

# **Mikrokristalline Cellulose II**

—

## **Eignung als Pelletierhilfsstoff bei der Feuchtextrusion/Sphäronisation zur Herstellung zerfallender Pellets**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Cornelia Krüger**

aus Herford

Düsseldorf, Mai 2011

aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie  
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Koreferent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 10.06.2011

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Multipartikuläre Arzneiformen.....	1
1.2.	Pellets.....	1
1.3.	Herstellung von Pellets mittels Feuchtextrusion/Sphäronisation.....	2
1.3.1.	Einleitung.....	2
1.3.2.	Extrusion .....	2
1.3.3.	Sphäronisation .....	4
1.3.4.	Trocknung.....	5
1.4.	Pelletierhilfsstoffe .....	5
1.5.	Zerfall von Arzneiformen .....	8
1.6.	Mikrokristalline Cellulose II.....	10
1.7.	Theophyllin.....	13
2.	Ziele der Arbeit.....	17
3.	Ergebnisse und Diskussion.....	18
3.1.	Pellets mit MCC II als Pelletierhilfsstoff.....	18
3.1.1.	Eignung von MCC II als Pelletierhilfsstoff .....	18
3.1.1.1.	Einleitung .....	18
3.1.1.2.	Geräteparameter und Zielgrößen .....	18
3.1.1.3.	Extrusion/Sphäronisation.....	19
3.1.1.4.	Pelleteigenschaften.....	20
3.1.1.5.	Reproduzierbarkeit .....	21
3.1.1.6.	Zusammenfassung .....	21
3.1.2.	Einfluss des MCC II-Anteils auf die Pelleteigenschaften .....	21
3.1.2.1.	Einleitung .....	21
3.1.2.2.	Extrusion/Sphäronisation.....	22
3.1.2.3.	Extrudatfeuchte .....	22
3.1.2.4.	Pelleteigenschaften.....	23
3.1.2.5.	Zerfallseigenschaften .....	28
3.1.2.6.	Wirkstofffreisetzung.....	31
3.1.2.7.	Zusammenfassung.....	32
3.1.3.	Vergleich zwischen den Pelletierhilfsstoffen MCC I und MCC II.....	33
3.1.3.1.	Einleitung .....	33
3.1.3.2.	Festphaseneigenschaften.....	34
3.1.3.3.	Extrusionsfeuchte .....	35
3.1.3.4.	Pelleteigenschaften.....	38
3.1.3.5.	Druckfestigkeit .....	43
3.1.3.6.	Zerfalls- und Freisetzungseigenschaften .....	44

3.1.3.7.	Zusammenfassung .....	49
3.2.	Sphäronisationsmechanismus MCC II-basierter Pellets .....	50
3.2.1.	Einleitung .....	50
3.2.2.	Design of Experiment .....	50
3.2.2.1.	Prozessparameter .....	50
3.2.2.2.	Modellqualität.....	51
3.2.2.3.	Ergebnisse des DOE .....	53
3.2.3.	Sphäronisations-Zeit-Versuche .....	57
3.2.3.1.	Prozessablauf .....	57
3.2.3.2.	Sphäronisations-Zeit-Versuch 1 .....	58
3.2.3.3.	Sphäronisations-Zeit-Versuch 2 .....	64
3.2.3.4.	Sphäronisations-Zeit-Versuch 3 .....	68
3.2.3.5.	Sphäronisations-Zeit-Versuch 4 .....	69
3.2.3.6.	Sphäronisations-Zeit-Versuch 5 .....	70
3.2.4.	Vergleich der Ergebnisse vom DOE und den SZV.....	71
3.2.5.	Nutzung der Ergebnisse zur optimierten Herstellung.....	72
3.2.6.	Zusammenfassung .....	73
3.3.	MCC II-basierte Tabletten aus extrudiertem Granulat.....	74
3.3.1.	Einleitung .....	74
3.3.2.	Kompressibilität/Kompaktibilität .....	75
3.3.3.	Arzneistoffverteilung.....	79
3.3.4.	Wechselwirkung mit Wasser.....	80
3.3.5.	Wirkstofffreisetzung.....	84
3.3.6.	Übertragung auf Pellets.....	85
3.3.7.	Zusammenfassung .....	86
3.4.	Einfluss der Lagerungsbedingungen auf MCC II-basierte Pellets und Tabletten.....	87
3.4.1.	Einleitung .....	87
3.4.2.	Pellets .....	87
3.4.2.1.	Einfluss der Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten.....	87
3.4.2.2.	Umlagerung .....	91
3.4.3.	Tabletten .....	92
3.4.3.1.	Einfluss der Lagerung sowie Umlagerung bei verschiedenen relativen Feuchten.....	92
3.4.3.2.	Übertragung der Ergebnisse auf Pellets.....	102
3.4.4.	Zusammenfassung: .....	103
3.5.	Einfluss der Lagerungsbedingungen auf MCC II-basierte Pellets und Tabletten: Theophyllin-H <sub>2</sub> O als Wirkstoff.....	104
3.5.1.	Einleitung .....	104
3.5.2.	Pellets .....	105

---

3.5.2.1.	Einfluss der Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten .....	105
3.5.2.2.	Umlagerung .....	115
3.5.3.	Tabletten .....	116
3.5.3.1.	Einfluss der Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten .....	116
3.5.3.2.	Umlagerung .....	124
3.5.4.	Zusammenfassung .....	125
4.	Zusammenfassung .....	126
5.	Summary .....	128
6.	Experimenteller Teil .....	130
6.1.	Materialien .....	130
6.2.	Methoden .....	131
6.2.1.	Herstellungsmethoden .....	131
6.2.1.1.	Pellets .....	131
6.2.1.2.	Tabletten .....	132
6.2.2.	Lagerungsversuche .....	133
6.2.3.	Sphäronisations-Zeit-Versuche (SZV) .....	134
6.2.4.	Statistische Auswertung des DOE .....	135
6.2.5.	Analytische Methoden .....	135
6.2.5.1.	Extrudatfeuchte .....	135
6.2.5.2.	Pelletform, Pelletgröße sowie Pelletgrößenverteilung .....	135
6.2.5.3.	Pelletmasse .....	137
6.2.5.4.	Druckfestigkeit/Bruchkraft .....	138
6.2.5.5.	Zerfall .....	138
6.2.5.6.	Arzneistofffreisetzung, mittlere Auflösungszeit (MDT) .....	140
6.2.5.7.	Wasserretention .....	141
6.2.5.8.	Quellung/Sedimentationsvolumen .....	142
6.2.5.9.	Porosität, Schrumpfung und Schrumpfungindex .....	142
6.2.5.10.	Dynamische Wasserdampfsorption/-desorption .....	143
6.2.5.11.	Bestimmung der spezifischen Oberfläche .....	143
6.2.5.12.	Elektronenmikroskopie .....	144
6.2.5.13.	Röntgendiffraktometrie .....	144
6.2.5.14.	Partikelgrößenverteilung Ausgangsstoff .....	144
6.2.5.15.	Wasseraufnahme sowie Wasseraufnahmegeschwindigkeit von Tabletten .....	145
6.2.5.16.	Bildgebende Nahinfrarot-Spektroskopie (NIR-CI) .....	145
7.	Literatur .....	147
8.	Danksagung .....	157

## Abkürzungsverzeichnis

A	projizierte zweidimensionale Pelletfläche
$A_{pK}$	projizierte zweidimensionale Kugelfäche
$A_{pZ}$	projizierte zweidimensionale Zylinderfläche
AR	Aspect ratio
c	Konzentration
$c_{\infty}$	Konzentration in Plateauphase der Freisetzung
d	Pellet- oder Tablettendurchmesser
$d_{90}$	orthogonaler Feretdurchmesser
$d_{\text{äq}}$	Äquivalentdurchmesser
$d_{\text{äq}50}$	Median der Äquivalentdurchmesser
$d_{\text{äqtheor}}$	theoretischer Äquivalentdurchmesser
$d_d$	dimensionsloser Durchmesser
$d_K$	Durchmesser Kugel
$d_{\text{max}}$	maximaler Feretdurchmesser
$d_z$	Durchmesser Zylinder
DOE	Design of Experiment
F	Bruchkraft
h	Tablettenhöhe
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
IQB	Interquartilsbreite
k	Geschwindigkeitskonstante
L	Kapillarhöhe/Porenlänge
l	Länge Zylinder
m	Masse Tablette
$M_0$	Wirkstoffbeladung zu Beginn der Freisetzung
$M_{\infty}$	freigesetzte Arzneistoffmenge in Plateauphase der Freisetzung
$m_a$	Masse der Probe im Probengefäß nach Zentrifugation
$m_b$	Masse der Probe im Probengefäß vor der Zentrifugation
$m_n$	Gutmasse nach Trocknung
$M_t$	gelöste Arzneistoffmasse zum Zeitpunkt t
$m_v$	Gutmasse vor Trocknung
MCC	Mikrokristalline Cellulose
MDT	mittlere Auflösungszeit („mean dissolution time“)
MW	Mittelwert
n	Exponent, der Kinetik der Arzneistofffreisetzung beschreibt
n	Stichprobenumfang
n.b.	nicht bestimmt

P	Lack of fit, Modellvalidität
PH	Pelletierhilfsstoff
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch (European Pharmacopoeia)
Q <sup>2</sup>	Qualität Vorhersage des Modells
r	Radius (Pellet/Kugel, Tablette, Pore/Kapillare)
R <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß
RT	Raumtemperatur
s	Standardabweichung
SE	Schrumpfung Extrudat
SZV	Sphäronisations-Zeit-Versuch
t	Zeit
UpM	Umdrehungen pro Minute
V <sub>B</sub>	Volumen Pulver
V <sub>K</sub>	Kugelvolumen
V <sub>Por</sub>	Porenvolumen
V <sub>PorIST</sub>	tatsächliches Porenvolumen der Pellets
V <sub>PorMAX</sub>	maximal mögliches Porenvolumen der Pellets
V <sub>Pul</sub>	Pulvervolumen
V <sub>S</sub>	Volumen des Sediments
V <sub>Tab</sub>	Tablettenvolumen
V <sub>Z</sub>	Zylindervolumen
VR	Volumenreduktion
W <sub>0</sub>	Wirkstoffbeladung der Arzneizubereitung zu Beginn der Freisetzung
W <sub>t</sub>	Wirkstoffbeladung der Arzneizubereitung zum Zeitpunkt t
WRV	Wasserretentionswert („water retention value“)
x	Längen-Durchmesser-Verhältnis vom Zylinder
Y	(Extrudat-)Feuchte
Θ	Kontaktwinkel
η	Viskosität
σ	Druckfestigkeit Tablette/Pellet
γ	Oberflächenspannung
ε <sub>e(berechnet)</sub>	berechnete Porosität der nicht geschrumpften Extrudate
ε <sub>p</sub>	Porosität Pellet
ε <sub>e</sub>	Porosität Extrudat
ρ <sub>He</sub>	Heliumdichte
ρ <sub>e</sub>	scheinbare Dichte Extrudat
ρ <sub>p</sub>	scheinbare Dichte Pellet
ρ <sub>r</sub>	relative Dichte Tablette
ρ <sub>T</sub>	scheinbare Dichte Tablette



# 1. Einleitung

## 1.1. Multipartikuläre Arzneiformen

Multipartikuläre Arzneiformen liegen – im Gegensatz zu monolithischen Arzneiformen – in Form von Partikeln kleiner als 2 mm vor oder zerfallen kurz nach der Einnahme in Partikel dieser Größe [Kleinebudde 1997b]. Beispiele für multipartikuläre Darreichungsformen sind Kapseln, Sachets oder auch Tabletten, in denen beispielsweise Pellets enthalten sein können. Die Vorteile der multipartikulären Arzneiformen gegenüber monolithischen Arzneiformen sind vielfältig: Es können gleichmäßigere Plasmaspiegel erzielt werden, die Gefahr des Dose-dumpings ist vermindert und die Kombination inkompatibler Arzneistoffe ist möglich. Außerdem können verschiedene Dosierungen des gleichen Präparates leicht hergestellt werden [Bechgaard & Nielsen 1978]. Teilweise werden die Vorteile jedoch von einigen Autoren kritisch hinterfragt [Rouge et al. 1998]. Ein Nachteil der multipartikulären Arzneiformen ist ihre aufwendigere Herstellung. Beispielsweise resultieren lange Prozesszeiten beim Tablettieren von Minitabletten sowie beim Überziehen von Pellets aufgrund ihrer großen Oberfläche.

Im Folgenden werden Pellets als ein häufiger Bestandteil multipartikulärer Arzneiformen näher vorgestellt, da in der vorliegenden Arbeit Pellets und deren Herstellung thematisiert werden.

## 1.2. Pellets

Pharmazeutische Pellets sind annähernd isometrische Agglomerate mit einer Größe zwischen 0,5 mm und 2 mm. Sie besitzen eine glatte Oberfläche und zeichnen sich durch eine enge Teilchengrößenverteilung aus [Knop 1991]. Aufgrund ihrer Größe eignen sie sich zur Verarbeitung in multipartikulären Arzneiformen wie Kapseln oder Tabletten [Bodmeier 1997]. Zudem ist dank ihrer engen Teilchengrößenverteilung und runden Form das Überziehen mit funktionellen Filmen gut möglich.

Neben pharmazeutischen Pellets existieren noch eine Reihe weiterer Pellets, unter anderem sind sie in der Lebensmittel- und Futtermittelindustrie zu finden. Auf diese Pellets trifft die oben aufgeführte Definition häufig nicht zu.

Zur Herstellung von Pellets finden am häufigsten Beschichtungsprozesse aus Lösungen oder Suspensionen sowie mit Pulvern Verwendung [Ghebre-Selassie 1989, Mäder & Weidenauer 2009]. Als ein weiteres wichtiges und verbreitetes Verfahren gilt die Feuchtextrusion/Sphäronisation, welches in dieser Arbeit zur Herstellung der Pellets Verwendung fand und deshalb nachfolgend näher erläutert wird.

## 1.3. Herstellung von Pellets mittels Feuchtextrusion/Sphäronisation

### 1.3.1. Einleitung

Aufgrund der effizienten, robusten und einfachen Prozessführung entwickelte sich die Extrusion/Sphäronisation von einer wissenschaftlich interessanten Technik zu einer etablierten Produktionstechnik für die pharmazeutische Industrie [Erkoboni 2003]. Merkmale der Pellets, die aus diesem Verfahren gewonnen werden, sind eine hohe Dichte, eine besonders enge Teilchengrößenverteilung und eine gute Reproduzierbarkeit. Außerdem kann eine hohe Wirkstoffbeladung erzielt werden. Erstmals beschrieben wurde dieses Herstellungsverfahren für pharmazeutische Pellets 1970 von Conine & Hadley [1970] sowie von Reynolds [1970].

Der Feuchtextrusions-/Sphäronisationsprozess unterteilt sich in fünf Prozessschritte (Abbildung 1): Mischen der Pulver (1), Befeuchtung und Extrusion (gegebenenfalls zwei Prozessschritte, siehe 1.3.2) (2), Sphäronisation (3), Trocknung (4) und Klassierung/Siebung der Pellets (optional) (5).

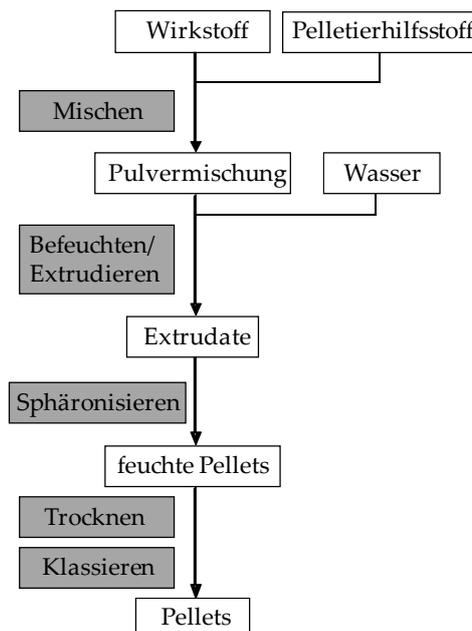


Abbildung 1: Verlauf des Extrusions-/Sphäronisationsprozesses mittels eines Zweischneckenextruders, bei dem die Befeuchtung des Pulvers im Extruder erfolgt

### 1.3.2. Extrusion

Extrusion wird definiert als „die Anwendung von Druck auf eine Masse, bis diese durch Öffnungen definierter Größe fließt. Zwei Dimensionen des entstehenden Agglomerates sind definiert, nur die Länge ist variabel.“ [Kleinebudde 1997b]. Die benötigte Verformbarkeit des Materials wird durch Temperatur (Schmelzextrusion, Lipidextrusion)

oder Flüssigkeiten (Feuchtextrusion) erhalten. Im Folgenden wird näher auf die Feuchtextrusion eingegangen, da nur diese in der vorliegenden Arbeit angewendet wurde.

Bekannte Extrudertypen sind der Kolbenextruder, Lochmantelextruder und Schneckenextruder. In einem Kolbenextruder wird die bereits verformbare bzw. angefeuchtete Masse mittels Kolben durch die Öffnungen der Bodenplatte eines Zylinders gepresst. Dieser Extruder wird vor allem im Entwicklungsbereich eingesetzt, da der Durchsatz sehr gering ist und rheologische Bestimmungen erfolgen können [Cohan & Newton 1996].

Der Lochmantelextruder besteht aus einem Mantel, der mit zylindrischen Presskanälen versehen ist. Durch diese Öffnungen wird die feuchte Masse gepresst. Wie beim Kolbenextruder muss die Befeuchtung des Pulvers bereits vorher erfolgen. Beispiele für Lochmantelextruder sind Ringmatrizenpressen und Kollerkopfpresen.

Die Schneckenextruder zeichnen sich durch eine oder mehrere Schnecken aus, die das Gut innerhalb des Extruders zu den Presskanälen transportieren. Es kann zwischen Ein- und Zweischneckenextrudern unterschieden werden. Der Einschneckenextruder ist preiswerter, nachteilig sind aber das schlechtere Einzugsvermögen für das Material sowie die geringere Mischwirkung. Deshalb muss auch bei diesen Extrudern eine bereits angefeuchtete Pulvermasse verwendet werden. Der Zweischneckenextruder, der auch in dieser Arbeit Verwendung fand, kann hingegen gleichzeitig befeuchten und extrudieren (Abbildung 1). Bei den Zweischneckenextrudern wird zwischen gleichläufigen und gegenläufigen Typen differenziert, die sich in ihrer Mischwirkung und den Transporteigenschaften unterscheiden.

Der Schneckenextruder kann in mehrere Abschnitte unterteilt werden: Am Anfang befindet sich die Einzugszone, bei der das Pulver oder die befeuchtete Pulvermasse in den Extruder eintritt. Anschließend folgt die Verdichtungszone, bei der gegebenenfalls auch die Vermischung mit der separat zugeführten Flüssigkeit erfolgt (Abbildung 1). Am Ende befindet sich die Förderzone, die die Extrusionsmasse zu den Presskanälen leitet. Außerdem sind die Schnecken modular aufgebaut, es gibt unter anderem Elemente zum Fördern, Verdichten und Mischen [Ghebre-Selassie 2003].

Bei den Schneckenextrudern liegt eine Vielzahl von apparativen und prozeduralen Einflussgrößen vor. Beispielsweise können die Lochplatte/Matrizenscheibe (Löcheranzahl, Durchmesser und Länge der zylindrischen Öffnung), Pulver- und Flüssigdosieraten sowie Schneckendrehzahl und Schneckenkonfiguration [Ghebre-Selassie 2003, Thommes & Kleinebudde 2007] variiert werden. Je nach verwendetem Pelletierhilfsstoff und Wirk- bzw. Füllstoff sind die Einflussgrößen individuell anzupassen, um gute Extrusionsergebnisse zu erzielen.

Aus der Extrusion werden stäbchenförmige Extrudate gewonnen, die je nach Material und Extruder eine unterschiedliche Länge aufweisen. Um Pellets aus diesen Extrudaten

herzustellen, folgt der Extrusion die Sphäronisation, bei der die typische kugelige Form der Pellets erhalten wird.

### 1.3.3. Sphäronisation

Die Sphäronisation bezeichnet ein Verfahren, bei dem das Extrudat zu Pellets ausgeformt wird. Der Sphäroniser besteht aus einem zylindrischen Produktbehälter (Sphäronisermantel) und einer rotierenden Bodenplatte. Die Bodenplatte ist mit Vertiefungen versehen, die in Form eines Gittermusters oder Radialmusters angeordnet sein können [Schmidt 1999].

Durch die schnelle Rotation der Bodenplatte bildet sich eine spiralkranzförmige Gutbewegung im Sphäroniser aus. Durch diese Bewegung brechen die Extrudate zunächst in kleinere Bruchstücke, die durch die vielen Kollisionen untereinander, aber auch mit dem Sphäronisermantel und der Bodenplatte, ausgerundet werden können. Hierfür ist plastische Verformbarkeit der Extrudate Voraussetzung. Außerdem müssen die Extrudate spröde sein – damit sie im Sphäroniser brechen – sowie kohäsiv, rigide und wenig adhäsiv [Rowe 1985]. Aufgrund dieser vielfältigen Ansprüche an ein Extrudat ist ein Pelletierhilfsstoff, der dem Extrudat die nötigen Eigenschaften verleiht, notwendig. Da die Anforderungen so vielfältig sind, kommen nur wenige Substanzen als Pelletierhilfsstoff in Frage (Kapitel 1.4).

Der Verlauf der Sphäronisation wurde von Rowe [1985] in mehrere Phasen unterteilt: Zunächst entstehen bei der Sphäronisation Extrudatbruchstücke, die anschließend an den Enden abrunden. Durch weiteres plastisches Fließen der Masse erfolgt der Übergang in eine Hantelform. Die hantelförmigen Pellets runden dann über ein ellipsoides Stadium zur Kugel aus. Dieser Mechanismus wurde von Koester & Thommes [2010] erweitert: Zu Beginn der Extrusion entsteht durch den Extrudatbruch Feinanteil. Die Anlagerung des Feinanteils sowie ein weiterer interpartikulärer Massetransfer führen zur Ausrundung der Pellets. Dabei lagert sich das neu aufgelagerte Material bevorzugt am zentralen Band der ellipsoiden Pellets an. Bereits Liew et al. [2007] beobachteten, dass die Bildung von Feinanteil bei der Sphäronisation einen Einfluss auf die Ausrundung der Pellets hat.

Ein weiterer Sphäronisationsmechanismus wurde von Baert & Remon [1993] postuliert: Das gebrochene Extrudat formt eine Hantel aus, die sich im weiteren Sphäronisationsverlauf mittig in zwei Teile teilt. Hierdurch entstehen zwei annähernd kugelförmige Bruchstücke, die dann im weiteren Verlauf ausrunden.

Wie die Extrusion bietet auch der Sphäronisationsprozess eine Vielzahl von Einflussgrößen: Wichtige Stellgrößen sind die Geschwindigkeit der rotierenden Drehscheibe, die Dauer der Sphäronisation sowie die Beladung des Sphäronisers und die Auswahl der Geometrie der Drehscheibe [Erkoboni 1989, Ghebre-Selassie 2003, Baert et al. 1993, Newton et al. 1995].

Die Trocknung der feuchten Pellets erfolgt im Anschluss an die Sphäronisation.

### 1.3.4. Trocknung

Die Art der Trocknung hat Einfluss auf die Pelleteigenschaften [Kleinebudde 1994a/b]. Häufig findet die Wirbelschichttrocknung Einsatz, die ein schnelles Trocknungsverfahren darstellt. Durch die Trocknung verfestigt sich das Pellet und kann nicht mehr plastisch fließen. Bei Bedarf können die Pellets klassiert und gegebenenfalls mit einem Überzug versehen werden, bevor die Abfüllung in Kapseln, Sachets oder die Verpressung zu Tabletten erfolgt.

Wie bereits zuvor angemerkt, ist ein geeigneter Pelletierhilfsstoff Voraussetzung für eine erfolgreiche Extrusion/Sphäronisation. Aufgrund vielfältiger Anforderungen sind nur wenige Substanzen als Pelletierhilfsstoff geeignet. Ein Überblick über ihre Anforderungen sowie die Substanzen, die als Pelletierhilfsstoffe vorgeschlagen wurden, findet sich im folgenden Kapitel. Auf dieser Grundlage wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit nach neuen potenziellen Pelletierhilfsstoffen gesucht, die weitere Vorteile gegenüber den bekannten Substanzen bieten.

## 1.4. Pelletierhilfsstoffe

Der Pelletierhilfsstoff verleiht der feuchten Masse alle nötigen Eigenschaften wie Selbstschmierung beim Extrudieren, Kohäsivität und ein geeignetes Verhältnis aus plastischer Verformbarkeit und Sprödigkeit. Die Anforderungen an einen optimalen Pelletierhilfsstoff wurden von Dukic-Ott et al. [2009] zusammengefasst:

- Die entstehenden Pellets müssen eine runde Form, enge Teilchengrößenverteilung und hohe Ausbeuten bei robuster Prozessführung aufweisen. Außerdem muss ihre Oberfläche glatt sein und sie müssen mechanisch beständig sein sowie geringen Abrieb und geeignete Freisetzungsvläufe zeigen.
- Der Pelletierhilfsstoff muss sich mit einer Vielzahl bzw. allen Arzneistoffen verarbeiten lassen.
- Eine Wirkstoffbeladung von mindestens 80% sollte möglich sein.
- Zum Herstellen sollte Wasser als Granulierflüssigkeit geeignet sein. Die Granulierflüssigkeit sollte zudem in einem möglichst großen Bereich zu Pellets geeigneter Eigenschaften führen.
- Die Pelletherstellung sollte ohne Zusatz von weiteren Hilfsstoffen wie Bindemitteln erfolgen.

Nur wenige Substanzen verfügen über einen Großteil dieser Eigenschaften. Der Standardpelletierhilfsstoff ist Mikrokristalline Cellulose (MCCI). Bereits in geringen Konzentrationen von 10% ermöglicht sie die Pelletierung einer Vielzahl von Arzneistoffen [Conine & Hadley 1970, Kleinebudde 1997b]. Zwei Modelle versuchen die überlegenden Eigenschaften dieses Pelletierhilfsstoffes zu erklären:

Fielden et al. [1988] postulieren das *Schwammmodell*: Hierbei wird MCCI als schwammartige Substanz betrachtet, da sie Wasser wie ein Schwamm bindet. Durch

mechanische Belastung wird ein Teil des Wassers abgedrückt, wodurch die gute Extrudierbarkeit und das gute plastische Fließen erklärt werden können.

Das *Kristallit-Gel-Modell* von Kleinebudde [1997a] beschreibt MCC I als unlöslichen partikulären Gelbildner, der ein Gelgerüst ausbildet. Hierbei ist der Querschnittsanteil an MCC I höher als bei vergleichbaren Gelen aus Hydrokolloiden. Voraussetzung für die Bildung des Gelgerüsts bei der Extrusion ist eine zumindest partielle Verkleinerung der MCC I-Partikel in ihre sogenannten Kristallite, die sich im kolloidalen Größenbereich befinden. Die Kristallinität der Kristallite wird nicht beeinflusst, dafür aber die AutohäSION [Millili et al. 1990] zwischen den Kristalliten erhöht, da durch die Dispergierung mehr Polymerkettenenden zur Verfügung stehen. AutohäSION beschreibt die „gegenseitige Diffusion freier Polymerkettenenden an Partikeloberflächen hochmolekularer Polymere unter Ausbildung einer festen Verbindung der Oberfläche“ [Kleinebudde 1997b]. Bei der Trocknung verfestigt sich das Gelgerüst, es kommt zur Schrumpfung und zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den MCC I-Partikeln. Dabei wurde postuliert, dass in den Bereichen, in denen AutohäSION stattgefunden hat, das Ausmaß der Schrumpfung besonders groß ist, da die Ausrichtung der Polymerketten die Wechselwirkung fördert und dadurch besonders feste Bindungen entstehen.

Neben den genannten Vorteilen weist MCC I als Pelletierhilfsstoff auch Nachteile auf. Der größte Nachteil der Pellets aus MCC I ist der fehlende Pelletzerfall in Wasser [Kleinebudde 1997a/b, O'Connor & Schwartz 1985], wodurch die Arzneistofffreisetzung verlangsamt wird. Somit sind MCC I-basierte Pellets ungeeignet, wenn eine schnelle Wirkstofffreisetzung schlecht löslicher Wirkstoffe erforderlich ist. Hierdurch liegt eine deutliche Limitation ihrer Verwendbarkeit vor. Kleinebudde erklärt den fehlenden Zerfall MCC I-basierter Pellets über das Kristallit-Gel-Modell, indem er postuliert, dass die neu entstandenen Bindungen nicht mehr durch Wasser abgebaut werden können. In der Literatur sind verschiedene Ansätze beschrieben, dieses Problem zu lösen: Beispielsweise wurde versucht, über die Einarbeitung von Zerfallshilfsmitteln oder die Verwendung von Isopropanol als Granulierflüssigkeit zerfallende MCC I-basierte Pellets herzustellen [Schröder & Kleinebudde 1995, Kleinebudde 1997b]. Doch entweder war der Ansatz unwirksam, die Pellets zu weich oder die Prozessführung nicht robust. Bisher konnte keine zufriedenstellende Möglichkeit gefunden werden, zerfallende MCC I-basierte Pellets herzustellen. Neben dem fehlenden Zerfall ist die Adsorption von einigen Arzneistoffen ein weiterer Nachteil von MCC I-basierten Pellets [Okada et al. 1987].

In den letzten Jahren sind mehrere neue Pelletierhilfsstoffe als Alternative zu MCC I vorgeschlagen worden, die größtenteils in einem Übersichtsartikel umfassend dargestellt wurden [Dukic-Ott et al. 2009]. Deshalb erfolgt hier eine kurze Zusammenfassung der alternativen Pelletierhilfsstoffe:

- *HPMC* und *HEC* konnten aufgrund ihrer Löslichkeit nicht mit Wasser zu Pellets verarbeitet werden, es wurde Isopropylalkohol zur Extrusion verwendet. Des Weiteren musste ein Binder eingesetzt werden [Chatlapalli & Rohera 1998].
- *Glycerolmonostearat* wurde in Kombination mit Bariumsulfat und 50%iger Wirkstoffbeladung zu Pellets verarbeitet [Basit et al. 1999], die eine schnelle Wirkstofffreisetzung zeigten. Umfassende Untersuchungen zur Eignung stehen noch aus. Gleiches gilt für *Polyethylenoxid/Methoxypolyethylenoxid*-Mischungen [Howard et al. 2006] und *kolloidales Siliciumdioxid* [Podczek 2009].
- *Pulvercellulose* wurde von Lindner & Kleinebudde [1994] vorgeschlagen. Die Pelletform war weniger kugelförmig als von MCC I-basierten Pellets, zudem musste ein Binder zugegeben werden. Die resultierenden Pellets zerfielen nicht.
- Stärke wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen als alternativer Pelletierhilfsstoff vorgeschlagen. Vielversprechend ist der Ansatz von Dukic-Ott [2008]: Sie verwendete eine *hochamylose, kristalline Stärke* und konnte unter Verwendung eines Binders Pellets mit guten Eigenschaften herstellen, die auch zerfielen.
- *Crospovidon* wurde zunächst von Liew et al. [2005] und später von Verheyen et al. [2009] als Pelletierhilfsstoff vorgeschlagen. Die Pellets von Verheyen zerfielen in Wasser und zeichneten sich durch eine hohe Wirkstoffbeladung aus.
- Die Eignung von *Pektinsäure* als neuer Pelletierhilfsstoff wurde von Tho et al. [2002] untersucht. Ein niedrig-methoxyliertes (4%) Pektinderivat stellte sich als geeignet heraus. Die Pellets konnten hoch beladen werden (80%), waren stabil und zerfielen teilweise in Wasser.
- *Chitosan* wurde von Agrawal et al. [2004], Steckel & Mindermann-Nogly [2004] und Charoenthai et al. [2007a/b] als Pelletierhilfsstoff untersucht. Pellets mit geeigneter Form, Festigkeit und Größe konnten hergestellt werden, wobei teilweise ein Binder verwendet wurde. Die pH-abhängige Löslichkeit stellt einen Nachteil der Pellets dar. Zudem sind Interaktionen aufgrund der ionischen Struktur des Chitosans wahrscheinlich.
- *$\kappa$ -Carrageenan* wurde erstmals von Bornhöft et al. [2008] als Pelletierhilfsstoff vorgeschlagen. Von Thommes [Thommes 2006, Thommes & Kleinebudde 2006-2008, Thommes et al. 2007/2009] folgten eine Vielzahl von Veröffentlichungen über die Eignung dieser Substanz als Pelletierhilfsstoff. Wirkstoffbeladungen bis zu 95% bei guter Pelletform, -festigkeit und Ausbeute waren möglich. Nachteilig war die ionische Struktur, die zu Interaktionen führte. Weitere Hydrokolloide, die die Pelletierung ermöglichen, sind *Furcellaran*, *Agarose* und *Agar* [Krüger et al. 2010]. Es konnten Pellets geeigneter Form und Größenverteilung hergestellt werden. Weitere Untersuchungen stehen aus.

Obwohl vielversprechende Alternativen zur MCC I gefunden werden konnten, ist kein Pelletierhilfsstoff universal anwendbar. Entweder ist die Festigkeit der Pellets nicht ausreichend, der Zerfall fehlt, die Wirkstoffbeladung ist zu niedrig oder ionische

Interaktionen traten auf. Somit erfüllt kein Pelletierhilfsstoff alle Anforderungen und die Suche nach neuen Pelletierhilfsstoffen geht weiter. Aufgrund der hervorragenden Eignung von MCC I als Pelletierhilfsstoff, kann sich ein neuer Pelletierhilfsstoff nur etablieren, wenn er zu zerfallenden Pellets führt und diesbezüglich denn MCC I-basierten Pellets überlegen ist. Deshalb steht der Zerfall bei der Suche nach neuen Pelletierhilfsstoffen im Fokus und soll ausführlicher diskutiert werden.

## 1.5. Zerfall von Arzneiformen

Der Zerfall einer Arzneiform bezeichnet ihre Zerkleinerung in Bruchstücke oder Primärpartikel durch Wasserkontakt und kann durch Zerfallhilfsmittel hervorgerufen werden. Der Zerfall ist oftmals Voraussetzung für eine schnelle Wirkstofffreisetzung, da durch den Zerfall die Oberfläche, von der die Wirkstofffreisetzung erfolgen kann, vergrößert wird. Somit hängen Zerfall und Wirkstofffreisetzung unmittelbar zusammen.

Der erste Schritt zum erfolgreichen Zerfall ist die Wasseraufnahme, unabhängig vom vorliegenden Zerfallsmechanismus [van Kamp et al. 1986]. Häufig wird die Washburn-Gleichung [Washburn 1921] verwendet, um die Wasseraufnahme in die Arzneiform zu beschreiben (Gl. 1; Kapitel 6.2.5.15):

$$L^2(t) = \frac{r \cdot \gamma \cdot \cos \Theta}{2 \cdot \eta} \cdot t \quad \text{Gl. 1}$$

mit Länge der bereits benetzten Kapillare (L), Kapillarradius (r), Oberflächenspannung der Flüssigkeit ( $\gamma$ ), Kontaktwinkel zwischen Flüssigkeit und Porenwand ( $\Theta$ ), Zeit (t) und Viskosität der Flüssigkeit ( $\eta$ ).

Gemäß dieser Gleichung führt ein verringerter Porendurchmesser zu einer verlangsamten Wasseraufnahme. Eine Hydrophilisierung der Oberfläche innerhalb der Tablette beschleunigt hingegen die Wasseraufnahme. Guyot-Hermann [1992] führte Limitationen für die Anwendung der Washburn-Gleichung zur Beschreibung zerfallender Tabletten auf: Für die Gültigkeit der Gleichung müssen unter anderem die Porenradien während der Messung unverändert bleiben, die Poren sollten homogen und zylindrisch sein und es sollte ein homogenes System vorliegen. Alle diese Aspekte sind bei einer zerfallenden Tablette nicht erfüllt.

In der Literatur sind diverse Zerfallsmechanismen vorgeschlagen worden. Die am häufigsten diskutierten Mechanismen sind [Guyot-Hermann 1992, Shangraw et al. 1980, Ritschel & Bauer-Brandl 2002, Kanig & Rudnic 1984]:

- *Quellung* (englisch: „swelling“): Durch die Wasseraufnahme kommt es zur Volumenvergrößerung der Arzneizubereitung, das wiederum führt zu Spannungen innerhalb der Arzneiform, wodurch ihr Zerfall erfolgt. Die Sprengwirkung bleibt aus, wenn die Poren größer sind als die Vergrößerung der quellenden Partikel, da folglich nicht genug Druck aufgebaut werden kann. Bei sehr elastischen

Arzneizubereitungen kann der Druck, der durch die Quellung entsteht, gegebenenfalls abgefangen werden, wodurch der Zerfall ausbleibt.

- *Kapillarität, Porosität bzw. Dochteffekt* (englisch: „wicking“): Das Sprengmittel ermöglicht dem Wasser den Eintritt in die Tablette. Durch das Eindringen des Wassers in das kapillare Netzwerk kommt es zur Druckerhöhung, es werden Partikelbindungen gelöst und die Arzneizubereitung zerfällt. Neben der aufgenommenen Wassermenge hat auch die Geschwindigkeit der Wasseraufnahme Einfluss auf den Zerfall.
- *Deformation*: Bei der Herstellung beispielsweise von Tabletten kommt es aufgrund der Presskraft zur Partikeldeformation. Durch den Wasserkontakt erhalten die Partikel ihre ursprüngliche Form zurück und brechen durch die Relaxation die Tablette auf.
- *Wärmeentwicklung*: Durch den Kontakt mit Wasser kommt es zur Wärmeentwicklung (Benetzungswärme). Hierdurch dehnt sich die Luft in den Poren aus, wodurch es zu Spannungen in der Arzneizubereitung kommt und in Folge dessen zu deren Zerfall.
- *Abstoßung, Verminderung Kohäsionskräfte* (englisch: „repulsion“): Das eingedrungene Wasser erniedrigt die Kohäsionskräfte zwischen den Partikeln. Es kommt zur Abstoßung gleichsinnig geladener Partikel, wodurch die Arzneiform zerfällt.

Kein Zerfallsmechanismus alleine ist in der Lage, jedes Zerfallsverhalten universal zu erklären. Vermutlich liegen bei einem Zerfall einer Arzneizubereitung verschiedene Mechanismen nebeneinander vor, die abhängig von der Herstellung und verwendetem Zerfallshilfsmittel unterschiedlich stark in Erscheinung treten. Bei Zerfallsuntersuchungen stehen die verwendeten Hilfs- und Wirkstoffe der Arzneizubereitungen in einem speziellen Fokus: Häufig beeinflussen sie den Zerfall. Beispielsweise können lösliche Füllstoffe die Viskosität der Zerfallsflüssigkeit erhöhen und dadurch dem Zerfall entgegenwirken, auch hydrophobe Substanzen wie beispielsweise Magnesiumstearat können den Zerfall minimieren. Abhängig von den verwendeten Substanzen kann aber auch der Mechanismus des Zerfalls beeinflusst werden [Caramella et al. 1986]. Zur Untersuchung der Zerfallsmechanismen sind verschiedene Methoden in der Literatur beschrieben, wobei meistens die Wasseraufnahme untersucht wird. Hierbei kann zwischen

- aufgenommener Wassermenge,
- Kraftentwicklung bei der Wasseraufnahme sowie
- Geschwindigkeit und Kinetik der Wasseraufnahme

unterschieden werden [Guyot-Hermann 1992]. Es wurden diverse Zusammenhänge zwischen diesen Größen und der Zerfallszeit gefunden, jedoch konnten bisher keine allgemeingültigen Regeln aufgestellt werden.

Gemäß Ph. Eur. [2010] wird die Zerfallszeit mit einer speziellen Zerfalls-Apparatur bestimmt. Dieser Test gibt allerdings keinen Hinweis auf den eigentlichen Zerfallsvorgang

bzw. -mechanismus. Für Pellets wurde dieser Test von Kleinebudde [1997b] modifiziert (Kapitel 6.2.5.5.1). Lanz [2006] entwickelte eine Methode, bei der die Partikelgrößen des Zerfallsprodukts über die Zerfallszeit ermittelt wurden. Eine derartige Methode wurde auch von Guyot-Hermann [1992] vorgeschlagen.

Voraussetzungen für ein gutes Sprengmittel ergeben sich aus den beschriebenen Zerfallsmechanismen und aus den Anforderungen an die Herstellung der Arzneiform. Hüttenrauch & Keiner [1973] fassten die Eigenschaften für gute Zerfallshilfsmittel wie folgt zusammen:

- hohe Hydrophilie
- geringe Wasserlöslichkeit
- keine Viskositäts-erhöhung der wässrigen Lösung
- gute Fließfähigkeit
- gute Verpressbarkeit

Die beiden letzten Punkte führen zu einer guten Verarbeitbarkeit der Zerfallshilfsmittel beim Tablettieren, haben aber nichts mit der eigentlichen Zerfallsfunktion der Substanz zu tun. Zu den Zerfallshilfsmitteln zählen unter anderen:

- Stärke und spezielle Derivate wie quervernetzte Natriumcarboxymethylstärke,
- MCC und Cellulose-Derivate wie quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose ,
- quervernetztes Polyvinylpyrrolidon sowie
- Ionenaustauscherharze und Alginat.

Detaillierte Beschreibungen und Übersichten über Zerfallshilfsmittel finden sich in diversen Lehrbüchern und Übersichtsartikeln [Guyot-Hermann 1992, Ritschel & Bauer-Brandl 2002] und werden darum an dieser Stelle nicht näher behandelt.

Seit 2009 ist MCC II auf dem Markt erhältlich, deren Sprengwirkung in Tabletten deren der MCC I überlegen sein soll. Somit kommt sie als potenzieller neuer Pelletierhilfsstoff, der zu zerfallenden Pellets führt, in Frage und wurde diesbezüglich im Rahmen dieser Arbeit näher thematisiert, weshalb diese Substanz näher vorgestellt wird.

## 1.6. Mikrokristalline Cellulose II

Mikrokristalline Cellulose (MCC) ist ein weitverbreiteter Hilfsstoff in der pharmazeutischen Industrie und in den wichtigen Arzneibüchern beschrieben. Gemäß Ph. Eur. [2010] ist Mikrokristalline Cellulose ein Homopolymer aus  $\beta$ -1,4-verknüpften Polyanhydroglucopyranose-Einheiten und wird aus  $\alpha$ -Cellulose durch kontrollierte Hydrolyse mittels Mineralsäuren gewonnen. Die Hydrolyse findet bevorzugt an den amorphen Bereichen der Polymere statt, wodurch die Kristallinität steigt und der Polymerisationsgrad sinkt. Das Ph. Eur. schreibt einen Polymerisationsgrad von maximal 350 vor. Da das Arzneibuch keinen Test auf die Kristallstruktur fordert, kann die Monographie sowohl auf die MCC mit der Kristallstruktur des Cellulose-Polymorphes I zutreffen, als auch auf MCCs mit Kristallstrukturen anderer Cellulose-Polymorphe.

Insgesamt sieben verschiedene Polymorphe sind von der Cellulose bekannt ( $I\alpha$ ,  $I\beta$ , II,  $III_I$ ,  $III_{II}$ ,  $IV_I$  und  $IV_{II}$ ). Die Umwandlung der verschiedenen Polymorphe ist in Abbildung 2 dargestellt. Das Polymorph II wird als thermodynamisch stabile Cellulosemodifikation angesehen [Kroon-Batenburg & Kroon 1997, O'Sullivan 1997], wobei eine spontane Umwandlung der Cellulose I in die Cellulose II nicht zu erwarten ist (Abbildung 2).

In der pharmazeutischen Industrie wird standardmäßig MCC I eingesetzt. Außer bei der Pelletierung (siehe Kapitel 1.4) wird sie bei der Direkttablettierung und Trockengranulation verwendet, da sie aufgrund ihrer plastischen Verformbarkeit gute Bindeeigenschaften aufweist [Ritschel & Bauer-Brandl 2002]. Trotz der guten bindenden Eigenschaften bietet MCC I den weiteren Vorteil, dass die Tabletten in der Regel schnell zerfallen. Dazu müssen 5% bis 15% MCC I in der Arzneizubereitung enthalten sein [Ritschel & Bauer-Brandl 2002]. Der Zerfallsmechanismus von MCC I wird kontrovers in der Literatur diskutiert: Einige Autoren schreiben ihr eine Dochtwirkung zu [Lerk et al. 1979], andere Autoren hingegen sehen die Quellung als Hauptmechanismus des Zerfalls an [Ferrari et al. 1996, Caramella et al. 1986]. Neben der Direkttablettierung wird MCC I auch bei der Feuchtgranulierung verwendet, allerdings kommt es hierbei zu einer Abnahme der Kompaktierbarkeit [Staniforth 1988], da durch die Granulierung die Kontaktflächen zwischen den Partikeln verringert werden. Darüber hinaus kann die MCC I durch die Feuchtgranulierung ihre zerfallsfördernden Eigenschaften verlieren, wie es bei MCC I-basierten Pellets der Fall ist (Kapitel 1.4).

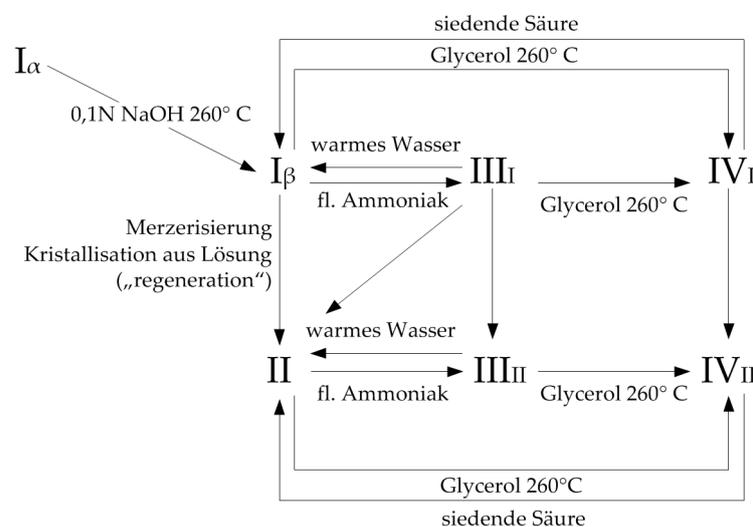
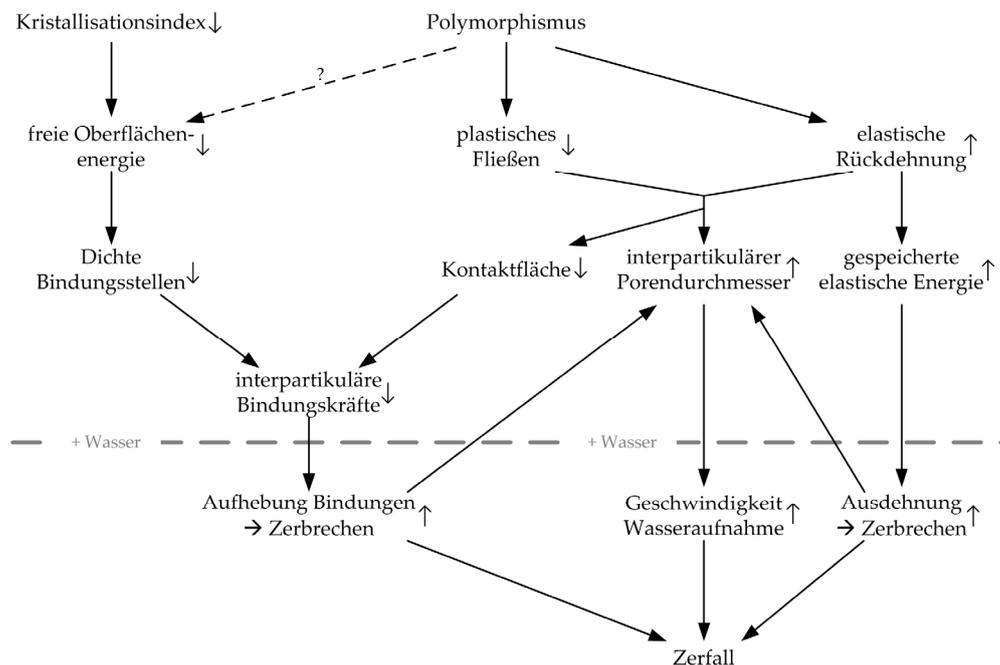


Abbildung 2: Polymorphie der Cellulose nach Kroon-Batenburg et al. [1996]

Seit 2009 ist erstmals eine MCC mit der Kristallstruktur des Cellulose-Polymorphes II unter dem Handelsnamen „MCC SANAQ®burst“ von der Firma Pharmatrans Sanaq AG auf dem Markt erhältlich. Die Herstellung der MCC SANAQ®burst ist nicht bekannt, weicht aber von dem von Kumar [2002] beschriebenen Verfahren ab. Obwohl die Monographie „Cellulose, mikrokristalline“ des Ph. Eur. [2010] erfüllt wird, unterscheiden sich MCC I und MCC II in ihren Eigenschaften voneinander.

Erstmals wurde Cellulose II von Kumar als pharmazeutischer Hilfsstoff zur Tablettierung verwendet [Kumar 2002, Kumar et al. 2002a/b]. Er bezeichnete sein Material als Cellulose-basierten Tablettierhilfsstoff und nannte es UICEL („University of Iowa Cellulose“). Die Herstellung erfolgt aus MCC I („UICEL-A/102“) oder Baumwollinter („UICEL“). Durch eine wässrige Lösung von NaOH und anschließender Präzipitation mit Ethanol (95% (v/v)) wurde die Umwandlung in die Cellulose II erreicht [Kumar et al. 2002a/b, Reus-Medina 2004]. Da der Polymerisationsgrad der verwendeten Cellulose II unterhalb von 350 lag [Kumar 2002a/b, Reus-Medina & Kumar 2007], wird diese Cellulose im Folgenden als MCC II bezeichnet. MCC I und MCC II unterschieden sich in Kompressibilität und Kompaktibilität bei der Tablettierung. MCC II war weniger plastisch, dafür mehr elastisch; somit hatte MCC I bessere Bindungseigenschaften. Hingegen zerfielen die Tabletten aus MCC II schneller und vollständig verglichen zu MCC I-basierten Tabletten. Dabei war der Zerfall der MCC II-basierten Tabletten nahezu unabhängig von der relativer Dichte der Tabletten [Kumar et al. 2002b, Reus-Medina et al. 2004, Reus-Medina & Kumar 2006, Lanz 2006]. Müller [2008] führte einen Vergleich zwischen MCC II-Typen verschiedener Hersteller durch, wobei nur geringe Unterschiede zwischen diesen Substanzen festgestellt werden konnten. Außerdem granuliert sie die MCC II in der Wirbelschicht, wodurch eine leicht erhöhte Bruchkraft sowie Freisetzungsrates der hergestellten Tabletten erreicht wurde.



**Abbildung 3:** Von Lanz [2006] vorgeschlagener Zerfallsmechanismus von MCC II („UICEL“) im Vergleich zu MCC I („Avicel PH102“), die Pfeile ↑ und ↓ beziehen sich auf das Verhalten von MCC II gegenüber MCC I

Der Zerfallsmechanismus von MCC I und MCC II-basierten direktverpressten Tabletten wurde vergleichend von Lanz [2006] untersucht. Er kam zu folgenden Ergebnissen (Abbildung 3): Aufgrund der unterschiedlichen Kristallstruktur ist die plastische Deformation von MCC II im Vergleich zu MCC I verringert. Dadurch ist der Durchmesser

der interpartikulären Poren der Tabletten aus MCC II vergrößert, was die Wasseraufnahme beschleunigt und zu einem schnelleren Zerfall beiträgt. Durch das verminderte plastische Fließen ist zudem die Kontaktfläche zwischen den MCC II-Partikeln geringer, was in einer reduzierten interpartikulären Bindung resultiert. Des Weiteren ist die Oberflächenenergie der MCC II im Vergleich zur MCC I geringer, wodurch ebenfalls eine verringerte interpartikuläre Bindung zu erwarten ist. Deshalb erfolgt bei Wasserkontakt eine schnellere Aufhebung der Bindung von MCC II-basierten Tabletten im Vergleich zu MCC I-basierten Tabletten. Zudem wurde postuliert, dass die elastische Energie der Tabletten größer sei, wodurch eine Porenvergrößerung innerhalb der Tablette resultiert und bei Wasserkontakt eine stärkere Expansion im Vergleich zu MCC I-basierten Tabletten hervorgerufen wird. Zusammenfassend wird der Zerfall somit durch die beschleunigte Wasseraufnahme (1) und die Separierung der Partikel aufgrund elastischer Rückdehnung und Aufhebung der Bindungen (Wasserstoffbrückenbindungen) (2) zurückgeführt. Quellung wurde als Zerfallsursache ausgeschlossen.

MCC II wurde bereits zur Pelletierung verwendet [Balzano 2009, Balzano et al. 2010]. Balzano [2009] führte eine Direktpelletierung in einem Rotor-Wirbelschichtgerät sowie die Pelletierung mittels Pulverbeschichtung von Starterkernen durch. Die Pellets wurden anschließend überzogen, dann mit weiteren Hilfsstoffen vermischt und zu Tabletten gepresst. Über die Zerfallseigenschaften der nicht überzogenen Pellets gab es keine Angaben.

Polymorphie ist die Eigenschaft, bei gleicher chemischer Struktur verschiedene kristalline Modifikationen auszubilden; somit haben Polymorphe bei gleicher chemischer Struktur eine andere räumliche Anordnung. Polymorphie beeinflusst die physikochemischen Eigenschaften einer Substanz. Somit sind die Unterschiede der MCCs nur ein weiteres Beispiel dafür, wie stark der Einfluss der Kristallstruktur auf die Eigenschaften sein kann. Insgesamt sind die meisten Wirk- und Hilfsstoffe in der Pharmazie zumindest potenziell polymorph [Ammon & Hunnius 2004]. Weitere Beispiele für Hilfsstoffe die in verschiedenen Kristallmodifikationen vorliegen sind Mannitol und Lactose [Burger et al. 2000, Listiophadi et al. 2008, Weyer 2007]. Ein bekanntes Beispiel für einen Arzneistoff mit verschiedenen Polymorphen ist Ritonavir. Eine Kapselzubereitung musste zwischenzeitig vom Markt genommen werden, da ein stabiles, aber schlechter lösliches Polymorph aufgetreten war, das zu einem verlangsamten Freisetzungsverhalten führte [Chemburkar et al. 2000]. Theophyllin ist ein weiteres bekanntes Beispiel für Polymorphie bei Arzneistoffen, es bildet neben Polymorphen auch ein Pseudopolymorph aus. Da Theophyllin für die weitere Arbeit von besonderer Relevanz ist, wird dieser Wirkstoff im Folgenden näher vorgestellt.

## 1.7. Theophyllin

Theophyllin wird als Bronchospasmolytikum bei der Therapie von obstruktiven Atemwegserkrankungen eingesetzt, da es gute bronchodilatatorische Wirkungen besitzt



dass die Form IV mit dem Monohydrat verwechselt wurde, da die Pulverdiffraktogramme dieser beiden Polymorphe ähnlich sind.

Aufgrund dieser Erkenntnisse ist eine Umwandlung des Anhydrats in das Monohydrat bei der Feuchtgranulierung zu erwarten. Belege dafür finden sich unter anderem bei Herman et al. [1988], die einen Feuchtextrusionprozess untersuchten.

Über den mechanistischen Verlauf der Umwandlungen des Monohydrats in das Anhydrat und umgekehrt wurden diverse Untersuchungen durchgeführt: Lin & Byrn [1979] beobachteten, dass die Dehydratation vom Rand der Theophyllinkristalle in die Mitte erfolgte und gleichzeitig auch mittig auf dem Kristall stattfand. Nunes et al. [2006] bestätigten diese Beobachtungen und konnten den Regionen die beiden Anhydratformen II und III zuordnen: Am Rand befand sich das metastabile Anhydrat. Die Form II hingegen bildete sich durch eine Nukleationsreaktion mittig in den Kristallen und trat erst später auf, dominierte aber dann die Umwandlung (2-stufiger Prozess).

Chen et al. [2010] untersuchten die Umwandlung des Anhydrats der Form II in das Monohydrat. Sie fanden eine Nukleations-kontrollierte Reaktion, die über Bildung einer Lösung auf der Oberfläche („surface solution mediated“) verlief.

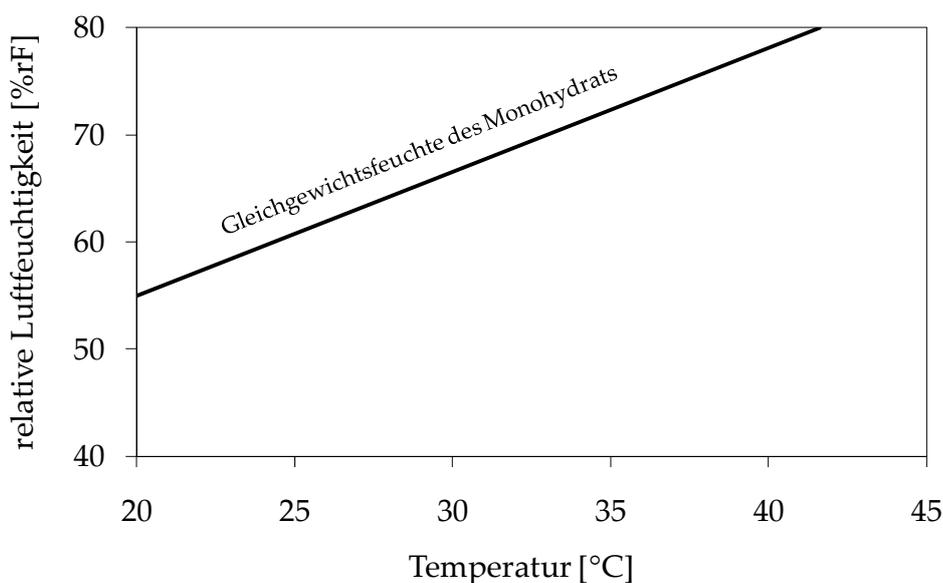


Abbildung 5: Gleichgewichtsfeuchte des Theophyllin-Monohydrates nach Matsuo & Matsuoka [2007]

Die metastabile Form (Form III) wurde erstmals von Phadnis & Suryanarayanan [1997] beschrieben. Die Herstellung erfolgte durch Dehydratation des Monohydrats bei Raumtemperatur unter reduziertem Druck (0,05 torr) für 12 h. Matsuo & Matsuoka [2007] erzeugten Form III durch Vakuumtrocknung bei 15°C über 48 h. Die Umwandlung von der Form III in die Form II wurde von Matsuo & Matsuoka [2007] untersucht.

Die Herstellung der Theophyllin-Form I gelang Suzuki et al. [1989] durch Erhitzen der Form II auf 260-268°C über 1 h. Die Form I wird als Hochtemperaturform bezeichnet. Die Umwandlung der Form I in Form II wurde von Kishi & Matsuoka [2010b] untersucht: Eine

Umwandlung fand bei 80°C bei hohen Luftfechtigkeiten  $\geq 70\%rF$  statt. Unter trockenen Bedingungen war diese Umwandlung nicht zu beobachten. Außerdem gelang ihnen, diese Umwandlung durch mechanischen Energieeintrag in einer Kugelmühle zu induzieren [Kishi & Matsuoka 2010a].

Form IV wurde von Seton et al. [2010] als stabile Anhydrat-Modifikation identifiziert, wobei auch die Anhydrate der Form I und II bei Raumtemperatur stabil sind. Die Form IV entsteht durch eine lösungsvermittelte Umwandlung der Formen I und II.

Viele Arbeiten beschäftigen sich mit der Umwandlung des Monohydrats in das Anhydrat der Form II und/oder III, da diese Umwandlung bereits bei normalen klimatischen Bedingungen und herkömmlichen Trocknungsbedingungen beispielsweise von Feuchtgranulaten auftreten kann. Neben der Kinetik wurden zum Beispiel die Auswirkungen verschiedener Trocknungsmethoden und Mahlprozesse, der Einfluss der Partikelgröße sowie die Auswirkungen von verschiedenen Hilfsstoffen auf die pseudopolymorphe bzw. polymorphe Umwandlung des Theophyllins untersucht [Airaksinen et al. 2004, Puttipipatkachorn et al. 1990, Tantry et al. 2007].

Weiterhin wurden die Auswirkungen der in-situ Umwandlung des Theophyllins in der Arzneiform untersucht: Ando et al. [1992] entdeckten eine Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung aus Theophyllin enthaltenden Tabletten, bei denen eine Umwandlung vom Anhydrat in das Monohydrat stattgefunden hatte. Phadnis & Suryanarayanan [1997] untersuchten die in-situ Umwandlungen der Form III in Form II in Tabletten. Diese in-situ Umwandlung führte zum verlangsamten Zerfall sowie zur verlangsamten Wirkstofffreisetzung. Die Ursache wurde auf eine schnelle in-situ Umwandlung der Form III in das Monohydrat nach Wasserkontakt zurückgeführt. Eine weitergehende Interpretation dieser Ergebnisse findet sich bei Tantry et al. [2007]. Nach Tantry bilden die neu gebildeten Anhydrat-Kristalle (Form III  $\rightarrow$  Form II) eine Art Überzug um die Tablette, wodurch das Zerfallshilfsmittel nicht mehr direkt vom Wasser erreicht werden kann. Beweise stehen für den zweiten Teil der Behauptung allerdings aus. In weiteren Untersuchungen von Debnath & Suryanarayanan [2004] wurde erneut die Umwandlung des Anhydrats in das Monohydrat nach Wasserkontakt für den schlechteren Zerfall der Tabletten verantwortlich gemacht. Aaltonen et al. [2006] entwickelten eine Methode, mit der sie die in-situ Umwandlung des Theophyllin-Anhydrats in das Monohydrat in Tabletten mittels Ramanmessungen mitverfolgen konnten.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die lagerungsbedingte in-situ Umwandlung des Theophyllin-Monohydrats in das Anhydrat und umgekehrt untersucht. Somit dienen die aufgeführten Informationen als Grundlage für ein besseres Verständnis der vorgestellten Ergebnisse in Kapitel 3.5 sowie zur Einordnung der Ergebnisse in den Kontext der Literatur.

## 2. Ziele der Arbeit

Mikrokristalline Cellulose (MCC I) ist der Standardpelletierhilfsstoff bei der Feuchtextrusion/Sphäronisation. Seit 2009 ist mit MCC II erstmals eine andere Kristallmodifikation der MCC als Handelsprodukt verfügbar. Aufgrund der besseren Zerfallseigenschaften der MCC II in Tabletten soll ihre Eignung als neuer Pelletierhilfsstoff in der Feuchtextrusion/Sphäronisation, der zu zerfallenden Pellets führt, untersucht werden.

Dazu muss zunächst herausgefunden werden, ob die Pelletherstellung mit MCC II möglich ist und wie universell MCC II als Pelletierhilfsstoff einsetzbar ist. Hierbei ist ein Vergleich mit MCC I-basierten Pellets unerlässlich (Kapitel 3.1).

Des Weiteren sollen die prozeduralen Einflussgrößen bei der Extrusion/Sphäronisation der MCC II ermittelt werden, um so eine Prozessoptimierung durchführen zu können. In diesem Zusammenhang werden Untersuchungen zum Sphäronisationsmechanismus erfolgen (Kapitel 3.2).

Ein weiteres Ziel ist, den Zerfall MCC II-basierter Zubereitungen näher zu charakterisieren und neue Anhaltspunkte für deren Zerfallsmechanismus zu erhalten. In diesem Zusammenhang stehen die Auswirkungen verschiedener Lagerungsfeuchten auf das Zerfallsverhalten im Vordergrund (Kapitel 3.3, 3.4). Außerdem sollen die Auswirkungen der in-situ Umwandlung des Theophyllin-Monohydrats in das Anhydrat auf das Zerfallsverhalten untersucht werden (Kapitel 3.5).

### 3. Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1. Pellets mit MCC II als Pelletierhilfsstoff

##### 3.1.1. Eignung von MCC II als Pelletierhilfsstoff

###### 3.1.1.1. Einleitung

Das primäre Ziel der folgenden Untersuchungen war, die Eignung von MCC II als neuen Pelletierhilfsstoff zu evaluieren. Hierbei wurde ein spezieller Fokus auf den möglichen Zerfall der resultierenden Pellets gelegt, da dies einen entscheidenden Vorteil gegenüber MCC I-basierten Pellets darstellen würde.

Tabelle 1: Formulierungen der Pulvermischungen sowie Ergebnisse der Pelletchargen (\*n = 3/6/50, MW  $\pm$  s, \*\*n = 500, Median  $\pm$  IQB) (n.b.-nicht bestimmt)

Formulierung	MCC II	Lactose	Chloramphenicol	Hydrochlorothiazid	Theophyllin-Monohydrat	Extrudatfeuchte	Äquivalentdurchmesser	Druckfestigkeit	10%-Intervall	Zerfallszeit	Ausbeute/Feinanteil
	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]*	[mm]**	[MPa]*	[%]**	[min]*	[%]
C II_Lac80	20	80				37,3 $\pm$ 1,4	1,34 $\pm$ 0,32	1,5 $\pm$ 0,2	50,4	0,2 $\pm$ 0,1	91,6/4,4
C II_CA80	20		80			40,2 $\pm$ 0,0	1,32 $\pm$ 0,17	1,2 $\pm$ 0,2	69,8	3,7 $\pm$ 2,6	95,0/4,9
C II_CA80_2	20		80			40,9 $\pm$ 0,1	1,35 $\pm$ 0,16	0,9 $\pm$ 0,2	72,2	1,6 $\pm$ 1,0	91,3/8,6
C II_CA80_3	20		80			40,5 $\pm$ 0,4	1,44 $\pm$ 0,22	n.b.	67,4	n.b.	86/13,6
C II_HCT80	20			80		38,5 $\pm$ 1,1	1,28 $\pm$ 0,23	1,3 $\pm$ 0,3	56,4	4,9 $\pm$ 2,7	93,8/6,2
C II_Theo80	20				80	49,0 $\pm$ 0,3	1,48 $\pm$ 0,18	2,0 $\pm$ 0,4	75,8	0,7 $\pm$ 0,1	89,8/10,2

Für die Untersuchungen wurden drei Arzneistoffe (Chloramphenicol, Theophyllin-Monohydrat und Hydrochlorothiazid) und ein Hilfsstoff (Lactose-Monohydrat) ausgewählt, die sich in ihrer Löslichkeit unterschieden (Kapitel 6.1). Es wurden binäre Mischungen hergestellt, wobei der MCC II-Anteil 20% (m/m) und der Arznei- bzw. Hilfsstoffanteil 80% (m/m) betrug (Tabelle 1). Die Formulierung mit 80% Chloramphenicol wurde dreimal hergestellt, um die Reproduzierbarkeit des Prozesses zu überprüfen.

###### 3.1.1.2. Geräteparameter und Zielgrößen

Die gewählte Extrudatfeuchte spielt eine Schlüsselrolle bei der Feuchtextusion/Sphäronisation [Bains et al. 1991], deshalb wurden für jede Formulierung mindestens drei verschiedene Extrudatfeuchten getestet. Die Feuchte, bei der Pellets mit dem kleinsten Seitenverhältnis (Aspect ratio; Kapitel 6.2.5.2) erhalten wurden, wurde als optimale Feuchte bezeichnet; die resultierenden Pellets dienten der weiteren Charakterisierung. Eine

Ausnahme war die Charge C II\_CA80\_3; hier wurde eine Charge mit einem größerem 10%-Intervall (Kapitel 6.2.5.2), also einer engeren Pelletgrößenverteilung, ausgewählt. Gemäß der Definition nach Kleinebudde [1995] wurden Pellets mit einem Aspect ratio unterhalb von 1,1 als gut bezeichnet, Werte oberhalb von 1,2 hingegen galten als ungeeignet.

Die Pelletgrößenverteilung ist eine weitere wichtige Größe zur Charakterisierung von Pellets. Die Beurteilung erfolgte nach Thommes & Kleinebudde [2006b]. Hiernach sind Pellets mit einem 10%-Intervall zwischen 50% und 75% als gut zu bezeichnen, Werte oberhalb von 75% charakterisieren eine hervorragende Pelletgrößenverteilung.

Weitere untersuchte Zielgrößen waren die Ausbeute, Druckfestigkeit und Zerfallszeit. In folgenden Abschnitten wurden zudem die Wirkstofffreisetzung und die Porosität als weitere Beurteilungsparameter hinzugezogen.

Außer der Extrudatfeuchte wurden alle anderen Prozessparameter für die Extrusion und Sphäronisation (Kapitel 6.2.1.1) in Anlehnung an vorherige Studien, die mit anderen Pelletierhilfsstoffen durchgeführt worden sind, ausgewählt [Thommes & Kleinebudde 2006b]. Somit erfolgte keine Anpassung der Prozessparameter an die Formulierungen.

### 3.1.1.3. Extrusion/Sphäronisation

Alle Formulierungen (Tabelle 1) ergaben kohärente, gleichmäßige und glatte Extrudate. Der Extrusionsprozess war robust und für alle gewählten Extrudatfeuchten leicht durchzuführen. Allerdings wurden an der Düsenplatte bei allen Formulierungen ein paar Tropfen Wasser aus dem Extrudat abgepresst. Da der Extrusionsprozess davon nicht beeinflusst schien, wurden die Prozessparameter nicht verändert. Eine Ursache für das Abpressen des Wassers ist das schlechte Wasserbindevermögen der MCC II (Kapitel 3.1.3.3).

Bei geeigneter Extrudatfeuchte war es möglich, alle Chargen zu sphäronisieren. Die Extrudate wiesen ein angemessenes Verhältnis von spröden und plastischen Eigenschaften auf, um zu Pellets ausgeformt werden zu können [Conine & Hadley 1970]. Die Ausbildung einer spiralkranzförmigen Bewegung im Sphäroniser war zu beobachten [Reynolds 1970].

Die optimierten Extrudatfeuchten der vier verschiedenen Pelletformulierungen waren vergleichbar (Tabelle 1), lediglich die Formulierung C II\_Lac80 wies einen erniedrigten Wert für die Extrudatfeuchte auf. Dieser Effekt wurde auf die gute Löslichkeit des Füllstoffes Lactose zurückgeführt, denn wie unter anderem von Hileman et al. [1997] gezeigt, führt ein gut löslicher Füllstoff zu einer erniedrigten Extrudatfeuchte. Die scheinbar erhöhte Extrudatfeuchte der Formulierung C II\_Theo80 war auf den Kristallwasserverlust des Wirkstoffs Theophyllin-Monohydrat während der Trocknung zurückzuführen [Karjalainen et al. 2005] (Kapitel 1.7). Da der Kristallwasseranteil des Monohydrates 9,2% beträgt [Sun et al. 2002], lag die Extrudatfeuchte der Charge C II\_Theo80 im gleichen Größenbereich wie die der anderen Formulierungen.

### 3.1.1.4. Pelleteigenschaften

Alle Chargen, bis auf Charge C II\_Theo80, hatten einen Median Aspect ratio kleiner 1,2 und wiesen somit eine akzeptable Pelletform auf (Abbildung 6). Die Charge C II\_Theo80 hatte einen Aspect ratio von 1,27 und entsprach damit nicht den Anforderungen an die isometrische Pelletform, was auf die Wirkstoffeigenschaften zurückgeführt wurde.

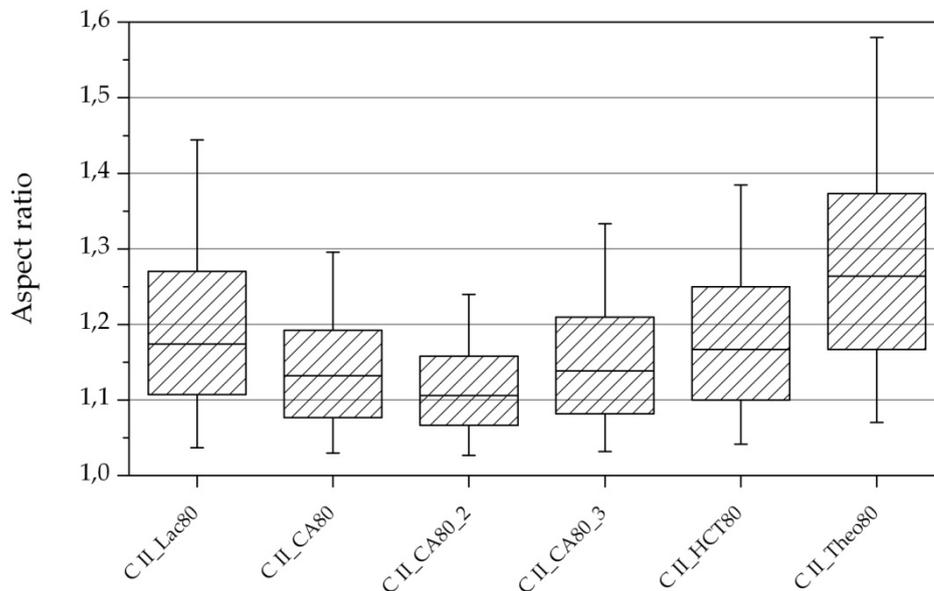


Abbildung 6: Pelletform der Pelletchargen (n = 500,  $\chi_5$ ,  $\chi_{25}$ ,  $\chi_{50}$ ,  $\chi_{75}$ ,  $\chi_{95}$ )

Die Pelletgröße, beschrieben durch den Äquivalentdurchmesser, lag zwischen 1,32 mm und 1,48 mm und befand sich damit in einem geeigneten Bereich für pharmazeutische Pellets [Knop 1991].

