HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Untersuchungen zum Einfluss der Ausgangspartikelmorphologie in der Walzenkompaktierung und Tablettierung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Heinrich-Heine-Universität

vorgelegt von

Simon Grote

aus Spenge

Düsseldorf, Juli 2018

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

Berichterstatter 1: Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde

Berichterstatter 2: Prof. Dr. Jörg Breitkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 04.09.2018

Publikationen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Research Paper

Grote, S., Osthues, H., Schaeffer, F., Kleinebudde, P. (2019). *The influence of isomalt particle morphology on tabletability after roll compaction/dry granulation*. Powder Technology 341: 59-65.

Die Idee für die Studie und für die Materialauswahl wurde von Simon Grote erstellt und in Diskussion mit Peter Kleinebudde ausgearbeitet. Die Planung der experimentellen Arbeit sowie geringe Anteile der praktischen experimentellen Arbeit wurde von Simon Grote durchgeführt. Der überwiegende Teil der praktischen Arbeit wurde von Hendrik Osthues und Fritz Schaeffer geleistet. Die Auswertung und Interpretation von Rohdaten und Ergebnissen wurde überwiegend von Simon Grote und zu geringeren Teilen von Hendrik Osthues und Fritz Schaeffer erarbeitet. Die Ergebnisse und deren Interpretationen wurden mit Peter Kleinebudde diskutiert durch ihn ergänzt beziehungsweise erweitert. Der vollständige Entwurf des Manuskriptes wurde von Simon Grote erstellt und anschließend von Peter Kleinebudde Korrektur gelesen und verbessert.

Grote, S., Kleinebudde, P. (2018). *Roll Compaction/Dry Granulation of Dibasic Calcium Phosphate Anhydrous - Does the Morphology of the Raw Material Influence the Tabletability of Dry Granules?*. Journal of Pharmaceutical Sciences 107 (4): 1104-1111.

Die Idee für die Studie und für die Materialauswahl wurde von beiden Autoren gemeinsam entwickelt. Die Planung und Durchführung der experimentellen Arbeit sowie die Auswertung der Rohdaten wurde vollumfänglich von Simon Grote geleistet. Ebenso die erste Interpretation der Ergebnisse. Die Ergebnisse und deren Interpretationen wurden von beiden Autoren diskutiert und durch Peter Kleinebudde ergänzt beziehungsweise erweitert. Der vollständige Entwurf des Manuskriptes wurde von Simon Grote erstellt und anschließend von Peter Kleinebudde Korrektur gelesen, verbessert sowie weiter ausgearbeitet und um Passagen ergänzt. Abbildung 9 wurde von Peter Kleinebudde entworfen.

Grote, S., Kleinebudde, P. (2018). *Impact of functionalized particle structure on roll compaction/dry granulation and tableting of calcium carbonate*. International Journal of Pharmaceutics 544 (1): 235-241.

Die Idee für die Studie und für die Materialauswahl wurde von beiden Autoren gemeinsam entwickelt. Die Planung und Durchführung der experimentellen Arbeit sowie die Auswertung der Rohdaten wurde vollumfänglich von Simon Grote geleistet. Ebenso die erste Interpretation der Ergebnisse. Die Ergebnisse und deren Interpretationen wurden von beiden Autoren diskutiert und

durch Peter Kleinebudde ergänzt beziehungsweise erweitert. Der vollständige Entwurf des Manuskriptes wurde von Simon Grote erstellt und anschließend von Peter Kleinebudde Korrektur gelesen und verbessert.

Grote, S., Kleinebudde, P. (2018). *A comparative study of the influence of alpha-lactose monohydrate particle morphology on granule and tablet properties after roll compaction/dry granulation.* Pharmaceutical Development and Technology (im Druck). doi: https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1476977.

Die Idee für die Studie und für die Materialauswahl wurde maßgeblich von Peter Kleinebudde unter Mitwirkung von Simon Grote entwickelt. Die Planung und Durchführung der experimentellen Arbeit sowie die Auswertung der Rohdaten wurde vollumfänglich von Simon Grote geleistet. Ebenso die erste Interpretation der Ergebnisse. Die Ergebnisse und deren Interpretationen wurden von beiden Autoren diskutiert und durch Peter Kleinebudde ergänzt beziehungsweise erweitert. Der vollständige Entwurf des Manuskriptes wurde von Simon Grote erstellt und anschließend von Peter Kleinebudde Korrektur gelesen und verbessert.

Vorträge

Grote, S., Osthues, H., Schaeffer, F., Kleinebudde, P. (2017). *The influence of isomalt particle morphology on tabletability after roll compaction/dry granulation.* Granulation Workshop and Conference, Sheffield.

Grote, S., Kleinebudde, P. (2017). *Der Einfluss der Ausgangspartikelmorphologie auf Trockengranulat- und Tabletteneigenschaften.* PowTech, Nürnberg.

Poster

Grote, S., Kleinebudde, P. (2015). *Roll compaction of different grades of alpha-lactose monohydrate.* DPhG Annual Meeting, Düsseldorf.

Grote, S., Sun, C.C., Kleinebudde, P. (2016). *Influence of particle size and morphology on tabletability of α-lactose-monohydrate granules after roll compaction.* 10th APV World meeting, Glasgow.

Grote, S., Kleinebudde, P. (2017). *The influence of particle morphology on reduced tabletability after roll compaction/dry granulation using dibasic calciumphosphate as a model material*. 2nd European Conference on Pharmaceutics, Krakau.

Grote, S., Kleinebudde, P. (2017). *Direct compression of dibasic calciumphosphate anhydrate – How does the particle morphology influence the tablet properties?*. 9th Polish -German Symposium, Krakau.

Grote, S., Kleinebudde, P. (2017). *Does the particle morphology influence the loss of tabletability induced by particle size enlargement after roll compaction/dry granulation?*. AAPS Annual Meeting, San Diego.

Grote, S., Kleinebudde, P. (2018). *Formulation of high loaded dry granules using functionalized excipients as filler/binder*. 11th APV World meeting, Granada.

Abkürzungsverzeichnis

CC	Calciumcarbonat
DCPA	Dicalciumphosphat Anhydrat
DCPD	Dicalciumphosphat Dihydrat
GPM	1-O-α-Glucopyranosyl-D-mannitol Dihydrat
GPS	6-O-α-Glucopyranosyl-D-sorbitol Dihydrat
IM	Isomalt
JP	*Japanese Pharmacopoeia*, japanisches Arzneibuch
LM	α-Laktose Monohydrat
MCC	Mikrokristalline Cellulose
PAT	Prozessanalytische Technology
REM	Rasterlektronenmikroskop
Ph. Eur.	*Pharmacopeia Europea*, europäisches Arzneibuch
rF	Relative Feuchte
USP	*United States Pharmacopeia*, amerikanisches Arzenibuch
µCT	Mikro-Computertomographie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Walzenkompaktierung/Trockengranulierung 1

1.2 Einfluss der Ausgangspartikel auf Prozessierbarkeit und Produkteigenschaften 4

1.3 Untersuchte Materialien 8

1.3.1 α-Laktose Monohydrat 8

1.3.2 Isomalt 10

1.3.3 Dicalciumphosphat Anhydrat 11

1.3.4 Calciumcarbonat 12

2 Ziele der Arbeit 14

3 Ergebnisse und Diskussion 15

3.1 Der Einfluss der Partikelmorphologie von α-Laktose Monohydrat 15

3.1.1 Einleitung 15

3.1.2 Charakterisierung der α-Laktose Monohydrat Ausgangsmaterialien 16

3.1.3 Eigenschaften von Schülpen und Granulaten aus α-Laktose Monohydrat 19

3.1.4 Tablettierung von α-Laktose Monohydrat Pulvern und Granulaten 24

3.1.5 Zusammenfassung 28

3.2 Ergebnisse über den Einfluss der Partikelmorphologie von Isomalt 30

3.2.1 Einleitung 30

3.2.2 Charakterisierung der Isomalt Ausgangsmaterialien 30

3.2.3 Eigenschaften von Schülpen und Granulaten aus Isomalt 34

3.2.4 Tablettierung von Isomalt Pulvern und Granulaten 39

3.2.5 Zusammenfassung 45

3.3 Ergebnisse über den Einfluss der Partikelmorphologie von Dicalciumphosphat Anhydrat (DCPA) 47

3.3.1 Einleitung 47

3.3.2 Charakterisierung des DCPA Ausgangsmaterials 48

3.3.3 Eigenschaften von Schülpen und Granulaten aus DCPA 52

3.3.4 Tablettierung von DCPA Pulvern und Granulaten 57

3.3.5 Zusammenfassung 64
3.4 Ergebnisse über den Einfluss der Partikelmorphologie von Calciumcarbonat 66
3.4.1 Einleitung 66
3.4.2 Charakterisierung des Calciumcarbonat Ausgangsmaterials 66
3.4.3 Eigenschaften von Schülpen und Granulaten aus Calciumcarbonat 69
3.4.4 Tablettierung von Calciumcarbonat Pulvermischungen und Granulaten 73
3.4.5 Zusammenfassung 76
3.5 Funktionalisierte Partikel von anorganischen Hilfsstoffen als potentielles Trockenbindemittel 78
3.5.1 Einleitung 78
3.5.2 Charakterisierung des Paracetamol Ausgangsmaterials 78
3.5.3 Granulatgröße der binären Mischungen 79
3.5.4 Tablettierung binärer Pulvermischungen und Granulaten mit hoher Wirkstoffbeladung 81
3.5.5 Zusammenfassung 83
3.6 Der Einfluss der Partikelarchitektur und -morphologie auf das Granulier- und Tablettierverhalten 84
4 Zusammenfassung 87
5 Summary 90
6 Experimenteller Teil 93
6.1 Materialien 93
6.2 Material- und Probenlagerung 94
6.3 Methoden zur Produktion 94
6.3.1 Mischen 94
6.3.2 Trockengranulierung nach Walzenkompaktierung 94
6.3.3 Fraktionierung der Trockengranulate 95
6.3.4 Tablettierung 95
6.4 Methoden zur Analytik 95
6.4.1 Probenteilung 95
6.4.2 Heliumpyknometrie 95

6.4.3 Rasterelektronenmikroskopie ... 96
6.4.4 Laserdiffraktometrie ... 96
6.4.5 Dynamische Wasserdampfsorption und -desorption ... 96
6.4.6 Schütt- und Stampfdichte ... 96
6.4.7 Bestimmung der spezifischen Oberfläche mittels Gasadsorption ... 97
6.4.8 Röntgenpulverdiffraktometrie ... 97
6.4.9 Pulverpyknometrie ... 97
6.4.10 Tablettengeometrie und -bruchkraft ... 98
6.4.11 Druckfestigkeit ... 98
6.4.12 Tablettenporosität ... 98
6.4.13 Tablettenzerfall ... 98
6.4.14 Mikro Computertomographie ... 99
6.4.15 Quecksilberporosimetrie ... 99
6.4.16 Heckel Analyse ... 99
7 Anhang ... 100
8 Literaturverzeichnis ... 104
9 Danksagung ... 118
Eidesstattliche Erklärung ... 120

1 Einleitung

1.1 Walzenkompaktierung/Trockengranulierung

Heutzutage sind ein überwiegender Teil der Arzneimittel auf dem Markt feste Arzneiformen. Somit besteht auf diesem Gebiet nach wie vor großes Interesse sich mit nicht ausreichend erforschten Sachverhalten auseinander zu setzen. Im Rahmen der Herstellung fester Arzneiformen wird die Walzenkompaktierung/Trockengranulierung immer mehr zu einer der am häufigsten verwendeten Produktionsverfahren (Kleinebudde, 2004; Miller, 2016; Sacher, 2016). Neben verschiedenen, im weiteren Verlauf dieses Abschnitts detailliert beschriebenen Vorzügen, ist hierfür auch die vergleichsweise Einfachheit von Prozess und Aufbau verantwortlich.

Der maschinelle Aufbau eines Walzenkompaktors lässt sich in drei Funktionsbereiche einteilen: Materialförderung, Kompaktierung und Granulierung (Shlieout *et al.*, 2000). Dem Materialfluss durch den Prozess folgend beginnt dieser im Vorratsbehälter, in welchem die zu kompaktierende Pulvermischung von einem Agitator aufgelockert wird. Dadurch sollen Pulverbrücken vermieden werden. Danach wird das Pulver über eine Dosier- und eine Stopfschnecke zum Spalt zwischen zwei, sich gegenläufig drehenden Walzen gefördert. Somit bestimmt einerseits die Umdrehungsgeschwindigkeit der Dosierschnecke und andererseits das Verhältnis der beiden Schneckengeschwindigkeiten zueinander die Menge an Material, die in den Walzenspalt eingebracht wird. Frühere Arbeiten beschrieben einen Einfluss der Geschwindigkeit von Förder- und Stopfschnecke auf Granulateigenschaften. Als Folge der bei unterschiedlichen Schneckengeschwindigkeiten variierenden Materialmengen änderten sich die resultierenden Prozessparameter wie spezifische Kompaktierkraft oder Spaltbreite und dadurch wurden Produkteigenschaften wurden beeinflusst (Falzone *et al.*, 1992; Inghelbrecht und Remon, 1998b). Shlieout *et al.* beschrieben die Verwendung einer automatischen Spaltregelung als zielführend in dieser Problematik. Die Verwendung der automatischen Spaltregelung ermöglichte konstantere Kompaktierkräfte und Spaltbreiten im Vergleich zu Prozessen ohne Regelung. Die Geschwindigkeiten der Förder- und Stopfschnecke sind durch die automatische Regelung variabel und nur das Geschwindigkeitsverhältnis ist konstant. So wird immer die Menge an Material zum Walzenspalt gefördert, die die höchstmögliche Konstanz in der eingestellten Kompaktierkraft und Spaltbreite gewährleistet (Shlieout *et al.*, 2002). Der Einzug des Pulvers in den Spalt ist maßgeblich von der Reibung zwischen Walzenoberfläche und Material abhängig (Johanson, 1965). Um gegebenenfalls die Reibung zu erhöhen, besteht die Möglichkeit, die Geometrie der Walzenoberfläche zu ändern. Neben Walzen mit glatten Oberflächen stehen auch Walzen mit rauen Oberflächen wie zum Beispiel Pyramidenstümpfen zur Verfügung. Im Spalt wird das Pulver mit einer definierten spezifischen Kompaktierkraft, angegeben in kN pro cm Walzenbreite [kN/cm],

zur Schülpe kompaktiert. Dabei durchläuft das Material nach Guigon und Simon drei Zonen: Gleitzone, Verdichtungszone, Extrusionszone. Zuerst gelangt es in die Gleitzone. Die von außen auf das Material einwirkende mechanische Belastung ist gering. Es kommt daher vor allem zur Neuordnung der Partikel. Der Übergang zwischen der Gleitzone und der sich anschließenden Verdichtungszone wird als Einzugswinkel α bezeichnet. In der Verdichtungszone wird das Material durch die von den Walzen übertragene Kraft verdichtet. Hierbei kommt es, dem materialspezifischen Deformationsverhalten entsprechend, zu plastischer Verformung sowie zum Bruch des Materials. Abschließend gelangt das (kompaktierte) Material in die Extrusionszone, in der es den Spalt verlässt. Hierbei kann es materialspezifisch zu einer schnellen elastischen Rückdehnung kommen (Guigon und Simon, 2003). Jaminet und Hess beschrieben, dass die Eigenschaften der Schülpe maßgeblich die Eigenschaften der später resultierenden Granulate bestimmen (Jaminet und Hess, 1966). Inghelbrecht und Remon fanden heraus, dass der Prozessparameter mit dem größten Einfluss auf die Produktqualität die Kompaktierkraft ist (Inghelbrecht und Remon, 1998b). Untersuchungen, die den Einfluss der Prozessparameter verschiedener Walzenkompaktoren auf Schülpen und Granulate verglichen haben, bestätigten dies (Csordas *et al.*, 2018; Perez-Gandarillas *et al.*, 2016). Weitere Einflussgrößen während des Kompaktiervorgangs sind die Spaltbreite und die Walzendrehgeschwindigkeit (Falzone *et al.*, 1992; Shlieout *et al.*, 2002). Die Geschwindigkeit der Walzen bestimmt die Verweilzeit des Materials in der Verdichtungszone und ist somit vor allem bei Materialien, die sich plastisch und somit zeitabhängig verformen, zu beachten. Während des Prozesses kann es zu ungewolltem Pulverfluss am Spalt vorbei kommen (Funakoshi *et al.*, 1977). So kann unkompaktiertes Pulver ins Produkt gelangen und die erhaltenen Granulate weisen einen erhöhten Feinanteil auf. Dem kann durch die Verwendung eines Abdichtungssystems entgegengewirkt werden. Die beiden Abdichtungssysteme mit der weitesten Verbreitung sind das Herz- und das Kragenabdichtungssystem. Die Art der Abdichtung hat vor allem Einfluss auf die Porositätsverteilung in der produzierten Schülpe. Schülpen, die mit dem Herzabdichtungssystem produziert wurden, sind, betrachtet über die Schülpenbreite, in der Mitte dichter als an den Kanten. Die Dichteverteilung von Schülpen, die mit dem Kragenabdichtungssystem produziert wurden, ist homogener. Betrachtet über die Schülpendicke, ist die Dichte bei beiden Systemen homogen (Wiedey und Kleinebudde, 2017a; Wöll, 2003).

Im Detail unterscheidet sich der Aufbau von Kompaktoren verschiedener Hersteller (Guigon und Simon, 2003). Neben Unterschieden in dem Aufbau der Fördereinheit, bestehen vor allem Unterschiede in der Anordnung der Walzen zueinander. In dem, im Rahmen dieser Arbeit vorwiegend verwendeten Mini-Pactor 250/50 der Firma Gerteis, stehen die Walzen in einem 30° Winkel zueinander (Gerteis, 2018), während die Walzen im für einige Versuche verwendeten BRC 25 der Firma L.B. Bohle horizontal zueinander angeordnet sind (Bohle, 2018). Diese Unterschiede

im maschinellen Aufbau können Einfluss auf das Produkt haben. Nach Verlassen des Spalts gelangt die Schülpe oder ihre Bruchstücke in die Granulationseinheit des Kompaktors. Hier wird das grobe Kompaktat über ein Sieb definierter Maschenweite zu Granulaten zerkleinert. Auch im Aufbau der Granulationseinheit unterscheiden sich die verschiedenen Hersteller. Bei gleicher Maschenweite des Siebeinsatzes beeinflussen unterschiedliche Granulator- und Siebtypen die Partikelgrößenverteilung der entstehenden Granulate (Sakwanichol *et al.*, 2012; Vendola und Hancock, 2008). Ebenso besitzen die während der Granulation verwendeten Mahlgeschwindigkeiten einen Einfluss auf die Granulatgröße. Formulierungen aus spröden Materialien sind hiervon stärker betroffen als solche aus überwiegend plastischen Materialien (Mangal und Kleinebudde, 2018). Neben den Prozessparametern hat vor allem das verwendete Ausgangsmaterial erheblichen Einfluss auf die Produkteigenschaften. Zur besseren Übersichtlichkeit wird in die Zusammenhänge zwischen Ausgangsmaterial und Produkteigenschaften im nächsten Abschnitt eingeleitet (siehe 1.2).

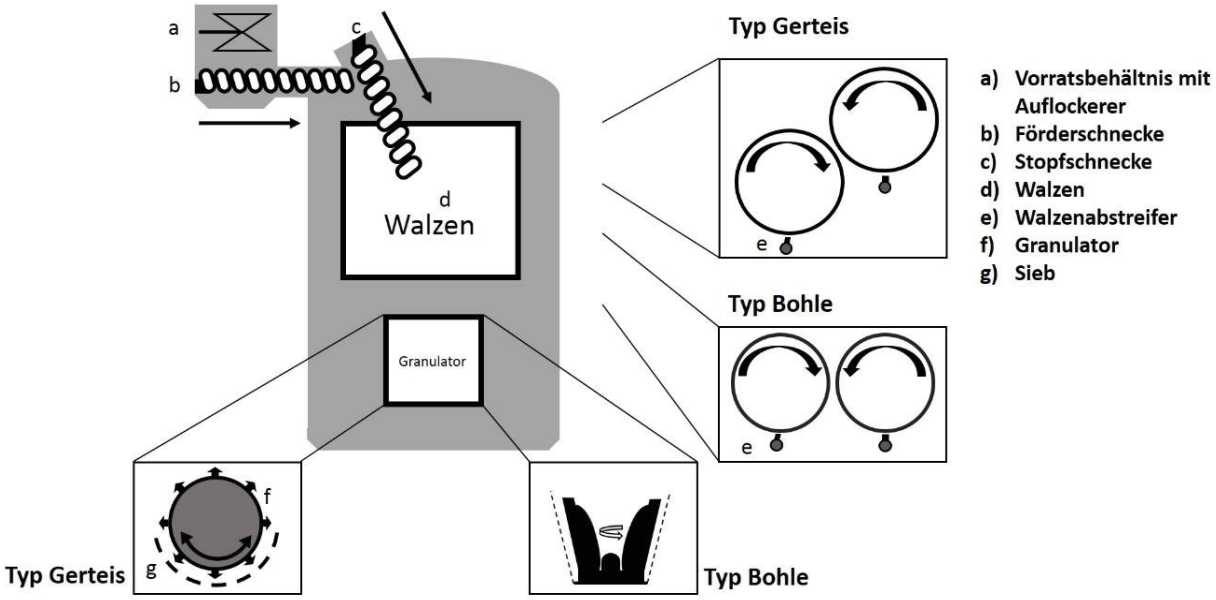


Abbildung 1: Schema zum Aufbau eines Walzenkompaktors.

Walzenkompaktierung/Trockengranulierung besitzt alle grundsätzlichen Vorteile einer Granulation: Verbesserung der Fließfähigkeit, Fixierung der Mischgüte, Erhöhung der Schüttdichte (Miller, 2016; Parrott, 1981; Rumpf, 1958; Serno *et al.*, 2007). Darüber hinaus gibt es prozessspezifische Vorteile gegenüber anderen Granulationsverfahren. Der wichtigste Vorteil ist die Abwesenheit von Feuchte aus einer Granulierflüssigkeit. Dies ermöglicht einerseits die Granulierung von hydrolyseempfindlichen Substanzen, andererseits ist kein Trocknungsschritt nötig. Die Abwesenheit eines Trocknungsverfahrens ist auch aus energetischer Sicht günstig (Denissen, 1998). Somit ist der Prozess kostengünstig und zeiteffizient. Weiterhin ist die

Temperaturbelastung, der das Material ausgesetzt ist, gering, so dass auch temperatursensitive Stoffe prozessiert werden können. Durchschnittliche Temperaturen der Schülpe nach Verlassen der Verdichtungszone liegen zwischen 30 und 40 °C (Wiedey und Kleinebudde, 2017b). Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit der Implementierung in eine kontinuierliche Produktionslinie (Vervaet und Remon, 2005). Das Interesse an der kontinuierlichen Herstellung steigt stetig. Dies stellt allerdings neue Herausforderungen an die Verfahren der Prozessüberwachung. Neben der Kontrolle der Prozessparameter muss für eine effiziente kontinuierliche Herstellung eine inline-Überwachung der Produkteigenschaften erfolgen (Allison *et al.*, 2015; Fonteyne *et al.*, 2015). Um das zu gewährleisten, sind für die Walzenkompaktierung/Trockengranulierung PAT-Werkzeuge notwendig, die verlässlich Schülpen und Granulateigenschaften analysieren. Um hierfür Lösungen bieten zu können, beschäftigt sich ein großer Anteil der Forschung über Walzenkompaktierung aktuell mit dieser Thematik (Khorasani *et al.*, 2016; McAuliffe *et al.*, 2015; Samanta *et al.*, 2013). Selbstverständlich stehen den Vorteilen auch Nachteile gegenüber. Durch die Abwesenheit einer Bindemittellösung oder höheren Temperaturen hängt die Partikelagglomeration vom Verformungs- und Bindeverhalten der verwendeten Ausgangsmaterialien ab. Darüber hinaus kann es, abhängig vom verwendeten Ausgangsmaterial, zu einem Verlust an Tablettierbarkeit kommen. Das heißt, die Tabletten aus den Trockengranulaten weisen eine reduzierte Festigkeit auf, verglichen mit Tabletten, die aus der identisch zusammengesetzten Pulvermischung bestehen (Malkowska und Khan, 1983; Sun und Kleinebudde, 2016). Die Partikelgrößenverteilung von walzenkompaktierten Trockengranulaten ist in der Regel bimodal und kann einen hohen Feinanteil aufweisen. Durch diesen kann die Fließfähigkeit reduziert sein (Jenike, 1976). Zur Reduktion des Feinanteils gab es Ansätze diesen abzusieben oder zurückzuführen, um ihn erneut zu kompaktieren. Allerdings besteht hier das Risiko, dass der Feinanteil eine andere Zusammensetzung aufweist als die gröberen Partikel. In Fall von mit Wirkstoff beladenen Zubereitungen kann so eine gleichmäßige Wirkstoffkonzentration nicht mehr garantiert werden (Sheskey *et al.*, 1994). Darüber hinaus kann das mehrmalige Verdichten eines Materials den Verlust an Tablettierbarkeit verstärken (Bultmann, 2002).

1.2 Einfluss der Ausgangspartikel auf Prozessierbarkeit und Produkteigenschaften

Wie bereits in Kapitel 1.1 angedeutet, hat das Ausgangsmaterial einen erheblichen Einfluss auf eine erfolgreiche Walzenkompaktierung/Trockengranulierung und die gewünschten Produkteigenschaften. Im 2015 vorgestellten *Manufacturing Classification System (MCS)* wird die Relevanz dieser Zusammenhänge hervorgehoben (Leane *et al.*, 2015). Die Idee ist, relevante Wirkstoffpartikeleigenschaften zu identifizieren, anhand derer man eine Entscheidung über die Herstellungsroute treffen kann. Geordnet nach aufsteigender Prozesskomplexität bildet

Walzenkompaktierung die Klasse 2 innerhalb des Systems und ist damit zwischen Direkttablettierung und Feuchtgranulierung eingegliedert. Ziel des *MCS* ist es, durch Auswahl des Herstellungsprozesses auf einer wissenschaftlich fundierten Basis die Anzahl der Vorversuche zu reduzieren und somit Zeit und Kosten einzusparen. Für den Bereich der Direkttablettierung finden sich in der Literatur zahlreiche Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Ausgangsmaterial, Prozess und Produkt. Im Bereich der Walzenkompaktierung sind Untersuchungen dieser Art bisher begrenzt, so dass eine Erweiterung der Studienlage in diesem Bereich dringend nötig erscheint.

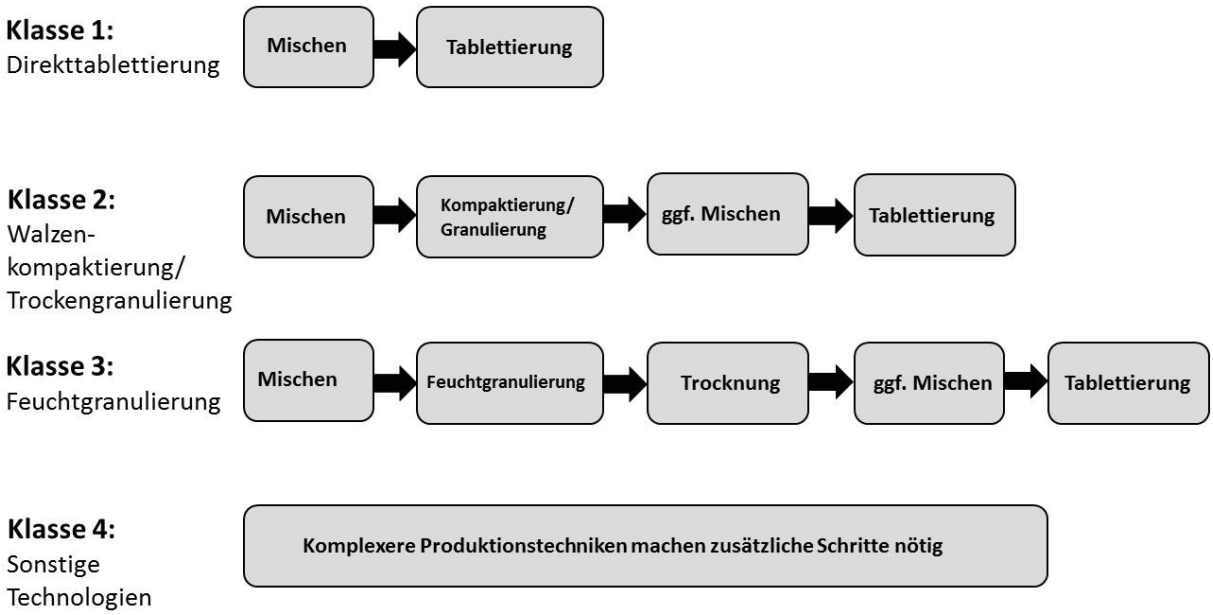


Abbildung 2: Schema des MCS zur Herstellung fester Arzneiformen, modifiziert nach Leane et al. (2015)

Der Hilfsstoff mit der weitesten Verbreitung innerhalb der Walzenkompaktierung ist Mikrokristalline Cellulose (MCC). Unterschiedliche Qualitäten von MCC resultierten über einen breiten Bereich von Prozessparametern in groben Trockengranulaten mit geringer Friabilität (Inghelbrecht und Remon, 1998a). Auch innerhalb dieser Studie deutete sich bereits ein Einfluss der Ausgangspartikelmorphologie an: Kleinere MCC Ausgangspartikel führten zu gröberen Granulaten und festeren Tabletten, während sich eine gesteigerte Ausgangspartikeldichte negativ auf beide Eigenschaften auswirkte. Herting und Kleinebudde bestätigten den Einfluss der Partikelgröße von MCC und konnten den gleichen Effekt für Theophyllinpartikel unterschiedlicher Partikelgröße beobachten. Auch im Fall von Theophyllin erzeugten kleinere Ausgangspartikel gröbere Granulate (Herting und Kleinebudde, 2007). Auch andere Studien beschrieben einen Einfluss der MCC Qualität auf Schülpen-, Granulat- und Tabletteneigenschaften. Es wurde aber auch gezeigt, dass sich zu geringe Schüttdichten negativ auf die Prozessierbarkeit auswirken können (Dumarey *et al.*, 2011). Außerdem ist MCC durch sein plastisches Verformungsverhalten

(David und Augsburger, 1977) sensitiv für einen Verlust an Tablettierbarkeit nach Walzenkompaktierung/Trockengranulierung (Bultmann, 2002; Herting und Kleinebudde, 2008). Eine der ältesten Theorien zur Erklärung dieses Phänomens ist das Konzept des *work-hardening*. Malkowska und Khan beschrieben die Entstehung von Dislokationen im Kristallgitter, die während der ersten Verdichtung auftreten und so den Widerstand gegen die zweite Verdichtung während der Tablettierung erhöhen. Ein Verlust an Tablettierbarkeit konnte in ihrer Studie neben MCC auch für Stärke und Dicalciumphosphat Anhydrat (DCPA) nachgewiesen werden. Allerdings war DCPA das einzige Material, das während der Versuche mit Magnesiumstearat geschmiert worden war (Malkowska und Khan, 1983). Die Menge an Schmiermittel und die Methode der Schmierung hat erheblichen Einfluss auf die Tablettenfestigkeiten von Trockengranulaten. Mit zunehmender Granulatgröße sinkt vor allem die äußere Oberfläche. Benutzt man nun für Granulate und entsprechende Pulvermischungen den gleichen Anteil an Schmiermittel, kann es zur Überschmierung der Granulate kommen. Potentielle Bindungsflächen sind in diesem Fall mit Schmiermittel belegt und die Bindungsstärke ist an diesen Stellen reduziert. Somit kann die Schmierung maßgeblich beeinflussen, ob Granulate einen Verlust an Tablettierbarkeit ausweisen oder nicht (Mosig und Kleinebudde, 2014; Yu *et al.*, 2013). Plastische Materialien sind von dieser Problematik stärker betroffen als spröde, da bei diesen durch Bruch während der Tablettierung „frische“, schmiermittelfreie Oberflächen entstehen. Dennoch scheint das Ergebnis von Malkowska und Khan zu dem sprödbrüchigen DCPA durch die abweichende Methodik schwer einzuordnen.

Neben MCC wurde auch Mannitol als Hilfsstoff in der Walzenkompaktierung umfassend charakterisiert (Wagner, 2014). Es zeigte sich ein starker Einfluss der verwendeten Mannitolqualität sowie der Mannitolmodifikation auf die Granulateigenschaften. Vorprozessierte Qualitäten aus Sekundärpartikeln mit höherer Porosität resultierten in gröberen Granulaten als Primärpartikel mit höherer Dichte (Wagner *et al.*, 2015). Weiterhin lassen sich aus Granulaten aus sprühgetrockneten Qualitäten mit höherem amorphen Anteil nach der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung festere Tabletten pressen als aus vorgranuliertem Mannitol und kristallinen Primärpartikeln (Wagner *et al.*, 2013). Diese Studien deuten darauf hin, dass es neben dem Einfluss der Ausgangspartikelgröße auch einen Einfluss der Ausgangspartikelporosität zu geben scheint. Auch Versuche zur Kompaktierung von anorganischen Ausgangsmaterialien wurden bereits durchgeführt. Der Vorteil, den die Autoren in der Wahl dieses Materials sahen, war die vermeintliche Unempfindlichkeit der Tablettenfestigkeit gegenüber einer zweimaligen Materialverdichtung. Im Vergleich von vier verschiedenen Magnesiumcarbonaten, ließ sich eine Verbindung von Granulatgröße und Tabletteneigenschaften zur Schüttdichte und spezifischen Oberfläche des Ausgangsmaterials finden. Geringere Schüttdichten kombiniert mit größeren Oberflächen wirkten sich auf die Granulatgröße und das Tablettierverhalten der Granulate aus. Materialien mit diesen Eigenschaften erzeugten gröbere Granulate und festere Tabletten.

Oberfläche und Schüttdichte waren relevanter als die Ausgangpartikelgröße. Auch wenn von den Autoren nicht explizit so interpretiert, deutet dies erneut auf einen Einfluss der Ausgangspartikelporosität hin (Freitag und Kleinebudde, 2003; Freitag *et al.*, 2004). Einen Sonderfall in ihrem Verhalten bilden bislang Wirkstoffe aus der Klasse der Acetame. Verschiedene Vertreter dieser Stoffklasse zeigten gesteigerte Tablettendruckfestigkeiten nach Walzenkompaktierung/Trockengranulierung. Als Grund wurde die durch den Prozess gesteigerte Oberfläche angenommen, nachdem eine Amorphisierung des Materials durch die Walzenkompaktierung ausgeschlossen werden konnte (Kuntz *et al.*, 2011). Auf eine detaillierte Diskussion der bereits in der Literatur beschriebenen Ergebnisse über die in dieser Arbeit verwendeten Materialien wird an dieser Stelle verzichtet. Diese erfolgt im nächsten Abschnitt (siehe 1.3) für die jeweiligen Stoffe.

Während Malkowska und Khan (1983) die Ursache für die reduzierte Tablettierbarkeit von Trockengranulaten auf Ebene der Ausgangspartikel begründet haben, führen andere Autoren unterschiedliche Gründe auf Granulatebene an. So beschrieben Sun und Himmelspach die Partikelvergrößerung von MCC durch Granulierung als Grund für geringere Tablettenfestigkeit. Durch die Partikelvergrößerung ist die spezifische Oberfläche nach der Granulierung verkleinert. Die Festigkeit einer Tablette wird neben der Bindungsstärke eines Materials beziehungsweise seiner Partikel auch durch die Summe der Bindungsflächen bestimmt (Osei-Yeboah *et al.*, 2016). Bei plastischen Materialien entstehen während der Tablettierung wenig neue Flächen. Somit ist nach vorheriger Granulierung die potentielle Bindungsfläche reduziert, was die Druckfestigkeit der Tabletten aus Granulaten senkt. Da mit höheren spezifischen Kompaktierkräften in der Regel die Granulatgröße steigt, wird der Effekt dadurch verstärkt (Sun und Himmelspach, 2006). Die Druckfestigkeiten von Tabletten aus Granulaten, die aus sprödbrüchigen Ausgangsmaterialien produziert wurden, waren hingegen unabhängig von der Granulatgröße. Granulatkörner aus spröden Materialien neigen zum Bruch während der Tablettierung, so dass ihre Ausgangspartikelgröße und -oberfläche weniger relevant für die Bindung ist (Wu und Sun, 2007). Neben der Partikelgröße wurde auch die Porosität von Trockengranulaten als entscheidender Einfluss identifiziert. Nördström und Alderborn beschrieben, dass die Tablettendruckfestigkeit von Tabletten aus Granulaten mit steigender Granulatporosität zunimmt. Oberhalb eines kritischen Tablettierdrucks kollabierten die Granulate in ihre Ausgangspartikel und der Verlust an Tablettierbarkeit gegenüber den Tabletten aus der Ausgangspulvermischung wurde kompensiert. Je höher die Granulatporosität, desto geringer der hierfür notwendige Tablettierdruck. Den Autoren gelang es, diese Thesen zu generalisieren und neben Trockengranulaten auch für Granulate aus der Feuchtgranulierung zu bestätigen (Nordström und Alderborn, 2015). Weiterhin wurde auch der Einflussfaktor der spezifischen Kompaktierkraft auf die Granulatporosität und anschließende Tablettierung untersucht. Höhere spezifische Kompaktierkräfte reduzieren die Granulatporosität

stärker. Mit sinkender Porosität steigt der Widerstand gegen die erneute Verpressung und ein, von der Höhe der spezifischen Kompaktierkraft abhängiger, Verlust an Tablettierbarkeit konnte beobachtet werden (Patel *et al.*, 2011). Unabhängig von der postulierten Ursache ist diesen Studien gemeinsam, dass plastische Materialien sensitiver gegenüber einem Verlust an Tablettierbarkeit sind als sprödbrüchige. Darüber hinaus konnte allerdings durch Mosig und Kleinebudde (2015) gezeigt werden, dass es auch massive Unterschiede zwischen unterschiedlichen sprödbrüchigen Materialien gibt. Während α-Laktose Monohydrat auch mit gesteigerten spezifischen Kompaktierkräften keine reduzierten Tablettendruckfestigkeiten zeigte, verhielt sich das ebenfalls spröde (Armstrong und Morton, 1979) Magnesiumcarbonat anders. Trockengranulate aus Magnesiumcarbonat formten Tabletten reduzierter Festigkeit in Bezug auf Tabletten aus dem Ausgangspulver. Je höher die während der Walzenkompaktierung verwendete spezifische Kompaktierkraft, desto ausgeprägter war dieser Effekt. Unterschiede zwischen den beiden Materialien gab es in der Morphologie der Ausgangspartikel. Die Laktose bestand aus kompakten Primärpartikeln, während das Magnesiumcarbonat aus agglomerierten Sekundärpartikeln mit höherer Porosität bestand. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die bereits beschriebenen Ergebnisse über den Einfluss der Granulatporosität auf die Porosität der Ausgangspartikel zu erweitern sei. Während im Fall der kompakten Primärpartikel kein relevanter Porositätsverlust durch Walzenkompaktierung mehr auftreten kann, gibt es diesen im Fall der poröseren Agglomerate. Als Resultat sind die Druckfestigkeiten der entsprechenden Granulattabletten gesenkt (Mosig und Kleinebudde, 2015). Unstrittig ist an dieser Stelle neben dem etwaigen Einfluss der Partikelmorphologie der Einfluss der unterschiedlichen Stoffe. Die Überprüfung dieser Hypothese benötig deshalb systematischere Untersuchungen, die unterschiedliche Partikelmorphologien von Stoffen mit derselben chemischen Zusammensetzung betrachten. Dadurch können Unterschiede im Granulier- und Tablettierverhalten bestenfalls auf physikalische Unterschiede des Ausgangsmaterials reduziert werden.

1.3 Untersuchte Materialien

1.3.1 α-Laktose Monohydrat

Bei Laktose handelt es sich um ein Disaccharid, bestehend aus den β-1,4-glykosidisch verknüpften Monosachariden D-Galactose und D-Glucose. Die Arzneibücher (Ph. Eur., USP, JP) beschreiben unterschiedliche Polymorphe und Pseudopolymorphe der Laktose. Relevanz in der pharmazeutischen Anwendung haben einerseits das in dieser Arbeit verwendete α-Laktose Monohydrat, andererseits wasserfreie Laktose mit einem höheren Anteil an β-Laktose. Je nach Kristallisationsbedingungen entsteht die eine beziehungsweise die andere Form (Kibbe, 2008). Des Weiteren kann man noch sprühgetrocknete Laktose mit einem amorphen Anteil unterscheiden (Morita *et al.*, 1984). Die als Ausgangsstoff für Laktose dienende Molke ist ein Abfallprodukt zum

Beispiel bei der Käseherstellung. Der daraus resultierende, vergleichsweise geringe Preis macht Laktose zu einem in der pharmazeutischen Anwendung weit verbreiteten Stoff, mit dem dementsprechend bereits zahlreiche Studien durchgeführt wurden. Unterschiede in der Kristallinität haben maßgeblich Einfluss auf das Verformungsverhalten der Laktose. Ein höherer Anteil an amorpher Laktose führt zu plastischerem Verfomungsverhalten (Lerk, 1993; Vromans *et al.*, 1985). Omar *et al.* (2015) erzielten festere Schülpen und gröbere Granulate nach Walzenkompaktierung/Trockengranulierung mit sprühgetrockneter und wasserfreier Laktose verglichen mit α-Laktose Monohydrat. In einer anderen Studie zeigte sprühgetrocknete Laktose einen Verlust an Tablettierbarkeit nach Walzenkompaktierung/Trockengranulierung während die Tablettierbarkeit von α- und wasserfreier Laktose eher unempfindlich gegen eine vorherige Verdichtung war (Hein *et al.*, 2008). Auch Mosig wies für gemahlene Primärpartikel aus α-Laktose, wie bereits beschrieben, keinen Verlust an Tablettierbarkeit nach (Mosig, 2014).

Beschränkt man sich auf α-Laktose Monohydrat, unterscheiden sich die unterschiedlichen Qualitäten in ihrer Partikelmorphologie. Gemahlene Partikel werden vor allem in der Feuchtgranulierung eingesetzt (Djuric und Kleinebudde, 2008; Thompson, 2015; Vercruysse *et al.*, 2012). Gesiebte Primärpartikel mit enger Partikelgrößenverteilung finden sich vor allem in Formulierungen zur inhalativen Anwendung (de Boer *et al.*, 2017; Hadiwinoto *et al.*, 2018; Malcolmson und Embleton, 1998). Durch Sprühagglomeration aus gemahlenen Primärpartikeln entstehen Sekundärpartikel mit höherer Porosität und größerer Oberfläche. Solche agglomerierten Qualitäten von α-Laktose Monohydrat werden in der Direkttablettierung benutzt (Bolhuis und Armstrong, 2006). Aus ihnen lassen sich festere Tabletten herstellen als aus frei fließenden Primärkristallen (Bolhuis und Zuurman, 1995). Auch Lamešić *et al.* fanden heraus, dass die Agglomeration von α-Laktose Monohydrat das Deformationsverhalten verbessert und so die Druckfestigkeit der resultierenden Tabletten steigt. Weiterhin beschreiben die Autoren α-Laktose Monohydrat als die sprödeste der verwendeten Laktoseformen (Lamešić *et al.*, 2017). Die Walzenkompaktierung von α-Laktose Monohydrat wurde von Inghelbrecht und Remon intensiv untersucht und Granulateigenschaften verglichen. Mit sinkender Partikelgröße sank auch die Granulatfriabilität (Inghelbrecht und Remon, 1998b). Der Einfluss der Ausgangspartikelgröße auf die Festigkeit der intermediären Kompakte während der Brikettierung (*slugging),* aber auch der anschließenden Tabletten wurde als Teil einer anderen Studie untersucht. In der Brikettierung wird das Material ebenso wie in der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung zweimal verdichtet. Zunächst werden große Tabletten/Briketts gepresst, die anschließend vermahlen und erneut tablettiert werden. Innerhalb dieser Untersuchung führten kleinere Ausgangspartikel zu festeren Briketts und darüber hinaus zu festeren Tabletten (Riepma *et al.*, 1993).

1.3.2 Isomalt

Isomalt gehört zur Stoffklasse der Zuckeralkohole. Es besteht aus den beiden disaccharidischen Alkoholen 1-*O*-*α*-Glucopyranosyl-*D*-mannitol Dihydrat (GPM) und 6-*O*-*α*-Glucopyranosyl-*D*-sorbitol Dihydrat (GPS) in verschiedenen Verhältnissen. GPM und GPS zeigen unterschiedliche Löslichkeit. Daher resultiert auch ein Löslichkeitsunterschied zwischen den verschiedenen Isomaltzusammensetzungen (Rowe *et al.*, 2006). Isomalt zeichnet sich durch seinen niedrigen glykämischen Index sowie eine geringe Insulinantwort aus. Zudem wirkt es nicht kariogen (Grembecka, 2015; Livesey, 2007). Isomalt verformt sich plastisch und besitzt geringe Hygroskopizität (Ndindayino *et al.*, 1999). Während es bedingt durch diese Vorteile eine weite Verbreitung und Anwendung in der Lebensmittelindustrie findet (Kweon *et al.*, 2016; Mahian, 2016; Mitchell, 2008), ist die Forschung zur pharmazeutischen Verwendung, vor allem im Feld der Herstellung fester Arzneiformen, bisher eher limitiert. Zusammenfassende Arbeiten gibt es vor allem über die Verwendung in der Direkttablettierung. Bolhuis *et al.* untersuchten den Einfluss des GPM:GPS Verhältnisses unter Berücksichtigung verschiedener Partikelmorphologien auf die Tabletteneigenschaften. Es zeigte sich, dass agglomeriertes Isomalt und gemahlenes Isomalt zu festen Tabletten führten, während gesiebte Primärpartikel nicht zu Tabletten ausreichender mechanischer Stabilität führten. Ein Einfluss des Verhältnisses von GPM zu GPS auf die mechanischen Eigenschaften der Tabletten konnte nicht beobachtet werden (Bolhuis *et al.*, 2009). Allerdings war in anderen Studien zur Direkttablettierung das Verdünnungspotential bezogen auf Paracetamol gering. Bei hohen Beladungen des Wirkstoffs wiesen die Tabletten unzureichende mechanische Eigenschaften auf. Weiterhin zeigte sich, bedingt durch das plastische Verformungsverhalten von Isomalt, eine Abhängigkeit der Tablettendruckfestigkeit von der Schmiermittelkonzentration (Ndindayino *et al.*, 1999). Auch als Füllstoff in der Feuchtgranulierung wurde gemahlenes Isomalt bereits erfolgreich verwendet (Sáska *et al.*, 2010). Bei der Verwendung von Isomalt in der Schmelzextrusion zeigten sich durch die bei hohen Temperaturen induzierte Amorphisierung verbesserte Tablettiereigenschaften. Allerdings kam es während der Lagerung zur Rekristallisation (Ndindayino *et al.*, 2002a). Durch Coextrusion von Isomalt/Paracetamolmischungen konnte dieser Prozess verzögert werden. Außerdem war die Tablettierbarkeit der Exdrutate um ein Vielfaches verbessert, verglichen mit der physikalischen Mischung (Ndindayino *et al.*, 2002b). Die Untersuchungen über Isomalt in der Walzenkompaktierung sind beschränkt auf eine einzige Studie zur Evaluierung einiger Granulat- und Tabletteneigenschaften aus gemahlenem Isomalt (GPS:GPM 1:1). Isomalt zeigte eine vielversprechende Partikelvergrößerung, allerdings waren höhere spezifische Kompaktierkräfte nötig, um den Feinanteil zu reduzieren (Quodbach *et al.*, 2012). Unterschiedliche Isomaltqualitäten wurden bisher in der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung noch nicht untersucht.

1.3.3 Dicalciumphosphat Anhydrat

Bei Dicalciumphosphat handelt es sich um einen anorganischen Hilfsstoff mineralischer Herkunft. Neben dem in dieser Arbeit verwendeten Dicalciumphosphat Anhydrat (DCPA) [$CaHPO_4$] sind Dicalciumphosphat Dihydrat (DCPD) [$CaHPO_4 \bullet 2H_20$] und Hydroxyapatit [$Ca_5(OH)(PO_4)_3$] pharmazeutisch relevant. Alle Calciumphosphate sind schwerlöslich in Wasser und gut löslich in verdünnten Säuren (Carstensen und Ertell, 1990). Die mechanischen Eigenschaften sind in der Literatur als hart und spröde beschrieben (Klevan *et al.*, 2010; Roberts und Rowe, 1987). Problematisch ist bei der Verwendung des Dihydrats dessen Tendenz sein Hydratwasser abzugeben (Ball und Casson, 1973; Rabatin *et al.*, 1960). Die Abgabe ist einerseits von äußeren Bedingungen wie der Luftfeuchtigkeit und Temperatur (de Haan *et al.*, 1990), aber andererseits auch von Partikeleigenschaften wie zum Beispiel der Partikelgröße (Landín *et al.*, 1994) abhängig. Eine solche Umwandlung eines Stoffes kann die Produktqualität nachhaltig beeinflussen und zum Beispiel die Zersetzung hydrolyseempfindlicher Wirkstoffe fördern (Patel *et al.*, 1988; Vila-Jato *et al.*, 1985). Gerade in der pharmazeutischen Herstellung mit ihren hohen Qualitätsanforderungen ist ein solcher Unsicherheitsfaktor zu vermeiden. Das Anhydrat des Dicalciumphosphats kann hingegen kein Hydratwasser abgeben. Vergleichende Untersuchungen zeigten, dass agglomerierte Sekundärpartikel von DCPA in der Direkttablettierung etwas geringere Tablettenfestigkeiten erzielten als Agglomerate aus DCPD (Doldán *et al.*, 1995). Allerdings zeigten andere Studien, dass die Festigkeit von Tabletten aus funktionalisiertem DCPA, Agglomeraten mit hoher spezifischer Oberfläche und gesteigerter Porosität, in der Direkttablettierung deutlich höhere Festigkeiten erzielte (Hentzschel *et al.*, 2012; Schlack *et al.*, 2001). Die weitere Literaturrecherche ergab, dass DCPA in der Forschung vor allem als Modellmaterial genutzt wird. So dient es vielmals als Beispiel für einen spröden Stoff in Untersuchungen zu Methoden der Deformationsanalyse (Reynolds *et al.*, 2017) oder um den Einfluss von spröden Materialien in Formulierungen zu untersuchen (Meier *et al.*, 2017). Darüber hinaus wird es auch als Beispielsubstanz für ein hartes Material in der Methodenevaluation zur Härtetestung genutzt (Patel und Sun, 2016) oder um den Einfluss der Härte eines Ausgangsmaterials auf bestimmte Produktmerkmale zu testen (Al-Asady *et al.*, 2015). Innerhalb dieser Studien findet das potentiell unterschiedliche Verhalten verschiedener DCPA Morphologien in der Regel keine Beachtung bei der Materialauswahl. Auch in Untersuchungen innerhalb der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung liegt der Fokus meist nicht auf dem verwendeten DCPA. Dies wird auch hier eher als spröde Komponente der Formulierung genutzt und nicht näher untersucht. In einer Studie von Souihi *et al.* (2013) allerdings wurde per PLS unter Anderem der Einfluss verschiedener DCPA Ausgangspartikel auf Granulat- und Tabletteneigenschaften nach Walzenkompaktierung/Trockengranulierung untersucht. Die spezifische Kompaktierkraft wurde allerdings nicht in diese Untersuchungen einbezogen, sondern durch weniger relevante Prozessparameter ersetzt. Trotzdem scheint sich die Verwendung agglomerierter Sekundärpartikel von DCPA vorteilhaft auf die Produkteigenschaften auszuwirken.

