



Einfluss von Trockenbindemitteln auf die Granulierung und Tablettierung

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Oscar-Rupert Arndt

aus Cuxhaven

Düsseldorf, November 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

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Peter Kleinebudde
2. Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Publikationen.....	VI
1 Einleitung	1
1.1 Granulierung.....	1
1.1.1 Allgemein	1
1.1.2 Trockengranulierung	2
1.2 Tablettierung	6
1.3 Trockenbindemittel.....	8
1.4 Charakterisierung des Verformungsverhaltens	11
2 Ziele der Arbeit.....	15
3 Ergebnisse und Diskussion.....	17
3.1 Einfluss von Bindemitteln auf die Granulatgröße und Tabletteneigenschaften	17
3.1.1 Einleitung	17
3.1.2 Eigenschaften der Bindemittel.....	18
3.1.3 Formulierung	23
3.1.4 Trockengranulierung	24
3.1.5 Tablettierung.....	27
3.1.6 Zusammenfassung	29
3.2 Vergleich der effektivsten Trockenbindemittel hinsichtlich Granulat- und Tabletteneigenschaften.....	31
3.2.1 Einleitung	31
3.2.2 Trockengranulierung	31
3.2.3 Tablettierung.....	34
3.2.4 Zusammenfassung	37
3.3 Einfluss unterschiedlicher HPC-Qualitäten auf die Freisetzung von Metformin	39
3.3.1 Einleitung	39
3.3.2 Versuchsplan	40
3.3.3 Trockengranulierung	42
3.3.4 Tablettierung.....	43
3.3.5 Zusammenfassung	45
3.4 Funktionalitäten von Trockenbindemitteln	47

II Inhaltsverzeichnis

3.4.1	Einleitung.....	47
3.4.2	Widerstand gegen Kompression der Tabletten aus reinen Bindemitteln	47
3.4.3	Elastische Rückdehnung	53
3.4.4	Kompressibilität.....	55
3.4.5	Zusammenfassung.....	58
3.5	Ansatz zur rationalen Auswahl von Trockenbindemitteln bei der Direkttablettierung...59	
3.5.1	Einleitung.....	59
3.5.2	Eigenschaften der verwendeten Hilfs- und Wirkstoffe.....	59
3.5.3	Direkttablettierungen	62
3.5.4	Zusammenfassung.....	68
3.6	Trockengranulierung und Tablettierung von hoch beladenen Metformin-Formulierungen mittels effizienter Bindemittel.	69
3.6.1	Einleitung.....	69
3.6.2	Eigenschaften von Metformin.....	70
3.6.3	Formulierungen.....	72
3.6.4	Trockengranulierung.....	73
3.6.5	Tablettierung.....	76
3.6.6	Vergleich unterschiedlicher Mahlbedingungen von Metformin	82
3.6.7	Zusammenfassung.....	85
4	Zusammenfassung.....	87
5	Ausblick.....	91
6	Experimenteller Teil	93
6.1	Materialien.....	93
6.2	Herstellung.....	96
6.2.1	Mahlung.....	96
6.2.2	Trockengranulierung.....	96
6.2.2.1	Trockengranulierung allgemein	96
6.2.2.2	Granulierung von Formulierungen mit Paracetamol.....	96
6.2.2.3	Granulierung von Formulierungen mit Metforminhydrochlorid	97
6.2.3	Tablettierung.....	97
6.3	Analytik.....	99
6.3.1	Analytik von Ausgangsmaterialien.....	99
6.3.1.1	Partikelgröße.....	99
6.3.1.2	Partikeldichte	99

6.3.1.3	BET Oberfläche.....	100
6.3.1.4	Äußere Oberfläche.....	100
6.3.1.5	Feuchtegehalt.....	102
6.3.1.6	Dynamische Wasserdampfsorption.....	102
6.3.1.7	Polarisationsmikroskopie.....	102
6.3.1.8	Röntgenpulverdiffraktometrie	103
6.3.1.9	Rasterelektronenmikroskopie	103
6.3.1.10	Viskositätsbestimmung.....	103
6.3.1.11	Fließfähigkeit.....	104
6.3.2	Analytik von Schülpen und Granulaten.....	104
6.3.2.1	Feststoffanteil der Schülpen	104
6.3.2.2	Probenteilung.....	105
6.3.2.3	Granulatgröße	105
6.3.3	Analytik von Tabletten	105
6.3.3.1	Feststoffanteil	105
6.3.3.2	Druckfestigkeit	106
6.3.3.3	Abrieb.....	106
6.3.3.4	Zerfall	106
6.3.3.5	Freisetzung	107
6.3.3.6	Kompressibilitätsanalyse – Heckel-Plot.....	107
6.3.3.7	Elastische Rückdehnung.....	108
6.3.3.8	Deformationsanalysen von Tabletten aus reinen Bindemitteln	109
6.3.3.9	Visualisierung der Wasserpenetration in die Tabletten	110
7	Anhang.....	111
8	Literaturverzeichnis.....	115
9	Danksagung.....	131
10	Erklärung.....	133

Abkürzungsverzeichnis

α	Irrtumswahrscheinlichkeit
API	<i>Active pharmaceutical ingredient</i> , Wirkstoff
BET	Brunauer, Emmet, Teller
bzw.	beziehungsweise
CC	Croscarmellose Natrium, quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose
COP	Copovidon, Copolymer aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat im Verhältnis sechs zu vier
DCPA	Dicalciumphosphat-Anhydrat
ER	elastische Rückdehnung
FA	Feststoffanteil
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , US Arzneimittelbehörde
ff _c	Fließfähigkeitsfaktor, Verhältnis von Verfestigungsspannung zu Schüttgutdruckfestigkeit
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose, Hypromellose
KI	Konfidenzintervall
Lactose	α -Lactose Monohydrat
MC	Methylcellulose
MCC	Mikrokristalline Cellulose
MgSt	Magnesiumstearat
MVDA	Multivariate Datenanalyse
min	Minute
MW	Mittelwert
n	Stichprobenumfang
PAT	<i>Process Analytical Technology</i> , Prozessanalytische Technologie
PEG	Polyethylenglykol, Macrogol
Ph. Eur.	<i>Pharmacopoea europaea</i> , Europäisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, 2016

PVP	Povidon, Polyvinylpyrrolidon
R	Korrelationskoeffizient
R ²	Bestimmtheitsmaß
rF	Relative Feuchte
s	Sekunde
s.	siehe
S.	Seite
SD	Standardabweichung
SiO ₂	hochdisperses Siliziumdioxid
SPS	Speicher-programmierbare Steuerung
u. a.	unter anderem
USP	<i>United States Pharmacopeia</i> , Arzneibuch der Vereinigten Staaten, 41. Ausgabe, 2017
UpM	Umdrehungen pro Minute
x ₁₀	10 % Quantil der Partikelgrößenverteilung
x ₅₀	50 % Quantil der Partikelgrößenverteilung, Median
x ₉₀	90 % Quantil der Partikelgrößenverteilung
XPVP	Crospovidon, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon
z. B.	zum Beispiel

Publikationen

Veröffentlichte Manuskripte

O.-R. Arndt, P. Kleinebudde, 2018. *Towards a better understanding of dry binder functionality*, International Journal of Pharmaceutics, 552, S. 258-264.

- Eigenanteil: 85 %
- Erklärung zum Eigenanteil: ORA hat die Studienidee entworfen, die Versuche konzipiert, durchgeführt und ausgewertet. Er hat das Manuskript selbstständig verfasst. PK war an der Konzeption dieser Studie beteiligt. Er hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

O.-R. Arndt, R. Baggio, A. K. Adam, J. Harting, E. Franceschinis, P. Kleinebudde, 2018. *Impact of different dry and wet granulation techniques on granule and tablet properties: A comparative study*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 107, S. 3143-3152.

- Eigenanteil: 35 %
- Erklärung zum Eigenanteil: ORA hat zusammen mit RB die Studienidee entworfen, die Versuche konzipiert, durchgeführt und ausgewertet. Sie haben das Manuskript selbstständig verfasst. AKA und JH waren an der Versuchskonzeption und Durchführung beteiligt. PK hat die Arbeit betreut und hat sowie auch EF das Manuskript korrigiert und wesentliche Abschnitte umformuliert.

O.-R. Arndt, P. Kleinebudde, 2018. *Roll compaction and tableting of high loaded metformin formulations using efficient binders*, AAPS PharmSciTech, 19, S. 2068-2076.

- Eigenanteil: 65 %
- Erklärung zum Eigenanteil: ORA hat die Versuche konzipiert, durchgeführt und ausgewertet. PK war im großen Umfang an der Konzeption dieser Studie beteiligt. Er hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert und wenige Abschnitte umformuliert.

O.-R. Arndt, P. Kleinebudde, 2018. *Influence of binder properties on dry granules and tablets*, Powder Technology, 337, S. 68-77.

- Eigenanteil: 75 %
- Erklärung zum Eigenanteil: ORA hat die Versuche konzipiert, durchgeführt und ausgewertet. PK war an der Konzeption dieser Studie beteiligt. Er hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Vorträge

O.-R. Arndt, P. Kleinebudde, 2016. *Influence of molecular and particle properties of dry binders on the tableability*. 10th Annual Meeting of the Pharmaceutical Solid State Research Cluster, Copenhagen

O.-R. Arndt, R. Baggio, A. K. Adam, J. Harting, E. Franceschinis, P. Kleinebudde, 2018. *A comparative study of different granulation techniques*. 12th Annual Meeting of the Pharmaceutical Solid State Research Cluster, Leuven

Poster

O.-R. Arndt, P. Kleinebudde, 2017. *Influence of molecular and particle properties of dry binders on tableability*. 2nd European Conference on Pharmaceutics, Krakau

O.-R. Arndt, P. Kleinebudde, 2017. *Comparison of two effective dry binders for dry granulation and tableting*. 9th Polish - German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Krakau

O.-R. Arndt, P. Kleinebudde, 2017. *Influence of different types of binders on dry granules and tablets*. 8th International Granulation Workshop, Sheffield

O.-R. Arndt, P. Kleinebudde, 2018. *Impact of binders on RCDG and tableting of high loaded metformin formulations*. 11th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Granada

O.-R. Arndt, P. Kleinebudde, 2018. *Influence of the mechanical properties of dry binders on the tableability*. 12th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs, Szeged

1 Einleitung

1.1 Granulierung

1.1.1 Allgemein

Pharmazeutische Ausgangsmaterialien liegen gewöhnlich als feine Pulver vor. Die Granulierung dient der Kornvergrößerung, indem Pulverpartikel agglomeriert werden. Die Pulverpartikel können durch physikalische Kräfte zwischen Partikeln und durch Bindemittel, die Materialbrücken zwischen Partikeln bilden, zusammenhalten. Granulate können, abgefüllt in Sachets oder Kapseln, eine einzeldosierte Arzneiform zur peroralen Anwendung darstellen. Es überwiegt jedoch die Weiterverarbeitung zu Tabletten, weshalb auch innerhalb dieser Arbeit dieser Herstellungsweg eingeschlagen wird.

Granulate weisen einige Vorteile gegenüber Ausgangspartikeln auf. Ein wichtiger Grund ist die meist bessere Fließfähigkeit von Granulaten gegenüber Pulvern. Feine Pulver bilden aufgrund der höheren äußeren spezifischen Oberfläche vermehrt fließhemmende Haftkräfte zwischen Partikeln aus. Fließfördernd hingegen wirkt sich die Gewichtskraft aus, weshalb mit steigender Granulatgröße die Fließfähigkeit zunimmt (Schiano et al. 2018). Außerdem haben Granulate eine höhere Schüttdichte (Parrott 1981), wodurch das Lagervolumen verringert wird und eine höhere Tablettenmasse erreicht werden kann. Bei hochpotenten Wirkstoffen, wie z. B. Hormonen, ist eine Staubentwicklung in Bezug auf die Toxikologie kritisch zu beurteilen. Durch Granulieren kann der Feinanteil entscheidend gesenkt werden (Rumpf 1958), sodass die Granulierung bei hochpotenten Wirkstoffen von besonderer Bedeutung ist. Bei niedrig dosierten Arzneistoffen und stark unterschiedlichen Partikelgrößenverteilungen mehrerer Komponenten kann es zu Entmischungsvorgängen und damit zu ungleichmäßig dosierten Tabletten kommen (Miller 2005). Durch Granulierung kann die Entmischung durch eine Immobilisierung der Mischung in den Granulaten erniedrigt werden und damit insbesondere bei niedrig dosierten Formulierungen gleichmäßige Tablettengehalte sichergestellt werden (Hausman 2004).

Die für die pharmazeutische Industrie relevanten Granuliermethoden können in Feucht-, Trocken- und Schmelzgranulierung eingeteilt werden. Innerhalb der Feuchtgranulierung lassen sich zwei Varianten unterscheiden, je nachdem ob die Granulierflüssigkeit ein Bindemittel enthält. Aus der Variante ohne Bindemittel entstehen sogenannte Krustengranulate. Dabei werden häufig, im Falle von Wasser als Lösungsmittel, kristalline Stoffe hinzugegeben, die sich lösen und nach Rekristallisation Feststoffbrücken ausbilden (Serno et al. 2007). Bei Verwendung einer Bindemittellösung werden Adhäsionskräfte durch viskose Bindemittel erzeugt. Für diese Granulate wird Wasser meist als Lösungsmittel verwendet und als Bindemittel werden polymere, wasserlösliche und quellende Materialien, häufig Povidon oder Celluloseether (Li et al. 2011),

verwendet. Die Feuchtgranulierung mit Bindemitteln stellt die verbreitetste Granulierungsmethode in der pharmazeutischen Industrie dar (Seem, Rowson et al. 2015). Es bestehen, je nach Maschinentyp, unterschiedliche Methoden um Feuchtgranulate herzustellen. Die Wirbelschichtgranulierung und die Granulierung im Schnellmischer sind dabei etablierter (Kristensen und Schaefer 1987, Faure, York et al. 2001) als die kontinuierliche Granulierung im Zweischneckenextruder. Diese Granulierungsmethode wird erst seit Ende der 90er Jahre im pharmazeutischen Kontext angewendet (Lindberg, Tufvesson et al. 1987, Gamlen und Eardley 1986).

Schmelzgranulate werden häufig mit einem Schnellmischer hergestellt, indem anstatt einer Bindemittellösung schmelzbare Materialien eingesetzt werden, die einen niedrigen Schmelzpunkt von etwa 50 – 100 °C haben und bei Raumtemperatur fest werden. Dabei werden häufig Wachse, Fettsäuren oder Polyethylenglykole als Bindemittel eingesetzt (Vilhelmsen, Eliassen et al. 2005, McTaggart, Ganley et al. 1984). Diese können entweder in geschmolzener Form dazugegeben werden oder die notwendige Energie für den Schmelzvorgang der Bindemittel kann durch die Reibung im Mischer und über einen Heizmantel gewährleistet werden (Stahl 2014).

Bei der Trockengranulierung wird keine Flüssigkeit oder geschmolzenes Bindemittel verwendet, um die Festigkeit der Granulate zu gewährleisten. Im Folgendem Abschnitt wird dieses Verfahren näher erläutert.

1.1.2 Trockengranulierung

Die Trockengranulierung kann über das Verfahren einer Walzenkompaktierung oder Brikettierung erfolgen. Das Verfahren der Brikettierung ist jedoch von geringer praktischer Relevanz, da dieses chargenbasiert erfolgt und über einen verhältnismäßig geringen Durchsatz verfügt. Aus diesem Grund liegt der Fokus innerhalb dieser Arbeit auf der Walzenkompaktierung mit anschließender Trockengranulierung.

Der gesamte Prozess kann dabei in die drei Bereiche Förderung, Kompaktierung und Granulierung unterteilt werden (Shlieout, Lammens et al. 2000). Die Abbildung 1.1 zeigt den schematischen Aufbau der Walzenkompaktoren, welche in dieser Arbeit verwendet werden. Die Fördereinheit ist auf eine konstante Zufuhr des Ausgangsmaterials in den Spalt zwischen den Walzen optimiert. Dafür wird Ausgangsmaterial in einen Vorratsbehälter mit Auflockerer (a) gefüllt, welcher das Pulver bewegt und als Folge die Ausbildung von Materialbrücken herabsetzt. Das Ausgangsmaterial wird zunächst durch eine Förderschnecke (b) transportiert und anschließend befördert eine Stopfschnecke (c) das Material in den Spalt zwischen den Walzen. Das in der

Stopfschnecke befindliche Material wird entlüftet. Dieser Effekt der Entlüftung kann dabei durch Anlegen eines Vakuums verstärkt werden (Shlieout, Lammens et al. 2000).

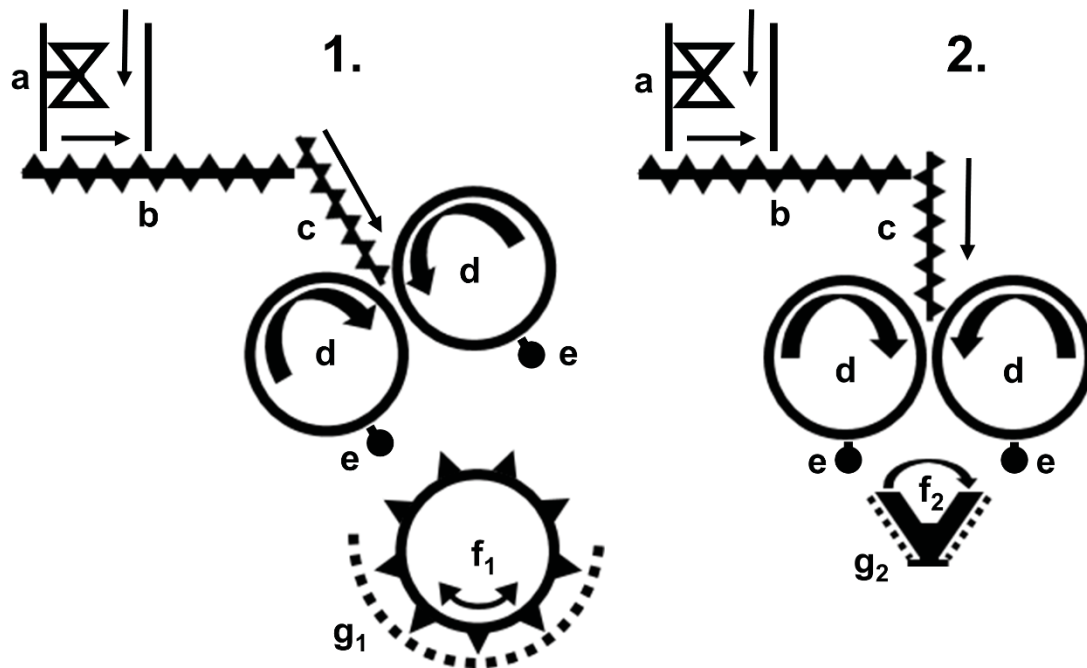


Abbildung 1.1 Schematischer Aufbau der verwendeten Walzenkompaktoren der Firma Gerteis Maschinen + Processengineering AG (1., Mini-Factor 250/50) und der Firma L. B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH (2., BRC 25).

Bei der anschließenden Walzenkompaktierung wird das Pulver durch zwei entgegengesetzt rotierende Walzen (d) eingezogen, wodurch sogenannte Schülpfen entstehen, deren Form durch die Walzenoberfläche und das Verformungsverhalten des Materials determiniert wird. Der Einzug von Material zwischen den Walzen kann generell in drei verschiedene Zonen eingeteilt werden: Gleitzzone, Verdichtungszone und Austragungszone. In der ersten Zone, der Gleitzzone, bewegt sich das Pulver in Richtung des Spalts zwischen den Walzen. Dabei findet keine nennenswerte Verfestigung des Materials statt und die Walzengeschwindigkeit ist höher als die Einzugsgeschwindigkeit des Materials. In der Verdichtungszone hingegen ist die Walzengeschwindigkeit gleich der Einzugsgeschwindigkeit, sodass das Pulver verdichtet wird. Die Verdichtungszone endet bei dem geringsten Abstand zwischen den Walzen, welcher als Spaltbreite bezeichnet wird. Der Übergang zwischen Gleitzzone und Verdichtungszone wird als Einzugswinkel bezeichnet. Um eine möglichst effektive Verdichtung zu erzielen, ist ein großer Einzugswinkel vorteilhaft. Dieser ist abhängig von dem Fließverhalten des Ausgangsmaterials, dem Förderdruck, der Walzenoberfläche, der Spaltbreite sowie der Walzengeschwindigkeit (Johanson 1965, Bindhumadhavan, Seville et al. 2005). Die Austragungszone kennzeichnet die Austragung der Schülpe, deren Dicke aufgrund einer elastischen Rückdehnung des Materials größer als die Spaltbreite sein kann (Guigon und Simon 2003).

Die Anordnung der Walzen ist je nach Walzenkompaktor geneigt (Abbildung 1.1, 1.), horizontal (2.) oder vertikal zu einander (Guigon und Simon 2003). Dabei können die Anordnungen der Walzen mit Nachteilen assoziiert sein. Durch die Schwerkraft kann bei horizontaler Walzenanordnung vermehrt Feinanteil entstehen und durch die vertikale Stellung kann Pulver länger in der Gleitzzone verweilen (Shlieout, Lammens et al. 2000), weshalb sich das Material stärker aufheizen kann. Die Walzen sind nach außen mit einem sogenannten Herzstück abgedichtet oder es werden Walzen mit einem abdichtenden Kragen verwendet, damit möglichst wenig unkompaktiertes Material an den Walzen vorbeirieselt (Guigon, Simon et al. 2007). Wiedey et al. zeigten, dass die Porositätsverteilung innerhalb einer Schülpe vom Abdichtungssystem abhängig ist und die Kragenabdichtung homogenere Schülpfen erzeugte als die Herzabdichtung (Wiedey und Kleinebudde 2017a). Allerdings konnte die Relevanz von unterschiedlichen Porositätsverteilungen auf die resultierenden Kompaktibilitäten und Massenvariabilitäten der Tabletten als gering eingeordnet werden (Wiedey, Šibanc et al. 2018b).

Der Zusammenhalt der Schülpfen erfolgt vor allem durch Van-der-Waals Kräfte, welche mit geringem Partikelabstand, und somit höherem Feststoffanteil, größer werden (Borho, Polke et al. 1991). Außerdem kann die Schülpe durch plastische Verformung der Materialien entstehen, sodass auch Feststoffbrücken die Schülpfen zusammenhalten können. Die Walzkraft wird, bezogen auf die Walzenbreite, als spezifische Kompaktierkraft angegeben. Eine Erhöhung der spezifischen Kompaktierkraft führt zu härteren Schülpfen und größeren Granulaten (Jaminet und Hess 1966, K. A. Khan und Musikabhumma 1981). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die spezifische Kompaktierkraft einen größeren Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung sowie die Fließeigenschaften hat als die Spaltbreite oder die Walzengeschwindigkeit (Inghelbrecht und Remon 1998b, Wagner, Pein et al. 2013). Moderne Walzenkompaktoren haben einen variablen Spalt, sodass die spezifische Kompaktierkraft konstant gehalten werden kann und somit eine schwankende Materialzufuhr einen geringen Einfluss auf die Granulateigenschaften hat. Nach der Walzenkompaktierung lösen sich Schülpfen häufig nicht von der Walzenoberfläche ab, vor allem unter Verwendung der Kragenabdichtung aufgrund der elastischen Rückdehnung des Materials. Außerdem können Materialien an der Walzenoberfläche kleben bleiben (von Eggelkraut-Gottanka, Abed et al. 2002), sodass Abstreifer (Abbildung 1.1, e) eingesetzt werden.

Schülpfen bestehen abhängig vom Ausgangsmaterial und den Prozessbedingungen lediglich für etwa eine Minute (Mangal und Kleinebudde 2017) bis diese granuliert sind. Die Granulierung ist ein abbauender Prozess, wobei die Schülpfen durch ein Sieb mit definierter Maschenweite (g_1/g_2) mittels einer Trockengranuliereinheit (f_1/f_2) granuliert werden. Je nach Hersteller bestehen unterschiedliche Granuliersysteme wie Hammermühlen, oszillierende Stern- (f_1) oder Taschenmuldenrotoren mit einem Siebeinsatz (g_1) und konische Loch- oder Reibsiebe (g_2) mit schnell laufenden Rührflügeln (f_2). Granulierungsbedingungen haben den zweitgrößten Einfluss

nach der spezifischen Kompaktierkraft auf die Partikelgröße der Granulate (Mangal und Kleinebudde 2018).

Bei der Trockengranulierung wird im Gegensatz zur Feuchtgranulierung kein Lösungsmittel verwendet und es kommt im Vergleich zur Schmelzgranulierung lediglich zu einer geringen Temperaturerhöhung (Wiedey und Kleinebudde 2017b). Damit ist die Trockengranulierung auch für hydrolyseempfindliche sowie thermolabile Wirk- und Hilfsstoffe geeignet. Durch den Wegfall eines energieintensiven Trocknungsschritts ist dieser Granulierprozess kostengünstiger als die Feuchtgranulierung und aus diesem Grund auch von steigender Bedeutung für die pharmazeutische Industrie (Kleinebudde 2004, Miller 2005). In dem postulierten Herstellungsklassifizierungssystem (Manufacturing Classification System, MCS) wird, basierend auf der Komplexität und den Produktionskosten, die Trockengranulierung im Vergleich zu anderen Granuliermethoden bevorzugt ausgewählt (Leane, Pitt et al. 2015). Die Walzenkompaktierung ist wie die Zweischneckengranulierung eine kontinuierliche Granuliermethode.

