Trockengranulierung von Mannitolzubereitungen durch Walzenkompaktierung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Carl Moritz Wagner

aus Bielefeld

Düsseldorf, den 05.02.2014

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. Jörg Breitkreutz
Korreferent: Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde

Veröffentlichungen

peer-review Publikationen:

Wagner, C.M., Pein, M., Breitkreutz, J., 2013. *Roll compaction of mannitol: Compactability study of crystalline and spray-dried grades*. International Journal of Pharmaceutics 453, 416-422.

Wagner, C.M., Pein, M., Breitkreutz, J., 2013. *Roll compaction of granulated mannitol grades and the unprocessed crystalline delta-polymorph*. Powder Technology (eingereicht).

Wagner, C.M., Tobies, L., Pein, M., Breitkreutz, J., *Applicability of roll compaction for mannitol based ibuprofen and enalapril formulations* (vorbereitet).

Kongresspräsentationen:

Wagner, C.M., Ohrem, H.-L., Breitkreutz, J., 2012. *Roll compaction of mannitol: Impact of process parameters on flowability, particle size distribution and tableting behavior*. Poster, 8th APV World Meeting, Istanbul, Türkei.

Wagner, C.M., Moddelmog, G., Ohrem, H.-L., Breitkreutz, J., 2012. *Roll compaction of mannitol: Tableting behavior of various spray-dried mannitols before and after dry granulation*. Poster, AAPS Annual Meeting, Chicago, USA.

Wagner, C.M., Pein, M., Breitkreutz, J., 2013. *Dry granulation by roll compaction: Compactability study of various pre-processed mannitol grades*. Poster, 7th Polish-German Symposium on Pharmaeutical Sciences, Danzig, Polen.

Wagner, C.M., Pein, M., Breitkreutz, J., 2013. *Roll compaction of granulated mannitol grades and the unprocessed crystalline delta-polymorph*. Vortrag, 6th International Granulation Workshop, Sheffield, Großbritannien.

Wagner, C.M., Pein, M., Moddelmog, G., Breitkreutz, J. 2013. *Roll compaction of mannitol: comparative compactibility study of various pre-processed and unprocessed mannitol grades*. Poster, AAPS Annual Meeting, San Antonio, USA.

Wagner, C.M., Tobies, L., Pein, M., Moddelmog, G., Breitkreutz, J. 2013. *Applicability of roll compaction for mannitol based ibuprofen formulations*. Poster, AAPS Annual Meeting, San Antonio, USA.

Wagner, C.M., Pein, M., Breitkreutz, J. 2014. *Applicability of roll compaction for mannitol based enalapril formulations*. Poster, 9th APV World Meeting, Lissabon, Portugal (angenommen).

Inhaltsverzeichnis

Veröffentlichungen III

Inhaltsverzeichnis V

Abkürzungsverzeichnis VII

1 Einleitung 1

1.1 Tabletten 1

1.2 Granulierung 3

1.3 Trockengranulierung mittels Walzenkompaktierung 4

1.4 Mannitol 9

2 Ziele der Arbeit 12

3 Ergebnisse und Diskussion 13

3.1 Einteilung verschiedener Mannitolqualitäten 13

3.2 Kristallinität von Mannitol 14

3.3 Walzenkompaktierung von unprozessiertem β-Mannitol 17
3.3.1 Einleitung 17
3.3.2 Charakterisierung des Ausgangsmaterials 17
3.3.3 Partikelgrößenverteilung und Fließverhalten der Granulate 18
3.3.4 Tabletteneigenschaften 20

3.4 Walzenkompaktierung von unprozessiertem δ-Mannitol 26
3.4.1 Einleitung 26
3.4.2 Charakterisierung des Ausgangsmaterials 26
3.4.3 Partikelgrößenverteilung und Fließverhalten der Granulate 27
3.4.4 Tabletteneigenschaften 29

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse unprozessierten Mannitols 36

3.6 Walzenkompaktierung von granuliertem Mannitol 38
3.6.1 Einleitung 38
3.6.2 Charakterisierung des Ausgangsmaterials 38
3.6.3 Partikelgrößenverteilung und Fließverhalten der Granulate 40
3.6.4 Tabletteneigenschaften 42

3.7 Walzenkompaktierung von sprühgetrocknetem Mannitol 46
3.7.1 Einleitung 46

3.7.2 Charakterisierung des Ausgangsmaterials ... 46
3.7.3 Statistische Versuchsplanung ... 49
3.7.4 Partikelgrößenverteilung und Fließverhalten der Granulate ... 53
3.7.5 Tabletteneigenschaften ... 54
3.7.6 Untersuchungen zur Kristallinität ... 60

3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse prozessierten Mannitols ... 63

3.9 Walzenkompaktierung von Mannitol und Ibuprofen ... 66
3.9.1 Einleitung ... 66
3.9.2 Charakterisierung des Ibuprofens ... 67
3.9.3 Partikelgrößenverteilung und Fließverhalten der Granulate ... 68
3.9.4 Tabletteneigenschaften ... 70
3.9.5 Zusammenfassung ... 75

3.10 Walzenkompaktierung von Mannitol und Enalaprilmaleat ... 77
3.10.1 Einleitung ... 77
3.10.2 Charakterisierung des Enalaprilmaleats ... 78
3.10.3 Partikelgrößenverteilung und Fließverhalten der Granulate ... 79
3.10.4 Tabletteneigenschaften ... 80
3.10.5 EM-Tabletten mit Parteck ODT ... 85
3.10.6 Zusammenfassung ... 88

4 Zusammenfassung ... 89

5 Summary ... 91

6 Experimenteller Teil ... 93

6.1 Materialien ... 93
6.1.1 verwendete Materialien ... 93
6.1.2 Lagerbedingungen ... 94

6.2 Methoden ... 95
6.2.1 Herstellungsmethoden ... 95
6.2.2 Analysenmethoden ... 98

7 Literatur ... 109

8 Danksagung ... 121

Abkürzungsverzeichnis

α	Signifikanzniveau
ACE	*Angiotensin Converting Enzyme*
APV	Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.
AV	Akzeptanzwert
DSC	*Differential Scanning Calorimetry*, dynamische Leistungsdifferenzkalorimetrie
d_x	X. Perzentil einer Partikelverteilung
EM	Enalaprilmaleat
Fa.	Firma
FDA	*United States Food and Drug Administration*
ff_c	*flow function coefficient*
FT	*Fourier-Transform*
Gl.	Gleichung
HPLC	*High Performance Liquid Chromatography*, Hochleistungsflüssigchromatographie
Ibu	Ibuprofen
ICDD	*International Center for Diffraction Data*
KI	Konfidenzintervall
MCC	mikrokristalline Cellulose
MIR	mittleres Infrarot
MW	Mittelwert
n	Stichprobenumfang bzw. Anzahl der Messungen
NIR	nahes Infrarot
NMR	*Nuclear Magnetic Resonance*, Kernspinresonanz
ODF	orodispersibler Film
ODMT	orodispersible Minitablette

ODT	orodispersible Tablette
P	*Lack of fit*, Modelvalidität
p.a.	pro analysis
PAT	*Process Analytical Technology*, Prozessanalytische Technologie
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Hydronium-Ionen-Konzentration
Ph. Eur.	*Pharmacopoeia Europaea*, europäisches Arzneibuch
Q^2	Maß für die Vorhersagekraft eines statistischen Modelles
r	Radius der Presswalze
R^2	Bestimmtheitsmaß
REM	Rasterelektronenmikroskop
s	Standardabweichung
SSNMR	*Solid State Nuclear Magnetic Resonance*, Festkörper Kernspinresonanz
U/min	Umdrehungen pro Minute
USP	*United States Pharmacopeia,* amerikanisches Arzneibuch
UV/Vis	Ultraviolette Strahlung / visuelles Licht
XRPD	*x-ray powder diffraction,* Röntgen-Pulverdiffraktometrie

Eingetragene Warenzeichen

In dieser Arbeit werden diejenigen eingetragenen Warenzeichen genannt, die im Text nicht ausdrücklich als solche gekennzeichnet sind. Die Abwesenheit eines entsprechenden Hinweises bedeutet nicht, dass das entsprechende Produkt oder der Gesellschaftsname frei von Rechten Dritter ist.

1 Einleitung

1.1 Tabletten

Tabletten sind feste Arzneizubereitungen, die eine Einzeldosis eines Wirkstoffes oder mehrerer Wirkstoffe enthalten. Als Nachfolger früher verwendeter Arzneiformen zur per oralen Anwendung, wie Pillen, Pastillen oder Boli, begann mit der Erfindung der ersten manuellen Tablettenpresse Mitte des 19. Jahrhunderts die Erfolgsgeschichte der Tablette (Brockedon, 1843). Als Folge vermehrter Verschreibungen von Arzneistoffen in Tablettenform durch amerikanische Ärzte wurden erste Tablettenmaschinen entwickelt (McFerran, 1874) und mit der Produktion im industriellen Maßstab begonnen. Ein rascher technischer Fortschritt führte dazu, dass schon zum Ende des 19. Jahrhunderts das erste Patent für eine Maschine erteilt wurde, die in einem Arbeitsgang Manteltabletten herstellen konnte (Noyes, 1896). Heutzutage werden viele verschiedene Tablettenarten zu unterschiedlichen Verwendungszwecken eingesetzt. Nach Schätzungen der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. (APV) werden, bezogen auf die Stückzahl, ca. 80 % aller Arzneimittelzubereitungen in fester Form produziert (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012). Ein großer Teil davon sind Tabletten. Trotzdem scheint die Entwicklung nicht zu enden. In den Jahren von 1999 bis 2006 betrug die Anzahl an Tablettenpräparaten, die von der FDA (*Food and Drug Administration*) zugelassen wurden, insgesamt über 10.000 (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012). Im Vergleich dazu erfolgten im gleichen Zeitraum die Zulassungen von lediglich 2700 Kapselpräparaten.

Das gleichbleibend große Interesse an Tabletten als Darreichungsform ist u.a. damit begründbar, dass Tabletten in großer Anzahl und kurzer Zeit kostengünstig hergestellt werden können. Außerdem ist es möglich, die Mehrheit der Arzneistoffe unter Verwendung von geeigneten Hilfsstoffen zu Tabletten zu verarbeiten. Dabei lässt sich der Wirkstoff exakt und kontrollierbar dosieren. Tabletten können gut verpackt und transportiert werden, und die meisten Wirkstoffe sind in der Arzneiform bei geeigneter Lagerung und Verpackung über einen langen Zeitraum stabil. In der Form von Film- oder Manteltabletten verpackt sind sie zusätzlich vor Umwelteinflüssen geschützt (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012). Auch für Patienten ergeben sich Vorteile aus der Arzneiform. Neben einer bequemen und sicheren Applikation ist der Wirkungseintritt des Arzneistoffes je nach Art der Tablette steuerbar. In orodispersiblen Tabletten (ODTs) oder den kleindimensionierten ($\leq$ 2 mm), innovativen orodispersiblen Minitabletten (ODMTs) kann die Resorption

des Wirkstoffes aufgrund des raschen Tablettenzerfalls teilweise bereits in der Mundhöhle erfolgen, was einen schnellen Wirkungseintritt ermöglicht.

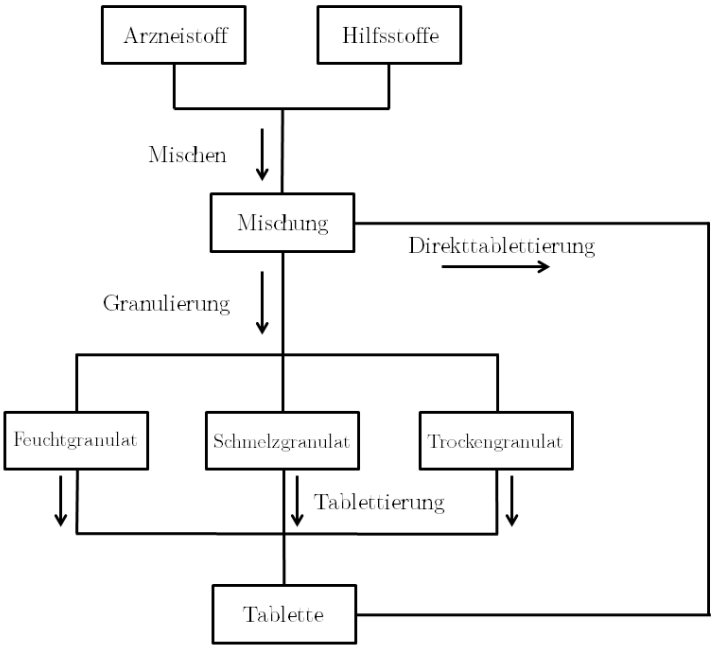


Abbildung 1.1: Übersicht zur Herstellung von Tabletten (modifiziert nach Herting, 2007).

Die Herstellung von Tabletten kann über verschiedene Wege erfolgen (Abbildung 1.1). Die Tablettierung ohne vorherige Granulierung wird Direkttablettierung genannt. Sie stellt die Methode mit dem geringsten Arbeitsaufwand dar und wird seit den 1950er Jahren zur Tablettenherstellung verwendet (Shangraw, 1989). Dabei wird pulverförmiger Wirkstoff oder ein Wirkstoff-Hilfsstoff-Gemisch ohne weitere Vorbehandlung zu Tabletten gepresst. Die Direkttablettierung ist vorteilhaft bei der Verarbeitung von feuchtigkeits- und wärmeempfindlichen Substanzen. Durch Verzicht auf Feuchtigkeit und Hitze erhöht sich die Stabilität der Wirkstoffe. Allerdings zeigen die meisten Arzneistoffe ungenügendes Fließ- und Tablettierverhalten, was eine Direktverpressung erschwert. Deshalb ist der Einsatz von teuren direktkomprimierbaren Füll- und Bindemitteln häufig nicht zu vermeiden (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012). Allerdings ist der Anteil an Arzneistoff in diesen Pulvermischungen häufig auf ca. 30 % beschränkt (Jivraj et al., 2000). Aufgrund unterschiedlicher Partikelgrößenverteilungen oder Schüttdichten der Pulverbestandteile kann es zudem zur Segregation während des Prozesses kommen, was die Gleichförmigkeit des Gehaltes der Tabletten beeinflusst (Miller, 1997).

Genügen also die Pulvereigenschaften den Anforderungen der Direkttablettierung nicht, ist eine Änderung der Korneigenschaften erforderlich. Dies erfolgt über die Integration eines zusätzlichen Prozesses, der Granulierung (Abbildung 1.1).

1.2 Granulierung

Die Granulierung ist ein Prozess zur Kornvergrößerung. Aus feinen Pulvern werden Haufwerke gröberer Partikel erhalten. Dabei stellt ein Granulatkorn ein permanentes Agglomerat der Ausgangspartikel dar. Mit der Kornvergrößerung können sich die Eigenschaften des Haufwerkes beträchtlich verändern. Insbesondere die Verbesserung der Fließeigenschaften spielt eine große Rolle. Durch Zunahme der Partikelgröße und der damit verbundenen größeren Partikelmasse erhöht sich die Gewichtskraft der Partikel. Diese wirkt, im Gegenteil zu den Haftkräften der Partikel, fließinduzierend. Da die Haftkräfte zwischen den Partikeln bei steigender Korngröße weniger stark zunehmen als die Gewichtskräfte der Partikel, führt eine Granulierung in den meisten Fällen zu einer Fließverbesserung des Schüttgutes. Ein leichteres Fließen des Granulates ermöglicht während der Tablettenherstellung einen gleichmäßigen Durchgang des Tablettiergutes durch Fülltrichter und –schuh sowie eine gleichmäßige Matrizenfüllung (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002). Trotzdem können auch frei-fließende Pulvermischungen granuliert werden. Dies ist erforderlich, wenn Entmischungsvorgänge der Bestandteile des Haufwerkes auftreten und dadurch eine Direkttablettierung nicht möglich ist. Neben dem Erzielen einer optimalen Wirkstoffverteilung im Haufwerk, ist die Erhöhung der Schüttdichte ein weiterer Grund zur Granulierung (Parrott, 1981). Zum einen wird dadurch das Lagervolumen verringert, zum anderen erleichtert eine hohe Schüttdichte die Tablettierung hochdosierter Arzneistoffe. Während des Tablettierens muss weniger Luft entweichen, zudem ist eine geringeres Matrizenvolumen erforderlich, um eine bestimmte Dosierung zu erzielen (Kleinebudde, 2004). Ein weiterer Vorteil eines Granulates gegenüber eines Pulvers ist die geringere Staubentwicklung bei der Weiterverarbeitung (Rumpf, 1958). Staubarmut bzw. -freiheit ist besonders bei der Verarbeitung hoch potenter Arzneistoffe von Bedeutung, da staubfreie Produkte eine toxikologisch geringere Gefahr für Menschen und Umwelt darstellen als staubende Produkte. Die Vermeidung von Staub kann deshalb sogar ein eigenständiger Grund zum Granulieren sein (Serno et al., 2007).

Die genannten Gründe für eine Granulierung lassen sich als eine Verbesserung der Handhabung und Dosierung von Haufwerken zusammenfassen. Eine Granulierung kann aber auch Eigenschaften wie die Benetzbarkeit, den Zerfall und die Auflösung von Arzneistoffen im Granulat oder in den daraus gepressten Tabletten beeinflussen. Außerdem ist durch eine Granulierung die Erhöhung der Kompaktibilität eines Stoffes möglich (Debord et al., 1987, Juppo et al., 1995).

Die Herstellung von Granulaten kann über verschiedene Verfahren erfolgen. Systematisch kann in Feucht-, Schmelz- und Trockengranulierung unterschieden werden (Abbildung 1.1). Die Feuchtgranulierung ist dabei die am häufigsten verwendete Methode. Die Agglomeration erfolgt über den Zusatz von Flüssigkeiten, die im weiteren Herstellungsprozess durch Trocknung weitgehend entfernt werden.

Die Feuchtgranulate werden je nach verwendeter Granulierflüssigkeit in Klebstoff- und Krustengranulat unterteilt. Zur Herstellung von Krustengranulaten werden hauptsächlich reine Lösungsmittel wie Wasser oder Alkohole verwendet. Wässrige oder alkoholische Bindemittellösungen werden als Granulierflüssigkeiten zur Herstellung von Klebstoffgranulaten verwendet. Die Granulierung kann in unterschiedlichen Apparaturen erfolgen. Hauptsächlich werden Wirbelschichtgeräte oder Schnellmischer eingesetzt.

Auch bei der Schmelzgranulierung werden u.a. Schnellmischer verwendet (Schaefer, 1996). Dabei wird zu einem Pulver eine Schmelze aus Bindemittel eingegossen oder eingesprüht, die nach dem Abkühlen eine feste Matrix für die Pulverpartikel bildet. Als Binder werden hydrophile Substanzen wie Macrogole (Polyethylenglykole) oder Povidone eingesetzt, aber auch lipophile Stoffe wie feste Paraffine oder Wachse werden verwendet (Serno et al., 2007). Umgekehrt kann auch die Schmelze vorgelegt und anschließend das pulverförmige Gut hinzugefügt werden (Fusionsmethode). Bei der Sprüherstarrung wird die Schmelze in einem Sprühturm versprüht und in einem Kaltluftstrom zum Erstarren gebracht (Hess und Lang, 1963).

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Granulaten ist die Trockengranulierung. Bei der Trockengranulierung wird auf eine Temperaturerhöhung und den Einsatz von Flüssigkeiten zur Agglomeration verzichtet. Die Haftkräfte zwischen den Partikeln werden durch äußeren Druck aufgebaut. Zunächst erfolgt die Kompaktierung der Pulver durch Tablettierung mit großen Werkzeugen, z.B. an einer Exzenterpresse (Brikettierung) oder zwischen zwei gegenläufigen Presswalzen (Walzenkompaktierung). Anschließend werden die entstandenen Briketts bzw. Schülpen mit Hilfe einer Siebeinrichtung zerkleinert. Als grundlegender Prozess dieser Arbeit soll die Walzenkompaktierung im Folgenden näher beschrieben werden.

1.3 Trockengranulierung mittels Walzenkompaktierung

Die Trockengranulierung mit Walzenkompaktoren ist das am häufigsten verwendete Verfahren zur Herstellung von Trockengranulaten. Diese Agglomerationstechnik wird seit Ende des 19. Jahrhunderts eingesetzt, zunächst in der Kohleindustrie, später auch in der Mineralien-, Chemie- und Lebensmittelindustrie. Seit Mitte des 20. Jahrhunderts wird sie auch in der pharmazeutischen Industrie verwendet (Miller, 1997). Die eingesetzten Walzenkompaktoren unterscheiden sich je nach Hersteller in der Anordnung ihrer Bauteile. Das Prinzip der Walzenkompaktierung ist jedoch bei allen Maschinen identisch und soll am Beispiel des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Walzenkompaktors (Mini-Pactor 250/50, Firma Gerteis) kurz vorgestellt werden (Abbildung 1.2).

Das Pulver wird mit Hilfe einer Dosier- und einer Stopfschnecke aus dem mit einem Auflockerer bestückten Trichter in Richtung zweier gegeneinander laufender Presswalzen befördert. Durch die Stopfschnecke findet bereits eine Vorverdichtung des Materials statt. Um einen kontinuierlichen Pulvertransport zu gewährleisten, kann am Schneckensystem ein Vakuum angelegt werden, um eingeschlossene Luft aus dem Pulver zu entfernen (Shlieout et al., 2000).

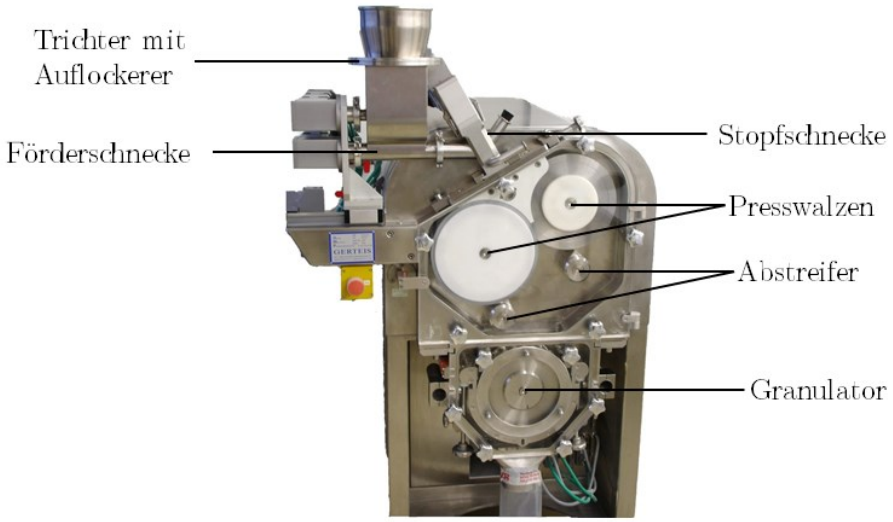


Abbildung 1.2: Aufbau des Walzenkompaktors Mini-Pactor 250/50, Fa. Gerteis.

Reibungskräfte zwischen dem Pulver und der Walzenoberfläche sorgen für den Materialtransport in den Walzenspalt. Dabei kann die Walzenoberfläche glatt, kordiert oder schrägverzahnt sein (Gerteis, 2013). Sie hat neben der Walzengeometrie den größten Einfluss auf das Einzugsverhalten des Materials (Johanson, 1965). Im Walzenspalt erfolgt die eigentliche Kompaktierung des Materials. Der Raum lässt sich schematisch in drei Zonen aufteilen (Abbildung 1.3). Im Einzugsbereich A wird das Pulver weiter vorverdichtet, die Partikel werden verschoben und ordnen sich neu an. Da die Presswalzen unter dem Pulver durchgleiten, wird der Einzugsbereich auch Gleitzone genannt. Der anschließende Abschnitt ist die Kompaktier- oder Verdichtungszone (B). Hier wirkt die spezifische Kompaktierkraft auf das Pulver ein und sorgt je nach Material für eine plastische Verformung oder den Bruch der Partikel. Der Grenzbereich zwischen A und B wird durch den Einzugswinkel α beschrieben (Guigon und Simon, 2003). In Zone C kommt es zum Austrag der Schülpen bzw. grober Schülpenbruchstücke.

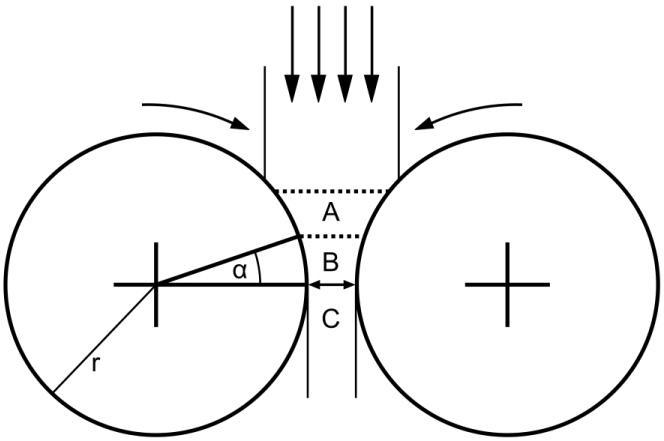


Abbildung 1.3: Darstellung der Verdichtungszonen im Walzenspalt (in Anlehnung an Kleinebudde, 2004 und Bindhumadhavan et al., 2005). A: Gleitzone, B: Verdichtungszone, C: Materialaustrag, r: Radius der Presswalze, α: Einzugswinkel.

Unterschiede zwischen den Walzenkompaktoren verschiedener Hersteller betreffen die Anordnung und Beweglichkeit der Walzen, die Walzenoberfläche sowie die Regelung der Spaltbreite. Grundsätzlich können die Presswalzen vertikal, horizontal oder schräg zueinander angeordnet sein. Nachteil einer vertikalen Walzenanordnung ist ein möglicher Temperaturanstieg im Pulver aufgrund eines längeren Verbleibes des Materials in der Gleitzone. Bei der horizontalen Anordnung kann unkompaktiertes Pulver den Spalt zwischen den Walzen verlassen und somit den Feinanteil des Granulates erhöhen (Shlieout et al., 2000). Bei dieser Anordnung werden entsprechende Dichtungssysteme benötigt. Die Mehrheit der Walzenkompaktoren haben eine bewegliche und eine unbewegliche Presswalze. Dabei wird die Kompaktierkraft hydraulisch über die bewegliche Walze gesteuert. In Systemen, in denen neben der Kompaktierkraft die Walzengeschwindigkeit und die Drehzahl der Schnecken wählbar sind, ist die Spaltbreite eine Resultierende dieser Einstellungen (Inghelbrecht et al., 1997). Bei Walzenkompaktoren neuerer Generation kann neben den genannten Einstellungen auch die Spaltbreite automatisch geregelt werden (Shlieout et al., 2002). In diesen Systemen wird die Drehzahl der Schecken so angepasst, dass über den gesamten Prozess eine konstante Spaltbreite erhalten wird. Um zu verhindern, dass nicht kompaktiertes Material seitlich an den Presswalzen vorbeiläuft, müssen die Walzenseiten abgedichtet werden (Funakoshi et al., 1977). Dies kann mit Hilfe einer Kragen- oder Herzabdichtung erfolgen. Auswirkungen hat die Art der Abdichtung u.a. auf die Porositätsverteilung der Schülpen (Wöll, 2003). Während unter Verwendung der Herzabdichtung die Mitte der Schülpe eine geringere Porosität als der Rand aufweist, ist die Porositätsverteilung der Schülpe nach Kompaktierung mit einer Kragenabdichtung gleichmäßiger. Im Anschluss an den Kompaktiervorgang im Walzenspalt wird die Schülpe mit Hilfe zweier Abstreifer von der Walze entfernt und im Granulator zerkleinert. Dabei können der Stern- oder Taschenmuldengranulator verwendet werden. Der Siebeinsatz im Granulator weist

entweder bereits die gewünschte Endmaschenweite auf oder dient lediglich der Vorzerkleinerung.

Die Gründe und Vorteile einer Granulierung wurden bereits in Abschnitt 1.2 erläutert. Die Trockengranulierung am Walzenkompaktor bietet darüber hinaus weiteren Nutzen, der den Prozess insbesondere in den letzten Jahren stark an Bedeutung hat gewinnen lassen. Hauptgrund dafür ist die Tatsache, dass die Walzenkompaktierung einen kontinuierlichen Prozess darstellt. Im Gegensatz zur chargenweisen Produktion in einem Wirbelschichtgranulator oder Schnellmischer, kann der Prozess ohne Unterbrechung ablaufen und ermöglicht den Durchsatz großer Produktmengen. Anders als in der Lebensmittel- oder chemischen Industrie, ist auf kontinuierliche Granulationsprozesse in der pharmazeutischen Industrie lange Zeit verzichtet worden. Geringere Gewinnmargen und ein erhöhter Kostendruck führten jedoch in den letzten Jahren zum Anstieg der Bedeutung von kontinuierlichen Prozessen (Vervaet und Remon, 2005). Die Gefahr, eine einzelne, große Produktmenge eines Trockengranulates zu verwerfen, kann dadurch reduziert werden, dass prozessanalytischen Technologien (PAT) eine Qualitätsprüfung des Produktes schon während der Walzenkompaktierung ermöglichen (Miller und Gupta, 2004, Acevedo et al., 2012, Austin et al., 2013). Ein weiterer Vorteil ist, dass durch die Abwesenheit von Wasser oder organischen Lösungsmitteln hitze- und hydrolyseempflindliche Arzneistoffe verarbeitet werden können. Eine energieintensive Trocknung und Lösungsmittelrückgewinnung ist nicht erforderlich, was den Prozess umweltfreundlich und kostengünstig macht. Probleme beim Scale-up vom Labor- in den Produktionsmaßstab sind selten, da die Anzahl der prozessrelevanten Parameter sowie der apparative und technische Aufwand gering sind (Gereg und Cappola, 2002).

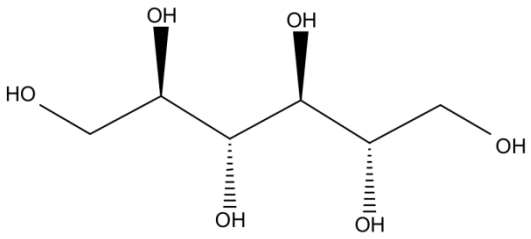
Den Vorteilen der Walzenkompaktierung stehen allerdings auch Nachteile gegenüber. Durch die Abwesenheit von Wasser ist die Partikelagglomeration stark abhängig von der Kompaktibilität des verwendeten Materials (Vervaet und Remon, 2005). Um eine ausreichende Partikelbindung und Granulatfestigkeit zu erzielen, müssen daher relativ hohe Kompaktierkräfte aufgewendet werden. Die hohe mechanische Belastung des Materials während der Granulierung kann dabei zu einer erschwerten Wiederverpressbarkeit in der anschließenden Tablettierung führen. In der Literatur wird dieser Effekt als *work-hardening* Phänomen bezeichnet und wurde in pharmazeutischen Untersuchungen erstmals von Malkowska und Khan beschrieben (Malkowska und Khan, 1983). *Work-hardening* tritt verstärkt bei der Verwendung hoher Kompaktierkräfte auf und betrifft insbesondere plastisch verformbare aber auch sprödbrüchige Materialien (Kleinebudde, 2004). Eine weitere Herausforderung bei der Walzenkompaktierung ist der hohe Feinanteil der Granulate. Dieser entsteht vor allem während des Mahlvorganges im Granulator oder durch Austreten nicht kompaktierten Materials entlang der Walzen (Funakoshi et al., 1977, Shlieout et al., 2000). Hohe Feinanteile reduzieren die Fließfähigkeit des

Granulates. In arzneistoffhaltigen Mischungen kann sich darüber hinaus die Zusammensetzung des Feinanteils von der des übrigen Granulates unterscheiden. Dies kann in einer inhomogenen Verteilung des Arzneistoffes im finalen Produkt resultieren.

Die gebräuchlichsten Füllstoffe in der Walzenkompaktierung sind mikrokristalline Cellulose (MCC) und Laktose-Monohydrat. Die Verwendung verschiedener Qualitäten mit und ohne Arzneistoff wurde in zahlreichen wissenschaftlichen Veröffentlichungen beschrieben (u.a. Falzone et al., 1992, Inghelbrecht und Remon, 1998c). Darüber hinaus werden Maisstärke und anorganische Materialien wie Dicalciumphosphat, Magnesiumcarbonat oder Calciumcarbonat verwendet (Parrott, 1981, Malkowska und Khan, 1983). Die Zuckeralkohole Sorbitol und Isomalt können ebenfalls in der Walzenkompaktierung eingesetzt werden (Bertelsen und Olsen, 2006, Quodbach et al., 2012). Die Verwendung von Mannitol wurde in der Literatur bisher jedoch nur wenig beschrieben. Teng et al. führen Mannitol lediglich als eine gute Alternative zu Sorbitol auf (Teng et al., 2009). Sie verweisen auf ein Patent, in dem Desogestreltabletten aus Granulaten mit Mannitol und Natriumstärkeglycolat nach Brikettierung und Zerkleinerung (*slugging*) hergestellt wurden. Chang et al. verwenden Trockengranulate aus einem nicht genannten Arzneistoff, Maisstärke und Laktose oder Mannitol als Füllstoff in Kapselformulierungen (Chang et al., 2008). In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde der Versuch unternommen, anhand verschiedener Eigenschaften der Ausgangsmaterialien Aussagen über die Qualität walzenkompaktierter Granulate und den daraus resultierenden Tabletten zu treffen. Dazu wurden Mischungen aus verschiedenen Mannitolqualitäten mit Ibuprofen, direktverpressbarem Dicalciumphosphat, Hydroxypropylcellulose und Natriumstearylfumarat verwendet (Souihi et al., 2013).

Das Verhalten von Mannitol in der Walzenkompaktierung als einzigem Hilfsstoff in Arzneizubereitungen wurde hingegen bisher noch nicht untersucht und ist daher Gegenstand der vorliegenden Dissertation.

1.4 Mannitol



$C_6H_{14}O_6$

Abbildung 1.4: Strukturformel von Mannitol.

Mannitol ist ein sechswertiger Zuckeralkohol und kommt in der Natur als D-Mannitol vor. Mannitol ist ein Isomer des Sorbitols. Das korrespondierende Zuckermolekül wird Mannose genannt. Der Name leitet sich von der Mannaesche (*Fraxinus ornus* L., Oleaceae) ab. Mannitol ist zu 13 % im Produkt Manna enthalten, welches aus dem getrockneten Assimilatsaft der eingeschnittenen Rinde der Mannaesche gewonnen wird (Hänsel und Sticher, 2010). Außerdem findet sich Mannitol in größeren Mengen in Algen und Pilzen, in denen es als Reservekohlenhydrat dient. Die Gewinnung erfolgt allerdings nicht über die Extraktion von biologischem Material, sondern im Großmaßstab über katalytische Hydrierung von Glucose oder Invertzuckern. Dabei entstehen sowohl Sorbitol als auch Mannitol. Letzteres ist schlechter wasserlöslich, so dass die Trennung der Isomere über fraktionierende Kristallisation erfolgt. Alternativ lässt sich Mannitol mit Hilfe von biotechnologischen Verfahren gewinnen. Dies erfolgt über die Umwandlung von Glukose in Mannitol durch *Aspergillus candidus* (Hänsel und Sticher, 2010). Mannitol ist ein weißes, geruchloses und kristallines Pulver. Es ist im Gegensatz zu Sorbitol nicht hygroskopisch und nimmt trotz Lagerung in einer Umgebung mit hoher Luftfeuchtigkeit kaum Wasser auf, was ein wichtige Eigenschaft für die Verwendung in der Tablettierung darstellt (Bauer, 2000).

Mannitol zeigt Polymorphie. In Publikationen unterschiedlicher Autoren wurden bis zu acht verschiedene Modifikationen beschrieben. Aufgrund einer uneinheitlichen Nomenklatur und durch die irrtümliche Bezeichnung von Gemischen als neue Modifikationen ist kein einheitliches Bild über die eigentliche Anzahl entstanden. Burger et al. fassten die unterschiedlichen Literaturangaben zusammen und schlussfolgerten die Existenz von drei Modifikationen (Burger et al., 2000). Sie nannten diese I, II und III, was nach der Nomenklatur von Walter-Levy der β, α und δ-Modifikation entspricht (Walter-Levy, 1968). In weiteren Studien wurden diese Ergebnisse bestätigt und dienen auch in dieser Arbeit als Grundlage zur Benennung der jeweiligen Mannitol-Modifikation.

In pharmazeutischen Formulierungen ist Mannitol ein wichtiger Füllstoff in Tabletten, Kapseln, Lutsch- und Kautabletten (Rowe et al., 2009). In Lyophilisaten dient der Zuckeralkohol als Gerüstbildner. Granulierte und sprühgetrocknete Qualitäten werden in der Direkttablettierung eingesetzt (Jivraj et al., 2000, Bolhuis und Armstrong, 2006). Als Alternative zu Laktose wird sprühgetrocknetes Mannitol auch als Trägersubstanz in Pulverinhalatoren verwendet (Saint-Lorant et al., 2007). Grundsätzlich zeichnet sich Mannitol durch ein geringes Wechselwirkungspotential mit anderen Hilfs- oder Arzneistoffen aus. So ist es im Gegensatz zu Laktose kompatibel mit Arzneistoffen, die durch ihre primäre Aminogruppe die Maillard-Reaktion eingehen können. Zudem unterliegt Mannitol in der thermodynamisch stabilen β-Modifikation keiner Variabilität der physikalisch-chemischen und morphologischen Eigenschaften im Sprühtrocknungsprozess, da es fast vollständig kristallin bleibt (Naini et al., 1998). Laktose hingegen amorphisiert während der Sprühtrocknung teilweise oder vollständig (Kawashima et al., 1998, Littringer et al., 2013). Mannitol ist im menschlichen Organismus metabolisch inert und wird intestinal nur zu einem geringen Anteil resorbiert (Forth et al., 2001). Einen laxierenden Effekt nach peroraler Gabe besitzt es lediglich in hohen Dosen (30-50 g/Tag).

Die Bedeutung von Mannitol in pharmazeutischen Formulierungen ist innerhalb der letzten Jahre gewachsen. Die Ursache dafür ist die steigende Nachfrage an orodispersiblen Arzneiformen. Diese zerfallen nach peroraler Gabe innerhalb weniger Sekunden in der Mundhöhle des Patienten. Zu den orodispersiblen Arzneiformen zählen Lyophilisate, orodispersible Filme (ODFs) und Tabletten (ODTs). In Letzteren ist Mannitol der entscheidende Hilfsstoff. Durch seine hohe Wasserlöslichkeit von 1 g in 5,5 g (Schmidt und Lang, 2013), die moderate Süßkraft und ein angenehmes Mundgefühl ist Mannitol der am häufigsten verwendete Füllstoff in ODTs (Al-Khattawi und Mohammed, 2013). Die Anzahl an ODT-Produkten weltweit hat sich in den letzten zwei Jahren verdoppelt. 2011 betrug der Umsatz mit ODTs auf den drei wesentlichen Weltmärkten (USA, Japan, Europa) ca. 8,4 Milliarden US-Dollar. Nach aktuellen Schätzungen soll dieser bis 2018 weiter auf 12 Milliarden US-Dollar steigen (Technology Catalyst, 2013). Zielgruppen für die Einnahme von ODTs sind insbesondere geriatrische Patienten, Kinder sowie Patienten mit krankheitsbedingten Schluckbeschwerden. Speziell bei diesen Patientengruppen können ODTs die Akzeptanz der Arzneiform beim Patienten erhöhen. Dies konnte in einer Studie mit Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren bereits gezeigt werden (Rancé et al., 2004).

ODTs können mittels Sublimation, Gießen (*moulding*) und einer Vielzahl weiterer Technologien hergestellt werden. Einen Überblick über die patentierten Technologien zur Herstellung von ODTs bietet die Dissertation von Stoltenberg (Stoltenberg, 2012). Die Direkttablettierung von Mischungen eines Arzneistoffes, sprühgetrocknetem Mannitol und geeigneten Spreng-, Binde- bzw. Schmiermitteln

ist die einfachste Methode zur Herstellung von ODTs (Mishra et al., 2006). Eine Alternative dazu sind co-prozessierte Hilfsstoffe wie Parteck ODT oder Ludiflash (Ohrem und Ognibene, 2009, Kolter et al., 2008). Sie enthalten Mannitol als Hauptkomponente und ein geeignetes Sprengmittel (häufig sogenannte *superdisintegrants*). Die Herstellung erfolgt durch Co-Sprühtrocknungs- oder Co-Sprühgranulierungsprozesse. Nach Zugabe des Arzneistoffes und eines Schmiermittels können sie nach dem Mischen direkttablettiert werden.

Die Limitationen der Direkttablettierung wurden in Abschnitt 1.1 beschrieben. Die dort genannten Gründe können auch bei der Herstellung von ODTs eine Granulierung vor der Tablettierung erforderlich machen. Die Herstellung von ODTs aus Trockengranulaten wurde in der Literatur bisher noch nicht untersucht. Deshalb soll neben der Untersuchung des Walzenkompaktierverhaltens von Mannitol geklärt werden, ob sich das Verfahren grundsätzlich als Alternative zu den etablierten Herstellungsverfahren von ODTs eignet.

2 Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand einer systematischen Untersuchung die Eignung verschiedener Mannitolqualitäten für die Walzenkompaktierung festzustellen. Darüber hinaus soll der Einfluss der Prozessparameter während der Walzenkompaktierung auf die Eigenschaften der Trockengranulate beurteilt werden. Bei der Charakterisierung der Granulate gilt ein besonderes Augenmerk der Partikelgrößenverteilung und den Fließeigenschaften. Mit Hilfe von Presskraft-Härte-Profilen soll die Kompaktibilität von Granulaten unterschiedlicher Mannitolqualitäten nach Walzenkompaktierung bei verschiedenen Prozessbedingungen untersucht und verglichen werden. Neben der Tablettendruckfestigkeit sollen weitere Tabletteneigenschaften wie Abrieb und Zerfallszeit evaluiert werden.

Die Kenntnisse aus der Walzenkompaktierung von reinem Mannitol soll auf die Herstellung arzneistoffhaltiger, mannitolbasierter Zubereitungen übertragen werden. Ziel ist es, zum einen die grundsätzliche Anwendbarkeit der Walzenkompaktierung von Mannitol in Arzneizubereitungen zu zeigen. Zum anderen soll der Einfluss der jeweiligen Mannitolqualität auf die Eigenschaften des Granulates und der daraus hergestellten Tabletten untersucht werden. Dafür werden verschiedene Mannitolqualitäten in Kombination mit unterschiedlichen Arzneistoffen trockengranuliert. Mit Ibuprofen soll ein Arzneistoff mit ungenügenden Fließ- und Presseigenschaften verwendet werden. Ziel ist es, ein möglichst hoch dosiertes und kompaktierfähiges Granulat zu erhalten, das sich mit wenigen weiteren Hilfsstoffen zu Tabletten pressen lässt. Darüber hinaus soll Mannitol mit dem niedrig dosierten Arzneistoff Enalaprilmaleat walzenkompaktiert werden. Neben den Granulateigenschaften gilt den Anforderungen an die Gleichförmigkeit des Gehaltes der Tabletten besonderes Augenmerk.

Da Mannitol ein Hilfsstoff ist, der aufgrund seiner Eigenschaften und seiner Rolle als Hauptkomponente in den aktuell gefragten orodispersiblen Zubereitungen an Bedeutung gewinnt, ist ein weiteres Ziel der Arbeit zu untersuchen, ob sich die Trockengranulierung am Walzenkompaktor als Granulierverfahren zur Herstellung von orodispersiblen Tabletten eignet.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Einteilung verschiedener Mannitolqualitäten

Wie in der Einleitung beschrieben, findet Mannitol eine breite Anwendung in pharmazeutischen Zubereitungen. Dementsprechend hoch ist die Anzahl verschiedener Produkte und Hersteller von Mannitol als pharmazeutischem Hilfsstoff. In dieser Arbeit werden die Mannitolqualitäten wie in Abbildung 3.1 dargestellt eingeteilt. Mannitol, welches nach der Gewinnung in keinem weiteren Prozess verarbeitet wurde, wird als unprozessiertes Mannitol bezeichnet. Handelsprodukte von unprozessierten Mannitol sind z.B. Mannogem Powder (Fa. SPI Pharma), Pearlitol C (Fa. Roquette) oder die Merck-Produkte D(-)-Mannit und Parteck deltaM. Unprozessierte Mannitol ist in zwei verschiedenen Modifikationen erhältlich (β und δ).

Mannitol, das nach der Gewinnung einen Granulations- oder Sprühtrocknungsprozess durchläuft, wird in dieser Arbeit als prozessiertes Mannitol bezeichnet. Prozessierte Mannitolqualitäten werden in granuliertes und sprühgetrocknetes Mannitol unterteilt. Auch hier gibt es eine Reihe von Handelsprodukten, z.B. Pearlitol DC/SD (Fa. Roquette), Mannogem Granular/EZ (Fa. SPI Pharma) und Parteck M (Fa. Merck), deren Eignung für die Walzenkompaktierung in dieser Arbeit untersucht wird. Dazu werden zwei granulierte sowie fünf unterschiedliche sprühgetrocknete Mannitolqualitäten verwendet.

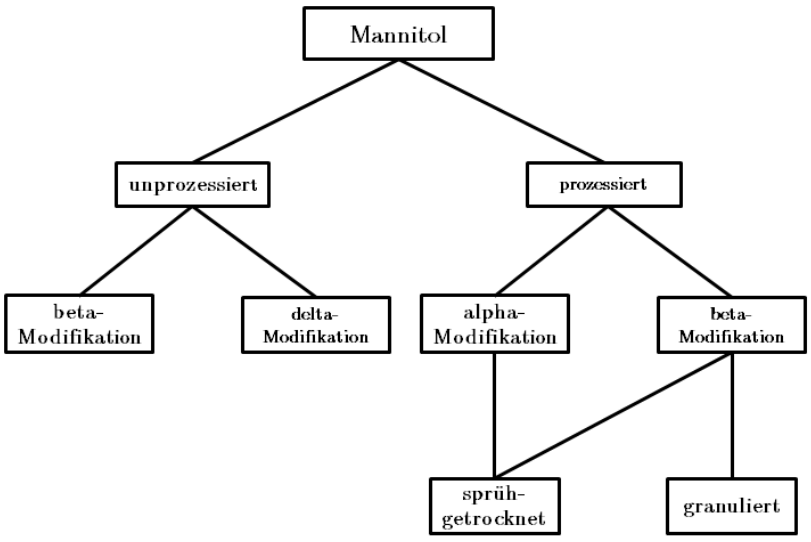


Abbildung 3.1: Einteilung der verschiedenen Mannitolqualitäten.

3.2 Kristallinität von Mannitol

Informationen über die Kristallinität eines Arznei- oder Hilfsstoffes sind in der pharmazeutischen Industrie von großer Bedeutung. Die Kristallmodifikationen einer chemisch identischen Substanz unterscheiden sich häufig hinsichtlich ihrer physikalisch-chemischen, thermodynamischen und mechanischen Eigenschaften (Haleblian und McCrone, 1969). Deshalb ist es bei der Entwicklung neuer Arzneiformen essentiell, in einem möglichst frühen Entwicklungsstadium Veränderungen des kristallinen Zustandes von Hilfs- und Arzneistoff während des Herstellungsprozesses zu identifizieren (Hulse et al., 2009). Verschiedene Techniken können verwendet werden, um die Kristallinität eines Stoffes zu charakterisieren. Spektroskopische Verfahren, wie die Infrarotspektroskopie (NIR, MIR), die Fourier-Transform (FT)-Raman Spektroskopie oder die Festkörper-NMR-Spektroskopie (SSNMR), eignen sich ebenso wie die thermische Analyse (DSC, Thermogravimetrie). Eine der schnellsten und unkompliziertesten Methoden um Informationen zur Struktur einer kristallinen Substanz zu erhalten, ist die Röntgendiffraktometrie (Haleblian und McCrone, 1969). Dabei nutzt man die Tatsache, dass die Wellenlänge der Röntgenstrahlung (0,01 – 1 nm) im Größenbereich des Abstandes von Atomen im Kristallgitter liegt (Voigt, 2010). Beim Auftreffen der Strahlung auf den Kristall kommt es zu Beugungserscheinungen, die sich je nach Kristallstruktur unterscheiden. Verändert man den Winkel der eintreffenden Strahlung auf die Probe und untersucht einen bestimmten Winkelbereich, erhält man charakteristische Beugungsmuster, die eine qualitative Aussage über die Kristallstruktur eines Materials ermöglichen. Einen detaillierten Überblick mit weiteren Methoden zur Kristallinitätsuntersuchung pharmazeutisch verwendeter Substanzen bietet der Reviewartikel von Chieng et al., 2011.

