Agglomerate an Stabilität, weshalb bei höherem Wirkstoffanteil (Formulierung Metoprololsuccinat 83 und 93 %) ein Bindemittel zugesetzt werden musste. Darüber hinaus nahm die zur Strukturierung des Pulvers zu einem Granulat erforderliche Gutfeuchte mit zunehmendem Wirkstoffanteil ab.

Die Neigung der feuchten Pulvermischung zur Adhäsion an den Behälterinnenwänden und auf dem Rotor nahm mit zunehmendem Wirkstoffanteil in der Pulvermischung zu. Langsameres Befeuchten der Pulvermischung durch Erhöhen der Zuluft-Temperatur und Reduktion der Sprühdrate führte zu einer deutlichen Reduktion der Anhaftungen von feuchtem Pulver an den Behälterinnenwänden und auf dem Rotor und damit zu besseren Ausbeuten und höheren Nutzanteilen. Die mit den Lactose-Mischungen erzielten Nutzanteile konnten mit den Mischungen mit hohem Wirkstoffanteil (83 und 93 %) nicht erreicht werden. Durch Adaption der Formulierung und der Prozessparameter an die sich durch Erhöhung des Wirkstoffanteils ändernden physikochemischen Eigenschaften der Pulvermischungen konnten jedoch Partikel mit zu Lactose-Partikeln vergleichbaren Partikelgrößenverteilungen hergestellt werden.

Partikel mit hohem Wirkstoffanteil von 83 bzw. 93 % zeigten bei ähnlicher Partikelgrößenverteilung auch vergleichbare Formfaktoren. Lactosepellets wiesen im Vergleich zu Partikeln mit diesem hohen Wirkstoffgehalt bessere Formfaktoren auf, was auch auf den höheren Anteil an MCC und die daraus resultierende bessere Plastizität der feuchten Pulvermischung zurückzuführen ist. Größere Partikel gleicher Formulierung waren tendenziell sphärischer als kleinere, was auf den höheren Feuchtegehalt und die daraus folgende bessere Plastizität der feuchten Pulvermasse während der Ausrundung zurückzuführen ist.



4.4. Gegenüberstellung der Verfahren Pulverbeschichtung und Direktpelletierung

Die Herstellung von Metoprololsuccinat-Partikeln mit einem Wirkstoff-Anteil von 83 % konnte sowohl mittels Direktpelletierung (DP) als auch mittels Pulverbeschichtung (PL) realisiert werden. Während dieser Wirkstoff-Anteil bei Direktpelletierung des Wirkstoffs bereits in einem Prozessschritt erreicht wurde, musste die Charge zweimal geteilt werden, um Pellets gleichen Wirkstoff-Anteils durch Pulverbeschichtung neutraler Starterpellets herzustellen. Der Pulverbeschichtungsprozess dauerte aufgrund der erforderlichen Chargenteilung 445 min, während Partikel mit vergleichbarem Wirkstoffgehalt mittels Direktpelletierung in 140 min herzustellen waren. Auch wenn die im Direktpelletierprozess hergestellte Produktmenge etwas geringer war (6,3 vs. 7,7 kg), ist dies doch eine beträchtliche Zeitersparnis. Eine Erhöhung der Füllmenge ist zudem denkbar, da bisher mit der Mindestfüllmenge gearbeitet wurde. Aufgrund der Prozessführung ist dadurch keine maßgebliche Verlängerung der Prozesszeit zu erwarten.

Die Sprühdichte war in beiden Prozessen durch die Klebrigkeit der Pulvermischung und Homogenität der Feuchtigkeitsverteilung begrenzt. Die maximale Sprühdichte wurde zudem im Pulverbeschichtungsprozess durch die Agglomerationsneigung der zu beschichtenden Partikel, die Fließeigenschaften der Pulvermischung und die Pulverfördergeschwindigkeit begrenzt. Eine gleichmäßige Verteilung des Sprühmediums war im Direktpelletierprozess von Bedeutung, um die Bildung von großen Agglomeraten und das Anhaften feuchten Pulvers auf dem Rotor und an den Behälterinnenwänden zu vermeiden.

Die Partikelgrößenverteilung durch Pulverbeschichtung hergestellter Partikel war deutlich enger als die durch Direktpelletierung hergestellter (Tabelle 4-32). Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass zur Pulverbeschichtung verwendete Starterpellets bereits eine enge Partikelgrößenverteilung aufwies, während die Partikel im Direktpelletierverfahren direkt aus dem feinen Wirkstoffpulver hergestellt wurden.



Tabelle 4-32: Partikelgrößen und Formfaktoren direkt pelletierter (DP) und durch Pulverbeschichtung (PL) hergestellter Metoprololsuccinat 83 %-Pellets

	Metoprololsuccinat 83 %-DP		Metoprololsuccinat 83 %-PL	
	$x \pm s$	x^{-1}	$x \pm s$	x^{-1}
d 10 (mm)	$0,367 \pm 0,007$		$0,637 \pm 0,005$	
d 50 (mm]	$0,518 \pm 0,010$		$0,711 \pm 0,003$	
d 90 (mm)	$0,761 \pm 0,016$		$0,816 \pm 0,006$	
<i>Circularity</i>	$0,917 \pm 0,001$		$0,943 \pm 0,002$	
B:L	$0,837 \pm 0,002$	1,194	$0,912 \pm 0,000$	1,096
b:l	$0,826 \pm 0,002$	1,210	$1,096 \pm 0,000$	0,912

$x \pm s$: Messwerte, angegeben als Mittelwert \pm SD aus 3 Messungen

x^{-1} : zu x reziproker Wert

Zudem wiesen pulverbeschichtete Partikel deutlich bessere Formfaktoren auf. Dies kann ebenfalls darauf zurückgeführt werden, dass hier bereits geformte Partikel vorgelegt wurden. Diese geformten Partikel wurden gleichmäßig mit feinem Pulver umhüllt und so ausgerundet, während im Direktpelletierprozess zunächst Pulverpartikel agglomeriert und die gebildeten Granulate anschließend ausgerundet wurden. Dabei lagerten sich auch bereits agglomerierte Partikel zusammen und bildeten größere Partikel, die dann trotz Befeuchtung während der Ausrundungsphase mangels Plastizität kaum sphäronisiert werden konnten.



4.5. Pelleteigenschaften

4.5.1. Partikelgröße und Form

Bei der Herstellung der Metoprololsuccinat-Pellets (Meto NP) und der Paracetamol-Pellets (PCM NP) mit neutralen Startern wurden gleiche Pulvermengen pro Teilprozess (1; 1.1; 1.1.1) aufgetragen. Die Startfüllmengen im Teilprozess 1.1 und 1.1.1 unterschieden sich aufgrund der unterschiedlichen Schüttdichten der Produkte des Teilprozesses 1.0 und 1.1 (siehe Abschnitt 4.2.2.1, Tabelle 4-4). Zudem wurde im Metoprololsuccinat-Prozess weniger Bindemittel verwendet (siehe Abschnitt 4.2.2.2, Tabelle 4-6). Dennoch ist anhand der Partikelgrößenverteilungen (Durchgangssummenquantilen d_{10} , d_{50} und d_{90}) ein gleichmäßiges Wachstum der Metoprololsuccinat- und Paracetamol-Pellets pro Teilprozess festzustellen (Tabelle 4-33).

Tabelle 4-33: Partikelgrößen pulverbeschichteter Pellets, n = 3

	d 10 (mm)	d 50 (mm)	d 90 (mm)
NP 250-315 μm	0,241 \pm 0,001	0,283 \pm 0,001	0,323 \pm 0,001
Meto NP 1	0,342 \pm 0,002	0,402 \pm 0,002	0,486 \pm 0,008
Meto NP 1.1	0,499 \pm 0,000	0,562 \pm 0,000	0,643 \pm 0,001
Meto NP 1.1.1	0,637 \pm 0,005	0,711 \pm 0,003	0,816 \pm 0,006
NP 250-315 μm	0,249 \pm 0,000	0,292 \pm 0,000	0,336 \pm 0,001
PCM NP 1	0,339 \pm 0,000	0,388 \pm 0,000	0,438 \pm 0,000
PCM NP 1.1	0,495 \pm 0,002	0,557 \pm 0,002	0,624 \pm 0,002
PCM NP 1.1.1	0,631 \pm 0,001	0,707 \pm 0,001	0,790 \pm 0,002
PCM 177-400 μm	0,206 \pm 0,004	0,312 \pm 0,008	0,434 \pm 0,006
PCM PCM 1	0,230 \pm 0,014	0,469 \pm 0,020	0,749 \pm 0,026



Durch die Pulverbeschichtung erfolgte neben dem Größenwachstum eine Ausrundung des Startermaterials (Tabelle 4-34). Dies war sowohl bei Verwendung neutraler Starter Neutralpellets 250-315 μm (NP 250-315 μm) als auch bei Verwendung von Paracetamolkristallen (PCM 177-400 μm) als Starter festzustellen.

Tendenziell waren mit Metoprololsuccinat hergestellte Pellets etwas runder. Dies ist mit der besseren Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs und einem Ausrunden der Pellets durch Lösen und erneutes Auskristallisieren des Wirkstoffs zu erklären. Die Differenzen der Formfaktoren waren allerdings sehr gering.

Tabelle 4-34: Formfaktoren pulverbeschichteter Pellets, n = 3

	<i>Circularity</i>	B:L	L:B	b:l	l:b
NP 250-315 μm	0,933 \pm 0,001	0,855 \pm 0,001	1,170	0,847 \pm 0,001	1,181
Meto NP 1	0,922 \pm 0,002	0,863 \pm 0,003	1,158	0,853 \pm 0,003	1,172
Meto NP 1.1	0,945 \pm 0,002	0,906 \pm 0,001	1,104	0,899 \pm 0,002	1,112
Meto NP 1.1.1	0,943 \pm 0,002	0,912 \pm 0,000	1,096	1,096 \pm 0,000	0,912
NP 250-315 μm	0,912 \pm 0,001	0,823 \pm 0,001	1,215	0,813 \pm 0,001	1,230
PCM NP 1	0,933 \pm 0,001	0,867 \pm 0,001	1,154	0,859 \pm 0,001	1,164
PCM NP 1.1	0,928 \pm 0,003	0,897 \pm 0,001	1,114	0,890 \pm 0,000	1,124
PCM NP 1.1.1	0,915 \pm 0,003	0,906 \pm 0,003	1,104	0,899 \pm 0,003	1,113
PCM 177-400 μm	0,799 \pm 0,002	0,738 \pm 0,001	1,356	0,717 \pm 0,001	1,394
PCM PCM 1	0,822 \pm 0,001	0,797 \pm 0,003	1,255	0,777 \pm 0,002	1,287

Im Vergleich zu dem Referenzwert für den Formfaktor *Circularity* ($> 0,92$) zeigten die mit Metoprololsuccinat und Paracetamol beschichteten Neutralpellets gute Werte. Auch nach den beschriebenen Referenzwerten zur Beurteilung der Partikelform anhand der *Aspect Ratio* ($\leq 1,1$) (hier L:B-Verhältnis, siehe Abschnitt 3.3.2) ist die Form der beschichteten Neutralpellets insgesamt als zufriedenstellend sphärisch zu beurteilen. Dahingegen wurden die als Starter verwendeten Paracetamolkristalle durch die Beschichtung zwar abgerundet, die beschichteten Kristalle erfüllten jedoch



nicht die in Abschnitt 3.3.2 genannten Kriterien zur Bezeichnung als sphärische Partikel. Im Vergleich zur Beschichtung der Neutralpellets wurde deutlich weniger Pulver aufgetragen und die Paracetamolkristalle selbst waren deutlich weniger rund als die Neutralpellets. Durch weiteres Beschichten mit Pulver könnte hier deshalb wahrscheinlich eine noch bessere Ausrundung erreicht werden.

Pulverbeschichtete Partikel wiesen bereits bei geringer Größe (Meto NP 1) bessere Formfaktoren auf als direkt pelletierte Partikel mit einer Wirkstoffbeladung von 83 % (Tabelle 4-34 vs. Tabelle 4-32, Abschnitt 4.4). Pulverbeschichtete Partikel vergleichbarer Wirkstoffbeladung (Meto NP 1.1.1) wiesen deutlich bessere Formfaktoren auf. Durch Vorlegen eines geformten Partikels und Beschichtung desselben konnten also bei vergleichbarem Wirkstoffanteil Partikel mit besseren Formfaktoren hergestellt werden als durch Direktpelletierung der Metoprololsuccinat-Pulvermischungen.

In den durchgeführten Versuchen wurde ein Rotor mit glatter Oberfläche verwendet. Eine bessere Ausrundung könnte durch Verwendung eines Rotors mit strukturierter Oberfläche erreicht werden. Dies wird z. B. von Pisek beschrieben (Pisek et al. 2000). Es wird aber gleichzeitig darauf hingewiesen, dass eine erfolgreiche Pelletbildung stark von geeigneten physikochemischen Eigenschaften der verwendeten Wirkstoffe und der Formulierung abhängt. Eine Strukturierung der Oberfläche des Rotors kann bezüglich prozessbedingter Verluste auch nachteilig sein, da feuchtes Pulver in der Textur verkleben kann.

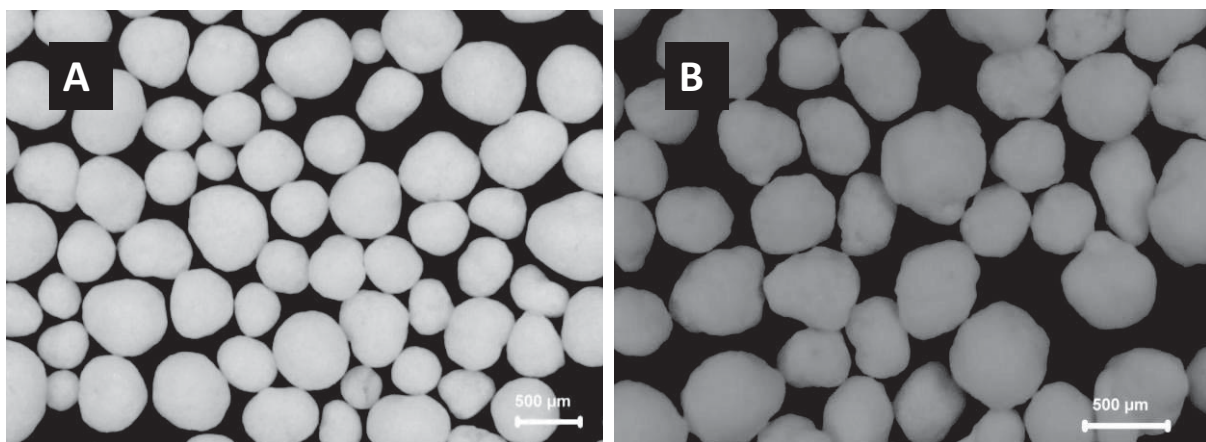


Abbildung 4-15: Lichtmikroskopische Aufnahmen (Leica M 205 C) der mittels Direktpelletierung hergestellten Partikel

A: Pharmatose[®] DCL 11, B: Metoprololsuccinat 93 %

Die Lactose-MCC-Mischungen ließen sich deutlich besser direkt pelletieren als die Metoprololsuccinat-Mischungen und die gebildeten Partikel wiesen deutlich bessere Formfaktoren auf (Abbildung 4-15, siehe auch Tabelle 4-30, Abschnitt 4.3.3.6). Die Formfaktoren pulverbeschichteter Partikel vergleichbarer Größe wurden ebenfalls kaum erreicht (Tabelle 4-34 vs. Tabelle 4-21, Abschnitt 4.3.3.1).