Für alle Chargen war das 10%-Intervall größer als 50% und konnte somit als gut bezeichnet werden; für die Formulierungen C II\_Theo80 war die Pelletgrößenverteilung mit einem 10%-Intervall oberhalb von 75% sogar hervorragend.

Die Druckfestigkeit war mit Werten zwischen 0,9 MPa und 2,0 MPa für die Weiterverarbeitung ausreichend hoch [Thommes & Kleinebudde 2006b].

Die Ausbeute lag aufgrund eines hohen Feinanteils zwischen 86% und 95%. Der Grobanteil lag unter 0,5%, nur bei der Formulierung C II\_Lac80 lag er bei 4,0%. Zu Beginn der Untersuchungen wurde keine Grenze für die Ausbeute definiert, jedoch waren Ausbeuten von 86% nicht zufriedenstellend und mussten optimiert werden.

Die Zerfalleigenschaften der Pellets wurden mittels der Zerfallsapparatur modifiziert nach Kleinebudde (Kapitel 6.2.5.5) überprüft. Pellets aller Formulierungen zeigten einen schnellen Zerfall, der innerhalb von 5 min beendet war.

### 3.1.1.5. Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit wurde anhand der Formulierung mit 80% Chloramphenicol getestet. Diese Formulierung wurde insgesamt dreimal hergestellt – zum Zeitpunkt null (C II\_CA80), nach zwei und sechs Monaten (C II\_CA80\_2 bzw. C II\_CA80\_3). Bei der Charge C II\_CA80\_3 wurde eine andere Chloramphenicol-Charge verwendet, zudem wurden für diese Chargen nicht alle Pelleteigenschaften überprüft.

Wie in Tabelle 1 und Abbildung 6 zu sehen ist, unterschieden sich die Pellets hinsichtlich Extrudatfeuchte, Aspect ratio, 10%-Intervall und Zerfallszeit kaum voneinander. Pellets der Charge C II\_CA80\_3 hatten einen etwas größeren Äquivalentdurchmesser als die beiden Vergleichschargen, des Weiteren war auch der Feinanteil etwas erhöht. Dieser Unterschied könnte im Zusammenhang mit dem Wechsel der Chloramphenicol-Charge stehen. Insgesamt war der Prozess als reproduzierbar anzusehen.

### 3.1.1.6. Zusammenfassung

Die Verwendung von MCC II als Pelletierhilfsstoff bei der Feuchtextrusion/Sphäronisation war möglich. Es konnten schnell zerfallende Pellets mit unterschiedlichen Wirk- und Hilfsstoffen bei einer Beladung von 80% (m/m) mit guten Pelleteigenschaften hergestellt werden. Die Reproduzierbarkeit des Prozesses unter Verwendung von MCC II als Pelletierhilfsstoff wurde exemplarisch für eine Formulierung gezeigt.

Die Güte der Verarbeitung und des Pelletergebnisses schien vom eingesetzten Wirkstoff abhängig zu sein. Bestätigt sich diese Vermutung, wäre die MCC II nicht universell einsetzbar. Ein weiterer Nachteil war der große Feinanteil bzw. die geringe Ausbeute der resultierenden Pelletchargen, hier bestand Optimierungsbedarf.

## 3.1.2. Einfluss des MCC II-Anteils auf die Pelleteigenschaften

### 3.1.2.1. Einleitung

Im vorherigen Abschnitt konnte die Eignung von MCC II in 20%igen Anteilen als Pelletierhilfsstoff gezeigt werden. Im Folgenden soll der Einfluss des gewählten MCC II-Anteils auf die Extrusion/Sphäronisation sowie die Pelleteigenschaften erörtert werden. Dadurch können weitere Erkenntnisse über den neuen Pelletierhilfsstoff MCC II gewonnen werden und gegebenenfalls eine Formulierungsoptimierung erfolgen.

Für die Untersuchungen wurde der MCC II-Anteil zwischen 10% und 50% variiert, die Abstufung erfolgte in 10%-Schritten; des Weiteren wurde eine Pelletcharge aus 100% MCC II hergestellt (Tabelle 2). Es wurden zwei Wirkstoffe (Theophyllin-Monohydrat und Chloramphenicol) sowie ein Hilfsstoff (Lactose-Monohydrat) verwendet, aus denen binäre Mischungen mit MCC II hergestellt worden sind. Für Theophyllin wurden nur die Formulierungen mit 10%, 20% und 50% MCC II-Anteil hergestellt. Die Daten der Formulierungen C II\_Theo80; C II\_CA80\_2 (im Folgenden als C II\_CA80 bezeichnet) und C II\_Lac80 wurden von den Versuchen des Kapitels 3.1.1 übernommen.

Tabelle 2: Formulierungen der Pulvermischungen

Formulierung	MCC II	Chloramphenicol	Formulierung	MCC II	Lactose	Formulierung	MCC II	Theophyllin-Monohydrat
	[%]	[%]		[%]	[%]		[%]	[%]
C II_100	100							
C II_CA50	50	50	C II_Lac50	50	50	C II_Theo50	50	50
C II_CA60	40	60	C II_Lac60	40	60			
C II_CA70	30	70	C II_Lac70	30	70			
C II_CA80	20	80	C II_Lac80	20	80	C II_Theo80	20	80
C II_CA90	10	90	C II_Lac90	10	90	C II_Theo90	10	90

Auch bei diesen Untersuchungen fand keine Anpassung der Prozessparameter von Extrusion/Sphäronisation statt, sie entsprechen denen aus Kapitel 3.1.1; Gleiches gilt für die Zielgrößen (Kapitel 3.1.1.2.).

### 3.1.2.2. Extrusion/Sphäronisation

Alle Formulierungen ließen sich gut extrudieren, es resultierten glatte, kohärente Extrudate. Wie schon unter 3.1.1.3 beschrieben, wurde bei den meisten Formulierungen erneut etwas Wasser an der Düse des Extruders abgepresst. Eine Ausnahme stellten die Formulierungen mit hohen Wirkstoffbeladungen wie die Formulierung C II\_CA90 dar.

Bei geeigneter Extrudatfeuchte war die Sphäronisation aller Formulierungen möglich. Alle Chargen bildeten die spiralkranzförmige Bewegung im Sphäroniser aus; die Extrudate zeigten erneut ein angemessenes Verhältnis zwischen spröden und plastischen Eigenschaften. Allerdings war die Sphäronisation besonders für die Formulierungen mit 10% MCC I (C II\_Theo90, C II\_CA90) und für die Formulierung aus 100% MCC II (C II\_100) schwierig; diese Formulierungen neigten dazu, während der Sphäronisation zu Pulver zu zerfallen. Nur in einem engen Feuchtebereich war die Sphäronisation ohne kompletten Zerfall in Pulverpartikel möglich.

### 3.1.2.3. Extrudatfeuchte

Wie schon für andere Pelletierhilfsstoffe gezeigt, war die benötigte Extrudatfeuchte stark von dem verwendeten Anteil des Pelletierhilfsstoffes abhängig (Abbildung 7) [Bornhöft et al. 2005, Charoenthai et al. 2007b, Kleinebudde et al. 1999, Tho et al. 2002]: Höhere Anteile an Pelletierhilfsstoff erhöhten den Wasserbedarf der Formulierung, da die Pelletierhilfsstoffe maßgeblich für die Wasserbindung verantwortlich sind. Der Zusammenhang zwischen dem verwendeten MCC II-Anteil und der Extrudatfeuchte war linear.

Wie nach den Ergebnissen in Kapitel 3.1.1.3 zu erwarten, waren keine bedeutenden Unterschiede in der optimalen Extrudatfeuchte zwischen den verwendeten Hilfs- bzw. Wirkstoffen zu erkennen. Die anscheinend erhöhte Extrudatfeuchte der Chargen mit

Theophyllin-Monohydrat war – wie unter 3.1.1.3 erklärt – auf den Kristallwasserverlust bei der Bestimmung des Wassergehaltes zurückzuführen.

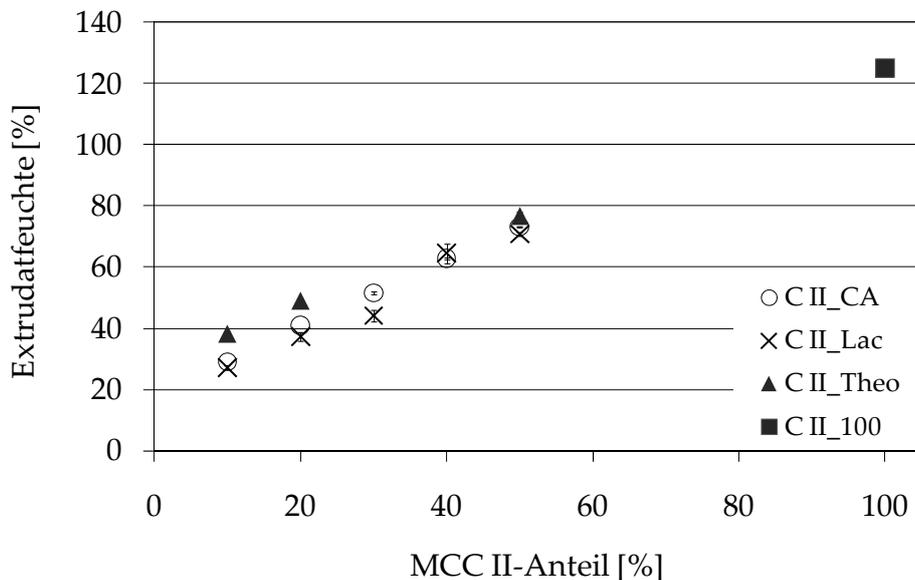


Abbildung 7: Extrudatfeuchte in Abhängigkeit vom MCC II-Anteil (n = 3, MW ± s)

### 3.1.2.4. Pelleteigenschaften

Die Pelletform, beschrieben durch das Aspect ratio, entsprach für die Formulierungen mit Theophyllin-Monohydrat sowie für die Formulierung C II\_Lac90 nicht den Anforderungen an runde Pellets (Abbildung 8). Somit bestätigte sich die Vermutung, dass die Eignung von MCC II als Pelletierhilfsstoff wirkstoffabhängig ist – unabhängig von dem verwendeten MCC II-Anteil.

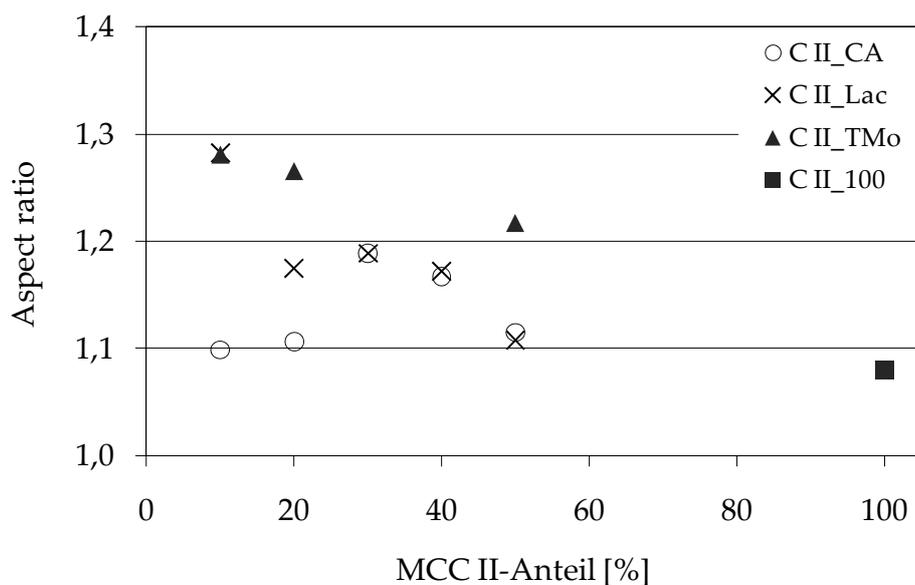


Abbildung 8: Pelletform in Abhängigkeit vom MCC II-Anteil der Pellets (n = 500, Median)

Für die Pellets aus Theophyllin und Lactose ließ sich ein Einfluss des verwendeten MCC II-Anteils auf die Rundheit vermuten: Mit größerem MCC II-Anteil wurden die entstehenden

Pellets runder. Diese Abhängigkeit war für die Pellets mit Chloramphenicol nicht zu beobachten. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Extrudatfeuchte nicht für alle Formulierungen ausreichend optimiert worden war. Allerdings waren die gefundenen Unterschiede gering, da die Interquartilsbreite mit etwa 0,2 verhältnismäßig groß war (für eine bessere Übersichtlichkeit wurde sie nicht in die Grafik eingezeichnet).

Bezüglich der Pelletgröße konnte eine eindeutige Abhängigkeit vom eingesetzten MCC II-Anteil erkannt werden (Abbildung 9): Mit steigendem MCC II-Anteil wurden die Pellets kleiner. Da sowohl der minimale als auch der maximale Feretdurchmesser abnahmen (Daten nicht gezeigt), konnte dieser Effekt nicht über die verbesserte Rundheit erklärt werden, wie für die Theophyllin- und Lactose-enhaltenden Pellets argumentiert werden könnte.

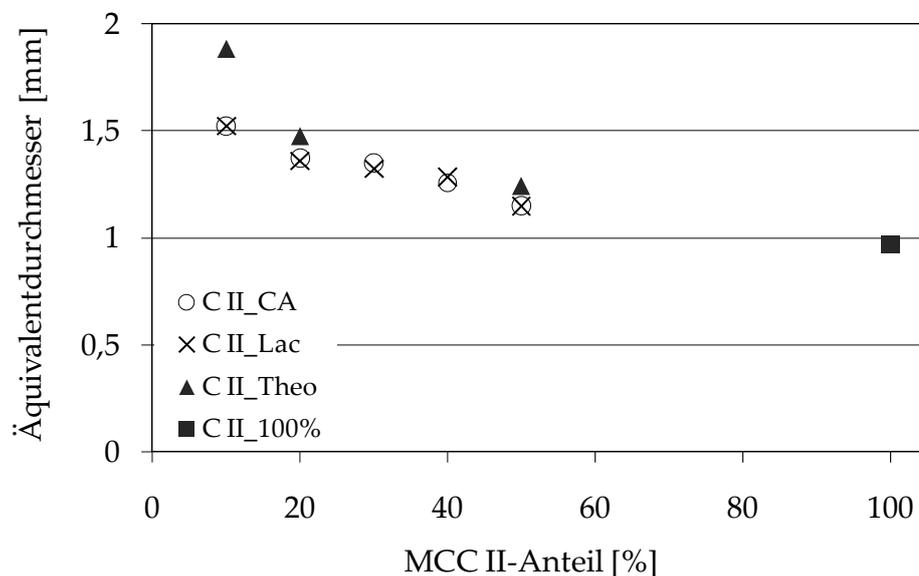


Abbildung 9: Pelletgröße in Abhängigkeit vom MCC II-Anteil der Pellets (n = 500, Median)

Für die Abhängigkeit der Pelletgröße vom verwendeten MCC II-Anteil gab es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten:

- 1) Die Erhöhung des MCC II-Anteils könnte zu einer verstärkten Schrumpfung der Pellets während des Sphäronisierens bzw. Trocknens geführt haben.
- 2) Ein unterschiedliches Verhalten im Sphäroniser könnte die Größenunterschiede erklären: Die feuchten Extrudate mit hohen Wirkstoffbeladungen neigten dazu, im Sphäroniser zu zerfallen. Es ist daher denkbar, dass im Anschluss das Pulver wieder aufgelagert wurde.
- 3) Die Extrudate könnten in Abhängigkeit vom verwendeten MCC II-Anteil in unterschiedlich große Extrudatstücke gebrochen sein.

Die Schrumpfung, ausgedrückt als Volumenreduktion, war abhängig vom verwendeten MCC II-Anteil und hatte somit einen Einfluss auf die resultierende Pelletgröße (Aussage 1; Kapitel 6.2.5.9). Die Volumenreduktion, die die Pellets durch die Sphäronisation bzw.

Trocknung erfahren, ist exemplarisch für die Formulierungen C II\_Lac und die Formulierung C II\_100 in Abbildung 10 dargestellt (die Veränderungen für die C II\_CA-Formulierungen sind mit denen der C II\_Lac-Formulierungen vergleichbar, für die Formulierungen C II\_Theo wurden die Untersuchungen nicht durchgeführt). Je höher der MCC II-Anteil im Pellet, desto größer war die Volumenreduktion (Berechnung in Kapitel 6.2.5.9) und desto stärker war das Pellet geschrumpft. Wenn die Pellets nur aus Wasser und Feststoff bestehen, entspricht die maximale Schrumpfung [in cm<sup>3</sup>] dem Wasservolumen der feuchten Extrudate. Der Schrumpfungssindex (Kapitel 6.2.5.9) gibt somit den Anteil der maximal möglichen Schrumpfung an (siehe auch Kapitel 3.1.3.4). Pellets mit einem erhöhten Anteil an MCC II schrumpften verhältnismäßig stärker (Abbildung 10). Trotzdem war die resultierende Porosität mit steigendem MCC II-Anteil ansteigend. Dies war nicht verwunderlich, da das Wasservolumen des Extrudates mit dem MCC II-Anteil anstieg. Selbst bei gleichbleibendem Schrumpfungssindex wären die Pellets mit höheren MCC II-Anteilen kleiner gewesen.

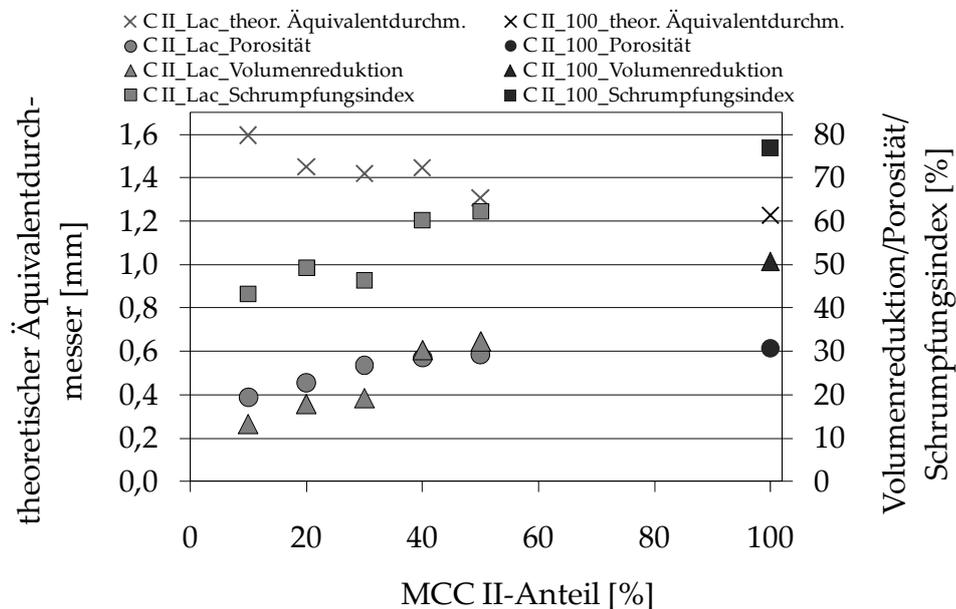


Abbildung 10: Porosität (n = 2, MW), Schrumpfungssindex, Volumenreduktion und theoretischer Äquivalentdurchmesser, der die Größe der Pellets beschreibt, die nur durch Schrumpfung eine Volumenänderung erfahren haben für die Pellets C II\_Lac und C II\_100.

Zur Überprüfung, ob die unterschiedliche Schrumpfung die gesamte Größendifferenz der Pellets erklären kann, wurde ein theoretischer Äquivalentdurchmesser der Pellets berechnet (Kapitel 6.2.5.9). Dieser theoretische Äquivalentdurchmesser gibt die Größe der Pellets ohne Schrumpfung an. Wäre die Schrumpfung der einzige Einflussfaktor auf die Pelletgröße, müsste der berechnete Äquivalentdurchmesser für alle Formulierungen gleich groß sein. Wie in Abbildung 10 zu erkennen ist, war das nicht der Fall; die theoretischen Äquivalentdurchmesser unterschieden sich voneinander. Somit gab es weitere Ursachen, die zu den Größenunterschieden der Pellets abhängig vom eingesetzten MCC II-Anteil führten.

Mögliche Lösungsansätze finden sich in Aussagen 2 und 3. Bezüglich Aussage 2 war ein Indiz, dass es vermutlich eine Abhängigkeit des Feinanteils vom verwendeten MCC II-Anteil gab (Abbildung 11). Mit steigendem MCC II-Anteil stieg auch der Feinanteil, was einen Einfluss auf die Pelletgröße haben könnte. Aufgrund der Kompliziertheit des Sphäronisationsmechanismus (Kapitel 3.2) sind weitere Untersuchungen notwendig, um tatsächlich Aufschluss über die Abhängigkeit des Feinanteils auf die Pelletgröße zu bekommen. Bezüglich des Bruchverhaltens wird an dieser Stelle auf Kapitel 3.1.3.4 verwiesen. Den Ergebnissen ist zu entnehmen, dass das Bruchverhalten nicht vom verwendeten MCC II-Anteil abhängig war.

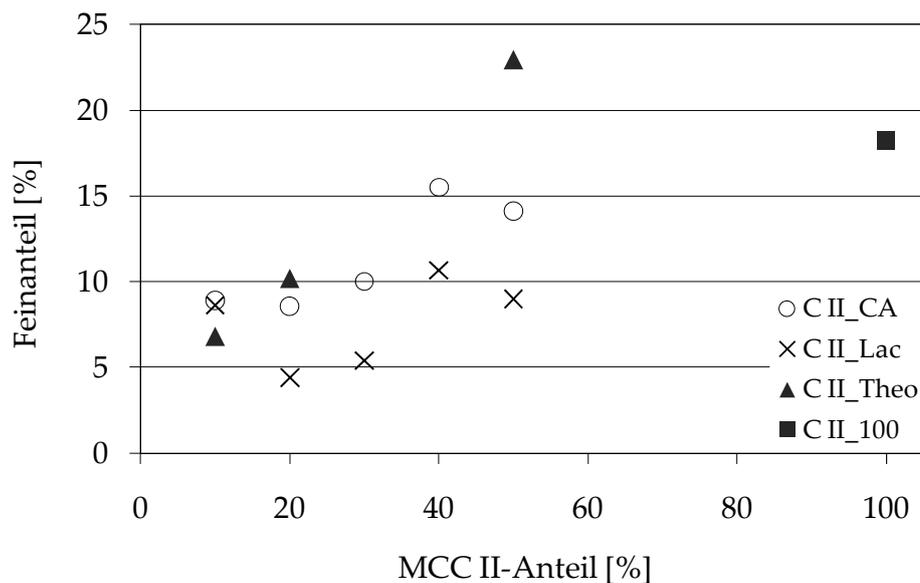


Abbildung 11: Abhängigkeit des Feinanteils vom eingesetzten MCC II-Anteil (n = 1)

Die mechanische Stabilität, ausgedrückt durch die Druckfestigkeit, war für alle Formulierungen hinreichend groß [Thommes & Kleinebudde 2006a]. Sie zeigte ein interessantes Verhalten in Abhängigkeit vom verwendeten MCC II-Anteil (die C II\_Theo-Pellets wurden nicht untersucht) (Abbildung 12): Für die Formulierungen C II\_CA stieg die Druckfestigkeit mit steigendem MCC II-Anteil an, die Druckfestigkeit der Pellets der Formulierung C II\_100 gliederten sich in diese Reihe ein (C II\_CA50 wird als Ausreißer gewertet). Somit verhielten sich Druckfestigkeit und Porosität proportional, was nicht unbedingt zu erwarten war. Anscheinend führte der erhöhte Anteil an MCC II zu einer stärkeren Bindung im Pellet, wodurch die zunehmende Porosität kompensiert werden konnte. Interessanterweise wiesen die C II\_Lac-Pellets ein abweichendes Verhalten auf: Druckfestigkeit und Porosität waren invers korreliert, somit stieg die Druckfestigkeit mit abnehmendem MCC II-Anteil. Wahrscheinlich wurde hier die Druckfestigkeit der Pellets durch den Hilfsstoff Lactose bestimmt, bei dem eine erhöhte Porosität zu einer Erniedrigung der Druckfestigkeit führte. Mit steigendem Anteil an MCC II wurde die Druckfestigkeit zunehmend durch die MCC II beeinflusst. Bei der Formulierung C II\_Lac50 war der MCC II-Anteil so weit erhöht, dass die Druckfestigkeit durch die MCC II bestimmt

wurde. Das würde auch erklären, wieso die Formulierungen C II\_Lac50 und C II\_CA50 vergleichbare Druckfestigkeiten zeigten. Insgesamt wies neben dem verwendeten MCC II-Anteil auch der verwendete Wirk- bzw. Hilfsstoff einen großen Effekt auf die Druckfestigkeit auf.

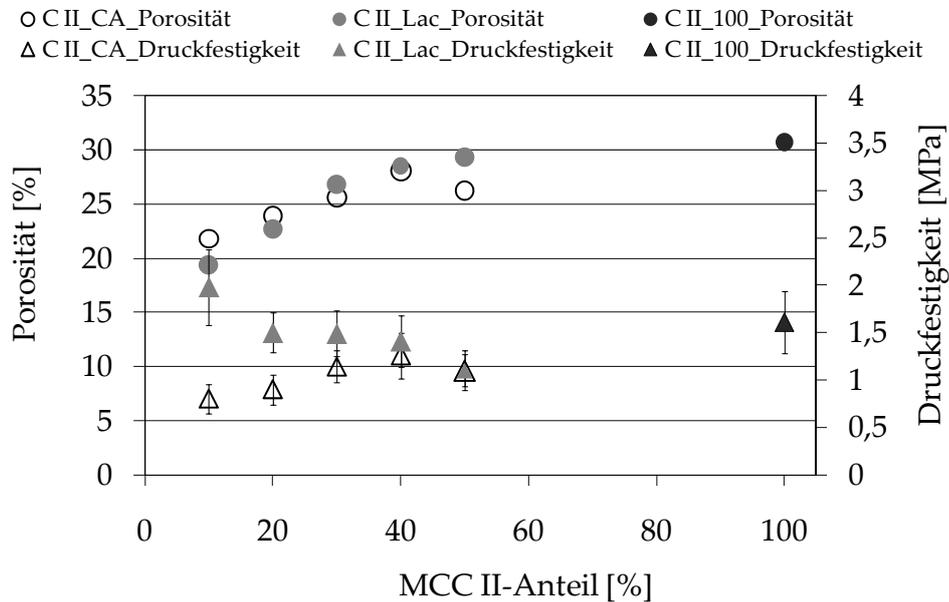


Abbildung 12: Porosität (n=2, MW) und Druckfestigkeit (n = 50, MW  $\pm$  s) der Pellets in Abhängigkeit vom eingesetzten MCC II-Anteil

Die Pelletgrößenverteilung, ausgedrückt im 10%-Intervall, war für alle Formulierungen gut, teilweise sogar hervorragend (Abbildung 13). Die Ergebnisse ließen eine Abhängigkeit der Größenverteilung vom verwendeten MCC II-Anteil vermuten. Vermutlich führte ein erhöhter MCC II-Anteil zu einer breiteren Pelletgrößenverteilung.

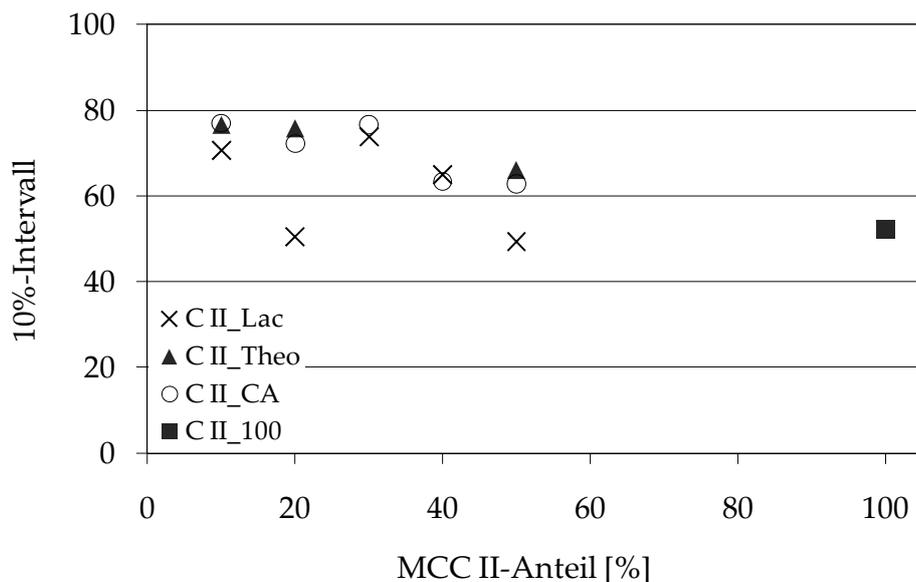


Abbildung 13: Pelletgrößenverteilung aller Pelletchargen ausgedrückt im 10%-Intervall (n = 1)

### 3.1.2.5. Zerfallseigenschaften

Alle Formulierungen zerfielen in Wasser (Petrischalentest, Kapitel 6.2.5.5): Innerhalb weniger Sekunden platzten die Pellets bei Kontakt mit Wasser auf. Bei erhöhten MCC II-Anteilen der Pellets war der Zerfall in Wasser unvollständiger, wie es für die Formulierungen C II\_CA und C II\_Lac in Abbildung 14 zu erkennen ist. Die Formulierung C II\_CA90 hingegen zeigte einen schlechteren Zerfall als die Formulierung C II\_CA80. Bei der Formulierung C II\_Lac90 war dieser Effekt im Vergleich zu Formulierung C II\_Lac80 nicht zu beobachten.

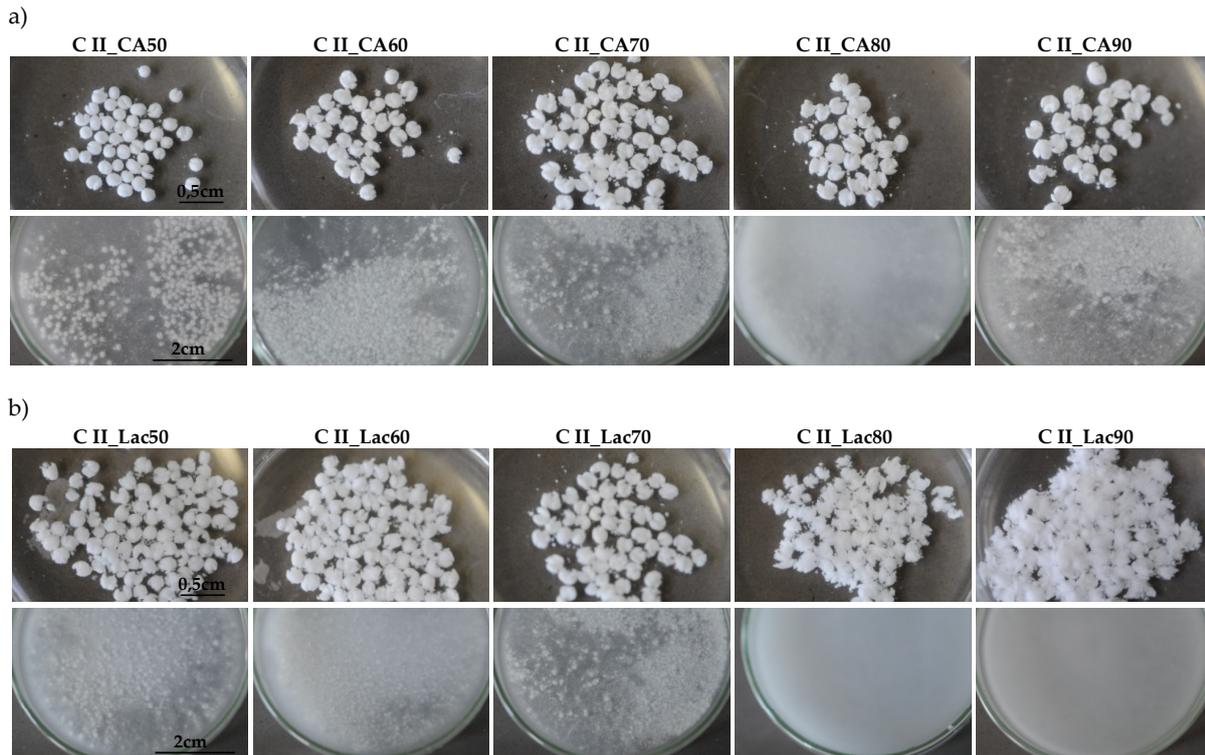


Abbildung 14: Pellets in Wasser (Petrischalentest) nach 10-20 s (obere Reihe) sowie Pellets nach Test auf der Schüttelplatte (untere Reihe) für die Formulierungen C II\_CA (a) und C II\_Lac (b)

Des Weiteren war auch ein Einfluss des Wirkstoffs bzw. Füllstoffs auf den Zerfall zu erkennen: Pellets aus der Lactose zerfielen vollständig. Der Zerfallstest auf der Schüttelplatte bestätigt diese Beobachtung (Kapitel 6.2.5.5).

Die Ergebnisse des Zerfallstests nach Ph. Eur. modifiziert nach Kleinebudde (Kapitel 6.2.5.5) bestätigten größtenteils die zuvor dargestellten Ergebnissen (Abbildung 15): Mit steigendem MCC II-Anteil stieg die Zerfallszeit an, eine Ausnahme stellte erneut die Formulierung C II\_CA90 dar, außerdem zerfiel auch die Formulierung C II\_Theo90 langsamer als die Formulierung C II\_Theo80. Die Formulierungen C II\_CA50 und C II\_100 zerfielen während der der spezifizierten 30 min nur unvollständig, der Zerfallstest wurde nicht bestanden. Des Weiteren war auch ein Einfluss vom verwendeten Arznei- bzw. Hilfsstoff auf den Zerfall zu erkennen.

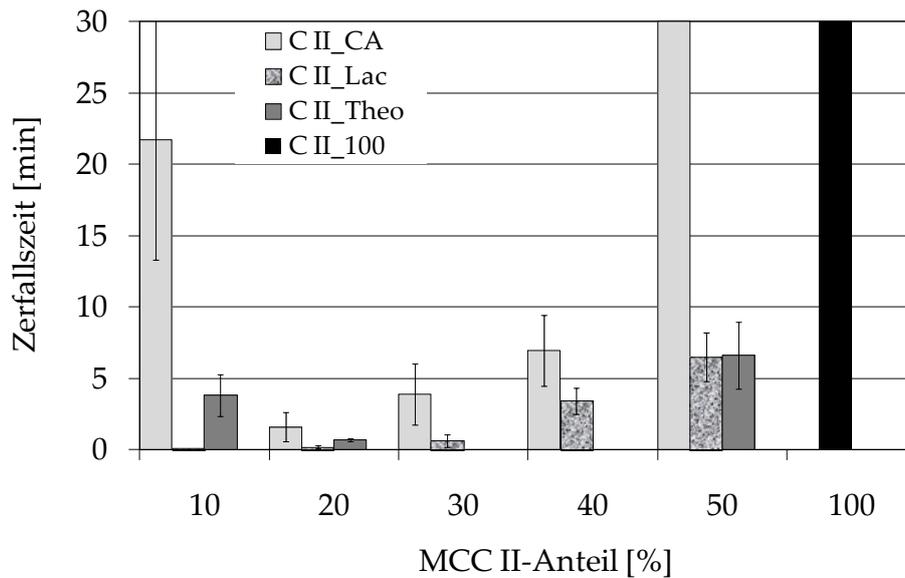


Abbildung 15: Ergebnisse des Zerfallstests nach Ph. Eur. modifiziert nach Kleinebudde (n = 6, MW ± s)

Die Interpretation des Zerfallstests nach Ph. Eur. führte zu Schwierigkeiten, da keine Informationen über den Verlauf des Zerfalls erhalten wurden. Zum Beispiel war es möglich, dass die Pellets bei diesem Test zerfielen, den Test aber nicht bestanden haben, da die entstandenen Bruchstücke zu groß waren, um das Sieb zu passieren (wie bei Formulierungen C II\_CA50 und C II\_100). Deshalb wurde für die C II\_CA-Pellets ein weiterer Zerfallstest durchgeführt, bei dem die Partikelgrößenänderungen der Pellets im Wasser gegen die Zeit aufgezeichnet wurden (Zerfallstest im Laserdiffraktometer, Kapitel 6.2.5.5). In Abbildung 16a ist der Zerfallsverlauf der Formulierungen C II\_CA50/60/70/80 dargestellt. Alle Formulierungen zerfielen innerhalb der ersten 30 bis 40 s, da die Partikelgröße sich deutlich verringerte, was nicht auf ein Lösen des Wirkstoffs zurückzuführen sein konnte. Obwohl alle Pellets eine deutliche Reduktion der Größe aufweisen, waren Unterschiede zwischen den Pellets der vier Formulierungen zu erkennen: Je kleiner der MCC II-Anteil, desto schneller zerfielen die Pellets in kleine Partikel. Sowohl die Porosität als auch die Größe der Pellets ließen dieses Ergebnis nicht erwarten: Die Pellets mit dem größten Äquivalentdurchmesser und der kleinsten Porosität zerfielen am schnellsten und vollständig.

Bei den dargestellten Messergebnissen entsprach der Zeitpunkt 0 s dem Zeitpunkt, an dem die ersten messbaren Werte aufgezeichnet wurden. Zu diesem Zeitpunkt waren die Pellets bereits seit wenigen Sekunden (< 10 s) im Wasser und konnten bereits zerfallen. Somit spiegelt der erste Wert nicht in jedem Fall die Ausgangsgröße der eingesetzten Pellets wieder.

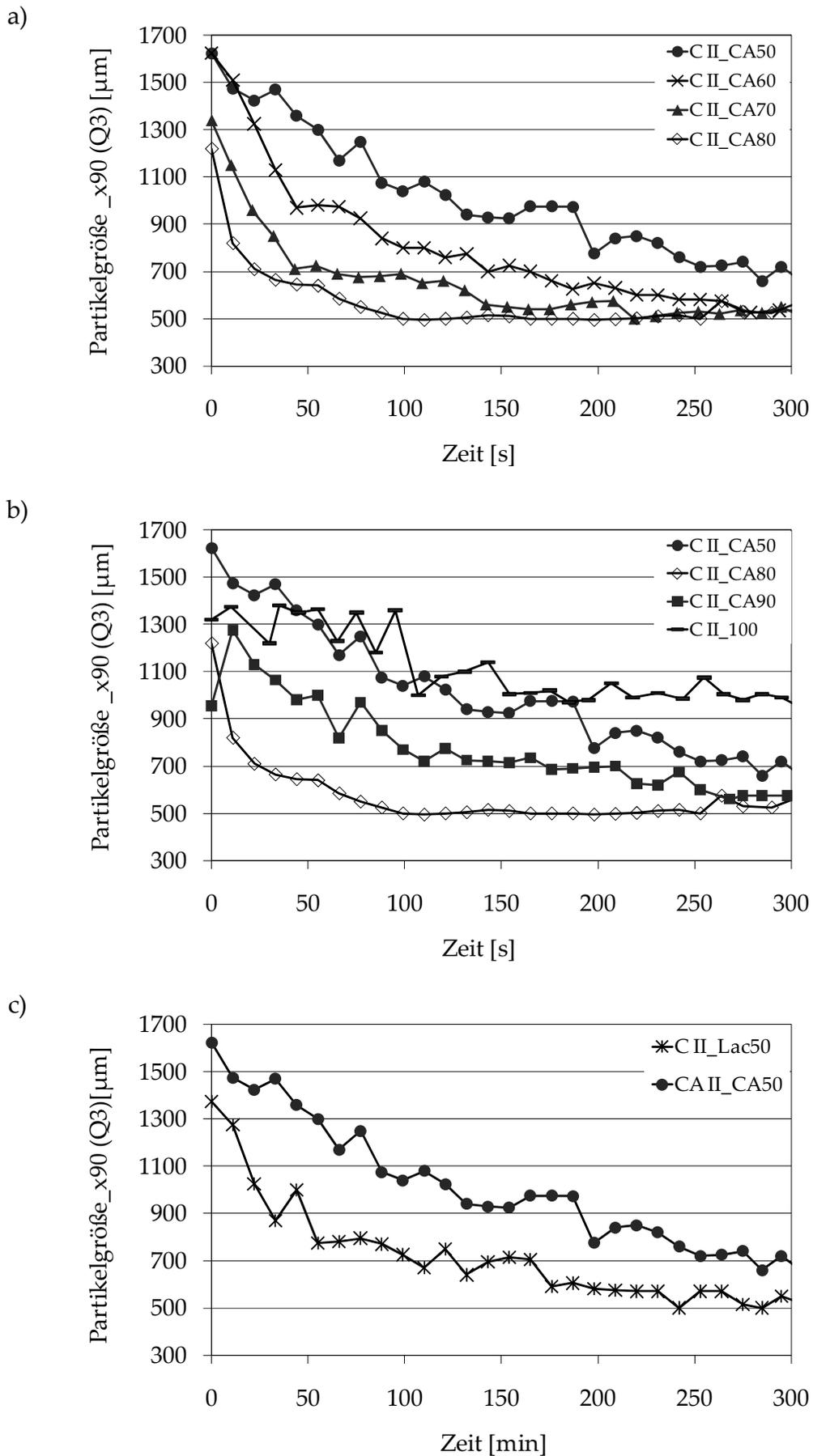


Abbildung 16: Ergebnisse der Zerfallstests im Laserdiffraktometer (n = 1)

In Abbildung 16b ist der Zerfall für die Formulierungen C II\_CA90 und C II\_100 dargestellt, als Vergleich wurden die Formulierungen C II\_CA50 und C II\_CA80 ergänzt. Wie von den vorherigen Zerfallstests zu erwarten, zerfielen die Pellets der Charge C II\_100 deutlich langsamer und unvollständiger als die Pellets mit geringerem MCC II-Anteil; die Größenveränderung dieser Formulierung innerhalb der ersten 40 s war gering. Da die C II\_100-Pellets einen kleineren Äquivalentdurchmesser hatten als die Pellets der Formulierung C II\_CA50, verlief die Zerfallskurve zu Beginn unterhalb der Zerfallskurve der Formulierung C II\_CA50. Die Zerfalleigenschaften der Pellets der Formulierung C II\_CA90 waren – wie bereits bei den beiden Zerfallstests zuvor – denen der Formulierung C II\_CA80 unterlegen.

In Abbildung 16c ist der Einfluss des verwendeten Hilfs- bzw. Wirkstoffs auf den Zerfall dargestellt. Wie zuvor zerfielen die Pellets, die Lactose enthielten, deutlich schneller und vollständiger als die vergleichbaren Pellets mit Chloramphenicol.

Die Abhängigkeit des verwendeten MCC II-Anteils auf den Zerfall konnte eindeutig gezeigt werden: Ein erhöhter MCC II-Anteil verschlechterte den Zerfall (Ausnahme: Formulierung C II\_CA90). In der Literatur wurde bereits der Einfluss des MCC II-Anteils in direktverpressten Tabletten auf deren Zerfalleigenschaften beschrieben. Lanz [2006] konnte zeigen, dass eine Erhöhung des MCC II-Anteils zu einem beschleunigten Zerfall führt. Auch bei Müller [2008] zerfielen die Tabletten mit einem 90%igen MCC II-Anteil schnell. Somit unterschieden sich die Pellets in ihrem Zerfallsverhalten deutlich von den direktverpressten Tabletten. Auf diesen Aspekt wird in Kapitel 3.3 näher eingegangen.

### 3.1.2.6. Wirkstofffreisetzung

Wie aufgrund der Zerfallsuntersuchungen zu erwarten war, erfolgte eine schnelle Wirkstofffreisetzung, die abhängig vom MCC II-Anteil der Pellets war: Mit steigendem MCC II-Anteil verlangsamte sich die Wirkstofffreisetzung (Abbildung 17); erneut stellte die Formulierung C II\_CA90 eine Ausnahme dar. Diese Pellets zeigten zu Beginn eine langsamere Freisetzung als die Pellets der Formulierung C II\_CA80, was mit den Zerfallsuntersuchungen übereinstimmte. Erwartungsgemäß war auch die schnellere Wirkstofffreisetzung der C II\_Theo-Pellets im Vergleich zu den C II\_CA-Pellets: Die Theophyllin-enthaltenden Pellets zerfielen schneller, zudem hat Theophyllin eine höhere Löslichkeit. Der langsamere Zerfall der Pellets der Formulierung C II\_Theo90 im Vergleich zu den Pellets C II\_Theo80 führte nicht zu einer verlangsamten Freisetzung; somit korrelierten die Ergebnisse des Zerfallstests an dieser Stelle nicht mit denen der Freisetzungsforschungen. Das ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Auswertung des Zerfallstests – wie bereits diskutiert – oftmals wenig aussagekräftig ist und dadurch nicht immer diskriminierend ist. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Freisetzungskinetik werden in Kapitel 3.1.3 vorgestellt.

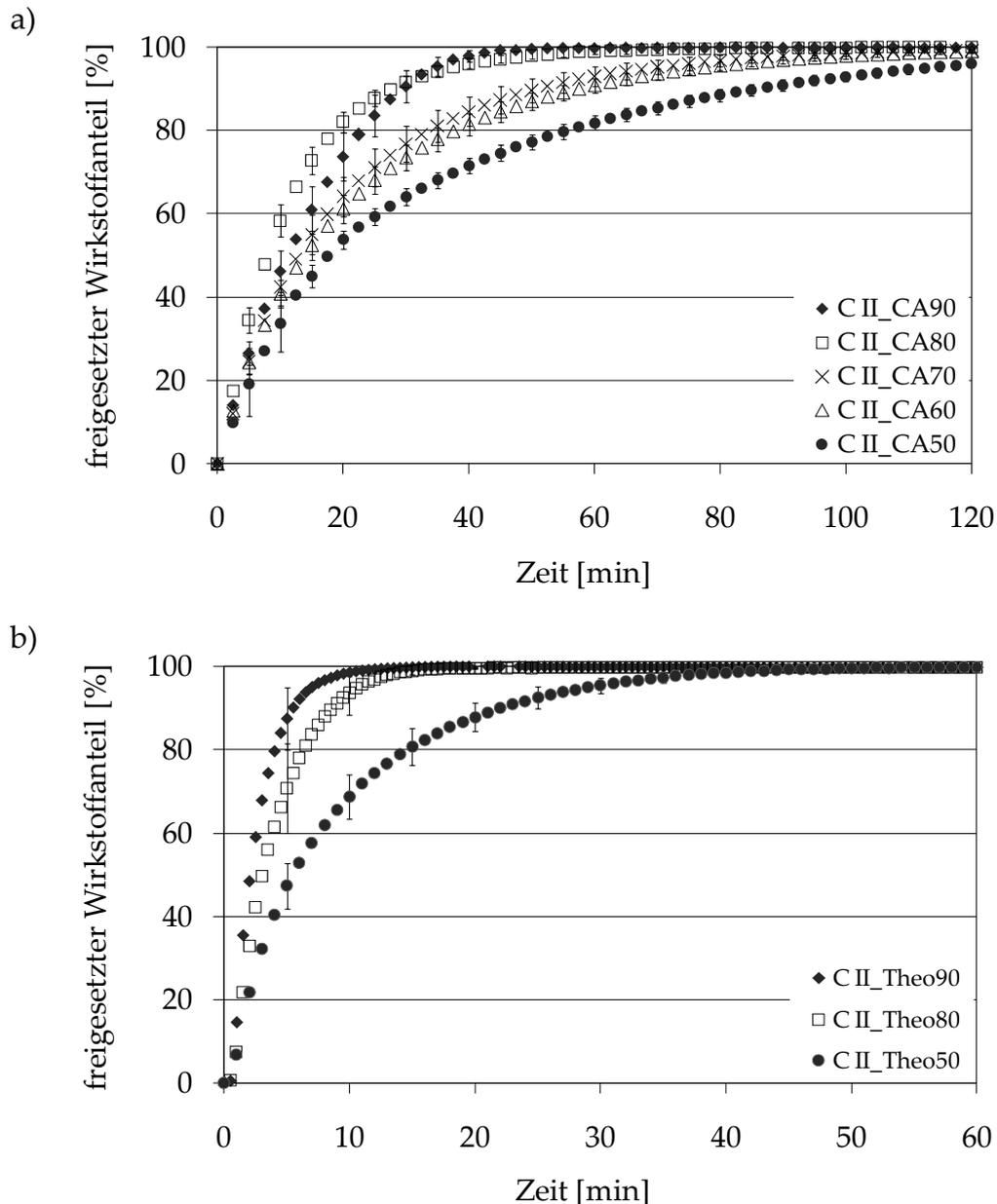


Abbildung 17: Freisetzungskurven der Formulierungen C II\_CA (a) und C II\_Theo (b), die unterschiedliche Abzissenbeschriftung ist zu beachten ( $n = 3$ ,  $MW \pm s$ )

### 3.1.2.7. Zusammenfassung

Alle Formulierungen ließen sich zu Pellets verarbeiten, wobei die Pellets der C II\_Theo-Formulierungen keine ausreichend runde Pelletform aufwiesen. Ein steigender MCC II-Anteil in der Formulierung führte zu einem erhöhten Wasserbedarf bei der Extrusion, größeren Äquivalentdurchmessern, erhöhter Porosität sowie verschlechterten Zerfallseigenschaften und dadurch geringeren Freisetzungsgeschwindigkeiten. Eine Ausnahme stellte die Formulierung C II\_CA90 dar. Die Auswirkungen des MCC II-Anteils auf die Pelletform, die Pelletgrößenverteilung, Druckfestigkeit und Ausbeute bzw. Feinanteil waren nicht für alle untersuchten Wirk- und Hilfsstoffe gleich.

Bei der Formulierungsentwicklung muss die Festlegung des MCC II-Anteils somit nicht nur unter Berücksichtigung einer geeigneten Pelletform erfolgen, sondern auch unter

Berücksichtigung der geforderten Zerfalls- bzw. Wirkstofffreisetzungseigenschaften der Formulierung.

### 3.1.3. Vergleich zwischen den Pelletierhilfsstoffen MCC I und MCC II

#### 3.1.3.1. Einleitung

Im folgenden Kapitelabschnitt werden Pellets auf MCC II-Basis mit MCC I-basierten Pellets verglichen, dies hat zwei Gründe:

- MCC I ist nach wie vor der Standard unter den Pelletierhilfsstoffen, so dass ein Vergleich bei jeder Untersuchung eines neuen Pelletierhilfsstoffes unerlässlich ist.
- MCC I und MCC II sind Polymorphe, somit unterscheiden sich diese beiden Substanzen bei gleicher chemischer Zusammensetzung nur in ihrer Kristallstruktur. Dadurch ist ein direkter Vergleich von besonderem Interesse. Der Einfluss der Polymorphie auf die Substanzeigenschaften wurde in der Vergangenheit häufig unterschätzt; heute wird versucht, solche Systeme besser zu verstehen.

Tabelle 3: Formulierungen der Pulvermischungen sowie Ergebnisse für die Pelletchargen (\*n = 3/6, MW ± s; \*\*n = 500, Median ± IQB)

Formulierung	MCC I	MCC II	Lactose	Chloramphenicol	Extrudatfeuchte	Äquivalentdurchmesser	10%-Intervall	Zerfallszeit	Ausbeute/Feinanteil
	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[mm]	[%]	[min]	[%]
C II_100		100			125,0	0,96±0,20	52,2	> 30	81,7/18,2
C I_100	100				155,8±1,7	0,92±0,12	72,8	kein Zerfall	98,5/1,5
C II_Lac50		50	50		70,8±0,8	1,13±0,30	49,4	6,5±1,7	89,8/9,0
C II_Lac80		20	80		37,3±1,4	1,34±0,32	50,4	0,2±0,1	91,6/4,4
C I_Lac50	50		50		84,6±1,0	1,06±0,17	59,6	kein Zerfall	99,4/0,6
C I_Lac80	20		80		45,9±0,4	1,21±0,18	66,6	kein Zerfall	98,9/1,1
C II_CA50		50		50	73,2±0,3	1,13±0,19	62,8	17,7 bis > 30	85,4/14,1
C II_CA80_2		20		80	40,9±0,1	1,35±0,16	72,2	1,6±1,0	91,3/8,6
C II_CA90		10		90	29,1±0,0	1,50±0,17	77,0	21,7±8,4	88,6/8,9
C I_CA50	50			50	93,8±0,6	1,04±0,15	69,8	kein Zerfall	99,8/0,1
C I_CA80	20			80	53,4±0,3	1,11±0,14	69,4	kein Zerfall	99,9/0,1
C I_CA90	10			90	36,5±1,1	1,26±0,13	76,6	kein Zerfall	99,2/0,0
C II_100_2	100				122,7±1,4				Tabelle 4
C II_CA80_3		20		80	44,4-60,1				Abbildung 20
C II_CA80_4		20		80	39,9±0,4				Tabelle 4
C I_CA80_2	20			80	34,4-42,7				Abbildung 20
C I_CA80_3	20			80	51,3±0,91				Tabelle 4

Für die vergleichenden Untersuchungen wurden für die MCC II-basierten Pellets die Ergebnisse aus den vorherigen Kapitelabschnitten übernommen, lediglich die Formulierungen C II\_CA80\_3/4 sowie C II\_100\_2 wurden für diese Untersuchungen hergestellt.

Für die Herstellung der MCC I-basierten Formulierungen wurde wie für die MCC II-basierten Formulierungen verfahren (Kapitel 3.1.1.2). Der Feuchtextrusions/Sphäronisationsprozess der MCC I-basierten Pellets wurde nicht näher beschrieben. Der Prozess ist bei geeigneter Extrudatfeuchte ohne Probleme durchführbar und resultiert in adäquaten Ergebnissen, was bereits vielfach in der Literatur gezeigt wurde [Reynolds 1970, O'Connor & Schwartz 1985, Kleinebudde 1997b].

### 3.1.3.2. Festphaseneigenschaften

Sowohl MCC I als auch MCC II zeichnen sich durch eine stabile Kristallstruktur aus, weshalb eine polymorphe Umwandlung bei der Extrusion/Sphäronisation nicht zu erwarten war. Diese Behauptung wurde mittels der Röntgendiffraktometrie überprüft. Das Ergebnis ist in Abbildung 18 anhand der Formulierungen C II\_100 und C I\_100 dargestellt. Die Pellets und Ausgangssubstanzen zeigten für jeweils beide Formulierungen vergleichbare Diffraktogramme, die mit den entsprechenden Einkristalldaten übereinstimmten: Der Doppelpeak bei  $20,0^\circ$  und  $21,8^\circ$  ( $2\theta$ ) sowie der Peak bei  $12,3^\circ$  ( $2\theta$ ) sind charakteristisch für Cellulose II, wohingegen die Peaks bei  $14,7^\circ$ ,  $16,8^\circ$  und  $20,5^\circ$  ( $2\theta$ ) eindeutig der Cellulose I zuzuordnen sind. Bei den Einkristallen ist eine Unterscheidung der Cellulose I $\alpha$  und I $\beta$  möglich. Bei den untersuchten MCC I-basierten Substanzen konnte anhand der Daten nicht zwischen diesen beiden Strukturen unterschieden werden. Während der Herstellung der Pellets erfolgten somit keine polymorphen Umwandlungen der verwendeten MCCs.

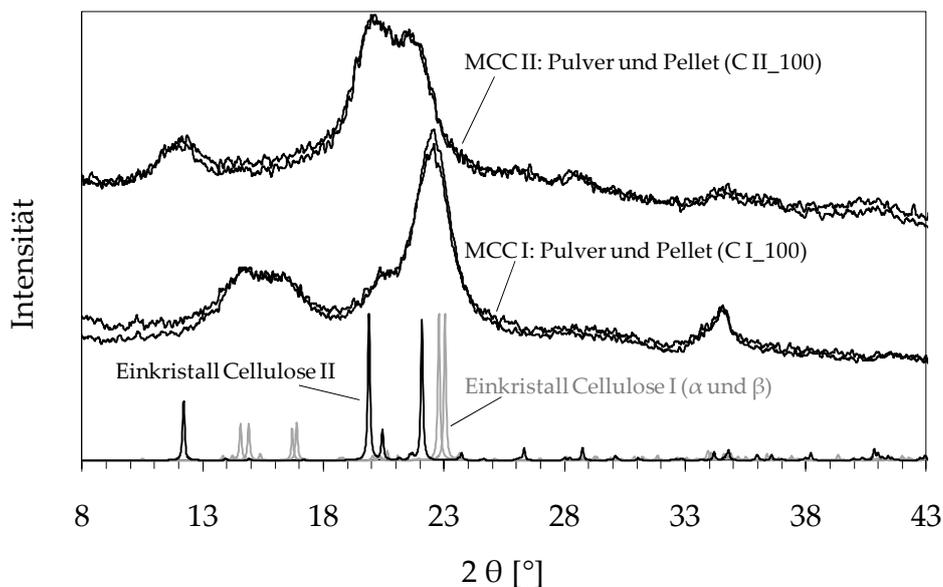


Abbildung 18: Röntgendiffraktogramme der MCC I- und MCC II-Pulver sowie der Pellets der Formulierung C I\_100 und C II\_100. Als Vergleich sind die Einkristalldaten [Cambridge Structural Database 2009] von Cellulose I und Cellulose II dargestellt, bei Cellulose I ist die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Modifikation gezeigt.

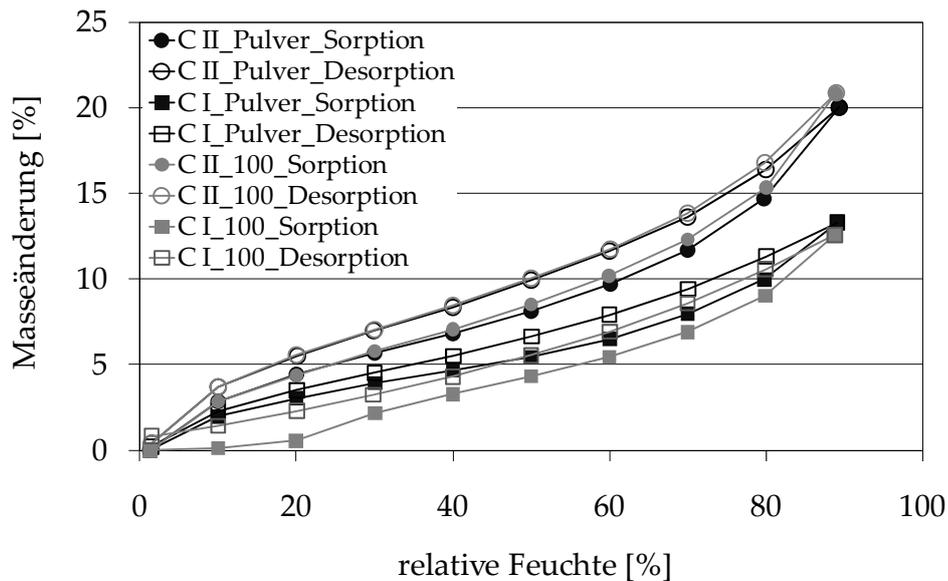


Abbildung 19: Sorptionsisothermen von MCC I und MCC II-Pulver sowie den Pellets der Formulierungen CI\_100 und CII\_100 (n = 2, MW)

Des Weiteren wurde der Einfluss der Extrusion/Sphäronisation auf die Wasserdampfsorption untersucht. Wie in Abbildung 19 zu erkennen ist, hatte die Extrusion/Sphäronisation keinen bedeutenden Einfluss auf die Sorptionsisothermen der Materialien. Die leichte Parallelverschiebung der Sorptionskurve der CI\_100-Pellets war vermutlich auf die niedrige Porosität der Pellets zurückzuführen, die beispielsweise auch die Bestimmung der wahren Dichte mit Helium verhinderte (Kapitel 6.2.5.9). Zwischen den beiden Substanzen MCC I und MCC II war ein deutlicher Unterschied zu erkennen: MCC II zeigte eine höhere Wassersorption, was auch in der Literatur beschrieben ist [Lanz 2006]. Als mögliche Begründung für die erhöhte Wasseraufnahme wurde hier der erhöhte amorphe Anteil der MCC II herangezogen [Mihrianyan et al. 2004].

### 3.1.3.3. Extrusionsfeuchte

Die optimale bzw. akzeptable (Extrusions-)Feuchte unterschied sich für die beiden Pelletierhilfsstoffe: Sie war für die Formulierungen mit MCC II niedriger als für die äquivalenten MCC I-basierten Formulierungen (Abbildung 20, Tabelle 3); durchschnittlich benötigten die MCC I-Formulierungen etwa 20% bis 30% mehr Wasser für die Herstellung von Pellets guter bzw. akzeptabler Eigenschaften. Ein verringertes Wasserrückhaltevermögen der MCC II-Formulierungen lieferte eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied. Bei der Betrachtung von je drei Suspensionen, die während ihrer Herstellung unterschiedliche Scherbeanspruchung (Herstellung mittels Rührfisch, Ultra Turrax bzw. Feuchtextrusion, siehe Kapitel 6.2.5.7) erfahren haben, wurde die Verschiedenheit zwischen MCC I und MCC II deutlich: Alle drei Suspensionen aus MCC II zeigten eine rasche Sedimentation der Partikel innerhalb der ersten Minuten nach Herstellung, es konnte kein Einfluss der gewählten Scherbeanspruchung festgestellt werden. Diese Beobachtung konnte durch die Bestimmung des Wasserrückhaltevermögens bestätigt werden. Dies lag für die

drei Suspensionen zwischen 1,09 und 1,25 und es war kein signifikanter Unterschied festzustellen (Abbildung 21). Anders war es hingegen bei den MCC I-Suspensionen: Die Suspension, die mit Magnetrührer hergestellt wurde, sedimentierte innerhalb weniger Minuten nach Herstellung, vergleichbar mit den MCC II-Suspensionen. Bei den Suspensionen, die mit höherer Scherbeanspruchung hergestellt wurden, blieb die Sedimentation nach Herstellung aus. Auch innerhalb von 24 h trat keine sichtbare Sedimentation auf. Die Ergebnisse wurden ebenfalls mit Hilfe des Wasserrückhaltewertes quantifiziert und entsprachen den Beobachtungen. Durch die Scherbeanspruchung stieg das Wasserrückhaltevermögen um einen Faktor von etwa 1,8 an (Abbildung 21). Das Wasserrückhaltevermögen der beiden Suspensionen, die mittels Magnetrührer hergestellt worden waren, war vergleichbar.

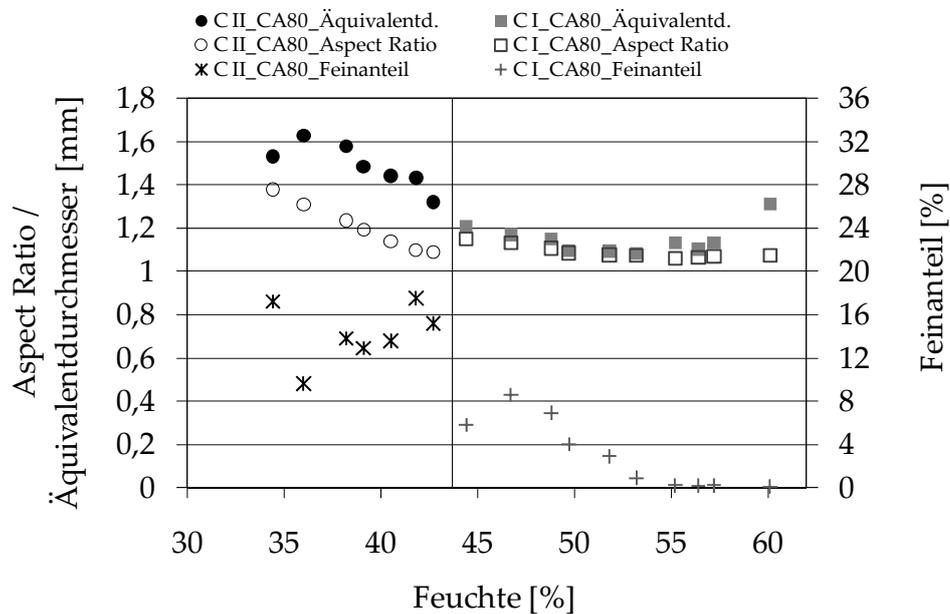
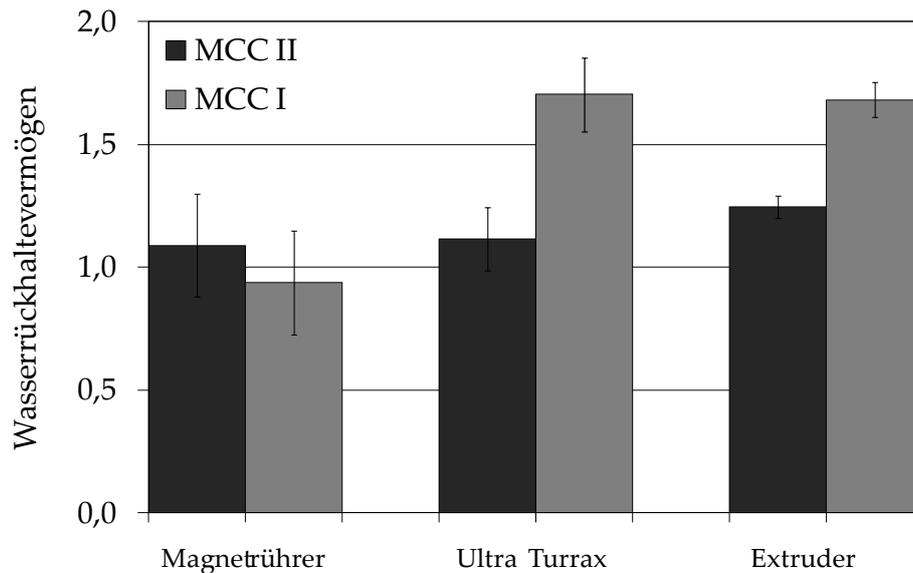


Abbildung 20: Vergleich der akzeptablen Feuchtebereiche für die Formulierungen C II\_CA80\_3 und C I\_CA80\_2; die vertikale Linie zeigt die Feuchte an, bei der die MCC II-Extrudate bei der Sphäronisation vollständig zerfielen (Aspect ratio/Äquivalentdurchmesser: n = 500, Median; Feinanteil n = 1)

Die Veränderung des Wasserrückhaltevermögens der MCC I durch Scherbeanspruchung ist gut bekannt und in der Literatur beschrieben [Brittain et al. 1993, Kleinebudde 1997a/b, Schmidt et al. 1999]. Diese Eigenschaft wird für das hervorragende Pelletierverhalten der MCC I bei der Feuchtextrusion/Sphäronisation verantwortlich gemacht [Kleinebudde 1997a, Kapitel 1.4]. Somit ist vermutlich die Eignung von MCC II als Pelletierhilfsstoff auf andere Eigenschaften zurückzuführen als bei der MCC I, woraus beispielsweise auch ein unterschiedlicher Sphäronisationsmechanismus resultieren kann. Durch das vergleichsweise geringe Wasserrückhaltevermögen der MCC II nach Scherung, konnte das Abpressen des Wassers an der Düsenplatte des Extruders, das unter 3.1.1.3 und 3.1.2.2 beschrieben ist, erklärt werden.



**Abbildung 21: Wasserrückhaltevermögen von MCC I und MCC II-Suspensionen, die unterschiedlich hergestellt wurden (n = 3, MW±s)**

Ein Vorteil der verringerten Extrudatfeuchte der MCC II ist eine verkürzte Trocknungszeit und somit eine schnellere und schonendere Verarbeitung, wodurch Stabilitätsprobleme reduziert werden könnten. Dafür hat die MCC II einen höheren Wassergehalt als MCC I (Abbildung 19), durch den vermehrt Instabilitäten auftreten könnten. Untersuchungen von Lanz [2006] mit Acetylsalicylsäure als Wirkstoff konnten diese Vermutung bislang nicht bestätigen.

Ein weiterer wichtiger Unterschied bezüglich der Feuchte liegt in der Breite des akzeptablen Feuchtebereiches (Abbildung 20): Der akzeptable Feuchtebereich bezeichnet den Feuchtebereich, der zu runden Pellets führt, also zu einem Aspect ratio < 1,2 (siehe Kapitel 3.1.1.2). Für die Formulierung C II\_CA80\_3 (Abbildung 20) lag dieser Bereich bei 38,2% bis 42,7%. Geringere Feuchten führten zu einer unzureichenden Verformung der Extrudate und somit zu stäbchenförmigen, anisometrischen Pellets. Höhere Feuchten hingegen führten zu einem Zerfall der Pellets in Pulverpartikel während der Sphäronisation (in Abbildung 20 als senkrechte Linie gekennzeichnet). Bei der MCC I-enthaltenden Formulierung C I\_CA80\_2 reichte der akzeptable Feuchtebereich von 44,1% bis 60,1%. Höhere Feuchten führten zu einer unkontrollierten Agglomeration der Pellets im Sphäroniser, was auch als Schneeballeffekt benannt wird. Dieser Effekt bezeichnet die Agglomeration mittels Koaleszenz von Pellets bei der Sphäronisation und spiegelt sich in einem ansteigenden Äquivalentdurchmesser wieder [Kleinebudde 1994a]. Auf der anderen Seite führten Feuchten unterhalb von 44,1% zu einem erhöhten Feinanteil und sollten deshalb nicht für die Herstellung verwendet werden.

Der deutlich kleinere akzeptable Feuchtebereich der MCC II-basierten Pellets ist ein Nachteil gegenüber den Pellets aus MCC I. Hierdurch sind die Anforderungen bei der

Herstellung deutlich erhöht. Vorgeschriebene Pulver- sowie Flüssigdosieraten müssen genau eingehalten werden, um Pellets guter Qualität zu erzielen.

### 3.1.3.4. Pelleteigenschaften

Pellets aller Formulierungen zeigten eine akzeptable Pelletform mit einem Median Aspect ratio unterhalb von 1,2 (Abbildung 22). Allerdings waren in den meisten Fällen die MCC I-basierten Pellets isometrischer als vergleichbare MCC II-basierte Pellets, zudem hatten die MCC I-basierten Pellets kleinere Interquartilsbreiten. Die Aspect ratios der MCC II-basierten Formulierungen variierten von 1,08 bis 1,17, die der MCC I-Pellets von 1,07 bis 1,11. Somit waren die Pellets aus MCC I den vergleichbaren Pellets aus MCC II bezüglich der Pelletform überlegen.