Die Modifikationen von Mannitol lassen sich mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie, thermischen oder spektroskopischen Verfahren qualitativ unterscheiden (Jones and Lee, 1970, Debord et al., 1987, Xie et al., 2008, Bruni et al., 2009). Auch eine Quantifizierung des amorphen Anteils oder von Anteilen einer bestimmten Modifikation ist mittels Röntgendiffraktometrie, NIR- und FT-Raman-Spektroskopie möglich (Campbell Roberts et al., 2002a, b, Braun et al., 2010). In dieser Arbeit wurde Mannitol in der α-Modifikation eigenständig hergestellt (Methode 6.2.2.19). D(-)-Mannit und Parteck deltaM (vgl. 6.1) wurden als Referenz für die β- bzw. δ-Modifikation verwendet.

Raman Spektren der drei Modifikationen sind in Abbildung 3.2 dargestellt (Methode 6.2.2.18). Die Modifikationen zeigen deutliche Unterschiede untereinander über nahezu den gesamten dargestellten Spektralbereich und stimmen mit den in der Literatur gezeigten Spektren für die jeweilige Mannitol-Modifikation überein

(Burger et al., 2000, Braun et al., 2010). Die deutlichsten Unterschiede sind im Bereich von 1200 bis 1000 cm^{-1} sowie in der Bande bei ca. 880 cm^{-1} zu erkennen.

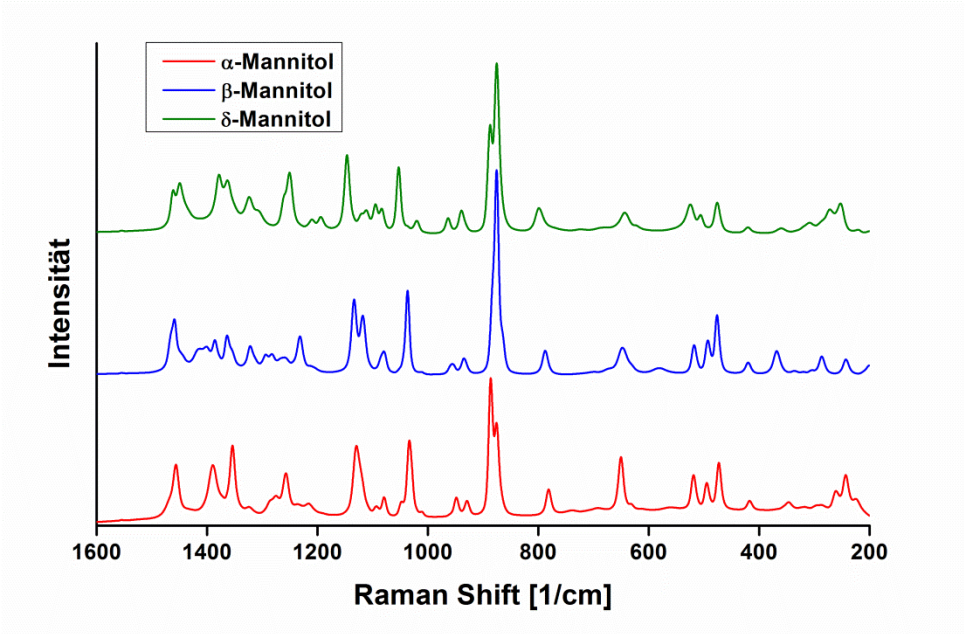


Abbildung 3.2: Raman Spektren der unterschiedlichen Mannitol-Modifikationen (MW, n = 3).

Grundsätzlich kann auch die Schmelzpunktanalyse oder die DSC zur Bestimmung der Mannitol-Modifikation eingesetzt werden. Aufgrund der leichten Unterscheidung und der einfachen Möglichkeit zur Quantifizierung der jeweiligen Modifikation wurde in dieser Arbeit ausschließlich die Röntgendiffraktometrie zur Charakterisierung der Kristallinität eingesetzt (Methode 6.2.2.19). Abbildung 3.3 zeigt das Beugungsmuster von α-, β- und δ-Mannitol.

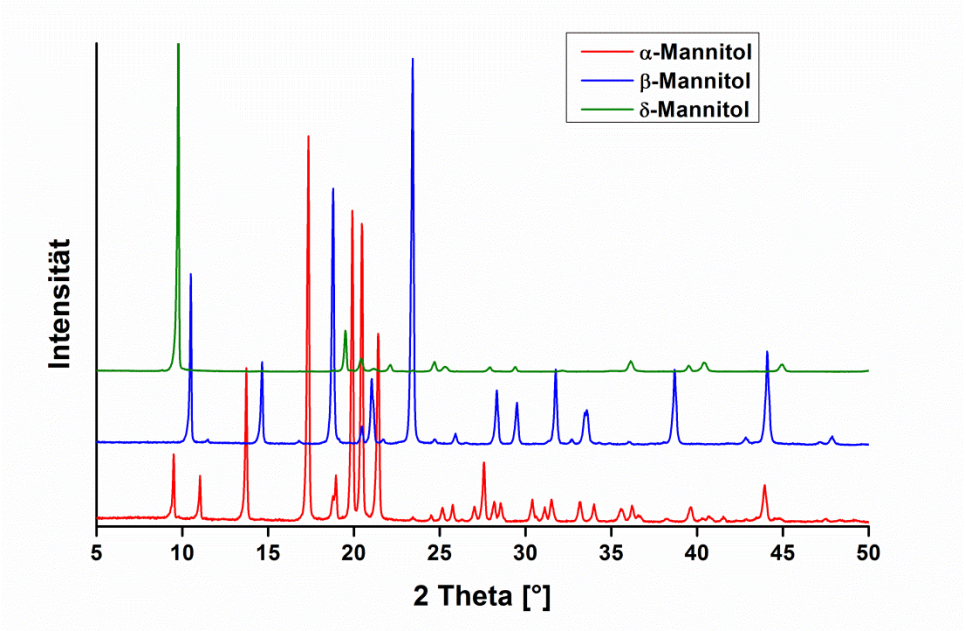


Abbildung 3.3: Röntgendiffraktogramme der drei Modifikationen von Mannitol.

Die Röntgendiffraktogramme zeigen deutliche Unterschiede zwischen den Modifikationen. Charakteristische Peaks der α-Modifikation befinden sich bei 9,49°, 13,73° und 17,34° (2 Theta). Das Beugungsmuster der β-Modifikation zeigt alleinige Peaks bei 10,49° und 14,65°. δ-Mannitol zeigt einen großen Peak bei 9,77° und im weiteren Verlauf bis 19,51° keine weiteren Peaks. Die hier gezeigten Röntgendiffraktogramme korrelieren gut mit den Referenzdiffraktogrammen aus der Literatur. So finden sich charakteristische Peaks der α-Modifikation bei 9,6°, 13,8° und 17,3° (Lee et al., 2011). Hulse et al. (2009) erkennen charakteristische Beugungsmuster für β-Mannitol bei 10,56° und 14,71° und einen intensiven Peak bei 9,74° für Mannitol in der δ-Form.

3.3 Walzenkompaktierung von unprozessiertem β-Mannitol

3.3.1 Einleitung

Zunächst sollte das Verhalten von unprozessiertem Mannitol in der Walzenkompaktierung untersucht werden. Dazu wurde kristallines β-Mannitol (D(-)-Mannit, Fa. Merck) verwendet.

3.3.2 Charakterisierung des Ausgangsmaterials

Abbildung 3.4 (links) zeigt die Summen- und Verteilungsdichtekurve des Ausgangsmaterials (Methode 6.2.2.2). Die dazugehörigen Kenngrößen sind in Tabelle 3.1 aufgeführt. Die Partikel weisen eine unregelmäßige, stäbchenähnliche Form auf, was in der Rasterlektronenmikroskop (REM)–Aufnahme (Methode 6.2.2.21) zu erkennen ist (Abbildung 3.4, rechts).

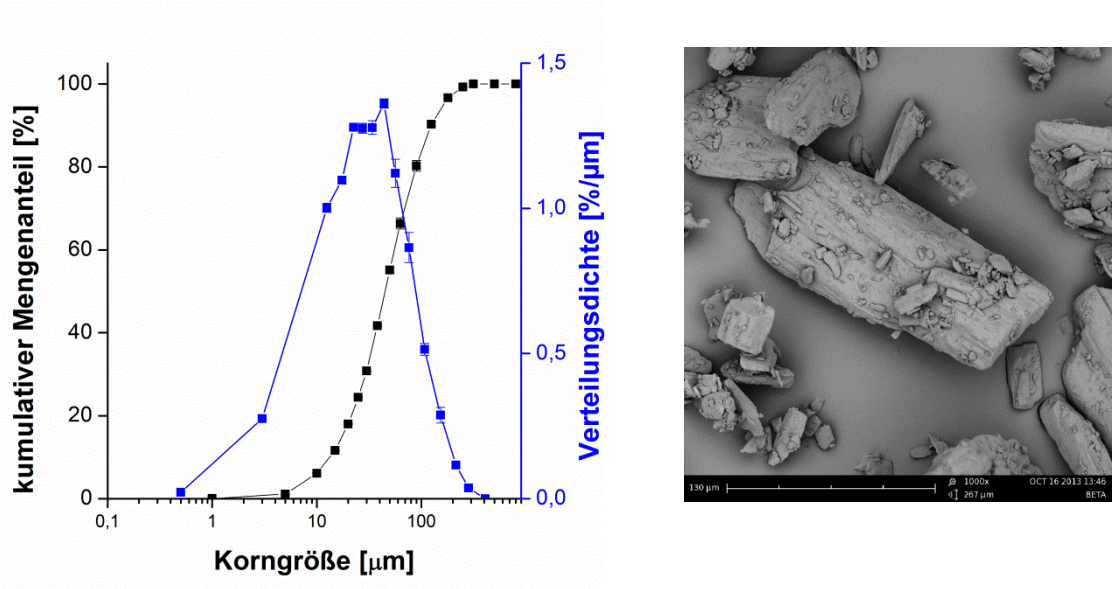


Abbildung 3.4: links: Summen- und Verteilungsdichtekurve von unprozessiertem β-Mannitol (MW ± s, n = 3); rechts: REM-Aufnahme einzelner Partikel.

Tabelle 3.1: Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung von unprozessiertem β-Mannitol (MW ± s, n = 3).

	unprozessiertes β-Mannitol
d_{10} [µm]	14,0 ± 0,0
d_{50} [µm]	45,0 ± 1,0
d_{90} [µm]	123,7 ± 2,1

Dieses Material wurde bei drei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften (Methode 6.2.1.1) im Walzenkompaktor trockengranuliert.

3.3.3 Partikelgrößenverteilung und Fließverhalten der Granulate

Den Einfluss der spezifischen Kompaktierkraft auf die Partikelgrößenverteilung der Trockengranulate verdeutlicht Abbildung 3.5. Eine Erhöhung der Kompaktierkraft führt zu gröberen Granulaten und zu weniger Feinanteil. So konnte der Anteil an Partikeln ≤ 90 µm durch einen Erhöhung der Kompaktierkraft von 2 auf 6 kN/cm um über 30 % und von 2 kN/cm auf 10 kN/cm um mehr als 40 % reduziert werden (Tabelle 3.2).

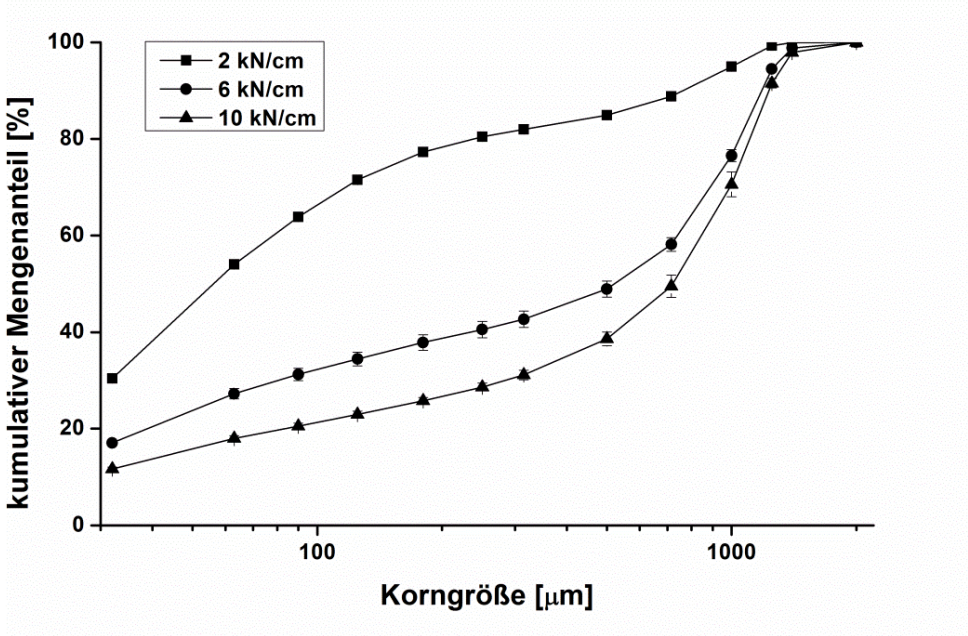


Abbildung 3.5: Partikelgrößenverteilungen der Granulate aus unprozessiertem β-Mannitol walzenkompaktiert mit 2, 6 und 10 kN/cm (MW ± s, n = 3).

Die Ergebnisse stimmen mit den Erkenntnissen aus der Literatur für andere Materialien überein. Bei der Walzenkompaktierung verschiedener Laktosequalitäten (Inghelbrecht und Remon, 1998c) zeigte sich ein erhöhter Anteil gröberer Granulatpartikel nach Walzenkompaktierung unter größerem Druck, während andere auf die Partikelgrößenverteilung einflussnehmende Prozessparameter wie die Walzengeschwindigkeit oder die Schneckengeschwindigkeit konstant gehalten wurden. Auch für mikrokristalline Cellulosen gibt es vergleichbare Ergebnisse (Herting und Kleinebudde, 2008b; Inghelbrecht und Remon, 1998b). Für verschiedene Qualitäten von Magnesiumcarbonat konnte gezeigt werden, dass härtere Schülpen, als Folge von hohen Kompaktierkräften, zu weniger Feinanteil nach Vermahlung im Granulator führten (Freitag und Kleinebudde, 2003). Neben der Kompaktierkraft haben allerdings auch die Spaltbreite und die Maschenweite des Siebes im Granulator Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung. So wurde nach

Walzenkompaktierung einer Arzneistoffmischung aus Miconazolnitrat, Polyacrylsäure und Maisstärke das gröbste Granulat, bei Anwendung der höchsten spezifischen Kompaktierkraft (8 kN/cm), der größten Siebmaschenweite (1 mm) und der kleinsten Spaltbreite (2 mm) erhalten (Rambali et al., 2001). Weitere Einflussfaktoren der Granulatgrößenverteilung sind die Walzendrehzahl und die Feuchte des eingesetzten Pulvers. Eine höhere Walzengeschwindigkeit reduziert die Zeit, in der im Spalt zwischen den Walzen Druck auf das Pulver ausgeübt werden kann. Die produzierten Schülpen sind weniger fest und werden im Granulator stärker zermahlen (Miller und Gupta, 2004). Eine höhere Produktfeuchte sorgt für höhere Haftkräfte im Pulver und folglich für gröbere Partikel (Inghelbrecht und Remon, 1998a).

Tabelle 3.2 zeigt das Fließverhalten der hergestellten Granulate (Methode 6.2.2.3). Spezifische Kompaktierkräfte von 2 bzw. 6 kN/cm sorgen nicht für eine Verbesserung der Fließfähigkeit der Granulate (ff_c-Wert 3,4 und 5,2) im Vergleich zum Ausgangsmaterial (ff_c-Wert 5,8). Eine mögliche Ursache dafür kann der hohe Feinanteil (63,8 ± 0,2 % bzw. 31,3 ± 1,3 %) dieser Granulatchargen sein. Grundsätzlich ist es allerdings schwierig, das Fließverhalten eines Granulates ausschließlich mit der Partikelgrößenverteilung zu erklären (Schulze, 2007). Daneben gibt es eine Reihe weiterer Faktoren, wie die Partikelform, die Oberfläche, die Feuchtigkeit oder die elektrostatische Aufladung (Serno et al., 2007), die jeweils Einfluss auf die Fließeigenschaft besitzen. Dennoch gilt in vielen Fällen, dass Granulate mit breiterer Partikelgrößenverteilungen bei gleichen d_{50}-Werten schlechtere Fließeigenschaften zeigen als Granulate mit enger Verteilung (Schulze, 2007). Auch die Festigkeit eines Schüttgutes ist abhängig von der Partikelgröße. Kleine Partikel haben eine höhere Anzahl an Partikelkontakten pro Flächeneinheit und sorgen damit für eine höhere Schüttgutfestigkeit. Eine erhöhte Schüttgutfestigkeit führt wiederum zu schlechteren Fließeigenschaften eines Granulates (Schulze, 2007). Damit begründen sowohl die breite Verteilung als auch der mit 20,6 ± 2,5 % hohe Feinanteil der 10 kN/cm–Charge den ff_c-Wert eines lediglich leicht fließenden (7,2 ± 0,5), aber nicht frei fließenden Granulates ($ff_c > 10$, Definition siehe Tabelle 6.8).

Tabelle 3.2: Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung, Feinanteil und Fließverhalten der Granulate aus unprozessiertem β-Mannitol (MW ± s, n = 3).

	Ausgangsmaterial	2 kN/cm	6 kN/cm	10 kN/cm
d_{25} [µm]	25,5 ± 0,2	26,9 ± 0,1	54,0 ± 3,6	231,1 ± 23,2
d_{50} [µm]	45,0 ± 0,5	55,8 ± 0,5	527,1 ± 45,7	786,5 ± 33,5
d_{75} [µm]	77,3 ± 3,0	152,6 ± 2,5	980,0 ± 15,9	1082,2 ± 22,1
Feinanteil [%]	-	63,8 ± 0,2	31,3 ± 1,3	20,6 ± 2,5
ff_c-Wert	5,8 ± 0,8	3,4 ± 0,1	5,2 ± 0,5	7,2 ± 0,5

Die hergestellten Granulate wurden im Folgenden bei unterschiedlichen Pressdrücken (Methode 6.2.1.3) zu Tabletten weiterverarbeitet.

3.3.4 Tabletteneigenschaften

Die Kompaktibilität ist die Fähigkeit von Pulvern oder Granulaten, Komprimate bestimmter Festigkeit zu bilden (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002) und ist für die aus β-Mannitol hergestellten Trockengranulate in Abbildung 3.6 in Form eines Presskraft-Härte-Profils dargestellt. Erwartungsgemäß führt ein höherer Pressdruck während der Tablettierung zu Tabletten mit größerer Druckfestigkeit.

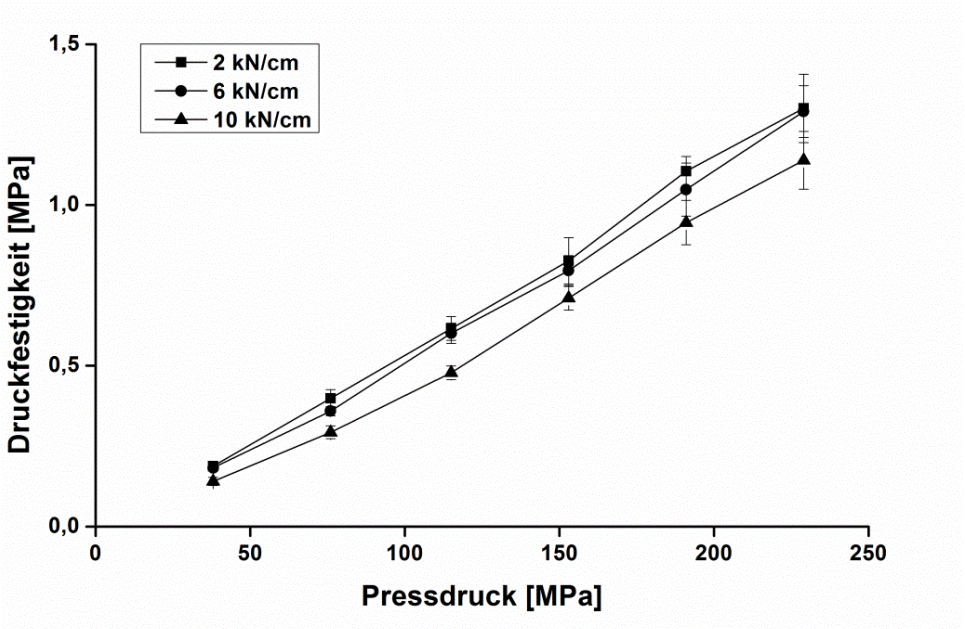


Abbildung 3.6: Druckfestigkeit der Tabletten aus Trockengranulaten mit unprozessiertem β-Mannitol in Abhängigkeit des verwendeten Pressdruckes (MW ± KI (α 0,05), n = 10).

Tabletten, die aus der 2 kN/cm–Charge hergestellt wurden, zeigen dabei die höchste Kompaktibilität. Eine reduzierte Verpressbarkeit wurde für Granulate aus den 6 und 10 kN/cm–Chargen beobachtet. Bei gleichem Pressdruck werden geringere

Tablettendruckfestigkeiten erzielt. Mit Ausnahme von Tabletten, die mit 191 MPa gepresst wurden, sind die Unterschiede in der Druckfestigkeit von Tabletten aus der 2 und 6 kN/cm-Charge im Vergleich zu Tabletten der 10 kN/cm-Charge statistisch signifikant (F- und t-Test, berechnet auf Basis eines 95 %-Konfidenzintervalls). Die Mittelwerte der Tablettendruckfestigkeiten der 2 und 6 kN/cm-Charge unterscheiden sich nicht signifikant.

Die reduzierte Kompaktibilität der Granulate nach Walzenkompaktierung mit 10 kN/cm kann verschiedene Ursachen haben. In der Literatur wird der Effekt überwiegend mit dem sogenannten *work-hardening* Phänomen erklärt. Dieses beschreibt die Resistenz des Materials nach mechanischer Belastung gegenüber einem weiteren Deformierungsschritt und wurde in pharmazeutischen Studien erstmals von Malkowska und Khan (1983) postuliert. In der Studie wurden durch das Zerschlagen von Briketts (*Slugging*), die mit unterschiedlichen Pressdrücken tablettiert worden waren, Granulate aus modifizierter Stärke, MCC und Dicalciumphosphat hergestellt und anschließend erneut tablettiert. Es wurden geringere Tablettenhärten im Vergleich zu direkt verpressten Tabletten beobachtet. Dieser Effekt konnte durch höhere Drücke während der ersten Tablettierung verstärkt werden. Darüber hinaus wird die Verminderung der Druckfestigkeit von Tabletten aus MCC mit einer Partikelgrößenvergrößerung bei höheren Kompaktierkräften erklärt (Sun und Himmelspach, 2006). Dadurch stehe weniger Bindungsfläche während des Tablettierens zur Verfügung, was in Tabletten geringerer Festigkeit resultiere. Herting und Kleinebudde (2008b) führen die Abnahme der Kompaktibilität auf eine Mischung beider Effekte zurück. Gleichzeitig hinterfragen sie den in Sun und Himmelspachs Studie gleichbleibenden Zusatz von 0,5 % Magnesiumstearat, der unabhängig von der Partikelgröße der Granulate zugesetzt wird (Herting und Kleinebudde, 2008a), da grundsätzlich eine zu große Menge an Schmiermittel die Festigkeit von Tabletten verringern kann. Die Ergebnisse aktueller Untersuchungen an der Heinrich-Heine-Universität lassen sogar die Vermutung zu, dass die reduzierte Wiederverpressbarkeit von MCC neben dem *work-hardening* Phänomen auch durch den Partikelgrößen-unabhängigen Einsatz von Schmiermittel zu begründen ist. Demnach werden Granulaten, die bei hohen Kompaktierkräften granuliert wurden und viele große Partikel mit einer kleinen Oberfläche aufweisen, zu viel Schmiermittel zugesetzt. Dadurch kann ein geschlossener Film an Schmiermittel um die Partikel entstehen, welcher die Bindungsfähigkeit reduziert (Strickland et al., 1956). Granulate, die hingegen bei geringeren Kompaktierkräften granuliert wurden, einen hohen Feinanteil und damit eine große Oberfläche aufweisen, sind davon nicht betroffen. Eine größere Partikeloberfläche steht für Bindungen zur Verfügung, was in Tabletten höherer Druckfestigkeit resultiert. Allerdings sind sprödbrüchige Materialien in der Regel weniger schmiermittelempfindlich als plastisch verformbares Material, da während des Verpressens durch den Bruch der Partikel neue, schmiermittelfreie Oberflächen

entstehen (Jarosz und Parrott, 1984). Diese stehen dann wiederum für Partikelbindungen zur Verfügung. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die reduzierte Wiederverpressbarkeit der Granulate aus unprozessiertem β-Mannitol hauptsächlich auf dem *work-hardening* des Materials beruht.

Mit maximalen Druckfestigkeitswerten von 1,30, 1,29 und 1,14 MPa (bei einem Pressdruck von 229 MPa) zeigen die Tabletten insgesamt eine niedrige Festigkeit. Ein Grund dafür ist, neben der in der Literatur beschriebenen geringen Kompaktibilität von unprozessiertes Mannitol (Bauer, 2000), die kleine spezifische Oberfläche. Die spezifische Oberfläche und damit die Fläche, die während der Tablettierung für Bindungen zwischen Partikeln zur Verfügung steht, korreliert mit der Druckfestigkeit der Tabletten (Vromans et al., 1985).

Mit 0,26 ± 0,01 m^2/g ist die spezifische Oberfläche für unprozessiertes Mannitol im Vergleich zu granuliertem oder sprühgetrocknetem Material sehr klein (Methode 6.2.2.6). Nach der Walzenkompaktierung ist eine Zunahme der Oberfläche zu erkennen (Tabelle 3.3). Eine Erhöhung der spezifischen Kompaktierkräften führt jeweils zu einer weiteren Oberflächenvergrößerung.

Tabelle 3.3: Spezifische Oberfläche des Ausgangsmaterials und der hergestellten Trockengranulate aus unprozessiertem β-Mannitol (MW ± s, n = 3).

	Ausgangsmaterial	2 kN/cm	6 kN/cm	10 kN/cm
spezifische Oberfläche [m^2/g]	0,26 ± 0,01	0,52 ± 0,01	0,75 ± 0,01	0,83 ± 0,01

In der Literatur ist die Änderung der spezifischen Oberfläche nach Walzenkompaktierung häufig diskutiert worden. Für plastisch verformbare Materialien konnte am Beispiel von MCC gezeigt werden, dass Walzenkompaktierung zu einer Verkleinerung der spezifischen Oberfläche führt (Herting und Kleinebudde, 2008b). Dieses Verhalten konnte auch für den Arzneistoff Ibuprofen beobachtet werden (Patel et al., 2008). Die Antikonvulsiva Levetiracetam, Brivaracetam, Seletracetam und Piracetam wiesen eine vergrößerte spezifische Oberfläche nach Walzenkompaktierung verbunden mit einer verbesserten Kompaktibilität auf (Kuntz et al., 2011). Mannitol zeigt jedoch vorwiegend sprödbrüchiges Deformationsverhalten (Nordström et al., 2012). Außerdem neigt es ebenso wie Laktose oder Paracetamol zur Fragmentierung (Klevan et al., 2010). Ein Hauptvorgang während des Verpressens ist demzufolge der Bruch der Granulatkörner in eine Anzahl kleinerer Teilchen größerer Festigkeit (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002). Überträgt man diese Erkenntnisse auf das Verhalten von Mannitol im Walzenkompaktor, ist die vergrößerte spezifische Oberfläche der Granulate zu erklären. Beim Bruch der Schülpe im Granulator entstehen Partikel mit rauer Oberfläche, während bei plastisch verformbarem Material ebene

Bruchkanten auftreten würden. Diese rauen Bruchkanten der Partikel sorgen für eine große Fläche, was den Anstieg der spezifischen Oberfläche der Granulate im Vergleich zum Ausgangsmaterial erklärt. In der Literatur wurde vergleichbares Verhalten für verschiedene Arten von sprödbrüchigem Magnesiumcarbonat gezeigt (Freitag et al., 2004). Die spezifische Oberfläche von drei der vier untersuchten Magnesiumcarbonatqualitäten stieg nach der Walzenkompaktierung an. Gleichzeitig wurde eine reduzierte Wiederverpressbarkeit der Granulate in der Tablettierung beobachtet. Das Verhalten von Magnesiumcarbonat ist auf unprozessiertes Mannitol übertragbar. Trotz vergrößerter spezifischer Oberfläche sinkt die Kompaktibilität der Granulate mit steigender Kompaktierkraft. Das erhöhte Angebot an Bindungsstellen kann das *work-hardening* demnach nicht kompensieren.

Die geringe Druckfestigkeit der Tabletten spiegelt sich in dem in Abbildung 3.7 dargestellten Tablettenabrieb wider (Methode 6.2.2.11). Mit Ausnahme der Tabletten, die mit einem Pressdruck von 229 MPa gepresst wurden, erfüllen die Tabletten die Anforderungen des europäischen Arzneibuches (Ph. Eur.) hinsichtlich der Friabilität (< 1 %) nicht.

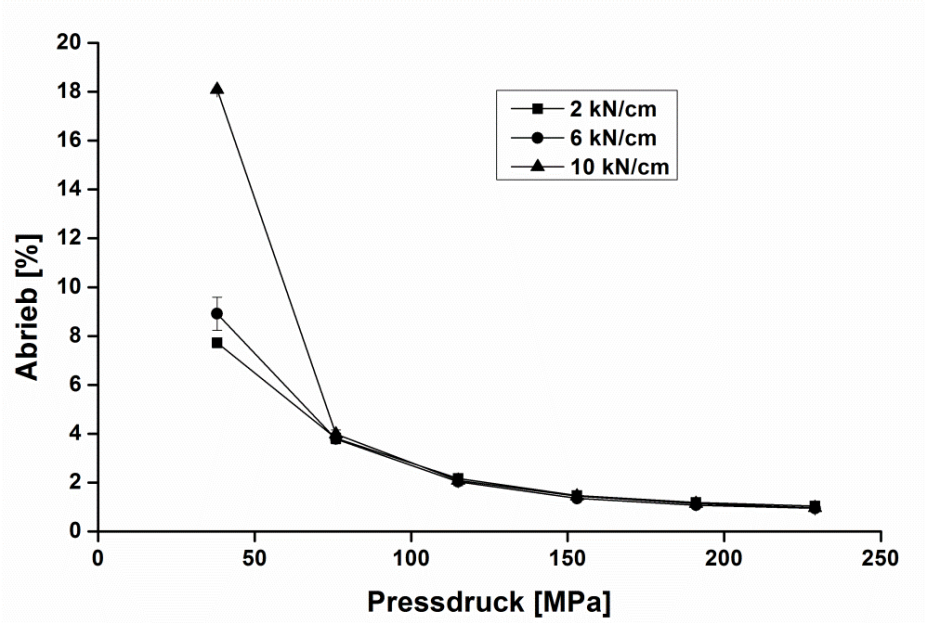


Abbildung 3.7: Abrieb der Tabletten aus trockengranuliertem β-Mannitol in Abhängigkeit des verwendeten Pressdruckes bei der Tablettierung (MW ± s, n = 3).

Die Erfüllung der Ph. Eur.-Anforderungen an den Tablettenabrieb geht auf Kosten der Zerfallszeit (Methode 6.2.2.12). Tabletten, die beim höchsten Druck gepresst wurden, erfüllen die Ph. Eur.-Spezifikation (Zerfall innerhalb von 15 Minuten) für nicht-überzogene Tabletten nicht (Abbildung 3.8).

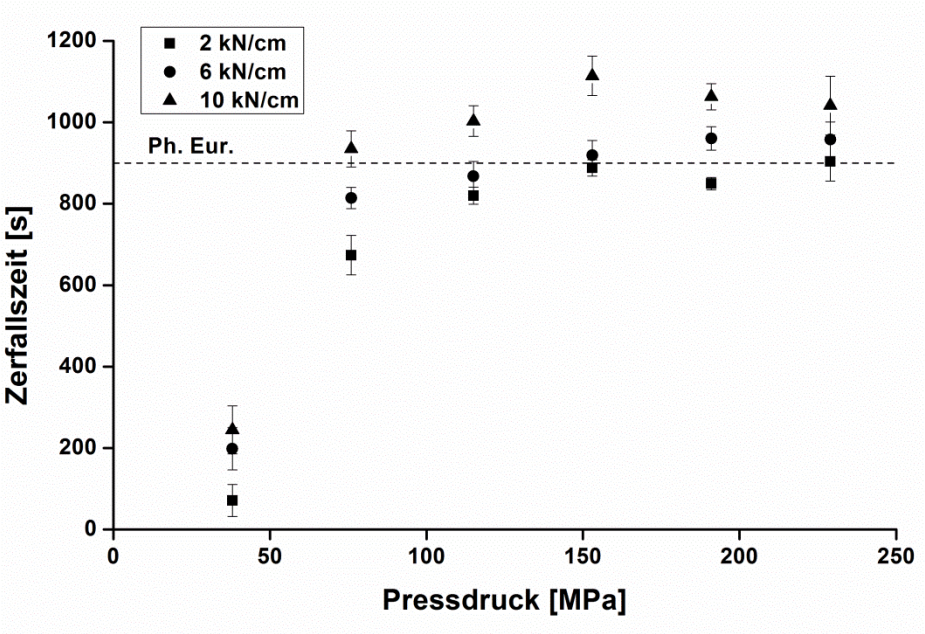


Abbildung 3.8: Zerfallszeit der Tabletten aus β-Mannitol (MW ± s, n = 3), gestrichelte Linie: Spezifikation des Ph. Eur. zur Zerfallszeit nicht-überzogener Tabletten.

Wie erwartet steigen die Zerfallszeiten der Tabletten mit zunehmendem Pressdruck und damit erhöhter Tablettendruckfestigkeit an. Da die Tabletten aus reinem Mannitol ohne Zerfallhilfsmittel hergestellt wurden, kann der Zerfallsprozess eher als ein Erodieren der Tabletten beschrieben werden. Ein ähnliches Zerfallsverhalten zeigten sowohl sprengmittelfreie Tabletten aus verschiedenen Polyolen wie Isomalt, Lactitol, Sorbitol oder Xylitol (Bolhuis et al., 2009) als auch aus wasserfreie Laktose (Van Kamp et al., 1986). Eine Ursache dafür ist, dass wasserlösliche Materialien nach Kontakt mit Wasser zum Verkleben neigen und sich an der Tablettenoberfläche eine hochkonzentrierte Lösung bildet, die das Eindringen von Wasser in die Tablettenporen erschwert (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012). Dennoch garantiert die hohe Löslichkeit des Mannitols von 1 g in 5,5 g Wasser (Schmidt und Lang, 2013) den Zerfall innerhalb der Spezifikation für die Tabletten, die aus Trockengranulaten der 2 und 6 kN/cm-Charge hergestellt und bei einem Pressdruck bis maximal 153 MPa bzw. 191 MPa tablettiert wurden.

Eng verbunden mit dem verwendeten Pressdruck ist die Tablettenporosität. Dabei gilt, dass das Wasser umso schneller in das Tabletteninnere vordringen kann, je höher die Porosität der Tablette ist. Durch die Porosität und Kapillarität wird eine Dochtwirkung erzielt, die das Wasser in die Tablette zieht und den Zerfall induziert (Nogami et al., 1967). Tabelle 3.4 zeigt, dass bei jeder hergestellten Charge die Porosität (Methode 6.2.2.13) der Tabletten mit steigendem Pressdruck sinkt. Gleichzeitig ist erkennbar, dass die Porosität der Tabletten, die aus der 10 kN/cm–Granulatcharge bei Pressdrücken von 38–153 MPa gepresst wurden, geringer ist als die Porosität der Tabletten aus der 2 bzw. 6 kN/cm-Granulatcharge. Ursache dafür ist die kleinere intragranuläre Porosität der Granulate nach Walzenkompaktierung

mit hohen Kompaktierkräften. Dies spiegelt sich in einer geringeren Tablettenporosität wider. Diese Porositätsunterschiede können eine Erklärung dafür sein, dass unabhängig vom angewandten Pressdruck, Tabletten aus der 10 kN/cm Charge langsamer zerfallen.

Tabelle 3.4: Porosität der Tabletten aus β-Mannitol-Granulaten hergestellt mit unterschiedlichem Pressdruck (MW ± s, n = 10).

	Tablettenporosität [%]		
	2 kN/cm	6 kN/cm	10 kN/cm
38 MPa	21,5 ± 0,3	19,8 ± 0,3	19,0 ± 0,1
76 MPa	16,9 ± 0,3	15,7 ± 0,2	15,1 ± 0,1
115 MPa	13,9 ± 0,4	13,2 ± 0,2	12,7 ± 0,2
153 MPa	11,7 ± 0,1	11,2 ± 0,3	10,8 ± 0,1
191 MPa	9,6 ± 0,4	9,9 ± 0,1	9,8 ± 0,2
229 MPa	8,3 ± 0,1	8,6 ± 0,1	8,9 ± 0,2

3.4 Walzenkompaktierung von unprozessiertem δ-Mannitol

3.4.1 Einleitung

Die Existenz von drei polymorphen Formen von Mannitol aus der Literatur ist in Abschnitt 1.4 beschrieben worden. Aus den Ergebnissen der Walzenkompaktierung von unprozessiertem β-Mannitol ergibt sich im Folgenden die Frage, ob die Trockengranulierung einer anderen Mannitol-Modifikation zu verbesserten Granulat- und Tabletteneigenschaften führen kann. Da die α-Modifikation in großen Mengen nicht verfügbar ist, wurde unprozessiertes δ-Mannitol ausgewählt und seine Eignung als Füllstoff in der Walzenkompaktierung untersucht.

3.4.2 Charakterisierung des Ausgangsmaterials

Abbildung 3.9 (links) zeigt die Summen- und Verteilungsdichtekurve des Ausgangsmaterials (Methode 6.2.2.2). Die dazugehörigen Kenngrößen sind in Tabelle 3.5 aufgeführt. Die Partikel liegen, wie auch schon die Partikel aus unprozessiertem β-Mannitol, in unregelmäßiger Form vor, wie der REM-Aufnahme (Abbildung 3.9, rechts) zu entnehmen ist. Die Partikelgrößen sind annähernd monomodal verteilt. Der d_{50}-Wert beträgt etwa 30 µm.

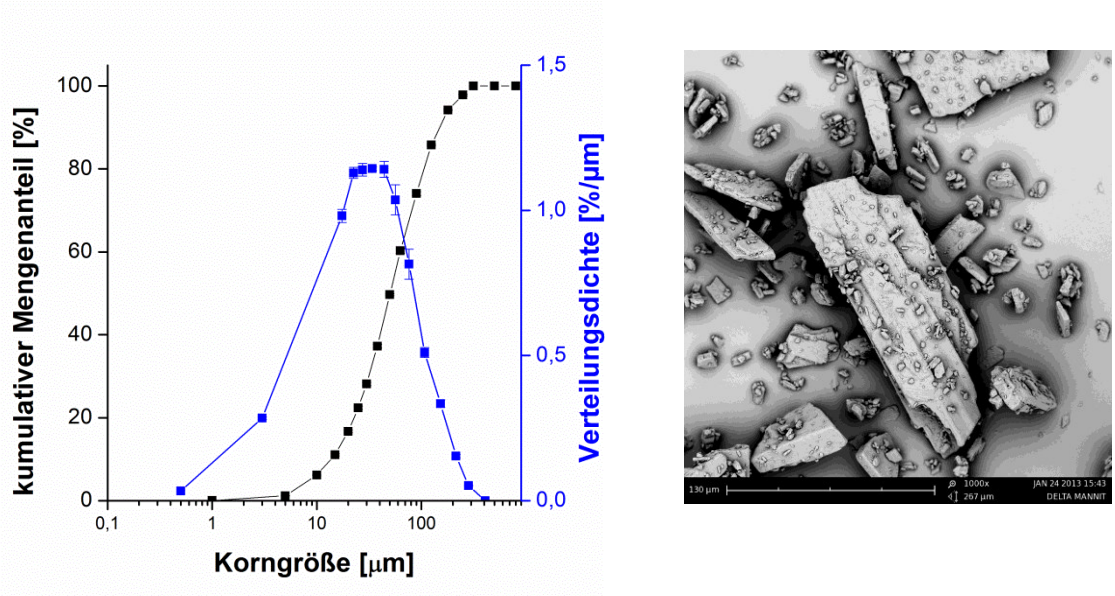


Abbildung 3.9: links: Summen- und Verteilungsdichtekurve von unprozessiertem δ-Mannitol (MW ± s, n = 3); rechts: REM-Aufnahme einzelner Partikel.

Tabelle 3.5: Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung von unprozessiertem δ-Mannitol (MW ± s, n = 3).

	unprozessiertes δ-Mannitol
d_{10} [µm]	10,3 ±0,2
d_{50} [µm]	30,0 ± 1,0
d_{90} [µm]	90,0 ± 3,9

Das Material wurde unter gleichen Bedingungen wie unprozessiertes β-Mannitol bei drei unterschiedlichen spezifischen Kompaktierkräften trockengranuliert (Methode 6.2.1.1). Die erhaltenen Granulate wurden analytisch charakterisiert.

3.4.3 Partikelgrößenverteilung und Fließverhalten der Granulate

Abbildung 3.10 zeigt die Partikelgrößenverteilung der bei verschiedenen Kompaktierkräften hergestellten Granulate. Wie schon für unprozessiertes β-Mannitol beschrieben, führen höhere Kompaktierkräfte zu Granulaten mit gröberen Partikeln und weniger Feinanteil.

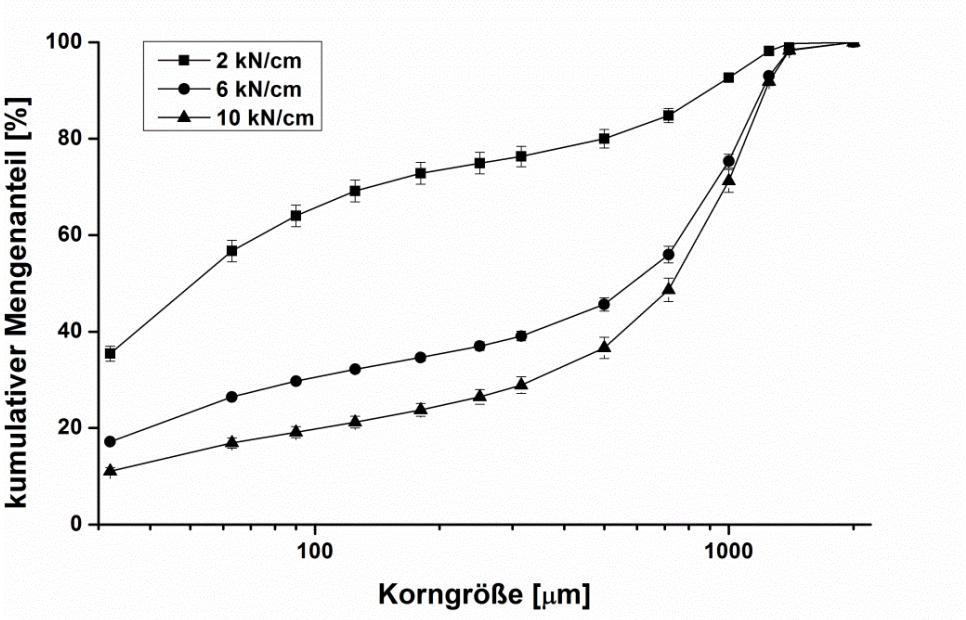


Abbildung 3.10: Partikelgrößenverteilungen der Granulate aus unprozessiertem δ-Mannitol walzenkompaktiert mit 2, 6 und 10 kN/cm (MW ± s, n = 3).

Insbesondere die Erhöhung der Kompaktierkraft von 2 auf 6 kN/cm beeinflusst den Verlauf der Summenkurve. So steigt die mittlere Korngröße von 50 µm auf 600 µm an (Tabelle 3.6). Gleichzeitig fällt der Anteil an Partikeln ≤ 90 µm von 64 % auf weniger als 30 %. Eine höhere Kompaktierkraft von 6 kN/cm reicht somit aus, um feste Schülpen und, nach dem Mahlschritt, gröbere Granulate zu bilden. Ein

weiterer Vorteil der Anwendung höherer Kompaktierkräfte ist, dass die Gefahr, dass unkompaktiertes Material den Spalt zwischen den Walzen verlässt und damit den Feinanteil erhöht, bei höheren Kompaktierkräften geringer ist als bei niedrigen (Kaur et al., 2011). Eine weitere Erhöhung der Kompaktierkraft um 4 kN/cm auf 10 kN/cm führt zu einer Reduktion des Feinanteils auf unter 20 %.

Eine Verbesserung des Fließverhaltens der Granulate ist, im Vergleich zum Ausgangsmaterial, ab einer Kompaktierkraft von 6 kN/cm erkennbar (Tabelle 3.6). Mit einem ff_c-Wert von $6.8 \pm 0{,}9$ liegt die Fließfähigkeit der Granulatcharge im leicht-fließenden Bereich. Frei-fließendes Granulat konnte durch Erhöhung der Kompaktierkraft auf 10 kN/cm erhalten werden.

Tabelle 3.6: Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung, Feinanteil und Fließverhalten der Granulate aus unprozessiertem δ-Mannitol (MW ± s, n = 3).

	Ausgangsmaterial	2 kN/cm	6 kN/cm	10 kN/cm
d_{25} [µm]	17,0 ± 1,0	23,0 ± 1,0	56,0 ± 1,0	215,0 ± 41,0
d_{50} [µm]	30,0 ± 1,0	50,0 ± 3,0	600,0 ± 32,0	733,0 ± 34,0
d_{75} [µm]	51,0 ± 3,0	299,0 ± 71,0	994,0 ± 20,0	1040,0 ± 23,0
Feinanteil [%]	-	64,0 ± 2,2	29,7 ± 0,4	19,2 ± 1,1
ff_c-Wert	4,3 ± 0,2	3,8 ± 0,2	6,8 ± 0,9	10,1 ± 1,6

Im Vergleich zu Granulaten, die aus unprozessiertem β-Mannitol hergestellt wurden, ist das Fließverhalten von Granulaten aus der δ-Modifikation verbessert. Geringere Kompaktierkräfte reichen aus, um die Fließfähigkeit im Vergleich zum Ausgangsmaterial zu verbessern. Außerdem konnte unter den gewählten Versuchsbedingungen frei-fließendes Granulat nur aus δ-Mannitol hergestellt werden. Wie bereits in 3.3.3 beschrieben, ist das Fließverhalten eines Haufwerkes von einer Vielzahl von Faktoren abhängig, u.a. von der Partikelgrößenverteilung. Abbildung 3.11 zeigt die Summenkurven der jeweiligen Granulatchargen im Vergleich.