Aus ökonomischen Überlegungen kann die Etablierung einer kontinuierlichen Produktion sinnvoll sein (Schaber, Gerogiorgis et al. 2011). Daraus folgt die Implikation, dass die kontinuierliche Herstellung von größerer Bedeutung werden könnte und somit die Walzenkompaktierung von steigender Relevanz in diesem Kontext ist (Vervaeet und Remon 2005). Für die kontinuierliche Produktion sind allerdings, im Gegensatz zu der chargenbasierten Herstellung, vermehrt prozessanalytische Technologien (PAT) notwendig, die einen zusätzlichen Aufwand bei der Implementierung darstellen (FDA 2004, Allison, Cain et al. 2015).

Ein Nachteil der Trockengranulierung ist der relativ hohe Feinanteil, der aus dem Granulierschritt sowie unkompaktiertem Material resultiert (Funakoshi, Asogawa et al. 1977). Als Folge entsteht im Allgemeinen eine bimodale Partikelgrößenverteilung (Pérez Gago und Kleinebudde 2017). Durch mehrere Kompaktierzyklen kann der Feinanteil reduziert werden, allerdings wird dadurch die Kompaktibilität der Tabletten erniedrigt (Bultmann 2002). Ein Absieben des Feinanteils ist auch potenziell problematisch, da der Wirkstoffgehalt in den Partikelgrößenfraktionen unterschiedlich sein kann (Sheskey, Cabelka et al. 1994).

Eine geringere Bruchfestigkeit von Tabletten aus Trockengranulaten im Vergleich zu direkttablettierten Tabletten stellt einen weiteren Nachteil dar, welcher erstmals von Malkowska und Khan (1983) identifiziert wurde. Der partielle Verlust der Tablettierbarkeit wurde mit einer Druckverfestigung des Materials durch die Walzenkompaktierung erklärt. Dieser Effekt nahm mit höheren spezifischen Kompaktierkräften zu, sodass die Einstellung der spezifischen Kompaktierkraft einen Kompromiss darstellen kann zwischen Granulat- und Tabletteneigenschaften. Als eine andere Ursache für den Verlust der Tablettierbarkeit wurde eine Kornvergrößerung der Granulate von Sun und Himmelpach (2006) postuliert. Dahingegen

konnten Herting und Kleinebudde (2008) eine Druckverfestigung in Kombination mit einer Kornvergrößerung von Granulaten als Ursache identifizierten. Beide Ursachen erklären einen zusätzlichen Verlust der Tablettierbarkeit nach mehreren Kompaktierzyklen (Bultmann 2002). Die Kombination aus beiden Ursachen bestätigte ein weitere Arbeit (Mosig und Kleinebudde 2015). Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass ein partieller Verlust der Tablettierbarkeit bei plastisch verformbaren Materialien, in der Regel MCC, ausgeprägter ist als bei sprödebrüchigen Materialien (Sun und Kleinebudde 2016). Weiterhin wurde herausgefunden, dass ein Verlust der Tablettierbarkeit häufig insbesondere für plastische Materialien überschätzt worden ist, aufgrund identischer interner Schmierungen von Pulvermischungen und Granulaten (Mosig und Kleinebudde 2014). Für Piracetam-Derivate konnte hingegen eine gesteigerte Kompaktibilität nach Trockengranulierung beobachtet werden, die mit einer gesteigerten spezifischen Oberfläche der Granulate im Vergleich zum Pulver erklärt wurde (Kuntz, Schubert et al. 2011).

Trockenbindemittel können beiden genannten Nachteilen entgegenwirken, indem diese den Feinanteil reduzieren und den Verlust der Tablettierbarkeit kompensieren. In Kapitel 1.3 wird die Bedeutung sowie die Wirkung von Trockenbindemitteln auf kritische Granulat- und Tabletteneigenschaften näher erläutert.

1.2 Tablettierung

Die Tablette ist nach wie vor die wichtigste Arzneiform in der pharmazeutischen Industrie. Bei der Tablettierung werden Schüttgüter durch mechanisch aufgebrachten Druck zu Formkörpern verpresst. Die Tablettierung der Pulvermischung, ohne einen Granulierungsschritt, wird als Direkttablettierung bezeichnet. Der Energieaufwand und die Produktionszeiten sind bei der Direkttablettierung geringer. Allerdings scheitert die Direkttablettierung häufig an einer inadäquaten Fließfähigkeit der Hilfs- und Wirkstoffe, sodass teurere Hilfs- und Wirkstoffe verwendet werden müssen, um eine ausreichende Fließfähigkeit zu gewährleisten (Bauer-Brandl und Ritschel 2012) oder eine Granulierung notwendig wird (Mirani, Patankar et al. 2011).

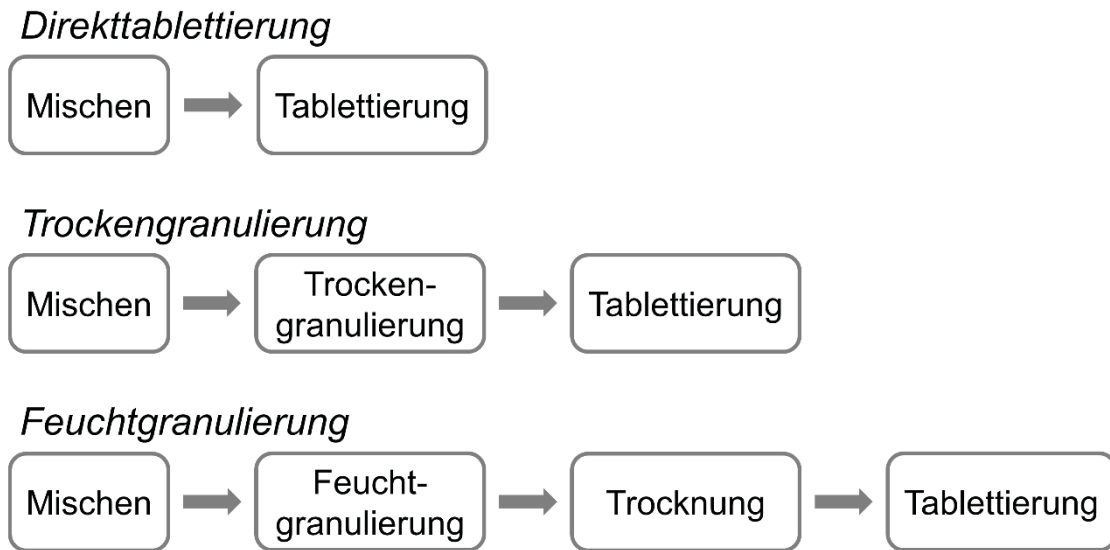


Abbildung 1.2 Schematische Übersicht über die drei häufigsten Produktionswege von Tabletten.

Abbildung 1.2 zeigt eine schematische Übersicht der drei häufigsten Herstellungswege von Tabletten. Die Zugabe von Formulierungsbestandteilen zu einem späteren Schritt im Prozess, wie es üblicherweise bei Schmiermitteln der Fall ist, sowie ein häufig durchgeführtes Überziehen (*coating*) der Tabletten wurde in dieser vereinfachten Darstellung nicht berücksichtigt. Insgesamt ist die Direktablettierung der Produktionsweg mit der geringsten Komplexität, weshalb dieser für eine Anwendung bevorzugt empfohlen wird. Der Trocknungsschritt stellt bei der Feuchtgranulierung einen zusätzlichen und kostenintensiven Prozess dar, weshalb die Trockengranulierung gegenüber der Feuchtgranulierung zu bevorzugen ist (Leane, Pitt et al. 2015). Die Granulierungsmethode kann im Allgemeinen auch die mechanischen Tabletteneigenschaften beeinflussen, sodass die rationale Auswahl der Granulierungsmethode nicht alleine durch die Fließfähigkeit von Schüttgütern und die Herstellungskosten determiniert wird. Für die Trockengranulierung wurde bereits diskutiert, dass ein Verlust der Tablettierbarkeit auftreten kann. Innerhalb der Herstellungsrouten für Feuchtgranulate gibt es Unterschiede. Die Granulierung im Schnellmischer führt zu einem partiellem Verlust der Tablettierbarkeit, wohingegen die Wirbelschichtgranulierung häufig Granulate mit gesteigerter Kompaktibilität erzeugt (Kristensen und Schaefer 1987, Arndt, Baggio et al. 2018). Obwohl keine Vorschrift zur Druckfestigkeit von Tabletten in den Arzneibüchern existiert, wurde eine erforderliche Druckfestigkeit von 2 MPa (Sun, Hou et al. 2008) oder mindestens 1,7 MPa (Pitt und Heasley 2013) postuliert, damit die Tabletten ausreichende Festigkeiten beim anschließenden Überziehen, beim Verpacken, auf den Distributionswegen und beim Endverbraucher aufweisen.

1.3 Trockenbindemittel

Es ist möglich, die Produktqualität von Trockengranulaten und Tabletten mittels unterschiedlicher Strategien zu verbessern. Durch Optimierungen der Prozesseinstellungen oder der Maschinen selbst, wie dem Walzenkompaktor oder der Tablettenpresse, kann eine Verbesserung der Produktqualität erzielt werden. Eine weitere Strategie ist die Optimierung der Rezeptur, auf die im Folgendem in Bezug auf Trockenbindemittel eingegangen wird.

Trockenbindemittel haben einen entscheidenden Einfluss auf die Tablettierung, indem diese eine ausreichende Druckfestigkeit und einen geringen Abrieb gewährleisten. Außerdem werden Trockengranulate durch den Zusatz eines Trockenbindemittels vergrößert und der Feinanteil wird reduziert (Kleinebudde 2004). Eine wichtige Eigenschaft von Trockenbindemittel ist ein plastisches Verformungsverhalten, sodass die Trockenbindemittel Materialbrücken ausbilden und die Tablettenmatrix durchdringen können (Rähse 2015, Serno, Kleinebudde et al. 2007). In kürzlich veröffentlichten Studien konnte jedoch für sprödebrüchige Reinmaterialien gezeigt werden, dass sprühagglomerierte Qualitäten zu relativ hohen Druckfestigkeiten führen können. Aus diesem Grund können auch bestimmte sprödebrüchige Materialien als Bindemittel in Betracht gezogen werden (Grote und Kleinebudde 2018d, Hagelstein, Gerhart et al. 2018). Ein erster Versuch, diese Materialien in einer binären Mischung mit 70 % Paracetamol zu verwenden, stellte jedoch keine Eignung als Trockenbindemittel in Bezug auf die Granulatgröße und Kompaktibilität heraus (Grote und Kleinebudde 2018b).

Mikrokristalline Cellulose (MCC) ist das am häufigsten verwendete Trockenbindemittel für die Direkttablettierung (Thoorens, Krier et al. 2014) sowie für die Trockengranulierung und anschließende Tablettierung (Inghelbrecht und Remon 1998a). MCC wird durch partielle saure Hydrolyse aus Pulvercellulose gewonnen, woraus ein relativ einheitlicher Polymerisationsgrad und höherer Kristallinitätsindex resultiert (Trache, Hussin et al. 2016). Auch die hohe Plastizität von MCC wurde hinreichend untersucht (Doelker 1993), sodass MCC der gebräuchlichste Modellstoff eines plastisch verformbaren Materials darstellt. Um die Effektivität von unterschiedlichen MCC-Qualitäten zu testen, welche sich in Partikelgrößen, Feuchtegehalten, Polymerisationsgraden oder Herstellungsprozessen unterscheiden, wurde eine Vielzahl von Studien durchgeführt (Landín, Martínez-Pacheco et al. 1993, Shlieout, Arnold et al. 2002, Sun 2008, Herting und Kleinebudde 2007, Sixsmith 1982, Khan und Pilpel 1986, Sun und Himmelpach 2006). Es konnte gezeigt werden, dass sich der Polymerisationsgrad, die Partikelgröße sowie der Feuchtegehalt entscheidend auf die Kompaktibilität auswirken können. In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde außerdem eine neue MCC-Qualität geringerer Kristallinität eingeführt, diese schien poröser als handelsübliches MCC zu sein. Die Tablettendruckfestigkeit war höher und die Schmiermittelempfindlichkeit herabgesetzt, jedoch fand kein Vergleich der Partikelgrößen statt

(Pawar, Render et al. 2018). Thoorens et al. identifizierten in einer MVDA für unterschiedliche Chargen des MCC Typs 102, neben dem Wassergehalt, auch die Stampfdichte sowie den pH-Wert und die Leitfähigkeit in Wasser von MCC als wichtige Faktoren für die Kompaktibilität (Thoorens, Krier et al. 2015). Keine Arbeit hat bisher alle untersuchten Faktoren miteinbezogen, sodass keine Bewertung der Eigenschaften untereinander auf die Tablettendruckfestigkeit verschiedener MCC-Qualitäten vorgenommen werden kann.

Es konnte für verschiedene pharmazeutische Ausgangsmaterialien, neben MCC, gezeigt werden, dass geringere Partikelgrößen bei der Direkttablettierung zu höheren Tablettendruckfestigkeiten führen (Vromans, Bolhuis et al. 1987, Vromans und Lerk 1988, Khan und Pilpel 1986, Alderborn, Duberg et al. 1985). Eine größere spezifische Oberfläche, einhergehend mit kleineren Partikeln, wurde für höhere Tablettendruckfestigkeiten verantwortlich gemacht (Nyström, Alderborn et al. 1993, Nyström und Glazer 1985).

In der Vergangenheit wurden überwiegend Polymere als Trockenbindemittel verwendet, darunter waren neben MCC vor allem Celluloseether, wie z. B. Hydroxypropylcellulose (HPC), Methylcellulose (MC) oder Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) und Povidon-basierte Materialien, wie z. B. Povidon (PVP), Copovidon (COP) oder Crospovidon (XPVP) vertreten (Kleinebudde 2004, Miller 2005, Rowe, Sheskey et al. 2012). Teilweise wurden auch andere Materialien wie Saccharose, Stärke, Carbomer und Polyethylenglykol (PEG) als Trockenbindemittel verwendet (Turkoglu, Aydin et al. 1999, Miller 2005). Weiterhin erzeugte Dextran als Reinmaterial in einer aktuelleren Studie bei der Direkttablettierung relativ hohe Druckfestigkeiten, sodass es Potential als Trockenbindemittel haben könnte (Casettari, Bonacucina et al. 2015). Es besteht dabei keine allgemeingültige Abgrenzung von Trockenbindemitteln zu anderen Materialien.

Viele der am häufigsten eingesetzten Bindemittel wie Celluloseether, Carbomer, PVP oder COP sind unbegrenzt quellbar in Wasser und gehen somit konzentrationsabhängig kontinuierlich in Lösung über und können umgekehrt aus Lösungen amorph ausgefällt werden (Katz 1917). Diese Polymere werden u. a. auch als Feuchtbindemittel eingesetzt (Štěpánek, Rajniak et al. 2009, Bader, Unterberger et al. 2017, Li, Tao et al. 2011). Außerdem werden die hochmolekularen Qualitäten als Matrixbildner zum Erreichen einer verlängerten Freisetzung verwendet (Rowe, Sheskey et al. 2012). Dagegen sind MCC und XPVP unlöslich in Wasser und begrenzt quellbar. XPVP wirkt bereits in niedrigen Konzentrationen von 2 – 5 % aufgrund des hohen Quelldrucks als Zerfallhilfsmittel in Tablettenformulierungen (Sarfraz, Ahmad et al. 2016, Rowe, Sheskey et al. 2012) und auch MCC weist eine zerfallsfördernde Wirkung auf (Reier und Shangraw 1966). Für XPVP konnte dabei gezeigt werden, dass Qualitäten mit höheren Partikelgrößen zu kürzeren Zerfallszeiten führen (Rudnic, Lausier et al. 1980, Bühler 2008).

Es wurden verschiedene vergleichende Studien durchgeführt, um die Effektivität von Bindemitteln für die Trockengranulierung und Tablettierung zu evaluieren. Nyström et al. zeigten für jeweils zwei unterschiedliche Siebfraktionen von MCC, MC und PVP, in Anteilen zwischen 3 und 20 % für jeweils 3 Formulierungen, dass die geringere Partikelgröße von unterschiedlichen Bindemitteln in höheren Tablettendruckfestigkeiten resultierte und bestätigten damit eine vorherige Studie (Nyström, Mazur et al. 1982). Sie postulierten außerdem, dass Bindemittel nach der äußeren spezifischen Oberfläche dosiert werden können, wenngleich das Dosieren aufgrund von äußeren spezifischen Oberflächen Unterschiede in den Druckfestigkeiten von teilweise über 100 % hervorrief (Nyström und Glazer 1985).

Obwohl die Partikelgröße bereits als eine wichtige Eigenschaft identifiziert wurde, berücksichtigten einige nachfolgende Arbeiten diese Größe nicht für ihre Diskussion der Ergebnisse. Ein Vergleich von Formulierungen mit einem hohen Paracetamolanteil von 83 %, indem ein 6 prozentiger Zusatz von MC, HPC, PVP oder Stärke enthalten war, ergab die geringste Ausstoßkraft und den geringsten Abrieb der Tabletten mit HPC. Stärke war hingegen ungeeignet als Trockenbindemittel (Joneja, Harcum et al. 1999). Ein anderer Vergleich zeigte, dass eine HPMC-Qualität geeigneter war in Bezug auf Druckfestigkeiten, Friabilitäten und Zerfallszeiten als PEG oder Carbomer in Formulierungen mit einem Bindemittelanteil von 5 bis 20 % (Turkoglu, Aydin et al. 1999). Moroni testete jeweils eine COP-, HPMC- und MCC-Qualität in Formulierungen mit verschiedenen Bindemittelanteilen für die Direkttablettierung und Trockengranulierung (Moroni 2001). Er konnte zeigen, dass eine COP-Qualität die höchste Tablettendruckfestigkeit, einen niedrigeren Abrieb und eine geringere Ausstoßkraft als MCC erzeugte.

Herting et al. führten eine vergleichende Studie von 7 verschiedenen Bindemitteln in einer binären Mischung mit DCPA bei einem Bindemittelanteil von 9 % für die Trockengranulierung und Tablettierung durch (Herting, Klose et al. 2007). Dabei wurden nicht, wie sonst üblich, konstante Bedingungen für die Trockengranulierung gewählt, sondern es wurde durch Anpassung der spezifischen Kompaktierkraft auf eine definierte Schülpenporosität von 45 % kompaktiert. Es wurden zwei COP- und XPVP-Qualitäten sowie jeweils eine MCC-, HPMC und HPC-Qualität verglichen. In dieser Studie wurde eine neue COP-Qualität mit geringer Partikelgröße, Kollidon® VA64 Fine, eingeführt. Dieses erzeugte nach einer mikronisierten XPVP-Qualität, Kollidon® CL-M, die zweitgrößten Granulate und die zweithöchste Tablettendruckfestigkeit. So konnte diese Studie bestätigen, dass Bindemittel geringerer Partikelgröße effektiver sind. Es wurde bereits beschrieben, dass höhere spezifische Kompaktierkräfte bei einem Material größere Granulate hervorrufen und dies mit einem höheren Verlust der Tablettierbarkeit korreliert (Sun und Himmelpach 2006). In der vergleichenden Studie von Bindemitteln wurde zudem gezeigt, dass Bindemittel geringerer Partikelgrößen zu größeren Granulaten führten und gleichzeitig höhere Tablettendruckfestigkeiten erzeugten (Herting, Klose et al. 2007). Dieser Zusammenhang

bestätigte sich in einer anderen Studie (Mangal, Kirsolak et al. 2016). In dieser wurden 8 verschiedene Bindemittel für die Trockengranulierung und Tablettierung verglichen. Dabei wurde auch eine neue HPC-Qualität mit geringer Partikelgröße, HPC-SSL-SFP, miteinbezogen, welche bereits in einer nicht vergleichenden Studie von Skinner et al. erstmals untersucht worden ist (Skinner, Harcum et al. 1999). In der Studie von Mangal et al. wurden konstante Bedingungen für die Trockengranulierung und ein Bindemittelanteil von 10 % gewählt (Mangal, Kirsolak et al. 2016). In diesem Vergleich waren neben HPC-SSL-SFP auch drei weitere HPC-Qualitäten, die sich in Partikelgröße und Molekulargewicht unterschieden, Kollidon® VA64 Fine, sowie eine MCC- und eine HPMC-Qualität miteinbezogen. In der Formulierung, bestehend aus DCPA und Paracetamol, erzeugte HPC-SSL-SFP gefolgt von Kollidon® VA64 Fine die größten Granulate und die höchsten Tablettendruckfestigkeiten. Anhand der vier HPC-Qualitäten konnte gezeigt werden, dass die Ausgangspartikelgröße essenziell für die Granulat- und Tablettendruckfestigkeiten ist. Die Ausgangspartikelgröße wies innerhalb der vier HPC-Qualitäten eine lineare Korrelation zu der Tablettendruckfestigkeit auf ($R = 0,988$).

In anderen Studien wurde aufgrund von unterschiedlichen Molekulargewichten von HPMC-, Chitosan- und MCC-Qualitäten eine unterschiedliche Kompaktibilität geschlussfolgert (Nokhodchi, Ford et al. 1996, Shlieout, Arnold et al. 2002, Alakayleh, Rashid et al. 2016), wobei für MCC, wie bereits diskutiert, auch bereits andere Faktoren verantwortlich gemacht wurden. Außerdem wurde versucht, die unterschiedliche Tablettierbarkeit von HPMC-Qualitäten mit der Glasübergangstemperatur zu erklären (Khatri, Katikaneni et al. 2018). In diesen Studien konnten keine Korrelationen aufgestellt werden und es wurde die Einflussgröße der Partikelgröße gar nicht oder lediglich zweitrangig diskutiert.

Die Arbeitsgruppe der pharmazeutischen Technologie in Ghent (Belgien) verfolgt einen anderen statistischen Ansatz, indem eine Datenbank von 55 Wirk- und Hilfsstoffen mit jeweils 100 Eigenschaften erstellt wurde (Van Snick, Dhondt et al. 2018). Es wurden wichtige Eigenschaften identifiziert und mit Hilfe derer ein prädiktives Modell (PLS) erzeugt, um die Tablettenmassenvariabilität vorherzusagen (Van Snick, Grymonpré et al. 2018). Es bleibt abzuwarten, wie gut sich mit diesem Ansatz auch die Tablettendruckfestigkeiten von Formulierungen vorhersagen lassen werden.

1.4 Charakterisierung des Verformungsverhaltens

Pharmazeutische Materialien können sich unter Druck plastisch, elastisch und durch Sprödbbruch verformen. Dabei weisen pharmazeutische Materialien in ihrem Verformungsverhalten häufig eine Kombination der drei Varianten auf (Cole, Rees et al. 1975). Die häufigste Zielgröße in diesem Zusammenhang ist die Kompaktibilität von Tabletten. Die Kompaktibilität stellt die

Tablettendruckfestigkeit in Abhängigkeit vom Pressdruck dar, wohingegen die Kompressibilität als der Feststoffanteil bzw. die Porosität in Abhängigkeit vom Druck definiert ist. Im Allgemeinen wird angenommen, dass die Druckfestigkeit von Tabletten einerseits mit den Bindungskräften zwischen den Partikeln erklärt werden kann, welche bei der Trockengranulierung und Tablettierung vor allem Van-der-Waals Kräfte und auch Materialbrücken durch plastische Materialien darstellen. Andererseits ist die spezifische Bindungsfläche von Relevanz für eine ausreichende Tablettendruckfestigkeit (Nyström, Alderborn et al. 1993, Osei-Yeboah, Chang et al. 2016, Sun 2011).

Die elastische Verformung kann mit dem Youngschen Modul bzw. Elastizitätsmodul (Roberts und Rowe 1987a) oder der elastischen Rückdehnung (ER) von Tabletten quantifiziert werden. Die ER kann aus dem Ausgangsvolumen, welches das geringste Volumen zwischen Ober- und Unterstempel während der Tablettierung darstellt, zusammen mit dem Tablettenvolumen nach Lagerung berechnet werden (Sarkar, Ooi et al. 2014, Haware, Tho et al. 2010). Generell wirkt sich die ER negativ auf die Druckfestigkeit von Tabletten aus, welches durch die wechselseitige Beeinflussung der ER mit dem Feststoffanteil bedingt ist.

Da sich die direkte Untersuchung von plastischen und sprödbrüchigen Bindungsmechanismen als schwierig erweist, wird mit indirekten Analysen versucht, die Kompaktibilität unterschiedlicher Materialien zu erklären (Nyström, Alderborn et al. 1993). Dabei gibt es bis heute keine allgemeingültige Gleichung, die den Vorgang des Tablettierens vollständig beschreibt.

Das sprödbrüchige Verformungsverhalten ist mit kleineren Partikeln innerhalb der Tablette nach der Tablettierung assoziiert. Deshalb wurde ein sprödbrüchiges Verformungsverhalten mit der Fragmentierungsneigung von Materialien quantifiziert, indem die spezifischen Oberflächen von Tabletten, verpresst bei verschiedenen Drücken, gemessen wurden (Alderborn, Duberg et al. 1985, Nyström und Glazer 1985, Alderborn, Pasanen et al. 1985, Alderborn und Nyström 1985, Leuenberger, Bonny et al. 1989). Die spezifische Oberfläche und damit die Fragmentierungsneigung von sprödbrüchigen Materialien nahm mit steigendem Druck konstant zu. In einer aktuellen Arbeit wurden Tabletten aus Dicalciumphosphat, MCC und Lactose gemahlen und es wurde anhand der Partikelgrößenverteilung die Fragmentierungsneigung bestimmt. Hierbei konnten Partikelgrößenverkleinerungen bis zu einem Pressdruck von 50 MPa identifiziert werden. Aus diesem Grund wurde die Erkenntnis geschlussfolgert, dass keine Fragmentierung von Partikeln bei Drücken über 50 MPa auftritt, welche im Widerspruch zu den bisher veröffentlichten Studien steht (Skelbæk-Pedersen, Vilhelmsen et al. 2018). In dieser Studie konnte auch für MCC eine geringe relative Fragmentierung von 14,6 % festgestellt werden. Es wurde jedoch die Morphologie der Ausgangsmaterialien nicht mitberücksichtigt, sodass weitere Studien nötig sind, um valide Ergebnisse mit der neuen Methode zu erzielen.