1.3.4 Calciumcarbonat

Auch Calciumcarbonat ist ein anorganisches Material mineralischen Ursprungs. Die Modifikation mit der weitesten Verbreitung ist Calcit (Dobrev und Markovic, 2012). Während auch die Modifikation Aragonit verbreitet ist, kommt die dritte Modifikation Vaterit eher selten vor. Neben diesen drei Modifikationen gibt es eine Reihe von Hydraten (Ni und Ratner, 2008). Reinkristalle der einzelnen Modifikationen kommen nicht in pharmazeutischen Hilfsstoffen oder Nahrungsergänzungsmitteln mit Pharmaqualität vor, sondern sind quasi nur in Mineralsammlungen vorhanden. Pharmazeutische Anwendung findet Calciumcarbonat vor allem als Antazidum sowie zur Calciumsupplementation. Calicumcarbonat wird als sehr sprödes Material mit einer hohen Steifheit beschrieben. Das Elastizitätsmodul ist beispielsweise in etwa doppelt so hoch wie das von Dicalciumphosphat Anhydrat (Bassam *et al.*, 1990; Roberts und Rowe, 1987). Für pharmazeutisch häufig verwendete, gemahlene Qualitäten von Calciumcarbonat sind unzureichende Fließfähigkeiten sowie Bindungseigenschaften beschrieben. Diese sind in der kleinen Partikelgröße sowie in dem oben beschriebenen Deformationsverhalten begründet. Im Rahmen ihrer Dissertation unterschied Freitag auf Basis der Schüttdichte schweres und leichtes Calciumcarbonat und untersuchte diese in der Direkttablettierung und Walzenkompaktierung und stellte fest, dass sowohl aus dem Pulver als auch aus den Granulaten keine Tabletten ausreichender Festigkeit verpresst werden konnten. Darüber hinaus war auch die Fließfähigkeit der Granulate nicht wesentlich verbessert (Freitag, 2004). Die Wahl voragglomerierter Partikelmorphologien verbesserte das Fließverhalten des Ausgangsmaterials und steigerte die Tablettiereigenschaften. Darüber hinaus schien der Zusatz von besser bindendem Sorbitol zur Formulierung vorteilhaft (Bacher *et al.*, 2007). Aktuellere Untersuchungen zeigten im Vergleich dazu deutlich vielversprechendere Ergebnisse mit einer neuartigen funktionalisierten Calciumcarbonatstruktur. Hierbei wird die Oberfläche von mikronisiertem Calciumcarbonat angeätzt und als Hydroxyapatit (siehe 1.3.3) repräzipitiert. Somit entsteht eine hochporöse Struktur mit großen spezifischen Partikeloberflächen. Funktionalisiertes Calciumcarbonat besteht somit aus agglomerierten Sekundärpartikeln aus Calciumcarbonat und Hydroxyapatit, das aus einem Netzwerk von plättchenförmigen, lamellaren Primärpartikeln besteht (Markl *et al.*, 2018). Es gelang aus diesen Calciumcarbonatpartikeln feste orodispersible Tabletten zu formen, die schnell zerfielen und ein angenehmes Mundgefühl besaßen (Stirnimann *et al.*, 2013). Die Gründe für den schnellen Zerfall lassen sich in dem auch noch in Tabletten vorhandenen hochporösen Netzwerk vermuten (Markl *et al.*, 2017). Auch herkömmliche Tabletten hoher Festigkeit konnten bei niedrigen Tablettierdrücken produziert werden. Diese Tabletten wiesen verbesserte mechanische Eigenschaften auf verglichen zu Tabletten aus MCC (Stirnimann *et al.*, 2014). Eine erste Studie zur Walzenkompaktierung/Trockengranulierung von funktionalisiertem Calciumcarbonat, wurde bereits durchgeführt. Innerhalb dieser Studie konnten im Vergleich zu MCC festere Tabletten aus Trockengranulaten mit hohen Anteilen Paracetamol hergestellt werden. Unüblicherweise wurden die Granulate allerdings vor der Tablettierung getrocknet. Außerdem

wurden sowohl die Formulierungen mit MCC als auch mit Calciumcarbonat mit der gleichen Menge Schmiermittel geschmiert. Dies sollte sich auf das als schmiermittelempfindlich bekannte MCC negativer ausgewirkt haben als auf das Calciumcarbonat mit seiner sehr großen Oberfläche (Stirnimann, 2014). Somit bleiben trotz dieser Studien einige Fragen über die Walzenkompaktierung/Trockengranulierung dieses Materials offen.

2 Ziele der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit soll der Einfluss der Morphologie verschiedener Ausgangsmaterialien auf ihre Prozessierbarkeit und vor allem auf die aus ihnen resultierenden Produkteigenschaften nach der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung sowie Tablettierung untersucht werden. Hierzu werden Ausgangsmaterialien gleicher chemischer Zusammensetzung genutzt und der Einfluss unterschiedlicher Partikeleigenschaften evaluiert. Um den Fokus auf das Ausgangsmaterial zu legen, werden die Prozessparameter während der Walzenkompaktierung mit Ausnahme der spezifischen Kompaktierkraft nicht verändert werden und auf üblichen Niveaus gehalten.

Anhand von α-Laktose Monohydrat wird der Einfluss der Ausgangspartikelgröße und –morphologie eines sprödbrüchigen Materials auf Trockengranulat- und Tabletteneigenschaften untersucht. Hierzu werden die Ausgangsmaterialen umfassend charakterisiert und Schülpenporosität und Granulatgröße als relevante Eigenschaften der Zwischenprodukte untersucht. Weiterhin wird die Druckfestigkeit von Tabletten aus Trockengranulaten mit Druckfestigkeiten von Tabletten aus den Pulvern verglichen und der Einfluss der während der Walzenkompaktierung verwendeten spezifischen Kompaktierkraft auf die Tablettierbarkeit bewertet.

Als Beispiel für einen Stoff mit plastischem Verformungsverhalten wird der Einfluss der Ausgangspartikelmorphologie von Isomalt untersucht. Dafür werden gesiebte Primärpartikel, gemahlene Primärpartikel sowie agglomerierte Sekundärpartikel verwendet. Das Verformungsverhalten der unterschiedlichen Partikel wird per Kompressibilitätsanalyse untersucht und die Deformation einzelner Partikel durch die Tablettierung mit µCT-Messungen evaluiert.

Der Einfluss der Ausgangspartikelporosität auf den potentiellen Verlust an Tablettierbarkeit nach Walzenkompaktierung wird anhand von Dicalciumphosphat Anhydrat überprüft. Neben Agglomeraten mit unterschiedlicher Porosität wird auch eine funktionalisierte Partikelstruktur des Dicalciumphosphats getestet. Weiterhin wird Calciumcarbonat verwendet, um an einem weiteren funktionalisierten Material zu evaluieren, ob die Funktionalisierung einer Ausgangspartikelstruktur zu Limitationen in der Prozessierbarkeit führt und wie man diesen entgegenwirken kann.

Die Verwendung von funktionalisiertem Dicalciumphosphat und Calciumcarbonat als Trockenbindemittel in der Walzenkompaktierung wird untersucht. Mischungen mit hohen Anteilen an Paracetamol als *worst-case* Szenario werden walzenkompaktiert und tablettiert. Granulatgröße, Tablettenfestigkeit und Tablettenzerfall werden als Zielparameter überprüft.

Schlussendlich sollen allgemeingültige Zusammenhänge zwischen Partikeleigenschaften und Produkteigenschaften beschrieben werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 [1]Untersuchungen zum Einfluss der Partikelmorphologie von α-Laktose Monohydrat

3.1.1 Einleitung

In diesem Teil der Arbeit wurde anhand von α-Laktose Monohydrat (LM) der Einfluss der Ausgangspartikelgröße und Ausgangspartikelmorphologie eines sprödbrüchigen Materials in der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung und Tablettierung beurteilt. Grundlage für dieses Kapitel stellte die in der Einleitung beschriebene Hypothese dar, die im Rahmen der Dissertation von Mosig (2014) zu gemahlener Laktose und agglomeriertem Magnesiumcarbonat aufgestellt wurde. Hiernach entscheidet die Porosität eines spröden Ausgangsmaterials darüber, ob es zu einem Verlust an Tablettierbarkeit nach Walzenkompaktierung/Trockengranulierung kommt oder nicht. Hierfür wurden verschiedene LM Primärpartikel mit höherer Dichte und Sekundärpartikel mit gesteigerter Porosität verglichen. Es sollte die Frage beantwortet werden, inwieweit Unterschiede in der Porosität eines Ausgangsmaterials den Verlust an Tablettendruckfestigkeit nach Walzenkompaktierung beeinflussen und ob die von Mosig gefundenen Ergebnisse auch innerhalb des gleichen Materials bestätigt werden können. Dies würde bedeuten, dass der Verlust an Tablettierbarkeit von agglomeriertem Magnesiumcarbonat durch die im Vergleich zu gemahlener Laktose höhere Porosität verursacht wurde. Andererseits könnten aber auch Material Unterschiede dafür verantwortlich gewesen sein. Darüber hinaus sollten anhand der Versuche mit LM weitere Fragestellungen beantwortet werden. Einerseits wurde die Relevanz der Ausgangspartikelgröße eines sprödbrüchigen Materials in der Tablettierung und Walzenkompaktierung/Trockengranulierung untersucht. Gerade im Bereich der Direkttablettierung sind die Ergebnisse der Literatur hier widersprüchlich (Fichtner *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2013; Sebhatu und Alderborn, 1999; Sun und Grant, 2001; Vromans *et al.*, 1987). Die Ergebnisse mancher Studien stellten einen eindeutigen Einfluss der Ausgangspartikelgröße auf die Tablettenfestigkeit fest, während sie in anderen Studien ohne Relevanz war. Die Partikelgröße wird in diesen Fällen als Surrogat für die Größe der Partikeloberfläche beziehungsweise potentielle Bindefläche genutzt. Neben der Größe der Partikeloberfläche ist allerdings auch deren strukturelle Beschaffenheit von Bedeutung für das Bindeverhalten (Bindra und Desikan, 2015). Ob und wie stark die Ausgangspartikelgröße die Tablettenfestigkeit beeinflusst, hängt in hohem Maße von der Art des Materials ab. Dementsprechend wurde untersucht, inwieweit bei LM ein Einfluss auf Produkteigenschaften beobachtet werden kann oder ob die Ausgangspartikel unter der Einwirkung

[1] Teile der in diesem Kapitel aufgeführten Ergebnisse wurden als *„A comparative study of the influence of alpha-lactose monohydrate particle morphology on granule and tablet properties after roll compaction/dry granulation"* publiziert.

einer äußeren, mechanischen Krafteinwirkung in hohem Maß brechen, so dass ihre Ausgangsgröße keinen Einfluss besitzt. Andererseits sollten über Unterschiede in der Partikelgröße hinaus auch potentielle Einflüsse der Ausgangspartikelmorphologie untersucht werden. Zur Beantwortung dieser Problemstellungen wurden vier verschiedene Qualitäten von LM verwendet: Gemahlene Partikel (Gemahl. LM), zwei durch Siebung zu unterschiedlichen Größen klassierte Primärpartikel (Feines LM und Grobes LM) und agglomerierte Sekundärpartikel (Aggl. LM).

3.1.2 Charakterisierung der α-Laktose Monohydrat Ausgangsmaterialien

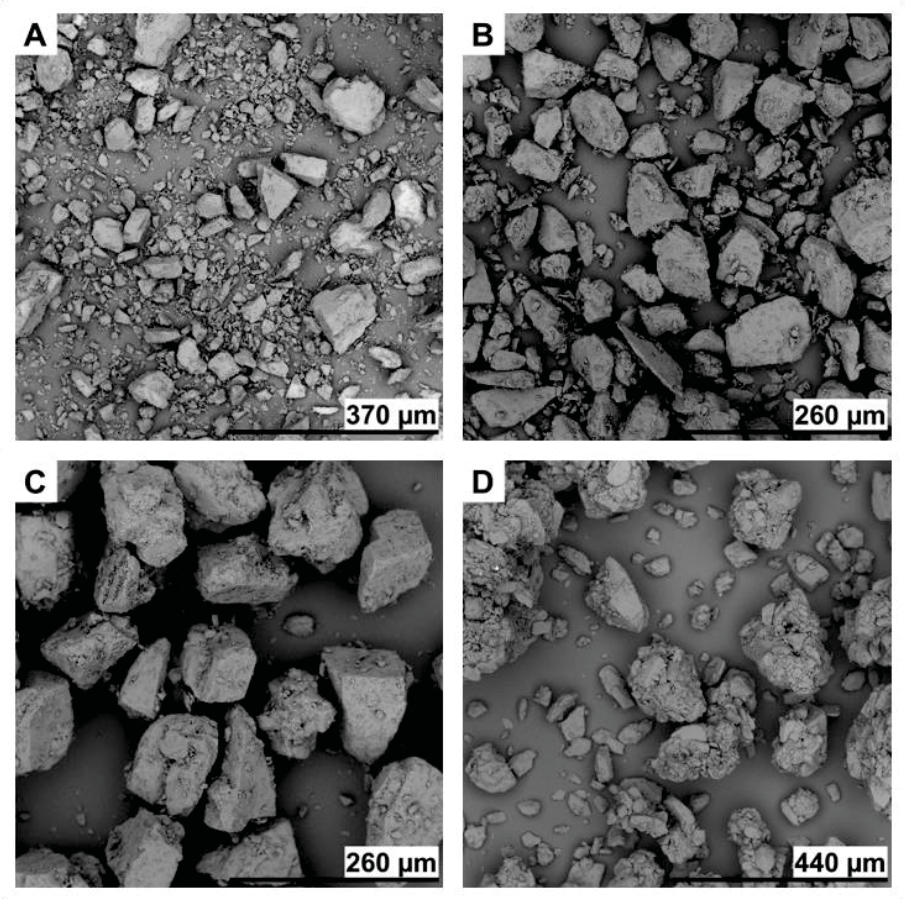


Abbildung 3: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Gemahl. LM (a), Feiner LM (b), Grober LM (c) und Aggl. LM (d)

Um Unterschiede in der Partikelmorphologie von LM genauer zu beurteilen, wurden rasterelektronenmikroskopische (REM) Aufnahmen (siehe 6.4.3) der Ausgangspartikel gemacht (Abbildung 3). Es zeigten sich erwartungsgemäß klare Unterschiede im Erscheinungsbild der verschiedenen LM Qualitäten. Gemahl. LM bestand zum überwiegenden Teil aus kleinen Bruchstücken von Partikeln. Einzelne Partikel waren allerdings intakt und somit größer. Feines LM und Grobes LM zeigten die für LM typischen keilförmigen Primärkristalle (Raghavan, 2000; van Kreveld, 1965). In den per Laserdiffraktometrie durchgeführten Partikelgrößenmessungen (siehe 6.4.4) zeigten diese beiden Materialien enge Partikelgrößenverteilungen. Die anhand der Quantile errechneten Spannen der Partikelgrößenverteilungen wiesen Werte von 1,54 (Feine LM) und 0,66

(Grobe LM) auf. Die Partikelgrößenverteilungen waren damit deutlich enger als bei Gemahl. LM oder Aggl. LM, deren Werte bei über 2 lagen (Tabelle 1). Durch die Neigung von LM zum Sprödbruch, waren bei Feinem und Grobem LM neben den beschriebenen Primärpartikeln auch feinere Bruchstücke von Partikeln vorhanden. Aggl. LM bestand überwiegend aus agglomerierten Sekundärpartikeln unterschiedlicher Größe sowie nicht agglomerierten Primärpartikeln. Diese Zusammensetzung bedingte die breite Partikelgrößenverteilung. Summenkurven der Partikelgrößenverteilungen der Ausgangsmaterialien sowie aller Granulate sind im Anhang dieser Arbeit zu finden (siehe Kapitel 7).

Neben der Partikelgröße wurde auch die Gesamtoberfläche der Materialien durch Stickstoffadsorption bestimmt. Diese wurde auf die Probeneinwaage standardisiert und als spezifische Oberfläche (spez. Oberfläche) in m^2/g angegeben (siehe 6.4.7). Wie durch die beim Mahlen verursachte Partikelzerkleinerung zu erwarten war, zeigte Gemahl. LM mit 0,63 m^2/g die größte spez. Oberfläche (Tabelle 1). Feines und Grobes LM hatten hingegen kleinere spez. Oberflächen. Für diese drei Primärpartikelmorphologien galt, je kleiner die Partikelgröße, desto größer die spez. Oberfläche. Die Sekundärpartikel von Aggl. LM wichen von diesem Zusammenhang ab. Die spez. Oberfläche war größer als die gemessene Partikelgröße vermuten ließ. Mit steigender Partikelgröße nimmt die äußere Oberfläche eines Materials bei gleicher Masse ab und somit sollte sich auch die spez. Oberfläche reduzieren. Dies war allerdings bei Aggl. LM nicht der Fall. Durch den Agglomerationsprozess entstanden aus den kleineren Primärpartikel offensichtlich poröse Agglomerate mit großer innerer Oberfläche, die zu der größeren spez. Oberfläche führten. Es ließ sich also vom Surrogat aus Partikelgröße und spez. Oberfläche auf eine gesteigerte Porosität der agglomerierten Sekundärpartikel rückschließen. Nichtsdestotrotz war die spez. Oberfläche geringer als die Oberfläche von Gemahl. LM. Die industrielle Herstellung von Aggl. LM erfolgt durch Sprühagglomeration. Das Ausgangsmaterial dieses Prozesses bilden die gleichen Primärpartikel, wie die innerhalb dieser Arbeit genutzten Partikel von Gemahl. LM. Während dieser Sprühagglomeration wurden Teile der Oberflächen der Primärpartikel als Kontaktflächen verbunden und somit die spez. Oberfläche des Materials reduziert. Diese Zusammenhänge erklärten die kleinere spez. Oberfläche von Aggl. LM.

Tabelle 1: Partikeleigenschaften der Ausgangsmaterialien von LM; (MW ± s, n = 3)

	Gemahl. LM	Feine LM	Grobe LM	Aggl. LM
Partikeldichte [g/cm³]	1,554 ± 0,001	1,547 ± 0,012	1,549 ± 0,006	1,548 ± 0,016
X(10) [µm]	6 ± 0	17 ± 0	92 ± 1	43 ± 1
X(50) [µm]	33 ± 0	54 ± 0	131 ± 1	179 ± 7
X(90) [µm]	104 ± 1	100 ± 0	179 ± 3	428 ± 13
Spanne	2,85	1,54	0,66	2,15
Spezifische Oberfläche [m²/g]	0,63 ± 0,03	0,30 ± 0,01	0,17 ± 0,03	0,41 ± 0,00

Die kristallographischen Eigenschaften der Ausgangsmaterialien wurden per Röntgendiffraktometrie (siehe 6.4.8) untersucht. Vor allem wurden potentielle Veränderungen an der Kristallinität durch den Sprühagglomerationsprozess zur Herstellung von Aggl. LM evaluiert. Hierzu wurden neben den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten LM Qualitäten auch Referenzen anderer pharmazeutisch relevanter Laktosetypen vermessen. Die Röntgendiffraktogramme aller vier Qualitäten zeigten die gleichen charakteristischen Röntgenreflexe (Abbildung 4). Damit stimmten sie mit dem Beugungsmuster des α-Laktose Monohydrat Referenzmaterials überein und unterschieden sich deutlich vom Referenzmaterial der wasserfreien Laktose, die einen hohen Anteil an β-Laktose aufweist. Unterschiede in der Intensität der Röntgenreflexe wurden vor allem durch die Methodik hervorgerufen. Bei röntgendiffraktometrischen Messungen an einem Pulverbett der Probe ist die Ebenheit der Probenoberfläche von relevantem Einfluss auf die Intensität (Fix, 2004). Vor allem für Gemahl. LM konnte, durch seine Neigung zu agglomerieren, eine gleichmäßige und ebene Probenoberfläche nicht gewährleistet werden. Dies wurde im zugehörigen Röntgendiffraktogram sichtbar. Auch das Referenzmaterial der sprühgetrockneten Laktose zeigte ein mit dem α-Laktose Monohydrat Referenzmaterial äquivalentes Beugungsmuster. Sowohl bei sprühgetrockneter als auch sprühagglomerierter LM schienen die Intensitäten der Röntgenreflexe etwas geringer. Dies lässt auf einen geringen amorphen Anteil schließen. Allerdings lagen diese durch den Sprühagglomerationsprozess hervorgerufenen Veränderungen unterhalb des Detektionslevels der Röntgendiffraktometrie und sollten damit von untergeordneter Bedeutung für die weiteren Ergebnisse gewesen sein.

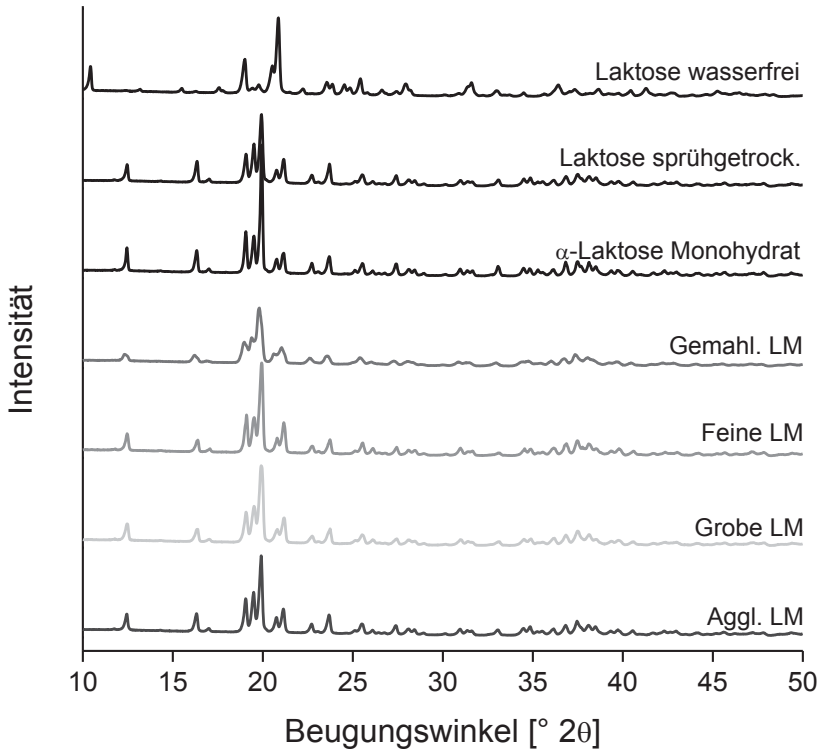


Abbildung 4: Röntgendiffraktogramme der LM Ausgangsmaterialien und relevanter Referenzmaterialien

3.1.3 Eigenschaften von Schülpen und Granulaten aus α-Laktose Monohydrat

Alle vier LM Qualitäten wurden mittels Walzenkompaktierung zu Schülpen kompaktiert, die anschließend trockengranuliert wurden. Hierzu wurden jeweils spez. Kompaktierkräfte von 3, 6, 9 und 12 kN/cm verwendet. Zur Charakterisierung der Intermediate wurde die Schülpenporosität pulverpyknometrisch (siehe 6.4.9) bestimmt (Abbildung 5). Die Schülpenporosität diente als Indikator für die Granulatporosität. Es wurde bereits in früheren Arbeiten festgestellt, dass in der Trockengranulierung vor allem die gröberen Granulatkörner die Eigenschaften der Schülpe „erben". Somit repräsentiert die Schülpenporosität die Granulatporosität (Jaminet und Hess, 1966). Die Aussagekraft dieser Ergebnisse wurde hier im Fall von LM als kritisch eingestuft. Bei der Walzenkompaktierung von LM konnte aus keiner der verwendeten Qualitäten eine intakte Schülpe kompaktiert werden. Die Schülpen wurden beim Abstreifen von der Walze in kleine Bruchstücke zerbrochen, die weder die gesamte Breite noch die gesamte Dicke der Schülpe repräsentierten. Darüber hinaus waren auch die erhaltenen Stücke dünn und fragil, so dass eine Beschädigung während der Vermessung der scheinbaren Dichte der Schülpen nicht ausgeschlossen werden konnte. Beide Aspekte vergrößerten den Fehler der Ergebnisse. Darüber hinaus lagen die Bereiche, in denen sich die Porositäten zu vergleichender Schülpen befanden, mit Unterschieden unter 5 % nah beieinander, so dass es bedingt durch den vergrößerten Messfehler teilweise zu Überschneidungen kam. All diese Aspekte machten die Porosität von Schülpen aus LM zu einer schwer interpretierbaren Eigenschaft. Einige generelle Erkenntnisse ließen sich dennoch treffen. Die Porosität von Schülpen aus LM war, unabhängig von der Morphologie des Ausgangsmaterials,

gering. Selbst eine niedrige spez. Kompaktierkraft von 3 kN/cm resultierte in Schülpen mit Porositäten um 30 %. Die Ergebnisse ließen vermuten, dass die Porosität von Schülpen aus Aggl. LM leicht höher war als die von Schülpen der anderen Materialien.

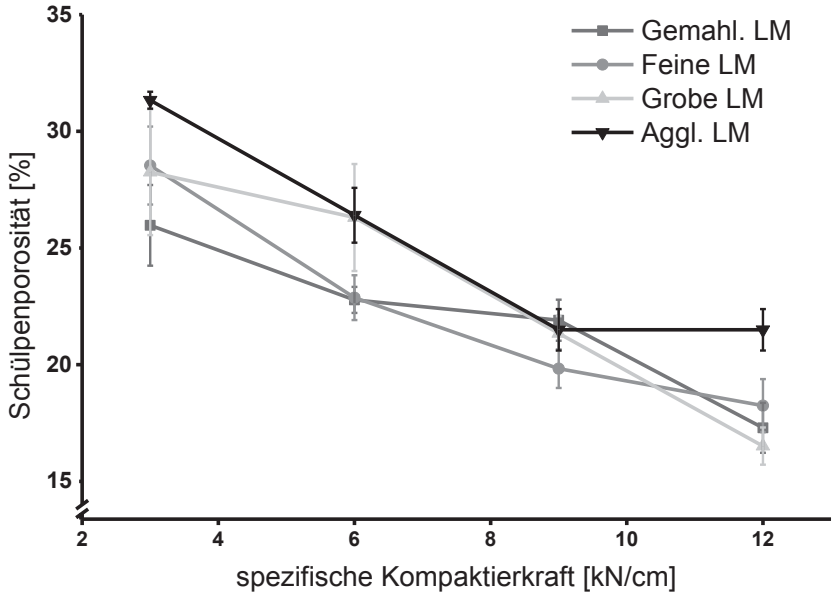


Abbildung 5: Porositäten der LM Schülpen in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; (MW ± s, n = 3)

Darüber hinaus führten kleinere Primärpartikel tendenziell eher zu dichteren Schülpen als größere Primärpartikel. Dies könnte mit der höheren möglichen Packungsdichte kleinerer Partikel zu erklären sein. Mit höheren spez. Kompaktierkräften nivellierten sich allerdings diese Tendenzen und die Porositäten schienen ab einer spez. Kompaktierkraft von 9 kN/cm relativ einheitlich zu werden. Eine Ausnahme bildeten die Schülpen aus Aggl. LM, walzenkompaktiert mit 12 kN/cm. Dieser Wert lag mit etwa 22 % höher als die Werte vergleichbarer Schülpen der anderen Materialien. Schülpen aus LM Primärpartikeln erreichten bei hoher spez. Kompaktierkraft Porositäten unterhalb von 20 %. Um die Verformungsvorgänge, die die Materialien während der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung durchlaufen, zu beurteilen, wurden die spez. Oberflächen der Granulate gemessen. Anschließend wurden diese mit den spez. Oberflächen der Ausgangsmaterialien verglichen. Neben der, durch Press- und Kompaktiervorgänge induzierten Partikelvergrößerung, treten bei der Walzenkompaktierung einerseits während des Materialtransports zu den Walzen (Gamble *et al.*, 2017; Gamble *et al.*, 2014), andererseits aber auch zwischen den Walzen und in der Granulationseinheit Reibung und somit Mahlvorgänge auf. Diese Vorgänge gelten als Ursache für den teilweise hohen Feinanteil und die typische bimodale Partikelgrößenverteilung von Trockengranulaten. Je nach Verformungsverhalten von Materialien unter diesen verschiedenartigen mechanischen Belastungen überwiegen Partikelvergrößerung oder – zerkleinerung. Dadurch lassen sich durch Veränderungen der spez. Oberfläche Rückschlüsse auf die Art der dominierenden Verformung schließen. Die Walzenkompaktierung von LM führte

unabhängig von der Morphologie des Ausgangsmaterials zu einer Vergrößerung der spez. Oberfläche (Abbildung 6). Die Partikel brachen vermehrt unter der Krafteinwirkung der Kompaktierung, so dass neben der Entstehung von groben Granulaten auch ein Feinanteil von geringerer Partikelgröße als das Ausgangsmaterial entstand. Die größte Änderung der spez. Oberfläche fand vor allem für Granulate produziert bei 3 und 6 kN/cm statt. Eine weitere Erhöhung der spez. Kompaktierkraft führte zu keiner weiteren Vergrößerung der Oberfläche. Das Ausmaß der Oberflächenvergrößerung wurde allerdings durch die Ausgangspartikelgröße beeinflusst. Besonders stark betroffen waren hiervon Granulate, die aus Feinem und Groben LM hergestellt wurden. Bei Feinem LM vergrößerte sich die Oberfläche zunächst um 108 % der Oberfläche des Ausgangsmaterials bei 3 kN/cm beziehungsweise 158 % bei 6 kN/cm. Im Fall von Grobem LM lagen diese Werte bei 160 % (3 kN/cm) und 214 % (6 kN/cm). Im Vergleich dazu zeigten die kleineren Ausgangspartikel von Gemahl. LM lediglich Oberflächenvergrößerungen um 13 % (3 kN/cm) beziehungsweise 41 % (6 kN/cm). Für Ausgangsmaterialien mit größerer Partikelgröße zeigte sich also ein deutlich stärkerer Einfluss und eine ausgeprägtere Zerkleinerung, während der Effekt bei Gemahl. LM schwächer war.

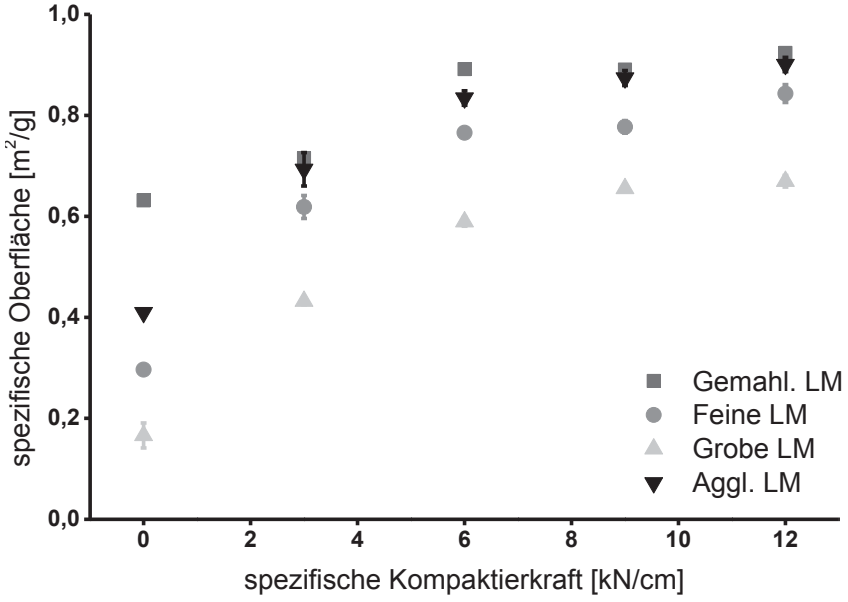


Abbildung 6: Veränderung der spezifischen Oberfläche der LM Ausgangsmaterialien (0 kN/cm) und Granulate in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; (MW ± s, n = 3)

Die Oberflächen von Granulaten wurden bei höheren spez. Kompaktierkräften nicht nennenswert zusätzlich vergrößert. Auch die spez. Oberfläche der Sekundärpartikel von Aggl. LM stieg durch Granulierung. Es war bemerkenswert, dass die Größen der spez. Oberfläche von Granulaten aus Gemahl. und Aggl. LM sich mit steigenden Kompaktierkräften mehr und mehr anglichen. Vermutet wurde, dass mit der Erhöhung der Krafteinwirkung immer mehr Sekundärpartikel von Aggl. LM in ihre Primärpartikel zerfallen. Da diese den Partikeln von Gemahl. LM entsprachen, näherten sich damit die spez. Granulatoberflächen an.

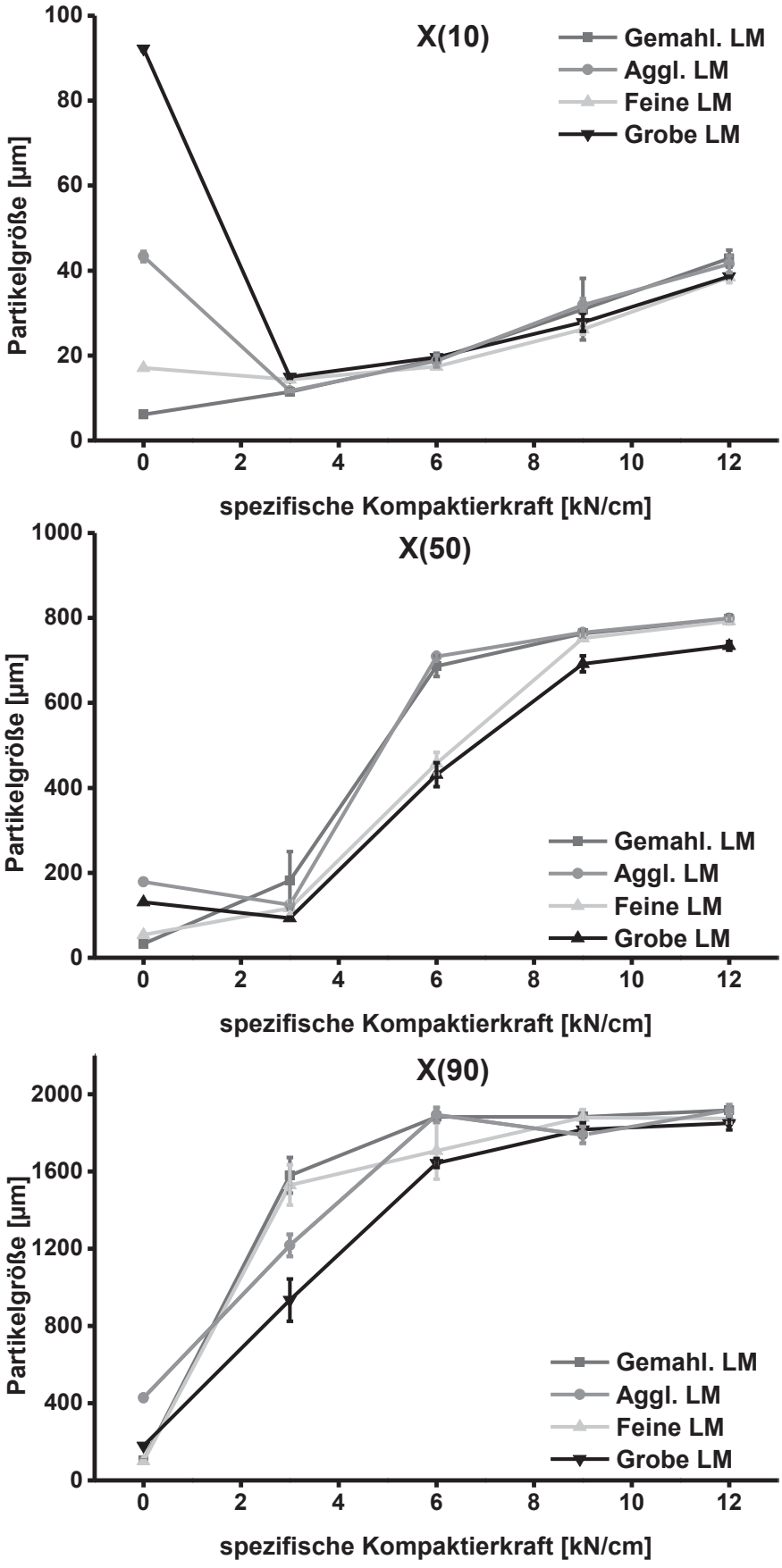


Abbildung 7: X(10), X(50) und X(90) Quantile (von oben nach unten) der Pulver (0 kN/cm) und Granulate aus LM; (MW ± s, n = 3)

Als eine zentrale Eigenschaft zur Erfolgsbeurteilung des Granulierprozesses wurde die Partikelgrößenverteilung vor und nach Granulation (siehe 6.4.4) bestimmt. Es war offensichtlich, dass 3 kN/cm nicht ausreichten, um ein grobes Granulat zu produzieren (Abbildung 7). Stattdessen waren die X(10)- und X(50)-Quantile der Granulate aller Materialien im Vergleich zum Ausgangsmaterial reduziert. Eine Ausnahme bildete hier nur Gemahl. LM. Aber auch hier konnte mit einer medianen Partikelgröße von 182 µm keine ausreichende Partikelvergrößerung erzielt werden. Nur das X(90)-Quantil aller mit 3 kN/cm produzierten Granulate konnte vergrößert werden. Dies verdeutlichte, dass neben einem großen Anteil an Zerkleinerungsprozessen ein Teil des jeweiligen Ausgangsmaterials auch zu gröberen Granulaten kompaktiert wurde. Ab einer spez. Kompaktierkraft von 6 kN/cm formten sich gröbere Granulate. Der Feinanteil wurde reduziert und alle Quantile stiegen verglichen mit dem Ausgangsmaterial. Dies geschah allerdings in unterschiedlichem Ausmaß für die jeweiligen Partikelmorphologien. Der Median der Granulate aus Gemahl. und Aggl. LM stieg auf 687 µm und 708 µm. Die Granulate aus Feinem und Grobem LM erreichten nur eine mediane Partikelgröße von 458 µm beziehungsweise 431 µm. Feines LM erreichte somit leicht höhere Granulatgrößen verglichen mit Grobem LM, während Gemahl. LM noch einmal deutlich größere Granulate erzielte. Die Ergebnisse zum Einfluss der Primärpartikel von LM stimmten mit Untersuchungen zu anderen Materialien aus der Literatur überein (Herting und Kleinebudde, 2007; Riepma *et al.*, 1993). Je geringer die Ausgangspartikelgröße, desto größer ist die potentielle Bindungsfläche und desto größer sind die vorhandenen Kohäsionskräfte. Dies resultiert in gröberen Granulaten. Allerdings wird in folgenden Abschnitten dieses Kapitels auch deutlich, dass der Einfluss der Ausgangspartikelgröße auf die Granulatgröße geringer war als auf die Tablettendruckfestigkeiten in Kapitel 3.1.4. Wenn neben der uniaxialen Druckbelastung, wie sie in der Tablettierung auftritt, auch Reibungskräfte, wie zwischen den Walzen während des Kompaktierprozesses entstehen, hinzukommen, scheint die Ausgangspartikelgröße weniger wichtig für die Produkteigenschaft. Der über die Partikelgröße hinausgehende Unterschied in der Ausgangspartikelmorphologie zwischen gesiebter LM und Gemahl. LM schien an dieser Stelle relevanter. Auch die Ergebnisse der Aggl. LM standen im Einklang mit bereits durchgeführten Studien. So wurde für Mannitol berichtet, dass voragglomerierte Ausgangsmaterialien zu gröberen Trockengranulaten führen (Wagner *et al.*, 2015).

Betrachtet man sowohl LM Primärpartikel als auch LM Sekundärpartikel, eignet sich die Partikelgröße somit nicht zur Vorhersage der Granulatgröße, während sie in den folgend erläuterten Grenzen für Primärpartikel als Abschätzung dienen kann. Limitiert wird der Einfluss der Ausgangspartikelgröße vor allem durch die spez. Kompaktierkraft. Eine Erhöhung der spez. Kompaktierkraft nivellierte die Unterschiede in den Granulatgrößen der unterschiedlichen Materialien mehr und mehr. Bei 12 kN/cm war lediglich die mediane Granulatgröße von Granulaten aus Grobem LM geringer als die der drei anderen Laktosequalitäten. Das X(90)-Quantil

aller Granulate war hingegen gleich. Es ist davon auszugehen, dass das X(90)-Quantil bei dieser spez. Kompaktierkraft durch die Siebgröße limitiert wird. Somit hatte die Ausgangspartikelgröße und darüber hinaus die Ausgangspartikelmorphologie nur bis zum Erreichen einer gewissen spez. Kompaktierkraft Einfluss auf die Granulatgröße. Oberhalb dieses Wertes waren die Granulatgrößen aller Granulate aus LM Primärpartikeln vergleichbar.

Es fielen an dieser Stelle die großen Werte der X(90)-Quantile auf. In Betrachtung der für die Granulierung verwendete Siebgröße von 1000 µm, waren diese unerwartet groß. Dafür konnten mehrere Gründe gefunden werden. Der eine war die Form der produzierten Trockengranulate. Viele der groben Granulatkörner hatten eine längliche Form. Diese Granulate passierten das Sieb in Vorzugsrichtung, obwohl sie größer waren als die Siebmaschenweite. Anisometrische Partikel sind auch in der Laserdiffraktometrie generell problematisch (Lee Black et al., 1996). Der Durchmesser, auf dem die Berechnung der Partikelgrößenverteilung basiert, ist der Äquivalenzdurchmessers einer volumengleichen Kugel. Da nadelförmige Partikel besonders weit von der Kreisform abweichen, ist in diesem Fall der Fehler größer. Ein weiterer Grund scheint die im Algorithmus festgelegte Extrapolation der großen Messwerte durch das verwendete Messsystem zu sein (Etzler und Sanderson, 1995). In der Summe dieser Aspekte kam es somit zu den ungewöhnlich großen X(90)-Quantilen.

3.1.4 Tablettierung von α-Laktose Monohydrat Pulvern und Granulaten

Im Folgenden wurde die Tablettierbarkeit der vier LM Qualitäten getestet. Hierfür wurden zunächst die Ausgansmaterialien nach Mischung mit 0,5 % Magnesiumstearat bei sechs verschiedenen Drücken direkttablettiert (siehe 6.3.4). Die Qualität von Tabletten lässt sich durch unterschiedliche Parameter ausdrücken (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002). Innerhalb dieser Arbeit wurde auf jegliche biopharmazeutische Charakterisierung verzichtet und es wurden ausschließlich physikalische Eigenschaften untersucht. Insbesondere die mechanische Festigkeit, genauer die Druckfestigkeit, der hergestellten Tabletten wurde eingehend analysiert (siehe 6.4.11). Diese muss ausreichend sein, um eine problemlose Weiterverarbeitung zu gewährleisten. Zu der Frage, ab wann genau eine Druckfestigkeit ausreichend ist, gibt es verschiedene Einschätzungen (Paul, 2017). Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Druckfestigkeit von 2 MPa als ausreichend definiert. Innerhalb der Direkttablettierung war ein eindeutiger Einfluss der Ausgangspartikelmorphologie auf die Tablettendruckfestigkeit zu beobachten (Abbildung 8). Mit Ausnahme von Grobem LM erreichten alle Materialien bei entsprechenden Tablettierdrücken eine ausreichende mechanische Festigkeit von etwa 2 MPa. Allerdings waren hierfür Pressdrücke oberhalb von 250 MPa nötig. Im Falle von Primärpartikeln aus LM bestimmte die Größe des Ausgangsmaterials die Druckfestigkeit der resultierenden Tabletten: Je kleiner die Ausgangspartikel, desto höher die Tablettendruckfestigkeit. Diese Beziehung zwischen Partikelgröße und Druckfestigkeit war nicht auf die Sekundärpartikel von Aggl. LM übertragbar. Die Tabletten aus Aggl. LM hatten eine höhere Druckfestigkeit als

solche aus Grobem LM, aber eine niedrigere als Tabletten aus Feinem LM. Die Direkttablettierung von Sekundärpartikeln eines Materials wurde wiederholt als der Direkttablettierung von Primärpartikeln des gleichen Materials überlegen beschrieben (Bolhuis und Zuurman, 1995; Ilić *et al.*, 2009). Dadurch war erwartet worden, dass die Tablettendruckfestigkeit in einem mit Gemahl. LM vergleichbaren Bereich läge. Um deshalb die erzielten Resultate zu überprüfen, wurde die Tablettierung von Aggl. LM teilweise wiederholt. Die dabei erzielten Druckfestigkeiten stimmten mit denen in dieser Arbeit gezeigten überein. Somit war davon auszugehen, dass im Fall der in dieser Arbeit verwendeten LM Qualitäten, Primärpartikel geringer Größe, agglomerierten Sekundärpartikeln hinsichtlich der resultierenden Tablettendruckfestigkeit überlegen waren.

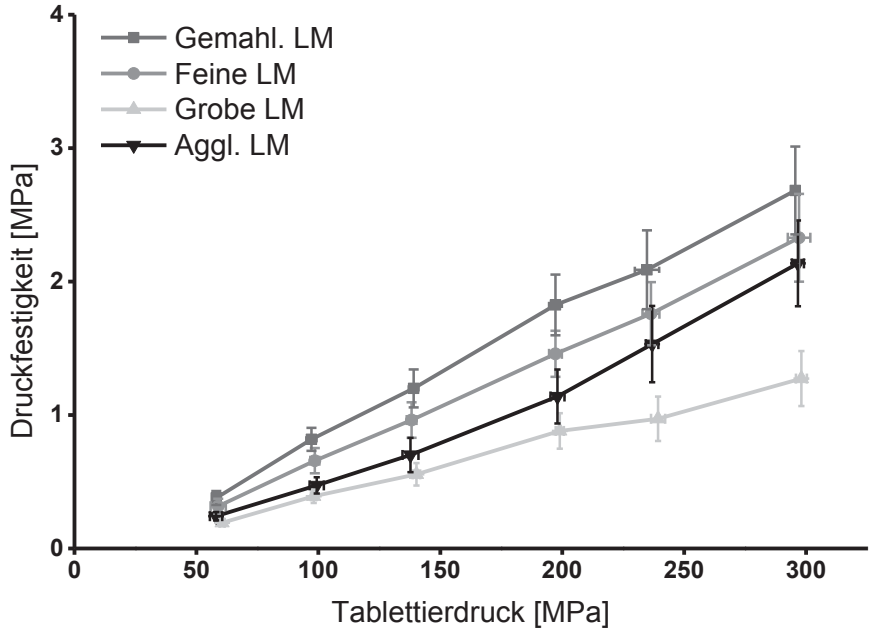


Abbildung 8: Tablettierkurven der LM Ausgangsmaterialien; (MW ± s, n = 10)

Zudem wurden aus den in Kapitel 3.1.3 produzierten Granulaten Tabletten gepresst. Die Druckfestigkeiten dieser Tabletten wurde anschließend mit den Druckfestigkeiten der Tabletten aus den Ausgangspartikeln verglichen (Abbildung 9), um zu beurteilen wie die vorherige Walzenkompaktierung/Trockengranulierung die Festigkeit der Tabletten beeinflusste. Um einen potentiellen Einfluss unterschiedlicher Granulatgrößen auszuschließen, wurden hierzu jeweils die Siebfraktionen 630 – 800 µm der produzierten Granulate verpresst (siehe 6.3.3). Die Morphologie des Ausgangsmaterials bestimmte, inwieweit sich die Tablettierbarkeit durch die Walzenkompaktierung/Trockengranulierung verglichen mit der Direkttablettierung veränderte. Im Fall von Gemahl. LM (Abbildung 9a) zeigte sich ein leichter Verlust an Tablettendruckfestigkeit nach der Walzenkompaktierung. Das Ausmaß dieses Verlustes war von der Höhe der spez. Kompaktierkraft unabhängig. Die Druckfestigkeit der Tabletten aus Feinem LM änderte sich nicht durch vorherige Trockengranulierung (Abbildung 9b). Eine vorherige Walzenkompaktierung von Grobem LM erhöhte hingegen die Tablettendruckfestigkeit (Abbildung 9c). Nichtsdestotrotz war

auch hier kein Einfluss der Höhe der spez. Kompaktierkraft auf die Druckfestigkeit von Tabletten aus Granulaten ersichtlich. Vergleicht man die Tablettierkurven der Trockengranulate aus diesen drei Qualitäten, stellt man fest, dass die Druckfestigkeit von Tabletten in allen Fällen gleich war. Es scheint, als hätte eine vorherige Walzenkompaktierung die Unterschiede in den Tablettendruckfestigkeiten der aus verschiedenen Primärpartikel hergestellten Tabletten nivelliert und auf eine einheitliche Festigkeit gebracht. Ob diese einheitliche Druckfestigkeit nun in einem Verlust oder einem Gewinn an Tablettierbarkeit resultierte, lag maßgeblich an der Druckfestigkeit der Tabletten aus der Direkttablettierung der Materialien und nicht im unterschiedlichen Verhalten während der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung.