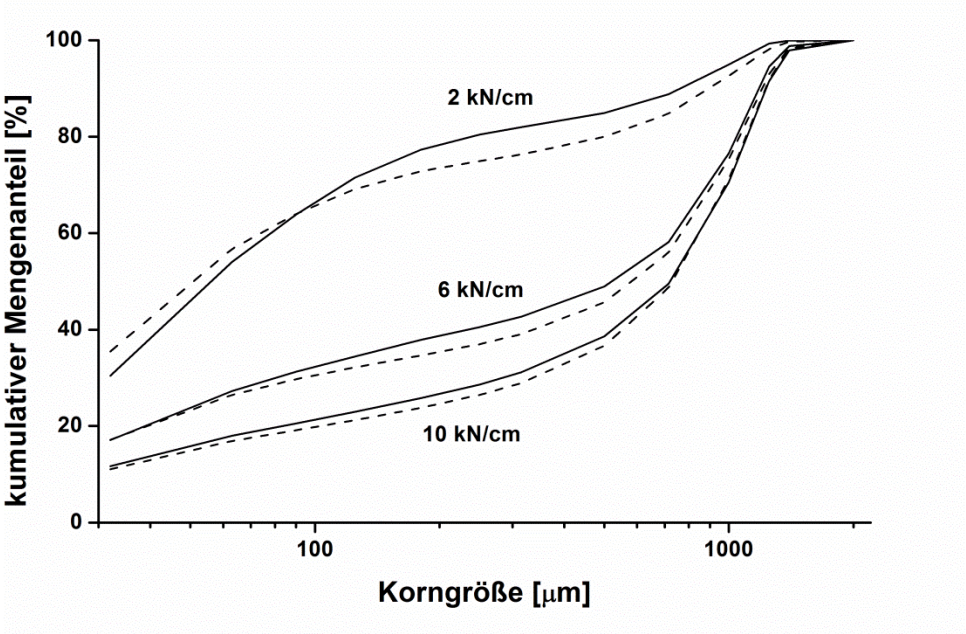


Abbildung 3.11: Summenkurven der Korngrößenverteilung der Granulate aus β- und δ-Mannitol im Vergleich (β-Mannitol: durchgezogene Linie, δ-Mannitol: gestrichelte Linie, MW, n = 3).

Es ist zu erkennen, dass, unabhängig von der verwendeten Kompaktierkraft, Granulate aus β-Mannitol weniger Partikel in Partikelgrößenbereich von ca. 500 bis 900 µm aufweisen. In diesem Bereich ist die Steigung der Summenkurven von δ−Mannitol größer, was auf eine erhöhte Partikelanzahl in diesem Größenbereich schließen lässt. Ab einer Korngröße von ca. 1000 µm ist der Verlauf der Summenkurven für β- und δ-Mannitol dann wieder ähnlich. Da Partikel über 300 µm meist frei-fließend sind und ein größerer Anteil dieser Partikel das Fließverhalten eines Haufwerkes verbessert (Serno et al., 2007), könnte dies die unterschiedlichen Fließeigenschaften erklären.
Die Granulate aus δ-Mannitol wurden anschließend unter Verwendung unterschiedlicher Pressdrücke zu Tabletten gepresst (Methode 6.2.1.3).

3.4.4 Tabletteneigenschaften

Abbildung 3.12 zeigt die Presskraft-Härte-Profile der hergestellten Tabletten. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zu unprozessiertem β-Mannitol (Abbildung 3.6) erreichen Tabletten aus der 2 kN/cm-Charge die höchste Druckfestigkeit, unabhängig vom verwendeten Pressdruck. Granulate aus der 6 und 10 kN/cm-Charge zeigen eine reduzierte Kompaktibilität, die entsprechenden Tabletten eine geringere Druckfestigkeit. Die Kompaktibilitätsunterschiede zwischen dem 2 und 10 kN/cm-Granulat sind bei jedem Pressdruck statistisch signifikant (F- und t-Test, berechnet auf Basis eines 95 %-Konfidenzintervalls). Statistisch signifikant sind, mit Ausnahme der Tabletten, die bei einem Pressdruck von 38 und 191 MPa gepresst wurden, die Mittelwertunterschiede in der Druckfestigkeit der 2 und 6 kN/cm-Charge (95 %-Konfidenzintervall). Die reduzierte

Wiederverpressbarkeit der Granulate ist auf das *work-hardening* Phänomen zurückzuführen.

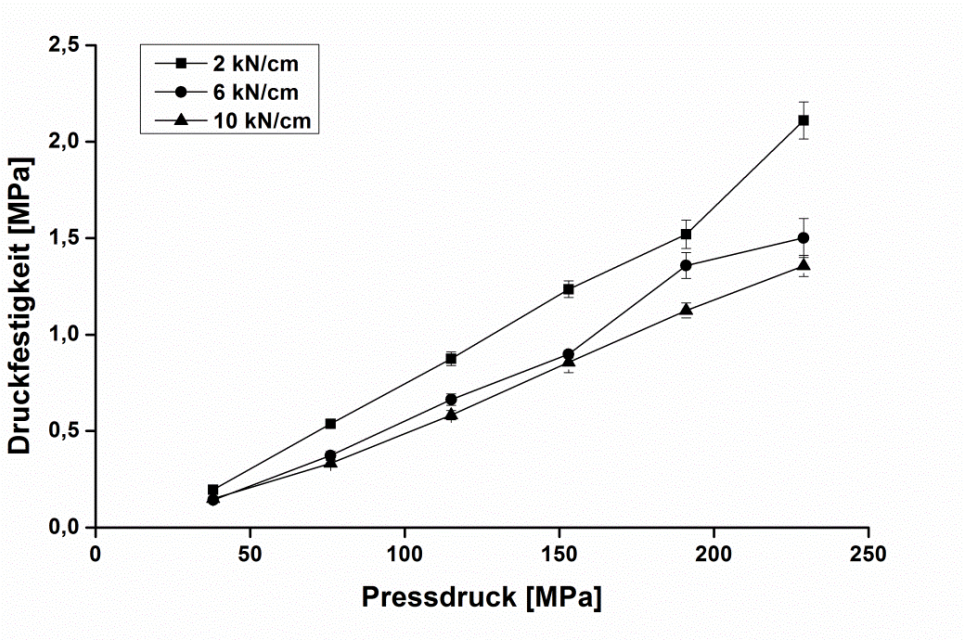


Abbildung 3.12: Druckfestigkeit der Tabletten, hergestellt aus δ-Mannitol-Granulaten, in Abhängigkeit des verwendeten Pressdruckes (MW ± KI (α 0,05), n = 10).

Bei einem Pressdruck von 229 MPa werden die höchsten Druckfestigkeiten von 2,11 ± 0,09 MPa, 1,50 ± 0,10 MPa bzw. 1,35 ± 0,05 MPa erreicht.

Wie schon zuvor für das β-Mannitol gezeigt, steigt die spezifische Oberfläche nach der Trockengranulierung im Vergleich zum Ausgangsmaterial an (Tabelle 3.7). Eine Erhöhung der spezifischen Kompaktierkraft führte zu einer weiteren Vergrößerung der spezifischen Oberfläche. Dennoch verringert sich die Kompaktibilität der Granulate mit steigender Kompaktierkraft. Trotz eines erhöhten Angebotes an Bindungsfläche während des Tablettierens weisen die Tabletten geringere Druckfestigkeiten auf. Somit kann die vergrößerte Oberfläche der Granulate auch das *work-hardening* von δ-Mannitol nicht kompensieren.

Tabelle 3.7: Spezifische Oberfläche des Ausgangsmaterials und der hergestellten Trockengranulate (MW ± s, n = 3).

	Ausgangsmaterial	2 kN/cm	6 kN/cm	10 kN/cm
spezifische Oberfläche [m^2/g]	0,47 ± 0,01	0,64 ± 0,02	0,74 ± 0,01	0,78 ± 0,01

Die höhere Druckfestigkeit der Tabletten aus δ-Mannitol äußert sich in geringerem Abrieb der Tabletten (Abbildung 3.13). Pressdrücke von 115 MPa sind ausreichend für Tabletten aus der 2 kN/cm-Charge, um die Ph. Eur.-Spezifikationen für

Friabilität zu erfüllen (0,78 ± 0,02 %). Aufgrund der geringeren Kompaktibilität der 6 und 10 kN/cm-Granulatcharge ist ein höherer Pressdruck von 153 MPa erforderlich, um den Abriebtest zu bestehen (0,74 ± 0,03 % bzw. 0,86 ± 0,01 %). Presskräfte < 115 MPa eignen sich nicht, um mechanisch ausreichend robuste Tabletten zu erzeugen. Die Tabletten zerfallen zum Teil bereits in der Prüftrommel in viele Bruchstücke, was den hohen Abrieb von über 50 % erklärt.

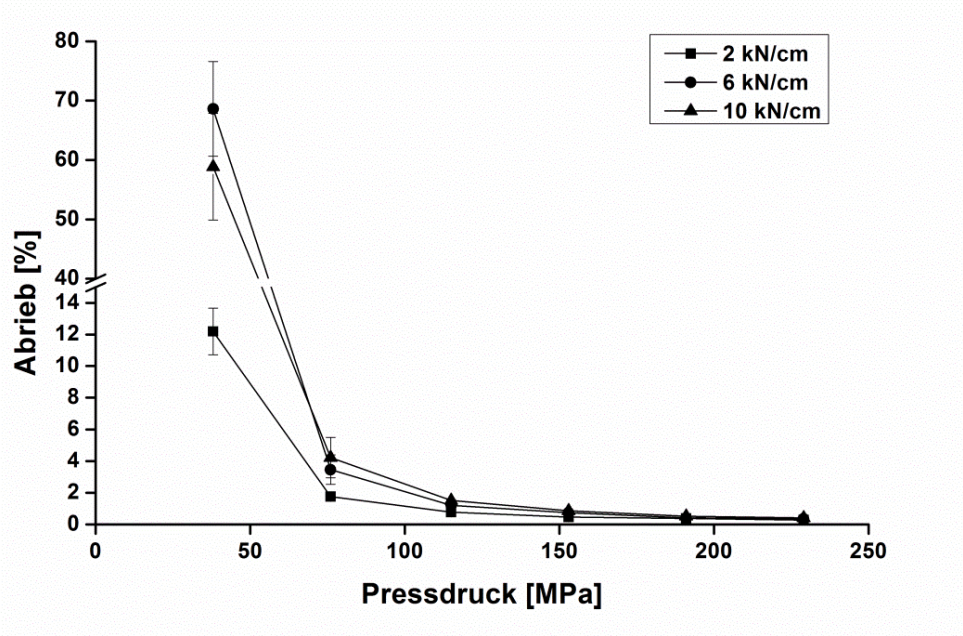


Abbildung 3.13: Abrieb der Tabletten in Abhängigkeit des verwendeten Pressdruckes (MW ± s, n = 3).

Im Vergleich zeigen Tabletten aus δ-Mannitol-Granulaten höhere Druckfestigkeiten als gleichartig hergestellte Tabletten aus β-Mannitol-Granulat. Unabhängig von der spezifischen Kompaktierkraft während des Walzenkompaktierens ist die Kompaktibilität der Granulate aus δ-Mannitol höher (Abbildung 3.14).

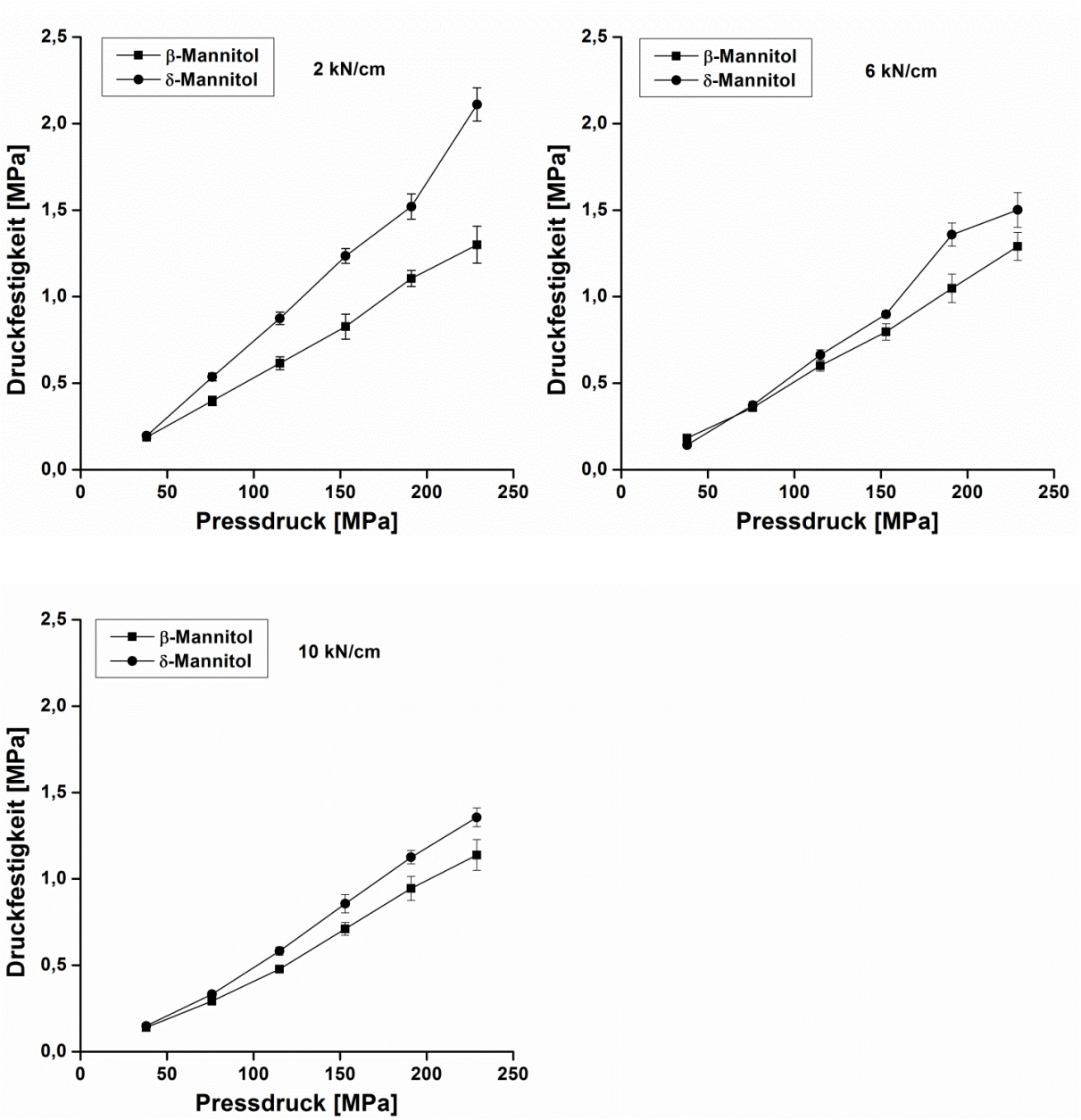


Abbildung 3.14: Kompaktibilität der Granulate aus β- und δ-Mannitol im Vergleich (MW ± KI (α 0,05), n = 10).

Im Allgemeinen gilt, dass die mechanischen Eigenschaften eines Presslings insbesondere durch die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Partikel bestimmt werden (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002). Die Zusammenhänge der Partikeleigenschaften sind kompliziert, so dass sich ein Rückschluss auf die Kompaktibilität eines Materials nicht ausschließlich auf eine einzelne Granulateigenschaft reduzieren lässt. Faktoren wie die Partikelgröße (McKenna und McCafferty, 1982), die Partikelgrößenverteilung, die Partikeldichte, die Porosität (Juppo et al., 1995), die Porengrößenverteilung (Westermarck et al., 1998) aber auch Oberflächeneigenschaften wie die Oberflächenenergie beeinflussen das Tablettierverhalten eines Granulates (Chamarthy et al., 2009, Fichtner et al., 2008,

El Gindy und Samaha, 1983). Dass ebenfalls die Kristallstruktur eines Stoffes seine Kompaktibilität beeinflusst, ist in der Literatur sowohl für Hilfs- als auch für Arzneistoffe beschrieben. So zeigte β-Laktose eine bessere Kompaktibilität als die α-Modifikation der Laktose (Ilić et al., 2009). Im Fall von Paracetamol führte eine monokline Gitterstruktur zu einer geringeren Kompaktibilität als eine orthorhombische Gitterstruktur (Joiris et al., 1998).

Bezüglich der Kompaktibilitätsunterschiede der verschiedenen Mannitol-Modifikationen gibt es in der Literatur wenige und, als Folge der uneinheitlichen Nomenklatur, widersprüchliche Angaben. Debord et al. (1987) tablettierten verschiedene Modifikationen und ordneten der α-Form die besten Tablettiereigenschaften zu. Gemeint war, wie sich in einer späteren Studie herausstellte, die δ-Form (Burger et al., 2000). Burger et al. untersuchten die Verpressbarkeit der Mannitol-Modifikationen ebenfalls. Sie konnten zeigen, dass die Modifikation III (δ) hinsichtlich Kompressibilität und Kompaktibilität den Modifikationen I (β) und II (α) überlegen war. Sie fanden heraus, dass die Kompaktibilität der Modifikationen in der Reihenfolge δ- > β- > α-Form steigt. In der Literatur zeichnet sich demnach das Bild ab, dass die δ-Modifikation über die höchste Kompaktibilität verfügt. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass diese Erkenntnisse auch auf Trockengranulate und daraus hergestellte Tabletten übertragbar sind.

Trotz höheren Druckfestigkeiten der Tabletten aus δ-Mannitol, im Vergleich zur β-Modifikation zerfallen alle Tabletten innerhalb der 15 Minuten Spezifikation des europäischen Arzneibuches für nicht-überzogene Tabletten (Abbildung 3.15).

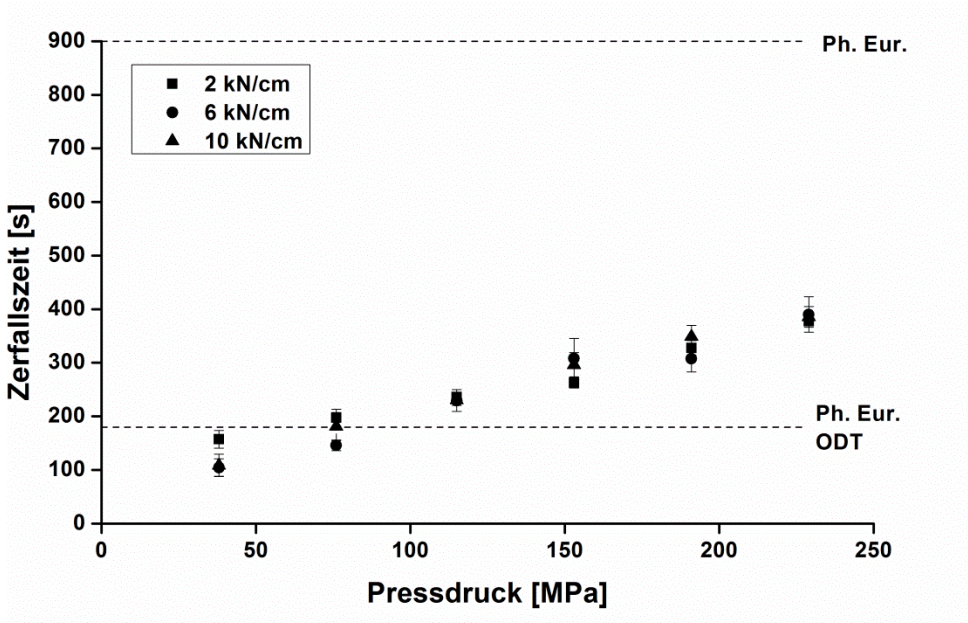


Abbildung 3.15: Zerfallszeiten der Tabletten aus δ-Mannitol (MW ± s, n = 6), gestrichelte Linien: Spezifikation des Ph. Eur. zur Zerfallszeit nicht-überzogener Tabletten und von ODTs.

Wie erwartet, steigt die Zerfallszeit mit steigendem Pressdruck. Ursache dafür ist die geringere Porosität der Tabletten, die bei höheren Pressdrücken hergestellt wurden (Tabelle 3.8). Ein Einfluss der spezifischen Kompaktierkraft im Granulierungsschritt auf die Zerfallszeit der Tabletten aus δ-Mannitol ist nicht zu erkennen. Im Vergleich zu den Tabletten aus β-Mannitol, sind die Zerfallszeiten wesentlich kürzer (siehe Abbildung 3.8). Eine Ursache dafür ist die höhere Porosität der Tabletten aus δ-Mannitol. So ist die Porosität der Tabletten aus der 2 kN/cm-Charge von δ-Mannitol bei jedem Pressdruck mindestens 2,2 % größer als bei Tabletten aus der β-Form (siehe Tabellen 3.4 und 3.8). Gleiches gilt für Tabletten aus der 6 und 10 kN/cm-Charge (2,1 % bzw. 1,5 %). Eine weitere Ursache könnte die unterschiedliche Lösungsgeschwindigkeit der Mannitol-Modifikationen sein. Wie in Abschnitt 3.3.4 beschrieben, ähnelt der Zerfall der Tabletten aus β-Mannitol eher einem Erosionsprozess als einem klassischen Tablettenzerfall in viele Bruchstücke. Dies trifft auch für Tabletten aus δ-Mannitol zu. Dadurch werden die Lösungseigenschaften des Mannitols zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Zerfalls. Da der Schmelzpunkt von δ-Mannitol mit ca. 155 °C niedriger liegt als der der β-Modifikation von 166,5 °C (Burger et al., 2000), ist auch die Gitterenergie, die beim Auflösen überwunden werden muss, geringer. Dies führt zu einer höheren Lösungsgeschwindigkeit, was den schnelleren Zerfall der Tabletten erklären kann.

Allerdings können keine Tabletten hergestellt werden, die innerhalb der Ph. Eur.-Spezifikation für ODTs (< 180 Sekunden) zerfallen und gleichzeitig den Abriebtest bestehen.

Tabelle 3.8: Porosität der Tabletten aus δ-Mannitol (MW ± s, n = 10).

	Tablettenporosität [%]		
	2 kN/cm	6 kN/cm	10 kN/cm
38 MPa	27,0 ± 0,2	24,9 ± 0,3	23,4 ± 0,3
76 MPa	20,5 ± 0,2	20,0 ± 0,2	19,1 ± 0,3
115 MPa	16,8 ± 0,2	16,7 ± 0,3	16,0 ± 0,2
153 MPa	14,2 ± 0,2	14,4 ± 0,4	13,8 ± 0,1
191 MPa	12,0 ± 0,2	12,5 ± 0,3	11,9 ± 0,2
229 MPa	10,5 ± 0,2	10,7 ± 0,1	10,4 ± 0,2

Wie in 3.2 beschrieben, ist es in der pharmazeutischen Entwicklung von großer Bedeutung, mögliche polymorphe Umwandlungen während eines Herstellungsprozesses frühzeitig zu identifizieren und gegebenenfalls zu verhindern. Sowohl während der Walzenkompaktierung mit 10 kN/cm als auch bei der

anschließenden Tablettierung mit 229 MPa findet keine polymorphe Umwandlung der δ-Modifikation statt (Abbildung 3.16).

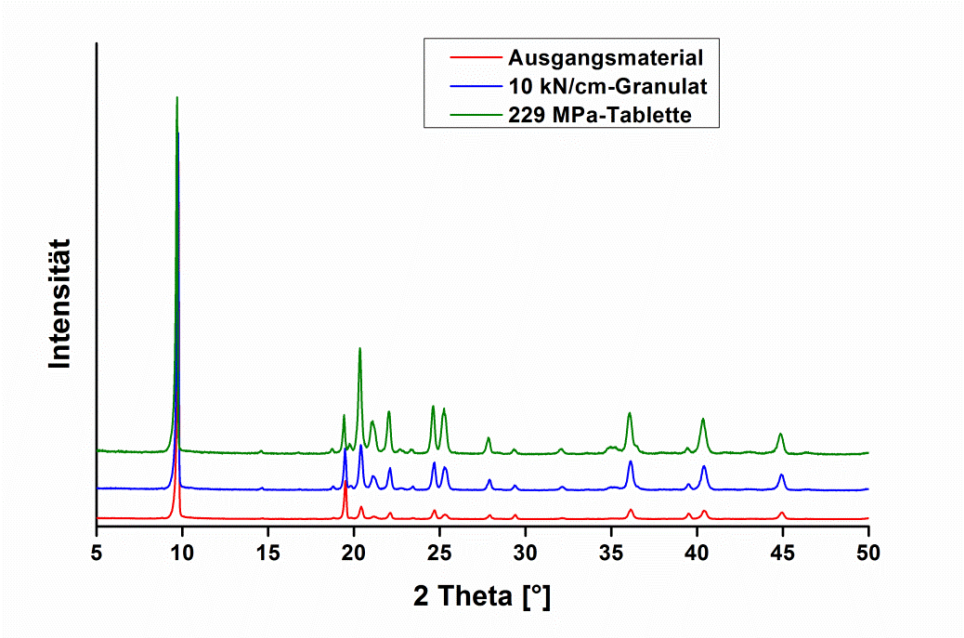


Abbildung 3.16: Röntgendiffraktogramme von Ausgangsmaterial, daraus hergestelltem 10 kN/cm-Granulat und einer daraus resultierenden Tablette, gepresst mit 229 MPa.

Dieses Ergebnis stimmt mit Erkenntnissen aus der Literatur überein. Eine trockene Granulierung führt zu keiner polymorphen Umwandlung der δ-Modifikation (Debord et al., 1987, Burger et al., 2000). Dagegen wäre bei einer Feuchtgranulierung eine polymorphe Umwandlung zu erwarten. Yoshinari et al. beobachteten einen feuchtigkeitsinduzierten Übergang der δ- in die thermodynamisch stabilere β-Form (Yoshinari et al., 2002).

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse unprozessierten Mannitols

Walzenkompaktierung von unprozessiertem β-Mannitol führt zu Granulaten mit hohem Feinanteil (≥ 20 %). Trotz einer spezifischen Kompaktierkraft von 10 kN/cm können keine frei-fließenden Granulate hergestellt werden. Des Weiteren weisen die Granulate eine geringe Kompaktibilität auf. Unabhängig von der Granulatcharge werden mit maximal 1,30 MPa geringe Druckfestigkeiten trotz eines angewandten Pressdruckes von 229 MPa erhalten. Die Tabletten zeigen entweder eine zu geringe mechanische Stabilität und hohen Abrieb oder zerfallen nicht innerhalb der geforderten Spezifikation des Europäischen Arzneibuches.

Ein möglicher Lösungsansatz zur Verbesserung der Fleißeigenschaften wäre die erneute Kompaktierung des Feinanteils, um die Partikelgrößenverteilung zu größeren Partikeln zu verschieben (Bultmann, 2002). Dieses Vorgehen ist allerdings nur bei wirkstofffreien Prozessen zu empfehlen. In arzneistoffhaltigen Zubereitungen könnte es zu unterschiedlichen Arzneistoffkonzentrationen innerhalb eines Granulates kommen, was wiederum die Gleichförmigkeit des Gehaltes der Tabletten beeinflussen könnte. Zudem wäre der Effekt des *work-hardenings* verstärkt (Bultmann, 2002). Des Weiteren könnte der Zusatz eines Fließregulierungsmittels zum Trockengranulat zu einer Verbesserung der Fließeigenschaften führen. Berücksichtigt man den hohen Abrieb der Tabletten, könnte eine Änderung der Tablettenform in Betracht gezogen werden. Im Allgemeinen zeigen bikonvexe Tabletten weniger Abrieb als biplane Formen (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002). Um eine höhere Druckfestigkeit und einen schnelleren Zerfall der Tabletten zu erreichen, könnte ein Trockenbindemittel (z.B. MCC) oder ein geeignetes Sprengmittel (z.B. Crospovidon) vor der Granulation hinzugefügt werden. Der Einsatz von unprozessiertem β-Mannitol in der Walzenkompaktierung ohne den Zusatz von weiteren Hilfsstoffen ist nicht zu empfehlen.

Die Verwendung von unprozessiertem δ-Mannitol in der Walzenkompaktierung führt zu divergenten Ergebnissen. Kleine und mittlere spezifische Kompaktierkräfte führen zwar auch hier zu Granulaten mit hohem Feinanteil. Allerdings kann unter Einwirkung von 10 kN/cm frei-fließendes Granulat produziert werden. Gleichzeitig zeigen alle Granulate eine im Vergleich zum β-Mannitol bessere Kompaktibilität. Dies führt zu robusteren Tabletten, die trotz der biplanen Tablettenform bei bereits niedrigeren Pressdrücken die Anforderung des Ph. Eur. hinsichtlich des Tablettenabriebs erfüllen. Trotz höherer Druckfestigkeit zerfallen die Tabletten innerhalb der geforderten 15 Minuten für nicht-überzogene Tabletten. Demnach ist unter Optimierung der Prozessparameter die Verwendung von δ−Mannitol in einer Kombination mit einem oder mehreren Arzneistoffen möglicherweise ohne Zusatz

weiterer Hilfsstoffe möglich. Ratsam wäre eine hohe spezifische Kompaktierkraft (≥ 10 kN/cm) während der Walzenkompaktierung anzuwenden und mit hohen Pressdrücken (> 191 MPa) zu tablettieren, um trotz des *work-hardenings* angemessen harte Tabletten zu erhalten. Sollte dies nicht ausreichen, müsste auch im Falle des δ-Mannitols über die Zugabe eines Trockenbindemittels nachgedacht werden.

Ist die Entwicklung einer orodispersiblen Arzneistoffzubereitung das Ziel, so ist die Zugabe eines geeigneten Sprengmittels hingegen unerlässlich. Weder unprozessiertes δ- noch unprozessiertes β-Mannitol ermöglichen die Herstellung von Trockengranulaten zur Weiterverarbeitung zu ODTs.

3.6 Walzenkompaktierung von granuliertem Mannitol

3.6.1 Einleitung

Nachdem die Anwendung unterschiedlicher Modifikationen von unprozessiertem Mannitol in der Walzenkompaktierung untersucht worden ist, stellt sich die Frage, wie sich vor-prozessierte Mannitolqualitäten unter gleichen Bedingungen verhalten. Zu prozessiertem Mannitol zählen neben feuchtgranulierten Qualitäten auch sprühgetrocknetes Material (Rowe et al., 2009). Ziel dieses Teiles der Arbeit ist es, das Verhalten granulierter Ausgangsmaterialien in der Walzenkompaktierung zu beschreiben und die Granulate in besonderen Hinblick auf ihre Kompaktibilität zu charakterisieren. Des Weiteren soll die Frage geklärt werden, ob die vorteilhaften Eigenschaften, die prozessiertes Mannitol im Vergleich zu unprozessierten Qualitäten in der Direkttablettierung besitzt, auch auf die Walzenkompaktierung übertragbar sind. Zu diesem Zweck wurden mit den Marktprodukten Mannogem 2080 und Pearlitol 300 DC zwei granulierte Mannitolqualitäten ausgewählt.

3.6.2 Charakterisierung des Ausgangsmaterials

Abbildung 3.17 zeigt die Summen- und Verteilungsdichtekurven sowie REM-Aufnahmen von Mannogem 2080, Abbildung 3.18 von Pearlitol 300 DC. Beide Partikelgrößen sind annähernd monomodal verteilt mit ähnlicher mittlerer Korngröße (Tabelle 3.9). Allerdings unterscheiden sich die beiden Materialien in der Breite ihrer Korngrößenverteilung. Die Partikel von Pearlitol 300 DC sind im Vergleich zu Mannogem 2080 enger verteilt, erkennbar am größeren d_{10}- bzw. kleinerem d_{90}-Wert. Die REM-Aufnahmen zeigen annähernd runde Agglomerate, in denen die Primärpartikel noch zu erkennen sind.

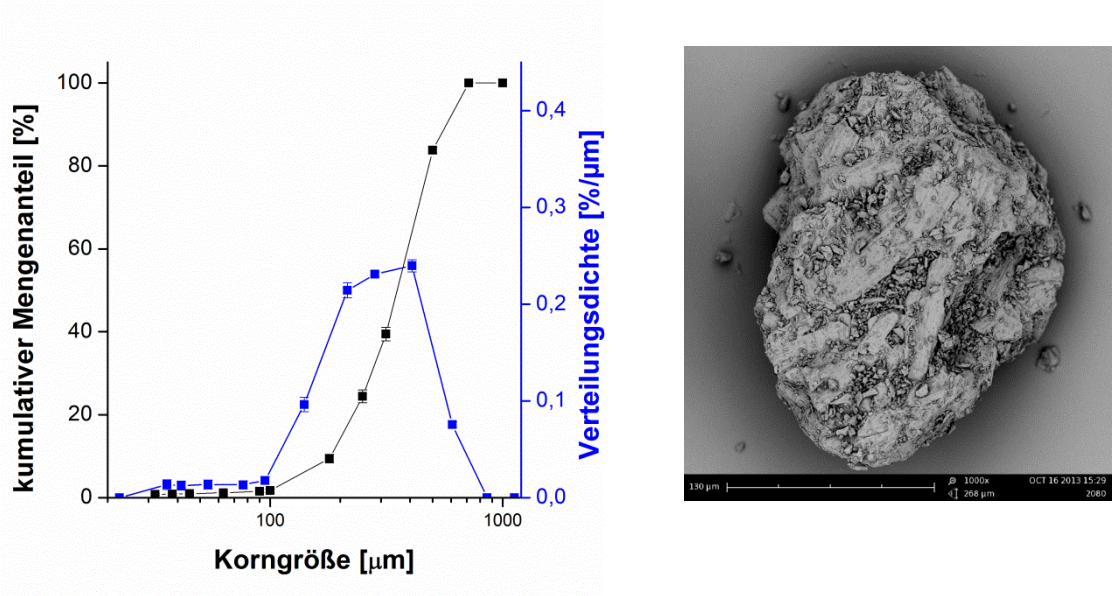


Abbildung 3.17: links: Summen- und Verteilungsdichtekurve von Mannogem 2080 (MW ± s, n = 3); rechts: REM-Aufnahme eines Partikels.

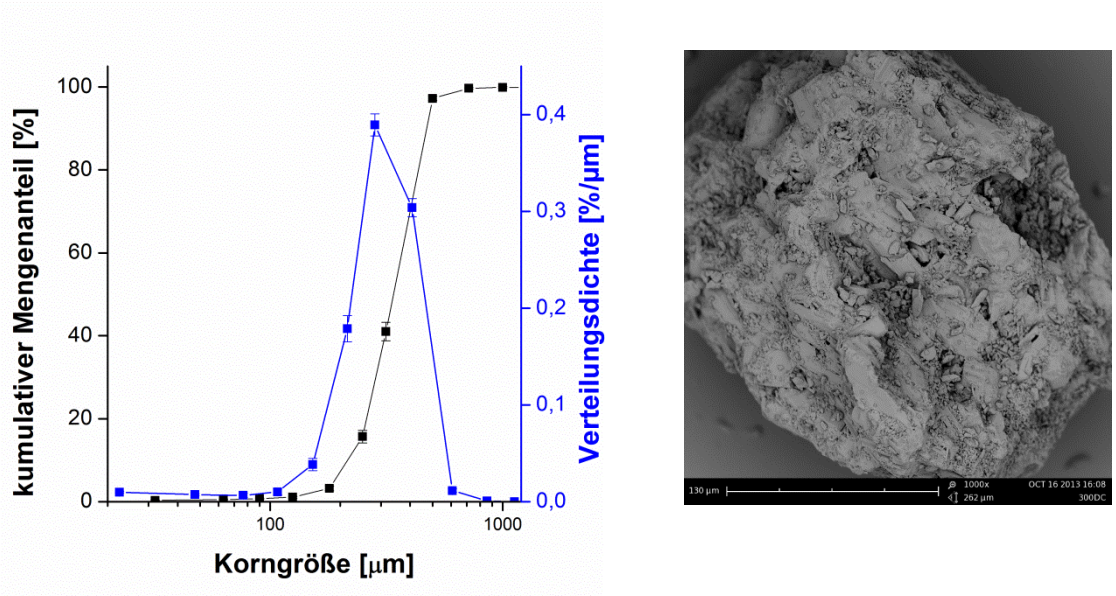


Abbildung 3.18: links: Summen- und Verteilungsdichtekurve von Pearlitol 300 DC (MW ± s, n = 3); rechts: REM-Aufnahme eines Partikels.

Tabelle 3.9: Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung der Ausgangsmaterialien Mannogem 2080 und Pearlitol 300 DC (MW ± s, n = 3).

	Mannogem 2080	Pearlitol 300 DC
d_{10} [µm]	183 ± 5	228 ± 5
d_{50} [µm]	358 ± 6	335 ± 5
d_{90} [µm]	532 ± 4	444 ± 6

Die Röntgendiffraktogramme der beiden Materialien zeigen keine Kristallinitätsunterschiede und deuten darauf hin, dass Mannogem 2080 und Pearlitol 300 DC vorwiegend in der thermodynamisch stabilen β-Modifikation vorliegen (Abbildung 3.19).

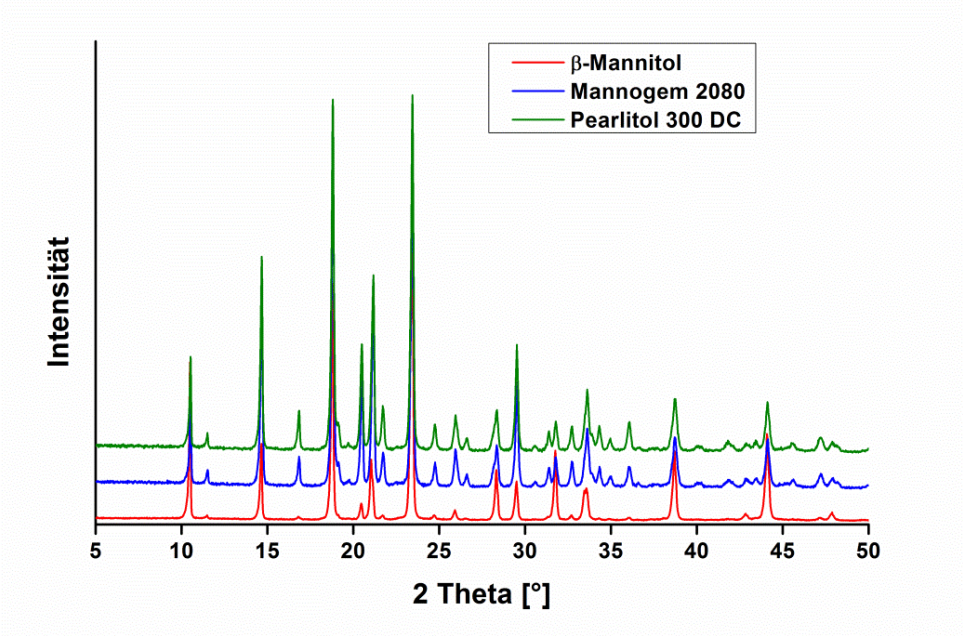


Abbildung 3.19: Röntgendiffraktogramme von Mannogem 2080 und Pearlitol 300 DC im Vergleich zur Referenz.

Beide granulierten Mannitolqualitäten wurden unter den in der Methode 6.2.1.1 beschriebenen Versuchsbedingungen walzenkompaktiert.

3.6.3 Partikelgrößenverteilung und Fließverhalten der Granulate

Abbildung 3.20 zeigt die Summenkurven der Granulate hergestellt mit 2 bzw. 10 kN/cm. Eine spezifische Kompaktierkraft von 2 kN/cm führt zu Granulaten mit einem Feinanteil von 25,6 ± 3,2 % für Mannogem 2080 und 28,8 ± 0,3 % für Pearlitol 300 DC. Eine leichte Linksverschiebung der Summenkurve hin zu kleineren Partikelgrößen ist für Pearlitol 300 DC zu erkennen. Die d_{25}, d_{50} und d_{75}-Werte sind kleiner als bei der 2 kN/cm-Charge von Mannogem 2080. Mit ff_c-Werten von 5,4 ± 0,2 bzw. 3,9 ± 1,1 liegen die Fließeigenschaften der Granulate an der Grenze zwischen dem kohäsiven und leicht-fließenden Bereich.

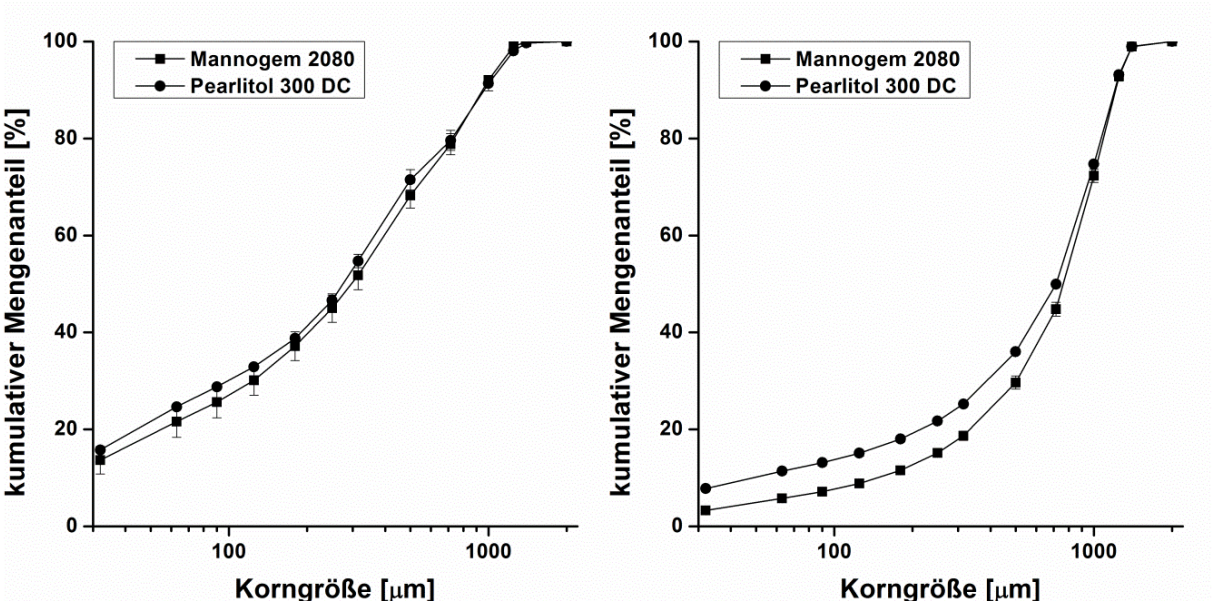


Abbildung 3.20: Summenkurven der Granulate von Mannogem 2080 und Pearlitol 300 DC (links: 2 kN/cm-Charge; rechts: 10 kN/cm-Charge; MW ± s, n = 3)

Durch die Erhöhung der spezifischen Kompaktierkraft auf 10 kN/cm kann der Feinanteil der Granulate auf unter 15 % reduziert werden (Tabelle 3.10). Die Summenkurven verlaufen im Bereich von 32 bis 300 µm flach, ein steilerer Anstieg der Partikelhäufigkeit ist ab 400 µm zu erkennen. Durch die größere spezifische Oberfläche des Ausgangsmaterials (0,46 ± 0,3 m^2/g zu 0,38 ± 0,3 m^2/g), besitzt Mannogem 2080 während der Walzenkompaktierung eine höhere Anzahl an Bindungsstellen als Pearlitol 300 DC. Festere Schülpen können gebildet werden, was sich in Granulaten mit einem geringeren Feinanteil und einer größeren mittleren Korngröße äußert (Tabelle 3.10). Mit ff_c-Werten von 9,4 ± 0,4 und 8,8 ± 1,4 liegt das Fließverhalten der 10 kN/cm-Chargen an der oberen Grenze des leicht-fließenden zum frei-fließenden Bereich.

Tabelle 3.10: Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung, Feinanteil und Fließverhalten der Granulate aus Mannogem 2080 und Pearlitol 300 DC (MW ± s, n = 3).

	Mannogem 2080		Pearlitol 300 DC	
	2 kN/cm	10 kN/cm	2 kN/cm	10 kN/cm
d_{25} [µm]	86,4 ± 21,7	425,5 ± 19,4	64,8 ± 1,0	310,8 ± 10,7
d_{50} [µm]	297,6 ± 29,8	774,3 ± 15,8	277,6 ± 9,6	715,8 ± 3,5
d_{75} [µm]	621,1 ± 53,1	1029,2 ± 14,3	587,3 ± 56,7	1003,6 ± 5,3
Feinanteil [%]	25,6 ± 3,2	7,2 ± 0,3	28,8 ± 0,3	13,1 ± 0,6
ff_c-Wert	5,4 ± 0,2	9,4 ± 0,4	3,9 ± 1,1	8,8 ± 1,4

3.6.4 Tabletteneigenschaften

Die Kompaktibilität der Granulate ist in Abbildung 3.21 in Form von Presskraft-Härte-Profilen dargestellt. Erwartungsgemäß steigt die Druckfestigkeit der Tabletten mit höheren Pressdrücken an. Bezüglich der Kompaktibilität sowohl der 2 kN/cm- als auch 10 kN/cm-Granulatcharge gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mannogem 2080 und Pearlitol 300 DC. Eine Ursache dafür sind die nur geringen Unterschiede in den spezifischen Oberflächen der Granulate. Nach Walzenkompaktierung steigt zwar die spezifische Oberfläche beider Mannitolqualitäten an, allerdings ist der Oberflächenunterschied, der zwischen den Ausgangsmaterialien noch zu erkennen war, bei den Granulaten kleiner (Abbildung 3.22). Dies gilt sowohl für die 2 als auch 10 kN/cm-Granulate. Eine leicht reduzierte Kompaktibilität der 10 kN/cm-Charge im Vergleich zur 2 kN/cm-Charge ist für beide Mannitolqualitäten erkennbar und dem *work-hardening* Phänomen zuzuordnen.

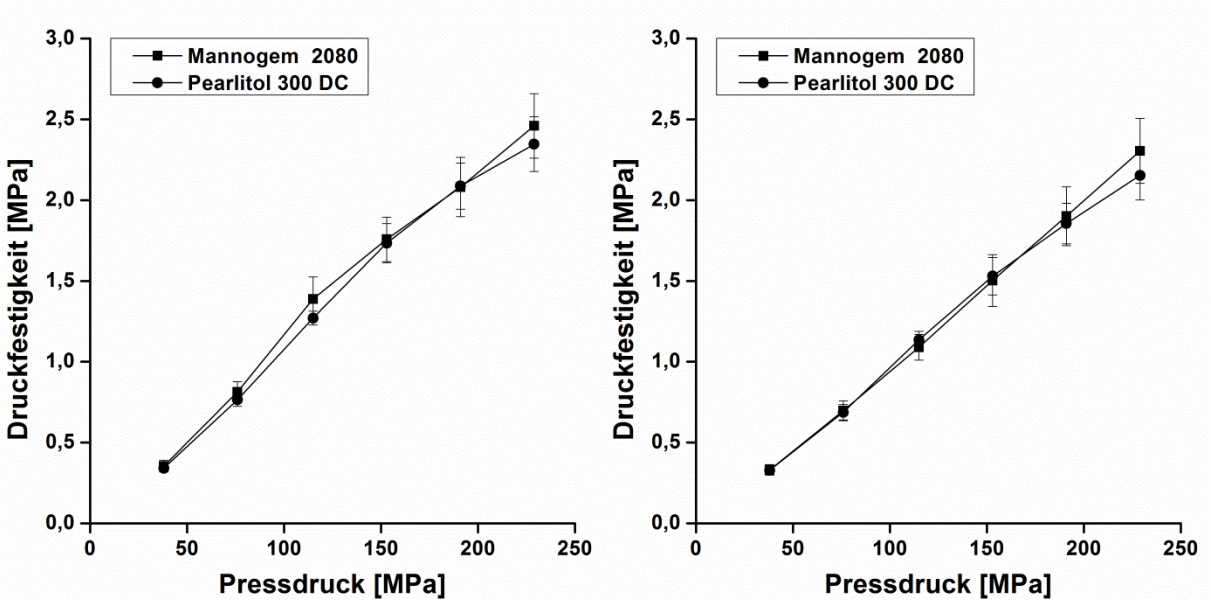


Abbildung 3.21: Druckfestigkeit der Tabletten hergestellt aus Trockengranulaten von Mannogem 2080 und Pearlitol 300 DC in Abhängigkeit des verwendeten Pressdruckes (links: aus 2 kN/cm-Charge; rechts: 10 kN/cm-Charge; MW ± KI (α 0,05), n = 10).

Eine weitere Begründung für die ähnliche Kompaktibilität von Granulaten aus Mannogem 2080 und Pearlitol 300 DC liefert die Kristallinitätsuntersuchung (Abbildung 3.19). Wie in Abschnitt 3.4.4 beschrieben, weisen die Mannitol-Modifikationen jeweils unterschiedliche Eigenschaften hinsichtlich ihrer Kompaktibilität auf. Die Röntgendiffraktogramme von Mannogem 2080 und Pearlitol 300 DC unterschieden sich nicht. Beide Mannitolqualitäten liegen in der thermodynamisch stabilen β-Modifikation vor. Dies wird durch die Ergebnisse der quantitativen Modifikationsbestimmung bestätigt (Methode 6.2.2.20). So beträgt

der Anteil von β-Mannitol im Ausgangsmaterial 90,3 % für Mannogem 2080 und 93,5 % für Pearlitol 300 DC. Der Anteil amorphen Mannitols liegt bei 9,7 bzw. 6,5 %.