Ein plastisches Verformungsverhalten kennzeichnet eine irreversible Verformung. Diese resultiert mechanistisch aus einem Kaltfließen von Materialien. Häufig wird ein viskoses Verformungsverhalten synonym verwendet. Die viskose Verformung beschreibt jedoch zusätzlich typischerweise eine zeitabhängige Verformung (Bauer-Brandl und Ritschel 2012). Der Begriff der viskoelastischen Verformung kombiniert dabei die viskose Verformung mit einer elastischen Verformung, da viskose und elastische Verformung gleichzeitig ablaufen.

Es gibt eine Vielzahl von unterschiedlichen Kompressibilitätsanalysen um Plastizität zu identifizieren und den Widerstand gegen plastische Verformung zu quantifizieren (Çelik 1992). Eine hohe Kompressibilität wird einem vorwiegend plastisch-verformbaren Material zugeordnet, wohingegen sprödebrüchige Materialien eine geringe Steigung in Kompressibilitätskurven aufweisen. Bei einigen Analysen ist es möglich, spezifische Plastizitäts-Deskriptoren zu ermitteln (Leuenberger 1982, Klevan, Nordström et al. 2009, Klevan, Nordström et al. 2010). Die Kompressibilitätsanalysen nach Kawakita (Kawakita und Lüdde 1971) und Heckel (Heckel 1961a, Heckel 1961b) sind für pharmazeutische Materialien etabliert. Die Kompressibilitätsanalysen nach Kawakita basiert, wie auch andere verbreitete Kompressibilitätsanalysen (Adams, Mullier et al. 1994, Walker 1923), auf der Volumenreduktion des Ausgangsmaterials in Abhängigkeit vom Druck während der Tablettierung. Dagegen liegt der Analyse nach Heckel die Änderung des Feststoffanteils (FA) in Abhängigkeit vom Druck zugrunde. Aus beiden Analysen lassen sich Plastizitäts-Deskriptoren ermitteln.

Besonders häufig wird die sogenannte Fließspannung nach Heckel verwendet um den Widerstand gegen plastische Verformung zu quantifizieren. Die Fließspannung wird aus der Auftragung des natürlichen Logarithmus von $\frac{1}{1-FA}$ gegen den Tablettierdruck bestimmt. Die Fließspannung berechnet sich aus dem Kehrwert der Steigung des häufig vorhandenen linearen Abschnitts der Kurve. Im Allgemeinen wird zwischen der *in-die* und der *out-of-die* Analyse differenziert. Nachdem die elastische Rückdehnung abgeschlossen ist, erfolgt bei der *out-of-die* Kompressibilitätsanalyse die Bestimmung des Feststoffanteils von Tabletten, welche bei unterschiedlichen Drücken verpresst wurden. Bei der *in-die* Kompressibilitätsanalyse wird der dynamische Feststoffanteil während der Kompression einer Tablette aufgenommen. Diese Analyseform, welche sich auch auf andere Kompressibilitätsanalysen übertragen lässt, ist weniger zeitintensiv. Jedoch ist bei der *in-die* Analyse die elastische Rückdehnung und elastische Deformation inkludiert, weshalb diese wegen geringerer Praxisrelevanz kritisiert wird (Sonnergaard 1999, Sun und Grant 2001). Die Fließspannung von Materialien wird durch viele Faktoren beeinflusst, weshalb es keine allgemeingültigen Fließspannungen für Materialien gibt (Gabaude, Guillot et al. 1999). Die Fließspannung wurde in der Vergangenheit oftmals kritisiert, da sie von der Messung der wahren Dichte abhängt (Sun 2008, Sonnergaard 1999) und nicht den gesamten Kompressibilitätsverlauf widerspiegelt. Aus diesem Grund modifizierten Kuentz und

Leuenberger die Heckel-Gleichung, sodass insbesondere der geringere Druckbereich besser wiedergegeben werden konnte (Kuentz und Leuenberger 1999).

Es wurde beobachtet, dass die mechanische Härte von pharmazeutischen Materialien mit dem Feststoffanteil exponentiell zunimmt, weswegen auch die Plastizitäts-Deskriptoren mit der Materialhärte im Zusammenhang stehen (Roberts und Rowe 1987b, Paul und Sun 2017, Ryshkewitch 1953, Leuenberger 1982, Kuentz und Leuenberger 2000). So sind weiche Materialien tendenziell plastisch verformbar, wohingegen sich härtere Materialien häufig spröde verformen.

Nordström et al. postulierten, dass es, neben der Plastizität, mit den Parametern („a“ und „b⁻¹“) aus der Kawakita-Gleichung (Kawakita und Lüdde 1971), möglich sei, auch die Partikelkonsolidierung bei geringen Drücken zu klassifizieren, welche von verschiedenen Materialien unterschiedlicher Partikelgrößen resultieren (Nordström, Klevan et al. 2009). Ähnliche Ergebnisse wurden auch für die Shapiro-Konopicky-Heckel Analyse gefunden, wobei lediglich für geringe Partikelgrößen eine Partikelkonsolidierung festgestellt werden konnte (Klevan, Nordström et al. 2009). Ausgehend davon wurde postuliert, dass zunächst die Partikelkonsolidierung, nachfolgend die Fragmentierungsneigung und zuletzt die Plastizität, mittels der Fließspannung von Ausgangsmaterialien, für eine Klassifizierung untersucht werden sollten (Klevan, Nordström et al. 2010).

In vergleichenden Studien zum Verformungsverhalten von Materialien werden typischerweise Modellmaterialien evaluiert, die sich stark im Verformungsverhalten unterscheiden (Katz, Roopwani et al. 2013, Persson und Alderborn 2018, Paul und Sun 2017). MCC dient dabei häufig als Modellmaterial mit vorwiegend plastischem Verformungsverhalten. Es gibt jedoch keine vergleichende Studie der mechanischen Eigenschaften von vorwiegend plastisch verformbaren Bindemitteln. Zudem beruhen alle bisherigen Analysen auf der Kompressibilität von Pulvern oder Agglomeraten zu Tabletten. Ein weiterer Ansatz beruht auf der Kompressibilität von Tabletten bestehend aus Reinmaterialien, welcher in dieser Arbeit eingeführt werden soll.

2 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die systematische Untersuchung des Einflusses von Trockenbindemitteln auf die Granulierung im Prozess der Walzenkompaktierung und der anschließenden Tablettierung.

In anderen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Trockenbindemittel in Formulierungen einen großen Einfluss auf die Granulatgröße sowie Tabletteneigenschaften haben und insbesondere bei Wirkstoffen mit schlechten mechanischen Eigenschaften von substantieller Bedeutung sind. Darauf aufbauend soll ein umfassender Vergleich von Bindemitteln mit unterschiedlichen molekularen und partikulären Eigenschaften in Formulierungen durchgeführt werden. Damit soll zum einen die Effektivität von Trockenbindemitteln identifiziert werden und zum anderen der Einfluss von Bindemittelseigenschaften auf kritische Granulat- und Tabletteneigenschaften aufgeklärt werden.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit ist, neben einer klassischen Kompressibilitätsanalyse und der elastischen Rückdehnung, erstmalig die Funktionalitäten von Bindemitteln mit Hilfe von Deformationsanalysen der Tabletten, bestehend aus reinen Bindemitteln, zu evaluieren. Dafür sollen die effektivsten Bindemittel verschiedener Bindemitteltypen, basierend auf dem ersten Vergleich, ausgewählt werden.

In einer weiteren Studie soll auf der Basis von Hilfs- und Wirkstoffeigenschaften eine Anleitung für eine rationale Trockenbindemittelauswahl entwickelt werden.

Ein Ziel dieser Arbeit ist außerdem die Praxisrelevanz der effektivsten Bindemittel auf die Trockengranulierung von hochbeladenen Metforminformulierungen zu untersuchen. Metformin stellt aufgrund der hohen Dosis, schlechten Kompaktibilität und Agglomerationsneigung eine Herausforderung in Bezug auf den Prozess dar. In verschiedenen Formulierungen sollten daher die Grenzen der Bindemittel aufgezeigt und die Effizienz getestet werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Einfluss von Bindemitteln auf die Granulatgröße und Tabletteneigenschaften¹

3.1.1 Einleitung

Die Auswahl von unterschiedlichen polymeren Trockenbindemitteln in einem Anteil von 5, 9 oder 10 % in Formulierungen hat großen Einfluss auf die Eigenschaften von Trockengranulaten und Tabletten (Jones, Harcum et al. 1999, Moroni 2001, Herting, Klose et al. 2007, Mangal, Kirsolak et al. 2016). In vorangegangenen Studien wurden drei bis acht Bindemittel verglichen. Innerhalb eines Bindemitteltyps konnten zwischen drei unterschiedlichen MCC-Qualitäten (Herting und Kleinebudde 2007, Shlieout, Arnold et al. 2002) und vier unterschiedlichen HPC-Qualitäten (Mangal, Kirsolak et al. 2016) Einflüsse auf das Trockengranulieren und Tablettieren in Abhängigkeit der Ausgangspartikelgröße festgestellt werden. Die mittlere Partikelgröße wies dabei innerhalb von vier HPC-Qualitäten eine lineare Korrelation zu der Tablettendruckfestigkeit auf ($R = 0,988$).

In dieser Studie sollten Granulat- und Tabletteneigenschaften in der bisher größten Auswahl von 18 unterschiedlichen Trockenbindemitteln in Formulierungen mit einem Anteil von 10 % evaluiert werden. Es wurden Bindemittel miteinbezogen, welche auch in anderen Arbeiten (Herting, Klose et al. 2007, Mangal, Kirsolak et al. 2016) eine hohe Effektivität in Bezug auf Granulatgröße und Tablettenfestigkeit aufwiesen. Weiterhin wurden fünf unterschiedliche chemische Typen von polymeren Trockenbindemitteln ausgewählt und dabei von jedem Bindemitteltyp mindestens drei unterschiedliche Qualitäten verwendet, die sich in der Partikelgröße und dem Molekulargewicht unterschieden. Somit ist es möglich innerhalb von Bindemitteltypen Korrelationen zwischen Bindemittelleigenschaften und den erzielten Granulat- sowie Tabletteneigenschaften aufzustellen. Paracetamol wurde als Modellarzneistoff mit geringer Kompaktibilität (Persson, Ahmed et al. 2018, Joiris, Martino et al. 1998, Taipale-Kovalainen, Karttunen et al. 2018) eingesetzt, wodurch die Effektivität von Bindemitteln deutlich herausgestellt werden sollte (Kirsolak 2015).

Das Ziel dieser Studie ist es, erstmalig eine umfangreiche Selektion hinsichtlich der Effektivität von Trockenbindemitteln durchzuführen, um die Auswahl von Trockenbindemitteln in der Formulierungsentwicklung zu erleichtern. Damit die Effektivität der Trockenbindemittel ursächlich diskutiert werden kann, wurden zudem Zusammenhänge zwischen Bindemittelleigenschaften und Granulat- sowie Tabletteneigenschaften hergestellt.

¹ Teile des Kapitels sind in dem Manuskript „*Influence of binder properties on dry granules and tablets*“ bereits veröffentlicht (s. Abschnitt Publikationen).

3.1.2 Eigenschaften der Bindemittel

Tabelle 3.1 Eigenschaften der eingesetzten Bindemittel; MW \pm SD.

Bindemittel	Partikelgröße	mittleres	Feuchtegehalt	Kristallinität
	x_{50} (n \geq 3) [μ m]	Molekulargewicht [Da]	(n = 3) [%]	
HPC H FP	82,8 \pm 0,1	1360402 ^a	4,4 \pm 0,0	teilkristallin
HPC SL	110,5 \pm 2,3	97632 ^a	4,4 \pm 0,2	
HPC SL FP	66,1 \pm 0,8	98124 ^a	4,2 \pm 0,2	
HPC SFP	17,7 \pm 0,1	41811 ^a	4,4 \pm 0,1	
HPC EXF	62,0 \pm 0,8	104659 ^a	3,9 \pm 0,2	
MCC 102	108,8 \pm 1,0	38736 ^b	5,3 \pm 0,1	
MCC 101	54,8 \pm 0,3	37584 ^b	5,3 \pm 0,1	
MCC 105	13,2 \pm 0,0	35010 ^b	5,6 \pm 0,1	
COP	71,1 \pm 0,7	31000 ^c	7,8 \pm 0,1	
COP S	53,6 \pm 1,0	31000 ^c	7,7 \pm 0,1	
COP F	16,2 \pm 0,4	31000 ^c	8,1 \pm 0,1	amorph
PVP 12	37,0 \pm 1,5	4615 ^c	10,5 \pm 0,8	
PVP 17	29,8 \pm 2,7	7791 ^c	11,1 \pm 0,3	
PVP 30	55,3 \pm 1,3	40573 ^c	13,7 \pm 0,2	
XPVP	69,5 \pm 0,6	/	13,2 \pm 0,4	
XPVP F	22,8 \pm 0,4	/	14,1 \pm 0,1	
XPVP SF	13,8 \pm 0,1	/	14,1 \pm 0,1	
XPVP M	4,0 \pm 0,0	/	13,5 \pm 0,1	

^a Gemessen durch Nippon Soda via Gelpermeationschromatographie (GPC); n = 1.

^b Angaben aus den zugehörigen Analysenzertifikaten, wobei die Molekulargewichte nach der Monographie aus dem Ph. Eur. für mikrokristalline Cellulose (Methode A) bestimmt wurde.

^c Angabe aus dem zugehörigen Analysenzertifikaten, wobei die Molekulargewichte durch Messungen der kinematischen Viskosität ermittelt wurden.

Die eingesetzten Trockenbindemittel wurden hinsichtlich Morphologie, Feuchtegehalt, Partikelgröße sowie Kristallinität charakterisiert, um eine Grundlage für die Bewertungen von unterschiedlichen Bindeverhalten zu erhalten. Tabelle 3.1 zeigt einen Überblick der analysierten Eigenschaften. Innerhalb eines Bindemitteltyps gab es große Unterschiede in der mittleren Partikelgröße (Abschnitt 6.3.1.1). Zudem divergierten die mittleren Molekulargewichte der PVP- und HPC-Qualitäten deutlich mit dem höchsten Molekulargewicht von HPC H FP. Die Unterschiede in den Molekulargewichten der MCC-Qualitäten sind dagegen marginal. Die Molekulargewichte der COP-Qualitäten waren laut den Analysenzertifikaten identisch. Von XPVP

ist es hingegen nicht möglich das Molekulargewicht zu bestimmen, da es praktisch unlöslich in allen Lösungsmitteln ist (Bühler 2008).

Allgemein kann der Feuchtegehalt die Plastizität und damit die Kompressibilität von Materialien beeinflussen. Häufig gibt es für den Feuchtegehalt in Formulierungen ein Optimum (Takasaki, Yonemochi et al. 2016). Für reines MCC wurde herausgefunden, dass die Kompressibilität bei Feuchtegehalten zwischen 1,6 und 5,6 % zunahm und bei höheren Feuchtegehalten abnahm (Sun 2008). Für alle Bindemittel außer MCC können die Auswirkungen der gemessenen Feuchtegehalte aufgrund fehlender Literatur nicht eindeutig eingeordnet werden. Allerdings ist die Angabe der Feuchtegehalte notwendig, um die Übertragbarkeit auf andere Studien einordnen zu können. Der Feuchtegehalt nach Lagerung bei 45 % rF und 21 °C (Abschnitt 6.3.1.5) wies innerhalb der Bindemitteltypen geringe Unterschiede auf, wohingegen deutliche Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Bindemitteltypen gemessen wurden. So waren die Feuchtegehalte der Cellulosebasierten Bindemittel geringer als die der Povidon-basierten Bindemittel. Die HPC-Qualitäten zeigten die geringsten Feuchtegehalte von 3,9 bis 4,4 %, die der MCC-Qualitäten waren mit 5,3 bis 5,6 % nur geringfügig höher. COP-Qualitäten wiesen im Vergleich mittelhohe Feuchtegehalte von 7,7 bis 8,2 % auf. Die Feuchtegehalte von XPVP- und PVP-Qualitäten waren mit 10,5 bis 14,1 % deutlich höher. Die mittleren Feuchtegehalte innerhalb der PVP-Qualitäten deuteten auf eine Abhängigkeit der Hygroskopizität vom Molekulargewicht hin. Diese könnte messtechnisch damit zusammenhängen, dass PVP 12 und PVP 17 nach der Messung mittels Infrarotwaage eine harte Kruste auf der Pulveroberfläche bildeten, sodass möglicherweise das Wasser nicht vollständig verdampfen konnte und somit der Feuchtegehalt insbesondere für PVP 12 und PVP 17 zu gering bestimmt wurde.

Für jeweils ein Bindemittel aus jeder Bindemittelgruppe ist außerdem in Abbildung 3.1 die dynamische Wasserdampfsorption (Abschnitt 6.3.1.6) bei 25 °C dargestellt. Die zuvor diskutierten Feuchtegehalte von MCC 105 und HPC SFP konnten bestätigt werden. Es war auffallend, dass MCC 105 bei Luftfeuchten unter 60 % hygroskopischer als HPC SFP war und bei höheren Luftfeuchten über 60 % war hingegen HPC SFP hygroskopischer als MCC 105. Dies resultiert möglicherweise aus der unbegrenzten Quellbarkeit von HPC gegenüber der nur begrenzten Quellbarkeit von MCC. Die Ergebnisse der dynamischen Wasserdampfsorption bestätigten weiterhin die höhere Hygroskopizität von PVP 12 und XPVP M bei relativen Luftfeuchten zwischen 10 und 90 %. Die Kurvenverläufe von PVP 12 und XPVP M ähnelten sich bis etwa 40 % relativer Luftfeuchte. Bei Luftfeuchten von über 70 % nahm PVP 12 deutlich mehr Wasser auf. Dies kann durch die unbegrenzte Quellbarkeit von PVP im Gegensatz zu XPVP erklärt werden.

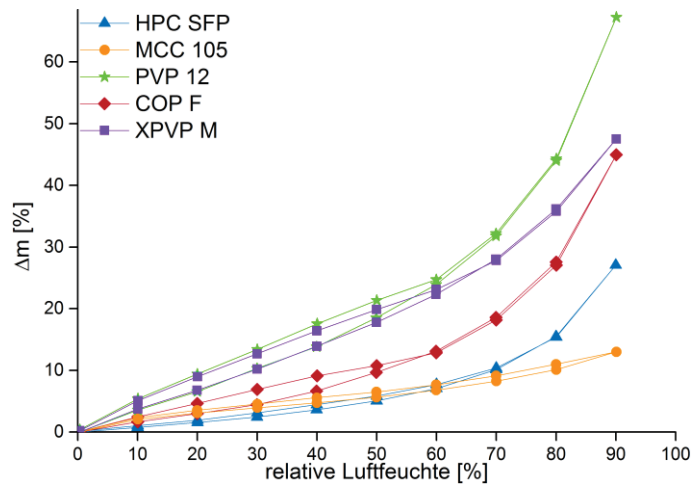


Abbildung 3.1 Dynamische Wasserdampfsorption von Bindemitteln (n = 1)

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (Abschnitt 6.3.1.9) von je einem Bindemittel aus jeder Bindemittelgruppe dienen der Visualisierung von Oberflächenstrukturen und legen Herstellungsprozesse nahe. HPC SFP und MCC 105 waren morphologisch vergleichbar (Abbildung 3.2 a, b) und wurden durch einen Mahlprozess hergestellt. Auf den Partikeln entstanden durch den Mahlprozess raue und glatte Oberflächen. Bei beiden Bindemitteln kann der faserige Ursprung der Cellulose erkannt werden. Durch den Mahlprozess entstanden jedoch neben länglichen Fasern auch andere Formen. PVP 12 und COP F bestanden morphologisch überwiegend aus Kugeln und Hohlkugeln (Abbildung 3.2 c, d), während für PVP 12 auch andere rundliche Fragmente zu erkennen sind. Typischerweise entstehen die Formen durch die Sprühtrocknung. Die Erscheinung von COP F Partikeln war poröser und rauer als die der PVP 12 Partikel. PVP 12 Partikel waren in der Struktur glatt und wiesen ein partielles Zerfließen der Partikel auf. XPVP M zeigte die für XPVP typische „Popcorn-Struktur“ auf (Abbildung 3.2 e). Bei der Herstellung resultieren unterschiedliche Partikelgrößen von XPVP durch verschiedene physikalische Polymerisationen und im Fall von XPVP M auch durch zusätzliche Mikronisierung (Bühler 2008).

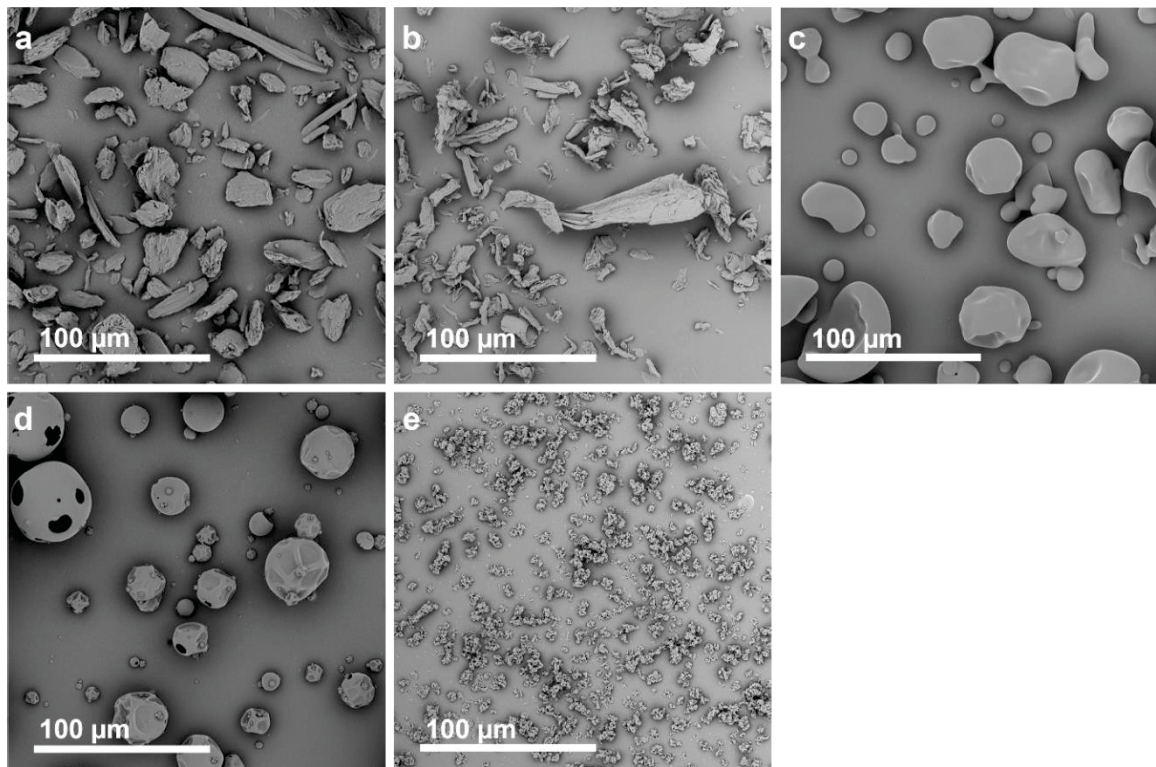


Abbildung 3.2 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von HPC SFP (a), MCC 105 (b), PVP 12 (c), COP F (d), XPVP M (e)

Die spezifische Gesamtoberfläche (Abschnitt 6.3.1.3) sowie die spezifische äußere Oberfläche (Abschnitt 6.3.1.4, Tabelle 3.2) der Bindemittel ließ sich aus den Oberflächenstrukturen (Abbildung 3.2) in Kombination mit der Partikelgröße herleiten. Für XPVP M wurde die größte spezifische Gesamtoberfläche und die größte spezifische äußere Oberfläche gemessen. Dies resultiert aus der popkornartigen und somit porösen Partikelarchitektur, als auch aus der kleinsten mittleren Partikelgröße von 4 µm. Die geringste spezifische Oberfläche hatte PVP 12, aufgrund der glatten Partikelmorphologie (Abbildung 3.2 c) in Verbindung mit den relativ großen Partikeln (Tabelle 3.1). Die spezifischen äußeren Oberflächen von HPC SFP und MCC 105 waren vergleichbar und resultierten aus der vergleichbaren Morphologie sowie einer ähnlichen Partikelgröße. Allerdings war die Gesamtoberfläche von MCC 105 etwa doppelt so groß wie die von HPC SFP. Daraus leitet sich aufgrund der höheren inneren Oberfläche von MCC 105 typischerweise auch eine höhere Porosität von MCC 105 gegenüber HPC SFP ab. COP F ergab bei den Messungen sinnwidrig eine etwa zweimal höhere äußere Oberfläche als Gesamtoberfläche. Dabei muss als mögliche Fehlerquelle der Partikelformfaktor konstatiert werden, welcher die Berechnung der äußeren Oberfläche (Abschnitt 6.3.1.4) entscheidend beeinflusst. Deshalb sollte insbesondere die äußere Oberfläche als relativer Wert betrachtet werden. COP F hatte eine relativ geringe Gesamtoberfläche, da die innere Oberfläche gering war, wohingegen die äußere Oberfläche, bedingt durch die vielen kollabierten Hohlkugeln, relativ hoch war.