Aggl. LM zeigte ein von den drei anderen Qualitäten abweichendes Tablettierverhalten nach Walzenkompaktierung (Abbildung 9d). Es war ein eindeutiger Einfluss der während der Kompaktierung verwendeten spez. Kompaktierkraft auf die Tablettendruckfestigkeit zu sehen. Allerdings war der Einfluss entgegengesetzt den Erwartungen. Aus anderen Untersuchungen ist bekannt, dass viele Materialien bei höheren spez. Kompaktierkräften einen größeren Verlust an Tablettendruckfestigkeit zeigen (Herting und Kleinebudde, 2008; Patel *et al.*, 2011; Sun und Himmelspach, 2006). Aggl. LM zeigte allerdings mit zunehmender spez. Kompaktierkraft höhere Tablettendruckfestigkeiten. Möglicherweise hängt dieser Effekt mit der Zerstörung der sekundären Partikelstruktur durch die Walzenkompaktierung/Trockengranulierung zusammen. Bereits im vorherigen Abschnitt wurde anhand der spez. Oberfläche dargelegt (Abbildung 6), dass mit steigender spez. Kompaktierkraft immer mehr Agglomerate in ihre Primärpartikel zerfallen. Diese Primärpartikel wiesen eine, im Vergleich zum Agglomerat, bessere Tablettierbarkeit auf (Abbildung 8). Somit stieg mit höheren spez. Kompaktierkräften die Fähigkeit, festere Tabletten zu formen und die Tablettierbarkeit von Aggl. LM stieg in Abhängigkeit von der spez. Kompaktierkraft.

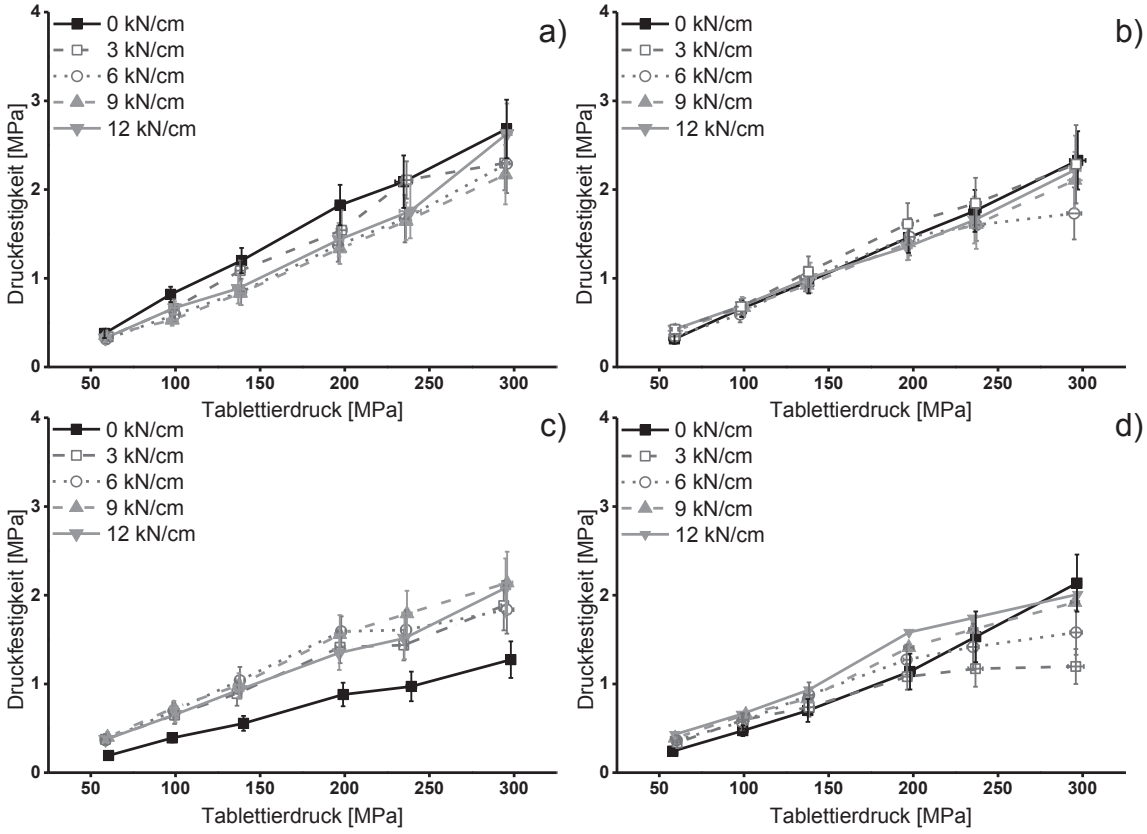


Abbildung 9: Tablettierkurven der LM Ausgangsmaterialien (0 kN/cm) und Granulaten (630 - 800 µm). Gemahl. LM (a), Feinem LM (b), Grobem LM (c) und Aggl. LM (d); (MW ± s, n = 10)

Um zu untersuchen, inwieweit die Granulatgröße die Tablettierbarkeit beeinflusst, wurde eine zweite Siebfraktion (160 – 355 µm) tablettiert (siehe 6.3.3) und mit der vorherigen (630 – 800 µm) verglichen (Abbildung 10). Der Vergleich der Tablettendruckfestigkeiten zeigte ein ähnliches Verhalten für alle untersuchten Partikelmorphologien. Bei den meisten spez. Kompaktierkräften und Tablettierdrücken waren die Druckfestigkeiten von Tabletten aus kleinen und großen Granulaten gleich. Allerdings war in einigen Fällen ein abweichendes Verhalten zu sehen. Normalerweise zeigt die Tablettierkurve eines sprödbrüchigen Materials eine lineare Zunahme in Abhängigkeit von dem Tablettierdruck. Alle Tablettierkurven der kleineren Granulatfraktion zeigten auch genau dieses erwartete Verhalten. In einigen Fällen allerdings wichen die Kurven der großen Granulatfraktion davon ab und zeigten keinen linearen Zusammenhang. Bei hohen Tablettierdrücken sank die Steigung der Tablettierkurven. Dadurch zeigte sich in diesen Fällen ein Einfluss der Granulatgröße. Bei hohen Tablettierdrücken wurden aus den kleineren Granulaten auf Grund ihrer größeren Bindungsfläche festere Tabletten produziert. Generell war der Einfluss der Granulatgröße auf die Tablettendruckfestigkeit aber gering. Dies entsprach den Erwartungen für ein sprödbrüchiges Material. Während der Tablettierung brachen die Granulate, so dass es zu einer Neuordnung von Bindungsflächen kam. Damit war die ursprüngliche Granulatgröße beziehungsweise ursprüngliche Bindungsfläche weniger relevant für die resultierenden

Tablettenfestigkeiten. Das Ergebnis entsprach somit Ergebnissen, die für das ebenfalls spröde DCPA erhalten wurden (Wu und Sun, 2007).

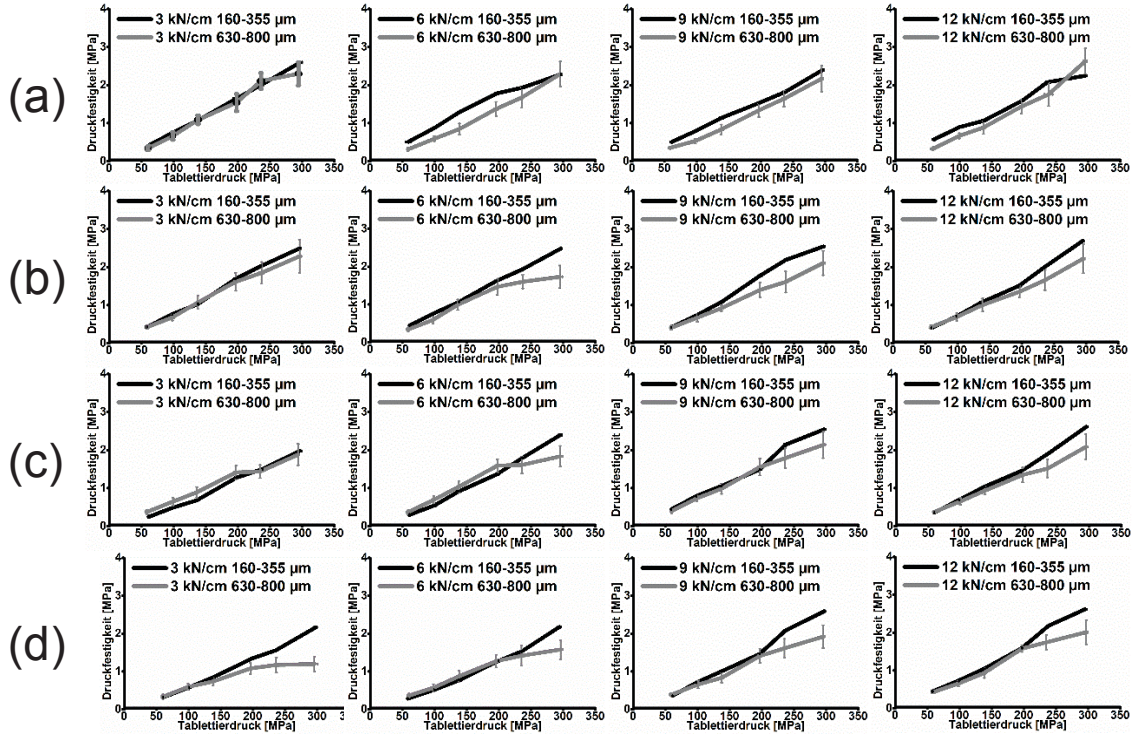


Abbildung 10: Einfluss der Granulatgröße auf die Tablettierbarkeit der Granulate aus Gemahl. LM (a), Feinem LM (b), Grobem LM (c) und Aggl. LM (d). Größenfraktion 160 – 355 µm in schwarz und Größenfraktion 630 – 800 µm in grau; (MW ± s, n = 10)

3.1.5 Zusammenfassung

Es konnten sowohl Einflüsse der Ausgangspartikelgröße von LM als auch der Partikelmorphologie gezeigt werden. Der Einfluss der Partikelgröße von Primärpartikeln auf Produkteigenschaften war in der Direkttablettierung größer als nach Walzenkompaktierung/Trockengranulierung. Die Eigenschaften von Granulaten und Tabletten, die aus poröseren Sekundärpartikeln hergestellt wurden, ließen sich nicht durch die Ausgangspartikelgröße vorhersagen. Unterschiede in der Granulatgröße nach Walzenkompaktierung/Trockengranulierung waren eher durch Unterschiede in der Partikelmorphologie als durch reine Größenunterschiede der Ausgangspartikel zu erklären. Gesiebte LM Partikel resultierten unabhängig von ihrer Ausgangpartikelgröße in Granulaten vergleichbarer Größe, während Gemahl. LM und Aggl. LM gröbere Granulate formten. In der Tablettierung der Trockengranulate wurde der Einfluss unterschiedlicher Ausgangsmaterialien weiter reduziert. Unterschiede in der Druckfestigkeit von Tabletten aus Granulaten bestanden nur noch zwischen Ausgangsprimär- und Ausgangssekundärpartikeln. Im Fall der Primärpartikel resultierten die Granulate aller LM Qualitäten in Tabletten äquivalenter Druckfestigkeit. Aggl. LM zeigte ein von den Erwartungen abweichendes Ergebnis. Höhere spez. Kompaktierkräfte erhöhten die Festigkeit der Tabletten. Als Grund wurde der mit steigender spez. Kompaktierkraft zunehmende Zerfall der agglomerierten Sekundärstruktur in ihre Primärpartikel angenommen.

Diese zeigten in vorhergehenden Versuchen eine bessere Tablettierbarkeit als die Partikel von Aggl. LM. Auf Basis der in diesem Teil der Arbeit erzielten Ergebnisse konnte die ursprüngliche Hypothese von Mosig nicht bestätigt werden. Eine gesteigerte Porosität führte bei LM, im Gegensatz zum porösen Magnesiumcarbonat, nicht zu einem Verlust an Tablettierbarkeit. Im Gegenteil zeigte poröse LM sogar eine Verbesserung der Tablettierbarkeit. Durch die bei Mosig verwendeten, unterschiedlichen Materialen traten Effekte auf, die über die Unterschiede in der Partikelporosität hinausgingen, und das Tablettierverhalten der Trockengranulate beeinflussten. Dennoch zeigte sich die Ausgangspartikelporosität als ein wichtiger Einflussfaktor in der Trockengranulierung und Tablettierung und wird deshalb in einem späteren Teil dieser Arbeit detaillierter untersucht.

3.2 [2]Untersuchungen zum Einfluss der Partikelmorphologie von Isomalt

3.2.1 Einleitung

Nach den Untersuchungen über den Einfluss der Partikelmorphologie eines sprödbrüchigen Materials in der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung und der Tablettierung wurde im folgenden Teil der Arbeit getestet, wie sich unterschiedliche Ausgangspartikelmorphologien eines Materials mit plastischem Deformationsverhalten auf die Granulat- und Tabletteneigenschaften auswirkten. Als Modellmaterial wurde hierzu Isomalt (IM) gewählt. Da IM bisher vor allem in der Direkttablettierung untersucht wurde, stellt dieses Kapitel somit die erste umfassende Studie zum Verhalten von IM in der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung dar. Es wurden drei verschiedene Ausgangspartikelmorphologien verwendet. Primärpartikel, die nur durch Siebung klassiert wurden (Gesieb. IM), gemahlene Partikel (Gemahl. IM) und agglomerierte Sekundärpartikel mit erhöhter Partikelporosität (Aggl. IM). Um den Einfluss der Isomaltzusammensetzung (siehe Kapitel 1.3.2) auszuschließen, besaßen alle Materialien ein Verhältnis aus GPS zu GPM von 1:1.

3.2.2 Charakterisierung der Isomalt Ausgangsmaterialien

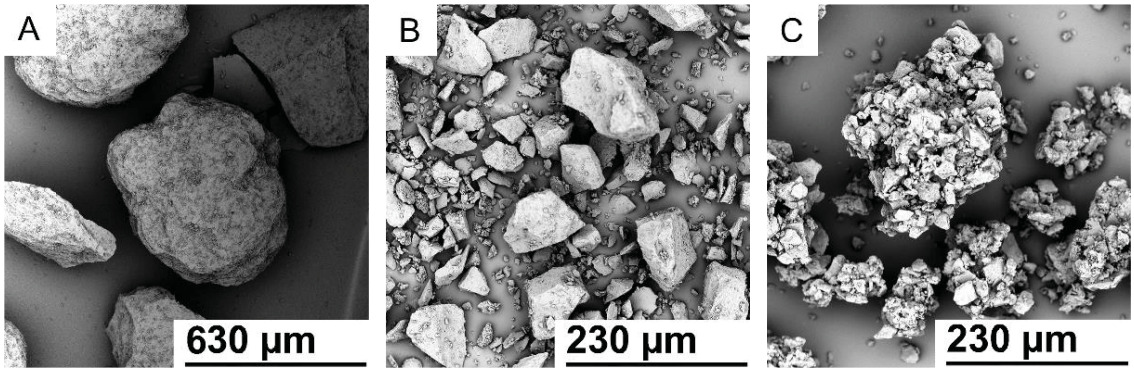


Abbildung 11: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Gesieb. IM (a), Gemahl. IM (b) und Aggl. IM (c)

[2] Teile der in diesem Kapitel aufgeführten Ergebnisse wurden als „*The influence of isomalt particle morphology on tabletability after roll compaction/dry granulation*“ publiziert.

Tabelle 2: Partikeleigenschaften der Ausgangsmaterialien von IM; (MW ± s, n = 3)

	Gesieb. IM			Gemahl. IM			Aggl. IM		
Partikeldichte [g/cm³]	1,50	±	0,00	1,51	±	0,00	1,50	±	0,00
X(10) [µm]	350	±	2	8	±	0	65	±	7
X(50) [µm]	523	±	1	45	±	1	175	±	5
X(90) [µm]	788	±	6	112	±	2	310	±	7
Spanne	0,84			2,31			1,40		
Spezifische Oberfläche [m²/g]	0,09	±	0,00	0,47	±	0,00	0,58	±	0,02

Um die Unterschiede in der Partikelmorphologie genauer zu evaluieren, wurden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (siehe 6.4.3) gemacht (Abbildung 11). Es zeigten sich deutliche Unterschiede in der Partikelform und Morphologie der drei Materialien. Allein auf Basis des bildgebenden Verfahrens konnten bereits massive Unterschiede in der Partikelgröße festgestellt werden. Gesieb. IM bestand aus großen, nahezu sphärischen Primärpartikeln. Einige der Partikel waren zu kleineren, irregulär geformten Stücken gebrochen. Nichtsdestotrotz deutete die Spanne der Partikelgrößenverteilung (Tabelle 2) mit einem Wert von 0,84 eine enge Partikelgrößenverteilung an. Die Partikel erschienen sehr dicht im REM-Bild A. Die gemessene Partikeldichte (siehe 6.4.2) und verhältnismäßig kleine spez. Oberfläche (Tabelle 2) unterstrichen diesen Eindruck und deuteten auf die Abwesenheit von Poren hin. Auch wenn einschränkend gesagt werden muss, dass diese Partikelattribute normalerweise nicht für eine Granulierung vor der Tablettierung sprechen, wurde im Rahmen dieser Arbeit entschieden dieses Material als Modellsubstanz zu benutzen. Gemahl. IM bestand aus gemahlenen Partikeln verschiedener Größe. Es lagen einerseits grobe Bruchstücke vor andererseits sehr feine Partikel. Dieser Umstand bedingte auch die breite Partikelgrößenverteilung (Spanne 2,31). Die spez. Oberfläche der gemahlenen Partikel war verglichen mit Gesieb. IM in etwa um den Faktor 5 größer. Die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Aggl. IM zeigte vor allem agglomerierte Sekundärpartikel, aber auch einen gewissen Anteil nicht agglomerierter Primärpartikel. Dadurch war die Partikelgrößenverteilung (Spanne 1,4) breiter als von Gesieb. IM aber immer noch deutlich enger als von Gemahl. IM. Trotz der gesteigerten Partikelgröße besaß Aggl. IM mit 0,58 m²/g die größte spez. Oberfläche aller Materialien. Wie bereits im vorherigen Kapitel detailliert erläutert, sinkt mit steigender Partikelgröße die äußere Oberfläche. Daher konnte auch im Fall von Aggl. IM

diese im Verhältnis zur Partikelgröße abweichend große Gesamtoberfläche nur durch innere Oberfläche, also Poren der Sekundärstruktur, erklärt werden. Beim Vergleich der spez. Oberflächen von Gemahl. IM und Aggl. IM wurde klar, dass, im Gegensatz zum vorherig diskutierten Fall von LM (siehe 3.1.2), die gemahlenen und agglomerierten Partikel nicht in einem unmittelbarem Zusammenhang standen. Die Primärpartikel, die zur Agglomeration von Aggl. IM verwendet wurden, mussten kleiner gewesen sein als Gemahl. IM. Andernfalls hätte die spez. Oberfläche der Agglomerate kleiner sein müssen, als die der gemahlenen Primärpartikel.

Um den potentiellen Einfluss der kristallinen Modifikation zu bewerten, wurden Röntgendiffraktogramme (siehe 6.4.8) der Ausgangsmaterialien aufgenommen (Abbildung 12). Die resultierenden Diffraktogramme zeigten die gleichen charakteristischen Röntgenreflexe. Allerdings unterschieden sich die Intensitäten einzelner Reflexe im Fall von Aggl. IM von den beiden anderen IM Qualitäten. Dennoch war davon auszugehen, dass alle drei IM Qualitäten zumindest stark überwiegend in der gleichen Modifikation vorlagen. Unterschiede in den folgenden Ergebnissen konnten also auf die Unterschiede in der Partikelmorphologie zurückgeführt werden und waren unabhängig von der Kristallinität.

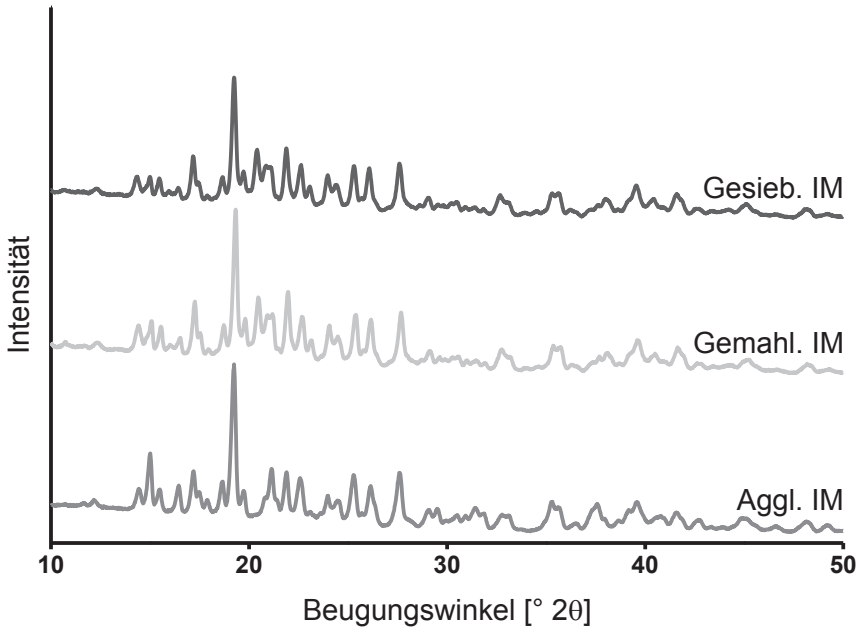


Abbildung 12: Vergleichende Röntgendiffraktogramme der IM Ausgangsmaterialien.

Zunächst wurde eine Heckel-Analyse durchgeführt (siehe 6.4.16), um einen Anhaltspunkt zu haben, wie groß die Unterschiede im Deformationsverhalten der drei IM-Qualitäten waren (Abbildung 13). Die Heckel-Analyse, beziehungsweise ihre Aussagekraft wurde in der Literatur wiederholt kritisch diskutiert (Gabaude *et al.*, 1999; Patel *et al.*, 2010; Paul und Sun, 2017; Sonnergaard, 1999). Tatsächlich stehen andere Methoden mit komplizierterem Messaufbau wie zum Beispiel die Nanohärtetestung zur Verfügung, um den Einfluss der mechanischen Eigenschaften von

Ausgangsmaterialien vorherzusagen (Al-Asady *et al.*, 2015). Auch Deformationsanalysen mit von der Heckel-Gleichung ausgehend modifizierten beziehungsweise abweichenden Gleichungen und Variablen würden Alternativen bieten (Adams *et al.*, 1994; Kawakita und Lüdde, 1971; Kuentz und Leuenberger, 1999; Walker, 1923), um die Verformung der Materialien unter Druck zu charakterisieren. Je nach genauer Fragestellung können diese Modelle präzisere Vorhersagen bieten, sind allerdings auch komplizierter. Deshalb wurde die Heckel-Analyse herangezogen, um schnell und unkompliziert eine grobe Einordnung der Verformung treffen zu können. Die berechneten Fließspannungen zeigten für alle Qualitäten ein eher plastisches Verformungsverhalten (Heckel, 1961) (Tabelle 3). Gemahl. IM wies eine Fließspannung von 128 MPa auf. Im Vergleich dazu zeigte Aggl. IM mit 115 MPa eine leicht erniedrigte Fließspannung. Dies würde eine leicht plastischere Verformung bedeuteten. Auf Grund der Limitationen der Methode war allerdings fragwürdig, inwieweit solch kleine Unterschiede nennenswerte Abweichungen im Deformationsverhalten repräsentierten. Die Ergebnisse zu Gesieb. IM wichen von den Erwartungen ab. Mit 104 MPa war die Fließspannung am geringsten. Dies deutete somit auf den höchsten Anteil plastischer Verformung hin. In der Literatur ist dieses Phänomen bereits beschrieben. Mit steigender Partikelgröße eines Materials sinkt die gemessene Fließspannung, ob sich damit einhergehend auch das Deformationsverhalten ändert, bleibt fraglich (Patel *et al.*, 2007). Unabhängig von den Ergebnissen der Heckel-Analyse war spekuliert worden, dass Gesieb. IM aufgrund seiner groben Partikel und hohen Dichte eher bricht als sich plastisch verformt. Somit müsste sich seine Fließspannung von den beiden anderen Qualitäten unterscheiden. Es wurde deutlich, dass die lineare Regression für Gesieb. IM schlechter war, verglichen mit den anderen (Abbildung 13). Allerdings hätte dies nur kleinere Abweichungen erklären können. Kombiniert mit dem Einfluss der unterschiedlichen Partikelgrößen und den in der Literatur beschriebenen Limitationen waren die Ergebnisse der Heckel-Analyse schwer zu interpretieren. Es wurde vermutet, dass durch diese Art der Kompressibilitätsuntersuchung gegebenenfalls nur die plastische Verformung des Materials Isomalt repräsentiert wurde und der potentielle Einfluss der unterschiedlichen Partikelmorphologie nicht abgebildet wurde. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Heckel-Analyse nicht die geeignete Methode zu sein schien, um zu unterscheiden, ob sich eine Partikelstruktur eher plastisch oder spröde verformte. Somit wurde auf Basis der Erfahrungen mit Isomalt auf eine Analyse dieser Art im Falle der anderen in dieser Arbeit verwendeten Materialien verzichtet.

Tabelle 3: Ermittelte Fließspannungen aus der Heckel-Analyse von IM Ausgangsmaterial; (MW ± s, n = 3)

	Gesieb. IM	**Gemahl. IM**	**Aggl. IM**
Fließspannung [MPa]	104 ± 4	128 ± 2	115 ± 5

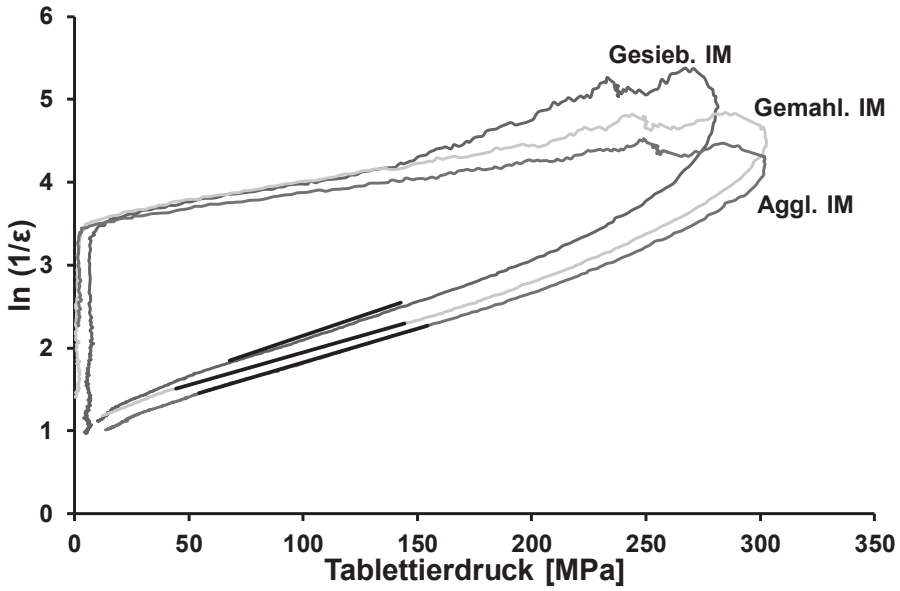


Abbildung 13: Exemplarische Kurven der Heckel-Analyse der IM Ausgangsmaterialien

3.2.3 Eigenschaften von Schülpen und Granulaten aus Isomalt

Alle drei IM-Qualitäten wurden bei 3, 6, 9 und 12 kN/cm zu Schülpen walzenkompaktiert. Vor deren Granulierung wurden zunächst die Schülpen als Intermediat untersucht (siehe 6.4.9). Die Schülpenporosität diente erneut als Indikator für die Granulatporosität (Abbildung 14). Für die dichten Primärpartikel von Gesieb. IM reichte eine spez. Kompaktierkraft von 3 kN/cm nicht aus, um eine Schülpe und somit Granulate herzustellen. Die groben Partikel klebten auf der Walze und wurden anschließend nahezu unverändert vom Abstreifer entfernt. Dieser Datenpunkt konnte somit nicht erhoben werden. Generell resultierte Gesieb. IM in Schülpen der geringsten Porosität. Die Porositäten lagen zwischen 15 % (6 kN/cm) und 11 % (12 kN/cm). Neben der geringen Gesamtporosität war auch der Verlust an Porosität in Abhängigkeit von der spez. Kompaktierkraft sehr gering. Der Abfall der linearen Regression ($R^2 = 0{,}9872$) betrug nur -0,70 $\frac{\% \cdot cm}{kN}$. Die Schülpenporositäten von Gemahl. und Aggl. IM lagen deutlich höher, waren untereinander jedoch vergleichbar. Der einzige Unterschied trat bei einer spez. Kompaktierkraft von 3 kN/cm auf. Bei dieser Kompaktierkraft war die Schülpe aus Aggl. IM mit 32 % etwas poröser als die Schülpe aus Gemahl. IM (29 %). Nach der Erhöhung der spez. Kompaktierkraft wurden die Porositätsunterschiede nivelliert. Es wurde vermutet, dass bei geringeren Kompaktierkräften einige der Sekundärpartikel von Aggl. IM noch intakt waren und somit die Schülpenporosität durch intrapartikuläre Poren erhöht wurde. Durch die höhere Krafteinwirkung mit steigenden spez. Kompaktierkräften zerfielen nun mehr und mehr der Sekundärpartikel von Aggl. IM. Damit wurde die Porosität der Schülpen in beiden Fällen von gemahlenen Isomaltpartikeln bestimmt und war dadurch ähnlich. Im Gegensatz zu den vergleichbaren Absolutwerten für die Porosität unterschied

sich das Ausmaß des Porositätsverlusts. Der Abfall der linearen Regression von Gemahl. IM (R^2 = 0,9859) betrug -1,45 $\frac{\% \cdot cm}{kN}$ während der von Aggl. IM (R^2 = 0,9894) mit -1,97 $\frac{\% \cdot cm}{kN}$ größer war. In beiden Fällen war dieser Wert damit mehr als doppelt so hoch wie bei Gesieb. IM.

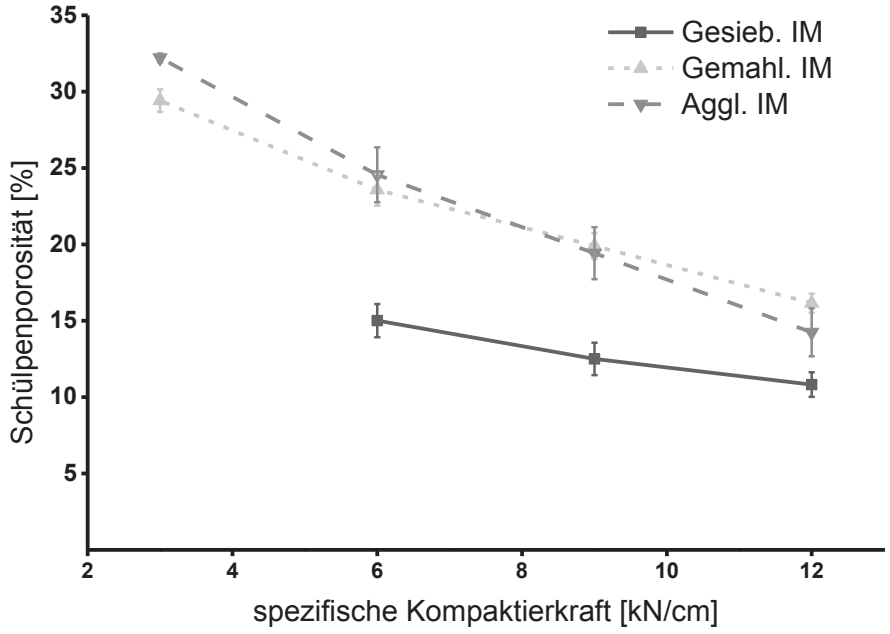


Abbildung 14: Porositäten der IM Schülpen in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; (MW ± s, n = 3)

Als weitere Zielgröße der Granulierung wurde die Partikelvergrößerung in Abhängigkeit von der während der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung verwendeten spez. Kompaktierkraft beurteilt (Abbildung 15). Vergleicht man zunächst Gemahl. und Aggl. IM fällt auf, dass die größten Unterschiede erneut (vgl. Ergebnisse zur Schülpenporosität) bei einer spez. Kompaktierkraft von 3 kN/cm auftraten. Bei dieser Kompaktierkraft formte Aggl. IM die mit Abstand gröbsten Granulate mit einer medianen Partikelgröße von 785 µm. Weiterhin wurde deutlich, dass im Fall von Aggl. IM, unter den gegebenen Prozessbedingungen, die maximale Partikelvergrößerung schon mit 3 kN/cm erreicht war. Eine weitere Erhöhung der spez. Kompaktierkraft reduzierte lediglich den Feinanteil, was einen steigenden X(10)-Wert (22 µm bei 3 kN/cm und 136 µm bei 12 k/cm) zur Folge hatte. Auch für Gemahl. IM konnte bereits bei 3 kN/cm ein gewisser Anteil zu groben Granulatkörnern kompaktiert werden, wie das X(90)-Quantil mit einem Wert von 1176 µm zeigte. Allerdings lag der Median noch unter 200 µm. Die Partikelgrößenverteilung war breit und durch einen hohen Feinanteil gekennzeichnet. Somit konnte noch keine ausreichende Partikelvergrößerung erzielt werden. Durch Erhöhung der spez. Kompaktierkraft wurde vor allem dieser Feinanteil aus gemahlenen Partikeln reduziert und die Partikelgröße von Granulaten aus Gemahl. und Aggl. Isomalt näherten sich an. Vergleichbare Beobachtungen konnten bereits in anderen Studien für agglomeriertes und unprozessiertes Mannitol gemacht werden. Ein vorgranuliertes (agglomeriertes) D-Mannitol resultierte nach der Trockengranulierung bereits bei

niedrigen spez. Kompaktierkräften in Granulaten mit geringem Feinanteil verglichen mit unprozessiertem β-D-Mannitol. Als die spez. Kompaktierkraft für beide Materialien erhöht wurde, verringerte sich der Feinanteil der Granulate des unprozessierten Mannitol und beide Materialien bildeten Granulate mit gleicher Partikelgrößenverteilung (Wagner *et al.*, 2015). Als Grund für dieses Verhalten ließen sich Unterschiede in der Verformung vermuten. Durch die gesteigerte Porosität von agglomerierten Ausgangsmaterialien verformen diese sich leichter bei geringeren spez. Kompaktierkräften und bildeten daher eher Granulate. Dichtere Primärpartikel zeigten höhere Widerstände gegen eine äußere mechanische Belastung. Bei hohen spez. Kompaktierkräften war dies von geringer Relevanz und gemahlene Primärpartikel bildeten Granulate vergleichbarer Größe. Die dritte untersuchte Qualität (Gesieb. IM) zeigte ein gänzlich anderes Verhalten. Dessen Kompaktierung formte die Granulate mit der geringsten Partikelgröße über den gesamten Bereich der untersuchten Kompaktierkräfte. Selbst mit der höchsten in dieser Versuchsreihe genutzten spez. Kompaktierkraft erhöhte sich der Median der Partikelgröße nur leicht im Vergleich zum Ausgangsmaterial. Das X(10)-Quantil der Granulate war für alle spez. Kompaktierkräfte deutlich niedriger als das des Ausgangsmaterials. Neben der eigentlich gewünschten Kompaktierung zwischen den Walzen und der damit einhergehenden Partikelvergrößerung kam es während des Walzenkompaktierprozesses auch zu Reibung und Mahleffekten. Diese können sowohl zwischen den Walzen als auch in der Granulationseinheit der Maschine auftreten. Im Fall dieser dichten und gleichzeitig sehr groben Primärpartikel scheinen diese Effekte und die damit verbundene Partikelverkleinerung die Kompaktierungseffekte zu überlagern. Granulate mit extrem hohem Feinanteil waren die Folge.

Es fielen die erneut ungewöhnlich hohen Werte der X(90)-Quantile auf. Die Diskussion dieser Problematik erfolgte jedoch bereits in Kapitel 3.1.3. Die dort getroffenen Schlussfolgerungen lassen sich auf die in diesem Abschnitt erhaltenen Ergebnisse übertragen, so dass auf eine erneute Diskussion hier verzichtet wird.

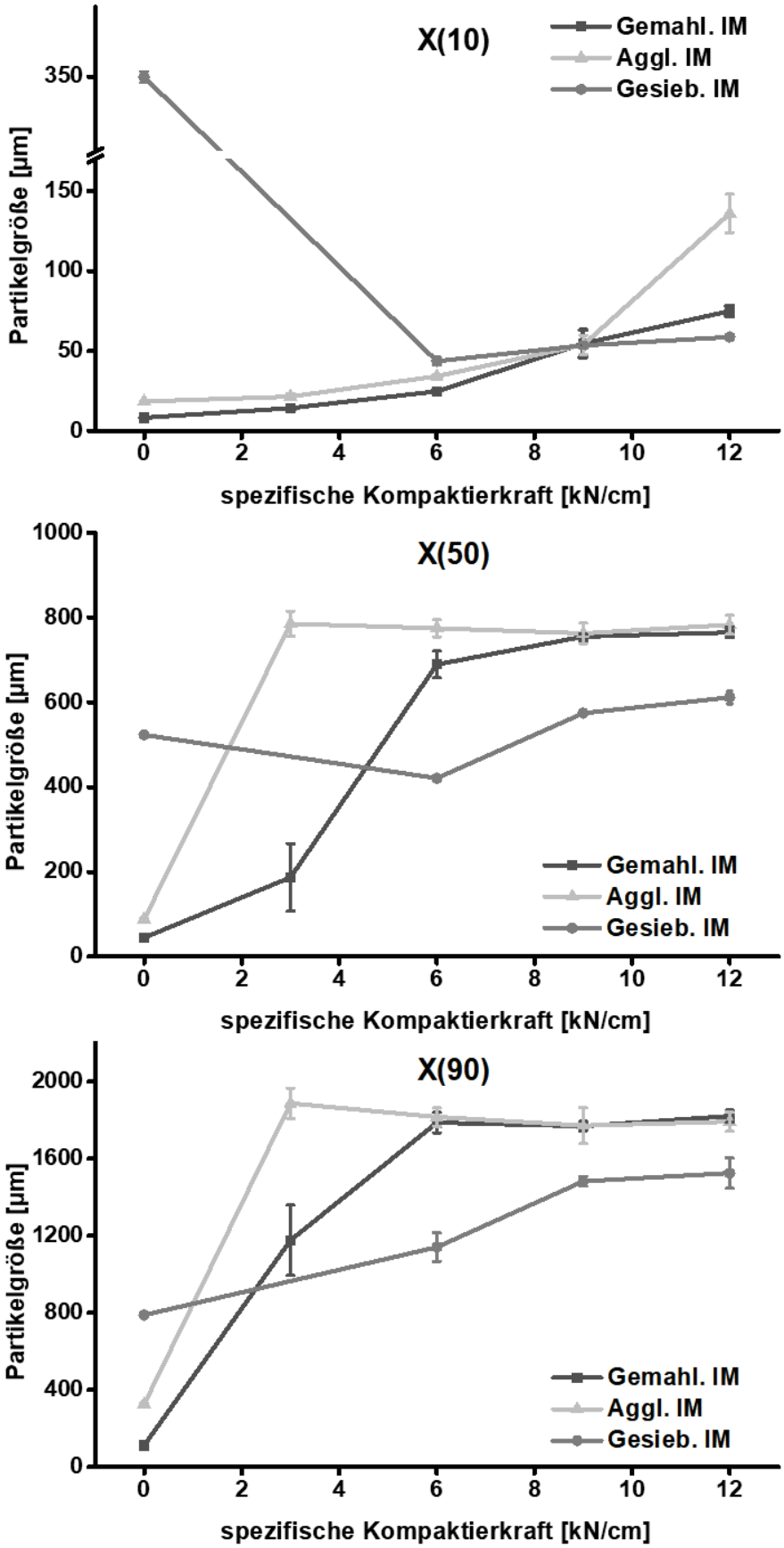


Abbildung 15: X(10), X(50) und X(90) Quantile (von oben nach unten) der Pulver und Granulate aus IM; (MW ± s, n = 3)

Die anhand der Ergebnisse der Partikelgrößenverteilungen getroffenen Annahmen wurden durch die Messungen der spez. Oberfläche der Ausgangsmaterialien und der produzierten Granulate bestätigt (Abbildung 16). In allen Fällen war eine Vergrößerung der Partikeloberfläche zu beobachten, allerdings von unterschiedlichem Ausmaß. Dies unterstrich die Anwesenheit von Mahlprozessen neben dem eigentlichen Kompaktierprozess. Selbst nach Kompaktierung mit 12 kN/cm war die spez. Oberfläche der Granulate aus Gesieb. IM mit 0,37 m^2/g in etwa viermal vergrößert verglichen mit der Oberfläche des Ausgangsmaterials von 0,09 m^2/g. Diese Tendenz unter mechanischer Krafteinwirkung in hohem Ausmaß zu brechen, widersprach den Ergebnissen der Heckel-Analyse zu diesem Material. Es lieferte hingegen experimentelle Evidenz zu der ursprünglichen Annahme: Durch seine besondere Partikelmorphologie neigte Gesieb. IM eher zum Sprödbruch als dazu sich plastisch zu verformen. Gemahl. IM zeigte den gleichen Trend, aber in deutlich geringerer Ausprägung. Bei 3 kN/cm besaßen die Granulate, wie beschrieben, einen hohen Feinanteil. Ein gewisser Anteil hiervon war feiner als das ursprüngliche Ausgangsmaterial, so dass die spez. Oberfläche vergrößert wurde. Durch Erhöhung der spez. Kompaktierkraft reduzierte sich der Feinanteil der Granulate, womit auch die spez. Oberfläche wieder verkleinert wurde und sich bei 12 kN/cm (0,53 m^2/g) wieder der Oberfläche des Ausgangsmaterials (0,47 m^2/g) annäherte. Auch Aggl. IM zeigte das größte Ausmaß an Vergrößerung der spez. Oberfläche durch Walzenkompaktierung/Trockengranulierung bei 3 kN/cm. Die spez. Oberfläche wurde bei Aggl. IM zusätzlich, wie bereits zuvor diskutiert, durch das Zerfallen der agglomerierten Ausgangspartikel in seine Primärpartikel gesteigert. Die kleineren Primärpartikel bestimmten die spez. Oberfläche in den Granulaten, so dass die Oberfläche dadurch verglichen mit dem agglomerierten Ausgangsmaterial stark vergrößert wurde. Eine weitere Erhöhung der spez. Kompaktierkraft führte dann, ebenso wie bei Gemahl. IM, aufgrund der eintretenden Partikelvergrößerung zu einer Abnahme der Oberfläche.

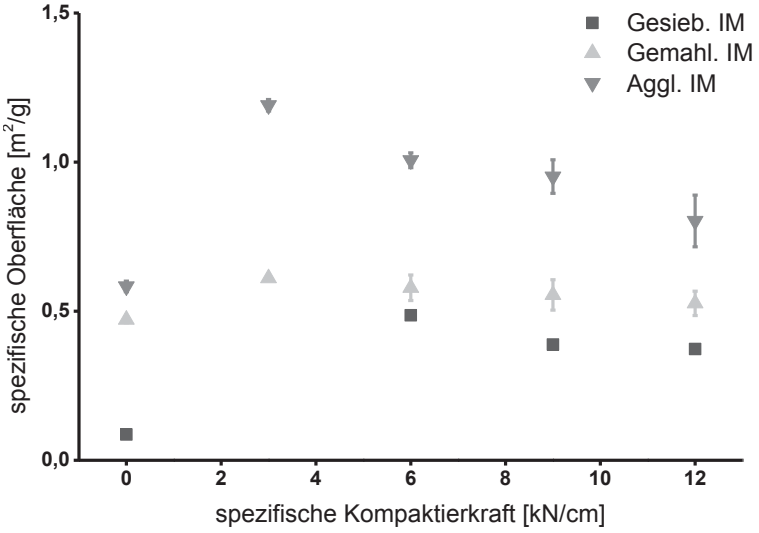


Abbildung 16: Veränderung der spezifischen Oberfläche der IM Ausgangsmaterialien (0 kN/cm) und Granulate in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; (MW ± s, n = 3)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Steigerung der spez. Kompaktierkraft erwartungsgemäß die Granulatgröße erhöhte sowie die Schülpenporosität verringerte. Die spez. Oberfläche wurde durch Walzenkompaktierung/Trockengranulierung insgesamt erhöht, sodass sie für alle spez. Kompaktierkräfte größer war als beim Ausgangsmaterial. Je höher jedoch die spez. Kompaktierkraft, desto kleiner die spez. Oberfläche. In der Veränderung der spez. Oberfläche durch Walzenkompaktierung/Trockengranulierung zeigte IM ein zu LM gegensätzliches Verhalten (vgl. 3.1.3). In diesen Ergebnissen verdeutlichte sich das plastische Verformungsverhalten des IM einerseits und die Neigung zum Sprödbruch von LM andererseits. Gesieb. IM zeigte unzureichende Granuliereigenschaften, während sich die untersuchten Eigenschaften von Gemahl. und Aggl. IM bei höheren Krafteinwirkungen anglichen.

3.2.4 Tablettierung von Isomalt Pulvern und Granulaten

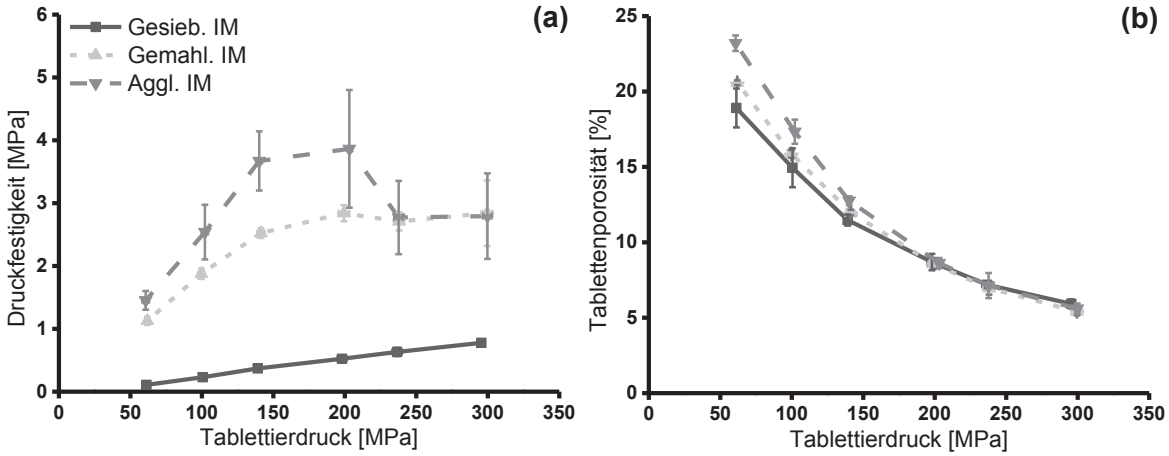


Abbildung 17: Tablettier- (a) und Kompressibilitätskurven (b) der IM Ausgangsmaterialien; (MW ± s, n = 10)

Alle drei Qualitäten wurden zunächst nach Zusatz von 0,5 % Magnesiumstearat direkttablettiert (siehe 6.3.4). Bei der Direkttablettierung wurde ein klarer Einfluss der Partikelmorphologie des Ausgangsmaterials auf die Tablettendruckfestigkeit deutlich (Abbildung 17a). Auf Grund ihrer geringen Oberfläche, der nahezu sphärischen Form sowie der hohen Dichte wiesen die Tabletten aus Gesieb. IM geringe Druckfestigkeiten auf. Das Limit ausreichender Festigkeit von 2 MPa wurde auch bei hohen Tablettierdrücken nicht erreicht. Vielmehr lag die Druckfestigkeit aller Tabletten aus Gesieb. IM unterhalb von 1 MPa. Vor allem die Tabletten, die bei geringen Pressdrücken produziert wurden, waren extrem fragil und konnten nicht gehandhabt werden, ohne sie zu beschädigen. Aus den beiden anderen IM Qualitäten konnten feste Tabletten produziert werden. Die Tablettierung von Gemahl. IM führte zu einer für ein plastisches Material typischen Tablettierkurve: Zunächst ein starker Anstieg an Druckfestigkeit im Bereich niedrigerer Pressdrücke, gefolgt von einem Plateau an Druckfestigkeit, das in diesem Fall bei etwa 150 MPa begann. Eine weitere Erhöhung des Pressdrucks auf 300 MPa führte zu steigenden Standardabweichungen, was eine beginnende Überpressung des Materials anzeigte. Ab einem Pressdruck etwas oberhalb von 100 MPa erreichte die Tablettendruckfestigkeit 2 MPa. Aggl. IM formte für die meisten in dieser Untersuchung benutzten Pressdrücke Tabletten mit der höchsten Druckfestigkeit. Selbst Pressdrücke unterhalb von 100 MPa resultierten in Tabletten mit einer mechanischen Festigkeit von 2 MPa. Allerdings begann die Zunahme der Standardabweichungen hier schon bei im Vergleich zu Gemahl. IM niedrigeren Pressdrücken. Ab einem Pressdruck von 200 MPa fiel die Druckfestigkeit auf einen Wert, der dem von Gemahl. IM entsprach. Steigende Spannungen in den Tabletten konnten auch bei der Messung der Bruchkraft beobachtet werden. Ndindayno *et al.* beschrieben das Deckeln von Isomalt Tabletten, die mit hohen Pressdrücken produziert wurden (Ndindayino *et al.*, 1999). Im Rahmen dieser Arbeit deckelten die Tabletten nicht. Allerdings „zersprangen“ sie beim Bruchfestigkeitstest eher, als dass sie brachen (Abbildung 18). Fell und Newton definierten die Gültigkeit ihrer Formel zur Berechnung der Druckfestigkeit von zylindrischen Tabletten nur im Falle eines radialen Bruches (Fell und Newton, 1970). Leuenberger und Jetzer kritisierten die universelle Anwendung des diametralen Bruchtests in solchen Fällen als ungenau (Leuenberger und Jetzer, 1984). Trotz dieser Defizite wurde beschlossen, auch in diesem Fall die Druckfestigkeit der Tabletten wie üblich diametral zwischen zwei Bruchbacken zu testen (siehe 6.4.10) und die Druckfestigkeit (siehe 6.4.11) zu berechnen, um eine Vergleichbarkeit mit den anderen Materialien dieser Arbeit und Daten aus der Literatur zu ermöglichen.