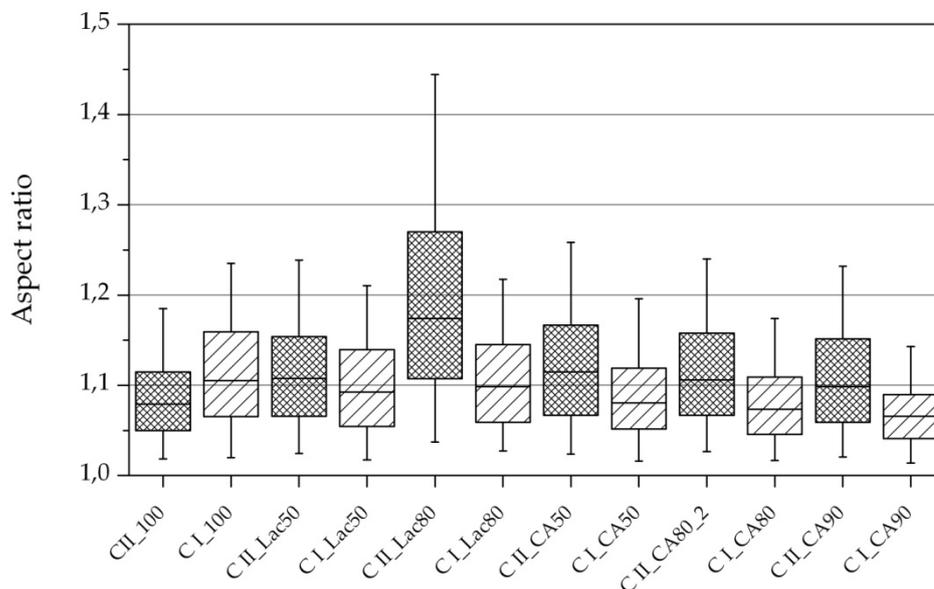


Abbildung 22: Pelletform aller untersuchten Pelletformulierungen (n = 500,  $x_5$ ,  $x_{25}$ ,  $x_{50}$ ,  $x_{75}$ ,  $x_{95}$ )

Auch bei der Pelletgröße gab es Unterschiede zwischen den Pellets aus den verschiedenen Pelletierhilfsstoffen: Bei vergleichbarem Aspect ratio waren die Pellets aus MCC II größer, ihr Äquivalentdurchmesser lag in einem Bereich von 0,96 bis 1,50 mm. Die Pellets aus MCC I hingegen hatten einen Äquivalentdurchmesser von 0,92 mm bis 1,26 mm (Tabelle 3); in Abbildung 20 ist dieser Unterschied deutlich für die Formulierung CI\_CA80\_2 bzw. CII\_CA80\_3 zu erkennen. Zur Erklärung kamen mehrere Mechanismen in Betracht:

- 1) Die Extrudate mit MCC II als Pelletierhilfsstoff könnten zu Beginn der Sphäronisation in längere Stücke gebrochen sein als die vergleichbaren MCC I-basierten Extrudate; so ist es für Extrudate aus  $\kappa$ -Carrageenan im Vergleich zu Extrudaten aus MCC I beschrieben [Thommes & Kleinebudde 2006b].
- 2) Die Extrudate bzw. Pellets aus MCC I bzw. MCC II könnten ein unterschiedliches Schrumpfungsverhalten während Sphäronisation und Trocknung aufgewiesen haben.
- 3) Die Extrudate bzw. Pellets aus den beiden Pelletierhilfsstoffen könnten ein unterschiedliches Agglomerationsverhalten während der Sphäronisation gehabt haben.

Eventuell kam es bei den Pellets aus MCC II zu einer Auflagerung von Feinanteil, die während der Sphäronisation aufgetreten war (siehe Kapitel 3.1.1.3).

Der erstgenannte Mechanismus konnte ausgeschlossen werden: Zur Überprüfung wurde die Sphäronisation für die Formulierungen C II\_100\_2 und C I\_100 sowie C II\_CA80\_4 und C I\_CA80\_3 nach 30 s gestoppt. Die Aspect ratios der resultierenden Pellets nach Trocknung sind in Tabelle 4 aufgeführt: Da die Aspect ratios von vergleichbaren Formulierungen nach 30 s im gleichen Größenbereich lagen, konnte das Bruchverhalten während der Sphäronisation als vergleichbar angesehen werden. Somit konnte der Größenunterschied der Pellets nicht durch ein unterschiedliches Bruchverhalten erklärt werden.

**Tabelle 4: Aspect ratios ausgewählter Formulierungen nach 30 s bzw. 5 min Sphäronisationszeit; der 5 min-Wert dient zur Verdeutlichung, dass eine akzeptable Extrudatfeuchte eingestellt war (n = 500, Median ± IQB)**

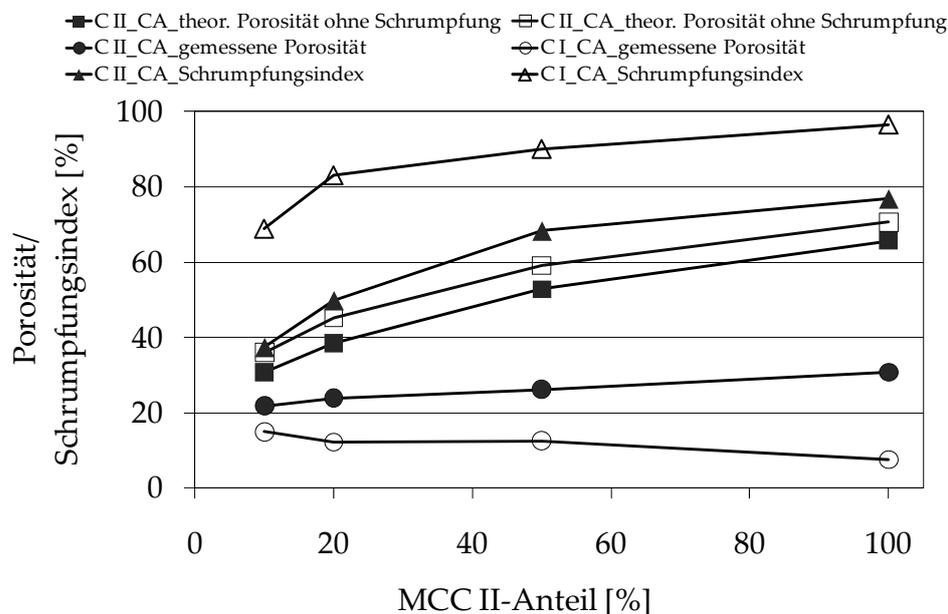
Formulierung	Aspect ratio	
	30 s	5 min
C II_100_2	1,24±0,24	1,11±0,09
C I_100	1,25±0,26	1,11±0,09
C II_CA80_4	1,28±0,31	1,16±0,13
C I_CA80_3	1,24±0,26	1,07±0,06

Hingegen hatte das Schrumpfungsverhalten der Pellets (Mechanismus 2) eindeutig einen Einfluss auf die Größenunterschiede der Pellets aus MCC I bzw. MCC II: Das Volumen der wassergefüllten Poren der feuchten Extrudate vor Sphäronisation konnte ermittelt werden. Wenn alle Poren des feuchten Extrudates vollständig mit Wasser gefüllt sind, kann daraus die Porosität von Extrudaten, die während der Trocknung nicht schrumpfen, berechnet werden (Kapitel 6.2.5.9). Für die Extrudate aus 100% MCC I bzw. MCC II sind die Ergebnisse in Tabelle 5 aufgeführt; sie besaßen eine vergleichbare Porosität im feuchten Zustand. Der geringe Unterschied war auf den unterschiedlichen Wassergehalt der feuchten Extrudate zurückzuführen (Tabelle 3). Zur Überprüfung der Rechnung wurden die feuchten Extrudate dieser beiden Chargen direkt nach Herstellung gefriergetrocknet, um so eine Schrumpfung während der Trocknung zu verhindern. Anschließend wurde die Porosität ermittelt (Tabelle 5). Die experimentellen Daten kamen den berechneten Porositätswerten der Extrudate sehr nah, wodurch die Rechnung bestätigt wurde. Die feuchten Extrudate aus MCC I bzw. MCC II besaßen somit ein vergleichbares Volumen wassergefüllter Poren. Hingegen wiesen die Porositäten der resultierenden Pellets der Formulierungen große Unterschiede auf: Nach Sphäronisation und Trocknung war die Porosität der C II\_100-Pellets mit 30,7% etwa viermal so groß wie die der Pellets der Formulierung mit C I\_100 (7,5%) (Tabelle 5). Dementsprechend war die Schrumpfung der MCC I-Formulierung stärker ausgeprägt als die der MCC II-basierten Formulierung.

**Tabelle 5: Porositäten (berechnet und gemessen (n = 2, MW)) von Extrudaten bzw. Pellets (Kapitel 6.2.5.9); \*dieser Wert wurde aus den Extrudaten der Charge C II\_100\_2 ermittelt.**

Formulierung	gefriergetrocknetes Extrudat		luftgetrocknetes Extrudat	Pellet
	gemessen [%]	berechnet [%]	gemessen [%]	gemessen [%]
C II_100	59,1	65,7	38,3*	30,7
C I_100	67,0	70,6	12,9	7,5

Auch für die anderen Pelletformulierungen wurde die Schrumpfung untersucht, hierbei wurde das Volumen der wassergefüllten Poren der feuchten Extrudate nur berechnet und nicht praktisch ermittelt. Die Ergebnisse sind exemplarisch für die Chloramphenicolhaltigen Pellets in Abbildung 23 zu sehen: Bei vergleichbarer Porosität der nicht geschrumpften Extrudate hatten die Pellets aus MCC II eine größere Porosität nach Trocknung. Somit schrumpften sie weniger als die vergleichbaren MCC I-basierten Pellets.



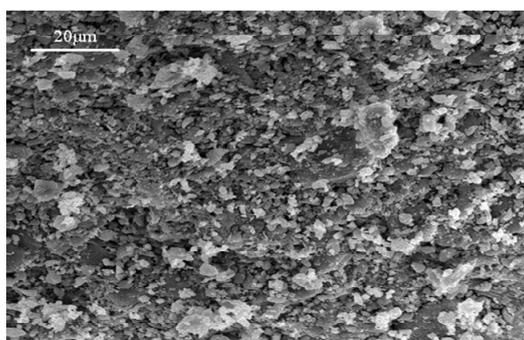
**Abbildung 23: Porositäten (n = 2, MW) der Pellets, berechnete Porositäten der Extrudate ohne Schrumpfung bei Trocknung sowie der Schrumpfungsschwindigkeit für Chloramphenicol-enthaltenden Formulierungen**

Die Verringerung der Porosität konnte vermutlich nicht nur auf den tatsächlichen Schrumpfungseffekt, der durch die MCC I bzw. MCC II verursacht wird, zurückgeführt werden. Das Extrudat erfährt starke Veränderungen durch die Sphäronisation, die sich auch auf die Porosität auswirken können [Kleinebudde 1994a]. Um den reinen Schrumpfungseffekt zu untersuchen, wurden die Extrudate der Formulierung C II\_100 und C I\_100 ohne weitere Krafteinwirkung bei Raumtemperatur getrocknet; das Ergebnis ist in Tabelle 5 zu finden: Der Haupteffekt der Porositätsverminderung war auf die Schrumpfung der MCC zurückzuführen und nicht auf eine Verdichtung, die durch den Prozess hervorgerufen wurde.

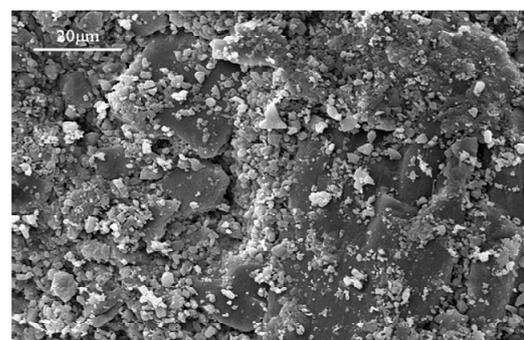
Insgesamt war die unterschiedliche Änderung der Porosität im Verlauf der Herstellung abhängig vom verwendeten MCC-Polymorph, woraus Größenunterschiede der Pellets

resultierten. Allerdings reichte diese Erklärung nicht aus, um den Größenunterschied der Pellets aus MCC I bzw. MCC II vollständig aufzuklären: Die Formulierungen C I\_CA90 und C II\_CA90 unterschieden sich nur gering in ihren Porositäten (14,9% zu 21,8%), wodurch ein Volumenunterschied von etwa 70% (bei Annahme perfekter Kugeln, Äquivalentdurchmesser waren 1,26 mm bzw. 1,50 mm) nicht erklärt werden konnte, so dass auch der dritte Mechanismus von Interesse war: Wie in Kapitel 3.1.1.3 beschrieben, trat bei der Sphäronisation von Pellets auf MCC II-Basis viel Feinanteil während der Sphäronisation auf. Obwohl nach beendeter Sphäronisation immer noch ein hoher Feinanteil vorlag, war der Feinanteil augenscheinlich für alle Formulierungen während der Sphäronisation verringert worden. Deshalb wurde vermutet, dass durch die Anlagerung des Feinanteils die MCC II-basierten Pellets bei der Sphäronisation wuchsen. Diese Behauptung konnte durch rasterelektronenmikroskopische Bilder bestätigt werden (Abbildung 24). Die Pelletoberfläche war deutlich rauer bei den Pellets auf MCC II-Basis, was darauf hindeutet, dass mehr Feinanteil an der Oberfläche angelagert worden ist. Somit führten auch unterschiedliche Vorgänge im Sphäroniser zu den Unterschieden der Pelletgröße von MCC I und MCC II-basierten Pellets. Um die Vorgänge im Sphäroniser besser zu verstehen, folgen in Kapitel 3.2 die Ergebnisse von Untersuchungen zum Sphäronisationsvorgang.

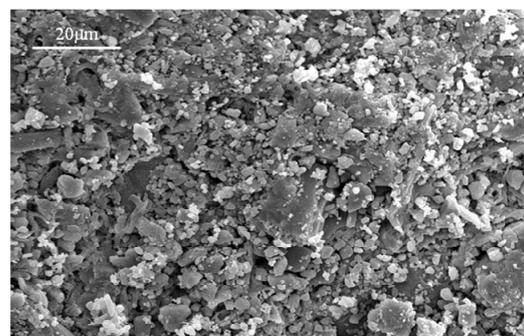
Wie bereits angemerkt und in Abbildung 20 sowie Tabelle 3 zu erkennen, war der Feinanteil der MCC II-basierten Pellets am Ende der Sphäronisation deutlich höher als bei vergleichbaren MCC I-Formulierungen. Dadurch war die Ausbeute der MCC I-basierten Pellets größer – ein weiterer Vorteil dieser Pellets.



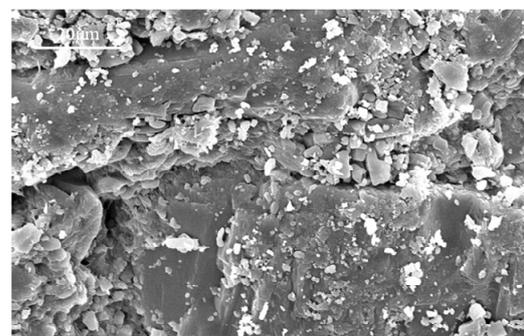
aa) Pellet der Formulierung C II\_CA90



ba) Pellet der Formulierung C I\_CA90



ab) Pellet der Formulierung C II\_CA80



bb) Pellet der Formulierung C I\_CA80

**Abbildung 24: REM-Aufnahmen der Oberflächen ausgewählter Pelletformulierungen nach beendeter Sphäronisation und Trocknung**

Die Pelletgrößenverteilung war für alle Formulierungen gut, die Formulierungen C II\_CA90 und C I\_CA90 waren mit einem 10%-Intervall größer 75% als hervorragend zu bezeichnen (Tabelle 3). Insgesamt wiesen die Pellets auf MCC I-Basis bei den gewählten Versuchsbedingungen eine engere Pelletgrößenverteilung auf. Dies wird auch in Abbildung 25 deutlich: Es lagen vergleichsweise viele kleine Pellets innerhalb der MCC II-basierten Chargen vor („Leading“ der Kurve). Obwohl die Pelletgrößenverteilung der MCC II-enthaltenden Pellets gut war, waren unter den gewählten Herstellungsbedingungen die MCC I-basierten Pellets aufgrund der engeren Partikelgrößenverteilung überlegen.

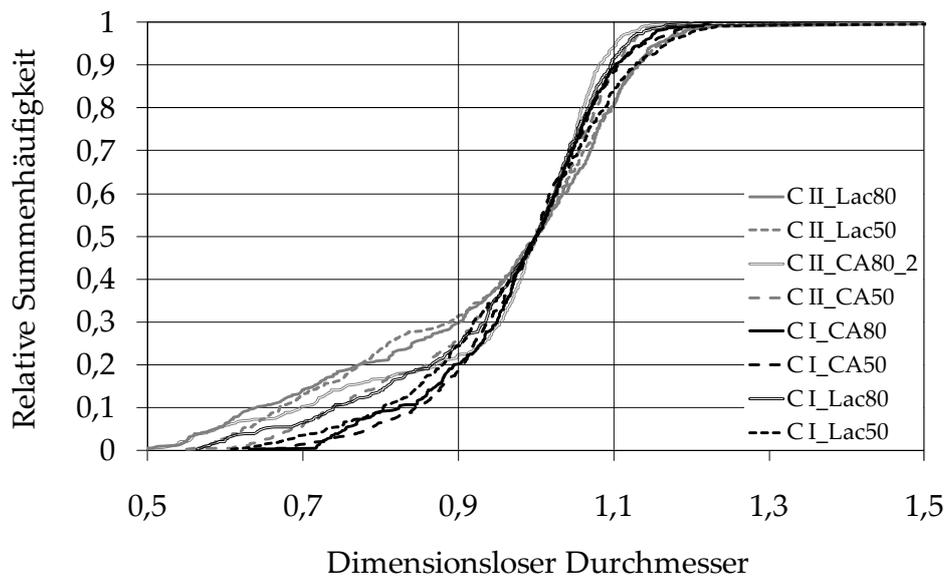


Abbildung 25: Pelletgrößenverteilung ausgewählter MCC I und MCC II-basierter Pelletchargen (n = 500)

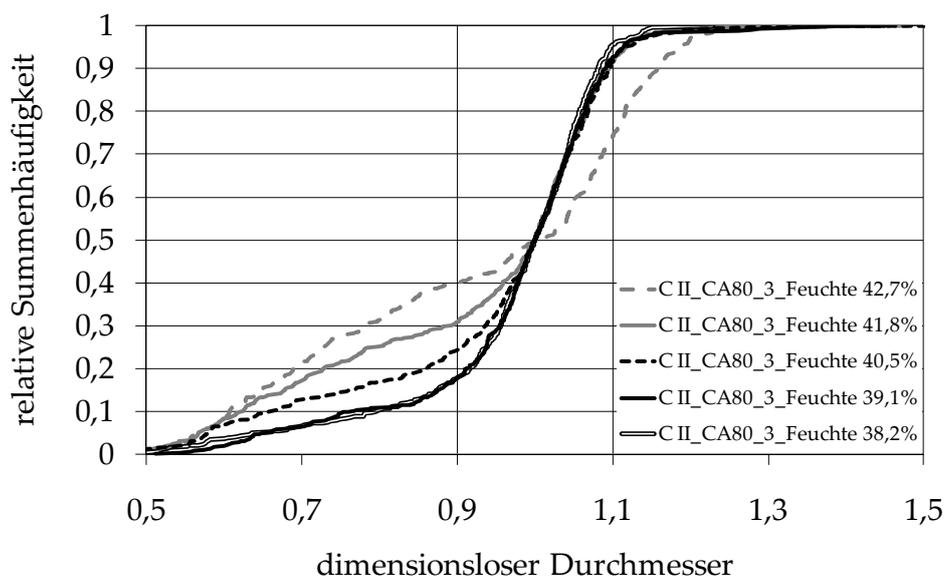


Abbildung 26: Pelletgrößenverteilung der Formulierung C II\_CA80\_3 in Abhängigkeit von der Extrudatfeuchte (n = 500)

Als Ergänzung ist in Abbildung 26 die Pelletgrößenverteilung der Charge C II\_CA80\_3 in Abhängigkeit von der Feuchte abgebildet. Mit sinkender Feuchte wurde das 10%-Intervall größer, allerdings verschlechterte sich gleichzeitig das Aspect ratio (Abbildung 20). Der akzeptable Feuchtebereich für ein gutes Aspect ratio mit gutem 10%-Intervall war sehr klein. Bei den MCC I-basierten Pellets war diese Abhängigkeit nicht zu erkennen (Daten nicht gezeigt).

### 3.1.3.5. Druckfestigkeit

Die mechanische Stabilität der Pellets wurde mit Hilfe der Druckfestigkeit charakterisiert. Pellets auf MCC I-Basis hatten Druckfestigkeiten von 1,9 MPa bis 9,5 MPa. Damit waren sie deutlich stabiler als Pellets auf MCC II-Basis, die Druckfestigkeiten zwischen 0,8 MPa und 2,2 MPa aufwiesen. Der Unterschied in den Druckfestigkeiten war auf die erhöhte Porosität der MCC II-basierten Formulierungen zurückzuführen. Eine Korrelation zwischen Druckfestigkeit und Porosität ist gut in Abbildung 27 zu erkennen, konnte aber nicht den gesamten Unterschied erklären. Beispielsweise hatten die Formulierungen C II\_100 und C I\_CA90 vergleichbare Druckfestigkeiten (1,6 MPa zu 1,9 MPa), wobei sich die Porositäten deutlich unterschieden (30,7% zu 14,9%). Vermutlich überwogen die Bindungskräfte, verursacht durch den hohen Anteil an MCC II, den Porositätseffekt, wodurch die Ergebnisse erklärt würden. Gleiches galt auch für die Formulierungen C I\_CA50 bzw. 80: Die Druckfestigkeiten waren mit 3,2 MPa zu 2,2 MPa deutlich verschieden. Die Porositäten hingegen waren mit 12,5% zu 12,2% vergleichbar. Durch den erhöhten MCC I-Anteil lag eine stärkere Bindung innerhalb der Pellets vor und überwog dadurch den Porositätseffekt. Zum vollständigen Verständnis müssen somit Bindungskräfte innerhalb der Pellets berücksichtigt bzw. untersucht werden.

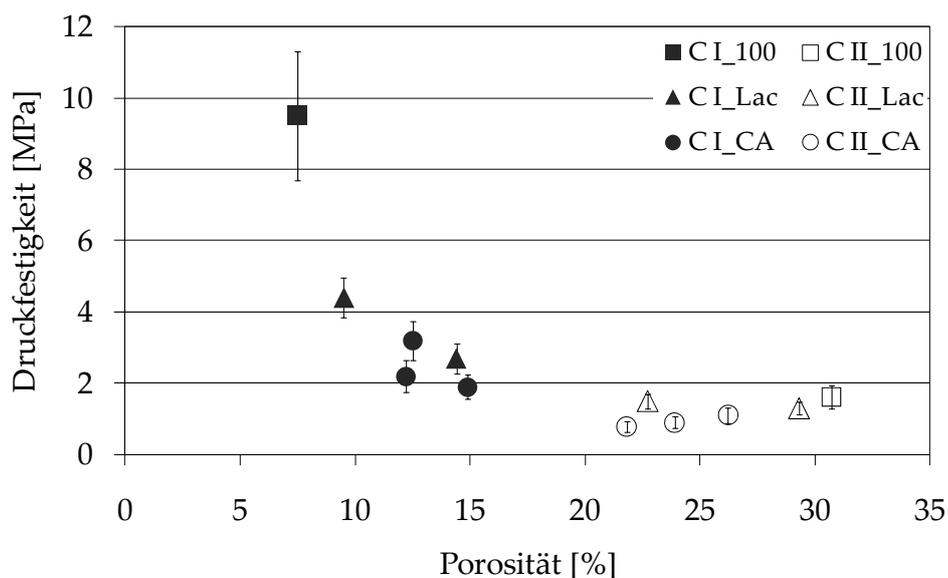


Abbildung 27: Druckfestigkeit in Abhängigkeit von der Porosität für unterschiedliche Pelletformulierungen (n = 50, MW ± s)

### 3.1.3.6. Zerfalls- und Freisetzungseigenschaften

Im Gegensatz zu den MCC II-basierten Pellets (Kapitel 3.1.1.4) zerfiel keine MCC I-basierte Formulierung innerhalb von 30 min im modifizierten Zerfallstester (Kapitel 6.2.5.5.1). Bei allen Pellets war die Pelletform erhalten, es lag eine Matrix vor; lediglich die Formulierung C I\_CA90 zeigte leichte Risse nach 30 min im Zerfallstester. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 28: Pellets dreier ausgewählter MCC I-basierter Formulierungen sind hier in Wasser liegend zu sehen, es ist keinerlei Zerfall zu erkennen. Diese Eigenschaft MCC I-basierter Pellets ist bekannt und bestätigt die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse (Kapitel 1.4) [O'Connor & Schwartz 1985, Dukic-Ott et al. 2009].

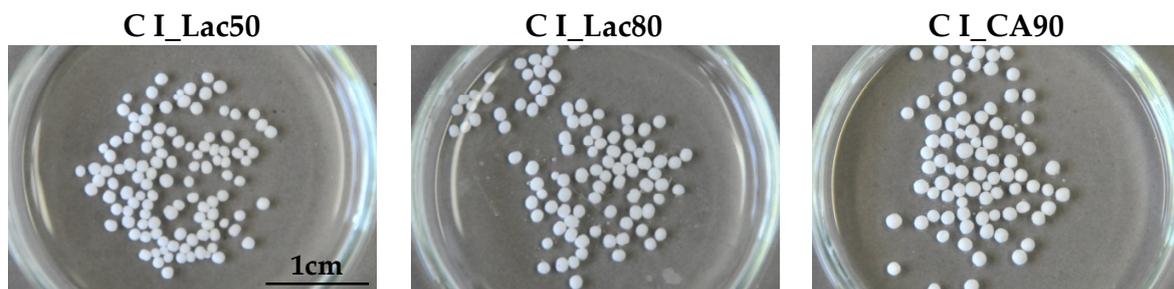


Abbildung 28: Ausgewählte MCC I-basierte Pellets in Wasser nach 10-20 s

Um auszuschließen, dass die Pellets auf MCC II-Basis lediglich aufgrund ihrer erhöhten Porosität zerfielen, wurden die gefriergetrockneten Extrudate der Formulierungen C I\_100 bzw. C II\_100 aus Kapitel 3.1.3.4 ebenfalls im Zerfallstester modifiziert nach Kleinebudde getestet. Das Ergebnis war eindeutig: Auch bei erhöhter, aber vergleichbarer Porosität zerfielen die Extrudate aus 100% MCC I innerhalb von 30 min nicht, die Extrudate aus MCC II waren innerhalb von  $8,4 \text{ s} \pm 1,8 \text{ s}$  zerfallen.

Wie von den Ergebnissen des Zerfallstests zu erwarten, zerfielen – im Gegensatz zu den MCC I-basierten Pellets – die Pellets aus MCC II bei der Bestimmung der Wirkstofffreisetzung im Freisetzungsgefäß. Dadurch wurde eine deutlich schnellere Wirkstofffreisetzung für diese Pellets erzielt (Abbildung 29). Die mittleren Auflösungszeiten (MDTs) der MCC I und MCC II-basierten Pellets unterschieden sich mindestens um das Vierfache.

Im Gegensatz zu den MCC II-basierten Pellets zeigten die MCC I-basierten Pellets nur eine geringe Abhängigkeit vom verwendeten Wirkstoff- bzw. MCC-Anteil. Die leicht verlangsamte Wirkstofffreisetzung der Pellets der Formulierung C I\_CA50 war auf den erhöhten MCC I-Anteil zurückzuführen, da eine erniedrigte Beladung in einem Matrixsystem zu einer verlangsamten Wirkstofffreisetzung führt [O'Connor & Schwartz 1985, Caraballo et al. 1993]. Außerdem war die Porosität bei dieser Formulierung am geringsten. Diese beiden Effekte überkompensierten den kleineren Äquivalentdurchmesser der Pellets, der eigentlich zu einer beschleunigten Matrixfreisetzung führen würde. Für eine genauere Beschreibung des Zerfalls bzw. der Wirkstofffreisetzung für die MCC II-basierten Pellets wird auf Kapitel 3.1.2.6 verwiesen.

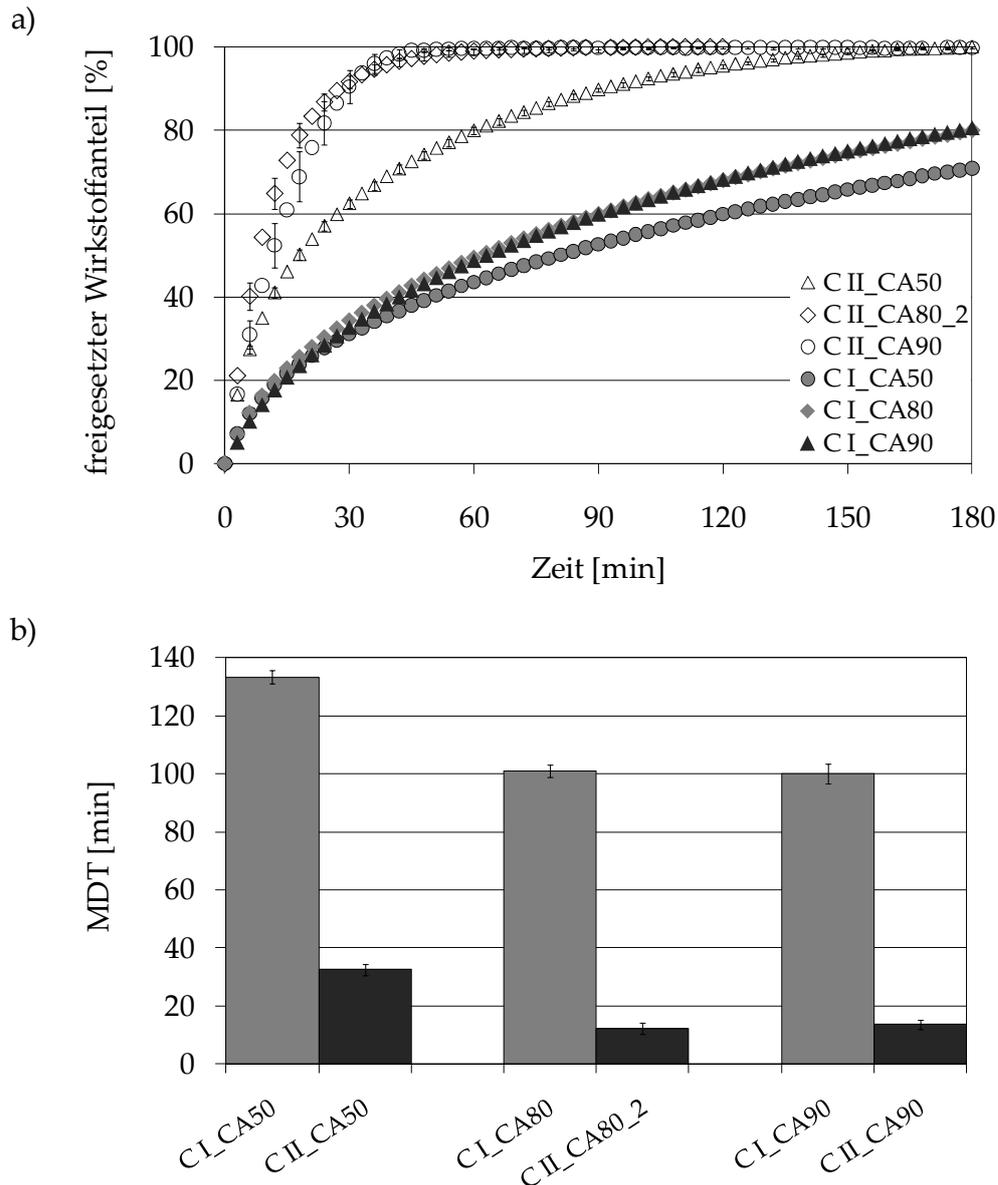
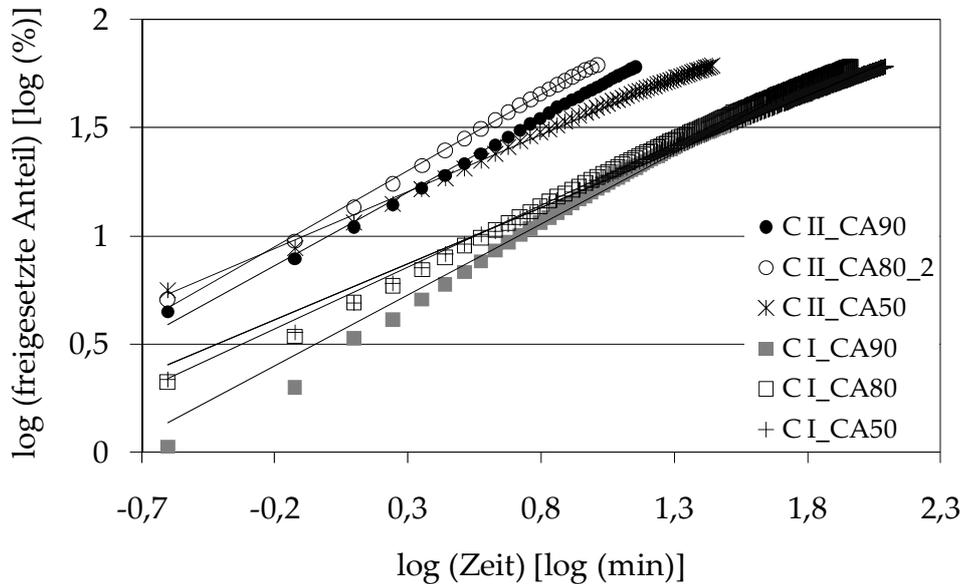


Abbildung 29: Freisetzungsprofile (a) sowie mittlere Auflösungszeit (MDT) (b) der Chloramphenicol-enthaltenden Formulierungen ( $n = 6$ ,  $MW \pm s$ )

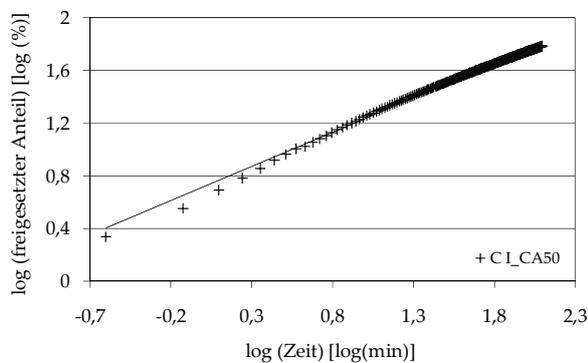
Aufgrund des unterschiedlichen Zerfallsverhaltens während der Wirkstofffreisetzung resultierten andere Freisetzungskinetiken für die Pellets aus MCC I bzw. MCC II. Die Kinetik der Freisetzung wurde mittels der Korsmeyer-Peppas-Gleichung untersucht [Korsmeyer & Peppas 1981], die weite Anwendung bei der Beschreibung von Wirkstofffreisetzungskurven findet [Costa & Sousa Lobo 2001]: Die Pellets der Formulierungen C I\_CA50 und C I\_CA80 zeigten leichte Abweichung vom Geradenverlauf innerhalb der ersten fünf Minuten ( $\log t = 0,70$ ) der Freisetzung, was etwa den ersten 10% der gesamten Wirkstofffreisetzung entspricht. Der restliche Verlauf – und somit der größte Teil – konnte gut mit dem Modell nach Korsmeyer-Peppas beschrieben werden (Abbildung 30a/b). In der Literatur wurden Freisetzungen aus MCC I-basierten Pellets mit der Higuchi-Gleichung beschrieben [O'Connor & Schwartz 1993, Zimm et al. 1996]. Nach O'Connor & Schwartz [1993] beschreibt die Korsmeyer-Peppas-Gleichung eine Freisetzung aus einer inerten

Matrix, wenn der Exponent (n) zwischen 0,4 und 0,6 liegt und ein linearer Anstieg vorliegt. Für die Formulierungen CI\_CA50 und CI\_CA80 trafen diese Bedingungen zu: Der Exponent lag zwischen 0,51 und 0,58 und das R<sup>2</sup> war größer als 0,995 (Tabelle 6). Der log k-Wert, der eine Aussage über die Geschwindigkeit der Freisetzung liefert, war für die beiden Formulierungen vergleichbar.

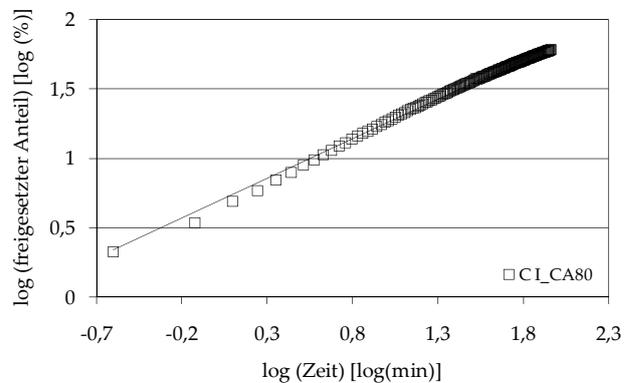
a)



b)



c)



d)

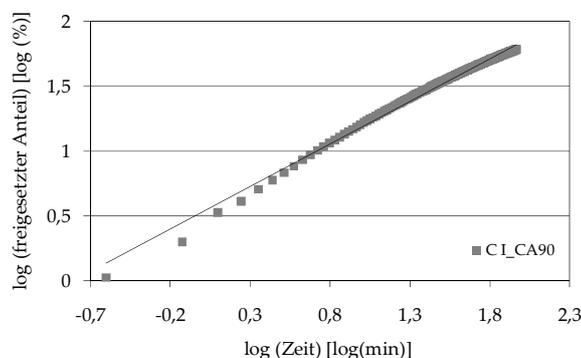


Abbildung 30: Anwendung des Korsmeyer-Peppas Modells für alle Formulierungen (a); zur besseren Übersicht wurden die Formulierungen CI\_CA50 (b) und CI\_CA80 (c) sowie CI\_CA90 (d) noch einmal separat aufgeführt

**Tabelle 6: Auswertung nach Korsmeyer-Peppas-Modell bis zu einer Wirkstofffreisetzung von 60% ( $R^2$ -Bestimmtheitsmaß;  $n$ -Exponent, der die Kinetik beschreibt;  $k$ -Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante)**

Formulierung	$R^2$	$\log k$	$n$
C II_CA90	0,9974	1,00	0,68
C II_CA80_2	0,9977	1,09	0,70
C II_CA50	0,9964	1,05	0,53
C I_CA90	0,9914	0,53	0,66
C I_CA80	0,9962	0,68	0,57
C I_CA50	0,9952	0,72	0,52

Für die Formulierung C I\_CA90 konnte der Freisetzungverlauf nicht zufriedenstellend mit der Auswertung nach Korsmeyer-Peppas dargestellt werden, wie in Abbildung 30c zu erkennen ist: Es ist ein zweiphasiger Verlauf der Freisetzung zu erkennen. Zu Beginn ist der Kurvenverlauf steiler als der Exponent  $n$  ( $n = 0,66$ ) vermuten lässt; somit lag keine Matrixfreisetzung vor. Aufgrund der hohen Wirkstoffbeladung befand sich Wirkstoff an der Oberfläche der Pellets, wodurch der Matrixeffekt zunächst unterdrückt wurde. Nach einigen Minuten (10 bis 15 min) flachte die Steigung der Kurve ab, da sich das System einer Matrixfreisetzung annäherte, wie es aus den Zerfallsergebnissen zu erwarten war.

Die MCC II-enthaltende Formulierung C II\_CA50 zeigte eine Matrixfreisetzung, da der Exponent  $n$  im Korsmeyer-Peppas-Plot einen Wert von 0,53 annahm und das  $R^2$  mit 0,996 einen linearen Zusammenhang beschrieb (Abbildung 30, Tabelle 6). Diese Erkenntnis war überraschend, denn – wie zuvor beschrieben – war ein Zerfall der Pellets in Wasser vorhanden (Kapitel 3.1.2.4). Der Zerfall war aber unvollständiger als bei den Formulierungen C II\_CA80 und 90. Aufgrund des erhöhten MCC II-Anteils und des unvollständigen Zerfalls war der Wirkstoff vermutlich auch nach dem Zerfall in eine Art Matrix aus MCC II eingebettet. Im Vergleich zu den MCC I-basierten Formulierungen war der  $\log k$ -Wert der Formulierung C II\_CA50 deutlich erhöht ( $\log k = 1,046$  zu  $\log k \leq 0,717$ ), was die schnellere Wirkstofffreisetzung der MCC II-basierten Formulierung verdeutlichte (Abbildung 30, Tabelle 6). Die anderen beiden Formulierungen aus MCC II, C II\_CA80 und C II\_CA90, zeigten keine Matrixfreisetzung: Der Exponent  $n$  lag mit Werten um 0,7 ( $R^2 \geq 0,997$ ) deutlich höher als 0,5. Die  $\log k$ -Werte dieser beiden Formulierungen waren vergleichbar, was aufgrund der Freisetzungsprofile zu erwarten war.

Die Formulierungen mit MCC II wurden weiterhin auf eine Kinetik 1. Ordnung und nach Hixson-Crowell untersucht [Hixson & Crowell 1931] (Tabelle 7, Abbildung 31): Für die Formulierung C II\_CA50 waren beide Modelle ungeeignet die Wirkstofffreisetzung zu beschreiben; somit bestätigte sich, dass eine Matrixfreisetzung vorlag. Für die Formulierung C II\_CA80\_2 konnte eine Kinetik 1. Ordnung nachgewiesen werden: Das  $R^2$  war mit 0,999 sehr hoch, systematische Abweichungen waren nicht zu erkennen. Hingegen verlief die

Freisetzung der Formulierung C II\_CA90 gemäß dem Hixson-Crowell-Modell. Der Unterschied in der Kinetik war auf den unterschiedlichen Zerfall dieser beiden Formulierungen (C II\_CA80\_2 und C II\_CA90) zurückzuführen. Durch den verschlechterten Zerfall der Pellets C II\_CA90 lagen große Bruchstücke der Pellets im Freisetzungsgefäß vor, die mit der Zeit kleiner wurden; da der MCC II-Anteil sehr gering war, hatte er kaum einen Einfluss. Bei der Formulierung C II\_CA80\_2 wurde die Matrix stärker abgebaut, was offensichtlich zu einer Kinetik 1. Ordnung führte.

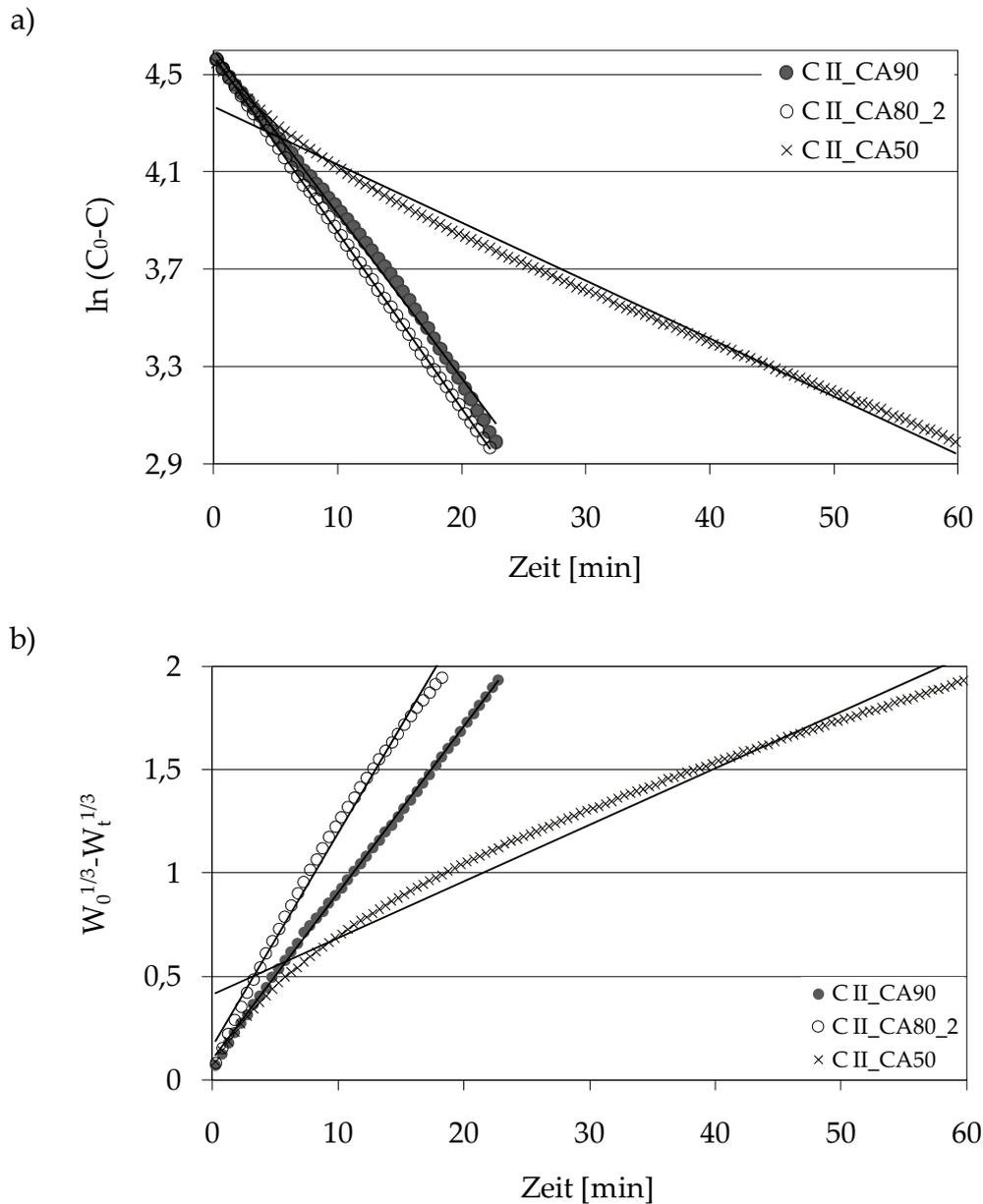


Abbildung 31: Überprüfung der Freisetzungskinetik der Pellets mit MCC II: Kinetik 1. Ordnung (a), nach Hixson-Crowell (b)

**Tabelle 7: Beurteilung der Freisetzungskinetik nach Hixson-Crowell und Kinetik 1. Ordnung bis 80% Wirkstofffreisetzung (k-Geschwindigkeitskonstanten, R<sup>2</sup>-Bestimmtheitsmaß)**

Formulierung	Kinetik 1. Ordnung		Hixson-Crowell Model	
	k [min <sup>-1</sup> ]	R <sup>2</sup>	k [% <sup>1/3</sup> ·min <sup>-1</sup> ]	R <sup>2</sup>
C II_CA90	-0,068	0,9956	0,080	0,9993
C II_CA80_2	-0,072	0,9999	0,103	0,9920
C II_CA50	-0,024	0,9870	0,027	0,9672

### 3.1.3.7. Zusammenfassung

Pellets mit MCC I bzw. MCC II als Pelletierhilfsstoff wiesen große Unterschiede in ihren Eigenschaften auf. Pellets aus MCC I waren den Pellets aus MCC II bei den gewählten Prozessbedingungen in Pelletform, Pelletgrößenverteilung und Ausbeute überlegen. Des Weiteren unterschieden sich die Pellets in der Größe, Porosität und Druckfestigkeit: MCC I-basierte Pellets hatten eine geringere Porosität, höhere Druckfestigkeit und waren kleiner. Das deutlich unterschiedliche Zerfalls- und Wirkstofffreisetzungsverhalten gab den letzten eindeutigen Hinweis darauf, dass zwei deutlich unterschiedliche Pelletsysteme vorliegen: Pellets aus MCC II zerfielen und erzielten dadurch eine schnelle Wirkstofffreisetzung, die MCC I-basierten Pellets zeigten eine Matrixfreisetzung. Des Weiteren gab es Hinweise darauf, dass die Sphäronisation der beiden Pelletierhilfsstoffe unterschiedlich verlief. Aufgrund der Unterschiede der Pellets aus den verschiedenen MCCs kann nicht davon ausgegangen werden, dass Modelle wie das Kristallit-Gel-Modell auf die MCC II-basierten Zubereitungen übertragbar sind.

## 3.2. Sphäronisationsmechanismus MCC II-basierter Pellets

### 3.2.1. Einleitung

Im vorherigen Kapitel konnten deutliche Unterschiede zwischen Pellets aus MCC I und MCC II herausgearbeitet werden. Deshalb wurde vermutet, dass sich auch deren Pelletier- bzw. Sphäronisationsmechanismen unterscheiden könnten. Infolgedessen werden in diesem Kapitel Untersuchungsergebnisse zum Sphäronisationsverhalten MCC II-haltiger Extrudate vorgestellt. Auf dieser Grundlage erfolgte zudem Optimierung des Extrusions-/Sphäronisationsprozesses MCC II-basierter Pellets: Bei den Ergebnissen aus Kapitel 3.1 war der Feinanteil der Pellets zu hoch und die Rundheit der Pellets nicht optimal.

Im ersten Teil dieses Kapitels (3.2.2) werden die Ergebnisse eines 3<sup>3</sup>-Versuchsplans mit drei Wiederholungen im Zentralpunkt dargestellt (Design of Experiment (DOE)). Im zweiten Teil (Kapitel 3.2.3) werden Ergebnisse weiterer Sphäronisationsversuche (Sphäronisations-Zeit-Versuche (SZV)) vorgestellt. Sie dienen dazu, den Sphäronisationsverlauf genauer zu untersuchen, um die Ergebnisse des Versuchsplans zu überprüfen und weitere Erkenntnisse zu gewinnen. Darüber hinaus erfolgte ein Vergleich zu einer MCC I-basierten Formulierung.

### 3.2.2. Design of Experiment

#### 3.2.2.1. Prozessparameter

Für den Versuchsplan wurde eine binäre Mischung aus 80% Lactose und 20% MCC II ausgewählt. Die Feuchte wurde aufgrund von Voruntersuchungen auf 37% (m/m) festgelegt. Höhere Feuchten führten zu einer nicht reproduzierbaren Bewegung der Pellets im Sphäroniser und niedrigere Feuchten zu weniger runden Pellets.

Als Faktoren wurden die Umdrehungsgeschwindigkeit der Friktionsscheibe des Sphäronisers (*Abk.: Geschw*) sowie dessen Beladung (*Abk.: Bldg*) und die Sphäronisationszeit (*Abk.: Zeit*) auf drei Stufen variiert (Tabelle 8). Als Zielgrößen dienten das Aspect ratio zur Beschreibung der Pelletform bzw. Rundheit, der Äquivalentdurchmesser zur Beschreibung der Pelletgröße sowie das 10%-Intervall zur Beurteilung der Pelletgrößenverteilung.

Die Faktorstufen wurden über einen möglichst großen Bereich ausgewählt, um die zu beobachtenden Effekte zu maximieren:

- *Geschwindigkeit Sphäronisation*: Höhere Geschwindigkeiten (> 14 m/s) führten zu einem Zerfallen der Pellets in Pulver während der Sphäronisation. Geringere Geschwindigkeiten (< 10 m/s) waren gerätetechnisch nicht möglich.
- *Beladung Sphäroniser*: Beladungen unterhalb von 300 g sowie oberhalb von 700 g führten zu nicht reproduzierbaren Pelletbewegungen im Sphäroniser.

- *Sphäronisationszeit*: Die Auswahl der Sphäronisationszeit orientierte sich an Zeiten, die in der Literatur beschrieben sind [Steckel & Mindermann-Nogly 2004, Sousa et al. 2002, Kleinebudde et al. 1999, Umprayn et al. 1999].

Tabelle 8: Übersicht der Faktoren und Faktorstufen

		Faktorstufe		
		-1	0	1
Geschwindigkeit Sphäroniser	[m/s]	10	12	14
Beladung Sphäroniser	[g]	300	500	700
Sphäronisationszeit	[min]	3	7,5	12

### 3.2.2.2. Modellqualität

Die Interpretation der Ergebnisse (Tabelle 9) erfolgte über die Erstellung geeigneter Modelle bzw. Modellgleichungen. Die komplette Modellgleichung enthielt drei Faktoren und drei binäre Wechselwirkungen. Aufgrund fehlender Signifikanz konnten einige Faktoren bzw. Wechselwirkungen ausgeschlossen und dadurch ein vereinfachtes Modell erstellt werden („backward regression“). Es resultierten für die vier Zielgrößen Aspect ratio ( $y_{AR}$ ), 10%-Intervall ( $y_{10\%Intervall}$ ), Äquivalentdurchmesser ( $y_{d_{äq}}$ ) und Feinanteil ( $y_{Feinanteil}$ ) folgende Modellgleichungen (Gl. 2, Gl. 3, Gl. 4):

$$y_{AR} = b_0 + b_{Bldg} x_{Bldg} + b_{Geschw} x_{Geschw} + b_{Zeit} x_{Zeit} + b_{Bldg * Geschw} x_{Bldg} x_{Geschw} + b_{Geschw * Zeit} x_{Geschw} x_{Zeit} \quad \text{Gl. 2}$$

$$y_{Feinanteil / d_{äq}} = b_0 + b_{Geschw} x_{Geschw} + b_{Zeit} x_{Zeit} + b_{Geschw * Zeit} x_{Geschw} x_{Zeit} \quad \text{Gl. 3}$$

$$y_{10\% Intervall} = b_0 + b_{Geschw} x_{Geschw} + b_{Zeit} x_{Zeit} \quad \text{Gl. 4}$$

In Tabelle 10 ist die Qualität des Modells durch Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ), Vorhersagbarkeit ( $Q^2$ ), Lack of fit (P, Modellvalidität) und Reproduzierbarkeit beschrieben. Die Anforderungen der jeweiligen Parameter sind ebenfalls in Tabelle 10 aufgeführt.

Für das Aspect ratio, den Äquivalentdurchmesser und das 10%-Intervall war die Qualität gut:  $Q^2$ , die Differenz von  $R^2$  und  $Q^2$  sowie der P-Wert und die Reproduzierbarkeit lagen weit über den Anforderungen. Für den Feinanteil lag die Modellvalidität (P-Wert) unterhalb des geforderten Wertes von 0,05. Dieser niedrige P-Wert konnte durch die sehr gute Reproduzierbarkeit, die den Maximalwert von 1,000 annahm, erklärt werden: Für die Bestimmung des P-Wertes werden Wiederholungsfehler und Modellfehler verglichen, weshalb aus einem sehr kleinen Wiederholungsfehler automatisch ein großer Modellfehler und somit eine schlechte Modellvalidität resultiert. Da neben der Reproduzierbarkeit auch gute Werte für  $Q^2$  und die Differenz von  $R^2$  und  $Q^2$  erzielt werden konnten, wurde das Modell für den Feinanteil ausgewertet bzw. interpretiert.

Tabelle 9: Ergebnisse des Versuchsplans aller 30 Versuche

Beladung Sphäroniser	Sphäronisations- zeit	Geschwindigkeit Sphäroniser	Aspect Ratio	Feinanteil	10%-Intervall	Äquivalent- durchmesser
[g]	[min]	[m/s]		[%]	[%]	[ $\mu\text{m}$ ]
300	3	10	1,31	1,3	58,6	1362
500	3	10	1,31	1,2	58,2	1358
700	3	10	1,32	1,0	57,4	1348
300	7,5	10	1,31	1,3	65,8	1347
500	7,5	10	1,33	0,5	65,0	1353
700	7,5	10	1,32	0,6	61,8	1340
300	12	10	1,28	0,5	61,4	1313
500	12	10	1,30	0,5	70,8	1331
700	12	10	1,32	0,3	72,4	1324
300	3	12	1,25	3,5	60,8	1332
500	3	12	1,29	3,8	71,2	1367
700	3	12	1,29	3,4	67,6	1367
300	7,5	12	1,25	1,6	73,2	1365
500	7,5	12	1,21	1,6	70,6	1335
500	7,5	12	1,25	1,7	80,2	1376
500	7,5	12	1,23	1,6	73,6	1350
500	7,5	12	1,24	1,7	78,8	1360
700	7,5	12	1,25	1,4	77,2	1366
300	12	12	1,25	1,9	83,4	1395
500	12	12	1,21	1,4	79,6	1367
700	12	12	1,20	1,3	74,0	1347
300	3	14	1,24	13,8	84,0	1409
500	3	14	1,23	13,4	72,8	1395
700	3	14	1,23	12,3	80,0	1419
300	7,5	14	1,20	4,5	91,4	1477
500	7,5	14	1,18	5,3	85,2	1474
700	7,5	14	1,16	6,7	89,0	1466
300	12	14	1,17	1,2	95,0	1478
500	12	14	1,14	2,1	94,0	1492
700	12	14	1,12	3,3	92,0	1510

Tabelle 10: Qualität der Modelle

	Anforderung [Eriksson 2000]	Aspect ratio	Äquivalent- durchmesser	10%- Intervall	Feinanteil
$R^2$		0,941	0,816	0,889	0,858
$Q^2$	> 0,5	0,915	0,772	0,862	0,805
$R^2-Q^2$	<  0,2	0,014	0,023	0,019	0,036
Lack of fit (P)	> 0,05	0,691	0,270	0,739	0,000
Reproduzierbarkeit	> 0,5	0,912	0,905	0,838	1,000

### 3.2.2.3. Ergebnisse des DOE

Die **Pelletform** wurde durch das Aspect ratio charakterisiert. Es lag für die 30 Chargen zwischen 1,12 und 1,33 (Tabelle 9). Die Pelletform wurde signifikant durch die Sphäronisationszeit, die Geschwindigkeit der Sphäronisation sowie deren Wechselwirkung und der Wechselwirkung von Beladung und Geschwindigkeit beeinflusst (Abbildung 32, Abbildung 33). Den größten Einfluss hatte die Sphäronisationsgeschwindigkeit. Erhöhte Geschwindigkeiten als auch verlängerte Sphäronisationszeiten führten zu einem kleineren und damit verbessertem Aspect ratio. Insgesamt wurde das kleinste Aspect ratio mit 1,12 bei der längsten Sphäronisationszeit, der höchsten Sphäronisationsgeschwindigkeit und der größten Beladung erzielt. Dieses Seitenverhältnis war akzeptabel (Kapitel 3.1.1.2). Im Vergleich zu den Ergebnissen unter 3.1.1 konnte das Aspect ratio verbessert werden: Das Aspect ratio der Formulierung C II\_Lac80 lag dort bei 1,17 und hatte eine Interquartilsbreite von 0,16 (Abbildung 6), in dieser Untersuchung hingegen lag das beste Aspect ratio bei 1,12 mit einer Interquartilsbreite von 0,09.

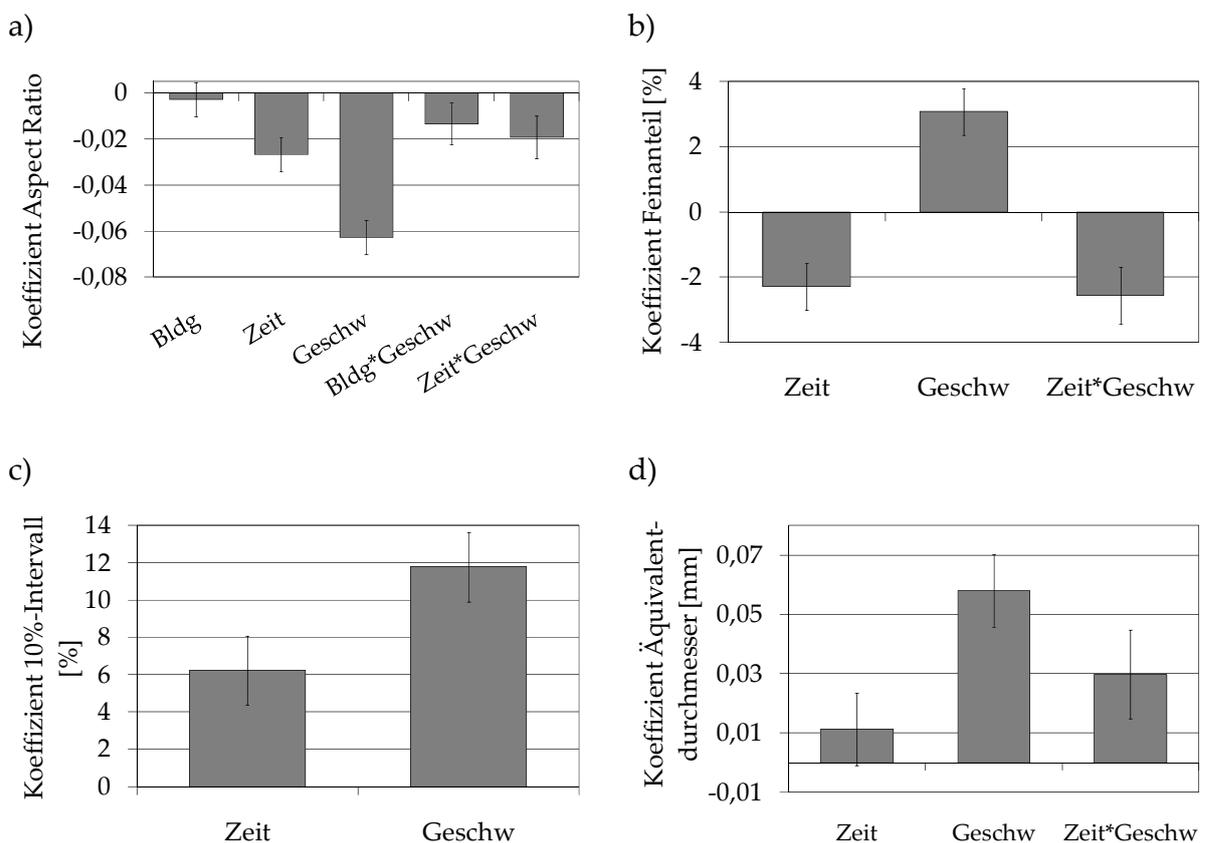


Abbildung 32: Koeffizienten-Plots der optimierten Modelle: Aspect ratio (a), 10%-Intervall (b), Äquivalentdurchmesser (c) und Feinanteil (d) in Abhängigkeit von der Beladung des Sphäronisers (Bldg), Sphäronisationszeit (Zeit), Sphäronisationsgeschwindigkeit (Geschw) und ihren Interaktionen (n = 30, Konfidenzintervall,  $\alpha = 0,05$ )

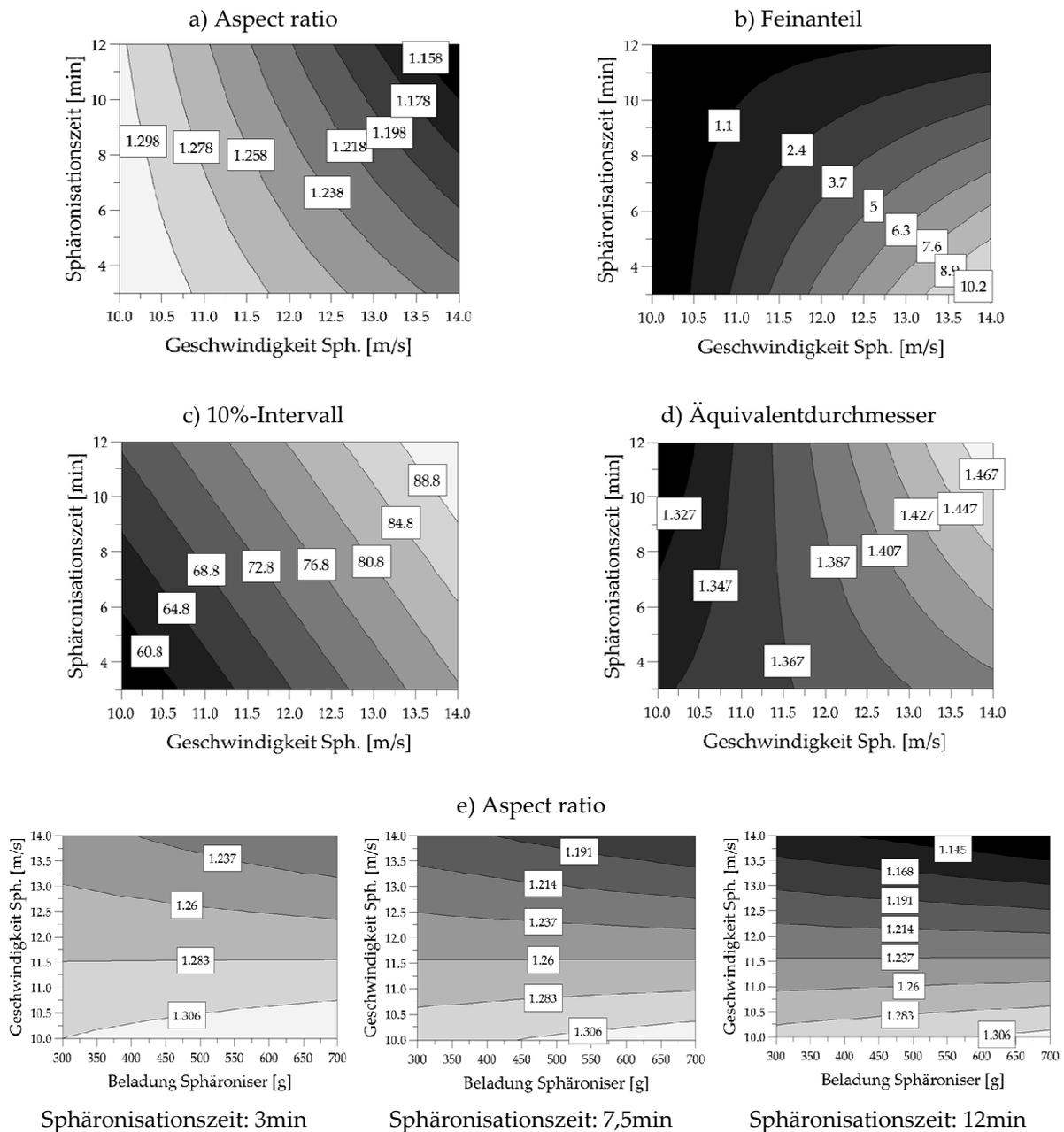


Abbildung 33: Höhenliniendarstellungen (Contour Plots) des Aspect ratios (a), Feinanteils (b), 10%-Intervalls (c) und Äquivalentdurchmessers (d) sowie 4D-Contour Plot des Aspect ratios (e)

Die **Pelletgröße** wurde durch den Äquivalentdurchmesser beschrieben, welcher zwischen 1,31 mm und 1,51 mm für die 30 Chargen lag (Tabelle 9). Den größten Einfluss auf die Pelletgröße hatte die Sphäronisationsgeschwindigkeit, doch auch die Wechselwirkung zwischen Sphäronisationszeit und Geschwindigkeit hatte einen signifikanten Einfluss (Abbildung 32, Abbildung 33): Höhere Sphäronisationsgeschwindigkeiten führten zu größeren Äquivalentdurchmessern; dieser Effekt konnte durch eine längere Sphäronisationszeit vergrößert werden. Hingegen führten lange Sphäronisationszeiten bei niedrigen Geschwindigkeiten zu einer Verkleinerung der Pellets (Wechselwirkung). Die Beladung des Sphäronisers zeigte keinen Einfluss auf den Äquivalentdurchmesser. Somit wurde der größte Äquivalentdurchmesser bei der höchsten Geschwindigkeit und der längsten

Sphäronisationszeit erzielt, die kleinsten Äquivalentdurchmesser hingegen bei der niedrigsten Geschwindigkeit und der längsten Sphäronisationszeit.

Die **Pelletgrößenverteilung** wurde durch das 10%-Intervall beschrieben. In den Untersuchungen variierte das 10%-Intervall von 57% bis 95%. (Tabelle 9), somit waren alle 30 Chargen bezüglich der Pelletgrößenverteilung als gut oder hervorragend zu bezeichnen (siehe Kapitel 3.1.1.2). Für das 10%-Intervall wurde das einfachste Modell erhalten (Abbildung 32, Abbildung 33): Sowohl die Geschwindigkeit der Sphäronisation als auch die Sphäronisationszeit hatten signifikante Einflüsse, es existieren jedoch keine Wechselwirkungen. Auch das 10%-Intervall erfuhr die größte Beeinflussung durch die Sphäronisationsgeschwindigkeit; höhere Geschwindigkeiten sowie längere Sphäronisationszeiten verbesserten das 10%-Intervall. Infolgedessen wurden die engsten Pelletgrößenverteilungen (92%-95%) bei der höchsten Geschwindigkeit und längsten Sphäronisationszeit – unabhängig von der Beladung des Sphäronisers – erhalten. Beim Vergleich dieser Ergebnisse mit dem Ergebnis für die Formulierung C II\_Lac80 aus Kapitel 3.1.1 war eine deutliche Vergrößerung des 10%-Intervalls zu verzeichnen: Es konnte eine Verbesserung von 50,4% (Tabelle 1) auf über 90% erzielt werden.

Als vierte Zielgröße wurde der **Feinanteil** untersucht. Er nahm Werte zwischen 0,3% und 13,8% an (Tabelle 9). Verringerte Geschwindigkeiten des Sphäronisers sowie längere Sphäronisationszeiten resultierten in einem geringeren Feinanteil (Abbildung 32). Des Weiteren bestand eine starke Wechselwirkung zwischen diesen beiden Faktoren (Abbildung 33): Bei langen Sphäronisationszeiten war der Feinanteil vergleichsweise gering, so auch bei geringen Sphäronisationsgeschwindigkeiten. Hohe Geschwindigkeiten bei kurzer Sphäronisationszeit führten allerdings zu 20fach erhöhten Feinanteilen. Somit wurde der höchste Feinanteil unabhängig von der Beladung des Sphäronisers bei der niedrigsten Sphäronisationszeit und der höchsten Geschwindigkeit erzielt (12,3% bis 13,8%). Auch für den Feinanteil konnte eine deutliche Verbesserung des Ergebnisses aus 3.1.1 (Tabelle 1) erzielt werden: Der Feinanteil konnte für die Formulierung C II\_Lac80 von 4,4% auf 0,3% reduziert werden.

Bei Betrachtung der Ergebnisse in ihrer Gesamtheit konnte eine Vielzahl von Schlussfolgerungen gezogen werden, jedoch blieben einige Fragen über den Sphäronisationsprozess von MCC II-basierten Extrudaten offen: Eine erhöhte Sphäronisationsgeschwindigkeit führte zu einem erhöhten Energieeintrag in die Extrudate bzw. die Pellets im Sphäroniser, wodurch ein erhöhter Abrieb und somit der erhöhte Feinanteil erklärt werden konnte. Dieser Feinanteil verringerte sich bei längeren Sphäronisationszeiten wieder (Abbildung 33). Die Sphäronisation ist ein geschlossener Prozess. Deshalb kann geschlossen werden, dass der Feinanteil im Verlauf der weiteren Sphäronisation wieder auf die Pellets aufgelagert wurde („Layering“). Da diese Auflagerung zeitabhängig war, hing somit auch der Feinanteil von der gewählten Sphäronisationszeit ab. Daraus erklärte sich auch die Wechselwirkung: Unabhängig davon, wie viel Abrieb bzw. Feinanteil während der ersten 3 min der Sphäronisation angefallen war, konnte über die Sphäronisationszeit von 12 min

dieser Feinanteil nahezu vollständig aufgelagert werden. Somit war der Endpunkt gleich (nahezu kein Feinanteil nach 12 min Sphäronisation), aber der Ausgangspunkt deutlich verschieden (etwa 3,5% Feinanteil bei 12 m/s, etwa 13% Feinanteil bei 10 m/s nach jeweils 3 min Sphäronisation). Basierend auf diesen Ergebnissen hätte angenommen werden können, dass der Äquivalentdurchmesser bei erhöhten Sphäronisationsgeschwindigkeiten aufgrund des erhöhten Feinanteils zunahm: Höhere Geschwindigkeiten bedeuten mehr Feinanteil zu Beginn der Sphäronisation und dadurch mehr Auflagerung und folglich größere Pellets am Ende der Sphäronisation. Allerdings können durch diese Schlussfolgerung nicht alle Beobachtungen ausreichend erklärt werden:

- 1) In der Literatur gibt es einige Beispiele dafür, dass erhöhte Sphäronisationsgeschwindigkeiten aufgrund des erhöhten Energieeintrages zu kleineren Extrudatbruchstücken führen und somit kleinere Pellets resultieren sollten [Newton et al. 1995, Wan et al. 1993, Woodruff & Nuessle 1972, Yoo & Kleinebudde 2009]. Im vorliegenden Fall wiesen die Pellets nach 3 min Sphäronisation bei hohen Sphäronisationsgeschwindigkeiten größere Äquivalentdurchmesser auf als bei geringeren Geschwindigkeiten (Abbildung 33).
- 2) Würde der Äquivalentdurchmesser nur vom Feinanteil abhängen, dann müssten sich die Contour plots (Abbildung 33) von Äquivalentdurchmesser und Feinanteil spiegelverkehrt verhalten: Der Feinanteil hatte sein Maximum bei hoher Geschwindigkeit und kurzer Sphäronisationszeit (14 m/s, 3 min), folglich hätte der Äquivalentdurchmesser an dieser Stelle minimal sein müssen. Allerdings lag der Äquivalentdurchmesser an dieser Stelle zwischen 1,39 mm und 1,42 mm und war somit deutlich größer als der kleinste resultierende Äquivalentdurchmesser (1,32 mm). Weiterhin zeigten auch die Pellets, die den geringsten Feinanteil aufwiesen, nicht den größten Äquivalentdurchmesser.
- 3) Würde Abrieb bei der Sphäronisation entstehen, der sich nachher wieder anlagert, so hätten die Pellets aller Versuche nach 12 min Sphäronisation einen vergleichbaren Äquivalentdurchmesser haben müssen. Das ist nicht der Fall.
- 4) Pellets wurden bei niedrigen Sphäronisationsgeschwindigkeiten in Abhängigkeit von der Zeit kleiner. Eine mögliche Erklärung könnte eine verringerte Porosität sein. Allerdings sollte bei höheren Geschwindigkeiten dieser Effekt verstärkt sein. Das war nicht der Fall; wie bereits diskutiert, wurden Pellets bei hohen Geschwindigkeiten sogar größer. Es ist aber möglich, dass auftretende Partikelauflagerungen diesen Schrumpfungseffekt kompensierten.