Tabelle 3.2 Die spezifische Oberfläche nach BET und die äußere Oberfläche von je einem Bindemittel jeden Bindemitteltyps; MW \pm SD (n = 3).

Bindemittel	spezifische BET Oberfläche [cm³/g]	spezifische äußere Oberfläche [cm³/g]
HPC SFP	1,44 \pm 0,02	0,9 \pm 0,1
MCC 105	2,98 \pm 0,05	1,2 \pm 0,2
COP F	1,07 \pm 0,03	2,1 \pm 0,1
PVP 12	0,22 \pm 0,07	0,2 \pm 0,0
XPVP M	6,34 \pm 0,02	3,0 \pm 0,6

Um die Kristallinität der Bindemittel zu evaluieren, wurden Diffraktogramme mittels Röntgenpulverdiffraktometrie (Abschnitt 6.3.1.8) und polarisationsmikroskopische Aufnahmen (Abschnitt 6.3.1.7) von jeweils einem Bindemittel jeden Bindemitteltyps durchgeführt. Die Diffraktogramme für die Povidon-basierten Bindemittel (Abbildung 3.3) wiesen ein typisches Beugungsmuster für amorphe Substanzen auf. Zudem zeigten die polarisationsmikroskopischen Aufnahmen (Abbildung 3.4 c-e) keine eindeutige Doppelbrechung. Somit können diese Bindemittel als amorph bezeichnet werden. PVP-basierte Polymere werden darüber hinaus auch in der Literatur als amorph beschrieben (Adeyeye und Barabas 1993, Bühler 2008, Rowe, Sheskey et al. 2012). MCC 105 zeigte das stärkste Beugungsmuster im Diffraktogramm als auch die stärkste Doppelbrechung unter dem Polarisationsmikroskop auf. Damit offenbart MCC 105 einen kristallinen Anteil. Es ist bekannt, dass MCC durch den Herstellungsprozess eine Teilkristallinität aufweist, welche höher als die von Cellulosepulver ist und je nach Quelle und Methode zwischen 55 – 80 % variiert (Rowe, McKillop et al. 1994, Landín, Martínez-Pacheco et al. 1993, Doelker 1993, Trache, Hussin et al. 2016). Das Diffraktogramm von HPC SFP deutet auf eine amorphe Substanz hin, wohingegen in der polarisationsmikroskopischen Aufnahme klare Doppelbrechungen zu erkennen sind, welche weniger stark als bei MCC ausgeprägt waren. Aus diesem Grund kann angenommen werden, dass HPC SFP teilkristallin vorliegt, mit einer Kristallinität unter der Nachweisgrenze des Röntgendiffraktometers. Die Kristallinität von HPC SFP ist somit geringer als von MCC 105, welche aus dem partiellen Aufbrechen der kristallinen Strukturen durch Derivatisierung der Cellulose zu Celluloseethern resultiert.

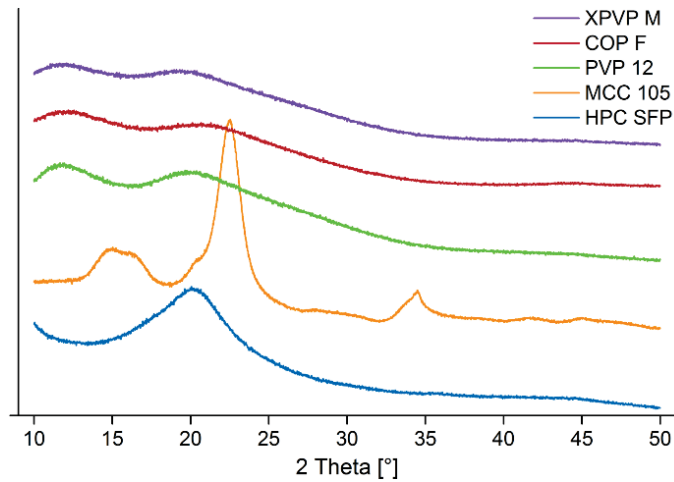


Abbildung 3.3 Diffraktogramme von Vertretern unterschiedlicher Bindemitteltypen

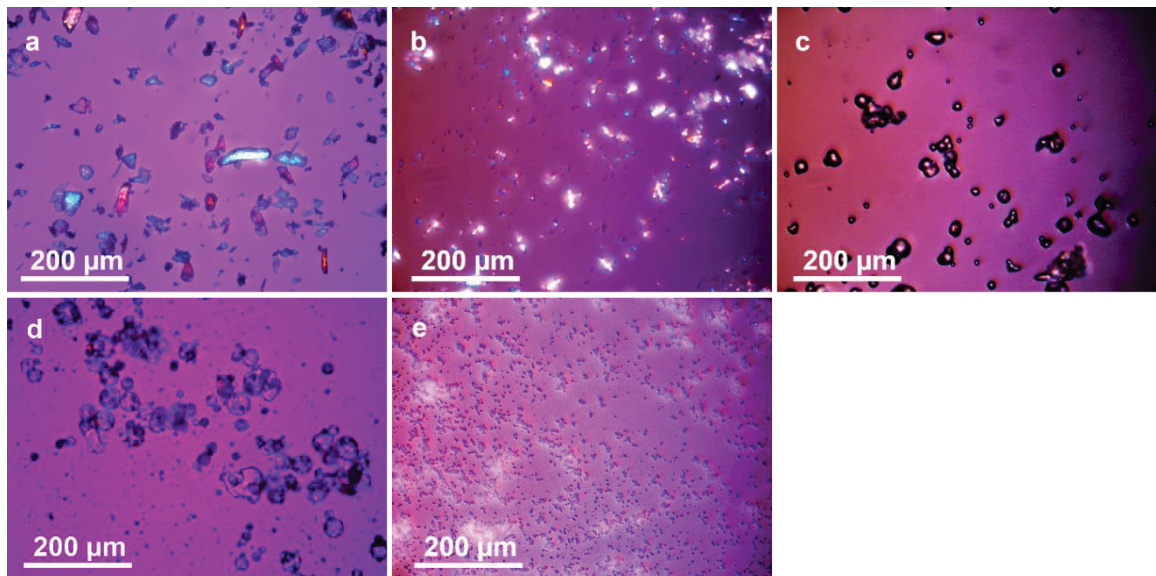


Abbildung 3.4 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von HPC SFP (a), MCC 105 (b), PVP 12 (c), COP F (d) und XPVP M (e)

3.1.3 Formulierung

Es wurden Pulvermischungen mit einem Bindemittelanteil von 10 % walzenkompaktiert, trockengranuliert und anschließend tablettiert (Tabelle 3.3). Bei den unterschiedlichen Formulierungen variierte lediglich das Trockenbindemittel, woraus sich 18 Formulierungen ergaben (Tabelle 3.1). Magnesiumstearat wurde als internes Schmiermittel erst unmittelbar vor dem Tablettieren mit einem Turbulamischer (Willy Bachofen, Schweiz) für 2 min untergemischt (Abschnitt 6.2.3).

Tabelle 3.3 Formulierung

Ausgangsmaterial	Anteil [%]
Paracetamol	20
Trockenbindemittel	10
Croscarmellose-Natrium	3
DCPA 150	67
MgSt*	0,5*

* 0,5 % MgSt bezogen auf die Gesamtmenge wurde vor dem Tablettieren untergemischt.

3.1.4 Trockengranulierung

Mit Hilfe eines Walzenkompaktors (Mini-Pactor® 250/25, Gerteis Maschinen + Processengineering, Schweiz) erfolgte die Granulierung der Formulierungen unter konstanten Bedingungen (Abschnitt 6.2.2).

Durch den Einsatz der unterschiedlichen Trockenbindemittel ergaben sich große Unterschiede in den mittleren Granulatgrößen zwischen 95 ± 3 und $612 \pm 66 \mu\text{m}$ (Tabelle 7.1). Auffällig ist, dass innerhalb eines Bindemitteltyps die Granulatgröße mit sinkender Partikelgröße des eingesetzten Trockenbindemittel stieg und analog dazu der Feinanteil niedriger wurde. Damit waren Trockenbindemittel mit geringerer mittlerer Partikelgröße innerhalb eines Bindemitteltyps effektiver. Das effektivste Bindemittel war HPC SFP, gefolgt von COP F, XPVP M sowie MCC 105. Ähnliche Ergebnisse gab es dabei in vorangegangenen Studien. In einem Bindemittelvergleich erzielte, wie in dieser Studie, HPC SFP gefolgt von COP F die höchste Effektivität (Mangal, Kirsolak et al. 2016), wobei XPVP M und MCC 105 nicht enthalten waren. Ein anderer Vergleich führte zu der höchsten Effektivität von XPVP M gefolgt von COP F, indem MCC 105 und HPC SFP jedoch nicht eingeschlossen waren (Herting, Klose et al. 2007). Dieses Ergebnis bestätigte sich teilweise. Beide Bindemittel waren ebenfalls in dieser Studie effektiv, jedoch führte COP F zu größeren Granulaten mit einem geringeren Feinanteil als XPVP M. Dabei ist anzumerken, dass Herting et al. die Schülpen auf eine definierte Porosität kompaktierten, wohingegen in dieser Studie eine konstante spezifische Kompaktierkraft von 5 kN/cm verwendet wurde.

Abbildung 3.5 stellt die Korrelationen zwischen der mittleren Granulatgröße (a/b) oder des Feinanteils (c/d) der Formulierungen und der Partikelgröße der eingesetzten Bindemittels dar. Die Exponentialfunktion mit der Gleichung $y = a - b \times c^x$ beschreibt den Zusammenhang innerhalb eines Bindemitteltyps. Dabei war es nicht möglich, eine sinnvolle Funktion für Bindemittel verschiedener Bindemitteltypen zu generieren, woraus sich ein divergentes Bindeverhalten von unterschiedlichen Bindemitteltypen ableiten lässt.

Allgemein führten Bindemittel mit kleineren Partikeln zu größeren Granulaten, welches sich durch die größeren spezifischen Oberflächen erklären lässt. Nyström et al. (1993) beobachteten bereits unterschiedliche Tablettendruckfestigkeiten beim Vergleich von unterschiedlichen Hilfs- und Wirkstoffen, welche in Zusammenhang mit der spezifischen Oberfläche standen. Je größer die spezifische Oberfläche ist, desto mehr Van-der-Waals-Wechselwirkungen können potenziell eingegangen werden. Die Bindungskräfte innerhalb von Schülpen oder Tabletten sind insbesondere Van-der-Waals-Wechselwirkungen, welche eine logarithmische Abhängigkeit zu den Abständen von Partikeln aufweisen (Ebert und Wittmann 1970). Je kleiner die Partikelgröße und somit je größer die spezifische Oberfläche ist, desto effektiver waren die Bindemittel auch in dieser Studie. Dieser Zusammenhang konnte jedoch nur innerhalb eines Bindemitteltyps beobachtet werden und traf nicht auf die PVP-Bindemittel zu. Ein möglicher Grund für die divergente Abhängigkeit der Bindemitteltypen zwischen der mittleren Partikelgröße und den Granulateigenschaften (Abbildung 3.5) kann auch der unterschiedliche Feststoffanteil der Schülpen sein. Ein höherer Feststoffanteil führt zu festeren Schülpen, als Folge von größeren Van-der-Waals-Wechselwirkungen, und determiniert somit die Granulatgröße (Jaminet und Hess 1966). Möglicherweise sind aber auch verschiedene mechanische Eigenschaften, wie z.B. Plastizität oder elastische Rückdehnung der Bindemittel, für das unterschiedliche Verhalten der Bindemitteltypen verantwortlich.

In einer vorangegangenen Arbeit gab es hingegen Hinweise auf einen linearen Zusammenhang zwischen der Ausgangspartikelgröße von vier unterschiedlichen HPC-Qualitäten in einem Anteil von 10 % und der mittleren Granulatgröße (Mangal, Kirsolak et al. 2016). Der lineare Zusammenhang steht im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Studie. In der vorangegangenen Arbeit wurden vier HPC-Qualitäten mit mittleren Partikelgrößen zwischen 17 bis 63 μm verwendet. Hingegen wurden in dieser Studie fünf HPC-Qualitäten mit 18 bis 111 μm verwendet, sodass in der vorangegangenen Studie ein exponentieller Zusammenhang nicht herausgestellt werden konnte, da möglicherweise eine zu geringere Varietät der Ausgangspartikelgröße vorlag.

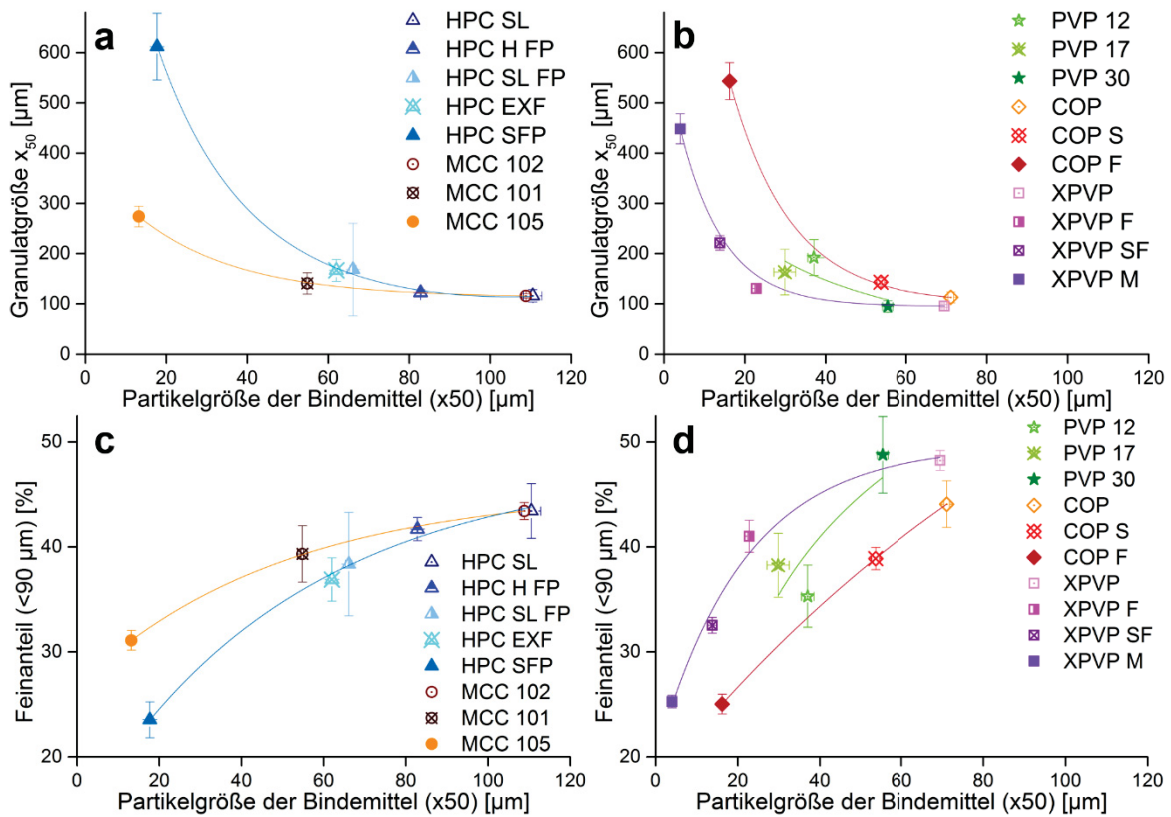


Abbildung 3.5 Mittlere Granulatgröße sowie der Feinanteil der Granulate in Abhängigkeit der Partikelgröße der eingesetzten Trockenbindemittel; MW \pm SD, n = 3 (Partikelgröße der Bindemittel), n = 4 (Partikelgröße der Granulate).

Innerhalb der PVP-Qualitäten ist auffällig, dass die Partikelgröße zur Beschreibung des Granulierverhaltens nicht als Parameter geeignet schien (Abbildung 3.5). PVP und auch HPC sind als Feuchtbindemittel bekannt (Štěpánek, Rajniak et al. 2009, Bader, Unterberger et al. 2017, Li, Tao et al. 2011), bei deren das Molekulargewicht und die damit verbundene Viskosität der Bindemittellösung zu unterschiedlichen Granulateigenschaften führen kann. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie eine Korrelation zwischen der mittleren Granulatgröße und dem Molekulargewicht bzw. dem Logarithmus des Molekulargewichts hergestellt (Abbildung 3.6). Bei der Korrelation wird ersichtlich, dass das Molekulargewicht von HPC vermutlich einen geringeren Einfluss auf die Granulatgröße aufwies als die Partikelgröße. Es bestand jedoch ein linearer Zusammenhang zwischen dem Logarithmus des Molekulargewichts der PVP-Qualitäten und den Granulatgrößen der Formulierung ($R = -0,998$), welcher sich mit der Korrelation des Feinanteils bestätigte ($R = 1$).

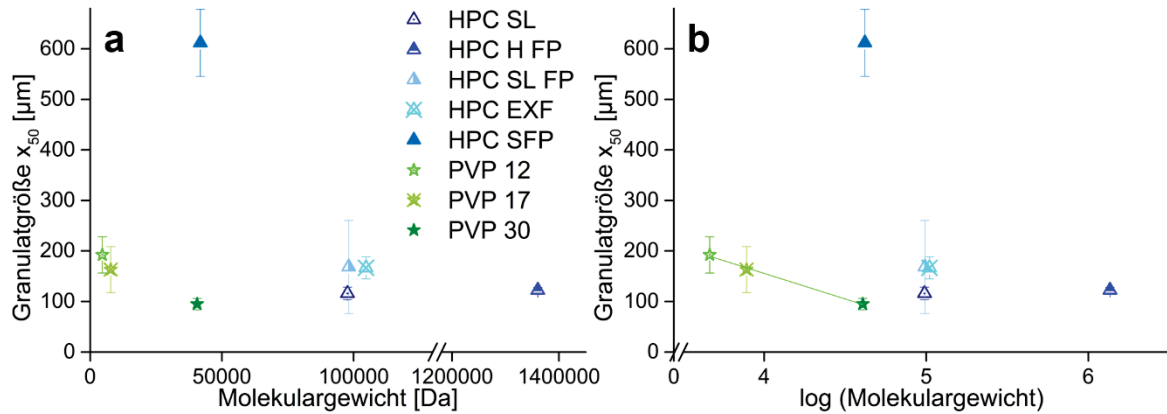


Abbildung 3.6 Mittlere Granulatgröße in Abhängigkeit vom Molekulargewicht (a) und vom Logarithmus des Molekulargewichts (b); MW \pm SD, n = 4 (Partikelgröße der Granulate).

3.1.5 Tablettierung

Die Tablettierung der Granulate erfolgte bei einem Druck von 200 MPa zu 8 mm biplanen Tabletten (Abschnitt 6.2.3). Generell waren die Druckfestigkeiten verhältnismäßig niedrig. Obwohl keine Vorschrift zur Druckfestigkeit in den Arzneibüchern existiert, wurde eine erforderliche Druckfestigkeit von 2 MPa (Sun, Hou et al. 2008) oder mindestens von 1,7 MPa (Pitt und Heasley 2013) postuliert, um mechanisch stabile Tabletten zu erzeugen. Innerhalb dieser Studie wurden lediglich Druckfestigkeiten von bis zu 1,67 MPa durch COP F erzeugt. Die höchsten Druckfestigkeiten wurden innerhalb der Bindemitteltypen durch diejenigen Bindemittel erzielt, welche zuvor die größten Granulate und den kleinsten Feinanteil generiert hatten (Abbildung 3.7 a/b). Analog dazu wurden für die Formulierungen mit den höchsten Druckfestigkeiten innerhalb eines Bindemitteltyps der geringste Abrieb (Abbildung 3.7 c/d) ermittelt. Zwischen unterschiedlichen Bindemitteltypen offenbarte sich jedoch eine abweichende Reihenfolge in der Effektivität im Gegensatz zu den Granulateigenschaften.

Auffällig sind dabei MCC-Qualitäten, welche zu relativ kleinen Granulaten führten, jedoch relativ hohe Druckfestigkeiten sowie geringen Abrieb aufwiesen. So führten MCC 105, COP F und HPC SFP zu den höchsten Druckfestigkeiten. Hohe Druckfestigkeiten durch den Zusatz von HPC SFP oder COP F konnten auch in anderen Arbeiten festgestellt werden (Mangal, Kirsolak et al. 2016, Herting, Klose et al. 2007). XPVP M führte zwar zu verhältnismäßig großen Granulaten, wies allerdings nur eine mittelmäßig hohe Druckfestigkeit auf und generierte wie auch alle anderen XPVP-Qualitäten einen hohen Abrieb. Der nach Ph. Eur. zulässige Abrieb von maximal 1 % wurde somit durch die XPVP-Qualitäten und zudem durch PVP 30 nicht erreicht. Den geringsten Abrieb wies HPC SFP auf, gefolgt von HPC EXF, MCC 105, PVP 12, HPC SL FP und COP F (Tabelle 7.1). Besonders auffällig war, dass PVP 12 zu relativ kleinen Granulaten und geringen Druckfestigkeiten führte, jedoch zu verhältnismäßig geringem Abrieb. Es gibt folglich keinen

direkten Zusammenhang zwischen der Effektivität von Bindemitteltypen bei der Granulatgröße, der Druckfestigkeit und dem Abrieb. Allgemein war der gemessene Abrieb verhältnismäßig hoch, welcher vermutlich auch mit der biplanen Tablettengeometrie zusammenhängt. An den rechteckigen Kanten der biplanen Tabletten entsteht vermehrt Abrieb, sodass in der pharmazeutischen Industrie bevorzugt bikonvexe Tablettenformen eingesetzt werden.

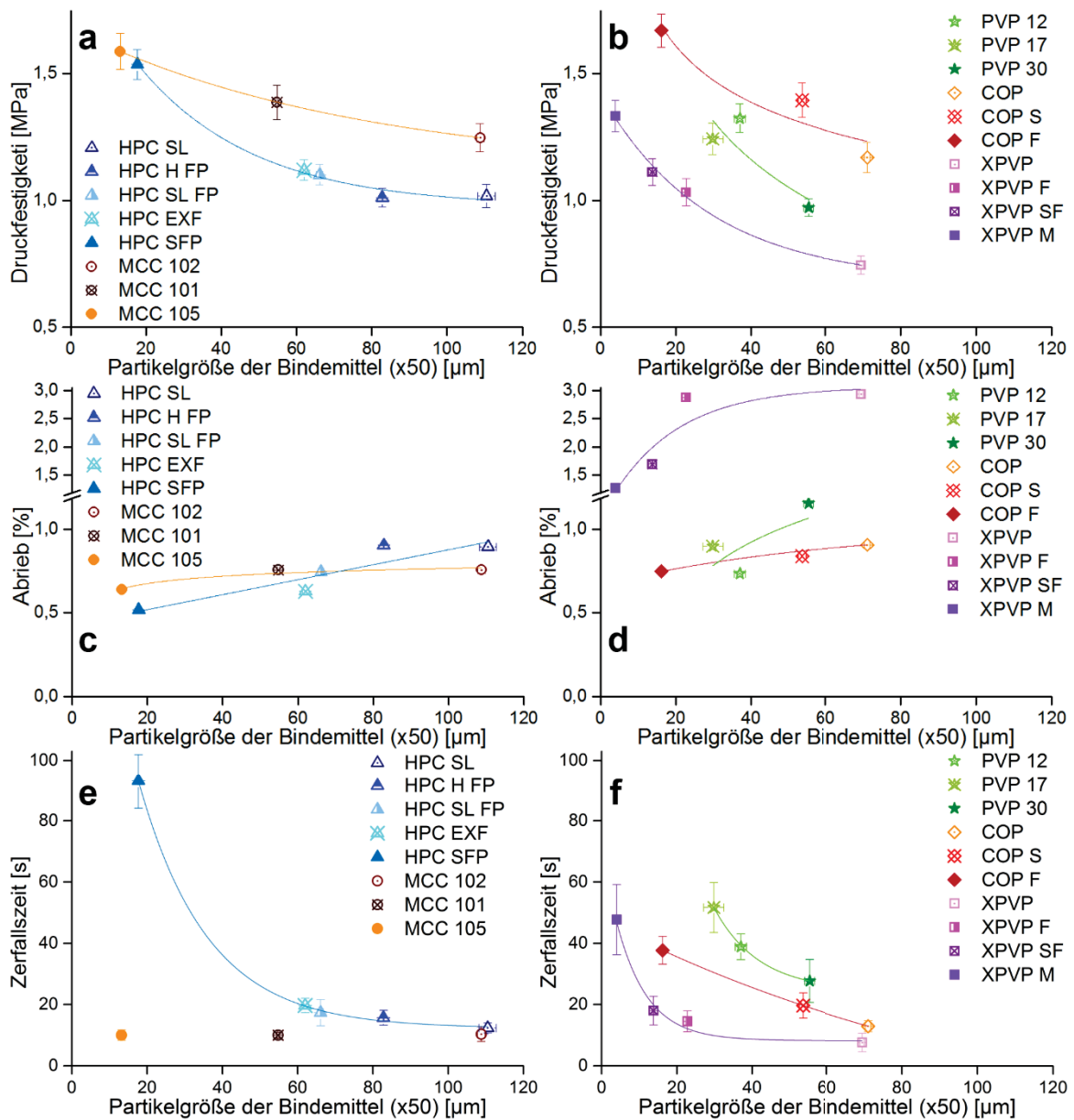


Abbildung 3.7 Druckfestigkeiten (a/b), Abrieb (c/d) und Zerfallszeiten (e/f) von Tabletten in Abhängigkeit von der Partikelgröße der eingesetzten Trockenbindemittel; MW ± SD, n ≥ 3 (Partikelgröße der Bindemittel); MW ± KI (α = 0,05), n = 20 (Druckfestigkeit), n = 6 (Zerfallszeit); n = 1 (Abrieb).