Abbildung 18: Beispiel einer Isomalt Tablette nach Durchführung des diametralen Bruchfestigkeitstests.

Eine Möglichkeit für die Unterschiede in der Festigkeit bieten unterschiedliche Gesamtporositäten (siehe 6.4.12) der Tabletten. Um diese abhängig von dem Tablettierdruck zu vergleichen, wurden die Kompressibilitätskurven aller Materialien verglichen (Abbildung 17b). Bei einem Tablettierdruck von 60 MPa unterschieden sich die Porositäten der Tabletten aus den verschiedenen Qualitäten. Aggl. IM formte Tabletten der höchsten Porosität (23 %), während Gemahl. IM (20,5 %) porösere Tabletten als Gesieb. IM (18,9 %) bildete. Bei Erhöhung des Tablettierdrucks glichen sich die Tablettenporositäten an. Ab einem angewandten Pressdruck von etwa 200 MPa waren sie für alle Materialien gleich (8,6 %, 8,5 % und 8,7 %). Es war also ersichtlich, dass die Gesamtporosität der Tabletten nur unterhalb von 200 MPa von der Morphologie des Ausgangsmaterials abhing. Darüber schien die Gesamtporosität der Tabletten nur noch materialabhängig, aber nicht mehr abhängig von der Partikelmorphologie oder Partikelgröße zu sein. Die Gesamtporosität der Tabletten eignete sich also nicht, um die Ergebnisse der Tablettierkurven zu erklären. Die Gesamtporosität einer Tablette setzt sich immer aus inter- und intrapartikulären Poren zusammen. Um diese unterschiedlichen Porenarten aufzuschlüsseln und die Struktur ausgewählter Tabletten tiefergehend zu analysieren, wurden diese per Mikro-Computertomographie (µCT) (siehe 6.4.14) vermessen (Abbildung 19). Im Fall des Gesieb. IM war die Verformung der einzelnen Partikel zu einer Tablette in Abhängigkeit des Druckes deutlich zu erkennen. Bei 60 MPa war die Struktur nahezu aller Einzelpartikel des Ausgangsmaterials noch vorhanden. Der überwiegende Teil der Partikel war noch intakt und nicht mit benachbarten Partikeln verbunden. Selbst bei erhöhtem Tablettierdruck von 289 MPa waren viele Ecken und Kanten von Einzelpartikeln noch intakt. Benachbarte Partikel waren also an diesen Stellen noch nicht miteinander verbunden. In diesen Aufnahmen wurde deutlich, dass die Poren innerhalb dieser Tablette überwiegend interpartikulär waren. Somit war die Festigkeit der Tabletten gering, obwohl die errechnete Gesamtporosität niedrig war. Für die äquivalenten Tabletten aus Gemahl. und Aggl. IM konnten bereits auf einem Pressdruckniveau von 60 MPa Unterschiede festgestellt werden (Abbildung 20). Während in der Tablette aus Gemahl. IM noch einige intakte Primärpartikel klar zu identifizieren waren, konnten in der Tablette aus Aggl. IM keine Agglomerate des Ausgangsmaterials mehr erkannt werden. Es war anzunehmen, dass die Sekundärpartikel des Ausgangmaterials unter Druck zerstört wurden und somit die gemahlenen Primärpartikel vorlagen.

Bolhuis *et al.* beschrieben diese Fragmentierung von agglomeriertem Isomalt während der Direkttablettierung auch in ihren Untersuchungen (Bolhuis *et al.*, 2009). Einzelne Primärpartikel waren in diesem Fall allerdings nicht zu identifizieren. Im Gesamten wirkten die Partikel allerdings stärker verbunden, was die höhere Druckfestigkeit der Tablette aus Aggl. IM erklärte. Eine Erhöhung des Pressdrucks auf 139 MPa ließ Unterschiede in den Strukturen der die Tabletten bildenden Partikel verschwinden. Allerdings wirkte die Tablette aus Aggl. IM dichter. Diese höhere Dichte erklärte den, im Vergleich zu Gemahl. IM, niedrigeren Druck, der eine Überpressung des Materials indizierte. Bei 289 MPa waren keine Unterschiede mehr in der Tablettenstruktur zu erkennen. Beide Materialien formten sehr dichte Tabletten. Ob die Gesamtporosität der Tabletten aus Gemahl. und Aggl. IM eher durch intra- oder interpartikuläre Poren bestimmt wurde, konnte anhand der Aufnahmen nicht beantwortet werden. Allerdings veranschaulichten die µCT-Aufnahmen das Tablettierverhalten von Isomalt. Die hohen Standardabweichungen der Druckfestigkeiten bei hohen Tablettierdrücken bei Tabletten aus Gemahl. und Aggl. IM lagen weniger in hohen Variationen oder Mikrorissen in der Tablettenstruktur begründet, als in der sehr geringen Porosität. Je nachdem wie die etwa 8 % Poren in der Tablette verteilt vorlagen, bahnte sich der „Bruch“ während der Testung seinen Weg. Die Tabletten zersprangen dadurch ungleichmäßig während ihrer Bruchkrafttestung und die resultierende, gemessene Bruchkraft war stark unterschiedlich.

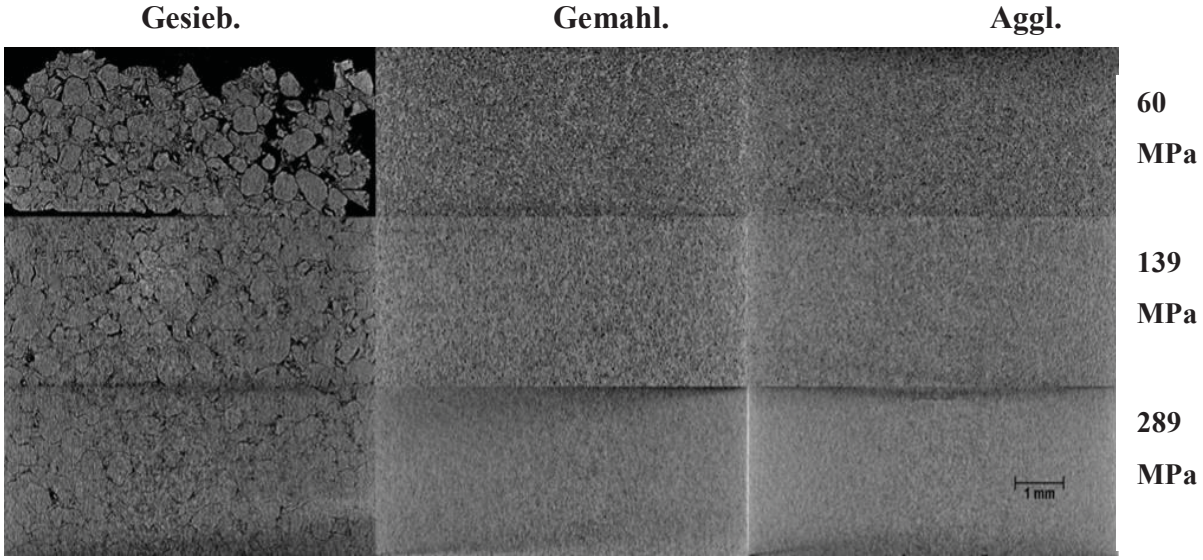


Abbildung 19: µCT-Aufnahmen der Tabletten aus IM Ausgangsmaterialien (Gesieb., Gemahl. Aggl.; horizontal von links nach rechts) verpresst mit 60, 139 und 289 MPa (vertikal von oben nach unten). Abgebildet ist jeweils der Querschnitt durch die Mitte der Gesamttabletten.

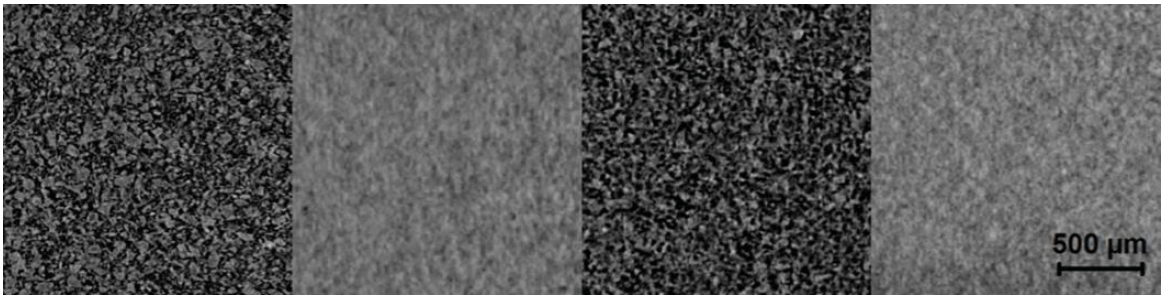


Abbildung 20: Detail-Ausschnitte der µCT-Aufnahmen von Gemahl. IM (60, 289 MPa) und Aggl. IM (60, 289 MPa) (von links nach rechts)

Um den Einfluss der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung auf das Tablettierverhalten von IM zu untersuchen, wurden aus allen Granulaten Tabletten gepresst. Die Druckfestigkeit der Granulattabletten sowie die Tablettenporosität wurden mit den Tabletten der direkttablettierten Ausgangsmaterialien verglichen (Abbildung 21). Im Fall von Gesieb. IM konnte eine Steigerung der Tablettierbarkeit nach Granulierung beobachtet werden. Tabletten, die aus Granulaten gepresst wurden, besaßen höhere Druckfestigkeiten als Tabletten aus den Ausgangspartikeln. Das Ausmaß dieses Anstiegs war unabhängig von der Höhe der während der Walzenkompaktierung verwendeten spez. Kompaktierkraft. Der vorangehende Kompaktierprozess veränderte die Materialeigenschaft. Wie zuvor beschrieben, war die Abnahmen an Schülpen-/Granulatporosität mit zunehmender spez. Kompaktierkraft gering. Damit fiel ein wichtiger Mechanismus, der das Tablettierverhalten von Trockengranulaten negativ beeinflussen kann, weg. Darüber hinaus kam es während des Granulierprozesses zu keinem relevanten Partikelgrößenwachstum. Im Gegenteil waren die meisten Granulatkörner sogar kleiner als die Partikel des Ausgangsmaterials. Dadurch wurde die potentielle Bindungsfläche vergrößert und die entsprechenden Tabletten wurden fester. Bereits im vorherigen Kapitel konnte ein vergleichbares Phänomen für agglomerierte α-Laktose Monohydrat demonstriert werden. Auch hier war die Vergrößerung der Bindungsfläche nach Walzenkompaktierung/Trockengranulierung ein entscheidener Grund für die erhöhte Druckfestigkeit. Darüber hinaus zeigen nur wenige Materialien dieses Verhalten. Vergleichbare Ergebnisse wurden bisher zum Beispiel für die Wirkstoffklasse der Acetame erhalten (Kuntz *et al.*, 2011).

Die beiden anderen IM Morphologien zeigten ein anderes Tablettierverhalten nach Walzenkompkatierung/Trockengranulierung. In beiden Fällen ließen sich die Tablettierkurven in zwei Regionen aufteilen, eine Region niedriger Tablettierdrücke und eine Region hoher Tablettierdrücke. Die Grenze zur Unterteilung lag bei etwa 170 MPa. Bei niedrigeren Drücken war ein Verlust an Tablettendruckfestigkeit nach Walzenkompaktierung zu beobachten. Das Ausmaß hing von der spez. Kompaktierkraft ab: Je höher die spez. Kompaktierkraft während des Walzenkompaktierprozesses, desto größer der Verlust an Tablettendruckfestigkeit. Vor allem der Schritt zwischen 6 kN/cm und 9 kN/cm schien kritisch. Zwischen diesen beiden Kompaktierkräften

war der Verlust der Druckfestigkeit der entsprechenden Tabletten am höchsten. Auch Quodbach *et al.* konnten in ihren Untersuchungen zur Walzenkompaktierung von Isomalt diese kritische Grenze an spez. Kompaktierkraft feststellen (Quodbach *et al.*, 2012). Auch im Bereich höherer Tablettierdrücke formten die Granulate produziert mit höheren spez. Kompaktierkräften weniger feste Tabletten. Bezogen auf die Tablettierkurve des Ausgangsmaterials war nun allerdings eine gesteigerte Tablettierbarkeit zu sehen. Der Tablettierdruck, an dem die Druckfestigkeit in ein Plateau überging beziehungsweise einbrach, schien durch vorherige Granulierung zu höheren Werten verschoben. Auch die steigende Anzahl an überpressten Tabletten, angezeigt durch den Anstieg in der Standardabweichung, schien durch vorheriges Walzenkompaktieren zu höheren Tablettierdrücken verschoben worden zu sein. Zusammenfassend ließ sich vermuten, dass durch vorheriges Walzenkompaktieren von Gemahl. und Aggl. IM der Widerstand gegen ein erneutes Verpressen während der Tablettierung stieg. Dadurch wurden vergleichsweise höhere Drücke benötigt, um die extreme Verdichtung des Materials zu erzeugen, welche die Druckfestigkeit negativ beeinflusste. Als Resultat zeigten die Tablettierkurven der Granulate bei niedrigen Tablettierdrücken einen Verlust an Tablettierbarkeit im Vergleich zum Ausgangsmaterial und bei hohen Tablettierdrücken eine Steigerung der Tablettierbarkeit bezogen auf die Kurve des Ausgangsmaterials.

Weiterhin verschwanden die Unterschiede in der Druckfestigkeit von Tabletten aus Granulaten zwischen Gemahl. IM und Aggl. IM bei hohen Drücken. Tabletten aus Granulaten von Aggl. IM besaßen bei Tablettierdrücken unterhalb von 200 MPa höhere Druckfestigkeiten als Tabletten aus Granulaten von Gemahl. IM. Im Bereich zwischen 200 und 250 MPa näherten sich die Druckfestigkeiten an. Oberhalb eines Tablettierdrucks von 250 MPa war die Druckfestigkeit nur noch abhängig von der spez. Kompaktierkraft, dem Tablettierdruck und dem Material IM als solchem, jedoch nicht mehr von der Partikelmorphologie der spezifischen IM Qualität. Ebenso wie in der Direkttablettierung eigneten sich die Gesamtporositäten der Granulattabletten nicht, um diese Beobachtungen zu erklären. Die Gesamtporositäten waren auch im Fall von Tabletten bestehend aus Granulaten für alle Qualitäten vergleichbar. Um die Porositätsverteilung in der Tablette zu evaluieren, wurden wie in der Direkttablettierung µCT-Aufnahmen gemacht. In diesem Fall reichte die Auflösung nicht aus, um geeignete Aufnahmen per µCT zu erhalten. Es war nicht möglich, eindeutig zwischen Poren, Granulatkörnern, gegebenenfalls vorhandenen Ausgangspartikeln und während der Granulation entstandenem Feinanteil zu unterscheiden, so dass auf eine detailliertere Beurteilung der Tablettenporositäten verzichtet werden musste.

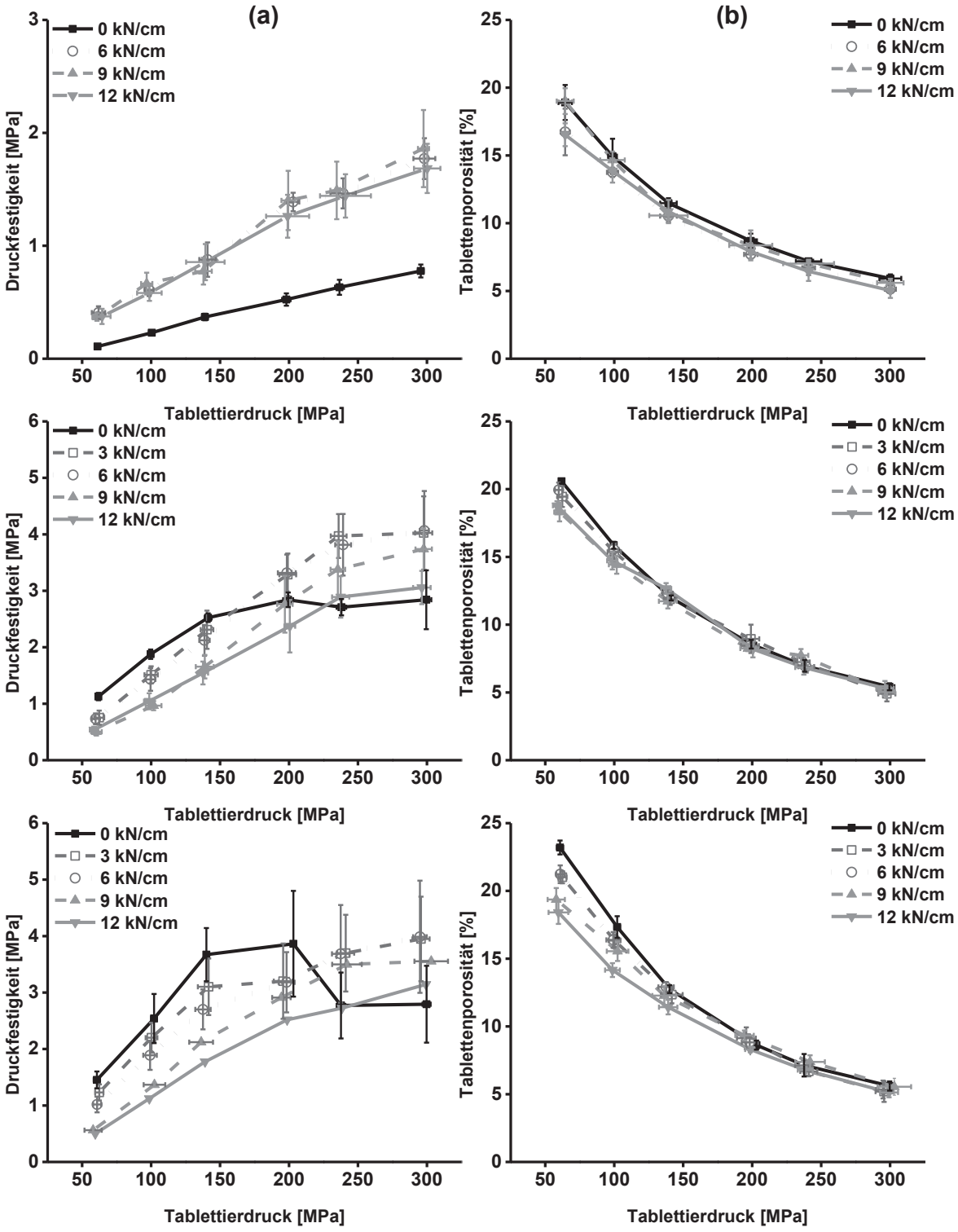


Abbildung 21: Tablettier- (a) und Kompressibilitätskurven (b) der IM Ausgangsmaterialien (0 kN/cm) und Granulate (vertikal: Gesiebt., Gemahl. und Aggl. IM); (MW ± s, n = 10)

3.2.5 Zusammenfassung

Auch für ein Ausgangsmaterial mit plastischem Deformationsverhalten konnte ein Einfluss der Partikelmorphologie auf Produkteigenschaften nachgewiesen werden. Allerdings war dieser auf gewisse Vorrausetzungen beschränkt. Eine Partikelmorphologie mit geringer Porosität, wie im Fall

des Gesieb. IM., mit großen Ausgangspartikeln verhielt sich eher wie ein sprödes Material und unterschied sich so in seinem Granulier- und Tablettierverhalten deutlich von den beiden anderen IM Qualitäten. Im Vergleich von Gemahl. und Aggl. IM entschied die Intensität der äußeren mechanischen Belastung, ob ein Einfluss der Ausgangspartikelmorphologie auf Produkteigenschaften zu sehen war. In Bereichen niedriger Tablettierdrücke beziehungsweise spez. Kompaktierkräfte unterschieden sich Produktattribute wie Granulatgröße oder Tablettenfestigkeit. Die agglomerierten Ausgangspartikel mit ihrer höheren Porosität führten zu gröberen Granulaten und festeren Tabletten. Beim Überschreiten eines gewissen Tablettierdrucks oder spez. Kompaktierkraft, waren Granulatgröße und Tablettenfestigkeiten vergleichbar und wurden vom IM beziehungsweise den verwendeten Prozessparametern und nicht mehr von den unterschiedlichen Ausgangspartikelmorphologien des IM bestimmt.

3.3 [3]Untersuchungen zum Einfluss der Partikelmorphologie von Dicalciumphosphat Anhydrat (DCPA)

3.3.1 Einleitung

Für diesen Teil der Arbeit wurden vier verschiedene DCPA Qualitäten verwendet: gemahlenes DCPA (Gemahl. DCPA), zwei agglomerierte Qualitäten mit unterschiedlicher Porosität (Aggl. DCPA A und Aggl. DCPA B) und ein Agglomerat mit einer funktionalisierten Partikelstruktur (Funkt. DCPA). Dessen funktionalisierte Sekundärpartikel bestehen aus sehr feinen Primärpartikeln, die durch restriktives Kristallwachstum gewonnen werden. Anschließend wird eine Suspension dieser Primärkristalle sprühgetrocknet, so dass sphärische Agglomerate entstehen (Takami *et al.*, 1996). Anhand dieser Materialien sollte der Einfluss der Porosität des Ausgangsmaterials auf Trockengranulat- und Tabletteneigenschaften untersucht werden. Insbesondere sollte an dieser Stelle die Frage bearbeitet werden, inwieweit im Falle eines sprödbrüchigen Ausgangsmaterials das Ausmaß an Partikelporosität beeinflusst, ob nach Walzenkompaktierung ein Verlust an Tablettierbarkeit gegenüber der Direkttablettierung auftritt. Die im Kapitel 3.1 beschriebenen Ergebnisse deuteten bereits darauf hin, dass neben der Ausgangspartikelporosität diese Frage von weiteren Partikelcharakteristika beeinflusst wird. Allerdings wurde dort die Porosität an grundsätzlich unterschiedlichen Partikelmorphologien von LM untersucht. In diesem Kapitel wurde der Einfluss der Partikelporosität noch einmal systematischer an drei Sekundärpartikeln des gleichen Ausgangsmaterials mit unterschiedlicher Porosität getestet. Weiterhin wurden gemahlene Primärpartikel in die Studien mit einbezogen, um über die Porosität hinaus auch den Einfluss der Partikelmorphologie bewerten zu können.

[3] Teile der in diesem Kapitel aufgeführten Ergebnisse wurden als „*Roll Compaction/Dry Granulation of Dibasic Calcium Phosphate Anhydrous - Does the Morphology of the Raw Material Influence the Tabletability of Dry Granules?"* publiziert.

3.3.2 Charakterisierung des DCPA Ausgangsmaterials

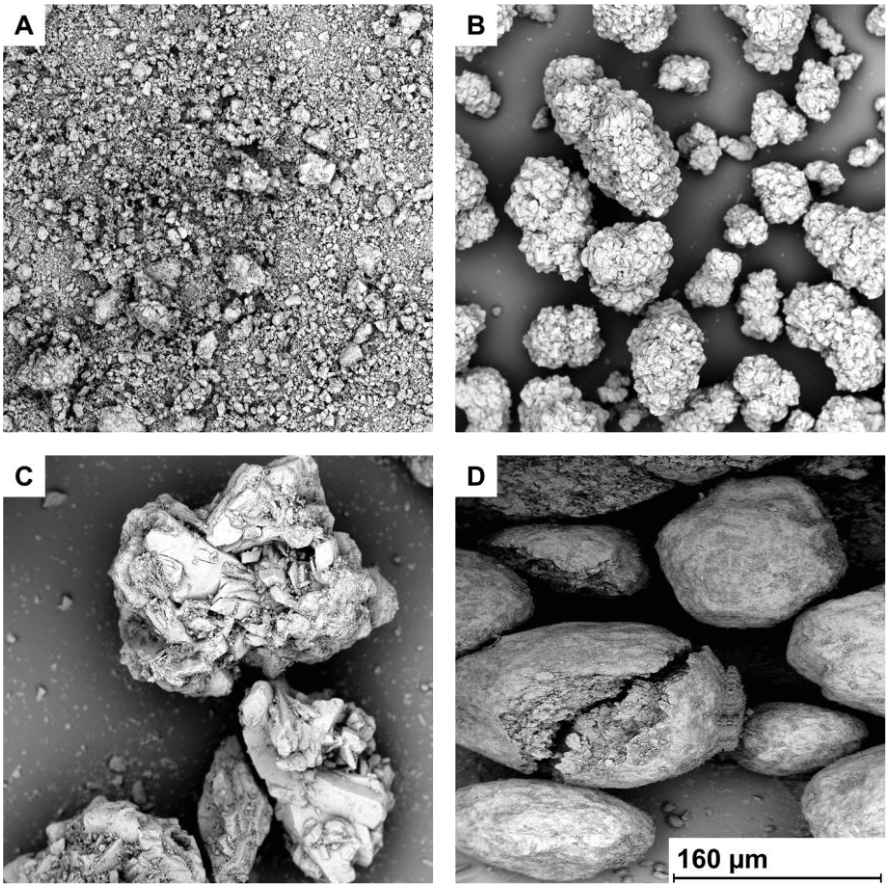


Abbildung 22: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Gemahl. DCPA (A), Aggl. DCPA A (B), Aggl. DCPA B (C) und Funkt. DCPA (D)

Zur ersten Charakterisierung des Ausgangsmaterials wurden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (siehe 6.4.3) angefertigt (Abbildung 22). Diese zeigten eindeutige Unterschiede in der Partikelmorphologie der Ausgangspartikel. Den Erwartungen entsprechend bestand Gemahl. DCPA aus gemahlenen Primärpartikeln (Abbildung 22A). Der überwiegende Anteil der Partikel war fein, während einige wenige Partikel trotz des Mahlvorgangs noch gröber waren. Im Vergleich zu den anderen DCPA Ausgangsmaterialien war der Median der Partikelgrößenverteilung mit 9 µm am kleinsten. Dies galt ebenso für das X(10)- und X(90)-Quantil. Darüber hinaus war, als Resultat des vorangegangen Mahlvorgangs, die Partikeldichte (siehe 6.4.2) gegenüber den anderen DCPA Qualitäten leicht erhöht (Tabelle 4). Die drei anderen Qualitäten von DCPA waren Agglomerate und somit Sekundärpartikel. Diese unterschieden sich voneinander nicht nur in ihrer Partikelgröße, sondern auch in ihrer Agglomeratstruktur. Aggl. DCPA A schien aus dichten Agglomeraten zu bestehen. Die Primärpartikel, die diese sekundäre Struktur bildeten, waren sehr einheitlich in ihrer Größe und Form. Außerdem erschienen sie im REM-Bild größer als der Großteil der gemahlenen Primärpartikel von Gemahl. DCPA. Vergleicht man die Partikelgrößen der Agglomerate, war diese von Aggl. DCPA A am geringsten. Trotzdem besaßen die Partikel mit 0,3 m^2/g eine ungewöhnlich

kleine spez. Oberfläche (siehe 6.4.7) bezogen auf ihre Partikelgröße. Zieht man das Surrogat der Kombination aus der Partikelgröße eines Materials und seiner spez. Oberfläche zur Beurteilung der Porosität eines Materials heran, wies dies für Aggl. DCPA A eine geringe Porosität aus. Die gemessene spez. Oberfläche wurde nur durch die äußere Oberfläche der Partikel bestimmt und war deswegen klein. Die Struktur von Aggl. DCPA B zeigte deutliche Unterschiede dazu. So war die Größe der Primärpartikel, welche die sekundäre Struktur bildeten, weniger homogen. Trotz der höheren Partikelgröße wies Aggl. DCPA B eine, in Bezug auf Aggl. DCPA A, etwa 75-fach größere spez. Oberfläche auf (22 m^2/g zu 0,3 m^2/g). Auf Grund dieses Zusammenhangs konnte man eine gesteigerte Porosität des Agglomerats A annehmen. Die durch die Poren vorhandene innere Oberfläche vergrößerte die gemessene spez. Oberfläche, obwohl die äußere Oberfläche mit der höheren Partikelgröße sank. Noch größere strukturelle Unterschiede zeigte das Agglomerat mit der funktionalisierten Partikelstruktur. Bedingt durch seine, in Kapitel 3.3.1 beschriebene Herstellung bildeten sehr kleine, plättchenförmige Primärpartikel eine sphärische Sekundärstruktur. Die sehr große spez. Oberfläche des Funkt. DCPA war neben der hohen Porosität der Sekundärstruktur somit auch ein Resultat der großen Oberfläche seiner Primärpartikel.

Tabelle 4: Partikeleigenschaften der Ausgangsmaterialien von DCPA; (MW ± s, n = 3)

	Gemahl. DCPA	**Aggl. DCPA A**	**Aggl. DCPA B**	**Funkt. DCPA**
Partikeldichte [g/cm³]	2,87 ± 0,01	2,83 ± 0,00	2,81 ± 0,00	2,72 ± 0,01
X(10) [µm]	2 ± 0	34 ± 0	65 ± 7	4 ± 1
X(50) [µm]	9 ± 0	59 ± 0	175 ± 5	111 ± 2
X(90) [µm]	31 ± 0	101 ± 0	310 ± 7	224 ± 4
Spanne	3,22	1,13	1,4	1,98
Spezifische Oberfläche [m²/g]	1,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0	21,9 ± 0,5	39,8 ± 0,4

Da die Untersuchungen in diesem Teil der Arbeit vor allem auf die Porosität des Ausgangsmaterials abzielten, wurde neben dem Surrogat aus Partikelgröße und spezifischer Partikeloberfläche nach einer weiteren Methode gesucht, um die Porositätsunterschiede zu verifizieren. Hierzu wurden µCT-Aufnahmen gemacht. Diese Methode war allerdings in ihrer Auflösung limitiert, so dass die Qualität der Aufnahmen nicht ausreichte, um Unterschiede in der Porosität von Pulverpartikeln zu bestimmen. Stattdessen wurde die Porosität der Ausgangsmaterialien mittels

Quecksilberporosimetrie gemessen (siehe 6.4.15). Zunächst muss erwähnt werden, dass auch diese Methode einige Schwachpunkte in Bezug auf Porositätsmessungen von Pulverpartikeln aufweist. So ist die Abgrenzung von inter- und intrapartikulären Poren problematisch. Es entsteht sowohl beim Eindringen in das Pulverbett ein steiler Anstieg, als auch beim Eindringen in die Poren der Partikel. Darüber hinaus kann der hohe Druck, mit dem das Quecksilber in die Poren gepresst wird, problematisch sein. Vor allem Sekundärpartikel können durch ihn zerstört werden, was somit zu falschen Ergebnissen führt. Die verschiedenen DCPA Ausgangsmaterialien zeigten Unterschiede in ihrer Porosität (Abbildung 23). Das größte Volumen an Quecksilber war nötig, um in die Poren von Funkt. DCPA zu intrudieren. Für die Füllung der Poren von Aggl. DCPA B war ein deutlich geringeres Volumen notwendig. Nichtsdestotrotz lagen die Werte noch über denen von Gemahl. DCPA und Aggl. DCPA A, die bereits in den REM-Aufnahmen eine dichte Partikelstruktur zeigten. Sowohl bei Funkt. DCPA als auch bei Aggl. DCPA B zeigte der Anstieg an intrudiertem Volumen, der sich bei einer Porengröße zwischen 50 und 100 µm ergab, wahrscheinlich das Eindringen des Quecksilbers in das Pulverbett der Probe, wohingegen der Volumenanstieg unterhalb von 1 µm eher das Eindringen in die Partikelporen zeigte. Diese Unterscheidung zwischen dem Anstieg beim Eindringen in das Pulverbett und dem Anstieg beim Eindringen in die Poren der Partikel war hingegen für Gemahl. DCPA und Aggl. DCPA A nicht verlässlich zu treffen. Allerdings zeigt die rechte Abbildung (Abbildung 23) für diese Materialien, dass in beiden Fällen neben dem Eindringen in das Pulverbett kein weiteres Volumen intrudiert wurde, also quasi keine Poren vorhanden waren. Auch wenn auf Grund der beschriebenen Limitationen auf eine Quantifizierung der Partikelporosität verzichtet wurde, unterlegten die Ergebnisse doch die zuvor getroffenen Annahmen und bestätigten die Unterschiede in der Partikelporosität.

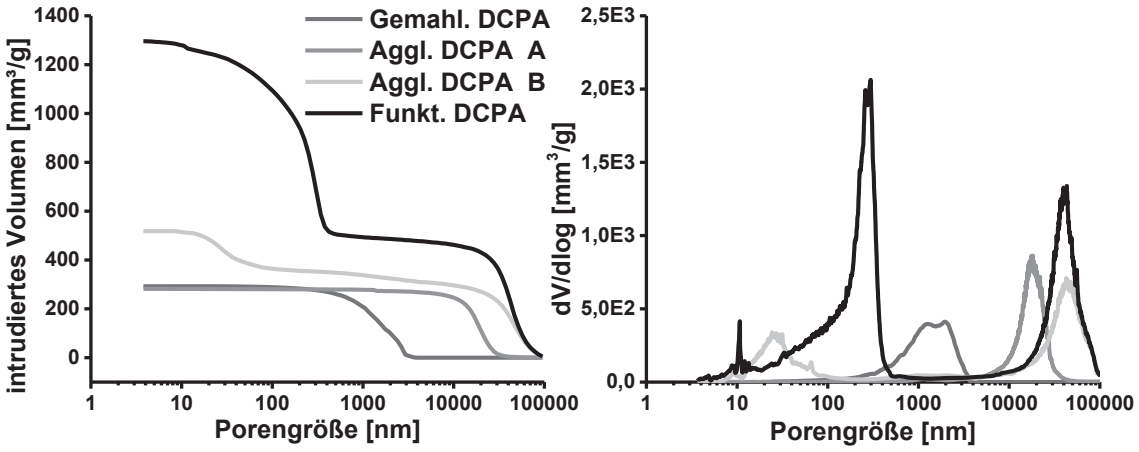


Abbildung 23: Porengrößenverteilung der Ausgangsmaterialien von DCPA.

Um weitere potentielle Einflussfaktoren auf die Produktqualität einzubeziehen, wurde das Sorptions- beziehungsweise Desorptionsverhalten durch dynamische Wasserdampfsorption untersucht (siehe 6.4.5), sowie die Kristallmodifikation der Materialien (siehe 6.4.8) miteinander

verglichen. Die Sorptionsmessungen gaben Aufschluss darüber, dass die DCPA Partikel mit erhöhter Porosität bereits bei niedrigerer relativer Feuchte mehr Wasser aufnahmen (Abbildung 24). Während die unporösen Partikel von Gemahl. DCPA und Aggl. DCPA A keine Wasseraufnahme zeigten, änderten sich die Massen von Aggl. DCPA B und Funkt. DCPA um bis zu 7 %. Die Hysterese zwischen Sorptions- und Desorptionsisotherme deutete außerdem auf die Präsenz von Mikroporen hin. Als Mikroporen werden Poren mit einem Durchmesser im unteren Nanometerbereich bezeichnet (Hansen *et al.*, 1996). In Mikroporen sind die Oberflächenkräfte dominant, so dass das Diffusions- und somit auch Desorptionsverhalten maßgeblich von den Wechselwirkungen des Wassers zur Porenwand beeinflusst wird (Schirmer, 1994). Durch diese höheren Wechselwirkungskräfte ist für die Desorption von Wasser aus solchen Poren ein höherer äußerer Zwang nötig als für die Sorption. Die Desorptionskurve ist somit zu geringeren Feuchten verschoben und Hysterese entsteht. Unterschiedliche Materialfeuchten können das Verformungsverhalten von Materialien beeinflussen. Höhere Materialfeuchten bedingten hierbei höhere Tablettenfestigkeit und gesteigerte Granulatgrößen (Omar *et al.*, 2016; Osborne *et al.*, 2013; Sun, 2008). Unter den definierten Produktions- und Lagerungsbedingungen (45 % rF) wiesen die verschiedenen DCPA Qualitäten unterschiedliche Materialfeuchten auf. Somit musste dieser potentielle Einfluss im weiteren Verlauf der Untersuchungen berücksichtigt werden. Zur Untersuchung der kristallinen Modifikation wurden röntgendiffraktometrische Messungen vorgenommen. Die Röntgendiffraktogramme der Materialien (Abbildung 24) zeigten viele Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede. Es ließ sich erkennen, dass alle relevanten Röntgenreflexe für alle vier Materialen vorhanden waren. Somit war davon auszugehen, dass der kristalline Anteil jeweils in der gleichen Modifikation vorlag. Nichtsdestotrotz zeigt sich mit zunehmendem Ausmaß an Vorprozessierung eine Abnahme der Reflexschärfe und Höhe, was eine Abnahme des kristallinen Anteils nahelegte. Die Ergebnisse ließen vermuten, dass Gemahl. DCPA den höchsten kristallinen Anteil und Funkt. DCPA den höchsten amorphen Anteil besaß. Erklärungen dafür sollten im Herstellungsprozess liegen. Während der Agglomeration zu Sekundärpartikeln ging ein Teil der im Prozess verwendeten Primärpartikel in Lösung. Je nach Anteil an gelöstem Material und je nach Bedingungen, unter denen die Sprühagglomeration oder Sprühtrocknung durchgeführt wurde, ergaben sich Unterschiede im Kristallinitätsgrad. Darüber hinaus kann auch die Partikelgröße einen Einfluss auf die Intensität der Röntgenreflexe gehabt haben. Bei kleinen Partikeln, wie sie im Fall der Primärpartikel von Funkt. DCPA vorliegen, kann die Reflexintensität auch unabhängig von der Kristallinität niedriger sein. Sowohl höhere Materialfeuchten während der Prozessierung als auch potentiell unterschiedliche Kristallinitätsgrade könnten einen Einfluss auf das Deformations- sowie Bindungsverhalten eines Materials haben und müssen somit bei der Interpretation späterer Ergebnisse berücksichtigt werden.

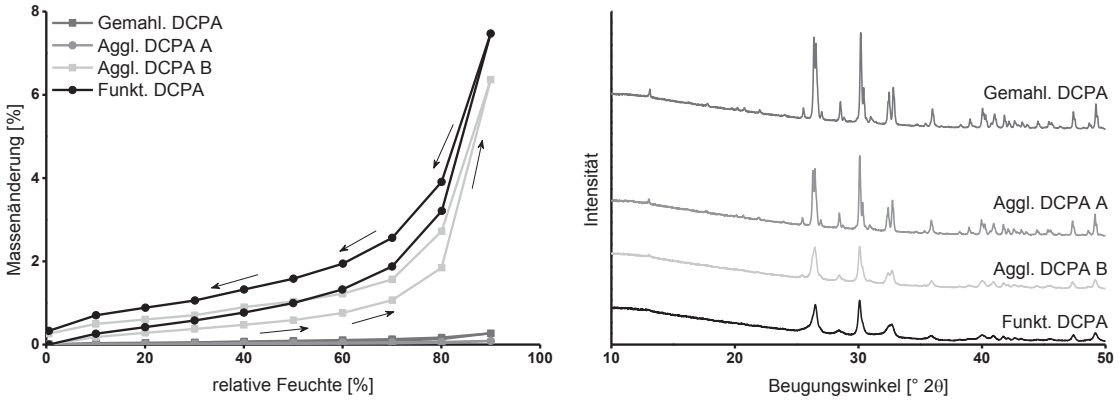


Abbildung 24: Sorptions- und Desorptionsisothermen der DCPA Ausgangsmaterialien (Massenänderung bezogen auf die geringste Masse) und vergleichende Röntgendiffraktogramme der DCPA Ausgangsmaterialien.

3.3.3 Eigenschaften von Schülpen und Granulaten aus DCPA

Alle vier DCPA Qualitäten wurden unter den gleichen Prozessparametern wie die Materialien der vorherigen Kapitel walzenkompaktiert/trockengranuliert (siehe 6.3.2). Wieder wurde zunächst die Schülpenporosität pulverpyknometrisch (siehe 6.4.9) bestimmt. Die Ausgangspartikelmorphologie zeigte einen eindeutigen Einfluss auf die Schülpenporosität (Abbildung 25). Die Schülpen der verschiedenen Ausgangsmaterialien besaßen Porositätsunterschiede von bis zu 30 %. Gemahl. DCPA wurde zu Schülpen der vergleichsweise geringsten Porosität kompaktiert. Es ergaben sich Porositäten zwischen etwa 25 und 33 %. Auch war der Verlust an Porosität mit steigenden spez. Kompaktierkräften vergleichsweise gering. Die Steigung der Geraden der linearen Regression ($R^2 = 0{,}9626$) betrug $-0{,}77\ \frac{\% \cdot cm}{kN}$. Im Vergleich zu diesen Schülpen aus Gemahl. DCPA Primärpartikeln zeigten alle Agglomerate höhere Schülpenporositäten. Es war nicht möglich, aus den groben und dichten Partikeln von Aggl. DCPA A eine Schülpe oder ein Granulat mit einer spez. Kompaktierkraft von 3 kN/cm zu erzeugen. Die Partikel wurden nach Verlassen des Spaltes nahezu unverändert von den Abstreifern entfernt. Daher fehlt dieser Messpunkt in den folgenden Ergebnissen. Die Schülpenporositäten von Aggl. DCPA A betrugen bei den anderen spez. Kompaktierkräften etwa zwischen 37 bis 34 %. Der Abfall der linearen Regression ($R^2 = 0{,}9729$) ($-0{,}56\ \frac{\% \cdot cm}{kN}$) bot daher nur bedingte Vergleichbarkeit. Die größten Veränderungen der Schülpenporosität erfolgen üblicherweise im Bereich der niedrigeren spez. Kompaktierkräfte. Da im Fall von Aggl. DCPA A der Wert für 3 kN/cm fehlte, ging die Vergleichbarkeit verloren. Dennoch konnte auch hier ein eher geringer Verlust an Porosität angenommen werden. Die Schülpen von Aggl. DCPA B (54 bis 48 %) und Funkt. DCPA (63 bis 55 %) wiesen deutlich höhere Porositäten auf. Weiterhin wurde anhand des Abfalls der linearen Regression deutlich, dass der Verlust an Porosität durch Erhöhung der spez. Kompaktierkraft im Falle der funktionalisierten Struktur ($-1{,}46\ \frac{\% \cdot cm}{kN}$) ($R^2 = 0{,}9638$) größer war als bei Agglomerat B ($-0{,}86\ \frac{\% \cdot cm}{kN}$) ($R^2 = 0{,}9875$). Aus den erhaltenen Ergebnissen ließ sich schlussfolgern: Je höher die Porosität des DCPA

Ausgangsmaterials, desto höher die Porosität der kompaktierten Schülpe und desto höher der Einfluss der spez. Kompaktierkraft auf den Verlust an Porosität. Auch wenn nicht näher zwischen inter- und intrapartikulärer Porosität unterschieden werden konnte, war davon auszugehen, dass ein großer Anteil der Porosität der Ausgangsmaterialien erhalten blieb und diese somit die Schülpenporosität bestimmte.

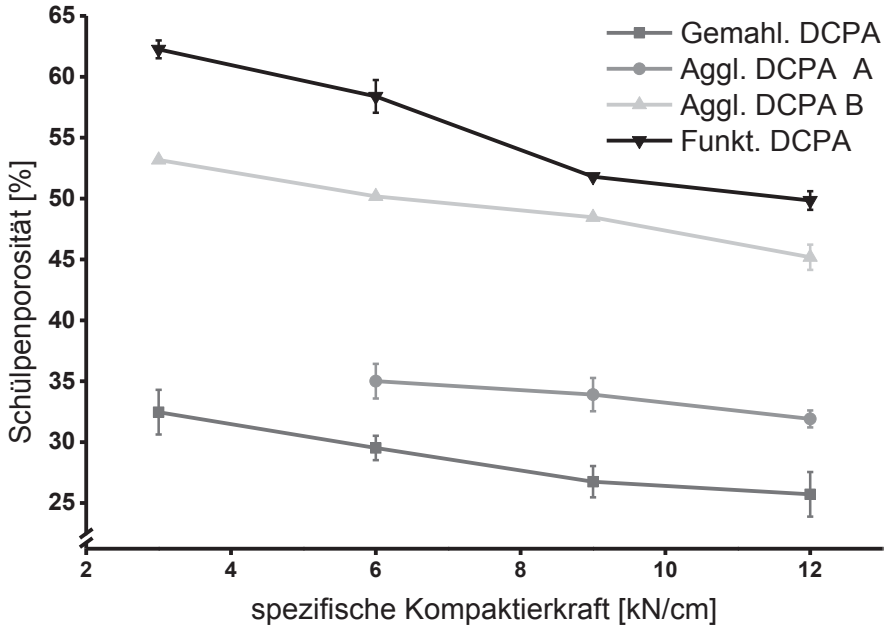


Abbildung 25: Porositäten der DCPA Schülpen in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; (MW ± s, n = 3)

Um Erkenntnisse über das Verformungsverhalten der Materialien während der Kompaktierung/Granulierung zu erhalten, wurden die Oberflächen der Granulate bestimmt (siehe 6.4.7). Hierbei wurden vor allem die Veränderungen der spez. Oberfläche der Materialien in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft ausgewertet. Eine eher plastische Verformung geht mit einer Verkleinerung der spez. Oberfläche einher, während es bei eher sprödbrüchiger Verformung, auf Grund der Tendenz unter Kraft/Druck zu brechen, zu einer Vergrößerung der Oberfläche kommt. Die Veränderung der spez. Oberfläche von Funkt. DCPA verhielt sich unterschiedlich verglichen mit den drei anderen Qualitäten (Abbildung 26). Im Falle der funktionalisierten Partikelstruktur kam es mit zunehmender spez. Kompaktierkraft zu einer Verkleinerung der spez. Oberfläche. Der größte Unterschied war zwischen den Ausgangspartikeln und den Granulaten, die mit 3 kN/cm walzenkompaktiert wurden (39,8 m^2/g und 31,8 m^2/g), zu sehen. Eine weitere Erhöhung der spezifischen Kompaktierkraft führte stetig zu einer weiteren Verkleinerung der Oberfläche, allerdings wurde das Ausmaß geringer (30,5 m^2/g bei 12 kN/cm). Die beiden anderen Agglomerate sowie das Gemahl. DCPA zeigten eine Vergrößerung der spez. Oberfläche nach Walzenkompaktierung. Hierbei galt, je höher die benutzte spez. Kompaktierkraft, desto größer wurde die spez. Oberfläche. Auch wenn Aggl. DCPA B den gleichen Trend wie Aggl.

DCPA A und Gemahl. DCPA aufwies, waren die Oberflächen seiner Granulate sowie die Änderungen deutlich größer. Die Oberfläche von Gemahl. DCPA stieg von 1,3 m^2/g (Pulver) auf maximal 1,8 m^2/g (Granulat 12 kN/cm). Die von Aggl. DCPA A von 0,3 m^2/g auf 0,8 m^2/g. Aggl. DCPA B lag deutlich darüber (21,9 m^2/g Pulver und 25,6 m^2/g bei 12 kN/cm). Diese Ergebnisse wiesen darauf hin, dass sich Funkt. DCPA eher plastisch verformte, während die anderen drei DCPA Qualitäten dazu neigten, während der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung zu brechen. Dadurch wurde ihre Oberfläche vergrößert. Ob der Partikelbruch durch Reibung zwischen den Walzen oder erst später während der Granulierung erfolgte, konnte durch die vorliegenden Untersuchungen nicht beantwortet werden.