Insgesamt erreichen Tabletten aus granuliertem Ausgangsmaterial nach der Trockengranulierung höhere Druckfestigkeiten als Tabletten aus unprozessiertem Mannitol. So beträgt z.B. die Druckfestigkeit der Tabletten aus der 10 kN/cm-Granulatcharge bei einem Pressdruck von 229 MPa für Mannogem 2080 durchschnittlich 2,31 ± 0,20 MPa und für Pearlitol 300 DC 2,15 ± 0,15 MPa. Im Vergleich dazu erreichen Tabletten aus unprozessiertem Mannitol deutlich niedrigere Druckfestigkeiten von 1,14 ± 0,09 (β-Mannitol) bzw. 1,35 ± 0,05 MPa (δ-Mannitol).

Dass in der Tablettierung Feuchtgranulate aus Mannitol eine bessere Kompaktibilität als unprozessiertes Mannitol besitzen, wurde bereits von Debord et al. (1987) berichtet. Westermarck et al. (1998) erklärten die höhere Druckfestigkeit der Tabletten aus Feuchtgranulat mit der poröseren Struktur, einer größeren Anzahl an besonders kleinen Poren (< 200 nm) und der größeren spezifischen Oberfläche der Granulate im Vergleich zu Mannitolpulver. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Erkenntnisse aus der Feuchtgranulierung auf die Walzenkompaktierung übertragbar sind. Durch die bessere Kompaktibilität des vor-granulierten Ausgangsmaterials entstehen Trockengranulate mit weniger Feinanteil und gröberen Partikeln. In der anschließenden Tablettierung der Trockengranulate setzt sich dieser Vorteil fort. Tabletten mit höherer Druckfestigkeit entstehen.

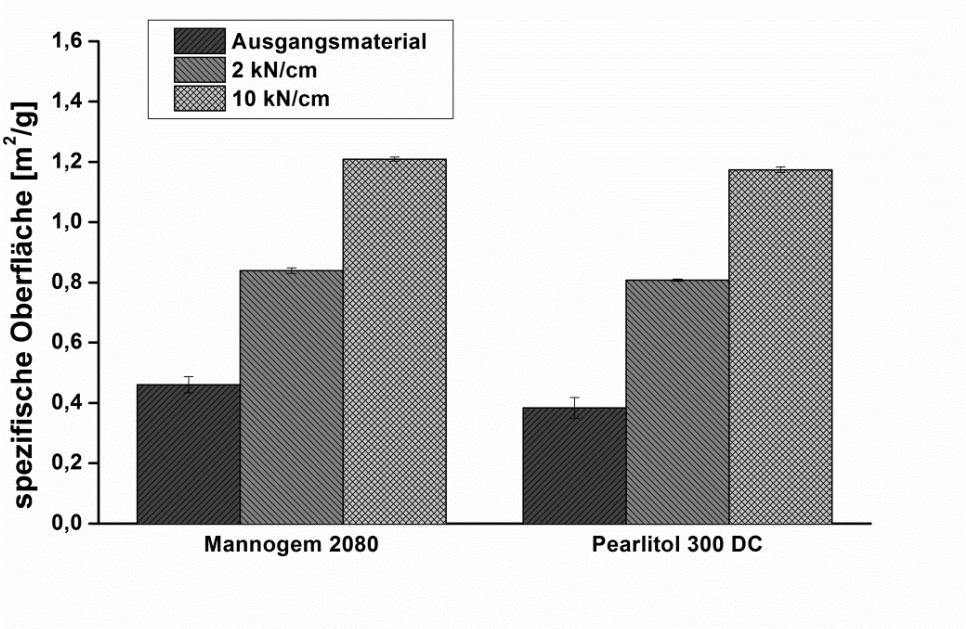


Abbildung 3.22: Spezifische Oberfläche des Ausgangsmaterials und der Trockengranulate von Mannogem 2080 und Pearlitol 300 DC (MW ± s, n = 3).

Dies führt dazu, dass Pressdrücke von 115 MPa ausreichen, damit Tabletten der 2 kN/cm-Charge den Anforderungen des Ph. Eur. für den Abrieb ($< 1\,\%$) entsprechen. Aufgrund der geringeren Druckfestigkeit der Tabletten aus der 10 kN/cm-Charge sind allerdings Pressdrücke von 153 MPa notwendig, um den Friabilitätstest zu bestehen (Abbildung 3.23).

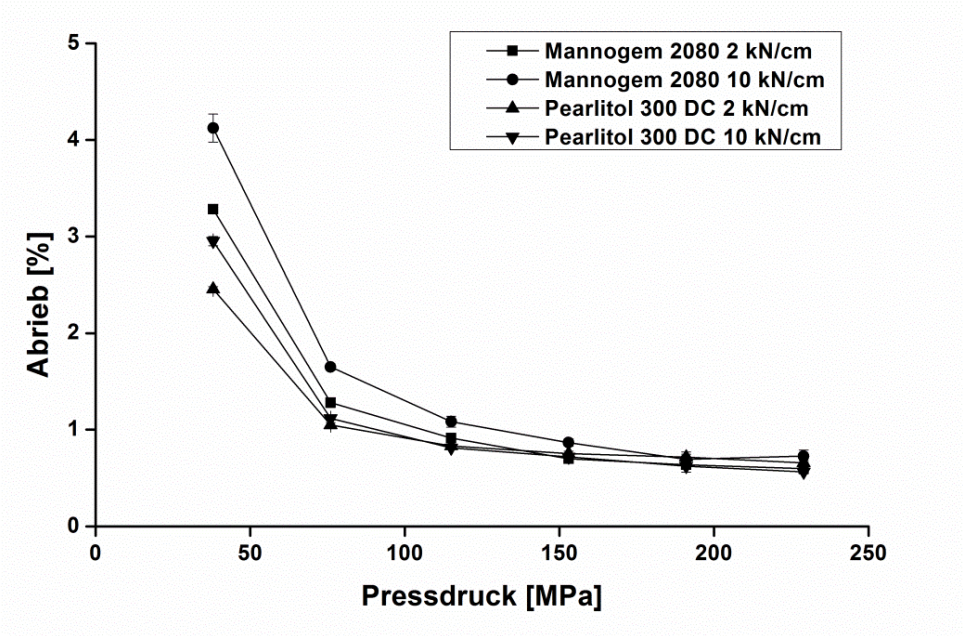


Abbildung 3.23: Tablettenabrieb in Abhängigkeit des verwendeten Pressdruckes (MW ± s, n = 3).

Alle Presslinge zerfallen innerhalb der Arzneibuchspezifikation für nicht-überzogene Tabletten (Abbildung 3.24).

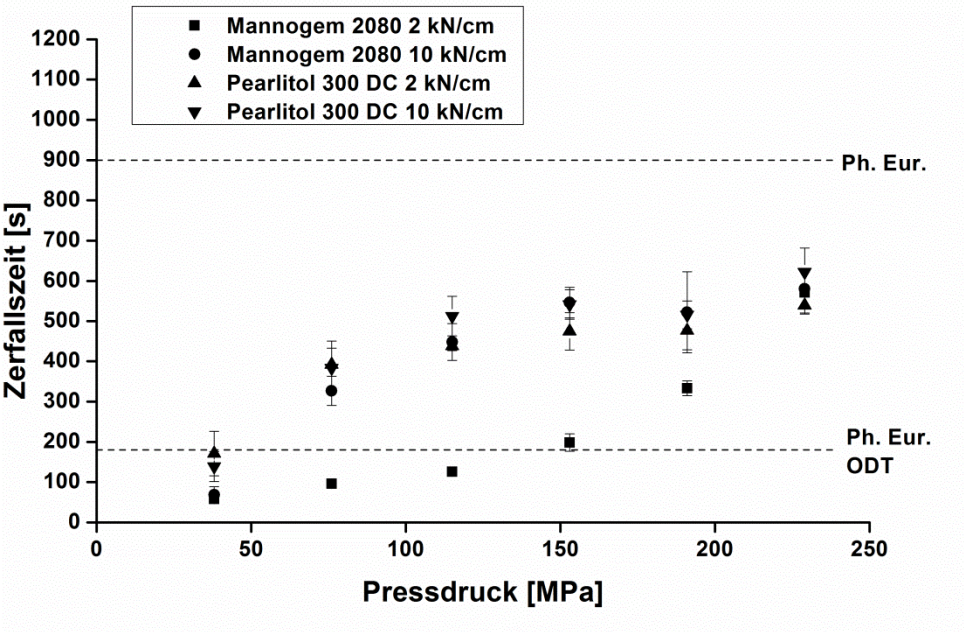


Abbildung 3.24: Zerfallszeiten der Tabletten aus vor-granulierten Mannitolqualitäten; gestrichelte Linien: Spezifikation des Ph. Eur. zur Zerfallszeit für nicht-überzogene Tabletten bzw. ODTs (MW ± s, n = 6).

Zwischen Tabletten der 10 kN/cm-Charge von Mannogem 2080 und Tabletten der 2 und 10 kN/cm-Charge von Pearlitol 300 DC werden keine Unterschiede hinsichtlich ihrer Zerfallszeit deutlich. Auffällig sind die im Verhältnis dazu kürzeren Zerfallszeiten von Tabletten der 2 kN/cm-Charge von Mannogem 2080 bei Pressdrücken von 38 bis 191 MPa. Diese lassen sich mit der höheren Porosität der Tabletten erklären (Tabelle 3.11).

Tabletten aus 10 kN/cm-Granulaten weisen bei gleichen Pressdrücken geringere Porositäten als Tabletten aus 2 kN/cm-Granulat auf. Dies wurde bereits in den Abschnitten 3.3.4 und 3.4.4 gezeigt und lässt sich mit der geringeren intragranulären Porosität der 10 kN/cm- gegenüber der 2 kN/cm-Granulate erklären, die in Tabletten mit geringerer Porosität resultiert.

Tabletten aller Granulatchargen, die mit einem Pressdruck von 38 MPa tablettiert wurden, sowie Tabletten der 2 kN/cm-Granulatcharge von Mannogem 2080 bei Pressdrücken von 76 und 115 MPa zerfallen innerhalb der Ph. Eur.-Spezifikation für ODTs (< 180 Sekunden).

Tabelle 3.11: Porosität der Tabletten von Mannogem 2080 und Pearlitol 300 DC (MW ± s, n = 10).

Tablettenporosität [%]				
	Mannogem 2080		Pearlitol 300 DC	
	2 kN/cm	10 kN/cm	2 kN/cm	10 kN/cm
38 MPa	22,6 ± 0,2	19,6 ± 0,2	21,5 ± 0,2	19,5 ± 0,2
76 MPa	18,0 ± 0,4	15,9 ± 0,2	16,6 ± 0,1	15,7 ± 0,2
115 MPa	15,2 ± 0,2	13,7 ± 0,2	13,8 ± 0,1	13,4 ± 0,3
153 MPa	13,0 ± 0,2	11,9 ± 0,1	12,2 ± 0,3	12,0 ± 0,1
191 MPa	11,4 ± 0,4	10,4 ± 0,2	10,9 ± 0,1	10,6 ± 0,1
229 MPa	9,8 ± 0,2	9,5 ± 0,2	9,6 ± 0,2	9,5 ± 0,1

3.7 Walzenkompaktierung von sprühgetrocknetem Mannitol

3.7.1 Einleitung

Neben granuliertem Material gehört auch sprühgetrocknetes Mannitol zu den vorprozessierten Mannitolqualitäten. Im nächsten Schritt der Arbeit soll nun erstmals das Verhalten fünf verschiedener sprühgetrockneter Mannitolqualitäten in der Walzenkompaktierung untersucht und mit den bisher erzielten Ergebnissen verglichen werden. Ausgewählt wurden die Handelsprodukte Parteck M 100, Parteck M 200, Pearlitol 100 SD, Pearlitol 200 SD und Mannogem EZ.

3.7.2 Charakterisierung des Ausgangsmaterials

Die Abbildungen 3.25 bis 3.28 zeigen die Summen- und Verteilungsdichtekurven sowie REM-Aufnahmen der Ausgangsmaterialien. Die Partikel zeigen das bekannte Erscheinungsbild sprühgetrockneten Materials. Runde Hohlkörper und deren Bruchstücke sind ebenso zu erkennen, wie massive Partikel mit sogenannten Satelliten, die sich während des Prozesses aus zumeist einem größeren und mehreren kleinen Partikeln zusammengesetzt haben.

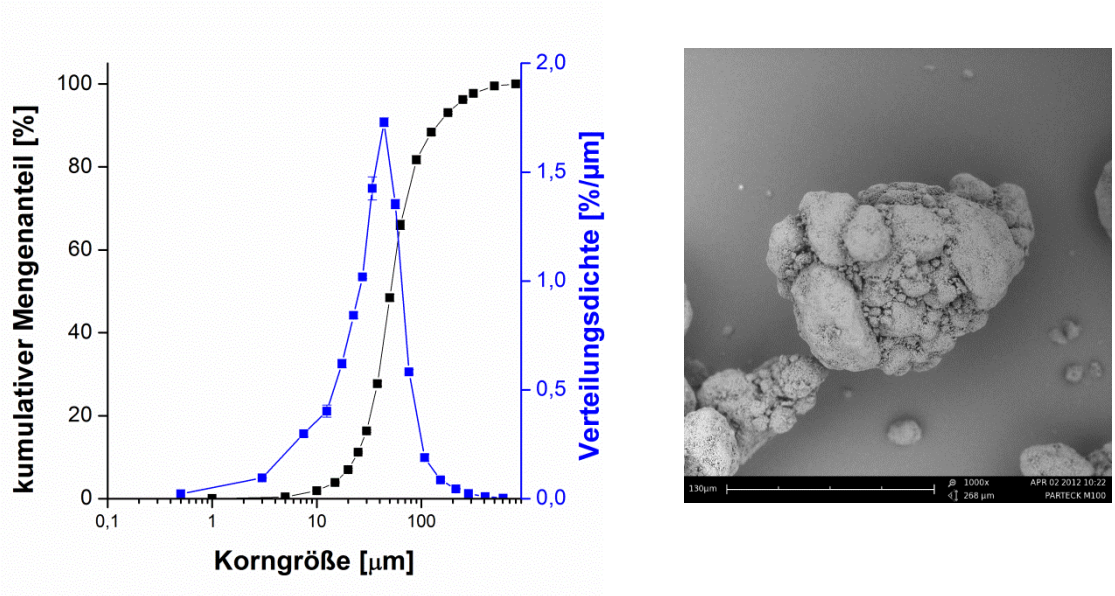


Abbildung 3.25: links: Summen- und Verteilungsdichtekurve von Parteck M 100 (MW ± s, n = 3); rechts: REM-Aufnahme eines Partikels.

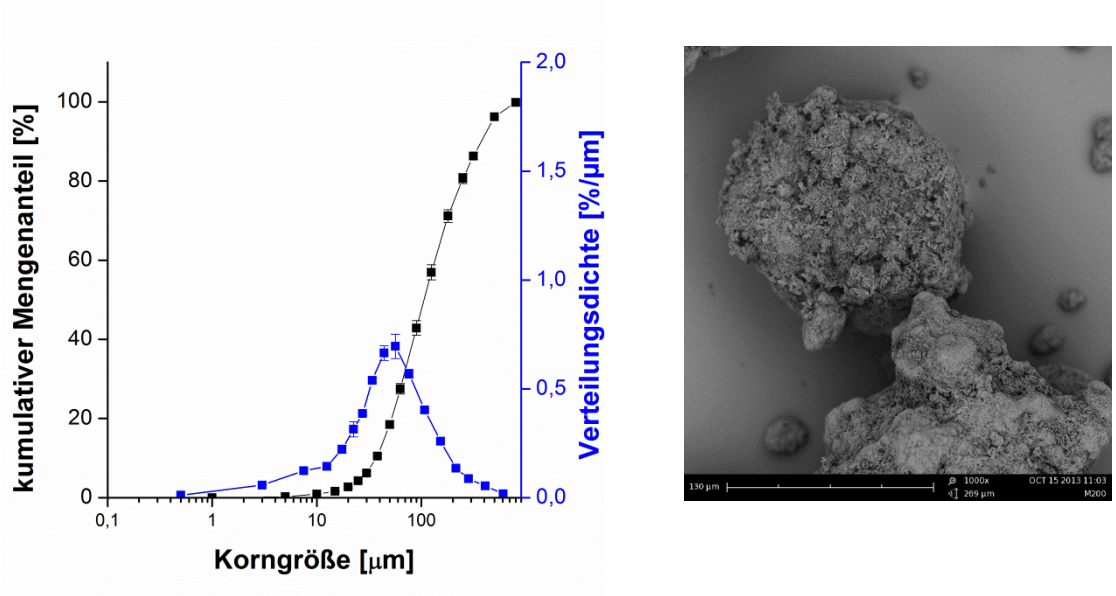


Abbildung 3.26: links: Summen- und Verteilungsdichtekurve von Parteck M 200 (MW ± s, n = 3); rechts: REM-Aufnahme eines Partikels.

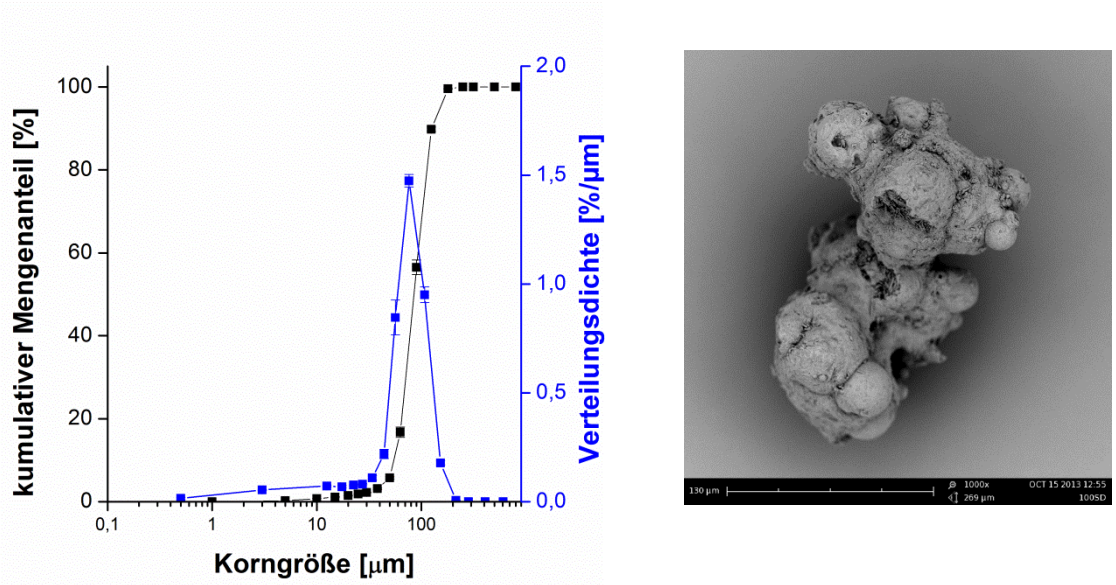


Abbildung 3.27: links: Summen- und Verteilungsdichtekurve von Pearlitol 100 SD (MW ± s, n = 3); rechts: REM-Aufnahme eines Partikels.

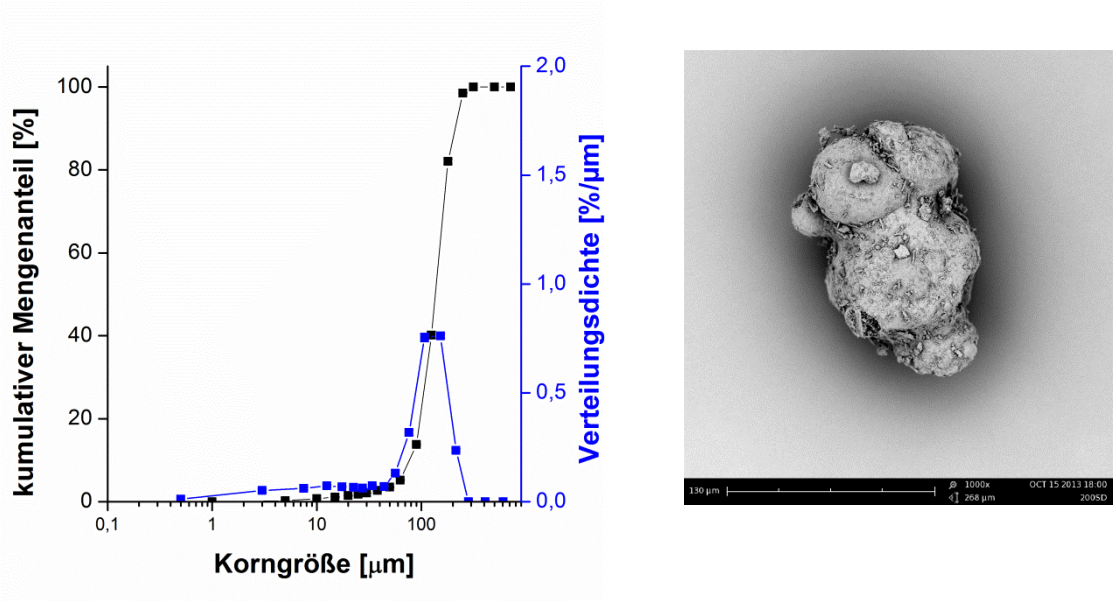


Abbildung 3.28: links: Summen- und Verteilungsdichtekurve von Pearlitol 200 SD (MW ± s, n = 3); rechts: REM-Aufnahme eines Partikels.

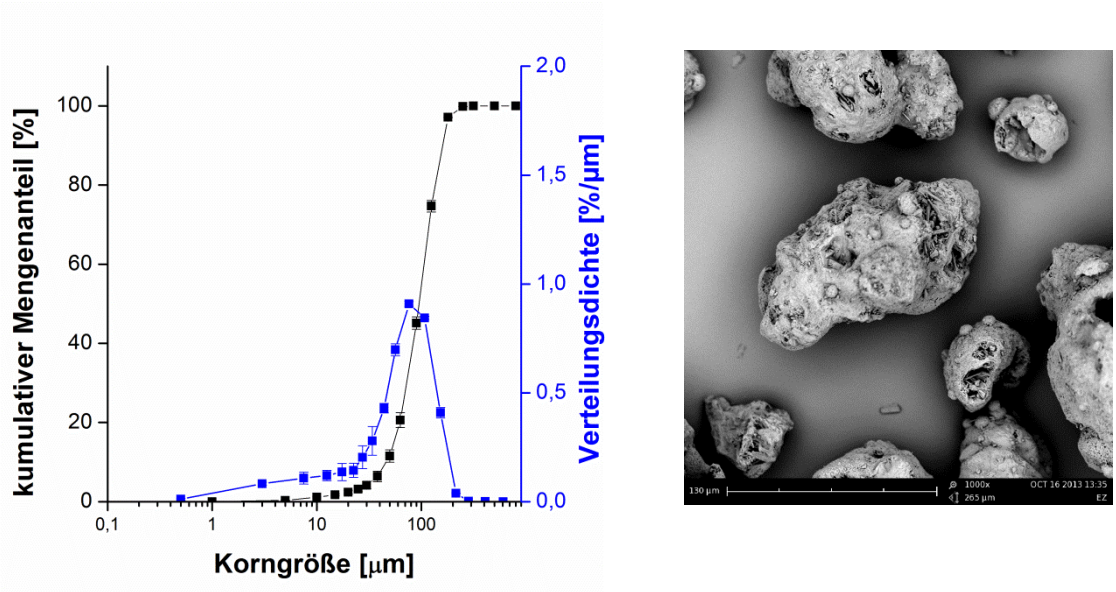


Abbildung 3.29: links: Summen- und Verteilungsdichtekurve von Mannogem EZ (MW ± s, n = 3); rechts: REM-Aufnahme einzelner Partikel.

Die Partikelgrößen der Ausgangsmaterialien sind annähernd monomodal verteilt. Die Ziffer hinter dem Handelsnamen deutet auf die Partikelgröße des jeweiligen Produktes hin. Die mittlere Korngröße von Parteck M 100 ist etwa halb so groß wie von Parteck M 200. Gleiches gilt für Pearlitol 100 und 200 SD. Allerdings deutet bei den Pearlitol-Produkten die Ziffer hinter dem jeweiligen Handelsnamen nicht, wie auf der Firmenhomepage beschrieben (Roquette Freres, 2013), auf die mittlere Korngröße hin (Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12: Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung der Ausgangsmaterialien (MW ± s, n = 3).

	Parteck M 100	Parteck M 200	Pearlitol 100 SD	Pearlitol 200 SD	Mannogem EZ
d_{10} [µm]	23,7 ± 0,5	59,4 ± 0,2	57,2 ± 0,6	80,9 ± 0,3	47,0 ± 0,7
d_{50} [µm]	51,0 ± 0,4	106,7 ± 1,5	84,6 ± 1,4	135,3 ± 1,2	95,6 ± 0,9
d_{90} [µm]	141,1 ± 0,6	368,8 ± 9,8	125,3 ± 0,9	198,6 ± 1,2	149,2 ± 3,2

3.7.3 Statistische Versuchsplanung

Wie in den Abschnitten 3.3.3, 3.4.3 und 3.6.3 gezeigt, beeinflusst die spezifische Kompaktierkraft während der Walzenkompaktierung die Partikelgrößenverteilung der Trockengranulate entscheidend. Aus der Literatur ist bekannt, dass neben der Kompaktierkraft auch die Spaltbreite zwischen den Walzen und die Walzendrehzahl Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung haben (Serno et al., 2007). Dass die Partikelgrößenverteilung wiederum mitbestimmend für die Fließfähigkeit des Granulates ist, wurde in Abschnitt 3.3.3. diskutiert. Um die Zusammenhänge zwischen den Prozessparametern der Walzenkompaktierung und dem Fließverhalten der Trockengranulate aus Mannitol zu verstehen, wurde mit Hilfe statistischer Versuchsplanung ein Versuchsplan erstellt. Aus der Liste potentieller Einflussgrößen wurden die spezifische Kompaktierkraft, die Spaltbreite und die Walzengeschwindigkeit als wesentliche Faktoren ausgewählt. Da der Abstand zwischen den Faktorenstufen entscheidend für den Versuchsumfang und den Unterschied zwischen den Ergebnissen ist, gleichzeitig die Abstände aber nicht so groß sein dürfen, dass die Ergebnisse von der Linearität abweichen, wurden die Faktorstufen wie in Tabelle 6.9 beschrieben festgelegt. Als Zielgrößen wurden ff_c-Wert, Hausner-Faktor und Böschungswinkel ausgewählt, als ein Beispiel für sprühgetrocknetes Mannitol wurde Pearlitol 200 SD verwendet.

Tabelle 3.13: Qualität der Modelle mit dem ff_c-Wert, dem Hausner Faktor und dem Böschungswinkel als Zielgröße (R^2: Bestimmtheitsmaß; Q^2: Vorhersagbarkeit, P: Lack of fit, RP: Reproduzierbarkeit).

Zielgröße	ff_c-Wert	Hausner Faktor	Böschungswinkel
Parameter			
R^2	0,997	0,731	0,862
Q^2	0,965	0,460	0,735
$R^2 - Q^2$	0,032	0,271	0,127
Lack of fit (P)	0,211	0,025	0,017
RP	0,998	0,989	0,996

Die Qualität der Modelle ist durch die Kennzahlen in Tabelle 3.13 dargestellt. Eine angemessene Validität (P-Wert) ist lediglich für das Modell mit dem ff_c-Wert als Zielgröße gegeben, die Werte liegen oberhalb des geforderten Richtwertes für ein gutes Modell von über 0,05 (Erikson et al., 2008). Dieses Modell weist ebenfalls ein gutes Bestimmtheitsmaß und eine hohe Reproduzierbarkeit auf. Auch in der Vorhersagbarkeit unterscheiden sich die Modelle. Das Modell unter Verwendung des ff_c-Wertes als Zielgröße, weist eine gute Vorhersagbarkeit auf (für ein gutes Modell sollte $Q^2 > 0{,}5$ sein) und die Differenz aus R^2 und Q^2 liegt unter 0,2 (gefordert: < 0,2 - 0,3, Erikson et al., 2008). Die Vorhersagbarkeit für das Modell mit dem Hausner-Faktor als Zielgröße hingegen liegt unter 0,5. Insgesamt ist zu erkennen, dass der Hausner-Faktor und der Böschungswinkel als Zielgröße für eine Modellerstellung weniger geeignet sind als der ff_c-Wert. Dies liegt v.a. an der für Fehler anfälligen Datenerhebung. Bei der Bestimmung des Hausner Faktors wird das Schütt- bzw. Stampfvolumen des Granulates von der 2 ml-Skalierung eines Glaszylinders abgelesen; bei der Bestimmung des Böschungswinkels wird die Höhe des Pulverkegels manuell mit Hilfe eines Lineals bestimmt. Bei beiden Methoden kann es leicht zu Ungenauigkeiten kommen, was eine Ursache dafür sein kann, dass sich nicht alle experimentellen Daten mit den jeweiligen Modellen erklären lassen. Dies muss bei den Schlussfolgerungen, die aus den Modellen gezogen werden, bedacht werden.

Trotzdem ist unstrittig, dass die spezifische Kompaktierkraft den größten Einfluss auf das Fließverhalten der Granulate hat. Erhöht man die Kompaktierkraft um eine Faktorstufe, steigt der ff_c-Wert um einen Wert von ca. 2 an. Der Böschungswinkel sinkt um mehr als 1,5 ° und der Hausner-Faktor wird um einen Wert von ca. 0,02 reduziert.

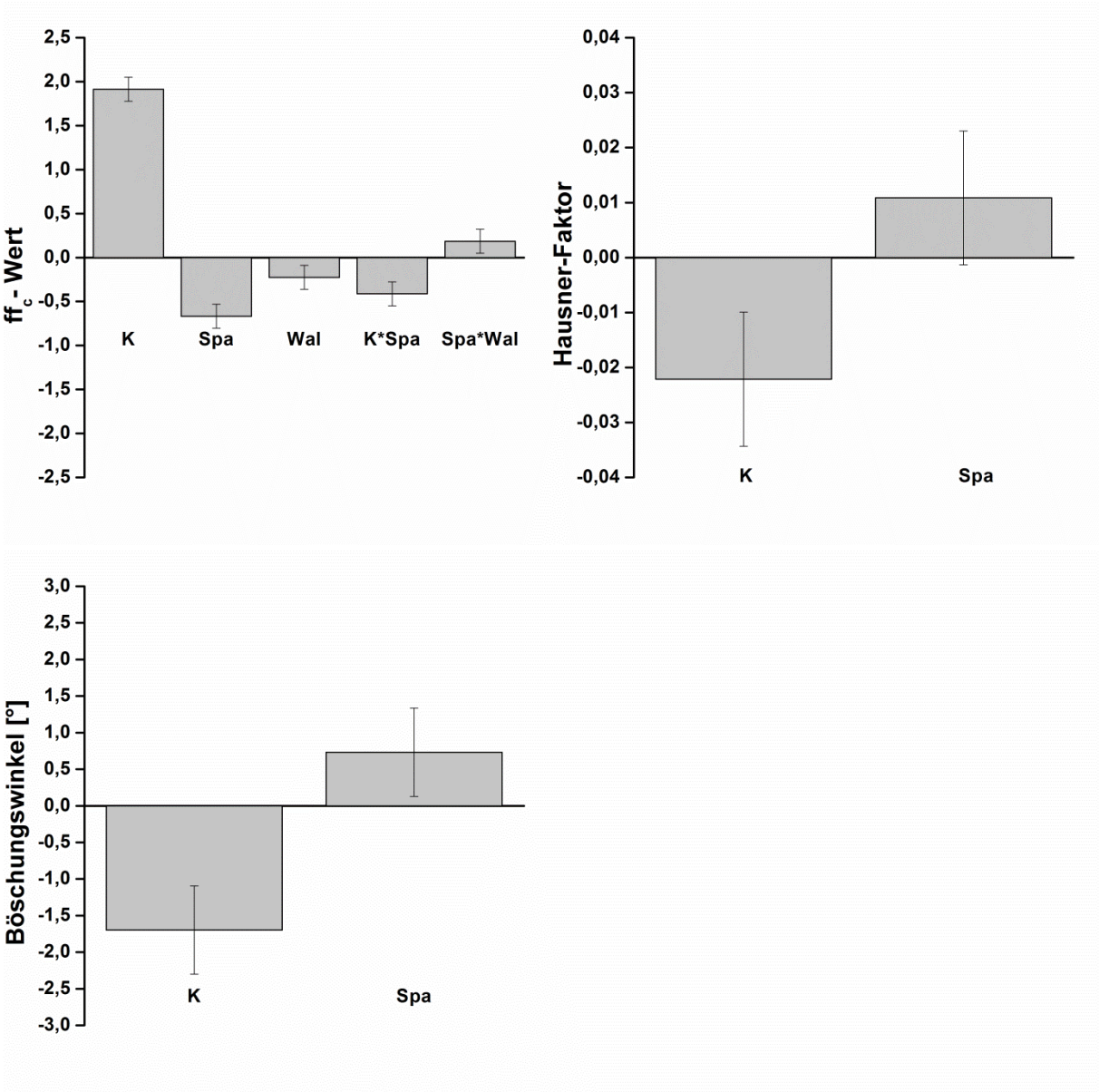


Abbildung 3.30: Koeffizienten-Plots der wesentlichen Faktoren (K: spezifische Kompaktierkraft; Spa: Spaltbreite; Wal: Walzengeschwindigkeit) und ihren Wechselwirkungen. (Koeffizient ± KI (α 0,05)).

Auch die Spaltbreite bestimmt die Fließfähigkeit des Granulates. Ein Wechsel der Spaltbreite von 2,5 mm auf 3,5 mm reduziert den ff$_c$-Wert um ca. 0,7. Durch den schmaleren Spalt wirkt die Kompaktierkraft auf weniger Material, was zu härteren Schülpen führt. Diese werden zu gröberen Partikeln im Granulator zermahlen, was die Fließeigenschaft des Granulates verbessert. Die Walzengeschwindigkeit hingegen beeinflusst die Fließeigenschaft des Granulates nur marginal. Zwar ist der Einfluss im Modell mit der höchsten Aussagekraft statistisch signifikant, allerdings führt eine Reduzierung der Walzengeschwindigkeit von z.B. 5 U/min auf 3 U/min lediglich zu einer Erhöhung des ff$_c$-Wertes von ca. 0,25. Demnach sind die wesentlichen Faktoren mit Einfluss auf das Fließverhalten die spezifische Kompaktierkraft und die Spaltbreite. Der Einfluss von spezifischer Kompaktierkraft und Spaltbreite auf

den ff_c-Wert des Trockengranulates ist in einem Oberflächendiagramm dargestellt (Abbildung 3.31).

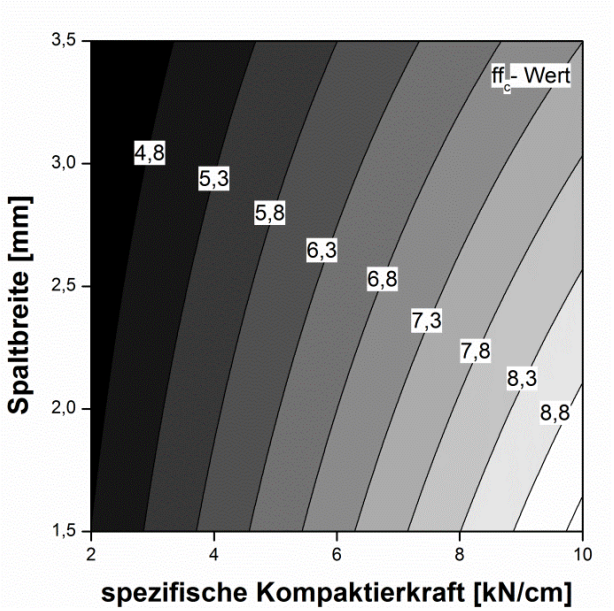


Abbildung 3.31: Oberflächendiagramm mit den Einflüssen der Spaltbreite und der spezifischen Kompaktierkraft auf den ff_c-Wert.

Erkennbar ist, dass spezifische Kompaktierkräfte ≥ 8 kN/cm erforderlich sind, um an die Grenze von leicht- zu frei-fließendem Granulat zu gelangen. Außerdem wird deutlich, dass eine Vergrößerung des Walzenspaltes, z.B. zur Erhöhung des Produktdurchsatzes, die Fließfähigkeit des Granulates weniger stark verändert. Dies ist insbesondere für die Walzenkompaktierung arzneistoffhaltiger Zubereitungen von Bedeutung. Dort kann unzureichend fließendes Granulat bei der anschließenden Tablettierung zu unregelmäßiger Matrizenfüllung führen, wovon die Gleichförmigkeit der Masse und die Gleichförmigkeit des Gehaltes der Tabletten beeinflusst werden kann (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002).

Aus den Proben des Versuchsplanes von Pearlitol 200 SD wurden zwei Granulatchargen zur weiteren Charakterisierung ausgewählt und anschließend zu Tabletten gepresst. Die übrigen sprühgetrockneten Mannitolqualitäten wurden unter gleichen Prozessbedingungen trockengranuliert (siehe 6.2.1.1) und die Granulate anschließend entsprechend charakterisiert und tablettiert.

3.7.4 Partikelgrößenverteilung und Fließverhalten der Granulate

Abbildung 3.32 zeigt exemplarisch die Summenkurven der Trockengranulate hergestellt mit 2 bzw. 10 kN/cm.

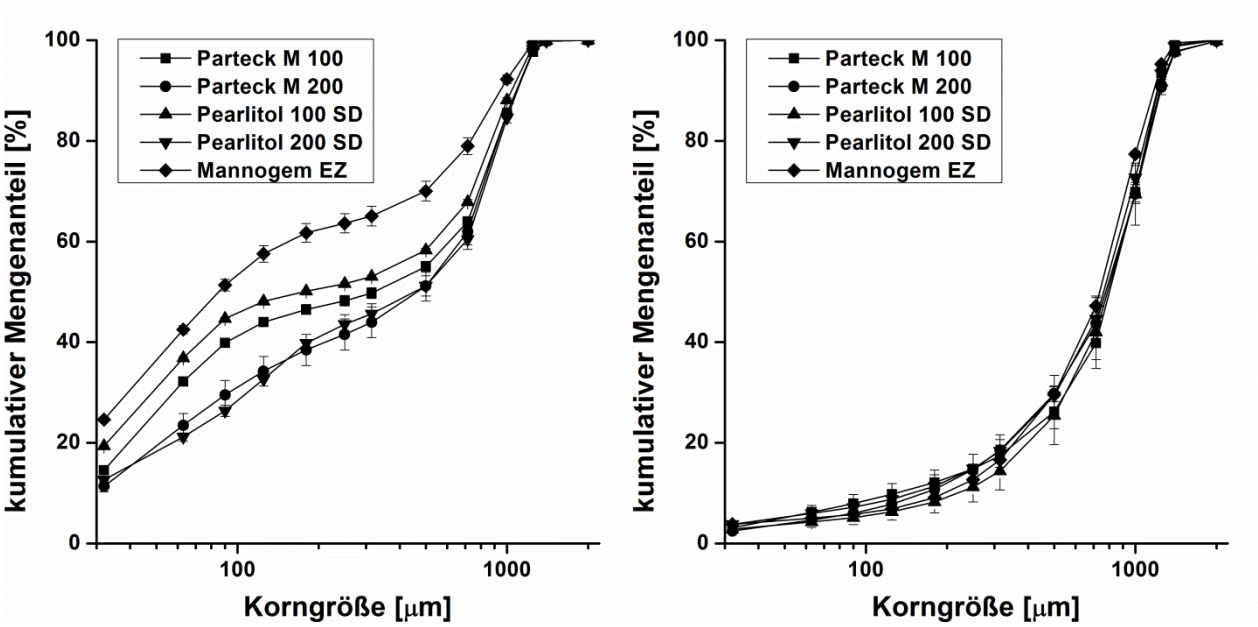


Abbildung 3.32: Summenkurven der Trockengranulate aus verschiedenen sprühgetrockneten Mannitolqualitäten. Links: walzenkompaktiert mit einer spezifischen Kompaktierkraft von 2 kN/cm; rechts: walzenkompaktiert mit 10 kN/cm (MW ± s, n = 3).

Auch für Granulate aus sprühgetrocknetem Ausgangsmaterial gilt, dass eine kleine spezifische Kompaktierkraft von 2 kN/cm zu Granulaten mit hohem Feinanteil führt. Je nach Material liegt dieser zwischen 26 und 52 %. Im Vergleich zur 2 kN/cm-Charge von unprozessiertem β- und δ-Mannitol kann der Feinanteil reduziert werden und liegt für die Trockengranulate von Parteck M 200 und Pearlitol 200 SD im Bereich der Granulate aus granuliertem Ausgangsmaterial (vgl. Tabelle 3.10). Auffällig ist der größere Feinanteil der Granulate aus Material mit einer kleineren Ausgangspartikelgröße. Die 2 kN/cm-Charge von Parteck M 100, Pearlitol 100 SD und Mannogem EZ zeigen kleinere d_{25}-Werte und mehr Feinanteil als Granulate aus gröberer Ausgangssubstanz. Eine mögliche Ursache dafür ist, dass unkompaktiertes Material den Spalt zwischen den Walzen verlässt und so die Partikelgrößenverteilung des Granulates zu kleineren Partikelgrößen verschiebt. Eine weitere Erklärung ist, dass das Material durch 2 kN/cm unzureichend fest kompaktiert wird und nach Verlassen des Walzenspaltes in viele kleine Partikel zerfällt. Der hohe Feinanteil von 44,7 ± 0,3 % bzw. 51,4 ± 1,2 % erklärt das kohäsive Fließverhalten der 2 kN/cm-Charge von Pearlitol 100 SD und Mannogem EZ. Die weiteren Granulatchargen sind leicht-fließend.

Die Summenkurven der 10 kN/cm-Chargen unterscheiden sich nur wenig. Die Feinanteile der Granulate aller Handelsprodukte liegen unter 8 %. Vier der fünf Granulatchargen sind frei-fließend mit ff_c-Werten ≥ 10. Einzig die 10 kN/cm-Charge von Pearlitol 200 SD zeigt einen ff_c-Wert kleiner 10. Mit 9,2 ± 1,5 liegt der Wert aber an der Grenze zwischen leicht- und frei-fließendem Granulat, so dass von guten Fließeigenschaften ausgegangen werde kann.

Tabelle 3.14: d_{25}-, d_{50}-, d_{75}-Werte, Feinanteile und ff_c-Werte der Trockengranulate aus sprühgetrocknetem Mannitol walzenkompaktiert bei 2 und 10 kN/cm (MW ± s, n = 3).

	Parteck M 100		Parteck M 200		Pearlitol 100 SD		Pearlitol 200 SD		Mannogem EZ	
Spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	2	10	2	10	2	10	2	10	2	10
d_{25} [µm]	49,1 ± 0,7	474,5 ± 67,3	70,2 ± 8,7	423,6 ± 19,8	41,5 ± 0,4	449,9 ± 27,8	82,6 ± 6,0	433,1 ± 62,1	32,5 ± 0,7	438,5 ± 8,9
d_{50} [µm]	323,3 ± 44,7	821,1 ± 28,2	468,5 ± 73,7	791,7 ± 21,4	175,2 ± 8,6	762,1 ± 29,5	460,0 ± 64,1	771,5 ± 43,8	84,9 ± 4,4	743,0 ± 2,9
d_{75} [µm]	862,2 ± 10,0	1046,4 ± 13,9	870,0 ± 19,4	1067,7 ± 22,2	820,9 ± 7,9	1023,8 ± 23,6	882,2 ± 17,4	1021,4 ± 23,5	625,1 ± 41,7	974,4 ± 7,2
Feinanteil [%]	39,9 ± 0,7	7,9 ± 1,8	29,5 ± 2,9	6,0 ± 0,7	44,7 ± 0,3	5,2 ± 1,4	26,3 ± 1,1	7,0 ± 1,5	51,4 ± 1,2	5,8 ± 0,2
ff_c-Wert	7,0 ± 0,2	10,5 ± 0,8	6,0 ± 0,2	11,8 ± 1,6	3,7 ± 0,3	11,3 ± 1,0	4,2 ± 0,2	9,2 ± 1,5	3,2 ± 0,1	10,0 ± 0,4

3.7.5 Tabletteneigenschaften

Abbildung 3.33 zeigt die Presskraft-Härte-Profile der Tabletten aus den 2 kN/cm-Chargen. Tabletten aus Parteck M 100- und M 200-Granulat weisen die höchsten Druckfestigkeiten bei allen verwendeten Pressdrücken auf. Eine ausreichende Druckfestigkeit von ca. 2 MPa wird bereits bei Pressdrücken von 115 MPa erreicht. Im Gegensatz dazu sind höhere Pressdrücke erforderlich, um Tabletten vergleichbarer Druckfestigkeit aus den weiteren Granulatchargen herzustellen. Granulate aus Pearlitol 100 SD und Mannogem EZ zeigen die geringste Kompaktibilität. Dies gilt sowohl für die 2 kN/cm- als auch die 10 kN/cm-Granulatcharge (Abbildung 3.34). Die Unterschiede hinsichtlich der Kompaktibilität der Granulate von Parteck M 100 und M 200 zu den anderen Granulatchargen sind für beide verwendeten Kompaktierkräfte statistisch signifikant bei fünf von sechs verwendeten Pressdrücken (F- und t-Test, berechnet auf Basis eines

95 %-Konfidenzintervalls). Eine reduzierte Wiederverpressbarkeit ist für die 10 kN/cm-Granulatchargen zu erkennen. Die Tabletten erreichen geringere Druckfestigkeiten als Tabletten aus Granulaten, die mit 2 kN/cm walzenkompaktiert wurden. Demnach tritt auch bei Granulaten aus sprühgetrocknetem Ausgangsmaterial das *work-hardening* Phänomen auf.

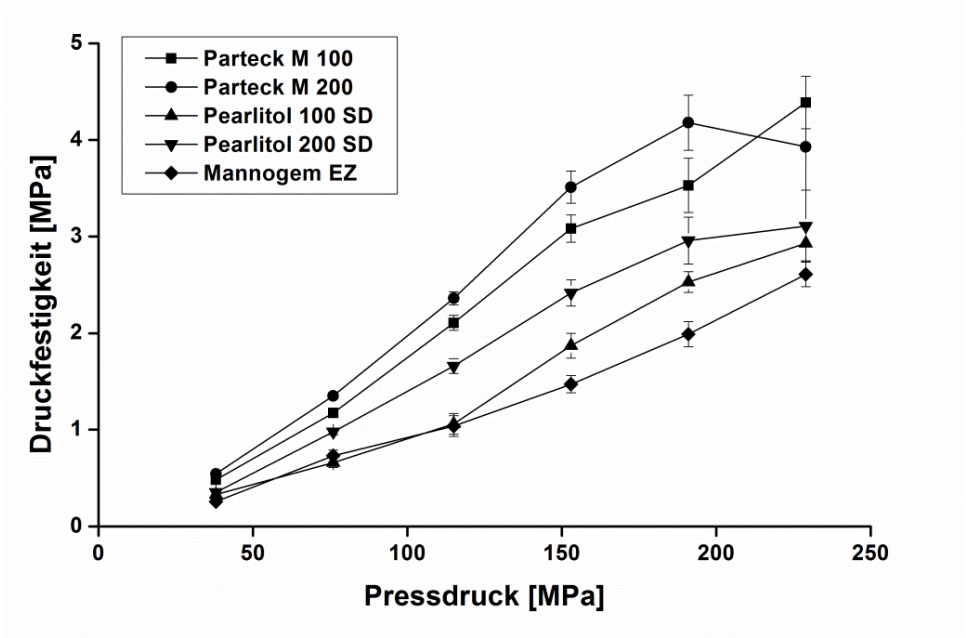


Abbildung 3.33: Presskraft-Härte-Profil der Tabletten aus Trockengranulaten, die mit 2 kN/cm walzenkompaktiert wurden (MW ± KI (α 0,05), n = 10).