Es bestand innerhalb eines Bindemitteltyps ein exponentieller Zusammenhang zwischen der mittleren Partikelgröße der Trockenbindemittel und der Druckfestigkeit, dem Abrieb oder dem Zerfall der Tabletten. Dabei würde für COP- und MCC-Qualitäten auch eine lineare Korrelation in

Frage kommen. PVP-Qualitäten zeigten analog zu den Granulateigenschaften ein divergentes Verhalten, welches mit dem Logarithmus des mittleren Molekulargewichtes korrelierte ($R = 1$ (Druckfestigkeit), $R = 0,986$ (Abrieb)). Für die Zerfallszeit stellte sich hingegen eine Korrelation mit der mittleren Partikelgröße als sinnvoll heraus (Abbildung 3.7 e/f).

Der nach Ph. Eur. zulässige Zerfall für nicht überzogene Tabletten mit unveränderter Wirkstofffreisetzung von maximal 900 s war bei allen Tabletten gegeben. Dennoch führten die eingesetzten Bindemittel zu großen Unterschieden in der Zerfallszeit (Abbildung 3.7 e/f), wobei die Tabletten eher erodierten als zerfielen. Die MCC-Qualitäten führten zu einer kurzen und vergleichbaren Zerfallszeit von etwa 10 s, obwohl die MCC-Qualitäten unterschiedliche Druckfestigkeiten aufwiesen. Die zerfallsfördernde Wirkung von MCC konnte bereits in anderen Studien gezeigt werden (Reier und Shangraw 1966). Bei den anderen Trockenbindemitteln zeigte sich innerhalb der Bindemitteltypen eine exponentielle Abhängigkeit analog zu der Druckfestigkeit oder der Granulatgröße. Bei XPVP-Qualitäten, welche vor allem als Zerfallhilfsmittel bekannt sind, führten diejenigen mit höheren Partikelgrößen zu kürzeren Zerfallszeiten, wie bereits aus einer anderen Studie bekannt (Rudnic, Lausier et al. 1980). Dies kann durch höhere Druckfestigkeiten (Abbildung 3.7 a/b), jedoch vor allem durch ein größeres Quellungsvolumen für gröbere XPVP-Qualitäten erklärt werden (Bühler 2008). Im Gegensatz zu PVP, HPC und COP sind MCC und XPVP begrenzt quellbar. Innerhalb der PVP-, HPC- sowie COP-Bindemittel verursachten die kleineren Partikel möglicherweise eine schnellere Gelbildung, wodurch ein rasches Verkleben der Tablettenmatrix möglich war. Das unterschiedliche Molekulargewicht und die damit verbundene Viskosität der HPC- und PVP-Qualitäten hatte dabei keinen Einfluss auf den Zerfall. In dieser Studie schien allein die Geschwindigkeit der Gelbildung für den Zerfall relevant zu sein.

3.1.6 Zusammenfassung

Verschiedene Gruppen von Bindemitteln beeinflussen die Granulat- und Tabletteneigenschaften unterschiedlich. Innerhalb der HPC-, MCC-, COP- und XPVP-Bindemittel beschrieb eine Exponentialfunktion den Zusammenhang zwischen mittlerer Partikelgröße der Bindemittel und den resultierenden Granulat- sowie Tabletteneigenschaften der Formulierungen mit einem Bindemittelanteil von 10 %. Für die Granulatgröße und die mechanischen Eigenschaften der Tabletten kann dieser Zusammenhang mit der größeren Oberfläche in Abhängigkeit der Partikelgröße und dem daraus resultierenden Bindungspotential für Van-der-Waals-Wechselwirkungen der Bindemittel erklärt werden. Aus dem exponentiellen Zusammenhang lässt sich folgern, dass Chargenvariabilitäten in der absoluten Partikelgröße von feinen Qualitäten einen größeren Einfluss auf Granulate und Tabletten haben als bei gröberen Qualitäten. Eine Erklärung für das unterschiedliche Bindeverhalten der Bindemitteltypen konnte in dieser Studie hingegen

nicht gegeben werden. So konnte die unterschiedliche Abhängigkeit zwischen der Partikelgröße der Bindemitteltypen und den resultierenden Granulat- und Tabletteneigenschaften nicht alleine durch die Morphologien, spezifischen Oberflächen, Kristallinitäten oder die unterschiedlichen Feuchtegehalte erklärt werden. Für dieses Ergebnis könnten nicht berücksichtigte molekulare, mechanische oder partikuläre Eigenschaften, wie z. B. hydrophobes/hydrophiles Verhalten, die Oberflächenenergie, die Glasübergangstemperatur (Rähse 2015), die Plastizität oder die elastische Rückdehnung verantwortlich sein.

Die Granulatgröße und die mechanischen Eigenschaften der Tabletten mit PVP-Qualitäten korrelierten nicht mit der Partikelgröße. Korrelationen zwischen dem Logarithmus des Molekulargewichtes sowie den Granulat- und mechanischen Tabletteneigenschaften konnten hingegen die Effektivität der PVP-Qualitäten beschreiben. Eine Ausweitung auf mehrere PVP-Qualitäten könnte Gewissheit bringen, da dieses Ergebnis lediglich auf 3 Formulierungen basiert.

Ein exponentieller Zusammenhang zwischen der Partikelgröße und der Zerfallszeit konnte hingegen bei allen untersuchten Bindemitteltypen identifiziert werden (Abbildung 3.7 e/f). Es konnte keine Korrelation bei den MCC-Qualitäten aufgestellt werden, da diese zu einem schnellen und kongruenten Tablettenzerfall führten. Dadurch wurde eine Erosion beschrieben, welche scheinbar nur von der äußeren Oberfläche der Bindemittel abhängig war. Eine unterschiedliche Steigung der Zerfallszeit in Abhängigkeit der Partikelgröße für Bindemitteltypen könnte ein Resultat von viskositätsbedingten Effekten der Bindemitteltypen darstellen.

In dieser vergleichenden Studie stellte HPC SFP das effektivste Trockenbindemittel in Bezug auf die Granulierung und den Tablettenabrieb dar, mit dem Nachteil des längsten Tablettenzerfalls aller getesteter Bindemittel. COP F wies die zweithöchste Effektivität in Bezug auf die Granulatgröße auf und führte zusammen mit HPC SFP und MCC 105 zu der höchsten Tablettendruckfestigkeit. Die drittgrößten Granulate wurden durch XPVP M erzeugt. Tabletten mit XPVP-Bindemittelqualitäten wiesen jedoch den höchsten Abrieb auf. MCC 105 zeigte vorteilhafte Tabletteneigenschaften auf, wie z. B. eine der höchsten Druckfestigkeiten, einen verhältnismäßig niedrigen Abrieb und einen schnellen Tablettenzerfall. Jedoch war die Effektivität bezogen auf die Granulateigenschaften vergleichsweise mittelmäßig, weshalb MCC 105 vor allem für die Direkttablettierung Potential haben könnte. PVP-Qualitäten führten zu relativ kleinen Granulatgrößen. Im Verhältnis zur mittelmäßigen Druckfestigkeit der Tabletten mit PVP 12 war der Abrieb gering. Die Relevanz von PVP-Qualitäten als Trockenbindemittel ist jedoch gering.

In Zukunft könnte diese Studie die Auswahl der Trockenbindemittel in der Formulierungsentwicklung unterstützen und dabei helfen, die Relevanz der Bindemittelsubstitutionen von bereits bestehenden Formulierungen oder Chargenvariabilitäten in der Produktion einzuschätzen.

3.2 Vergleich der effektivsten Trockenbindemittel hinsichtlich Granulat- und Tabletteneigenschaften²

3.2.1 Einleitung

Der Vergleich von unterschiedlichen Trockenbindemitteln (Abschnitt 3.1) hat ergeben, dass HPC SFP gefolgt von COP F zu der höchsten Effektivität hinsichtlich der mittleren Granulatgröße, dem Feinanteil der Granulate sowie dem Tablettenabrieb führte. Die Formulierung mit COP F wies im Vergleich zu HPC SFP dagegen eine höhere Tablettendruckfestigkeit und eine deutlich geringere Zerfallszeit auf.

Es gab somit kein eindeutiges Resultat, welches Bindemittel in Bezug auf die Trockengranulierung und die anschließende Tablettierung zu bevorzugen ist. Deshalb wurde in diesem Teil der Arbeit, basierend auf dem Vergleich von unterschiedlichen Trockenbindemitteln (Abschnitt 3.1), eine vergleichende Studie der beiden Trockenbindemittel durchgeführt. Dafür wurden die gleichen Trockengranulate verwendet, welche in Abschnitt 3.1 auch bereits tablettiert worden sind. Im Gegensatz zu der Studie in Abschnitt 3.1 wurden biplane Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und einer höheren Masse von 500 mg verpresst, um vor allem Unterschiede in der Zerfallszeit zu verdeutlichen. Zudem wurden sechs verschiedene Tablettierdrücke in äquidistanten Schritten gewählt, um Schwächen und Stärken der Bindemittel zu identifizieren.

3.2.2 Trockengranulierung

Abbildung 3.8 zeigt die Granulateigenschaften in einem direkten Vergleich, welche bereits in Abbildung 3.5 auf andere Weise dargestellt wurden. Die Abbildung verdeutlicht die höhere Effektivität von HPC SFP bezogen auf die mittlere Granulatgröße und den zugehörigen Feinanteil. Dieser Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant ($\alpha = 0,05$).

² Teile des Kapitels sind in dem Manuskript „*Influence of binder properties on dry granules and tablets*“ bereits veröffentlicht (s. Abschnitt Publikationen).

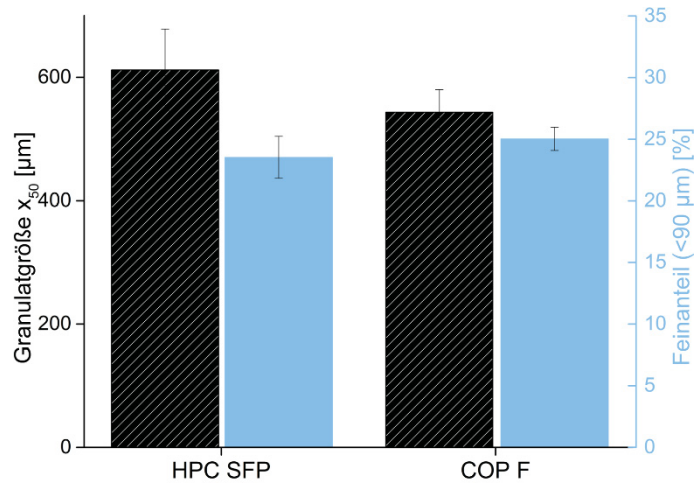


Abbildung 3.8 Mittlere Granulatgröße und der Feinanteil der Granulate; MW \pm SD, n = 4 (Partikelgröße der Granulate).

In Abbildung 3.9 ist die Spaltbreite während des Kompaktierens von beiden Formulierungen visualisiert. Dabei zeigte sich im Vergleich zur Formulierung mit COP F für die Formulierung mit 10 % HPC SFP eine deutliche Variabilität in der Spaltbreite, welche möglicherweise im Zusammenhang mit einer besseren Fließfähigkeit von COP F steht. Eine Variation im Spalt könnte potentiell in einer breiteren Porositätsverteilung der Schülpfen resultieren und somit die Granulatgröße beeinflussen (Nordström und Alderborn 2015, Wiedey und Kleinebudde 2017b). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ($\alpha = 0,05$) in den Standardabweichungen der mittleren Granulatgrößen oder den Feinanteilen zwischen beiden Formulierungen. Aus diesem Grund konnte die praktische Relevanz nicht geklärt werden. Zudem ist ein sinusoidaler Verlauf für die Variation der Spaltbreite von der Formulierung mit HPC SFP zu erkennen, dessen Frequenz etwa 8 s aufwies, welche mittels einer Fourier Transformation ermittelt wurde. Zu dieser Frequenz konnte keine prozessbedingte Erklärung gefunden werden. Die Frequenz von etwa 8 s ist möglicherweise eine Folge der Spaltregelung.

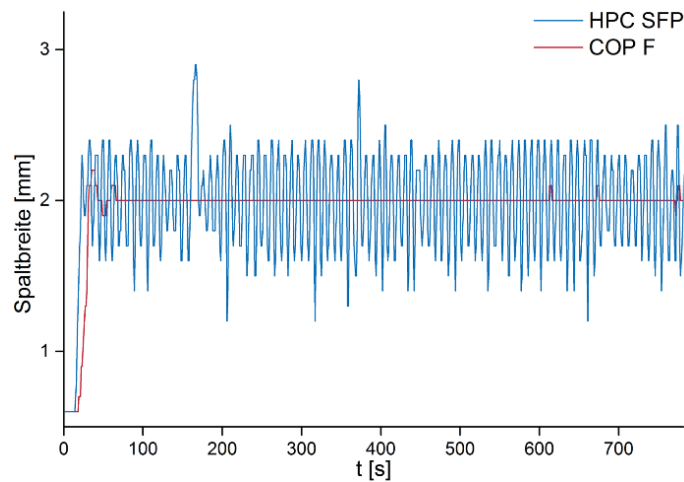


Abbildung 3.9 Spaltbreite während des Walzenkompaktierens der Formulierungen, die jeweils HPC SFP oder COP F beinhalten.

Tabelle 3.4 listet Parameter für die Pulvermischungen zur Beschreibung der Fließfähigkeit. Die Formulierung mit COP F wies einen geringeren Hausner Faktor sowie einen höheren ff_c -Wert auf, weshalb auf eine bessere Fließfähigkeit der Formulierung mit COP F geschlossen werden kann. Diese kann durch die runde Partikelform des COP F erklärt werden (Abbildung 3.2). Die bessere Fließfähigkeit der Formulierung mit COP F könnte folglich zu einem konstanteren Spalt im Vergleich zu HPC SFP geführt haben (Abbildung 3.9). Durch Zusatz eines Fließregulierungsmittels könnte die Spaltvariation minimiert werden. Eine andere Ursache für die Spaltvariation sind klebende Fragmente auf den Walzen (von Eggelkraut-Gottanka, Abed et al. 2002), jedoch konnte in dieser Studie bei der Formulierung mit HPC SFP kein übermäßiges Kleben auf den Walzen beobachtet werden.

Tabelle 3.4 Fließeigenschaften der Pulvermischungen, die HPC SFP und COP F beinhalten; MW \pm SD, n = 3.

	HPC SFP	COP F
ff_c (n = 3)	4,5 \pm 0,7	> 10
Hausner Faktor (n = 3)	1,31 \pm 0,02	1,22 \pm 0,01
Schüttdichte (n = 3) [g/cm ³]	0,63 \pm 0,01	0,55 \pm 0,00
Stampfdichte (n = 3) [g/cm ³]	0,83 \pm 0,01	0,68 \pm 0,00

3.2.3 Tablettierung

Die Tablettierung der Trockengranulate zu biplanen Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm führte zu vergleichbaren Druckfestigkeiten (Abbildung 3.10 a). Die Kompaktibilität zeigte einen linearen Verlauf auf und deutet somit auf eine Formulierung mit vorwiegend sprödrüchigem Verformungsverhalten hin. Eine Erklärung dafür ist der hohe Anteil an DCPA, welches sich vorwiegend durch Spröbruch verformt (Klevan, Nordström et al. 2010). Die Formulierung mit HPC SFP wies bei geringeren Drücken bis etwa 150 MPa eine höhere Druckfestigkeit auf, welche aus der höheren Kompressibilität (Abbildung 3.10 b) und der damit verbundenen Plastizität resultiert. Die Formulierung mit COP F führte bei Drücken ab etwa 200 MPa zu höheren Druckfestigkeiten, jedoch waren die Unterschiede in den Druckfestigkeiten mit Ausnahme von 50 MPa statistisch nicht signifikant ($\alpha = 0,05$). Bei einem Tablettierdruck von 200 MPa wurden vergleichbare Druckfestigkeiten erzielt, wie auch bei dem Vergleich von unterschiedlichen Trockenbindemitteln. In diesem Vergleich (Abschnitt 3.1.5) wies COP F, analog zu dieser Studie, bei 200 MPa eine höhere Druckfestigkeit auf, welche nicht statistisch signifikant war ($\alpha = 0,05$).

Unabhängig von der höheren Druckfestigkeit bei Tablettierdrücken über 150 MPa von COP F erzeugte HPC SFP stets geringeren Abrieb, jedoch wurden die Unterschiede mit höheren Tablettierdrücken geringer (Abbildung 3.10 c). Die Ursache könnte der höhere Feststoffanteil und die damit verbundene höhere Plastizität der Formulierung mit HPC SFP sein, die zu einer höheren Formstabilität der Tabletten geführt haben könnte. Für eine detailliertere Begründung sind weitere Studien notwendig, welche die mechanischen Eigenschaften der Bindemittel detaillierter analysieren.

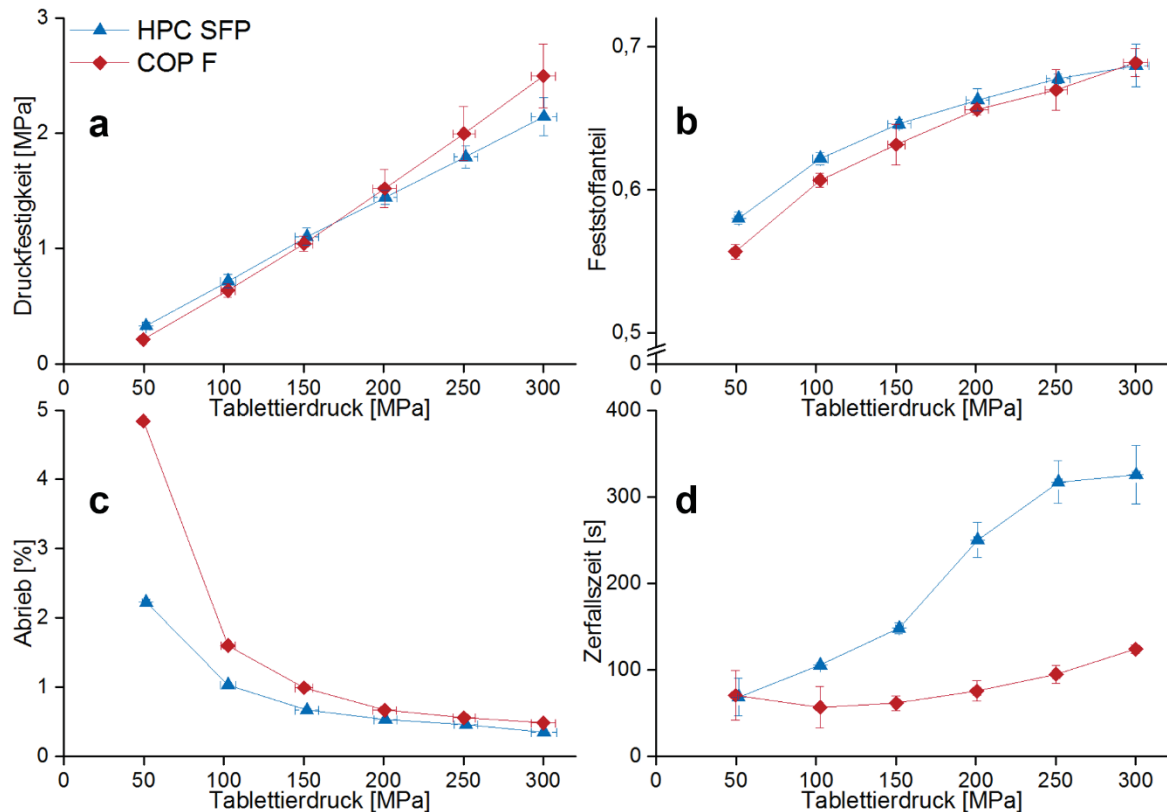


Abbildung 3.10 Kompaktibilität (a), Kompressibilität (b), Abrieb (c) und die Zerfallszeit (d) in Abhängigkeit des Tablettierdrucks; MW \pm KI ($\alpha = 0,05$), n = 20 (Druckfestigkeit, Tablettierdruck), n = 6 (Zerfallszeit); n = 1 (Abrieb).

Alle Tabletten erfüllten die Anforderungen des Ph. Eur. hinsichtlich der maximalen Zerfallszeit von 900 s für nicht überzogene Tabletten (Abbildung 3.10 d). Als Mechanismus für den Zerfall konnte eine Erosion festgestellt werden, welche aus der stetig abnehmenden Tablettengröße während des Zerfallstests resultierte. Bei einem Tablettierdruck von 50 MPa zeigte sich für beide Formulierungen eine vergleichbare Zerfallszeit, jedoch wurde bei höheren Tablettierdrücken die Zerfallszeit durch die Bindemittel unterschiedlich beeinflusst. HPC SFP führte dabei zu den längeren Zerfallszeiten. COP F wies lediglich einen leichten Anstieg der Zerfallszeit mit höherem Tablettierdruck auf.

Allgemein könnten die steigenden Druckfestigkeiten sowie Feststoffanteile mit höheren Drücken für einen längeren Zerfall verantwortlich sein. Quellbare Bindemittel können ebenfalls eine höhere Viskosität auf der Tablettenoberfläche erzeugen, wodurch Wasser verlangsamt in die Tablettenmatrix eindringen kann und somit eine längere Zerfallszeit resultiert. Dieser Effekt war bei HPC SFP aufgrund der höheren dynamischen Viskosität bei verschiedenen Bindemittelkonzentrationen in Wasser (Abbildung 3.11) wesentlich ausgeprägter. Bei einer 1-prozentigen Lösung unterschieden sich die Viskositäten nur geringfügig. Bei einer 5-prozentigen Lösung war die Viskosität von HPC SFP doppelt so hoch, bei einer 15-prozentigen Lösung etwa 6

mal höher und bei einer 25-prozentigen Lösung war die Viskosität von HPC SFP etwa 11 mal höher als die von COP F (Abbildung 3.11). Somit wies HPC SFP eine stärkere Viskositätsabhängigkeit von der Konzentration auf als COP F. Die Gelschicht um die Tablette, welche sich im Kontakt mit Wasser während des Zerfallstestes gebildet hatte, ist vermutlich höher als 1 % konzentriert. Aus diesem Grund beeinflusst die unterschiedliche Viskositätsabhängigkeit von der Konzentration der Bindemittel die Zerfallszeit. Die Zerfallszeitabhängigkeit vom Tablettierdruck zeigt, aufgrund der höheren Viskosität von HPC SFP, einen stetigen Anstieg der Zerfallszeit bis 250 MPa. Zwischen 250 MPa und 300 MPa kam es hingegen zu keinem signifikanten ($\alpha = 0,05$) Anstieg der Zerfallszeit, obwohl Druckfestigkeit und Feststoffanteil weiter zunahm. Möglicherweise kam es, nach Erreichen eines bestimmten Feststoffanteils und Tablettenfestigkeit der Formulierung mit HPC SFP, zu einer vollständigen Gelbildung auf der Tablettenoberfläche, sodass keine Erosion von HPC SFP vor dem Einsetzen der Gelbildung stattfand. Eine verlängerte Zerfallszeit bei Tablettierdrücken über 250 MPa resultiert damit vor allem aus dem Anstieg der Druckfestigkeit sowie dem Feststoffanteil.

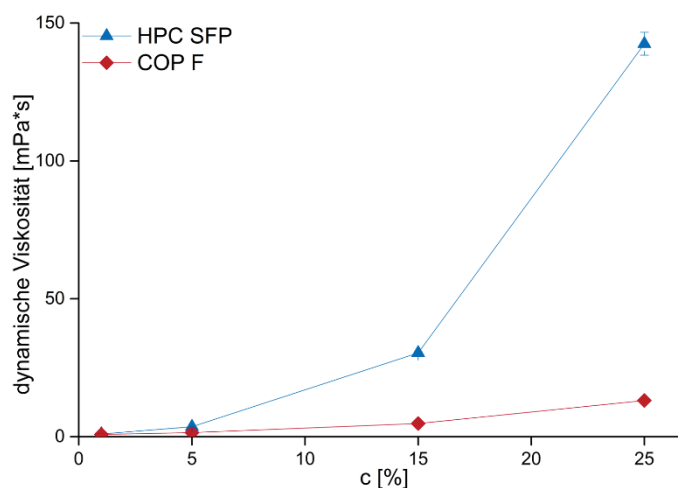


Abbildung 3.11 Die dynamische Viskosität von HPC SFP und COP F in Abhängigkeit von der Konzentration (m/V) in demineralisiertem Wasser bei 37 °C und einer Scherrate von 200 s⁻¹; MW ± SD, n = 3.