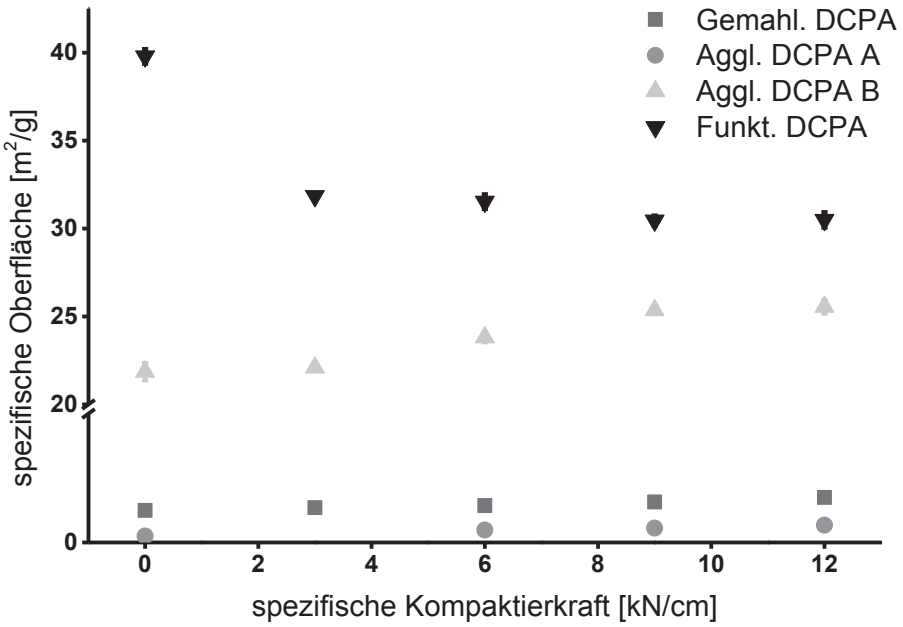


Abbildung 26: Veränderung der spezifischen Oberfläche der DCPA Ausgangsmaterialien (0 kN/cm) und Granulate in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; (MW ± s, n = 3)

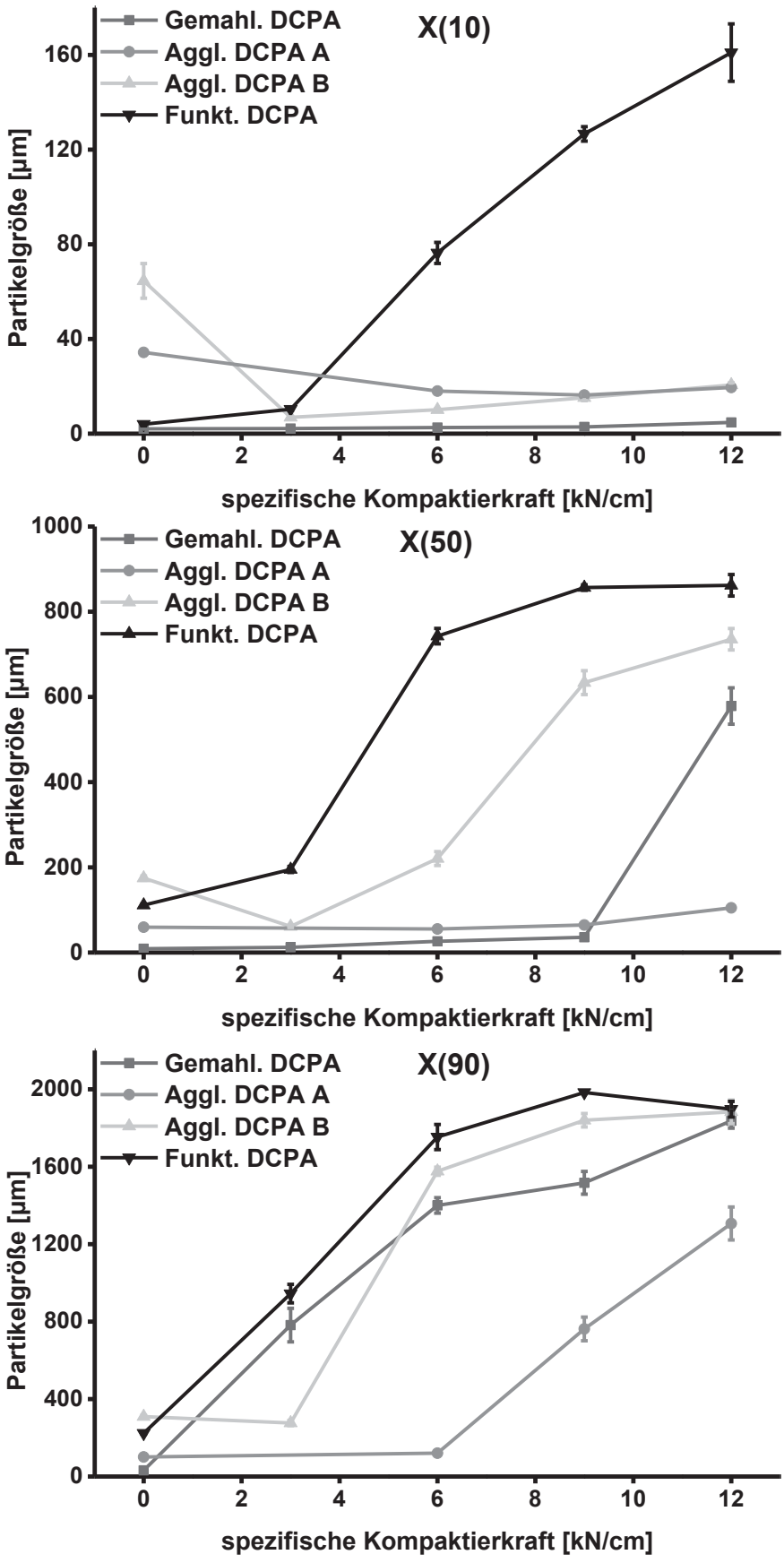


Abbildung 27: X(10), X(50) und X(90) Quantile (von oben nach unten) der Pulver und Granulate aus DCPA; (MW ± s, n = 3)

Die Granulatgröße aller Granulate wurde laserdiffraktometrisch bestimmt (siehe 6.4.4) und die Änderungen im Vergleich zum Ausgangsmaterial evaluiert. Außerdem wurde der Einfluss der spezifischen Kompaktierkraft auf die Granulatgröße untersucht. Es zeigte sich, im Falle von DCPA, eine erhebliche Abhängigkeit der Granulatgröße von der Ausgangspartikelmorphologie. Es wurde deutlich, dass eine vergleichsweise geringe spez. Kompaktierkraft von 3 kN/cm für keine der Qualitäten ausreichte, um den Median der Partikelgrößenverteilungen nennenswert gegenüber den Ausgangsmaterialien zu vergrößern (Abbildung 27). Nur Funkt. DCPA zeigte überhaupt ein geringes Partikelgrößenwachstum bei dieser spez. Kompaktierkraft. Der Median verdoppelte sich in etwa von 111 µm auf 195 µm. Die mediane Partikelgröße von Gemahl. DCPA blieb, mit 12 µm für das Granulat und 9 µm für das Pulver, konstant während der Median von Aggl. DCPA B sogar von 175 µm auf 61 µm sank. Dies war, neben der Vergrößerung der spez. Oberfläche, ein weiteres Indiz dafür, dass neben der Kompaktierung der Ausgangspartikel auch Mahlprozesse abliefen. Ein ähnliches Bild zeigte sich auch für die X(10)- und X(90)-Quantile. Ein Messwert, der an dieser Stelle gesondert betrachtet werden musste, war der X(90)-Wert von Gemahl. DCPA Granulaten kompaktiert mit 3 kN/cm. Dieser war außergewöhnlich hoch (782 µm) verglichen mit allen anderen ermittelten Werten zu diesem Material. Es war hier davon auszugehen, dass bedingt durch den hohen Anteil feiner Partikel der Dispergierdruck bei der Messung nicht zur vollständigen Trennung nichtgranulärer Agglomerate ausgereicht hatte. Um allerdings die anderen Messwerte nicht durch zu starken Dispergierdruck zu beeinflussen und die Vergleichbarkeit im Sinne der entwickelten Konventionsmethode zu gewährleisten, wurde entschieden diesen zu hohen Messwert zu akzeptieren und gesondert zu diskutieren. Funkt. DCPA bildete die gröbsten Trockengranulate. Bereits bei einer spez. Kompaktierkraft von 6 kN/cm lag der Median der Partikelgrößenverteilung bei 743 µm und der Feinanteil war sehr gering. Die mediane Partikelgröße stieg bei einer spez. Kompaktierkraft von 12 kN/cm bis auf maximal 862 µm an, während sich das X(90) Quantil auf einen Wert um 1900 µm einpendelte. Auch der Feinanteil konnte weiter gesenkt werden. Die porösen Sekundärpartikel von Aggl. DCPA B bildeten die zweitgröbsten Granulate. Hier war allerdings eine Erhöhung der spez. Kompaktierkraft auf 9 kN/cm nötig, um ein Ausmaß an Partikelvergrößerung (Median 634 µm) zu erreichen, das als ausreichend angesehen werden kann für den Fall einer Weiterverarbeitung. Die dichten Partikelmorphologien von Gemahl. DCPA und Aggl. DCPA A zeigten deutlich geringere Tendenzen zu Partikelvergrößerung. Im Falle von Gemahl. DCPA war erst ab 12 kN/cm mit 579 µm eine nennenswerte Steigerung des Medians der Partikelgröße zu sehen, während der Median von Aggl. DCPA A nahezu unverändert blieb und ausgehend von 59 µm für die Ausgangspartikel auf lediglich 105 µm bei 12 kN/cm für Granulate anstieg. Für diese dichten Sekundärpartikel entstanden lediglich einige grobe Granulatkörner, was sich in einer Steigerung des X(90)-Quantils ausdrückte. Ein hoher Anteil blieb allerdings unkompaktiert beziehungsweise wurde sogar zerkleinert. Diese Zerkleinerung von Ausgangsmaterial schlug sich auch in dem sehr hohen Feinanteil der Granulate nieder.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich eine gesteigerte Porosität von DCPA positiv auf das Partikelgrößenwachstum während des Walzenkompaktierens/Trockengranulierens auswirkte. Dichte Ausgangsmaterialien von DCPA zeigten unzureichende Partikelvergrößerung und resultierten in Granulaten mit hohem Feinanteil.

3.3.4 Tablettierung von DCPA Pulvern und Granulaten

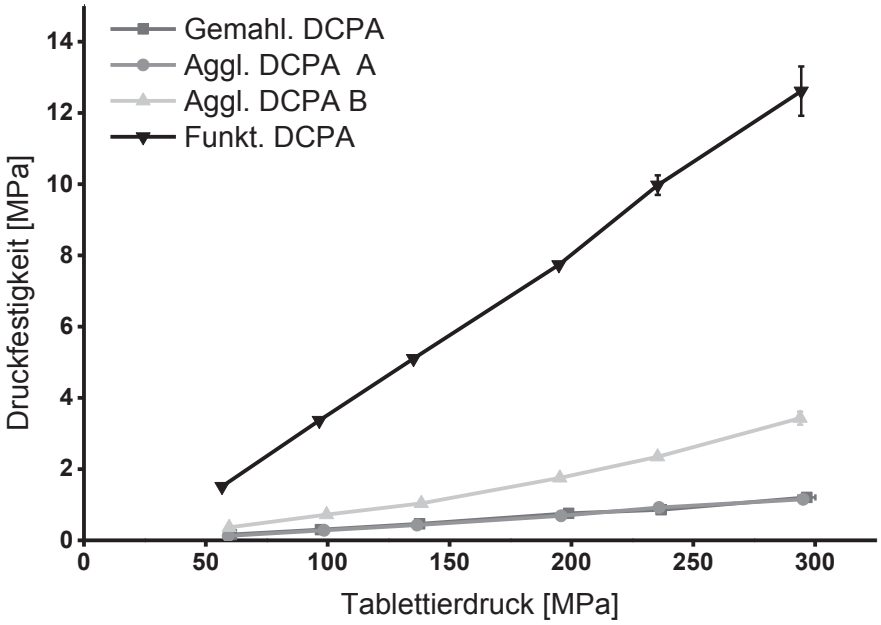


Abbildung 28: Tablettierkurven der DCPA Ausgangsmaterialien; (MW ± s, n = 10)

Zunächst wurden die Ausgangsmaterialien nach Mischung mit 0,5 % Magnesiumstearat direkttablettiert (siehe 6.3.4). Die Tablettierung der Ausgangmaterialien zeigte einen klaren Einfluss der Ausgangspartikelmorphologie auf die Druckfestigkeit der resultierenden Tabletten (Abbildung 28). Weder Gemahl. DCPA noch dichtes Aggl. DCPA A resultierten in Tabletten ausreichender Druckfestigkeit. Selbst bei hohen Tablettierdrücken ergaben sich Druckfestigkeiten unterhalb von 1 MPa. Eine mechanische Festigkeit, die eine Weiterverarbeitung erlaubt, war somit nicht gewährleistet. Im Gegensatz dazu erreichten die Tabletten aus Aggl. DCPA B höhere Tablettenfestigkeiten, wenn höhere Pressdrücke verwendet wurden. Ab einem Druck von 200 MPa wurde eine Druckfestigkeit von etwa 2 MPa erreicht, was als ausreichend für eine mögliche Weiterverarbeitung angesehen wurde. Das Funkt. DCPA ergab die mit Abstand festesten Tabletten. Selbst geringe Pressdrücke von 60 MPa ergaben Tabletten mit Druckfestigkeiten von etwa 1,5 MPa. Die Nutzung hoher Drücke resultierte in Druckfestigkeiten von über 10 MPa. Weiterhin deutete der Verlauf der Tablettierkurve an, dass selbst bei Drücken oberhalb von 300 MPa die Steigerung der Druckfestigkeit zunächst weiter linear verläuft. Die Fähigkeit feste Tabletten zu formen hing, den Ergebnissen nach, sowohl von der Größe der spez. Oberfläche, als auch von der Porosität des Materials ab. Je größer die spez. Oberfläche eines Materials ist, desto größer ist seine potentielle Bindungsfläche und desto höher sind die Kohäsionskräfte. Weiterhin konnte vermutet

werden, dass eine höhere Partikelporosität zu einem höheren Anteil an plastischer Verformung führte und deshalb geringere Tablettierdrücke ausreichten, um festere Tabletten zu formen (Bika *et al.*, 2001). Beide Einflussgrößen führten dazu, dass Funkt. DCPA die festesten Tabletten formte, gefolgt von der porösen Sekundärstruktur von Aggl. DCPA B. Außerdem schienen bei Partikeln hoher Dichte (Gemahl. DCPA und Aggl. DCPA A) die geringeren Unterschiede in der spez. Oberfläche ohne Einfluss auf die Druckfestigkeit gewesen zu sein. Diese Partikel zeigten einen hohen Anteil an Fragmentierung unter Druck. Durch diese Neubildung und Neuorientierung von Oberflächen wurden die Größenunterschiede der Ausgangsoberfläche nivelliert und die Festigkeit der entsprechenden Tabletten korrelierte nicht mehr mit der Oberfläche des Ausgangsmaterials.

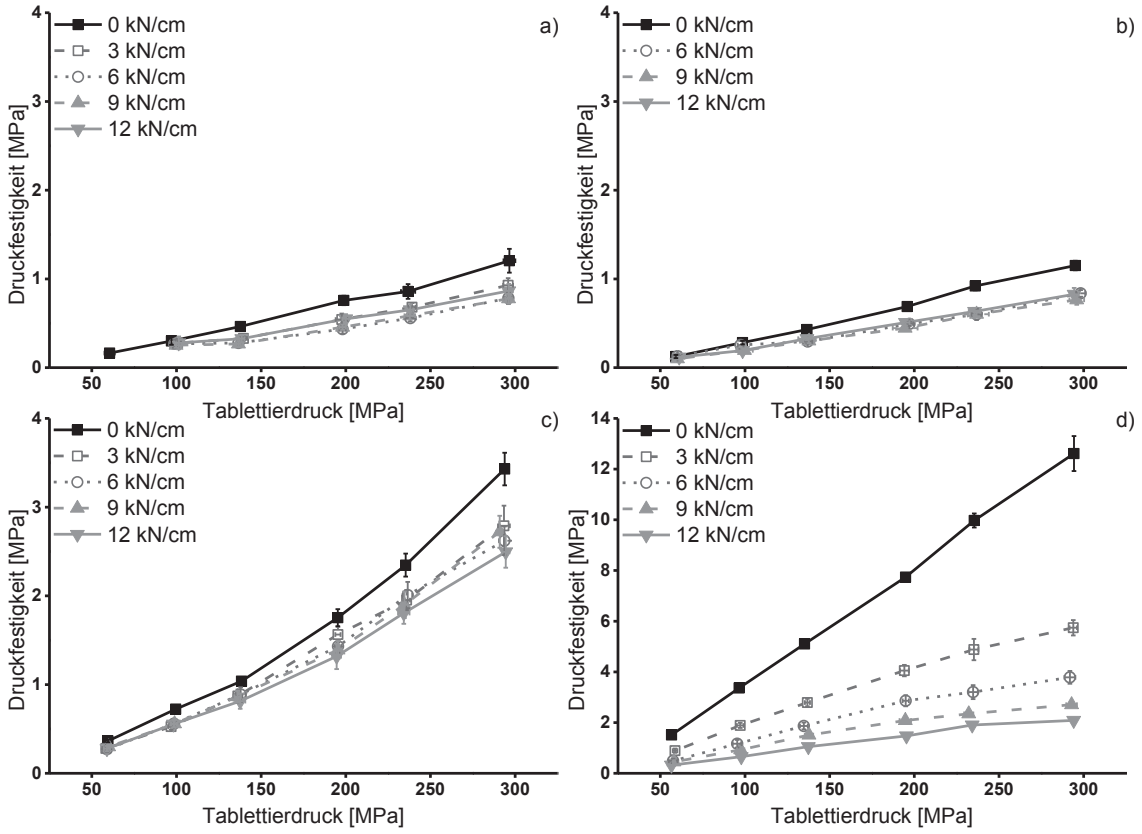


Abbildung 29: Tablettierkurven der DCPA Ausgangsmaterialien (0 kN/cm) und Granulate (630 – 800 µm). Gemahl. DCPA (a), Aggl. DCPA A (b), Aggl. DCPA B (c) und Funkt. DCPA (d); (MW ± s, n = 10)

Des Weiteren wurde die Tablettierbarkeit der DCPA Materialien nach der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung untersucht, um so den Einfluss der zweimaligen Verdichtung auf die Tabletten zu untersuchen. Die Druckfestigkeiten der Tabletten aus den Granulaten wurde verglichen mit der Druckfestigkeit der Tabletten aus der direktverpressten Pulvermischung. Hierfür wurde eine Granulatgrößenfraktion von 630 – 800 µm verwendet, mit dem Ziel einen etwaigen Einfluss unterschiedlicher Granulatgrößen systematisch auszuschließen. Tabletten aus Gemahl. DCPA zeigten nach vorheriger Walzenkompaktierung eine reduzierte Druckfestigkeit verglichen mit Tabletten aus der Direkttablettierung (Abbildung 29a). Allerdings

war dieser Effekt unabhängig von der Höhe der spez. Kompaktierkraft, die während der Walzenkompaktierung benutzt wurde. Da schon die Druckfestigkeit der Tabletten, die aus dem Ausgangsmaterial gepresst wurden, sehr gering war, resultierte die Tablettierung der Granulate in Druckfestigkeiten unter 1 MPa. Tabletten, die mit 60 MPa gepresst wurden, waren zu weich für die Testung. Die dichten Sekundärpartikel von Aggl. DCPA A zeigten ein vergleichbares Verhalten (Abbildung 29b). Walzenkompaktierung/Trockengranulierung führte zu einer reduzierten Tablettendruckfestigkeit, während die Höhe der benutzten spez. Kompaktierkraft ohne Einfluss war. Auch hier ergaben sich durch die bereits sehr geringe Druckfestigkeit der Tabletten aus dem Ausgangsmaterial Druckfestigkeiten der Granulattabletten unterhalb von 1 MPa. Im Rahmen der bereits in der Literatur vorhandenen Untersuchungen (Mosig und Kleinebudde, 2015; Wu und Sun, 2007) sowie in Teilen der in dieser Arbeit bereits gezeigten Ergebnisse war vermutet worden, dass dichte Partikel eines sich sprödbrüchig verformenden Materials keine reduzierte Tablettierbarkeit nach Walzenkompaktierung zeigen. Konnte die Gültigkeit dieser These für LM noch eingeschränkt bestätigt werden, stellt sie sich für gemahlene Partikel und dichte Agglomerate aus DCPA als falsch heraus. Es kann an dieser Stelle spekuliert werden, welchen Einfluss die Härte eines Materials auf diese Effekte hat. DCPA ist ein anorganisches, hartes Material während LM ein organisches, mittelhartes Material ist (Klevan *et al.*, 2010). Es lässt sich vermuten, dass ein Primärpartikel von DCPA auf Grund seiner Härte während der Walzenkompaktierung systematisch an Fehlstellen im Kristallgitter zerbrach. Dieser Bruch war unabhängig von der Höhe an spez. Kompaktierkraft. Durch den Wegfall dieser „Schwachstellen“ stieg der Widerstand des Materials gegen eine erneute Verpressung während der Tablettierung und die Tablettendruckfestigkeit sank. Im Falle des weicheren Primärpartikels von LM wurden die Partikel während der Walzenkompaktierung zerrieben, was zu unregelmäßigen Neubildung von Oberflächen führte. So wurde die Druckfestigkeit der Tabletten aus Granulat eher nivelliert und durch die zufällig neu entstandenen Oberflächen definiert, deren Größe dann während der erneuten Verpressung im Tablettiervorgang die Festigkeit der Tablette mitbestimmte. Dies würde auch die im Falle von LM deutlich größeren Standardabweichungen erklären. Die Überprüfung dieser Hypothese ist allerding nicht mehr Inhalt dieser Arbeit. Auch die Agglomerate höherer Porosität von Aggl. DCPA B zeigten vergleichbare Trends wie die dichteren DCPA Qualitäten, allerdings auf einem anderen Niveau von Druckfestigkeiten (Abbildung 29c). Die Druckfestigkeit der Tabletten aus Granulaten war reduziert. Erneut war diese Reduktion unabhängig von der benutzten spez. Kompaktierkraft. Aus Granulaten von Aggl. DCPA B entstanden allerdings trotz der erniedrigten Druckfestigkeit Tabletten ausreichender mechanischer Festigkeit.

Das Verhalten von Funkt. DCPA wich von den drei anderen Materialien ab (Abbildung 29d). Wieder senkte ein vorangegangener Kompaktierschritt die Tablettendruckfestigkeit. Im Gegensatz zu allen anderen Materialien war allerdings ein klarer Einfluss der spez. Kompaktierkraft zu sehen.

Je höher die spez. Kompaktierkraft während der Walzenkompaktierung, desto niedriger wurde die Druckfestigkeit der Tabletten. Ein Grund für diesen Verlust an Tablettierbarkeit lag im in Abschnitt 3.3.3 gezeigten Verlust an Schülpen-/Granulatporosität in Abhängigkeit von der spez. Kompaktierkraft. Verglichen mit den anderen Materialien war dieser bei Funkt. DCPA am stärksten ausgeprägt. Da alle Materialien einen Porositätsverlust zeigten, konnte dies nicht der einzige Grund sein.

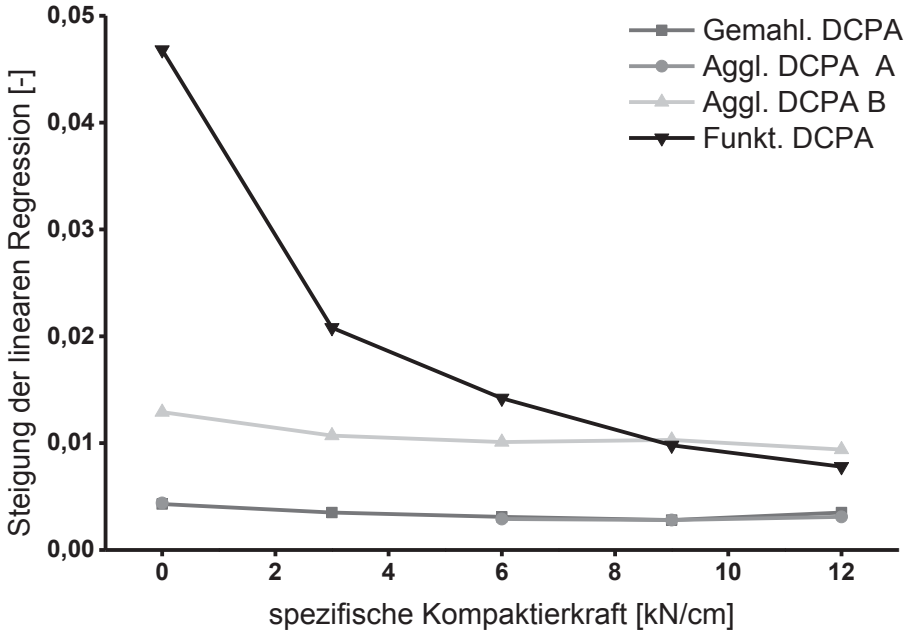


Abbildung 30: Steigung der Regressionsgraden der Tablettierkurven aus Abbildung 29 in Abhängigkeit der spezifischen Kompaktierkraft

Bei Betrachtung der Steigung der Regressionsgraden der Tablettierkurven wurde deutlich, dass der Ausmaß des Verlusts an Tablettendruckfestigkeit mit steigender spez. Kompaktierkraft abnahm (Abbildung 30). Hier zeigte der Wechsel von ungranuliertem Ausgangsmaterial zu Granulaten, produziert mit 3 kN/cm, die größte Änderung, also den größten Verlust an Tablettierbarkeit. Dagegen trat der geringste Verlust zwischen Granulaten produziert mit 9 kN/cm und 12 kN/cm auf. Diese Beobachtung steht im Einklang mit Literaturergebnissen. Die größten Veränderungen treten zwischen geringen spez. Kompaktierkräften auf. Wird ein kritisches Maß dieser äußeren mechanischen Belastung überschritten, sind die Veränderungen maximal. Eine weitere Erhöhung der Belastung verändert die Materialeigenschaften nicht weiter. Im Fall der drei anderen Materialien veränderte sich die Steigung der Regressionsgraden lediglich minimal zwischen dem Ausgangsmaterial und Granulaten produziert bei 3 kN/cm. Die Steigung der Tablettierkurven der verschiedenen Granulate zeigte keine relevanten Unterschiede. Darüber hinaus lässt sich an der Steigung der Regressionsgraden von Tablettierkurven innerhalb gewisser Grenzen eine Aussage über die Güte der Tablettierbarkeit treffen (Sonnergaard, 2006). Die Steigungen von Aggl. DCPA B und Funkt. DCPA überschritten 0,005 MPa/MPa. Innerhalb der Studie von Sonnergaard taten

dies alle Materialien, die für gute Tablettierbarkeit bekannt sind. Daher indizierte das Überschreiten dieser Grenze auch für diese beiden Materialien gute Tablettierbarkeit.

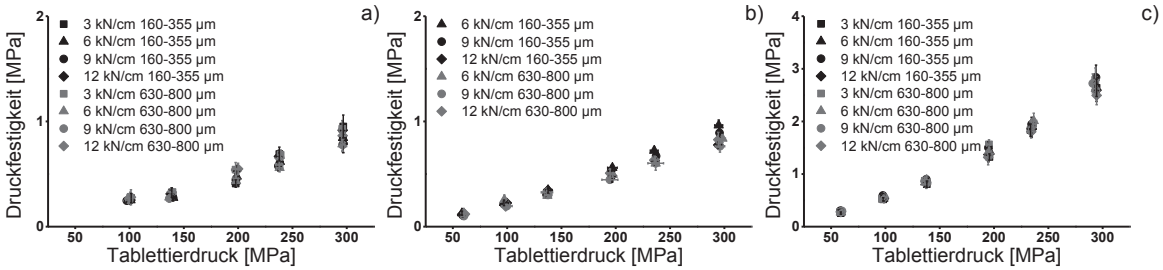


Abbildung 31: Einfluss der Granulatgröße auf die Tablettierbarkeit der DCPA Granulate aus Gemahl. DCPA (a), Aggl. DCPA A (b) und Aggl. DCPA B (c). Größenfraktion 160 - 355 µm in dunkelgrau und Größenfraktion 630 - 800 µm in schwarz; (MW ± s, n = 10)

Wie zuvor bereits erwähnt, stellt die Partikelvergrößerung und die damit einhergehende Verkleinerung der potentiellen Bindungsfläche einen weiteren Einflussfaktor auf das Tablettierverhalten von Trockengranulaten dar. Um den Einfluss der Granulatgröße im Fall von DCPA zu testen, wurde für dieses Material eine zweite Größenfraktion von 160 – 355 µm tablettiert und mit der vorigen verglichen (siehe 6.3.3). Für Gemahl. DCPA konnte kein Einfluss der Granulatgröße auf die Tablettendruckfestigkeit festgestellt werden (Abbildung 31a). Die Druckfestigkeit zeigte zwar bei höheren Pressdrücken eine breitere Streuung, allerdings unabhängig von der spez. Kompaktierkraft. Vergleichbares Verhalten ergab sich auch für Aggl. DCPA A und Aggl. DCPA B (Abbildung 31b und c). In beiden Fällen war die Granulatgröße nicht entscheidend für die Druckfestigkeit der Tabletten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Literatur zu dieser Fragestellung. Auch dort ist beschrieben, dass die Tablettierbarkeit von DCPA Trockengranulaten nicht von der Granulatgröße beeinflusst wird (Wu und Sun, 2007). Auf Grund der Fragmentierung von Trockengranulaten, die aus spröden Materialien hergestellt wurden, ist die Größe der Ausgangsoberfläche von untergeordneter Wichtigkeit. Diese Tendenz der Granulate, unter Druck während des Tablettiervorgangs zu brechen, kann weiterhin auch erklären, warum die reduzierte Granulatporosität bei höheren spez. Kompaktierkräften die Tablettierbarkeit nicht beeinflusst. Durch den Bruch der Granulatkörner war deren Porosität in diesem Fall nicht relevant für die Deformation und somit ohne Einfluss auf die Tablettendruckfestigkeit. Diese Ergebnisse unterstrichen weiterhin, dass eine Unterscheidung von spröden Materialien nur auf Grundlage ihrer Partikelporosität unzureichend ist. Auch Agglomerate mit hoher Porosität wie Aggl. DCPA B wurden nicht durch den Verlust an Ausgangspartikel- beziehungsweise Granulatporosität beeinflusst. Auch die Vergrößerung der Partikelgröße während des Granuliervorgangs beeinflusste die Tablettierbarkeit nicht. Vielmehr verhielt sich dieses Material wie die dichteren DCPA Qualitäten, Gemahl. DCPA und Aggl. DCPA A. Die höhere Porosität verbesserte zwar Granulat- und Tabletteneigenschaften veränderte jedoch nicht grundsätzlich das Granulier- und Tablettierverhalten. Für Funkt. DCPA stellte sich ein komplizierterer Zusammenhang zwischen

Granulatgröße und Tablettierbarkeit dar (Abbildung 32). Ein Einfluss der Granulatgröße auf die Tablettendruckfestigkeit war offensichtlich. Gröbere Granulate bildeten auf Grund ihrer kleineren äußeren Oberfläche weniger feste Tabletten. Sun und Himmelspach konnten diesen Effekt bisher für das plastische MCC berichten (Sun und Himmelspach, 2006). Auf der einen Seite war dieser Effekt abhängig von der spez. Kompaktierkraft und auf der anderen Seite von dem benutzten Tablettierdruck. Bei einem Druck von 60 MPa besaßen alle Tabletten vergleichbare Druckfestigkeiten. Bei einem erhöhtem Tablettierdruck von 100 MPa war der stärkste Einfluss der Granulatgröße bei Granulaten, die mit 12 kN/cm produziert wurden, zu sehen, während sich die 3 kN/cm-Granulate noch nicht unterschieden. Bei 200 MPa konnten starke Einflüsse der Granulatgröße im Falle von 12 kN/cm und 9 kN/cm beobachtet werden und geringe im Fall von 6 kN/cm. Granulate, die mit 3 kN/cm produziert wurden, zeigten immer noch keine Unterschiede in der Tablettendruckfestigkeit. Beim höchsten Tablettierdruck von 300 MPa konnte der stärkste Einfluss für Granulate von 12 kN/cm gefolgt von 9 kN/cm und 6 kN/cm beobachtet werden. Beide Größenfraktionen aus Granulaten von 3 kN/cm zeigten weiterhin dieselbe Druckfestigkeit. Um herauszufinden, ob der Zusammenhang zwischen spez. Kompaktierkraft und Tablettierdruck für alle Granulate gültig war, wurden die beiden Fraktionen aus Granulaten von 3 kN/cm zusätzlich mit 500 MPa tablettiert (Abbildung 32a). Bei diesem hohen Druck zeigte sich ein Einfluss der Granulatgröße und die gröberen Granulate ergaben weniger feste Tabletten. Diese Ergebnisse lassen sich durch die Dichteverteilung in Schülpen erklären. Wie bereits in der Einleitung (siehe 1.1) erläutert ist die Porosität der Schülpe in der Mitte anders als an den Seiten. Da aus den dichten Teilen der Schülpe vermehrt grobe Granulatkörner entstehen und aus den poröseren vermehrt kleine Granulatkörner, ergibt sich somit eine höhere Porosität der feinen Granulatkörner verglichen mit den groben. Wiedey *et al.* zeigten, dass Dichteunterschiede zwischen verschiedenen Regionen in Schülpen, die mit der Kragenabdichtung produziert wurden, mit steigenden spez. Kompaktierkräften zunahmen (Wiedey *et al.*, 2018). Der Einfluss der Granulatgröße auf die Tablettenfestigkeit von Funkt. DCPA ist also zu einem erheblichen Anteil auf Unterschiede in der Granulatporosität zurückzuführen. Je höher die verwendete spez. Kompaktierkraft, desto größer war der Porositätsunterschied zwischen kleinen und groben Granulatkörnern. Somit wurde auch der Unterschied in der Tablettenfestigkeit größer. Steigende Tablettierdrücke maximierten diesen Effekt, so dass selbst die bei niedrigeren Pressdrücken vernachlässigbaren Porositätsunterschiede der mit 3 kN/cm produzierten Granulate ab 500 MPa relevant wurden und zu Unterschieden in der Tablettenfestigkeit führten.

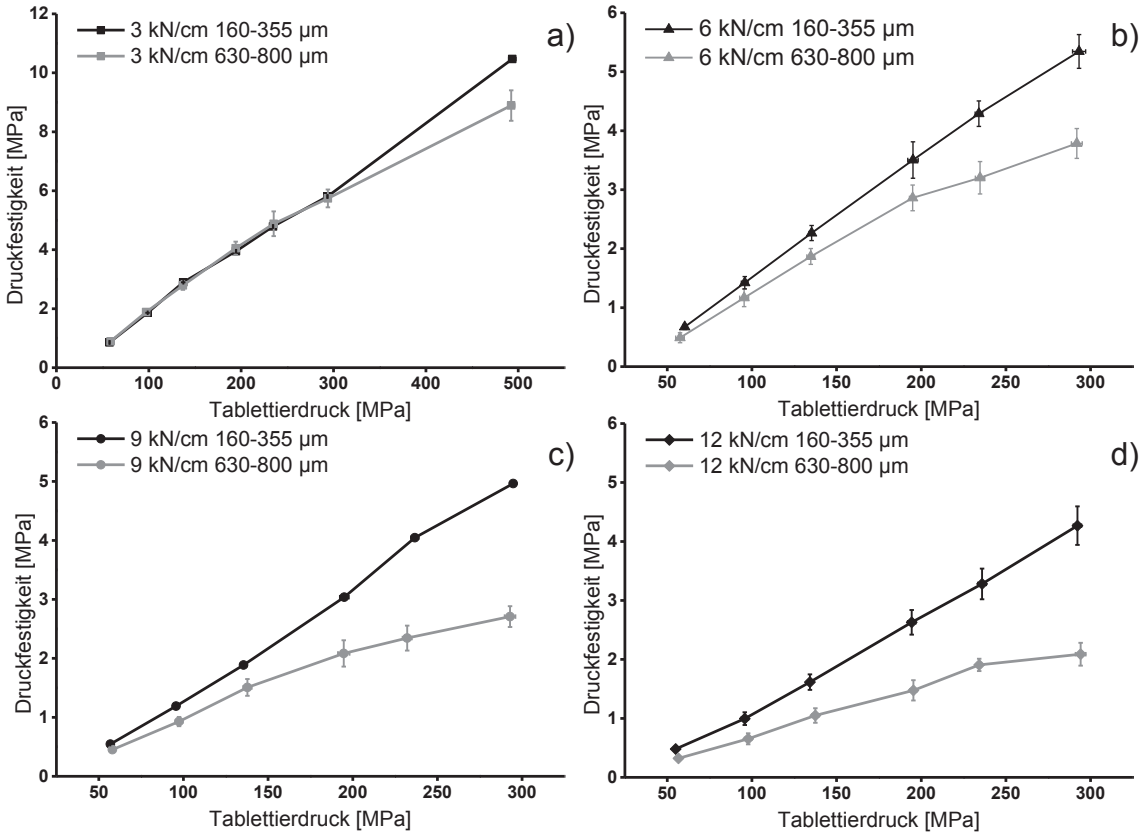


Abbildung 32: Einfluss der Granulatgröße auf die Tablettierbarkeit der Granulate aus Funkt. DCPA. Tabletten aus Granulaten produziert mit 3 kN/cm (a), 6 kN/cm (b), 9 kN/cm (c) und 12 kN/cm (d). Größenfraktion 160 - 355 µm in schwarz und Größenfraktion 630 - 800 µm in dunkelgrau; (MW ± s, n = 10)

Um den Einfluss einer potentiellen Überschmierung bei Granulaten aus Funkt. DCPA zu überprüfen, wurde dieselbe Größenfraktion (355 – 630 µm) während der Tablettierung einmal intern und einmal extern mit Magnesiumstearat geschmiert (siehe 6.3.4). Mit beiden Methoden der Schmierung konnten Tabletten gleicher Druckfestigkeit produziert werden. Lediglich bei einem Tablettierdruck von 298 MPa zeigten sich Unterschiede in der Festigkeit. Bei allen anderen Pressdrücken überlappten sich die Konfidenzintervalle ($\alpha = 0{,}05$). Somit war fraglich, wie relevant der signifikante Unterschied an einem Punkt tatsächlich war. Mit diesen Ergebnissen wurde klar, dass die reduzierte Druckfestigkeit der größeren Granulate nicht mit Überschmierung des Materials zusammenhing. Auf Grund der sehr großen spez. Oberfläche der Granulate hatte eine interne Schmierung mit 0,5 % Magnesiumstearat vermutlich keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Vergleichbare Resultate sind für Funkt. DCPA bereits im Falle der Direkttablettierung gemacht worden. Die Druckfestigkeit von Tabletten wurde hier im Bereich gewöhnlicher Schmiermittelanteile zwischen 0,5 und 2 % nicht beeinflusst (Schlack *et al.*, 2001). Die Schmiermittelunempfindlichkeit machte deutlich, dass, auch wenn andere Resultate dies nahelegten, Funkt. DCPA sich nicht äquivalent zu einem plastischen Material verhält. Ein Anteil

der Agglomerate brach, so dass herkömmliche Mengen an Schmiermittel nicht ausreichten, um die komplette Oberfläche zu bedecken.

Die Ergebnisse zu DCPA zeigten einmal mehr den Einfluss unterschiedlicher Partikelmorphologien/- strukturen eines Materials der gleichen chemischen Zusammensetzung. Bezieht man eine funktionalisierte Partikelmorphologie mit ein, können sich nicht nur Qualitätsattribute des Produktes wie Granulatgröße oder Tablettenhärte verändern, sondern darüber hinaus das komplette Verhalten des Materials während der Walzenkompaktierung und anschließenden Tablettierung. Das in dieser Arbeit verwendete Funkt. DCPA zeigt sowohl Eigenschaften eines plastischen als auch eines sprödbrüchigen Materials.

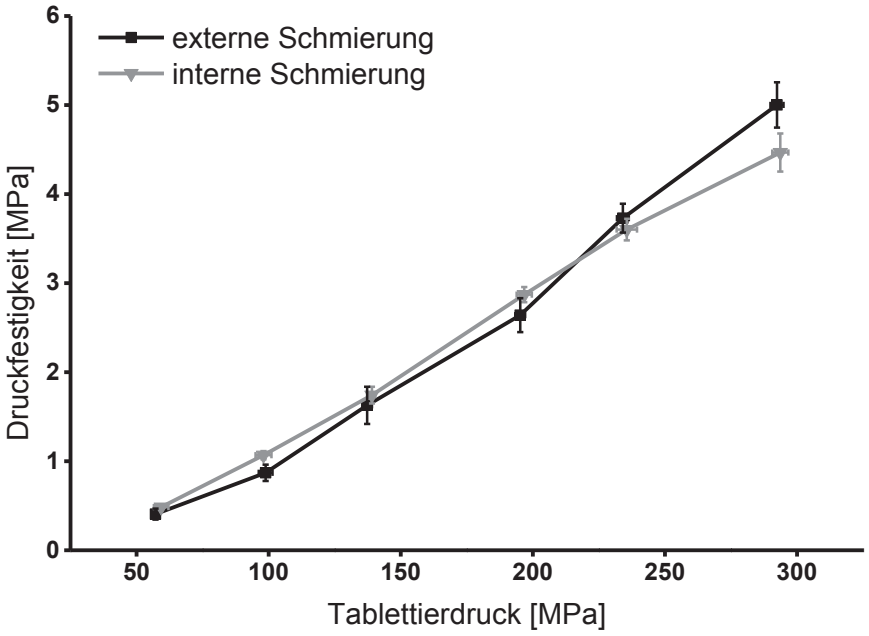


Abbildung 33: Vergleich der internen (grau) und externen (schwarz) Schmierung auf die Druckfestigkeit der Tabletten von Granulaten (355-630 µm; 9 kN/cm) aus Funkt. DCPA; (MW ± KI, α = 0,05, n = 10)

3.3.5 Zusammenfassung

Es zeigte sich auch im Fall von DCPA ein eindeutiger Einfluss der Ausgangspartikelmorphologie auf Granulat- und Tabletteneigenschaften. Auch wenn die Partikelporosität einen Einfluss auf das Trockengranulierverhalten hatte, konnten Effekte beobachtet werden, die nicht nur mit unterschiedlichen Ausgangspartikelporositäten zu erklären waren. Dennoch beeinflusste die Porosität vor allem die Ausprägung verschiedener Produkteigenschaften. Eine erhöhte Ausgangspartikelporosität wirkte sich positiv auf die Granulatgröße nach Walzenkompaktierung/Trockengranulierung aus. Darüber hinaus wurde die Tablettendruckfestigkeit, sowohl von Tabletten aus der Pulvermischung als auch von Tabletten aus Trockengranulaten, durch sie gesteigert. So konnte die in den vorherigen Kapiteln dieser Arbeit aufgestellte Hypothese bestätigt werden: Die Benutzung agglomerierter Sekundärstrukturen in der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung wirkt sich positiv auf Produkteigenschaften aus.

Trotzdem konnte eine der ursprünglichen Überlegungen, die zu dieser Arbeit veranlasst haben, nicht belegt werden. Ob ein sprödbrüchiges Material nach Walzenkompaktierung/Trockengranulierung einen Verlust an Tablettierbarkeit bezogen auf die Pulvermischung aufweist, hängt nicht ausschließlich mit der Ausgangspartikelporosität zusammen. Wie der Vergleich der verschiedenen Sekundärpartikel von DCPA zeigte, gibt es noch weitere Partikelstrukturelemente, die diesen Effekt beeinflussen. Eine Diskussion dieser Strukturelemente erfolgt in Kapitel 3.6.

3.4 [4]Untersuchungen zum Einfluss der Partikelmorphologie von Calciumcarbonat

3.4.1 Einleitung

Um weitere experimentelle Evidenz über das Verhalten von funktionalisierten Ausgangspartikelstrukturen in der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung zu erhalten und dadurch zu überprüfen, inwieweit die in Kapitel 3.3 erhaltenen Resultate sich über DCPA hinaus verallgemeinern lassen, wurde eine weitere solche Partikelstruktur untersucht. Hierzu wurde Calciumcarbonat (CC) verwendet. Außerdem sollte festgestellt werden, wie sich eine Verstärkung der Funktionalisierung, also nochmal gesteigerte Porosität und eine weitere Vergrößerung der spez. Oberfläche, auf die Produkteigenschaften auswirkt. Innerhalb dieses Kapitels wurden dazu zwei Qualitäten CC benutzt: Funktionalisiertes CC (Funkt. CC) und gemahlenes CC (Gemahl. CC). Funkt. CC wird aus sehr feinen CC Primärpartikeln hergestellt, deren Oberflächen angeätzt und dadurch so modifiziert werden, dass dort Hydroxylapatit entsteht. Diese Mischkristalle aus CC und Hydroxylapatit bilden dann hochporöse Sekundärpartikel mit großer spez. Oberfläche (Markl *et al.*, 2018). Um die Ergebnisse besser einordnen zu können, wurde vergleichend die Qualität aus gemahlenen Primärpartikeln untersucht.

3.4.2 Charakterisierung des Calciumcarbonat Ausgangsmaterials

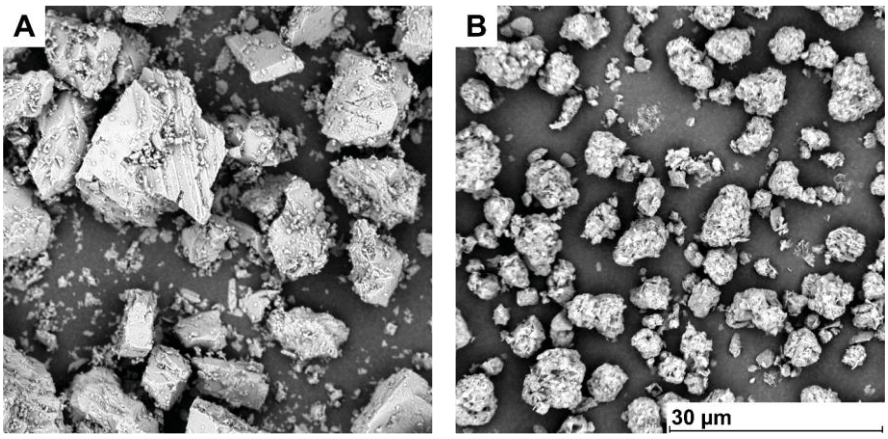


Abbildung 34: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Gemahl. CC (a) und Funkt. CC (b)

Zur genaueren Beurteilung der Partikelmorphologie wurden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Ausgangsmaterialien aufgenommen (Abbildung 34). Gemahl. CC zeigte überwiegend unterschiedlich große, kubische Primärpartikel. Darüber hinaus war ein Anteil an sehr feinem Material zu sehen. Hierbei handelte es sich vermutlich um Abrieb von gröberen Partikeln. Obwohl es sich bei Gemahl. CC um Primärpartikel handelte war der Median der Partikelgröße

[4] Teile der in diesem Kapitel aufgeführten Ergebnisse wurden als „*Impact of functionalized particle structure on roll compaction/dry granulation and tableting of calcium carbonate"* publiziert.

(siehe 6.4.4) mit 16 µm in etwa dreimal größer als der Median der funktionalisierten Sekundärpartikel. Funkt. CC bestand aus agglomerierten Sekundärpartikeln. Feine, plättchenartige Primärpartikel bildeten die Agglomerate. Die Partikelgröße der Sekundärpartikel war mit einem Median von 5 µm (Tabelle 5) sehr gering. Trotz der kleinen Partikelgröße der Sekundärstruktur wie auch der Primärpartikel, war die spez. Oberfläche groß (51 m^2/g). Wie in vorherigen Kapiteln bereits erläutert, zeigte dies eine hohe Partikelporosität an. Verglichen mit Funkt. DCPA führte die verstärkte Funktionalisierung der CC Partikel allerdings zu einigen Nachteilen in der Prozessierbarkeit. Durch die mit 0,23 g/cm^3 geringe Schüttdichte (siehe 6.4.6) überfüllte das Pulvervolumen das maximale Volumen der Matrize einer herkömmlichen Tablettenpresse. Wurde das Zielgewicht der Tabletten und damit das benötigte Pulvervolumen stark reduziert, flog das Pulver während des Tablettiervorgangs auch bei geringen Umdrehungsgeschwindigkeiten der Presse aus der Matrize. Zusammengenommen führte dies zum Versagen der Tablettierung von reinem Funkt. CC. Ein weiterer Nachteil war die deutlich reduzierte Fließfähigkeit von Funkt. CC.

Tabelle 5: Partikeleigenschaften der Ausgangsmaterialien von CC; (MW ± s, n = 3)

	Gemahl. CC			**Funkt. CC**		
Partikeldichte [g/cm^3]	2,62	±	0,02	2,48	±	0,07
X(10) [µm]	2	±	0	1	±	0
X(50) [µm]	16	±	0	5	±	0
X(90) [µm]	35	±	0	9	±	0
Spanne	2,06			1,6		
Spezifische Oberfläche [m^2/g]	1,0	±	0,1	50,9	±	1,2
Schüttdichte [g/cm^3]	1,04	±	0,03	0,23	±	0,01

Neben der geringen Schüttdichte und der geringen Partikelgröße wirkte sich auch das Sorptionsverhalten (siehe 6.4.5) der funktionalisierten Struktur negativ auf das Fließverhalten aus (Abbildung 35). Die Hysterese zwischen den Sorptionsthermen deutete darauf hin, dass die Sorption von Feuchte günstiger war als die Desorption. Der Grund dafür könnten auch hier vorhandenen Mikroporen in der Struktur von Funkt. CC gewesen sein. Das Resultat war eine gesteigerte Feuchte im Vergleich zu Gemahl. CC, aber auch verglichen mit Funkt. DCPA (Abbildung 24). Es ließ sich vermuten, dass mit der reduzierten Agglomeratgröße auch die Größe der in ihm vorhandenen Poren reduziert war. Die Wechselwirkungen zwischen Flüssigkeit und

Material waren daher größer und die Materialfeuchten höher als die Feuchten des DCPAs. Die Kombination dieser Fließfähigkeit limitierenden Faktoren (Jenike, 1976; Schulze, 2003) führte auch zum Versagen des Walzenkompaktierprozesses von reinem Funkt. CC. Die Dosierschnecke grub einen Tunnel in das Pulverreservoir im Fülltrichter und konnte so nicht kontinuierlich Material fördern. Dadurch war keine gleichmäßige Materialzufuhr zum Spalt gewährleistet und die Spaltbreite damit extremen Schwankungen unterworfen. Wie auch in der Literatur berichtet, muss für die erfolgreiche Durchführung einer Walzenkompaktierung/Trockengranulierung das Ausgangsmaterial, ein Mindestmaß an Fließfähigkeit aufweisen. Neben dem Spalt unterliegen andernfalls auch der Einzugswinkel α und die Kraft, die auf das zu verdichtende Material wirkt, Schwankungen. In der Summe führt dies zu Qualitätsschwankungen innerhalb der Granulate einer Charge und der Prozess ist nicht durchführbar (Yu *et al.*, 2012). Um diesen Problemen entgegenzuwirken und trotzdem das Verhalten von Funkt. CC in der Walzenkompaktierung und Tablettierung zu testen, wurden Mischungen verwendet. Das Mischen von Funkt. CC mit steigenden Anteilen eines Pulvers der gleichen chemischen Zusammensetzung, welches eine höhere Schüttdichte und auch eine bessere Fließfähigkeit besaß, schien ein probater Lösungsansatz. Mischungen mit Anteilen von 75 und 50 % (m/m) Gemahl. CC steigerten die Schüttdichten auf 0,49 g/cm^3 (CC 75_25) und 0,37 g/cm^3 (CC 50_50). Dies ermöglichte die Durchführung aller Produktionsprozesse.