In Abbildung 4-16 sind mikroskopische Aufnahmen der durch Pulverbeschichtung hergestellten Metoprololsuccinat- und Paracetamol-Pellets einander gegenübergestellt. Auf den Bildern ist zu erkennen, dass sowohl Metoprololsuccinat- als auch Paracetamol-Pellets eine sphärische Form aufwiesen. Zudem sind die abgebildeten Metoprololsuccinat- und Paracetamolpellets vergleichbar groß und zeigen eine enge Partikelgrößenverteilung. Die Bilder bestätigen somit die Ergebnisse der Partikelgrößen- und Formfaktorbestimmung (Tabelle 4-33 und Tabelle 4-34).

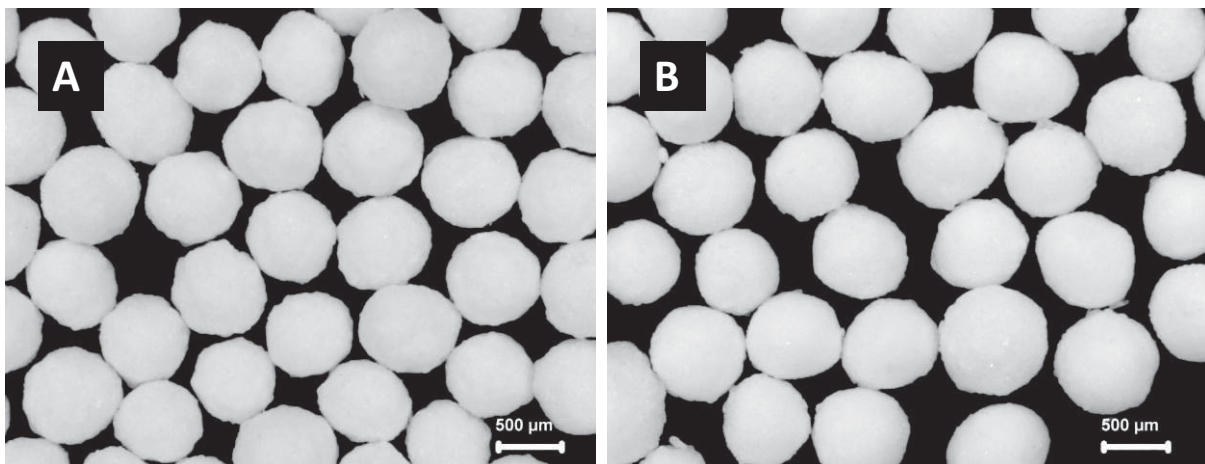


Abbildung 4-16: Lichtmikroskopische Aufnahmen (Leica M 205 C) der mittels Pulverbeschichtung hergestellten Wirkstoff-Pellets

A: Metoprololsuccinat 83 %, B: Paracetamol 70 %

Metoprololsuccinat- und Paracetamolpellets unterschieden sich auch bezüglich der Oberflächenstruktur nicht. Die lichtmikroskopischen Aufnahmen lassen bereits erahnen, dass die Oberfläche der Pellets rau ist. Besser ist die Oberflächenrauigkeit auf der SEM-Aufnahme des Pelletquerschnitts eines Metoprololsuccinat-Pellets zu erkennen (Abbildung 4-17). Hier sind auch der dichte Neutralpelletkern und die poröse Wirkstoffschicht gut zu differenzieren.

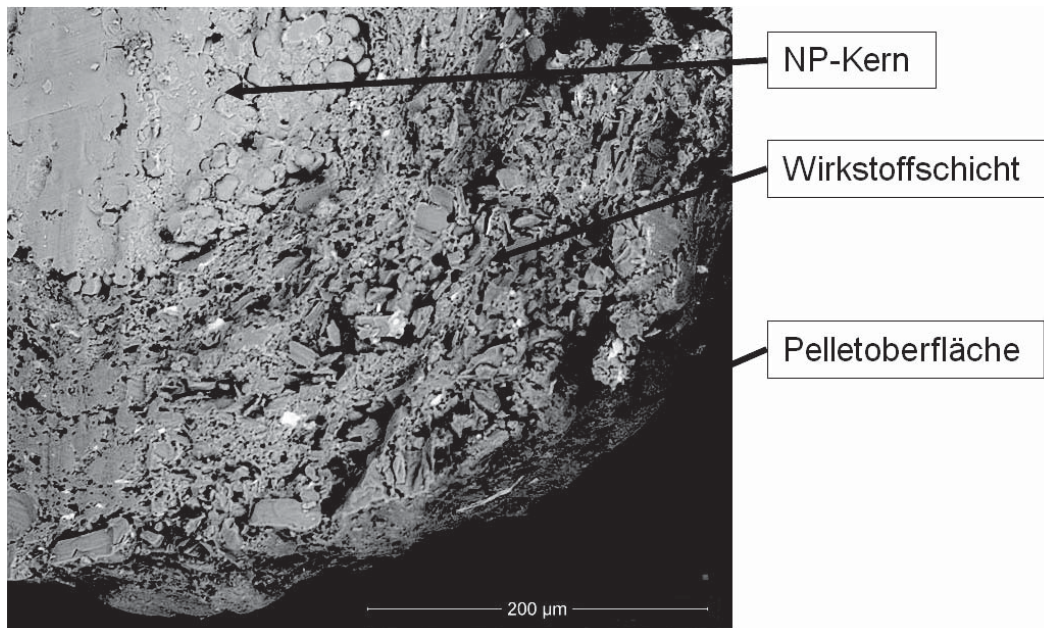


Abbildung 4-17: SEM-Aufnahme (Quanta 250 FEG) eines Pelletquerschnitts eines mittels Pulverbeschichtung hergestellten Metoprololsuccinat-Pellets

Messeinstellungen: HV: 10,00 kV, spot: 3.0, pressure: 81 Pa, det: vCD

Im Gegensatz zu diesen heterogenen Pellets wurden durch Direktpelletierung des Wirkstoffs homogene Pellets hergestellt (Abbildung 4-18).

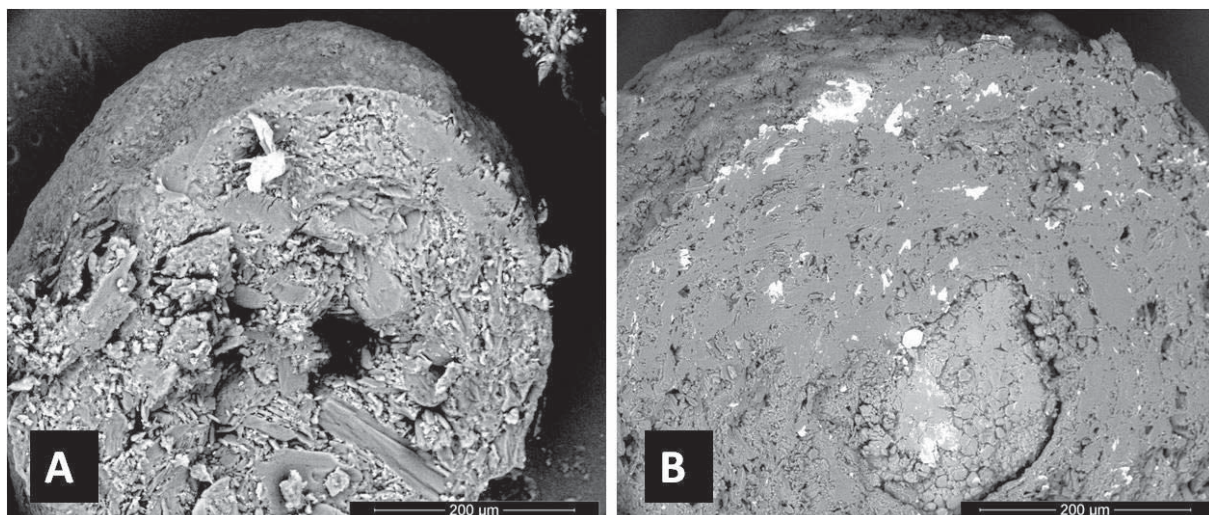


Abbildung 4-18: SEM-Aufnahmen (Quanta 250 FEG) von Pelletquerschnitten von Metoprololsuccinat-Pellets

Messeinstellungen: HV: 20,00 kV (A), 10,00 kV (B), spot: 3.0, pressure: 110 Pa, det: vCD
A: DP Metoprololsuccinat 93 %, B: PL Metoprololsuccinat 83 %

Der Vergleich der Pelletquerschnitte zeigt zusätzlich Strukturunterschiede der Wirkstoffpellets. Besonders die weißen Talkumteilchen und auch die Anordnung der schwarz dargestellten Poren weisen auf den schichtartigen Aufbau der



pulverbeschichteten Pellets hin. Dies ist auch auf den Schnittbildern überzogener Metoprololsuccinat- und Paracetamol-Pellets (siehe Abbildung 4-22, Abschnitt 4.5.6) gut zu erkennen. Dagegen ist die Struktur der direkt pelletierten Pellets ungeordnet. Auch die Poren sind unregelmäßig verteilt und deutlich größer. Die Oberfläche der direkt pelletierten Pellets ist glatter, die Unebenheiten der Oberfläche pulverbeschichteter Partikel sind nicht zu erkennen.

4.5.2. Bruchfestigkeit

Die gemessene Bruchfestigkeit (σ , Tabelle 4-35) der mittels Pulverbeschichtung (PL) hergestellten Metoprololsuccinat-Pellets war bei einem Wirkstoffanteil von 83 % zu der Bruchfestigkeit der direkt pelletierten Pellets (DP) analoger Wirkstoffbeladung vergleichbar. Auf das Herstellungsverfahren zurückzuführende Differenzen waren also nicht festzustellen. Diese Messdaten stimmen gut mit der Beschreibung von Vertommen et al. überein, die aufgrund ihrer Versuchsergebnisse dem Rotorgranulator im Vergleich zum Intensivmischer relativ geringe verdichtende Kräfte zuschreibt (Vertommen et al. 1998).

Tabelle 4-35: Bruchfestigkeit der Wirkstoffpellets, n = 50

	Verfahren	σ (MPa)	d_{\min} (mm)	d_{\max} (mm)
Meto_NP_83 %	PL	2,02 ± 0,33	0,542	0,772
PCM_NP_70 %	PL	2,56 ± 0,60	0,560	0,817
PCM_PCM_83 %	PL	3,64 ± 1,34	0,405	0,877
Meto_93 %	DP	2,29 ± 0,70	0,360	1,030
Meto_93 %	DP	2,35 ± 0,80	0,232	1,015
Meto_83 %	DP	1,97 ± 0,91	0,275	1,047
Meto_50 %	DP	3,87 ± 1,16	0,360	1,292
Lactose	DP	5,41 ± 1,82	0,367	0,797
Lactose	DP	4,89 ± 1,28	0,425	0,840

Mit Paracetamol pulverbeschichtete Pellets waren bei Verwendung gleicher Starterkerne etwas härter als mit Metoprololsuccinat beschichtete. Bei Verwendung von



Paracetamolkristallen als Starter wurden die Pellets noch etwas härter als bei Verwendung neutraler Starterkerne. Dies entsprach dem steigenden Bindemittelanteil in der Formulierung. Zudem war die poröse Wirkstoffschicht der beschichteten Paracetamolkristalle dünner als diejenige der beschichteten Neutralpellets.

Bei den mittels Direktpelletierung hergestellten Pellets nahm die Bruchfestigkeit mit zunehmendem MCC-Anteil zu. Die Lactosepellets waren am härtesten. Dies ist neben dem Einfluss der Materialeigenschaften damit zu erklären, dass diese Pulvermassen den höchsten MCC-Anteil enthielten. Während der Herstellung wurden sie am feuchtesten und waren am besten verformbar, wodurch sie auch am besten verdichtet werden konnten. Die Ergebnisse stimmen gut mit den von Robinson und Hollenbeck beschriebenen überein. Auch er erhielt bei der Direktpelletierung mit höherem MCC-Anteil härtere Pellets (Robinson & Hollenbeck 1991).

Eine Erhöhung des Wirkstoffanteils direkt pelletierter Partikel von 83 auf 93 % führte ebenfalls zu härteren Produkten. Dies hängt möglicherweise mit der guten Wasserlöslichkeit und Lösungs- und Rekristallisationseffekten des Wirkstoffs zusammen. Diese Effekte sind umso mehr von Bedeutung, je höher der Anteil des Wirkstoffs, also der löslichen Substanz, im Produkt ist. Ähnliche Ergebnisse sind auch bei Häring et al., bezogen auf einen zunehmenden Anteil an gut löslicher Lactose in Mischungen mit schlechter löslichem Theophyllin, zu finden. Je höher der Anteil an der gut löslichen Lactose war, desto härter waren die Pellets (Häring et al. 2008).

Für kleinere Pellets wurden jeweils etwas höhere Bruchfestigkeiten gemessen als für größere Partikel. Dies traf für alle Chargen unabhängig von der Formulierung und dem Herstellungsverfahren zu. Aufgrund der breiteren Partikelgrößenverteilung (DP: Siebfraktion 355-1000 μm , PL: < 1000 μm) war die Standardabweichung der Messwerte der direkt pelletierten Partikel deutlich größer.

Für eine Weiterverarbeitung wie z. B. ein funktionelles Coating sind Partikel mit einer Bruchfestigkeit von 1 MPa im Allgemeinen geeignet (Kranz et al. 2009). Demnach können alle hergestellten Partikel zur Weiterverarbeitung verwendet werden.