Um die Penetration von Wasser nach 90 s in die Tabletten zu visualisieren und die zuvor genannten Erklärungsansätze zu stützen, wurde jeweils eine Tablette aus beiden Formulierungen verwendet, die bei 150 MPa verpresst worden waren (Abschnitt 6.3.3.9). In die COP F-haltige Tablette konnte das Wasser tiefer penetrieren als in die HPC SFP-haltige Tablette (Abbildung 3.12), sodass eine größere Menge Bindemittel sowie Zerfallhilfsmittel von Wasser benetzt wurde und sich ein größeres Tablettenvolumen bilden konnte. Die Tablettenhöhe der Tabletten betrug vor dem Test etwa 4,2 mm. Nach dem Kontakt mit Patentblau-Lösung für 90 s betrug die Höhe des trockenen Kerns für die HPC SFP-haltige Tablette etwa 3,8 mm und für die COP F-haltige Tablette etwa 2 mm. Nach der Washburn-Gleichung ist das Quadrat der Penetrationstiefe von Wasser invers

proportional zu der Viskosität und erklärt damit das schnellere Eindringen von Wasser in die COP F-haltige Tablette (Washburn 1921). Auf der Tablettenoberfläche der HPC SFP-haltigen Tablette wurde dabei eine hochviskose Schicht und somit eine Versiegelung gegenüber eindringendem Wasser geschaffen.

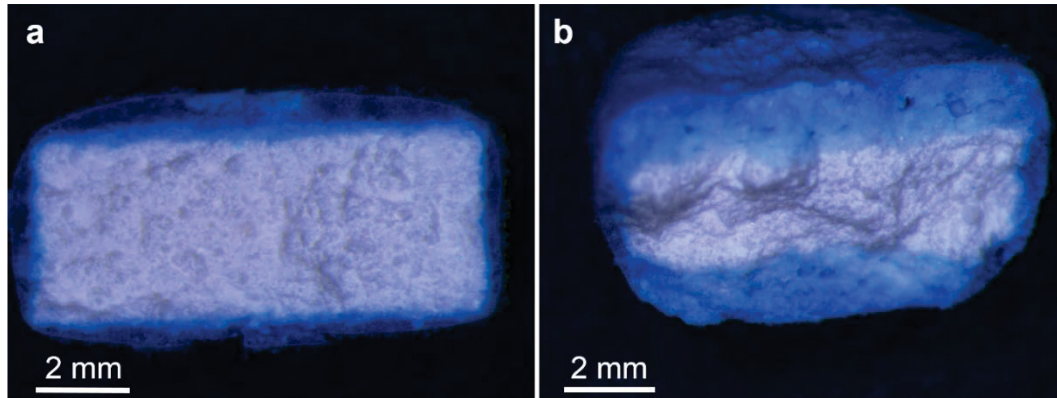


Abbildung 3.12 Bilder der Querschnittsflächen von Tabletten, die HPC SFP (a) und COP F (b) beinhalten, nachdem diese für 90 s in Patentblau V Lösung getaucht wurden (Abschnitt 6.3.3.9).

Innerhalb der Bindemitteltypen hing die Zerfallszeit exponentiell von der Partikelgröße und nicht von der Viskosität ab (Abbildung 3.7 e/f). Da HPC SFP und COP F vergleichbare Partikelgrößen aufwiesen (Tabelle 3.1), resultiert die Vermutung, dass die unterschiedlichen Exponentialfunktionen der quellbaren Bindemitteltypen zwischen Zerfallszeit und Partikelgröße (Abbildung 3.7 e/f) von COP, PVP sowie HPC mit Viskositätseffekten zusammenhängen.

3.2.4 Zusammenfassung

Beide Bindemittel sind geeignet für die Trockengranulierung und Tablettierung. Im Vergleich zur Formulierung mit COP F erzeugte die Formulierung mit HPC SFP größere Granulate mit einem geringeren Feinanteil und Tabletten mit einem geringeren Abrieb. Die Formulierung mit COP F führte aufgrund der besseren Fließfähigkeit des Ausgangsmaterials zu einem konstanteren Spalt, dessen praktische Relevanz jedoch unklar blieb. Die Tabletten mit COP F wiesen weiterhin kürzere Zerfallszeiten auf.

Die Kompaktibilität der Granulate war vergleichbar. HPC SFP erzeugte bei niedrigeren Drücken und COP F bei höheren Drücken höhere Druckfestigkeiten. Dies kann mit der höheren Plastizität von HPC SFP erklärt werden. Der niedrigere Abrieb der Formulierung mit HPC SFP gegenüber der Formulierung mit COP F bei allen Tablettierdrücken kann durch die höhere Plastizität von HPC SFP verursacht worden sein, da sie nicht durch die Druckfestigkeiten zu erklären sind. Die unterschiedliche Zerfallszeit resultiert vor allem aus der höheren Viskosität von HPC SFP, da nach

der Washburn-Gleichung (Washburn 1921) die Wasserpenetration in poröse Materialien von der Viskosität abhängt.

Beide Bindemittel sind in Abhängigkeit von der Herausforderung in der Formulierungsentwicklung bedeutend. HPC SFP hat den bevorzugten Einsatz, um die Effektivität der Trockengranulierung zu erhöhen und den Abrieb zu erniedrigen. Dagegen stellt COP F vor allem eine gute Alternative zu HPC SFP dar, wenn Tabletten mit einer kürzeren Zerfallszeit benötigt werden.

3.3 Einfluss unterschiedlicher HPC-Qualitäten auf die Freisetzung von Metformin³

3.3.1 Einleitung

In dem Vergleich unterschiedlicher Trockenbindemittel (Abschnitt 3.1) konnte gezeigt werden, dass die Zerfallszeit innerhalb eines Bindemitteltyps von der Partikelgröße und nicht von dem Molekulargewicht bzw. der Viskosität abhängt (Abbildung 3.7 e/f). Eine geringere Partikelgröße und somit eine höhere spezifische Oberfläche führte zu einer schnellen Bildung einer Gelschicht um die Tablette, wodurch der Zerfall der Tablette verlangsamt wurde. Dabei zerfielen alle Tabletten nach maximal 93 s durch den Zusatz von HPC SFP relativ schnell.

Innerhalb dieser Studie wurde am Beispiel von HPC untersucht, ob sich die schnelle Gelbildung in Kombination mit den guten Bindeeigenschaften des HPC SFP auf eine verlängerte Freisetzung aus Matrixtabletten übertragen lässt. HPC SFP wies die kleinste Partikelgröße, aber auch gleichzeitig das niedrigste Molekulargewicht innerhalb der HPC-Qualitäten auf (Tabelle 3.1). Aus diesem Grund war die resultierende Viskosität eher gering. Es sollte daher versucht werden, die Bindemittleigenschaft sowie die initiale Lösungsverzögerung des niedermolekularen HPC SFP mit geringer Partikelgröße zusammen mit einem hochmolekularen HPC zu kombinieren. Hierfür wurde die Hypothese aufgestellt, dass HPC SFP, vor allem durch eine schnelle Gelbildung, in Kombination mit einem hochmolekularem HPC synergistisch auf die Freisetzung und den Zerfall wirken könnte, indem es insbesondere die initiale Freisetzung verlangsamen könnte. Ziel der Studie war es erstmalig eine Tablettenformulierung für Metforminhydrochlorid zu entwickeln, die mit Hilfe einer Kombination von HPC-Qualitäten eine verlängerte Freisetzung aufweist.

Metforminhydrochlorid ist ein orales Antidiabetikum der ersten Wahl (Hesen, Riksen et al. 2017, BÄK 2013). Der eingesetzte Wirkstoff ist ein Modellarzneistoff, welcher im Hinblick auf eine Matrixtabletten-Formulierung eine Herausforderung darstellt. Dieser wird in hohen Dosen zwischen 500 und 1000 mg bis zu drei Mal täglich gegeben und weist zudem eine gute Wasserlöslichkeit auf. Für eine Matrixtabletten-Formulierung ist es daher notwendig, eine möglichst hohe Beladung mit Metforminhydrochlorid zu erzielen sowie möglichst wenig Matrixbildner einzusetzen, um eine Schluckbarkeit durch eine geringe Tablettengröße zu gewährleisten. Zusätzlich ist vor der Tablettierung eine Granulierung notwendig, da Metforminhydrochlorid eine schlechte Fließfähigkeit und hohe Agglomerationstendenz besitzt.

In einer anderen Studie wurde eine HPC-Qualität für verlängerte Freisetzungen von Formulierungen mit Metforminhydrochlorid verwendet. In der Studie wurden Schmelzgranulate

³ Die Messergebnisse wurden überwiegend im Rahmen eines Wahlpflichtpraktikums mit der Unterstützung von Charline Hoffmann und Martin Lück erhoben.

aus einer Kombination von hochmolekularem HPC und hydrophoben Hilfsstoffen produziert, um eine verlängerte Freisetzung aus Tabletten nach USP zu erreichen (Vaingankar und Amin 2017). Dabei wurden Formulierungen mit einem Metforminhydrochlorid Anteil von bis zu 75 % verwendet. Hierbei wurde die Angabe gemacht, dass ungewöhnlich hohe Tablettenbruchkräfte von bis zu 16,5 kN gemessen worden wären.

3.3.2 Versuchsplan

Metforminhydrochlorid ist das üblicherweise eingesetzte Salz des Metformins, welche auch in dieser Studie verwendet worden ist und im Folgenden verkürzend als Metformin bezeichnet wird.

Um den Effekt von Kombinationen unterschiedlicher HPC-Qualitäten zu analysieren, wurden acht verschiedene Formulierungen getestet (Tabelle 3.5). Weiterhin wurde eine Formulierung ohne Bindemittel verwendet, um den generellen Einfluss der Bindemittel zu untersuchen. Neben HPC SFP wurde HPC M FP mit einem mittelhohen Molekulargewicht sowie HPC H FP mit einem hohem Molekulargewicht verwendet, wobei beide Bindemittel gleichzeitig eine größere Ausgangspartikelgröße als HPC SFP aufwiesen (Tabelle 3.6). Um den Einfluss der Kombinationen unterschiedlicher HPC-Qualitäten zu beurteilen, wurde jedes Bindemittel ebenfalls einzeln in einem Anteil von 15 % getestet (F1 – F4). Generell wurden Kombinationen aus HPC SFP und HPC M FP sowie drei Kombinationen aus HPC SFP und HPC H FP verglichen (F5 – F8). Dabei ergaben sich Metformin Anteile in den Tabletten zwischen 75 und 99 % (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5 Formulierungen

Formulierung	Metformin	HPC SFP	HPC M FP	HPC H FP	MgSt*
F1: 99% Metformin	99	0	0	0	1
F2: 15% HPC SFP	84	15	0	0	1
F3: 15% HPC M FP	84	0	15	0	1
F4: 15% HPC H FP	84	0	0	15	1
F5: 7,5% HPC SFP + 7,5% HPC M FP	84	7,5	7,5	0	1
F6: 7,5% HPC SFP + 7,5% HPC H FP	84	7,5	0	7,5	1
F7: 4% HPC SFP + 15% HPC H FP	80	4	0	15	1
F8: 4% HPC SFP + 20% HPC H FP	75	4	0	20	1

* Magnesiumstearat wurde unmittelbar vor dem Tablettieren untergemischt.

Tabelle 3.6 Eigenschaften der verwendeten HPC-Qualitäten.

	HPC SSL SFP	HPC M FP	HPC H FP
Dynamische Viskosität [mPa*s] 20 °C / 2 %ige Lösung	2,0-2,9 ^b	150-400 ^b	1000-4000 ^b
Molekulares Gewicht [Da]	41811 ^a	620000 ^b	1360402 ^a
Mittlere Partikelgröße x_{50} , MW \pm SD, n = 4 [μ m]	17,7 \pm 0,1	79,3 \pm 0,2	71,8 \pm 0,0

^a Gemessen durch Nippon Soda via Gelpermeationschromatographie (GPC); n = 1.

^b Allgemeine technische Daten von Nippon Soda zu dem Produkt (Nippon Soda Co. 2013).

Bevor die Formulierungen mit einem Walzenkompaktor (BRC 25, L. B. Bohle Maschinen + Verfahren, Deutschland) kompaktiert und trockengranuliert wurden, mussten zunächst feste Agglomerate des Metformin gemahlen werden, um eine Weiterverarbeitung zu ermöglichen. Dafür wurden die Agglomerate in der Trockengranuliereinheit des Walzenkompaktors gemahlen

(Abschnitt 6.2.1). Damit Metformin nicht reagglomerieren konnte, wurden die Mischungen jeweils am gleichen Tag hergestellt, gemischt sowie die Trockengranulate bei konstanten Bedingungen mit dem Walzenkompaktor bei 8 kN/cm hergestellt (Abschnitt 6.2.2). Die Granulate wurden innerhalb von 24 Stunden zu biplanen Tabletten mit 12 mm Durchmesser und einer Masse von etwa 1 g an einer instrumentierten Rundläuferpresse (Pressima, IMA Kilian, Deutschland) verpresst (Abschnitt 6.2.3). Unmittelbar vor dem Tablettieren wurde 1 % MgSt für zwei Minuten mit einem Turbulamischer (Willy Bachofen, Schweiz) untergemischt.

3.3.3 Trockengranulierung

Die Formulierung ohne Bindemittel hatte zusammen mit der Formulierung mit 15 % HPC SFP die größte mittlere Granulatgröße von etwa 1 mm (Abbildung 3.13). Es konnte erwartet werden, dass HPC SFP aufgrund der kleinen Partikelgröße und den damit verbundenen effektiven Bindeeigenschaften große Granulate erzeugt. Diese Systematik wurde in einer vorangegangenen Studie für Trockenbindemittel herausgefunden (Abschnitt 3.1). An dieser Stelle ist jedoch festzuhalten, dass Metformin ohne HPC SFP zu ähnlich großen Granulaten führte, obwohl es für eine schlechte Tablettierbarkeit bekannt ist (Al-Zoubi, Odeh et al. 2017, Petrovick, Kleinebudde et al. 2018). Es existieren allerdings keine Studien mit Ergebnissen zu der Trockengranulierung von Metformin. Obwohl die Granulate aus reinem Metformin und dem Zusatz von 15 % HPC SFP ähnlich groß waren, wies das Granulat mit reinem Metformin eine visuell schlechtere Fließfähigkeit auf. Die Agglomerationsneigung schien mit dem Zusatz von HPC SFP geringer, sodass HPC SFP möglicherweise als Abstandhalter zwischen den Metforminpartikeln fungierte. Dieser Aspekt wurde in dieser Studie jedoch nicht genauer untersucht.

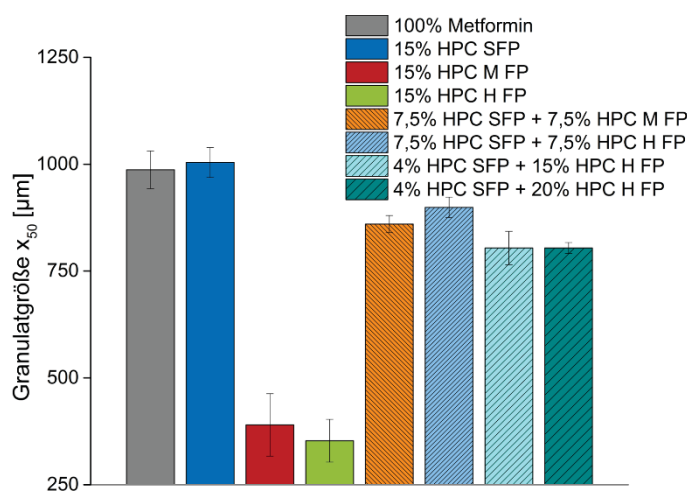


Abbildung 3.13 Mittlere Granulatgröße der Granulate; MW \pm SD, n = 4.

HPC M FP und HPC H FP führten im Gegensatz zum reinen Metformin zu einer deutlichen Verkleinerung der Partikelgröße, sodass HPC M FP und HPC H FP nicht als Bindemittel für die Trockengranulierung verwendet werden sollten. Die Mischungen der Bindemittel ergaben Granulatgrößen, die vor allem durch den Anteil von HPC SFP beeinflusst wurden und daher die mittleren Granulatgrößen nahe der Formulierung mit dem alleinigen Zusatz von HPC SFP lagen (Abbildung 3.13).

3.3.4 Tablettierung

Die Tabletten mit Bindemittelzusatz wurden mit einem Druck von 250 MPa verpresst. Hingegen konnten die Tabletten ohne Zusatz von Bindemittel (F1) lediglich mit einem maximalen Druck von 150 MPa verpresst werden, da diese Tabletten bei höheren Drücken deckelten. Metformin zeigte bedingt durch das Deckeln der Tabletten, ein ungünstiges Tablettierverhalten und ergab ohne den Zusatz von HPC die geringste Druckfestigkeit (Abbildung 3.14 a). Wie bereits diskutiert, wird eine minimale Druckfestigkeit von 1,7 MPa als erforderlich erachtet (Abschnitt 3.1.5). Diese konnte lediglich durch einen 15 prozentigen Zusatz von HPC SFP (F2) erreicht werden und diese steht im Zusammenhang mit dem höchsten Feststoffanteil dieser Formulierung (Abbildung 3.14 b). Ähnlich wie bei der Granulatgröße wurde ersichtlich, dass die höhermolekularen und gleichzeitig größeren Bindemittel HPC M FP und HPC H FP geringere Druckfestigkeiten aufwiesen und die Mischungen mit HPC SFP zu höheren Druckfestigkeiten führten. Für eine ausreichende Druckfestigkeit war demnach der Anteil von HPC SFP von zentraler Bedeutung.

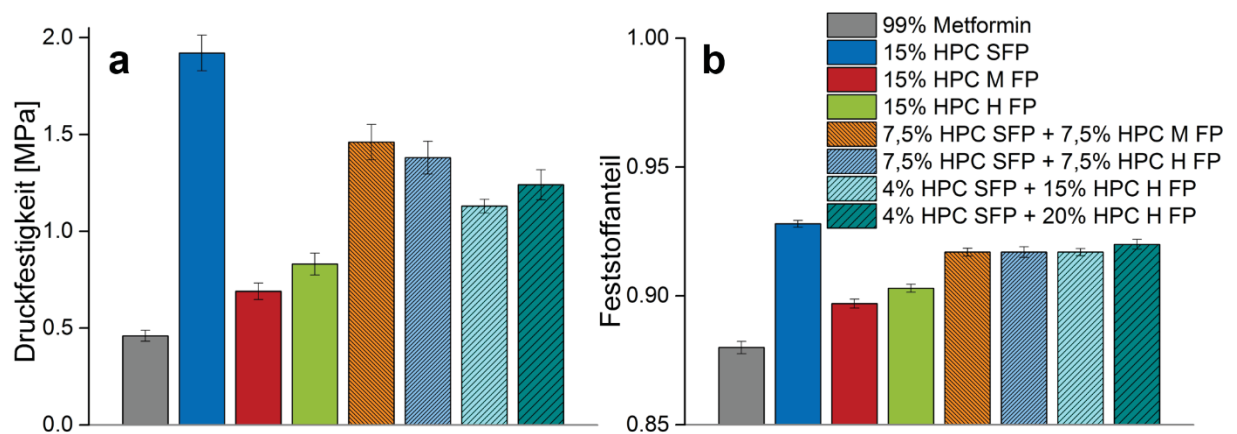


Abbildung 3.14 Druckfestigkeiten und Feststoffanteile der Tabletten; MW \pm KI ($\alpha = 0,05$), n = 10.

In dieser Studie stellte der Tablettenzerfall einen Auflösungsprozess dar, welcher durch abnehmende Tablettengröße während des Tests ersichtlich wurde. Die Feststoffanteile der Tabletten waren relativ hoch (Abbildung 3.14 b), sodass wenig Wasser in die Tablettenmatrix eindringen konnte und somit die Auflösungsgeschwindigkeit des Metformins auf der Tablettenoberfläche die Zerfallszeit sowie Freisetzung bestimmte.

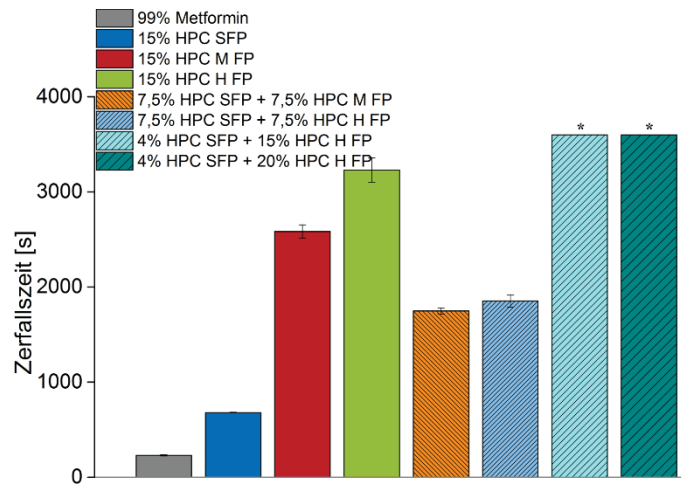


Abbildung 3.15 Zerfallszeiten; MW \pm KI ($\alpha = 0,05$), n = 6; *der Zerfallstest wurde nach 3600 s gestoppt.

Der Zerfall (Abbildung 3.15) und die Freisetzung (Abbildung 3.16) waren am schnellsten bei der Formulierung ohne Bindemittel, da hier keine quellende Substanz den Tablettenzerfall verzögerte. Weiterhin war die Reihenfolge bei der Zerfallszeit und der Freisetzung nicht durch die Ausgangspartikelgröße beeinflusst und somit lediglich vom Molekulargewicht bzw. der Viskosität abhängig. So waren Zerfall und Freisetzung beim Zusatz von einer HPC-Qualität bei HPC SFP am schnellsten, gefolgt von HPC M FP und HPC H FP. Die Bindemittelkombinationen ergaben Zerfallszeiten sowie Freisetzung, die zwischen den Zeiten der einzelnen Bindemittel lagen. Die ursprünglich aufgestellte Hypothese, dass die Kombination unterschiedlicher HPC-Qualitäten zu einer verlängerten Freisetzung führt, muss somit verworfen werden. Allerdings konnte herausgestellt werden, dass HPC SFP auch in Kombination mit anderen HPC-Qualitäten großen Einfluss auf die Granulatgröße und die Tablettenfestigkeit hatte. HPC SFP erzeugte eine Verzögerung der Freisetzung, die keine Bedeutung für eine verlängerte Freisetzung hinsichtlich Matrixtabletten aufwies.

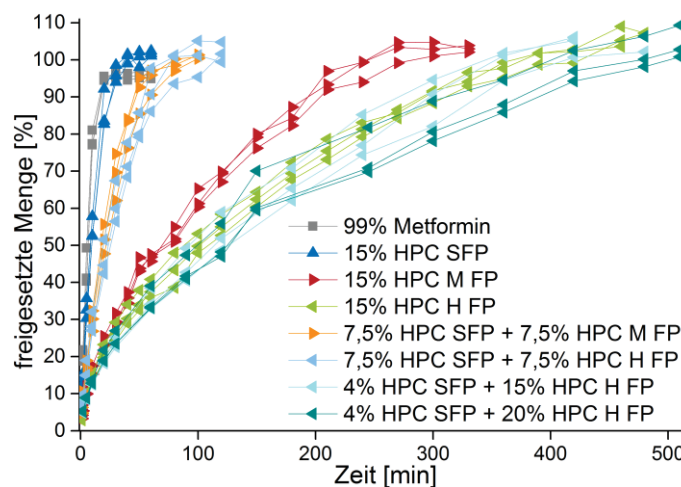


Abbildung 3.16 Freisetzung, n = 3.

Die Freisetzen (Abbildung 3.16) zeigten einen typischen Verlauf für eine Matrix-kontrollierte Freisetzung, welche linear über eine Wurzel-Zeit Kinetik beschrieben werden konnten. Die Bestimmtheitsmaße zu den Wurzel-Zeit Linearisierungen sind in Tabelle 7.2 aufgelistet. Die geringsten Bestimmtheitsmaße wurden für die Formulierung ohne HPC bestimmt, welches durch die Abwesenheit einer quellenden Substanz zu erwarten gewesen ist.

In der vorangegangenen Studie wurde eine Abhängigkeit des Tablettenzerfalls von der Partikelgröße des eingesetzten Trockenbindemittels beobachtet (Abschnitt 3.1). In dieser Studie hat sich jedoch eine Abhängigkeit des Tablettenzerfalls vom Molekulargewicht bzw. der Viskosität und nicht von der Partikelgröße gezeigt. Dadurch lässt sich ableiten, dass es keine allgemeingültige Regel für den Tablettenzerfall gibt, sondern die freisetzungsbestimmenden Eigenschaften der quellenden Substanzen abhängig von der Formulierung sind. In der vorangegangenen Studie (Abschnitt 3.1) wurde eine schnell erodierende Tablettenformulierung mit einem Bindemittelanteil von 10 % unter Verwendung eines Zerfallhilfsmittels gewählt. In dieser Studie handelte es sich um eine langsam auflösende Tablettenformulierung, die aus dem höheren Bindemittelanteil von mindestens 15 % HPC, der Abwesenheit eines Zerfallhilfsmittels und eines anderen Wirkstoffs resultierte.

Möglicherweise ist bei schnell erodierenden Tabletten die Geschwindigkeit der Gelbildung für den Tablettenzerfall und die Freisetzung ausschlaggebend. Hingegen ist bei langsam auflösenden Tabletten allein die Löslichkeit der Matrix entscheidend, da die quellenden Bindemittel in diesem Fall ausreichend Zeit für eine Gelbildung haben. In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurden verschiedene HPC-Qualitäten gemischt, um die Freisetzung einer Theophylin-haltigen Tablettenformulierung aus einer lipophilen Matrix zu beeinflussen, wodurch eine Tablettenerosion der unlöslichen Tablettenmatrix auf die Freisetzung Einfluss nahm (Kallakunta, Tiwari et al. 2018). Dabei wurde ein additiver Effekt durch eine höhermolekulare und zugleich gröbere HPC-Qualität in Kombination mit einer niedermolekularen und zugleich feineren HPC-Qualität erzielt. Es wurde die Ursache angeführt, dass die Tablette durch die Zugabe der niedermolekularen und zugleich feineren HPC-Qualität langsamer erodierte. Somit ist eine systematische Studie in Abhängigkeit von Formulierungen notwendig, um gesicherte Aussagen zu treffen, unter welchen Bedingungen die Kombinationen von unterschiedlichen HPC-Qualitäten einen additiven Einfluss auf die Zerfallszeit und die Freisetzung haben kann.