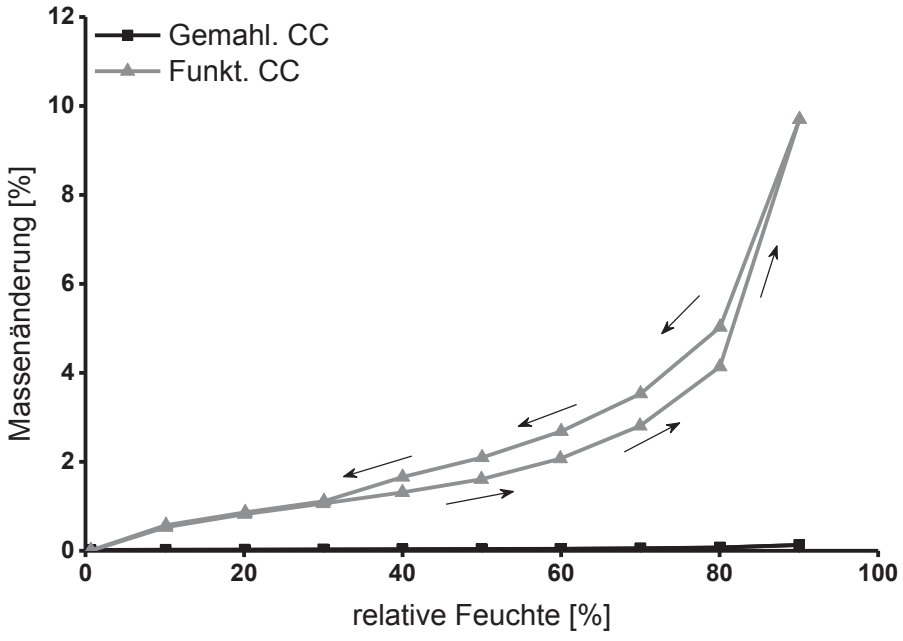


Abbildung 35: Sorptions- und Desorptionsisothermen der CC Ausgangsmaterialien; Massenänderung bezogen auf die geringste Masse

Zunächst wurden jedoch, auf Grund der hohen Variabilität in der Kristallinität von CC aus verschiedenen Quellen, röntgendiffraktometrische Untersuchungen durchgeführt (siehe 6.4.8). Die Röntgendiffraktogramme zeigten geringe Unterschiede in der Kristallinität (Abbildung 36), auch

wenn die meisten charakteristischen Röntgenreflexe einheitlich waren. Die Röntgenreflexe bei etwa 27° 2θ und zwischen 30 und 35° 2θ konnten dem enthaltenden Hydroxylapatit zugeordnet werden (Campisi *et al.*, 2018; Nancollas und Mohan, 1970). Die übrigen Röntgenreflexe waren für beide Materialien einheitlich. Die Modifikation des enthaltenden CC war also in beiden Fällen gleich. Auf Grund der in der Einleitung beschrieben Reinheitsproblematik von Referenzmaterialien wurde auf eine exakte Zuordnung der Modifikation oder gegebenenfalls Modifikationen verzichtet. Die Unterschiede in der Zusammensetzung könnten die folgenden Ergebnisse beeinflusst haben und Effekte, die durch die verschiedenen Partikelmorphologien hervorgerufen wurden, könnten verstärkt worden sein.

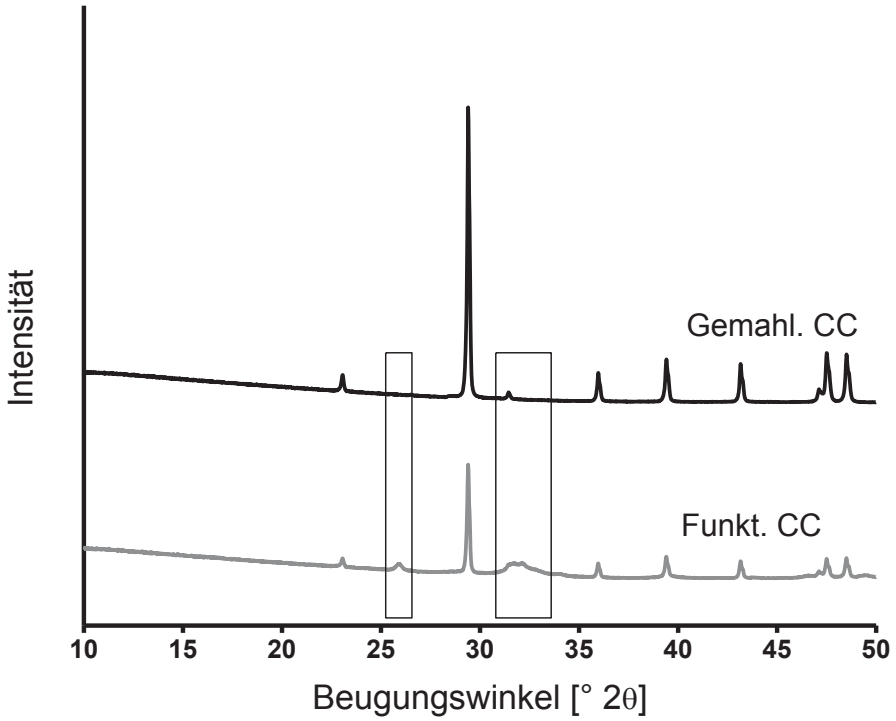


Abbildung 36: Röntgendiffraktogramme der CC Ausgangsmaterialien. Die beiden Kästen markieren Unterschiede im Beugungsmuster der beiden Materialien.

3.4.3 Eigenschaften von Schülpen und Granulaten aus Calciumcarbonat

Im Anschluss an die Ausgangsstoffcharakterisierung wurden Gemahl. CC als Reinstoff und außerdem die beiden Mischungen aus Gemahl. CC und Funkt. CC walzenkompaktiert/trockengranuliert (siehe 6.3.2). Wie in den anderen Untersuchungen auch wurde zunächst die Schülpenporosität gemessen. Ein Einfluss auf die Schülpenporosität durch Funkt. CC war deutlich (Abbildung 37). Je höher der Anteil an Funkt. CC desto höher die Porosität der Schülpen. Schülpen aus Gemahl. CC wiesen Porositäten zwischen etwa 35 % (3 kN/cm) und 30 % (12 kN/cm) auf. Mit Anteilen an Funkt. CC von 50 % lagen die Schülpenporositäten zwischen etwa 49 % und 36 %. Auch wenn die klare Abgrenzung von intra- und interpartikulärer Porosität nicht möglich war, lässt sich vermuten, dass die Porosität des hochporösen Ausgangsmaterials auch

nach der Kompaktierung bis zu einem gewissen Grad erhalten blieb und so die Porosität der Schülpen steigerte. Neben der Gesamtporosität der Schülpe hing auch das Ausmaß an Porositätsverlust mit dem Anteil an Funkt. CC zusammen. Die Steigung der linearen Regression (-0,86 $\frac{\%.cm}{kN}$, R^2 = 0,9731) verdeutlichte, dass der Porositätsverlust des Gemahl. CC geringer war als für die binären Mischungen. Im Fall der Mischungen war der Porositätsverlust mit höherem Anteil an Funkt. CC, CC 50_50 (-1,67 $\frac{\%.cm}{kN}$, R^2 = 0,9778) größer als mit geringerem CC 75_25 (-1,48 $\frac{\%.cm}{kN}$, R^2 = 0,9797).

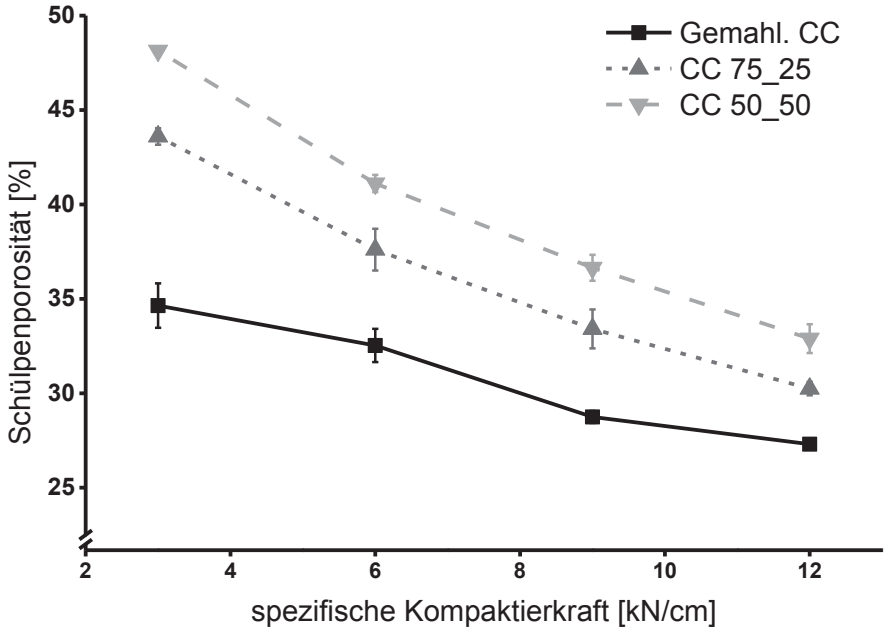


Abbildung 37: Porositäten der CC Schülpen in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; (MW ± s, n = 3)

Als Zielparameter des Granulationsprozesses wurde die Partikelgrößenverteilung aller Granulate bestimmt und die Änderungen zum Ausgangsmaterial betrachtet. Auch die Partikelgrößenverteilung der Granulate änderte sich durch den Zusatz von Funkt. CC (Abbildung 38). Die Granulation von Gemahl. CC führte bei geringen spez. Kompaktierkräften zu unzureichendem Partikelwachstum. Die spez. Kompaktierkraft von 3 kN/cm resultierte in keinerlei Partikelvergrößerung, was durch ähnliche X(90) Werte von Granulat (36 µm) und Pulver (35 µm) zu sehen war. Die Steigerung der spez. Kompaktierkraft induzierte die Partikelvergrößerung. So stieg das X(90)-Quantil mit 6 kN/cm auf 1460 µm bei unwesentlich vergrößertem Median. Wurde die Walzenkompaktierung mit hohen spez. Kompaktierkräften durchgeführt, konnten auch aus Gemahl. CC grobe Granulate mit Medianen von 623 µm (9 kN/cm) beziehungswiese 697 µm (12 kN/cm) produziert werden. Die Präsenz von Funkt. CC erhöhte die Granulatgröße drastisch. Schon mit 3 kN/cm konnten mit den Mischungen CC 75_25 und CC 50_50 deutlich gröbere Granulate erzeugt werden. Es wurden mediane Granulatgrößen von 515 µm (CC 75_25) und

573 µm (CC 50_50) erzielt. Bei 9 kN/cm wurde ein Plateau an Granulatgröße für beide Mischungen erreicht (Abbildung 38). Eine weitere Erhöhung der spez. Kompaktierkraft steigerte die Granulatgröße nicht weiter. Aus den Partikelgrößenverteilungen ging hervor, dass die Granulatgrößen von CC 75_25 und CC 50_50 bei allen spez. Kompaktierkräften gleich waren. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass 25 % an funktionalisierten Partikeln ausreichten, um die Perkolationsschwelle (Leuenberger *et al.*, 1987) zu überschreiten und deshalb eine weitere Erhöhung des Anteils an Funkt. CC die Granulatgröße nicht weiter steigerte. Deshalb waren die Faktoren, welche die Granulatgröße limitierten, die Prozessbedingungen während der Walzenkompaktierung und vor allem die Siebmaschenweite im Granulator. Um diese These zu überprüfen, wurde eine dritte Mischung mit 10 % (m/m) Funkt. CC (CC 90_10) hergestellt. CC 90_10 zeigte Granulatgrößen größer als Gemahl. CC, aber geringer als die der beiden anderen binären Mischungen. Das Ergebnis bestätigte somit die vorherige Hypothese. Ein Anteil von 10 % an Funkt. CC lag unterhalb der Perkolationsschwelle und somit wurde die Granulatgröße in diesem Fall von dem Anteil funktionalisierter Partikel bestimmt und nicht mehr nur von den Prozessbedingungen. Auf eine genaue Bestimmung der Perkolationsschwelle wurde im Rahmen dieser Arbeit verzichtet.

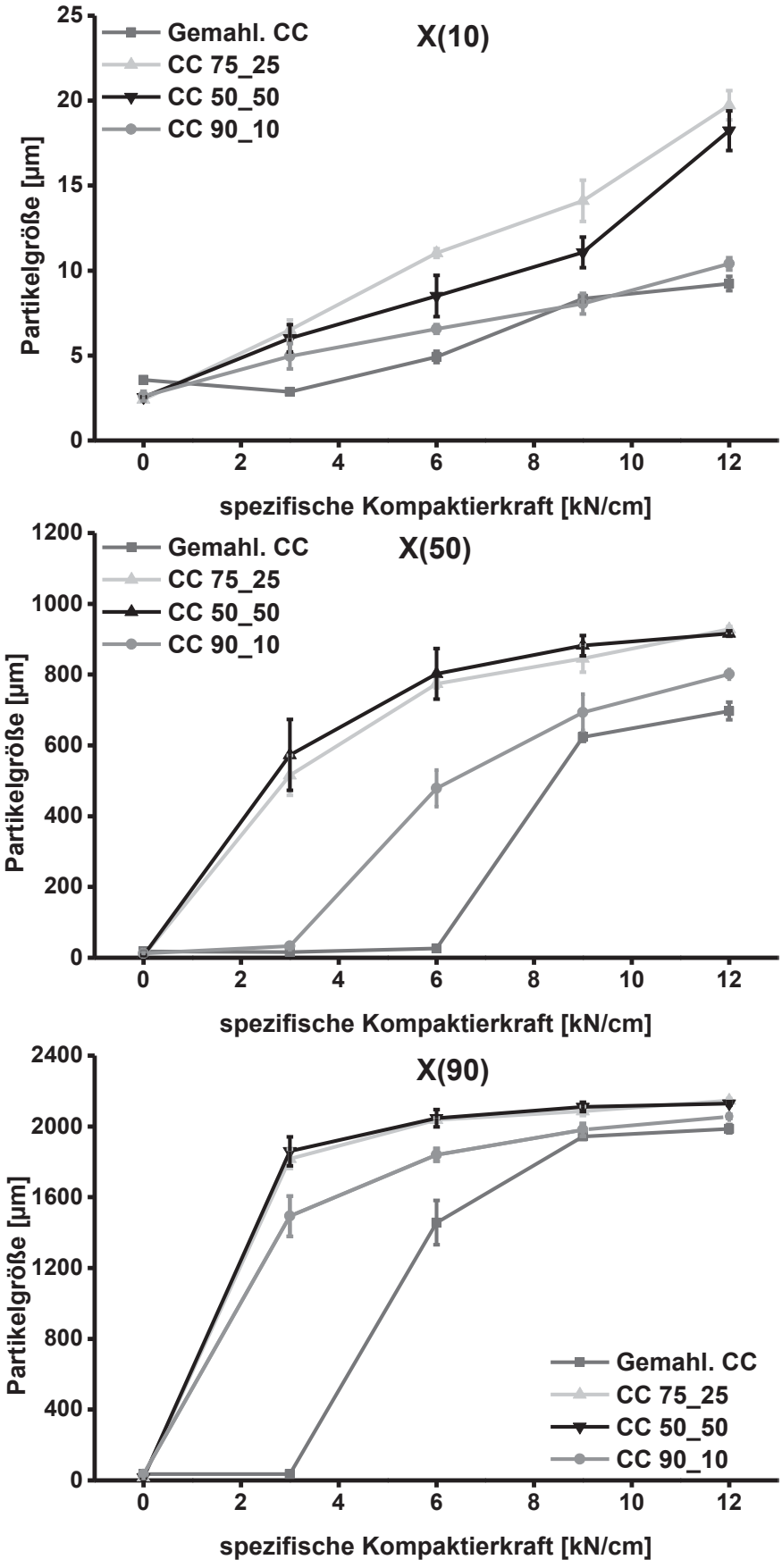


Abbildung 38: X(10), X(50) und X(90)-Quantile (von oben nach unten) der Pulver und Granulate aus CC; (MW ± s, n = 3)

Wieder wurde auch die spez. Oberfläche vor beziehungsweise nach Granulation bestimmt und anhand der Veränderungen auf das Verformungsverhalten geschlossen. Die Ergebnisse waren vergleichbar mit denen von DCPA. Gemahl. CC brach während der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung. Hierbei entstanden Partikel reduzierter Größe im Vergleich zum Ausgangsmaterial, die im Produkt neben den Granulaten vorlagen oder diese bildeten (Abbildung 39). Als Folge dieser Prozesse, nahm die spez. Oberfläche mit steigender spez. Kompaktierkraft kontinuierlich zu (Pulver 1 m^2/g; Granulat 12 kN/cm 1,5 m^2/g). Sobald allerdings funktionalisierte Partikel in dem Ausgangsmaterial enthalten waren, kam es durch Walzenkompaktierung zu einer Reduktion der spez. Oberfläche. Ebenso wie im Fall des Funkt. DCPA war die größte Veränderung der Oberfläche zwischen Pulver (75_25: 15,7 m^2/g; 50_50: 25,3 m^2/g) und dem mit 3 kN/cm produzierten Granulat (75_25: 12,3 m^2/g; 50_50: 23,2 m^2/g) zu sehen. Diese Verkleinerung der spez. Oberfläche durch den Granulierprozess ließ sich mit einem eher plastischen Verformungsverhalten des Materials assoziieren.

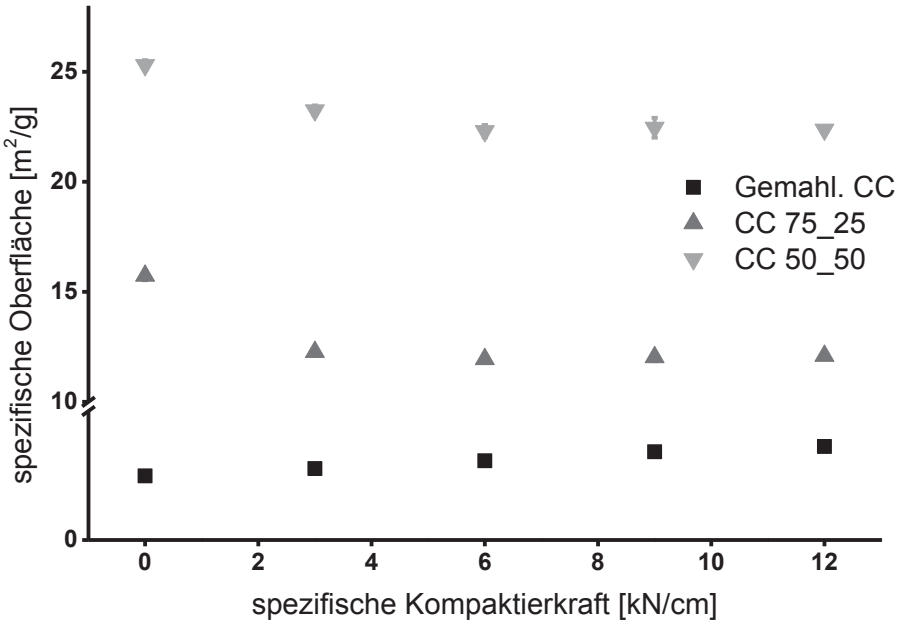


Abbildung 39: Veränderung der spezifischen Oberfläche der CC Ausgangsmaterialien (0 kN/cm) und Granulate in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; (MW ± s, n = 3)

3.4.4 Tablettierung von Calciumcarbonat Pulvermischungen und Granulaten

Um den Einfluss der Partikelmorphologie auf das Tablettierverhalten von CC zu beurteilen, wurde zunächst eine Direkttablettierung durchgeführt (siehe 6.3.4). Die Tablettierbarkeit wurde hier maßgeblich vom Anteil an Funkt. CC beeinflusst (Abbildung 40) Die Tabletten aus Gemahl. CC erreichten auch bei hohen Pressdrücken keine ausreichenden Druckfestigkeiten. Für alle verwendeten Pressdrücke lagen diese unterhalb von 1 MPa. Somit wies Gemahl. CC ein zu Gemahl. DCPA vergleichbares Tablettierverhalten auf. Ein Zusatz von Funkt. CC zur Pulvermischung steigerte die Druckfestigkeit der entsprechenden Tabletten. Tabletten aus CC 75_25 erreichten ab

einem Tablettierdruck von 200 MPa ungefähr eine Druckfestigkeit von 1,8 MPa. Eine weitere Erhöhung des Pressdrucks steigerte die Druckfestigkeit bis auf 2,5 MPa. CC 50_50 resultierte in den festesten Tabletten und zeigte bereits unter geringen Tablettierdrücken ausreichende Druckfestigkeiten. Bereits bei einem Tablettierdruck von 100 MPa wurde die Grenze von 2 MPa Tablettendruckfestigkeit überschritten. Ein hoher Tablettierdruck von 300 MPa erzeugte Tablettendruckfestigkeiten von 5,1 MPa. Somit wurde deutlich, dass höhere Anteile an Funkt. CC zu Tabletten höherer Druckfestigkeiten führten. Auch diese Ergebnisse bestätigten die Versuche mit Funkt. DCPA aus dieser Arbeit sowie Arbeiten aus der Literatur (Schlack *et al.*, 2001). Ein direkter Vergleich der Tablettierbarkeit von Funkt. DCPA und CC war durch die Notwendigkeit von CC Mischungen nicht möglich. Auch im Fall von CC steigerte der höhere Anteil an funktionalisierten Partikeln in der Pulvermischung für die Tablettierung zum einen den Anteil an hochporösem Material mit verbessertem Verformungsverhalten und zum anderen die spez. Oberfläche (Abbildung 39) und damit die potentielle Bindungsfläche. Beide Effekte wirkten sich positiv auf das Tablettierverhalten aus und steigerten die Druckfestigkeit.

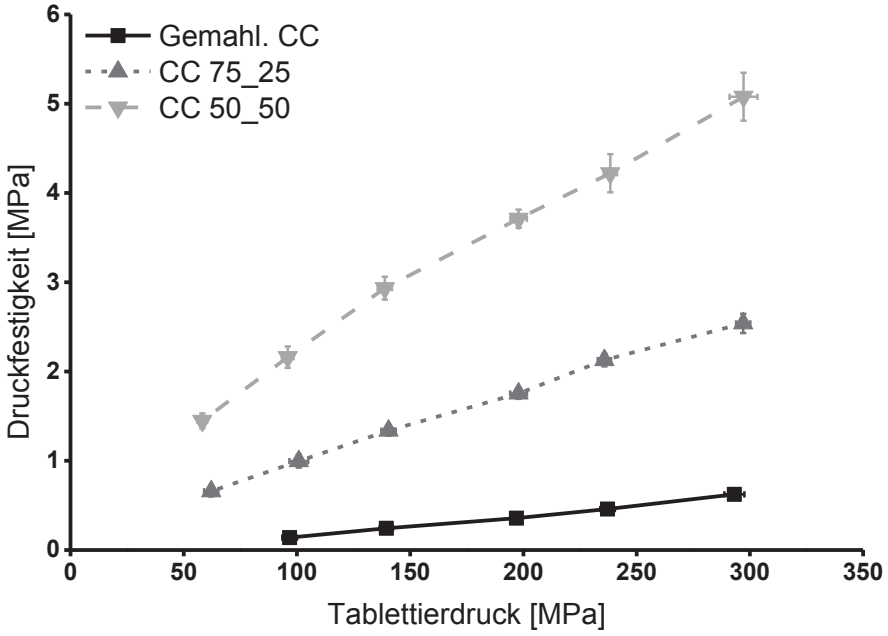


Abbildung 40: Tablettierkurven der CC Ausgangsmaterialien beziehungsweise Pulvermischungen; (MW ± s, n = 10)

Auch die Tablettierbarkeit der Materialien nach der Granulierung wurde untersucht und Veränderungen in der Tablettierbarkeit durch den Prozess betrachtet. Wieder wurde hierfür die Größenfraktion von 630 – 800 µm verwendet um einen Einfluss potentiell unterschiedlicher Granulatgrößen auszuschließen. Gemahl. CC zeigte keinen Einfluss der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung auf die Tablettendruckfestigkeiten (Abbildung 41a). Tabletten des Ausgangsmaterials sowie der Granulate erreichten äquivalente Druckfestigkeiten. Auch die Stärke der spez. Kompaktierkraft beeinflusste die Tablettendruckfestigkeit der Tabletten

aus Granulaten nicht. Da bereits die Druckfestigkeit der direkttablettierten Tabletten inadäquat war, lag auch die der Tabletten aus Granulaten unter 1 MPa. Das Mischen mit Funkt. CC veränderte die Tablettiereigenschaften der produzierten Trockengranulate drastisch. Beide Mischungen zeigten eine reduzierte Tablettierbarkeit nach Walzenkompaktierung (Abbildung 41b und c). Die Tabletten aus Granulaten besaßen geringere Druckfestigkeiten als Tabletten aus der Pulvermischung. Auch ein eindeutiger Einfluss der spez. Kompaktierkraft war ersichtlich. Je höher die spez. Kompaktierkraft, desto niedriger die Druckfestigkeit der entsprechenden Tabletten. Durch einen höheren Anteil an Funkt. CC wurde dieser Effekt gesteigert (Abbildung 41c). Bei Granulaten aus CC 50_50 war der Verlust an Schülpen- beziehungsweise Granulatporosität ausgeprägter und damit auch der Verlust an Tablettierbarkeit größer. Allerdings war die Festigkeit der Tabletten aus Granulaten von CC 50_50 höher. Eine begründete Annahme basierte auf der höheren Porosität der Granulate. Dadurch war der Widerstand gegen die erneute Verpressung reduziert und festere Tabletten wurden erzeugt. Diese Resultate entsprechen denen der Tablettierung von Granulaten aus Funkt. DCPA.

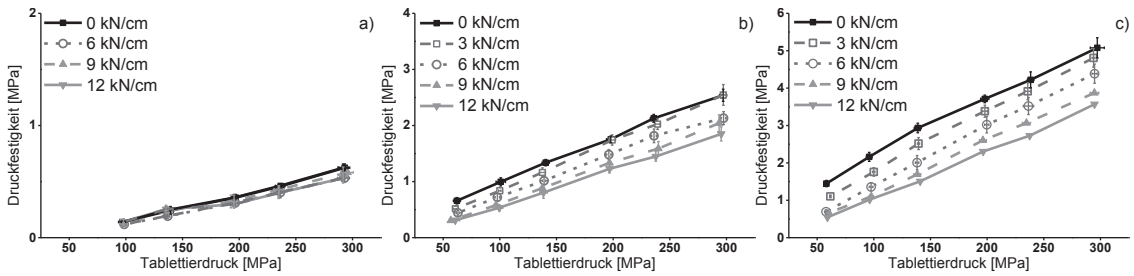


Abbildung 41: Tablettierkurven der CC Ausgangsmaterialien (0 kN/cm) und Granulate (630 – 800 µm). Gemahl. CC (a), CC 75_25 (b) und CC 50_50 (c); (MW ± s, n = 10)

Wie bereits wiederholt beschrieben, ist neben der Granulatporosität auch die Partikelvergrößerung und die damit einhergehende Reduzierung der Bindungsfläche ein Faktor, der die Tablettierbarkeit von Trockengranulaten beeinflusst. Um diesen Effekt zu beurteilen, wurde eine zweite, kleinere Granulatfraktion (160 – 355 µm) tablettiert (Abbildung 42a) und die Druckfestigkeiten dieser Tabletten mit denen der Tabletten aus der gröberen Granulatfraktion verglichen. Wie auch im Fall von Gemahl. DCPA war die Druckfestigkeit der Tabletten aus Gemahl. CC nicht von der Granulatgröße abhängig. Durch die Fragmentierung der Granulate unter dem Druck des Tablettiervorgangs war der Einfluss der ursprünglichen Oberfläche gering. Die Tendenz der Granulate zu brechen, sollte auch die Ursache dafür sein, dass der Verlust an Granulatporosität die Tablettierbarkeit nicht beeinflusste.

Erneut bewirkte die Mischung mit Funkt. CC eine Veränderung des Verhaltens. Im Fall von CC 75_25 war vor allem bei höheren Tablettierdrücken ein Einfluss der Granulatgröße sichtbar (Abbildung 42b). Die feineren Granulate führten zu Tabletten mit leicht höheren Druckfestigkeiten verglichen mit groben Granulaten der gleichen spez. Kompaktierkraft. Allerdings war der Effekt

für diese Zusammensetzung von CC eher gering ausgeprägt. Deutlicher wurde er mit erhöhtem Anteil an Funkt. CC bei CC 50_50 (Abbildung 42c und d). Hier zeigten die Tabletten aus gröberen Granulaten eindeutig reduzierte Druckfestigkeiten. Genau wie Funkt. DCPA zeigte also auch Funkt. CC einen Einfluss der Granulatgröße auf die mechanische Festigkeit seiner Tabletten.

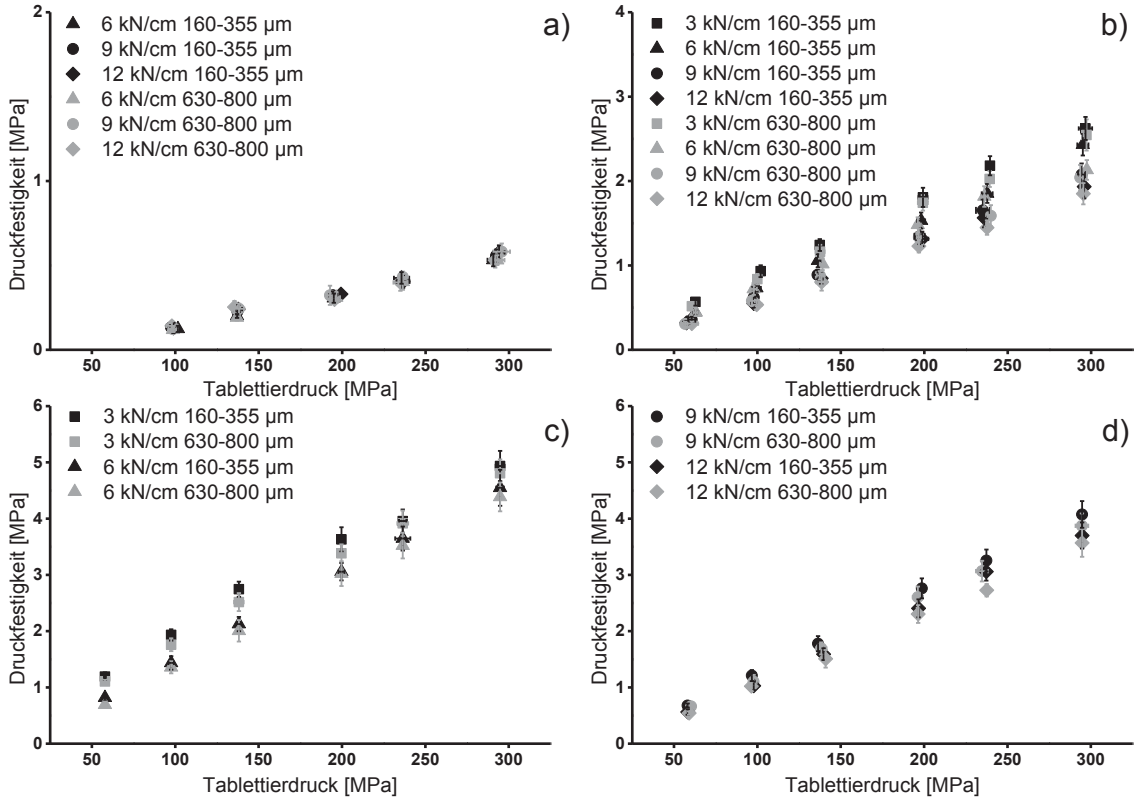


Abbildung 42: Einfluss der Granulatgröße auf die Tablettierbarkeit der CC Granulate aus Gemahl. CC (a), CC 75_25 (b), CC 50_50, 3 und 6 kN/cm (c) und CC 50_50, 9 und 12 kN/cm (d). Größenfraktion 160 - 355 µm in schwarz und Größenfraktion 630 - 800 µm in grau; (MW ± s, n = 10)

3.4.5 Zusammenfassung

Auch im Falle von Calciumcarbonat änderte eine funktionalisierte Ausgangsstruktur das Trockengranulier- und Tablettierverhalten des Materials. Allerdings muss an dieser Stelle der Anteil an Hydroxyapatit berücksichtigt werden. Inwieweit dessen Materialeigenschaften die mechanischen Eigenschaften der Ausgangspartikel beeinflusst ist schwer zu beurteilen. Pharmazeutische Anwendung findet Hydroxyapatit bislang vor allem in Implantaten (Jarcho, 1986; Ślósarczyk *et al.*, 2000). Einerseits weil es als Biomaterial vorkommt, andererseits, weil es sich durch seine poröse Struktur gut für die Beladung mit Wirkstoffen eignet (Queiroz *et al.*, 2001). Auf Grund dessen gibt es bereits erste Untersuchungen zur Beladung und dem Freisetzungsverhalten von Hydroxyapatittabletten (Cosijns *et al.*, 2007). Innerhalb dieser Studie wurden die Tabletten aber vor allem biopharmazeutisch charakterisiert, so dass Ergebnisse mechanischer Eigenschaften, die bei der Einordnung des Einflusses des Hydroxyapatits auf die Ergebnisse helfen könnten, in dieser Studie fehlen. Dennoch scheint gerade vor dem Hintergrund der in dieser Arbeit erzielten

Erkenntnisse Hydroxyapatit ein potentiell interessantes Material für die Walzenkompaktierung/ Trockengranulierung zu sein.

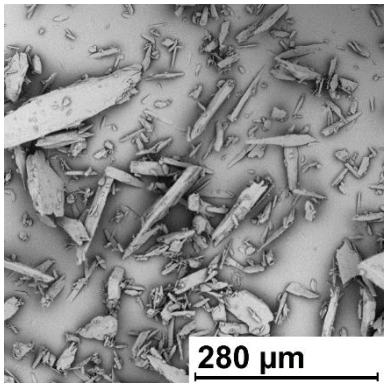
Die Ergebnisse dieses Kapitels bestätigten die Ergebnisse aus Kapitel 3.3 und lieferten somit experimentelle Evidenz. Außerdem wurden einige Limitationen bei der Verwendung von funktionalisierten Ausgangspartikeln deutlich. Mit kleinerer Partikelgröße und steigender Porosität der funktionalisierten Sekundärpartikelstruktur sank die Schüttdichte des Materials und die Neigung, Wasser in Mikroporen fester zu binden, führte zu gesteigerten Materialfeuchten. Beides wirkte sich negativ auf die Prozessierbarkeit aus. Funktionalisierung von Materialien sollte also immer einen Kompromiss darstellen zwischen verbessertem Bindungsverhalten und problemloser Verarbeitung. Wird hierbei die Praktikabilität nicht beachtet, scheint das Prinzip nicht zielführend.

3.5 Funktionalisierte Partikel von anorganischen Hilfsstoffen als potentielles Trockenbindemittel

3.5.1 Einleitung

Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen, die mit funktionalisiertem DCPA und CC erzielt werden konnten, wurden in dieser Arbeit erste Versuche zum Potential dieser beiden Materialien als Trockenbindemittel in der Walzenkompaktierung durchgeführt. Als Modellarzneistoff wurde auf Grund seiner schlechten Granulier- sowie Tablettiereigenschaften Paracetamol ausgewählt. Innerhalb dieser Versuche wurden lediglich binäre Mischungen mit hohen Anteilen (75 und 85 %) an Paracetamol getestet (CC_P_85 und DCPA_P_85 sowie CC_P_75 und DCPA_P_75). Auf die Bestimmung einer exakten Perkolationsschwelle wurde verzichtet. Sinnvolle Anwendung kann ein Trockenbindemittel nur finden, wenn sein Verdünnungspotential hoch genug ist. Es wurden in Kenntnis des problematischen Bindungsverhaltens von Paracetamol spezifische Kompaktierkräfte ab 7 kN/cm während der Walzenkompaktierung benutzt. Die Versuche in diesem Teil der Arbeit sollten eine realistische Einschätzung des Potentials der beiden Materialien liefern. Deshalb wurden als praxisrelevante Produkteigenschaften Granulatgröße, Tablettenfestigkeit und Tablettenzerfall als Zielgrößen definiert und getestet.

3.5.2 Charakterisierung des Paracetamol Ausgangsmaterials



	Paracetamol		
Partikeldichte [g/cm³]	1,28	±	002
X(10) [µm]	3	±	0
X(50) [µm]	20	±	1
X(90) [µm]	131	±	9

Abbildung 43: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen des verwendeten Paracetamols und Tabelle 6: Eigenschaften der Ausgangspartikel des verwendeten Paracetamols; (MW ± s, n = 3)

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Paracetamol zeigten nadelförmige Kristalle (Abbildung 43). Hierbei lagen Nadeln unterschiedlicher Größe vor, was sowohl in der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahme, als auch in den Quantilen der Partikelgrößenverteilung (Tab. 6) zu sehen war. 10 % der Partikel waren kleiner als 3 µm während 10 % größer waren als 131 µm. Die Partikelgröße des Paracetamols lag somit im Durchschnitt zwischen den Partikelgrößen der beiden funktionalisierten Materialien. Der Großteil der Partikel war größer als die des Funkt. CC, aber kleiner als die des Funkt. DCPA. Die Dichte des Paracetamols war deutlich geringer im Vergleich zu den anorganischen CC und DCPA Qualitäten.

Auf Grund der unterschiedlichen Partikelform und Dichte hätte es vor allem in binären Mischung aus Paracetamol und Funkt. DCPA bei längerer Prozessdauer zu Entmischung kommen können. Da Funkt. CC schlechtere Fließeigenschaften als Funkt. DCPA zeigte, schien das Entmischungsrisiko hier geringer. Allerdings waren die Prozesszeiten beziehungsweise die Lagerung zwischen Mischen und Prozessierung von kurzer Dauer, so dass im Rahmen dieser Versuche keine Probleme aufgetreten sein sollten.

3.5.3 Granulatgröße der binären Mischungen

Durch optische Beurteilung der Granulate konnte bereits während der Walzenkompaktierung festgestellt werden, dass eine spezifische Kompaktierkraft von 7 kN/cm zu gering war, um Granulate zu formen. Die Produkte bestanden in diesen Fällen fast ausschließlich aus Pulver und nur einigen wenigen Granulatkörnern. Dieses Ergebnis galt für alle Mischungen. Alle mit 7 kN/cm produzierten Granulate, wurden somit verworfen und auf eine genauere Bestimmung ihrer Partikelgrößenverteilung wurde verzichtet. Abbildung 44 zeigt die Partikelgrößen von Pulvermischungen und Granulaten mit einem Paracetamolanteil von 85 %. Eine erfolgreiche Partikelvergrößerung konnte für keines der getesteten Materialien erzielt werden. Sowohl die Granulate mit Funkt. CC (CC_P_85) als auch mit Funkt. DCPA (DCPA_P_85) zeigten sehr kleine X(10)-Quantile. Betrachtet man diese als Indiz für den in den Granulaten vorhandenen Feinanteil, war dieser in allen Fällen groß. Auch hohe spez. Kompaktierkräfte von 18 kN/cm konnten den Feinanteil nicht ausreichend reduzieren. Die mediane Partikelgröße der produzierten Granulate war zu gering, um von einer erfolgreichen Trockengranulierung zu sprechen. Lediglich die Granulate aus Funkt. CC, kompaktiert mit 18 kN/cm, ergaben ein X(50)-Quantil über 200 µm. Es wurde deutlich, dass die Pulvermischungen mit Funkt. CC gröbere Granulate ergaben als solche mit Funkt. DCPA. Ein Grund könnte die größere Oberfläche des CC sein. Vor allem die äußere Oberfläche war durch die kleinere Agglomeratgröße deutlich größer als die des Funkt. DCPA. Dadurch konnten sich sowohl höhere Interaktionskräfte zwischen CC-Partikeln und dem Paracetamol ausbilden aber auch zwischen den Partikeln des CC. Das Resultat war die Bildung gröberer Granulate. Die Ergebnisse der X(90)-Quantile zeigten für Granulate, die mit hohen spez. Kompaktierkräften produziert wurden, ein umgekehrtes Bild. Die auffallend hohen Variationen in den Messergebnissen lassen allerdings auf eine unzureichende Dispergierung der Granulate während der Messung schließen. Der anhaftende Feinanteil vergrößerte die groben Granulatpartikel zusätzlich, so dass die Ergebnisse nicht repräsentativ waren (Abbildung 44). Da allerdings alle anderen Granulate in dieser Arbeit mit dem gleichen Dispergierdruck vermessen wurden und die Auswirkung auf die anderen Quantile der in diesem Teil der Arbeit vermessenen Granulate gering erschien, wurde dieses Resultat zu Gunsten der Vergleichbarkeit der Ergebnisse akzeptiert.

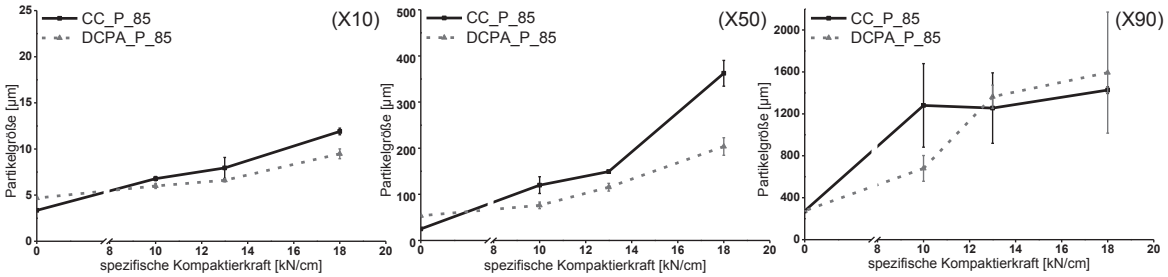


Abbildung 44: X(10), X(50) und X(90)-Quantile (von links nach rechts) der Pulvermischungen und Granulate aus CC (schwarz) und DCPA (grau) und 85 %Paracetamol; (MW ± s, n = 3)

Da die Partikelvergrößerung von binären Mischungen mit einem Paracetamolanteil von 85 % nicht ausreichend war, wurde der Anteil an Paracetamol auf 75 % reduziert. Die damit verbundene Erhöhung des Anteils an Trockenbindemittel führte zu Granulaten mit größeren Partikeln (Abbildung 45). Allerdings wurde auch deutlich, dass trotz höherem Trockenbindemittelanteil der überwiegende Teil der jeweiligen Granulate sehr fein war. Wieder wurde die sehr hohe spez. Kompaktierkraft von 18 kN/cm benötigt, um die mediane Partikelgröße relevant zu erhöhen. Allerdings muss einschränkend gesagt werden, dass dies nur im Fall der Granulate aus Paracetamol und CC (CC_P_75) überhaupt gelang (Median bei 18 kN/cm 447 µm). Wie auch im Fall der Mischungen mit 85 % Paracetamol ergaben die Mischungen mit CC gröbere Granulate verglichen mit den Mischungen mit DCPA (DCPA_P_75). Dennoch war Größe aller erhaltenen Granulate zu gering. Die erhaltenen Partikelgrößen der produzierten Granulate deuteten vor allem auf mangelhaftes Fließverhalten hin. Da aber gerade die Verbesserung der Fließfähigkeit als Resultat der Partikelvergrößerung ein relevanter Zielparameter von Granulationsprozessen ist, schien hier die Granulatgröße zu gering. Obwohl auch mit einem gesenkten Paracetamolanteil von 75 % die erzielten Granulatgrößen nicht ausreichten, wurde auf eine weitere Reduzierung des Paracetamolanteils verzichtet. Ein Trockenbindemittel, welches ein zu geringes Verdünnungspotential aufweist, erfüllt seinen Zweck nicht und ist somit ungeeignet.

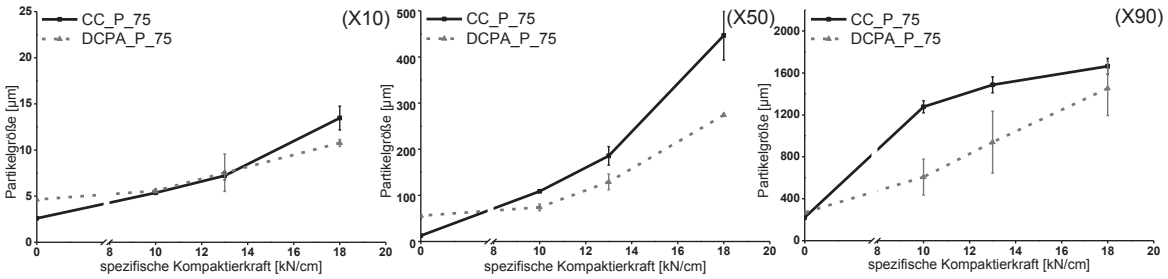


Abbildung 45: X(10), X(50) und X(90)-Quantile (von links nach rechts) der Pulvermischungen und Granulate aus CC (schwarz) und DCPA (grau) und 75 %Paracetamol; (MW ± s, n = 3)

3.5.4 Tablettierung binärer Pulvermischungen und Granulaten mit hoher Wirkstoffbeladung

Neben der Bestimmung der Granulatgröße, als Zielparameter der Granulierung, wurden alle Pulvermischungen sowie Granulate tablettiert. Es ist zu bemerken, dass in keinem Fall Tabletten ausreichender mechanischer Festigkeit hergestellt werden konnten. Weiterhin ergaben sich bereits innerhalb des Tablettierprozesses Probleme. Diverse Chargen deckelten bereits während des Tablettiervorgangs. So war eine Direkttablettierung der Pulvermischungen mit DCPA unabhängig vom Paracetamolanteil nicht möglich. Alle auf diese Weise verpressten Tabletten deckelten unmittelbar nach dem Ausstoß aus der Matrize.

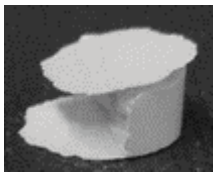


Abbildung 46: Beispiel einer bei der Testung der Bruchfestigkeit gedeckelten Tablette.

Für Granulate von DCPA_P_85 und DCPA_P_75 war die Herstellung intakter Tabletten zunächst möglich; darüber hinaus für die Granulate und Pulvermischungen mit Funkt. CC. Allerdings kam es auch hier, während des Tests der Bruchfestigkeit, zum Deckeln von Tabletten (Abbildung 46). Die gemessenen Druckfestigkeiten (Abbildung 47) zeigten, dass dies in Abhängigkeit von der spez. Kompaktierkraft und des verwendeten Tablettierdrucks passierte. Höhere Tablettierdrücke verstärkten das Phänomen des Deckelns.

Das Deckeln von Tabletten mit hohen Anteilen an Paracetamol in der Formulierung ist aus anderen Studien bekannt (Anuar und Briscoe, 2010). Gründe hierfür waren vor allem die elastische Rückdehnung von Paracetamol aber auch der Einschluss von Luft in den Tabletten (Garr und Rubinstein, 1991). Es wurde bereits beschrieben, dass der Zusatz von 10 % Bindemittel (Cellullosederivate, Povidon, Copovidon) dem entgegenwirken kann (Mangal *et al.*, 2016). Allerdings war der Erfolg von Bindemittelzusatz zu Paracetamolformulierungen neben der Art des Bindemittels auch stark vom Bindemittelanteil abhängig (Skinner *et al.*, 1999). Ebenso beeinflussen physikalische Eigenschaften wie die Partikelgröße des Bindemittels seine Effektivität (Chaudhary *et al.*, 2018). Als wahrscheinlichster Grund für das Tablettendeckeln in dieser Studie wurden Lufteinschlüsse vermutet. Mit höheren Tablettierdrücken wurde das Volumen der Tablette reduziert, so dass die durch die Lufteinschlüsse verursachten Spannungen in den Tabletten stiegen. Ein gegenteiliger Effekt war für höhere spez. Kompaktierkräfte zu beobachten. Je höher die spez. Kompaktierkraft, die während der Walzenkompaktierung benutzt wurde, desto geringer die Tendenz Tabletten zu formen, die deckeln. Auch dies ließ Lufteinschlüsse als Ursache plausibel erscheinen. Bei Vorverdichtung der Pulvermischung mit höherer mechanischer Belastung wurde

ein größerer Teil der darin vorhandenen Luft herausgedrückt und gelangte somit nicht mehr in die Tabletten. Das Deckeln von Tabletten wurde dadurch reduziert.