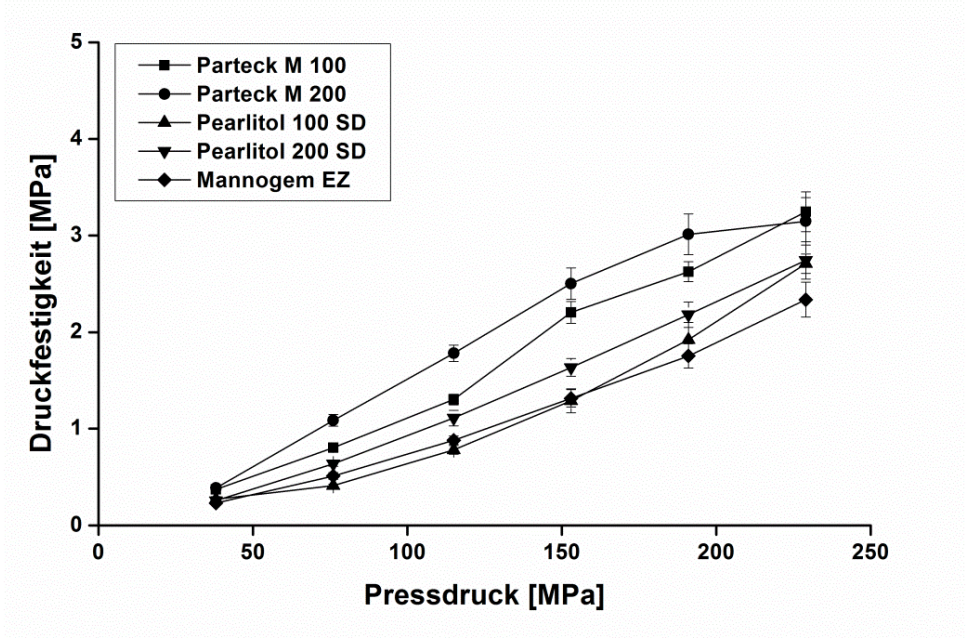


Abbildung 3.34: Presskraft-Härte-Profil der Tabletten aus Trockengranulaten, die mit 10 kN/cm walzenkompaktiert wurden (MW ± KI (α 0,05), n = 10).

Im Vergleich zu Tabletten aus Trockengranulaten unprozessierten und granulierten Mannitols, können aus Granulaten sprühgetrockneter Ausgangsmaterialien

Tabletten deutlich höherer Druckfestigkeit produziert werden. Dies trifft insbesondere auf Tabletten aus Granulaten von Parteck M 100 und M 200 zu, bei denen maximale Druckfestigkeiten von > 4 MPa erzielt werden. Wie in Abschnitt 3.3.4 diskutiert, korreliert die spezifische Oberfläche eines Materials mit der Anzahl an Bindungsstellen, die während des Tablettierprozesses zur Verfügung stehen. Um eine Ursache für die signifikanten Kompaktibilitätsunterschiede dieser Granulate zu finden, wurden ihre spezifischen Oberflächen bestimmt. Abbildung 3.35 zeigt, dass die Kompaktibilitätsunterschiede zwischen den Granulaten mit den Unterschieden ihrer spezifischen Oberflächen erklärt werden können. Sowohl das Ausgangsmaterial als auch die Granulatchargen von Parteck M 100 und M 200 zeigen mit Abstand die größte spezifische Oberfläche. Demnach ist das Angebot an Bindungsstellen höher, was in Tabletten höherer Druckfestigkeit resultiert. Mannogem EZ und daraus hergestellte Trockengranulate hingegen zeigen kleinere spezifische Oberflächen, was die geringere Kompaktibilität der Granulate erklären kann. Insgesamt liegt die durchschnittliche Druckfestigkeit der Tabletten von Mannogem EZ im Bereich der Tabletten aus granuliertem Ausgangsmaterial (Pearlitol 300 DC, Mannogem 2080).

Im Vergleich zum Ausgangsmaterial steigt die spezifische Oberfläche der Trockengranulate nach dem Walzenkompaktieren an. Dieser Effekt wurde bei allen verwendeten Mannitolqualitäten beobachtet (vgl. 3.3.4, 3.4.4 und 3.6.4) und ist bei höheren Kompaktierkräften noch verstärkt. Trotz des erhöhten Angebotes an Bindungsstellen bei 10 kN/cm-Granulaten, zeigen die Tabletten geringere Druckfestigkeiten als Tabletten aus 2 kN/cm-Granulaten. Dies lässt schlussfolgern, dass der Effekt der erschwerten Wiederverpressbarkeit nicht vollständig durch ein größeres Angebot an Bindungsstellen kompensiert werden kann.

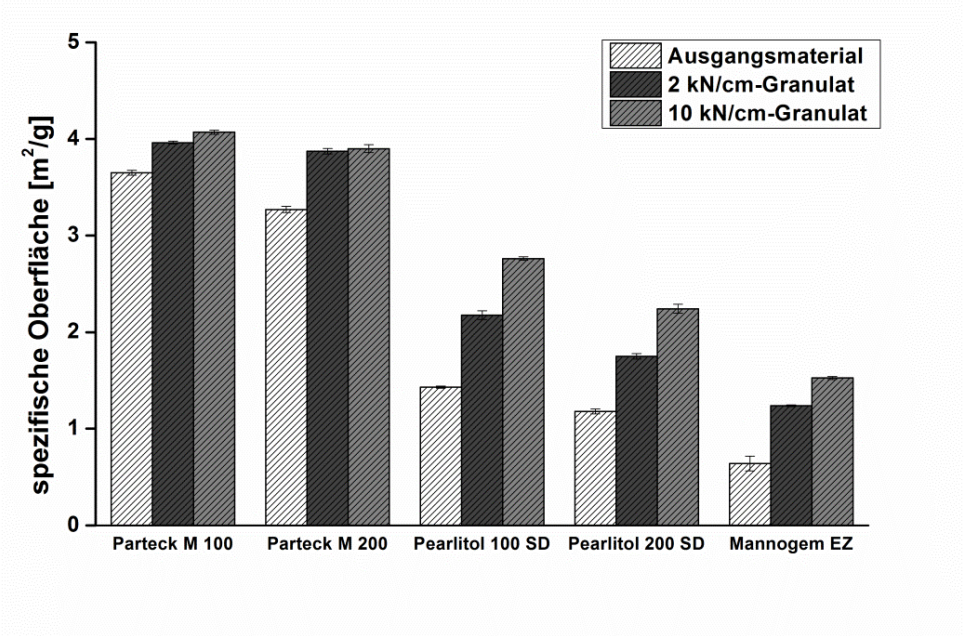


Abbildung 3.35: Spezifische Oberfläche der Ausgangsmaterialien und daraus hergestellter Trockengranulate der jeweiligen sprühgetrockneten Mannitolqualität (MW $\pm$ s, n = 3).

Als Folge der vergleichsweise hohen Tablettendruckfestigkeit sind Pressdrücke von lediglich ≥ 76 MPa für Tabletten aus Parteck M 100 und 200 und Pressdrücke ≥ 115 MPa für Tabletten aus Pearlitol 100 und 200 SD erforderlich, um die Tablettenfriabilität unter 1 % zu senken (Abbildung 3.36). Die Tabletten aus der 2 kN/cm-Granulatcharge von Mannogem EZ zerfallen während des Abriebtestes in mehrere Bruchstücke und entsprechen bei keinem angewandten Pressdruck der Arzneibuchspezifikation. Während des Tablettierens neigen diese Tabletten zum Deckeln und kleben an den Stempeln.

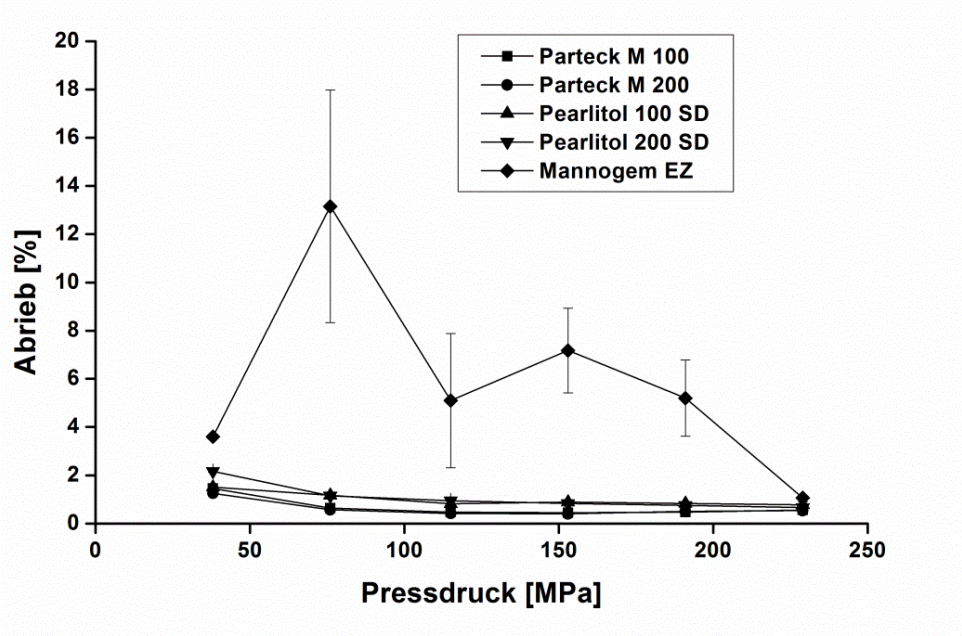


Abbildung 3.36: Abrieb der Tabletten aus der 2 kN/cm-Granulatcharge in Abhängigkeit des verwendeten Pressdruckes (MW ± s, n = 3).

Mögliche Ursache für die Klebeneigung der Tabletten an den Stempel könnte der Schmiermittelanteil in der Tablettiermischung sein. Eine zu geringe Menge an Schmiermittel und damit ungenügende Trennmittelwirkung kann zum Kleben der Tablette am Tablettierwerkzeug führen (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002). Abbildung 3.37 zeigt die Werte für die äußere Oberfläche der Granulate, bestimmt mit dem Friedrich-Manometer (Methode 6.2.2.7). Die äußere Oberfläche des 2 kN/cm-Granulates von Mannogem EZ ist größer als die der anderen 2 kN/cm-Granulate. In diesem Fall könnte der Granulatchargen-unabhängige Zusatz von 1 % Magnesiumstearat zu gering sein und der Einsatz einer größeren Schmiermittelmenge, berechnet nach Größe der äußeren Oberfläche, wäre empfehlenswert. Die große äußere Oberfläche von Mannogem EZ-Granulat lässt sich mit der Partikelgrößenverteilung erklären (vgl. Abbildung 3.32 und Tabelle 3.14). Der hohe Feinanteil sowie der vergleichsweise kleine d_{50}-Wert (84,9 ± 4,4 µm) deuten auf eine große Anzahl kleiner Partikel hin, die durch eine große äußere Oberfläche gekennzeichnet sind. Zudem kann der hohe Pulveranteil innerhalb des

Granulates die Deckeltendenz der Tabletten erklären (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002).

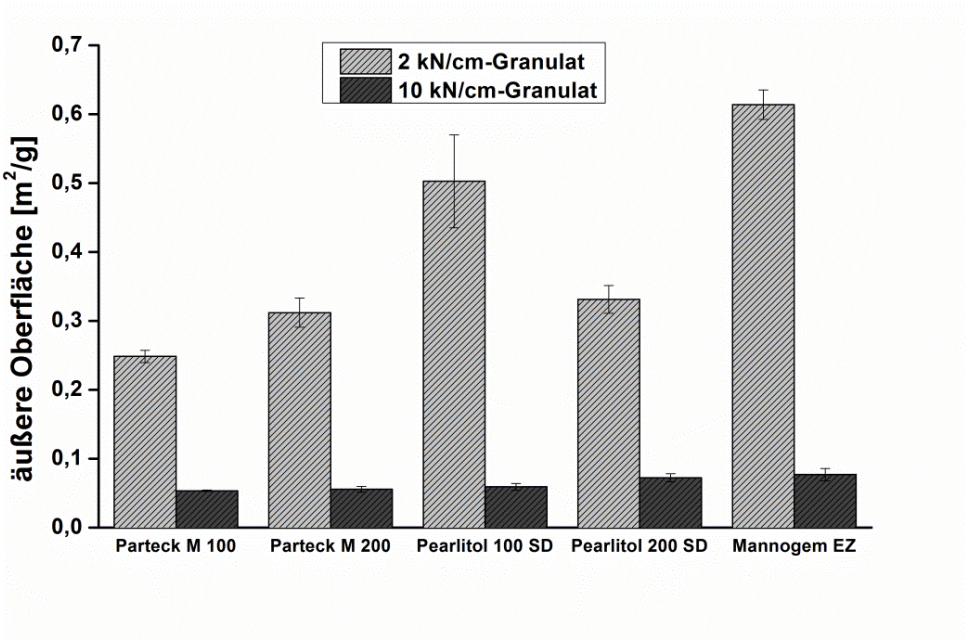


Abbildung 3.37: Äußere Oberfläche der Trockengranulate aus unterschiedlichen sprühgetrockneten Mannitolqualitäten, bestimmt mit dem Friedrich-Manometer (MW ± s, n = 3).

Für Granulate, die mit 10 kN/cm walzenkompaktiert wurden, ist der Schmiermittelzusatz von 1 % hingegen ausreichend.

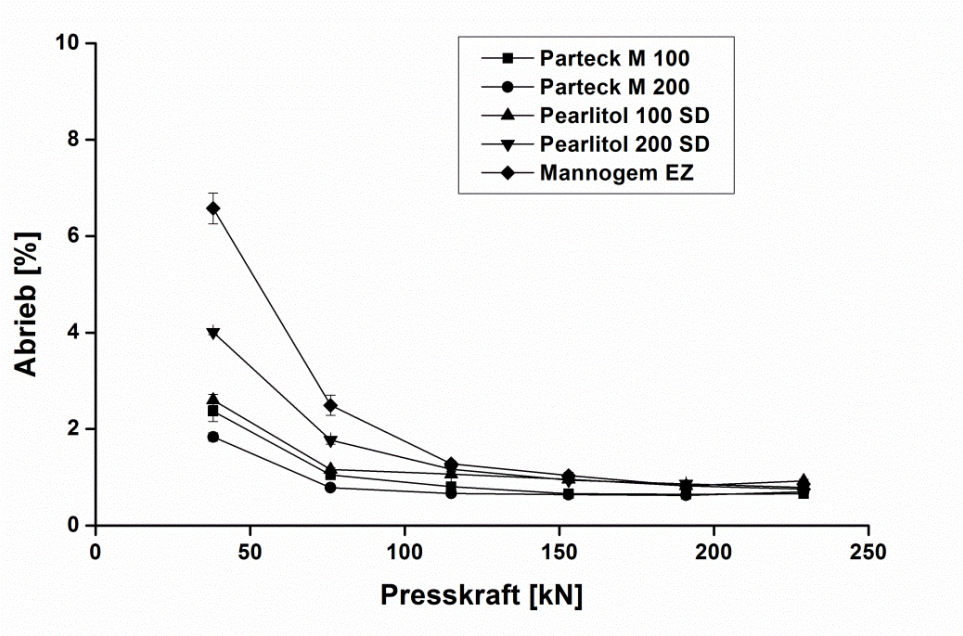


Abbildung 3.38: Abrieb der Tabletten aus der 10 kN/cm-Granulatcharge in Abhängigkeit des verwendeten Pressdruckes (MW ± s, n = 3).

Weder Deckel- noch Klebetendenzen treten während des Tablettierens auf. Allerdings sind Presskräfte von 191 MPa erforderlich, damit Tabletten aus

Mannogem EZ-Granulat die Anforderungen des Arzneibuches hinsichtlich des Abriebes erfüllen (Abbildung 3.38). Geringere Pressdrücke sind für Pearlitol 100 und 200 SD (153 MPa) sowie Parteck M 100 und 200 (115 MPa, bzw. 76 MPa) ausreichend.

Alle Tabletten zerfallen innerhalb der vom europäischen Arzneibuch geforderten 15 Minuten für nicht-überzogene Tabletten (Abbildung 3.39). Tabletten der 2 kN/cm-Charge von Parteck M 200, Pearlitol 100 und 200 SD sowie von Mannogem EZ zerfallen bis zu einem Pressdruck von 115 MPa sogar innerhalb von 180 Sekunden und entsprechen damit der Ph. Eur-Spezifikation für die Zerfallszeit von ODTs.

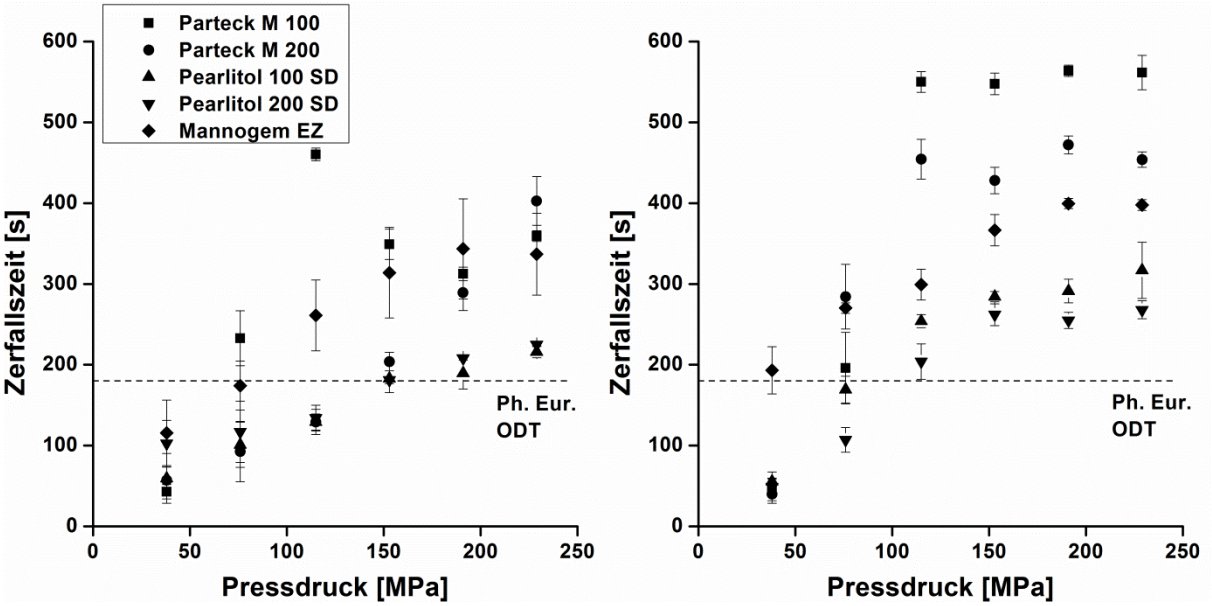


Abbildung 3.39: Zerfallszeit der Tabletten aus Granulaten sprühgetrockneter Mannitolqualitäten; links: Tabletten aus 2 kN/cm-Granulat, rechts: Tabletten aus 10 kN/cm-Granulat, gestrichelte Linie: Spezifikation des Ph. Eur. zur Zerfallszeit von ODTs (MW ± s, n = 6).

Insgesamt zerfallen Tabletten, die aus 10 kN/cm-Granulat einer Mannitolqualität gepresst wurden, langsamer, als Tabletten aus 2 kN/cm-Charge der gleichen Qualität (Abbildung 3.39). Wie bereits in Abschnitt 3.3.4 diskutiert, lässt sich diese Beobachtung mit der geringeren Porosität der Tabletten aus den 10 kN/cm-Chargen erklären. Die geringere intragranuläre Porosität der Granulate verursacht durch eine hohe spezifische Kompaktierkraft spiegelt sich in Tabletten mit geringerer Porosität wider. Dies führt zu einem langsameren Eindringen des Wassers ins Tabletteninnere und damit zu einer längeren Erosion (Nogami et al., 1967).

Tabelle 3.15: Porosität der Tabletten (MW ± s, n = 10).

	Parteck M 100		Parteck M 200		Pearlitol 100 SD		Pearlitol 200 SD		Mannogem EZ	
Spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	2	10	2	10	2	10	2	10	2	10
Pressdruck [MPa]	Tablettenporosität [%]									
38	29,3 ± 0,3	26,4 ± 0,5	31,3 ± 0,4	26,6 ± 0,3	30,9 ± 0,6	24,3 ± 0,4	29,3 ± 0,5	24,9 ± 0,3	29,0 ± 0,6	24,5 ± 0,4
76	24,4 ± 0,4	22,4 ± 0,4	26,4 ± 0,2	21,9 ± 0,2	26,5 ± 1,1	20,7 ± 0,4	23,3 ± 0,2	20,4 ± 0,3	24,1 ± 0,6	20,7 ± 0,2
115	20,8 ± 0,4	19,6 ± 0,3	22,0 ± 0,3	19,5 ± 0,2	22,5 ± 0,4	19,6 ± 0,2	19,6 ± 0,3	17,7 ± 0,3	21,4 ± 0,3	18,3 ± 0,3
153	18,0 ± 0,4	17,0 ± 0,3	18,3 ± 0,2	17,1 ± 0,3	19,3 ± 0,5	17,1 ± 0,5	16,5 ± 0,3	15,3 ± 0,3	18,4 ± 0,7	16,0 ± 0,2
191	15,7 ± 0,2	15,3 ± 0,6	15,9 ± 0,2	15,1 ± 0,2	16,9 ± 0,2	15,1 ± 0,3	14,2 ± 0,4	13,7 ± 0,3	15,7 ± 0,5	14,5 ± 0,3
229	13,8 ± 0,2	13,6 ± 0,4	13,5 ± 0,3	13,5 ± 0,4	12,8 ± 0,3	12,8 ± 0,3	12,0 ± 0,3	12,1 ± 0,3	12,6 ± 0,2	12,9 ± 0,2

Dass allein die Porosität den Zerfallsprozess der Tabletten nicht vollständig erklären kann, zeigen die Zerfallszeiten der Tabletten aus 10 kN/cm-Granulat von Parteck M 100 und 200. Trotz ähnlicher Porosität im Vergleich zu Tabletten von Pearlitol 100 und 200 SD sowie von Mannogem EZ ist der Zerfall langsamer. In Abschnitt 3.4.4 wurde bereits diskutiert, dass die Lösungsgeschwindigkeit einen Einfluss auf die Zerfallszeit haben kann und diese sich je nach vorliegender Mannitol-Modifikation unterscheidet. Deshalb wurde im Folgenden die Kristallinität der verwendeten sprühgetrockneten Qualitäten untersucht, um eine Erklärung für die unterschiedliche Zerfallbarkeit der Tabletten trotz vergleichbarer Porosität zu finden.

3.7.6 Untersuchungen zur Kristallinität

Die Sprühtrocknung ist eine einfache und schnelle Methode, um feste Partikel aus Flüssigkeiten zu gewinnen. Dabei können über die Prozessbedingungen die Eigenschaften des Endproduktes gesteuert werden. Prozessparameter wie z.B. die Luftstromtemperaturen, nehmen Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung und die Partikelmorphologie (Vehring, 2008, Maas et al., 2011) sowie auf die Kristallinität des Stoffes. Entscheidend sind insbesondere die Geschwindigkeit der Trocknung und der damit verbundene Zeitrahmen, in dem sich die Moleküle zu einem Kristall anordnen können. Im Gegensatz zu Sacchariden wie Sucrose, Trehalose oder Laktose, bleibt reines Mannitol nach dem Sprühtrocknungsprozess überwiegend kristallin (Naini et al., 1998). Allerdings kann durch die Zugabe einer weiteren

Substanz der Kristallisationsgrad des Mannitols beeinflusst werden. So konnte die Rekristallisation von Mannitol in einem Co-Sprühtrocknungsprozess mit einem monoklonalen Antikörper (rhuMAbE25) unter Anwesenheit von Natriumphosphat verhindert werden (Costantino et al., 1998). Durch die Zugabe verschiedener Konzentrationen von Lysozym konnte die Modifikation des Mannitolanteils im Endprodukt beeinflusst werden. Eine steigende Proteinkonzentration sorgte für einen höheren Anteil der α-Form (Grohganz et al., 2013).

Die in der Literatur beschriebene Kristallinität von sprühgetrocknetem Mannitol kann in dieser Arbeit bestätigt werden (Abbildung 3.40). Alle verwendeten Mannitolqualitäten liegen überwiegend kristallin vor. Der amorphe Anteil beträgt zwischen 5,6 und 17,1 % (Tabelle 3.16).

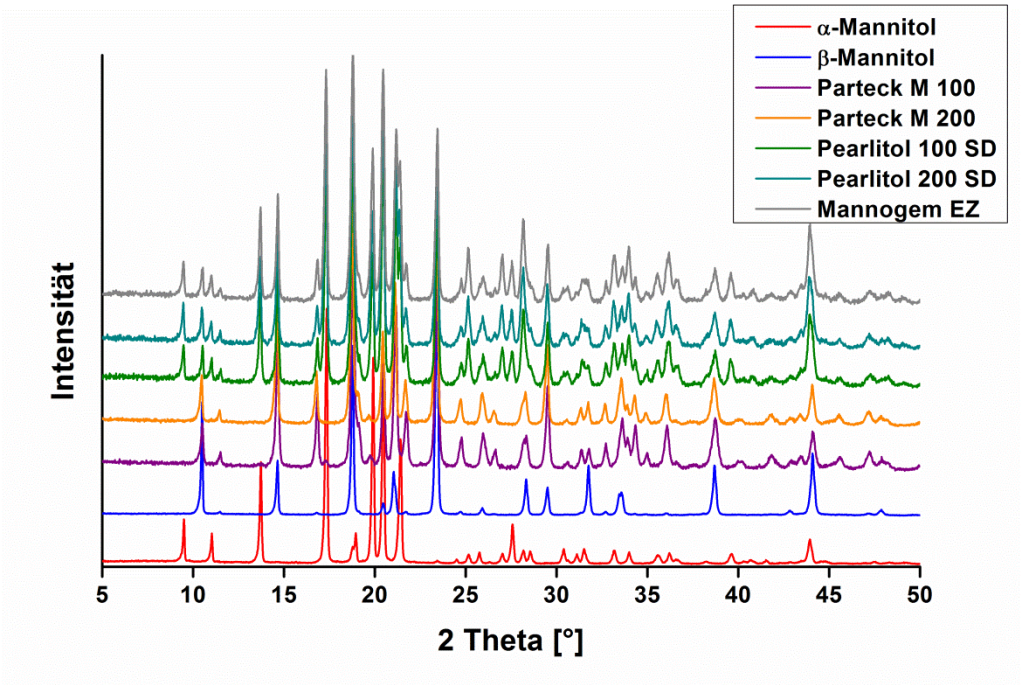


Abbildung 3.40: Röntgendiffraktogramme der sprühgetrockneten Mannitolqualitäten.

Die Röntgendiffraktogramme zeigen deutliche Unterschiede zwischen den verwendeten Mannitolprodukten. Der kristalline Anteil von Parteck M 100 und 200 liegt in der β-Modifikation vor. Die Beugungsmuster zeigen die für die β-Form charakteristischen Peaks bei 10,49° und 14,64° (2 Theta). Peaks, die ausschließlich der α-Modifikation zugeordnet werden können, sind nicht zu erkennen. Die Erkenntnisse aus den Röntgendiffraktogrammen werden durch die quantitative Bestimmung der Modifikationen bestätigt. Im Parteck M 100 konnte kein α-Mannitol gefunden werden. Im Parteck M 200 liegt der α-Anteil bei 1,3 %. Im Gegensatz dazu weisen Pearlitol 100 und 200 SD sowie Mannogem EZ einen Anteil von ca. 50 % α-Mannitol auf. Dies wird ebenfalls aus den Röntgendiffraktogrammen ersichtlich. Alle Beugungsmuster zeigen die für α-Mannitol charakteristischen Peaks bei 9,49°, 13,73° und 17,34° (2 Theta). Darüber hinaus sind die für β-Mannitol

typischen Beugungserscheinungen zu erkennen. Die im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse bezüglich der Kristallinität der verschiedenen sprühgetrockneten Mannitolprodukte stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen weitgehend überein (Hulse et al., 2009).

Tabelle 3.16: Ergebnisse der quantitativen Analyse der Mannitol-Modifikationen der sprühgetrockneten Ausgangsmaterialien bestimmt mit XRPD (n = 1).

	Anteil an α-Mannitol [%]	Anteil an β-Mannitol [%]	Anteil an δ-Mannitol [%]	amorpher Anteil [%]
Parteck M 100	-	90,2	-	9,8
Parteck M 200	1,3	81,6	-	17,1
Pearlitol 100 SD	49,1	43,8	-	7,1
Pearlitol 200 SD	51,4	42,9	-	5,6
Mannogem EZ	49,5	42,1	-	8,4

Diese Erkenntnisse können nun mit in die Diskussion aus 3.7.5 einfließen. Zum einen kann der erhöhte Anteil an α-Mannitol in Pearlitol 100 und 200 SD- sowie Mannogem EZ-Tabletten die zum Teil kürzeren Zerfallszeiten im Vergleich zu Tabletten gleicher Porosität aus Parteck M 100 und 200 erklären (Abbildung 3.39). Die Lösungsgeschwindigkeit der metastabilen α-Form ist höher als die vom thermodynamisch stabileren β-Mannitol (Thommes et al., 2008). Ein höherer α-Anteil kann demnach zu einem schnelleren Zerfall der Tablette führen, insbesondere wenn bedacht wird, dass die Tabletten ohne Zerfallhilfsmittel granuliert und tablettiert wurden und die Auflösung der Tablette der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Zerfalles ist. Zum anderen können die Unterschiede in der Kristallstruktur eine weitere Begründung für die Kompaktibilitätsunterschiede der verschiedenen Produkte liefern. In Bezug auf Burger et al. (2000) sinkt die Kompaktibilität der einzelnen Modifikationen in der Reihenfolge $\delta > \beta > \alpha$. Demnach kann ein erhöhter Anteil an α-Mannitol die Kompaktibilität verringern.

3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse prozessierten Mannitols

Die Walzenkompaktierung von sprühgetrocknetem Mannitol führt zu vielversprechenden Ergebnissen. Unabhängig vom verwendeten Ausgangsmaterial können mit Kompaktierkräften von 10 kN/cm Granulate mit kleinen Feinanteilen und guten Fließeigenschaften hergestellt werden. Geringere Kompaktierkräfte verursachen weniger grobe Granulate mit schlechteren Fließeigenschaften. Im Vergleich zu unprozessiertem Mannitol ist der Anteil der Partikel ≤ 90 µm aber wesentlich geringer und somit vergleichbar mit den Granulaten aus granuliertem Ausgangsmaterial. Bezüglich der Kompaktibilität sind große Unterschiede zwischen Granulaten aus sprühgetrocknetem Material und allen weiteren eingesetzten Mannitolqualitäten zu erkennen. Die Verwendung von sprühgetrocknetem Mannitol in der Trockengranulation resultiert in Tabletten mit wesentlich höheren Druckfestigkeiten. Kritisches Qualitätsmerkmal ist dabei die spezifische Oberfläche. Eine große spezifische Oberfläche im Ausgangsmaterial führt zu einer großen Oberfläche in den Trockengranulaten. Dies führt bei der Tablettierung zu einer erhöhten Anzahl an zur Verfügung stehenden Bindungsstellen, was sich in maximalen Tablettendruckfestigkeiten von über 4 MPa ausdrückt. Dementsprechend können bereits mit niedrigeren Pressdrücken Tabletten ausreichender Festigkeit hergestellt werden. Die in dieser Arbeit eingesetzten sprühgetrockneten Qualitäten zeigen diesbezüglich große Unterschiede. Während die Kompaktibilität der Mannogem EZ-Granulate etwa im Bereich der von Granulaten aus vor-granuliertem Pearlitol 300 DC und Mannogem 2080 liegt, können signifikant höhere Tablettenhärten mit Pearlitol 200 SD sowie Parteck M 100 und 200 erzielt werden. Auch hier ist die spezifische Oberfläche die wesentliche Eigenschaft. Sprühgetrocknetes Mannitol mit vergleichsweise kleiner spezifischer Oberfläche zeigt eine geringere Kompaktibililtät. Ein weiterer Faktor, der die Eigenschaften der Tabletten beeinflusst, ist die Polymorphie des Mannitols. Ein höherer Anteil an β-Mannitol im Vergleich zur α-Form führt zu einer besseren Kompaktibilität des Granulates.

Nach der Walzenkompaktierung mit höheren Kompaktierkräften ist auch für Granulate aus sprühgetrocknetem Mannitol eine reduzierte Wiederverpressbarkeit zu beobachten. Diese kann auch nicht durch die nach der Walzenkompaktierung vergrößerte spezifische Oberfläche der Granulate vollständig kompensiert werden. Hauptursache dafür ist das *work-hardening* des Materials. Der Zerfall aller Tabletten entspricht trotz höherer Druckfestigkeiten und fehlendem Zerfallhilfsmittel den Anforderungen des europäischen Arzneibuches für nicht-überzogene Tabletten. Dies ist insbesondere in der guten Wasserlöslichkeit des Mannitols begründet. Bei Verwendung niedriger Pressdrücke (38-115 MPa)

entspricht der Tablettenzerfall sogar den Anforderungen des europäischen Arzneibuches für ODTs, welche dort per Definition zu den Schmelztabletten gezählt werden und in weniger als drei Minuten zerfallen sein sollen. Dies gilt, bei gleichzeitigem Bestehen des Abriebtestes, für Tabletten aus der 2 kN/cm-Charge von Parteck M 200 bei Pressdrücken von 76 MPa und 115 MPa sowie bei Tabletten aus der 2 kN/cm-Charge von Pearlitol 100 und 200 SD bei einem Pressdruck von 115 MPa. Die amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) fordert für ODTs eine Zerfallszeit von weniger als 30 Sekunden (Food and Drug Administration, 2008). Ohne Zerfallhilfsmittel zerfällt keine der hergestellten Tablettenchargen innerhalb dieser Spezifikation.

Basierend auf den Ergebnissen der Untersuchungen von wirkstofffreien Trockengranulaten aus Mannitol kann geschlussfolgert werden, dass unprozessiertes δ-Mannitol sowie granulierte und sprühgetrocknete Mannitolqualitäten in der Walzenkompaktierung eingesetzt werden können. Dabei müssen die Prozessbedingungen insbesondere in Abhängigkeit der Art des Ausgangsmateriales ausgewählt werden. Einerseits sollte die Kompaktierkraft ausreichend hoch sein, damit ein grobes, gut- bzw. frei-fließendes Granulat entsteht. Andererseits darf das Mannitol nicht durch eine zu hohe Kompaktierkraft zu stark belastet werden. Dies hätte aufgrund der Resistenz des Materials gegenüber einem weiteren Deformationsschritt direkte Auswirkungen auf die Druckfestigkeit der Tabletten. Aufgrund der höheren Kompaktibilität reichen für prozessierte Mannitolqualitäten geringere Kompaktierkräfte aus, um Granulate mit geringem Feinanteil zu produzieren. Gleichzeitig können die Granulate mit geringeren Pressdrücken tablettiert werden, um Tabletten mit ausreichender Druckfestigkeit zu erhalten. Für unprozessiertes Material ist eine hohe spezifische Kompaktierkraft hingegen unerlässlich. Aufgrund der geringen Kompaktibilität sind größere Kräfte erforderlich, um Schülpen ausreichender Festigkeit zu bilden, die im Granulator zu gröberen Granulaten gemahlen werden. Diese Erkenntnisse sollen im nächsten Schritt auf die Entwicklung mannitolbasierter, arzneistoffhaltiger Zubereitungen am Walzenkompaktor übertragen werden. Ziel ist es herauszufinden, wie sich unterschiedliche Mannitolqualitäten in Kombination mit verschiedenen Arzneistoffen in der Walzenkompaktierung verhalten. Als Modellarzneistoffe wurden Ibuprofen und Enalaprilmaleat ausgewählt. Mit Ibuprofen wird ein Modellarzneistoff gewählt, der in hohen Dosierungen in Tabletten eingesetzt wird und aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften schwierig zu verarbeiten ist. Aufgrund dessen ist ein Granulierungsschritt vor der Tablettierung in vielen Fällen erforderlich. Enalaprilmaleat wurde als ein in niedrigen Dosierungen verwendeter und feuchtigkeitsempfindlicher Arzneistoff gewählt. Bei niedrig dosierten Arzneistoffen stellt die Anforderung der Arzneibücher an die Gleichförmigkeit des Gehaltes der Arzneiform eine große Herausforderung dar. Um Entmischungsprozesse während der Tablettierung zu vermeiden, wird deshalb in vielen Fällen eine

Granulierung vorgeschaltet. Im Folgenden soll untersucht werden, ob sich die Walzenkompaktierung mit Mannitol in Kombination mit den genannten Arzneistoffen als Granulierverfahren eignet.

3.9 Walzenkompaktierung von Mannitol und Ibuprofen

3.9.1 Einleitung

Ibuprofen zählt zu den nichtsteroidalen Antiphlogistika und wirkt fiebersenkend, schmerz- und entzündungshemmend (Forth et al., 2001). In fester Darreichungsform ist es in Einzeldosierungen von 200 bis 800 mg Arzneistoff erhältlich. Aus pharmazeutisch-technologischer Sicht stellt die Verarbeitung von Ibuprofen eine Herausforderung dar. Seine hohe Ad- und Kohäsivität resultiert in unzureichendem Fließverhalten (Rasenack und Müller, 2002). Zudem verfügt Ibuprofen über schlechte Presseigenschaften und neigt während des Tablettierprozesses zum Kleben an den Stempeln. Ibuprofen wird in hohen Dosen eingesetzt, besitzt jedoch eine geringe Bulkdichte, was zu Problemen bei der Direkttablettierung führen kann. Entscheidende Faktoren für die Direkttablettierung sind ein ausreichend hohes Matrizenvolumen, eine gleichmäßige Matrizenfüllung sowie eine angemessene Entlüftung der Matrize (Kleinebudde, 2004). Die Eigenschaften des Ibuprofens sind schwer mit den Anforderungen der Direkttablettierung zu vereinbaren, so dass der Arzneistoff in den meisten Fällen vor der Tablettierung granuliert werden muss. In der Literatur wurde in verschiedenen Studien beschrieben, dass neben der Feucht- auch die Trockengranulierung am Walzenkompaktor ein geeignetes Verfahren zur Verbesserung der Verarbeitungseigenschaften von Ibuprofen ist. Ingelbrecht und Remon (1998b) verglichen Granulate und Tabletten aus sieben verschiedenen Qualitäten von MCC in Kombination mit Ibuprofen in unterschiedlichen Konzentrationen. Murray et al. untersuchten die Einflüsse der Prozessparameter der Walzenkompaktierung auf die Eigenschaften von Ibuprofen-Tabletten (Murray et al., 1998). Dabei verwendeten sie Pulvermischungen mit Natrium-Croscarmellose, Povidon, Talkum und einem Arzneistoffanteil von 95,24 %. Das Tablettierverhalten von Trockengranulaten, die ausschließlich aus Ibuprofen bestanden, untersuchten Patel et al. (2008). Darüber hinaus wurden Minitabletten verschiedener Größe mit einem 70-prozentigen Ibuprofenanteil u.a. aus Trockengranulaten entwickelt (Tissen et al., 2011).

Die Walzenkompaktierung von Pulvermischungen aus Ibuprofen und verschiedenen Mannitolqualitäten wurde in der Literatur jedoch bisher noch nicht beschrieben.

3.9.2 Charakterisierung des Ibuprofens

Die Eigenschaften eines Arzneistoffes können u.a. durch die Wahl einer bestimmten Modifikation, einer Partikelform und des geeigneten Kristallhabitus beeinflusst werden. Die Kopräzipation von Ibuprofen mit Eudragit S 100 ist eine der zahlreichen in der Literatur beschriebenen Methoden zur Verbesserung der Verarbeitungseigenschaften (Khan et al., 1994). Wird, wie in dieser Arbeit, unbehandeltes Ibuprofen verwendet, ist für das Fließverhalten und die Kompaktibililtät insbesondere die Partikelform entscheidend. Nadelförmige Ibuprofenpartikel zeichnen sich dabei durch unzureichendes Fließverhalten und geringe Kompaktibilität aus (Garekani et al., 2001, Di Martino et al., 2002). Darüber hinaus spielt auch die Größe der Partikel eine Rolle: Je größer die Ibuprofenpartikel, desto besser die Fließ- und Tablettiereigenschaften (Saniocki et al., 2012). Abbildung 3.41 zeigt die Partikelgrößenverteilung (links) sowie eine REM-Aufnahme (rechts) des verwendeten Ibuprofen-Ausgangsmaterials.

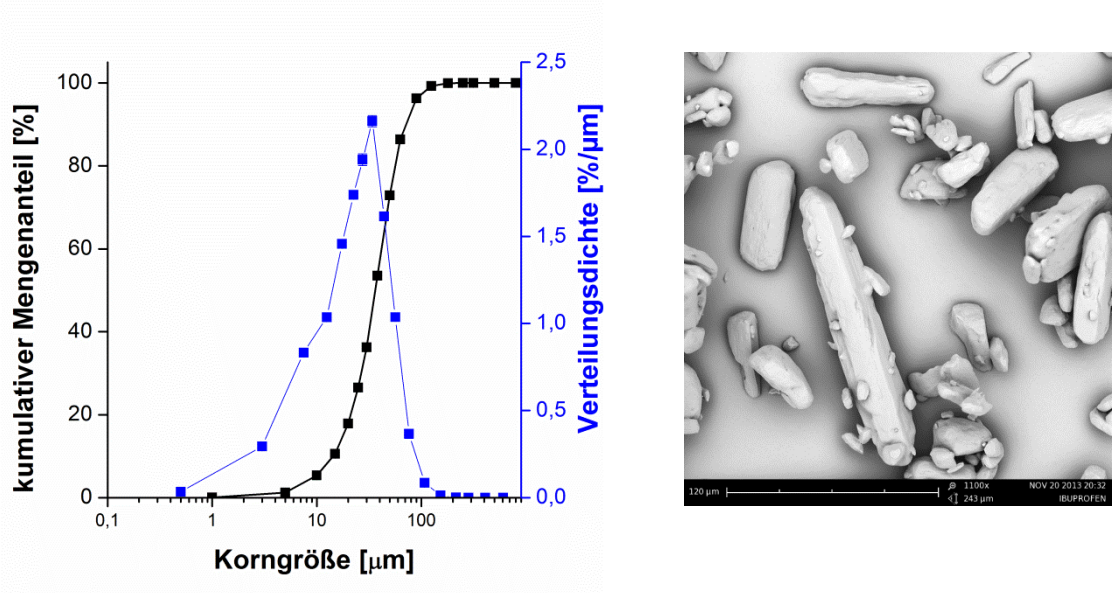


Abbildung 3.41: links: Summen- und Verteilungsdichtekurve des verwendeten Ibuprofens (MW ± s, n = 3); rechts: REM-Aufnahme einzelner Partikel

Die nadel- und stäbchenförmigen Partikel sind gut zu erkennen. Die Partikelgrößen sind annähernd monomodal verteilt. Das Pulver besitzt mit 36,5 ± 0,2 µm eine kleine mittlere Korngröße. Um ein möglichst hochdosiertes Trockengranulat herzustellen, wurde mit einem 70-prozentigen Arzneistoffanteil in der Pulvermischung gearbeitet (Tabelle 3.17). Der hohe Arzneistoffanteil ermöglicht, dass das Tablettengewicht bei einer Zieldosierung von 400 mg Ibuprofen pro Tablette nicht zu groß wird.

Mannitol weist nach der Walzenkompaktierung eine reduzierte Wiederverpressbarkeit auf (siehe Abschnitte 3.3.4, 3.4.4, 3.6.4, 3.7.5). Eine

signifikant geringere Kompaktibilität von Trockengranulaten aus Ibuprofen ist in der Literatur beschrieben (Patel et al., 2008). Bei der Wahl der Prozessbedingungen stehen deshalb zwei Aspekte im Vordergrund. Zum einen soll die spezifische Kompaktierkraft hoch genug sein, um feste Schülpen und daraus resultierend ein grobes, gut fließendes Granulat zu produzieren. Zum anderen darf die Belastung des Materials nicht so stark sein, dass durch die reduzierte Wiederverpressbarkeit Tabletten geringer Druckfestigkeit entstehen. Deshalb wurde als Kompromiss eine spezifische Kompaktierkraft von 8 kN/cm ausgewählt (Methode 6.2.1.1). Um das Kleben von Ibuprofen an der Walzenoberfläche zu vermeiden sowie einen konstanten Pulvereinzug in Richtung des Walzenspaltes zu gewährleisten, wurde mit Presswalzen mit schrägverzahnter Oberfläche gearbeitet. Als Mannitolqualitäten werden die beiden sprühgetrockneten Materialien Parteck M 200 und Pearlitol 200 SD sowie unprozessiertes δ-Mannitol ausgewählt.

Tabelle 3.17: Bestandteile der Pulvermischungen.

Bestandteile	Formulierung 1	Formulierung 2
Ibuprofen [%]	70	70
Mannitol [%]	30	27
Crospovidon [%]	-	3

In der ersten Versuchsreihe wurden die Ibuprofen/Mannitol-Mischungen ohne Zusatz eines weiteren Hilfsstoffes trockengranuliert (Formulierung 1, Tabelle 3.17). Dies führte zwar unabhängig von der verwendeten Mannitolqualität zu leichtfließenden Granulaten, allerdings entsprachen die daraus gepressten Tabletten nicht den Arzneibuchanforderungen an Zerfall und Wirkstofffreisetzung. Deshalb werden im Folgenden nur die Ergebnisse der Walzenkompaktierung der sprengmittelhaltigen Zubereitungen vorgestellt (Formulierung 2, Tabelle 3.17).

3.9.3 Partikelgrößenverteilung und Fließverhalten der Granulate

In Abbildung 3.42 sind die Summenkurven der hergestellten Granulate dargestellt. Alle Pulvermischungen konnten zu Granulaten mit einer mittleren Korngröße > 500 µm und Feinanteilen < 16 % walzenkompaktiert werden (Tabelle 3.18).

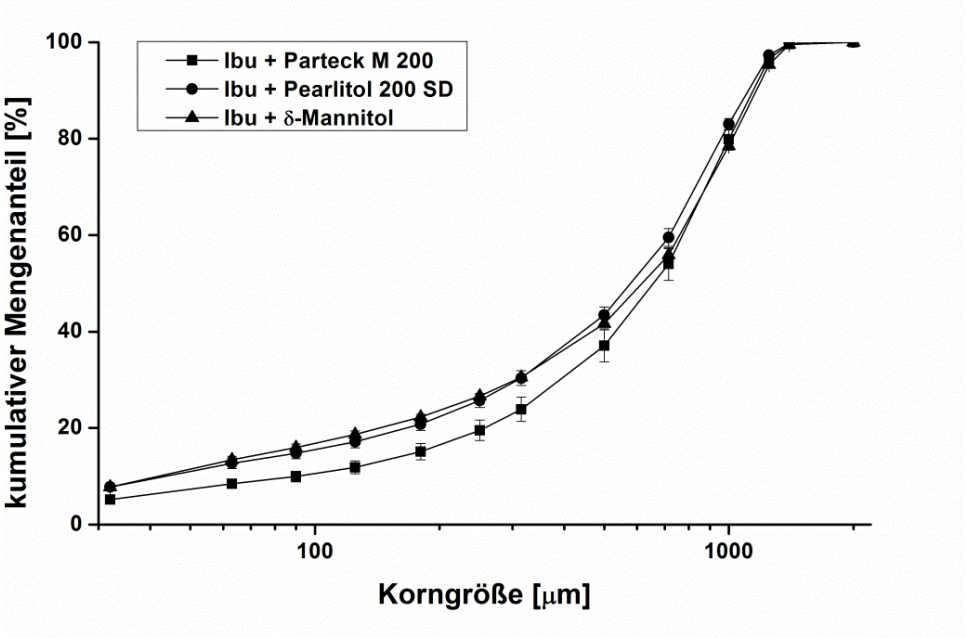


Abbildung 3.42: Partikelgrößenverteilungen der Granulate aus Ibuprofen (Ibu) und verschiedenen Mannitolqualitäten (MW ± s, n = 3).