3.3.5 Zusammenfassung

Metformin ergab bereits ohne HPC große Granulate. Die Granulatgröße wurde durch den Zusatz der gröberen HPC-Qualitäten verringert und durch HPC SFP geringfügig vergrößert. Die Tabletten deckelten ohne den Zusatz einer HPC-Qualität oberhalb eines Tablettierdrucks von 150 MPa.

Insgesamt konnte eine ausreichende Druckfestigkeit lediglich mit dem Zusatz von 15 % HPC SFP erreicht werden.

HPC SFP stellt im Hinblick auf die verlängerte Freisetzung von Formulierungen in Kombination mit höhermolekularen HPC-Qualitäten keinen Zusatznutzen dar. Allerdings konnte gezeigt werden, dass HPC SFP essenziell war, um große Granulate und ausreichend hohe Druckfestigkeiten der Tabletten zu erzeugen. HPC H FP war die eingesetzte HPC-Qualität mit dem höchsten Molekulargewicht und hatte den größten Einfluss auf eine verlängerte Freisetzung. Bei einem Anteil von 20 % HPC H FP konnte eine verlängerte Freisetzung von fast 9 Stunden erreicht werden.

Die aufgestellte Hypothese, dass HPC SFP, basierend auf einer vorangegangenen Studie (Abschnitt 3.1), durch eine initiale schnelle Gelbildung synergistisch in Kombination mit einem hochmolekularem HPC auf die Freisetzung und den Zerfall wirken könnte, muss durch diese Studie verworfen werden. Vielmehr scheint der Einfluss von unterschiedlichen HPC-Qualitäten auf den Zerfall oder auf die Freisetzung von der Formulierung abhängig zu sein. Möglicherweise ist bei schnell erodierenden Tabletten die Geschwindigkeit der Gelbildung für den Tablettenzerfall und die Freisetzung ausschlaggebend, wohingegen bei langsam auflösenden Tablettenformulierungen allein das Ausmaß der Gelbildung entscheidend ist.

3.4 Funktionalitäten von Trockenbindemitteln⁴

3.4.1 Einleitung

In der vorangegangenen Studie beschrieb eine Exponentialfunktion innerhalb eines Bindemitteltyps den Zusammenhang zwischen der mittleren Partikelgröße und den Granulat- sowie Tabletteneigenschaften (Abschnitt 3.1). Es konnte jedoch keine sinnvolle Korrelation zwischen Bindemitteln unterschiedlichen chemischen Typs hergestellt werden, sodass weitere Bindemittelleigenschaften von Bedeutung sind. In dieser Studie soll mit Hilfe mechanischer Eigenschaften der Bindemittel versucht werden, die Funktionalität verschiedener Bindemitteltypen detaillierter zu verstehen. Dabei wurde stellvertretend für die Bindemitteltypen das jeweils effektivste Bindemittel, ausgehend von einer vorangegangenen Studie (Abschnitt 3.1), untersucht.

Um die mechanischen Eigenschaften zu bestimmen, wurden Tabletten aus reinen Bindemitteln hergestellt (Abschnitt 6.2.3) und auf Deformationsverhalten, Druckfestigkeit, Bruchenergie, Feststoffanteile bzw. Heckel-Analyse und elastische Rückdehnung (ER) untersucht. Für die Untersuchung des Deformationsverhaltens der Tabletten wurde ein selbst entwickelter Test verwendet (Abschnitt 6.3.3.8). Dieser wurde zum besseren Verständnis der Tablettendeformation initiiert. Mit diesem Test konnte ebenfalls das Deformationsverhalten von HPC- sowie PVP-Tabletten beurteilt werden, die während eines üblichen Bruchtestes nicht brachen. Zudem konnte das Bruchverhalten bei unterschiedlichen Deformationsgeschwindigkeiten untersucht werden, wodurch sich viskoelastische Eigenschaften der Bindemittel bestimmen ließen. Die Eigenschaften der reinen Bindemittel sollen dabei helfen, das Verhalten von Bindemitteln in Formulierungen besser zu verstehen.

3.4.2 Widerstand gegen Kompression der Tabletten aus reinen Bindemitteln

Um ein besseres Verständnis für die Funktionalität von Trockenbindemitteln zu erlangen, wurden Tabletten aus reinen Bindemitteln hergestellt (Abschnitt 6.2.3) und mit Hilfe eines uniaxialen Tablettensimulators getestet (Abschnitt 6.3.3.8). Die Kraft-Weg Diagramme getesteter Tabletten sind in Abbildung 3.17 dargestellt. Die Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm, hergestellt bei unterschiedlichen Tablettierdrücken, wurden bei Deformationsgeschwindigkeiten von 0,01, 0,35 und 100 mm/s getestet. Die Deformationsgeschwindigkeit von 0,35 mm/s wurde ausgewählt, um die Deformationsgeschwindigkeit des Tablettentesters (Smart Test 50, Sotax, Schweiz), der bereits

⁴ Teile des Kapitels sind in dem Manuskript „Towards a better understanding of dry binder functionality“ bereits veröffentlicht (s. Abschnitt Publikationen).

in den anderen Studien (Abschnitt 3.1, Abschnitt 3.2, Abschnitt 3.3) für die Bruchkraftbestimmung (Abschnitt 6.3.3.2) von Tabletten verwendet wurde, nachzuahmen. Dabei wurden für die mittlere Deformationsgeschwindigkeit jeweils Tabletten verwendet, die bei unterschiedlichen Tablettierdrücken verpresst wurden. Für die niedrige und hohe Deformationsgeschwindigkeit wurde in Abbildung 3.17 jeweils eine Tablette dargestellt, um somit den Effekt des Tablettierdrucks als auch der Deformationsgeschwindigkeit auswerten zu können.

Die Kraftentwicklung begann aufgrund des Durchmessers der biplanen Tabletten von 8 mm jeweils bei etwa 8 mm Abstand zwischen den Stempeln (Abbildung 3.17). Ein Bruch der Tabletten aus COP F, MCC 105 und XPVP M war bei allen getesteten Deformationsgeschwindigkeit erkennbar. Tabletten aus HPC SFP und PVP 12 führten bei Deformationsgeschwindigkeiten von 0,01 sowie 0,35 mm/s zu keinem erkennbaren Bruch. COP F, MCC 105 sowie XPVP M zeigten damit ein spröderes Verhalten als HPC SFP und PVP 12 auf. Tabletten aus HPC SFP und PVP 12 wurden durch den Deformationstest zu neuen Kompaktaten verpresst, woraus sich eine hohe Plastizität ableitet. Bei der hohen Deformationsgeschwindigkeit von 100 mm/s war für PVP 12 (Abbildung 3.17) ein spröderes Verhalten ähnlich dem von COP F, MCC 105 und XPVP M zu erkennen, wobei die Bruchkraft bei PVP 12 mit 0,088 kN am niedrigsten war. Tabletten aus HPC SFP hatten nach Testung bei einer mittleren Deformationsgeschwindigkeit von 0,35 mm/s einen kleinen Riss (Abbildung 3.18). Ein deutlicher Riss war nach dem Test mit einer Deformationsgeschwindigkeit von 100 mm/s zu beobachten. Die in Abbildung 3.17 dargestellte Deformation einer HPC SFP Tablette, getestet bei einer Deformationsgeschwindigkeit von 100 mm/s, wies einen Bruch auf, nachdem diese auf etwa 6,7 mm komprimiert wurde. Diese stärkste Komprimierung bis zum Bruch impliziert eine hohe Flexibilität und resultiert in der höchsten Bruchenergie im Vergleich zu den anderen Bindemitteln (Abbildung 3.19 b). Die Druckfestigkeiten der Tabletten aus HPC SFP waren im Gegensatz zu der Bruchenergie lediglich moderat (Abbildung 3.19 a).

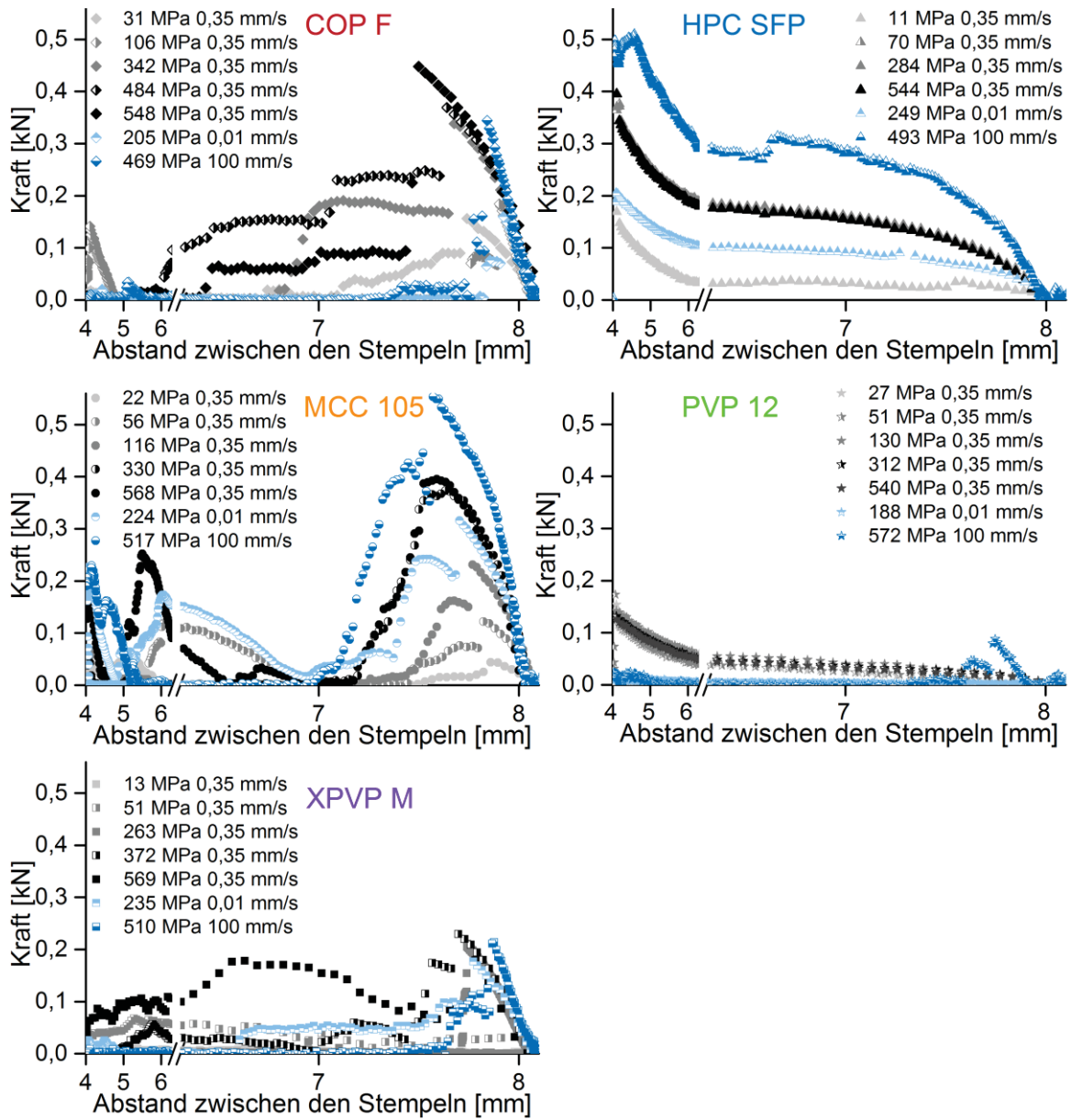


Abbildung 3.17 Kraft-Weg-Diagramme von Tabletten aus reinen Bindemitteln mit einem Durchmesser von 8 mm, die bei unterschiedlichen Tablettierdrücken verpresst wurden. Tabletten wurden aus COP F, HPC SFP, MCC 105, PVP 12 und XPVP M hergestellt und bei Deformationsgeschwindigkeiten von 0,01, 0,35 und 100 mm/s getestet.

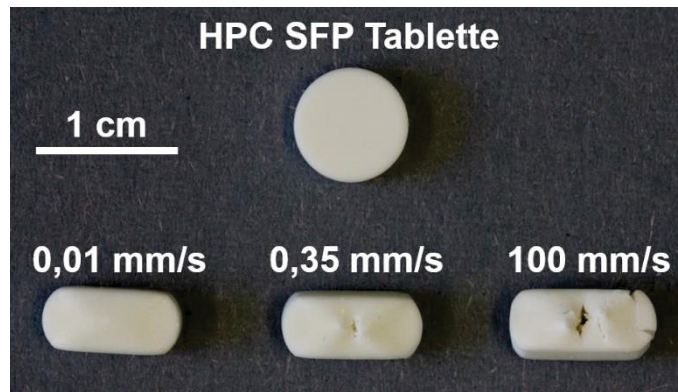


Abbildung 3.18 HPC SFP Tablette nach der Tablettierung (oben) und nach dem Deformationstest bei drei verschiedenen Deformationsgeschwindigkeiten (unten).

Die Bruchkräfte von COP F, XPVP M und MCC 105 nahmen bei einer Deformationsgeschwindigkeit von 0,35 mm/s mit steigendem Tablettierdruck stetig zu (Abbildung 3.17). Im Gegensatz dazu führte PVP 12 bei einer Deformationsgeschwindigkeit von 0,35 mm/s, unabhängig vom Tablettierdruck, zu gleichen Kraft-Weg Kurven mit relativ geringer Kraftentwicklung. Bei der geringsten Deformationsgeschwindigkeit von 0,01 mm/s war die Kraftentwicklung von maximal 0,01 kN besonders gering. Die allgemein geringe Kraftentwicklung impliziert die geringste Härte von Tabletten aus PVP 12. Außerdem zeigt PVP 12 die höchste Viskoelastizität und eine Abhängigkeit des grundlegenden Verformungsverhalten von der Deformationsgeschwindigkeit, da die Tabletten bei einer Deformationsgeschwindigkeit von 100 mm/s brachen im Gegensatz zu den langsameren Geschwindigkeiten.

Die Tabletten aus HPC SFP sind ebenfalls nicht bei niedrigen und mittleren Deformationsgeschwindigkeit zerbrochen. Für HPC SFP zeigte sich ähnlich wie bei PVP 12 eine geringe Abhängigkeit von dem Tablettierdruck auf die Kraftentwicklung. Lediglich die Tablette, verpresst bei dem niedrigsten Tablettierdruck von 11 MPa, führte entgegen der anderen Tabletten, verpresst bei Tablettierdrücken zwischen 70 und 544 MPa, zu einer geringeren Kraftentwicklung bei gleicher Deformationsgeschwindigkeit von 0,35 mm/s (Abbildung 3.17). Im Gegensatz zu PVP 12 war die Kraftentwicklung durch HPC SFP wesentlich höher, weshalb auf eine höhere Materialhärte geschlossen werden kann. Somit konnte HPC SFP im Vergleich zu PVP 12, mechanisch stabilere Tabletten erzeugen. Weiterhin konnte auch für HPC SFP Viskoelastizität beobachtet werden. Es traten bei hoher Deformationsgeschwindigkeit Risse innerhalb der Tablette aus HPC SFP auf (Abbildung 3.18), sodass bei hoher Deformationsgeschwindigkeit eine Bruchkraft gemessen werden konnte (Abbildung 3.17). Jedoch wurde das grundlegende Verformungsverhalten von HPC SFP im Vergleich zu PVP 12 durch verschiedene Deformationsgeschwindigkeit nicht beeinflusst, aufgrund ähnlicher Kraft-Weg-Kurvenverläufen.

Neben PVP 12 und HPC SFP zeigte auch MCC 105 Viskoelastizität, welche aus dem Vergleich der Kraft-Weg-Kurvenverläufe zwischen der niedrigen und mittleren zu der hohen Deformationsgeschwindigkeit ersichtlich wurde (Abbildung 3.17). Aus der Testung bei der höheren Deformationsgeschwindigkeit der Tabletten aus MCC 105 resultierten analog zu den höheren Bruchenergien systematisch höhere Druckfestigkeiten (Abbildung 3.19 a).

Für XPVP M konnte keine Viskoelastizität detektiert werden. COP F zeigte ein divergentes Verhalten, da die Kraftentwicklungen (Abbildung 3.17) und resultierenden Druckfestigkeiten (Abbildung 3.19 a) für die mittlere Deformationsgeschwindigkeit höhere Werte als für die niedrige oder hohe Deformationsgeschwindigkeit aufwiesen. Bei den Druckfestigkeiten für XPVP M und COP F bestanden in den Kurvenverläufen jedoch hohe Schwankungen, weshalb das viskoelastische Verhalten von COP F und XPVP M nicht eindeutig aufgeklärt werden konnte.

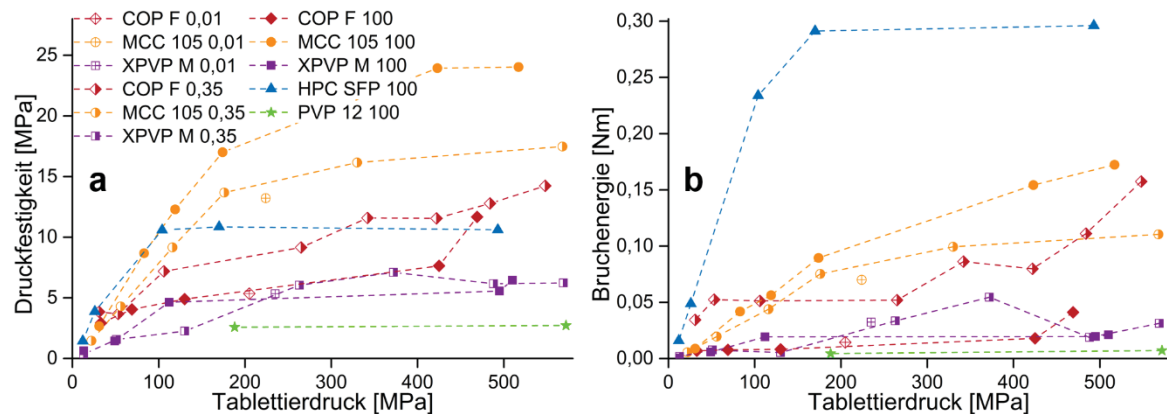


Abbildung 3.19 Kompaktibilität (a) sowie die Bruchenergie (b) von jeweils einer Tablette je Datenpunkt.

Die gemessenen Druckfestigkeiten, insbesondere von MCC 105, waren verhältnismäßig hoch. In Tablettenformulierungen wird häufig eine erforderliche Druckfestigkeit von 2 MPa (Sun, Hou et al. 2008) oder mindestens 1,7 MPa (Pitt und Heasley 2013) postuliert, um mechanisch stabile Tabletten zu generieren. Tabletten aus MCC 105 zeigten bei hohen Drücken und hoher Deformationsgeschwindigkeit die höchste Druckfestigkeit von bis zu 24 MPa. Bei niedrigeren Tablettierdrücken von unter 100 MPa führten hingegen HPC SFP und teilweise COP F zu höheren Druckfestigkeiten als MCC 105 (Abbildung 3.19).

Diese Studie zeigt jedoch ausgehend von reinen Bindemitteln, dass neben der Druckfestigkeit auch das Bruchverhalten mitberücksichtigt werden sollte. So wiesen Tabletten aus HPC SFP, welche bei einer hohen Deformationsgeschwindigkeit getestet wurden, geringere Druckfestigkeiten im Gegensatz zu Tabletten aus MCC 105 auf, führten jedoch zu den höchsten Bruchenergien (Abbildung 3.19). In einer vorangegangenen Studie wurden durch HPC SFP, COP F oder MCC 105 ähnliche Druckfestigkeiten in Formulierungen erzielt, während HPC SFP den geringsten Abrieb erzeugte (Abschnitt 3.1 und 3.2). Der geringe Abrieb von Tabletten mit Zusatz von HPC SFP kann

durch die hohe Flexibilität der Tabletten aus reinem HPC SFP und der daraus resultieren hohen Bruchenergie erklärt werden, wodurch gezeigt werden konnte, dass HPC SFP Tabletten unter Kompression nicht in verschiedene Fragmente brachen (Abbildung 3.18).

Die Druckfestigkeiten der Tabletten aus reinem HPC SFP und COP F können dabei wie folgt verknüpft werden mit einer anderen Studie dieser Arbeit (Abschnitt 3.2). Analog zu den Druckfestigkeiten von Tabletten aus reinen Bindemitteln wurden bei der verwendeten Tablettenformulierung mit 10 % HPC SFP bei niedrigeren Drücken höhere Druckfestigkeiten und bei der mit 10 % COP F bei Drücken oberhalb von etwa 170 MPa höhere Druckfestigkeiten gemessen.

Es konnte in einer Arbeit basierend auf Porositätsdaten gezeigt werden, dass ein Druck von etwa 50 MPa einer typischen spezifischen Kompaktierkraft beim Walzenkompaktieren entsprach (Reimer und Kleinebudde 2018). Allerdings schien dieser Zusammenhang auch materialabhängig zu sein. In vorherigen Studien dieser Arbeit (Abschnitt 3.1 und 3.2), als auch bei einer anderen Arbeit (Mangal, Kirsolak et al. 2016), konnte HPC SFP in Formulierungen größere Granulate mit einem geringeren Feinanteil erzeugen als COP F. Da reines HPC SFP bei einem Druck von 50 MPa eine bessere Verformbarkeit aufwies als COP F, ist die bessere Eignung von HPC SFP bei der Walzenkompaktierung erklärbar. Zudem kann die hohe Flexibilität von Tabletten aus HPC SFP auf das Bruchverhalten von Schülpen während des Mahlens übertragen werden, sodass diese in weniger Fragmente brechen würden, woraus sich große Granulate erwarten ließen. Weiterhin führte XPVP M in einer vorangegangenen Studie (Abschnitt 3.1) zu größeren Granulaten als MCC 105, welches wiederum zu größeren Granulaten als PVP 12 führte. Im Widerspruch zu dem zuvor genannten Zusammenhang erzeugte XPVP M bei etwa 50 MPa in dieser Studie jedoch niedrigere Druckfestigkeiten und Bruchenergien als MCC 105. Dieser scheinbare Widerspruch kann teilweise durch die hohe ER von XPVP M erklärt werden (Abbildung 3.20), die sich negativ auf die Tabletten auswirken könnte, wohingegen nur ein geringer Einfluss der initialen ER auf den Schülpenfeststoffanteil zu erwarten ist. Schülpen bestehen, abhängig vom Ausgangsmaterial, typischerweise nicht länger als eine Minute bis sie zu Granulaten granuliert sind (Mangal und Kleinebudde 2017), weshalb die langsame ER einen untergeordneten Einfluss auf Granulateigenschaften hat. Somit konnte ein Zusammenhang für die Eignung von Bindemitteln zwischen der Trockengranulierung und der Tablettierung, basierend auf Tabletteneigenschaften aus reinen Bindemitteln, gefunden werden.

Durch den niedrigen mechanischen Energieeintrag während des Abriebtests von Tabletten nach Ph. Eur. könnte dieser mit einer geringen Deformationsgeschwindigkeit in Verbindung gebracht werden, wohingegen der Mahlvorgang von Schülpen mit einer hohen Deformationsgeschwindigkeit in Verbindung stehen könnte. Die Formulierung mit PVP 12 einer der vorangegangenen Studie (Abschnitt 3.1) führte zu relativ geringer Granulatgröße, geringen

Druckfestigkeit, jedoch zu vergleichsweise niedrigen Abrieb. Anhand der Annahme, dass die hohe Plastizität von reinem PVP 12 bei geringeren Deformationsgeschwindigkeiten in dieser Studie vorteilhaft für den Abrieb einer Tablette ist, kann der relativ niedrige Abrieb mit der Flexibilität, analog wie bei HPC SFP, erklärt werden. Jedoch konnte bei hoher Deformationsgeschwindigkeit ein Bruch der Tablette identifiziert werden. Die geringere Plastizität, verbunden mit einer geringen Druckfestigkeit, könnte sich negativ auf den Mahlprozess während des Trockengranulierens ausgewirkt haben. XPVP M erzeugte in der gleichen Studie den höchsten Abrieb in einer Formulierung (Abschnitt 3.1). Dies lässt sich ebenfalls in den Zusammenhang dieser Studie setzen, da XPVP M als Reinmaterial zu den geringsten Druckfestigkeiten und Bruchenergien bei niedriger und mittlerer Deformationsgeschwindigkeit führte. Abschließend lässt sich sagen, dass die Tabletten aus reinem PVP 12 sowie XPVP M die geringsten Druckfestigkeiten und Bruchenergien erzeugten, weshalb PVP und XPVP-Qualitäten nicht als Trockenbindemittel verwendet werden sollten.

3.4.3 Elastische Rückdehnung

Die verwendeten Bindemittel zeigten unterschiedlich hohe ER und auch verschiedene Abhängigkeiten der ER vom Tablettierdruck (Abbildung 3.20). Während die ER von PVP 12 und XPVP M mit höheren Tablettierdrücken auf ein Niveau anstieg, konnte für HPC SFP, COP F und MCC 105 ein Minimum in der ER detektiert werden, welches sich nicht bei dem niedrigsten Tablettierdruck befand.