4.5.3. Gehalt

Durch Pulverbeschichtung (PL) von Neutralpellets mit Metoprololsuccinat wurden Pellets mit einem Wirkstoffanteil von 81-83 % hergestellt. Durch Anwendung des gleichen Verfahrens konnte bei Verwendung einer Paracetamol-Pulvermischung lediglich ein Wirkstoffanteil von 70 % im Produkt erreicht werden, da zur Herstellung ein deutlich höherer Anteil an Fließ- und Bindemittel erforderlich war. Wurden Paracetamolkristalle statt Neutralpellets eingesetzt, konnte der Wirkstoffanteil im Produkt auf 83 % erhöht werden, ohne dass eine Chargenteilung während des Prozesses notwendig war.

Mittels Direktpelletierung (DP) von Metoprololsuccinat wurde ebenfalls ein Wirkstoffanteil von 83 % im Produkt erreicht. Im Gegensatz zur Pulverbeschichtung war hierzu keine Chargenteilung mehr erforderlich. Darüber hinaus konnte auch ein sehr hoher Wirkstoffanteil von 93 % ohne Chargenteilung erreicht werden. Die geringen Standardabweichungen der Messwerte der Gehaltsuntersuchung und die geringen nach Ph. Eur. errechneten Akzeptanzwerte (AV) zeigen, dass die Wirkstoffverteilung im Produkt unabhängig vom Herstellungsverfahren sehr homogen war (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-36: Gehalt der Wirkstoffpellets, n = 10

	Verfahren	Gehalt (mg)	Gehalt (%)	AV
Meto_NP_83 %	PL	81,39 ± 0,26	99,55 ± 0,32	0,78
PCM_NP_70 %	PL	70,03 ± 0,51	93,83 ± 0,68	6,30
PCM_PCM_83 %	PL	82,75 ± 0,42	93,28 ± 0,47	6,35
Meto_50 %	DP	49,68 ± 0,13	99,36 ± 0,25	0,61
Meto_83 %	DP	83,72 ± 0,25	99,97 ± 0,30	0,73
Meto_93 %	DP	93,36 ± 0,27	99,77 ± 0,29	0,69



4.5.4. Freisetzung der Wirkstoffpellets

Sowohl mit Neutralpellets (NP) als auch mit Paracetamolkristallen (PCM) durch Pulverbeschichtung (PL) hergestellte Paracetamolpellets setzen den Wirkstoff vollständig und schnell frei (Abbildung 4-19). Bei den Paracetamolpellets mit einem Wirkstoffanteil von 40 % (PL_PCM_NP 40 %) handelt es sich um ein Zwischenprodukt zur Herstellung von Paracetamolpellets mit einem Wirkstoffanteil von 70 % (PL_PCM_NP 70 %). Die eingesetzte Paracetampulvermenge zur Herstellung von PL_PCM_NP 40 % und PL_PCM_PCM 83 % betrug jeweils 100 %, bezogen auf die Startermaterialfüllmenge.

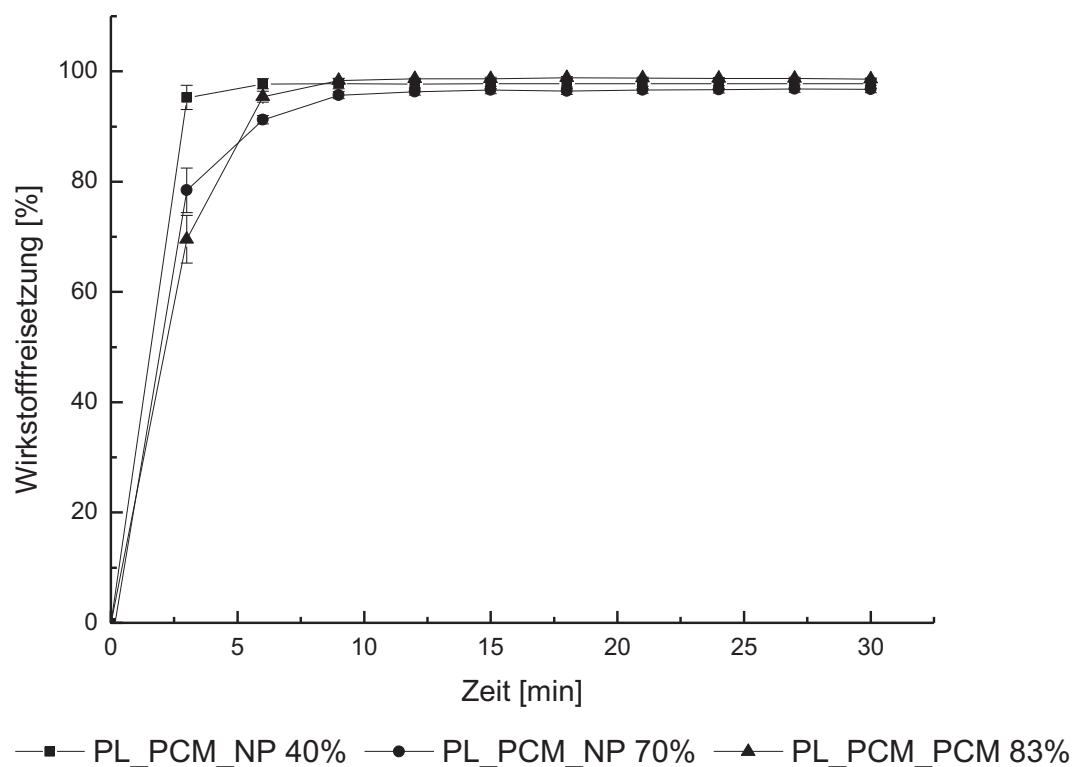


Abbildung 4-19: Freisetzung von durch Pulverbeschichtung von Neutralpellets (PL_PCM_NP 40 %, 70 %) vs. Paracetamolkristallen (PL_PCM_PCM 83%) hergestellten Paracetamolpellets in KH_2PO_4 -Puffer pH 6,8

Die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs nahm mit zunehmendem Wirkstoffanteil geringfügig ab. Dies ist mit dessen schlechter Wasserlöslichkeit zu erklären, da nach experimentellen Daten von Shaw und Irwin (Shaw & Irwin 2005) „sink-Bedingungen“ vorlagen. Dies machte sich besonders dann bemerkbar, wenn als

Startermaterial grobe Wirkstoffkristalle statt der gut wasserlöslichen kleinen Neutralpellets verwendet wurden. Die beschriebenen Unterschiede im Freisetzungverhalten waren gering ausgeprägt. Bereits nach zehn Minuten war der Wirkstoff aus allen Proben vollständig freigesetzt.

Mittels Pulverbeschichtung (PL) und mittels Direktpelletierung (DP) hergestellte Metoprololsuccinat-Pellets einer vergleichbaren Wirkstoffbeladung von 83 % unterschieden sich im Freisetzungsprofil nicht (Abbildung 4-20).

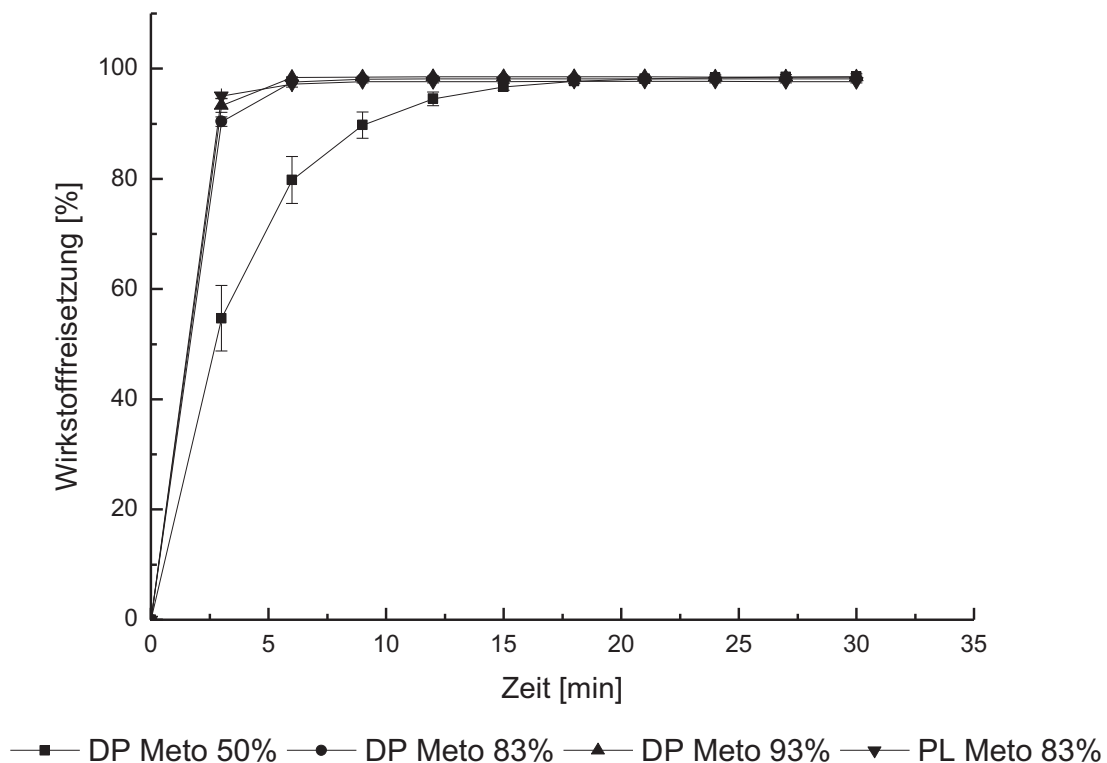


Abbildung 4-20: Freisetzung mittels Direktpelletierung (DP Metro 50, 83, 93 %) vs. Pulverbeschichtung (PL Metro, 83 %) hergestellter Metoprololsuccinat-Pellets in KH_2PO_4 -Puffer pH 6,8

Der Wirkstoff wurde jeweils sehr schnell und vollständig freigesetzt. Ein Einfluss des Herstellungsverfahrens auf die Wirkstofffreisetzung konnte hier somit nicht festgestellt werden. Die Pellets unterschieden sich auch bereits in der Messung der Bruchfestigkeit nicht (siehe Abschnitt 4.5.2). Zudem ist der Wirkstoff in wässrigen Medien leicht löslich (Arzneibuch-Kommentar 2011). Um auf das Herstellungsverfahren zurückzuführende Änderungen der Freisetzungsgeschwindigkeit näher zu untersuchen, könnte ein schlechter löslicher Wirkstoff verwendet werden. Eine aus



dem Herstellungsverfahren resultierende Verdichtung oder Porosität wäre dann besser in Form einer langsameren oder schnelleren Wirkstofffreisetzung zu messen.

Ebenso schnell wie direkt pelletierte und pulverbeschichtete Pellets mit einem Metoprololsuccinatgehalt von 83 % setzten durch Direktpelletierung hergestellte Metoprololsuccinat-Pellets mit einer Wirkstoffbeladung von 93 % den Wirkstoff frei. Aufgrund des höheren Anteils an mikrokristalliner Cellulose setzten direkt pelletierte Metoprololsuccinat-Pellets mit einer Wirkstoffbeladung von 50 % den Wirkstoff etwas langsamer frei als die Metoprololsuccinat-Pellets mit höherer Wirkstoffbeladung. Dies ist auf die Unlöslichkeit der MCC und ihre Fähigkeit zur Ausbildung einer inerten Matrix zurückzuführen (O'Connor & Schwartz 1985, Blanqué et al. 1995).

4.5.5. Eudragit[®] L-Coating von DP und PL Pellets

4.5.5.1. Coating im VENTILUS[®] 2.5

Um zu untersuchen, inwieweit sich die durch Pulverbeschichtung (PL) und Direktpelletierung (DP) hergestellten Wirkstoffpellets zur Applikation eines funktionellen Coatings eignen, wurden sie in einem Laborgerät in der Standardapplikation (VENTILUS[®] 2.5) mit einer Eudragit[®] L-Dispersion überzogen.

Durch Pulverbeschichtung hergestellte Pellets waren leicht staubig. Um ein Austragen des Staubs Richtung Filter zu vermeiden, wurde zu Prozessbeginn ein niedriger Sprühdruk eingestellt (0,4/0,4/0,2 bar, obere/untere Sprühluft/Stützluft). Da bei geringerem Sprühdruk größere Sprühtröpfchen erzeugt werden und das Polymer zum Kleben neigte, wurden zu Prozessbeginn 50 g Wasser gesprüht, um den Staub zu binden. Währenddessen wurde der Sprühdruk sukzessive bis zur im Coating-Prozess verwendeten Einstellung von 1,5/1,2/0,25 bar erhöht. Erst dann wurde die Eudragit[®] L-Dispersion gesprüht.

Die durch Pulverbeschichtung von Neutralpellets hergestellten Metoprololsuccinat- und Paracetamol-Pellets konnten unter Verwendung der gleichen Prozessparametereinstellungen mit Eudragit[®] L überzogen werden (Tabelle 4-37).


Tabelle 4-37: Prozessparameter des funktionellen Coatings im VENTILUS® 2.5

Luftmenge (m ³ ·h ⁻¹)	Zulufttemperatur (°C)	Sprührate (g·min ⁻¹)	Sprühdruck (oben/unten/Stützluft) (bar)
37	37	4,8-5,3	1,5/1,2/0,25

Die zum Coating der pulverbeschichteten Pellets geeigneten Prozessparameter wurden auf direkt pelletierte Metoprololsuccinat 93 %-Pellets übertragen. Durch Direktpelletierung hergestellte Pellets waren nicht staubig. Auf das Ansprühen mit Wasser konnte deshalb verzichtet werden. Um eine geeignete Fluidisierung zu erreichen, war im Vergleich zu pulverbeschichteten Pellets bereits eine Luftmenge von 30 m³·h⁻¹ ausreichend. Erst zum Prozessende wurde die Luftmenge aufgrund der Gewichtszunahme auf 35 m³·h⁻¹ erhöht. Die übrigen Prozessparameter konnten vom Coating pulverbeschichteter Pellets übernommen werden (Tabelle 4-37).

4.5.5.2. Coating im VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinheit

Nach erfolgreichem Coating der direkt pelletierten Metoprololsuccinat-Pellets im VENTILUS® 2.5 wurde untersucht, ob sich auch der VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinsatz zur Applikation des funktionellen Coatings eignet.

Die Startfüllmenge von 4,76 kg wurde anhand der Schüttdichte der zu überziehenden Wirkstoffpellets (0,64 g·cm⁻³) und des mit Neutralpellets der Größe 1000-1180 µm bestimmten geeigneten Füllvolumens von 7,44 L berechnet. Die Einstellungen der Luftmenge und der Drehzahl des Rotors wurden aus den Bewegungsversuchen mit den Neutralpellets 1000-1180 µm übernommen. Bei den gewählten Einstellungen bildete sich das charakteristische spiralkranzförmige Bewegungsmuster aus.