Das Fließverhalten der Granulate ist im leicht-fließenden bzw. an der Grenze des leicht-fließenden zum frei-fließenden Bereich angesiedelt. Pearlitol 200 SD und δ-Mannitol-basierte Granulate sind weniger grob als Granulate aus Ibuprofen, Crospovidon und Parteck M 200. Der geringere Feinanteil und die größere Menge an Partikeln im Korngrößenbereich von 315 bis 1000 µm bedingen das geringfügig bessere Fließverhalten des Granulates.

Tabelle 3.18: Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung, Feinanteile und ff_c-Werte der Trockengranulate (MW ± s, n = 3).

	Ibuprofen + Parteck M200	Ibuprofen + Pearlitol 200 SD	Ibuprofen + δ−Mannitol
d_{25} [µm]	333,9 ± 36,5	240,1 ± 21,1	223,5 ± 8,1
d_{50} [µm]	665,2 ± 43,2	590,1 ± 21,2	629,4 ± 18,0
d_{75} [µm]	943,3 ± 25,2	904,0 ± 20,3	952,8 ± 10,4
Feinanteil [%]	10,1 ± 1,1	14,8 ± 1,1	15,8 ± 0,7
ff_c-Wert	9,5 ± 0,6	8,4 ± 0,5	8,8 ±0,7

Die Granulate wurden nach Zusatz von 1 % Magnesiumstearat zu Tabletten gepresst. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Klebeneigung von Ibuprofen-haltigen Formulierungen mit steigendem Pressdruck und geringerer Tablettiergeschwindigkeit sinkt (Aoki und Danjo, 1998). Deshalb wurde die

kleinstmögliche Umdrehungsgeschwindigkeit der Rundläuferpresse von 10 U/min ausgewählt. Zunächst wurde biplanes Tablettierwerkzeug verwendet. Allerdings zeigte sich, dass biplane Tabletten beim anschließenden Friabilitätstest trotz höherer Pressdrücke (siehe 6.2.1.3) durchgängig mehr als ein Prozent Abrieb aufweisen und somit nicht der Ph. Eur.-Spezifikation des Friabilitätstests entsprechen. Deshalb werden im Folgenden die Eigenschaften bikonvexer Tabletten vorgestellt.

3.9.4 Tabletteneigenschaften

Bei den in dieser Arbeit angewandten Pressdrücken und der konkaven Tablettenstempel sind kaum Klebetendenzen während der Tablettierung zu erkennen. Ein Anhaften der Tablette an der Matrizenwand tritt auch nach längerer Prozessdauer nicht auf und die produzierten Tabletten zeigen eine weitgehend glatte Oberfläche.

Abbildung 3.43 stellt die Presskraft-Härte-Profile der Tabletten aus Ibuprofen und den verschiedenen Mannitolqualitäten dar.

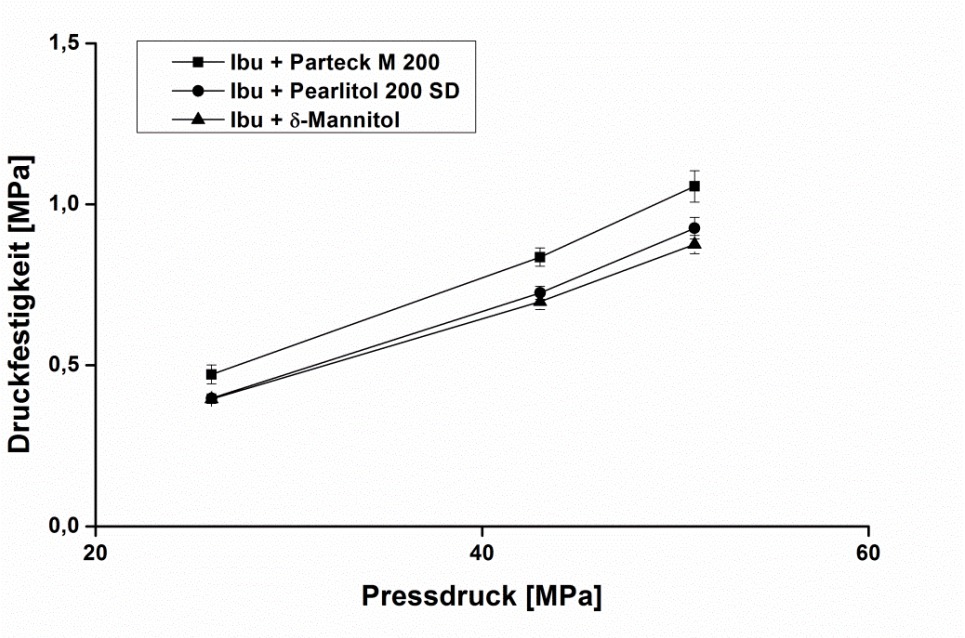


Abbildung 3.43: Presskraft-Härte-Profile der hergestellten bikonvexen Ibuprofen-Tabletten (MW ± KI (α 0,05), n = 10).

Tabletten, die Parteck M 200 enthalten, erreichen die höchsten Druckfestigkeiten. Signifikante geringere Druckfestigkeiten zeigen Tabletten mit Pearlitol 200 SD und δ-Mannitol (F- und t-Test, berechnet auf Basis eines 95 %-Konfidenzintervalls). Keine statistisch signifikanten Unterschiede gibt es zwischen den durchschnittlichen Druckfestigkeiten von Pearlitol 200 SD- und δ-Mannitol-enthaltenden Tabletten. Die Kompaktibilitätsunterschiede der verschiedenen Mannitolqualitäten, die in

arzneistofffreien Formulierungen deutlich sichtbar waren, sind bei 70-prozentiger Ibuprofenbeladung weniger bemerkbar. Dies gilt sowohl für die Unterschiede zwischen dem unprozessiertem δ-Mannitol und den beiden prozessierten Qualitäten, als auch für die Unterschiede zwischen Parteck M 200 und Pearlitol 200 SD. Die Eigenschaften des Ibuprofens sind bestimmend und scheinen die Kompaktibililtätsunterschiede der jeweiligen Mannitolqualität zum Teil bzw. in Gänze zu nivellieren. Vergleicht man die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse zur Tablettendruckfestigkeit mit den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen, ergeben sich interessante Aspekte. Patel et al. (1998) erstellten Presskraft-Härte-Profile von ungranuliertem Ibuprofen sowie von Trockengranulaten, die bei verschiedenen Kompaktierkräften hergestellt wurden. Keine der aus Granulaten gepressten Tablettenchargen erreichte bei Pressdrücken um 50 MPa eine Druckfestigkeit von über 1 MPa. Die durchschnittliche Druckfestigkeit lag in etwa in dem Bereich der Tabletten mit Ibuprofen und Pearlitol 200 SD bzw. δ-Mannitol (ca. 0,7-0,9 MPa). Demnach hat der Mannitolanteil unter Verwendung dieser Mannitolqualitäten keinen sichtbaren Einfluss auf die Kompaktibilität der Granulate. Im Gegensatz dazu führt die Verwendung von Parteck M 200 zu Tabletten mit höherer Druckfestigkeit. In diesem Fall ist die überlegene Kompaktibilität des Mannitolanteils zumindest teilweise erkennbar und ermöglicht Druckfestigkeiten > 1 MPa.

Mit maximal 1,06 MPa sind die Druckfestigkeiten der Tabletten immer noch vergleichsweise niedrig. Die Tabletten aller Chargen zeigen dennoch ab Pressdrücken ≥ 43 MPa weniger als 1 % Abrieb und erfüllen die Spezifikation des europäischen Arzneibuches hinsichtlich der Friabilität (Abbildung 3.44).

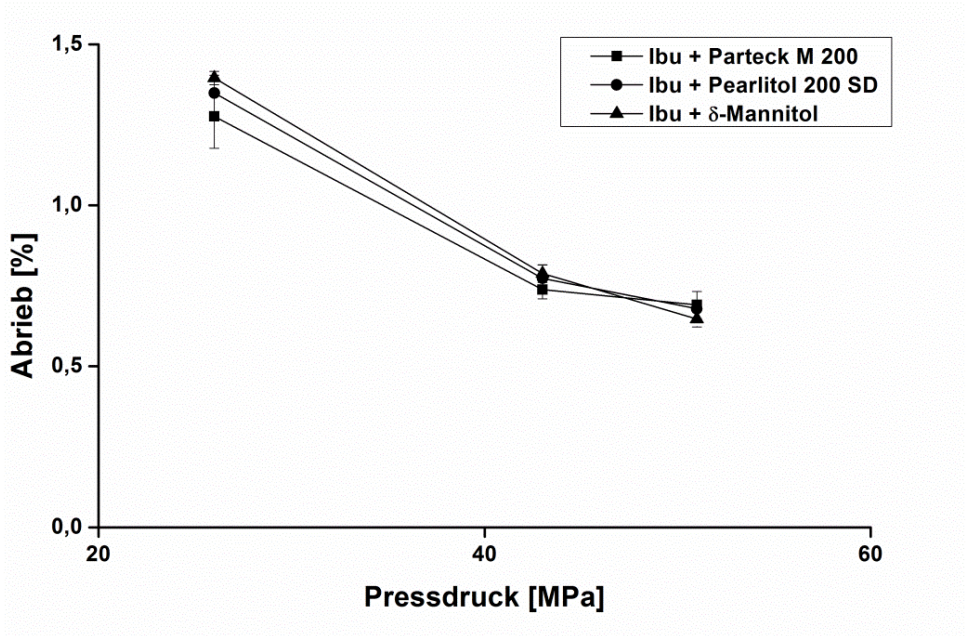


Abbildung 3.44: Abrieb der Ibuprofen-Tabletten (MW ± s, n = 3).

Diese Ergebnisse lassen sich mit der Tablettenform begründen. Grundsätzlich zeigen biplane Tabletten aufgrund der scharfen Tablettenkanten stärkeren Abrieb als z.B. bikonvexe Tabletten (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002). Je tiefer der konkave Tablettenstempel gewölbt ist, desto geringer fällt der Abrieb aus (Chowhan et al., 1992). Tabelle 3.19 zeigt den Abrieb von biplanen Ibuprofen-Tabletten. Trotz eines Pressdruckes von 115 MPa entspricht keine der Tablettenchargen den Ph. Eur.-Anforderungen.

Tabelle 3.19: Abrieb von biplanen Tabletten aus Trockengranulaten der Formulierung 2, hergestellt bei unterschiedlichen Pressdrücken (MW ± s, n = 3).

	Ibuprofen + Parteck M200	Ibuprofen + Pearlitol 200 SD	Ibuprofen + δ−Mannitol
Pressdruck		Abrieb [%]	
38	1,61 ± 0,05	1,62 ± 0,08	1,71 ± 0,08
76	1,24 ± 0,05	1,12 ± 0,09	1,09 ± 0,09
115	1,85 ± 0,04	1,53 ± 0,05	1,13 ± 0,04

Durch den Zusatz von 3 % Crospovidon erfüllen die Tabletten die Anforderungen des europäischen Arzneibuches hinsichtlich der Zerfallszeit. Während Tabletten aus Formulierung 1 aufgrund der Abwesenheit eines Zerfallhilfsmittels, des geringen Mannitolanteils und der schlechten Wasserlöslichkeit von Ibuprofen ungenügenden Zerfall aufwiesen, beträgt die Zerfallszeit der Ibuprofentabletten mit Sprengmittel maximal 262 ± 21 Sekunden (Abbildung 3.45). Dabei zerfallen Tabletten, die Pearlitol 200 SD bzw. δ-Mannitol enthalten, bei gleichzeitig bestandenem Abriebtests, innerhalb von 180 Sekunden. Dies macht sie per Definition des europäischen Arzneibuches zu ODTs. Um die von der FDA geforderten Anforderungen an die Zerfallszeit von ODTs zu erfüllen, wäre jedoch ein höherer Anteil an Crospovidon erforderlich. Üblicherweise werden in ODTs Sprengmittel in Konzentrationen von 5-10 % eingesetzt. Ein Sprengmittelanteil in dieser Größenordnung könnte die Zerfallszeiten der Ibuprofentabletten nochmals reduzieren. Allerdings ist dies nur eine theoretische Überlegung. Aufgrund des unangenehmen Geschmackes von Ibuprofen müssten weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden. Süßstoffe oder Substanzen, die den adstringierenden Geschmack von Ibuprofen maskieren, wären für die Entwicklung von orodispersiblen Ibuprofentabletten, die von Patienten auch eingenommen werden, unerlässlich.

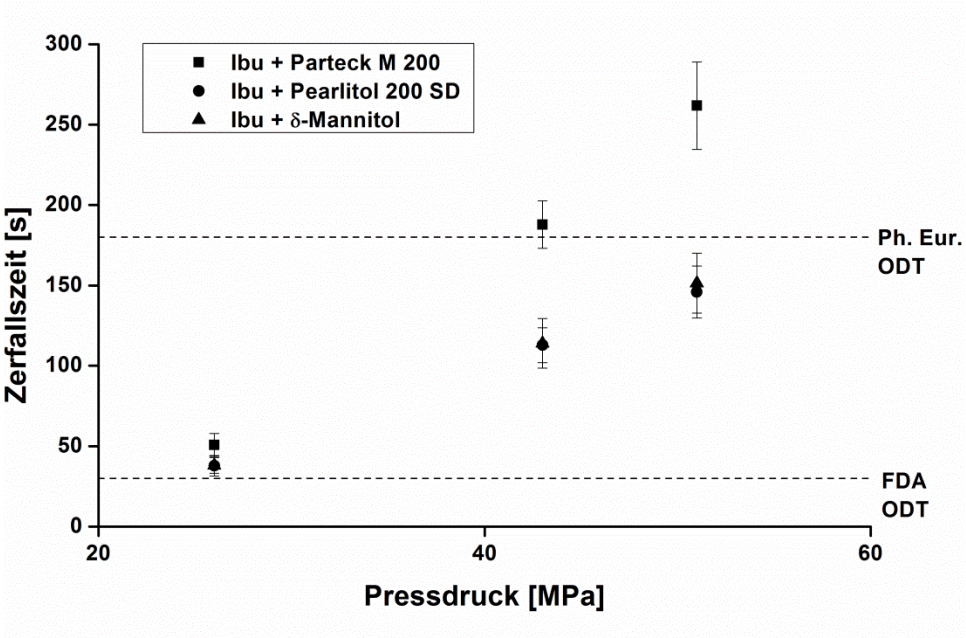


Abbildung 3.45: Zerfallszeiten der Ibuprofen-Tabletten; gestrichelte Linien: Spezifikation des Ph. Eur. bzw. der FDA zur Zerfallszeit von ODTs (MW ± s, n = 6).

Tabletten aus Ibuprofen, Crospovidon und Parteck M 200 zerfallen langsamer als Tabletten der beiden anderen Mannitolqualitäten. Ursache dafür sind die größeren Kohäsionskräfte innerhalb der Tabletten, die sich bereits in der höheren Tablettendruckfestigkeit geäußert haben (siehe Abbildung 3.43). Demnach wird zur Erniedrigung der Kohäsionskräfte zwischen den Partikeln auch mehr Zeit benötigt, was den Tablettenzerfall verlängert.

Eine wesentliche Voraussetzung für die Resorption eines Wirkstoffes und damit für die Bioverfügbarkeit, ist die Freisetzung des Arzneistoffes aus der Arzneiform im Gastrointestinaltrakt. Die Freisetzung der hergestellten Ibuprofen-Tabletten im USP-Dissolutiontest (Methode 6.2.2.14) ist in Abbildung 3.46 dargestellt. Alle Tabletten erfüllen die Anforderungen der USP an schnell-freisetzende Tabletten. Die Spezifikation besagt, dass nicht weniger als 80 % des Arzneistoffes nach 60 Minuten freigesetzt sein dürfen. Die 80 %-Grenze wird bei allen Tablettenchargen nach kürzerer Zeit überschritten. Aufgrund des schnelleren Zerfalles der Tablettenchargen, die bei 23 MPa gepresst wurden, ist deren Wirkstofffreisetzung nahezu unmittelbar. Eine minimale „lag-time“ von ca. einer Minute ist für Tabletten der 43 bzw. 51 MPa-Charge zu erkennen. Die Freisetzungsprofile der 26 und 43 MPa-Tabletten der jeweiligen Mannitolqualität unterscheiden sich nicht signifikant. Tabletten der 51 MPa-Charge mit Pearlitol 200 SD setzen den Wirkstoff hingegen in den ersten 30 Minuten signifikant schneller frei als Tabletten mit Parteck M 200. Ursache dafür ist der deutlich schnellere Zerfall (vgl. Abbildung 3.45). Durch den Zerfall in einzelne Partikel und durch die damit verbundene große spezifische Oberfläche, mit der das Freisetzungsmedium in Kontakt treten kann, erfolgt eine rasche Wirkstofffreisetzung.

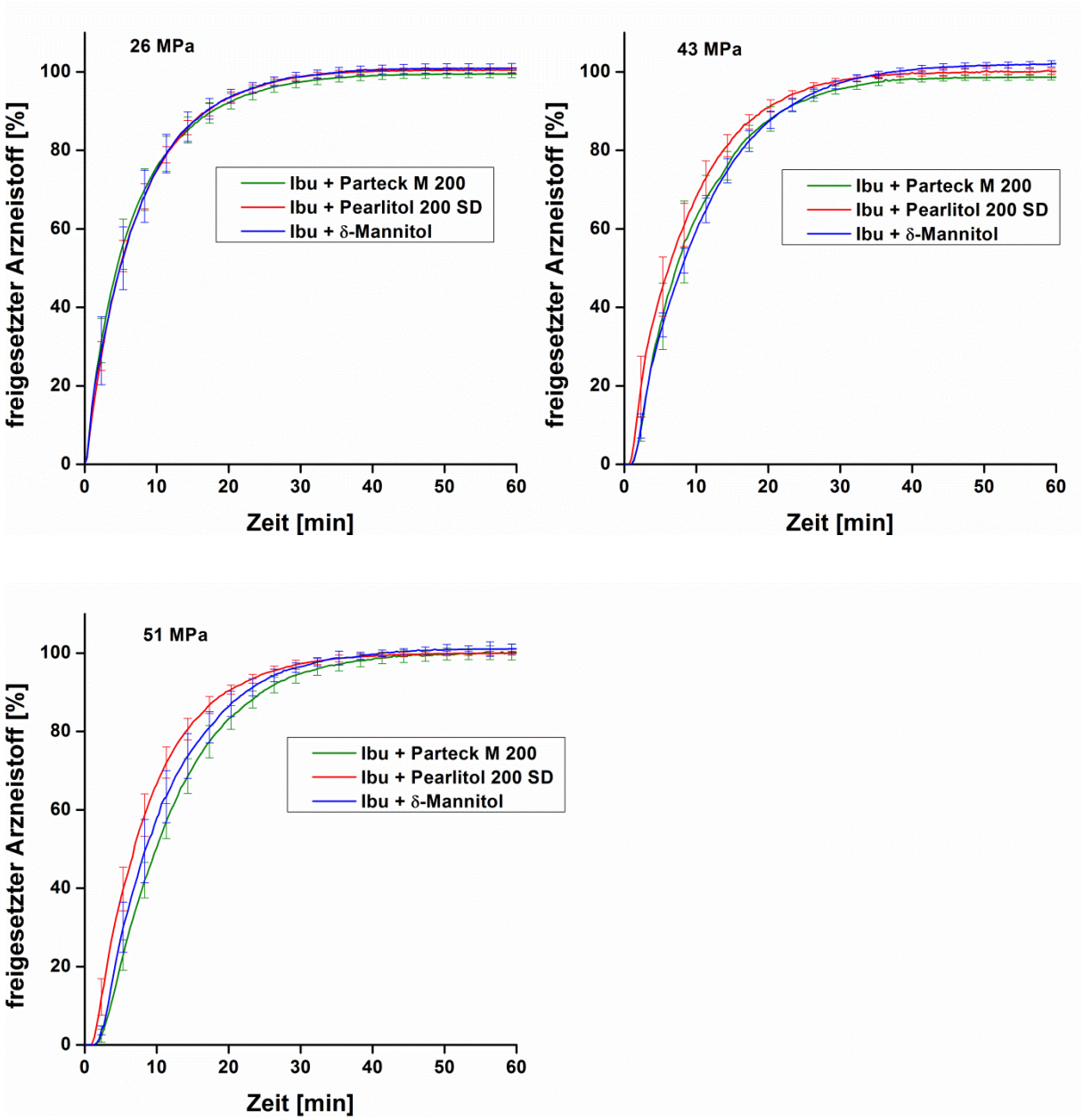


Abbildung 3.46: Wirkstofffreisetzung der Ibuprofen-Tabletten gepresst mit Pressdrücken von 26, 43 und 51 MPa in Phosphatpuffer, pH-Wert 7,2, Blattrührerapparatur, 50 U/min (MW ± KI (α 0,05), n = 6).

Neben der Spezifikation zur Wirkstofffreisetzung sollten die Tabletten auch die Anforderungen an die Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen erfüllen (Ph. Eur. 2.9.40) Diese kann nach Ph. Eur. je nach Arzneiform und Wirkstoffgehalt mit zwei Methoden bestätigt werden. Da Tabletten mit einer Zieldosierung von 400 mg Ibuprofen bei einem gewünschten Gesamtgewicht von ca. 571 mg pro Tablette hergestellt worden sind und der Wirkstoffanteil damit über 25 % der Gesamtmasse und über 25 mg pro Tablette liegt, wird die Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen über die Gleichförmigkeit der Masse gezeigt. Tabelle 3.20 zeigt am Beispiel der Tabletten aus der 43 MPa-Charge, dass den Anforderungen des europäischen Arzneibuches entsprochen wird. Die

Akzeptanzwerte der Tablettenchargen liegen deutlich unter 15. Die leichten Unterschiede in den Fließeigenschaften der Granulate der jeweiligen Mannitolqualität spiegeln sich geringfügig in den Massen-, bzw. Gehaltsschwankungen der Tabletten wider.

Tabelle 3.20: Tablettenmasse, berechneter Wirkstoffgehalt (MW ± s, n = 10) und Akzeptanzwerte der Ibuprofen-Tabletten.

	Masse [mg]	Gehalt [%]	Akzeptanzwert
Ibuprofen + Parteck M 200	575,4 ± 4,9	98,7 ± 0,8	1,9
Ibuprofen + Pearlitol 200 SD	577,6 ± 5,4	100,1 ± 0,9	2,2
Ibuprofen + δ-Manntiol	578,8 ± 4,1	102,4 ± 0,9	3,1

3.9.5 Zusammenfassung

Verschiedene Mannitolqualitäten können in Kombination mit dem schwer zu verarbeitenden Arzneistoff Ibuprofen walzenkompaktiert werden. Bei konstanten Prozessbedingungen, d.h. bei einem konstanten Walzenspalt und ohne Kleben von Schülpen und Schülpenbruchstücken an der Walzenoberfläche, können leichtfließende Granulate mit Feinanteilen $< 16\,\%$ hergestellt werden. Die Art der Mannitolqualität spielt eine untergeordnete Rolle. Während bei der Trockengranulierung von reinem Mannitol deutliche Unterschiede in der Partikelgrößenverteilung sowie insbesondere der Kompaktibilität der Granulate aus unprozessiertem δ-Mannitol und den sprühgetrockneten Mannitolqualitäten Parteck M 200 und Pearlitol 200 SD beobachtet werden können, bestimmt in Granulaten mit 70-prozentigem Arzneistoffanteil überwiegend die Kompaktibilität des Ibuprofens die Granulateigenschaften. Daraus resultieren Tabletten gleicher bzw. nur geringfügig unterschiedlicher Druckfestigkeit. Lediglich in Granulaten mit Parteck M 200 äußert sich die überlegene Kompaktibilität der reinen Mannitolqualitätat in etwas gröberen Granulaten, einem geringfügig größeren ff_c-Wert und in Tabletten höherer Druckfestigkeit. Diese Vorteile spielen in der weiteren Verarbeitung allerdings keine entscheidende Rolle. Unabhängig von der verwendeten Mannitolqualität ist ein Pressdruck von 43 MPa geeignet, um Tabletten mit ausreichend niedrigem Abrieb zu produzieren. Dabei zeigt sich der Einfluss der Tablettenform auf die Friabilität der Tabletten. Biplane Tabletten zeigten trotz größerer Pressdrücke starken Abrieb, während bikonvexe Tabletten des gleichen Granulates den Anforderungen bei niedrigeren Pressdrücken entsprechen. Gleichzeitig führt ein robuster Tablettierprozess aller Granulate zu Tabletten mit

kleinen Gewichtsschwankungen und niedrigen Akzeptanzwerten. Die Verwendung der sprengmittelhaltigen Formulierung 2 führt zu Tabletten mit zügigem Zerfall, der den Ph. Eur.-Kriterien einer orodispersiblen und schnellfreisetzenden Tablette entspricht.

3.10 Walzenkompaktierung von Mannitol und Enalaprilmaleat

3.10.1 Einleitung

Die Walzenkompaktierung wird, wie auch andere Granulierungsverfahren, zur Sicherstellung einer optimalen Wirkstoffverteilung im Haufwerk eingesetzt (Voigt, 2010). Entmischungen zwischen Wirk- und Hilfsstoff durch unterschiedliche Partikelgrößen sollen durch Granulatkörner ähnlicher Dichte und Größe verhindert werden. Bei Zubereitungen, die den Arzneistoff in niedriger Dosierung enthalten, ist eine vorgeschaltete Granulierung von besonderer Relevanz. Bei niedrig dosierten Arzneistoffen, wie z.B. Schilddrüsenhormonen oder Kontrazeptiva, stellt die Gleichförmigkeit des Gehaltes eine Herausforderung dar. Zwar kann durch die Herstellung interaktiver Mischungen, z.B. durch Mikronisation der Wirkstoffpartikel (Zhang und Johnson, 1997) oder mit Hilfe von Stufenmischverfahren, die Mischgüte verbessert werden (Venables und Wells, 2001), doch lassen sich Entmischungen, z.B. durch Maschinenvibrationen während des Tablettierprozesses, auch durch Stufenmischverfahren nicht verhindern. Deshalb wird den weiteren Prozessschritten in der Herstellung niedrigdosierter Arzneiformen in vielen Fällen eine Granulierung vorgeschaltet. Als Beispiel für einen in geringen Einzeldosen angewandten Arzneistoff wurde im Rahmen dieser Arbeit Enalaprilmaleat (EM) ausgewählt.

EM ist die inaktive Vorstufe von Enalaprilat, welches in der Leber durch Esterspaltung entsteht und pharmakologisch aktiv ist (Forth et al., 2001). Enalaprilat hemmt das *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), indem die freie Carboxylgruppe des Wirkstoffes das Zinkkation im aktiven Zentrum des Enzyms komplexiert. Dadurch wird die Bildung von Angiotensin II, das über AT1-Rezeptoren eine Vasokonstriktion bewirkt, reduziert. Die Unterdrückung der Synthese von Angiotensin II sowie die daraus resultierende geringere Stimulation der Aldosteronproduktion sind der Hauptmechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung (Forth et al., 2001). Demnach wird der Arzneistoff zur Behandlung von Hypertonie und myokardialer Insuffizienz eingesetzt. Die mittlere Dosis eines Erwachsenen beträgt 5-10 mg pro Tag. In fester Darreichungsform ist es in Einzeldosierungen von 2,5 bis 10 mg Arzneistoff erhältlich (Rote Liste, 2013). In der Pädiatrie wird EM zur Behandlung von Hypertonie und der chronischen Nierenerkrankung in verschiedenen Altersgruppen eingesetzt (Meyers und Siu, 2011). Dabei erfolgt die Dosierung über das Körpergewicht des Kindes und variiert je nach Indikation zwischen 0,2-2,5 mg pro Einzeldosis (Wells et al., 2001). Um den Anforderungen einer kindgerechten, niedrigdosierten Zubereitung mit EM in fester Darreichungsform gerecht zu werden, entwickelte Hermes orodispersible

Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm und Wirkstoffgehalten von 0,25, 0,5 und 1,25 mg (Hermes, 2012). Bereits im Rahmen seiner Dissertation konnte der positive Einfluss einer vorgeschalteten Granulation auf die Gleichförmigkeit des Gehaltes der Tabletten gezeigt werden. So reduzierte die Trockengranulation der Pulvermischung vor der Tablettierung die Gehaltsstreuung der Tabletten im Vergleich zu Tabletten, die nach Mehrstufenmischung direkttablettiert wurden. Hermes führte dies zum einen auf die Verbesserung der Mischgüte durch den Pulverdosierer des Walzenkompaktors zurück. Zum anderen vermutete er eine Segregation der Pulverbestandteile im Trichter der Tablettenmaschine, die durch eine Granulierung vor der Tablettierung reduziert werden konnte. Da die Esterbindung des Arzneistoffes im wässrigen Milieu instabil ist und in einem breiten pH-Bereich von 2,2-10,5 zur Hydrolyse neigt (Al-Omari et al., 2001), war die Trockengranulation das Granulierverfahren der Wahl.

In folgenden Teil der Arbeit sollen die verschiedenen Mannitolqualitäten zusammen mit dem niedrig dosierten Arzneistoff EM walzenkompaktiert werden.

3.10.2 Charakterisierung des Enalaprilmaleats

EM liegt in der verwendeten Qualität in kristalliner, nicht mikronisierter Form vor. In der Aufnahme des Rasterelektronenmikroskops ist die quaderförmige Form der Partikel zu erkennen (Abbildung 3.47). Darüber hinaus wird der Größenunterschied zwischen den einzelnen Partikeln deutlich. Insgesamt unterliegt die Partikelgröße einer breiteren Streuung als das in der Arbeit verwendete Ibuprofen. Die mittlere Korngröße liegt bei 48,1 µm ± 1,0 µm, der d_{10} und d_{90}-Wert beträgt 12,7 µm ± 0,2 µm bzw. 132,4 µm ± 4,1 µm.

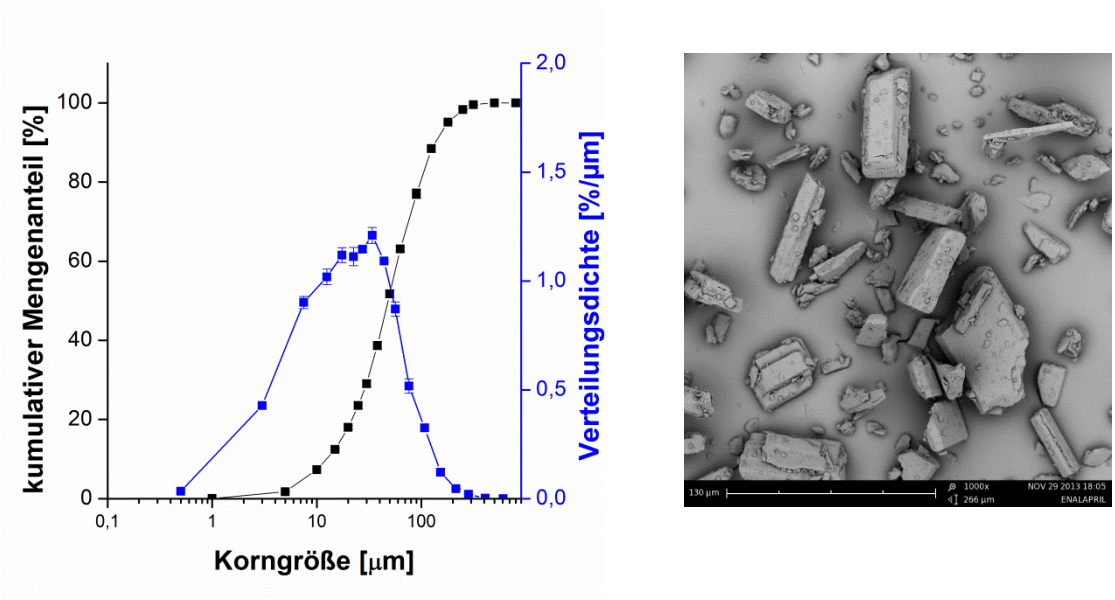


Abbildung 3.47: links: Summen- und Verteilungsdichtekurve des verwendeten Enalaprilmaleats (MW ± s, n = 3); rechts: REM-Aufnahme einzelner Partikel.

Wie schon in den Zubereitungen in Kapitel 3.9 werden die beiden sprühgetrockneten Produkte Parteck M 200 und Pearlitol 200 SD, sowie unprozessiertes δ-Mannitol als Mannitolqualität verwendet. Aufgrund der Erfahrungen aus den wirkstofffreien Untersuchungen wird auf den Zusatz eines Sprengmittels zunächst verzichtet, so dass die Pulvermischung 98,75 % Mannitol und 1,25 % Enalaprilmaleat enthält. Bei der Wahl der Prozessbedingungen gelten dieselben Überlegungen wie schon bei der Walzenkompaktierung von Mannitol und Ibuprofen. Ziel ist die Herstellung von Granulaten mit angemessenem Fließverhalten, bei gleichzeitigem Erhalt der Kompaktibilität. Deshalb wurde als Kompromiss eine spezifische Kompaktierkraft von 8 kN/cm, bei einem Walzenspalt von 2 mm und einer Walzengeschwindigkeit von 3 U/min ausgewählt.

3.10.3 Partikelgrößenverteilung und Fließverhalten der Granulate

Abbildung 3.48 zeigt die Partikelgrößenverteilung der Trockengranulate. Die unterschiedliche Kompaktibilität der Mannitolqualitäten wird in dieser Formulierung in den Partikelgrößenverteilungen deutlich. Granulate aus unprozessiertem δ-Mannitol weisen einen deutlich höheren Feinanteil und eine geringere Menge an Partikeln in dem für das Fließverhalten relevanten Korngrößenbereich von ca. 300 bis 1000 µm auf. Aufgrund der geringeren Kompaktibilität des unprozessierten δ-Mannitols im Vergleich zu den verwendeten sprühgetrockneten Mannitolqualitäten werden weichere Schülpen gebildet, die im Granulator zu feineren Partikeln zerfallen.

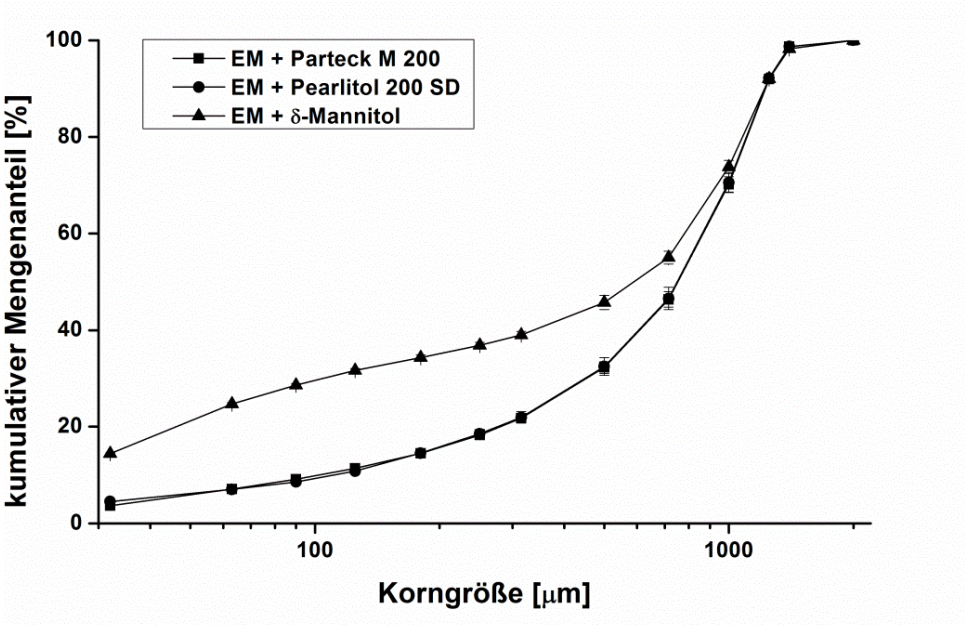


Abbildung 3.48: Partikelgrößenverteilungen der Granulate aus EM und den verschiedenen Mannitolqualitäten (MW ± s, n = 3).

Im Vergleich zur Walzenkompaktierung von Pulvermischungen mit einem 70-prozentigem Arzneistoffanteil bestimmen in diesen Zubereitungen die Eigenschaften des Mannitols die Granulatqualität. Dies erklärt den geringen Feinanteil der Granulate mit Parteck M 200 und Pearlitol 200 SD (Tabelle 3.21) und bestätigt die Ergebnisse der Walzenkompaktierung von reinem Mannitol (Kapitel 3.4.3 und 3.7.4). Die größere Kompaktibiltät des sprühgetrockneten Mannitols ermöglicht zunächst die Bildung härterer Schülpen, die im Granulationsschritt zu Granulaten mit Feinanteilen < 10 % zermahlen werden. Die geringe Menge an kleinen Partikeln und die damit verbundene niedrige Anzahl an Partikelkontakten pro Flächeneinheit, sorgt für eine geringe Schüttgutfestigkeit und frei-fließende Granulate (Schulze, 2007).

Tabelle 3.21: Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung, Feinanteile und ff_c-Werte der Trockengranulate (MW ± s, n = 3).

	EM + Parteck M200	EM + Pearlitol 200 SD	EM + δ−Mannitol
d_{25} [µm]	374,6 ± 15,2	372,9 ± 25,8	64,4 ± 1,3
d_{50} [µm]	762,6 ± 20,6	758,5 ± 28,9	606,5 ± 33,3
d_{75} [µm]	1053,4 ± 15,0	1048,6 ± 22,5	1015,9 ± 18,1
Feinanteil [%]	9,1 ± 0,2	8,6 ± 0,2	28,6 ± 0,3
ff_c-Wert	10,8 ± 1,7	10,0 ± 1,6	6,3 ± 0,7

Die Granulate wurden nach ihrer Charakterisierung mit verschiedenen Pressdrücken zu Tabletten gepresst (siehe 6.2.1.3). Der Arzneistoffgehalt pro Tablette sollte 2,5 mg bei einem Tablettengesamtgewicht von ca. 200 mg betragen.

3.10.4 Tabletteneigenschaften

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der wirkstofffreien Untersuchungen zeigen Granulate mit Parteck M 200 die höchste Kompaktibilität (Abbildung 3.49). Unabhängig vom verwendeten Pressdruck erzielen die Tabletten statistisch signifikant höhere Druckfestigkeiten als Tabletten mit Pearlitol 200 SD (F- und t-Test, berechnet auf Basis eines 95 %-Konfidenzintervalls). Bereits ab einem Pressdruck von 119 MPa erreichen die Tabletten eine durchschnittliche Druckfestigkeit von mehr als 2 MPa. Ursache dafür ist das größere Angebot an Bindungsflächen, das in Granulaten aus Parteck M 200 während der Tablettierung zur Verfügung steht. Dies konnte anhand von Messungen der spezifischen Oberfläche des Granulates gezeigt werden und wurde in Kapitel 3.7.5 ausführlich diskutiert. Granulat mit unprozessiertem δ-Mannitol hingegen weist die niedrigste

Kompaktibilität der getesteten Granulate auf. Auch dieses Ergebnis bestätigt die Erkenntnisse aus der Walzenkompaktierung der wirkstofffreien Zubereitungen. Aus Granulaten von unprozessiertem Mannitol lassen sich bei gleichen Pressdrücken Tabletten mit wesentlich geringerer Druckfestigkeit herstellen als aus Granulaten prozessierter Mannitolqualitäten.

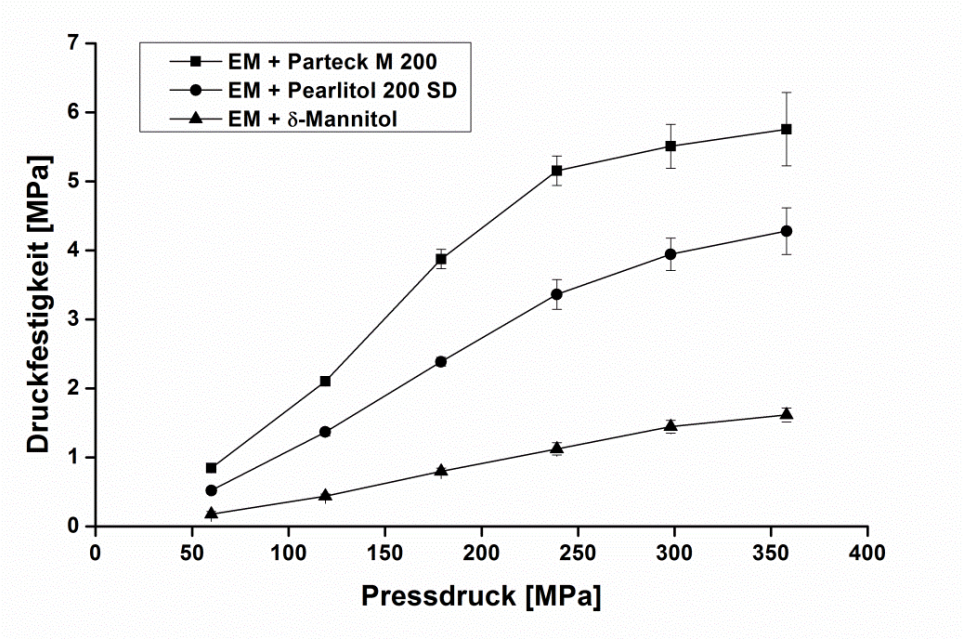


Abbildung 3.49: Presskraft-Härte-Profile der EM-Tabletten (MW ± KI (α 0,05), n = 10).

Die Unterschiede der Druckfestigkeit spiegeln sich im Abrieb der Tabletten wider. Ein Pressdruck von 60 MPa ist ausreichend, um Ph. Eur.-konforme Tabletten mit Parteck M 200 herzustellen (Abbildung 3.50). Aufgrund geringerer Kompaktibilität der Granulate, die Pearlitol 200 SD und δ-Mannitol enthalten, sind höhere Pressdrücke von 119 MPa bzw. 239 MPa erforderlich, um der Spezifikation zu entsprechen.

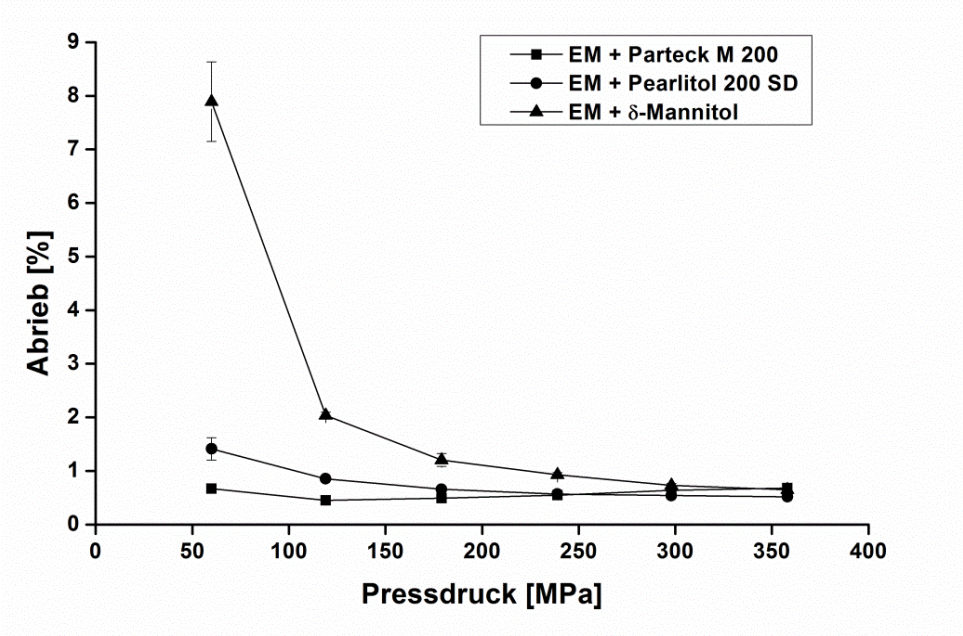


Abbildung 3.50: Abrieb der EM-Tabletten (MW ± s, n = 3).

Erwartungsgemäß steigt mit zunehmendem Pressdruck die Zerfallszeit der Tabletten (Abbildung 3.51). Ursache dafür ist die abnehmende Tablettenporosität bei steigenden Pressdrücken (Tabelle 3.22). Das Wasser benötigt bei Tabletten mit kleiner Porosität längere Zeit um in das Tabletteninnere zu gelangen als in poröseren Tabletten. Dennoch zerfallen die Tabletten auch ohne Sprengmittel innerhalb von sechs Minuten und entsprechen damit den Anforderungen des europäischen Arzneibuches für den Zerfall nicht-überzogener Tabletten und bei einem Pressdruck von 60 MPa auch für den Zerfall von ODTs.

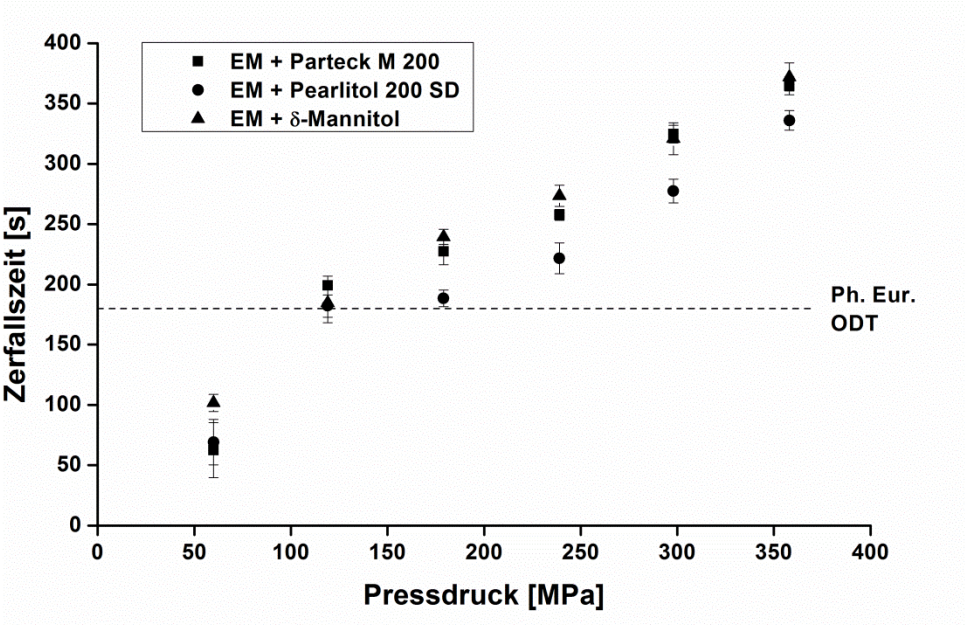


Abbildung 3.51: Zerfallszeiten der Tabletten aus Mannitol und EM, gestrichelte Linien: Spezifikation des Ph. Eur. zur Zerfallszeit von ODTs (MW ± s, n = 6).

Tabletten mit δ-Mannitol weisen unabhängig vom angewandten Pressdruck die geringste Porosität auf. Ursache dafür ist der vergleichsweise hohe Feinanteil im Granulat (siehe Abbildung 3.48). Dieser sammelt sich bei der Matrizenfüllung zwischen den groben Granulatkörnern an und erhöht die Dichte der Tabletten. Trotz der Porositätsunterschiede zerfallen die Tabletten mit δ-Mannitol nicht sichtbar langsamer als Tabletten, die Parteck M 200 enthalten. Eine Erklärung dafür ist die höhere Lösungsgeschwindigkeit der δ- im Vergleich zur β-Modifikation. Der Zerfall der Tabletten ähnelt eher einem Lösungsprozess als einem klassischen Tablettenzerfall (vgl. Abschnitt 3.4.4), so dass die Lösungsgeschwindigkeit des Mannitols entscheidenden Einfluss auf die Zerfallszeit besitzt. In diesem Fall scheint die unterschiedliche Lösungsgeschwindigkeit der Mannitol-Modifikation den Porositätsunterschied der Tabletten ausgleichen zu können.

Tabletten aus Pearlitol 200 SD, die bei Pressdrücken von 179 bis 358 MPa hergestellt wurden, zerfallen schneller als Tabletten der beiden anderen Mannitolqualitäten. Eine Interpretation dieses Ergebnisses ist schwierig, da bei Pressdrücken von 60 und 119 MPa keine Unterschiede in den Zerfallszeiten der Tabletten zu erkennen sind. Der Porositätsunterschied der Tabletten von mindestens 0,5 % bei Pressdrücken von 179 bis 358 MPa ist eine mögliche Erklärung für den schnelleren Zerfall.