Alle Aspekte zusammen betrachtet schließen einen alleinigen Abriebsvorgang mit anschließender Auflagerung aus. Diese Schlussfolgerung wurde durch folgende Beobachtungen verstärkt: Das 10%-Intervall verbesserte sich signifikant sowohl durch Verlängerung der Sphäronisationszeit als auch durch Erhöhung der Geschwindigkeit der Sphäronisation. Der Einfluss der Geschwindigkeit könnte eventuell auf ein gleichmäßigeres Brechen der Extrudate während der Sphäronisation zurückgeführt werden. Den Effekt der

Sphäronisationszeit zu erklären, war hingegen schwierig. Auch dieser Effekt konnte nicht durch einen Abrieb mit anschließender Auflagerung des Feinanteils erklärt werden, denn in einem solchen Fall würde sich das 10%-Intervall kaum verändern. Außerdem gab es für das 10%-Intervall keine Wechselwirkung zwischen Sphäronisationszeit und Geschwindigkeit der Sphäronisation. Das lieferte einen weiteren Beleg dafür, dass das 10%-Intervall nicht bzw. nicht nur vom Feinanteil abhing. Allerdings blieb die Frage ungeklärt, wieso diese Verbesserung auftrat.

In der Literatur ist die Abhängigkeit des Aspect ratios von der Geschwindigkeit des Sphäronisiers als auch von der Sphäronisationszeit beschrieben [Baert et al. 1993, Newton et al. 1995, Bornhöft et al. 2005, Wan et al. 1993]. Hierbei wird der erhöhte Energieeintrag für ein stärkeres plastisches Fließen verantwortlich gemacht, was zu einer verbesserten Rundheit führt. Somit schien der signifikante Einfluss von Sphäronisationszeit und Geschwindigkeit auf das Aspect ratio selbstverständlich. Allerdings verhielt sich das Aspect ratio invers zum Feinanteil und der Feinanteil wiederum war abhängig von der gewählten Geschwindigkeit des Sphäronisiers sowie von der Sphäronisationszeit (Abbildung 33). Dadurch war eine indirekte Abhängigkeit von diesen Prozessgrößen wahrscheinlich. Möglicherweise führte die Anlagerung des Feinanteils zu einer verbesserten Rundheit: Die Pellets, die nach 3 min Sphäronisation den größten Feinanteil aufwiesen, resultieren nach 12 min Sphäronisation in dem besten Aspect ratio; umgekehrt verhielt es sich für die Pellets, die bei 3 min den kleinsten Feinanteil aufwiesen.

### **3.2.3. Sphäronisations-Zeit-Versuche**

#### **3.2.3.1. Prozessablauf**

Die folgenden Ergebnisse der SZV sollen Aufschluss über die offenen Fragen aus den vorherigen Abschnitten bringen und damit den Sphäronisationsmechanismus abschließend aufklären. Hierzu wurde auch ein Vergleich mit Pellets auf MCC I-Basis durchgeführt. Bei den SZV wurde der Sphäronisationsprozess über 15 min für MCC II-basierte Pellets bzw. über 10 min für MCC I-basierte Pellets verfolgt (siehe auch Kapitel 6.2.3).

Obwohl die Extrusions- und Sphäronisationsbedingungen innerhalb eines Sphäronisations-Zeit-Versuches möglichst konstant gehalten wurden, ließen sich Unterschiede zwischen den Chargen nicht vermeiden, beispielsweise waren leichte Fluktuationen bei der Flüssigkeitsdosierung des Extruders möglich. Deshalb wurden nicht alle Unregelmäßigkeiten der folgenden Kurvenverläufe diskutiert (Abbildung 34).

Insgesamt wurden fünf SZV durchgeführt, bei denen die Formulierung, die Zusammensetzung der Formulierung sowie Sphäronisationsgeschwindigkeit und Druckluft im Sphäroniser variiert wurden (Tabelle 11). Die Auswertung der SZV erfolgte über das Aspect ratio, das 10%-Intervall sowie den Äquivalentdurchmesser und den Feinanteil, außerdem wurden auch die Pelleteigenschaften Porosität und Pelletmasse untersucht.

Tabelle 11: Formulierungen sowie Sphäroniser-Einstellungen der verschiedenen SZV (\*n = 3, MW  $\pm$  s)

Sphäronisations- Zeit-Versuch	Formulierung		Geschwindigkeit Sphäroniser [m/s]	Druckluft Sphäroniser [bar]	Extrudat- feuchte [%]*
	Pelletier- hilfsstoff	Wirkstoff/ Füllstoff			
1	20% MCC II	80% Lactose	14	0	37,1 (0,3)
2	20% MCC I	80% Lactose	14	0	43,6 (0,8)
3	20% MCC II	80% CA	14	0	36,9 (0,8)
4	20% MCC II	80% CA	12	0	38,3 (0,6)
5	20% MCC II	80% CA	12	0,25	40,4 (0,7)

Neben der Auswertung der einzelnen SZV erfolgten auch Vergleiche zwischen den Versuchen. Von besonderem Interesse war hierbei der Vergleich zwischen SZV 1 und 2, wodurch Unterschiede im Sphäronisationsverhalten von MCC I- und MCC II-basierten Pellets untersucht werden konnten. Der Vergleich von SZV 1 und 3 gab Aufschluss über den Einfluss des verwendeten Wirk- bzw. Füllstoffs auf die Sphäronisation der MCC II-basierten Pellets. SZV 3 wurde mit SZV 4 verglichen und sollte über den Einfluss der verwendeten Sphäronisationsgeschwindigkeit informieren. Dieser Aspekt war besonders interessant, da beim DOE (Kapitel 3.2.2) die Geschwindigkeit einen signifikanten Einfluss auf alle untersuchten Zielgrößen hatte. Der letzte Vergleich erfolgte zwischen SZV 4 und SZV 5: Hier wurde der Einfluss der Druckluft auf den Sphäronisationsprozess untersucht. Bisher lagen nur wenige Untersuchungen über den Einfluss auf das Sphäronisationsverhalten für einen Pelletierhilfsstoff vor (Yoo & Kleinebudde 2009).

### 3.2.3.2. Sphäronisations-Zeit-Versuch 1

Der Sphäronisationsverlauf ist in Abbildung 34 dargestellt. Das Aspect ratio verringerte sich kontinuierlich über den gesamten Sphäronisationsprozess von 15 min von 1,40 auf 1,11. Dabei war die Änderungsrate innerhalb der ersten 2 min der Sphäronisation am höchsten (von 1,40 auf 1,23). Außer dem Aspect ratio änderte sich auch die Porosität kontinuierlich über den gesamten Sphäronisationsprozess von 27,1% auf 14,4%. Hingegen zeigte das 10%-Intervall einen deutlichen Anstieg mit fortschreitender Sphäronisationszeit. Es erhöhte sich von 48% auf 95% innerhalb der ersten 5 min der Sphäronisation, anschließend blieb es bis zum Ende der Sphäronisation konstant.

Die Veränderungen des Feinanteils, der Pelletmasse und des Äquivalentdurchmessers im Verlauf der Sphäronisation waren komplizierter: Der Feinanteil durchlief nach 2 min Sphäronisation ein Maximum von 17,1% (bezogen auf die Gesamtmasse der Charge), das entsprach etwa 21% Feinanteil bezogen auf die Ausbeute. Nach 2 min verringerte sich der Feinanteil im Laufe der folgenden 13 min Sphäronisation auf 1,9% (bezogen auf die Gesamtmasse der Charge). Äquivalentdurchmesser und Pelletmasse verhielten sich nahezu entgegengesetzt zum Feinanteil: Sie erreichten nach 1,5 min bzw. 1 min Sphäronisation ein

Minimum, bevor sie deutlich zunahm. Die Pelletmasse verringerte sich zunächst von 1,12 mg/Pellet auf 0,97 mg/Pellet und wuchs dann auf 1,89 mg/Pellet an, was einem Zuwachs von über 90% bezogen auf den Minimalwert entsprach. Der Äquivalentdurchmesser verkleinerte sich zunächst von 1,41 mm auf 1,32 mm und vergrößerte sich anschließend auf 1,49 mm. Das entsprach einer Zunahme von 13% bezogen auf den Minimalwert. Anhand dieser Beobachtungen konnten folgende Schlussfolgerungen über den Sphäronisationsprozess gezogen werden: Zunächst verliefen die Änderungen des Feinanteils und der Pelletmasse bzw. Äquivalentdurchmessers invers. Zu Beginn der Sphäronisation brachen die feuchten Extrudate, wodurch Feinanteil entstand. Gleichzeitig bildete sich weiterer Feinanteil durch Abrieb, der durch die mechanische Belastung im Sphäroniser verursacht wurde. Somit verringerte sich die Pelletmasse und der Feinanteil konnte gleichzeitig ansteigen. In der zweiten Minute der Sphäronisation nahmen die Pelletmasse und der Äquivalentdurchmesser hingegen zu, obwohl auch der Feinanteil weiterhin anstieg. Um diesen Vorgang erklären zu können, müssen verschiedene Aspekte berücksichtigt werden: Ein Anstieg des Feinanteils während der Sphäronisation war möglich durch (1.) Abrieb und (2.) Zerfall der Pellets bzw. Extrudate in Pulver oder Bruchstücke kleiner als 0,63 mm, was der Siebgröße zur Bestimmung des Feinanteils entsprach.

Ein Anstieg der mittleren Pelletmasse kann auf drei unterschiedlichen Wegen erfolgen:

- Es kann eine Auflagerung von Feinanteil auf die Pellets erfolgen („Layering“).
- Es kann Koaleszenz von Pellets stattfinden.
- Findet Abrieb bevorzugt an den kleineren Pellets statt, so ist es möglich, dass die Pellets so klein werden, dass sie zum Feinanteil zählen. Dadurch würden die durchschnittliche Pelletmasse sowie gleichzeitig der Feinanteil ansteigen.

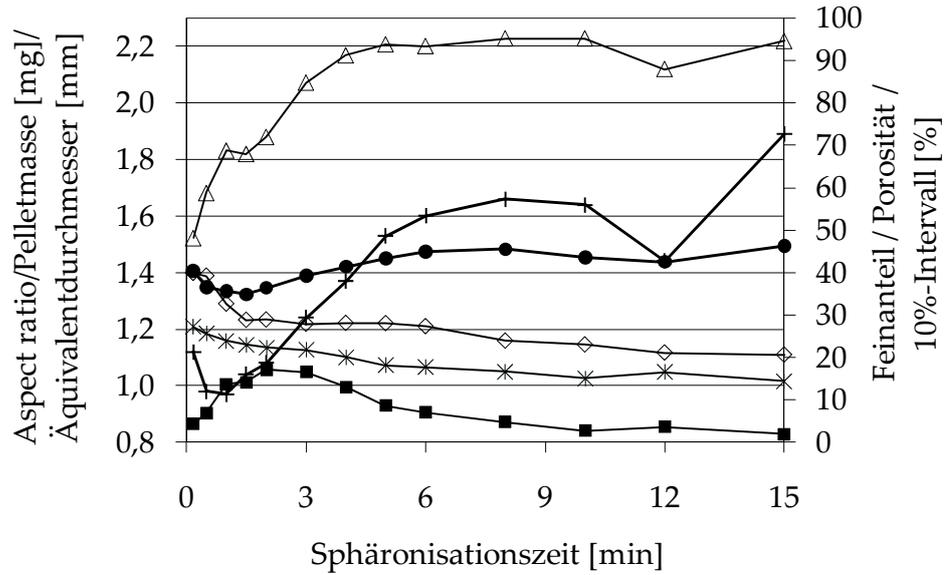
Die ersten beiden Mechanismen konnten die Abläufe im Sphäroniser nicht erklären: Sie können zwar den Zuwachs der Pelletmasse erklären, aber nicht die Zunahme des Feinanteils. Beim dritten Mechanismus hingegen könnten Feinanteil und Pelletmasse bzw. Äquivalentdurchmesser gleichzeitig ansteigen. Dementsprechend lag wahrscheinlich Mechanismus 3 vor, wobei auch Kombinationen der Mechanismen möglich sind.

Nach 2 min Sphäronisation verhielten sich Pelletmasse (1,08 mg) und Feinanteil (17,1% bzw. 21% bezogen auf die Ausbeute) wieder entgegengesetzt. Allerdings stieg die Pelletmasse bis zum Ende der Sphäronisation um 75% an (von 1,08 mg nach 2 min auf 1,89 mg nach 15 min). Diese Massenzunahme konnte wiederum nicht durch einen Feinanteil von etwa 21% erklärt werden. Deshalb wurde angenommen, dass ein weiterer Abrieb der kleineren Pellets mit eventuell direkter Auflagerung der Partikel an größere Pellets (interpartikulärer Massetransport) bei der Sphäronisation erfolgte. Die deutliche Verbesserung des 10%-Intervalls bestätigte diese Mutmaßungen.

**SZV 1**

Formulierung:  
MCC II + Lactose

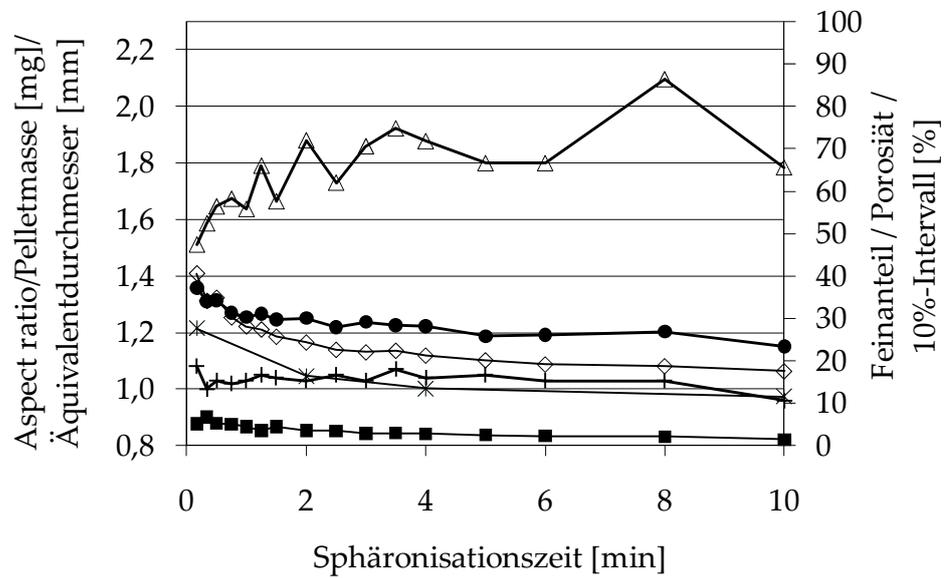
14 m/s, 0 bar



**SZV 2**

Formulierung:  
MCC I + Lactose

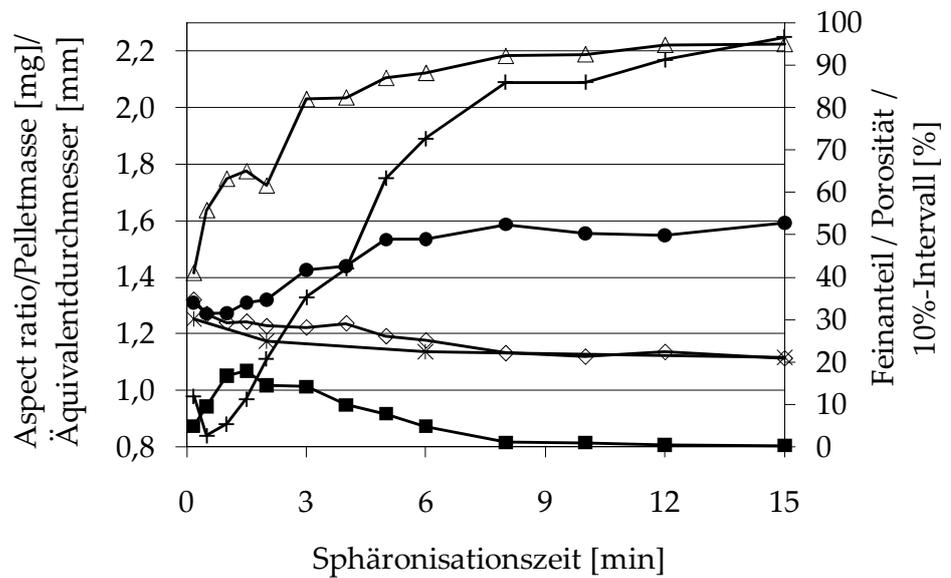
14 m/s, 0 bar



**SZV 3**

Formulierung:  
MCC II + CA

14 m/s, 0 bar



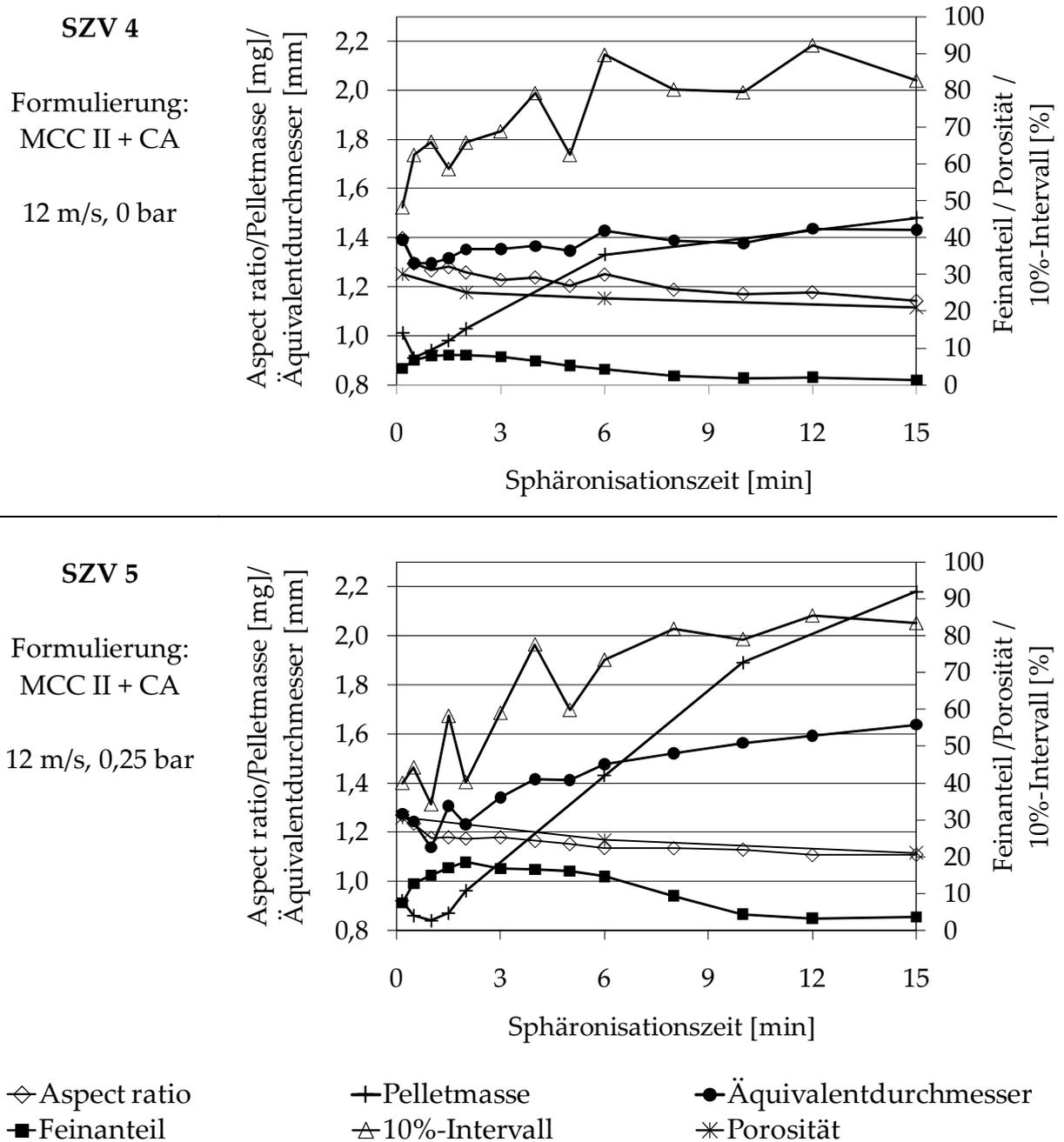


Abbildung 34: Sphäronisationsverhalten der Pellets der SZV 1 bis 5

Zur Verdeutlichung sind in Abbildung 35 sechs mögliche Sphäronisationsmechanismen schematisch dargestellt. In allen sechs Fällen liegt die gleiche Ausgangssituation vor: Zu Beginn der Sphäronisation entstehen kleine und große Extrudatbruchstücke sowie Feinanteil. Während der Sphäronisation erfolgen verschiedene Veränderungen, die durch die Änderung der Pelletmasse und des 10%-Intervalls charakterisiert werden. In dem SZV 1 nahmen die Pelletmasse sowie das 10%-Intervall deutlich zu. Diese Situation liegt nur bei den Mechanismen A, B und D vor. Da allerdings die Massezunahme der Pellets aus dem SZV 1 nicht durch den Feinanteil (~ 21%), der während der Sphäronisation entstanden ist, zu erklären war, können auch Mechanismen A und D ausgeschlossen werden. Somit lief die Pelletierung im SZV 1 vermutlich nach Mechanismus B ab, was den oben dargelegten Ausführungen entspricht.

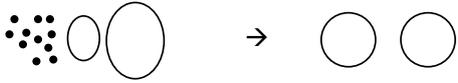
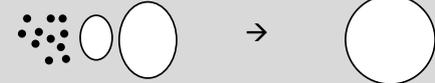
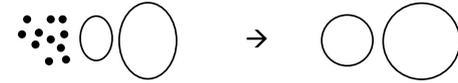
	Veränderung während Sphäronisation:		Beginn Sphäronisation	Ende Sphäronisation
	Pelletmasse	10%-Intervall		
A	=↑	↑		
<p>Zu Beginn der Sphäronisation brechen die Extrudatstränge in kleine und große Bruchstücke bzw. Pellets, des Weiteren entsteht Feinanteil. Während des Sphäronisationsprozesses reiben die großen Partikel ab. Dieser abgeriebene Anteil sowie der Feinanteil lagern sich auf die kleineren Pellets auf. Somit begrenzt sich der Massezuwachs im Durchschnitt auf die Masse des Feinanteils zu Beginn. Durch die Größenangleichung der Pellets nimmt das 10%-Intervall deutlich zu.</p>				
B	↑↑↑	↑		
<p>Zu Beginn der Sphäronisation brechen die Extrudatstränge in kleine und große Bruchstücke bzw. Pellets, des Weiteren entsteht Feinanteil. Während des Sphäronisationsprozesses reiben die kleineren Pellets komplett ab bzw. lagern sich an den größeren Pellets an. Zusätzlich lagert sich auch der Feinanteil an. Dadurch ist der Massezuwachs in dem oben gezeigten Bsp. 100% (plus Feinanteil). Das 10%-Intervall wird deutlich verbessert.</p>				
C	=↑	=		
<p>Zu Beginn der Sphäronisation brechen die Extrudatstränge in kleine und große Bruchstücke bzw. Pellets, des Weiteren entsteht Feinanteil. Während der Sphäronisation gibt es keinen Abrieb von Pellets. Der Feinanteil lagert sich an alle Pellets an, dadurch entspricht der Massezuwachs dem Feinanteil. Das 10%-Intervall bleibt nahezu unverändert.</p>				
D	=↑	↑		
<p>Zu Beginn der Sphäronisation brechen die Extrudatstränge in kleine und große Bruchstücke bzw. Pellets, des Weiteren entsteht Feinanteil. Während der Sphäronisation gibt es keinen Abrieb von Pellets. Der Feinanteil lagert sich vor allem an die kleinen Pellets an, dadurch entspricht der Massezuwachs dem Feinanteil. Das 10%-Intervall wird größer.</p>				
E	=↑	↓		
<p>Zu Beginn der Sphäronisation brechen die Extrudatstränge in kleine und große Bruchstücke bzw. Pellets, des Weiteren entsteht Feinanteil. Während der Sphäronisation gibt es keinen Abrieb von Pellets. Der Feinanteil lagert sich vornehmlich an die großen Pellets, dadurch entspricht der Massezuwachs dem Feinanteil. Das 10%-Intervall wird kleiner.</p>				
F	↓	↑		
<p>Zu Beginn der Sphäronisation brechen die Extrudatstränge in kleine und große Bruchstücke/Pellets, des Weiteren entsteht Feinanteil. Während der Sphäronisation brechen vor allem die großen Pellets in kleinere Pellets. Dadurch nimmt die durchschnittliche Pelletmasse ab, in dem gezeigten Beispiel beträgt die Abnahme etwa 33%, wenn der aufgelagerte Feinanteil nicht beachtet wird.</p>				

Abbildung 35: Vereinfachte Darstellung verschiedener theoretischer Sphäronisationsmechanismen sowie deren Einfluss auf die Änderung der Pelletmasse und des 10%-Intervalls. ↑ bedeutet Zunahme bzw. ↓ bedeutet Abnahme im Verlauf der Sphäronisation, = bedeutet keine Veränderung im Verlauf der Sphäronisation; = ↑ bedeutet, dass die Erhöhung nur durch den Feinanteil hervorgerufen wurde.

Wie bereits erwähnt, verringerte sich das Aspect ratio kontinuierlich über die Sphäronisationszeit. Nach den Ausführungen über den Sphäronisationsmechanismus und dem damit verbundenen ausgeprägten Massetransfer kann nun gefolgert werden, dass neben der Deformation auch Abrieb und Partikelauflagerung an der Ausrundung der Pellets beteiligt waren. Ein Hinweis auf plastisches Fließen war der Anstieg des minimalen Feretdurchmessers zu Beginn der Sphäronisation (Daten nicht gezeigt). Des Weiteren war die kontinuierliche Veränderung der Porosität ein Anzeichen dafür, dass plastische Deformation über die gesamte Sphäronisationszeit in der feuchten Pelletmasse stattfand.

Während der Sphäronisation zeigten Äquivalentdurchmesser und Pelletmasse vergleichbare Verläufe: Nach etwa 1 min Sphäronisation nahmen beide Größen kontinuierlich zu. Allerdings war die Zunahme des Äquivalentdurchmessers verglichen mit der Massezunahme der Pellets zu gering: Aufgrund der Abnahme der Porosität im Verlauf der Sphäronisation war die Zunahme des Äquivalentdurchmessers nur 13% anstelle von etwa 26% (bei der Annahme, dass sich Volumen und Gewicht gleichermaßen verdoppelt hatten). Die Verringerung der Porosität war auf die mechanische Beanspruchung im Sphäroniser zurückzuführen und ist in der Literatur beschrieben [Juppo et al. 1997].

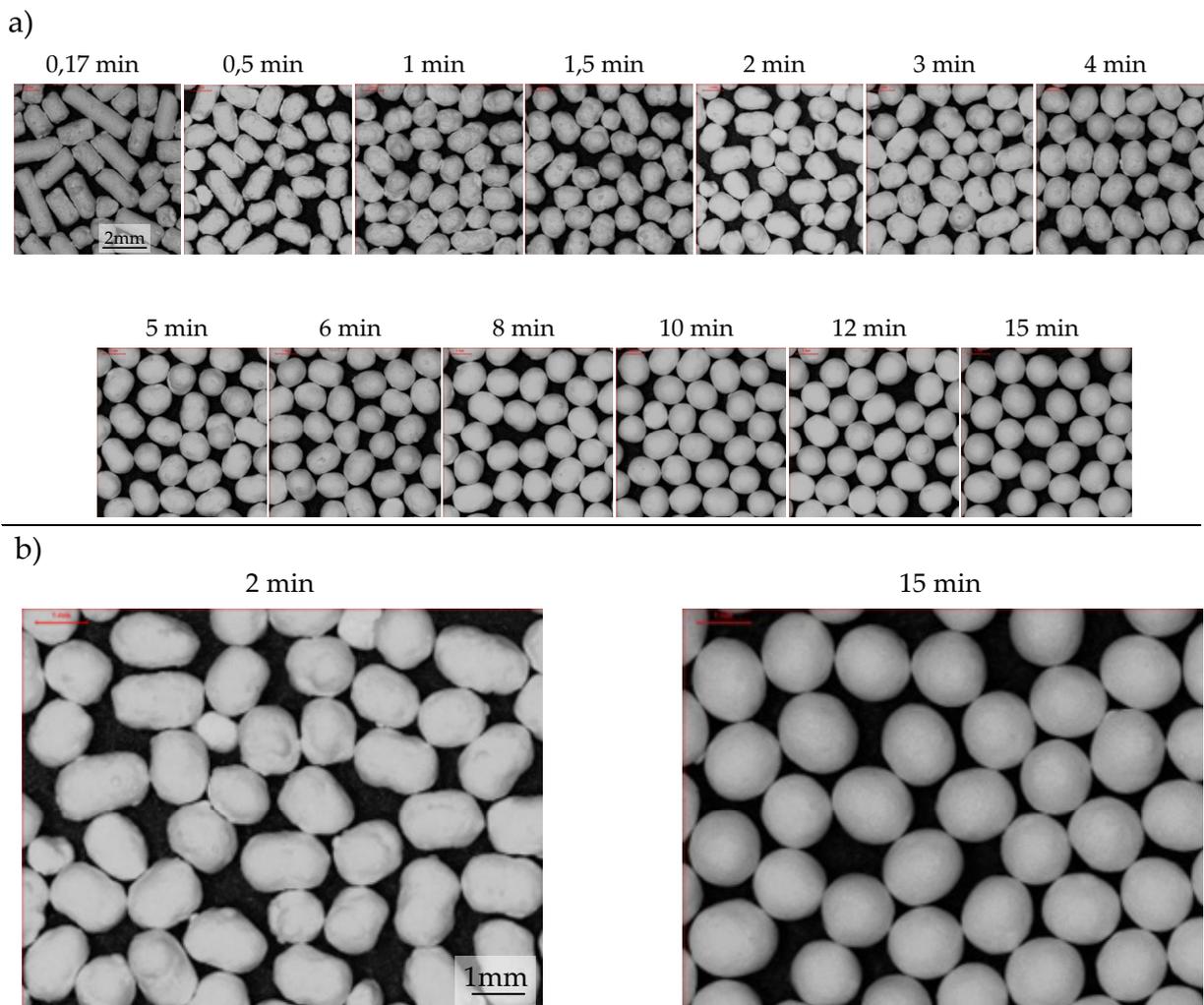


Abbildung 36: Sphäronisationsverlauf des SZV 1. Die beiden Bilder in (b) sind Vergrößerungen der entsprechenden Aufnahmen aus (a)

Eine weitere Eigenschaft, die sich während der Sphäronisation änderte, war die Pelletoberfläche (Abbildung 36): Zu Beginn war sie rau und unregelmäßig mit vielen leichten Vertiefungen bzw. Erhebungen. Nach 15 min hingegen war die Oberfläche glatt und gleichmäßig.

Insgesamt traten nach 8 min Sphäronisation keine nennenswerten Änderungen der untersuchten Pelletparameter auf, der Sphäronisationsprozess war nahezu abgeschlossen.

### 3.2.3.3. Sphäronisations-Zeit-Versuch 2

Der zuvor beschriebene SZV 1 wurde mit MCC I anstelle von MCC II wiederholt, um einen direkten Vergleich der beiden Pelletierhilfsstoffe zu erhalten. Die Extrusions- und Sphäronisationseinstellungen wurden beibehalten, lediglich die Extrusionsfeuchte sowie die Intervalle der Sphäronisationszeiten wurden angepasst (Tabelle 11).

Wie bei den MCC II-basierten Pellets sanken auch bei den MCC I-basierten Pellets das Aspect ratio und die Porosität kontinuierlich über die gesamte Sphäronisationszeit von 10 min (Abbildung 34): Das Aspect ratio verringerte sich von 1,41 auf 1,06, die Porosität von 27,5% auf 11,5%. Somit waren die Pellets runder als die vergleichbaren MCC II-Pellets und zeigten zudem eine stärkere Schrumpfung; beide Aspekte entsprachen somit vorher gewonnenen Erkenntnissen (siehe Kapitel 3.1.3).

Pelletmasse und Äquivalentdurchmesser der MCC I-basierten Pellets verhielten sich deutlich anders als bei den Pellets aus MCC II: Die Pelletmasse blieb über den gesamten Sphäronisationsprozess nahezu konstant bei 1 mg. Zu Beginn der Sphäronisation (bei ~ 10 s) gab es eine leichte Reduktion der Pelletmasse von 1,08 mg auf 1,0 mg, was auf das Brechen der Extrudate zurückzuführen war. Alle anderen Änderungen innerhalb der Massenkurve konnten nicht ausgewertet werden, da die Variationen zwischen den Chargen zu groß waren. Am Ende der Sphäronisation waren die Pellets mit 1 mg/Pellet deutlich leichter als die MCC II-basierten Pellets, die etwa 1,9 mg/Pellet wogen. Bei der gewählten Versuchsdurchführung konnte keine Aussage über einen möglichen interpartikulären Massetransfer zwischen den MCC I-basierten Pellets, wie von Koester & Thommes [2010] beschrieben, getroffen werden. Der Äquivalentdurchmesser sank im Verlauf der Sphäronisation; da die Pelletmasse annähernd konstant blieb, war die Veränderung auf die Verringerung der Porosität zurückzuführen.

Der Feinanteil erreichte sein Maximum mit 6,7% nach etwa 20 s. Im Vergleich zu den MCC II-basierten Pellets wurde somit der maximale Wert für den Feinanteil früher erreicht, zudem hatte er ein geringeres Ausmaß. In den folgenden Minuten der Sphäronisation wurde der Feinanteil wieder aufgelagert und verringerte sich auf etwa 1%. Wie bereits erwähnt, konnten diese Veränderungen, die sich in der Pelletmasse hätten niederschlagen müssen, mit der gewählten Methode nicht bestimmt werden. Da der Feinanteil sein Maximum bereits nach 20 s Sphäronisationszeit erreicht hatte, war dessen Bildung hauptsächlich auf den anfänglichen Extrudatbruch zurückzuführen. Bei den MCC II-

basierten Pellets stieg der Feinanteil über 2 min an, und konnte nicht allein durch Extrudatbruch erklärt werden. Somit lagen auch für den Verlauf des Feinanteils während der Sphäronisation deutliche Unterschiede zwischen den Pelletierhilfsstoffen vor.

Das 10%-Intervall erhöhte sich innerhalb der ersten 2 bis 3 min der Sphäronisation von 46% auf 70% und war damit kleiner als das 10%-Intervall der MCC II-basierten Pellets (~90%). Die Verbesserung des 10%-Intervall erfolgte über einen deutlich kürzeren Zeitraum verglichen mit den MCC II-basierten Pellets (5 bis 6 min). Somit konnte der Unterschied zwischen den 10%-Intervallen nicht auf die verkürzte Sphäronisationszeit der MCC I-basierten Pellets zurückgeführt werden. Die Verbesserung der Pelletgrößenverteilung der MCC II-basierten Pellets wurde auf Abrieb (speziell der kleineren Pellets) und Partikelauflagerung zurückgeführt. Aufgrund der konstanten Pelletmasse der MCC I-basierten Pellet konnte dieser Mechanismus ausgeschlossen werden. Trotzdem stellt sich die Frage, wieso sich das 10%-Intervall im Verlauf der Sphäronisation der MCC I-basierten Pellets verbesserte. Dafür gab es zwei Gründe:

- Zu Beginn der Sphäronisation (~20 s) führte das Brechen der Extrudatstränge zu einem verbesserten 10%-Intervall. Die anfängliche Reduktion der Pelletmasse bestätigte das.
- Die Verformung von einem Zylinder zu einer Kugel bei gleichbleibendem Volumen führt automatisch zu einer engeren Partikelgrößenverteilung und somit zu einer Vergrößerung des 10%-Intervall. In Abbildung 37 ist dieser Zusammenhang dargestellt (Kapitel 6.2.5.2): Angenommen das Extrudatbruchstück, also ein Zylinder, hat ein Längen-Durchmesser-Verhältnis von 1,09. Wenn sich dieser Zylinder zu einer Kugel gleichen Volumens umformt, so ist die projizierte zweidimensionale Oberfläche, die bei der Bildanalyse vermessen wird, von Zylinder und resultierender Kugel gleich groß. Hat dieser Zylinder aber ein Längen-Durchmesser-Verhältnis von 1,4, was etwa den Extrudatbruchstücken zu Beginn der Sphäronisation entspricht, und wird dann zu einer Kugel gleichen Volumens ausgeformt, so ist die projizierte zweidimensionale Fläche der Kugel kleiner als die des ursprünglichen Zylinders. In diesem Fall beträgt das Verhältnis der projizierten Flächen 0,92 (also 92%). Werden die Flächen der beiden Zylinder bzw. Kugeln in ein Verhältnis gesetzt, dann ist der Unterschied zwischen den Zylindern größer als zwischen den Kugeln. Somit resultiert eine Verbesserung des 10%-Intervalls durch die Ausrundung der Extrudatbruchstücke zu Kugeln.

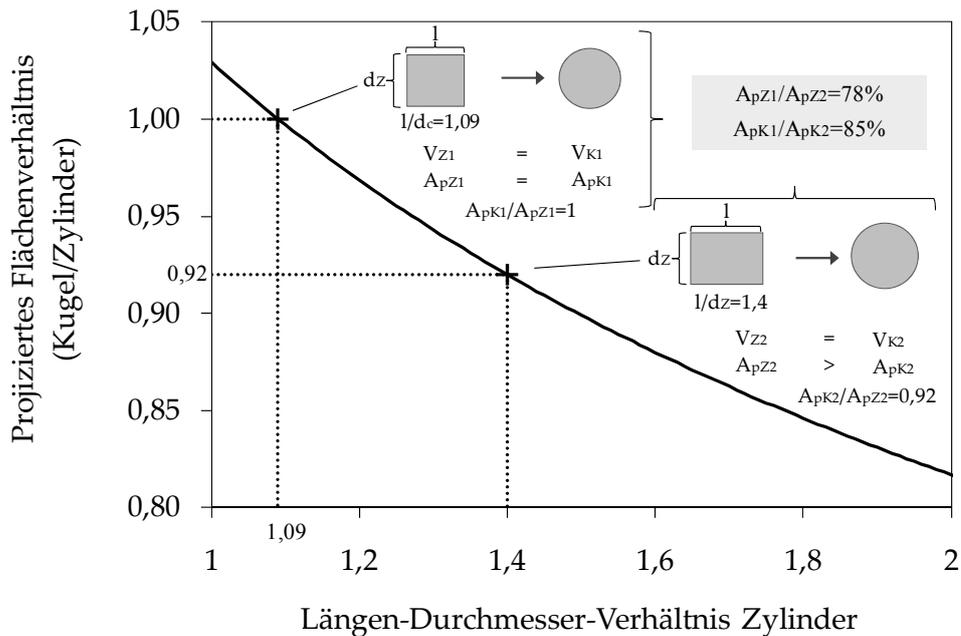


Abbildung 37: „Projiziertes Flächenverhältnis“ in Abhängigkeit vom Längen-Durchmesser-Verhältnis des Zylinders (weitere Erläuterungen siehe Text und Kapitel 6.2.5.2);  $V_{ZK}$  – Volumen Zylinder/Kugel,  $A_{pZK}$  – projizierte zweidimensionale Fläche des Zylinder/der Kugel,  $d$  – Durchmesser Zylinder,  $l$  – Länge Zylinder

Insgesamt war der Sphäronisationsprozess der MCC I-basierten Pellets nach etwa 3 min beendet, danach erfolgten nur noch leichte Änderungen der untersuchten Parameter (Abbildung 34).

Die Sphäronisationsprozesse von MCC I- und MCC II-basierten Pellets unterschieden sich deutlich voneinander. Diese Unterschiede werden durch Abbildung 38 noch einmal verdeutlicht: Die Flächenänderung der Pellets im Verlaufe der Sphäronisation ist hier abgebildet. Für MCC II-basierte Pellets war zu Beginn eine Abnahme der Pelletfläche zu erkennen. Vor allem die großen Pellets schienen kleiner geworden zu sein, was vorrangig auf das Brechen der Extrudate zurückzuführen war, aber auch durch Abrieb hervorgerufen wurde. Nach 1,5 min verringerte sich besonders die Anzahl an kleinen Pellets bzw. die kleinen Pellets wurden größer (die zweite Option konnte ausgeschlossen werden, da der Feinanteil zu gering war, um so ein Größenwachstum zu erklären). Hierbei spielten Abrieb, Auflagerungen und eventuell auch Koaleszenz – wie bereits zuvor beschrieben – eine wichtige Rolle. Bei den MCC I-basierten Pellets war der Verlauf eindeutig anders: Die Pelletfläche verringerte sich kontinuierlich über 10 min. Dabei war zu Beginn auch das Brechen der Extrudatstränge zu erkennen (Verschiebungen in den großen Flächenbereichen). Anschließend folgte eine Verringerung aller Pelletgrößen gleichermaßen, die auf Porositätsverringern sowie Formänderung (von Zylinder zu Kugel) zurückzuführen war.

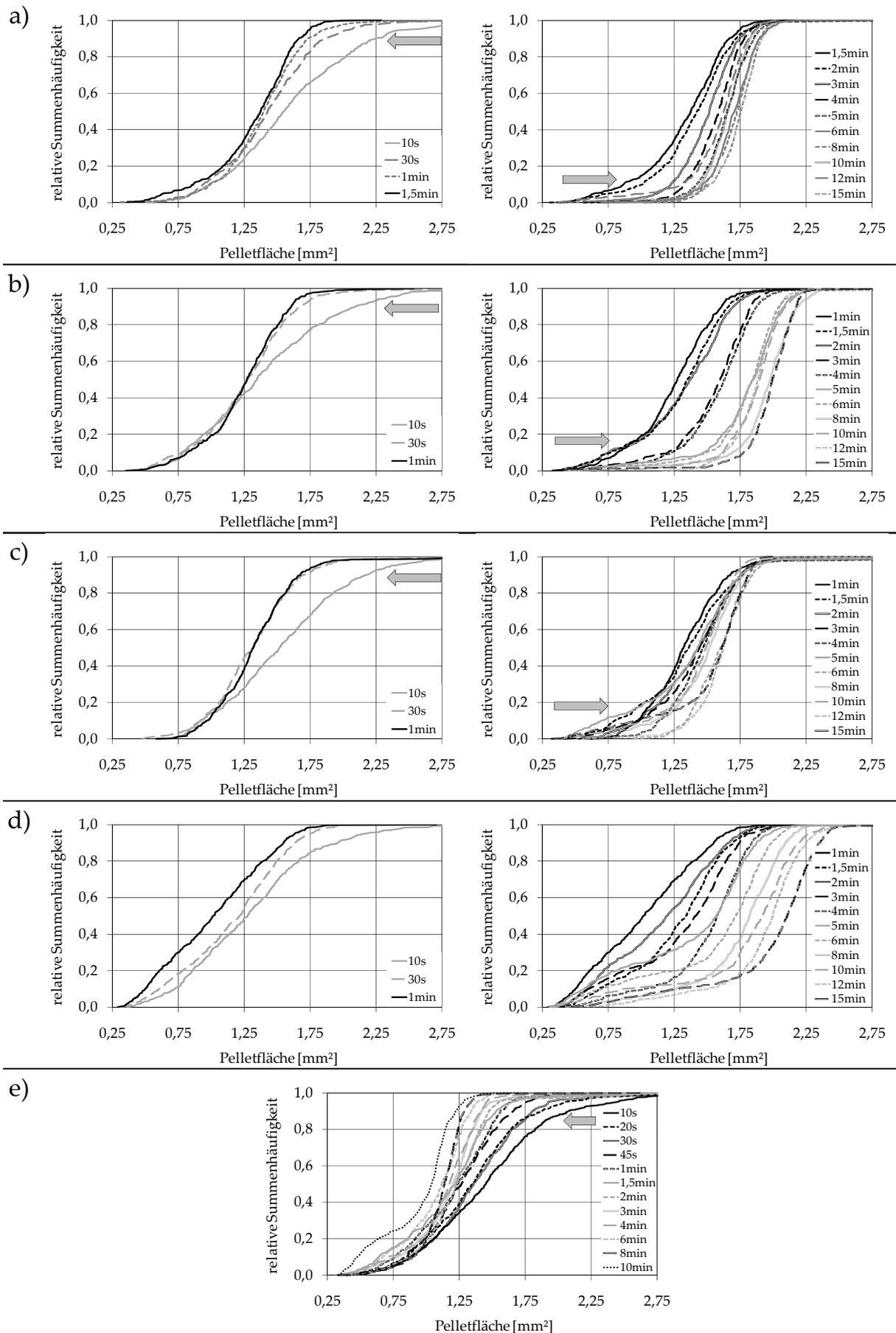
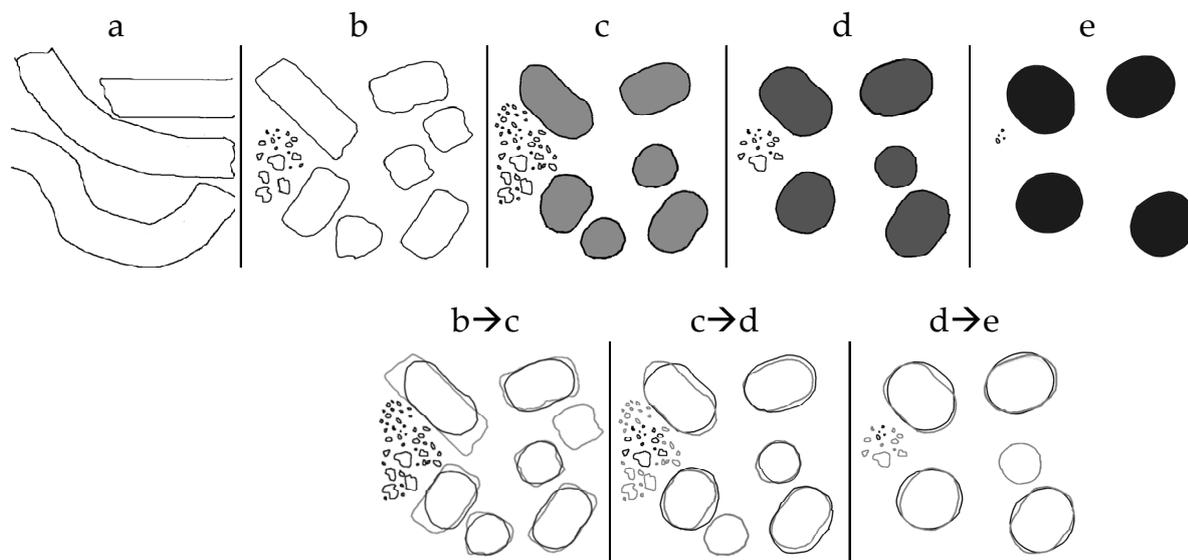


Abbildung 38: Entwicklung/Veränderung der Pelletfläche während der Sphäronisation für SZV 1 (a), SZV 3 (b), SZV 4 (c), SZV 5 (d) und SZV 2 (e)

Aufgrund der großen Unterschiede zwischen den beiden Pelletierhilfsstoffen musste ein neuer Sphäronisationsmechanismus für MCC II-basierte Pellets eingeführt werden. Das Modell von Rowe [1985], modifiziert von Liew et al. [2007] und Koester & Thommes [2010] sowie das Modell nach Baert & Remon [1993] spiegeln die Ergebnisse des SZV 1 nicht wieder. Auch bei den MCC II-basierten Pellets erfolgte die Transformation vom Zylinder in eine Kugel über mehrere Schritte, doch müssen Abrieb und Auflagerungsphänomene sowie Veränderung der Pelletmasse und Porosität berücksichtigt werden. Daraus resultierte der in Abbildung 39 dargestellte Sphäronisationsmechanismus, der mit den Vorgängen, die in Abbildung 36 zu sehen sind, übereinstimmen.



**Abbildung 39:** Sphäronisationsmechanismus MCC II-basierter Pellets (schematisch): Extrudatbruch, Feinanteil ↑, Pelletmasse ↓, 10%-Intervall ↑ (a→b); Feinanteil ↑, Porosität ↓, Pelletmasse ↓, min. Feretdurchmesser ↑, max. Feretdurchmesser ↓, 10%-Intervall ↑ (b→c); Feinanteil ↓, Porosität ↓, Pelletmasse ↑, min. Feretdurchmesser ↑, max. Feretdurchmesser ↑, 10%-Intervall ↑ (c→d); Feinanteil ↓, Porosität ↓, Pelletmasse ↑, min. Feretdurchmesser ↑ max. Feretdurchmesser =, 10%-Intervall ↑ (d→e); die Graustufen spiegeln die Veränderungen der Porosität wieder, je dunkler die Darstellung, desto geringer ist die Porosität

### 3.2.3.4. Sphäronisations-Zeit-Versuch 3

Diese Versuchsreihe basiert auf SZV 1, wobei Lactose-Monohydrat durch den Wirkstoff Chloramphenicol ersetzt wurde (Tabelle 11). Hierdurch sollte überprüft werden, ob der neu eingeführte Sphäronisationsmechanismus für MCC-II basierte Pellets auch für andere Formulierungen anzuwenden ist. Chloramphenicol unterscheidet sich deutlich von der zuvor verwendeten Lactose; es weist eine deutlich geringere Löslichkeit und andere pKs-Werte auf (Kapitel 6.1).

Wie bereits bei der Lactose-enthaltenden Formulierung verbesserte sich das Aspect ratio (von 1,32 auf 1,11) und verringerte sich die Porosität (von 30,2% auf 21,1%) kontinuierlich über die 15 minütige Sphäronisationszeit (Abbildung 34). Die Reduktion der Porosität war

geringer als für die Lactose-enhaltende Formulierung. Die Veränderungen des 10%-Intervalls waren vergleichbar, es verbesserte sich von 41% auf über 90%.

Unterschiede gab es beim Verlauf der Massenänderung der Pellets: Bereits nach 30 s erreichte der Wert für die Pelletmasse mit 0,84 mg/Pellet ein Minimum und erhöhte sich im Verlaufe der weiteren Sphäronisation auf 2,25 mg/Pellet. Bezogen auf den Minimalwert ist das ein Massezuwachs von 165%. Somit war der Massezuwachs deutlich ausgeprägter als bei der Lactose-enhaltenden MCC II-Formulierung. Der Feinanteil hatte nach 1,5 min sein Maximum mit 18% erreicht und verringert sich anschließend auf 0,3%. Somit konnte erneut festgestellt werden, dass die Pelletmasse anstieg *bevor* der Feinanteil sein Maximum erreicht hatte. Grundsätzlich waren die Veränderungen des Feinanteils und der Pelletmasse während der Sphäronisation vergleichbar mit den Ergebnissen aus SZV 1, es trat nur eine Verschiebung des Maximal- bzw. Minimalwertes von 30 s auf (Abbildung 34). Infolgedessen zeigten auch die Änderungen von Äquivalentdurchmesser und Pelletflächen (zweidimensional) einen vergleichbaren Verlauf (Abbildung 34, Abbildung 38); auch hier waren die Änderungen deutlich stärker ausgeprägt als bei der Lactose-enhaltenden Formulierung.

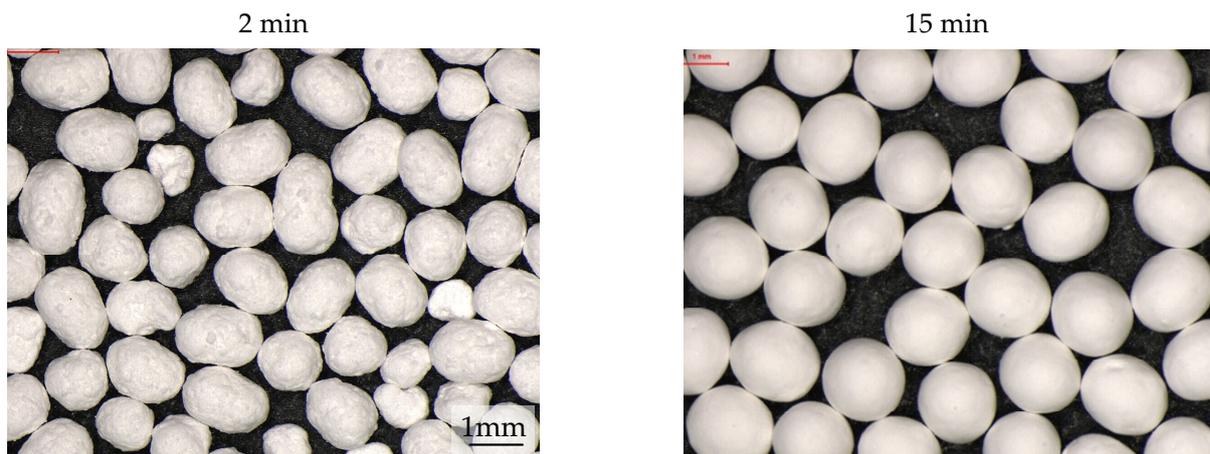


Abbildung 40: Bilder von Pellets des Sphäronisations-Zeit-Versuches 3

Wie zuvor glättete sich die Pelletoberfläche im Verlauf der Sphäronisation (Abbildung 40). Nach etwa 8 bis 9 min war der Sphäronisationsprozess beendet, danach konnten nur noch minimale Veränderungen der untersuchten Zielgrößen festgestellt werden. Somit entsprachen auch die beiden letztgenannten Punkte den Ergebnissen des SZV 1. Alles in allem konnte der zuvor eingeführte Sphäronisiermechanismus für MCC II-basierte Pellets bestätigt werden (Abbildung 39).

### 3.2.3.5. Sphäronisations-Zeit-Versuch 4

Der Einfluss der Sphäronisationsgeschwindigkeit wurde im SZV 4 untersucht; dazu wurde der vorherige SZV 3 bei verminderter Geschwindigkeit durchgeführt (12 m/s anstatt 14 m/s; Tabelle 11).

Die Veränderungen der Zielgrößen während der Sphäronisation entsprachen grundsätzlich den Ergebnissen des SZV 3 (Abbildung 34, Abbildung 38):

- 1) kontinuierliche Abnahme der Porosität und des Aspect ratios
- 2) kontinuierlicher Anstieg des 10%-Intervalls
- 3) Pelletmasse und Äquivalentdurchmesser erreichten nach 30 s Sphäronisation ein Minimum
- 4) Pelletmasse und Äquivalentdurchmesser nahmen nach Durchlaufen des Minimums deutlich zu
- 5) Feinanteil hatte ein Maximum nach 1,5 min
- 6) Pelletfläche wurde erst kleiner (große Pellets betroffen), dann größer (kleine Pellets erfahren Veränderung)
- 7) Sphäronisationsprozess war nach etwa 8 min abgeschlossen
- 8) Oberfläche der Pellets wurde glatter im Verlauf der Sphäronisation

Der Sphäronisationsmechanismus hatte sich somit bei verringerter Sphäronisationsgeschwindigkeit nicht geändert. Trotzdem gab es Unterschiede: Durch die verringerte Geschwindigkeit wurde der Energieeintrag während der Sphäronisation vermindert. Dadurch wurde der Feinanteil im Maximum von 18% (SZV 3) auf 8% (SZV 4) reduziert. Des Weiteren war die Zunahme der Pelletmasse und somit auch der Anstieg des Äquivalentdurchmessers sowie des 10%-Intervalls weniger stark ausgeprägt: Die Pelletmasse vergrößerte sich, bezogen auf den Minimalwert, um 60% auf 1,48 mg/Pellet im Vergleich zu 165% und 2,25 mg/Pellet für SZV 3. Der Äquivalentdurchmesser war nur auf 1,43 mm anstatt 1,59 mm angestiegen und das 10%-Intervall lag am Ende bei etwa 80%, im SZV 3 war es auf über 90% angestiegen. Diese Ergebnisse bestätigten den neu eingeführten Sphäronisationsmechanismus: Der reduzierte Energieeintrag verringerte die entscheidenden Effekte Abrieb und Auflagerung bzw. interpartikulärer Massetransfer, dementsprechend waren Massenzunahme und Erhöhung des 10%-Intervalls geringer ausgeprägt. Das Aspect ratio war daher mit 1,14 etwas größer als bei vergleichbaren Pellets, die bei höheren Geschwindigkeiten hergestellt worden waren. Die Veränderung der Porosität hingegen war vergleichbar.

### **3.2.3.6. Sphäronisations-Zeit-Versuch 5**

Im folgenden SZV wurde der Einfluss von Druckluft im Sphäroniser auf den Verlauf bzw. das Ergebnis der Sphäronisation untersucht (Kapitel 6.2.1.1). Hierzu wurde im Vergleich zum SZV 4 die Druckluft während der Sphäronisation auf 0,25 bar eingestellt. Gleichzeitig musste die Extrudatfeuchte erhöht werden, damit runde Pellets erhalten wurden (Tabelle 11).

Der Verlauf der Zielgrößen bei der Sphäronisation entsprach im Prinzip in allen Punkten den Verläufen der SZV 1, 3 und 4 (Abbildung 34). Im direkten Vergleich zum SZV 4 gab es quantitative Unterschiede: Der Feinanteil stieg während des Prozesses deutlich stärker an (18,5% statt 8,1%), auch am Ende der Sphäronisation war der Feinanteil erhöht (3,7% statt

1,3%), die Anlagerung des Feinanteils erfolgte zudem deutlich langsamer. Pelletmasse und Äquivalentdurchmesser stiegen nach Durchlaufen eines Minimums deutlich stärker an (am Ende: 2,18 mg/Pellet und 1,64 mm gegenüber 1,48 mg/Pellet und 1,41 mm). Das Aspect ratio war von Anfang an etwas kleiner als beim SZV 3, somit schien die Druckluft das Bruchverhalten zu beeinflussen; am Ende lag das Aspect ratio bei 1,11. Porosität und 10%-Intervall verhielten sich ähnlich.

Insgesamt konnte ein deutlicher Effekt durch die Verwendung der Druckluft beobachtet werden. Durch die Druckluft wurden die Pellets oberflächlich angetrocknet, wodurch mehr Abrieb stattgefunden haben könnte. Außerdem führte die erhöhte Extrudatfeuchte zu weniger kohärenten Extrudaten. Beide Effekte kombiniert führten zu größerem Pelletwachstum.

Es konnten keine Vorteile durch die Verwendung der Druckluft entdeckt werden. Die entstandenen Pellets hatten keinen entscheidenden Vorteil gegenüber den Pellets aus SZV 4.

### **3.2.4. Vergleich der Ergebnisse des DOE und der SZV**

Durch die zusätzlichen Informationen aus den Sphäronisations-Zeit-Versuchen konnten viele Ergebnisse des DOE besser interpretiert werden (siehe Kapitel 3.2.2.3). Die Schlussfolgerungen, die für den Feinanteil aus dem DOE gezogen worden sind, wurden bestätigt und erweitert. Auch die Ergebnisse bezüglich des Äquivalentdurchmessers wurden verständlicher, die Aussagen unter 3.2.2.3 diesbezüglich konnten wie folgt kommentiert werden: Nach den Ergebnissen des DOE führte eine erhöhte Sphäronisationsgeschwindigkeit zu größeren Pellets, unabhängig von der Sphäronisationszeit (Aussage 1, siehe S. 56). Wie bereits vermutet, lag dieses Verhalten nicht am Bruchverhalten der Extrudate, denn die Bruchstücke der Extrudate, die bei geringerer Geschwindigkeit sphäronisiert wurden, waren tendenziell sogar größer (Abbildung 36). Der Unterschied war vielmehr durch verstärkten Abrieb und infolgedessen mehr Partikelauflagerungen bzw. interpartikulären Massetransfer, der durch die erhöhte Sphäronisationsgeschwindigkeit verursacht wurde (Vergleich zwischen Versuch 3 und 4), zu begründen. Der erste Messzeitpunkt im DOE war nach 3 min Sphäronisation, zu diesem Zeitpunkt waren die Pellets bereits je nach Sphäronisationsgeschwindigkeit stark im Sphäroniser angewachsen. Des Weiteren konnte bestätigt werden, dass Feinanteil und Äquivalentdurchmesser nicht invers miteinander verknüpft waren, die Vorgänge hingen von mehreren Faktoren ab (Aussagen 2 und 3, siehe S. 56). Auch Aussage 4 (siehe S. 56) kann nun kommentiert werden: Während der Sphäronisation sank die Porosität der Pellets zeitabhängig. Bei geringen Geschwindigkeiten waren die oben beschriebenen Abriebs- und Auflagerungsphänomene minimiert. Dadurch war es möglich, dass die Schrumpfung nicht kompensiert werden konnte. Außerdem konnte Aufschluss über die Veränderungen des Aspect ratios sowie des 10%-Intervall erhalten werden.

### 3.2.5. Nutzung der Ergebnisse zur optimierten Herstellung

Aufgrund der neuen Erkenntnisse wurde eine zweite Feuchtekurve für eine Formulierung aus 80% Chloramphenicol und 20% MCC II erstellt. Hierfür wurden die Einstellungen des SZV 3 ausgewählt, dessen Ergebnisse ebenfalls in das Diagramm übernommen wurden. Die Unterschiede der Sphäronisationseinstellungen im Vergleich zu den Einstellungen, die für die Erstellung der Feuchtekurve aus Kapitel 2 (Abbildung 20) gewählt wurden, waren folgende:

- Die Geschwindigkeit wurde für die zweite Feuchtekurve von 11,8 m/s auf 14 m/s erhöht.
- Bei der Erstellung der Feuchtekurve 2 wurde keine Druckluft während der Sphäronisation verwendet.
- Die Sphäronisationszeit wurde von 5 min auf 12 min erhöht.

Der akzeptable Feuchtebereich reichte (mindestens) von 31,7% bis 39,9%, wobei bei 31,7% bereits eine nennenswerte Vergrößerung des Äquivalentdurchmessers stattgefunden hatte. In allen Fällen war das 10%-Intervall  $\geq 87\%$  und der Feinanteil  $\leq 2,2\%$ , es lagen also hervorragende Pelletgrößenverteilungen sowie gute Werte für den Feinanteil vor.

Im Vergleich zu der Feuchtekurve aus Kapitel 2 (Abbildung 20) konnte eine deutliche Verbesserung des akzeptablen Feuchtebereiches erzielt werden (vorher: von 39,2% bis 42,7%), außerdem konnte der Feinanteil vermindert werden. Allerdings waren die Pellets deutlich größer als zuvor (1,51 mm bis etwa 1,7 mm zu 1,32 mm bis 1,48 mm).

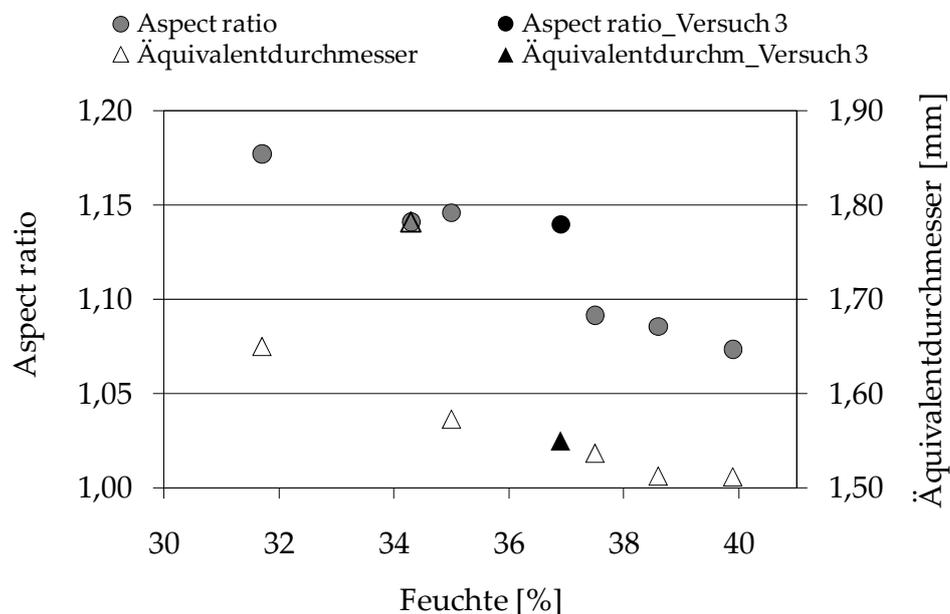


Abbildung 41: Feuchtekurve für die Formulierung und Prozessparameter aus SZV 3 (Formulierung: MCC II (20%) + CA (80%); 14 m/s, 0 bar), die Sphäronisationszeit betrug 12 min (n = 500, Median)

### **3.2.6. Zusammenfassung**

Der Sphäronisationsmechanismus MCC II-basierter Pellets konnte aufgeklärt werden; er ist kompliziert und unterscheidet sich von dem MCC I-basierter Pellets. Bei der Sphäronisation waren vor allem Abriebs- und Auflagerungsphänomene in Kombination mit plastischer Deformation an der Ausrundung der Pellets beteiligt. Dadurch kam es zu einem Pelletwachstum und zu einer deutlichen Verbesserung der Pelletgrößenverteilung während der Sphäronisation.

Es konnte eine optimale Sphäronisationszeit von 8 min ermittelt werden. Die Pelletgröße konnte über Sphäronisationszeit und -geschwindigkeit beeinflusst werden. Die Verwendung von Druckluft bei der Sphäronisation brachte keinen entscheidenden Vorteil bei der Herstellung der Pellets, weshalb von ihrer Verwendung abgesehen werden sollte. Der Einfluss der Beladung auf die Pelletqualität war zu vernachlässigen.

### 3.3. MCC II-basierte Tabletten aus extrudiertem Granulat

#### 3.3.1. Einleitung

In Kapitel 3.1 wurden Unterschiede beim Zerfallsverhalten granulierter MCC II (Pellets) und ungranulierter MCC II (direktverpresste Tabletten) vermutet, bisher wurden jedoch keine vergleichenden Untersuchungen durchgeführt. Da Pellets nicht ohne Granulierung herzustellen sind, werden im Folgenden Tabletten aus (feucht)granulierter MCC II und direktverpresste MCC II-Tabletten miteinander verglichen. Tabletten bieten gegenüber Pellets außerdem den Vorteil, dass sie eine einheitliche Größe besitzen und aufgrund des größeren Volumens Untersuchungen beispielsweise der Wasseraufnahmegeschwindigkeit ermöglichen. Für eine möglichst große Ähnlichkeit zwischen Tabletten aus Granulat und Pellets wurde die Feuchte bei der Herstellung des extrudierten Granulates den entsprechenden Pelletformulierungen angepasst (Abbildung 7). Dadurch lagen die Feuchten höher, als es für eine Granulatherstellung typisch ist.

Tabelle 12: Tablettenformulierungen sowie Tablettendichten (n = 10, MW)

Formulierung	Ausgangssubstanz	MCC I	MCC II	Chloramphenicol	Presskraft [kN]	Relative Dichte Lagerung: 0%rF	Relative Dichte Lagerung: 40%rF
		[%]	[%]	[%]			
C II_Pulver	Pulver		100		10	0,81	0,83
C II_Granulat	Granulat		100		10	0,85	0,84
C II_CA_Pulver	Pulver		20	80	8	0,86	0,88
C II_CA_Granulat	Granulat		20	80	9	0,85	0,88
C I_Pulver	Pulver	100			7	0,88	0,87
C I_Granulat	Granulat	100			7	0,86	0,85
C I_CA_Pulver	Pulver	20		80	6	0,87	0,86

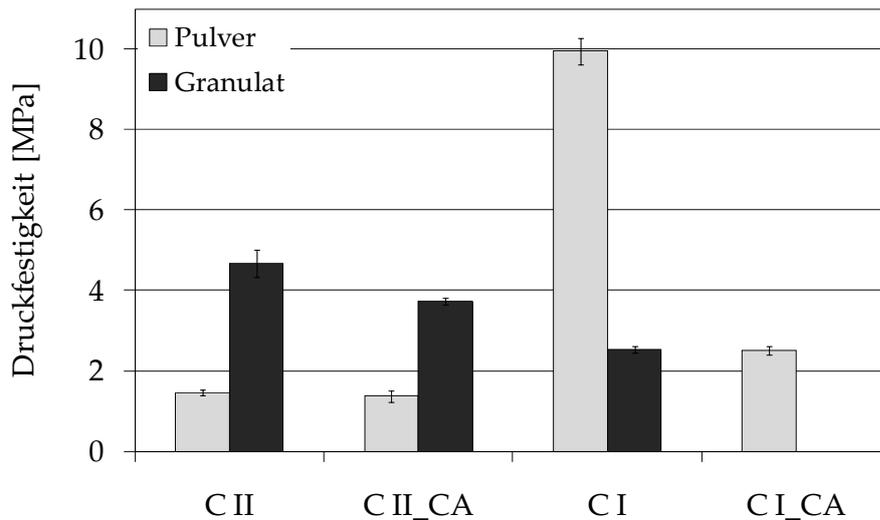
Insgesamt wurden vier verschiedene MCC II-enthaltende Formulierungen zu Tabletten verarbeitet, als Vergleich wurden zudem Tabletten aus drei MCC I-enthaltenden Formulierungen hergestellt (Tabelle 12).

Von jeder Tablettenformulierung wurden mehrere Chargen angefertigt. Die Charge, die bei 0%rF gelagert wurde, diente zur Untersuchung der Interaktionen mit Wasser. Neben der Zerfallszeit nach Ph. Eur. [2010] wurden die Wasseraufnahme(geschwindigkeit) und die Wirkstofffreisetzung ermittelt. Die Tabletten wurden auf eine relative Dichte von 0,85 verpresst. Abweichungen hiervon sind unter anderem auf Veränderungen aufgrund der Lagerung zurückzuführen (Tabelle 12). Für die Untersuchungen der Kompressibilität und Kompaktibilität wurden die Tabletten bei 40%rF gelagert und nach 5 Tagen Lagerung

untersucht. Für die Ermittlung der Kompaktibilität wurden die Tabletten bei 10 kN verpresst. Für die Kompressibilität wurden die Tabletten auf eine relative Dichte von 0,85 verpresst. Die benötigten Presskräfte sind in Tabelle 12 angegeben. Die erhaltenen Ergebnisse dienen dazu, einen ersten Eindruck über das Verhalten der Tabletten zu bekommen, für genauere Aussagen müssen weitere, ausführlichere Untersuchungen durchgeführt werden.

### 3.3.2. Kompressibilität/Kompaktibilität

a)



b)

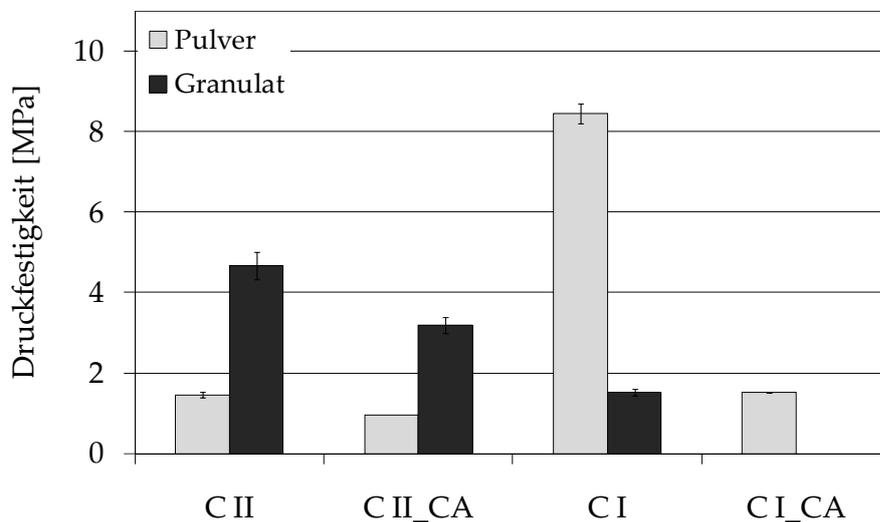


Abbildung 42: Druckfestigkeiten bei gleicher Presskraft (10 kN) (a) und bei gleicher relativer Dichte der Tabletten ( $\rho_r = 0,85$ ) (b) (Lagerung: 40%rF)

Eine hohe Kompressibilität liegt vor, wenn bei einer geringen Presskraft bzw. geringem Pressdruck die gewünschte relative Dichte erreicht wird. Somit konnten gemäß der Ergebnisse in Tabelle 12 folgende Aussagen bezüglich der Kompressibilität getroffen werden:

- 1) Für die MCC II-enthaltenen Formulierungen hatten Tabletten aus Pulver im Vergleich zu den Tabletten aus Granulat eine vergleichbare Kompressibilität. Somit wurde durch die Granulierung die Kompressibilität nicht beeinflusst.
- 2) Tabletten aus MCC I zeigten eine höhere Kompressibilität als vergleichbare Tabletten aus MCC II, wie es bereits in der Literatur beschrieben ist [Lanz 2006].