Bei der Übertragung der Prozessparameter von der Laboranlage (VENTILUS® 2.5) auf den VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinsatz wurde festgestellt, dass die Trocknung bei Einstellung der gleichen Produkttemperatur nicht effizient genug war. Dies äußerte sich darin, dass feuchte Pellets auf dem Rotor und an der Behälterinnenwand abrieben und agglomerierten. Durch Erhöhen der Zulufttemperatur auf 60 °C konnte dies bis auf einen dünnen Film auf dem Rotor im Bereich um die Sprühdüse herum und auf der Düsenkappe vermieden werden. Die ineffizientere Trocknung ist auf die geänderte Luftführung zurückzuführen. Während im Laborgerät



VENTILUS[®] 2.5 die Luft gleichmäßig über die gesamte Bodenfläche durch die Treibsattringe in den Prozessraum einströmt, strömt sie im VENTILUS[®] 25 mit Direktpelletiereinsatz nur durch einen Spalt zwischen Rotor und Behälterinnenwand ein. Die Prozessparameter für das funktionelle Coating im VENTILUS[®] 25 mit Direktpelletiereinheit sind in Tabelle 4-38 zusammengefasst.

Tabelle 4-38: Prozessparameter des funktionellen Coatings im VENTILUS[®] 25 mit Direktpelletiereinsatz

Luftmenge (m ³ ·h ⁻¹)	Zulufttemperatur (°C)	Rotor (rpm)	Sprührate (g·min ⁻¹)	Sprühdruck (oben/unten/Stützluft) (bar)
550	60	2700	70-80	3,0/2,6/0,4

4.5.5.3. Prozessevaluation des funktionellen Coatings

Die mit pulverbeschichteten Pellets (PL_Meto_NP und PL_PCM_NP) in der Laboranlage VENTILUS[®] 2.5 (V 2.5) erreichten Coating-Effizienzen (Tabelle 4-39) waren fast so hoch wie die von Maejima für ein wässriges Coating beschriebenen (Maejima & McGinity 2001).

Tabelle 4-39: Prozessevaluation Eudragit[®] L-Coating

	PL_Meto_NP	PL_PCM_NP	DP_Meto 93 %	DP_Meto 93 %
Apparatur	V 2.5	V 2.5	V 2.5	V 25_DP
Auswaage theoret. (g)	450	450	500	7942
Auswaage gem. (g)	438,3	424,6	479,7	7863,5
Auswaage gem. (%)	97,4	94,4	96,0	99,0
Siebdurch- gang 1250 µm (%)	98,3	97,2	93,0	100,0
Prozesszeit (min)	160	210	250	210
CE (%)	92,2	83,1	89,8	97,5
CE (%) TV	90,8	89,5	89,4	95,9

CE: Coating-Effizienz, CE TV: Coating-Effizienz um den Trocknungsverlust korrigiert



Maejima berichtet Coating-Effizienzen von über 93 %. Ursachen für die etwas niedrigeren Werte sind Abrieb zu Prozessbeginn, der auch durch Ansprühen mit Wasser nicht vermieden werden konnte und Verluste während des Entleerens aufgrund elektrostatischer Aufladung der Pellets. Agglomerate wurden während des Prozesses nur in geringem Ausmaß gebildet, wie der mit einem 1250 µm-Sieb bestimmte Siebdurchgang zeigt.

Eine zu pulverbeschichteten Pellets vergleichbare Coating-Effizienz wurde bei Verwendung von direkt pelletierten Metoprololsuccinat-Pellets erreicht, wenn diese ebenfalls im VENTILUS® 2.5 (DP_Meto 93 %, V2.5) befilmt wurden. Bei Verwendung des Direktpelletiereinsatzes im VENTILUS® 25 (V 25) für das funktionelle Coating der direkt pelletierten Metoprololsuccinat 93 %-Pellets (DP_Meto 93 %, V25_DP) wurde sogar eine höhere Coating-Effizienz erreicht. Die prozessbedingten Verluste sind dort also geringer. Dies ist zum einen mit der effizienteren Entleerung und zum anderen mit der vorteilhafteren Dimensionierung der Düse im Verhältnis zum Behälterdurchmesser zu erklären.

Ein berechnetes Coating-Level von 26,3 % war sowohl für durch Pulverbeschichtung hergestellte Metoprololsuccinat-Pellets (PL_Meto_NP) als auch für Paracetamol-Pellets (PL_PCM_NP) ausreichend, um in der Freisetzungsuntersuchung nach 2 h in 0,1 mol·L⁻¹ HCl weniger als 10 % des Wirkstoffs freizusetzen (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-40: Coating-Level

	PL_Meto_NP	PL_PCM_NP	DP_Meto 93 %	DP_Meto 93 %
Apparatur	V 2.5	V 2.5	V 2.5	V 25
WS-Freisetzung nach 2 h HCl (%)	6,4	2,2	4,1	1,5
CL gem. (%)	27,2	25,9	45,9	41,0
CL gem. (%) TV	25,7	24,0	44,4	39,1

CL: Coating-Level, CL TV: Coating-Level um den Trocknungsverlust korrigiert

Somit entsprach die Funktionalität des Films den Anforderungen des Ph. Eur. Die etwas höhere freigesetzte Wirkstoffmenge der Metoprololsuccinat-Pellets nach 2 h in 0,1 mol·L⁻¹ HCl kann mit der besseren Löslichkeit des Wirkstoffs in wässrigen



Medien und dem etwas niedrigeren gemessenen Coating-Level erklärt werden. Für Paracetamol-Pellets wurde ein Coating-Level von 25,7 %, für Metoprololsuccinat-Pellets ein Coating-Level von 24,0 % gemessen. Insgesamt sind die gemessenen Differenzen gering, die Eigenschaften der Wirkstoffpellets sind daher vergleichbar. Dies stimmt gut mit den Ergebnissen der Partikelgrößen- und Formfaktorenbestimmung überein.

Für pulverbeschichtete Pellets war zum Erreichen der Funktionalität des Eudragit[®] L-Films ein deutlich niedrigeres Coating-Level erforderlich als für direkt pelletierte Metoprololsuccinat-Pellets (DP_Meto 93 %). Da größere Mengen an Eudragit[®] L-Dispersion aufgetragen werden müssen, um höhere Coating-Level zu erreichen, dauern die Prozesse bei gleicher Sprütrate entsprechend länger (Tabelle 4-39).

Mittels Direktpelletierung hergestellte Metoprololsuccinat-Pellets wurden sowohl im VENTILUS[®] 2.5 als auch VENTILUS[®] 25 mit Direktpelletierungseinsatz mit der Eudragit[®] L-Dispersion überzogen. Dabei ist anhand der gemessenen Coating-Levels festzustellen, dass die Funktionalität des Films im VENTILUS[®] 25 mit Direktpelletierungseinsatz sogar bereits bei einem etwas niedrigeren Coating-Level erreicht wurde. Dies ist auf die höhere Coating-Effizienz zurückzuführen (Tabelle 4-39).

Die Versuchsergebnisse zeigen am Beispiel eines Eudragit[®] L-Coatings von direkt pelletierten Metoprololsuccinat-Partikeln mit einer Wirkstoffbeladung von 93 %, dass der Direktpelletierungseinsatz ohne Nachteile in Bezug auf die Film- oder Pelletqualität nicht nur zur Direktpelletierung, sondern auch zum anschließenden funktionellen Coating der direkt pelletierten Pellets geeignet ist. Damit konnte gezeigt werden, dass Direktpelletierung, Trocknung und anschließendes funktionelles Coating in einer Apparatur ohne Umbau möglich sind.

4.5.6. Freisetzung mit Eudragit[®] L überzogener Pellets

Die Freisetzungsprofile der mit Eudragit[®] L überzogenen durch Pulverbeschichtung von Neutralpellets mit Paracetamol bzw. Metoprololsuccinat hergestellten Pellets sind für ein Coating-Level an funktionellem Polymer von 26,3 % in Abbildung 4-21 dargestellt. Über 2 h in 0,1 mol·L⁻¹ HCl wurden, wie bereits in Abschnitt 4.5.5.3 beschrieben, insgesamt jeweils weniger als 10 % des Wirkstoffs freigesetzt. Nach Umpuffern auf pH 6,8 setzten sowohl Metoprololsuccinat- als auch Paracetamol-Pellets den Wirkstoff sehr schnell und vollständig frei. Die schnelle Auflösung des Coatings nach Umpufferung wurde vermutlich durch die dünne Coatingschicht begünstigt.

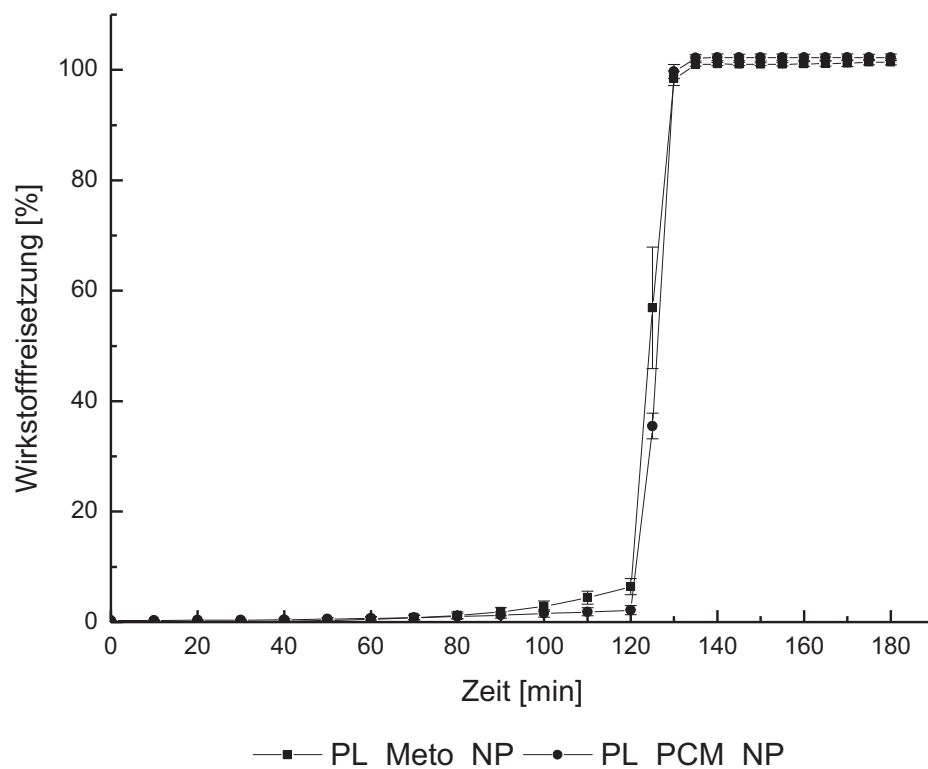


Abbildung 4-21: Wirkstofffreisetzung mit Eudragit[®] L befilmter mittels Pulverbeschichtung hergestellter Metoprololsuccinat- (PL_Meto_NP) und Paracetamol-Pellets (PL_PCM_NP) in 750 ml 0,1 mol·L⁻¹ HCl für 120 min und nach Zugabe von 250 ml Na₃PO₄-Lösung (pH 6,8) weitere 60 min, n = 3, $\bar{x} \pm s$

Auf Abbildung 4-22 sind Schnittbilder der mit Eudragit[®] L überzogenen Pellets dargestellt. Der Neutralpelletkern bzw. die Kernregion sind durch Pfeile gekennzeichnet. Der Kern des Metoprololsuccinat-Pellets (A) wurde nur



angeschnitten, weshalb nur ein entsprechend kleiner Bereich sichtbar ist. Auf dem Schnittbild des Paracetamolpellets (B) ist der Kernbereich deutlich von der ihn umgebenden Wirkstoffschicht zu unterscheiden. Das Neutralpellet selbst löste sich bei der Präparation und ist deshalb nicht abgebildet. Der Neutralpelletkern wird jeweils von einer Wirkstoffschicht und einer sich davon hell abgrenzenden äußeren funktionellen Schicht umgeben. Die Schnittbilder zeigen, dass die äußere funktionelle Schicht bei beiden Pellets homogen aufgebaut war.

Die funktionelle Coating-Schicht zeichnete die Oberflächenstruktur der Wirkstoffpellets nach. Die wellige Oberflächenstruktur der Wirkstoffpellets war also auch bei den überzogenen Pellets zu erkennen. Dies galt insbesondere für die mit dem leicht wasserlöslichen Metoprololsuccinat beschichteten Pellets. Wechselwirkungen zwischen wässriger Coating-Dispersion und wasserlöslichem Kern, wie ein Anlösen der Oberfläche der Wirkstoffpellets während des Coatings und eine daraus folgende Glättung der Oberfläche, konnten somit nicht nachgewiesen werden.

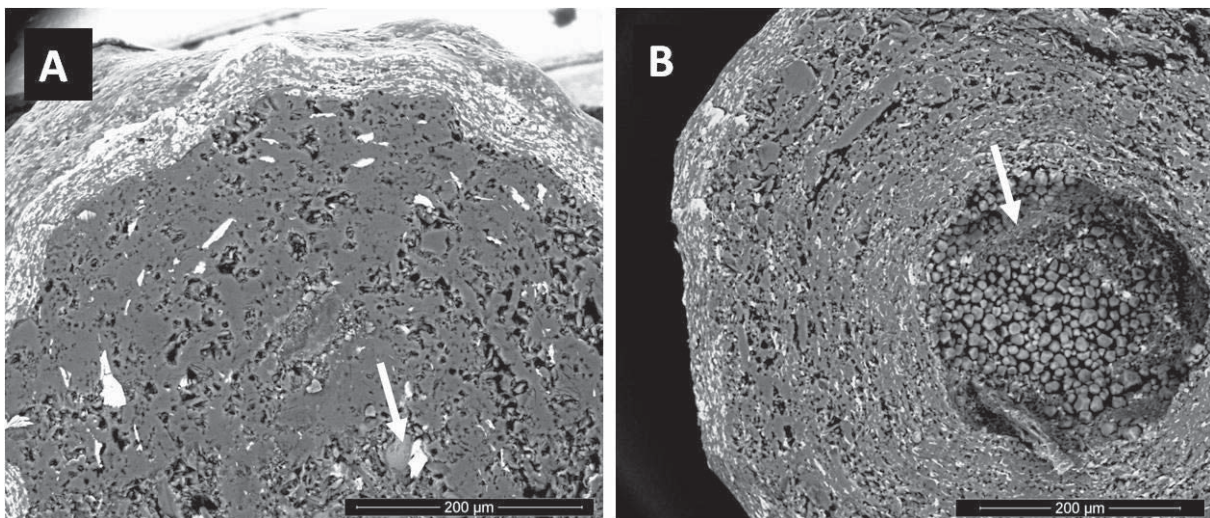


Abbildung 4-22: SEM-Aufnahmen (Quanta 250 FEG) von Pelletquerschnitten. Mittels Pulverbeschichtung hergestellte Pellets wurden im VENTILUS® 2.5 mit Eudragit® L (CL = 26,3 %) befilmt

Die Pfeile markieren den Kern bzw. Kernbereich.