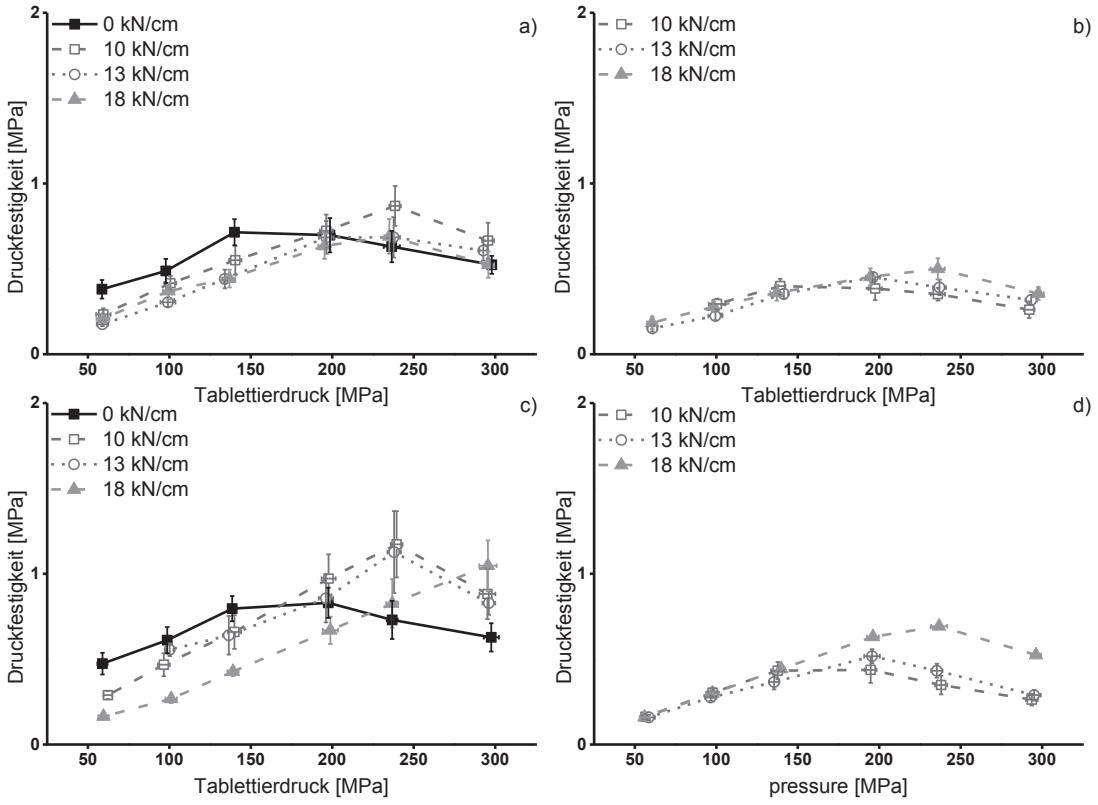


Abbildung 47: Tablettierkurven der Pulvermischungen (0 kN/cm) und Granulate aus Funkt. CC (links, a und c) und Funkt. DCPA (rechts, b und d) mit 85 % (oben, a und b) und 75 % (unten, c und d) Paracetamol; (MW ± s, n = 10)

Die Evaluation der Tablettendruckfestigkeiten zeigte erwartungsgemäß ein Ansteigen der Druckfestigkeiten mit sinkendem Paracetamolanteil. Allerdings lag die Druckfestigkeit dennoch in den meisten Fällen unterhalb von 1 MPa. Ebenso wie bei den Granulatgrößen war ein Unterschied zwischen den Mischungen mit CC und DCPA zu sehen. Pulvermischungen und Granulate mit Funkt. CC ergaben festere Tabletten als solche mit Funkt. DCPA. Eine mögliche Begründung hierfür wäre auch in diesem Zusammenhang die größere für die Bindung zur Verfügung stehende Oberfläche von Funkt. CC im Vergleich zu Funkt. DCPA. Dadurch war eine größere Bindungsfläche vorhanden und die Tabletten wurden fester. Sowohl die binären Mischungen mit Funkt. CC (CC_P_85 und 75) als auch die Mischungen mit DCPA (DCPA_P_85 und 75) zeigten Verlust an Tablettenfestigkeit durch vorherige Walzenkompaktierung/Trockengranulierung. Dieser Verlust wurde durch die Höhe der spez. Kompaktierkraft während der Walzenkompaktierung gesteigert. Durch die bereits beschriebene Deckel-Problematik trafen diese Zusammenhänge aber nur für Tabletten, die im Bereich geringer Tablettierdrücke hergestellt wurden zu. Je geringer die spez. Kompaktierkräften bei der das Granulat produziert wurde, desto geringer der Tablettierdruck bei welchem die Tabletten anfingen zu deckeln. Somit kehrten sich die Verhältnisse bei höheren

Tablettierdrücken um. In diesem Bereich wurden für Tabletten aus Granulaten höherer Kompaktierkräfte gesteigerte Druckfestigkeiten gemessen. Der Pressdruck bei dem das Deckeln der Tabletten einsetzte, lag auf einem höheren Niveau (Abbildung 47). Die Durchführung einer Walzenkompaktierung/Trockengranulierung mit höherer spez. Kompaktierkraft wirkte sich demnach einerseits negativ auf das Tablettierverhalten aus, da es den Verlust an Tablettendruckfestigkeit verstärkte. Andererseits wirkten sich hohe Kompaktierkräfte positiv aus, da sie das Tablettendeckeln reduzierten.

Auch der Zerfall der Tabletten wurde überprüft (siehe 6.4.13). Obwohl alle produzierten Tabletten keine ausreichende mechanische Festigkeit aufwiesen, zerfielen sie nicht innerhalb der vom Ph. Eur. für schnell freisetzende Tabletten definierten Zeitspanne von 15 min. Einige Tabletten mit geringer Druckfestigkeit erodierten auf Grund der mechanischen Belastung durch die Testapparatur. Somit erwies sich nicht nur die Festigkeit der Tabletten, sondern auch der Zerfall als unzureichend.

3.5.5 Zusammenfassung

Die Wirkung von Funkt. CC und Funkt. DCPA als Trockenbindemittel war zumindest in Kombination mit Paracetamol unzureichend. Sowohl Granulat- als auch Tabletteneigenschaften waren nicht zufriedenstellend. Allerdings wurde in vorherigen Untersuchungen dieser Arbeit (3.4) deutlich, dass zumindest Funkt. CC in binären Mischungen mit hohen Anteilen Gemahl. CC grobe Granulate und feste Tabletten ergab. Gemahl. CC zeigte als Einzelstoff genau wie Paracetamol schlechte Bindungseigenschaften. Die schlechten Ergebnisse, die Anwendung funktionalisierter Partikelstrukturen als Trockenbindemittel mit Paracetamol betreffend, scheinen also nicht universell gültig zu sein. Für Paracetamol konnte ein starker Einfluss der Kristallform auf sein Bindungsverhalten nachgewiesen werden konnte (Joiris *et al.*, 1998; Rasenack und Müller, 2002). Es scheint also möglich, dass Funkt. CC und DCPA mit anderen Kristallformen von Paracetamol bessere Ergebnisse erzielt hätten. Um also die Verwendung von anorganischen, funktionalisierten Partikelstrukturen als Trockenbindemittel aussagekräftiger zu evaluieren, müsste eine größere Studie durchgeführt werden. Innerhalb dieser sollte ein breites Spektrum an Wirkstoffen repräsentiert werden. Verschiedene Studien lassen vermuten, dass einerseits spezifische Wirkstoff/Bindemittel Kombinationen bestehen und andererseits unterschiedliche Bindemittel mit unterschiedlichen Hilfsstoffen zu besseren Ergebnissen führen. Dadurch sind Effekte zu beachten, die über das reine Bindeverhalten der Einzelkomponenten hinausgehen (Arndt und Kleinebudde, 2017, 2018; Gupte *et al.*, 2017).

3.6 Der Einfluss der Partikelarchitektur und -morphologie auf das Granulier- und Tablettierverhalten

Auf Basis der Ergebnisse dieser Arbeit wurde ein Schema erstellt, dass den Einfluss der Ausgangspartikelmorphologie auf das Endprodukt auf unterschiedlichen Ebenen verdeutlicht.

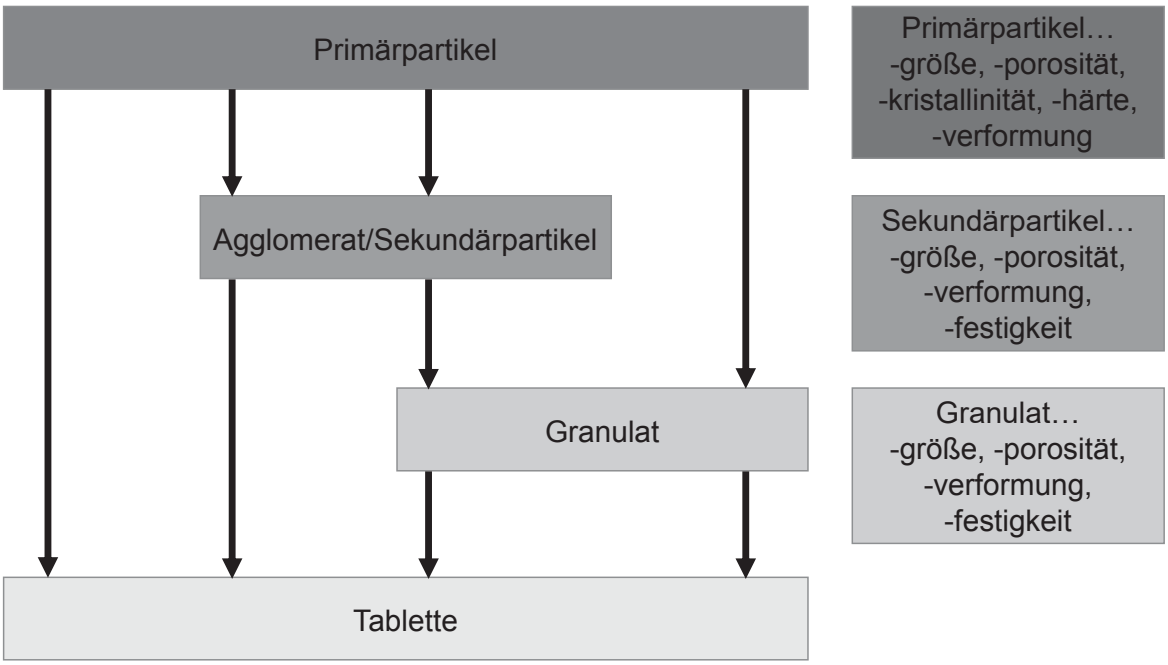


Abbildung 48: Hierarchisches Schema über die potentiellen Einflüsse von Primär- und Sekundärpartikeleigenschaften auf ihr Granulier- und Tablettierverhalten.

Abbildung 48 zeigt die potentiellen Einflüsse der Partikelarchitektur auf unterschiedlichen Ebenen eines Materials mit der gleichen chemischen Zusammensetzung. Anhand dieses Schemas sollen Kompressibilität, Kompaktibilität und Tablettierbarkeit somit das Granulier- und Tablettierverhalten eines Materials verdeutlicht werden. Im einfachsten Fall werden Primärpartikel zu einer Tablette direktverpresst. Die Tablettenfestigkeit kann hierbei als Resultat aus Bindungsstärke und Bindungsfläche gesehen werden. Diese beiden Faktoren werden wiederum von Eigenschaften des Ausgangsmaterials beeinflusst. Die Größe der Partikel beeinflusst die Größe der potentiellen Bindungsfläche. Kleine Partikel mit einer größeren äußeren Oberfläche besitzen mehr Bindungsfläche. Die Kristallinität eines Materials beeinflusst wesentlich sein Deformationsverhalten. In der Regel haben Primärpartikel mit höherem amorphem Anteil geringere Fließspannungen. Auch die Porosität von Primärpartikeln kann unterschiedlich sein. Gesteigerte intrapartikuläre Porosität kann Druckfestigkeit von Partikeln reduzieren. Die Härte kann wiederum die Bindungsfläche beeinflussen. Weichere Partikel verformen sich leichter und können unter Druck zu größeren Kontaktflächen führen. Die Sprödbrüchigkeit eines Materials ist sowohl von der Härte und Kristallinität als auch von der Porosität und Größe der Primärpartikel abhängig. Das Ausmaß an Sprödbruch eines Partikels hat wiederum Einfluss auf die Bindungsfläche.

Viele Hilfsstoffe sind agglomerierte Sekundärpartikel, die aus Primärpartikeln hergestellt wurden. Diese Sekundärpartikel haben mehr Freiheitsgrade, in denen sich ihre Architektur unterscheiden kann. Das Agglomerat selbst kann in seiner Partikelgröße, Porosität und Porenstruktur variieren. Darüber hinaus, in all den zuvor beschriebenen Unterschieden seiner Primärpartikel. Die Fließspannung beziehungsweise Bruchspannung der Sekundärstruktur kann sich massiv von der ihrer Primärpartikel unterscheiden. Agglomerate aus sehr harten Materialien mit hoher Bruchkraft können geringe Festigkeiten und ein hohes Potential zur Fragmentierung, abhängig von der Agglomeratgröße und –porosität, aufweisen. Die Gesamtporosität von Agglomeraten wird bestimmt von (möglichen) intrapartikulären Poren ihrer Primärpartikel sowie Poren zwischen den Primärpartikeln. Bei der gleichen Gesamtporosität können Agglomerate aus kleinen (dichten) Primärpartikeln sich anders verhalten als solche aus großen (dichten) Primärpartikeln. Eine mögliche Erklärung wäre die voneinander abweichende Porenstruktur solcher Agglomerate. Tabletten, die aus agglomerierten Materialien direktverpresst werden, können unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. Falls der Tablettierdruck in einer frühen Phase der Tablettierung die Bruchfestigkeit des Agglomerats überschreitet, zerfällt dieses in seine Primärpartikel und die Tabletteneigenschaften sind vergleichbar mit denen von Tabletten, die aus den Primärpartikeln verpresst wurden. Falls die Bruchfestigkeit erst in einer späten Phase oder gar nicht überschritten wird, kann die Tablettierbarkeit verschlechtert sein.

Sowohl aus Primärpartikeln als auch aus Agglomeraten können, zum Beispiel durch Walzenkompaktierung und Trockengranulierung, Granulate geformt werden. Wird ein Agglomerat granuliert, wird die dritte Ebene des Schemas erreicht. Das Granulat hat dann, in Abhängigkeit der verwendeten Prozessparameter, seine eigenen Eigenschaften wie Porosität, Größe, Festigkeit und Bruchspannung. Im Fall der Kompaktierung von Agglomeraten, kann ein dritter Porentyp zwischen den Agglomeraten entstehen, falls diese fest genug sind, um der mechanischen Belastung während der Walzenkompaktierung zu widerstehen. In den Tabletten, die aus diesen Granulaten verpresst werden, entsteht ein vierter Porentyp und zwar zwischen den Granulatkörnern. Die Gesamtporosität von Tabletten kann sich also aus bis zu vier verschiedenen Arten von Poren zusammensetzen: Poren in den Primärpartikeln, Poren zwischen den Primärpartikeln in einem Agglomerat, Poren zwischen den Agglomeraten in einem Granulat und schlussendlich Poren zwischen den Granulatkörnern.

Diese Arbeit unterstreicht, dass das Tablettierverhalten eines Materials maßgeblich von einer hierarchischen auf unterschiedlichen Ebenen unterscheidbaren, Struktur und Morphologie abhängt. Es ist somit nicht ausreichend nur die chemische Zusammensetzung eines Wirkstoffs oder Hilfsstoffs anzugeben. Darüber hinaus ist auch die Angabe des Typs beziehungsweise der Morphologie des Materials entscheidend. Unterschiedliche Qualitäten des chemisch identischen Materials resultieren in deutlich unterschiedlichen Granulat- und Tabletteneigenschaften.

Falls mehr als ein Material innerhalb eines Agglomerats oder Granulats verwendet wird, erhöhen sich dadurch die Freiheitsgrade, in denen sich die Eigenschaften unterscheiden können. Das Erstellen von Partikeln, mit zur jeweiligen Anforderung passender Architektur und Zusammensetzung, scheint ein Ansatz zu sein, um funktionalisierte Partikel mit maßgeschneiderten Eigenschaften zu entwickeln. In diesem Fall kann sowohl die Bindungsstärke als auch die Bindungsfläche verändert werden.

Auf der einen Seite könnte die Kombination von spröden Stoffen und amorphen oder teilamorphen Stoffen vielversprechend sein. Auf der anderen Seite scheinen hochporöse Partikel bestehend aus Primärkristallen kolloidaler Größe vielversprechende Ausgangsmaterialien in der Walzenkompaktierung zu sein. MCC ist ein solches Material. Funktionalisierte Strukturen anorganischer Ausgangsmaterialien wie DCPA oder CC könnten andere sein. Wenn die mechanische Belastung während der ersten Verdichtung so gering wie nötig gehalten wird, bleibt die Partikelstruktur teilweise erhalten. Dies führt zu positivem Verhalten im zweiten Verdichtungsschritt und zu Tabletten mit verbesserten Eigenschaften.

Berücksichtigt man die potentiellen Einflussfaktoren auf den unterschiedlichen Stufen des Schemas bei der Entscheidung für oder gegen ein Ausgangsmaterial, erhöhen sich die Chancen auf ein Granulat oder eine Tablette mit den gewünschten Eigenschaften.

4 Zusammenfassung

Um die Eigenschaften von Granulaten und Tabletten nach der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung abschätzen zu können, sind neben dem Verständnis für den Herstellungsprozess und seiner Prozessparameter, Kenntnisse des Ausgangsmaterials und seiner Vor- und Nachteile von entscheidender Bedeutung. Um diese Beziehung zwischen Ausgangsmaterial, Prozess und Produkt in der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung weiter zu verstehen, wurde in dieser Arbeit erstmals der Einfluss der Ausgangspartikelmorphologie auf Eigenschaften der entstehenden Trockengranulate und Tabletten umfassend untersucht. Im Gegensatz zu vorherigen Arbeiten, die verschiedene Materialen, beziehungsweise unterschiedlich zusammengesetzte Typen eines Materials betrachtet haben, wurden in dieser Arbeit systematisch morphologisch-physikalische Unterschiede von Materialien gleicher chemischer Zusammensetzung untersucht. Ziel war es, dadurch einen Transfer von den Modellsubstanzen dieser Arbeit zu universell gültigen Annahmen über den Einfluss der Ausgangpartikelmorphologie eines Materials zu schaffen.

Anhand von α-Laktose Monohydrat wurde der Einfluss der Ausgangspartikelgröße eines sprödbrüchigen Materials auf die Tablettendruckfestigkeit verpresster Pulvermischungen und die Granulatgröße nach Walzenkompaktierung untersucht. Für gemahlene und gesiebte Primärpartikel war sowohl für Granulate als auch Tabletten ein deutlicher Einfluss der Partikelgröße zu sehen. Je kleiner das Ausgangsmaterial, desto größer die potentielle Bindungsfläche und desto höher die Summe der Kohäsionsenergien. Dies resultierte in festeren Tabletten und gröberen Granulaten. Dieser Zusammenhang von Partikelgröße und Produkteigenschaft ließ sich nicht auf größere, agglomerierte Sekundärpartikel von Laktose übertragen. Die gesteigerte Porosität und die damit verbesserte Verformung führten zu Tablettenfestigkeiten und Granulatgrößen, die höher waren, als es die Ausgangspartikelgröße hätte erwarten lassen. Die Tablettierung der Trockengranulate aller Primärpartikel führte zu Tabletten äquivalenter Druckfestigkeiten. Dadurch lässt sich aus den unterschiedlichen Druckfestigkeiten der Tabletten aus der Direkttablettierung ableiten, ob und in welchem Ausmaß für diese Materialien eine Veränderung der Tablettierbarkeit nach Walzenkompaktierung auftrat. Die Sekundärpartikel wichen erneut von dem Verhalten der Primärpartikel ab. Die Tablettierung der Trockengranulate dieses Materials zeigte überraschende Ergebnisse. Je höher die spezifische Kompaktierkraft, während der Walzenkompaktierung, desto fester wurden die entsprechenden Tabletten. Die Messungen der spezifischen Oberflächen der Granulate zeigte, dass diese sich, mit steigenden Kompaktierkräften, denen von Granulaten aus gemahlener Laktose annäherten. Gemahlene Laktose zeigte eine bessere Tablettierbarkeit als die Sekundärpartikel. Es wurde vermutet, dass bei höheren spezifischen Kompaktierkräften mehr Sekundärpartikel zu Primärpartikeln kollabieren und somit festere Tabletten entstehen.

Der Einfluss der Partikelmorphologie eines plastischen Materials wurde anhand von Isomalt als Modellmaterial untersucht. Gesiebtes, gemahlenes und agglomeriertes Isomalt wurden verglichen. Das gesiebte Isomalt höherer Dichte zeigte deutliche Abweichungen von den zwei anderen Qualitäten und verhielt sich vergleichbar zu einem spröden Material. Geringe Tablettendruckfestigkeiten, vergrößerte Oberflächen durch Granulierung und eine Verbesserung der Tablettierbarkeit nach Walzenkompaktierung waren die Folge. Beim Vergleich der zwei anderen Qualitäten, dem gemahlenen und dem agglomerierten Isomalt, war der Einfluss der Ausgangspartikelmorphologie auf Produkteigenschaften von der Intensität der äußeren mechanischen Belastung abhängig. Im Bereich niedriger spezifischer Kompaktierkräfte ergaben die agglomerierten Sekundärpartikel gröbere Granulate. Ebenso ergaben im Bereich niedriger Tablettierdrücke sowohl die Direkttablettierung als auch die Tablettierung der Trockengranulate festere Tabletten. Bei höheren Kräften, beziehungsweise Drücken, wurden die Eigenschaften von Granulaten und Tabletten beider Qualitäten identisch. Gleich war außerdem der Verlust an Tablettierbarkeit beider Materialien nach Walzenkompaktierung. Ein Problem, das sich während der Untersuchung von Isomalt ergab, war die Testung der Tablettenfestigkeit. Die Durchführung des diametralen Bruchtests resultierte für Isomalttabletten, auf Grund der geringen Porosität, nicht in einem radialen Bruch, sondern eher in einem Zerplatzen der Tabletten. Die Schwankungen der Tablettenbruchfestigkeiten resultierten eher aus unzureichender Testmethodik als aus der Variabilität innerhalb der Tabletten.

Anhand von Dicalciumphosphat Anhydrat wurde der Einfluss der Ausgangspartikelporosität näher betrachtet. Hierzu wurden vier verschiedene Qualitäten verwendet: gemahlenes DCPA, dichte sowie poröse Agglomerate und eine funktionalisierte Struktur. Es zeigte sich, dass je höher die Porosität, desto gröber die resultierenden Granulate und desto fester die Tabletten aus der Pulvermischung. Darüber hinaus konnten Effekte beobachtet werden, die nicht allein durch Porositätsunterschiede erklärt werden konnten. Gemahlenes Dicalciumphosphat, sowie die dichten und porösen Agglomerate, zeigten keinen von der Höhe der spezifischen Kompaktierkraft abhängigen Verlust an Tablettierbarkeit. Die funktionalisierte Struktur, ein hochporöses Agglomerat bestehend aus feinen, plättchenförmigen Primärpartikeln, zeigte hingegen einen mit MCC vergleichbaren Einfluss der Kompaktierkraft auf die Tablettenfestigkeit. Auch ein Einfluss der Granulatgröße auf die Druckfestigkeit der Tabletten wurde deutlich. Allerdings war die Tablettenfestigkeit von der Methode der Schmierung unabhängig. Funktionalisiertes Dicalciumphosphat zeigte also ein Verhalten, welches zwischen plastischer und sprödbrüchiger Verformung einzuordnen war. Diese Ergebnisse demonstrierten, dass nicht nur die Ausprägung von Produktmerkmalen stark durch die Morphologie des Ausgangsmaterials beeinflusst werden kann, sondern sogar eine Änderung des gesamten Granulier- und Tablettierverhalten möglich ist.

Mit der Absicht den Einfluss einer funktionalisierten Ausgangsstruktur zu verifizieren, wurde mit funktionalisiertem Calciumcarbonat ein weiteres Material getestet. Weiterhin wurde untersucht, wie sich eine stärker ausgeprägte Funktionalisierung durch weiter gesteigerter Porosität und vergrößerter Oberfläche auswirkt. Als Vergleichsmaterial wurde gemahlenes Calciumcarbonat verwendet. Die in diesem Teil der Arbeit erzielten Ergebnisse bestätigten die vorherigen zu funktionalisiertem Dicalciumphosphat. Allerdings wurde deutlich, dass Partikelfunktionalisierung immer ein Kompromiss zwischen verbesserten Produkteigenschaften und reibungsloser Prozessierbarkeit sein muss. Aus der geringen Partikelgröße und hohen Porosität von funktionalisiertem Calciumcarbonat ergaben sich geringe Schüttdichten und hohe Materialfeuchten. Die Kombination machte die Verarbeitung von reinem Calciumcarbonat unmöglich. Die Ergebnisse basieren deshalb auf Mischungen von gemahlenem Calciumcarbonat mit steigenden Anteilen von funktionalisiertem Calciumcarbonat.

Das Potential als Trockenbindemittel von funktionalisiertem Dicalciumphosphat sowie Calciumcarbonat wurde getestet. Als Modellarzneistoff mit schlechten Granulier- und Tablettiereigenschaften wurde Paracetamol gewählt. Es wurde deutlich, dass Anteile von bis zu 25 % an funktionalisierten Partikeln nicht ausreichten, um akzeptable Granulatgrößen und Tablettenfestigkeiten zu erzielen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Rahmen dieser Arbeit wichtige Erkenntnisse über den Zusammenhang von Ausgangspartikelmorphologie und Granulat- und Tabletteneigenschaften im Feld der Walzenkompaktierung/Trockengranulierung gewonnen werden konnten. Besonders die Ergebnisse über funktionalisierte Partikelstrukturen bieten einen potentiellen Ansatz, Partikel mit definierter Architektur herzustellen, die eine Walzenkompaktierung unabhängig von der Art des Materials möglich machen.

5 Summary

Beside the knowledge of the process itself and its parameters, the consideration of the used raw material is rather important to estimate properties of granules and tablets in roll compaction/dry granulation (RCDG). The influence of the raw material particle morphology on properties of granules and tablets was studied to understand the interplay of raw material, process and product comprehensively for the first time. In contrast to previous studies, which compared different materials or different crystal modifications of a material, this work evaluated systematically the differences in the physical morphology of particles from a material of the same chemical entity. Thereby, it was the aim to enable the transfer from the model substances used in this work to universally valid assumptions about the influence of the particle morphology of raw materials.

The influence of the particle size of a brittle raw material on the tensile strength of direct compressed tablets and the granule size was tested using α-lactose monohydrate as model material. In case of milled and sieved lactose an influence of particle size on granules and tablets was visible. The smaller the starting material, the larger the potential bonding area and the higher the sum of cohesive forces. This resulted in larger granules and stronger tablets. The relation between particle size and product properties was not transferable to larger, agglomerated secondary particles of lactose. The increased porosity improved the deformation and thus, the granule size and the tensile strength of tablets were higher than expected by the particle size of the material. Tabletting of dry granules from all primary particles resulted in tablets of equivalent tensile strength. Thus, the differences in strength of tablets compressed from the powders determined whether and to what extent a change in tabletability occurred after RCDG. The secondary particles differed again from the behaviour of primary particles. Tabletting of dry granules from this material led to unexpected results. The higher the specific compaction force (SCF) during RCDG, the stronger the according tablets. The measurements of the specific surface area of the granules indicated an approximation of the surface area with higher SCFs to an extent comparable to the surface area of granules from milled lactose. Milled lactose showed superior tabletability. It was speculated, that with increasing SCF more secondary particles collapsed into primary particles and therefore tablets of higher strength were formed.

The influence of the particle morphology of a material with a plastic deformation behaviour was investigated, using isomalt as a model material. Sieved, milled and agglomerated isomalt were compared. Sieved isomalt with its increased density showed clear differences compared to the two other qualities. The sieved particles behaved similar to a brittle material. Thereby the tablet tensile strength was low, the surface area of granules enlarged and the tabletability increased after RCDG. Comparing milled and agglomerated isomalt, the influence of raw material particle morphology on product properties depended on the intensity of the external mechanical stress. At lower SCFs, the

agglomerated secondary particles resulted in coarser granules. At lower tabletting pressure, the direct compression as well as the compression of granules, from the agglomerates resulted in stronger tablets. At higher force or pressure the properties of granules and tablets from both qualities were similar. Moreover, both qualities showed a loss in tabletability after RCDG. The testing of tablets breaking force via the diametral breaking test led to the problem, that due to the low porosity there was not one radial breakage but a burst of the tablets. The variations in the breaking forces were therefore more a result of the inadequate test method than of variability between the tablets.

The influence of the raw material particle porosity was investigated using dibasic calciumphophate anhydrous (DCPA) as a model material. Therefore, four different grades were used: a milled DCPA, dense and porous agglomerates and a functionalized structure. It was clearly evident that the higher the porosity, the larger the resulting granules and the stronger the tablets from the powder mixtures. Furthermore, some effects were observed which were not only related to differences in the porosity. Milled DCPA, as well as the dense and porous agglomerates did not show a loss in tabletability depending on the SCF. In contrast, the functionalized particle structure, an agglomerate build from rather small, flaky primary particles, showed an influence of the SCF on tablet strength comparable to MCC. Additionally, an influence of the granule size on the strength of related tablets was obvious. However, the tablet strength was independent of the lubrication method. Therefore, functionalized DCPA showed a behaviour in between plastic and brittle deformation. These results pointed out that not only the manifestation of product properties strongly depends on the morphology of the starting material, but even changes in the general granulation and tableting behaviour are possible.

To verify the influence of a functionalized raw material structure, functionalized calcium carbonate was used as a second functionalized material and compared to milled calcium carbonate as reference material. Moreover, it was investigated how a further functionalization in terms of a further increased porosity and thereby enlarged surface area effected the results. The result in this part of the work confirmed the previous ones about functionalized DCPA. However, it became evident that the functionalization of particles should be a compromise between superior product properties and smooth processability. The small particle size and high porosity of functionalized calcium carbonate resulted in low bulk density and high material moisture. This combination made the processing of pure functionalized calcium carbonate impossible. Thus, all results based on mixtures of milled calcium carbonate with increasing proportions of functionalized calcium carbonate.

Functionalized DCPA and calcium carbonate were evaluated as potential dry binders. Acetaminophen was selected as model API with poor granulation and tableting behaviour. Proportions up to 25 % of functionalized particles were not sufficient to achieve acceptable granule sizes and tablet tensile strength.

Summarizing, this work provided important findings about the interaction of raw material particle morphology and granule and tablet properties in RCDG. In particular, the results about functionalized particle structures are a potential approach to design particles with a defined architecture, which enables RCDG independently of the entity of the material.

6 Experimenteller Teil

6.1 Materialien

Material	Handelsname	Charge	Quelle
Feine Laktose	Inhalac 250	L156351A4096	Meggle, Wasserburg, Deutschland
Grobe Laktose	Inhalac 120	L162168A4097	Meggle, Wasserburg, Deutschland
Gemahlene Laktose	Granulac 200	L1512A4172	Meggle, Wasserburg, Deutschland
Agglomerierte Laktose	Tablettose 80	L1513A4004	Meggle, Wasserburg, Deutschland
Gesiebtes Isomalt	galenIQ 960	L121294965	Beneo Palatinit, Mannheim, Deutschland
Gemahlenes Isomalt	galenIQ 810	L1215933E4	Beneo Palatinit, Mannheim, Deutschland
Agglomeriertes Isomalt	galenIQ 720	L1215950U2	Beneo Palatinit, Mannheim, Deutschland
Gemahlenes Dicalciumphosphat Anhydrat	DI-CAFOS A 12	C18998A	Chemische Fabrik Budenheim, Budenheim, Deutschland
Agglomeriertes Dicalciumphosphat Anhydrat A	DI-CAFOS A 60	C29631A	Chemische Fabrik Budenheim, Budenheim, Deutschland
Agglomeriertes Dicalciumphosphat Anhydrat B	DI-CAFOS A 150	C33446A	Chemische Fabrik Budenheim, Budenheim, Deutschland
Funktionalisertes Dicalciumphosphat Anhydrat	Fujicalin	CP508503	Fuji Chemical Industries, Toyama, Japan
Gemahlenes Calciumcarbonat	PharMagnesia CC Type L 600	67PO276	Lehmann & Voss, Hamburg, Deutschland
Funktionalisiertes Calciumcarbonat	Omyapharm 500 - OG	OG/0001/52J	Omya International , Oftringen, Schweiz
Paracetamol	-	21508567	Atabay, Istanbul, Türkei
Magnesiumstearat	Parteck LUB MST	K42017563111	Merck, Darmstadt, Deutschland

6.2 Material- und Probenlagerung

Alle verwendeten Ausgangsstoffe wurden vor ihrer Analytik und Verarbeitung für mindestens eine Woche unter kontrollierten klimatischen Bedingungen (25 °C, 45 % r.F.) gelagert. Alle produzierten Granulate und Tabletten wurden vor ihrer Charakterisierung für mindestens 72 Stunden unter denselben Bedingungen gelagert.

6.3 Methoden zur Produktion

6.3.1 Mischen

Im Falle der Walzenkompaktierung binärer Pulvermischungen wurden diese in Ansätzen von circa 5 kg in einem Freifallmischer (L. B. Bohle, Ennigerloh, Deutschland) in einem 10 L Mischgefäß für 15 min gemischt. Vor der Tablettierung wurden Pulver und Granulate in einem Turbulamischer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Muttenz, Schweiz) für 2 min mit 0,5 % Magnesiumstearat gemischt.

6.3.2 Trockengranulierung nach Walzenkompaktierung

Alle Placebogranulate wurden auf einem Minipactor 250/50 der Firma Gerteis (Jona, Schweiz) hergestellt. Es wurden glatte Walzenoberflächen mit einem Kragenabdichtungssystem kombiniert. Der Durchmesser der Walzen betrug 25 cm und ihre Breite 2,5 cm. Zur Auflockerung des Pulvers im Fülltrichter wurde der Agitator auf 5 U/min eingestellt. Für die Zufuhr des Pulvers wurde das Geschwindigkeitsverhältnis von Stopf- zu Dosierschnecke, je nach Notwendigkeit, von 1,5 bis 2 variiert. Der Spalt von 2 mm wurde mittels automatischer Spaltregelung eingestellt. Die Walzengeschwindigkeit wurde in allen Versuchen konstant auf 3 U/min eingestellt. Für jedes Material wurden spezifische Kompaktierkräfte von 3, 6, 9 und 12 kN/cm genutzt. Die entstehenden Schülpen wurden unter Benutzung eines Sterngranulators durch ein Sieb der Maschenweite 1 mm gemahlen. Der Granulator drehte sich hierbei oszillierend mit einer Geschwindigkeit von 40 U/min und einem Winkel von 120° im Uhrzeigersinn und 60 U/min und 180° gegen den Uhrzeigersinn.

Die Trockengranulate aus funktionalisiertem Calciumcarbonat, beziehungsweise funktionalisiertem Dicalciumphosphat Anhydrat und Paracetamol, wurden auf einem Walzenkompaktor des Typs BRC 25 der Firma L.B. Bohle (Ennigerloh, Deutschland) hergestellt. Der Walzendurchmesser betrug 25 cm und die Walzenbreite 2,5 cm. Zur Auflockerung des Pulvers im Fülltrichter wurde der Agitator mit 5 U/min betrieben. Das Geschwindigkeitsverhältnis von Stopf- zu Dosierschnecke wurde auf 2 eingestellt und der Spalt von 2 mm per automatischer Spaltregelung eingestellt. Als Walzengeschwindigkeit wurde 3 U/min genutzt. Um den Materialeinzug in den Spalt zu verbessern, wurden raue Walzenoberflächen mit Pyramidenstümpfen in Kombination mit einem Hybridabdichtungssystem verwendet. Jede Mischung wurde mit den spezifischen Kompaktierkräften von 7, 10, 13 und 18 kN/cm verarbeitet.

Die entstehenden Schülpen wurden durch ein konisches Raspelsieb (BTS100, L.B. Bohle, Ennigerloh, Deutschland) mit einer Lochweite von 1,5 mm granuliert. Die Impellergeschwindigkeit betrug hierbei 100 U/min.

6.3.3 Fraktionierung der Trockengranulate

Einige der hergestellten Granulate wurden vor ihrer Tablettierung mittels eines Siebturmes (Retsch Technology GmbH, Haan, Deutschland) in unterschiedliche Größenfraktionen klassiert. Hierzu wurde bei einer Siebdauer von 5 min eine Frequenz von 1,5 Hz eingestellt. Es wurden vier verschiedene Siebböden mit lichten Maschenweiten von 160, 355, 630 und 800 µm eingesetzt.

6.3.4 Tablettierung

Pulver und Granulate wurden auf einer instrumentierten Rundläuferpresse (PressIMA, IMA Kilian, Köln, Deutschland) zu Tabletten von 200 ± 2 mg Gewicht verpresst. Hierzu wurde die Maschine mit einem biplanen Stempelpaar von 8 mm Durchmesser gerüstet. Die Umdrehungsgeschwindigkeit wurde auf 10 U/min eingestellt. Wenn möglich wurde die Matrize mittels automatischem Füllschuhs befüllt. Im Falle mangelhafter Fließfähigkeit des Materials, sowie nicht ausreichender Materialmengen zur Füllung des Füllschuhs im Falle fraktionierter Granulate (siehe 6.3.3), wurden die Tablettiermischungen einzeln abgewogen und die Matrize von Hand befüllt. In der Regel wurden die Materialien vor der Tablettierung mit Schmiermittel gemischt (siehe 6.3.1). In wenigen Fällen wurde die Matrize extern, mit Hilfe eines Lidschattenapplikators, geschmiert.

6.4 Methoden zur Analytik

6.4.1 Probenteilung

Um ein repräsentatives Stichprobenkollektiv zu erzeugen, wurden die Trockengranulate vor ihrer Charakterisierung mittels eines rotierenden Probenteilers (Probenteiler PT, Retsch Technology GmbH, Haan, Deutschland) in Proben geeigneter Größe aufgeteilt. Falls die erhaltene Probenmenge nach einer Teilung zu groß war, wurde die Probe ein weiteres Mal geteilt.

6.4.2 Heliumpyknometrie

Die Partikeldichte der Pulver und Pulvermischungen wurde durch Heliumpyknometrie (AccuPyc, Micromeritics, Norcross, USA) ermittelt. Hierzu wurde eine Probenkammer mit einem Volumen von 3,5 cm^3 genutzt, die zu etwa Zweidritteln mit Pulver befüllt wurde. Alle Proben wurden in einer Dreifachbestimmung vermessen, wobei jedes Ergebnis den Mittelwert aus fünf Messpunkten darstellt. Um den Einfluss der Temperatur auf die Messungen auszuschließen, wurden alle Messungen bei Temperaturen von 25 ± 0,1 °C durchgeführt. Zur Überprüfung der Funktionalität des Gerätes wurde zu Beginn jedes Versuchstages das Volumen der Leerkammer sowie das einer definierten Metallkugel ermittelt.

6.4.3 Rasterelektronenmikroskopie

Rasterelektromikroskopische Bilder wurden mit dem Phenom G2 pro (Phenom-World, Eindhoven, Niederlande) aufgenommen. Die Aufnahmen wurden unter Vakuum mit einer Arbeitsspannung von 5 bis 10 kV erstellt. Falls nötig wurden die Proben mit einer 12 nm dicken Goldschicht beschichtet um Ladungseffekte zu vermeiden (MSC 1T, Ingenieurbüro Peter Liebscher, Wetzlar, Deutschland).

6.4.4 Laserdiffraktometrie

Die Partikelgrößenverteilung wurden mittels Laserdiffraktometrie (Mastersizer 3000, Malvern Instruments, Malvern, Großbritannien) ermittelt. Alle Proben wurden dreimal vermessen und mittels der Trockendispergiereinheit Aero S dispergiert. Hierzu wurde bei Ausgangsmaterialien ein Druck von 2 – 4 bar benutzt, mit dem Ziel Partikel zu trennen ohne diese zu zerstören. Bei Granulaten wurde der Dispergierdruck einheitlich auf 0,8 bar eingestellt, damit sollte eine Zerstörung der Granulate verhindert werden. Die Förderrate der Rüttelrinne, die das Pulver in den Luftstrahl fördert, wurde während der Messung manuell geregelt, um eine optimale Laserabschattung von circa 6 % zu gewährleisten. Alle in dieser Arbeit verwendeten Verteilungskurven basieren auf einer volumengewichteten Verteilung und der Mie-Theorie (Brechungsindices: LM 1,65, IM 1,63, DCPA 1,55, CC 1,66). Für einzelne Materialien wurde auf Basis der ermittelten Quantile die Spanne der Partikelgrößenverteilung nach der Formel 6-1 berechnet:

$$\boldsymbol{Spanne = \frac{X(90)[\mu m] - X(10)[\mu m]}{X(50)[\mu m]}} \qquad \textbf{6-1}$$

6.4.5 Dynamische Wasserdampfsorption und -desorption

Die Sorptions- und Desorptionseigenschaften der verwendeten Ausgangsmaterialien wurden mittels Sorptionsprüfsystem (SPS 11, ProUmid, Ulm, Deutschland) untersucht. Hierzu wurde bei einer Temperatur von 25 °C die relative Feuchte in 10 % Intervallen von 0 auf 90 % erhöht und wieder auf 0 % reduziert. Als Grenze für den Wechsel zur nächsten Stufe wurde eine maximale Massenänderung von 0,01 % innerhalb von 15 min definiert, allerdings frühestens nach 60 min. Als maximale Dauer für eine Stufe wurde 72 h definiert. Pro Material wurden circa 2 g eingewogen und der Abstand zwischen den Probenwägungen wurde auf 10 min festgelegt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit der zugehörigen Software SPS_4_2_2 (ProUmid, Ulm, Deutschland).

6.4.6 Schütt- und Stampfdichte

Die Schüttdichte wurde bezugnehmend auf die Monographie 2.9.34. Methode 1 des Europäischen Arzneibuches durchgeführt. Zur Bestimmung der Stampfdichte wurde die Methode der Monographie modifiziert. Das Volumen (V_{2500}) wurde nach 2500 Stampfbewegungen abgelesen und die Stampfdichte mittels der eingewogenen Probenmasse errechnet. Anschließend wurde nach

Gleichung 6-2 der Hausnerfaktor (HF) berechnet und die Fließfähigkeit nach Tabelle 2.9.36.-2 der Monographie 2.9.36. des Europäischen Arzneibuches bewertet.

$$HF = \frac{V_0}{V_{2500}} \qquad \textit{6-2}$$

6.4.7 Bestimmung der spezifischen Oberfläche mittels Gasadsorption

Die spezifische Oberfläche der Pulver und Granulate wurde durch Gasadsorption bestimmt. Innerhalb der Probenvorbereitung (SmartPrep, Micromeritics) wurden zunächst die Oberflächen von adsorbierten Molekülen befreit. Dazu wurde an den Proben für 15 Minuten ein Vakuum angelegt, bevor sie für 30 Minuten mit Stickstoff begast wurden. Anschließend wurden die Proben erneut unter Vakuum für 24 Stunden bei 40 °C getrocknet. Danach wurden die Proben in das Adsorptionsgerät (Tristar 3000, Micromeritics) überführt. Ein Gasgemisch aus Stickstoff und Helium wurde über die Proben geleitet und die adsorbierte Gasmenge, die einem Monolayer entspricht, bei elf verschiedenen Relativdrücken zwischen 0,05 und 0,3 bestimmt. Um Temperatureinflüsse auszuschließen, wurde unter Verwendung von flüssigem Stickstoff auf - 196 °C gekühlt. Auf Grundlage der Gleichung nach Brunauer, Emmet und Teller (Brunauer *et al.*, 1938) wurde mit Hilfe der Software Win3000 (Micromeritics) die spezifische Oberfläche aus der adsorbierten Gasmenge berechnet. Jedes Material wurde dreimal vermessen und Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

6.4.8 Röntgenpulverdiffraktometrie

Die Diffraktogramme der Ausgangssubstanzen wurden mit einem X'Pert PANalytical PRO Röntgendiffraktometer (PANalytical, Almelo, Niederlande) bestimmt. Hierzu wurde die Oberfläche eines möglichst gleichmäßigen Pulverbettes vermessen. Es wurde eine Kupferanode (45 kV, 40 mA) über Kα-Strahlung (λ = 1,54 Å) verwendet. Die Proben wurden im Reflektionsmodus zwischen 10° 2 θ und 50° 2 θ mit einer Geschwindigkeit von 0,067° 2 θ/s in Schritten von 0,017° 2 θ vermessen. Die Daten wurden mit der Software X'Pert Data Collector (PANalytical, Almelo, Niederlande) gesammelt und analysiert.

6.4.9 Pulverpyknometrie

Zur Berechnung der Schülpenporosität (ε) (siehe 6-3) wurde die scheinbare Dichte der Schülpen mit einem Pulverpyknometer (GeoPyc, Micromeritics, Norcross, USA) bestimmt. Als Pulver wurde DryFlow® eingesetzt und eine Messzelle mit einem Durchmesser von 25,4 mm benutzt. Zum Verdichten der Probe wurde eine Kraft von 51 N aufgebracht. Es wurde die Menge an Schülpen eingewogen, aus der ein prozentualer Volumenanteil von 20-25 % pro Messung resultiert. Bei der Auswahl der Proben wurde, wenn möglich darauf geachtet, dass die vermessen Schülpenstücke sowohl die gesamte Breite als auch Dicke der Schülpe repräsentieren. Pro Material wurden drei

Messungen durchgeführt. Die Gerätesoftware berechnete auf Basis der gemessenen Dichten sowie der Heliumdichte des Pulvers (siehe 6.4.2) die Porosität der Schülpen.

$$\varepsilon\,(\textit{Schülpe}) = \left(1 - \frac{\textit{scheinbare Dichte der Schülpen}}{\textit{Pulverdichte}}\right) \times 100 \qquad \textit{6-3}$$

6.4.10 Tablettengeometrie und -bruchkraft

Pro Presskraft und Charge wurden von zehn Tabletten die Masse, die Steghöhe, der Durchmesser und die Bruchkraft mit dem Smart Test50 (Dr. Schleuniger Pharmatron, Thun, Schweiz) ermittelt.

6.4.11 Druckfestigkeit

Die Druckfestigkeit (σ) der biplanen Tabletten wurde nach Gleichung 6-4 (Fell und Newton, 1970) aus der radialen Bruchkraft (BK), der Steghöhe (H) und dem Durchmesser (D) (siehe 6.4.10) errechnet.

$$\sigma = \frac{2 \times BK[N]}{H[mm] \times D[mm] \times \pi} \qquad \textit{6-4}$$

Mittels der Druckfestigkeit lässt sich die Bruchkraft der Tablette auf die Steghöhe und den Durchmesser normieren. Aus den Druckfestigkeiten der zehn Tabletten wurde der Mittelwert berechnet sowie je nach Fragestellung die Standardabweichung oder das Konfidenzintervall ($\alpha = 0{,}05$).

6.4.12 Tablettenporosität

Die Gesamtporosität der Tabletten wurde aus der Partikeldichte der Pulvermischungen (siehe 6.4.2) und der scheinbaren Dichte der jeweiligen Tablette errechnet (siehe 6-5).

$$\varepsilon\,(\textit{Tablette}) = \left(1 - \frac{\textit{Dichte der Tablette}}{\textit{Pulverdichte}}\right) \times 100 \qquad \textit{6-5}$$

Die scheinbare Dichte der Tabletten wurde aus der Masse und dem Volumen der zylindrischen Tablette errechnet. Aus zehn Tablettenporositäten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

6.4.13 Tablettenzerfall

Der Zerfall ausgewählter Tabletten wurde nach der Monographie 2.9.1. des Europäischen Arzneibuches bestimmt. Hierbei wurde bis zu der im Arzneibuch definierten Grenze für nicht überzogene Tabletten von 15 Minuten getestet und der Test danach beendet.

6.4.14 Mikro Computertomographie

Die innere Struktur ausgewählter Tabletten wurde per Mikro Computertomographie (CT-alpha, Procon X-ray, Sarstedt, Germany) analysiert. Die Spannung der Röntgenröhre wurde hierzu auf 80 kV eingestellt und die Stromstärke auf 60 µA. Jede Messung wurde in 1600 Projektionen durchgeführt mit einer Auflösung von 8 µm pro Voxel. Die Messungen wurden rekonstruiert mit der Software Visual Studio 3.0 und visualisiert mit der Software Avizo 3.1.

6.4.15 Quecksilberporosimetrie

Die Porosität von DCPA Pulver wurde durch Quecksilberintrusion (Pascal 140 und 440; Thermo Fisher Scientific Inc., Mailand, Italien) untersucht. Es wurde das intrudierte Volumen in Bezug auf den Druck in einem Bereich von 0,01 bis 400 MPa gemessen und anschließend unter der Annahme von zylindrischen Poren über die Washburn-Gleichung mittels der Gerätesoftware (Solid, Version 1.3.0, Thermo Fisher) die Porengrößenverteilung berechnet (Washburn, 1921). Es wurden jeweils zwischen 250 und 400 mg Pulver in das Dilatometer eingewogen. Der Druck wurde während der Intrusion mit einer dynamischen Geschwindigkeit von 5 - 17 MPa/min erhöht sowie mit 7 - 28 MPa/min gesenkt.

6.4.16 Heckel Analyse

Die Kompressibilität der IM Pulver wurde mittels analytischer Pulverkomprimierung auf einer Styl'One (Medelpharm, Beynost, Frankreich) untersucht, Dazu wurden vier inkrementelle Positionssensoren (8738-DK812R5, Sony Manufacturing Systems Corporation, Kuki-Shi, Saitama, Japan) genutzt. Die Styl'One wurde mit einem biplanen Tablettenstempel von 8 mm Durchmesser ausgestattet. Es wurden Tabletten mit einem Gewicht von 200 mg bis zu einer Maximalpresskraft von 300 MPa verpresst. Der Stempel und die Matrize wurden vor jedem Pressvorgang manuell per Lidschattenapplikator mit Magnesiumstearat geschmiert. Die Daten wurden anschließend mit Hilfe der Heckel Analyse Software ausgewertet (Hucke Software, Solingen, Deutschland).