Die Kompaktibilität beschreibt das Vermögen einer Substanz, unter Anwendung von Druck Tabletten zu formen. Bei gleichen Presskräften führten die MCC I-enthaltenen direktverpressten Tabletten (C I\_Pulver, C I\_CA\_Pulver) zu festeren Tabletten als die vergleichbaren MCC II-enthaltenen Tabletten (C II\_Pulver, C II\_CA\_Pulver). Somit wiesen die MCC I-basierten Tabletten eine größere Kompaktibilität auf (Abbildung 42). Obwohl die Kompaktibilität der MCC II-enthaltenen Tabletten schlechter war, waren sie trotzdem ausreichend bruchfest. Die Ergebnisse von Lanz [2006] und Müller [2008] konnten bestätigt werden.

Die Verpressung des Granulates führte zu anderen Ergebnissen (Abbildung 42): Die Kompaktierbarkeit der MCC II-enthaltenen Formulierungen wurde durch die vorherige Granulierung verbessert. So konnten die Druckfestigkeiten der Tabletten C II\_Pulver und C II\_CA\_Pulver um das 3fache gesteigert werden. Die Formulierung aus MCC I hingegen verringerte ihre Kompaktierbarkeit durch die Granulierung – ein bekannter Effekt [Staniforth et al. 1988]. Dadurch wiesen die Tabletten der Formulierung C II\_Granulat eine bessere Kompaktierbarkeit auf als die äquivalente MCC I-Formulierung C I\_Granulat. Als Vergleich wurden in Abbildung 42 die Druckfestigkeiten der Tabletten gleicher relativer Dichte aufgeführt. Auch hier waren die Tabletten aus MCC II-Granulat überlegen.

Zum weiteren Verständnis wurde die Ursache der erhöhten Kompaktierbarkeit der granulierten MCC II näher untersucht: Die Druckfestigkeit der Tabletten wird durch die Bindungsfläche innerhalb der Tablette sowie durch den Bindungsmechanismus bestimmt [Nyström et al. 1993]. Eine Möglichkeit die Bindungsfläche näher zu charakterisieren, ist die Bestimmung der Oberfläche des Ausgangsmaterials. Allerdings ist diese Methode problembehaftet, beispielsweise ist sie bei stark fragmentierenden Materialien ungeeignet [Nyström et al. 1993]. Untersuchungen von Lanz [2006] lassen darauf schließen, dass eine Fragmentierung bei der Tablettierung von MCC II unwahrscheinlich ist, was durch eigene REM-Aufnahmen (Abbildung 43) bestätigt werden konnte. Deshalb wurde die spezifische Oberfläche der Ausgangsmaterialien (Pulver und Granulat) bestimmt, um daraus Rückschlüsse auf die mögliche Bindungsfläche in den Tabletten zu ziehen. In Abbildung 44 ist das Ergebnis für MCC II-Pulver sowie MCC II-Granulat (beide bestehen zu 100% aus MCC II) dargestellt: Durch die Feuchtextrusion wurde die spezifische Oberfläche des Materials um mehr als 50% vergrößert, was auf die Scherwirkung des Extruders zurückgeführt wurde. Durch die vergrößerte Oberfläche war eine vergrößerte Bindungsfläche in der Tablette zu erwarten, was vermutlich zu der erhöhten Druckfestigkeit führte. Da chemisch das gleiche Material vorlag, war die Art des Bindungsmechanismus wahrscheinlich kaum beeinflusst.

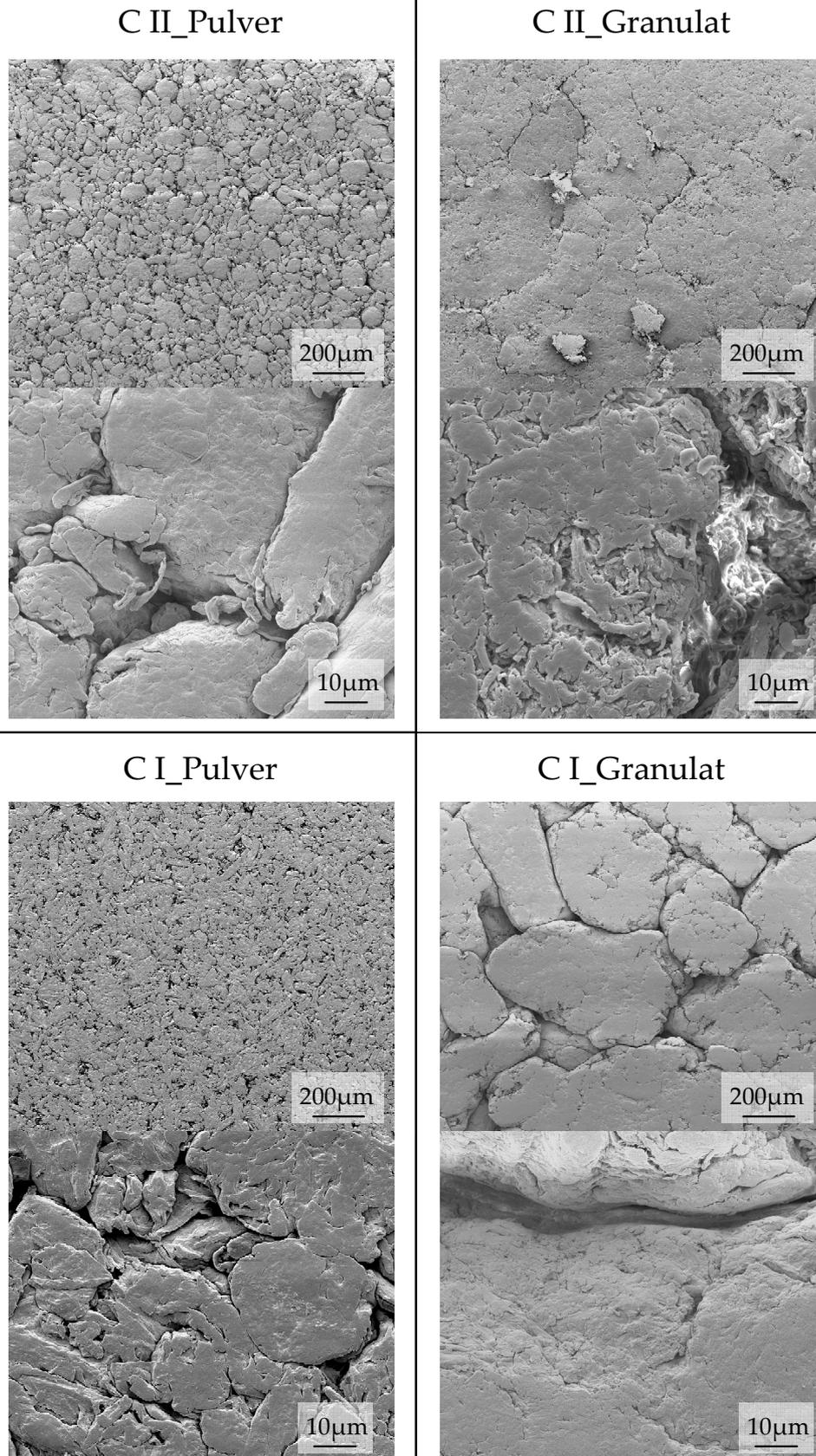
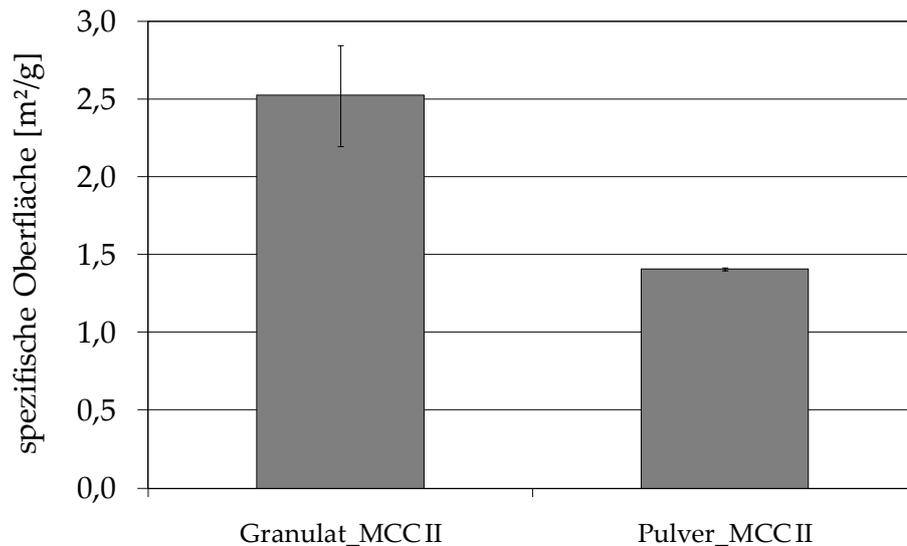


Abbildung 43: REM-Aufnahmen der Tabletten aus 100% MCC I und MCC II aus Pulver bzw. Granulat (Lagerung 0%rF)



**Abbildung 44: Spezifische Oberfläche des Granulates aus MCC II bzw. des unbehandelten MCC II-Pulvers (Pulver: n = 3, MW ± s; Granulat: n = 5, MW ± s)**

Die REM-Aufnahmen in Abbildung 43 bestätigen diese Ausführungen: Die Pulverpartikel der MCC II waren auch nach der Tablettierung in den Tabletten C II\_Pulver zu erkennen (Q3:  $x_{50} = 55,6 \pm 0,4 \mu\text{m}$ ,  $x_{95} = 234,1 \pm 1,3 \mu\text{m}$ ), plastische Verformung war kaum festzustellen. Das führte zu einer niedrigen Druckfestigkeit dieser Tabletten. Bei den Tabletten C II\_Granulat waren die Grenzen zwischen den Granulatpartikeln schlechter zu erkennen, die Bindungen zwischen den Partikeln schienen ausgebildeter als bei den Tabletten C II\_Pulver. Als Vergleich sind die Aufnahmen der MCC I-enthaltenden Tabletten abgebildet: Die Pulverpartikel der Tabletten C I\_Pulver hatten sich plastisch verformt und waren miteinander verbunden. Hieraus resultierte die hohe Druckfestigkeit dieser Tabletten. Die Granulatpartikel der Tabletten C I\_Granulat lagen hingegen deutlich erkennbar nebeneinander vor. Somit verhielten sich die MCC I-enthaltenden Tabletten invers zu den MCC II-enthaltenden Tabletten, woraus das unterschiedliche Verhalten der Druckfestigkeiten resultierte.

In der Literatur findet sich ein Beispiel für die Feuchtgranulierung von MCC II in der Wirbelschicht [Müller 2008]. Durch die Granulierung konnte nur eine geringe Erhöhung der Druckfestigkeit erzielt werden. Ein Hauptunterschied zwischen der Granulierung mittels Extruder und der Granulierung in der Wirbelschicht liegt beim Energieeintrag durch Scherung. Im Extruder ist die Scherbeanspruchung hoch, wodurch starke Veränderungen der Partikeleigenschaften erreicht werden können, während eine Oberflächenvergrößerung bei einer Wirbelschichtgranulierung von MCC II nicht zu erwarten ist. Somit schien die Scherung und die damit eingehende Vergrößerung der Oberfläche eine entscheidende Komponente für die verbesserte Kompaktibilität des feuchtextrudierten MCC II-Granulates zu sein. Ein zweiter Unterschied der beiden Verfahren liegt in der Feuchte des Gutes während der Granulierung. Der Feuchtegehalt des

Granulates ist während der Extrusion höher, wodurch ebenfalls unterschiedliche Eigenschaften des Endproduktes verursacht werden können (siehe Kapitel 3.3.6).

### 3.3.3. Arzneistoffverteilung

Mittels bildgebender Nahinfrarot-Spektroskopie wurden die Auswirkungen der Granulierung auf die Wirkstoffverteilung in den Tabletten untersucht. Hierzu wurden die Tabletten C II\_CA\_Pulver mit den Tabletten C II\_CA\_Granulat verglichen, die Ergebnisse sind in Abbildung 45 dargestellt: Der vom Mikroskop ermittelte mittlere Wirkstoffgehalt betrug 66,3% bzw. 68,7% und wich somit vom tatsächlichen Wirkstoffgehalt (80%) ab. Da der Fehler für beide Tabletten ähnlich war, wurden die Daten ausgewertet. Die Tabletten C II\_CA\_Granulat wiesen eine gleichmäßigere Wirkstoffverteilung auf, nur wenige Stellen hatten einen höheren Wirkstoffgehalt als 70% bzw. einen niedrigeren Wirkstoffgehalt als 60%. Bei den Tabletten C II\_CA\_Pulver waren die Abweichungen vom ermittelten mittleren Wirkstoffgehalt größer: Nur an wenigen Stellen wurde der mittlere Wirkstoffgehalt von 68,7% erreicht, der Wirkstoffgehalt variierte von 55% bis 80%.

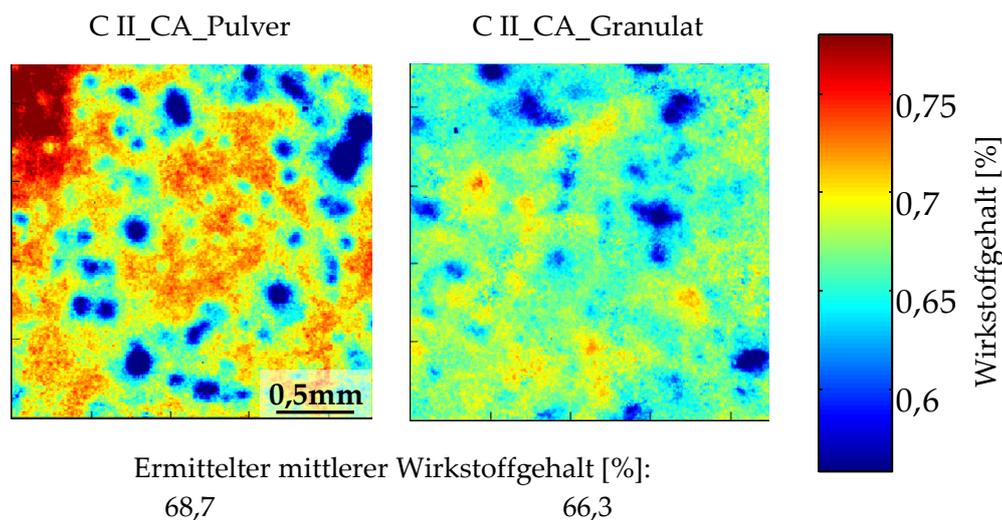


Abbildung 45: Bildgebende Darstellung der Nahinfrarot-spektroskopischen Untersuchung (NIR-CI) der Verteilung von Chloramphenicol in Tabletten, die aus Pulver (C II\_CA\_Pulver) oder Granulat (C II\_CA\_Granulat) hergestellt wurden (Lagerung 0%rF)

Bei näherer Betrachtung der Aufnahmen in Abbildung 45 fällt auf, dass die blauen Flächen der Tabletten C II\_CA\_Pulver rund geformt und klar abgegrenzt vorliegen. Die Größe dieser Flächen fällt in den Partikelgrößenbereich der MCC II-Pulverpartikel (Q3:  $x_{50} = 55,6 \pm 0,4 \mu\text{m}$ ,  $x_{95} = 234,1 \pm 1,3 \mu\text{m}$ ). Somit wurde die inhomogene Verteilung durch die MCC II-Partikel verursacht. Bei den Tabletten C II\_CA\_Granulat lagen diese klar strukturierten Flächen nicht vor, was mit den REM-Aufnahmen in Abbildung 43 übereinstimmt. Demnach ist durch die Extrusion möglicherweise eine Verkleinerung der MCC II-Partikel erfolgt, obwohl die Granulatpartikel größer waren als die Pulverpartikel.

### 3.3.4. Wechselwirkung mit Wasser

Die Ergebnisse des Zerfallstests nach Ph. Eur. in Abbildung 46 spiegeln den Zerfall der Tabletten nur unzureichend wieder: Die Tabletten der Formulierung C II\_CA\_Pulver waren im Prinzip innerhalb der ersten 20 s zerfallen, zurück blieben nur noch kleine Bruchstücke. Da mindestens ein Bruchstück pro Tablette 15 min erhalten blieb, war die Zerfallszeit größer als 15 min. Bei den Tabletten C I\_CA\_Pulver waren die Zerfallszeiten 15 s, 4,7 min und > 15 min; auch hier waren nach 20 s die Tabletten zerfallen, doch blieben bei einer Tablette zwei kleine Bruchstücke 15 min lang zurück. Die Tabletten der Formulierung C I\_Pulver waren nach 60 s in etwa zehn Teile zerfallen, doch die entstandenen Bruchstücke waren zu groß, um das Sieb des Zerfallstesters zu passieren. Zur besseren Orientierung wurden die modifizierten Zerfallszeiten, die den tatsächlichen Zerfall beschreiben, für diese drei Formulierungen in der Abbildung 46 ergänzt und zur Auswertung verwendet. Des Weiteren ist der schnelle Zerfall der Tabletten der Formulierung C I\_Granulat irreführend: Die Tabletten zerfielen in Granulatpartikel, die das Sieb passieren konnten, so dass die Zerfallszeit so kurz war.

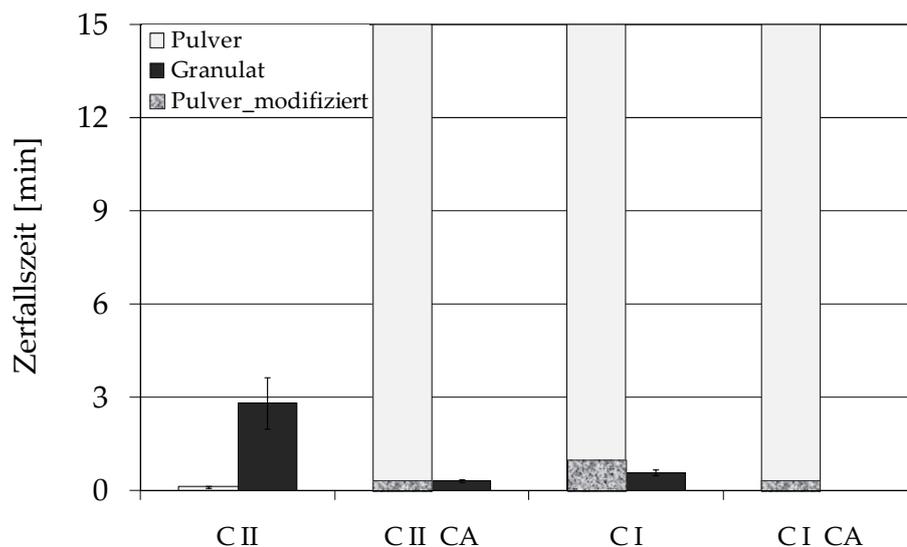


Abbildung 46: Zerfallszeiten der Tabletten, zusätzlich wurden für die Tabletten aus Pulver die modifizierten Zerfallszeiten angegeben (siehe Text) (n = 3, MW ± s)

Alle Tabletten zerfielen schnell in Wasser, wobei die Tabletten C II\_Granulat die längste Zerfallszeit aufwiesen: Die Tabletten C II\_Granulat zerfielen nicht spontan, sondern blättern schichtenartig ab. Bei den vergleichbaren Tabletten aus Pulver trat dieser Effekt nicht auf. Bei ihnen führte die hohe MCC II-Beladung zu einer schnelleren Freisetzung, was mit Literaturangaben übereinstimmt [Lanz 2006]. Somit verhielten sich die Tabletten aus MCC II-Granulat ähnlich zu den Pellets aus MCC II: Ein erhöhter MCC II-Anteil führte zu einem verlangsamten Zerfall (Kapitel 3.1.2). Die Zerfallszeiten für die Formulierungen C I\_CA\_Pulver, C II\_CA\_Pulver und C II\_CA\_Granulat waren hingegen vergleichbar.

Weitere Erkenntnisse konnten aus der Bestimmung der Wasseraufnahmegeschwindigkeit bzw. aufgenommenen Wassermenge gewonnen werden. Die Ergebnisse sind in

Abbildung 47 und Abbildung 48 dargestellt. Hierbei zeigen die Grafiken in Abbildung 48 den zeitlichen Verlauf der Wasseraufnahme für die MCC II-basierten Formulierungen. Zum besseren Vergleich der Formulierungen sind in Abbildung 47 die ermittelten Größen Wasseraufnahmegeschwindigkeit und aufgenommene Wassermenge als Mittelwert dargestellt.

Die Wasseraufnahmegeschwindigkeit war für die Tabletten C II\_Pulver um mehr als den Faktor fünf gegenüber den Tabletten C II\_Granulat erhöht, dafür war die aufgenommene Wassermenge für die Tabletten C II\_Granulat um ein Vielfaches größer. Das bedeutet, dass die Tabletten C II\_Granulat über einen sehr langen Zeitraum Wasser aufgenommen haben; erst nach etwa 70 s hatten sie 60% der Gesamtmasse des aufgenommenen Wassers sorbiert. Zum Vergleich: Bei den Tabletten C II\_Pulver war dieser 60%-Wert nach 2 s (!) erreicht.

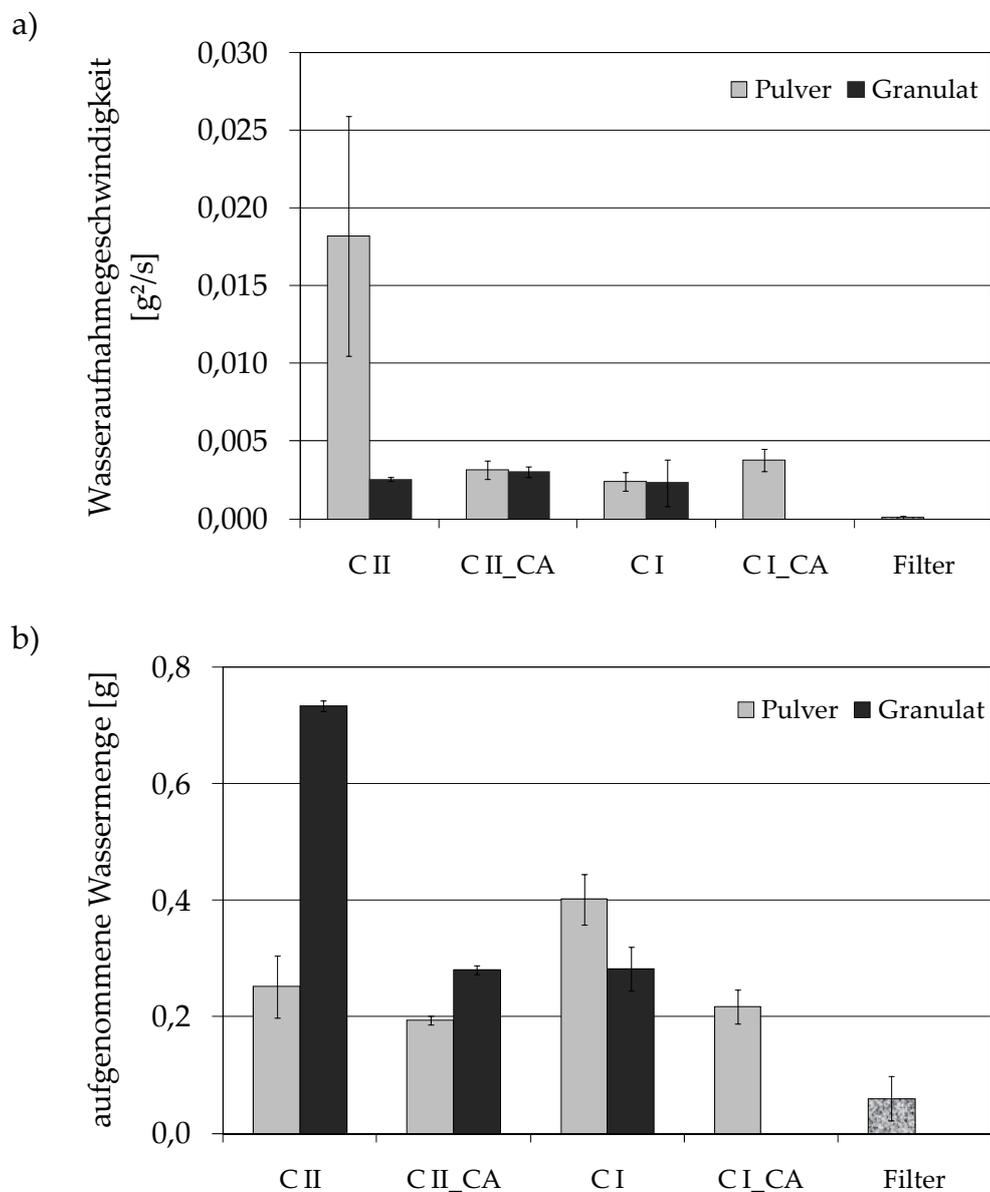
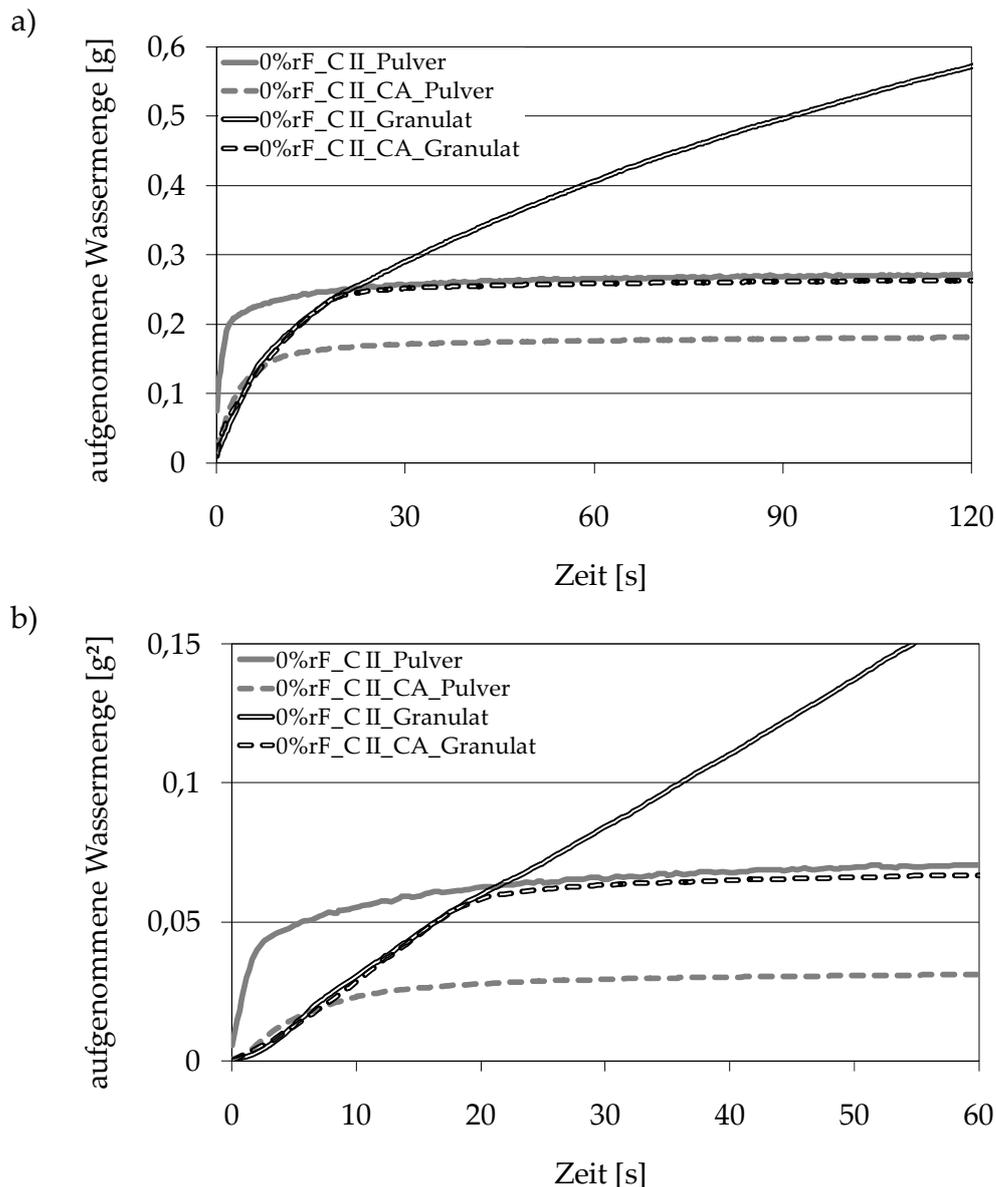


Abbildung 47: Wasseraufnahmegeschwindigkeit sowie aufgenommene Wassermenge der Tabletten (n = 5, MW ± s). Die ermittelten Werte für die aufgenommene Wassermenge sind nicht korrigiert worden, der Nullwert („Filter“) wurde nicht abgezogen (Kapitel 6.2.5.10)



**Abbildung 48:** Darstellung der aufgenommenen Wassermenge gegen die Zeit für die MCC II-basierten Formulierungen: lineare Darstellung (a), Auftragung gegen Masse<sup>2</sup> (b); die dargestellten Kurven sind keine Mittelwertskurven, es wurde jeweils eine der fünf Messungen ausgewählt und dargestellt

Die Reduktion des MCC II-Anteils auf 20% hatte für die Tablettenformulierungen aus MCC II-Pulver bzw. MCC II-Granulat unterschiedliche Auswirkungen: Die Tabletten C II\_CA\_Pulver zeigten eine deutliche Verlangsamung der Wasseraufnahmegeschwindigkeit (etwa 1/5 des Wertes für reine MCC II), die aufgenommene Wassermenge verringerte sich vergleichsweise gering (Abbildung 47). Bei den Tabletten aus Granulat war der Effekt durch die Reduzierung des MCC II-Anteils invers: Die Wasseraufnahmegeschwindigkeit änderte sich nicht, dafür sank die aufgenommene Wassermenge. Die Abnahme betrug mindestens 2/3 bezogen auf den Wert der Tabletten C II\_Granulat. Aufgrund der gewählten Methode war ein genauer Vergleich der aufgenommenen Wassermengen schwierig (Kapitel 6.2.5.15). Eventuell lag ein direkter Bezug zum eingesetzten MCC II-Anteil vor, der eine Reduktion um 4/5 erwarten ließe. Durch die unterschiedlichen Auswirkungen des reduzierten MCC II-Anteils haben sich die

Formulierungen C II\_CA\_Pulver und C II\_CA\_Granulat bezüglich Wasseraufnahmegeschwindigkeit und aufgenommenen Wassermenge angenähert.

Folgende Überlegungen erklären das unterschiedliche Verhalten der Tabletten aus MCC II-Pulver und MCC II-Granulat:

- MCC II-Pulver und MCC II-Granulat haben unterschiedliche Quellungseigenschaften. Durch die Granulierung erhöhte sich das Ausmaß der Quellung der MCC II von 1,57 auf 2,45 (Kapitel 6.2.5.8). Durch das erhöhte Quellungsvolumen konnten die Unterschiede in der aufgenommenen Wassermenge zwischen den Tabletten C II\_Pulver bzw. Granulat und C II\_CA\_Pulver bzw. Granulat erklärt werden (Abbildung 47).
- Das erhöhte Quellungsvolumen lieferte auch eine Erklärung für den langsameren Zerfall der Tabletten C II\_Granulat gegenüber C II\_Pulver: Bei Kontakt mit Wasser drang das Wasser *in* die Granulatkörner ein und die äußeren Schichten der Tabletten C II\_Granulat begannen zu quellen, wodurch der sofortige Eintritt des Wassers in tiefere Schichten verhindert wurde. Die Quellschicht wurde durch die erhaltende Sprengwirkung der MCC II durchbrochen, jedes einzelne Granulatpartikel sprang durch den Wasserkontakt auf. Dadurch konnte Wasser auch in tiefere Schichten der Tabletten eindringen. Dort fand wieder Quellung und Zerfall statt, bis die komplette Tablette zerfallen war. So ein Verhalten wurde bereits von Weyer [2007] für sprühgetrocknete hochdruckbehandelte Stärke beschrieben.
- Die Wasseraufnahmegeschwindigkeiten der Tabletten C II\_CA\_Granulat und C II\_Granulat waren gleich, die aufgenommenen Wassermengen hingegen unterschiedlich. Somit wiesen die Tabletten den gleichen Zerfallsmechanismus auf: Die aufgenommene Wassermenge wurde durch den MCC II-Anteil bestimmt. Aufgrund des geringen MCC II-Anteils erfolgte ein beschleunigter Zerfall, da die vollständige Benetzung der Tablette bzw. des gut verteilten MCC II früher abgeschlossen war. Der hydrophobe Wirkstoff Chloramphenicol hatte kaum einen Einfluss auf den Zerfall, da das Wasser über das MCC II-Netzwerk in die Tablette sorbiert wurde. Da das Netzwerk der MCC II gut ausgebildet war, funktioniert der Zerfall zuverlässig.
- Aufgrund der hohen Wasseraufnahmegeschwindigkeit drang das Wasser bei den Tabletten C II\_Pulver vermutlich nicht in die MCC II-Partikel ein, sondern wurde zwischen diesen Partikeln hindurch gesogen. Dadurch kam es zur Trennung der Partikel und dadurch zum Zerfall der Tablette (Dochteffekt, siehe Kapitel 1.6). Die Poren zwischen den Partikeln waren größer als die Poren in den Granulatkörnern (Abbildung 43). Da der Porenradius maßgeblich an der Geschwindigkeit der Wasseraufnahme beteiligt ist, konnte die unterschiedliche Wasseraufnahmegeschwindigkeit erklärt werden. Durch einen reduzierten MCC II-Anteil und Zugabe des hydrophoben Wirkstoffes Chloramphenicol wurde der Dochteffekt der MCC II in den Tabletten C II\_CA\_Pulver minimiert und dadurch die

Wasseraufnahme verlangsamt. Da keine Quellung der MCC II-Partikel stattfand und die Tabletten C II\_Pulver und C II\_CA\_Pulver eine vergleichbare Porosität aufwiesen, waren die aufgenommenen Wassermengen ähnlich.

Somit resultierte durch die Feuchtextrusion der MCC II ein veränderter Zerfallsmechanismus der MCC II-basierten Tabletten.

Die Tabletten aus MCC I-Pulver verhielten sich ähnlich zu den Tabletten aus MCC II-Granulat. Dadurch wurde der von Caramella et al. [1986, Ferrari et al. 1996] postulierte Quellungsmechanismus für MCC I-basierte Tabletten bestätigt. Durch die Granulierung reduzierte sich die aufgenommene Wassermenge und somit waren die Auswirkungen auf die beiden MCCs durch die Granulierung unterschiedlich.

### 3.3.5. Wirkstofffreisetzung

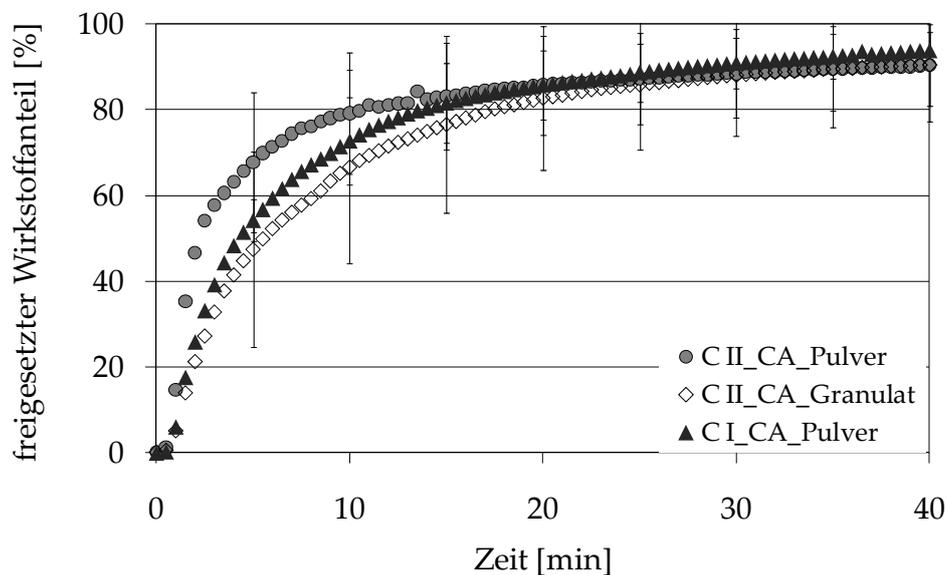


Abbildung 49: Wirkstofffreisetzung der Chloramphenicol-enthaltenden Tabletten (MW  $\pm$  s)

Gemäß den bisherigen Untersuchungen unterschieden sich die Formulierungen C II\_CA\_Pulver, C II\_CA\_Granulat sowie C I\_CA\_Pulver bezüglich der Zerfallszeit und der Wasseraufnahme nicht. Deshalb wurde überprüft, ob die Tabletten auch eine vergleichbare Wirkstofffreisetzung haben: Alle Formulierungen zerfielen im Freisetzungsgefäß und setzten ihren Wirkstoff schnell frei (Abbildung 49). Innerhalb von 30 min gingen mehr als 80% ihres Wirkstoffes in Lösung. Aufgrund der großen Standardabweichungen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die großen Streuungen waren auf die gewählte Methode zurückzuführen: Nach dem Tablettenzerfall bildeten sich in einigen Freisetzungsgefäßen Pulverhaufwerke auf dem Boden, in anderen Freisetzungsgefäßen wurde das Pulver hingegen leicht aufgewirbelt (bei gleicher Tablettenformulierung), wodurch die großen Unterschiede bzw. Standardabweichungen erklärt werden können. Wie bereits beim Zerfallstest und bei der Bestimmung der Wasseraufnahme konnte auch bei der Wirkstofffreisetzung nicht zwischen den drei Formulierungen unterschieden werden.

### 3.3.6. Übertragung auf Pellets

MCC II-basierte Pellets zerfielen mit ansteigendem MCC II-Anteil langsamer und unvollständiger. Auch die Tabletten aus granulierter MCC II zeigten mit einem erhöhten MCC II-Anteil einen langsameren Zerfall. Somit ähnelten sich in diesem Punkt Pellets und Tabletten aus Granulat deutlich stärker als Pellets und Tabletten aus Pulver. Trotzdem waren die Ergebnisse der Untersuchungen an Tabletten aus Granulat nicht direkt auf das Pellet übertragbar: Ein großer Unterschied ist die Anzahl an Granulatpartikeln, aus denen sie zusammengesetzt sind. Eine Tablette besteht aus vielen Granulatpartikeln. Das bedeutet, es gibt Kräfte innerhalb des Granulatpartikels (durch Extrusion und Trocknung) und Kräfte zwischen den Partikeln (durch Verpressung), die nicht gleich sein müssen. Ein Pellet hingegen kann als ein großes Granulatpartikel betrachtet werden. Durch den Extrusionsprozess fand eine Oberflächenvergrößerung bzw. eine Partikelverkleinerung der MCC II statt. Es ist denkbar, dass dadurch bei der Tablette vergrößerte Bindungsflächen zwischen den Partikeln resultierten, die dann unter anderem zur Druckfestigkeitserhöhung führten. Beim Pellet hingegen wurden intrapartikuläre Bindungen ausgebildet, also Bindungen innerhalb des Granulatpartikels. Das wurde durch die Verdichtung an der Düsenplatte des Extruders und die anschließende Sphäronisation sowie Trocknung erreicht.

Grundlegend konnten Parallelen zum Kristallit-Gel-Modell von Kleinebudde [1997a] (Kapitel 1.4) festgestellt werden: Für Arzneizubereitungen aus extrudierter MCC II konnte gezeigt werden, dass

- die MCC II-Partikel bei der Extrusion verkleinert und die Oberfläche vergrößert wurde,
- der Zerfall der Pellets langsamer war als bei vergleichbaren Produkten aus pulverförmiger MCC II,
- der Zerfallszeit mit erhöhtem MCC II-Anteil stieg (Kapitel 3.1.2),
- nach dem Zerfall der Pellets die ursprüngliche Partikelgröße nicht erreicht wurde (Kapitel 3.1.2),
- der Schrumpungsindex der Pellets mit erhöhtem MCC II-Anteil vergrößert wurde (Kapitel 3.1.2),
- Pellets aus 100% MCC II die höchste Druckfestigkeit bei größter Porosität aufwiesen (Kapitel 3.1.2).

Diese Ergebnisse lassen sich mit Hilfe des Kristallit-Gel-Modells erklären: Durch die Extrusion kam es vermutlich zur partiellen Zerlegung der MCC II-Partikel in Kristallite. Aufgrund der erhöhten Anzahl an Polymerenden konnten diese Kristallite vermehrt Wechselwirkungen in Form von AutohäSION untereinander eingehen. Mit zunehmendem MCC II-Anteil stieg die Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen. Dadurch könnten alle oben genannten Punkte erklärt werden. Da die MCC II ein anderes Wasserstoffbrückenbindungssystem als die MCC I aufwies [Krässig 1993, Nishiyama 2009], führte die Ausbildungen der intrapartikulären Bindungen nicht zu einer kompletten Verhinderung

des Zerfalls. Da AutohäSION nicht durch kurzzeitigen Druck zu erreichen ist [Millili et al. 1990], kann nachvollzogen werden, wieso sich die Tabletten aus dem Granulat anders verhielten als die Pellets: Das Pellet hatte AutohäSION „als Ganzes“ erfahren. Bei den Tabletten waren die Bindungen zwischen den Partikeln aber nicht auf AutohäSION zurückzuführen. Weitere Belege für die Übertragbarkeit des Kristallit-Gel-Modells auf MCC II-basierte Pellets stehen noch aus.

### **3.3.7. Zusammenfassung**

Die Tabletten aus pulverförmiger bzw. extrudierter MCC II unterschieden sich deutlich in ihrer Kompaktibilität: Durch die Granulierung stieg die Druckfestigkeit der Tabletten bei gleicher Presskraft um mehr als Faktor 2 an. Tabletten aus MCC II-Granulat zerfielen mit erhöhtem MCC II-Anteil langsamer, was dem Verhalten der MCC II-basierten Pellets entsprach. Durch die Granulierung stieg die Quellfähigkeit der MCC II, wodurch ein veränderter Zerfallsmechanismus der Tabletten gegenüber den Tabletten aus Pulver resultierte. Die Wirkstofffreisetzung der Tabletten zeigte keine Unterschiede zwischen den Formulierungen aus granulierter MCC II, pulverförmiger MCC II und pulverförmiger MCC I.

Die durch die Extrusion vergrößerte Oberfläche der MCC II und die dadurch erhöhte intrapartikuläre Bindung innerhalb der Pellets könnte eine Ursache für den vom MCC II-Anteil abhängigen Zerfall darstellen.

## **3.4. Einfluss der Lagerungsbedingungen auf MCC II-basierte Pellets und Tabletten**

### **3.4.1. Einleitung**

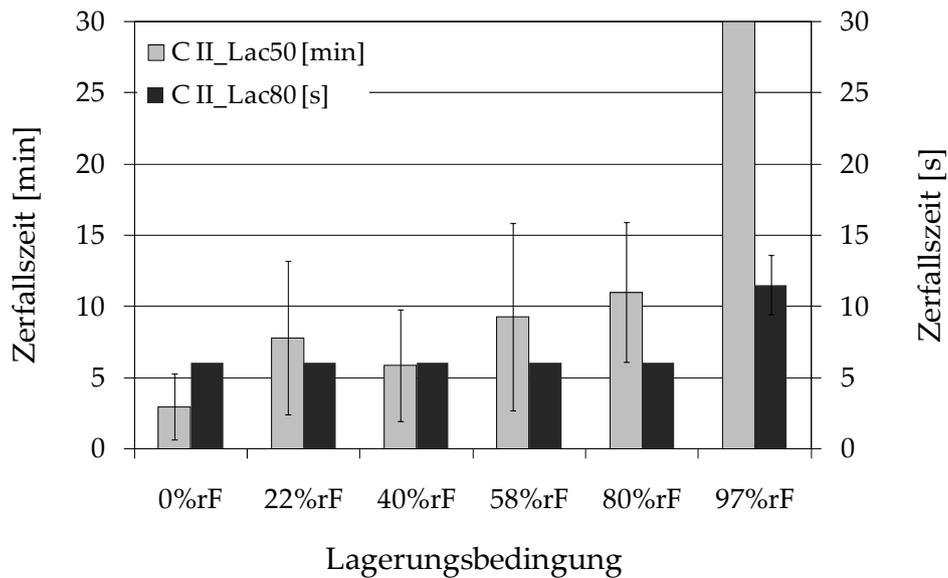
MCC II-basierte Pellets und Tabletten zerfallen schnell in Wasser. Es konnte unter anderem ein Einfluss des verwendeten MCC II-Anteils auf diese Eigenschaft herausgearbeitet werden. Im folgenden Kapitel werden die Auswirkungen einer Lagerung bei verschiedenen relativen Feuchten auf die Zerfalls- bzw. Freisetzungseigenschaften dargestellt. Dazu wurden die Formulierungen C II\_CA90, C II\_CA80, C II\_CA50 sowie C II\_Lac50 und C II\_Lac80 aus Kapitel 3.1.2 bei sechs unterschiedlichen relativen Feuchten von 0 bis 97%rF (0, 22, 40, 58, 80, 97%rF) bei 20°C gelagert und anschließend ihr Zerfalls- oder Freisetzungsverhalten untersucht. Zusätzlich wurden Umlagerungsversuche durchgeführt, um die Reversibilität der Veränderungen zu überprüfen. Hierzu wurden die Chloramphenicol-enthaltenden Pellets nach Lagerung bei 97%rF auf 0%rF umgelagert und erneut untersucht.

Im zweiten Teil dieses Kapitels werden die Auswirkungen der verschiedenen Lagerungsfeuchten auf Tabletten dargestellt. Die verwendeten Tabletten bzw. deren Formulierungen sind in Tabelle 12 aufgeführt. Die Vorteile der Untersuchungen an Tabletten gegenüber den Pellets wurden bereits in Kapitel 3.3 diskutiert. Die Tabletten sind bei zwei unterschiedlichen Feuchten (0 und 97%rF) gelagert worden, da hier die größten Auswirkungen zu erwarten waren. Für die Tabletten, die bei 97%rF gelagert wurden, erfolgte eine Umlagerung auf 0%rF. Neben Zerfall- und Wirkstofffreisetzung wurden auch Wasseraufnahme(geschwindigkeit) sowie Bruchkraft untersucht.

### **3.4.2. Pellets**

#### **3.4.2.1. Einfluss der Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten**

Der Einfluss der Lagerungsfeuchte auf den Zerfall der Pellets C II\_Lac50 und C II\_Lac80 ist in Abbildung 50 dargestellt: Nach Lagerung bei 97%rF war die Zerfallszeit für die Pellets C II\_Lac80 verlängert und die Pellets der Formulierung C II\_Lac50 zerfielen innerhalb von 30 min nicht vollständig. Ein Einfluss der Lagerungsfeuchten von 0%rF bis 80%rF konnte aufgrund der großen Standardabweichungen der Daten nicht ermittelt werden.



**Abbildung 50: Zerfallszeit der Pellets C II\_Lac50 und C II\_Lac80 nach Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten bestimmt nach Ph. Eur. modifiziert nach Kleinebudde (Kapitel 6.2.5.5) (n = 6, MW ± s)**

Die Wirkstofffreisetzungsergebnisse der C II\_CA-Formulierungen bestätigten größtenteils diese Beobachtungen (Abbildung 51; siehe auch Kapitel 3.1.2.6): Die Lagerung bei relativen Feuchten von 0%rF bis 80%rF führte nur zu geringen Veränderungen der Wirkstofffreisetzung. Zur besseren Quantifizierung der Effekte wurden die mittleren Auflösungszeiten (MDTs) aller Freisetzungskurven berechnet (Abbildung 52). Für die Formulierungen C II\_CA50 bestand ein signifikanter Unterschied ( $\alpha = 0,05$ ) der MDTs der Formulierungen, die bei 0%rF bis 58%rF gelagert wurden, und der Formulierung, die bei 80%rF gelagert wurde. Weitere signifikante Unterschiede in der Wirkstofffreisetzung fanden sich bei der Formulierung C II\_CA80 ( $\alpha = 0,05$ ): Die Pellets, die bei 0%rF und 22%rF gelagert wurden zeigten eine signifikant schnellere Freisetzung als die Pellets, die bei höheren relativen Feuchten gelagert wurden. Bei den Pellets der Formulierung C II\_CA90 konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Die im Vergleich zu den anderen Formulierungen erhöhte Standardabweichung war auf die reduzierte Anzahl an Pellets pro Freisetzungsgefäß zurückzuführen: Die Pellets der Formulierung C II\_CA90 hatten den größten Durchmesser bei höchster scheinbarer Dichte (Kapitel 3.1.2.4) und die größte Wirkstoffbeladung. Nach Lagerung bei 97%rF war hingegen für alle C II\_CA-Pelletformulierungen die Wirkstofffreisetzung verlangsamt. Diese Verlangsamung war auf den fehlenden bzw. minimierten Zerfall der Pellets im Freisetzungsgefäß zurückzuführen: Wie in Abbildung 14 zu erkennen, zerfielen alle Pellets der C II\_CA-Formulierungen nach Herstellung. Nach Lagerung bei 97%rF konnte kein Zerfall im Freisetzungsgefäß beobachtet werden: Die Pellets C II\_CA50 und C II\_CA90 platzten zu Beginn der Freisetzung nicht auf und die Pellets C II\_CA80 zeigten nur ein geringes Aufplatzen. Im Verlauf der Freisetzung blieb bei den Pellets C II\_CA50 die Matrix erhalten; bei den Pellets C II\_CA80 und C II\_CA90 waren am Ende der Freisetzung anstelle der Matrices große zusammenhängende MCC II-Flocken vorhanden.

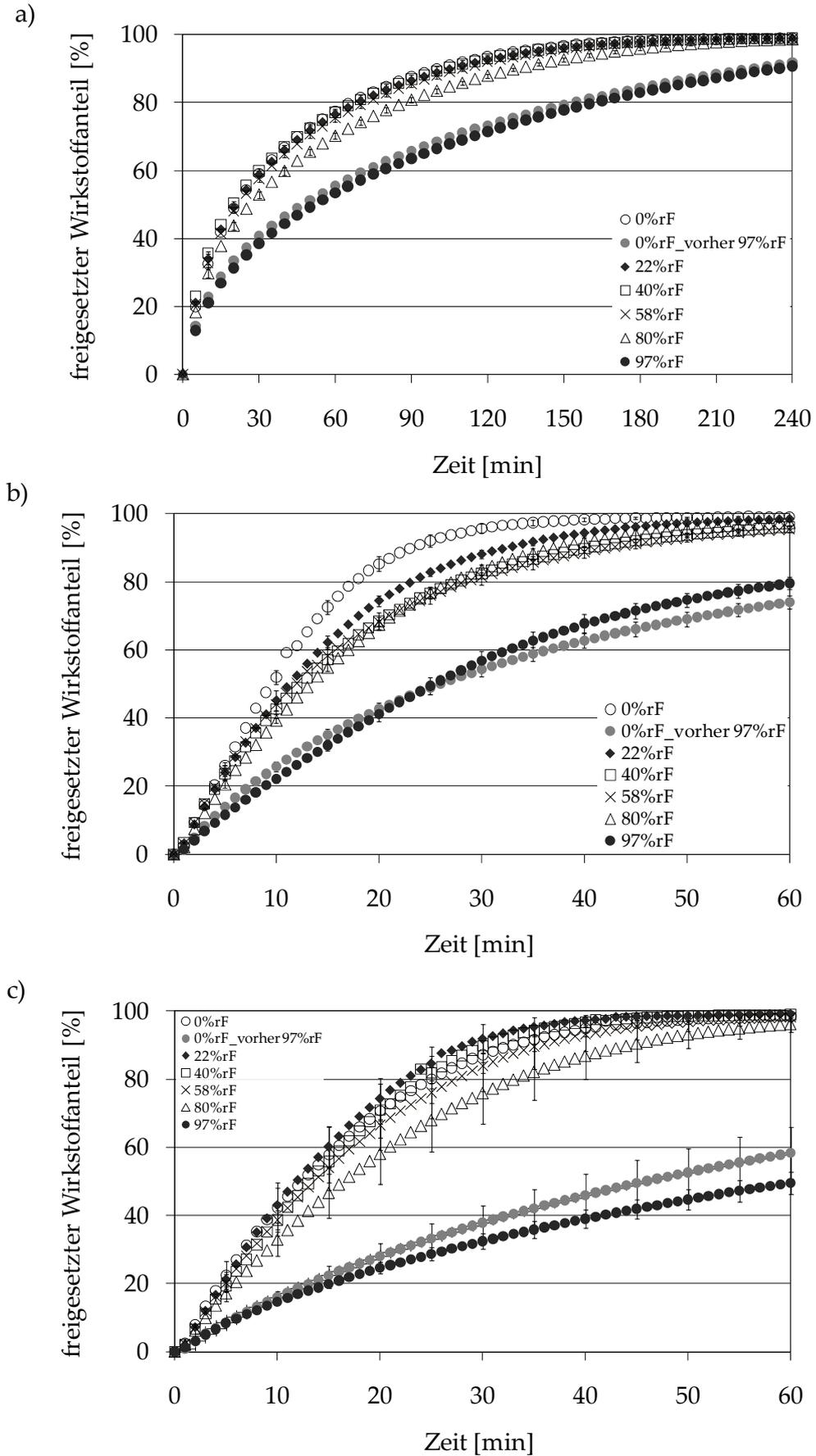


Abbildung 51: Freisetzungskurven der Formulierungen C II\_CA50 (a), C II\_CA80 (b) und C II\_CA90 (c) nach Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten von 0%rF bis 97%rF ( $n = 3$ , MW  $\pm$  s)

Im Verhältnis zur MDT bei 58%rF haben sich die MDTs der Pellets C II\_CA50 und C II\_CA80 verdoppelt, die MDT der Formulierung C II\_CA90 hat sich vervierfacht (Abbildung 52). Die unterschiedlich starken Auswirkungen auf die Wirkstofffreisetzung haben mehrere Gründe:

- Die Pellets waren unterschiedlich groß (Abbildung 9). Dadurch hatte der fehlende oder verschlechterte Zerfall besonders große Auswirkungen auf die größeren Pellets, da bei diesen die Oberfläche durch den fehlenden Zerfall am stärksten reduziert wurde. Diesbezüglich waren die Pellets der Formulierung C II\_CA90 am stärksten betroffen.
- Der fehlende Zerfall wirkte sich bei gut zerfallenden Pellets stärker auf die Wirkstofffreisetzung aus als bei schlecht zerfallenen Pellets. Die Pellets der Formulierung C II\_CA50 zeigten den schlechtesten Zerfall der drei Formulierungen nach Herstellung, deshalb wirkte sich der fehlende Zerfall diesbezüglich auf deren Freisetzung am geringsten aus.
- Die Pellets C II\_CA80 platzten nach Lagerung bei 97%rF zu Beginn der Wirkstofffreisetzung auf, wodurch die Wirkstofffreisetzung im Vergleich zu den Formulierungen C II\_CA50 und C II\_CA90 beschleunigt wurde (bei diesen Pellets kein Aufplatzen zu beobachten).
- Nicht alle Pellets hatten bis zum Ende der Freisetzung eine Matrix, die die Freisetzung verlangsamte; nur die Formulierung C II\_CA50 war davon betroffen.

Durch die Kombination dieser Effekte konnten die Freisetzungsprofile erklärt werden.

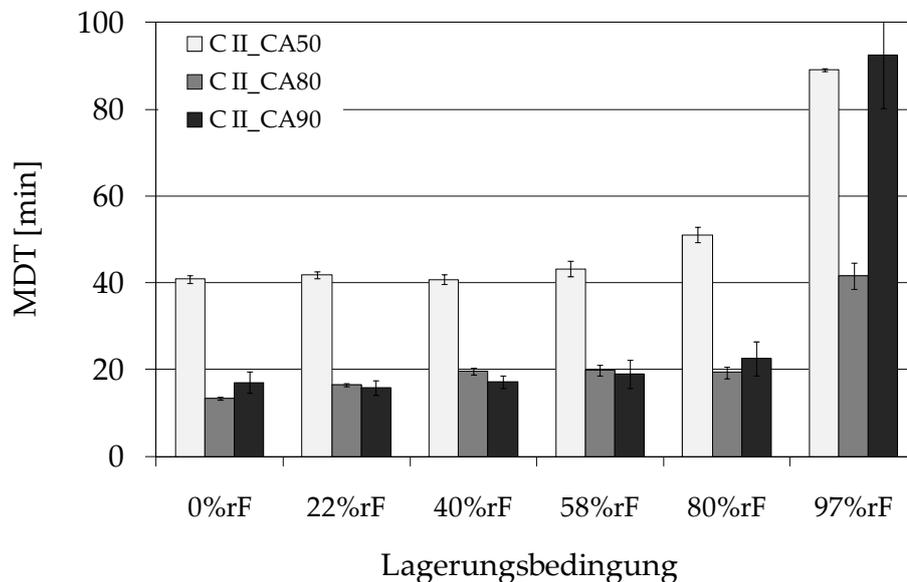


Abbildung 52: Mittlere Auflösungszeiten (MDTs) der Formulierungen C II\_CA50, C II\_CA80 und C II\_CA90 nach Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten von 0%rF bis 97%rF (n = 3, MW ± s)

### 3.4.2.2. Umlagerung

Nach Umlagerung von 97%rF auf 0%rF war das Zerfalls- und Freisetzungsverhalten der Pellets immer noch beeinträchtigt. Nur die Formulierung C II\_CA80 platzte zu Beginn der Freisetzung auf. Dementsprechend war der Freisetzungsverlauf vergleichbar mit der Freisetzung nach Lagerung bei 97%rF (Abbildung 51 und Abbildung 53). Somit waren die Änderungen, die durch eine Lagerung bei hohen relativen Feuchten eintraten, nicht reversibel.

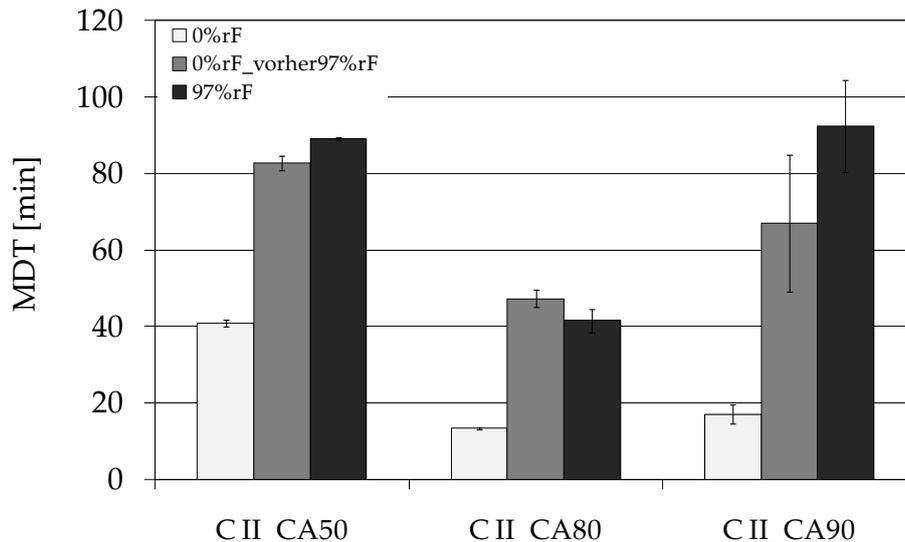


Abbildung 53: Vergleich der MDTs nach Lagerung der Pelletformulierungen mit Chloramphenicol bei 0%rF und 97%rF sowie nach Umlagerung von 97%rF auf 0%rF (n = 3, MW ± s)

Mehrere Gründe sprachen dafür, dass die Zerfallsveränderung der Pellets nach einer Lagerung bei hoher Feuchte auf eine Veränderung der MCC II zurückzuführen war:

- Die Auswirkungen der hohen Lagerungsfeuchte auf die Pellets traten unabhängig vom verwendeten Wirk- bzw. Füllstoff auf (Chloramphenicol und Lactose).
- Nach Lagerung bei 97%rF blieb bei den Pellets C II\_CA50 und C II\_Lac50 eine Matrix beim Zerfallstest bzw. bei der Freisetzungsuntersuchung zurück, die aus MCC II bestand (Chloramphenicol und Lactose hatten sich gelöst).
- Der amorphe Anteil der MCC II sorbiert Wasser. Die Wechselwirkung zwischen Cellulose und Wasser ist Inhalt zahlreicher wissenschaftlicher Publikationen [Airaksinen et al. 2005, Fielden et al. 1988, Kontny & Zografi 1995, Mihranyan et al. 2004, Zografi et al. 1984, Zografi & Kontny 1986]. Die bereits im vorherigen Kapitel angesprochene Autohäsion ist eine mögliche Auswirkung der Interaktion von Cellulose mit Wasser mit weitreichenden und vor allem irreversiblen Veränderungen des Produkts. Außerdem beschrieben Zografi & Kontny [1986], dass bei  $\geq 60\%$ rF Wasserstoffbrückenbindungen bei der MCC I brechen und bei höherer Feuchte auch andere Bindungen betroffen sein können. Des Weiteren wird

vermutet, dass die Hysterese fläche zwischen Sorptions- und Desorptionskurve der MCC für eine veränderte Konformation der Polymerketten stehen kann.

Eine Umkristallisation der MCC II kann ausgeschlossen werden: Das Polymorph II gilt als stabile Modifikation (siehe Kapitel 1.6). Selbst durch einen hohen Energieeintrag, der durch die Extrusion erfolgte, konnte keine Umwandlung des Polymorphes II in eine andere Modifikation (Abbildung 18) erhalten werden.

Bevor eine Interpretation der möglichen Veränderungen der MCC II durch Lagerung bei hoher Feuchte erfolgt, werden zunächst die Ergebnisse der Tablettenuntersuchungen dargestellt, um weitere Anhaltspunkte zu identifizieren.

### **3.4.3. Tabletten**

#### **3.4.3.1. Einfluss der Lagerung sowie Umlagerung bei verschiedenen relativen Feuchten**

##### **3.4.3.1.1. Volumenänderung**

Durch die Lagerung bei 97%rF vergrößerte sich das Volumen der Tabletten (Tabelle 13). Diese Volumenvergrößerung war bei allen Tabletten größer als das sorbierte Wasservolumen. Somit wurde die innere Struktur der Tabletten durch die Sorption des Wassers verändert. Die sorbierte Wassermenge stieg mit erhöhtem MCC-Anteil, wie auch die Volumina, die nicht durch das sorbierte Wasser erklärt werden konnten. Des Weiteren gab es Unterschiede zwischen den MCC II-Tabletten aus Pulver und Granulat: Die Volumenzunahme der Tabletten C II\_CA\_Pulver war bei gleicher aufgenommenen Wassermenge mehr als doppelt so groß wie für die Tabletten C II\_CA\_Granulat. Somit führte das sorbierte Wasser bei den Tabletten C II\_CA\_Pulver zu einer stärkeren Veränderung der Tablettenstruktur. Bei den Formulierungen C II\_Pulver bzw. C II\_Granulat war dieser Unterschied nicht festzustellen. Die Tabletten C II\_Pulver zeigten allerdings eine stärkere elastische Rückdehnung als die Tabletten C II\_Granulat (Lagerung: 0%rF, Daten nicht gezeigt), wodurch die Volumenvergrößerung der Tabletten C II\_Pulver durch Lagerung bei 97%rF im Vergleich zu den Tabletten C II\_Granulat wahrscheinlich minimiert wurde.

Nach Umlagerung von 97%rF auf 0%rF waren die Tabletten immer noch größer als die Tabletten, die bei 0%rF gelagert wurden. Folglich war die Volumenausdehnung nur teilreversibel. Die Volumendifferenz zwischen den Tabletten nach Umlagerung auf 0%rF und dauerhafter Lagerung bei 0%rF stieg mit zunehmendem MCC I bzw. II-Anteil, war aber auch abhängig von der verwendeten MCC sowie dem verwendeten Ausgangsmaterial (Granulat oder Pulver).

Tabelle 13: Volumina sowie Volumenänderungen der Tabletten nach Lagerung bei 0%rF und 97%rF sowie nach Umlagerung; des Weiteren sind die Differenzen zwischen den Volumina angegeben, die sorbierten Wassermengen nach Lagerung bei 97%rF und die Porenvolumina der Tabletten nach Lagerung bei 0%rF ( $V_{\text{Tab}}$ -Tablettenvolumen,  $V_{\text{Por}}$ -Porenvolumen) ( $n = 10$ ,  $MW \pm s$ )

Formulierung	$V_{\text{Tab}}$ (0%rF)	$V_{\text{Por}}$ (0%rF)	$V_{\text{Tab}}$ (97%rF)	$V_{\text{Tab}}$ : (0%rF_vorher 97%rF)	Sorbiertes Wasser (97%rF)	Differenz : $V_{\text{Tab}}$ (97%rF) - $V_{\text{Tab}}$ (0%rF)	Differenz: $V_{\text{Tab}}$ -Zunahme (0%rF $\rightarrow$ 97%rF) - sorbiertes Wasser	Differenz: $V_{\text{Tab}}$ (97%rF) - $V_{\text{Tab}}$ . (0%rF_vorher97%rF)	Differenz: $V_{\text{Tab}}$ (0%rF) - $V_{\text{Tab}}$ (0%rF_vorher 97%rF)
	[mm <sup>3</sup> ]								
C II_Pulver	139,6	26,6	197,6	154,7	38,8	58,0	19,2	42,9	15,1
C II_Granulat	132,5	19,2	198,9	151,0	38,8	66,4	27,6	47,9	18,5
C II_CA_Pulver	136,0	19,4	155,2	147,2	6,9	19,2	12,3	8	11,2
C II_CA_Granulat	137,3	19,9	146,1	143,0	7,0	8,8	1,8	3,1	5,7
C I_Pulver	129,7	16,6	170,0	139,2	26,4	40,3	13,9	30,8	9,5
C I_Granulat	132,3	18,9	176,7	142,0	24,7	44,4	19,7	34,7	9,7
C I_CA_Pulver	135,5	18,0	144,1	143,2	3,8	8,6	4,8	0,9	7,7

Eine Lagerung bei hoher relativer Feuchte und die damit verbundene Volumenänderung führte zu einer veränderten Tablettenstruktur, exemplarisch sind in Abbildung 54 und Abbildung 55 ESEM-Aufnahmen der Tabletten C II\_Pulver und C II\_Granulat gezeigt. Bei den Tabletten C II\_Pulver war nach Lagerung bei 97%rF eine Separierung der Pulverpartikel zu erkennen; die Kontaktflächen zwischen den Partikeln waren verringert. Die Volumenvergrößerung schien durch vergrößerte Abstände, aber nicht durch Quellung der Partikel verursacht worden zu sein. Durch die Umlagerung der Tabletten auf 0%rF fand eine räumliche Annäherung der MCC II-Partikel statt. Im Vergleich zu den Tabletten nach Lagerung bei 0%rF waren die Abstände zwischen den MCC Partikeln weiterhin vergrößert, was mit der nicht vollständigen Volumenreduktion nach Umlagerung einherging. Bei den Tabletten C II\_Granulat war nach Lagerung bei 97%rF keine Separierung von Partikeln zu erkennen, dafür haben sich Risse in der Tablette gebildet.

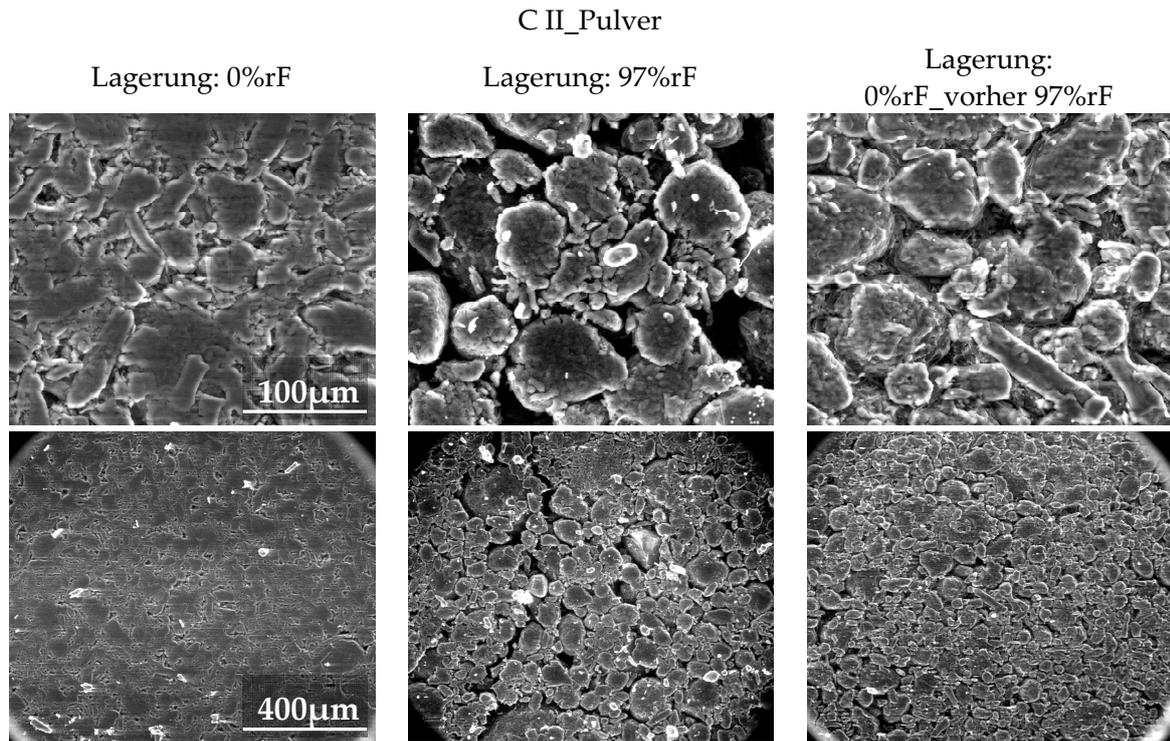


Abbildung 54: ESEM-Aufnahmen der Tabletten C II\_Pulver nach Lagerung bei 0%rF und 97%rF sowie nach Umlagerung von 97%rF auf 0%rF

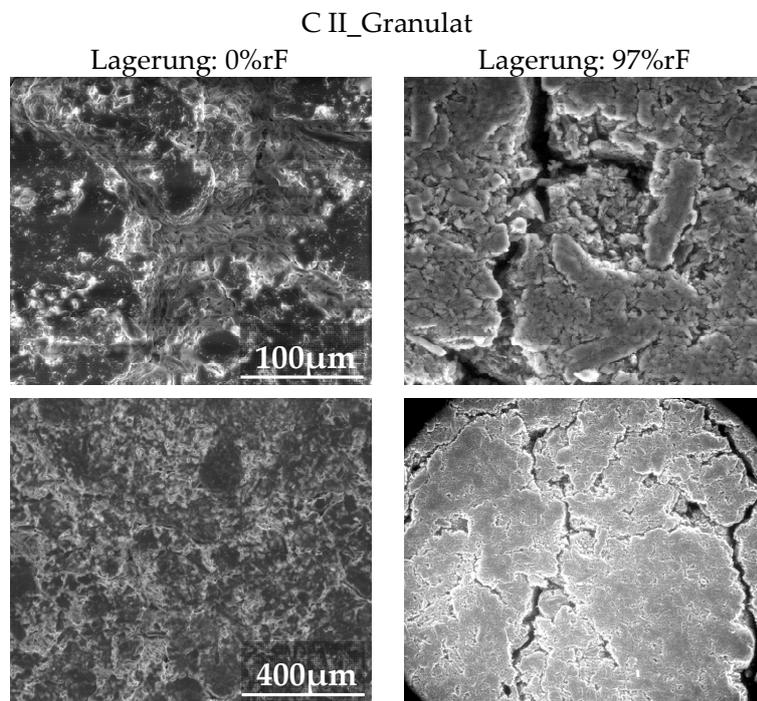


Abbildung 55: ESEM-Aufnahmen der Tabletten C II\_Granulat nach Lagerung bei 0%rF und 97%rF

### 3.4.3.1.2. Bruchkraft

Anstelle der Druckfestigkeit wurde die Bruchkraft der Tabletten untersucht. Bei der Druckfestigkeit wird die Querschnittsfläche der Tablette mit berücksichtigt. Da die absolute Änderung der Bruchkraft von Interesse war, wird diese im folgenden Abschnitt angegeben.