Messeinstellung: HV: 20,00 kV, spot: 3,0, det: vCD, pressure: 110 Pa

A: Metoprololsuccinat, B: Paracetamol

Nach den vorhandenen Schnittbildern zu urteilen, scheinen die Wellen in der Oberflächenstruktur der Metoprololsuccinat-Pellets etwas stärker ausgeprägt zu sein als bei den Paracetamolpellets. Die Dicke der funktionellen Coatingschicht ist jedoch vergleichbar (22-42 µm). Die ermittelte Coatingschichtdicke ist dünner als die von

Evonik mit 40-50 μm empfohlene (Evonik Röhm GmbH 2009). Sie liegt jedoch im Bereich einer Schichtdicke von 20-40 μm , die nach Angaben von Evonik bei technisch einwandfreier Durchführung des Coatings ausreicht, um die Funktionalität des Coatings zu gewährleisten (Lehmann 2003). Für die Funktionalität des Films ist die Mindestschichtdicke maßgeblich. Da die mit den pulverbeschichteten Pellets ermittelte Mindestschichtdicke von 22 μm im Bereich der von Evonik angegebenen Mindestschichtdicke liegt, sind die zum Teil dickeren Bereiche eher nicht auf Fehlstellen im Film, wie z. B. durch Einlagerung abgeriebenen Wirkstoffs, sondern auf die wellige Oberflächenstruktur der pulverbeschichteten Pellets zurückzuführen.

Durch Direktpelletierung hergestellte Metoprololsuccinat-Pellets wurden zum Vergleich im VENTILUS[®] 2.5 und VENTILUS[®] 25 mit Direktpelletiereinheit mit einem Coating-Level von 41,7 % überzogen. Die gemessenen Freisetzungsprofile sind in Abbildung 4-23 dargestellt.

Die nach 2 h in $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl gemessene niedrigere freigesetzte Wirkstoffmenge der im VENTILUS[®] 25 mit Direktpelletiereinheit überzogenen Pellets wurde bereits in Absatz 4.5.5.3 auf die höhere Coating-Effizienz im VENTILUS[®] 25 mit Direktpelletiereinheit zurückgeführt. Nach Umpuffern auf pH 6,8 setzten sowohl im VENTILUS[®] 2.5 als auch im VENTILUS[®] 25 mit Direktpelletiereinheit überzogene Pellets den Wirkstoff vergleichbar schnell und vollständig frei.

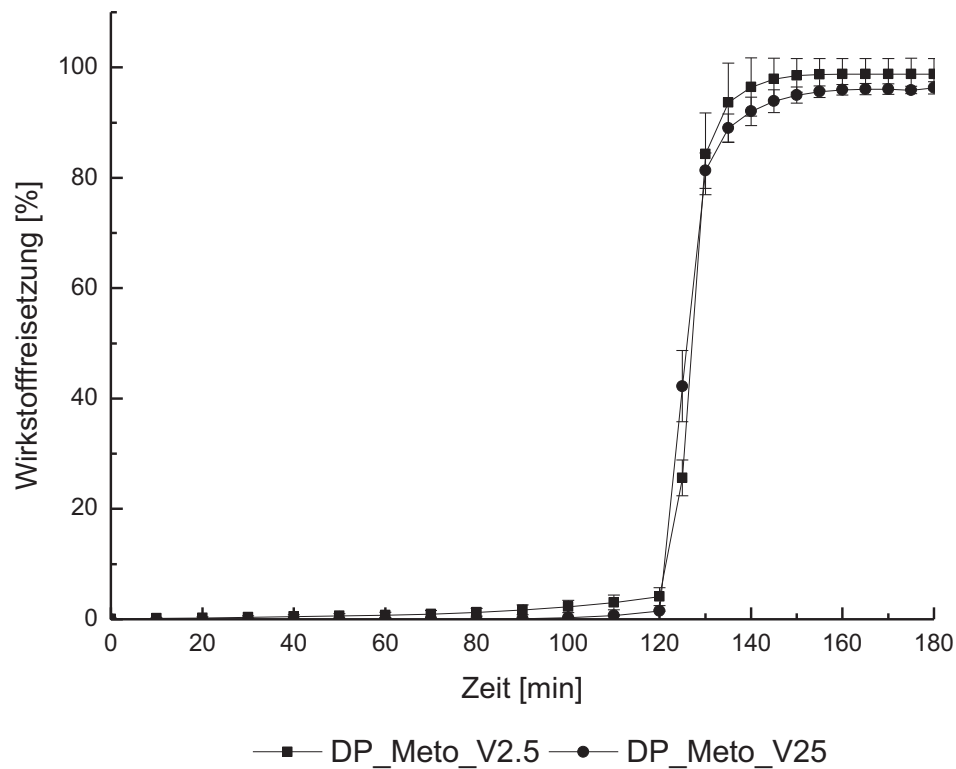


Abbildung 4-23: Wirkstofffreisetzung mit Eudragit® L im VENTILUS® 2.5 (DP_Meto_2.5) und VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinheit (DP_Meto_25) mit einem CL von 41,7 % befilmter durch Direktpelletierung hergestellter Metoprololsuccinat-Pellets in 750 ml 0,1 mol·L⁻¹ HCl für 120 min und nach Zugabe von 250 ml Na₃PO₄-Lösung (pH 6,8) weitere 60 min, n = 3, x ± s

Aufgrund der höheren Coating-Effizienz wurde die Funktionalität des Coatings bei Durchführung im VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinheit bereits bei einem Coating-Level von 37,9 % gewährleistet (Abbildung 4-24). Die mit einem Coating-Level von 37,9 % im VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinheit überzogenen Partikel setzten nach 2 h in 0,1 mol·L⁻¹ HCl 3,7 % des Wirkstoffes frei. Die Funktionalität war damit vergleichbar zu im Laborgerät VENTILUS® 2.5 mit einem Coating-Level von 41,7 % überzogenen Partikeln.

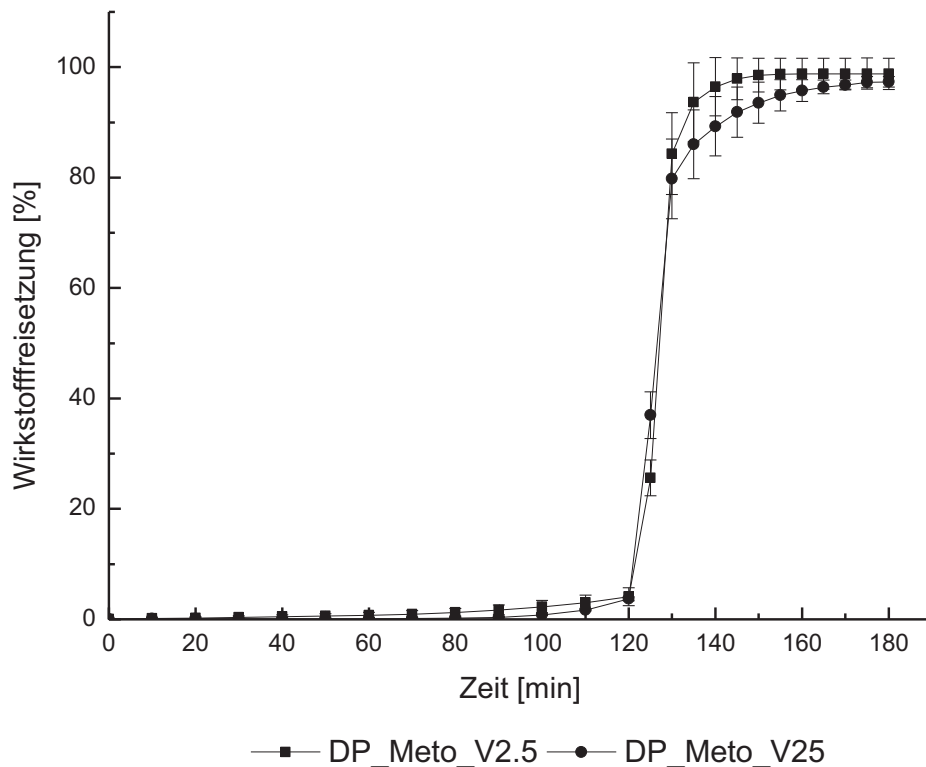


Abbildung 4-24: Wirkstofffreisetzung mit Eudragit[®] L im VENTILUS[®] 2.5 (DP_Meto_2.5, CL = 41,7 %) und VENTILUS[®] 25 mit Direktpelletiereinheit (DP_Meto_25, CL = 37,9 %) befilmter durch Direktpelletierung hergestellter Metoprololsuccinat-Pellets in 750 ml 0,1 mol·L⁻¹ HCl für 120 min und nach Zugabe von 250 ml Na₃PO₄-Lösung (pH 6,8) weitere 60 min, n = 3, x ± s

In Abbildung 4-25 sind die Wirkstofffreisetzungprofile für mit Eudragit[®] L überzogene, mittels Pulverbeschichtung und mittels Direktpelletierung hergestellte Metoprololsuccinat-Pellets zusammengefasst. Die Wirkstofffreisetzung direkt pelletierter Partikel ist sowohl für das Coating im VENTILUS[®] 2.5 als auch für das Coating im VENTILUS[®] 25 mit Direktpelletiereinheit dargestellt. Über 2 h in 0,1 mol·L⁻¹ HCl setzten alle betrachteten Partikel insgesamt weniger als 10 % des Wirkstoffes frei. Nach Umpufferung wurde der Wirkstoff aus allen Pellets schnell und vollständig freigesetzt. Da der verwendete Wirkstoff sehr gut wasserlöslich war und sich die Freisetzungprofile der Wirkstoffpellets nicht unterschieden (siehe Abschnitt 4.5.4, Abbildung 4-20), waren unterschiedliche Freisetzungsgeschwindigkeiten nach Auflösung des Überzugs auch nicht zu erwarten.

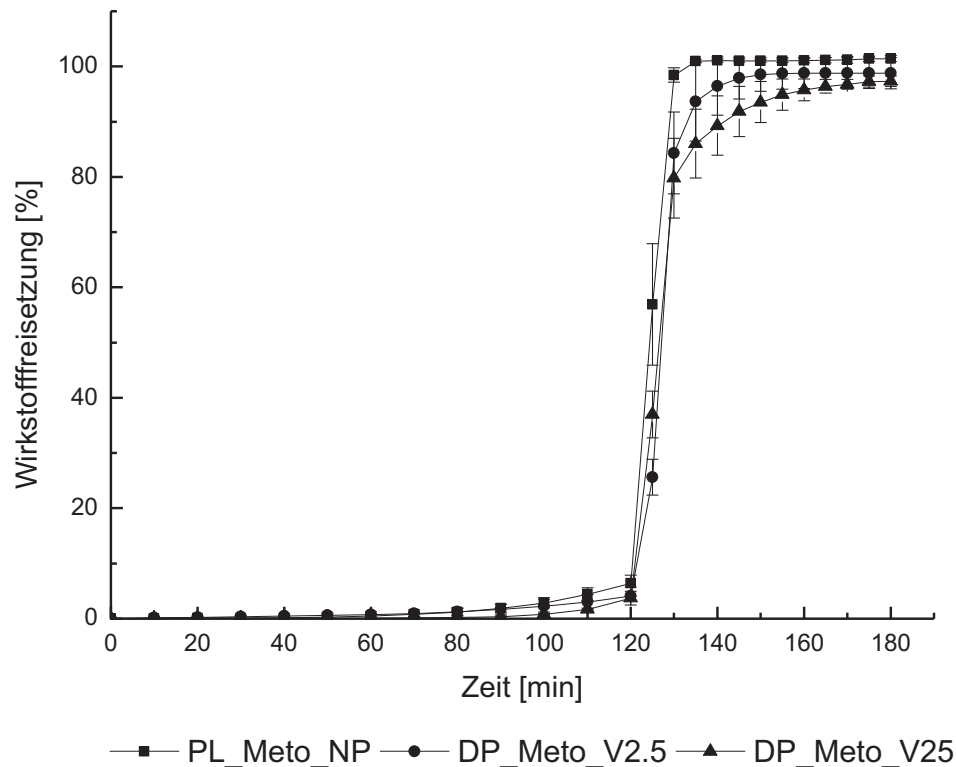


Abbildung 4-25: Wirkstofffreisetzung mit Eudragit® L im VENTILUS® 2.5 (PL_Meto_NP, CL = 26,3 %; DP_Meto_2.5, CL = 41,7 %) und VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinheit (DP_Meto_25, CL = 37,9 %) befilmter Metoprololsuccinat-Pellets in 750 ml 0,1 mol·L⁻¹ HCl für 120 min und nach Zugabe von 250 ml Na₃PO₄-Lösung (pH 6,8) weitere 60 min, n = 3, $\bar{x} \pm s$

Auf den in Abbildung 4-26 dargestellten Schnittbildern grenzt sich die äußere Eudragit® L-Schicht jeweils hell vom Wirkstoffpelletkern ab und zeichnet die Oberflächenstruktur der Wirkstoffpellets nach. Die Schnittbilder zeigen, dass sowohl direkt pelletierte als auch pulverbeschichtete Wirkstoffpellets eine wellige Oberfläche aufwiesen. Die Eudragit® L-Schicht war bei beiden Pellets homogen aufgebaut und im Wesentlichen vergleichbar dick (PL: 22-42 µm, DP: 24-54 µm). Die Mindestschichtdicke war jeweils vergleichbar. Die gemessenen Coating-Level-Unterschiede sind deshalb eher nicht auf Fehlstellen im Film zurückzuführen. Ursachen sind eher die Oberflächenstruktur, die schlechtere Pelletform und die kleinere Partikelgröße bzw. die breitere Partikelgrößenverteilung der direkt pelletierten Partikel, da alle diese Charakteristika eine Oberflächenvergrößerung zur Folge haben. Die größere Oberfläche erklärt dann wiederum den höheren Verbrauch an Coatingmaterial zur Erzielung einer vergleichbaren Funktionalität.