7 Anhang

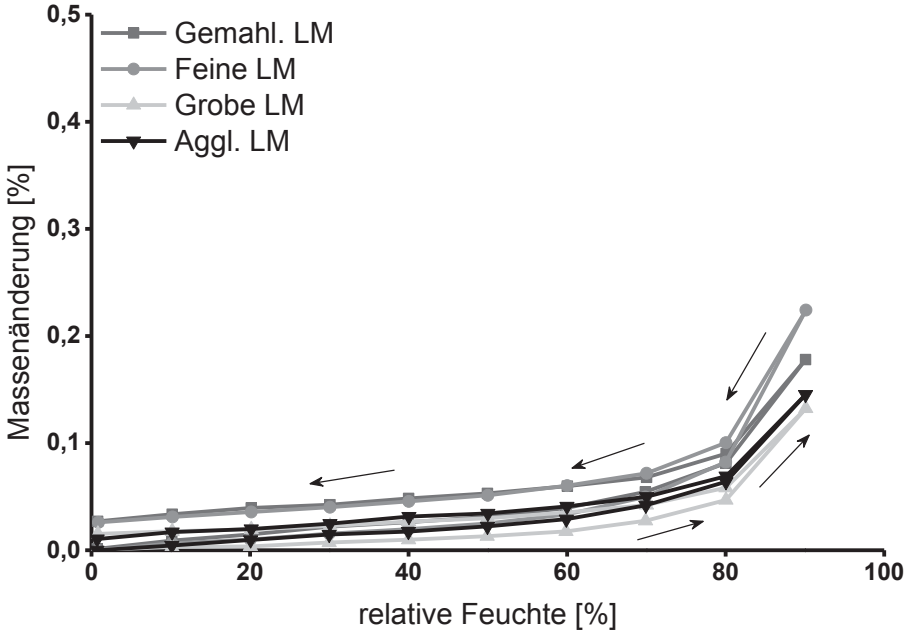


Abbildung 49: Sorptions- und Desorptionsisothermen der LM Ausgangsmaterialien (Massenänderung bezogen auf die geringste Masse)

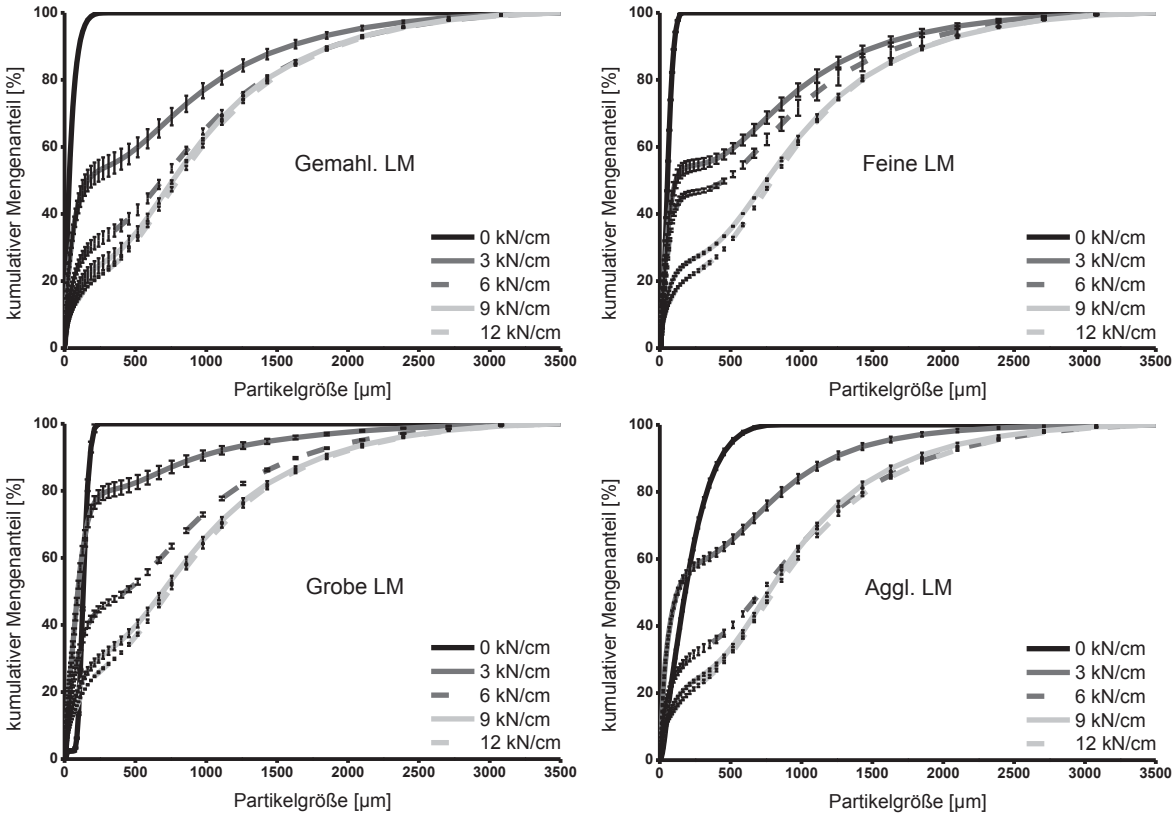


Abbildung 50: Summenkurven der Partikelgrößenverteilungen der Pulver (0 kN/cm) und Granulate aus LM

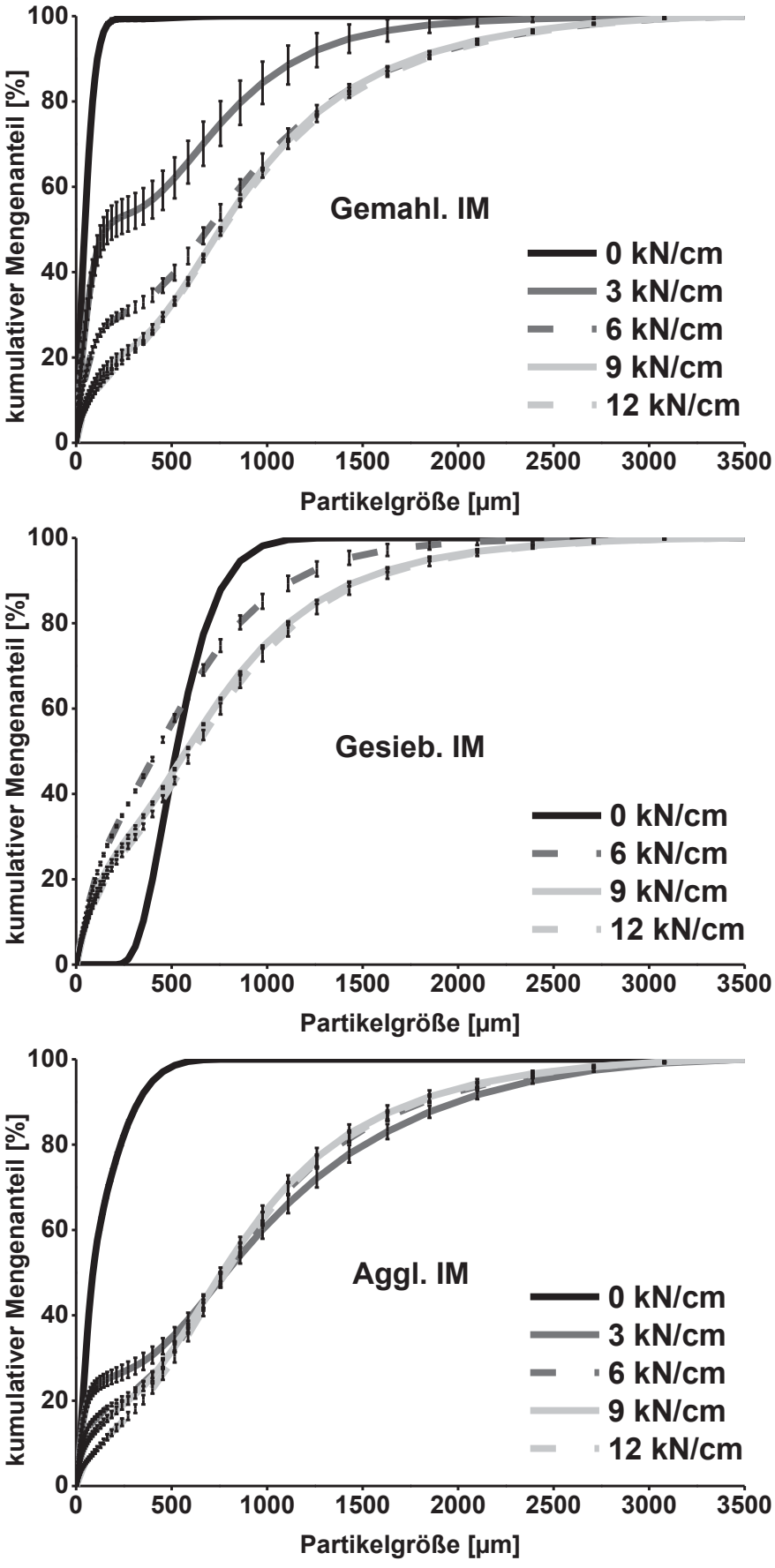


Abbildung 51: Summenkurven der Partikelgrößenverteilungen der Pulver (0 kN/cm) und Granulate aus IM

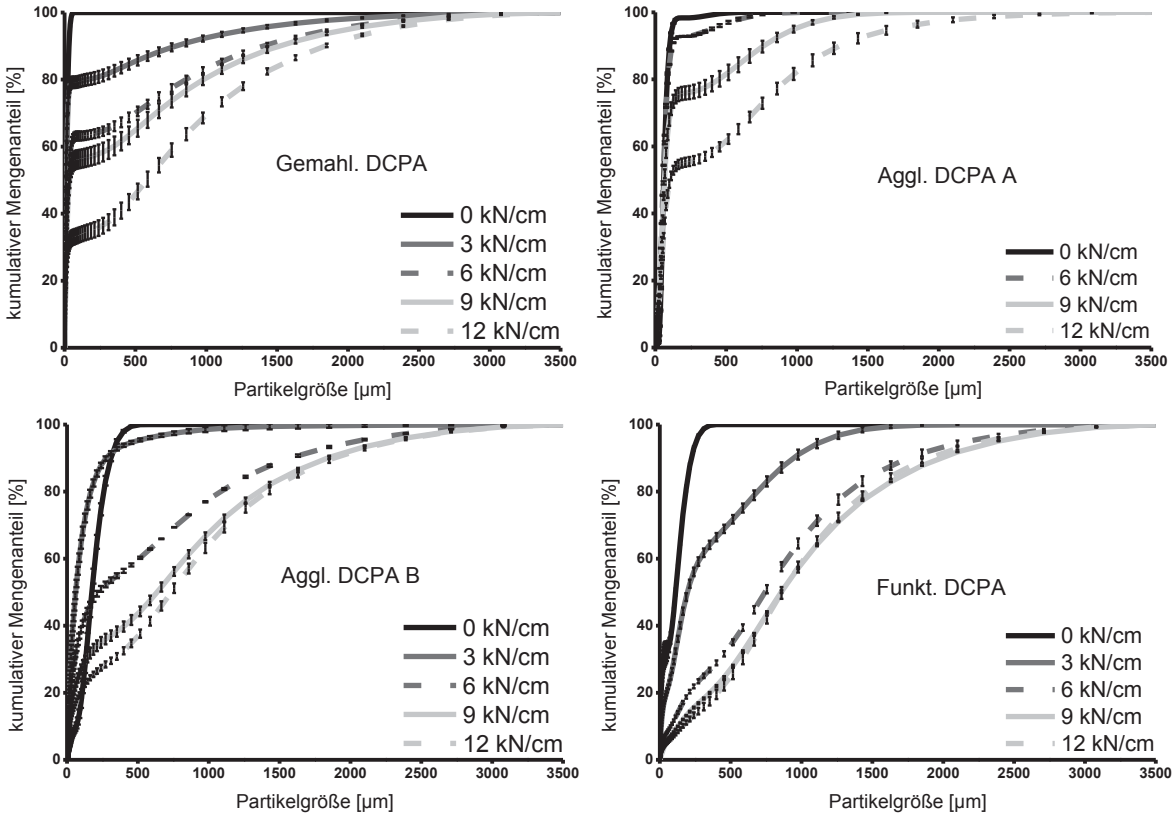


Abbildung 52: Summenkurven der Partikelgrößenverteilungen der Pulver (0 kN/cm) und Granulate aus DCPA

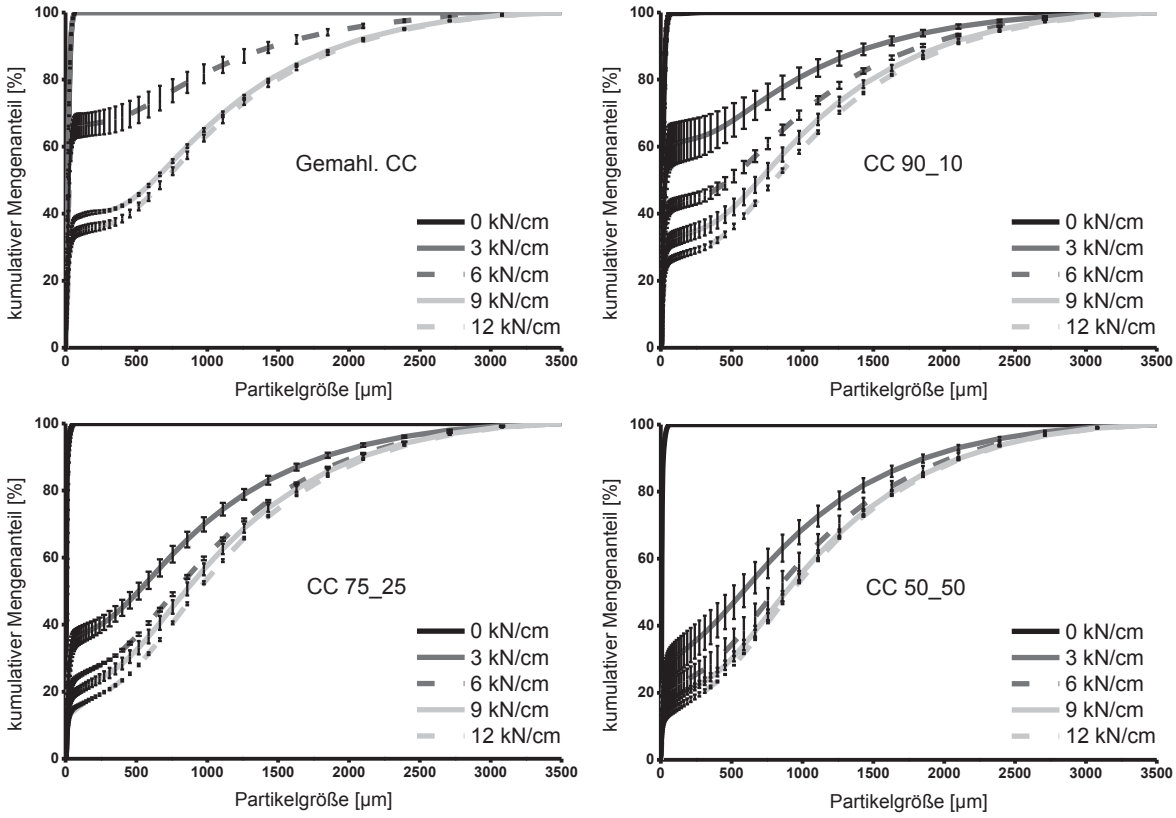


Abbildung 53: Summenkurven der Partikelgrößenverteilungen der Pulver (0 kN/cm) und Granulate aus CC

8 Literaturverzeichnis

Adams, M., Mullier, M., Seville, J., 1994. *Agglomerate strength measurement using a uniaxial confined compression test*. Powder Technol. 78, 5-13.

Al-Asady, R.B., Osborne, J.D., Hounslow, M.J., Salman, A.D., 2015. *Roller compactor: The effect of mechanical properties of primary particles*. Int. J. Pharm. 496, 124-136.

Allison, G., Cain, Y.T., Cooney, C., Garcia, T., Bizjak, T.G., Holte, O., Jagota, N., Komas, B., Korakianiti, E., Kourti, D., Madurawe, R., Morefield, E., Montgomery, F., Nasr, M., Randolph, W., Robert, J.-L., Rudd, D., Zezza, D., 2015. *Regulatory and quality considerations for continuous manufacturing, May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium*. J. Pharm. Sci. 104, 803-812.

Anuar, M., Briscoe, B., 2010. *Detrimental consequences of the paracetamol tablet elastic relaxation during ejection*. Drug Dev. Ind. Pharm. 36, 972-979.

Armstrong, N.A., Morton, F.S.S., 1979. *An evaluation of the compression characteristics of some magnesium carbonate granulations*. Pharm. Weekbl. Sci. Ed. 1, 1450-1459.

Arndt, O.-R., Kleinebudde, P., 2017. *Influence of binder properties on dry granules and tablets*. Powder Technol. (im Druck). doi https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.04.054.

Arndt, O.-R., Kleinebudde, P., 2018. *Roll compaction and tableting of high loaded metformin formulations using efficient binders*. AAPS PharmSciTech, (im Druck). doi 10.1208/s12249-018-1012-5.

Bacher, C., Olsen, P.M., Bertelsen, P., Kristensen, J., Sonnergaard, J.M., 2007. *Improving the compaction properties of roller compacted calcium carbonate*. Int. J. Pharm. 342, 115-123.

Ball, M., Casson, M., 1973. *Dehydration of calcium hydrogen phosphate dihydrate*. J. Chem. Soc. Dalton 1, 34-37.

Bassam, F., York, P., Rowe, R.C., Roberts, R.J., 1990. *Young's modulus of powders used as pharmaceutical excipients*. Int. J. Pharm. 64, 55-60.

Bika, D.G., Gentzler, M., Michaels, J.N., 2001. *Mechanical properties of agglomerates*. Powder Technol. 117, 98-112.

Bindra, D.S., Desikan, S., 2015. *Impact of micromeritic properties of an active pharmaceutical ingredient on its compaction behavior*. Pharm. Dev. Technol. 20, 129-138.

Bohle, 2018. Produkte, Granulation, BRC Bohle Roller Compactor. https://www.lbbohle.de/produkte-kompetenz/granulation/brc, zuletzt aufgerufen am 11.04.2018.

Bolhuis, G.K., Anthony Armstrong, N., 2006. *Excipients for direct compaction—an update*. Pharm. Dev. Technol. 11, 111-124.

Bolhuis, G.K., Engelhart, J.J.P., Eissens, A.C., 2009. *Compaction properties of isomalt*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 72, 621-625.

Bolhuis, G.K., Zuurman, K., 1995. *Tableting properties of experimental and commercially available lactose granulations for direct compression*. Drug Dev. Ind. Pharm. 21, 2057-2071.

Brunauer, S., Emmett, P.H., Teller, E., 1938. *Adsorption of gases in multimolecular layers*. J. Am. Chem. Soc. 60, 309-319.

Bultmann, J.M., 2002. *Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 54, 59-64.

Campisi, S., Castellano, C., Gervasini, A., 2018. *Tailoring the structural and morphological properties of hydroxyapatite materials to enhance the capture efficiency towards copper(II) and lead(II) ions*. New J. Chem. 42, 4520-4530.

Carstensen, J., Ertell, C., 1990. *Physical and chemical properties of calcium phosphates for solid state pharmaceutical formulations*. Drug Dev. Ind. Pharm. 16, 1121-1133.

Chaudhary, R., Patel, C., Sevak, V., Chan, M., 2018. *Effect of Kollidon VA® 64 particle size and morphology as directly compressible excipient on tablet compression properties*. Drug Dev. Ind. Pharm. 44, 19-29.

Cosijns, A., Vervaet, C., Luyten, J., Mullens, S., Siepmann, F., Van Hoorebeke, L., Masschaele, B., Cnudde, V., Remon, J.P., 2007. *Porous hydroxyapatite tablets as carriers for low-dosed drugs*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 67, 498-506.

Csordas, K., Wiedey, R., Kleinebudde, P., 2018. *Impact of roll compaction design, process parameters, and material deformation behaviour on ribbon relative density*. Drug Dev. Ind. Pharm. 44, 1-12.

David, S.T., Augsburger, L.L., 1977. *Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength*. J. Pharm. Sci. 66, 155-159.

de Boer, A.H., Hagedoorn, P., Hoppentocht, M., Buttini, F., Grasmeijer, F., Frijlink, H.W., 2017. *Dry powder inhalation: past, present and future*. Expert Opin. Drug Del. 14, 499-512.

de Haan, P., Kroon, C., Sam, A.P., 1990. *Decomposition and stabilization of the tablet excipient calcium hydrogenphosphate dihydrate*. Drug Dev. Ind. Pharm. 16, 2031-2055.

Denissen, J., 1998. *Energy efficient drying pt. 1. Energy efficiency of various techniques in convective drying*. ZI International 51, 509-517.

Djuric, D., Kleinebudde, P., 2008. *Impact of screw elements on continuous granulation with a twin-screw extruder*. J. Pharm. Sci. 97, 4934-4942.

Dobrev, J., Markovic, P., 2012. *Calcite: formation, properties, and applications*. Nova Science Publishers.

Doldán, C., Souto, C., Concheiro, A., Martínez-Pacheco, R., Gómez-Amoza, J.L., 1995. *Dicalcium phosphate dihydrate and anhydrous dicalcium phosphate for direct compression: A comparative study*. Int. J. Pharm. 124, 69-74.

Dumarey, M., Wikström, H., Fransson, M., Sparén, A., Tajarobi, P., Josefson, M., Trygg, J., 2011. *Combining experimental design and orthogonal projections to latent structures to study the influence of microcrystalline cellulose properties on roll compaction*. Int. J. Pharm. 416, 110-119.

Etzler, F.M., Sanderson, M.S., 1995. *Particle size analysis: a comparative study of various methods*. Part. Part. Syst. Charact. 12, 217-224.

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

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

Fichtner, F., Rasmuson, Å., Alderborn, G., 2005. *Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction*. Int. J. Pharm. 292, 211-225.

Fix, I., 2004. *Anwendungen der quantitativen Röntgendiffraktometrie (QXRD) in der pharmazeutischen Analytik*. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Fonteyne, M., Vercruysse, J., De Leersnyder, F., Van Snick, B., Vervaet, C., Remon, J.P., De Beer, T., 2015. *Process analytical technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms*. TrAC-Trend. Anal. Chem. 67, 159-166.

Freitag, F., Kleinebudde, P., 2003. *How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Comparison of four magnesium carbonates*. Eur. J. Pharm. Sci. 19, 281-289.

Freitag, F., 2004. W*alzenkompaktierung und Trockengranulieren zur Verbesserung des Tablettiervehaltens anorganischer Hilfsstoffe am Beispiel von Magnesiumcarbonat und Calciumcarbonat.* Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

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*. Eur. J. Pharm. Sci. 22, 325-333.

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 Dev. Ind. Pharm. 3, 555-573.

Gabaude, C.M.D., Guillot, M., Gautier, J.C., Saudemon, P., Chulia, D., 1999. *Effects of true density, compacted mass, compression speed, and punch deformation on the mean yield pressure*. J. Pharm. Sci. 88, 725-730.

Gamble, J.F., Hoffmann, M., Hughes, H., Hutchins, P., Tobyn, M., 2014. *Monitoring process induced attrition of drug substance particles within formulated blends*. Int. J. Pharm. 470, 77-87.

Gamble, J.F., Dennis, A.B., Hutchins, P., Jones, J.W., Musembi, P., Tobyn, M., 2017. *Determination of process variables affecting drug particle attrition within multi-component blends during powder feed transmission*. Pharm. Dev. Technol. 22, 904-909.

Garr, J., Rubinstein, M., 1991. *An investigation into the capping of paracetamol at increasing speeds of compression*. Int. J. Pharm. 72, 117-122.

Gerteis, 2018. Produkte, Mini-Pactor. http://www.gerteis.com/_files/data/Gerteis_Mini_Pactor_Web_de.pdf, zuletzt aufgerufen am 11.04.2018.

Grembecka, M., 2015. *Sugar alcohols—their role in the modern world of sweeteners: a review*. Eur. Food Res. Technol. 241.

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

Gupte, A., DeHart, M., Stagner, W.C., Haware, R.V., 2017. *Comparative binder efficiency modeling of dry granulation binders using roller compaction*. Drug Dev. Ind. Pharm. 43, 574-583.

Hadiwinoto, G.D., Kwok, P.C.L., Lakerveld, R., 2018. *A review on recent technologies for the manufacture of pulmonary drugs*. Therapeutic Delivery 9, 47-70.

Hansen, E.W., Stöcker, M., Schmidt, R., 1996. *Low-temperature phase transition of water confined in mesopores probed by NMR. Influence on pore size distribution*. J. Phys. Chem. 100, 2195-2200.

Heckel, R.W., 1961. *Density-pressure relationships in powder compaction*. T. Metall. Soc. AIME 221, 671-675.

Hein, S., Picker-Freyer, K.M., Langridge, J., 2008. *Simulation of roller compaction with subsequent tableting and characterization of lactose and microcrystalline cellulose*. Pharm. Dev. Technol. 13, 523-532.

Hentzschel, C.M., Sakmann, A., Leopold, C.S., 2012. *Comparison of traditional and novel tableting excipients: Physical and compaction properties*. Pharm. Dev. Technol. 17, 649-653.

Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2007. *Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties*. Int. J. Pharm. 338, 110-118.

Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2008. *Studies on the reduction of tensile strength of tablets after roll compaction/dry granulation*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 70, 372-379.

Ilić, I., Kása, P., Dreu, R., Pintye-Hódi, K., Srčič, S., 2009. *The compressibility and compactibility of different types of lactose*. Drug Dev. Ind. Pharm. 35, 1271-1280.

Inghelbrecht, S., Remon, J.P., 1998a. *Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures*. Int. J. Pharm. 161, 215-224.

Inghelbrecht, S., Remon, J.P., 1998b. *The roller compaction of different types of lactose*. Int. J. Pharm. 166, 135-144.

Jaminet, F., Hess, H., 1966. *Studies on compacting and dry granulation*. Pharm. Acta Helv. 41, 39-58.

Jarcho, M., 1986. *Biomaterial aspects of calcium phosphates. Properties and applications*. Dent. Clin. N. Am. 30, 25-47.

Jenike, A.W., 1976. *Storage and flow of solids. Bulletin No. 123; Vol. 53, No. 26, November 1964*. Utah University.

Johanson, J.R., 1965. *A rolling theory for granular solids*. J. Appl. Mech. 32, 842-848.

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

Kawakita, K., Lüdde, K.-H., 1971. *Some considerations on powder compression equations*. Powder Technol. 4, 61-68.

Khorasani, M., Amigo, J.M., Bertelsen, P., Sun, C.C., Rantanen, J., 2016. *Process optimization of dry granulation based tableting line: Extracting physical material characteristics from granules, ribbons and tablets using near-IR (NIR) spectroscopic measurement*. Powder Technol. 300, 120-125.

Kibbe, A., 2008. *Handbook of pharmaceutical excipients*. American Pharmaceutical Association.

Kleinebudde, P., 2004. *Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 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*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 75, 425-435.

Kuentz, M., Leuenberger, H., 1999. *Pressure susceptibility of polymer tablets as a critical property: a modified Heckel equation*. J. Pharm. Sci. 88, 174-179.

Kuntz, T., Schubert, M.A., Kleinebudde, P., 2011. *Increased compactibility of acetames after roll compaction*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 77, 164-169.

Kweon, M., Slade, L., Levine, H., 2016. *Potential sugar reduction in cookies formulated with sucrose alternatives*. Cereal Chem. 93, 576-583.

Lamešić, D., Planinšek, O., Lavrič, Z., Ilić, I., 2017. *Spherical agglomerates of lactose with enhanced mechanical properties*. Int. J. Pharm. 516, 247-257.

Landín, M., Rowe, R.C., York, P., 1994. *Particle size effects on the dehydration of dicalcium phosphate dihydrate powders*. Int. J. Pharm. 104, 271-275.

Leane, M., Pitt, K., Reynolds, G., Anwar, J., Charlton, S., Crean, A., Creekmore, R., Davies, C., DeBeer, T., De-Matas, M., Djemai, A., Douroumis, D., Gaisford, S., Gamble,

J., Stone, E.H., Kavanagh, A., Khimyak, Y., Kleinebudde, P., Moreton, C., Paudel, A., Storey, R., Toschkoff, G., Vyas, K., 2015. *A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms*. Pharm. Dev. Technol. 20, 12-21.

Lee Black, D., McQuay, M.Q., Bonin, M.P., 1996. *Laser-based techniques for particle-size measurement: A review of sizing methods and their industrial applications*. Prog. Energ. Combust. 22, 267-306.

Lerk, C.F., 1993. *Consolidation and compaction of lactose*. Drug Dev. Ind. Pharm. 19, 2359-2398.

Leuenberger, H., Jetzer, W., 1984. *The compactibility of powder systems-a novel approach*. Powder Technol. 37, 209-218.

Leuenberger, H., Rohera, B.D., Haas, C., 1987. *Percolation theory — a novel approach to solid dosage form design*. Int. J. Pharm. 38, 109-115.

Liu, L.X., Marziano, I., Bentham, A.C., Litster, J.D., White, E.T., Howes, T., 2013. *Influence of particle size on the direct compression of ibuprofen and its binary mixtures*. Powder Technol. 240, 66-73.

Livesey, G., 2007. *Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties*. Nutr. Res. Rev. 16, 163-191.

Mahian, R.A., 2016. *Sugar alcohols: A review*. Inter. J. Pharm. Tech. Res. 9, 407-413.

Malcolmson, R.J., Embleton, J.K., 1998. *Dry powder formulations for pulmonary delivery*. Pharm. Sci Technol. To. 1, 394-398.

Malkowska, S., Khan, K.A., 1983. *Effect of re-conpression on the properties of tablets prepared by dry granulation*. Drug Dev. Ind. Pharm. 9, 331-347.

Mangal, H., Kirsolak, M., Kleinebudde, P., 2016. *Roll compaction/dry granulation: Suitability of different binders*. Int. J. Pharm. 503, 213-219.

Mangal, H., Kleinebudde, P., 2018. *Is the adjustment of the impeller speed a reliable attempt to influence granule size in continuous dry granulation?* Adv. Powder Technol. 29, 1339-1347.

Markl, D., Wang, P., Ridgway, C., Karttunen, A.-P., Chakraborty, M., Bawuah, P., Pääkkönen, P., Gane, P., Ketolainen, J., Peiponen, K.-E., Zeitler, J.A., 2017. *Characterization of the pore structure of functionalized calcium carbonate tablets by*

terahertz time-domain spectroscopy and X-ray computed microtomography. J. Pharm. Sci. 106, 1586-1595.

Markl, D., Wang, P., Ridgway, C., Karttunen, A.-P., Bawuah, P., Ketolainen, J., Gane, P., Peiponen, K.-E., Zeitler, J.A., 2018. *Resolving the rapid water absorption of porous functionalised calcium carbonate powder compacts by terahertz pulsed imaging*. Chem. Engineering Res. Design 132, 1082-1090.

McAuliffe, M.A.P., O'Mahony, G.E., Blackshields, C.A., Collins, J.A., Egan, D.P., Kiernan, L., O'Neill, E., Lenihan, S., Walker, G.M., Crean, A.M., 2015. *The use of PAT and off-line methods for monitoring of roller compacted ribbon and granule properties with a view to continuous processing*. Org. Process Res. Dev. 19, 158-166.

Meier, R., Moll, K.-P., Krumme, M., Kleinebudde, P., 2017. *How deformation behavior controls product performance after twin screw granulation with high drug loads and crospovidone as disintegrant*. J. Pharm. Sci. 106, 291-301.

Miller, R.W., 2016. *Roller compaction technology*, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Third Edition. CRC Press, 178-197.

Mitchell, H., 2008. *Sweeteners and sugar alternatives in food technology*. John Wiley & Sons.

Morita, M., Nakai, Y., Fukuoka, E., Nakajima, S., 1984. *Physicochemical properties of crystalline lactose. II. Effect of crystallinity on mechanical and structural properties*. Chem. Pharm. Bull. 32, 4076-4083.

Mosig, J., 2014. *Untersuchung des Tablettierverhaltens von Trockengranulaten verschiedener Hilfstoffe.* Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Mosig, J., Kleinebudde, P., 2014. *Evaluation of lubrication methods: How to generate a comparable lubrication for dry granules and powder material for tableting processes*. Powder Technol. 266, 156-166.

Mosig, J., Kleinebudde, P., 2015. *Critical evaluation of root causes of the reduced compactability after roll compaction/dry granulation*. J. Pharm. Sci. 104, 1108-1118.

Nancollas, G.H., Mohan, M.S., 1970. *The growth of hydroxyapatite crystals*. Archives of Oral Biology 15, 731-745.

Ndindayino, F., Henrist, D., Kiekens, F., Van den Mooter, G., Vervaet, C., Remon, J.P., 2002a. *Direct compression properties of melt-extruded isomalt*. Int. J. Pharm. 235, 149-157.

Ndindayino, F., Henrist, D., Kiekens, F., Vervaet, C., Remon, J.P., 1999. *Characterization and evaluation of isomalt performance in direct compression*. Int. J. Pharm. 189, 113-124.

Ndindayino, F., Vervaet, C., Van Den Mooter, G., Remon, J.P., 2002b. *Direct compression and moulding properties of co-extruded isomalt/drug mixtures*. Int. J. Pharm. 235, 159-168.

Ni, M., Ratner, B.D., 2008. *Differentiating calcium carbonate polymorphs by surface analysis techniques—an XPS and TOF-SIMS study*. Surface and Interface Analysis 40, 1356-1361.

Nordström, J., Alderborn, G., 2015. *The granule porosity controls the loss of compactibility for both dry- and wet-processed cellulose granules but at different rate*. J. Pharm. Sci. 104, 2029-2039.

Omar, C.S., Dhenge, R.M., Osborne, J.D., Althaus, T.O., Palzer, S., Hounslow, M.J., Salman, A.D., 2015. *Roller compaction: Effect of morphology and amorphous content of lactose powder on product quality*. Int. J. Pharm. 496, 63-74.

Omar, C.S., Dhenge, R.M., Palzer, S., Hounslow, M.J., Salman, A.D., 2016. *Roller compaction: Effect of relative humidity of lactose powder*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 106, 26-37.

Osborne, J.D., Althaus, T., Forny, L., Niederreiter, G., Palzer, S., Hounslow, M.J., Salman, A.D., 2013. *Investigating the influence of moisture content and pressure on the bonding mechanisms during roller compaction of an amorphous material*. Chem. Eng. Sci. 86, 61-69.

Osei-Yeboah, F., Chang, S.-Y., Sun, C.C., 2016. *A critical examination of the phenomenon of bonding area - bonding strength interplay in powder tableting*. Pharm. Res. 33, 1126-1132.

Parrott, E.L., 1981. *Densification of powders by concavo-convex roller compactor*. J. Pharm. Sci. 70, 288-291.

Patel, N.K., Patel, I.J., Cutie, A.J., Wadke, D.A., Monkhouse, D.C., Reier, G.E., 1988. *The effect of selected direct compression excipients on the stability of Aspirin as a model hydrolyzable drug*. Drug Dev. Ind. Pharm. 14, 77-98.

Patel, S., Dahiya, S., Sun, C. C., Bansal, A.K., 2011. *Understanding size enlargement and hardening of granules on tabletability of unlubricated granules prepared by dry granulation*. J. Pharm. Sci. 100, 758-766.

Patel, S., Kaushal, A.M., Bansal, A.K., 2007. *Effect of particle size and compression force on compaction behavior and derived mathematical parameters of compressibility*. Pharm. Res. 24, 111-124.

Patel, S., Kaushal, A.M., Bansal, A.K., 2010. *Mechanistic investigation on pressure dependency of Heckel parameter*. Int. J. Pharm. 389, 66-73.

Patel, S., Sun, C.C., 2016. *Macroindentation hardness measurement—Modernization and applications*. Int. J. Pharm. 506, 262-267.

Paul, S., 2017. *Dependence of friability on tablet mechanical properties and a predictive approach for binary mixtures*. Pharm. Res. 34, 2901-2909.

Paul, S., Sun, C.C., 2017. *The suitability of common compressibility equations for characterizing plasticity of diverse powders*. Int. J. Pharm. 532, 124-130.

Perez-Gandarillas, L., Perez-Gago, A., Mazor, A., Kleinebudde, P., Lecoq, O., Michrafy, A., 2016. *Effect of roll-compaction and milling conditions on granules and tablet properties*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 106, 38-49.

Queiroz, A., Santos, J., Monteiro, F., Gibson, I.R., Knowles, J., 2001. *Adsorption and release studies of sodium ampicillin from hydroxyapatite and glass-reinforced hydroxyapatite composites*. Biomaterials 22, 1393-1400.

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

Rabatin, J., Gale, R., Newkirk, A., 1960. *The mechanism and kinetics of the dehydration of calcium hydrogen phosphate dihydrate*. J. Phys. Chem. 64, 491-493.

Raghavan, S.L., 2000. *Morphology of crystals of α-lactose hydrate grown from aqueous solution*. J. Phys. Chem. B 104, 12256-12262.

Rasenack, N., Müller, B.W., 2002. *Crystal habit and tableting behavior*. Int. J. Pharm. 244, 45-57.

Reynolds, G.K., Campbell, J.I., Roberts, R.J., 2017. *A compressibility based model for predicting the tensile strength of directly compressed pharmaceutical powder mixtures*. Int. J. Pharm. 531, 215-224.

Riepma, K.A., Vromans, H., Zuurman, K., Lerk, C.F., 1993. *The effect of dry granulation on the consolidation and compaction of crystalline lactose*. Int. J. Pharm. 97, 29-38.

Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A., 2002. *Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung*. ECV-Editio-Cantor-Verlag.

Roberts, R.J., Rowe, R.C., 1987. *The compaction of pharmaceutical and other model materials - a pragmatic approach*. Chem. Eng. Sci. 42, 903-911.

Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Owen, S.C., 2006. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical press London.

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

Sacher, S., 2016. *An overview of pharmaceutical manufacturing for solid dosage forms*. Methods in pharmacology and toxicology 32, 311-383.

Sakwanichol, J., Puttipipatkhachorn, S., Ingenerf, G., Kleinebudde, P., 2012. *Roll compaction/dry granulation: Comparison between roll mill and oscillating granulator in dry granulation*. Pharm. Dev. Technol. 17, 30-39.

Samanta, A.K., Karande, A.D., Ng, K.Y., Heng, P.W.S., 2013. *Application of near-infrared spectroscopy in real-time monitoring of product attributes of ribbed roller compacted flakes*. AAPS PharmSciTech 14, 86-100.

Sáska, Z., Dredán, J., Balogh, E., Luhn, O., Shafir, G., Antal, I., 2010. *Effect of isomalt as novel binding agent on compressibility of poorly compactable paracetamol evaluated by factorial design*. Powder Technol. 201, 123-129.

Schirmer, W., 1994. *Diffusion in zeolites and other microporous solids*. Zeitschrift für physikalische Chemie 186, 269-270.

Schlack, H., Bauer-Brandl, A., Schubert, R., Becker, D., 2001. *Properties of fujicalin®, a new modified anhydrous dibasic calcium phosphate for direct compression: Comparison with dicalcium phosphate dihydrate*. Drug Dev. Ind. Pharm. 27, 789-801.

Schulze, D., 2003. *Powders and bulk solids: Behavior, characterization, storage and flow.* Springer.

Sebhatu, T., Alderborn, G., 1999. *Relationships between the effective interparticulate contact area and the tensile strength of tablets of amorphous and crystalline lactose of varying particle size*. Eur. J. Pharm. Sci. 8, 235-242.

Serno, P., Kleinebudde, P., Knop, K., 2007. *Granulieren: Grundlagen, Verfahren, Formulierungen*. Editio-Cantor-Verlag.

Sheskey, P.J., Cabelka, T.D., Robb, R.T., Boyce, B.M., 1994. *Use of roller compaction in the preparation of controlled-release hydrophilic matrix tablets containing methylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose polymers*. Pharm. Tech. 18, 132-150.

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

Shlieout, G., Lammens, R.F., Kleinebudde, P., Bultmann, M., 2002. *Dry Granulation with a Roller Compactor Part II: Evaluation and Operation Modes*. Pharm. Tech. Europe 14, 32-40.

Skinner, G., Harcum, W., Barnum, P., Guo, J.-H., 1999. *The evaluation of fine-particle hydroxypropylcellulose as a roller compaction binder in pharmaceutical applications*. Drug Dev. Ind. Pharm. 25, 1121.

Ślósarczyk, A., Szymura-Oleksiak, J., Mycek, B., 2000. *The kinetics of pentoxifylline release from drug-loaded hydroxyapatite implants*. Biomaterials 21, 1215-1221.

Sonnergaard, J.M., 1999. *A critical evaluation of the Heckel equation*. Int. J. Pharm. 193, 63-71.

Sonnergaard, J.M., 2006. *Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 63, 270-277.

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*. Int. J. Pharm. 447, 47-61.

Stirnimann, T., 2014. *Characterization of functionalized calcium carbonate as a new pharmaceutical excipient*. Dissertation, Universität Basel.

Stirnimann, T., Atria, S., Schoelkopf, J., Gane, P.A.C., Alles, R., Huwyler, J., Puchkov, M., 2014. *Compaction of functionalized calcium carbonate, a porous and crystalline microparticulate material with a lamellar surface*. Int. J. Pharm. 466, 266-275.

Stirnimann, T., Di Maiuta, N., Gerard, D.E., Alles, R., Huwyler, J., Puchkov, M., 2013. *Functionalized calcium carbonate as a novel pharmaceutical excipient for the preparation of orally dispersible tablets*. Pharm. Res. 30, 1915-1925.

Sun, C., Grant, D.J.W., 2001. *Effects of initial particle size on the tableting properties of l-lysine monohydrochloride dihydrate powder*. Int. J. Pharm. 215, 221-228.

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

Sun, C.C., 2008. *Mechanism of moisture induced variations in true density and compaction properties of microcrystalline cellulose*. Int. J. Pharm. 346, 93-101.

Sun, C.C., Kleinebudde, P., 2016. *Mini review: Mechanisms to the loss of tabletability by dry granulation*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 106, 9-14.

Takami, K., Machimura, H., Takado, K., Inagaki, M., Kawashima, Y., 1996. *Novel preparation of free flowing spherically granulated dibasic calcium phosphate anhydrous for direct tabletting*. Chem. Pharm. Bull. 44, 868-870.

Thompson, M.R., 2015. *Twin screw granulation - review of current progress*. Drug Dev. Ind. Pharm. 41, 1223-1231.

van Kreveld, A., 1965. *Measurement of crystal growth of α-lactose*. J. Dairy Sci. 48, 259-265.

Vendola, T.A., Hancock, B.C., 2008. *The effect of mill type on two dry-granulated placebo formulations*. Pharm. Tech. 32, 72-86.

Vercruysse, J., Córdoba Díaz, D., Peeters, E., Fonteyne, M., Delaet, U., Van Assche, I., De Beer, T., Remon, J.P., Vervaet, C., 2012. *Continuous twin screw granulation: Influence of process variables on granule and tablet quality*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 82, 205-211.

Vervaet, C., Remon, J.P., 2005. *Continuous granulation in the pharmaceutical industry*. Chem. Eng. Sci. 60, 3949-3957.

Vila-Jato, J., Concheiro, A., Torres, D., 1985. *Influence of storage conditions on the characteristics of digoxin. Emcompress tablets*. STP pharma, 194-200.

Vromans, H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Kussendrager, K.D., 1987. *Studies of tableting properties of lactose. IX. The relationship between particle structure and compactibility of crystalline lactose*. Int. J. Pharm. 39, 207-212.

Vromans, H., De Boer, A.H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Kussendrager, K.D., Bosch, H., 1985. *Studies on tableting properties of lactose. Part 2. Consolidation and compaction of different types of crystalline lactose*. Pharm. Weekbl. Sci. Ed. 7, 186-193.

Wagner, C.M., 2014. *Trockengranulierung von Mannitolzubereitungen durch Walzenkompaktierung.* Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

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

Wagner, C.M., Pein, M., Breitkreutz, J., 2015. *Roll compaction of granulated mannitol grades and the unprocessed crystalline delta-polymorph*. Powder Technol. 270, 470-475.

Walker, E., 1923. *The properties of powders. Part VI. The compressibility of powders*. Trans. Faraday Soc. 19, 73-82.

Washburn, E.W., 1921. *The dynamics of capillary flow*. Phys. Rev. 17, 273-283.

Wiedey, R., Kleinebudde, P., 2017a. *The density distribution in ribbons from roll compaction*. Chemie Ingenieur Technik 89, 1017-1024.

Wiedey, R., Kleinebudde, P., 2017b. *Infrared thermography — A new approach for in-line density measurement of ribbons produced from roll compaction*. Powder Technol. (im Druck). doi https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.01.052.

Wiedey, R., Šibanc, R., Wilms, A., Kleinebudde, P., 2018. *How relevant is ribbon homogeneity in roll compaction/dry granulation and can it be influenced?*. Eur. J. Pharm. Biopharm. (Manuskript eingereicht).

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

Wu, S.J., Sun, C., 2007. *Insensitivity of compaction properties of brittle granules to size enlargement by roller compaction*. J. Pharm. Sci. 96, 1445-1450.

Yu, S., Adams, M., Gururajan, B., Reynolds, G., Roberts, R., Wu, C.-Y., 2013. *The effects of lubrication on roll compaction, ribbon milling and tabletting*. Chem. Eng. Sci. 86, 9-18.

Yu, S., Gururajan, B., Reynolds, G., Roberts, R., Adams, M.J., Wu, C.-Y., 2012. *A comparative study of roll compaction of free-flowing and cohesive pharmaceutical powders*. Int. J. Pharm. 428, 39-47.

9 Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Professor Peter Kleinebudde danken: Für die Aufnahme am Institut, seine stets offene Tür und seiner auf gegenseitigem Vertrauen begründeten Betreuung; vor allem aber für all die Möglichkeiten viele Dinge zu lernen und zu erleben, sowie für die immerwährende Konfrontation mit Neuem. Da dies mindestens komplex war, hat es mich während meiner Promotionszeit reifen lassen und diese besonders gemacht.

Professor Jörg Breitkreutz danke ich für die Übernahme des Koreferats und genauso für seinen Anteil an einer unvergesslichen Zeit. Außerdem für seinen unermüdlichen Einsatz im Sinne des Institutes und seinen im Fall der Fälle vorherrschenden Pragmatismus zum Wohle des Doktoranden zu agieren.

Ein großer Dank geht auch an Klaus Knop für seine ganze Lesearbeit, immerwährende Hilfsbereitschaft und zielführende Kritik. Und nicht zu vergessen für den ganzen Spaß, den wir zusammen hatten.

Für die vielen kleinen Hilfen und dafür, dass das Institut am Laufen gehalten wird, danke ich Dorothee Eikeler, Dorothee Hetkämper-Flockert, Lisa Man, Karin Matthée, Annemarie Schmitz und Stefan Stich.

Außerdem möchte ich Professor Karl Wagner sowie Veronika Hagelstein vom Institut für pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Universität Bonn für die Unterstützung bei der Durchführung von Kompressibilitätsanalysen an ihrem Institut danken.

Bei allen Wahlpflichtstudenten und studentischen Hilfskräften möchte ich mich für die gewissenhafte und tatkräftige Durchführung teils interessanter, teils weniger interessanter Aufgaben bedanken.

Weiter möchte ich meinen Bürokollegen Ilias El Aita, Dina Kottke, Elisabeth Lenz, Svenja Niese und Christina Wörtz für die viele Freude und all die intensivsten fachlichen und gar nicht so fachlichen Diskussionen danken.

Elisabeth Lenz danke ich für all die Debatten über Pharmazeutische Technologie, Gott und die Welt. Die vielen Ratschläge, die es mir gerade am Anfang leicht gemacht haben und dafür, dass sie mir ermöglicht hat viele Dinge aus anderen Blickwinkeln zu sehen.

Raphael Krampe, Haress Mangal, Robin Meier, Julian Quodbach und Daniel Sieber danke ich für die Weitervermittlung von Wissen aller Art.

Bei Vincent Lenhart bedanke ich mich für die tatkräftige Unterstützung bei Porositätsmessungen und komplizierten Computerproblemen. Außerdem für eine exzellente Begleitung auf meiner letzten Konferenzreise.

Oscar Arndt, Ilias El Aita, Bastian Hahn, Isabell Immohr und Haress Mangal danke ich für legendäre Momente, Freundschaft und ehrlichen Austausch. Außerdem auch für die zur Verfügung Stellung von Schlafgelegenheiten oder ganzen Wohnungen, was mir einiges erleichtert hat.

Raphael Wiedey – als meinen Begleiter vom ersten bis zum letzten Tag, danke ich für entfachte Männerfreundschaft und stundenlange Diskussionen; für die in Summe unfassbar lange und gute Zeit, die wir in den dreieinhalb Jahren verbracht haben und die (vermutlich) besten Käse-Schinken-Croissants der Welt.

Außerdem möchte ich von Herzen allen Doktorandinnen und Doktoranden des Institutes danken: Für eine unvergessliche Zeit mit enorm viel Spaß, guter Arbeitsatmosphäre und gegenseitiger Unterstützung. All die Konferenzreisen und ausufernden Abende, aber auch die intensiven Gespräche werde ich sicherlich nicht vergessen.

Meiner Familie danke ich für die Unterstützung und die Unkompliziertheit in stressigen Phasen dieser Promotion, aber besonders für den verlässlichen, immerwährenden Rückhalt in jeglicher Situation.

Zuletzt danke ich Carina für die unerschöpfliche Unterstützung, die diese an zwei Orten gleichzeitig stattfindende Promotion so überhaupt erst möglich gemacht hat. Für die Aufmunterungen, wenn es nicht so lief und dafür, dass sie zu dieser Arbeit nie das gesagt hat, was ich hören wollte, sondern das, was zielführend war.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist.

Simon Grote