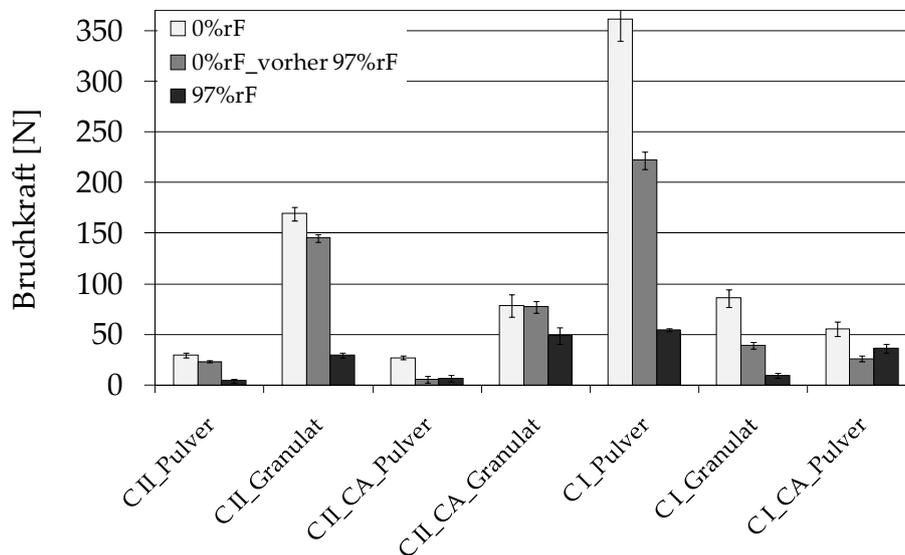


Abbildung 56: Bruchkraft der Tabletten nach Lagerung bei 0%rF und 97%rF sowie nach Umlagerung von 97%rF auf 0%rF (n = 3, MW ± s)

Die Lagerung bei 97%rF führte bei allen Tabletten zu einer Reduktion der Bruchkraft (Abbildung 56). Besonders gering war die Abnahme bei den Tabletten C II\_CA\_Granulat; nach Lagerung bei 97%rF hatten sie eine höhere Bruchkraft als die Tabletten C II\_Granulat. Die Tabletten C II\_Granulat nahmen aufgrund des 5fach größeren MCC II-Anteils 5-mal so viel Wasser auf wie die Tabletten C II\_CA\_Granulat, die Volumenzunahme war mehr als um das 5fache erhöht. Die Tablettenstruktur wurde somit stärker beeinflusst. Das spiegelte sich auch in der Reversibilität wieder: Nach Umlagerung erhielten die Tabletten C II\_CA\_Granulat ihre ursprüngliche Bruchkraft zurück (Tabelle 13), die Tabletten C II\_Granulat hingegen nicht. Der trotzdem deutliche Anstieg der Bruchkraft nach Umlagerung sowie die vergleichsweise hohen Bruchkräfte nach Lagerung bei 97%rF zeigten die gute Vernetzung der MCC II innerhalb der Tabletten aus Granulat an. Bei den Tabletten aus MCC II-Pulver war das nicht der Fall: Nach Umlagerung auf 0%rF stieg die Bruchkraft für die Tabletten C II\_Pulver an, es wurde aber nicht die ursprüngliche Festigkeit erreicht, wie aufgrund der Volumenzunahme zu vermuten war. Die Bruchkraft der Tabletten C II\_CA\_Pulver erhöhte sich nach Umlagerung hingegen nicht: Durch die Volumenvergrößerung von etwa 11 mm<sup>3</sup> im Vergleich zur Ausgangsgröße waren die Bindungen zwischen den MCC II-Partikeln beeinträchtigt. Die Tabletten C II\_Pulver, die aus 5-mal so viel MCC II bestanden, hatten eine Differenz von 15 mm<sup>3</sup>; bezogen auf den MCC II-Anteil ist das deutlich weniger. Durch den geringen MCC II-Anteil von 20% bei den Tabletten C II\_CA\_Pulver war die Wahrscheinlichkeit verringert, dass die

vorhandenen MCC II-Partikel nach Umlagerung auf 0%rF erneut Bindungen untereinander eingingen, wodurch Volumen und Bruchkraft nachhaltig beeinflusst wurden.

Die MCC I-enthaltenden Tabletten verhielten sich ähnlich: Die Bruchkraft erfuhr eine starke Verminderung durch eine Lagerung bei hohen Feuchten, die nach Umlagerung teilreversibel war. Bei den Tabletten C I\_CA\_Pulver trat wie bei den Tabletten C II\_CA\_Pulver keine Erhöhung der Bruchkraft nach Umlagerung auf, die Bruchkraft war sogar erniedrigt. Durch die Umlagerung hat keine Volumenkontraktion stattgefunden, obwohl das Wasser aus der Tablette verdunstet war. Anscheinend hatte das Wasser bindende Eigenschaften, die nach Trocknung fehlten. In Kombination mit der fehlenden Volumenkontraktion verringerte sich die Bruchkraft.

### 3.4.3.1.3. Interaktion mit Wasser

In Abbildung 57 ist das Verhalten der wirkstoffhaltigen Tabletten in Wasser nach Lagerung bei 0%rF und 97%rF sowie nach Umlagerung von 97%rF auf 0%rF zu sehen: Wie bei den MCC II-enthaltenden Pellets, hatte die Lagerung bei hohen Feuchten Auswirkungen auf den Zerfall in Wasser – sowohl bei den Tabletten aus MCC II-Pulver, granulierter MCC II als auch MCC I. Auch nach Umlagerung von 97%rF auf 0%rF fehlten teilweise die ursprünglichen Zerfalleigenschaften. Ähnliche Beobachtungen wurden für die wirkstofffreien Tabletten gemacht.

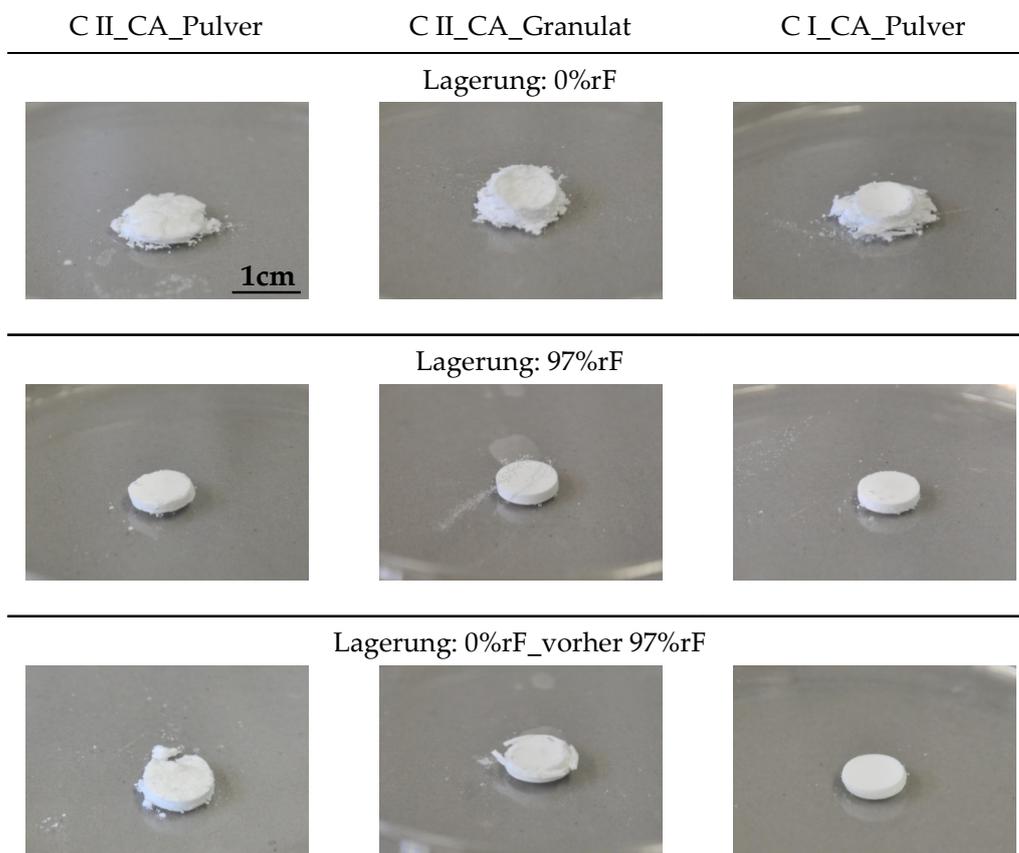


Abbildung 57: Bilder der Tabletten C II\_CA\_Pulver, C II\_CA\_Granulat und C I\_CA\_Pulver nach 10 - 20 s in Wasser nach Lagerung bei 0%rF und 97%rF sowie nach Umlagerung von 97%rF auf 0%rF (Petrischalentest, Kapitel 6.2.5.5)

Diese Ergebnisse wurden durch den Zerfallstest nach Ph. Eur. bestätigt (Abbildung 58): Wie bereits in Kapitel 3.3 beschrieben, kann der Zerfallstest irreführende Ergebnisse liefern. Deshalb wurden in Abbildung 58 neben den ermittelten Werten, die modifizierten Zerfallszeiten aufgeführt, die der tatsächlichen Zerfallszeit entsprachen. Alle Tabletten zeigten einen verlangsamten bzw. gar keinen Zerfall nach Lagerung bei 97%rF. Nach Umlagerung hatten die Tabletten C II\_Pulver sowie C II\_CA\_Pulver und C I\_Granulat ähnliche Zerfallszeiten wie nach Lagerung bei 0%rF. Die Tabletten C II\_CA\_Granulat und C I\_Pulver zerfielen auch nach Umlagerung noch immer langsamer. Für die Tabletten C II\_Granulat wurde hingegen ein beschleunigter Zerfall nach Umlagerung ermittelt. Die Tabletten C I\_CA\_Pulver waren die einzigen Tabletten die nach Umlagerung innerhalb der 15 min nicht zerfallen waren.

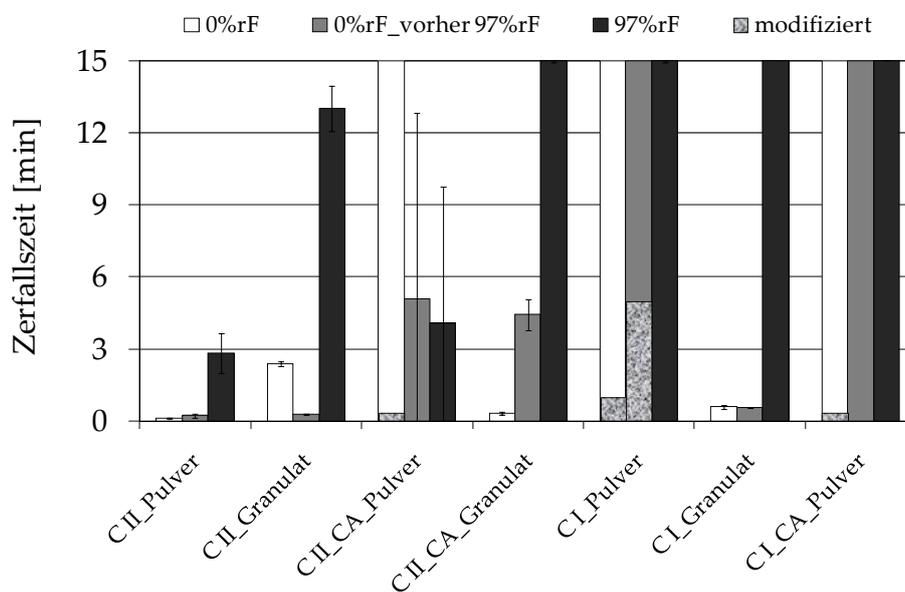


Abbildung 58: Zerfallszeit nach Ph. Eur. (Kapitel 6.2.5.5.1) für die Tabletten nach Lagerung bei 0%rF und 97%rF sowie nach Umlagerung von 97%rF auf 0%rF (n = 3, MW ± s)

Neben dem verlangsamten Zerfall waren auch die Zerfallsprodukte nach Lagerung bzw. Umlagerung unterschiedlich. Zum Beispiel zerfielen die Tabletten C II\_Pulver nach Lagerung bei 97%rF innerhalb von 3 min; allerdings zerfielen sie nicht in pulverförmige Partikel, sondern in grobe Bruchstücke, die das Sieb passieren konnten. Ähnlich verhielten sich auch die umgelagerten C II\_CA-Tabletten und die Tabletten C II\_Granulat nach Lagerung bei 97%rF sowie nach Umlagerung auf 0%rF.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Bestimmung der Wasseraufnahme(geschwindigkeit) vorgestellt (Abbildung 59 und Abbildung 60): Außer bei den Tabletten C I\_Granulat und C II\_Granulat verringerte sich nach Lagerung bei 97%rF die Wasseraufnahmegeschwindigkeit der Tabletten. Auch die aufgenommene Wassermenge war vermindert und lag für alle Tabletten in einem vergleichbaren Größenbereich: Da die Tabletten nicht zerfielen, war die Wassermenge hauptsächlich durch Porenvolumen (21,7 bis 46,8 mm<sup>3</sup>; Tabelle 13) sowie Probenhalter (siehe Kapitel 6.2.5.15) bestimmt. Weil der

Probenhalter den größeren Einfluss hatte, kam es zur Angleichung der aufgenommenen Wassermenge.

Nach Umlagerung stieg die aufgenommene Wassermenge wieder an, aber nur für die Tabletten C II\_Pulver und C II\_CA\_Pulver wurde der ursprüngliche Wert erhalten. Für diese Tabletten stieg auch die Wasseraufnahmegeschwindigkeit nach Umlagerung auf die Ausgangswerte an. Für die Tabletten C II\_Granulat und C I\_Pulver nahm die Wasseraufnahmegeschwindigkeit nach Umlagerung höhere Werte an als die Tabletten, die bei 0%rF gelagert wurden. Die Tabletten C II\_CA\_Granulat und C I\_CA\_Pulver sowie C I\_Granulat zeigten kaum eine Veränderung nach Umlagerung.

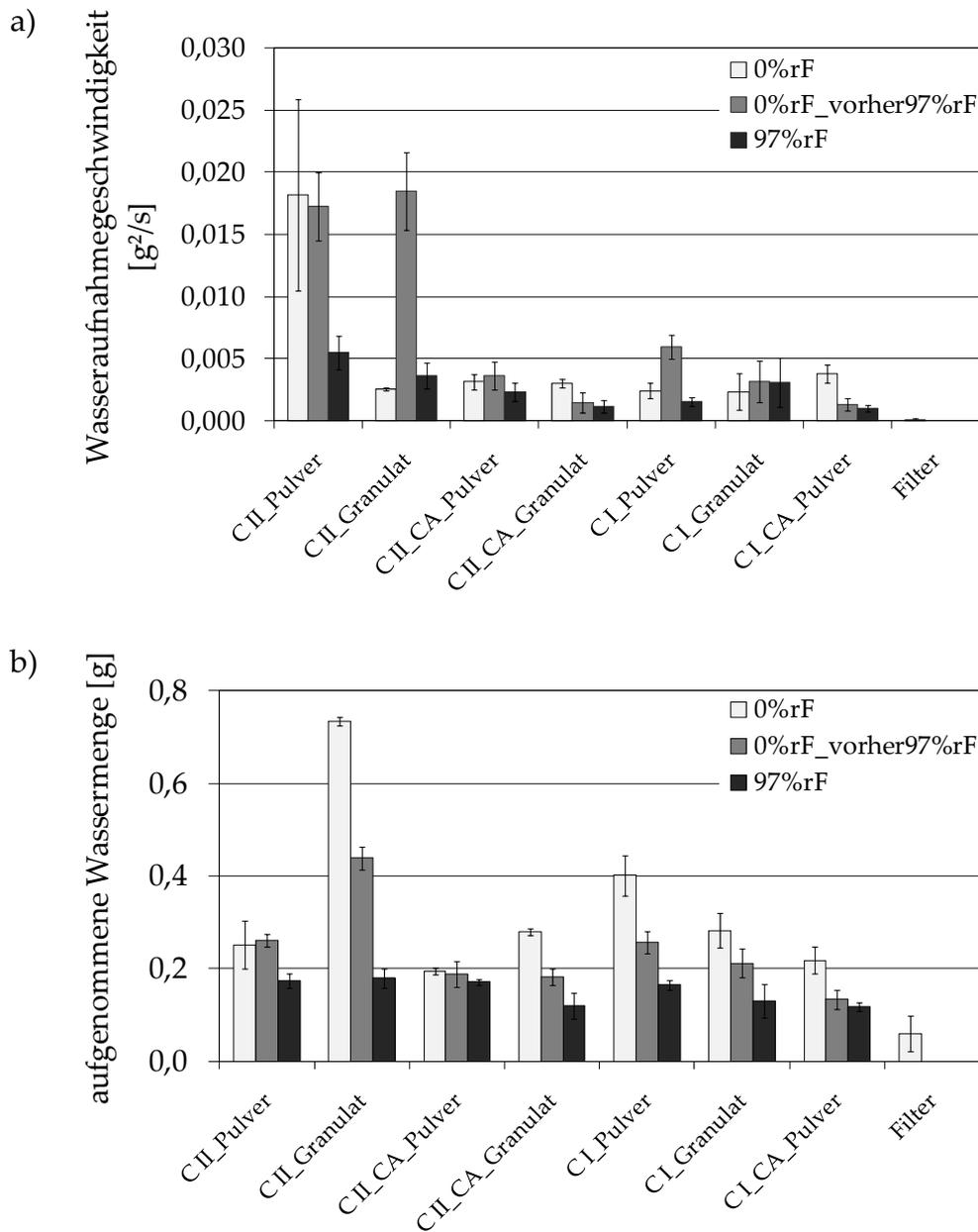


Abbildung 59: Wasseraufnahmegeschwindigkeit (a) und aufgenommene Wassermenge (b) für alle Tabletten nach Lagerung bei 0%rF und 97%rF sowie nach Umlagerung von 97%rF auf 0%rF (n = 5, MW ± s)

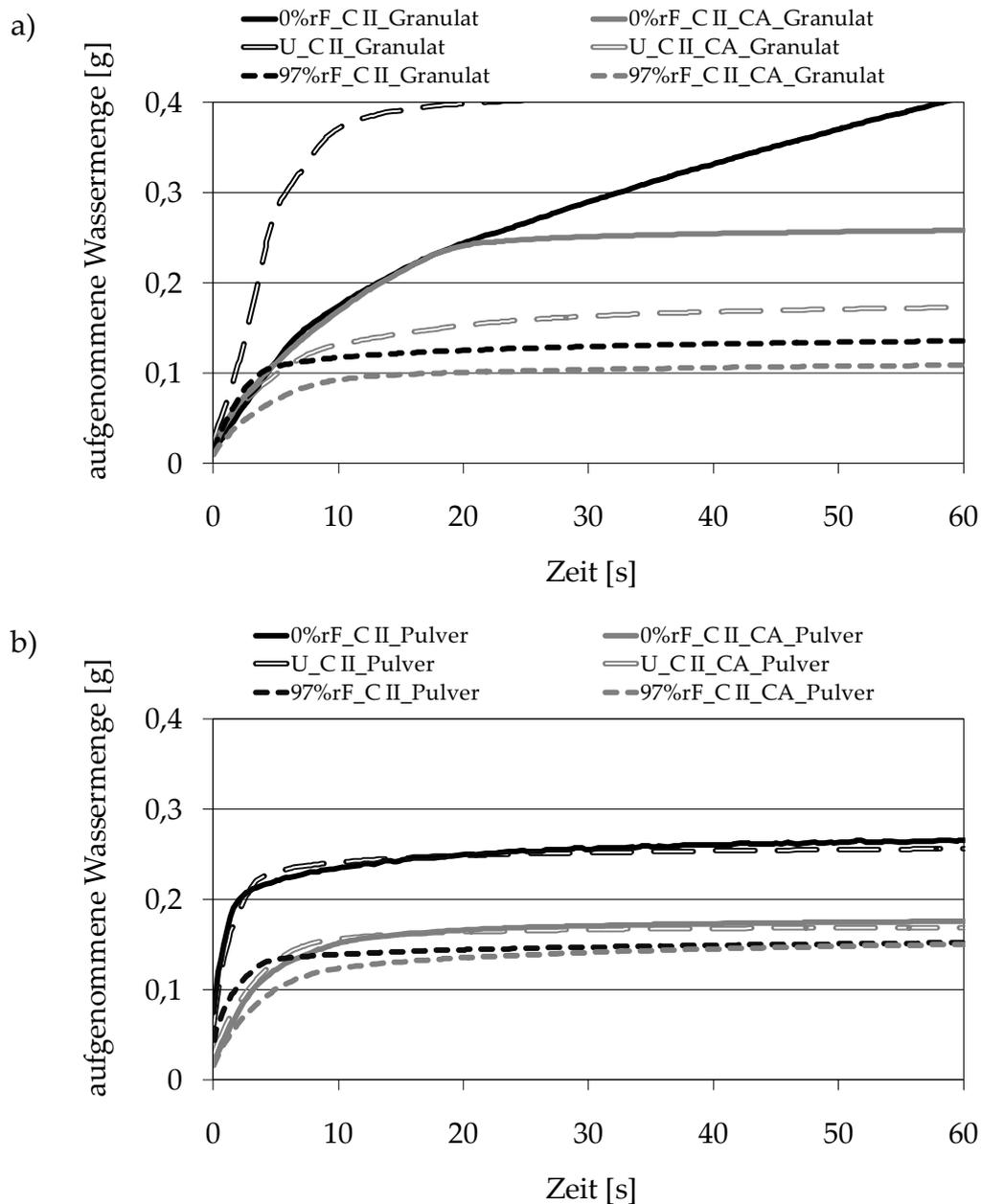


Abbildung 60: Darstellung der aufgenommenen Wassermenge gegen die Zeit für die MCC II-basierten Formulierungen nach Lagerung bei 0%rF und 97%rF sowie nach Umlagerung für Tabletten aus Pulver (a) sowie Tabletten aus Granulat (b); die dargestellten Kurven sind keine Mittelwertskurven, es wurde jeweils eine der fünf Messungen ausgewählt und dargestellt

Die beobachteten Effekte auf den Zerfall bzw. die Interaktion der Tabletten mit Wasser, die durch die Lagerungen hervorgerufen wurden, konnten bisher nicht vollständig geklärt werden. Im Folgenden werden Anhaltspunkte möglicher Mechanismen diskutiert, teilweise stehen Belege noch aus:

Eine Lagerung bei 97%rF verhinderte den spontanen Zerfall aller Tabletten (Abbildung 58), da die Tabletten entweder ihre Quellfähigkeit (gekennzeichnet durch verminderte Wasseraufnahme) oder/und ihren Dochteffekt (gekennzeichnet durch erniedrigten Wasseraufnahmegeschwindigkeit) verloren hatten (Abbildung 59). Aufgrund der verminderten Bruchkraft und dem vergrößerten Porenvolumen zerfielen die Tabletten C II\_Pulver,

C II\_Granulat und C II\_CA\_Pulver durch die Bewegung bzw. mechanische Belastung trotzdem beim Zerfallstest.

Bisher nicht erklärbar ist die verlangsamte Wasseraufnahme, die für fast alle Tabletten nach Lagerung bei 97%rF beobachtet wurde. Aufgrund des vergrößerten Porenvolumens waren die Porenradien vergrößert (Abbildung 54). Dementsprechend hätte die Wasseraufnahme in die Tablette gemäß der modifizierten Washburn-Gleichung schneller erfolgen müssen (Gl. 36), was nicht den Ergebnissen entsprach. Infolgedessen ist diese Gleichung nicht dazu geeignet, das vorliegende System umfassend zu beschreiben. Bereits andere Autoren zweifelten die Gültigkeit dieser Gleichung zur Beschreibung zerfallender Tabletten an (Kapitel 1.5). Da die Linearisierung der Kurven über die Quadrierung der Masse funktionierte, kann diese Größe weiterhin zur Beschreibung der Wasseraufnahmegeschwindigkeit verwendet werden (Kapitel 6.2.5.15).

Die erhöhte Wasseraufnahmegeschwindigkeit der Tabletten C II\_Granulat nach Lagerung bei 97%rF entsprach hingegen den Erwartungen: Durch die verhinderte Quellung und das vergrößerte Porenvolumen kam es zu einer beschleunigten Wasseraufnahme. Bei der Formulierung C II\_CA\_Granulat trat dieser Effekt nicht auf, da vermutlich die Wasseraufnahme durch den hydrophoben Anteil (80% Chloramphenicol) der Tabletten in Kombination mit dem fehlenden Zerfall verlangsamt wurde.

Nach Umlagerung hatten die Tabletten aus MCC II-Pulver ihre ursprünglichen Zerfallseigenschaften wiedererlangt. Durch die Trocknung war der Dochteffekt wieder vorhanden (Wasseraufnahmegeschwindigkeit war angestiegen). Bei den Tabletten aus MCC II-Granulat und MCC I-Pulver waren die Änderungen allerdings durch die Lagerung bei 97%rF nur teilreversibel: Die Quellfähigkeit war noch immer vermindert (verminderte Wasseraufnahme). Dafür war die Wasseraufnahmegeschwindigkeit der Tabletten C II\_Granulat und C I\_Pulver deutlich angestiegen: Die Tabletten wurden sehr schnell benetzt, es fand aber keine Quellung statt. Somit war vermutlich ein Dochteffekt und kein Quellungseffekt für den Zerfall der Tabletten verantwortlich. Bei den Tabletten C II\_CA\_Granulat und C I\_CA\_Pulver war der 20%ige MCC-Anteil zu gering, um den fehlenden Quelleffekt durch einen Dochteffekt zu kompensieren (Dochteffekt steigt mit zunehmendem MCC II-Anteil). Insgesamt hatten bei diesen Tabletten irreversible Veränderungen durch eine Lagerung bei hohen Feuchten stattgefunden. Da auch die Tabletten aus 100% MCC I bzw. II betroffen waren, gab es einen weiteren (eindeutigen) Hinweis darauf, dass der veränderte Zerfall bzw. die aufgetretenen Lagerungseffekte durch eine Veränderung der MCC I bzw. II verursacht wurden.

Die Tabletten C I\_Granulat erfuhren auch Veränderungen durch die unterschiedlichen Lagerungsbedingungen. Da keine zusätzlichen Erkenntnisse zu erwarten waren, wurden die Daten nicht weiter diskutiert.

Somit blieben folgende Fragen offen:

- Durch eine Lagerung bei hohen Feuchten wurden Dochteffekt und Quellung vermindert. Es gibt noch kein Rationale, das zu beschreiben. Die modifizierte Washburn-Gleichung ist ungeeignet.
- Durch eine Lagerung bei hohen Feuchten hatten sich die MCC I (Pulver) und MCC II (Granulat) irreversibel verändert. Allerdings wurde nicht abschließend geklärt, was genau passierte und warum dies passierte. War die lange Lagerungsdauer bei hohen Feuchten die Ursache, die den Molekülen viel Zeit gibt sich umzuorientieren, oder war es die Art der Trocknung (Exsiccator vs. Wirbelschichttrocknung)? Eventuell spielte auch die Volumenveränderung der Tabletten und dadurch veränderte Porenradien eine Rolle.
- Tabletten aus MCC II\_Pulver zeigten keine irreversiblen Änderungen durch eine Lagerung bei hohen Feuchten, die Tabletten aus MCC II-Granulat hingegen schon. Möglicherweise verstärkten sich die Wechselwirkungen zwischen den MCC II-Molekülen des Granulates bei hohen Feuchten. Bei den Tabletten aus MCC II-Pulver ist eine Interaktion *zwischen* MCC II-Partikeln eher unwahrscheinlich, da sich diese durch die Lagerung bei hoher Feuchte separiert haben (Abbildung 54). Fand eine Veränderung innerhalb eines MCC II-Partikels statt, sollte das kaum Auswirkungen auf den Dochteffekt haben. Untersuchungen hierzu stehen noch aus.

Insgesamt korrelierten die Ergebnisse der Wasseraufnahme(geschwindigkeit) gut mit den Ergebnissen des Zerfallstests nach Ph. Eur.: Tabletten, die eine verminderte Wasseraufnahmegeschwindigkeit oder/und eine reduzierte aufgenommene Wassermenge aufwiesen, zerfielen im Zerfallstest gar nicht bzw. langsamer.

#### 3.4.3.1.4. Wirkstofffreisetzung

Für die Chloramphenicol-enthaltenden Formulierungen wurden die Wirkstofffreisetzungen untersucht (Abbildung 61): Nach Lagerung bei 97%rF war die Freisetzung für alle Formulierungen verlangsamt, was auf den fehlenden (sofortigen) Zerfall der Tabletten im Freisetzungsgefäß zurückzuführen war. Die Freisetzung der Tabletten C II\_CA\_Granulat wurde nach 48 h bzw. bei einer MDT bei 900 min abgebrochen (Abbildung 61). Da die Tabletten C II\_CA\_Pulver schneller im Freisetzungsgefäß zerfielen als die anderen Tabletten war die MDT für diese Formulierung kürzer. Somit stimmten diese Ergebnisse mit den Ergebnissen des Zerfallstests überein.

Die Umlagerung von 97%rF auf 0%rF führte zu einer deutlichen Beschleunigung der Wirkstofffreisetzung für alle Tabletten. Die Tabletten der Formulierungen C II\_CA\_Pulver zerfielen nach Umlagerung wieder direkt im Freisetzungsgefäß. Hierdurch wurde bestätigt, dass der Zerfall durch eine Lagerung bei hohen Feuchten reversibel beeinflusst wurde. Bei den anderen beiden Formulierungen C II\_CA\_Granulat und C I\_CA\_Pulver war nach Umlagerung immer noch eine deutliche Freisetzungsverlangsamung zu erkennen, was mit den Ergebnissen der vorherigen Untersuchungen übereinstimmte.

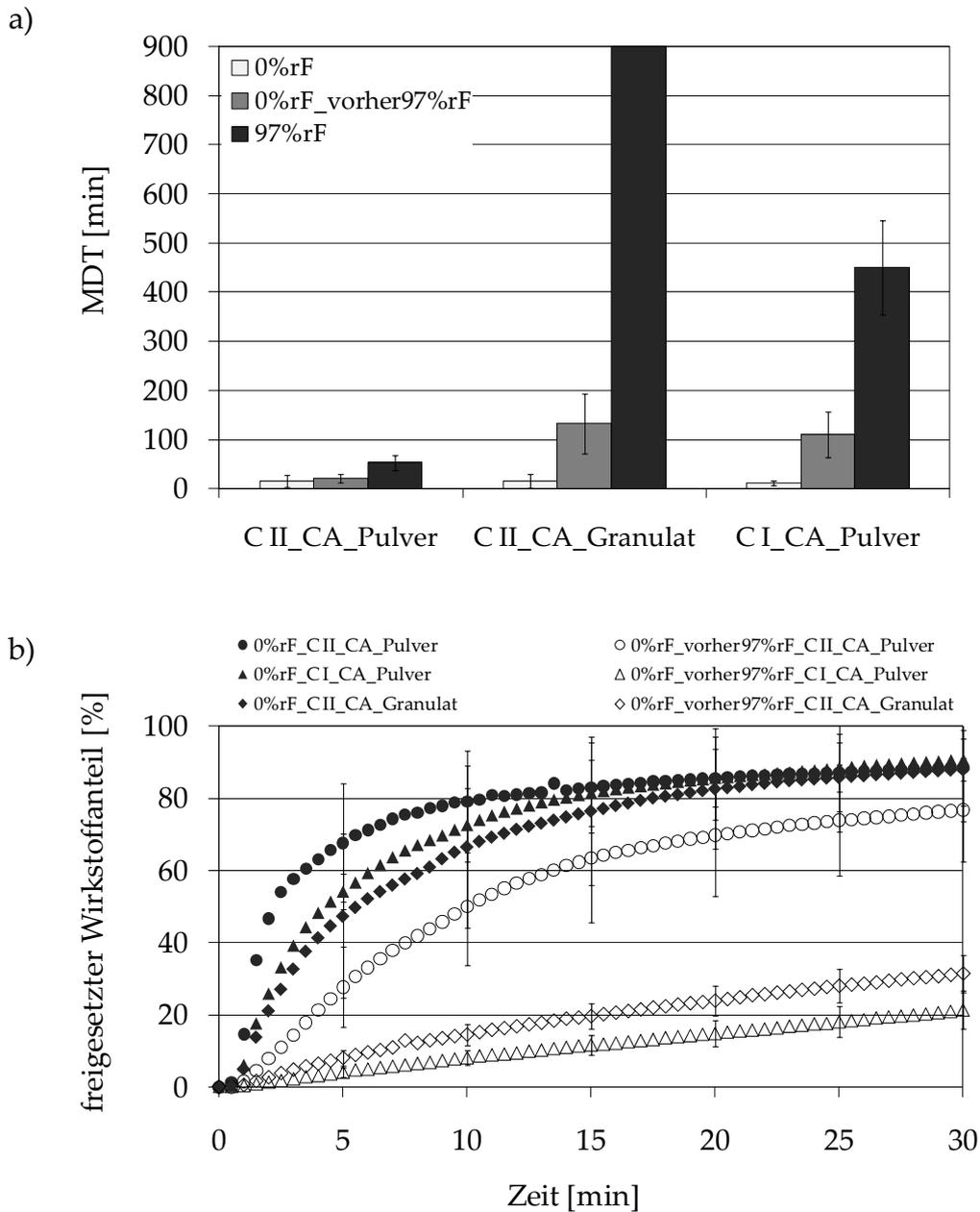


Abbildung 61: Mittlere Auflösungszeiten (MDTs) (a) sowie Freisetzungskurven (b) der Chloramphenicol-enthaltenden Tabletten nach Lagerung bei 0%rF und 97%rF (nur bei a) sowie nach Umlagerung von 97%rF auf 0%rF ( $n \geq 3$ ,  $MW \pm s$ )

### 3.4.3.2. Übertragung der Ergebnisse auf Pellets

Das Verhalten der Pellets ähnelt den Tabletten aus Granulat erneut mehr als den Tabletten aus Pulver. Folglich war die Voraussetzung für die beobachteten Eigenschaften erneut die Extrusion der MCC II und die damit verbundene Partikelveränderung bzw. gute Vernetzung der MCC II innerhalb der Pellets. Dementsprechend könnte auch hier die AutohäSION zur Erklärung der Effekte beitragen (siehe Kapitel 3.3.6). Sie könnte die Ursache für die Matrixbildung der Pellets mit hohem MCC II-Anteil (C II\_CA\_50 und C II\_Lac50) nach Lagerung bei 97%rF sein: Ein erhöhter Anteil an MCC II kann vermehrt intrapartikuläre Wechselwirkungen innerhalb der Pellets ausbilden und dadurch den vollständigen Zerfall minimieren.

Im Vergleich zu den Pellets waren die Lagerungseffekte bei den Tabletten aus Granulat nach Umlagerung stärker reversibel. Das lag erneut daran (siehe 3.3.6), dass ein Pellet als ein Granulatpartikel anzusehen ist und nicht wie eine Tablette aus vielen Granulatpartikeln besteht. Zum Beispiel zerfielen die Tabletten C II\_Granulat nach Umlagerung in ihre Granulatpartikel, das Pellet konnte aber nicht in mehrere Granulatpartikel zerfallen. Inwiefern sich die Granulatpartikel innerhalb der Tablette verändert haben, ist nicht abschließend zu beurteilen. Eindeutig ist, dass sie eine Veränderung erfahren haben, da die Quellung der Tablette C II\_Granulat auch nach Umlagerung vermindert war.

#### **3.4.4. Zusammenfassung:**

Der Zerfall von Pellets aus MCC II wurde durch eine Lagerung bei hohen relativen Feuchten irreversibel verhindert bzw. verlangsamt, wodurch die Wirkstofffreisetzung retardiert wurde. Ähnliche Effekte konnten auch für Tabletten aus MCC I bzw. II nachgewiesen werden. Hierbei gab es Unterschiede zwischen den Tabletten, die aus Granulat bzw. Pulver hergestellt wurden: Wurde MCC II als Pulver tablettiert, war es weniger anfällig für irreversible Zerfallsveränderungen, dafür blieb die Bruchkraft deutlich vermindert. Tabletten aus MCC II-Granulat hingegen erfuhren irreversible Änderungen ihres Zerfallsverhaltens durch Lagerung bei hoher Feuchte. Gleiches galt für MCC I-basierte Tabletten. Die unterschiedlichen Auswirkungen der feuchten Lagerung auf Zerfall, Volumenänderung und Bruchkraft wurden auf die unterschiedlichen Zerfallsmechanismen sowie die unterschiedlichen Strukturen innerhalb der Tabletten zurückgeführt. Pellets und Tabletten aus MCC II-Granulat wiesen erneut starke Ähnlichkeit in ihrem Verhalten auf.

Insgesamt wurden die beobachteten Effekte auf eine Veränderung bzw. Interaktion der MCC I bzw. II mit Wasser zurückgeführt.

## 3.5. Einfluss der Lagerungsbedingungen auf MCC II-basierte Pellets und Tabletten: Theophyllin-H<sub>2</sub>O als Wirkstoff

### 3.5.1. Einleitung

Eine Lagerung bei hohen relativen Luftfeuchten führte zu veränderten Zerfalls- und Freisetzungseigenschaften MCC II-basierter Pellets und Tabletten, die nur teilweise reversibel waren. Dafür wurden Strukturveränderungen der MCC II verantwortlich gemacht. Ergänzend hierzu werden in diesem Kapitel die Einflüsse der Lagerungsfeuchte auf MCC II-basierte Pellets und Tabletten, die Theophyllin-Monohydrat anstelle von Chloramphenicol als Wirkstoff enthalten, vorgestellt. Theophyllin-Monohydrat wandelt sich bei einer relativen Feuchte < 55%rF (20°C) in eine Anhydrat-Form um (Kapitel 1.7). Es sollte überprüft werden, ob diese Umwandlung auch in den MCC II-basierten Arzneiformen auftritt und wie die Auswirkungen auf die Eigenschaften der Pellets und Tabletten sind.

Für die Untersuchungen der Pellets wurden die drei Theophyllin-Formulierungen aus Kapitel 3.1.2.1 verwendet (C II\_Theo50, 80 bzw. 90). Wie in Kapitel 3.4, wurden die Pellets bei sechs unterschiedlichen relativen Feuchten (0%rF bis 97%rF, Kapitel 6.2.2) gelagert und anschließend die Auswirkungen auf ihre Zerfalls- und Freisetzungseigenschaften untersucht. Die Wirkstofffreisetzung wurde nach 10 Tagen, 6 Wochen sowie 4 Monaten Lagerung für alle Pelletformulierungen und alle Lagerungsfeuchten bestimmt. Nach 4 Monaten erfolgte eine Umlagerung der Pellets von 97%rF auf 58%rF, wodurch die Reversibilität der Änderungen überprüft werden sollte.

Im zweiten Teil dieses Kapitels werden die Ergebnisse der Tablettenuntersuchungen vorgestellt. Es wurden Tabletten mit 80% Theophyllin-Monohydrat bzw. Theophyllin-Anhydrat und 20% MCC II untersucht. Die Tablettierung bietet den Vorteil, dass auch Theophyllin-Anhydrat als Wirkstoff verarbeitet werden kann. Im Gegensatz dazu wandelt sich das Anhydrat bei der Feuchtextrusion in das Monohydrat um [Herman et al. 1988]. Die drei verwendeten Tablettenformulierungen sind in Tabelle 14 aufgeführt. Neben dem Wirkstoff unterscheiden sich die Formulierungen erneut in dem Ausgangsmaterial, welches für die Tablettierung eingesetzt wurde: Das Theophyllin-Monohydrat wurde als Pulvermischung und als feuchtextruiertes Granulat verarbeitet, das Theophyllin-Anhydrat wurde nur als Pulver verarbeitet. Im Gegensatz zu den Pellets wurden die Tabletten nur bei drei unterschiedlichen relativen Feuchten gelagert (0%rF, 58%rF, 97%rF). Nach 4-wöchiger Lagerung bei 97%rF erfolgte eine Umlagerung der Tabletten auf 58%rF. Zudem wurden Tabletten aus 100% Theophyllin-Monohydrat bzw. Theophyllin-Anhydrat gepresst und bei 0%rF und 97%rF mindestens vier Wochen gelagert. Alle Tabletten wurden auf die gleiche relative Dichte ( $\rho_r = 0,85$ ) gepresst. Durch die Lagerung kam es zu Volumen- und Gewichtsänderungen der Tabletten und dadurch zu Änderung der relativen Dichte (Tabelle 14).

**Tabelle 14:** Formulierungen der Pulvermischungen und relative Dichten der Tabletten nach Lagerung bei 0%rF, 58%rF und 97%rF sowie nach Umlagerung von 97%rF auf 58%rF; die Tabletten TMo\_100 sowie TAn\_100 wurden nicht bei 58%rF gelagert, sondern direkt nach der Herstellung vermessen

Formulierung	Ausgangsmaterial	MCC II [%]	Theophyllin-H <sub>2</sub> O [%]	Theophyllin-Anhydrat [%]	Lagerung [%rF]	Relative Dichte
C II_TMo_Pulver	Pulver	20	80		0	0,81
					58	0,83
					58_vorher	0,73
					97	0,75
C II_TMo_Granulat	Granulat	20	80		0	0,80
					58	0,84
					58_vorher	0,82
					97	0,83
C II_TAn_Pulver	Pulver	20		80	0	0,85
					58	0,83
					58_vorher	0,76
					97	0,75
TMo_100	Pulver		100		0	0,80
					Herstellung	0,84
					97	0,86
TAn_100	Pulver		100		0	0,84
					Herstellung	0,84
					97	0,81

### 3.5.2. Pellets

#### 3.5.2.1. Einfluss der Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten

Die Zerfalls- und Freisetzungseigenschaften der Theophyllin-Pellets direkt nach Herstellung wurden bereits in Kapitel 3.1.2 erörtert: Alle drei Formulierungen zerfielen in Wasser, wobei Pellets mit geringerem MCC II-Anteil schneller zerfielen (Abbildung 62, Abbildung 15). Nach Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten waren Veränderungen des Zerfalls festzustellen (Petrischalentest, Kapitel 6.2.5.5); in Abbildung 63 ist exemplarisch für die Formulierung C II\_Theo80 der Zerfall der Pellets nach 4 Monaten Lagerung bei 0%rF, 58%rF und 97%rF dargestellt. Bei den Pellets, die bei 58%rF gelagert wurden, gab es keine sichtbaren Veränderungen des Zerfallsverhaltens. Hingegen war der Zerfall der Pellets nach Lagerung bei 0%rF und 97%rF (nach 4 Monaten) vermindert. Diese Beobachtungen konnten für die anderen beiden Theophyllin-Formulierungen bestätigt werden.

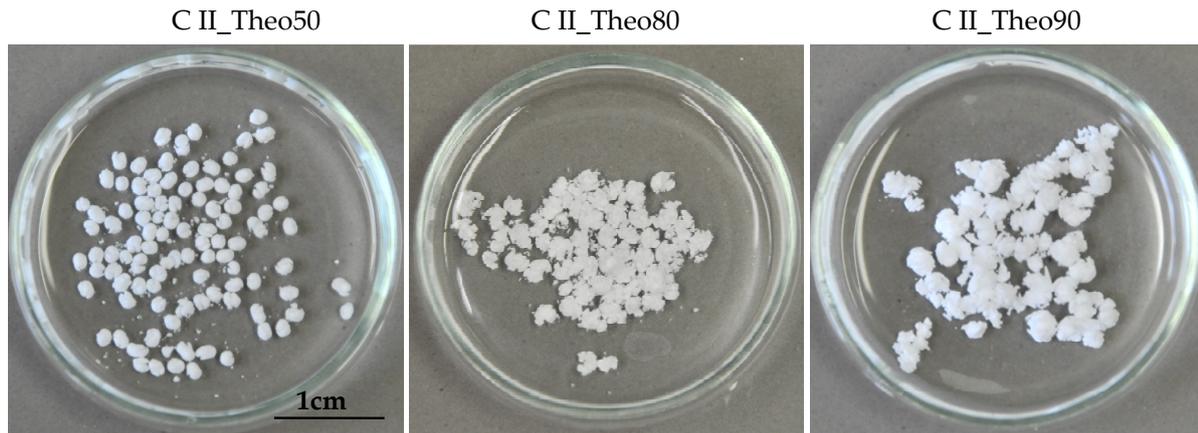


Abbildung 62: Pellets der drei Theophyllin-Formulierungen in Wasser nach 10-20 s, der Test erfolgte direkt nach der Herstellung der Pellets

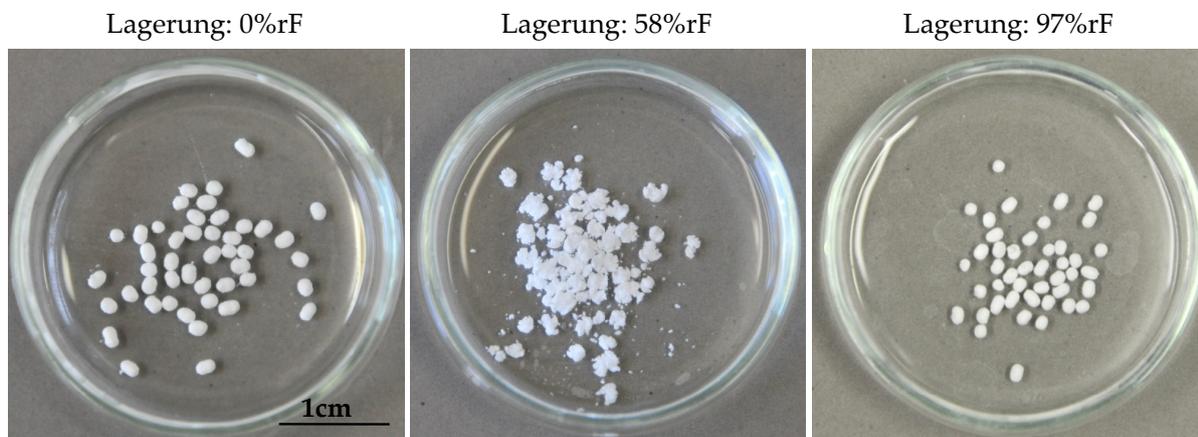


Abbildung 63: Pellets der Formulierung C II\_Theo80 in Wasser nach 10-20 s, der Test erfolgte nach 4 Monaten Lagerung bei 0%rF, 58%rF und 97%rF

Zur Quantifizierung dieser Effekte wurde die Wirkstofffreisetzung ermittelt. Die Ergebnisse für die drei Pelletformulierungen nach 10 Tagen Lagerung bei allen sechs relativen Feuchten sind in Abbildung 64 dargestellt; zudem ist als Vergleich die MDT, die nach Herstellung bestimmt worden ist, aufgeführt (entspricht der Freisetzung aus Kapitel 3.1.2.6, Abbildung 17). In Abhängigkeit von der Lagerungsfeuchte wurde die Wirkstofffreisetzung aller Formulierungen beeinflusst. Es war eine Einteilung in drei Gruppen möglich: Die *erste* Gruppe umfasste die Pellets, die bei 0%rF und 22%rF gelagert wurden. Die MDTs der Formulierungen waren vergrößert, wobei eine Abhängigkeit vom verwendeten Theophyllin-Anteil auf die Auswirkungen festzustellen war: Höhere Theophyllin-Anteile führten zu einem verstärkten Effekt. Die MDT für die Formulierung C II\_Theo90 hatte sich nach Lagerung bei 0%rF um das 7fache verlängert, bei der Formulierung C II\_Theo50 hingegen gab es nur eine Verlängerung um den Faktor 1,5. Dadurch hatte die Formulierung C II\_Theo90, die direkt nach Herstellung die niedrigste MDT hatte, nach Lagerung die höchste MDT der drei Formulierungen.

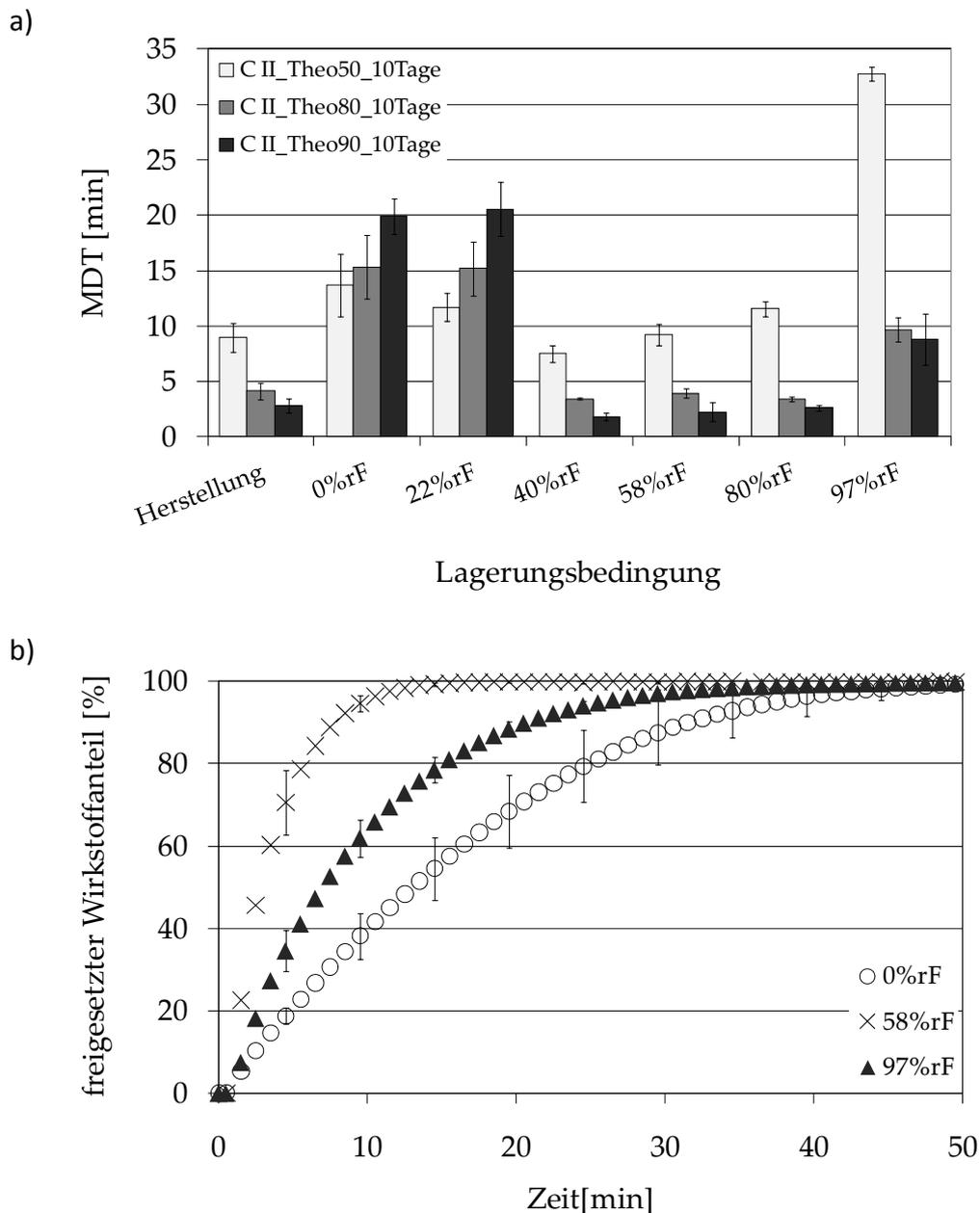


Abbildung 64: MDTs der Theophyllin-Formulierungen nach 10 Tagen Lagerung bei 0%rF bis 97%rF, als Vergleich ist die MDT, die für die Formulierungen direkt nach Herstellung bestimmt wurde, aufgeführt (Kapitel 3.1.2.6) (a); exemplarisch ist der Freisetzungverlauf der Formulierung C II\_Theo80 nach 10 Tagen Lagerung bei 0%rF, 58%rF und 97%rF abgebildet (b) ( $n = 3$ ,  $MW \pm s$ )

Die *zweite* Gruppe umfasste die Pellets, die bei 40%rF, 58%rF und 80%rF gelagert wurden. Bei diesen Pellets waren keine bedeutenden Änderungen der Wirkstofffreisetzung festzustellen, die MDTs entsprachen den MDTs, die nach Herstellung bestimmt worden waren.

Die *dritte* Gruppe bestand aus den Pellets, die bei 97%rF gelagert wurden. Wie nach Lagerung bei 0%rF und 22%rF lag eine verlängerte Wirkstofffreisetzung vor. Im Gegensatz zur Gruppe 1, zeigte bei der Gruppe 3 die Formulierung mit dem höchsten MCC II-Anteil (C II\_Theo50) die längste MDT und gleichzeitig die stärkste Veränderung im Vergleich zur MDT nach Herstellung (3,6fach verlängert).

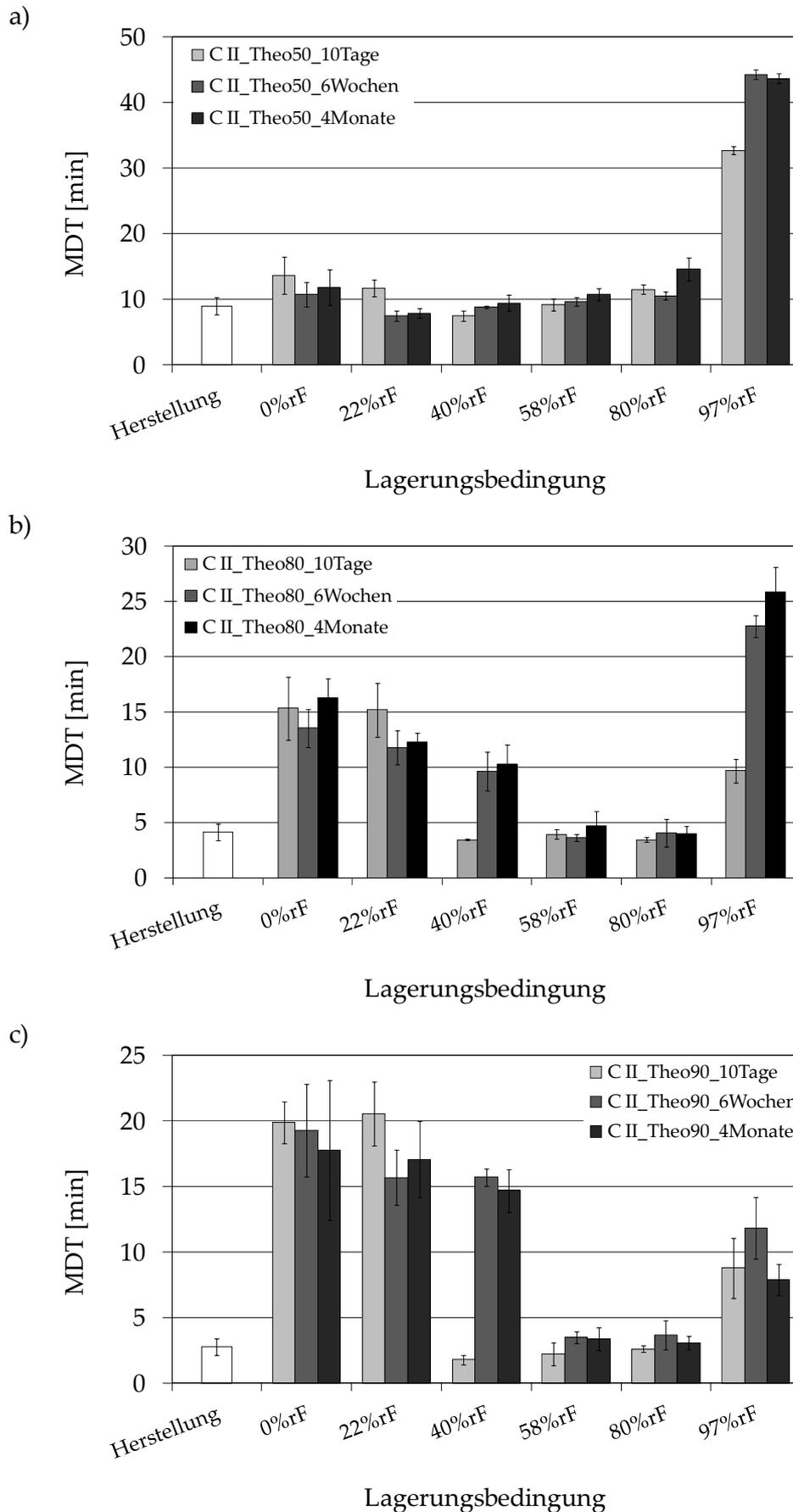


Abbildung 65: MDTs der Formulierungen C II\_Theo50 (a), C II\_Theo80 (b) und C II\_Theo90 (c) nach 10 Tagen, 6 Wochen und 4 Monaten Lagerung bei 0 bis 97%rF (n = 3, MW ± s)

Die Freisetzungsuntersuchungen wurden nach 6 Wochen und 4 Monaten Lagerung wiederholt (Abbildung 65): Im Vergleich zu den MDTs nach 10 Tagen Lagerung traten bei der Formulierung C II\_Theo50 nur geringe Veränderungen über die weitere Lagerungsdauer auf. Nach 6 Wochen war die MDT der Pellets, die bei 22%rF gelagert wurden, verkürzt (anschließend gleichbleibend), zudem verlangsamte sich die Freisetzung der Pellets, die bei 97%rF gelagert wurden (nach 6 Wochen gleichbleibend).

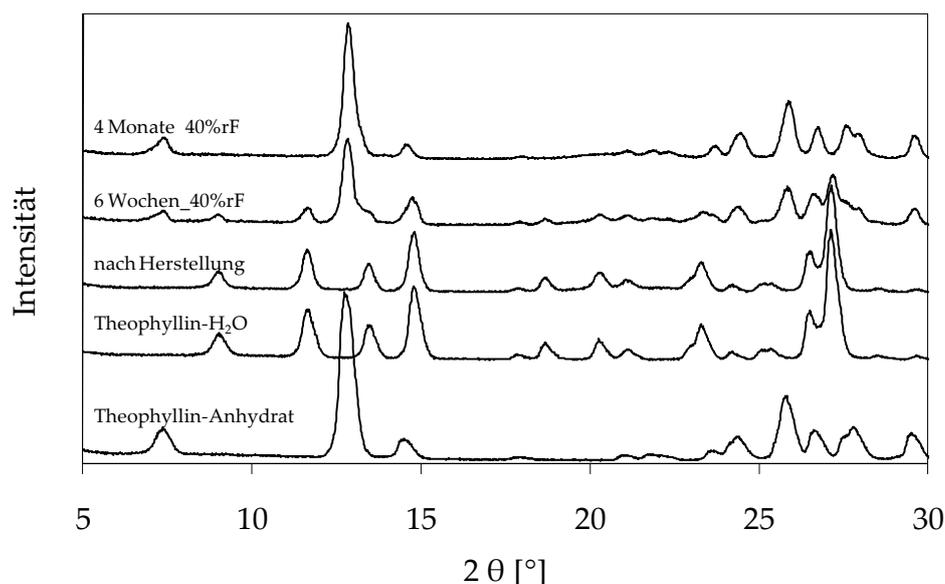
**Tabelle 15: Verhalten der Pellets im Freisetzungsgefäß nach Herstellung, nach Lagerung bei den verschiedenen Feuchten (für 10 Tage, 6 Wochen, 4 Monate) sowie nach Umlagerung (58\_vorher 97 bedeutet, dass die Pellets zunächst 4 Monate bei 97%rF gelagert wurden und anschließend bei 58%rF); zwischen den Ergebnissen, die nach den unterschiedlichen Lagerungszeiten von 10 Tagen, 6 Wochen und 4 Monaten ermittelt wurden, wurden nur differenziert, wenn sich die Ergebnisse unterschieden haben**

Lagerung [%] rF	C II_Theo50	C II_Theo80	C II_Theo90
<b>Herstellung</b>	Aufplatzen zu Beginn, zusammenhängende Partikel bleiben zurück	sofort komplett erfallen	sofort komplett zerfallen
<b>97</b>	Matrix bis zum Ende erhalten	Aufplatzen zu Beginn, zusammenhängende Partikel bleiben zurück	Aufplatzen zu Beginn, zusammenhängende Partikel bleiben nicht zurück
<b>80</b>	wie nach Herstellung	sofort zerfallen, zusammenhängende Partikel bleiben zurück	wie nach Herstellung
<b>58</b>	wie nach Herstellung	wie nach Herstellung	wie nach Herstellung
<b>40</b>	wie nach Herstellung; 4 Monate: leichtes Aufplatzen zu Beginn, zusammenhängende Partikel bleiben zurück	wie nach Herstellung; 6 Wochen: leichtes Aufplatzen zu Beginn, keine zusammenhängenden Partikel bleiben zurück; 4 Monate: kein Aufplatzen zu Beginn, zusammenhängende Partikel bleiben nicht zurück	wie nach Herstellung; 6 Wochen: kein Zerfall zu Beginn, zusammenhängende Partikel bleiben nicht zurück
<b>22</b>	leichtes Aufplatzen zu Beginn; 6 Wochen: kein Aufplatzen, Pulverreste bleiben zurück, kaum zusammenhängende Partikel	zu Beginn nicht zerfallen, werden im Verlaufe der Freisetzung kleiner, zusammenhängende Partikel bleiben nicht zurück	zu Beginn nicht zerfallen, werden im Verlaufe der Freisetzung kleiner, zusammenhängende Partikel bleiben nicht zurück
<b>0</b>	kein Zerfall zu Beginn, am Ende teilweise zerfallen; 6 Wochen: Pulverreste bleiben zurück, kaum zusammenhängende Partikel		
<b>60_vorher 97</b>	wie bei 97%rF	wie bei 97%rF	wie bei 97%rF

Bei den Formulierungen C II\_Theo80 und C II\_Theo90 waren die Auswirkungen ausgeprägter: Bei Lagerungsfeuchten von 40%rF hatten sich nach 6 Wochen Lagerung die MDTs um den Faktor 2,5 (C II\_Theo80) bzw. um den Faktor 5 (C II\_Theo90) erhöht. Außerdem war bei der Formulierung C II\_Theo80 nach 6-wöchiger Lagerung bei 97%rF ebenfalls eine erhöhte MDT festzustellen. Durch diese Veränderungen hatte sich die Einteilung der drei Gruppen verschoben: Die MDTs der Pellets, die nach Lagerung bei 40%rF resultierten, entsprachen den Ergebnissen der Pellets, die bei 0%rF bzw. 22%rF gelagert worden sind. Somit wurden die Pellets, die bei 40%rF gelagert wurden, der Gruppe 1 zugeordnet.

**Tabelle 16: Kristallstruktur des Theophyllins in den Pellets der entsprechenden Formulierung nach Lagerung von 0%rF bis 97%rF sowie nach Herstellung; +: hauptsächlich Theophyllin-Anhydrat (Form II), -: hauptsächlich Theophyllin-Monohydrat, -/+: Theophyllin-Monohydrat und Anhydrat (Form II) nebeneinander**

Lagerung		C II_Theo50	C II_Theo80	C II_Theo90
direkt nach Herstellung		-	-	-
40%rF	10 Tage	-	-	-
	6 Wochen	-	-/+	+
	4 Monate	-/+	+	+
22%rF	10 Tage	-/+	+	+
	6 Wochen	+	+	+
	4 Monate	+	+	+
0%rF	10 Tage	+	+	+
	6 Wochen	+	+	+
	4 Monate	+	+	+

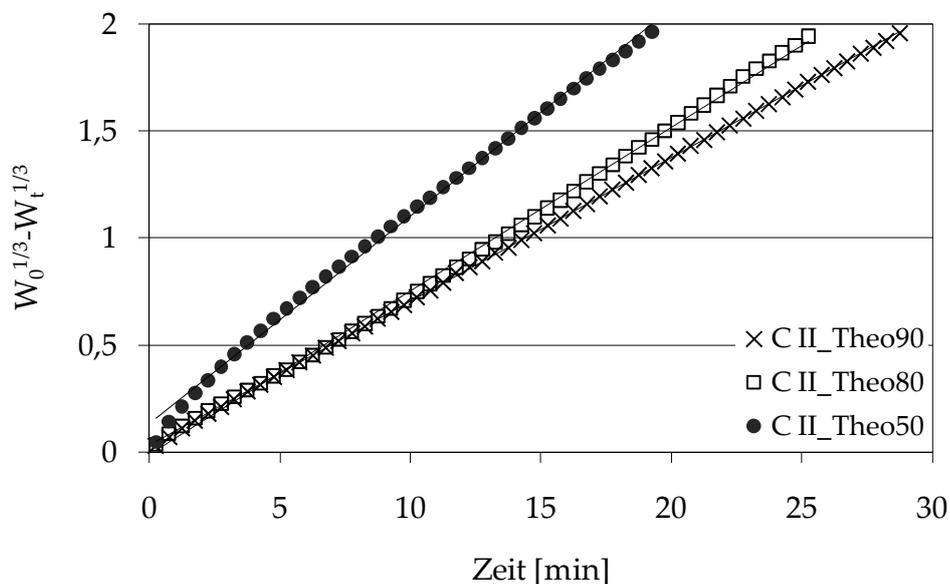


**Abbildung 66: Ausgewählte Röntgendiffraktogramme der Pellets C II\_Theo80 nach Herstellung, nach 4 Wochen und nach 6 Monaten Lagerung bei 40%rF sowie die Röntgendiffraktogramme von Theophyllin-Anhydrat (Form II) und Theophyllin-Monohydrat**

Die Unterschiede in der Wirkstofffreisetzung nach Lagerung bei verschiedenen relativen Feuchten waren auf den veränderten Zerfall der Pellets im Freisetzungsgefäß zurückzuführen; in Tabelle 15 ist das Zerfallsverhalten der Pellets im Freisetzungsgefäß näher beschrieben: Die Pellets, die bei 0%rF und 22%rF gelagert wurden, zerfielen nicht spontan im Wasser (für die Pellets der Formulierung C II\_Theo50 erst nach 6 Wochen Lagerung, bei den anderen Formulierungen bereits nach 10 Tagen). Dieser Effekt trat auch nach 6 Wochen bzw. 4 Monaten Lagerung bei 40%rF für die Formulierungen C II\_Theo80 bzw. 90 auf. Somit korrelierte bei den Pellets der Gruppe 1 der verhinderte

Zerfall mit der verlängerten MDT. Der fehlende Zerfall wiederum war auf die in-situ-Umwandlung des Theophyllin-Monohydrats in die Anhydrat-Form zurückzuführen. Um diese Behauptung zu bestätigen, wurde die Kristallmodifikation des Theophyllins im Pellet vor dem Beginn jeder Freisetzung mittels der Röntgendiffraktometrie bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 und Abbildung 66 qualitativ dargestellt. Beim direkten Vergleich von Tabelle 15 und Tabelle 16 ist der Zusammenhang zwischen Zerfall und pseudopolymorpher Umwandlung ersichtlich: Durch die Anhydratbildung des Theophyllins wurde der sofortige Zerfall der Pellets verhindert. Lag noch ein Großteil Monohydrat vor – wie bspw. nach 10 Tagen Lagerung bei 40%rF – zerfiel das Pellet weiterhin im Freisetzungsgefäß.

Obwohl die Pellets der Gruppe 1 keinen Zerfall im Freisetzungsgefäß zeigten, blieben am Ende der Freisetzung weder eine Matrix noch größere zusammenhängende Partikel zurück. Im Verlauf der Freisetzung wurden die Pellets stetig kleiner, bis sie am Ende ganz verschwunden waren: Sie erodierten. Im Prinzip verhielt sich jedes Pellet wie ein Kristall, der sich langsam löste. Bei der Überprüfung der Freisetzung mit dem Model nach Hixson-Crowell wurde eine hervorragende Korrelation gefunden, was die Beobachtung bestätigte (Abbildung 67, Tabelle 17). Für die Pellets, die bei höheren relativen Feuchten gelagert wurden, traf dieses Freisetzungsmodell erwartungsgemäß nicht zu (Tabelle 17).



**Abbildung 67:** Überprüfung der Freisetzungskinetik nach Hixson-Crowell nach 4 Monaten Lagerung bei 0%rF bis 80% Wirkstofffreisetzung

Beim Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  der Pellets nach 4 Monaten Lagerung bei 0%rF fielen Unterschiede zwischen den Formulierungen auf (Tabelle 17): Mit steigendem Wirkstoffanteil verlangsamte sich die Freisetzungsgeschwindigkeit. Dieser Effekt war auf die unterschiedlichen Größen der Pellets zurückzuführen, da die Pellets mit steigender Wirkstoffbeladung größer wurden (Kapitel 3.1.2). Die Pellets mit dem größten Durchmesser wiesen die kleinste spezifische Freisetzungsfläche auf. Da die Freisetzungsgeschwindigkeit

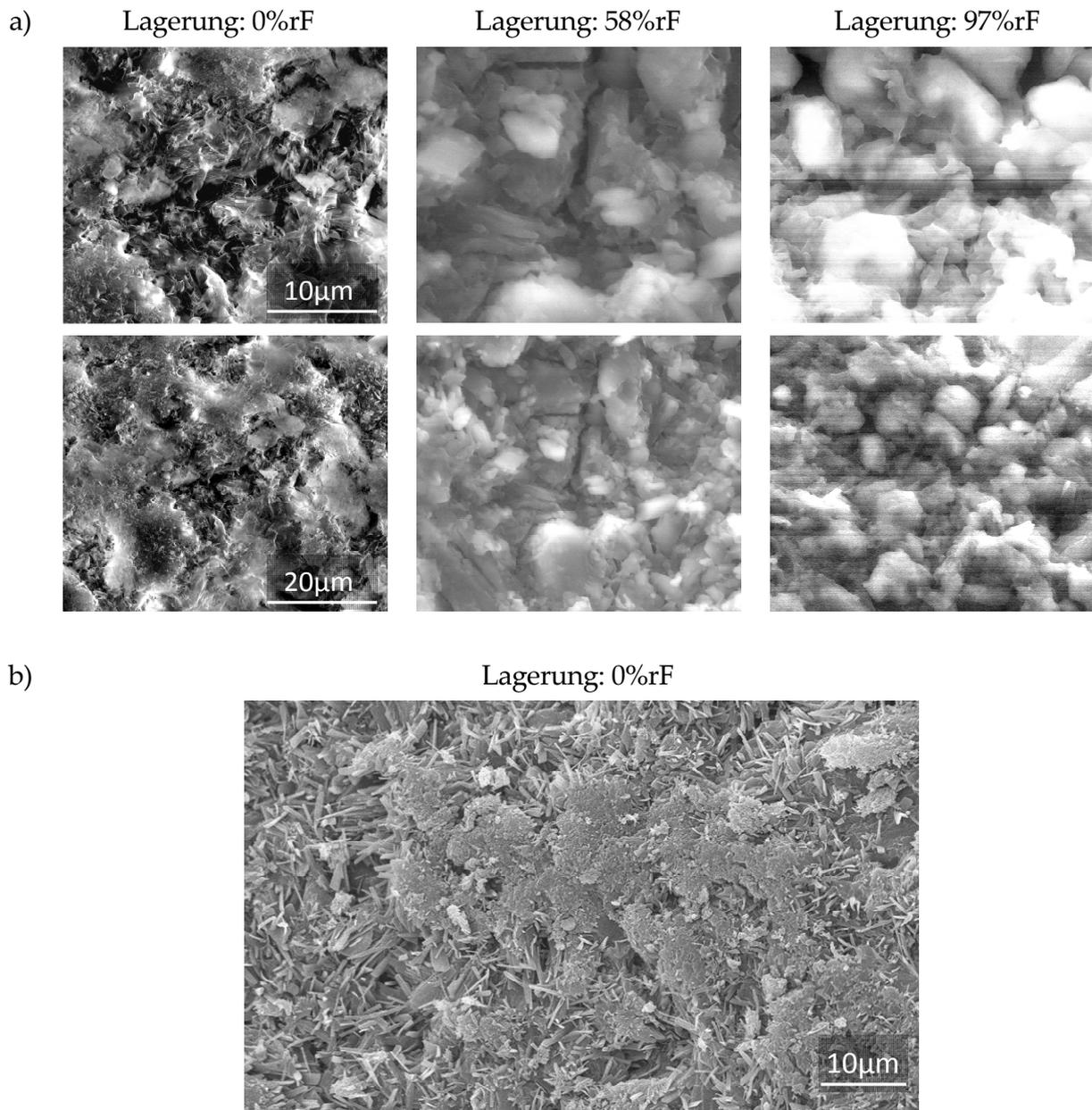
mit steigender Fläche zunimmt, korrelierten Pelletgröße und Freisetzungsgeschwindigkeit invers.