Tabelle 3.22: Porosität der EM-Tabletten (MW ± s, n = 10).

Pressdruck	Tablettenporosität [%]		
	EM + Parteck M 200	EM + Pearlitol 200 SD	EM + δ-Mannitol
60 MPa	23,8 ± 0,2	23,6 ± 0,2	20,7 ± 0,4
119 MPa	18,8 ± 0,8	18,9 ± 0,2	14,8 ± 0,4
179 MPa	15,0 ± 0,2	15,5 ± 0,3	11,7 ± 0,6
239 MPa	12,0 ± 0,3	12,5 ± 0,1	9,6 ± 0,4
298 MPa	9,5 ± 0,2	10,1 ± 0,2	7,9 ± 0,3
358 MPa	7,9 ± 0,3	8,7 ± 0,2	7,1 ± 0,2

Wie in der Einleitung zu diesem Kapitel beschrieben, stellt die Anforderungen des europäischen Arzneibuches hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Gehaltes niedrigdosierter Arzneiformen eine Herausforderung dar. Um herauszufinden, ob aus den Trockengranulaten Tabletten hergestellt werden konnten, die auch dieser Spezifikation entsprechen, wurden der Arzneistoffgehalt einer Stichprobe von jeweils zehn Tabletten mittels HPLC bestimmt (siehe 6.2.2.16). Exemplarisch wurden Tabletten aus der 179 MPa-Charge analysiert.

Alle Tablettenchargen entsprechen den Anforderungen des europäischen Arzneibuches bezüglich der Gleichförmigkeit des Gehaltes (Tabelle 3.23). Der mittlere Gehalt der Chargen aus Granulaten aus sprühgetrocknetem Mannitol beträgt 98,4 ± 1,5 % bzw. 97,5 ± 1,2 %. Daraus ergeben sich Akzeptanzwerte von 3,8 bzw. 3,9. Die niedrigen Standardabweichungen der Masse bzw. des Gehaltes der Tabletten lassen sich mit einer regelmäßigen Matrizenfüllung während der Tablettierung erklären. Ursache dafür sind die guten Fließeigenschaften der Granulate, ausgedrückt durch ff_c-Werte ≥ 10 (Tabelle 3.21). In der Tablettencharge mit δ-Mannitol äußert sich das schlechtere Fließverhalten (ff_c-Wert von 6,3 ± 0,7) in einer höheren Massenstreuung. Der Durchschnittsgehalt der Tabletten beträgt 101,3 ± 3,4 %, woraus ein Akzeptanzwert von 8,2 resultiert. Trotz der Tatsache, dass das Granulat schlechtere Fließeigenschaften aufweist als die Granulate mit sprühgetrocknetem Ausgangsmaterial, kommt es während der Tablettierung zu einer noch ausreichend gleichmäßigen Matrizenfüllung. Dies ist insbesondere auf die Anwesenheit der Rührflügel am Auslass des Fülltrichters zurückzuführen. An einer Tablettenpresse, an der die Matrize ohne Rührflügel gefüllt wird, könnte es aufgrund des nur mäßigen Fließverhaltens der Granulate zu Massen-, bzw. Gehaltsschwankungen kommen. Für die in dieser Arbeit verwendeten Tablettenpresse mit Rührflügeln ist eine regelmäßige Matrizenfüllung gewährleistet, so dass der vom europäischen Arzneibuch geforderte Akzeptanzwert von < 15 unterschritten wird.

Tabelle 3.23: Tablettenmasse, berechneter Wirkstoffgehalt (MW ± s, n = 10) und Akzeptanzwerte der Tabletten.

	Masse [mg]	Gehalt [%]	Akzeptanzwert
Enalaprilmaleat + Parteck M 200	201,1 ± 1,7	98,4 ± 1,5	3,8
Enalaprilmaleat + Pearlitol 200 SD	199,5 ± 1,6	97,5 ± 1,2	3,9
Enalaprilmaleat + δ-Manntiol	202,1 ± 2,5	101,3 ± 3,4	8,2

Abbildung 3.52 zeigt die Wirkstofffreisetzung von Tabletten, die mit dem niedrigsten (60 MPa) und höchsten Pressdruck (358 MPa) gepresst wurden. Alle untersuchten Tabletten haben nach 30 Minuten mindestens 80 % der deklarierten Arzneistoffmenge freigesetzt und entsprechen damit den Anforderungen der USP an „*immediate-release tablets*“. In sprengmittelfreien Tabletten beeinflusst insbesondere die Geschwindigkeit des Tablettenzerfalles die Wirkstofffreisetzung. Die Zerfallszeit wiederum korreliert mit der Porosität der Tabletten. Tabletten, die mit 358 MPa hergestellt wurden, zerfallen aufgrund ihrer geringen Tablettenporosität langsamer

als Tabletten der 60 MPa-Chargen und setzten demzufolge zeitverzögert den Wirkstoff frei. Trotzdem sind 80 % des Arzneistoffes spätestens nach sieben Minuten freigesetzt. Die rasche Wirkstofffreisetzung ist in der hohen Wasserlöslichkeit des Mannitols und des Enalaprilmaleats (25 mg/ml) begründet.

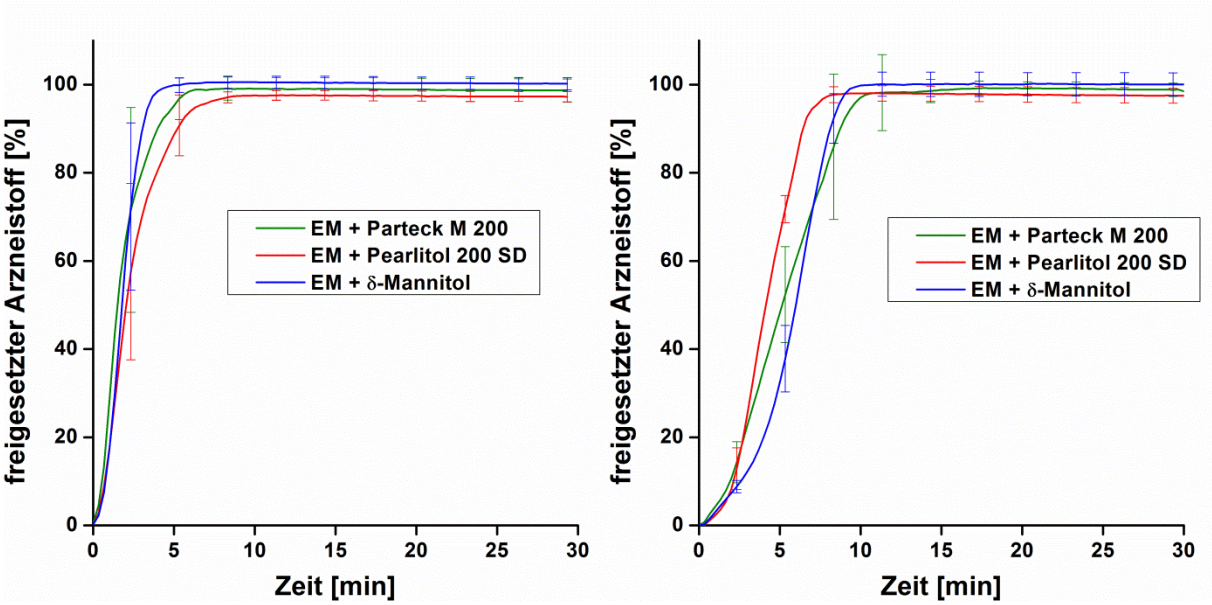


Abbildung 3.52: Wirkstofffreisetzung aus den EM-Tabletten in Wasser, Blattrührerapparatur, 50 U/min, links: 60 MPa-Charge, rechts: 358 MPa-Charge (MW ± KI (α 0,05), n = 6).

Bei den Tabletten der 358 MPa-Chargen ist eine schnellere Wirkstofffreisetzung von Formulierungen mit Pearlitol 200 SD zu beobachten. 80 % der Arzneistoffmenge ist nach sechs Minuten freigesetzt. Tabletten, die Parteck M 200 und δ-Mannitol enthalten, erreichen diese Grenze etwa eineinhalb Minuten später. Ursache dafür ist die unterschiedliche Zerfallszeit zwischen den Tabletten der 358 MPa-Charge (Abbildung 3.51).

3.10.5 EM-Tabletten mit Parteck ODT

Ein Nebenaspekt dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung, ob sich die Walzenkompaktierung von Mannitol als Granulierverfahren zur Herstellung von orodispersiblen Arzneiformen eignet. Die bisher gezeigten Ergebnisse sind diesbezüglich vielversprechend. Eine kritische Tabletteneigenschaft stellt lediglich die Zerfallszeit da. Gemäß dem europäischen Arzneibuch sind ODTs definiert als „nicht-überzogene Tabletten, die im Mund behalten werden, wo sie sich schnell verteilen, bevor sie geschluckt werden“ (Ph. Eur.). Die Tablette soll innerhalb von 180 Sekunden zerfallen. Die Anforderungen der amerikanischen FDA (*Guidance for industry - orally dinsintegrating tablets*) hinsichtlich der Zerfallszeit von ODTs sind mit weniger als 30 Sekunden strenger, was bezogen auf die Praxis realistischer erscheint. In den arzneistofffreien Untersuchungen konnten bereits Tabletten hergestellt werden, die auch ohne Zerfallhilfsmittel die Grenze des europäischen

Arzneibuches unterschritten haben. Die Anforderungen der FDA wurden allerdings nicht erfüllt. Gleiches gilt für beide in dieser Arbeit entwickelten Arzneizubereitungen. Hinsichtlich der hergestellten Ibuprofen-Tabletten würde eine Erhöhung des Sprengmittelanteils von 3 % auf eine üblicherweise in ODTs verwendete Menge von 5-10 % den Tablettenzerfall beschleunigen. Eine Reduktion der Zerfallszeit unter 30 Sekunden scheint möglich, müsste aber in weiteren Untersuchungen bestätigt werden.

Inwiefern die Anwesenheit eines Sprengmittels die Zerfallszeiten der Tabletten der EM-haltigen Formulierungen beeinflusst, soll in diesem Abschnitt kurz vorgestellt werden. Dazu wurde eine Mischung aus EM und Parteck ODT unter gleichen Bedingungen wie die sprengmittelfreien Zubereitungen walzenkompaktiert und anschließend tablettiert. Der ff_c-Wert des entstandenen Granulates betrug 10,4 ± 0,9 bei einem Feinanteil im Granulat von 10,6 ± 0,8 %. Die Kompaktibilität des Granulates sowie der Abrieb der hergestellten Tabletten sind in Abbildung 3.53 dargestellt.

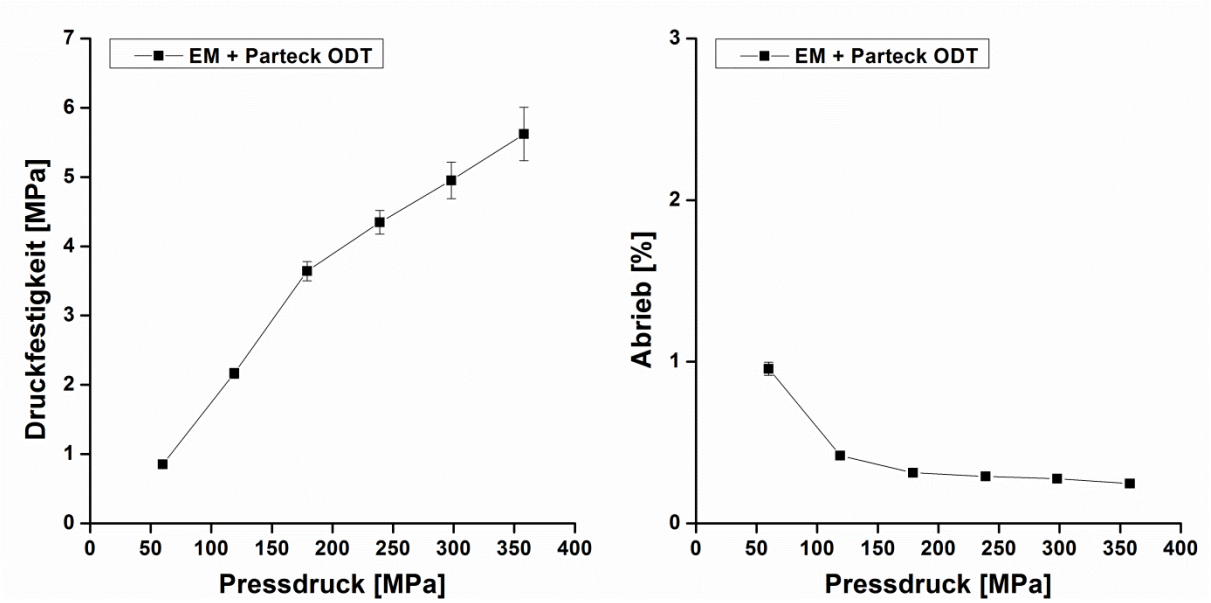


Abbildung 3.53: links: Presskraft-Härte-Profil der EM-Tabletten mit Parteck ODT (MW ± KI (α 0,05), n = 10), rechts: Abrieb der Tabletten (MW ± s, n = 3).

Die Tablettendruckfestigkeiten liegen im Bereich von Tabletten aus EM und Parteck M 200. So werden bei einem Pressdruck von 358 MPa maximale Druckfestigkeiten von 5,62 ± 0,38 MPa für Parteck ODT- und 5,75 ± 0,53 MPa für Parteck M 200-haltige Tabletten erzielt (vgl. Abbildung 3.49). Ein Pressdruck von 60 MPa ist ausreichend, damit die biplanen Tabletten den Abriebtest des europäischen Arzneibuches bestehen.

Erwartungsgemäß kann die Zerfallszeit der Tabletten aus EM und Parteck ODT im Vergleich zu sprengmittelfreien Zubereitungen reduziert werden. Alle Tabletten erfüllen die Anforderung des europäischen Arzneibuches an ODTs (Abbildung 3.54).

Die kürzeste Zerfallszeit zeigen Tabletten, die mit dem geringsten Pressdruck von 60 MPa hergestellt wurden. Die Tabletten benötigen durchschnittlich 31 ± 4 Sekunden und entsprechen damit den FDA-Anforderungen an den Zerfall von ODTs nicht.

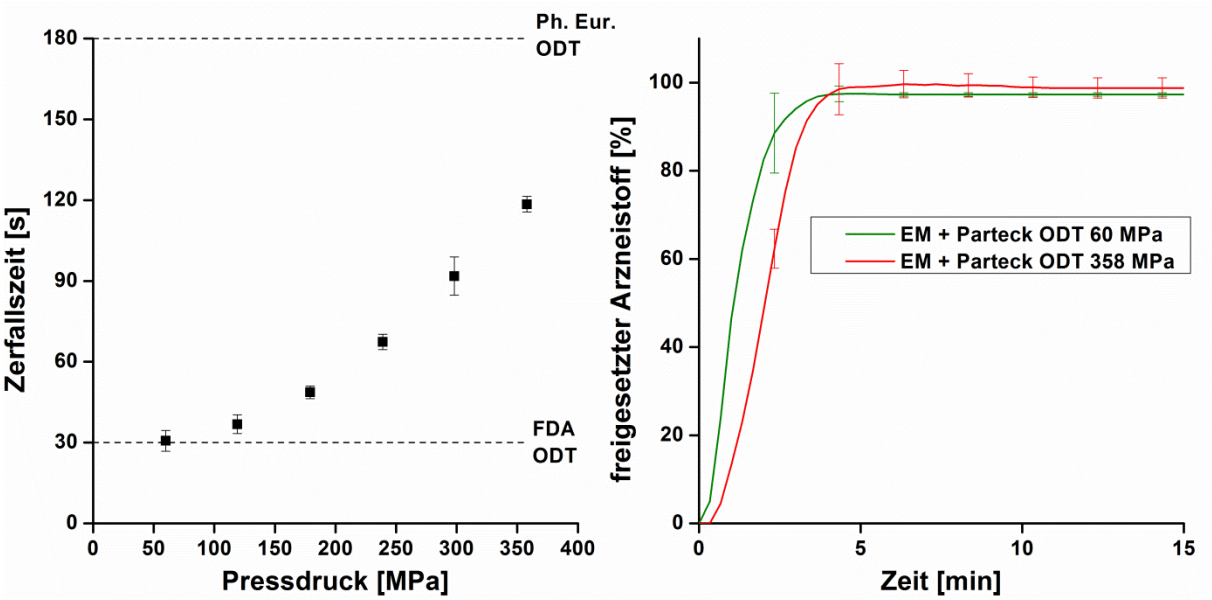


Abbildung 3.54: links: Zerfallszeiten der Tabletten aus EM und Parteck ODT (MW $\pm$ s, n = 6), gestrichelte Linien: Spezifikation des Ph. Eur. bzw. der FDA zur Zerfallszeit von ODTs, rechts: Wirkstofffreisetzung der Tabletten aus der 60 und 358 MPa-Charge (MW $\pm$ s, n = 6).

Allerdings wird die Spezifikation äußerst knapp überschritten. Eine Änderung der biplanen in die bikonvexe Tablettenform und damit eine Vergrößerung der Tablettenoberfläche würde womöglich schon für einen schnelleren Zerfall ausreichen. Darüber hinaus wäre der Abrieb von bikonvexen Tabletten vergleichsweise geringer, so dass ein Pressdruck < 60 MPa ausreichen könnte, um Tabletten genügender Festigkeit herzustellen. Durch den geringeren Pressdruck müssten weniger Bindungskräfte in der Tablette überwunden werden, um den Zerfall der Tablette zu induzieren, so dass eine Reduktion der Zerfallszeit unter 30 Sekunden realistisch erscheint.

Die USP-Spezifikation hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung von *immediate-release* Tabletten wird erfüllt. Bereits nach zwei bzw. drei Minuten sind mehr als 80 % der deklarierten Arzneistoffmenge freigesetzt. Die leicht verzögerte Wirkstofffreisetzung der Tabletten der 358 MPa-Charge im Vergleich zu der 60 MPa-Charge ist mit der längeren Zerfallszeit zu erklären.

3.10.6 Zusammenfassung

Es entspricht den Erwartungen, dass bei einer 98,25-prozentigen Hilfsstoffbeladung die Eigenschaften der jeweiligen Mannnitolqualität Partikelgrößenverteilung, Fließverhalten und Kompaktibilität der EM-haltigen Granulate bestimmen. Demnach resultiert die Verwendung von sprühgetrocknetem Mannitol in Granulaten mit geringerem Feinanteil und besserem Fließverhalten im Vergleich zu Granulat mit unprozessiertem δ-Mannitol. Die Kompaktibilitätsunterschiede der verwendeten Qualitäten sind in den Presskraft-Härte-Profilen der Granulate deutlich sichtbar. Aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit des Hilfs- und Wirkstoffes liegen die Zerfallszeiten aller Tabletten auch ohne Sprengmittel innerhalb der Spezifikation des europäischen Arzneibuches für nicht-überzogene Tabletten. Tabletten mit Parteck M 200 erfüllen bei gleichzeitig bestandenem Abriebtest zusätzlich die Anforderung an die Zerfallszeit von ODTs. Die Bestimmung des Arzneistoffgehaltes der Tabletten bestätigt eine homogene Wirkstoffverteilung in allen untersuchten Tablettenchargen. Frei-fließende Granulate ermöglichen eine regelmäßige Matrizenfüllung während der Tablettierung, was sich in einer geringen Massenschwankung und niedrigen Akezptanzwerten äußert. Aber auch mit dem leicht-fließendem Granulat aus δ-Mannitol lassen sich Tabletten herstellen, die den Anforderungen an die Gleichförmigkeit des Gehaltes entsprechen. Darüber hinaus setzen die Tabletten den Wirkstoff innerhalb der geforderten Zeit frei.

Mit der Verwendung von Parteck ODT als Hilfsstoff konnten die Zerfallszeiten der Tabletten zwar gesenkt werden, allerdings nicht unter die 30 Sekunden Spezifikation für ODTs nach FDA. Durch eine Änderung der Tablettenform und des Pressdruckes beim Tablettieren ist dies aber grundsätzlich möglich, so dass geschlussfolgert werden kann, dass die Walzenkompaktierung als Granulierverfahren zur Herstellung von ODTs nach Kriterien der FDA prinzipiell eingesetzt werden kann.

4 Zusammenfassung

Die Walzenkompaktierung von Mannitol kombiniert einen an Bedeutung gewinnenden industriellen Prozess mit einem pharmazeutischen Hilfsstoff, der aufgrund seiner Schlüsselrolle in (oro)dispersiblen Arzneizubereitungen derzeit eine Renaissance in der pharmazeutischen Industrie erlebt.

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer erstmals systematisch durchgeführten Untersuchung die Eignung verschiedener Mannitolqualitäten für die Walzenkompaktierung festzustellen.

In arzneistofffreien Untersuchungen wurde zunächst die Eignung von unprozessiertem Mannitol in der Walzenkompaktierung untersucht. Trotz hoher spezifischer Kompaktierkräfte konnte aus unprozessiertem β-Mannitol kein frei-fließendes Granulat mit Feinanteilen $< 20\ \%$ hergestellt werden. Die daraus hergestellten Tabletten wiesen eine geringe Druckfestigkeit auf und zeigten entweder zu starken Abrieb oder einen Tablettenzerfall außerhalb der Spezifikationen der Arzneibücher für nicht-überzogene Tabletten. Es wurde geschlussfolgert, dass unprozessiertes β-Mannitol ohne Zusatz von Fließregulierungs- oder Trockenbindemitteln für die Walzenkompaktierung ungeeignet ist. Die Trockengranulierung von unprozessiertem δ-Mannitol führte bei Verwendung einer hohen spezifischen Kompaktierkraft zu frei-fließendem Granulat. Darüber hinaus wiesen diese Granulate eine höhere Kompaktibilität als Granulate der β-Modifikation von Mannitol auf. Die daraus hergestellten Tabletten zeigten aufgrund der höheren Porosität und der höheren Lösungsgeschwindigkeit der δ-Modifikation einen Zerfall, der der Spezifikation des europäischen Arzneibuches entsprach. Insgesamt wurden jedoch mit den Granulaten aus β- und δ-Mannitol Tabletten mit vergleichsweise niedrigen Druckfestigkeiten hergestellt.

Die Walzenkompaktierung von prozessiertem Mannitol führte zu Granulaten, die sich zu Tabletten mit deutlich höheren Druckfestigkeiten pressen ließen. Es konnte gezeigt werden, dass das vorteilhafte Verhalten bei der Direkttablettierung von prozessiertem Ausgangsmaterial gegenüber unprozessiertem Mannitol auf die Walzenkompaktierung übertragbar ist. Die Verwendung sprühgetrockneter Mannitolqualitäten resultiert in Granulaten mit der höchsten Kompaktibilität. Eine große spezifische Oberfläche sowie ein hoher Anteil an β-Mannitol im Vergleich zur α-Modifikation erwiesen sich dafür als kritische Qualitätsmerkmale.

Für alle Mannitolqualitäten wurde eine Zunahme der spezifischen Oberfläche nach Walzenkompaktierung beobachtet. Das damit verbundene größere Angebot an Bindungsflächen bei der Tablettierung konnte das *work-hardening* des Materials allerdings nicht vollständig kompensieren. Eine reduzierte Wiederverpressbarkeit

nach der Walzenkompaktierung mit hohen spezifischen Kompaktierkräften wurde für jedes verwendete Material festgestellt.

Die Kenntnisse aus der arzneistofffreien Walzenkompaktierung von Mannitol konnten auf die Trockengranulierung mannitolbasierter, arzneistoffhaltiger Formulierungen übertragen werden. Während bei der Trockengranulierung von reinem Mannitol noch deutliche Unterschiede in der Kompaktibilität der Granulate aus unprozessiertem δ-Mannitol und sprühgetrockneten Mannitolqualitäten beobachtet werden konnten, bestimmte in Granulaten mit 70-prozentigem Ibuprofenanteil überwiegend die Kompaktibilität des Arzneistoffes die Granulateigenschaften. Daraus resultieren Tabletten gleicher bzw. nur geringfügig unterschiedlicher Druckfestigkeit. Es konnte gezeigt werden, dass mit sprühgetrockneten Mannitolqualitäten und mit unprozessiertem δ-Mannnitol sowie mit einem Zusatz von 3 % Crospovidon Tabletten hergestellt werden konnten, die den Anforderungen der Arzneibücher hinsichtlich des Abriebs, der Zerfallszeit, der Gleichförmigkeit des Gehaltes und der Wirkstofffreisetzung entsprachen.

In niedrigdosierten Arzneizubereitungen mit Enalaprilmaleat wurden die Kompaktibilitätsuntschiede der verschiedenen Mannitolqualiäten hingegen deutlich sichtbar. Diese äußerten sich in Granulaten mit unprozessiertem δ-Mannitol in einem höheren Feinanteil, schlechteren Fließeigenschaften und in Tabletten geringerer Druckfestigkeit. Es konnten jedoch aus allen Granulaten Tabletten hergestellt werden, die den Anforderungen der Arzneibücher bezüglich aller spezifizierten Eigenschaften entsprachen.

In Bezug auf die Eignung der Walzenkompaktierung als Granulierverfahren zur Herstellung von ODTs ergibt sich ein positiver Ausblick. Die kritische Tabletteneigenschaft ist die Zerfallszeit. In beiden arzneistoffhaltigen Zubereitungen konnten die Anforderungen des europäischen Arzneibuches an die Zerfallszeit von ODTs erfüllt werden. Über eine Erhöhung des Sprengmittelanteiles oder eine Änderung der Tablettenform scheint eine Reduktion der Zerfallszeit unter die von der FDA geforderten 30 Sekunden-Marke ebenfalls möglich.

Der Einsatz von Mannitol in der Walzenkompaktierung ermöglicht die Herstellung von schnell-freisetzenden Tabletten und von ODTs. Die für die jeweilige Spezifikation der Arzneizubereitung einzusetzende Mannitolqualität und die zu wählenden Prozessparameter während der Walzenkompaktierung können aus der vorliegenden Arbeit abgeleitet werden.

5 Summary

Roll compaction of mannitol is an interesting combination of an increasingly important industrial process with a pharmaceutical excipient which currently undergoes a renaissance in pharmaceutical industry, in particular for the production of popular orodispersible or dispersible formulations.

The aim of the work was to investigate the roll compaction behavior of various grades of mannitol. In drug-free formulations the suitability of unprocessed β-mannitol was examined. Despite a high specific compaction force during roll compation free-flowing granules could not be produced due to high amounts of fines. The tablets exhibited either low tensile strength values and high friability or insufficient disintegration behavior. Without the addition of excipients to improve flowability and compactibility of the granules the use of unprocessed β-mannitol in roll compaction is not feasible. Dry granulation of unprocessed δ-mannitol led to free-flowing granules applying high specific compaction forces. Compared to β-mannitol the granules showed inreased compactibility. The tablets met the disintegration requirements of the Ph. Eur. for non-coated tablets due to a higher tablet porosity and a faster dissolution rate of the δ−polymorph compared to the β−form.

Granules of processed mannitol grades showed superior compactibility compared to unprocessed grades. It was examined that the beneficial properties of spray-dried and granulated mannitol observed in direct compression could be transferred to roll compaction. The use of spray-dried grades with a high number of binding sides which is reflected in a large specific surface area led to tablets with the highest tensile strength values. Another quality attribute is the solid state character. A higher percentage of β-manntiol compared to the α-form is favourable.

After roll compaction an increased specific surface area was observed for all mannitol grades. This effect was even more pronounced at higher compaction forces. Nevertheless, a larger area available for bonding during tableting could not compensate the work-hardening phenomenon entirely. A reduced compactibility after roll compaction applying high specific compaction forces was obtained for every mannitol grade.

The gained experiences of roll compaction of pure mannitol were transferred to the development of mannitol-based drug formulations. In contrast to drug-free formulations the differences in compactibility between unprocessed δ-mannitol and spry-dried grades were less prominent in formulations containing 70 % of ibuprofen.

Tablets exhibited similar or only slightly varying tensile strengths. It was shown that by the addition of 3 % disintegrant the use of processed δ-mannitol as well as of spray-dried grades led to tablets which fully met the requirements of the pharmacopoeia in terms of friability, disintegration time, content uniformity and drug release.

In low-dosed formulations of enalapril maleate the differences in compactibility became more apparent. Granules containing δ-mannitol showed a higher amount of fines, inferior flowability and tablets with lower tensile strengths compared to granules of spray-dried mannitol. Nevertheless, tablets of each mannitol grade used met the requirements of the pharmacopoeia.

The use of roll compaction as the granulation technique to produce ODTs is promising. For both drug substances tablets were produced which met the disintegration requirements of the Ph. Eur. for ODTs. By increasing the amount of disintegrant or changing the tablet shape matching the FDA guideline for ODTs may be feasible.

Roll compaction of mannitol enables the production of immediate-release tablets as well as of ODTs. Depending on the drug substance and formulation the appropriate mannitol quality and process parameters can be derived from the present work.

6 Experimenteller Teil

6.1 Materialien

6.1.1 verwendete Materialien

Tabelle 6.1: Mannitolqualitäten

	Handelsname	Charge	Bezugsquelle
unprozessiertes Mannitol	D(-)-Mannit	K93166780	Merck, Darmstadt, Deutschland
unprozessiertes Mannitol	Parteck delta M	M659735	Merck, Darmstadt, Deutschland
sprühgetrocknetes Mannitol	Parteck M 100	M680394	Merck, Darmstadt, Deutschland
sprühgetrocknetes Mannitol	Parteck M 200	M680719	Merck, Darmstadt, Deutschland
sprühgetrocknetes Mannitol	Pearlitol 100 SD	E060D	Roquette, Lestrem, Frankreich
sprühgetrocknetes Mannitol	Pearlitol 200 SD	E823G/E925G	Roquette, Lestrem, Frankreich
sprühgetrocknetes Mannitol	Mannogem EZ	10K008	SPI Pharma, New Castle, USA
granuliertes Mannitol	Pearlitol 300 DC	E591P/ E693N	Roquette, Lestrem, Frankreich
granuliertes Mannitol	Mannogem 2080	10D061G	SPI Pharma, New Castle, USA
Mannitolbasierte, gebrauchsfertige Mischung	Parteck ODT	F1769390	Merck, Darmstadt, Deutschland

Tabelle 6.2: Wirkstoffe

	Qualität	Charge	Hersteller
Ibuprofen	Ph. Eur.	IB1T0809	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Enalaprilmaleat	Ph. Eur.	5119-09-084	Zhejiang Huahai, Zhejiang, China

Tabelle 6.3: weitere Substanzen

	Qualität	Charge	Bezugsquelle
Acetonitril	p.a.	diverse	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Kaliumdihydrogenphosphat	p.a.	1A007333	AppliChem, Darmstadt, Deutschland
Magnesiumstearat	Ph. Eur.	K42017563	Merck, Darmstadt, Deutschland
Phosphorsäure 85 %	p.a.	269103931	Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland
Stickstoff, flüssig	p.a.	diverse	Linde, München, Deutschland
Wasser	Ph. Eur.		Hergestellt durch Destillation aus demineralisiertem Wasser
demineralisiertes Wasser	Ph. Eur.		Hergestellt durch Umkehrosmose

6.1.2 Lagerbedingungen

Alle verwendeten Materialien wurden vor Gebrauch zur Äquilibrierung mindestens 72 Stunden unter kontrollierten klimatischen Bedingungen (21 °C und 45 % r.F.) in einem Klimaraum gelagert. Die hergestellten Tabletten wurden vor der Bestimmung der Bruchkraft für 48 Stunden unter gleichen klimatischen Bedingungen gelagert.

6.2 Methoden

6.2.1 Herstellungsmethoden

6.2.1.1 Walzenkompaktierung

Alle eingesetzten Mannitolqualitäten sowie deren Arzneistoffmischungen wurden mit Hilfe eines instrumentierten Walzenkompaktors (3W-Polygran Mini Pactor, Gerteis Maschinen + Processengineering, Jona, Schweiz) trockengranuliert. Dafür wurden zwei Presswalzen mit einem Durchmesser von 25 cm und einer Breite von 2,5 cm benutzt. Bei Untersuchungen mit reinem Mannitol wurden Walzen mit glatter Oberfläche eingesetzt. Um den Pulvereinzug zu verbessern und eine konstante Spaltbreite zwischen den Walzen zu erhalten, wurden bei Mischungen mit Arzneistoff Walzen mit rauer Oberfläche montiert. Das Verhältnis der Drehzahl von Dosier- zur Stopfschnecke betrug gemäß der Herstellerempfehlung 1:1,7. Als Abdichtungssystem des Kompaktierbereiches zwischen den beiden Walzen wurde bei allen Versuchen die Kragenabdichtung verwendet. Die entstandenen Schülpen wurden mit der im Gerät integrierten Granuliereinheit mit einem Sterngranulator granuliert. Die Drehzahl des Granulators betrug 40 U/min im Uhrzeigersinn und 60 U/min entgegen des Uhrzeigersinnes. Die oszillierende Rotation betrug dabei 120°, bzw. 280°. Als Siebeinheit wurde ein 1,25 mm Vierkantsieb eingesetzt. Der Abstand zwischen Granulator und Siebeinheit wurde mit Hilfe von Steckschrauben eingestellt und blieb bei allen Versuchen sowie über den gesamten Herstellungsprozess konstant. Die spezifische Kompaktierkraft, die Spaltbreite zwischen den Walzen und die Walzengeschwindigkeit wurden je nach Versuch variiert. Die Prozessparameter sind in Tabelle 6.4, Tabelle 6.5 und Tabelle 6.6 zusammengefasst. Erst nach Erreichen eines konstanten Spaltes wurde Granulat aufgefangen.

Tabelle 6.4: Prozessparameter bei der Walzenkompaktierung von unprozessiertem Mannitol.

	spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	Spaltbreite [mm]	Walzengeschwindigkeit [U/min]
β-Mannitol	2, 6 und 10	2	3
δ-Mannitol	2, 6 und 10	2	3

Tabelle 6.5: Prozessparameter bei der Walzenkompaktierung von prozessiertem Mannitol.

	spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	Spaltbreite [mm]	Walzengeschwindigkeit [U/min]
Parteck M 100	2 und 10	1,5	5
Parteck M 200	2 und 10	1,5	5
Pearlitol 100 SD	2 und 10	1,5	5
Pearlitol 200 SD	2, 6 und 10	1,5; 2,5 und 3,5	1, 3 und 5
Mannogem EZ	2 und 10	1,5	5
Mannogem 2080	2 und 10	1,5	5
Pearlitol 300 DC	2 und 10	1,5	5

Tabelle 6.6: Prozessparameter bei der Walzenkompaktierung von Mannitol mit Arzneistoff.

	spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	Spaltbreite [mm]	Walzengeschwindigkeit [U/min]
Mannitol mit Ibuprofen	8	2	3
Mannitol mit Enalaprilmaleat	8	2	3

6.2.1.2 Mischvorgänge

Alle Bestandteile diverser Mischungen wurden in ein Mischgefäß eingewogen (Sartorius Universal MA AF 200, Sartorius, Göttingen, Deutschland) und mit einem Turbula-Mischer Typ T2C (W.A. Bachofen, Basel, Schweiz) gemischt. Dabei wurde die Mischzeit je nach Bestandteilen der Mischung variiert. Die Bestandteile der arzneistoffhaltigen Pulvermischungen wurden vor der Walzenkompaktierung jeweils 20 Minuten gemischt. Nach Addition des Schmiermittels betrug die Mischzeit zwei Minuten.

6.2.1.3 Tablettierung

Die Herstellung der Tabletten erfolgte an einer instrumentierten Rundläuferpresse des Typs Pressima (IMA Klian, Köln, Deutschland) in der Version MX-EU-B/D. Die Kräfte an Ober- und Unterstempel sowie die Aushebe- und Abstreifkraft wurden erfasst und konnten mit der Software MS 2300 (IMA Kilian) aufgezeichnet werden. Die Füllung der Matrize erfolgte über einen Rührflügelschuh. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Matrizentisches sowie des Rührflügelantriebes

betrug bei allen Herstellungsprozessen 10 U/min. Die Form und das Gewicht der Tabletten, sowie die verwendeten Presskräfte variierten je nach Untersuchung und sind in der Tabelle 6.7 zusammengefasst. Als Tablettierwerkzeug wurden Tablettenstempel der Firma Ritter-Pharma (Stapelfeld, Deutschland) eingesetzt.

Tabelle 6.7: Eingesetzte Tablettenform, eingestelltes Gewicht und verwendete Presskräfte je nach Art der hergestellten Tabletten.

	Tablettenform	Gewicht [mg]	Pressdrücke [MPa]	Arzneistoffmenge pro Tablette [mg]
wirkstofffreie Tabletten	biplan, Ø 10 mm	ca. 500	38, 76, 115, 153, 191, 229	-
Ibuprofen-Tabletten	biplan, Ø 10 mm bikonvex, Ø 12 mm	ca. 571	38, 76, 115 26, 43, 51	400
EM-Tabletten	biplan, Ø 8 mm	ca. 200	60, 119, 179, 239, 298, 358	2,5

Die Pressdrücke wurden aus der verwendeten Presskraft und der Stempelfläche berechnet. Bei konkaven Stempeln wurde die Wölbung des Stempels berücksichtigt. Zunächst wurde aus der Steghöhe (h) und der Dicke der Tablette (W) die Höhe der Kalotte (h_K) berechnet:

$$h_K = \frac{(W - h)}{2} \tag{6.1}$$

Der Radius der Kugelkalotte berechnet sich nach,

$$r = \frac{a^2 + h_K^2}{2h_K} \tag{6.2}$$

wobei a der Radius der Schnittfläche von Kugel und Ebene ist. Die Fläche der Kalotte wie folgt berechnet:

$$A = \pi \cdot r \cdot 2h \tag{6.3}$$

Aus der berechneten Fläche und den Presskräften beim Tablettieren wurden die verwendeten Pressdrücke berechnet.

6.2.2 Analysenmethoden

6.2.2.1 Probenteilung

Um einen repräsentativen Probenzug zu gewährleisten, wurden die Granulate vor jeder Untersuchung bzw. der Weiterverarbeitung zu Tabletten mit Hilfe eines Probenteilers (Probenteiler PT, Retsch Technology, Haan, Deutschland) in Proben geeigneter Größe geteilt.

6.2.2.2 Partikelgrößenverteilung

Die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung wurde mittels digitaler Bildanalyse durchgeführt. Dafür wurde ein Camsizer XT (Retsch Technology, Haan, Deutschland) verwendet. Als adaptive Messeinheit fungierten zwei Digitalkameras, die während des Messvorganges große Partikel (CCD-Basic-Kamera) und kleine Partikel (CCD-Zoom-Kamera) gleichzeitig erfassten. Eine Messbereichsumstellung war dadurch nicht notwendig und ein breites Kornspektrum von 3 µm bis 3 mm konnte abgedeckt werden. Die kleinste aller maximalen Partikelsehnen der Partikelprojektion wurde als Durchmesser ($x_{c\,min}$) ausgewählt, da dieser sich besonders zur Korrelation mit der Siebanalyse eignet. Da die zu untersuchenden Granulate zum Teil ein hohes Maß an Feinanteil (Partikel ≤ 90 µm) aufwiesen, wurden die Trockenmessungen mit Druckluftdispergierung unter Verwendung des X-Jet Modules durchgeführt. In Vorversuchen und im Abgleich mit der Siebanalyse wurde der optimale Dispergierdruck für Ausgangsmaterialien (2,5 bar) und Granulate (0,3 bar) ermittelt. So konnten Agglomerate aus mehreren Partikeln durch den regulierbaren Überdruck aufgelöst werden, ohne die Partikel selbst zu zerstören. Jedes Material wurde dreimal vermessen. Für die Angabe des Feinanteils (in %) und weiterer Kenngrößen zur Charakterisierung einer Partikelgrößenverteilung wurden der Mittelwert und die Standardabweichung aus drei Messungen berechnet.

6.2.2.3 Fließverhalten (ff_c-Wert)

Das Fließverhalten der Pulver und Granulate wurde mit einer Ringscherzelle (RST-01.pc) und der dazugehörigen Software RST Control 97 (Dr. Schulze Schüttguttechnik, Wolfenbüttel, Deutschland) bestimmt. Dazu wurde die Scherzelle mit Material gefüllt und der Überstand mit einem Kartenblatt entfernt, so dass eine glatte Oberfläche entstand, gleichzeitig aber keine Vorverdichtung der Probe stattfand. Der Scherzelldeckel wurde aufgesetzt und ein Gegengewicht eingehängt. Die Normalspannung zum Anscheren betrug 5000 Pa, als Abscherspannung wurde in aufsteigender Reihenfolge 1000, 2000, 3000 und 4000 Pa ausgewählt. Um herauszufinden, ob sich die Eigenschaften der Probe während der Messung verändert haben, wurde die erste Messung (1000 Pa) nach den vier Abscherpunkten wiederholt. Aus den Abscherpunkten wurde die Fließgrenze der Probe ermittelt und

die Verfestigungsspannung und Schüttgutfestigkeit ermittelt. Der Quotient aus beiden genannten Größen ist der flow function coefficient (ff_c). Je höher der ff_c-Wert ist, desto besser fließt das Probenmaterial (Tabelle 6.8).

Tabelle 6.8: Einteilung des Fließverhaltens (Jenike, 1964).

ff_c-Wert	Fließverhalten
$ff_c < 1$	nicht fließend
$1 < ff_c < 2$	sehr kohäsiv
$2 < ff_c < 4$	kohäsiv
$4 < ff_c < 10$	leicht fließend
$10 < ff_c$	frei fließend

6.2.2.4 Schütt- und Stampfdichte

Zur Bestimmung der Schüttdichte der Pulver und Granulate wurden ca. 100 g Probe lose in einen trockenen 250 ml-Messzylinder mit 2 ml Einteilung eingebracht, ohne dass die Probe dabei vorverdichtet wurde. Falls erforderlich wurde die Oberfläche der Pulverprobe mit einem Pinsel geebnet, um das Volumen exakt ablesen zu können. Aus dem Quotienten von m und V_0 ergab sich die Schüttdichte. Die Stampfdichte der Proben wurde mit einem Stampfvolumeter (J. Engelsmann A.-G. Apparatebau, Ludwigshafen, Deutschland) bestimmt. Dafür wurde das Volumen nach 1250 bzw. 2500 Stampfbewegungen abgelesen und über die zu Beginn bestimmte Masse die Stampfdichte berechnet. Der Hausner-Faktor wurde durch Division von Stampf- durch Schüttdichte bestimmt.

6.2.2.5 Böschungswinkel

Zur Bestimmung des Böschungswinkels wurden 50,0 g Granulat in einen Trichter überführt und die Trichterspitze mit einem Kartenblatt verschlossen. Anschließend wurde das Kartenblatt entfernt, so dass das Granulat auf eine Grundfläche mit festgelegtem Durchmesser fließen konnte. Die Höhe des entstandenen, symmetrischen Pulverkegels wurde mit Hilfe eines Lineals bestimmt und der Böschungswinkel nach folgender Gleichung berechnet:

$$\tan(\alpha) = \frac{Höhe\ des\ Pulverkegels}{0{,}5 \cdot Durchmesser\ der\ Grundfläche} \qquad 6.4$$

6.2.2.6 Bestimmung der spezifischen Oberfläche

Die spezifische Oberfläche der Pulver und Granulate wurde mittels Gasadsorption bestimmt. Hierfür wurde das PC-gesteuerte Adsorptionsgerät Tristar 3000 (Micromeritics, Norcross, USA) verwendet. Vor der eigentlichen Analyse der Proben

erfolgte die Probenvorbereitung (Vac Prep 061, Micromeritics), um mögliche Verunreinigungen auf der Oberfläche der Materialien zu entfernen. Dafür wurden ca. 2,0 g Probe in ein Probengefäß eingewogen (FA-210-4i, Faust Lab Science, Klettgau, Deutschland) und zunächst bei Raumtemperatur ein Vakuum für 15 Minuten angelegt. Im Anschluss wurden die Proben für 30 Minuten mit Stickstoff begast, bevor für weitere 24 Stunden bei 40 °C ein Vakuum angelegt wurde. Um zu verhindern, dass eine zu geringe Gasmenge adsorbiert wird, wurden alle Messungen mit Hilfe von flüssigem Stickstoff bei einer Temperatur von 77 K durchgeführt. Zur Messung der spezifischen Oberfläche wurde die Mehrpunktmethode angewandt. Bei elf verschiedenen Drücken wurde das Volumen des adsorbierten Gases bestimmt und mit der Software Win3000 (Micromeritics) die spezifische Oberfläche berechnet (Brunauer et al., 1938). Jede Pulver- oder Granulatcharge wurde dreimal vermessen und der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

6.2.2.7 Bestimmung der äußeren Oberfläche

Die äußere Oberfläche der Granulate wurde mit einer dem Friedrich-Manometer ähnlichen Eigenkonstruktion der Firma Evonik Industries (Darmstadt, Deutschland) bestimmt (Friedrich, 1957). Dafür wurde die Zeit gemessen, die ein definiertes Volumen Luft benötigte, um das vorbereitete Pulverbett zu durchströmen (Abbildung 6.1). Dafür wurden ca. 100 g Granulat in einen Messzylinder mit 2 ml Einteilung eingebracht, was einer Pulverbettlänge von ca. 30 cm entsprach. Um möglichst einheitliche Pulverbettporositäten der verschiedenen Granulate zu erzielen, wurde in einem Stampfvolumeter die Probe 1250mal gestampft. Vor Beginn jeder Messung wurde mittels einer Vakuumpumpe der Wasserspiegel bis zur Markierung A angehoben. Die Messung wurde gestartet und die Zeit mit einem Lichtschrankensystem erfasst, die der Wasserspiegel benötigte, um von Marke B zu C zu sinken. Aus der benötigten Zeit (t), der Dichte des Wassers (ρ_w), der Viskosität der Luft (η), dem Partikelformfaktor (k), der Gerätekonstanten ($\int -\frac{dV}{h}$) nach Mosig und Kleinebudde (2013), der Materialdichte (ε, berechnet aus der Masse des Materials und dem Pulverbettvolumen (L)) und der Querschnittsfläche des Probenhalters (A) konnte die volumenbezogene Oberfläche berechnet werden (Gleichung 6.5.) Die Werte für die Dichte des Wassers sowie der Viskosität der Luft wurden der Raumtemperatur angepasst. Für den Partikelformfaktor wurde der in der Literatur vorgeschlagene Wert von fünf verwendet (Koglin et al., 1974). Von der gemessenen Zeit wurde außerdem die Zeit abgezogen, die die Luft benötigte, um die leere Apparatur zu passieren (Mosig und Kleinebudde, 2013).

$$s_{V^2} = \frac{1}{k} \cdot \frac{\rho_m \cdot g \cdot A}{L \cdot \int -\frac{dV}{h}} \cdot \frac{\varepsilon^3}{(1-\varepsilon)^2} \cdot \frac{t}{\eta} \qquad 6.5$$

Aus der volumenbezogenen spezifischen Oberfläche konnte nach Gleichung 6.6 die massenbezogene spezifische Oberfläche berechnet werden.

$$s_m = \frac{s_V}{\rho} \qquad 6.6$$

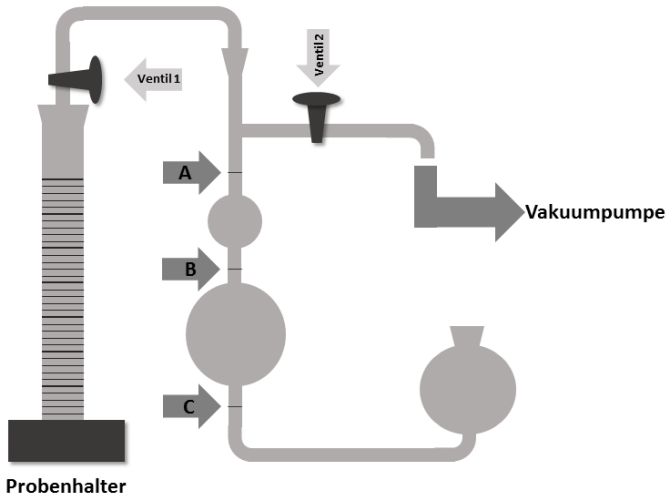


Abbildung 6.1: Versuchsaufbau zur Bestimmung der äußeren Oberfläche (nach Mosig und Kleinebudde, 2013).