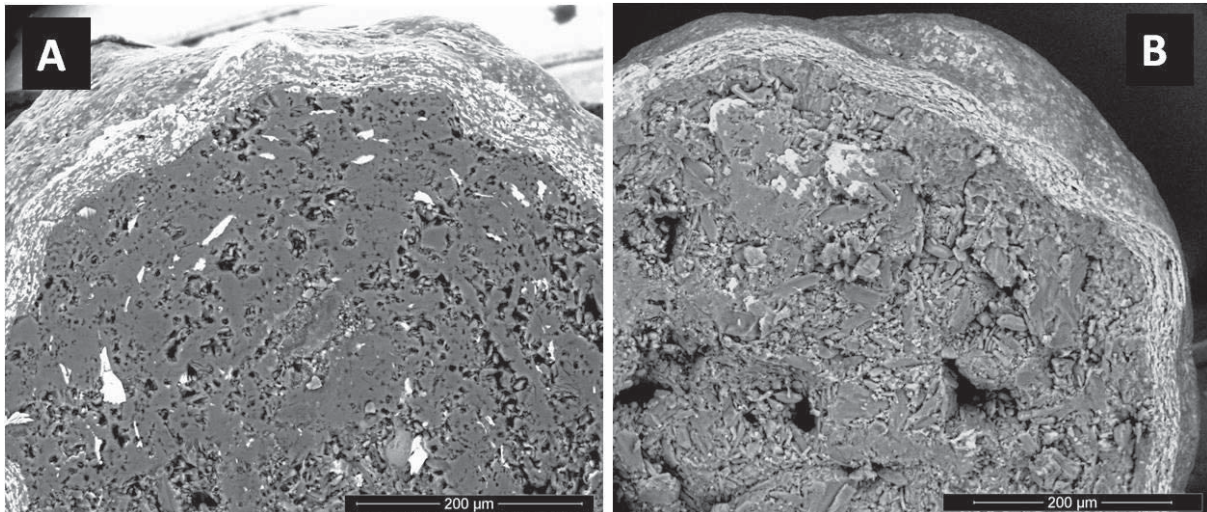


Abbildung 4-26: SEM-Aufnahmen (Quanta 250 FEG) von Pelletquerschnitten. Metoprololsuccinat-Pellets wurden im VENTILUS® 2.5 (Meto_NP, CL = 26,3 %) und VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinheit (DP_Meto_25, CL = 37,9 %) mit Eudragit® L befilmt

Messeinstellungen: HV: 20,00 kV, spot 3.0, det: vCD, pressure: 110 Pa

A: Meto_NP, B: DP_Meto_25

4.5.7. Fazit

Im Vergleich zur Direktpelletierung wurden durch Verwendung vorgeformter Starter in der Pulverbeschichtung eine engere Partikelgrößenverteilung und bessere Formfaktoren erreicht. So wurden bereits durch Auftrag geringer Pulvermengen akzeptable Formfaktoren erreicht, die durch weitere Beschichtung noch verbessert wurden. Mittels Direktpelletierung wurden diese auch mit den gut verarbeitbaren Lactose-MCC-Mischungen kaum erreicht.

Bei gleichem Wirkstoffanteil zeigten direkt pelletierte und pulverbeschichtete Pellets jeweils eine wellige Oberfläche. Die Oberfläche pulverbeschichteter Partikel war rau, diejenige der direkt pelletierten Partikel dagegen glatt. Die Bruchfestigkeit und das Freisetungsverhalten waren vergleichbar und der Wirkstoff homogen verteilt. Eine stärkere Verdichtung der Partikel in der Direktpelletiereinheit durch die vom Rotor zusätzlich eingebrachte Zentrifugalkraft konnte in Bezug auf die Pellethärte somit nicht nachgewiesen werden, eine Glättung der Partikeloberfläche in Bezug auf die Rauigkeit jedoch schon.



Wie bereits die Werte für die Bruchfestigkeit andeuteten, ließen sich direkt pelletierte und pulverbeschichtete Pellets in einem Laborgerät VENTILUS® 2.5 mit einem Eudragit® L-Coating überziehen. Die Prozessparameter mussten dazu nur geringfügig adaptiert werden und die prozessbedingten Verluste waren vergleichbar. Im VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinheit konnte das Coating der direkt pelletierten Partikel nach Anpassung der Prozessparameter sogar mit höherer Coating-Effizienz durchgeführt werden.

Direkt pelletierte Partikel mussten mit einem höheren Coating-Level überzogen werden, um die Funktionalität des Coatings zu gewährleisten, was auch zu einer längeren Prozesszeit führte. Da SEM-Aufnahmen von Pelletquerschnitten eine vergleichbare Struktur und Schichtdicke des funktionellen Coatings zeigten, ist das höhere Coating-Level eher auf die breitere Partikelgrößenverteilung, die etwas schlechtere Pelletform und die insgesamt kleinere Partikelgröße und damit einhergehende größere Oberfläche der direkt pelletierten Pellets zurückzuführen.



5. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit trägt dazu bei, die Anwendungsmöglichkeiten der VENTILUS®-Technologie zur Herstellung von Wirkstoffpellets um die Pulverbeschichtung und die Direktpelletierung zu erweitern. Anhand von Prototypen und Modellarzneistoffen wurden geeignete Apparateinstellungen und Prozessparameter sowie Formulierungen erarbeitet, um Pellets mit hoher Wirkstoffbeladung herzustellen. Die mittels Pulverbeschichtung und Direktpelletierung hergestellten Partikel wurden charakterisiert und bezüglich ihrer Eigenschaften verglichen. Außerdem wurde untersucht, inwiefern sich die hergestellten Partikel und die Prototypen zur Applikation eines funktionellen Coatings eignen.

Im Hinblick auf das Volumen der Arzneiform wurden zur Pulverbeschichtung mit Neutralpellets der Größe 250-315 µm besonders kleine Starterpellets eingesetzt. Metoprololsuccinat diente als Modellarzneistoff zur Entwicklung des Pulverbeschichtungsprozesses. Die Prozessentwicklung zeigte, dass für eine erfolgreiche Pulverbeschichtung besonders die Fließeigenschaften der verwendeten Pulvermischung und die Neigung der kleinen Starterpellets zur Agglomeration berücksichtigt werden müssen. Die verwendeten Wirkstoffpulver neigten zu elektrostatischer Aufladung und damit zur Adhäsion an Oberflächen und zur Kohäsion. Durch Zugabe eines geeigneten Fließmittels konnte eine robuste, kontinuierliche Pulverförderung gewährleistet werden. Das Einstellen eines niedrigen Verhältnisses von Sprühdosis zu Pulverdosierate zu Prozessbeginn und Steigerung des Verhältnisses im Prozessverlauf ermöglichte eine kontinuierliche und störungsfreie Pulverbeschichtung. Insbesondere zu Prozessbeginn konnte Agglomeration der kleinen Neutralpellets so vermieden werden.

Der für Metoprololsuccinat entwickelte Pulverbeschichtungsprozess konnte erfolgreich auf einen weiteren Wirkstoff, Paracetamol, übertragen werden. Neben den kleinen Neutralpellets wurden außerdem auch Paracetamol-Wirkstoffkristalle erfolgreich zur Pulverbeschichtung eingesetzt. Die Formulierung und die Prozessparameter der Metoprololsuccinat-Beschichtung mussten hierzu jeweils nur geringfügig adaptiert werden. Unter Berücksichtigung der Eigenschaften der feinen Wirkstoffpulver und des Startermaterials waren dies insbesondere der Anteil an Fließmittel in der Pulvermischung, die Konzentration der Bindemittellösung und das



Verhältnis von Sprüh- zu Pulverförderrate. Bei Einstellung geeigneter Prozessparameter wurden jeweils nur wenige Agglomerate gebildet. Die Layering-Effizienzen der Pulverbeschichtungsversuche waren mit 80-90 % insgesamt zufriedenstellend, können durch Optimierung der Apparatur, wie z. B. eine Antihafbeschichtung produktberührender Oberflächen, aber wahrscheinlich noch verbessert werden.

Durch Pulverbeschichtung von Neutralpellets der Größe 250-315 µm wurde mit Metoprololsuccinat eine Wirkstoffbeladung von 83 % erreicht, durch Beschichtung mit Paracetamol eine Beladung von 70 % und durch Beschichtung von Paracetamol-Kristallen eine Beladung von 83 %. Die Eigenschaften der mit Metoprololsuccinat und Paracetamol beschichteten Neutralpellets waren bezüglich Partikelgröße und -form sowie der Bruchfestigkeit vergleichbar. Die Wirkstoffe wurden in der Freisetzungsuntersuchung aus allen Pellets schnell freigesetzt. Mit Paracetamol hergestellte Pellets setzten den Wirkstoff aufgrund der schlechteren Wirkstofflöslichkeit und des höheren Talkumanteils etwas langsamer frei. Die gemessenen Differenzen waren insgesamt gering, da auch die Paracetamolpellets den Wirkstoff innerhalb von 10 min vollständig freisetzten. Durch die Pulverbeschichtung der Kristalle wurde ohne Chargenteilung ein höherer Wirkstoffanteil als durch Pulverbeschichtung der Neutralpellets erreicht und der Wirkstoff wurde nur unwesentlich langsamer freigesetzt. Die Partikel waren aber deutlich weniger sphärisch. Durch höheren Pulverauftrag könnte die Form der Partikel weiter verbessert werden. Die Beschichtung von Wirkstoffkristallen wäre dann eine Option, Pellets mit hoher Wirkstoffbeladung und guten Formfaktoren in kurzer Zeit herzustellen.

Die Qualität direkt pelletierter Pellets war abhängig von der im Prozess erreichten Plastizität der feuchten Pulvermasse. Neben dem Anteil an mikrokristalliner Cellulose in der Formulierung war hierfür die Gutfeuchte entscheidend. Die Gutfeuchte wird neben der Luftmenge und der Feuchtigkeit der eingetragenen Luft auch von der Temperatur und der Sprührate beeinflusst. Die genannten Parameter konnten in Bezug auf eine Verbesserung der Partikelform und eine enge Partikelgrößenverteilung auf der einen und einer hohen Ausbeute auf der anderen Seite nur in engen Grenzen variiert werden. Durch trockeneres Arbeiten bei z. B. höherer Temperatur wurde eine höhere Auswaage erreicht, das Produkt wies jedoch schlechtere Formfaktoren auf. Im Gegenzug wurde durch feuchteres Arbeiten die



Form der Partikel verbessert, die Verluste durch Adhäsion an Oberflächen nahmen aber ebenfalls zu. Die Prozessentwicklung zeigte, dass insbesondere die Temperatur und die Sprühdrate unter Berücksichtigung der Eigenschaften der verwendeten Materialien angepasst werden mussten. Bei zum Kleben neigenden Materialien erwies sich ein intervallweises Sprühen in Bezug auf Anhaftungen an Oberflächen und eine gleichmäßige Verteilung der Feuchtigkeit als vorteilhaft. Im Vergleich zu weniger klebrigen Materialien bewährten sich auch eine höhere Temperatur und eine geringere Sprühdrate.

Da eine ausreichende Feuchte zur gleichmäßigen Granulation des Pulvers und zum Ausrunden der Granulate erforderlich ist, sollte sich eine Optimierung der Apparatur auf eine Reduktion der Anhaftungen feuchten Pulvers an der Behälterinnenwand und auf dem Rotor konzentrieren. Zur Optimierung des Prozesses könnte die Belegung der Behälterinnenwand beispielsweise durch ein abblasbares Tuch reduziert werden. Ein Haften feuchten Pulvers auf dem Rotor könnte eventuell durch Einführung von Belüftungsschlitzen in die Oberfläche des Rotors vermieden werden. Eine bessere Abreinigung der Filter und der oberen Behälterinnenwand kann eventuell durch Beheizen derselben und Vorwärmen der zum Ausblasen verwendeten Luft erreicht werden.

Im Hinblick auf die Prozesszeit ist die Direktpelletierung des Wirkstoffs zur Herstellung von Wirkstoffpellets mit einem Wirkstoffanteil von 83 % deutlich ökonomischer als die Pulverbeschichtung. Zudem war mittels Direktpelletierung sogar die Herstellung von Pellets mit einer Wirkstoffbeladung von 93 % möglich. Die Prozesszeit war in beiden Prozessen durch die Klebrigkeit der Pulvermischung und Homogenität der Feuchtigkeitsverteilung begrenzt. Die maximale Sprühdrate wurde zudem im Pulverbeschichtungsprozess durch die Agglomerationsneigung der zu beschichtenden Partikel, die Fließeigenschaften der Pulvermischung und die Pulverfördergeschwindigkeit begrenzt. Eine gleichmäßige Verteilung des Sprühmediums war im Direktpelletierprozess von Bedeutung, um die Bildung von großen Agglomeraten und das Anhaften feuchten Pulvers auf dem Rotor und an den Behälterinnenwänden zu vermeiden.

Die Partikelgrößenverteilung durch Pulverbeschichtung hergestellter Partikel war deutlich enger und die Partikel wiesen deutlich bessere Formfaktoren auf als die durch Direktpelletierung hergestellten. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass zur



Pulverbeschichtung bereits geformte Partikel mit einer engen Partikelgrößenverteilung verwendet wurden. Diese geformten Partikel wurden gleichmäßig mit feinem Pulver umhüllt und so ausgerundet, wohingegen im Direktpelletierprozess zunächst Pulverpartikel agglomeriert und die gebildeten Granulate anschließend ausgerundet wurden. Dabei lagerten sich auch bereits agglomerierte Partikel zusammen und bildeten größere Partikel, die dann trotz Befeuchtung während der Ausrundungsphase mangels Plastizität kaum sphäronisiert werden konnten. Bei gleichem Wirkstoffanteil zeigten sowohl direkt pelletierte als auch pulverbeschichtete Pellets eine wellige Oberfläche. Die Oberfläche pulverbeschichteter Partikel war rau, diejenige der direkt pelletierten Partikel dagegen glatt. Die Bruchfestigkeit und das Freisetzungsverhalten waren vergleichbar und der Wirkstoff jeweils homogen verteilt. Eine Verdichtung durch die vom Bodenrotor in der Direktpelletiereinheit zusätzlich eingebrachte Zentrifugalkraft konnte in Bezug auf die Pellethärte somit nicht nachgewiesen werden, eine Glättung der Partikeloberfläche in Bezug auf die Rauigkeit jedoch schon.