**Tabelle 17: Beurteilung der Freisetzungskinetik der Formulierungen C II\_Theo50, 80 bzw. 90 nach Hixson-Crowell nach 4 Monaten Lagerung bei 0%rF, 58%rF und 97%rF bis 80% Wirkstofffreisetzung**

Formulierung	0%rF		58%rF		97%rF	
	k [% <sup>1/3</sup> ·min <sup>-1</sup> ]	R <sup>2</sup>	k [% <sup>1/3</sup> ·min <sup>-1</sup> ]	R <sup>2</sup>	k [% <sup>1/3</sup> ·min <sup>-1</sup> ]	R <sup>2</sup>
C II_Theo50	0,097	0,9971	0,109	0,9902	0,021	0,9820
C II_Theo80	0,076	0,9988	0,275	0,9862	0,044	0,9897
C II_Theo90	0,067	0,9999	0,503	0,9883	0,165	0,9835

Die Ursachen für die unterschiedlich starken Auswirkungen auf die Wirkstofffreisetzung mit steigendem Theophyllin-Anteil waren wie folgt (vergleiche auch Kapitel 3.4.2.1): Die Auswirkungen eines fehlenden Pelletzerfalls auf die MDT waren umso größer, je schneller bzw. vollständiger die Pellets vorher zerfielen. Die Pellets C II\_Theo 90 hatten den größten Äquivalentdurchmesser, zeigten aber einen guten Zerfall in Wasser. Dadurch war die Freisetzung nach Herstellung schnell. Die Pellets der Formulierung C II\_Theo50 waren deutlich kleiner, wiesen aber nach der Herstellung einen schlechteren Zerfall als die Formulierung C II\_Theo90 auf. Dementsprechend waren die Auswirkungen eines fehlenden Zerfalls auf die Formulierungen C II\_Theo50 deutlich schwächer als auf die Formulierung C II\_Theo90.

Bisher wurden die Ergebnisse der Freisetzung nach Lagerung bei 0%rF, 22%rF und 40%rF als vergleichbar angesehen. Bei genauerer Betrachtung der Abbildung 65 fällt auf, dass die MDT mit sinkender Lagerungsfeuchte anstieg, obwohl die Umwandlung in das Theophyllin-Anhydrat vollständig erfolgt war. Die Bildung des Theophyllin-Anhydrats aus dem Monohydrat war und ist Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen, bei denen unter anderem gezeigt werden konnte, dass die Art bzw. der Verlauf der Dehydratation Auswirkungen auf das Produkt haben kann [Debnath & Suryanarayanan 2004, Ono et al. 2001]. Beispielsweise kann in Abhängigkeit von der Vorbehandlung die Geschwindigkeit der Umwandlung des Theophyllin-Anhydrats in das Monohydrat in Wasser unterschiedlich sein. Das ist ein wichtiger Unterschied, da Theophyllin-Monohydrat und Anhydrat verschiedene Lösungsgeschwindigkeiten in Wasser besitzen [Wadke & Reier 1972]. Da die Bedingungen der Dehydratation des Monohydrates in dem vorliegenden Fall unterschiedlich waren, konnten daraus Unterschiede im Verhalten der Pellets resultieren. Auf diese Unterschiede soll aber nicht näher eingegangen werden, da sie nicht Bestandteil dieser Untersuchungen waren.

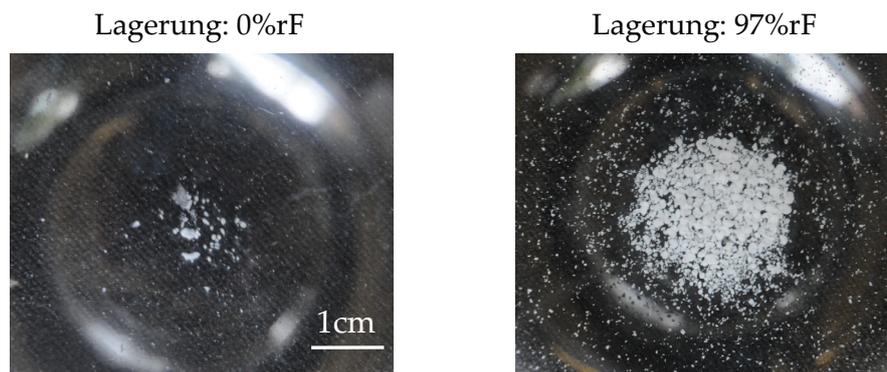


**Abbildung 68:** ESEM-Aufnahmen der Pellets C II\_Theo80 nach 4 Monaten Lagerung bei 0%rF, 58%rF und 97%rF (a) sowie eine REM-Aufnahme der Pellets C I\_Theo80 nach 2 Monaten Lagerung bei 0%rF (b)

Als Letztes blieb zu klären, wieso die in-situ-Bildung des Theophyllin-Anhydrats zur Verhinderung des Pelletzerfalls führte. Diesbezüglich wurden REM- und ESEM-Bilder exemplarisch von der Oberfläche der Pellets C II\_Theo80 nach 4 Monaten Lagerung bei 0%rF aufgenommen; als Vergleich wurden auch die Pellets, die bei 58%rF gelagert wurden, untersucht (Abbildung 68). Nach Lagerung bei 0%rF war die Ausbildung von Anhydratkristallen auf der gesamten Pelletoberfläche zu erkennen; die Pellets, die bei 58%rF gelagert wurden, wiesen diese Strukturen nicht auf. Es wirkte, als würden die Anhydratkristalle eine Art Netzwerk um das Pellet ausbilden. Es ist denkbar, dass dieses Netzwerk so rigide war, dass die Kraft, die im Pellet entwickelt wurden und normalerweise zum Zerfall führen, durch das Theophyllin-Gerüst abgefangen werden konnten. Weitere Möglichkeiten, die den Pelletzerfall verhinderten, sind denkbar: Durch die in-situ-Bildung des Anhydrats

entstand ein verändertes Porensystem, das die Wasseraufnahme, die zwingend zum Zerfall notwendig ist, verhinderte oder verlangsamte. Dadurch konnte nicht genug Druck im Pellet ausgeübt werden, um es aufzureißen. Eine dritte Möglichkeit war eine Wechselwirkung der MCC II mit dem in-situ gebildeten Theophyllin-Anhydrat, wodurch die Zerfalleigenschaften der MCC II minimiert wurden [Okada et al. 1987]. Die fehlende Matrix am Ende der Freisetzung der Formulierung C II\_Theo50 nach Lagerung bei 0%rF sprach für diese Erklärung.

Bei den Pellets der Gruppe 3, die bei einer Lagerungsfeuchte von 97%rF aufbewahrt wurden, war die MDT ebenfalls erhöht, was erneut auf den verhinderten bzw. minimierten Zerfall der Pellets zurückzuführen war (Tabelle 15). Nach Lagerung bei 97%rF zeigten die Pellets C II\_Theo50 die langsamste Freisetzung, gefolgt von den Pellets C II\_Theo80 und C II\_Theo90. Somit waren die Auswirkungen auf die MDT invers zu den Auswirkungen, die bei der Gruppe 1 ermittelt wurden, obwohl bei beiden Gruppen der verminderte Zerfall Ursache der verlängerten MDT war. Hierfür können verschiedene Gründe angeführt werden: Die Pellets der Formulierungen C II\_Theo80 und 90 platzten auch nach Lagerung bei 97%rF zu Beginn der Freisetzung leicht auf, bei der Formulierung C II\_Theo50 war dieser Effekt nicht zu beobachten. Stattdessen lag hier bis zum Ende eine Matrix vor, die zu einer Freisetzungsverlangsamung führte. Dadurch war die MDT der Pellets C II\_Theo50 zum einen deutlich höher als die der Pellets C II\_Theo80 bzw. 90 (Lagerung 97%rF) und zum anderen auch deutlich höher als die MDT der vergleichbaren Pellets (C II\_Theo50), die bei 0%rF gelagert wurden, da diese am Ende keine Matrix mehr aufwiesen. Bei den Pellets C II\_Theo80 und 90 lag nach beendeter Freisetzung keine Matrix vor, dafür aber größere zusammenhängende MCC II-Partikel. Solche Partikel waren nach der Freisetzung der Pellets aus Gruppe 1 (Lagerung: 0 bis 40%rF) nicht vorhanden (Abbildung 69).



**Abbildung 69:** Aufsicht auf ein Freisetzungsgefäß nach beendeter Freisetzung der Pellets der Formulierung C II\_Theo80 nach 10 Tagen Lagerung bei 0%rF bzw. 97%rF

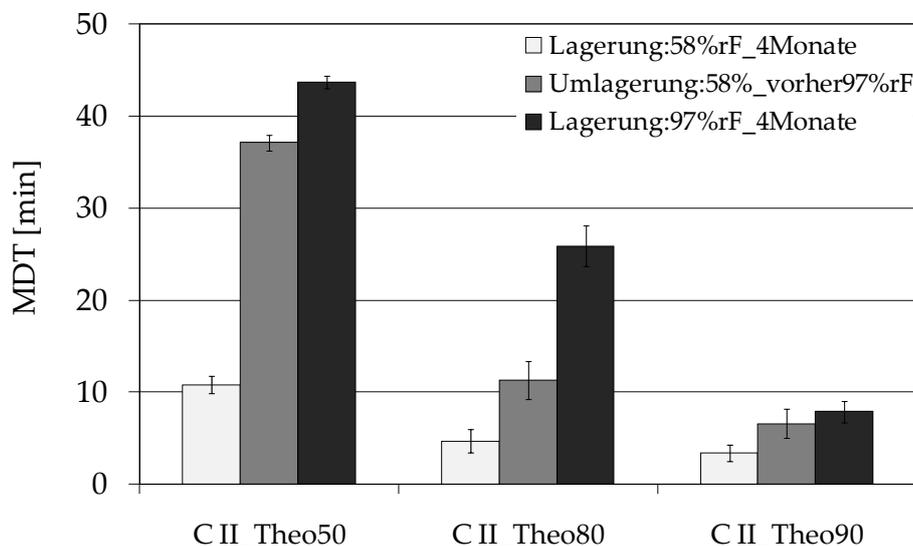
Es gab eine Korrelation zwischen dem Anstieg der MDT nach Lagerung bei 97%rF und MCC II-Anteil: Je höher der MCC II-Anteil desto langsamer war die Freisetzung. Da eine (pseudo)polymorphe Umwandlung des Theophyllins in diesem Fall als Ursache ausgeschlossen wurde (es existiert nur eine Monohydrat-Form), konnte bestätigt werden, dass eine Lagerung bei hohen relativen Feuchten zu einer Veränderung der MCC II führte,

wie es bereits bei den C II\_CA-Zubereitungen vermutet wurde (Kapitel 3.4). ESEM-Aufnahmen der C II\_Theo-Pellets (Abbildung 68) brachten keine neuen Erkenntnisse, die das Verhalten der MCC II nach Lagerung bei 97%rF näher erklären könnten. Die Oberflächen der Pellets nach Lagerung bei 58%rF bzw. 97%rF unterschieden sich kaum voneinander (Abbildung 68).

Bei den Pellets C II\_CA konnte nach Lagerung bei 97%rF keine Abhängigkeit der MDT vom verwendeten MCC II-Anteil festgestellt werden (Kapitel 3.4.2.1). Da die Formulierung C II\_CA90 bereits nach Herstellung einen langsameren Zerfall bzw. eine langsamere Freisetzung als die Formulierung C II\_CA80 zeigte (Kapitel 3.1.2), war eine Abhängigkeit vom verwendeten MCC II-Anteil nach einer Lagerung bei hoher Feuchte nicht unbedingt zu erwarten.

### 3.5.2.2. Umlagerung

Nach Umlagerung der Pellets von 97%rF auf 58%rF konnten die ursprünglichen Zerfalleigenschaften der Pellets nicht wieder hergestellt werden. Zwar waren die MDTs nach Umlagerung für alle Formulierungen verkürzt, ein deutlicher Unterschied zu den MDTs der Pellets, die immer bei 58%rF gelagert worden waren, blieb aber bestehen (Tabelle 15, Abbildung 70). Somit waren die Lagerungseffekte nur teilreversibel. Dementsprechend konnten die unter 3.4 gefundenen Ergebnisse bestätigt werden.



**Abbildung 70:** Mittlere Auflösungszeit der Pellets der Formulierungen C II\_Theo50, C II\_Theo80 und C II\_Theo90 nach Umlagerung von 97%rF auf 58%rF; als Vergleich sind die MDTs der Pellets, die 4 Monate bei 58%rF und 97%rF gelagert wurden, aufgeführt (n = 3, MW ± s)

Eine Umlagerung auf 0%rF wurde nicht durchgeführt, da hierdurch eine pseudopolymorphe Umwandlung des Theophyllin-Monohydrates in das Anhydrat erfolgt wäre. Dementsprechend wäre dadurch nicht die Reversibilität der Lagerung bei hohen relativen Feuchten untersucht worden.

### 3.5.3. Tabletten

#### 3.5.3.1. Einfluss der Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten

Die Auswirkungen einer Lagerung bei verschiedenen relativen Feuchten auf das Zerfallsverhalten der Tabletten C II\_TMo\_Pulver, C II\_TMo\_Granulat und C II\_TAn\_Pulver sind in Abbildung 71 gut zu erkennen:

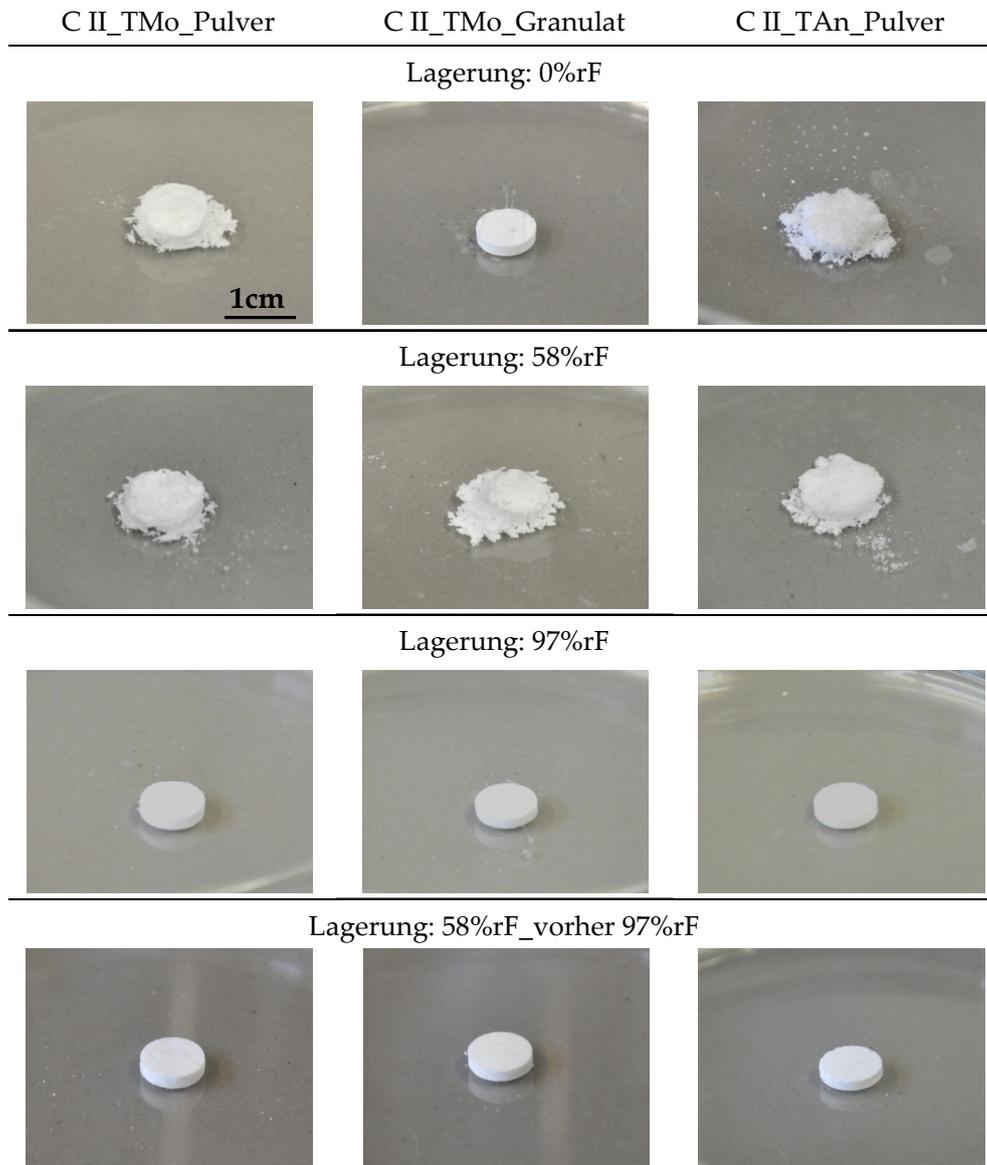
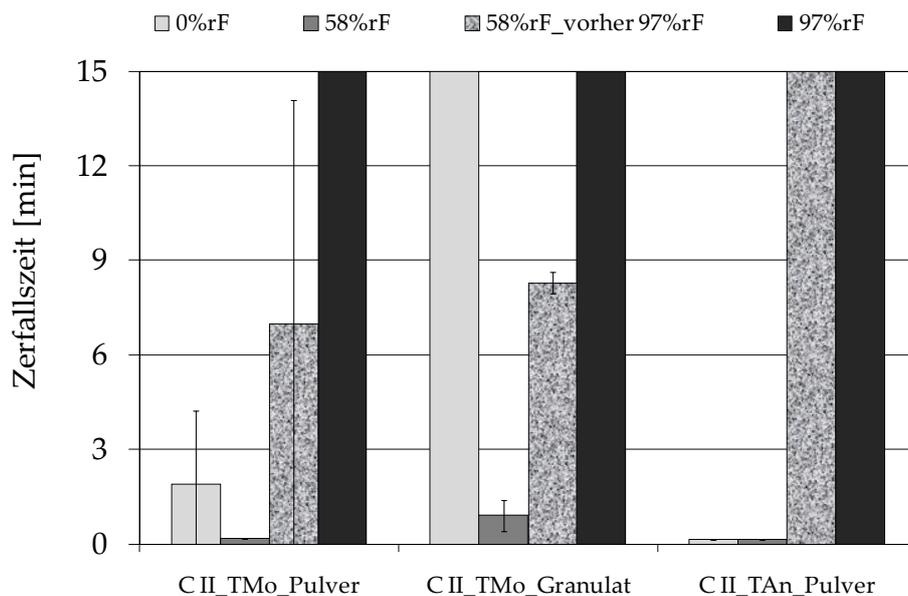


Abbildung 71: Bilder der Tabletten der Formulierungen C II\_TMo\_Pulver, C II\_TMo\_Granulat und C II\_TAn\_Pulver nach Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten in Wasser nach 10-20 s (Petrischalentest, Kapitel 6.2.5.5)

Alle Tabletten zerfielen nach Lagerung bei 58%rF in Wasser (Petrischalentest, Kapitel 6.2.5.5). Nach 4 Wochen Lagerung bei 97%rF war der Zerfall bei allen drei Formulierungen verlangsamt. Bei dieser Feuchte hatte sich das Theophyllin-Anhydrid der Formulierung C II\_TAn vollständig in das Monohydrat umgewandelt (Daten nicht gezeigt). Nach Lagerung bei 0%rF war das Zerfallsverhalten der drei Formulierungen unterschiedlich: Im

Gegensatz zu den Tabletten C II\_TMo\_Granulat zerfielen die Tabletten der Formulierung C II\_TAn\_Pulver und C II\_TMo\_Pulver auch nach der Lagerung bei 0%rF (in allen Tabletten lag Theophyllin-Anhydratform (Form II) vor; Daten nicht gezeigt). Um diese Ergebnisse zu überprüfen und zu quantifizieren wurde der Zerfallstest nach Ph. Eur. durchgeführt sowie die MDTs der Tabletten bestimmt.

Die Ergebnisse des Zerfallstests stimmten mit den Beobachtungen überein (Abbildung 72): Nach Lagerung bei 97%rF bestand keine der drei Formulierungen den Zerfallstest. Dabei waren die Tabletten C II\_TAn\_Pulver nach 15 min vollständig erhalten, bei den Tabletten C II\_TMo\_Pulver bzw. Granulat brachen ein paar Bruchstücke während der Zerfallstests ab, so dass die Tabletten teilweise zerfallen waren. Die Formulierungen, die bei 58%rF gelagert wurden, zeigten einen sehr schnellen Zerfall, hierbei waren die Tabletten C II\_TMo\_Granulat den äquivalenten Tabletten aus Pulver unterlegen. Nach Lagerung bei 0%rF zeigten die Tabletten C II\_TAn\_Pulver keinen veränderten Zerfall im Vergleich zu den Tabletten, die bei 58%rF gelagert wurden. Auch die Tabletten C II\_TMo\_Pulver zerfielen schnell nach Lagerung bei 0%rF, aber langsamer als nach Lagerung bei 58%rF. Die Tabletten C II\_TMo\_Granulat zerfielen nach Lagerung bei 0%rF hingegen nicht mehr, sie blieben über 15 min vollständig erhalten.



**Abbildung 72:** Ergebnisse des Zerfallstests nach Ph. Eur. der Tabletten C II\_TMo\_Pulver, C II\_TMo\_Granulat und C II\_TAn\_Pulver nach unterschiedlichen Lagerungsbedingungen (n = 3, MW ± s)

Die Auswirkungen auf die Wirkstofffreisetzung sind in Abbildung 73 dargestellt: Die Ergebnisse korrelierten gut mit den Zerfallsergebnissen. Entsprechend der kurzen Zerfallszeit waren die MDTs der Tabletten nach Lagerung bei 58%rF niedrig (< 8 min). Durch den verminderten Zerfall der Tabletten nach Lagerung bei 97%rF war eine Erhöhung der MDTs festzustellen; sie hatten sich um das 8 bis 10fache erhöht. Die Auswirkungen durch eine Lagerung bei 97%rF waren bei den drei untersuchten Formulierungen vergleichbar. Nach Lagerung bei 0%rF wiesen die Tabletten C II\_TMo\_Granulat eine starke

Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung auf; die MDT war im Vergleich zur MDT der Tabletten nach Lagerung bei 58%rF von 5,8 min auf 317 min angestiegen. Die MDTs der anderen beiden Formulierungen (C II\_TMo\_Pulver, C II\_TAn\_Pulver) waren nahezu unverändert. Somit bestätigte sich, dass die pseudopolymorphe Umwandlung des Theophyllin-Monohydrates ins Anhydrat nur geringen, bis keinen Einfluss auf den Zerfall bzw. die Wirkstofffreisetzung der Tabletten C II\_TMo\_Pulver hatte und dass diesbezüglich ein deutlicher Unterschied zu den Tabletten C II\_TMo\_Granulat bestand.

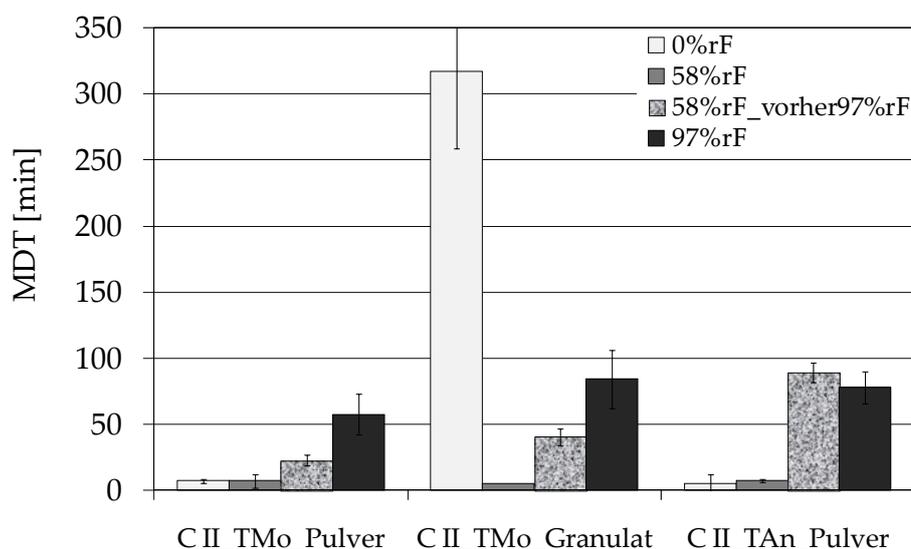


Abbildung 73: MDTs der Tabletten C II\_TMo\_Pulver, C II\_TMo\_Granulat und C II\_TAn\_Pulver nach unterschiedlicher Lagerung (n ≥ 3, MW ± s)

Die Ergebnisse des Zerfallstest und der Wirkstofffreisetzung entsprachen größtenteils den Erwartungen: MCC II ist ein gutes Zerfallshilfsmittel, das auch nach Granulation hervorragende Zerfalleigenschaften aufweist. Wie in Kapitel 3.4 gezeigt, hat die Lagerung bei hohen relativen Feuchten negative Auswirkungen auf das Zerfalls- und Freisetzungsverhalten der Tabletten auf MCC II-Basis; hiervon sind sowohl die Tabletten aus Granulat als auch aus Pulver betroffen. Um ein besseres Verständnis über die Veränderung der Tabletten durch hohe Luftfeuchte zu bekommen, wurden erneut ESEM-Aufnahmen angefertigt. Als Vergleich wurden auch die Tabletten, die bei 58%rF gelagert wurden, untersucht (Abbildung 74 - Abbildung 76): Bei den Tabletten C II\_TMo\_Pulver und C II\_TAn\_Pulver lagen die MCC II-Partikel nach einer Lagerung bei 97%rF separiert vor, wie es bereits bei den Tabletten C II\_Pulver gesehen werden konnte (Abbildung 54). Die Tabletten, die bei 58%rF gelagert wurden, wiesen diese Separierung nicht auf. Bei den Tabletten aus Granulat, C II\_TMo\_Granulat, fand keine Separierung der MCC II-Partikeln nach Lagerung bei 97%rF statt, dafür war eine leichte Rissbildung an den Kanten der Granulatpartikel zu erkennen. Daraus resultierte ein deutlicher Unterschied in der Volumenzunahme. Die Tabletten C II\_TMo\_Pulver haben ihr Volumen um etwa 25 mm<sup>3</sup> vergrößert, die Tabletten C II\_TMo\_Granulat nur um etwa 9 mm<sup>3</sup> (im Vergleich zu Lagerung bei 58%rF). Die Ergebnisse aus dem vorherigen Kapitel 3.4.3.1 konnten somit bestätigt werden.

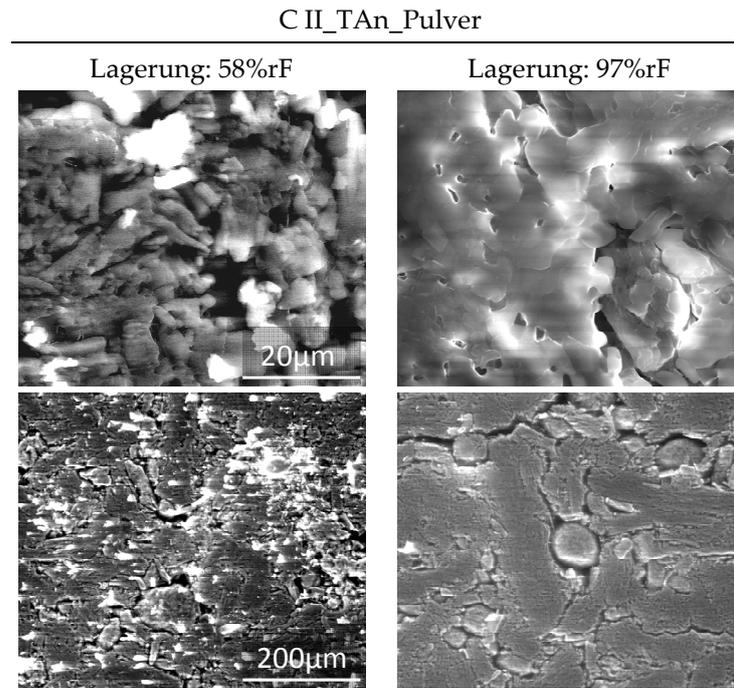


Abbildung 74: ESEM-Aufnahme der Tabletten C II\_TAn\_Pulver nach Lagerung bei 58%rF bzw. 97%rF

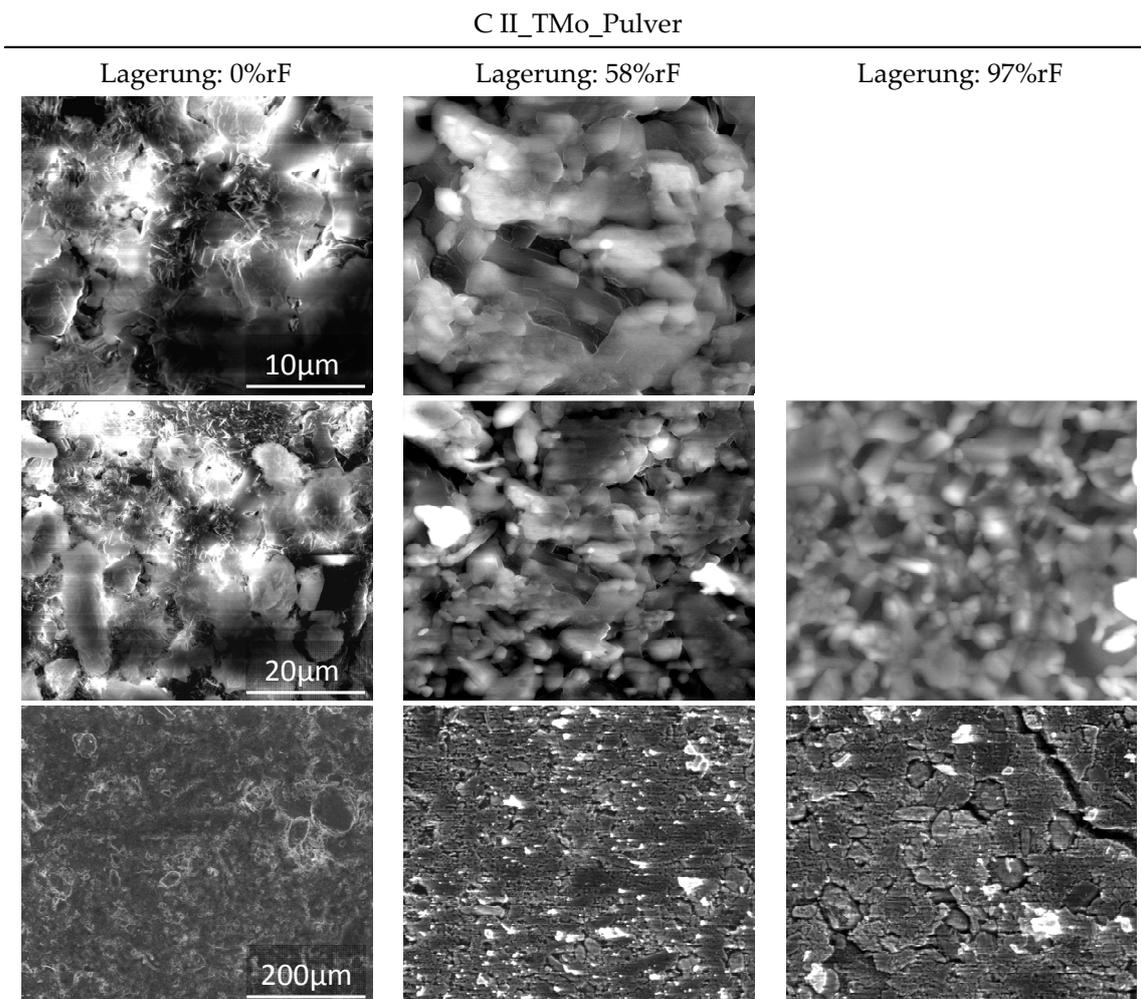
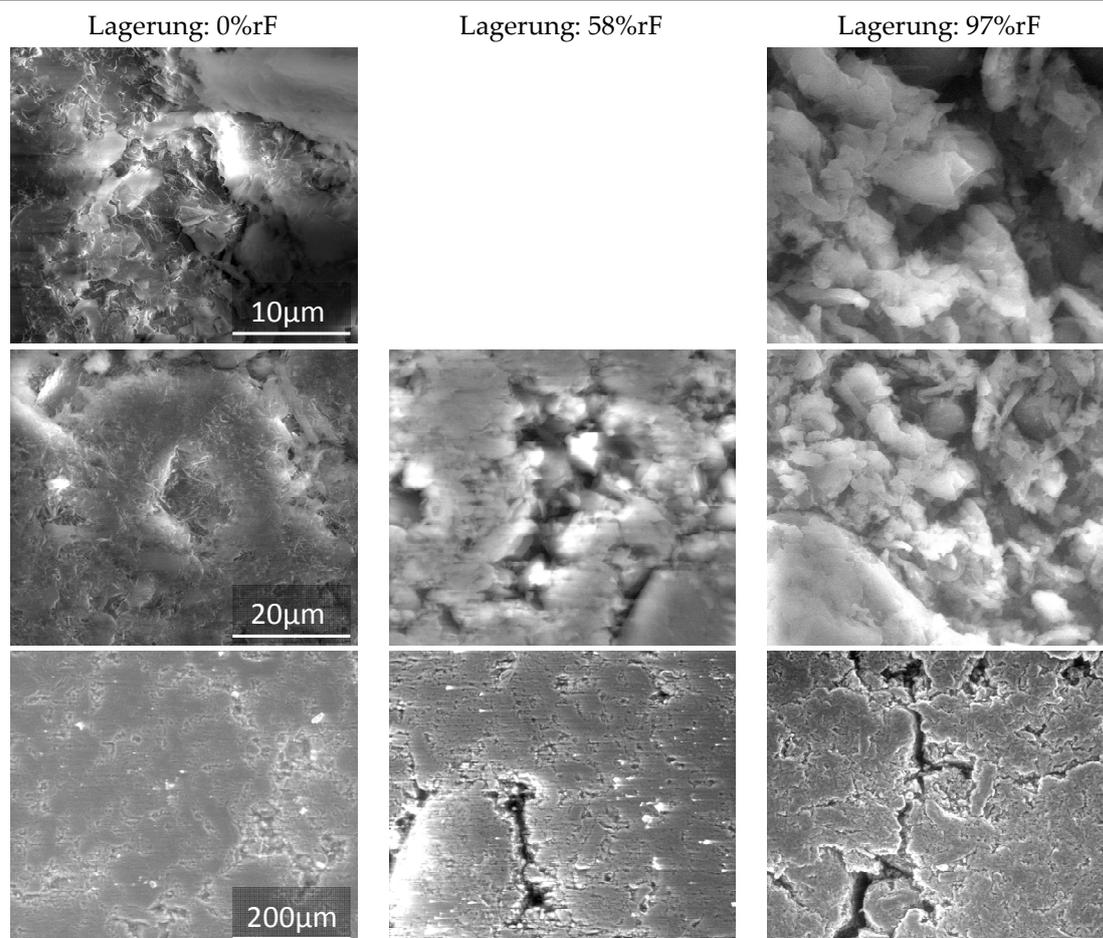


Abbildung 75: ESEM-Aufnahmen der Tabletten C II\_TMo\_Pulver nach Lagerung bei 0%rF, 58%rF bzw. 97%rF

## C II\_TMo\_Granulat



**Abbildung 76:** ESEM-Aufnahmen der Tablette C II\_TMo\_Granulat nach Lagerung bei 0%rF, 58%rF bzw. 97%rF

Die Zerfalls- und Freisetzungsergebnisse der Tabletten, die bei 0%rF gelagert wurden, entsprachen hingegen nicht in allen Punkten den Erwartungen: Der Zerfall der Tabletten C II\_TAn\_Pulver war zu erwarten, da keine polymorphe Umwandlung des Wirkstoffs erfolgte und somit keine Zerfallsbehinderung zu erwarten war. Der große Unterschied im Zerfallsverhalten bzw. zwischen den MDTs der Tabletten C II\_TMo\_Pulver und C II\_TMo\_Granulat war hingegen überraschend: Obwohl in den Tabletten beider Formulierungen eine Umwandlung des Theophyllin-Monohydrates in das Anhydrat (Form II) stattgefunden hatte und auch für beide Tabletten Anhydrat-Kristalle auf der Oberfläche vorlagen (Abbildung 75, Abbildung 76), die wie bei den Pellets ein Netzwerk ausbildeten, war der Zerfall unterschiedlich.

Um etwas über die Wirkstoffverteilung und somit etwas über die Vollständigkeit des Kristallnetzwerkes zu erfahren, wurden NIR-CI-Aufnahmen der Tabletten erstellt (Lagerung: 58%rF und 0%rF). Bei den Tabletten C II\_CA\_Pulver und C II\_CA\_Granulat hatte sich bereits gezeigt, dass die Wirkstoffverteilung bei den Tabletten, die aus Granulat hergestellt wurden, gleichmäßiger war. Dieses Ergebnis konnte für die Tabletten mit Theophyllin als Wirkstoff bestätigt werden (Abbildung 77): Die Tabletten C II\_TMo\_Gra-

nulat wiesen sowohl nach Lagerung bei 58%rF als auch bei 0%rF eine gleichmäßigere Wirkstoffverteilung als die Tabletten C II\_TMo\_Pulver auf. Dadurch war vermutlich das Theophyllin-Netzwerk bei den Tabletten C II\_TMo\_Granulat gleichmäßiger über die Tablette verteilt und daher vollkommener und rigider. Aufgrund der verkleinerten MCC II-Partikel in den Tabletten aus Granulat konnten die Kristalle in alle Richtungen gleichermaßen Bindungen eingehen und wurden nicht durch die vergleichsweise großen MCC II-Partikel blockiert.

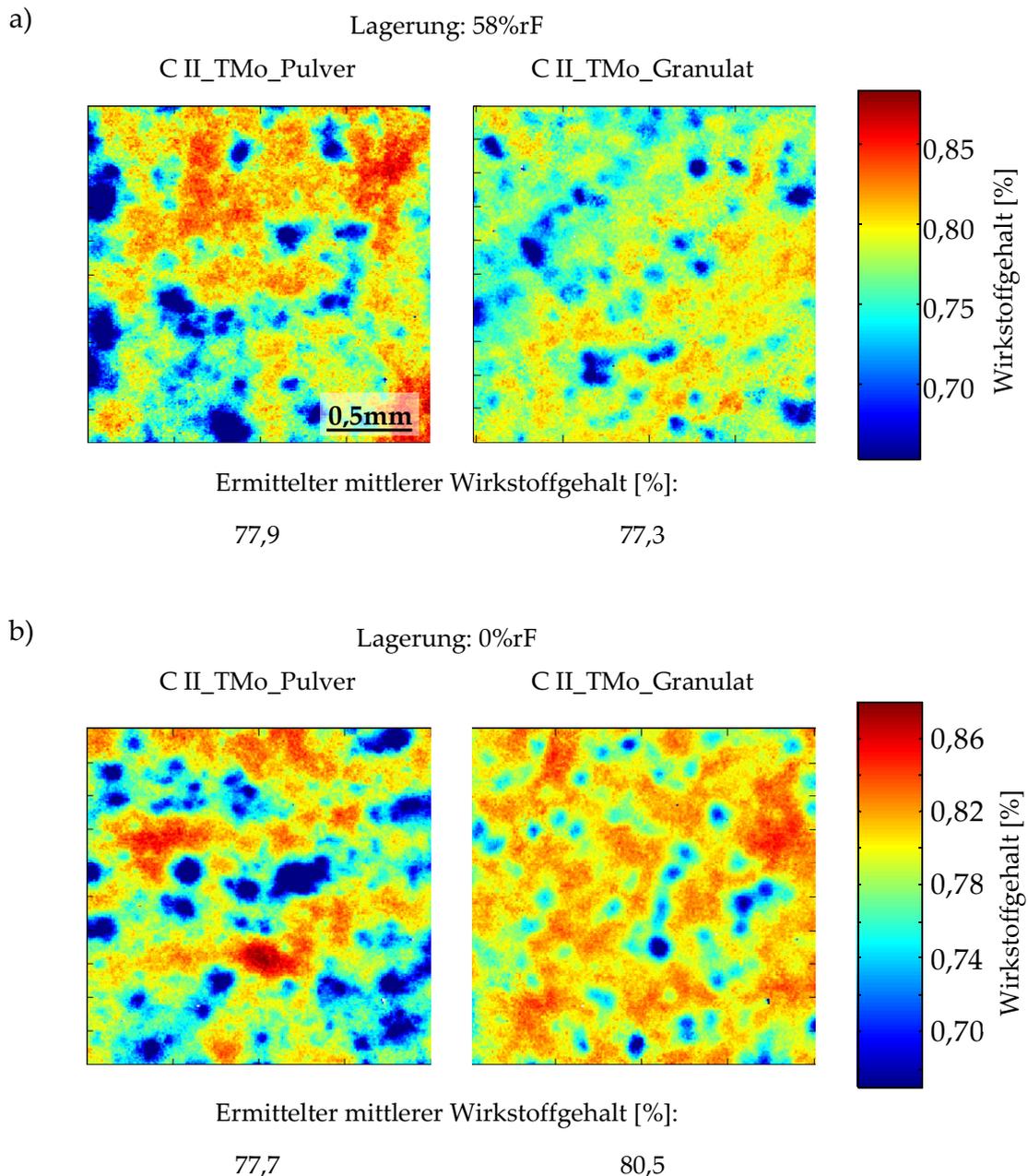


Abbildung 77: Bildgebende Darstellung der Nahinfrarot-spektroskopischen Untersuchung (NIR-Cl) der Verteilung von Theophyllin in Tabletten, die aus Pulver (C II\_Theo\_Pulver) oder Granulat (C II\_Theo\_Granulat) hergestellt wurden, nach Lagerung bei 0 bzw. 58%rF

Die Ergebnisse der Untersuchung der Druckfestigkeit bestätigten diese Behauptung (Abbildung 78): Die Tabletten C II\_TMo\_Pulver (Lagerung: 58%rF) und die Tabletten

TMo\_100 (nach Herstellung) hatten eine vergleichbare Druckfestigkeit bei gleicher relativer Dichte. Dementsprechend wurde die Druckfestigkeit der Tabletten C II\_TMo\_Pulver durch das Theophyllin bestimmt. Dies wurde dadurch bestätigt, dass in vorherigen Untersuchungen MCC II-basierte Tabletten gleicher relativer Dichte mit Chloramphenicol als Wirkstoff niedrigere Druckfestigkeiten aufwiesen (Kapitel 3.3 und 3.4). Nach Lagerung bei 0%rF erhöhte sich die Druckfestigkeit der Tabletten C II\_TMo\_Pulver und TMo\_100, in beiden Tabletten lag Theophyllin-Anhydrat (Form II) vor. Dabei war die Erhöhung der Druckfestigkeit der Tabletten TMo\_100 stärker als bei den Tabletten C II\_TMo\_Pulver (170% Anstieg zu 60% Anstieg). Demzufolge war die Ausbildung des Anhydrats durch die MCC II behindert, es wurden weniger Bindungen zwischen den Theophyllin-Kristallen ausgebildet als es bei den Tabletten TMo\_100 der Fall war. Dadurch stieg die Druckfestigkeit bei den Tabletten C II\_TMo\_Pulver weniger an als bei den Tabletten TMo\_100.

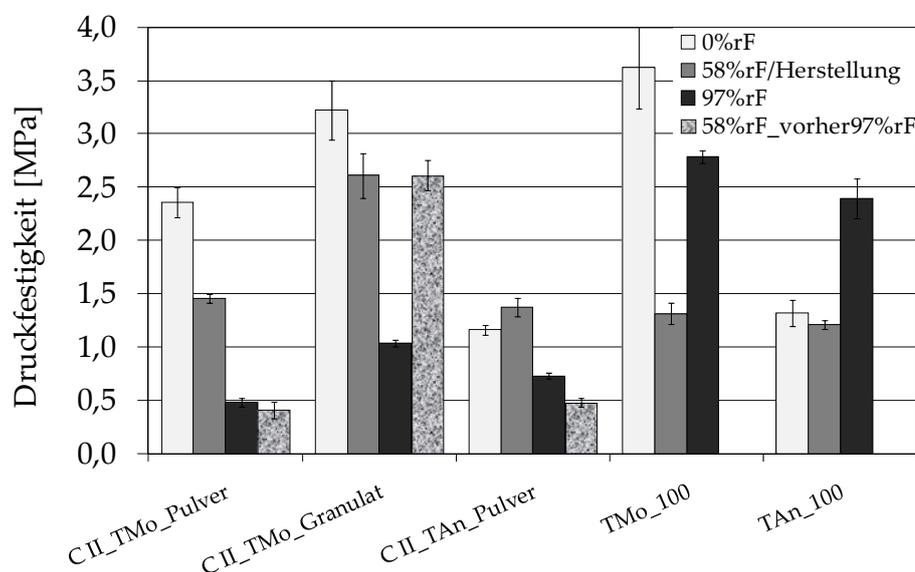


Abbildung 78: Druckfestigkeiten der Tabletten mit Theophyllin als Wirkstoff nach Lagerung bei 0%rF, 58%rF und 97%rF sowie nach Umlagerung von 97%rF auf 58%rF; die Druckfestigkeiten der Tabletten TMo\_100 und TAn\_100 wurden direkt nach Herstellung bestimmt sowie nach Lagerung bei 0%rF und 97%rF (n = 3, MW ± s)

Anders verhielten sich die Tabletten C II\_TMo\_Granulat: Die Druckfestigkeit nach Lagerung bei 58%rF wurde durch die MCC II bestimmt. Die Erhöhung der Druckfestigkeit durch eine Lagerung bei 0%rF (komplette Umwandlung in das Anhydrat (Form II)) war hingegen auf die pseudopolymorphe Veränderung des Theophyllins zurückzuführen, denn die Druckfestigkeit entsprach nahezu der Druckfestigkeit der Tabletten TMo\_100, die bei 0%rF gelagert wurden (bei gleicher relativer Dichte). Somit lag ein weiteres Indiz vor, dass das Netzwerk in der Tablette C II\_TMo\_Granulat rigider und gleichmäßiger war als bei den vergleichbaren Tabletten aus Pulver.

Ein weiterer Faktor, der den unterschiedlichen Zerfall der Tabletten C II\_TMo\_Pulver bzw. Granulat nach Lagerung bei 0%rF erklären könnte, ist der

unterschiedliche Zerfallsmechanismus der beiden Tabletten (Abbildung 72). Dadurch könnte die Kraft, die beim Zerfall der Tabletten entsteht bzw. durch die der Zerfall erfolgt, unterschiedlich hoch sein. Es ist denkbar, dass die Tabletten C II\_TMo\_Pulver auch zerfallen würden, wenn das Netzwerk der Kristalle rigider wäre, da die Kraftentwicklung anders verläuft als bei der Tablette aus Granulat. Zur Bestätigung müssen weitere Untersuchungen erfolgen.

Der Unterschied im Zerfalls- bzw. Freisetzungsverhalten zwischen den Tabletten C II\_TMo\_Pulver und C II\_TMo\_Granulat nach Lagerung war vermutlich geringer als anhand der Ergebnisse zu vermuten war: Der sofortige Zerfall der Tabletten C II\_TMo\_Granulat wurde durch die pseudopolymorphe Umwandlung des Theophyllins verhindert. Durch Wasserkontakt wird sich das Theophyllin-Anhydrat in das Monohydrat umgewandelt haben. Da der sofortige Zerfall der Tablette verhindert wurde, wird das in-situ-gebildete Theophyllin-Monohydrat ein neues Netzwerk um die Tablette ausgebildet haben [Debnath & Suryanarayanan 2004, Aaltonen et al. 2006], wodurch der Zerfall weiter verhindert wurde. Somit waren die starken Veränderungen des Zerfalls bzw. der MDT wahrscheinlich nicht nur auf die eigentlichen Veränderungen, die bei der Lagerung aufgetreten sind, zurückzuführen. Diese Erkenntnis ist auf die Pelletformulierungen übertragbar.

Aus Abbildung 78 können noch weitere Erkenntnisse gewonnen werden: Wenn die Druckfestigkeit bei den Tabletten C II\_TMo\_Pulver allein durch das Theophyllin bestimmt wird, dürfte eine Lagerung bei 97%rF die Druckfestigkeit nicht beeinflussen, da das Theophyllin sich nicht verändert. Trotzdem war eine deutliche Verminderung der Druckfestigkeit zu erkennen. Diese Änderung konnte durch die Volumenvergrößerung der Tabletten erklärt werden: Die MCC II-Partikel haben Wasser aufgenommen und wurden größer, wodurch es zu einer Verringerung der Festigkeit kam (Volumenzunahme ist an verringerter relativer Dichte zu erkennen (Tabelle 14)). Die Abnahme der Druckfestigkeit der Tabletten C II\_TAn\_Pulver durch eine Lagerung bei 97%rF fällt geringer aus, obwohl die Volumenvergrößerung vergleichbar war. Dieser Unterschied war wiederum auf die pseudopolymorphe Umwandlung des Theophyllin-Anhydrats in das Monohydrat zurückzuführen.

Als Letztes soll die Veränderung der Druckfestigkeit der Tabletten TMo\_100 bei Lagerungsfeuchten von 97%rF diskutiert werden: Die deutliche Erhöhung der Druckfestigkeit war zunächst nicht zu erwarten, da keine (pseudo)polymorphe Umwandlung stattfinden konnte. Allerdings könnten durch die Tablettierung Fehlstellen im Kristallgitter erzeugt worden sein. Durch eine Lagerung bei hoher relativer Feuchte ist eine Stabilisierung des Theophyllin-Monohydrates denkbar. Dadurch wurde die relative Dichte erhöht (von 0,84 auf 0,86), es kam also zu einer Volumenkontraktion. Da bei den MCC II-enthaltenden Tabletten oder auch Pellets eine Volumenzunahme durch die MCC II auftrat, war eine derartige Stabilisierung des Monohydrat-Netzwerkes nicht zu erwarten.

### 3.5.3.2. Umlagerung

Nach Umlagerung der Tabletten von 97%rF auf 58%rF war das Volumen größer als bei den vergleichbaren Tabletten, die ausschließlich bei 58%rF gelagert wurden (Tabelle 14). Außerdem war der Zerfall immer noch verlangsamt und es fand kein Zerfall in Pulverpartikel, sondern eher in größere Agglomerate statt (Abbildung 72). Die Formulierung C II\_TAn\_Pulver zeigte nach Umlagerung keinerlei Zerfallstendenz.

Die Freisetzungsergebnisse korrelierten mit den Zerfallsergebnissen (Abbildung 73): Da die Tabletten auch im Freisetzungsgefäß zu Beginn keinen vollständigen Zerfall zeigten, war die Wirkstofffreisetzung im Vergleich zu den Tabletten, die bei 58%rF gelagert wurden, immer noch verlangsamt (Abbildung 79).

Die Auswirkungen auf die Druckfestigkeit waren für die Tabletten der Formulierungen unterschiedlich, was den Ergebnissen aus vorherigen Untersuchungen entsprach (Kapitel 3.4): Nur für die Tabletten C II\_TMo\_Granulat konnte die ursprüngliche Druckfestigkeit nach Umlagerung wieder erzielt werden. Bei den Formulierungen C II\_TMo\_Pulver und C II\_TAn\_Pulver wurde die Druckfestigkeit vermutlich durch das Theophyllin bestimmt, weshalb keine Änderung der Druckfestigkeit nach Umlagerung erfolgte.

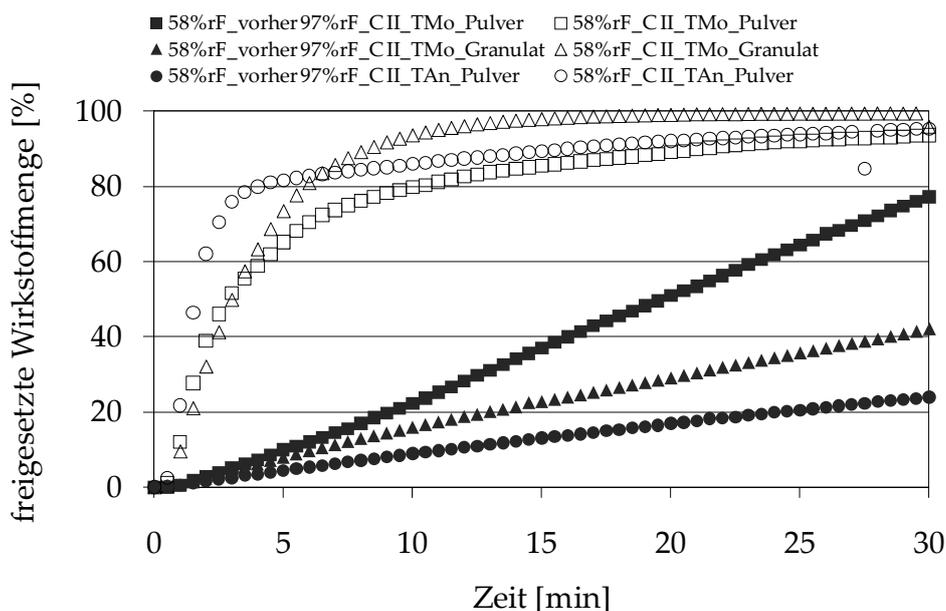


Abbildung 79: Wirkstofffreisetzung der Tabletten mit Theophyllin als Wirkstoff nach Lagerung bei 58%rF sowie nach Umlagerung von 97%rF auf 58%rF ( $n \geq 3$ ,  $MW \pm s$ )

Insgesamt konnten erneut irreversible bzw. teilreversible Veränderungen von MCC II-basierten Tabletten durch die gewählten Lagerungsbedingungen festgestellt werden. Die Formulierung C II\_TAn\_Pulver musste hierbei als Sonderfall angesehen werden: Die Tabletten haben eine zweifache Veränderung durch die Lagerung bei hohen relativen Feuchten erfahren. Zum einen hat die MCC II Wasser aufgenommen und zum anderen fand eine pseudopolymorphe Umwandlung des Theophyllin-Anhydrats in das Monohydrat statt.

### 3.5.4. Zusammenfassung

Zerfalls- und Wirkstofffreisetzungseigenschaften von MCC II-basierten Pellets und Tabletten mit Theophyllin-Monohydrat als Wirkstoff veränderten sich durch eine Lagerung bei  $\leq 40\%rF$  sowie  $\geq 97\%rF$  irreversibel. Eine Lagerung bei niedrigen relativen Feuchten führte zur Bildung des Theophyllin-Anhydrats, was den Zerfall verminderte bzw. verhinderte. Eine Lagerung bei hohen relativen Feuchten führte zu irreversiblen Veränderungen der MCC II, wodurch ebenfalls der Zerfall der Arzneiform vermindert wurde. Feste Arzneiformen mit Theophyllin-Monohydrat als Wirkstoff und MCC II als Zerfallshilfsmittel müssen bei relativen Feuchten zwischen  $55\%rF$  und  $80\%rF$  gelagert werden, um keine negativen Auswirkungen auf den Zerfall bzw. die Freisetzung zu haben. Umgekehrt sollte auch die in-situ-Umwandlung des Theophyllin-Monohydrats in das Anhydrat verhindert werden, da auch hier Auswirkungen auf das Zerfalls- und Freisetzungsverhalten zu erwarten sind.

## 4. Zusammenfassung

Mikrokristalline Cellulose I ist ein weit verbreiteter pharmazeutischer Hilfsstoff bei der Pelletierung mittels Feuchtextrusion/Sphäronisation sowie bei der Tablettierung. Sein Polymorph MCC II, das in den kristallinen Bereichen eine andere Struktur aufweist, ist erst seit kurzem kommerziell erhältlich. Bisherige Untersuchungen an Tabletten zeigten sein überlegenes Zerfallsverhalten gegenüber MCC I-basierten Produkten.

Mit MCC II als Pelletierhilfsstoff war es im Rahmen dieser Arbeit erstmals möglich, *schnell zerfallende* Pellets auf Cellulose-Basis mittels Feuchtextrusion/Sphäronisation herzustellen, wobei Wasser als Granulierflüssigkeit eingesetzt wurde und kein Zusatz von Binde- oder Zerfallhilfsmitteln nötig war.

Die Herstellung der Pellets aus MCC II waren mit verschiedenen Wirk- und Hilfsstoffen mit einer Beladung von 80% (m/m) möglich. Alle Formulierungen zerfielen innerhalb von 5 min in Wasser. Des Weiteren konnten geringere Wirkstoffbeladungen von 50% bis 70% (m/m) realisiert werden sowie die Herstellung von Pellets aus 100% MCC II. Auch Arzneistoffbeladungen von 90% waren möglich, resultierten aber in einer erschwerten Prozessführung.

Mit zunehmendem MCC II-Anteil wurden die Pellets größer, verringerten ihre Porosität und benötigten mehr Wasser für die Herstellung. Zudem stieg die Zerfallszeit an und der Zerfall wurde unvollständiger. Teilweise stellten die Formulierungen mit 90%igem Wirkstoffanteil Ausnahmen von dieser Regel dar, da sie eine längere Zerfallszeit als die Formulierungen mit 80% Wirkstoffbeladung aufwiesen. Neben den Zerfallseigenschaften, unterschieden sich MCC II-basierte Pellets auch in vielen anderen Aspekten von MCC I-basierten Pellets: Der akzeptable Feuchtebereich war für die MCC II-basierten Pellets geringer, dafür brauchten sie weniger Wasser bei der Herstellung. Außerdem waren die MCC I-basierten Pellets bezüglich ihrer Pelletform und Druckfestigkeit überlegen. Pellets aus MCC II hatten einen größeren Äquivalentdurchmesser sowie eine größere Porosität. Aufgrund ihres Zerfalls wiesen die MCC II-basierten Pellets keine Matrixfreisetzung auf, sie setzten ihren Wirkstoff im Vergleich zu den MCC I-basierten Pellets schnell frei.

Ein weiterer Unterschied konnte bei den Sphäronisationsmechanismen der beiden Pelletierhilfsstoffe ermittelt werden: Der Sphäronisationsmechanismus der MCC II-basierten Formulierungen unterschied sich von den bekannten Mechanismen. Bei bisherigen Modellen stand die plastische Verformung der Extrudatbruchstücke im Vordergrund. Bei den Pellets aus MCC II fand auch plastische Verformung bei der Sphäronisation statt, doch waren Pelletabrieb und anschließende Auflagerung des Pulvers sowie ein interpartikulärer Masseaustausch zwischen den Pellets ausschlaggebend für die Ausrundung der Pellets. Durch diesen Mechanismus kam es während der Sphäronisation zu einer Zunahme der Pelletmasse sowie zu einer engeren Pelletgrößenverteilung. Im

Gegensatz dazu war bei den MCC I-basierten Pellets keine Massezunahme bei der Sphäronisation festzustellen. Für MCC II-basierte Pellets konnte eine optimale Sphäronisationszeit von 8 min ermittelt werden. Pelletgröße und Pelletform konnten über Sphäronisationszeit und Sphäronisationsgeschwindigkeit beeinflusst werden. Der Einfluss der Sphäroniserbeladung auf die Pelletqualität war hingegen zu vernachlässigen.

In einem weiteren Teil der Arbeit wurden die Zerfallseigenschaften MCC II-basierter Zubereitungen näher untersucht. Bei den MCC II-basierten Pellets gingen die Zerfalleigenschaften nach Lagerung bei hohen relativen Feuchten ((80%rF)-97%rF) irreversibel verloren, wodurch die Wirkstofffreisetzung verlangsamt war. Somit konnte nur bei einer Lagerung unterhalb von 80%rF gewährleistet werden, dass keine Änderungen des Zerfallsverhaltens auftrat. Wurde Theophyllin-Monohydrat in MCC II-basierten Pellets als Wirkstoff verwendet, musste die Lagerung zwischen 55%rF bis 80%rF (20°C) erfolgen. Nur in diesem Feuchtebereich blieben die Zerfalls- und Freisetzungseigenschaften der Pellets unverändert. Bei relativen Feuchten unterhalb von 55%rF bildete sich Theophyllin-Anhydrat, welches ein Netzwerk um das Pellet ausbildete und dadurch den Pelletzerfall verhinderte.

Zu den Pellets konnte ein Vergleichssystem aus Tabletten etabliert werden: Tabletten aus extrudiertem MCC II-Granulat verhielten sich ähnlich zu den MCC II-basierten Pellets. Ihr Zerfallsverhalten wurde durch die Lagerung bei hoher Feuchte ebenfalls irreversibel verändert, zudem war die Zerfallszeit mit erhöhtem MCC II-Anteil verlängert. Tabletten aus MCC II-Pulver verhielten sich anders: Die Änderungen durch die hohen Lagerungsfeuchten waren reversibel und mit steigendem MCC II-Anteil in den Tabletten kam es zu einem beschleunigten Zerfall. Durch die Granulierung wurde außerdem die Druckfestigkeit der Tabletten stark erhöht sowie der Zerfall verlangsamt und die Wirkstoffverteilung verbessert. Außerdem unterschieden sich die Zerfallsmechanismen der Tabletten: Der Zerfall der Tabletten aus MCC II-Granulat wurde durch Quellung hervorgerufen, bei den Tabletten aus MCC II-Pulver schien hingegen ein Dochteffekt für den Zerfall verantwortlich zu sein. Als ein Grund für die Unterschiede zwischen den Tabletten aus MCC II-Pulver zu den Pellets bzw. Tabletten aus Granulat wurde eine Oberflächenvergrößerung bzw. Partikelverkleinerung der MCC II durch die Extrusion angesehen. Hierdurch konnten vermehrt Interaktionen zwischen den MCC II-Molekülen erfolgen, so wie es im Kristallit-Gel-Modell von Kleinebudde beschrieben ist. Insgesamt war es möglich, viele Eigenschaften der Tabletten aus Granulat bzw. der Pellets auf Grundlage dieses Modells zu erklären.

MCC II ist ein neuer Pelletierhilfsstoff, der durch seine zerfallsfördernde Eigenschaft eine hervorragende Ergänzung zu dem Standardpelletierhilfsstoff MCC I darstellt.

Es konnte ein allgemeiner Beitrag sowohl zum Verständnis des Zerfallsverhalten von MCC II-basierten Arzneiformen als auch für die Untersuchung von Zerfallseigenschaften gegeben werden. Zudem konnte der Rundungsmechanismus MCC II-basierter Pellets aufgeklärt werden.

## 5. Summary

Microcrystalline cellulose I (MCC I) is a widely used pharmaceutical excipient for pelletisation using the wet-extrusion/spheronisation process as well as for compaction/tabletting. Its polymorph MCC II, characterized by a different crystalline structure, has only been available on the market for a short time. Previous investigations of tablets have shown its superior disintegration properties compared to MCC I-based tablets.

Based on MCC II as pelletisation aid it was possible for the first time to manufacture disintegrating cellulose-based pellets via extrusion/spheronisation without the incorporation of a binder or a disintegrant.

The production of MCC II-based pellets was successful using different APIs and fillers with a load of 80%. All formulations disintegrated within 5 min in water. Furthermore, drug loads from 50% to 70% could be realized as well as pellets made from pure MCC II (100%). Drug loads of 90% were also possible, but the process was more challenging.

With increasing MCC II-content the pellets became bigger in size, decreased their porosity and needed more water for production. Moreover the disintegration time increased and the disintegration itself was incomplete. Formulations with 90% drug load were in some cases an exception of this rule as they had a longer disintegration time than the formulations containing 80% API. In addition to the disintegration behavior, MCC II- and MCC I-based pellets showed more differences: The acceptable water range for production resulting in spherical pellets was smaller for MCC II-based pellets, therefore they showed less water content during production. Furthermore MCC I-based pellets were superior regarding their shape and tensile strength. Pellets based on MCC II were bigger and had a higher porosity. Because of the disintegration in water MCC II-pellets showed no matrix-drug release and their dissolution was faster compared to MCC I-based pellets.

Another difference lies in the spheronisation mechanism of these two pelletisation aids: The spheronisation mechanism of MCC II-based pellets differed from known mechanisms. In previously described mechanisms the plastic deformation of the extrudate pieces was the main reason for the formation of pellets. MCC II-based pellets also showed plastic deformation during spheronisation, but layering, attrition as well as interparticular mass transfer played a major role during the spheronisation process. Caused by this mechanism the pellet weight increased during spheronisation and the size distribution narrowed. The weight of the MCC I-based pellets did not increase during spheronisation. An optimized spheronisation time of 8 min was determined for the MCC II-based pellets. Pellet size and shape could be influenced by the spheronisation time and speed. The spheroniser load had no significant influence on the pellet quality.

Further the disintegration properties of MCC II-based pellets were studied more closely. The disintegrating properties were affected irreversibly after storage at high humidities

((80%rh-97%rh) resulting in a slow drug release. Consequently, the pellets have to be stored below 80%rh to secure a fast disintegration. Using theophylline-monohydrate as API in MCC II-based pellets a storage humidity of 55%rh to 80%rh (20°C) is recommended. Only in this humidity range no adverse effects on its disintegration can be guaranteed. Lower humidity led to a conversion of the monohydrate to the anhydrous form. These newly grown crystals formed a kind of network around the pellet and inhibited the disintegration of the pellets.

As comparison tablets made of MCC II were investigated: Tablets made from MCC II-based granules behaved similar to MCC II-based pellets. Their disintegration properties changed also irreversibly after storage at high humidity, furthermore their disintegration time increased with respect to the used MCC II content. Tablets based on MCC II-powder behaved differently: Their changes after storage at high humidity were reversible and higher MCC II contents led to a decreased disintegration time. Caused by the granulation step the tensile strength of the tablets increased considerably, the disintegration time increased and the distribution of the API was improved. Moreover, the mechanisms of disintegration differed for the different tablets: The tablets made of MCC II-granules disintegrated due to swelling, for the tablets made of MCC II-powder wicking was supposed to be the dominating disintegrating mechanism.

One reason for the differences between the tablets made of MCC II-powder and tablets made of granules and pellets, respectively, could be the increased surface area or particle size reduction of the MCC II-powder caused by extrusion. Hereby more interactions between the MCC II-molecules could be realized, as it is supposed for the crystallite-gel-model from Kleinebudde. All in all, many different properties of the tablets made by granules and pellets, respectively could be explained by this model.

MCC II is a new pelletisation aid, due to its disintegrating properties it is an excellent addition to the standard pelletisation aid MCC I. Furthermore it was possible to improve the understanding of the disintegration mechanism of MCC II-based solid dosage forms. Additionally a new spheronisation mechanism of MCC II-based pellets could be introduced.

## 6. Experimenteller Teil

### 6.1. Materialien

Tabelle 18: Pelletierhilfsstoffe

	Mikrokristalline Cellulose I (MCC I)	Mikrokristalline Celulose II (MCC II)
Handelsname	Avicel®PH 102	MCC_Sanaq®burst
Charge	7615C	120_38/39/42/43/44/45/48/49 120_34/35/42/43/46/47
Bezugsquelle	FMC Inc. Philadelphia, USA	Pharmatrans Sanaq Ltd. Basel, Schweiz

Tabelle 19: Arzneistoffe (\*Quelle: Ph. Eur. Kommentar 2010)

	Chloramphenicol	Theophyllin-Monohydrat	Theophyllin-Anhydrat	Hydrochlorothiazid
Löslichkeit in H <sub>2</sub> O bei RT [g/l] *	2,5	7,4	6,7	0,6
Freisetzungsmedium	0,01 N HCl	dem. Wasser	dem. Wasser	---
$\lambda_{\max}/\lambda_{\min}$ (Medium) [nm]	278	272/242	272/242	---
UV-Kalibrierung	$y=29,4x+0,003$ $R^2=1$	$y=12,2x+0,002$ $R^2=0,9998$ $y=51,4x+0,004$ $R^2=0,9997$		---
Bezugsquelle	Northeast General Pharm. Factory Tiexi, China/ ANUH Pharma LTD, Tarapur, India	BASF Ludwigshafen, Deutschland	BASF Ludwigshafen, Deutschland	Unichem Laboratories LTD Mumbai, Indien

Tabelle 20: Füllstoff (\*Quelle: El-Sabawi et al. 2006)

$\alpha$ -Lactosemonohydrat	
Handelsname	Granulac 200
Löslichkeit in H <sub>2</sub> O bei 25°C [g/l]*	210
Bezugsquelle	Meggle, Wasserburg, Deutschland

Tabelle 21: Sonstige Substanzen

Substanz	Einsatzgebiet	Bezugsquelle
Ammoniumchlorid	Hygrostatenkammer	J.T.Baker, Deventer, Niederlande
Kaliumacetat	Hygrostatenkammer	Grüssing GmbH, Filsum, Deutschland
Kaliumsulfat	Hygrostatenkammer	Grüssing GmbH, Filsum, Deutschland
Natriumbromid	Hygrostatenkammer	Grüssing GmbH, Filsum, Deutschland
Natriumiodid	Hygrostatenkammer	Grüssing GmbH, Filsum, Deutschland
Salzsäurelösung 1N	FreisetzungsmEDIUM	Merck, Darmstadt, Deutschland

## 6.2. Methoden

### 6.2.1. Herstellungsmethoden

#### 6.2.1.1. Pellets

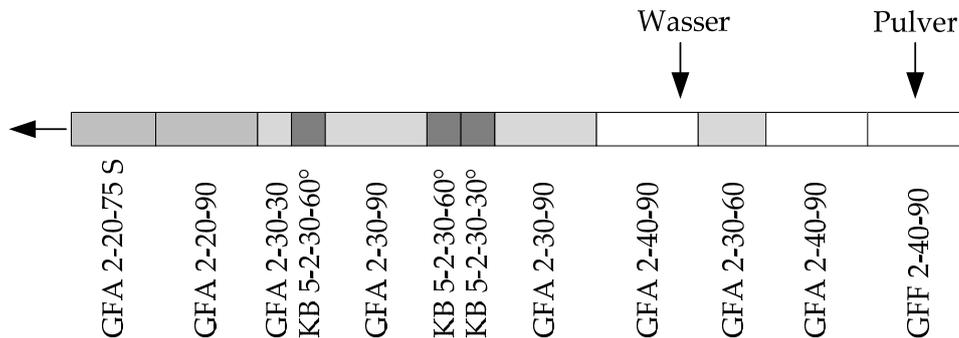
##### Mischen

Für die Extrusion wurden die Pulvermischungen nach Abwiegen der einzelnen Substanzen in einem Labormischer (LM 20, Bohle, Ennigerloh, Deutschland) für 15 min bei 40 UpM hergestellt.

##### Extrusion

Die Pulvermischungen wurden in einen gravimetrischen Pulverdosiierer (KT20, K-Tron, Soder, Lenzhard, Schweiz) des Extruders überführt. Die Extrusion erfolgte mit einem gleichläufigen Zweischneckenextruder (Mikro 27GL-28D, Leistritz, Nürnberg, Deutschland), der mit stumpfen Schnecken und einem Rondenwerkzeug ausgestattet war. Extrudiert wurde bei einer konstanten Schneckendrehzahl von 200 UpM, einer Zylindertemperatur von 20°C und einer Pulverdosierrate von 33 g/min. Die Schneckenkonfiguration war für alle Versuche dieselbe und ist in Abbildung 80 dargestellt. Die verwendete Düsenplatte besaß 23 zylindrische Bohrungen von 1 mm Durchmesser und 2,5 mm Länge. Als Granulierflüssigkeit wurde für alle Versuche demineralisiertes Wasser verwendet. Die Dosierung erfolgte über ein Flüssigkeitsdosiersystem, das mit einer Membranpumpe (Cerex EP-31, Bran und Luebbe, Norderstedt, Deutschland) und einem Durchflussmesser (Corimass MFC-081/K, Krohne, Duisburg, Deutschland) ausgestattet war. Die Flüssigkeitsdosieraten wurden den Formulierungen individuell angepasst, siehe hierzu Kapitel 3.1.1.2. Die Dosierraten von Flüssigkeit und Pulver wurden mittels eines Computers über die Prozesszeit aufgezeichnet.

Die feuchten Extrudate wurden am Ende des Extruders gesammelt bis etwa eine Masse von 300 g erreicht war, diese wurde direkt in den Sphäroniser überführt.