6.2.2.8 Bruchkraft der Tabletten

Die Bestimmung der Tablettenbruchkraft erfolgte mit dem Bruchkrafttester TBH 210 (Erweka, Heusenstamm, Deutschland). Es wurden jeweils 10 Tabletten pro Presskraft untersucht und Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

6.2.2.9 Tablettengeometrie

Der Durchmesser und die Höhe der Tabletten wurden mit Hilfe einer Schieblehre (Digimatic Caliper, CD-15CPXR, Mitutuyo, Hoshima, Japan) bestimmt.

6.2.2.10 Druckfestigkeit (tensile strength)

Die Druckfestigkeit (σ) biplaner Tabletten wurde entsprechend Gleichung 6.7 aus der Bruchkraft (BK in N), der Tablettensteghöhe (h in mm) und dem Tablettendurchmesser (D in mm) berechnet (Fell und Newton, 1970).

$$\sigma = \frac{2 \cdot BK}{h \cdot D \cdot \pi} \qquad 6.7$$

Für gewölbte Tabletten wurde eine empirisch gefundene Gleichung 6.8 verwendet (Pitt et al., 1988).

$$\sigma = \frac{10 \cdot BK}{\pi \cdot D^2} \cdot \left(2{,}84 \cdot \frac{h}{D} - 0{,}126 \cdot \frac{h}{W} + 3{,}15 \cdot \frac{W}{D} + 0{,}01\right) \qquad 6.8$$

Dabei stellt W (in mm) die Dicke des zentralen Zylinders der Tablette dar.

Die Kompaktibilität, die Fähigkeit von Pulvern und Granulaten Komprimate bestimmter Festigkeit zu bilden, wurde in Presskraft-Härte-Profilen dargestellt.

6.2.2.11 Abrieb der Tabletten

Der Abrieb der Tabletten wurde in Anlehnung an die Monographie „Friabilität von nicht überzogenen Tabletten“ bestimmt. Dazu wurde eine Probe ganzer Tabletten verwendet, die so nahe wie möglich an 6,5 g lag. Bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 25 U/min wurden die Tabletten für vier Minuten in einem Friabilitätstester (Erweka, Heusenstamm, Deutschland) bewegt. Vor und nach der Prüfung wurden die Tabletten mittels Druckluft entstaubt und anschließend gewogen (MC 210P, Sartorius, Göttingen, Deutschland), um den Tablettenabrieb zu berechnen. Alle Messungen wurden zweimal wiederholt.

6.2.2.12 Zerfallszeit der Tabletten

Die Zerfallszeit der Tabletten wurde mit dem Zerfallstester DT2 (Sotax, Basel, Schweiz) bestimmt. Dazu wurden je sechs Tabletten in die Röhren der Prüfapparatur platziert und diese mit einer Frequenz von 30 Hüben pro Minute auf und ab bewegt. Als Zerfallsmedium diente demineralisiertes Wasser mit einer Temperatur von 37 °C ± 1 °C. Die Zeit, die benötigt wurde, bis der letzte Teil der Tablette das am Ende der Röhre befindliche Sieb passiert hat, wurde als Endpunkt verwendet.

6.2.2.13 Porosität der Tabletten

Die Porosität der hergestellten Tabletten wurde aus der Partikeldichte der Pulvermischung (vgl. 6.2.2.17) und der scheinbaren Dichte der jeweiligen Tablette berechnet.

$$Porosität\ [\%] = \left(1 - \frac{Dichte\ der\ Tablette}{Pulverdichte}\right) \times 100 \qquad 6.9$$

Die Dichte der Tablette wurde aus der Tablettenmasse (MC 210P, Sartorius, Göttingen, Deutschland) und dem Tablettenvolumen (vgl. 6.2.2.9) bestimmt.

6.2.2.14 Wirkstofffreisetzung

Die Wirkstofffreisetzung der Ibuprofentabletten wurde gemäß der USP Monographie <711> untersucht. Dazu wurde die Blattrührerapparatur (DT 6, Erweka, Heusenstamm, Deutschland) mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 50 U/min verwendet. Als Freisetzungsmedium diente 900 ml-Phosphatpuffer (37 ± 0,5 °C), pH-Wert 7,2, der vor jeder Messung in einem Ultraschallbad entgast wurde. Die Detektion der freigesetzten Arzneistoffmenge erfolgte mittels UV-Spektroskopie (Lambda 2, Perkin-Elmer, Überlingen, Deutschland) unter Verwendung von 1 cm-Küvetten. Bei einer Wellenlänge von 264 nm wurde die Absorption in einem Zeitraum von einer Stunde in einem Zeitabstand von 20 Sekunden gemessen. Die Sättigungskonzentration von Ibuprofen im Phosphatpuffer wurde zuvor bestimmt und beträgt 5,41 ± 0,12 mg/ml. Demnach wurde unter sink-Bedingungen gearbeitet. Mit Hilfe der Kalibrierfunktion in Abbildung 6.2 wurde die Menge an freigesetztem Arzneistoff berechnet.

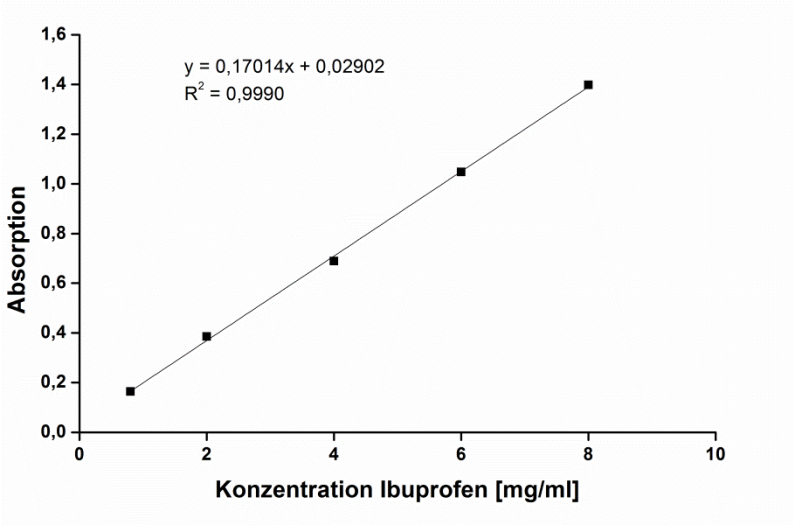


Abbildung 6.2: UV-Absorption von Ibuprofen-Lösungen in Phosphatpuffer (pH 7,2) bei 264 nm.

Die Wirkstofffreisetzung der Enalaprilmaleattabletten wurde ebenfalls mit Hilfe der Blattrührerapparatur bestimmt (DT 6, Erweka, Heusenstamm, Deutschland). Die Umdrehungsgeschwindigkeit betrug 50 U/min. Als Freisetzungsmedium wurde 900 ml entgastes, demineralisiertes Wasser (37 ± 0,5 °C) verwendet. Die Detektion der freigesetzten Arzneistoffmenge erfolgte mittels UV-Spektroskopie (Lambda 2, Perkin-Elmer, Überlingen, Deutschland) unter Verwendung von 5 cm-Küvetten. Bei einer Wellenlänge von 215 nm wurde die Absorption in einem Zeitraum von einer halben Stunde in einem Zeitabstand von 20 Sekunden gemessen. Mit Hilfe der Kalibrierfunktion in Abbildung 6.3 wurde die Menge an freigesetztem Arzneistoff berechnet.

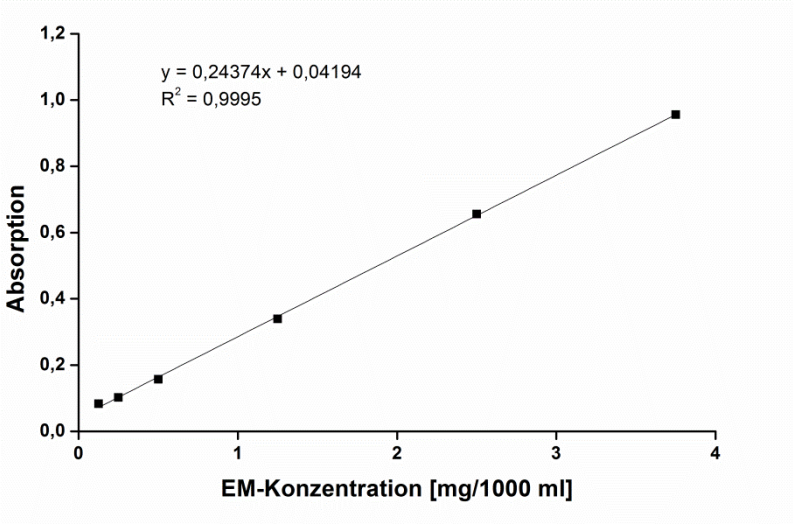


Abbildung 6.3: UV-Absorption von EM-Lösungen in demineralisiertem Wasser bei 215 nm.

Die Wirkstofffreisetzungen entsprechen der Spezifikation der USP, wenn nach einer Stunde nicht weniger als 80 % des Zielgehaltes freigesetzt worden sind.

6.2.2.15 Gehaltsbestimmung von Ibuprofentabletten

Zur Bestimmung des Wirkstoffgehaltes der Ibuprofentabletten wurde in Anlehnung an die Monographie des europäischen Arzneibuches zur Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen vorgegangen. Da es sich um nicht-überzogene Tabletten mit mindestens 25 mg Wirkstoff handelte, bzw. der Wirkstoffanteil nicht weniger als 25 % der Tablettenmasse betrug, wurde der Wirkstoffgehalt der Tabletten über die Gleichförmigkeit der Masse bestimmt. Dazu wurde zunächst der Wirkstoffgehalt von sechs Tabletten mittels UV-Spektroskopie ($\lambda = 264$ nm) bestimmt (Lambda 2, Perkin-Elmer, Überlingen, Deutschland). Im Folgenden wurden zehn Tabletten einzeln genau gewogen (MC 210P, Sartorius, Göttingen, Deutschland). Der Wirkstoffgehalt jeder Tablette, ausgedrückt als Prozentsatz des Zielgehaltes (400 mg), wurde aus der Masse der einzelnen Tablette und dem Ergebnis der beschriebenen Gehaltsbestimmung berechnet.

Die Berechnung des Akzeptanzwertes (AV) erfolgte entsprechend der Arzneibuchmonographie (Ph. Eur. 2.9.40) mit folgender Gleichung:

$$AV = |M - \bar{X}| + k \cdot s \qquad 6.10$$

Dabei ist M der Referenzwert, $\bar{X}$ der Mittelwert der Einzelgehalte in Prozent des deklarierten Gehaltes, k die Akzeptanzkonstante (für n = 10, k = 2,4; für n = 30, k = 2,0) und s die Standardabweichung der prozentualen Einzelgehalte. Der Term $|M - \bar{X}|$ gibt die Abweichung vom mittleren Wirkstoffgehalt an. Für 98,5 % ≤ $\bar{X}$ 101,5 % gilt M = $\bar{X}$, wodurch sich die Berechnung des AV vereinfacht zu:

$$AV = k \cdot s \qquad 6.11$$

Akzeptanzwerte ≤ 15 entsprechen der Monographie Gleichförmigkeit des Gehaltes einzeldosierter Arzneiformen.

6.2.2.16 Gehaltsbestimmung von Enalaprilmaleattabletten

Der Arzneistoffgehalt der hergestellten Enalaprilmaleattabletten wurde mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) bestimmt. Dafür wurde ein Hitachi-VWR Elite LaChrom System (VWR, Darmstadt, Deutschland) bestehend aus einem automatischen Probengeber (L-2200), einer Hochdruckpumpe (L-2130), einem Säulenofen (L-2300) und einem UV-Detektor (L-2400) eingesetzt. Als stationäre Phase wurde eine CC 250/4 Nucleosil 100-5 C18 HD Säule (Machery-Nagel, Düren, Deutschland) verwendet. Das Fließmittel bestand aus einer Mischung von Acetonitril und 1 mM Kaliumdihydrogenphosphatpuffer im Verhältnis 25:75 (V/V). Der pH-Wert des Phosphatpuffers wurde mit Phosphorsäure (85 %) auf pH 2,00 eingestellt. Die Säulentemperatur betrug 65 °C. Bei einer Flussrate von 1,2 ml/min wurden 30 µl injiziert. Die Absorption wurde bei einer Wellenlänge von 215 nm detektiert.

Die Tabletten wurden einzeln gewogen (MC 210 P, Sartorius, Göttingen, Deutschland) und in je 10,0 ml Wasser gelöst. 2 ml der Lösung wurden in eine Spritze aufgezogen und durch einen Polypropylenfilter mit einem Porendurchmesser von 0,45 µm filtriert. Der erste Hälfte des Filtrats wurde verworfen, die zweite Hälfte für die Gehaltsbestimmung verwendet. Jedes Vial wurde zweimal vermessen und der Mittelwert der Peakflächen berechnet. Die Bestimmung des Arzneistoffgehaltes erfolgte über eine Kalibriergerade, die für jeden Messtag neu erstellt wurde. Exemplarisch ist eine der Kalibriergeraden in Abbildung 6.4 dargestellt.

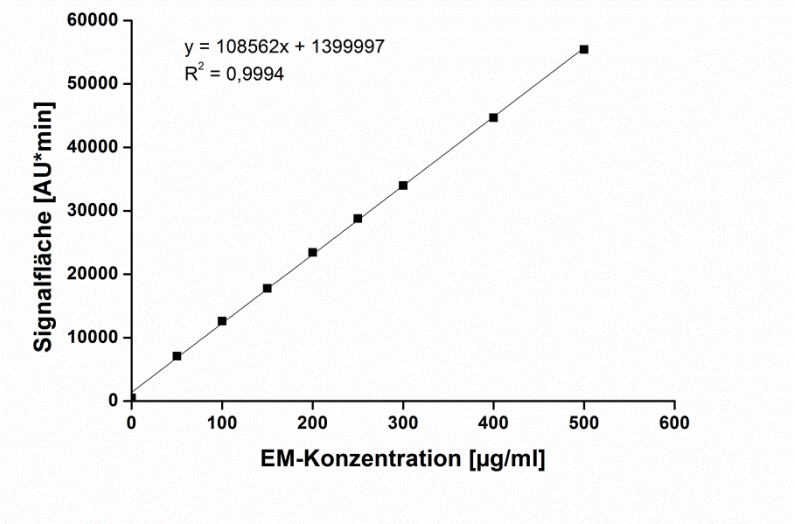


Abbildung 6.4: Kalibriergerade zur Quantifizierung von Enalapril mittels HPLC. Die Messpunkte entsprechen den Mittelwerten nach Zweifachinjektion.

Die Berechnung des Akzeptanzwertes (AV) erfolgte entsprechend der Arzneibuchmonographie (Ph. Eur. 2.9.40).

6.2.2.17 Heliumpyknometrie

Die Partikeldichte von Pulvern (nach Ph. Eur.) wurde mit Hilfe der Heliumpyknometrie (Accupyc 1330, Micrometrics, Aachen, Deutschland) bestimmt. Dabei wurde eine Messkammer mit 3,5 cm^3 Volumen und die Standardmessprozedur bei 25 ± 0,1 °C verwendet. Jedes Material wurde dreimal vermessen und Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Vor dem Start einer Messreihe wurde die Funktion des Gerätes mit Hilfe einer Metallkugel definierten Volumens überprüft.

6.2.2.18 Raman Spektroskopie

Die Raman Spektren wurden *oft-line* mit einem RXN2 Hybrid Spektrometer (Kaiser Optical Systems, Ann Arbor, USA) über ein faseroptisches System (PhAT Sonde, Kaiser Optical Systems, Ann Arbot, USA) aufgenommen. Der Durchmesser des Laserspots betrug 6 mm bei einer Messzeit von 22 Sekunden. Jede Probe wurde dreimal vermessen und der Mittelwert der erhaltenen Bandenintensitäten berechnet.

6.2.2.19 Röntgendiffraktometrie

Die Kristallinität der Pulver und Granulate wurde mittels Röntgendiffraktometrie bestimmt (X`Pert Pro MPD Diffraktometer, PANalytical, Almelo, Niederlande). Dafür wurden ca. 200 mg Material eingewogen (MC 210P, Sartorius, Göttingen, Deutschland) und mit Hilfe einer hydraulischen Handpresse (Perkin Elmer, Überlingen, Deutschland) ein Probenpressling hergestellt. Die Pressdauer betrug, bei einem Druck von 148 MPa, ca. zehn Sekunden. Die Probe wurde horizontal in den 16 mm großen Probenhalter eingesetzt und während der Messung mit einer Umdrehung pro Sekunde gedreht. Die Messanordnung im Röntgendiffraktometer

folgte dem Prinzip der Bragg-Brentano Geometrie. Röntgenröhre und Detektor waren dabei beweglich. Die Messung erfolgte im Transmissionsmodus. Dabei wurde eine Kupferanode (40 kV/40 mA) über kα–Strahlung (λ = 1,5406 Å) verwendet. Die Messdauer betrug 16:38 Minuten. Beugungsmuster wurden im Bereich von 5°- 50° 2theta aufgenommen. Dies entspricht einer Scangeschwindigkeit von 0,04008° pro Sekunde. Um eine möglichst große Probenfläche zu bestrahlen, wurde die Divergenzblende auf 1° und die Anti-Streulichtblende auf 2° eingestellt.

Zur Bestimmung der Kristallinität einer Tablette wurde diese zunächst im Mörser zerkleinert und zermahlen und anschließend wie oben beschrieben verfahren.

Mannitol in der α-Modifikation wurde selbst hergestellt. Dafür wurde β-Mannitol (D(-)-Mannit) in einem Reagenzglas über dem Bunsenbrenner vollständig geschmolzen und die Schmelze anschließend auf Aluminiumfolie ausgegossen. Nach vollständiger Kristallisation wurde das Mannitol im Mörser gemahlen und anschließend wie oben beschrieben verfahren.

6.2.2.20 Röntgendiffraktometrie zur Quantifizierung der Modifikationen

Die Messungen zur Quantifizierung Modifikationen der jeweiligen Mannitolqualität wurde von der Firma Merck Millipore durchgeführt. Den Mustern wurde etwa 25 % Aluminiumoxid zugesetzt und das homogenisierte Gemisch gemessen. Dieses wurde zwischen röntgenamorphen Folien präpariert und im Transmissionsmodus mit einer Kupferanode über kα-Strahlung auf einem Stoe StadiP 611 KL Diffraktometer mit 1K-Mythen Detektor (STOE & Cie, Darmstadt, Deutschland) gemessen. Beugungsmuster wurden im Bereich von 1°- 90° 2theta aufgenommen. Die Schrittweite des Detektors betrug 0,5° 2theta bei einer Messzeit von 20 Sekunden pro Schritt. Die Auswertung der Messungen erfolgte mit der Software WinXPow 3.03 Crystallographica Search/Match Version 3.1.0.0 (STOE & Cie, Darmstadt, Deutschland) und der ICDD Datenbank sowie dem Programm Igor Pro Version 6.21 (Wavemetrics, Tigard, U.S.A.). Die Quantifizierung erfolgte im Rahmen einer Rietveld-Verfeinerung mit dem Programm GSAS (General Structure Analysis System, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, USA). Der amorphe Anteil wurde durch Zumischung einer bekannten Menge eines internen Standards (Aluminiumoxid) und Quantifizierung der kristallinen Phasen im Rahmen einer Rietveld-Verfeinerung bestimmt. Der bei der Verfeinerung nicht bestimmte amorphe Anteil führt zu einer systematischen Abweichung der gefundenen Anteile an Aluminiumoxid aus der sich der prozentuale Anteil amorphen Materials berechnen lässt. Alle Angaben sind in Gewichtsprozent.

6.2.2.21 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Mit einem Phenom G2 pro (Phenom-World, Eindhoven, Niederlande) wurden REM-Aufnahmen aufgenommen. Um Aufladungseffekte der Materialien zu vermeiden wurden die Proben falls notwendig mit einer 20 nm dicken Goldschicht

beschichtet (Automatic Sputter Coater MSC 1T, Ingenieurbüro Peter Liebscher, Wetzlar, Deutschland).

6.2.2.22 statistische Versuchsplanung

Die statistische Versuchsplanung wurde mit Hilfe der Software Modde 9.0 (Umetrics, Umea, Schweden) durchgeführt. Es wurde ein 2^3 – faktorieller Versuchsplan erstellt, bestehend aus 11 Einzelversuchen, die in zufälliger Reihenfolge durchgeführt wurden. Als Faktoren wurden die spezifische Kompaktierkraft, der Spalt zwischen den Walzen und die Walzengeschwindigkeit ausgewählt. Die Faktorstufen sind in Tabelle 6.9 dargestellt. Als Zielgrößen wurden der ff_c-Wert, der Hausner-Faktor und der Böschungswinkel bestimmt. Es wurde eine Rückwärtsregression der nicht-signifikanten Faktoren durchgeführt, bis keine Modellverbesserung mehr eintrat.

Tabelle 6.9: Faktorstufen im Versuchsplan

Faktoren	Faktorenstufen
spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	2, 6, 10
Spaltbreite [mm]	1,5; 2,5; 3,5
Walzengeschindigkeit [U/min]	1, 3, 5

7 Literatur

Acevedo, D., Muliadi, A., Giridhar, A., Litster, J., Romañach, R., 2012. *Evaluation of three approaches for real-time monitoring of roller compaction with near-infrared spectroscopy*. AAPS PharmSciTech 13, 1005-1012.

Al-Khattawi, A., Mohammed, A.R., 2013. *Compressed orally disintegrating tablets: excipients evolution and formulation strategies*. Expert Opinion on Drug Delivery 10, 651-663.

Al-Omari, M.M., Abdelah, M.K., Badwan, A.A., Jaber, A.M.Y., 2001. *Effect of the drug-matrix on the stability of enalapril maleate in tablet formulations*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 25, 893-902.

Aoki, S., Danjo, K., 1998. *Effect of tableting conditions on the sticking of tablet using ibuprofen*. Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan 118, 511-518.

Austin, J., Gupta, A., McDonnell, R., Reklaitis, G.V., Harris, M.T., 2013. *The use of near-infrared and microwave resonance sensing to monitor a continuous roller compaction process*. Journal of Pharmaceutical Sciences 102, 1895-1904.

Bauer-Brandl, A., Ritschel, W.A., 2012. *Die Tablette - Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung*, 3. Auflage. Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Deutschland.

Bauer, H., 2000. *Herstellung und Charakterisierung von Kombinationen aus Mannit und Sorbit durch Sprühtrocknung und Co-Granulation*. Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Bertelsen, P., Olsen, P.M., 2006. *Preparation of stable benzimidazole oral formulation*. Patent, WO 2006105798 A3.

Bindhumadhavan, G., Seville, J.P.K., Adams, M.J., Greenwood, R.W., Fitzpatrick, S., 2005. *Roll compaction of a pharmaceutical excipient: Experimental validation of rolling theory for granular solids*. Chemical Engineering Science 60, 3891-3897.

Bolhuis, G.K., Armstrong, N.A., 2006. *Excipients for direct compaction—an update*. Pharmaceutical Development & Technology 11, 111-124.

Bolhuis, G.K., Rexwinkel, E.G., Zuurman, K., 2009. *Polyols as filler-binders for disintegrating tablets prepared by direct compaction.* Drug Development and Industrial Pharmacy 35, 671-677.

Braun, D.E., Maas, S.G., Zencirci, N., Langes, C., Urbanetz, N.A., Griesser, U.J., 2010. *Simultaneous quantitative analysis of ternary mixtures of d-mannitol polymorphs by FT-Raman spectroscopy and multivariate calibration models.* International Journal of Pharmaceutics 385, 29-36.

Brockedon, W., 1843. *Shaping pills, lozenges and black lead by pressure in dies.* British Patent, Nr. 9977.

Brunauer, S., Emmett, P.H., Teller, E., 1938. *Adsorption of Gases in Multimolecular Layers.* Journal of the American Chemical Society 60, 309-319.

Bruni, G., Berbenni, V., Milanese, C., Girella, A., Cofrancesco, P., Bellazzi, G., Marini, A., 2009. *Physico-chemical characterization of anhydrous d-mannitol.* Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 95, 871-876.

Bultmann, J.M., 2002. *Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54, 59-64.

Burger, A., Henck, J.-O., Hetz, S., Rollinger, J.M., Weissnicht, A.A., Stöttner, H., 2000. *Energy/temperature diagram and compression behavior of the polymorphs of D-mannitol.* Journal of Pharmaceutical Sciences 89, 457-468.

Campbell Roberts, S.N., Williams, A.C., Grimsey, I.M., Booth, S.W., 2002a. *Quantitative analysis of mannitol polymorphs. FT-Raman spectroscopy.* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 28, 1135-1147.

Campbell Roberts, S.N., Williams, A.C., Grimsey, I.M., Booth, S.W., 2002b. *Quantitative analysis of mannitol polymorphs. X-ray powder diffractometry—exploring preferred orientation effects.* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 28, 1149-1159.

Chamarthy, S., Pinal, R., Carvajal, M.T., 2009. *Elucidating raw material variability—importance of surface properties and functionality in pharmaceutical powders.* AAPS PharmSciTech 10, 780-788.

Chang, C.K., Alvarez-Nunez, F.A., Rinella Jr, J.V., Magnusson, L.E., Sueda, K., 2008. *Roller compaction, granulation and capsule product dissolution of drug*

formulations containing a lactose or mannitol filler, starch, and talc. AAPS PharmSciTech 9, 597-604.

Chieng, N., Rades, T., Aaltonen, J., 2011. *An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs.* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 55, 618-644.

Chowhan, Z.T., Amaro, A.A., Ong, J.T.H., 1992. *Punch geometry and formulation considerations in reducing tablet friability and their effect on in vitro dissolution.* Journal of Pharmaceutical Sciences 81, 290-294.

Costantino, H.R., Andya, J.D., Nguyen, P.-A., Dasovich, N., Sweeney, T.D., Shire, S.J., Hsu, C.C., Maa, Y.-F., 1998. *Effect of mannitol crystallization on the stability and aerosol performance of a spray-dried pharmaceutical protein, recombinant humanized anti-IgE monoclonal antibody.* Journal of Pharmaceutical Sciences 87, 1406-1411.

Debord, B., Lefebvre, C., Guyot-Hermann, A.M., Hubert, J., Bouché, R., Cuyot, J.C., 1987. *Study of different crystalline forms of mannitol: comparative behaviour under compression.* Drug Development and Industrial Pharmacy 13, 1533-1546.

Di Martino, P., Beccerica, M., Joiris, E., Palmieri, G.F., Gayot, A., Martelli, S., 2002. *Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen.* Journal of Crystal Growth 243, 345-355.

El Gindy, N.A., Samaha, M.W., 1983. *Tensile strength of some pharmaceutical compacts and their relation to surface free energy.* International Journal of Pharmaceutics 13, 35-46.

Erikson, L., Johanson, E., Kettaneh-Wold, N., Wikström, C., Wold, S., 2008. *Design of experiments - principles and applications.* Umetrics AB, Umea, Schweden.

Falzone, A.M., Peck, G.E., McCabe, G.P., 1992. *Effects of changes in roller compactor parameters on granulations produced by compaction.* Drug Development and Industrial Pharmacy 18, 469-489.

Fell, J.T., Newton, J.M., 1970. *Determination of tablet strength by the diametral-compression test.* Journal of Pharmaceutical Sciences 59, 688-691.

Fichtner, F., Mahlin, D., Welch, K., Gaisford, S., Alderborn, G., 2008. *Effect of surface energy on powder compactibility.* Pharmaceutical Research 25, 2750-2759.

Food and Drug Administration, 2008. *Guidance for industry - orally dinsintegrating tablets.* U.S. Department of Health and Human Services.

Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Förstermann, U., Starke, K., 2001. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München/Jena, Deutschland.

Freitag, F., Kleinebudde, P., 2003. *How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Comparison of four magnesium carbonates.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 19, 281-289.

Freitag, F., Reincke, K., Runge, J., Grellmann, W., Kleinebudde, P., 2004. *How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials?: Microhardness of ribbons and mercury porosimetry measurements of tablets.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 22, 325-333.

Friedrich, W., 1957. *Gerät zur Messung der spezifischen Oberfläche empflindlicher Güter.* Chemie Ingenieur Technik 29, 104-107.

Funakoshi, Y., Asogawa, T., Satake, E., 1977. *The use of a novel roller compactor with a concavo-convex roller pair to obtain uniform compacting pressure.* Drug Development and Industrial Pharmacy 3, 555-573.

Garekani, H.A., Sadeghi, F., Badiee, A., Mostafa, S.A., Rajabi-Siahboomi, A.R., Rajabi-Siahboomi, A.R., 2001. *Crystal Habit Modifications of Ibuprofen and Their Physicomechanical Characteristics.* Drug Development and Industrial Pharmacy 27, 803-809.

Gereg, G.W., Cappola, M.L., 2002. *Roller compaction feasibility for new drug candidates - Laboratory to production scale.* Pharmaceutical Technology 26, 14-23.

Gerteis, 2013. *Produkte - Mini-Pactor.* http://www.gerteis.com/de/products/minipactor, zuletzt aufgerufen am 18.12.2013.

Grohganz, H., Lee, Y.-Y., Rantanen, J., Yang, M., 2013. *The influence of lysozyme on mannitol polymorphism in freeze-dried and spray-dried formulations depends on the selection of the drying process.* International Journal of Pharmaceutics 447, 224-230.

Guigon, P., Simon, O., 2003. *Roll press design—influence of force feed systems on compaction.* Powder Technology 130, 41-48.

Haleblian, J., McCrone, W., 1969. *Pharmaceutical applications of polymorphism.* Journal of Pharmaceutical Sciences 58, 911-929.

Hänsel, R., Sticher, O., 2010. *Pharmakognosie - Phytopharmazie*, 9. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland.

Hermes, M., 2012. *Kindgerechte, niedrigdosierte Zubereitungen mit Enalaprilmaleat.* Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Herting, M.G., 2007. *Einfluss der Partikelgröße auf die Walzenkompaktierung und Tablettierung.* Dissertation, Heinrich-Heine-Univeristät, Düsseldorf.

Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2008a. *Letter to the editor.* International Journal of Pharmaceutics 347, 173-174.

Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2008b. *Studies on the reduction of tensile strength of tablets after roll compaction/dry granulation.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 70, 372-379.

Hess, H., Lang, E., 1963. *Die Herstellung von Granulaten durch Sprüherstarrung.* Pharmaceutica Acta Helvetiae 38, 604-615.

Hulse, W.L., Forbes, R.T., Bonner, M.C., Getrost, M., 2009. *The characterization and comparison of spray-dried mannitol samples.* Drug Development and Industrial Pharmacy 35, 712-718.

Ilić, I., Kasa Jr., P., Dreu, R., Pintye-Hodi, K., Srcic, S., 2009. *The compressibility and compactibility of different types of lactose.* Drug Development and Industrial Pharmacy 35, 1271-1280.

Inghelbrecht, S., Remon, J.-P., Fernandes de Aguiar, P., Walczak, B., Massart, D., Van De Velde, F., De Baets, P., Vermeersch, H., De Backer, P., 1997. *Instrumentation of a roll compactor and the evaluation of the parameter settings by neural networks.* International Journal of Pharmaceutics 148, 103-115.

Inghelbrecht, S., Remon, J.P., 1998a. *Reducing dust and improving granule and tablet quality in the roller compaction process.* International Journal of Pharmaceutics 171, 195-206.

Inghelbrecht, S., Remon, J.P., 1998b. *Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures.* International Journal of Pharmaceutics 161, 215-224.

Inghelbrecht, S., Remon, J.P., 1998c. *The roller compaction of different types of lactose.* International Journal of Pharmaceutics 166, 135-144.

Jarosz, P.J., Parrott, E.L., 1984. *Effect of lubricants on tensile strengths of tablets.* Drug Development and Industrial Pharmacy 10, 259-273.

Jenike, A.W., 1964. *Storage and flow of solids*, Bulletin No. 123 Engineering Experiment Station University of Utah.

Jivraj, M., Martini, L.G., Thomson, C.M., 2000. *An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets.* Pharmaceutical Science and Technology Today 3, 58-63.

Johanson, J.R., 1965. *A rolling theory for granular solids.* Transactions of the American Society of Mechanical Engineers 12, 842-848.

Joiris, E., Martino, P., Berneron, C., Guyot-Hermann, A.-M., Guyot, J.-C., 1998. *Compression behavior of orthorhombic paracetamol.* Pharmaceutical Research 15, 1122-1130.

Juppo, A.M., Kervinen, L., Yliruusi, J., Kristoffersson, E., 1995. *Compression of lactose, glucose and mannitol granules.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 47, 543-549.

Kaur, G., Gera, M., Bassi, P., Tiwary, A.K., 2011. *Roll compaction/dry granulation (RCDG): Technologies and their applications in drug delivery and development.* International Journal of Drug Delivery Technology 3, 397-414.

Kawashima, Y., Serigano, T., Hino, T., Yamamoto, H., Takeuchi, H., 1998. *Effect of surface morphology of carrier lactose on dry powder inhalation property of pranlukast hydrate.* International Journal of Pharmaceutics 172, 179-188.

Khan, M.A., Bolton, S., Kislalioglu, M.S., 1994. *Optimization of process variables for the preparation of ibuprofen coprecipitates with eudragit S100.* International Journal of Pharmaceutics 102, 185-192.

Kleinebudde, P., 2004. *Roll compaction/dry granulation: Pharmaceutical applications.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 58, 317-326.

Klevan, I., Nordström, J., Tho, I., Alderborn, G., 2010. *A statistical approach to evaluate the potential use of compression parameters for classification of pharmaceutical powder materials.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 75, 425-435.

Koglin, B., Leschonski, K., Alex, W., 1974. *Teilchengrößenanalyse, 7. Oberflächenmessung.* Chemie Ingenieur Technik 46, 984-987.

Kolter, K., Schönherr, M., Gebert, S., Meyer-Böhm, K., Maschke, A., 2008. *Pharmazeutische Formulierung für die Herstellung von schnell zerfallenden Tabletten.* Patent, WO 2008148733 A3.

Kuntz, T., Schubert, M.A., Kleinebudde, P., 2011. *Increased compactibility of acetames after roll compaction.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 77, 164-169.

Lee, Y.Y., Wu, J.X., Yang, M., Young, P.M., Van Den Berg, F., Rantanen, J., 2011. *Particle size dependence of polymorphism in spray-dried mannitol.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 44, 41-48.

Littringer, E.M., Noisternig, M.F., Mescher, A., Schroettner, H., Walzel, P., Griesser, U.J., Urbanetz, N.A., 2013. *The morphology and various densities of spray dried mannitol.* Powder Technology 246, 193-200.

Maas, S.G., Schaldach, G., Littringer, E.M., Mescher, A., Griesser, U.J., Braun, D.E., Walzel, P.E., Urbanetz, N.A., 2011. *The impact of spray drying outlet temperature on the particle morphology of mannitol.* Powder Technology 213, 27-35.

Malkowska, S., Khan, K.A., 1983. *Effect of re-compression on the properties of tablets prepared by dry granulation.* Drug Development and Industrial Pharmacy 9, 331-347.

McFerran, J.A., 1874. *Improvement in pill-machines.* U.S. Patent, Nr. 152666.

McKenna, A., McCafferty, D.F., 1982. *Effect of particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 34, 347-351.

Meyers, R.S., Siu, A., 2011. *Pharmacotherapy Review of Chronic Pediatric Hypertension.* Clinical Therapeutics 33, 1331-1356.

Miller, R.W., 1997. *Roller compaction technology*, in: Handbook of pharmaceutical granulation technology. Marcel Dekker, New York, USA.

Miller, R.W., Gupta, A., 2004. *Roller compaction: A PAT application using near-infrared in-process mapping, monitoring and characterization.* American Pharmaceutical Review 7, 69-76+103.

Mishra, D.N., Bindal, M., Singh, S.K., Vijaya Kumar, S.G., 2006. *Spray dried excipient base: A novel technique for the formulation of orally disintegrating tablets.* Chemical and Pharmaceutical Bulletin 54, 99-102.

Mosig, J., Kleinebudde, P., 2013. *Is surface area a useful tool to determine quantity of lubricant for tableting?*, 7th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Danzig, Polen.

Murray, M., Laohavichien, A., Habib, W., Sakr, A., 1998. *Effect of process variables on roller-compacted ibuprofen tablets.* Pharmazeutische Industrie 60, 257-262.

Naini, V., Byron, P.R., Phillips, M.P., 1998. *Physicochemical stability of crystalline sugars and their spray-dried forms: dependence upon relative humidity and suitability for use in powder inhalers.* Drug Development and Industrial Pharmacy 24, 895-909.

Nogami, H., Hasegawa, J., Miyamoto, M., 1967. *Studies on powdered preparations. XX. Disintegration of the aspirin tablets containing starches as disintegrant agent.* Chemical & Pharmaceutical Bulletin 15, 279-289.

Nordström, J., Klevan, I., Alderborn, G., 2012. *A protocol for the classification of powder compression characteristics.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 80, 209-216.

Noyes, P.J., 1896. *Apparatus for sugar-coating pills.* U.S. Patent, Nr. 568488.

Ohrem, H.L., Ognibene, R., 2009. *Is another ODT excipient necessary?* Pharmaceutical Technology Europe 21.

Parrott, E.L., 1981. *Densification of powders by concavo-convex roller compactor.* Journal of Pharmaceutical Sciences 70, 288-291.

Patel, S., Kaushal, A.M., Bansal, A.K., 2008. *Compaction behavior of roller compacted ibuprofen*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 69, 743-749.

Pitt, K.G., Newton, J.M., Stanley, P., 1988. *Tensile fracture of doubly-convex cylindrical discs under diametral loading*. Journal of Materials Science 23, 2723-2728.

Quodbach, J., Mosig, J., Kleinebudde, P., 2012. *Compaction behavior of isomalt after roll compaction*. Pharmaceutics 4, 494-500.

Rambali, B., Baert, L., Jans, E., Massart, D.L., 2001. *Influence of the roll compactor parameter settings and the compression pressure on the buccal bioadhesive tablet properties*. International Journal of Pharmaceutics 220, 129-140.

Rancé, F., Deslandes, B., Decosta, P., 2004. *Acceptabilité et tolérance des comprimés orodispersibles de métasulfobenzoate sodique de prednisolone chez les enfants âgés de 2 à 12 ans*. Archives de Pédiatrie 11, 1127-1130.

Rasenack, N., Müller, B.W., 2002. *Ibuprofen crystals with optimized properties*. International Journal of Pharmaceutics 245, 9-24.

Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A., 2002. *Die Tablette - Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung*, 2. Auflage. Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Deutschland.

Roquette Freres, 2013. *Products and Application - Pearlitol mannitol SD - Monograph*. http://www.roquette-pharma.com/pearlitol-mannitol-direct-compression-effervescent-tablets-diluent/, zuletzt aufgerufen am: 22.10.2013.

Rote Liste, 2013. *Rote Liste - FachInfo - Service* http://www.rote-liste.de/Online/jumpsearch, zuletzt aufgerufen am 19.11.2013.

Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E., Association, A.P., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6. Auflage. Pharmaceutical Press, London, Großbritannien

Rumpf, H., 1958. *Grundlagen und Methoden des Granulierens*. Chemie Ingenieur Technik 30, 144-158.

Saint-Lorant, G., Leterme, P., Gayot, A., Flament, M.P., 2007. *Influence of carrier on the performance of dry powder inhalers.* International Journal of Pharmaceutics 334, 85-91.

Saniocki, I., Sakmann, A., Leopold, C.S., 2012. *Direct compression of ibuprofen containing powder blends: Influence of the ibuprofen grade on the flow and compaction properties of an ibuprofen tablet formulation.* Pharmazeutische Industrie 74, 1842-1852.

Schaefer, T., 1996. *Melt agglomeration with polyethylene glycols in high shear mixers.* Dissertation, Royal Danish School of Pharmacy, Kopenhagen, Dänemark.

Schmidt, P.C., Lang, S., 2013. *Pharmazeutische Hilfsstoffe - Eigenschaften, Anwendung und Handelsprodukte*, 1. Auflage. Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, Eschborn, Deutschland.

Schulze, D., 2007. *Pulver und Schüttgüter - Fließeigenschaften und Handhabung*, 2. Auflage. Springer-Verlag, Heidelberg, Deutschland.

Serno, P., Kleinebudde, P., Knop, K., 2007. *Granulieren - Grundlagen, Verfahren, Formulierungen*, 1. Auflage. Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Deutschland.

Shangraw, R.F., 1989. *Compressed tablets by direct compression*, in: Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Marcel Dekker, New York, USA.

Shlieout, G., Lammens, R.F., Kleinebudde, P., 2000. *Dry granulation with a roller compactor Part I: The functional units and operation modes.* Pharmaceutical Technology Europe 12, 24-35.

Shlieout, G., Lammens, R.F., Kleinebudde, P., Bultmann, M., 2002. *Dry granulation with a roller compactor part II: Evaluating the operation modes.* Pharmaceutical Technology Europe 14, 32-39.

Souihi, N., Dumarey, M., Wikström, H., Tajarobi, P., Fransson, M., Svensson, O., Josefson, M., Trygg, J., 2013. *A quality by design approach to investigate the effect of mannitol and dicalcium phosphate qualities on roll compaction.* International Journal of Pharmaceutics 447, 47-61.

Stoltenberg, I., 2012. *Orodispersible Minitabletten - Entwicklung und Charakterisierung einer neuen festen Darreichungsform für die Pädiatrie.* Dissertation, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf.

Strickland, W.A., Nelson, E., Busse, L.W., Higuchi, T., 1956. *The physics of tablet compression IX. Fundamental aspects of tablet lubrication.* Journal of the American Pharmaceutical Association 45, 51-55.

Sun, C., Himmelspach, M.W., 2006. *Reduced tabletability of roller compacted granules as a result of granule size enlargement.* Journal of Pharmaceutical Sciences 95, 200-206.

Technology Catalyst, 2013. *Orally disintegrating tablet and film technologies - technologies, products & market analysis.* http://www.technology-catalysts.com/pdf/ODT7_brochure.pdf, zuletzt aufgerufen am 19.12.2013.

Teng, Y., Qiu, Z., Wen, H., 2009. *Systematical approach of formulation and process development using roller compaction.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 73, 219-229.

Thommes, M., Ely, D.R., Carvajal, M.T., 2008. *Determination of the intrinsic dissolution rate of α- and β-mannitol*, AAPS Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA.

Tissen, C., Woertz, K., Breitkreutz, J., Kleinebudde, P., 2011. *Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter.* International Journal of Pharmaceutics 416, 164-170.

Van Kamp, H.V., Bolhuis, G.K., Kussendrager, K.D., Lerk, C.F., 1986. *Studies on tableting properties of lactose. IV. Dissolution and disintegration properties of different types of crystalline lactose.* International Journal of Pharmaceutics 28, 229-238.

Vehring, R., 2008. *Pharmaceutical particle engineering via spray drying.* Pharmaceutical Research 25, 999-1022.

Venables, H.J., Wells, J.I., 2001. *Powder mixing.* Drug Development and Industrial Pharmacy 27, 599-612.

Vervaet, C., Remon, J.P., 2005. *Continuous granulation in the pharmaceutical industry.* Chemical Engineering Science 60, 3949-3957.

Voigt, R., 2010. *Pharmazeutische Technologie - Für Studium und Beruf*, 11. Auflage. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Deutschland.

Vromans, H., De Boer, A., Bolhuis, G., Lerk, C., Kussendrager, K., Bosch, H., 1985. *Studies on tableting properties of lactose.* Pharmacy World & Science 7, 186-193.

Walter-Levy, L., 1968. *Cristallochimie - Sur les varietes cristallines du D-mannitol.* Comptes Rendus de l´Academie des Sciences 267, 1779-1782.

Wells, T., Rippley, R., Hogg, R., Sakarcan, A., Blowey, D., Walson, P., Vogt, B., Delucchi, A., Lo, M.W., Hand, E., Panebianco, D., Shaw, W., Shahinfar, S., 2001. *The pharmacokinetics of enalapril in children and infants with hypertension.* Journal of Clinical Pharmacology 41, 1064-1074.

Westermarck, S., Juppo, A.M., Kervinen, L., Yliruusi, J., 1998. *Pore structure and surface area of mannitol powder, granules and tablets determined with mercury porosimetry and nitrogen adsorption.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 46, 61-68.

Wöll, F., 2003. *Entwicklung von Methoden zur Charakterisierung von Schülpen.* Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Xie, Y., Cao, W., Krishnan, S., Lin, H., Cauchon, N., 2008. *Characterization of mannitol polymorphic forms in lyophilized protein formulations using a multivariate curve resolution (MCR)-based Raman spectroscopic method.* Pharmaceutical Research 25, 2292-2301.

Yoshinari, T., Forbes, R.T., York, P., Kawashima, Y., 2002. *Moisture induced polymorphic transition of mannitol and its morphological transformation.* International Journal of Pharmaceutics 247, 69-77.

Zhang, Y., Johnson, K.C., 1997. *Effect of drug particle size on content uniformity of low-dose solid dosage forms.* International Journal of Pharmaceutics 154, 179-183.

8 Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Jörg Breitkreutz für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis, die Idee zum Forschungsthema, den auf Vertrauen basierten Führungsstil und die fachliche Unterstützung und Diskussionsbereitschaft.

Ich danke Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde für die Übernahme des Korreferats, aber viel mehr dafür, dass er mir jederzeit mit Rat und hilfreichen Anregungen zur Seite stand.

Beiden danke ich außerdem für die Möglichkeit der Teilnahme an diversen Kongressen und Meetings, die mir immer viel Spaß bereitet haben und die ich in bester Erinnerung behalten werde.

Für ihre stete Hilfsbereitschaft danke ich Dr. Klaus Knop, Dr. Markus Thommes und allen weiteren festangestellten Mitarbeitern, ohne die das Institutsleben rasch zum Erliegen käme.

Ein weiterer Dank gilt Dr. Leo Ohrem, Dr. Dieter Lubda und besonders Dr. Günter Moddelmog der Fa. Merck Millipore für die dreijährige Begleitung im Projekt, den fachlichen Rat und die überaus angenehme Zusammenarbeit.

Ich danke Kai Düffels der Fa. Retsch Technology für die Einführung in die Partikelgrößenbestimmung mit dem Camsizer.

Bei Dr. Miriam Pein bedanke ich mich herzlich für ihre tolle Unterstützung in vielen unterschiedlichen Lebenslagen. Ihr Wechsel an dieses Institut war für mich persönlich eine große Bereicherung.

Ich habe in den drei Jahren der Promotion großartige Unterstützung von vielen meiner Kollegen erhalten. In der Hoffnung, dass auch zukünftige Doktoranden von einer großen Solidarität untereinander profitieren, sei allen herzlich gedankt. Im Besonderen danke ich an dieser Stelle:

Meinen Kollegen Dr. Martin Hermes, Dr. Markus Wirges und Florian Kiene für schöne Jahre im „Männerbüro“, Dr. Christian Mühlenfeld für seine uneigennützige, jederzeit hilfsbereite Art, Dr. Antje Below, Gustavo Petrovick für den Stressabbau im Kraftraum, Elena Reitz für ihre Hilfe rund um Origin, die Freisetzungsapparatur und das Röntgendiffraktometer, Friederike Folttmann für die last-minute Raman Messungen, Johanna Mosig für die gemeinsamen Stunden am Walzenkompaktor, Carmen Stomberg für die tägliche Kaffeeration aus meinen diversen Tassen, Wouter Grymonpré für fachkundige Unterhaltungen über die belgische Radsportszene, Maren Preis für die Updates aus der lokalen Handballszene und natürlich der

„Herrenrunde“ um Christian Mühlenfeld, Robin Meier, Gustavo Petrovick, Daniel Sieber, Raffael Krampe, Julian Quodbach und Florian Kiene für viel Spaß, tolle Momente und so manche emotionale C & C- und Soldat-Partie.

Für ihre Toleranz, ihre große Geduld und ihre permanente Unterstützung danke ich Marlene von ganzem Herzen.

Dafür, dass sich mich in jeglicher Hinsicht unterstützen und ich sie immer an meiner Seite weiß, möchte ich abschließend meinen Eltern und meinen Geschwistern danken.