Die mittels Pulverbeschichtung und Direktpelletierung hergestellten Pellets konnten in einem Laborgerät erfolgreich mit einem magensaftresistenten Coating überzogen werden. Um ein den Arzneibuchanforderungen entsprechendes Freisetzungsprofil zu erreichen, war dabei für direkt pelletierte Pellets ein deutlich höheres Coating-Level erforderlich. Da die Coating-Effizienzen und die Mindestschichtdicken vergleichbar waren, sind dafür vermutlich vor allem die schlechteren Formfaktoren und die breitere Partikelgrößenverteilung der direkt pelletierten Partikel verantwortlich.

Das funktionelle Coating konnte nach geringfügiger Adaption der Prozessparameter auch in der Direktpelletierapparatur durchgeführt werden, wobei sogar eine höhere Coating-Effizienz erreicht wurde und deshalb bereits ein niedrigeres Coating-Level zum Erreichen der Funktionalität des Coatings ausreichte. Der VENTILUS® 25 mit Direktpelletiereinheit ist also dazu geeignet, alle Prozessschritte, also die Wirkstoffpelletherstellung, -trocknung und ein anschließendes funktionelles Coating, in der gleichen Apparatur ohne Umbau durchzuführen. Die Herstellung von hochbeladenen Wirkstoffpellets und deren funktionelles Coating ist somit prinzipiell in einem Eintopfverfahren möglich. Eintopfverfahren sind für die pharmazeutische Industrie von großem Interesse, weil dadurch Kosten in Bezug auf Geräte, Raum und Personal eingespart werden können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in den durchgeführten Versuchen mittels Direktpelletierung Pellets mit höherem Wirkstoffanteil und in kürzerer Zeit herzustellen waren. Engere Partikelgrößenverteilungen und bessere Formfaktoren wurden bei der Herstellung mittels Pulverbeschichtung erreicht. Da die Masse zur Direktpelletierung ausreichend feucht sein muss, um eine plastische Verformung und Verdichtung der Granulate zu Pellets zu erreichen, ist die Pulverbeschichtung zudem eine Option zur Pelletherstellung, wenn feuchtigkeits- und temperatursensitive Materialien verarbeitet werden sollen. Weitere Anwendungsmöglichkeiten sind die Verarbeitung schlecht löslicher und wenig plastisch verformbarer Wirkstoffe, deren Direktpelletierung deshalb schwierig ist. Eine Kombination beider Verfahren zur Herstellung hochbeladener Partikel mit guten Formfaktoren in kurzer Zeit ist ebenfalls denkbar. Durch die Kombination könnten die Oberflächenrauigkeit und der Staubanteil pulverbeschichteter Pellets reduziert bzw. die Form direkt pelletierter Partikel verbessert werden.

Unter Verwendung der VENTILUS®-Technologie zur Pulverbeschichtung wurden bisher nur zwei und zur Direktpelletierung sogar nur ein Modellwirkstoff eingesetzt. In der Zukunft wäre die Untersuchung weiterer Wirkstoffe mit anderen physikochemischen Eigenschaften sehr interessant, um die Breite der Anwendbarkeit der Verfahren zu evaluieren.



6. Literaturverzeichnis

- Arzneibuch-Kommentar; Wissenschaftliche Erläuterungen zum Arzneibuch;
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; Stuttgart (2011)
- Baert L, Vermeersch H, Remon J P, Smeyers-Verbeke J, Massart D L; Study of parameters important in the spheronisation process; *Int J Pharm* 96, 225-229 (1993)
- Bauer K H; Rotor-Einbauten in Wirbelschichten zur Verbesserung der Gutbewegung; *Pharm Ind* 41, 973-976 (1979)
- Bauer K H, Lehmann K, Osterwald H P, Rothgang G; Überzogene Arzneiformen; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; Stuttgart (1988)
- Bauer K H, Frömming K-H, Führer C; Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; Stuttgart (2006)
- Bechgaard H, Nielsen G H; Controlled-release multiple-units and single-unit doses; A Literature Review, *Drug Dev Ind Pharm* 4, 53-67 (1978)
- Blanqué D, Sternagel H, Podczek F, Newton J M; Some factors influencing the formation and in vitro drug release from matrix pellets prepared by extrusion/spheronization; *Int J Pharm* 119, 203-211 (1995)
- Bodmeier R, Paeratakul O; Spherical Agglomerates of Water-Insoluble Drugs; *J Pharm Sci* 78, 964-967 (1989)
- Bühler V; Pharmaceutical Technology of BASF Excipients; BASF, The Chemical Company; 2008)
- Buschmüller C, Wiedey W, Döscher C, Dressler J, Breitreutz J; In-line monitoring of granule moisture in fluidized-bed dryers using microwave resonance technology; *Eur J Pharm Biopharm* 69, 380-387 (2008)
- Chambliss W G; Conventional and Specialized Coating Pans; in: *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Ghebre-Sellassie I, ed., Marcel Dekker Inc.; New York and Basel, 15-38 (1989)
- Chopra R, Newton J M, Alderborn G, Podczek F; Preparation of pellets of different shape and their characterization; *Pharm Dev Technol* 6, 495-503 (2001)
- Christensen F N, Bertelsen P; Qualitative Description of the Wurster-Based Fluid-Bed Coating Process; *Drug Dev Ind Pharm* 23, 451-463 (1997)
- Chukwumezie B, Wojcik M, Malak P, Adeyeye M; Feasibility studies in spheronization and scale-up of ibuprofen microparticulates using the rotor disk fluid-bed technology; *AAPS PharmSciTech* 3, 10-22 (2002)



- de Boer G B J, de Weerd C, Thoenes D, Goossens H W J; Laser Diffraction Spectrometry: Fraunhofer Diffraction Versus Mie Scattering; Part Part Syst Char 4, 14-19 (1987)
- Dixit R, Puthli S; Fluidization Technologies: Aerodynamic Principles and Process Engineering; J Pharm Sci 98, 3933-3960 (2009)
- DMV International; Productgroup overview: Pharmatose® DC Lactose; Veghel, Niederlande (2003)
- Dukic-Ott A; Modified starch as an excipient for pellets prepared by means of extrusion/spheronisation; Dissertation, Universiteit Gent (2008)
- Ebert J; Einfluss von Formulierungsparametern auf den Powder Layering und Dry Coating Prozess im Rotorgranulator; Dissertation, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau (2010)
- Eriksson M, Alderborn G, Nystrom C, Podczeczek F, Newton J M; Comparison between and evaluation of some methods for the assessment of the sphericity of pellets; Int J Pharm 148, 149-154 (1997)
- Eskandari S, Varshosaz J, Akhavanfarid G, Hafizi G; Formulation and in-vitro characterization of extended release pellets of indomethacin using powder-layering technique; Res Pharm Sci 2, 67-75 (2007)
- Europäisches Arzneibuch 7.0; Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe; Strasbourg, Frankreich (2011)
- Evonik Röhm GmbH; Eudragit application guidelines; Darmstadt (2009)
- Ferrari F, Cocconi D, Bettini R, Giordano F, Santi P, Tobyn M, Price R, Young P, Caramella C, Colombo P; The Surface Roughness of Lactose Particles can be modulated by Wet-Smoothing using a High-Shear mixer; AAPS PharmSciTech 5, Article 60 (2004)
- Fiedler H P; Fiedler Lexikon der Hilfsstoffe; Editio Cantor Verlag; Aulendorf (2002)
- Fielden K E, Newton J M, O'Brien P, Rowe R C; Thermal Studies on the Interaction of Water and Microcrystalline Cellulose; J Pharm Pharmacol 40, 674-678 (1988)
- Fielden K E, Newton J M, Rowe R C; The influence of lactose particle size on spheronization of extrudate processed by a ram extruder; Int J Pharm 81, 205-224 (1992)
- Follonier N, Doelker E, Cole E T; Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique for the production of polymer-based pellets for sustained release capsules containing high loadings of freely soluble drugs; Drug Dev Ind Pharm 20, 1323-1339 (1994)
- Friesland Foods Domo; Certificate of analysis Lactochem® fine powder; Zwelle, Niederlande (2006)



- Funakoshi Y, Kanamaru T, Kyoto Kajiura T T, Fujii K O, Nishitani M T O, Komeda H G N; Verfahren zum Beschichten von körnigen Stoffen und Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens; Patent, DE 1938797 (1971)
- Gainotti A, Bettini R, Gazzaniga A, Colombo P, Giordano F; Drug- β -Cyclodextrin Containing Pellets Prepared with a High-Shear Mixer; Drug Dev Ind Pharm 30, 1061-1068 (2004)
- Gajdos B; Rotary Granulators-Evaluation of Process Technology for Pellet Production Using a Factorial Experimental Design; Drugs Made Ger 27, 30-36 (1984)
- Gao J Z H, Jain A, Motheram R, Gray D B, Hussain M A; Fluid bed granulation of a poorly water soluble, low density, micronized drug: comparison with high shear granulation; Int J Pharm 237, 1-14 (2002)
- Gauthier P, Aiache J M; Applications of Rotary Fluidized Bed Processing, Part I: Manufacturing Spheres; Pharmaceut Tech Eur 13, 22-34 (2001)
- Ghebre-Sellassie I, Gordon R H, Fawzi M B, Nesbitt R U; Evaluation of a high-speed pelletization process and equipment; Drug Dev Ind Pharm 11, 1523-1541 (1985)
- Ghebre-Sellassie I; Mechanism of Pellet Formation and Growth; in: Pharmaceutical Pelletization Technology, Ghebre-Sellassie I, ed., Marcel Dekker Inc.; New York and Basel, 123-143 (1989a)
- Ghebre-Sellassie I; Pellets: A General Overview; in: Pharmaceutical Pelletization Technology, Ghebre-Sellassie I, ed., Marcel Dekker Inc.; New York and Basel, 1-13 (1989b)
- Ghebre-Sellassie I, Knoch A; Pelletization Techniques; in: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Swarbrick J und Boylan J C, eds., Marcel Dekker; New York, 2067-2080 (2002)
- Goodhart F W, Draper J R, Ninger F C; Design and use of a laboratory extruder for pharmaceutical granulations; J Pharm Sci 62, 133-136 (1973)
- Goodhart F W; Centrifugal Equipment; in: Pharmaceutical Pelletization Technology, Ghebre-Sellassie I, ed., Marcel Dekker, Inc.; New York and Basel, 101-122 (1989)
- Goodhart F W, Jan S; Dry Powder Layering; in: Pharmaceutical Pelletization Technology, Ghebre-Sellassie I, ed., Marcel Dekker Inc.; New York and Basel, 165-185 (1989)
- Grave A, Pöllinger N; GLATT Wirbelschichttechnologie zum Coating von Pulvern, Pellets und Mikropellets; in: Easy Coating, Kumpugdee-Vollrath M und Krause J-P, eds., Vieweg+Teubner Verlag; Wiesbaden, 80-119 (2011)
- Groebel C A; Herstellung von Pellets durch Extrusion und Spheronisation-Systematische Rezepturenentwicklung als Grundlage für ein wissensbasiertes System; Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (2004)



- Gryczova E, Rabiskova M, Vetchy D, Krejcova K; Pellet Starters in Layering Technique using concentrated Drug Solution; *Drug Dev Ind Pharm* 34, 1381-1387 (2008)
- Gu L, Liew C V, Heng P W S; Wet spheronization by rotary processing-A multistage single-pot process for producing spheroids; *Drug Dev Ind Pharm* 30, 111-123 (2004)
- Gu L, Liew C V, Soh J L P, Heng P W S; Feasibility of eliminating premixing for the production of pellets in a rotary processor; *Pharm Dev Technol* 11, 159-165 (2006)
- Häring A, Vetchy D, Janovska L, Krejcova K, Rabiskova M; Differences in characteristics of pellets prepared by different pelletization methods; *Drug Dev Ind Pharm* 34, 289-296 (2008)
- Harris M R, Ghebre-Sellassie I; Formulation Variables; in: *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Ghebre-Sellassie I, ed., Marcel Dekker, Inc.; New York and Basel, 217-239 (1989)
- Haubitz H; Entwicklung eines prozessgesteuerten Labor-Rotor-Wirbelschichtgranulators zur Herstellung von Retardpellets; Dissertation, Freie Universität Berlin (1993)
- Heng P W S, Wan L S C, Tan Y T F; Optimization of spheroid production by centrifugal rotary processing; *Int J Pharm* 143, 107-112 (1996)
- Hicks D C, Freese H L; Extrusion and Spheronizing Equipment; in: *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Ghebre-Sellassie I, ed., Marcel Dekker Inc.; New York and Basel, 71-100 (1989)
- Hileman G A, Goskonda S R, Spalitto A J, Upadrashta S M; Response surface optimization of high dose pellets by extrusion and spheronization; *Int J Pharm* 100, 71-79 (1993)
- Holm P, Bonde M, Wigmore T; Pelletization by Granulation in a Roto-Processor RP-2. Part I: Effects of Process and Product Variables on Granule Growth; *Pharm Technol Eur* 8, 22-36 (1996)
- HORIBA Instruments; Technical Note: Understanding the Chi Square and R Parameter Calculations in the LA-950 Software (TN 153); Irvine, USA (2008)
- HORIBA Instruments; A Guidebook to Particle Size Analysis; Irvine, USA (2010)
- Hüttlin H; Atomisation nozzle with rotating annular gap; Patent, WO 2004007085 (2004)
- Hüttlin H; Verfahren und Vorrichtung zum Behandeln partikelförmigen Guts, insbesondere zum Mischen, Trocknen, Granulieren, Pelletieren und/oder Coaten des Guts; Patent, DE 101 49 764 (2005)
- Hüttlin H; Device for treating particulate material; Patent, WO 2006027009 (2006)