**Abbildung 80:** Schematische Darstellung der Schneckenkonfiguration mit Knetelementen (KB) von 30° und 60° sowie verschiedenen Förderelementen (GFF und GFA), die sich in ihrer Länge (30 bis 90 mm) und Ganglänge (20 bis 40 mm) unterscheiden. Der Pulver- und Wassereintritt sowie die Fließrichtung sind markiert.

### Sphäronisation

Die Sphäronisation erfolgte in einem Schlüter Sphäroniser (RM 300, Schlüter, Neustadt/Rübenberge, Deutschland), der mit einer Friktionsscheibe ( $\varnothing$  30 cm) mit Pyramidenstümpfen ausgestattet war. Sofern nichts anderes angegeben ist, betrug die Sphäronisationsdauer 5 min bei 750 UpM, 20°C Manteltemperatur und 0,25 bar Druckluft. Die Druckluft wurde durch einen Spalt, der sich zwischen rotierender Scheibe und Mantel befindet, von unten in den Sphäroniser eingebracht. Nach beendeter Sphäronisation wurden die Pellets direkt in das Wirbelschichtgerät zur Trocknung überführt.

### Trocknung

Die Trocknung der Pellets erfolgte in einer Wirbelschicht (GPCG 1.1, Glatt, Binzen, Deutschland) bei 70°C und 80 m<sup>3</sup>/h Volumenstrom bis zu einer Produkttemperatur von 50 ± 5°C. Anschließend wurden von jeder Pelletcharge der Feinanteil (< 0,63 mm) sowie Grobanteil (> 2 mm) abgesiebt (Vibrio AS 200 Control, Retsch, Haan, Deutschland), die Fraktion von 0,63 mm bis 2 mm wurde als Ausbeute bezeichnet. Anschließend erfolgte die Teilung der Ausbeute mit Hilfe eines Probenteilers (Retschmühle PT, Retsch, Haan, Deutschland), um so eine repräsentative Probe der Charge für weitere Untersuchungen zu erhalten.

#### 6.2.1.2. Tabletten

Die Pulvermischungen für die Direkttablettierung wurden für 10 min in einem Turbulamischer (T2C, W.A.Bachofen, Basel, Schweiz) bei 40 UpM hergestellt.

Die Granulate wurden mittels Feuchtextrusion hergestellt. Die Herstellung der Pulvermischung und die Extrusion erfolgten analog zu der Pelletherstellung, wobei keine Düsenplatte verwendet wurde. Die Einstellung der Flüssigdosierung richtete sich nach der Feuchte, die für die Pellets gleicher Zusammensetzung verwendet wurde. Das feuchte Granulat wurde am Ende des Extruders gesammelt und anschließend in der Wirbelschicht

(Kapitel 6.2.1.1) getrocknet. Nach der Trocknung erfolgte eine Zwangssiebung (Feuchtgranulierer, Erweka AR 400, Sieb: 1 mm) und anschließend die Abtrennung von Grob- und Feinanteil ( $> 1$  mm bzw.  $< 250$   $\mu\text{m}$ ).

Die Tablettierung des Granulates und der Pulvermischungen erfolgte mit einer hydraulischen Tablettenpresse (FlexiTab, Röntgen, Solingen, Deutschland), bei der die gewünschte Presskraft vorgegeben wurde. Es wurden Kräfte von 3 kN bis 10 kN verwendet. Über die Variation der Presskraft konnte die gewünschte Höhe der Tablette eingestellt werden. Der Durchmesser der biplanen Tabletten betrug 8 mm und die Masse bei Herstellung  $180 \pm 4$  mg. ( $n = 10$ ; bei Theophyllin-haltigen Tabletten:  $n = 6$ ). Es wurde kein Schmiermittel verwendet.

Teilweise wurden die Tabletten auf eine bestimmte relative Dichte ( $\rho_r$ ) gepresst, die wie folgt definiert ist (Gl. 5):

$$\rho_r = \frac{\rho_T}{\rho_{He}} = \frac{m}{\rho_{He} \cdot h \cdot r^2 \cdot \pi} \quad \text{Gl. 5}$$

mit  $\rho_T$  als scheinbare Tablettendichte, die über die Tablettenmasse ( $m$ ), die Tablettenhöhe ( $h$ ) und den Tablettenradius ( $r$ ) bestimmt werden kann.  $\rho_{HE}$  ist die wahre Dichte der Pulvermischung.

Daraus folgt für die Porosität ( $\varepsilon_T$ ) der Tabletten (Gl. 6):

$$\varepsilon_T = (1 - \rho_r) \cdot 100\% \quad \text{Gl. 6}$$

Höhe und Durchmesser der Tabletten wurden mit einer Mikrometerschraube (MDC-25SB, Mitutoyo Corporation, Kawasaki, Kanagawa, Japan) bestimmt.

Nach Herstellung erfolgte eine Lagerung der Tabletten bei unterschiedlichen relativen Feuchten (Kapitel 6.2.2).

### 6.2.2. Lagerungsversuche

Die Lagerung der Pellets und Tabletten erfolgte in Hygrostatenkammern. Die Einstellung der relativen Feuchte erfolgte mit gesättigten Salzlösungen bzw. mit Orangegel (Tabelle 22). Teilweise wurden die Pellets und Tabletten nach Lagerung bei einer bestimmten relativen Feuchte noch bei einer anderen relativen Feuchte gelagert, was im Folgenden als „Umlagerung“ bezeichnet wird.

Die Pellets mit Chloramphenicol als Wirkstoff (C II\_CA) wurden mindestens 6 Wochen bei relativen Feuchten von 0%rF bis 97%rF gelagert, bevor sie untersucht bzw. umgelagert wurden. Pellets, die bei 97%rF gelagert worden waren, wurden auf 0%rF umgelagert und nach frühestens 2 Wochen erneut untersucht.

Die Pellets mit Lactose (C II\_Lac) wurden mindestens 2 Wochen vor ihrer Untersuchung bei relativen Feuchten von 0%rF bis 97%rF gelagert.

Die Pellets mit Theophyllin als Wirkstoff (C II\_Theo) wurden nach 10 Tagen, 6 Wochen sowie 4 Monaten Lagerung bei relativen Feuchten von 0%rF bis 97%rF untersucht. Nach 4 Monaten Lagerung bei 97%rF erfolgte die Umlagerung auf 58%rF. Nach 4 Wochen wurden die umgelagerten Pellets untersucht.

Die Tabletten wurden mindestens 4 Wochen in den Hygrostatenkammern gelagert, bevor sie analysiert bzw. umgelagert wurden. Die Umlagerung erfolgte für mindestens 2 Wochen. Die Tabletten aus 100% Theophyllin (TMo\_100; TAn\_100) wurden für mindestens 4 Wochen bei 0%rF bzw. 97%rF gelagert, bevor sie charakterisiert wurden.

**Tabelle 22: Relative Luftfeuchten in den Hygrostatenkammern, im Folgenden wurde für den Hygrostaten mit Orangegel die relative Luftfeuchtigkeit mit 0%rF angegeben.**

Verwendetes Salz/ Material	Relative Luftfeuchtigkeit [%] bei 20°C
Orangegel	< 5
Kaliumacetat	22
Natriumiodid	40
Natriumbromid	58
Amoniumchlorid	80
Kaliumsulfat	97

### 6.2.3. Sphäronisations-Zeit-Versuche (SZV)

Bei den Sphäronisations-Zeit-Versuchen (SZV) wurde der Sphäronisationsprozess über 15 min für MCC II-basierte Pellets bzw. über 10 min für MCC I-basierte Pellets verfolgt. Zu bestimmten Zeitpunkten (Tabelle 23) wurde die Sphäronisation gestoppt, der Sphäroniser geleert, die Pellets getrocknet und anschließend analysiert. Nach Reinigung des Sphäronisers wurde die nächste Charge entsprechend dem nächsten Zeitintervall prozessiert. Insgesamt bestand jeder SZV aus 13 (für MCC II) bzw. 16 (für MCC I) einzelnen Chargen. Der Extruder lief kontinuierlich, um Fluktuationen der Feuchte im Extrudat möglichst gering zu halten. Das gesammelte Extrudat wurde direkt nach der Extrusion im gereinigten Sphäroniser verarbeitet. Die Zeitintervalle der Sphäronisation (Tabelle 23) wurden nicht der Reihe nach abgearbeitet. Auf eine Charge mit langer Sphäronisationszeit folgte eine Charge mit kurzer Sphäronisationszeit. Dadurch konnte die Extrusionszeit verringert werden, zudem fand eine Art Randomisierung statt.

Die Feuchte der Extrudate wurde für mindestens drei Chargen pro SZV ermittelt. Da keine nennenswerten Fluktuationen bei der Pulver- und Flüssigdosiertrate auftraten, waren diese Ergebnisse repräsentativ für den gesamten SZV.

Tabelle 23: Sphäronisationszeiten der SZV [min] (PH – Pelletierhilfsstoff)

Durchlauf PH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
MCC I	0,17	0,34	0,5	0,75	1	1,25	1,5	2	2,5	3	3,5	4	5	6	8	10
MCC II	0,17	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6	8	10	12	15			

## 6.2.4. Statistische Auswertung des DOE

Die Auswertung des Versuchsplans erfolgte mit Hilfe der Software Modde (Version 8, Umetrics AB, Umea, Schweden). Die Qualität des Modells wurde durch das Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ), die Vorhersagbarkeit ( $Q^2$ ), den Lack of fit (P; beschreibt die Modellvalidität) und die Reproduzierbarkeit beschrieben. Die Anforderungen der jeweiligen Parameter sind Tabelle 10 aufgeführt.

## 6.2.5. Analytische Methoden

### 6.2.5.1. Extrudatfeuchte

Die Extrudatfeuchte (F) wurde über den Trocknungsverlust bestimmt. Jeweils drei Proben pro untersuchte Charge wurden bei 105°C für 24 h in einem (Umluft-)Trockenschrank (Heraeus UT oder Heraeus ET, Kendo, Hanau, Deutschland) getrocknet. Aus Gutmasse vor ( $m_v$ ) und Gutmasse nach ( $m_n$ ) Trocknung wurde die Feuchte (Y) berechnet (Gl. 7), angegeben wurden Mittelwert und Standardabweichung:

$$F = \frac{m_v - m_n}{m_n} \cdot 100\% \quad \text{Gl. 7}$$

Bei den gewählten Trocknungsbedingungen wurde das Hydratwasser von Theophyllin-Monohydrat quantitativ entfernt. Somit erhielt man einen zu hohen Wert für die Extrudatfeuchte.

### 6.2.5.2. Pelletform, Pelletgröße sowie Pelletgrößenverteilung

Das verwendete Bildanalysesystem bestand aus einem Stereomikroskop (Leica MZ 75, Cambridge, UK), einer Kaltlichtquelle (Leica KL 1500, Cambridge, UK), einer Digitalkamera (Leica CS 300 F, Cambridge, UK) und einer Bildanalysesoftware (Qwin, Leica, Cambridge, UK). Es wurden 500 Pellets pro Charge aufgenommen (1 Pixel = 17,5  $\mu\text{m}$  oder 22,5  $\mu\text{m}$ ) und in Binärbilder transferiert. Pellets, die sich berührten und von der Software nicht als getrennte Partikel erkannt werden konnten, wurden manuell gelöscht. 64 Feretdurchmesser wurden pro Pellet ermittelt, außerdem wurde die projizierte zweidimensionale Fläche (A) angegeben. Das Seitenverhältnis, welches auch als Aspect ratio (AR) bezeichnet wird, charakterisiert die Pelletform und wird aus dem Quotienten des maximalen ( $d_{\text{max}}$ ) und des dazu orthogonalen Feretdurchmessers ( $d_{90}$ ) berechnet (Gl. 8):

$$AR = \frac{d_{\max}}{d_{90}} \quad \text{Gl. 8}$$

Die Pelletgröße kann durch die Feretdurchmesser sowie durch den Äquivalentdurchmesser ( $d_{\text{äq}}$ , entspricht Durchmesser eines flächengleichen Kreises) beschrieben werden,  $A$  bezeichnet die projizierte zweidimensionale Pelletfläche (Gl. 9):

$$d_{\text{äq}} = \sqrt{\frac{4A}{\pi}} \quad \text{Gl. 9}$$

Das 10%-Intervall ist ein Maß für die Breite der Pelletgrößenverteilung. Es bezeichnet den Anteil an Pellets, der im Bereich von  $0,9 < d_a < 1,1$  liegt [Thommes & Kleinebudde 2006a]. Hierbei bezeichnet  $d_a$  den dimensionslosen Durchmesser, der die einzelnen Pelletdurchmesser ( $d_{\text{äq}}$ ) auf den Median ( $d_{\text{äq}50}$ ) normiert (Gl. 10):

$$d_d = \frac{d_{\text{äq}}}{d_{\text{äq}50}} \quad \text{Gl. 10}$$

Zur Berechnung des theoretischen Äquivalentdurchmessers siehe Kapitel 6.2.5.9.

Das Verhältnis einer projizierten zweidimensionalen Kugelgröße ( $A_{\text{pK}}$ ;  $A_{\text{pK}}$  entspricht  $A$  aus Gl. 9) zu der projizierten zweidimensionalen Fläche eines Zylinders ( $A_{\text{pZ}}$ ) gleichen Volumens wird als "projiziertes Flächenverhältnis" bezeichnet und wie folgt berechnet (Gl. 11):

$$\frac{A_{\text{pK}}}{A_{\text{pZ}}} = \frac{\frac{\pi}{4} x}{\left(\frac{2}{3} x^2\right)^{\frac{2}{3}}} \quad \text{Gl. 11}$$

Hierbei bezeichnet  $x$  das Längen-Durchmesser-Verhältnis des Zylinders, das wie folgt berechnet wird (Gl. 12):

$$x = \frac{l}{d_z} \quad \text{Gl. 12}$$

mit  $l$  als Länge und  $d_z$  als Durchmesser des Zylinders.

Die Gleichung Gl. 11 wird wie folgt hergeleitet: Zylindervolumen ( $V_z$ ) und entsprechende projizierte Fläche ( $A_{\text{pZ}}$ ) (2D) sind definiert als (Gl. 13, Gl. 14):

$$V_z = \frac{\pi}{4} d_z^2 l = \frac{\pi}{4} \frac{l^3}{x^2} \quad \text{Gl. 13}$$

$$A_{\text{pZ}} = d_z l = \frac{l^2}{x} \quad \text{Gl. 14}$$

Kugelvolumen ( $V_K$ ) und entsprechende projizierte Oberfläche ( $A_{\text{pK}}$ ) (2D) sind definiert als (Gl. 15, Gl. 16):

$$V_K = \frac{4}{3}\pi \cdot r^3 = \frac{\pi}{6}d_K^3 \quad \text{Gl. 15}$$

$$A_{pK} = \frac{\pi}{4}d_K^2 \quad \text{Gl. 16}$$

mit  $r$  als Radius und  $d_K$  als Durchmesser der Kugel. Für plastische Deformation gilt, dass  $V_K = V_Z$  ist, daraus folgt (Gl. 17, Gl. 18):

$$\frac{\pi}{4} \frac{l^3}{x^2} = \frac{\pi}{6} d_K^3 \quad \text{Gl. 17}$$

$$l^2 = \left( \frac{2}{3} d_K^3 x^2 \right)^{\frac{2}{3}} \quad \text{Gl. 18}$$

Somit kann das projizierte Flächenverhältnis von Kugel und Zylinder wie folgt berechnet werden (Gl. 19 bzw. Gl. 11):

$$\frac{A_{pK}}{A_{pZ}} = \frac{\frac{\pi}{4} d_K^2 x}{l^2} = \frac{\frac{\pi}{4} d_K^2 x}{\left( \frac{2}{3} d_K^3 x^2 \right)^{\frac{2}{3}}} = \frac{\frac{\pi}{4} x}{\left( \frac{2}{3} x^2 \right)^{\frac{2}{3}}} \quad \text{Gl. 19}$$

### 6.2.5.3. Pelletmasse

Die Pelletmasse wurde mit einem Camsizer<sup>®</sup> (Retsch, Haan, Germany) bestimmt: Dieses Messgerät basiert auf einem Bildanalyse-System, das nach dem Prinzip der digitalen Bildverarbeitung arbeitet. Während der Messung fielen alle (!) Pellets zwischen einer Flächenlichtquelle und zwei CCD-Kameras hindurch. Dabei wurden Bilder von den Pellets aufgenommen und digitalisiert. Die Einstellungen wurden so gewählt, dass jedes Pellet nur einmal bei seinem Fall von den Kameras aufgenommen wurde. Somit war die genaue Anzahl der Pellets nach der Messung bekannt.

10.000 bis 40.000 der gesiebten Pellets wurden für die Bestimmung der Pelletmasse verwendet. Die zu vermessenden Pellets wurden vor Beginn der Messung als Gesamtheit gewogen. Aus der Masse und der Anzahl an Pellets wurde die Masse pro Pellet vom Camsizer<sup>®</sup> berechnet ( $n = 1$ ).

Die Richtigkeit und Präzision der Methode wurde mit einer manuell gezählten Probe (4230 Pellets) überprüft: Der ermittelte Durchschnittswert lag bei 103,1%, die relative Standardabweichung bei < 1% ( $n = 3$ ). Des Weiteren wurde die Linearität der Methode an drei unterschiedlich großen Probenmengen (24,46 g, 71,27 g und 93,88 g) überprüft: Die Abweichung der Ergebnisse von der ermittelten mittleren Pelletmasse (1,35 mg/Pellet) betrug 1,1%.

## 6.2.5.4. Druckfestigkeit/Bruchkraft

### 6.2.5.4.1. Pellet

Nach Äquilibrierung der Pellets bei 20°C und 58%rF wurde die Druckfestigkeit ( $\sigma$ ) mit einem Texture Analyser (TA.XT2i, Stable Microsystems, Godalming, UK) bestimmt. Hierfür wurde die Bruchkraft (F) von 50 Pellets pro Charge bei einer Vorschubgeschwindigkeit von 0,1 mm/s bestimmt. Das erste Kraftmaximum wurde als Bruchkraft gewählt, gleichzeitig wurde der Durchmesser (d) der Pellets ermittelt. Die Berechnung der Druckfestigkeit erfolge nach Shipway & Hutchings [1993] (Gl. 20); angegeben wurden Mittelwert und Standardabweichung:

$$\sigma = \frac{1,6 * F}{\pi * d^2} \quad \text{Gl. 20}$$

### 6.2.5.4.2. Tablette

Die Bruchkraft (F) der Tabletten wurde mit einem Bruchfestigkeitstester (TBH 210, Erweka, Heusenstamm, Deutschland) bei konstanter Vorschubgeschwindigkeit von 1 mm/s bestimmt. Aus der Bruchkraft wurde die Druckfestigkeit ( $\sigma$ ) berechnet [Fell & Newton 1970] (Gl. 21):

$$\sigma = \frac{2 * F}{\pi * d * h} \quad \text{Gl. 21}$$

mit d als Durchmesser und h als Höhe der Tabletten. Die Abmessungen der Tablette wurden mit einer Mikrometerschraube (MDC-25SB, Mitutoyo Corporation, Kawasaki, Kanagawa, Japan) bestimmt. Mittelwert und Standardabweichungen wurden aus jeweils drei Messwerten bestimmt.

## 6.2.5.5. Zerfall

### 6.2.5.5.1. Pellets

- Zerfallstest gemäß Ph. Eur. modifiziert nach Kleinebudde:  
Die Zerfallsapparatur gemäß Ph. Eur. wurde nach Kleinebudde modifiziert, damit auch pharmazeutische Pellets damit vermessen werden können [Kleinebudde 1997b]: 100 ± 5 mg Pellets wurden in Plexiglas-Hülsen von 21 mm Höhe und 10 mm Innendurchmesser gefüllt. Siebe mit 710 µm Maschenweite verschlossen die Hülsen nach oben und unten. Diese Hülsen wurden in die Arzneibuch-Apparatur eingebracht und mit einer Metallhülse beschwert. Dadurch konnten die Plexiglashülsen ihre Position im Halter nicht verändern. Der Test wurde in demineralisiertem Wasser durchgeführt (37°C ± 2°C). Der Test war beendet, wenn keine Pelletrückstände mehr in der Plexiglashülse zurückgehalten wurden. Nach 30 min wurde der Test spätestens abgebrochen. Angegeben wurden Mittelwert und Standardabweichung (n = 6).

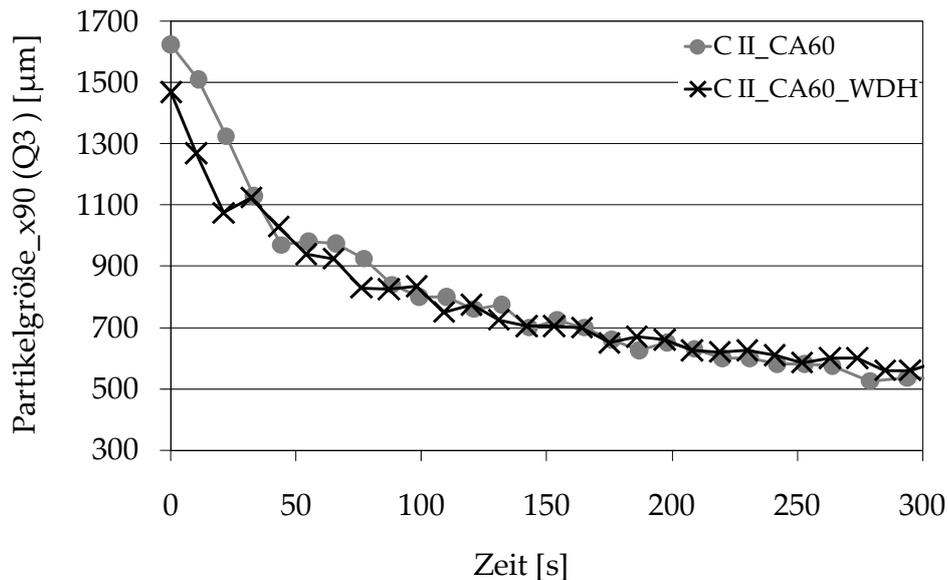


Abbildung 81: Wiederholungsmessung der Pelletcharge C II\_CA60 beim Zerfallstest im Laserdiffraktometer

- Zerfallstest im Laserdiffraktometer:  
Zur zeitlichen Verfolgung des Pelletzerfalls wurde ein Suspensionsdispergiergerät QUIXEL (Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) mit einem Laserbeugungsspektrometer Helos (Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) verwendet. Das Füllvolumen betrug etwa 1000 ml. Das Wasser wurde mit Hilfe einer Zentrifugalpumpe ohne Schläuche permanent durch die Durchflussküvette (6 mm Spaltweite) transportiert. Die verwendete Probenmenge richtete sich nach der optischen Konzentration und musste so gewählt werden, dass die optische Konzentration innerhalb der Messzeit von 5 min nicht zu stark anstieg (< 30%). Somit war die Probenmenge von den Zerfallseigenschaften abhängig. Die Messzeit betrug 10 s pro Messung; alle 0,1 s wurde ein Ergebnis ausgelesen und somit wurden insgesamt 100 Einzelwerte zu einem Messewert gemittelt. Für die Auswertung wurde der  $X_{90}$  ausgewählt. Es wurde pro Charge eine Messung durchgeführt. Die Reproduzierbarkeit der Methode wurde anhand der Charge C II\_CA60 überprüft (Abbildung 81).
- Petrischalentest:  
Die Pellets wurden in eine wassergefüllte Petrischale gelegt. Nach 10-20 s wurde optisch ermittelt, ob die Pellets zerfallen bzw. aufgeplatzt waren oder nicht.
- Schüttelplatte:  
500 mg  $\pm$  5 mg Pellets wurden in ein Rollrandgefäß mit 10 ml Wasser gefüllt und anschließend 30 min auf einer Schüttelplatte bewegt. Am Ende des Tests wurde die Flüssigkeit mit den (zerfallenen) Pellets in eine Petrischale umgefüllt und begutachtet.

### 6.2.5.5.2. Tabletten

Die Zerfallsprüfung der Tabletten erfolge gemäß der Monographie „Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln“ des Ph. Eur. [2010] ohne Plexiglasscheibe mit dem Zerfallstester DT-2 (Sotax AG, Alschwill, Schweiz). Als Testflüssigkeit wurde demineralisiertes Wasser verwendet ( $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ). Nach spätestens 15 min wurde der Test gemäß des Ph. Eur. beendet. Mittelwert und Standardabweichungen wurden aus jeweils drei Messwerten bestimmt. Teilweise wurde auch der „Petrischalentest“ (Kapitel 6.2.5.5.1) durchgeführt.

### 6.2.5.6. Arzneistofffreisetzung, mittlere Auflösungszeit (MDT)

Zur Bestimmung der Wirkstofffreisetzung wurde eine Blattrührerapparatur bei 50 UpM verwendet. Für die Chloramphenicol-enthaltenden Zubereitungen wurde 0,01 N HCl als Freisetzungsmedium verwendet, für Theophyllin-enthaltende Zubereitungen demineralisiertes Wasser (Tabelle 19). Die Wirkstoffkonzentration wurde alle 30 s mittels UV-Photometer (Lambda 2, Perkin-Elmer, Überlingen, Deutschland) gemessen bis der Wirkstoff vollständig gelöst war. Eine Ausnahme waren die Tabletten C II\_CA\_Granulat (Lagerung 97%rF), hier wurde die Freisetzung nach 48 h abgebrochen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde eine Normierung der Freisetzungen durchgeführt.

Von einigen Chargen wurde die mittlere Auflösungszeit (MDT) berechnet [Langguth et al. 2004] (Gl. 22):

$$MDT = \frac{\sum_{i=0}^{\infty} \left[ (c_{i+1} - c_i) \left( \frac{t_i + t_{i+1}}{2} \right) \right]}{c_{\infty}} \quad \text{Gl. 22}$$

mit Konzentration (c) und Zeit (t) aus den Freisetzungsprofilen,  $c_{\infty}$  ist die Konzentration am Ende der Freisetzung.

Jede Probe wurde mindestens dreimal vermessen, angegeben wurden Mittelwert und Standardabweichung.

Des Weiteren wurde die Anwendbarkeit folgender Modellgleichungen (Gl. 23, Gl. 24, Gl. 25) auf diverse Freisetzungsverläufe überprüft:

- Kinetik 1. Ordnung

$$M_t = M_0 \cdot (1 - e^{-k \cdot t}) \quad \text{Gl. 23}$$

mit  $M_t$  als gelöste Arzneistoffmasse zum Zeitpunkt t,  $M_0$  als Wirkstoffbeladung zu Beginn der Freisetzung und k als Geschwindigkeitskonstante. Die Wirkstofffreisetzungen wurden bis zu 80% des Gesamtwirkstoffgehaltes untersucht.

- Hixson-Crowell-Gleichung [Hixson & Crowell 1931]

$$\sqrt[3]{W_0} - \sqrt[3]{W_t} = k \cdot t \quad \text{Gl. 24}$$

Die Gleichung Gl. 24 beschreibt die Veränderung der verbleibenden Wirkstoffmenge in der Arzneizubereitung anstelle der Wirkstofffreisetzung.  $W_0$  ist die Wirkstoffbeladung der Arzneizubereitung zu Beginn der Freisetzung,  $W_t$  ist die Wirkstoffbeladung der Arzneizubereitung zum Zeitpunkt  $t$  der Freisetzung und  $k$  ist die Geschwindigkeitskonstante. Die Wirkstofffreisetzungen wurden bis zu 80% des Gesamtwirkstoffgehaltes untersucht.

- Korsmeyer-Peppas-Gleichung [Korsmeyer & Peppas 1981]

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n \quad \text{Gl. 25}$$

mit  $M_t/M_\infty$  als freigesetzter Wirkstoffanteil zum Zeitpunkt  $t$ ,  $k$  als Konstante, die die Freisetzungsgeschwindigkeit charakterisiert und der Exponent  $n$ , der die Kinetik bzw. den Transportmechanismus des Wirkstoffs aus der Arzneizubereitung beschreibt. Für sphärische Systeme wie Pellets beschreibt  $n=0,43$  Fick'sche Diffusion,  $n=0,85$  eine Kinetik 0. Ordnung und der Bereich dazwischen anomale bzw. nicht-Ficksche Diffusion.

Die Wirkstofffreisetzung wurde bis zu 60% des Gesamtwirkstoffgehaltes untersucht. Die logarithmierte Form der Korsmeyer-Peppas-Gleichung wurde für die lineare Regression verwendet (Gl. 26):

$$\log\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = \log(k) + n \cdot \log(t) \quad \text{Gl. 26}$$

Nach O'Connor & Schwartz [1993] beschreibt ein  $n$  zwischen 0,4 und 0,6 in Kombination mit einem linearen Verlauf eine Freisetzung aus einer inerten Matrix.

### 6.2.5.7. Wasserretention

Das Wasserbindevermögen der MCC I und MCC II wurde durch die Wasserretention nach 15 min Zentrifugation bei 2000 g charakterisiert [Höpner et al. 1955]. Die Probengefäße (Vivaspin 4, Vivascience, Hannover, Deutschland) enthielten ein Molekularsieb (10 kDa) [Thommes et al. 2009]. Für die Untersuchungen wurden drei unterschiedlich hergestellte Suspensionen verwendet, die aus jeweils 1 Teil Cellulose und 9 Teilen Wasser bestanden: 1) Das unbehandelte MCC-Pulver wurde mit Wasser mittels Rührfisch gemischt, 2) MCC und Wasser wurde, mittels Ultra-Turrax 5 min gemischt (20.000 Upm) und 3) die feuchten Extrudate der Formulierungen CI\_100 und CII\_100 wurden mit Wasser auf das gewünschte Verhältnis verdünnt und vermischt bis eine homogene Suspension entstand. Folgende Gleichung wurde zur Berechnung des Wasserretentionswertes (WRV) verwendet (Gl. 27):

$$WRV = \frac{m_a - \frac{1}{10} m_b}{\frac{1}{10} m_b} \quad \text{Gl. 27}$$

mit  $m_b$  als Masse der Probe im Probengefäß vor der Zentrifugation und  $m_a$  als Masse der Probe nach Zentrifugation. Mittelwert und Standardabweichung wurden berechnet ( $n = 3$ ).

#### 6.2.5.8. Quellung/Sedimentationsvolumen

Von der zu untersuchenden Substanz (Pulver oder Granulat) wurden 5 g in einen 100 ml Messzylinder eingewogen und das Volumen ( $V_B$ ) abgelesen. Anschließend wurde bis 80 ml mit demineralisiertem Wasser aufgefüllt, leicht geschüttelt und dann auf 100 ml mit Wasser aufgefüllt. Das Volumen des Sediments ( $V_s$ ) wurde nach 24 h ruhiger Lagerung bei Raumtemperatur abgelesen. Die Quellung wurde definiert als das Verhältnis von  $V_s$  zu  $V_B$  [Visavarungroj et al. 1990]. Der Test wurde zweimal pro Probe durchgeführt.

#### 6.2.5.9. Porosität, Schrumpfung und Schrumpfungsexponent

Die Porosität der Pellets wurde aus ihrer Heliumdichte ( $\rho_{He}$ ) (AccuPyc, Micromeritics, Norcross, GA, USA) und ihrer scheinbaren Dichte ( $\rho_e$  für Extrudat,  $\rho_p$  für Pellet), die mittels Quecksilberporosimetrie (Pascal 140, Thermo Fisher, Mailand, Italien) bei 0,1 MPa bestimmt wurde, berechnet (Gl. 28, Gl. 29). Die Heliumdichten für die Pellets der Formulierungen CI\_100, CI\_Lac 50 und CI\_CA50 konnten nicht bestimmt werden, deshalb wurde die Dichte aus den Heliumdichten der Pulver bestimmt; für die Pellets CI\_100 wurde die Heliumdichte des gefriergetrockneten Extrudates verwendet.

$$\varepsilon_e = \left( 1 - \frac{\rho_e}{\rho_{He}} \right) \quad \text{Gl. 28}$$

$$\varepsilon_p = \left( 1 - \frac{\rho_p}{\rho_{He}} \right) \quad \text{Gl. 29}$$

Die Schrumpfung der Extrudate (SE) durch Sphäronisation und Trocknung wurde über die Porosität der gefriergetrockneten Extrudate ( $\varepsilon_e$ ) und der entsprechenden Pellets ( $\varepsilon_p$ ), die in der Wirbelschicht getrocknet wurden, berechnet (Gl. 30):

$$SE = \left( 1 - \frac{\varepsilon_p}{\varepsilon_e} \right) \cdot 100\% \quad \text{Gl. 30}$$

Das Wasservolumen der feuchten Extrudate sollte etwa dem Porenvolumen der gefriergetrockneten Extrudate entsprechen (Annahme: keine Luftblasen im Extrudat). Somit kann das Porenvolumen der gefriergetrockneten Extrudate ermittelt werden. Dadurch kann die Schrumpfung der Extrudate durch Sphäronisation und Trocknung auch ohne Vermessung der gefriergetrockneten Extrudate erfolgen (Gl. 31):

$$SE = \left( 1 - \frac{\varepsilon_p}{\varepsilon_{e(\text{berechnet})}} \right) \cdot 100\% \quad \text{Gl. 31}$$

Hierbei ist  $\varepsilon_{e(\text{berechnet})}$  der berechnete Porositätswert der nicht geschrumpften bzw. gefriergetrockneten Extrudate.

Desweiteren kann der Schrumpungsindex (SI) berechnet werden (Gl. 32):

$$SI = \left( 1 - \frac{V_{\text{PorIST}}}{V_{\text{PorMAX}}} \right) \cdot 100\% \quad \text{Gl. 32}$$

mit dem tatsächlichen Porenvolumen ( $V_{\text{PorIST}}$ ) der Pellets und dem maximal möglichen Porenvolumen ( $V_{\text{PorMAX}}$ ) der Pellets. Das  $V_{\text{PorMAX}}$  entspricht dem Porenvolumen der nicht geschrumpften bzw. gefriergetrockneten Extrudate. Das Porenvolumen wird aus dem Pulvervolumen ( $V_{\text{Pul}}$ ) wie folgt berechnet (Gl. 33):

$$V_{\text{Por}} = \frac{V_{\text{Pul}} \cdot \varepsilon_p}{(100 - \varepsilon_p)} \quad \text{Gl. 33}$$

Der theoretische Äquivalentdurchmesser ( $d_{\text{äqtheor}}$ ) gibt die Größe der Pellets an, wenn sie während Sphäronisation und Trocknung nicht geschrumpft wären, er wird wie folgt berechnet (Gl. 34):

$$d_{\text{äqtheor}} = \frac{d_{\text{äq}}}{\left( 1 - \frac{VR}{100} \right)^{\frac{1}{3}}} \quad \text{Gl. 34}$$

mit VR als prozentuale Volumenreduktion (Gl. 35), die das feuchte Extrudat bei der Verarbeitung zum Pellet erfahren hat:

$$VR = \frac{V_{\text{PorMAX}} - V_{\text{PorIST}}}{V_{\text{Pul}} + V_{\text{PorMAX}}} \quad \text{Gl. 35}$$

### 6.2.5.10. Dynamische Wasserdampfsorption/-desorption

Die Wasserdampfsorption und -desorption wurden bei 25°C in einem Sorptionsprüfsystem (SPS 11, Projekt Messtechnik, Ulm, Deutschland) bestimmt. Die Feuchte wurde von 0%rF auf 90%rF und anschließend von 90%rF auf 0%rF in 10%-Schritten verändert. Eine Feuchteinstellung wurde erst dann verändert, wenn die Massenänderung der Probe unter 0,01% innerhalb von 30 min war. Jede Probe wurde zweimal vermessen.

### 6.2.5.11. Bestimmung der spezifischen Oberfläche

Die spezifische Oberfläche wurde mittels Stickstoff-Adsorption bestimmt. Die Probe (~2 g) wurde in das Probengefäß eingewogen und für 1 h in der SmartPrep (Micromeritics, Norcross, GA, USA) mit Stickstoff bei 60°C entgast und anschließend 24 h unter Vakuum bei Raumtemperatur vorbehandelt. Die Probe wurde mit einem Tristar 3000 (Micromeritics, Norcross, GA, USA) vermessen. Bei der Vermessung wurde eine Mischung aus Stickstoff

und Helium über die Probe geleitet. Elf Adsorptionsschritte in Bereich von  $p/p_0$  von 0,1 bis 0,3 wurden vermessen. Bei der Berechnung der spezifischen Oberfläche wurde die Gleichung nach Brunauer, Emmet und Teller (BET-Gleichung) verwendet. Es wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet ( $n = 3$ ).

#### **6.2.5.12. Elektronenmikroskopie**

##### **Rasterelektronenmikroskopie (REM)**

Die Proben wurden mit Gold besputtert. Anschließend fand die Untersuchung mit einem Rasterelektronenmikroskop (LEO 1430 VP, Leo Elektron Microscopy, Cambridge, UK oder Quanta 250 FEG, Fei Company, Niederlande) unter Vakuum bei einer Arbeitsspannung zwischen 5 kV und 20 kV statt.

##### **Environmental scanning electron microscope (ESEM)**

Die Proben wurden ohne weitere Vorbereitung in einem Rasterelektronenmikroskop (Quanta 650 FEG, Fei Company, Niederlande) vermessen. Gemäß der Lagerung der Proben, die vermessen wurden, wurde die entsprechende Luftfeuchtigkeit im ESEM eingestellt (1 Torr, 23°C (8%rF); 3,9 Torr, 4°C (58%rF); 5,6 Torr, 3,1°C (97%rF)). Die Arbeitsspannung betrug 20 kV.

#### **6.2.5.13. Röntgendiffraktometrie**

Für die Untersuchungen der Kristallmodifikation von Theophyllin wurde ein Pulverdiffraktometer (X'Pert MDP PW3040/00 DY 653, PANalytical B.B., Almelo, Niederlande) mit Cu-Anodenstrahlung (40 kV, 40 mA) verwendet. Die Pellets wurden vor der Messung pulverisiert, Tabletten wurden ohne Vorbehandlung vermessen. Die Messungen erfolgten von 5° bis 70° ( $2\theta$ ). Jede Messung wurde einmal wiederholt.

Die Untersuchungen der MCCs in Abbildung 18 (Pulver, Pellet und Extrudat) erfolgten mit einem STOE STADI P 2003-10 Diffraktometer (Stoe GmbH, Darmstadt, Germany) mit Cu- $K\alpha_1$  Strahlung (50 kV, 30 mA) von 5 bis 60° ( $2\theta$ ). Die Proben wurden gemörsert und anschließend in eine Kapillare mit einem Durchmesser von 0,7 mm gefüllt, die Kapillare wurde anschließend verschlossen. Für die Vermessung wurde die Kapillare senkrecht in das Diffraktometer eingesetzt.

#### **6.2.5.14. Partikelgrößenverteilung Ausgangsstoff**

Die Partikelgrößenbestimmung des MCC II-Pulvers erfolgte mit einem Laserdiffraktometer (Helos, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) unter Verwendung der Trockendispergiereinheit Rodos (Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland). Die Dispergierung des Pulvers erfolgte bei 2 bar. Die Messung wurde einmal wiederholt.

### 6.2.5.15. Wasseraufnahme sowie Wasseraufnahmegeschwindigkeit von Tabletten

Die Bestimmungen der Wasseraufnahme und Wasseraufnahmegeschwindigkeit wurden mit einem Tensiometer (Krüss K 100, Krüss GmbH, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Der Probenhalter bestand aus einer Glasröhre ( $\varnothing$  10 mm), die am unteren Ende durch ein Filterpapier verschlossen wurde. Der Probenhalter wurde über das obere Ende an einer Waage/Messeinheit befestigt. Der Filterboden wurde mit Wasser in Kontakt gebracht, die Eintauchtiefe des Probengefäßes in das Wasser betrug 0,5 mm. Die Messung begann direkt nach dem ersten Wasserkontakt. Für alle Proben wurde über 10 min die Veränderung der Gewichtskraft gemessen, von der auf die aufgenommene Wassermenge geschlossen werden konnte. Es wurden drei Werte pro Sekunde aufgezeichnet, der Wert nach 10 min entsprach der aufgenommenen Wassermenge. Es wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet ( $n = 5$ ).

Bei der Interpretation der Daten der aufgenommenen Wassermenge muss Folgendes beachtet werden: Der leere Probenhalter mit Filter nimmt bereits Wasser auf. Dieser Nullwert wurde **nicht** von den Messwerten abgezogen, da diese Werte stark schwankten. Deswegen ist der Wert, als „Filter“ bezeichnet, separat in den Diagrammen aufgeführt. Außerdem wurde zwischen Tablette und Glaswand des Probenhalters Wasser gesogen, welches ebenfalls mit gemessen wurde und dadurch das Ergebnis weiter verfälschte. Dieses Problem trat besonders dann auf, wenn die Tabletten nicht im Probenhalter zerfielen.

Für die Bestimmung der Wasseraufnahmegeschwindigkeit wurde der Bereich von 20% bis 60% der maximal aufgenommenen Wassermenge ausgewertet. Gemäß der modifizierten Washburn-Gleichung (Gl. 36) wurde die Wasseraufnahmegeschwindigkeit als Volumen<sup>2</sup> bzw. Masse<sup>2</sup> pro Zeit [ $\text{g}^2/\text{s}$ ] (gilt nur für Wasser, da Dichte  $1 \text{ g}/\text{mm}^3$ ) ermittelt [Lanz 2006, Müller 2008]:

$$V^2(t) = \frac{\pi^2 \cdot r^5 \cdot \gamma \cdot \cos \Theta}{2 \cdot \eta} \cdot t \quad \text{Gl. 36}$$

mit sorbiertem Volumen ( $V$ ), Kapillar- bzw. Porenradius ( $r$ ), Oberflächenspannung ( $\gamma$ ), Kontaktwinkel ( $\Theta$ ), Zeit ( $t$ ) und Viskosität der Flüssigkeit ( $\eta$ ).

Diese Gleichung ergibt sich aus der Washburn-Gleichung (Gl. 1) und der Gleichung Gl. 37:

$$V(t) = \pi \cdot r^2 \cdot L(t) \quad \text{Gl. 37}$$

mit  $L$  als Porenlänge bzw. Kapillarlänge.

### 6.2.5.16. Bildgebende Nahinfrarot-Spektroskopie (NIR-CI)

Zur Ermittlung der Wirkstoffverteilung in Tabletten wurden Untersuchungen mit der Nahinfrarot-Chemical Imaging-Methode (NIR-CI) durchgeführt. Das verwendete NIR-CI-Mikroskop 2450 bestand aus einem Polarisator und einem Detektor ( $320 \times 256$  Pixel) (Malvern Instruments, Worcestershire, Großbritannien). Die Aufnahme der Daten erfolgte mit der SapphireGo Software, die Auswertung erfolgte mit der ISys 5.0 Software (Malvern

Instruments, Worcestershire, Großbritannien). Der spektrale Bereich reichte von 1200 bis 2400 nm und wurde in 10 nm-Schritten für jedes Pixel aufgenommen. Die gewählte Vergrößerung betrug 8,9  $\mu\text{m}/\text{Pixel}$ , somit konnte etwa eine Fläche von 2,5 x 2,0 mm untersucht werden. Die Spektren der einzelnen Ausgangssubstanzen dienten als Referenz. Mittels multivariater Datenanalyse wurden die Pixel den Ausgangssubstanzen zugeordnet; aus einem Hybridspektrum wurde die Wahrscheinlichkeit für die Anwesenheit jeder Ausgangssubstanz ermittelt. Die Ergebnisse wurden graphisch dargestellt. Da ausschließlich Zweistoffsysteme untersucht wurden, kann anhand der Farbskala für jeden Pixel ein ermittelter mittlerer Wirkstoffgehalt abgelesen werden. Die Farbskala wurde automatisch von der Software generiert.

## 7. Literatur

- AALTONEN J., HEINÄNEN P., PELTONEN L., KORTEJÄRVI H., TANNINEN V. P., CHRISTIANSEN L., HIRVONEN J., YLIRUUSI J. & RANTANEN J. (2006). In situ measurement of solvent-mediated phase transformations during dissolution testing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95, 2730-2737.
- AGRAWAL A. M., HOWARD M. A. & NEAU S. H. (2004). Extruded and spheronized beads containing no microcrystalline cellulose: Influence of formulation and process variables. *Pharmaceutical Development and Technology*, 9, 197-217.
- AIRAKSINEN S., KARJALAINEN M., RÄSÄNEN E., RANTANEN J. & YLIRUUSI J. (2004). Comparison of the effects of two drying methods on polymorphism of theophylline. *International Journal of Pharmaceutics*, 276, 129-141.
- AIRAKSINEN S., KARJALAINEN M., SHEVCHENKO A., WESTERMARCK S., LEPPÄNEN E., RANTANEN J. & YLIRUUSI J. (2005). Role of water in the physical stability of solid dosage formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94, 2147-2165.
- ALMEIDA PRIETO S., BLANCO MÉNDEZ J. & OTERO ESPINAR F. J. (2005). Starch-dextrin mixtures as base excipients for extrusion-spheronization pellets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 59, 511-521.
- AMMON H. P. T. & HUNNIUS C. (2004). *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch*. Berlin [u.a.]: de Gruyter.
- ANDO H., ISHII M., KAYANO M. & OZAWA H. (1992). Effect of moisture on crystallization of theophylline in tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18, 453-467.
- BAERT L. & REMON J. P. (1993). Influence of amount of granulation liquid on the drug release rate from pellets made by extrusion spheronisation. *International Journal of Pharmaceutics*, 95, 135-141.
- BAERT L., VERMEERSCH H., REMON J. P., SMEYERS-VERBEKE J. & MASSART D. L. (1993). Study of parameters important in the spheronisation process. *International Journal of Pharmaceutics*, 96, 225-229.
- BAINS D., BOUTELL S. L. & NEWTON J. M. (1991). The influence of moisture content on the preparation of spherical granules of barium sulphate and microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 69, 233-237.
- BALZANO V. (2009). Soft tableting of MCC 102 and UICEL-A/102 pellets into multiple unit pellet systems. Promotionsarbeit, Universität Basel.
- BALZANO V., BETZ G. & LEUENBERGER H. (2010). Multiple unit pellet systems (MUPS) obtained by soft compaction of two polymorphic cellulose modifications as coated pellets: influence of the polymorphic modification in MUPS on disintegration time and drug release. *International Journal of Biotechnology*, 11, 182-202.

- BASIT A. W., NEWTON J. M. & LACEY L. F. (1999). Formulation of ranitidine pellets by extrusion-spheronization with little or no microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical Development and Technology*, 4, 499-505.
- BECHGAARD H. & NIELSEN G. H. (1978). Controlled-release multiple-units and single-unit doses - a literature review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 4, 53-67.
- BODMEIER R. (1997). Tableting of coated pellets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 43, 1-8.
- BORNHÖFT M., THOMMES M. & KLEINEBUDDE P. (2005). Preliminary assessment of carrageenan as excipient for extrusion/spheronisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 59, 127-131.
- BRITTAIN H. G., LEWEN G., NEWMAN A. W., FIORELLI K. & BOGDANOWICH S. (1993). Changes in material properties accompanying the National Formulary (NF) identity test for microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical Research*, 10, 61-67.
- BURGER A., HENCK J. O., HETZ S., ROLLINGER J. M., WEISSNICHT A. A. & STÄTTNER H. (2000). Energy/temperature diagram and compression behavior of the polymorphs of D-mannitol. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 89, 457-468.
- CAMBRIDGE STRUCTURAL DATABASE (CSD). (2009). The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, UK.
- CARABALLO I., FERNÁNDEZ-ARÉVALO M., HOLGADO M. A. & RABASCO A. M. (1993). Percolation theory: application to the study of the release behaviour from inert matrix systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 96, 175-181.
- CARAMELLA C., COLOMBO P., CONTE U., FERRARI F., MANNA A. L., VAN KAMP H. V. & BOLHUIS G. K. (1986). Water uptake and disintegrating force measurements: towards a general understanding of disintegration mechanisms. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12, 1749-1766.
- CHAROENTHAI N., KLEINEBUDDE P. & PUTTIPIATKHACHORN S. (2007a). Influence of chitosan type on the properties of extruded pellets with low amount of microcrystalline cellulose. *AAPS PharmSciTech*, 8, Article 64.
- CHAROENTHAI N., KLEINEBUDDE P. & PUTTIPIATKHACHORN S. (2007b). Use of chitosan-alginate as alternative pelletization aid to macrocrystalline cellulose in extrusion/spheronization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96, 2469-2484.
- CHATLAPALLI R. & ROHERA B. D. (1998). Physical characterization of HPMC and HEC and investigation of their use as pelletization aids. *International Journal of Pharmaceutics*, 161, 179-193.
- CHEMBURKAR S. R., BAUER J., DEMING K., SPIWEK H., PATEL K., MORRIS J., HENRY R., SPANTON S., DZIKI W., PORTER W., QUICK J., BAUER P., DONAUBAUER J., NARAYANAN B. A., SOLDANI M., RILEY D. & MCFARLAND K. (2000). Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. *Organic Process Research and Development*, 4, 413-417.

- CHEN D., HAUGSTAD G., LI Z. J. & SURYANARAYANAN R. (2010). Water sorption induced transformations in crystalline solid surfaces: characterization by atomic force microscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99, 4032-4041.
- CHOHAN R. K. & NEWTON J. M. (1996). Analysis of extrusion of some wet powder masses used in extrusion/spheronisation. *International Journal of Pharmaceutics*, 131, 201-207.
- CONINE J. W. & HADLEY H. R. (1970). Small solid pharmaceutical spheres. *Drug & Cosmetic Industry*, 106, 38-41.
- COSTA P. & SOUSA LOBO J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 123-133.
- DEBNATH S. & SURYANARAYANAN R. (2004). Influence of processing-induced phase transformations on the dissolution of theophylline tablets. *AAPS PharmSciTech*, 5, Article 8.
- DUKIC-OTT A. (2008). Modified starch as an excipient for pellets prepared by means of extrusion/spheronisation. Promotionsarbeit, Universität Ghent.
- DUKIC-OTT A., THOMMES M., REMON J. P., KLEINEBUDDER P. & VERVAET C. (2009). Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71, 38-46.
- EBISUZAKI Y., BOYLE P. D. & SMITH J. A. (1997). Methylxanthines. I. Anhydrous Theophylline. *Acta Crystallographica Section C*, 53, 777-779.
- EL-SABAWI D., PRICE R., EDGE S. & YOUNG P. M. (2006). Novel temperature controlled surface dissolution of excipient particles for carrier based dry powder inhaler formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 32, 243-251.
- ERIKSSON L., JOHANSSON, E., KETTANEH-WOLD, N., WISTRÖM, C., WOLD, S. (2000). Design of Experiments - Principles and Applications. Umea (Sweden): Umetrics Academy.
- ERKOBONI D. F. (2003). Extrusion/Spheronization. In: *Pharmaceutical Extrusion Technology*, Hrsg.: Ghebre-Sellassie I. and Martin C. New York, Basel: Marcel Dekker, 133, 277-322.
- FELL J. T. & NEWTON J. M. (1970). Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59, 688-691.
- FERRARI F., BERTONI M., BONFERONI M. C., ROSSI S., CARAMELLA C. & NYSTRÖM C. (1996). Investigation on bonding and disintegration properties of pharmaceutical materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 136, 71-79.
- FIELDEN K. E., NEWTON J. M., O'BRIEN P. & ROWE R. C. (1988). Thermal studies on the interaction of water and microcrystalline cellulose. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 40, 674-678.
- FIX I. (2004). Anwendung der quantitativen Röntgendiffraktometrie (QXRD) in der pharmazeutischen Analytik. Promotionsarbeit, Universität Bonn.
- GHEBRE-SELLASSIE I. (1989). *Pharmaceutical pelletization technology*. New York: Marcel Dekker.

- GUYOT-HERMANN A. M. (1992). Tablet disintegration and disintegrating agents. *S.T.P. Pharma Sciences*, 2, 445-462.
- HERMAN J., REMON J. P., VISAVARUNGROJ N., SCHWARTZ J. B. & KLINGER G. H. (1988). Formation of theophylline monohydrate during the pelletisation of microcrystalline cellulose-anhydrous theophylline blends. *International Journal of Pharmaceutics*, 42, 15-18.
- HILEMAN G. A., UPADRASHTA S. M. & NEAU S. H. (1997). Drug solubility effects on predicting optimum conditions for extrusion and spheronization of pellets. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2, 43-52.
- HIXSON A. W. & CROWELL J. H. (1931). Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Industrial & Engineering Chemistry*, 23, 923-931.
- HÖPNER T., JAYME G. & ULRICH J. C. (1955). Bestimmung des Wasserrückhaltevermögens (Quellwertes) von Zellstoffen. *Das Papier*, 9, 476-482.
- HOWARD M. A., NEAU S. H. & SACK M. J. (2006). PEO and MPEG in high drug load extruded and spheronized beads that are devoid of MCC. *International Journal of Pharmaceutics*, 307, 66-76.
- HÜTTENRAUCH R. & KEINER I. (1973). Neues hochwirksames Sprengmittel für Komprimat. *Pharmazie*, 28, 137.
- JUPPO A. M., HELLÉN L., PULLINEN-STRANDER V., KALSTA K., YLIRUUSI J. & KRISTOFFERSSON E. (1997). Application of mercury porosimetry in evaluation of extrusion-spheronisation process. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 44, 205-214.
- KANIG J. L. & RUDNIC E. M. (1984). The mechanisms of disintegrant action. *Pharmaceutical Technology*, 8 (4), 50-63.
- KARJALAINEN M., AIRAKSINEN S., RANTANEN J., AALTONEN J. & YLIRUUSI J. (2005). Characterization of polymorphic solid-state changes using variable temperature X-ray powder diffraction. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 39, 27-32.
- KISHI Y. & MATSUOKA M. (2010a). Effect of additives on polymorphic transition of theophylline in mechano-chemical processing. *Journal of chemical engineering of Japan*, 43, 553-560.
- KISHI Y. & MATSUOKA M. (2010b). Surface phenomena and mechanism of polymorphic transition in theophylline. *Journal of chemical engineering of Japan*, 43, 253-260.
- KLEINEBUDDE P. (1994a). Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: I. Shrinking properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 109, 209-219.
- KLEINEBUDDE P. (1994b). Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: II. Swelling properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 109, 221-227.
- KLEINEBUDDE P. (1995). Use of a power-consumption-controlled extruder in the development of pellet formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84, 1259-1264.

- KLEINEBUDDÉ P. (1997a). The crystallite-gel-model for microcrystalline cellulose in wet-granulation, extrusion, and spheronization. *Pharmaceutical Research*, 14, 804-809.
- KLEINEBUDDÉ P. (1997b). Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren/Sphäronisieren - Herstellung, Eigenschaften, Modifizierung. Habilitationsschrift: Universität Kiel.
- KLEINEBUDDÉ P., SCHRÖDER M., SCHULTZ P., MÜLLER B. W., WAALER T. & NYMO L. (1999). Importance of the fraction of microcrystalline cellulose and spheronization speed on the properties of extruded pellets made from binary mixtures. *Pharmaceutical Development and Technology*, 4, 397-404.
- KNOP K. (1991). Pellets. In: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Berlin: Springer Verlag.
- KOESTER M. & THOMMES M. (2010). New insights into the pelletization mechanism by extrusion/spheronization. *AAPS PharmSciTech*, 11, 1-3.
- KONTNY M. J. & ZOGRAFI G. (1995). Sorption of water by solids. In: Physical characterization of pharmaceutical solids, Hrsg.: Brittain H. G. New York: Dekker, 387-418.
- KORSMEYER R. W. & PEPPAS N. A. (1981). Effect of the morphology of hydrophilic polymeric matrices on the diffusion and release of water soluble drugs. *Journal of Membrane Science*, 9, 211-227.
- KRÄSSIG H. A. (1993). Cellulose: structure, accessibility and reactivity. Yverdon: Gordon and Breach Science Publisher.
- KROON-BATENBURG L. M. J., BOUMA B. & KROON J. (1996). Stability of cellulose structures studied by MD simulations. Could mercerized cellulose II be parallel? *Macromolecules*, 29, 5695-5699.
- KROON-BATENBURG L. M. J. & KROON J. (1997). The crystal and molecular structures of cellulose I and II. *Glycoconjugate Journal*, 14, 677-690.
- KRÜGER C., THOMMES M. & KLEINEBUDDÉ P. (2010). Different galactans as pelletisation aids in extrusion-spheronisation processes. Proceeding. World Congress on Particle Technology - WCPT6, Nürnberg, Deutschland.
- KUMAR V. (2002). Powdered/microfibrillated cellulose.US 6821531.
- KUMAR V., DE LA LUZ REUS-MEDINA M. & YANG D. (2002a). Erratum: Preparation, characterization, and tableting properties of a new cellulose-based pharmaceutical aid (*International Journal of Pharmaceutics* (2002) 235 (129-140)). *International Journal of Pharmaceutics*, 248, 261.
- KUMAR V., DE LA LUZ REUS-MEDINA M. & YANG D. (2002b). Preparation, characterization, and tableting properties of a new cellulose-based pharmaceutical aid. *International Journal of Pharmaceutics*, 235, 129-140.
- LANGGUTH P., FRICKER G. & WUNDERLI-AlLENSPACH H. (2004). Biopharmazie. Weinheim: Wiley-VCH Verlag.
- LANZ M. (2006). Pharmaceutical powder technology towards a science based understanding of the behavior of powder systems. Promotionsarbeit, Universität Basel.

- LERK C. F., BOLHUIS G. K. & DE BOER A. H. (1979). Effect of microcrystalline cellulose on liquid penetration in and disintegration of directly compressed tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68, 205-211.
- LIEW C., CHUA S. & HENG P. (2007). Elucidation of spheroid formation with and without the extrusion step. *AAPS PharmSciTech*, 8, E70-E81.
- LIEW C. V., GU L., SOH J. L. P. & HENG P. W. S. (2005). Functionality of cross-linked polyvinylpyrrolidone as a spheronization aid: A promising alternative to microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical Research*, 22, 1387-1388.
- LIN C. T. & BYRN S. R. (1979). Desolvations of solvated organic crystals. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 50, 99 - 104.
- LINDNER H. & KLEINEBUDDE P. (1994). Use of powdered cellulose for the production of pellets by extrusion/spheronization. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 46, 2-7.
- LISTIOHADI Y., HOURIGAN J. A., SLEIGH R. W. & STEELE R. J. (2008). Moisture sorption, compressibility and caking of lactose polymorphs. *International Journal of Pharmaceutics*, 359, 123-134.
- MÄDER K. & WEIDENAUER U. (2009). *Innovative Arzneiformen - Ein Lehrbuch für Studium und Praxis*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- MATSUO K. & MATSUOKA M. (2007). Kinetics of humidity driven solid-state polymorphic transition of theophylline anhydrates. *Journal of chemical engineering of Japan*, 40, 541-549.
- MIHRANYAN A., LLAGOSTERA A. P., KARMHAG R., STRØMME M. & EK R. (2004). Moisture sorption by cellulose powders of varying crystallinity. *International Journal of Pharmaceutics*, 269, 433-442.
- MILLILI G. P., WIGENT R. J. & SCHWARTZ J. B. (1990). Autohesion in pharmaceutical solids. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16, 2383-2407.
- MÜLLER F. S. (2008). Modified celluloses as multifunctional excipients in rapidly dissolving immediate release tablets. *Promotionsarbeit, Universität Basel*.
- NEWTON J. M., CHAPMAN S. R. & ROWE R. C. (1995). The influence of process variables on the preparation and properties of spherical granules by the process of extrusion and spheronisation. *International Journal of Pharmaceutics*, 120, 101-109.
- NISHIYAMA Y. (2009). Structure and properties of the cellulose microfibril. *Journal of Wood Science*, 55, 241-249.
- NUNES C., MAHENDRASINGAM A. & SURYANARAYANAN R. (2006). Investigation of the multi-step dehydration reaction of theophylline monohydrate using 2-dimensional powder x-ray diffractometry. *Pharmaceutical Research*, 23, 2393-2404.
- NYSTROM C., ALDERBORN G., DUBERG M. & KAREHILL P. G. (1993). Bonding surface area and bonding mechanism - two important factors for the understanding of powder compactability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19, 2143-2196.

- O'CONNOR R. E. & SCHWARTZ J. B. (1985). Spheronization II: drug release from drug-diluent mixtures. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 11, 1837-1857.
- O'CONNOR R. E. & SCHWARTZ J. B. (1993). Drug release mechanism from a microcrystalline cellulose pellet system. *Pharmaceutical Research*, 10, 356-361.
- O'SULLIVAN A. C. (1997). Cellulose: The structure slowly unravels. *Cellulose*, 4, 173-207.
- OKADA S., NAKAHARA H. & ISAKA H. (1987). Adsorption of drugs on microcrystalline cellulose suspended in aqueous solutions. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 35, 761-768.
- ONO M., TOZUKA Y., OGUCHI T. & YAMAMOTO K. (2001). Effects of dehydration temperatures on moisture absorption and dissolution behavior of theophylline. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 49, 1526-1530.
- PH. EUR. 6.8. (2010). *Verschiedene Monographien aus dem Europäischen Arzneibuch*. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- PH. EUR. KOMMENTAR. (2010). Hrsg.: Bracher F., Heisig P., Langguth P., Mutschler E., Rücker G., Scriba G., Stahl-Biskup E. und Troschütz R. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- PHADNIS N. V. & SURYANARAYANAN R. (1997). Polymorphism in anhydrous theophylline - Implications on the dissolution rate of theophylline tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86, 1256-1263.
- PODCZECK G. F. (2009). Pellet formulation comprising colloidal silicon dioxide. US 2009/0311331 A1.
- PUTTIPIPATKHACHORN S., YONEMOCHI E., OGUCHI T., YAMAMOTO K. & NAKAI Y. (1990). Effect of grinding on dehydration of crystal water of theophylline. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 38, 2233-2236.
- REUS-MEDINA M. & KUMAR V. (2006). Evaluation of cellulose II powders as a potential multifunctional excipient in tablet formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 322, 31-35.
- REUS-MEDINA M. & KUMAR V. (2007). Comparative evaluation of powder and tableting properties of low and high degree of polymerization cellulose I and cellulose II excipients. *International Journal of Pharmaceutics*, 337, 202-209.
- REUS-MEDINA M., LANZ M., KUMAR V. & LEUENBERGER H. (2004). Comparative evaluation of the powder properties and compression behaviour of a new cellulose-based direct compression excipient and Avicel PH-102. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56, 951-956.
- REYNOLDS A. D. (1970). A new technique for the production of spherical particles. *Manufacturing Chemist and Aerosol news*, 41, 40-43.
- RITSCHEL W. A. & BAUER-BRANDL A. (2002). *Die Tablette - Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung*. Aulendorf: Editio Cantor Verlag.
- ROUGE N., ALLÉMANN E., GEX-FABRY M., BALANT L., COLE E. T., BURI P. & DOELKER E. (1998). Comparative pharmacokinetic study of a floating multiple-unit capsule, a high-density multiple-unit capsule and an immediate-release tablet containing 25 mg atenolol. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 73, 81-87.

- ROWE R. C. (1985). Spheronization - a novel pill-making process. *Pharmacy International*, 6, 119-123.
- SCHMIDT C. (1999). Herstellung pharmazeutischer Pellets - Strategien zur Einflußnahme in Granulation, Extrusion, Sphäronisation. Promotionsarbeit, Universität Kiel.
- SCHMIDT C. & KLEINEBUDDE P. (1999). Influence of the granulation step on pellets prepared by extrusion/spheronization. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 47, 405-412.
- SCHRÖDER M. & KLEINEBUDDE P. (1995). Structure of disintegrating pellets with regard to fractal geometry. *Pharmaceutical Research*, 12, 1694-1700.
- SETON L., KHAMAR D., BRADSHAW I. J. & HUTCHEON G. A. (2010). Solid state forms of theophylline: Presenting a new anhydrous polymorph. *Crystal Growth and Design*, 10, 3879-3886.
- SHANGRAW R., MITREVEJ A. & SHAH M. (1980). A new era of tablet disintegrants. *Pharmaceutical Technology*, 4 (10), 49-57.
- SHEFTER E. & HIGUCHI T. (1963). Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52, 781-791.
- SHIPWAY P. H. & HUTCHINGS I. M. (1993). Fracture of brittle spheres under compression and impact loading. I. Elastic stress distributions. *Philosophical Magazine A*, 67, 1389 - 1404.
- SOUSA J. J., SOUSA A., PODCZECK F. & NEWTON J. M. (2002). Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization. *International Journal of Pharmaceutics*, 232, 91-106.
- STANIFORTH J. N., BAICHWAL A. R., HART J. P. & HENG P. W. S. (1988). Effect of addition of water on the rheological and mechanical properties of microcrystalline celluloses. *International Journal of Pharmaceutics*, 41, 231-236.
- STECKEL H. & MINDERMANN-NOGLY F. (2004). Production of chitosan pellets by extrusion/spheronization. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57, 107-114.
- SUN C., ZHOU D., GRANT D. J. W. & YOUNG V. G. (2002). Theophylline monohydrate. *Acta Crystallographica Section E*, 58, o368-o370.
- SUTOR D. (1958). The structures of the pyrimidines and purines. VI. The crystal structure of theophylline. *Acta Crystallographica*, 11, 83-87.
- SUZUKI E., SHIMOMURA K. & SEKIGUCHI K. (1989). Thermochemical study of theophylline and its hydrate. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 37, 493-497.
- TANTRY J. S., TANK J. & SURYANARAYANAN R. (2007). Processing-induced phase transitions of theophylline - Implications on the dissolution of theophylline tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96, 1434-1444.
- THO I., SANDE S. A. & KLEINEBUDDE P. (2002). Pectinic acid, a novel excipient for production of pellets by extrusion/spheronisation: preliminary studies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 54, 95-99.

- THOMMES M. (2006). Systematische Untersuchungen zur Eignung von  $\kappa$ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff in der Feuchtextusion/Sphäronisation. Promotionsarbeit, Universität Düsseldorf.
- THOMMES M., BLASCHEK W. & KLEINEBUDDE P. (2007). Effect of drying on extruded pellets based on  $\kappa$ -carrageenan. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 31, 112-118.
- THOMMES M., ELY D. R. & KLEINEBUDDE P. (2009). The water binding behavior of  $\kappa$ -Carrageenan determined by three different methods. *Pharmaceutical Development and Technology*, 14, 249-258.
- THOMMES M. & KLEINEBUDDE P. (2006a). Use of  $\kappa$ -carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63, 59-67.
- THOMMES M. & KLEINEBUDDE P. (2006b). Use of  $\kappa$ -carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. II. Influence of drug and filler type. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63, 68-75.
- THOMMES M. & KLEINEBUDDE P. (2007). Properties of pellets manufactured by wet extrusion/spheronization process using  $\kappa$ -carrageenan: Effect of process parameters. *AAPS PharmSciTech*, 8, 101-108.
- THOMMES M. & KLEINEBUDDE P. (2008). The behavior of different carrageenans in pelletization by extrusion/spheronization. *Pharmaceutical Development and Technology*, 13, 27-35.
- TICEHURST M. D., STOREY R. A. & WATT C. (2002). Application of slurry bridging experiments at controlled water activities to predict the solid-state conversion between anhydrous and hydrated forms using theophylline as a model drug. *International Journal of Pharmaceutics*, 247, 1-10.
- UMPRAYN K., CHITROPAS P. & AMAREKAJORN S. (1999). Influence of process variables on physical properties of the pellets using extruder and spheronizer. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25, 45-61.
- VAN KAMP H. V., BOLHUIS G. K. & DE BOER A. H. (1986). The role of water uptake on tablet disintegration: Design of an improved method for penetration measurements. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 61, 22-29.
- VERHEYEN P., STEFFENS K. J. & KLEINEBUDDE P. (2009). Use of crospovidone as pelletization aid as alternative to microcrystalline cellulose: Effects on pellet properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 35, 1325-1332.
- VISAVARUNGROJ N., HERMAN J. & REMON J. P. (1990). Crosslinked starch as sustained release agent. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16, 1091-1108.
- WADKE D. A. & REIER G. E. (1972). Use of intrinsic dissolution rates to determine thermodynamic parameters associated with phase transitions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61, 868-871.
- WAN L. S. C., HENG P. W. S. & LIEW C. V. (1993). Spheronization conditions on spheroid shape and size. *International Journal of Pharmaceutics*, 96, 59-65.
- WASHBURN E. W. (1921). The dynamics of capillary flow. *Physical Review*, 17, 273-283.

- WEYER K. (2007). Beeinflussung und Optimierung von Hilfsstoffeigenschaften durch Interaktion mit Wasser. Promotionsarbeit, Universität Bonn.
- WOODRUFF C. W. & NUESSELE N. O. (1972). Effect of processing variables on particles obtained by extrusion—spheronization processing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61, 787-790.
- YOO A. & KLEINEBUDDE P. (2009). Spheronization of small extrudates containing  $\kappa$ -carrageenan. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98, 3776-3787.
- ZHU H. & GRANT D. J. W. (1996). Influence of water activity in organic solvent + water mixtures on the nature of the crystallizing drug phase. 2. Ampicillin. *International Journal of Pharmaceutics*, 139, 33-43.
- ZIMM K. R., SCHWARTZ J. B. & O'CONNOR R. E. (1996). Drug release from a multiparticulate pellet system. *Pharmaceutical Development and Technology*, 1, 37-42.
- ZOGRAFI G. & KONTNY M. J. (1986). The interactions of water with cellulose- and starch-derived pharmaceutical excipients. *Pharmaceutical Research*, 3, 187-194.
- ZOGRAFI G., KONTNY M. J., YANG A. Y. S. & BRENNER G. S. (1984). Surface area and water vapor sorption of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 18, 99-116.

## 8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. P. Kleinebudde möchte ich ganz herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die damit verbundene hervorragende Betreuung bedanken. Er hatte immer ein offenes Ohr und war stets diskussionsbereit. Außerdem ermöglichte er mir die Teilnahme an zahlreichen Kongressen, Fort- und Weiterbildungen, die für mich beruflich als auch privat spannende und lehrreiche Erfahrungen darstellten. Vielen Dank.

Kein minderer Dank gilt Herrn Dr. Markus Thommes, der mir in seiner Funktion als Kobetreuer oftmals den richtigen Weg zum Ziel gewiesen hat. Sein unermüdlicher Einsatz bei jeglichem Problem macht ihn unersetzlich.

Bei Herrn Prof. Dr. Breitzkreutz möchte ich mich für die Übernahme des Koreferates und seine stete Hilfsbereitschaft bedanken.

Karin Matthée danke ich für die Anfertigung diverser REM-Aufnahmen.

Eva Hoffmann danke ich für die Anfertigung der Aufnahmen am NIR-CI-Mikroskop.

Prof. Dr. A. Heilmann und Herrn Cismak vom Fraunhofer-Institut für Werkstoffmechanik in Halle (Saale) danke ich für die Anfertigung der ESEM-Aufnahmen.

Ralf Thomann vom Materialforschungszentrum in Freiburg danke ich für die Anfertigung diverser REM-Aufnahmen.

Dr. Carsten Schauerte von der Firma solid-chem GmbH danke ich für die Durchführung diverser röntgendiffraktometrischer Untersuchungen.

Kay Düffels von der Firma RETSCH Technology GmbH danke ich für die Bereitstellung des Camsizers® zur Bestimmung der Pelletmasse.

Birgit Jandzok und Stephan Sanetra von der Firma Sympatec GmbH danke ich für die Durchführung der Quixel-Messungen.

Kerstin Schneider danke ich für ihre Hilfestellung bei administrativen Angelegenheiten und natürlich dafür, dass sie immer für einen da war.

Den Firmen Pharmatrans Sanaq AG, BASF, Molkerei Meggle Wasserburg GmbH und Losan Pharma GmbH danke für die Bereitstellung der Wirk- und Hilfsstoffe.

Ganz besonders herzlich möchte ich Ines Stoltenberg für 2½ unvergessliche Jahre Büro-Gemeinschaft danken, in denen man sich – im wahrsten Sinne des Wortes – sehr nahe gekommen ist. Natürlich möchte ich mich auch bei meinen anderen Kollegen bedanken, die meine Zeit am Institut zu etwas ganz Besonderem gemacht haben. Ein spezieller Dank geht an Katharina Wörtz, Martina Smikalla, Klaus Wening, Susann Just und Eva Hoffmann für ihre Unterstützung und die schönen Stunden auf diversen Reisen und am Institut. Und natürlich möchte ich mich bei Martin Köster, Christian Mühlenfeld, Elena Reitz und Dorothee Eikeler für die einzigartigen „group meetings“ bedanken.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie danken, die mich immer unterstützt hat. Der größte Dank geht an Heiko, der mit seiner unendlichen Geduld, diversen Hilfestellungen und zahlreichen Ermutigungen zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen hat.