- Hüttlin H; Device for treating particulate material; Patent, EP 1786547 (2008)
- Hüttlin H; Wirbelschichtapparatur mit Boden als Ventilator; Patent, DE 102010052312.7 (2010)
- Hüttlin H; Coatings mittels INNOJET[®]-Verfahren; in: Easy Coating, Kumpugdee-Vollrath M und Krause J-P, eds., Vieweg+Teubner Verlag; Wiesbaden, 120-132 (2011a)
- Hüttlin H; Filter for dedusting of process air in process unit and process unit comprising the same; Patent, CN 102120118 (2011b)
- Hüttlin H; Pelletier- und Coatingvorrichtung Spherus; Patent, DE 102009060479 (2011c)
- ISP Pharmaceuticals; Plasdone[®] K29-32 Povidone high efficiency binder for wet granulation; Produktinformation ISP-PH5765, [http://online1.ispcorp.com/Brochures/Pharma/ISP-PH5765 Plasdone K29-32% Sheet V.pdf](http://online1.ispcorp.com/Brochures/Pharma/ISP-PH5765%20Plasdone%20K29-32%20Sheet%20V.pdf) (2010)
- Iveson S M, Litster J D, Hapgood K, Ennis B J; Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review; Powder Technol 117, 3-39 (2001)
- Iyer R M, Augsburg L L, Parikh D M; Evaluation of Drug Layering and Coating: Effect of Process Mode and Binder Level; Drug Dev Ind Pharm 19, 981-998 (1993)
- Jäger K-F, Bauer K H; Auswirkungen der Gutbewegung im Rotor-Wirbelschicht-Granulator auf die Aufbauagglomeration; Pharm Ind 44, 193-197 (1982)
- Jones D M; Air Suspension Coating; in: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Swarbrick J und Boylan J C, eds., Marcel Dekker, Inc.; New York, 189-216 (1988)
- Jones D M; Solution and Suspension Layering; in: Pharmaceutical Pelletization Technology, Ghebre-Sellassie I, ed., Marcel Dekker Inc.; New York and Basel, 145-164 (1989)
- Kablitz C D; Dry Coating-A Characterization and Optimization of an innovative Coating Technology; Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (2007)
- Kappes R, Grimm C, Scholz J; Feuchtemesstechnik vom Labor bis in den Prozess; Pharm Ind 72, 1231-1238 (2010)
- Kleinebudde P; Use of a power-consumption-controlled extruder in the development of pellet formulations; J Pharm Sci 84, 1259-1264 (1995)
- Kleinebudde P, Knop K; Direct Pelletization of Pharmaceutical Pellets in Fluid-Bed Processes; in: Granulation, Salmon A D, Hounslow M J, and Seville J P K, eds., Elsevier; 779-811 (2007)



- Knop K, Lippold B C; Die Wirbelschichtgranulation als Herstellungsmethode für Pellets; Pharm Ind 51, 302-309 (1989)
- Knop K; Pellets; in: Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Band 2: Methoden, Nürnberg E und Surmann P, eds., Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, 827-832 (1991)
- Knop K, Lippold B C; Pelletherstellung in der Wirbelschicht am Beispiel der gut löslichen Arzneistoffe Ascorbinsäure und Etofyllin; Pharm Ind 53, 1065-1068 (1991)
- Korakianiti E S; Optimization of the pelletization process in a fluid-bed rotor granulator using experimental design; AAPS PharmSciTech 1, art. 35 (2000)
- Kranz H, Jürgens K, Pinier M, Siepmann J; Drug release from MCC- and carrageenan-based pellets: Experiment and theory; Eur J Pharm Biopharm 73, 302-309 (2009)
- Krejčová K, Rabisková M, Vetchý D, Polásek E, Tomásek V, Prokopová A; The influence of drug solubility and particle size on the pellet formulation in a rotoprocessor; Drug Dev Ind Pharm 32, 585-593 (2006)
- Kristensen H G, Schaefer T; Granulation-A review on pharmaceutical wet-granulation; Drug Dev Ind Pharm 13, 803-872 (1987)
- Kristensen J, Schaefer T, Kleinebudde P; Direct pelletization in a rotary processor controlled by torque measurements. I. Influence of process variables; Pharm Dev Technol 5, 247-256 (2000a)
- Kristensen J, Schaefer T, Kleinebudde P; Direct pelletization in a rotary processor controlled by torque measurements. II: Effects of changes in the content of microcrystalline cellulose; AAPS Pharmsci 2, art-24 (2000b)
- Kristensen J, Hansen V W; Wet Granulation in Rotary Processor and Fluid Bed: Comparison of Granule and Tablet Properties; AAPS PharmSciTech 7, art. 22 (2006)
- Kumpugdee-Vollrath M, Gögebakan E, Krause J-P, Müller U, Wassmann G; Coatings in der pharmazeutischen Industrie; in: Easy Coating, Kumpugdee-Vollrath M und Krause J-P, eds., Vieweg + Teubner Verlag; Wiesbaden, 52-79 (2011)
- Lehmann K; Praktikum zum Filmcoaten von pharmazeutischen Arzneiformen mit Eudragit®; Röhm GmbH & Co KG, Pharma Polymere; Darmstadt (2003)
- Liew C V, Gu L, Heng P W S; The influence of operational variables on mean size and size distribution of spheroids produced by rotary spheronization using teardrop studs; Int J Pharm 242, 345-348 (2002)
- Liu J, Zhang F, McGinity J W; Properties of lipophilic matrix tablets containing phenylpropanolamine hydrochloride prepared by hot-melt extrusion; Eur J Pharm Biopharm 52, 181-190 (2001)



- Maejima T, McGinity J W; Influence of film additives on stabilizing drug release rates from pellets coated with acrylic polymers; *Pharm Dev Technol* 6, 211-221 (2001)
- Malinowski H J, Smith W E; Use of factorial design to evaluate granulations prepared by spheronization; *J Pharm Sci* 64, 1688-1692 (1975)
- Melichar M; Untersuchungen zur Feuchtemessung an pharmazeutischen Hilfsstoffen mit Hilfe der Mikrowellen-Resonanzspektroskopie; Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (2007)
- Mörl L; Verfahrenstechnische Grundlagen des Coatings; in: *Easy Coating*, Kumpugdee-Vollrath M und Krause J-P, eds., Vieweg + Teubner Verlag; Wiesbaden, 7-51 (2011)
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H K, Schäfer-Korting M; *Mutschler Arzneimittelwirkungen*; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; Stuttgart (2001)
- Nastruzzi C, Cortesi R, Esposito E, Genovesi A, Spadoni A, Vecchio C, Menegatti E; Influence of formulation and process parameters on pellet production by powder layering technique; *AAPS PharmSciTech* 1, E9 (2000)
- Obara S, Maruyama N, Nishiyama Y, Kokubo H; Dry coating: an innovative enteric coating method using a cellulose derivative; *Eur J Pharm Biopharm* 47, 51-59 (1999)
- O'Connor R E, Schwartz J B; Spheronization II: Drug Release from Drug-Diluent Mixtures; *Drug Dev Ind Pharm* 11, 1837-1857 (1985)
- O'Connor R E, Schwartz J B; Extrusion and Spheronization Technology; in: *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Ghebre-Sellassie I, ed., Marcel Dekker Inc.; New York and Basel, 187-216 (1989)
- Park E S, Lee D S, Kwon S Y, Chi S C; A new formulation of controlled release amitriptyline pellets and its in vivo/in vitro assessments; *Arch Pharm Res* 26, 569-574 (2003)
- Paterakis P G, Korakianiti E S, Dallas P P, Rekkas D M; Evaluation and simultaneous optimization of some pellets characteristics using a 3^3 factorial design and the desirability function; *Int J Pharm* 248, 51-60 (2002)
- Pearnchob N, Bodmeier R; Dry polymer powder coating and comparison with conventional liquid-based coatings for Eudragit-RS, ethylcellulose and shellac; *Eur J Pharm Biopharm* 56, 363-369 (2003)
- Pinto J F, Abreu C N; Evaluation of the Performance of a New Continuous Spheronizer; *Drug Dev Ind Pharm* 32, 1067-1078 (2006)
- Pisek R, Planinsek O, Tus M, Srcic S; Influence of rotational speed and surface of rotating disc on pellets produced by direct rotor pelletization; *Pharm Ind* 62, 312-319 (2000)



- Pisek R, Sirca J, Svanjak G, Srcic S; Comparison of rotor direct pelletization (fluid bed) and extrusion/spheronization method for pellet production; *Pharm Ind* 63, 1202-1209 (2001)
- Pisek R, Kroselj V, Vrečer F; Comparison of direct rotor pelletization (fluid bed) and high-shear pelletization method for pellet production; *Pharm Ind* 67, 243-248 (2005)
- Podczeck F, Rahman S R, Newton J M; Evaluation of a standardised procedure to assess the shape of pellets using image analysis; *Int J Pharm* 192, 123-138 (1999)
- Podczeck F, Knight P; The Evaluation of Formulations for the Preparation of Pellets with High Drug Loading by Extrusion/Spheronization; *Pharm Dev Technol* 11, 263-274 (2006)
- Por L S, Feld K M, Kowarski C R; Preparation of a controlled release Drug Delivery System of Indomethacin: Effect of process equipment, particle size of indomethacin, and size of the nonpareil seeds; *Drug Dev Ind Pharm* 15, 1137-1159 (1989)
- Rahman A, Ahuja A, Baboota S, Bhavna V B, Saigal N, Ali J; Recent Advances in Pelletization Technique for Oral Drug Delivery: A Review; *Current Drug Delivery* 6, 122-129 (2009)
- Rashid H A, Heinamaki J, Antikainen O, Yliruusi J; Effects of process variables on the size, shape, and surface characteristics of microcrystalline cellulose beads prepared in a centrifugal granulator; *Drug Dev Ind Pharm* 25, 605-611 (1999)
- Rashid H A, Heinamaki J, Antikainen O, Yliruusi J; Influence of the centrifugal granulating process on the properties of layered pellets; *Eur J Pharm Biopharm* 51, 227-234 (2001)
- Rashid H A; Centrifugal granulating process for preparing drug-layered pellets based on microcrystalline cellulose beads; Dissertation, University of Helsinki (2001)
- Retsch Technology GmbH; Laserstreulichtspektrometer zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung LA-950-Bedienungsanleitung Software; Haan (2006)
- Retsch Technology GmbH; Camsizer[®] Partikelmesstechnik mit digitaler Bildverarbeitung; Haan (2007)
- Retsch Technology GmbH; Partikelgrößenanalyse mit Statischer Laserlichtstreuung; Haan (2010)
- Retsch Technology GmbH; Camsizer[®] characteristics; Haan (2011)
- Ritschel W A, Bauer-Brandl A; *Die Tablette*; Editio Cantor Verlag; Aulendorf (2002)
- Robinson R L, Hollenbeck R G; Manufacture of spherical acetaminophen pellets: Comparison of rotary processing with multiple-step extrusion and spheronization; *Pharmaceutical Technology* 48-56 (1991)



- Shaw L R, Irwin W J; The effect of selected water-soluble excipients on the dissolution of paracetamol and ibuprofen; *Drug Dev Ind Pharm* 31, 515-525 (2005)
- Shimono N, Ueda M, Nakamura Y; Design of Controlled Release System with Multi-layers of Powder; *Chem Pharm Bull* 50, 1169-1175 (2002)
- Shin-Etsu Chemical Co.; *Pharmacoat-Certificate of Analysis*; Tokio, Japan (2010)
- Shipway P H, Hutchings I M; Fracture of brittle spheres under compression and impact loading. I. Elastic stress distributions; *Philos Mag A* 67, 1389-1404 (1993)
- Sienkiewicz G, Pereira R, Rudnic E M, Lausier J M, Rhodes C T; Spheronization of theophylline-avicel combinations using a fluidized-bed rotogranulation technique; *Drug Dev Ind Pharm* 23, 173-182 (1997)
- Sinchaipanid N, Chitropas P, Mitrevej A; Influences of layering on theophylline pellet characteristics; *Pharm Dev Technol* 9, 163-170 (2004)
- Thies R, Kleinebudde P; Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer Part I. Influence of process variables; *Int J Pharm* 188, 131-143 (1999)
- Thommes M, Kleinebudde P; Use of kappa-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. II. Influence of drug and filler type; *Eur J Pharm Biopharm* 63, 68-75 (2006)
- Thommes M, Kleinebudde P; Properties of pellets manufactured by wet extrusion/spheronization process using kappa-carrageenan: effect of process parameters; *AAPS PharmSciTech* 8, E95 (2007)
- Thommes M, Kleinebudde P; Pellets; in: *Innovative Arzneiformen*, Mäder K und Weidenauer U, eds., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; Stuttgart, 119-134 (2010)
- Tobiska S; *Untersuchung und Modellierung von Coatingprozessen am Bohle Laborcoater BLC5*; Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (2002)
- United States Pharmacopeia; *The United States Pharmacopeial Convention*; Rockville, USA (2009)
- Varshosaz J, Tavakoli N, Serri A; Preparation and in vitro characterization of piroxicam enteric coated pellets using powder layering technique; *Pharm Dev Technol* 14, 305-311 (2009)
- Vecchio C, Bruni G, Gazzaniga A; Preparation of Indobufen Pellets by Using Centrifugal Rotary Fluidized Bed Equipment Without Starting Seeds; *Drug Dev Ind Pharm* 20, 1943-1956 (1994)
- Vertommen J, Kinget R; The influence of five selected processing and formulation variables on the particle size, particle size distribution, and friability of pellets produced in a rotary processor; *Drug Dev Ind Pharm* 23, 39-46 (1997)



- Vertommen J, Rombaut P, Kinget R; Shape and surface smoothness of pellets made in a rotary processor; *Int J Pharm* 146, 21-29 (1997)
- Vertommen J, Rombaut P, Kinget R; Internal and external structure of pellets made in a rotary processor; *Int J Pharm* 161, 225-236 (1998)
- Vojnovic D, Moneghini M, Rubessa F; Optimization of granulates in a high shear mixer by mixture design; *Drug Dev Ind Pharm* 20, 1035-1047 (1994)
- Vonk P, Guillaume C P F, Ramaker J S, Vromans H, Kossen N W F; Growth mechanisms of high-shear pelletisation; *Int J Pharm* 157, 93-102 (1997)
- Vuppala M K, Parikh D M, Bhagat H R; Application of powder-layering technology and film coating for manufacture of sustained-release pellets using a rotary fluid bed processor; *Drug Dev Ind Pharm* 23, 687-694 (1997)
- Wurster D E; Method of applying coatings to edible tablets or the like; Patent, US 2648609 (1953)



Wissenschaftlicher Werdegang

Angaben zur Person

Name	Monika-Isabella Cwik
Geburtsdatum	23.03.1983
Geburtsort	Bochum
Familienstand	ledig

Schulbildung

1989-1993	kath. Grundschule Westerloh in Delbrück-Lippling
1993-1995	Alte Landesschule Korbach (Gymnasium)
1995-2002	Gymnasium Schloß Neuhaus, Paderborn Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

2002-2006	Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität, Marburg
2006-2007	Pharmaziepraktikum bei der Cimex AG (heute: Acino Pharma AG), Liesberg, Schweiz und in der Schiller-Apotheke, Hamburg
2007	Erteilung der Approbation als Apothekerin

Promotion

2008-2012	Promotion unter der Leitung von Prof. Dr. Rolf Schubert am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Albert-Ludwigs Universität, Freiburg i. Br. und bei der Acino Pharma AG, Basel, Schweiz
-----------	---