Die höchste Abhängigkeit der ER vom Tablettierdruck wurde bei PVP 12 beobachtet. Die ER stieg mit höheren Tablettierdrücken an, bis ein konstantes Niveau von 15 % bei Tablettierdrücken über 200 MPa erreichte wurde. Dabei war bei einem Tablettierdruck von etwa 25 MPa für PVP 12 die errechnete ER (Abschnitt 6.3.3.7) geringfügig negativ (Abbildung 3.20 a). Dieses Ergebnis hing insbesondere messtechnisch mit klebenden Eigenschaften von PVP 12 zusammen, wodurch die Messungenauigkeit der Tablettendimensionen erhöht wurde. Es kann für Tabletten aus PVP 12, hergestellt bei niedrigen Tablettierdrücken von bis zu 25 MPa, von einer praktisch nicht vorhandenen ER ausgegangen werden.

XPVP M erzeugte die insgesamt höchsten ER. Die Tabletten aus XPVP M verursachten bei einem niedrigen Tablettierdruck von 13 MPa bereits eine ER von 18,6 % und die ER erhöhte sich mit steigendem Tablettierdruck bis auf ein Niveau von 27 %. Die hohe ER wurde bereits mit einem hohen Abrieb in Verbindung gebracht (Abschnitt 3.4.2). Typischerweise werden XPVP-Qualitäten als Zerfallhilfsmittel verwendet, dessen Zerfallswirkung möglicherweise auch mit der hohen ER zusammenhängt. Es wurde beschrieben, dass XPVP oder andere Zerfallhilfsmittel durch die schnelleinsetzende Quellung in Kontakt mit Wasser zu einer kurzen Zerfallszeit führen können

(Quodbach und Kleinebudde 2014, Quodbach, Moussavi et al. 2014). Außerdem ist bekannt, dass in Formulierungen ein höherer Feuchtegehalt von XPVP zu einem langsameren Zerfall von Tabletten führen kann. Eine mögliche Ursache könnte eine erhöhte Plastizität oder geringere Elastizität sein (Hiew, Johan et al. 2016). Die hohe gemessene ER könnte in zukünftigen Arbeiten einen weiteren Ansatz bieten, um die Zerfallhilfsmittel hinsichtlich Effektivität zu beurteilen, da das Ausmaß der ER die Tablettenporosität beeinflusst.

Die Abhängigkeit des Tablettierdrucks auf die ER von Tabletten aus HPC SFP und COP F war vergleichbar (Abbildung 3.20). Ein Minimum in der ER befand sich etwa zwischen 50 und 70 MPa. Wie bereits diskutiert, könnte die gute Eignung der beiden Bindemittel für das Trockengranulieren in Formulierungen (Abschnitt 3.1) mit der Druckfestigkeit und Bruchenergie der reinen Bindemitteltabletten zusammenhängen (Abschnitt 3.4.2). Eine relativ geringe ER, bei dem für das Walzenkompaktieren relevanten Druck von etwa 50 MPa (Reimer und Kleinebudde 2018), könnte ein zusätzliches Argument auf die Frage darstellen, warum diese Bindemittel vor allem für die Walzenkompaktierung geeignet sind. Die niedrigste ER erzeugte MCC 105 bei Drücken über 100 MPa, welches ein Argument für die höchsten Druckfestigkeiten bei Tablettierdrücken über 100 MPa darstellt (Abbildung 3.19 a).

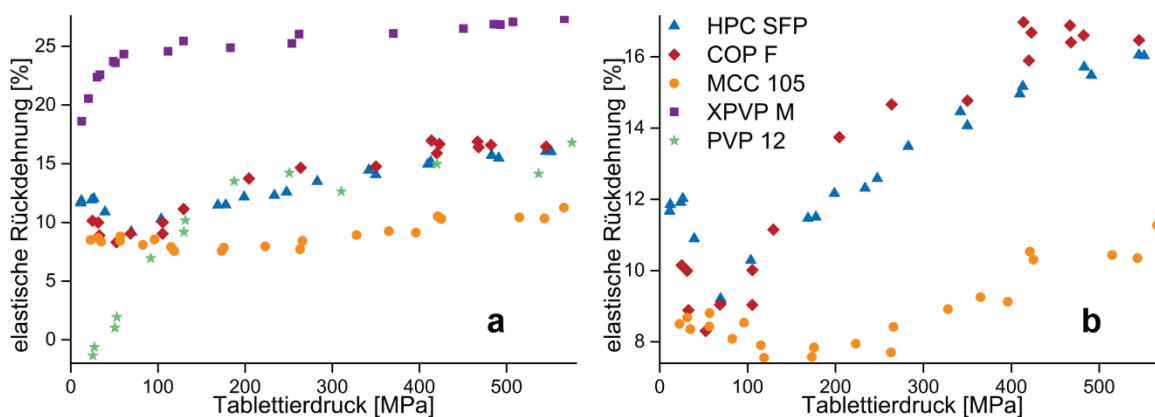


Abbildung 3.20 ER (a, b) von Tabletten aus reinen Bindemitteln, wobei Teil b PVP 12 und XPVP M nicht berücksichtigt und damit der Maßstab ein anderer ist. Dabei stellt ein Datenpunkt jeweils die ER einer Tablette dar.

Im Allgemeinen kann die ER ebenfalls von der Druckhaltezeit abhängen, welche für MCC bereits untersucht wurde (Haware, Tho et al. 2010). In dieser Studie betrug die Druckhaltezeit aller Tabletten aus reinen Bindemitteln etwa 11 ms. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die praktische Relevanz der Druckhaltezeit auf die ER als gering eingeschätzt werden kann, da lediglich ein kleiner Einfluss bei extremen Druckhaltezeiten von null und zwei Sekunden beobachtet werden konnte (Haware, Tho et al. 2010). Andere Studien differenzierten zwischen *in-die* und *out-of-die* ER. Dabei wurde für die Berechnung analog zu Gleichung 6.9 zusätzlich das Volumen zwischen Ober- und Unterstempel mitberücksichtigt, welches am Ende des

Tablettierzyklus bei der Aufwärtsbewegung des Oberstempels entsteht, nachdem die Kraft auf ein bestimmtes Niveau sinkt (Sarkar, Ooi et al. 2014, Haware, Tho et al. 2010). In dieser Studie wurde die gesamte ER betrachtet, wodurch ein praxisorientierter Ansatz verfolgt wurde, da Tabletten typischerweise auch in der pharmazeutischen Industrie nach vollständig abgeschlossener ER getestet werden.

3.4.4 Kompressibilität

Es wurden für die Darstellung der Kompressibilität *out-of-die* Feststoffanteile abgebildet (Abbildung 3.21), da es bei den *in-die* Feststoffanteilen zu Fehlinterpretationen durch die nicht abgeschlossene ER sowie durch elastische Deformation kommen kann (Sonnergaard 1999, Sun und Grant 2001). Sowohl die *in-die* als auch *out-of-die* Analyse sind stark von der Messung der wahren Dichte abhängig, welche in dieser Studie via Heliumpyknometrie bestimmt wurde. Deshalb hat Sun eine Alternative zur Bestimmung der Dichte von wasserhaltigen Pulvern vorgeschlagen, da Proben während der Messung im Helium-Pyknometer getrocknet werden (Sun 2004). Bei der Methode nach Sun werden Dimensionen der Tabletten aus Reinmaterialien, verpresst bei verschiedenen Drücken, innerhalb von zwei Stunden nach Herstellung gemessen. In dieser Studie hätte diese Methode zu größeren Fehlern führen können, da insbesondere XPVP M eine hohe ER aufwies. Die Fließspannung nach Heckel (Heckel 1961a) wurde in dieser Studie nicht berechnet, da die Heckel-Kurven keinen sinnvollen linearen Bereich hatten (Abbildung 3.21 b). Somit werden im Folgenden die Kurvenverläufe interpretiert, um die Plastizität von unterschiedlichen Bindemitteltypen zu analysieren und diese im Zusammenhang mit den zuvor erzielten Erkenntnissen zu diskutieren.

PVP 12 und HPC SFP erreichten bereits bei einem Druck von 100 MPa ein maximales Niveau des Feststoffanteils, gefolgt von COP F, MCC 105 sowie XPVP M, welches ein maximales Niveau des Feststoffanteils erst bei einem Tablettierdruck von ca. 250 MPa erzielte (Abbildung 3.21 a). Die hohe Kompressibilität von PVP 12 und HPC SFP unterstreicht deren höchste Plastizität (Abschnitt 3.4.2) und erklärt zudem für HPC SFP, durch Erreichen eines maximalen Feststoffanteils bei einem Druck von 100 MPa, eine maximale Druckfestigkeit und Bruchenergie bei 100 MPa (Abbildung 3.19). COP F erzeugte im Vergleich zu MCC 105 geringere Druckfestigkeiten und Bruchenergien, mit Ausnahme bei Tablettierdrücken unter 100 MPa (Abbildung 3.19). Dies kann mit einer höheren Kompressibilität von COP F im Gegensatz zu MCC 105 bei Drücken unter 100 MPa erklärt werden, da COP F zu einem etwas schnelleren Anstieg des Feststoffanteils bis etwa 100 MPa führte (Abbildung 3.21).

Der Feststoffanteil der Tabletten aus reinem MCC 105 stieg, erklärbar mit der geringeren ER bei Drücken oberhalb von 100 MPa (Abbildung 3.20), auf ein höheres Niveau als COP F an. Möglicherweise ist die Teilkristallinität von MCC 105 (Abschnitt 3.1.2) eine weitere Ursache der

geringeren Plastizität im Vergleich zu den anderen Bindemitteln (Abbildung 3.21), weshalb wiederum ein deutlicher Anstieg der Druckfestigkeit auch bei höheren Tablettierdrücken von etwa 400 MPa beobachtet werden konnte (Abbildung 3.19 a). Somit erzeugte MCC 105 bei niedrigen Drücken verhältnismäßig niedrige Druckfestigkeiten und Bruchenergien, führte jedoch bei hohen Drücken abhängig von der Deformationsgeschwindigkeit zu Druckfestigkeiten von bis zu 24 MPa, sodass MCC 105 vor allem für die Direkttablettierung großes Potential hat.

XPVP M verursachte die insgesamt geringsten Feststoffanteile bei der *out-of-die* Kompressibilitätsanalyse und hat deshalb ein geringes Potential mechanisch stabile Tabletten zu erzeugen. Dagegen sind, aufgrund der hohen ER, bei der *in-die* Analyse höhere Feststoffanteile zu erwarten und somit kann, durch die kurze Verweilzeit der Schülpen (Mangal und Kleinebudde 2017), eine bessere Eignung bei der Walzenkompaktierung und anschließenden Trockengranulierung erklärt werden. Dieses Defizit in Bezug auf den Feststoffanteil der Tabletten könnte eine wesentliche Ursache der insgesamt niedrigen Druckfestigkeiten, Bruchenergien und auch des geringen Abriebs in Formulierungen sein (Abschnitt 3.1.5). Gemessen an der Steigung bis zu einem Plateau der Heckel-Kurven können PVP 12 und HPC SFP als plastischer als die anderen Bindemittel bezeichnet werden. COP F war plastischer als MCC 105, und XPVP M war aufgrund der hohen ER am geringsten plastisch verformbar.

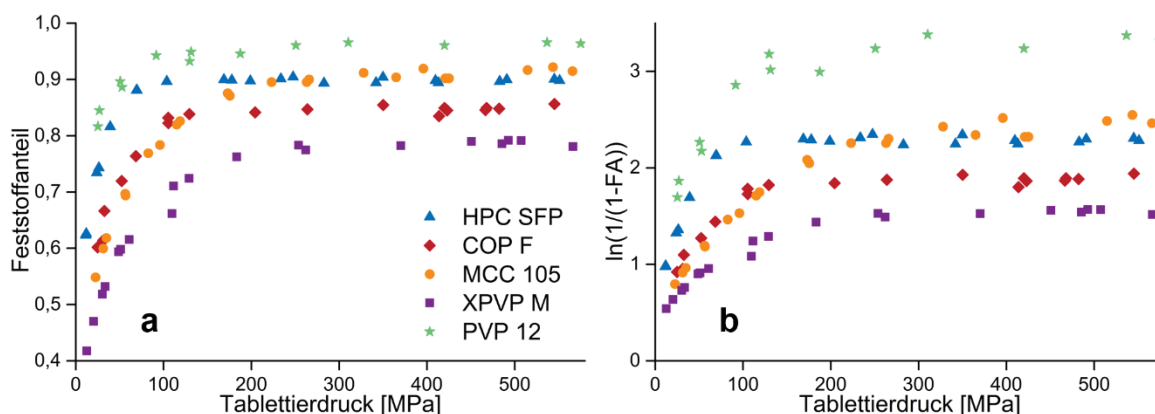


Abbildung 3.21 *Out-of-die* Kompressibilitätsanalyse (a) und der daraus resultierende *out-of-die* Heckel Plot (b). Dabei wird durch jeweils einen Datenpunkt der Feststoffanteil einer Tablette dargestellt.

Allgemein kann sprödes und plastisches Verhalten durch Kompressibilitätsdaten beschrieben werden, welche mit der Kompaktibilität innerhalb eines Materials bzw. einer Formulierung zusammenhängen (Leuenberger 1982). Es gibt dabei eine Vielzahl von unterschiedlichen Kompressibilitätsanalysen um Plastizität, welches mechanistisch Kaltfließen von Materialien darstellt, zu identifizieren und den Widerstand gegen plastische Verformung zu quantifizieren. Häufig wird die Klassifizierung von Materialien einzig auf die Plastizität beschränkt (Aburub, Mishra et al. 2007, Klevan, Nordström et al. 2010). Dabei waren in einigen Studien auch die Fragmentierungsneigung eines Materials, die Partikelmorphologie sowie die Partikelgröße

ausschlaggebend für die Kompaktibilität (Karehill, Glazer et al. 1990, Mangal, Kirsolak et al. 2016, Grote und Kleinebudde 2018d, Nyström und Glazer 1985). In dieser Studie konnte zudem ein großer Einfluss der Ausgangspartikelgröße und des Molekulargewichts auf die Effektivität von Bindemittel durch Korrelationen herausgestellt werden (Abschnitt 3.1). Darüber hinaus konnten funktionalisierte sprödebrüchige Hilfsstoffe als Reinmaterialien, insbesondere bei hohen Kompaktierkräften, hohe Druckfestigkeiten generieren (Hagelstein, Gerhart et al. 2018, Grote und Kleinebudde 2018c, Grote und Kleinebudde 2018d), womit ein Einsatz auch von sprödebrüchigen Materialien als Trockenbindemittel nicht ausgeschlossen ist.

Die Plastizität ist somit keinesfalls gleichbedeutend mit der Effektivität von Trockenbindemitteln. Vielmehr muss hierbei differenziert werden. Das wird insbesondere durch PVP 12 in dieser Studie deutlich, welches einerseits plastisch verformbar war, andererseits jedoch nicht zu mechanisch geeigneten Tabletten führen konnte. Plastizität kann in diesem Zusammenhang so gedeutet werden, dass der maximale Feststoffanteil bzw. das Potential um feste Tabletten zu erzeugen bereits bei geringen Drücken erreicht ist. So generierte PVP 12 verhältnismäßig geeignete mechanische Eigenschaften bei geringen Drücken, wohingegen die mechanische Stabilität vor allem bei höheren Drücken stark den anderen Bindemitteln unterlegen gewesen ist. Obwohl die Plastizität von PVP 12 und HPC SFP vergleichbar waren, erzeugte PVP 12 forminstabilere Tabletten, sodass Plastizität nur ein Marker für das relative Potential bei geringen Drücken darstellt. Eine geringe Materialhärte von PVP 12 wirkte sich möglicherweise negativ auf die Eignung aus, sodass bei bereits relativ niedrigen Drücken das Material nicht weiter verfestigt werden konnte. Wahrscheinlich hat weiterhin die Plastizität eines Materials einen großen Einfluss auf den Abrieb, welcher vor allem damit begründet werden kann, dass PVP- sowie HPC-Qualitäten in einer vorangegangenen Studie (Abschnitt 3.1.5) einen verhältnismäßig geringen Abrieb erzeugten, der nicht alleine mit der Druckfestigkeit erklärt werden konnte. Zudem führte der Zusatz von XPVP M, welches sich in dieser Studie am geringsten plastisch verformte, den höchsten Abrieb.

Alle Tabletten wurden bei der gleichen Druckhaltezeit und Kompressionsgeschwindigkeit hergestellt. Da diese Parameter einen substantiellen Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften der Bindemittel haben könnten, sind weitere Untersuchungen für ein umfassendes Verständnis über das Bindeverhalten von Trockenbindemitteln von Vorteil. Zudem sollte in Betracht gezogen werden, dass alle Bindemittel bei denselben klimatischen Umgebungen equilibriert worden sind, woraus sich Bindemittel spezifische Feuchtegehalte ergaben (Tabelle 3.1). Da der Feuchtegehalt jedoch einen entscheidenden Einfluss auf das Tablettierverhalten nehmen kann (Sun 2008, Takasaki, Yonemochi et al. 2016), sollten die Ergebnisse in dieser Studie nicht auf stark abweichende klimatische Bedingungen übertragen werden.

3.4.5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde ein neuer Ansatz vorgestellt, um Trockenbindemittel hinsichtlich ihres Bindeverhaltens und der damit verbundenen Funktionalität zu charakterisieren. Tabletten aus reinen Bindemitteln wurden bei verschiedenen Deformationsgeschwindigkeiten mit Hilfe eines uniaxialen Tablettensimulators getestet. Die resultierenden Kraft-Weg-Kurven ließen auf Viskoelastizität sowie Widerstandsfähigkeit und damit auch auf plastisches bzw. sprödes Verformungsverhalten schließen. Beim Bruch der Tablette konnte aus der Deformationsanalyse zudem die Druckfestigkeit und Bruchenergie errechnet werden. Das Verständnis des Bindeverhaltens von Bindemitteln wurde durch die Bestimmung der ER und der Kompressibilität erweitert.

Der neue Ansatz schien eine sinnvolle Alternative zu der klassischen Kompressibilitätsanalyse zu sein. Die *out-of-die* Kompressibilitätsanalyse ergab in dieser Studie eine ähnliche Plastizität für PVP 12 und HPC SFP. So konnte die neue Methode darlegen, dass die Kraftentwicklung unter Kompression für HPC SFP wesentlich höher war und PVP 12 bei schneller Deformationsgeschwindigkeit zu einem spröderen Verformungsverhalten führte, weshalb eine bessere Eignung von HPC SFP gegenüber PVP 12 deutlich wurde.

Tabletten aus reinem HPC SFP waren flexibel und wiesen die höchste Eignung insbesondere bei geringen Pressdrücken auf. Diese Eigenschaften halfen zu verstehen, weshalb HPC SFP in Formulierungen vorheriger Studien (Abschnitt 3.1 und 3.2) zu den größten Trockengranulaten und dem niedrigsten Tablettenabrieb führte. MCC 105 verformte sich weniger plastisch als HPC SFP, führte zu kleineren Bruchenergien und resultierte bei Drücken unter 100 MPa in geringeren Bruchfestigkeiten. MCC 105 hatte jedoch bei Drücken über 100 MPa die geringsten ER, weshalb sich die höchsten Druckfestigkeiten bei Pressdrücken über 100 MPa erklären lassen. MCC 105 ergab somit insbesondere für die Direkttablettierung das höchste Potential. COP F führte in einer vorangegangenen Studie (Abschnitt 3.2) bei geringen Tablettierdrücken zu niedrigeren Druckfestigkeiten, jedoch bei höheren Tablettierdrücken zu höheren Druckfestigkeiten als HPC SFP. Dieser Zusammenhang bestätigt sich in dieser Studie bei reinen Bindemitteln und kann mit der geringeren Plastizität von COP F erklärt werden. XPVP M sollte sowie auch PVP 12 nicht als Trockenbindemittel verwendet werden, da sich XPVP M geringer plastisch verformte als die anderen Bindemittel und insgesamt niedrige Druckfestigkeiten, Bruchenergien sowie hohe ER der Tabletten generierte.

3.5 Ansatz zur rationalen Auswahl von Trockenbindemitteln bei der Direkttablettierung

3.5.1 Einleitung

Innerhalb verschiedener Studien dieser Arbeit (Abschnitt 3.1, 3.2 und 3.4) und in einer Arbeit von Mangal et al. (Mangal, Kirsolak et al. 2016) konnte gezeigt werden, dass HPC SFP und COP F am besten für die Trockengranulierung und die anschließende Tablettierung geeignet sind. MCC 105 erzeugte kleinere Granulate, war jedoch ähnlich effektiv in Formulierungen wie HPC SFP und COP F für die Tablettierung nach Trockengranulierung (Abschnitt 3.1) und wies das höchste Potential als Ausgangsstoff für die Direkttablettierung auf (Abschnitt 3.4).

Es ist jedoch ungewiss, ob unterschiedliche Wirk- und Hilfsstoffe Einfluss auf die Effektivität von Trockenbindemitteln in Formulierungen nehmen. Anhand der Direkttablettierung von Formulierungen mit 10 % Bindemittelanteil soll in dieser Studie versucht werden, einen rationalen Ansatz für die Auswahl von Trockenbindemitteln basierend auf Eigenschaften von Hilfs- und Wirkstoffen zu entwickeln. Dafür wurden Polarität, Schmelzpunkt, Partikelgrößenverteilung, Morphologie und Materialhärte einer Auswahl kristalliner Hilfs- und Wirkstoffe berücksichtigt, um ein System für die Auswahl von Bindemitteln auf der Basis von Tablettendruckfestigkeiten zu erstellen.

3.5.2 Eigenschaften der verwendeten Hilfs- und Wirkstoffe

Tabelle 3.7 gibt einen Überblick über die Lipophilie, beschrieben durch den Logarithmus des n-Octanol-Wasser Verteilungskoeffizienten ($\log P$), den Schmelzpunkt und die Partikelgröße der Hilfs- und Wirkstoffe. Dabei wurden die kristallinen Substanzen so gewählt, dass sich möglichst große Unterschiede in den Logarithmen der Octanol-Wasser Koeffizienten und der Schmelzpunkte ergaben. Zur Untersuchung eines möglichen Partikelgrößeneinflusses wurden weiterhin verschiedene Partikelgrößen von α -Lactose Monohydrat (Lactose), Dicalciumphosphat Anhydrat (DCPA) und Coffein verwendet.

Tabelle 3.7 Eigenschaften der verwendeten Materialien; MW \pm SD, n = 3.

Ausgangsmaterial	X ₁₀ [μ m]	X ₅₀ [μ m]	X ₉₀ [μ m]	log P	Schmelzpunkt [°C]
HPC SFP	6 \pm 0	18 \pm 0	36 \pm 0	/	/
COP F	5 \pm 0	16 \pm 0	60 \pm 0	/	/
MCC 105	3 \pm 0	13 \pm 0	35 \pm 0	/	/
NaHCO ₃	42 \pm 3	104 \pm 4	181 \pm 12	0,1*/0,3*	***
DCPA 7	2 \pm 0	11 \pm 1	32 \pm 8	****	356**
DCPA 150	19 \pm 0	161 \pm 4	336 \pm 3		
Granulac 70	23 \pm 2	114 \pm 5	231 \pm 33		
Granulac 230	5 \pm 0	24 \pm 1	64 \pm 6	-3,0*/-	201 – 202 °C*
Sorbolac 400	3 \pm 0	11 \pm 0	26 \pm 2	4,7*	
Tabletose 80	21 \pm 0	94 \pm 2	283 \pm 19		
Coffein grob	38 \pm 7	345 \pm 12	579 \pm 11	-0,07*	238*
Coffein fein	3 \pm 0	26 \pm 0	130 \pm 13		
Paracetamol	6 \pm 1	54 \pm 8	334 \pm 17	0,46*	169-171*
Fenofibrat	13 \pm 0	77 \pm 3	389 \pm 58	5,3*	80,5*
Ibuprofen	10 \pm 0	79 \pm 7	289 \pm 27	3,5*/3,8*	75-77,5*

*Werte übernommen von drugbank.ca/drugs/ (Wishart 2018)

** Schmelzpunkt übernommen von Meier et al. (2017)

*** NaHCO₃ zerfällt ab 270 °C bevor es zu schmelzen beginnt (Merck 2018)

**** unlöslich in neutralem pH oder n-Octanol.

Bei den DCPA- und Lactose-Qualitäten handelte es sich um unterschiedliche Morphologien (Abbildung 3.22 und Abbildung 3.23). Tabletose 80 sowie DCPA 150 bestanden aus sprühagglomerierten Partikeln, welche sich als Reinmaterialien in anderen Studien als unterschiedlich effektiv im Vergleich zu den gemahlenden Qualitäten in der Trockengranulierung sowie Tablettierung herausgestellt haben (Grote und Kleinebudde 2018a, Grote und Kleinebudde 2018d).

Die Materialien wurden weiterhin nach ihrer Materialhärte ausgewählt. DCPA sowie NaHCO_3 sind harte und sprödebrüchige Materialien (Klevan, Nordström et al. 2010). Paracetamol und Lactose können hingegen als mittelhart eingeordnet werden und Ibuprofen als auch Coffein als weich (Roberts und Rowe 1987b, Meier, Moll et al. 2017, Klevan, Nordström et al. 2010). Die Trockenbindemittel HPC SFP, COP F sowie MCC 105 können aufgrund hoher Steigungen bei geringen Pressdrücken in den Kompressibilitätskurven als weich bezeichnet werden (Abbildung 3.21).

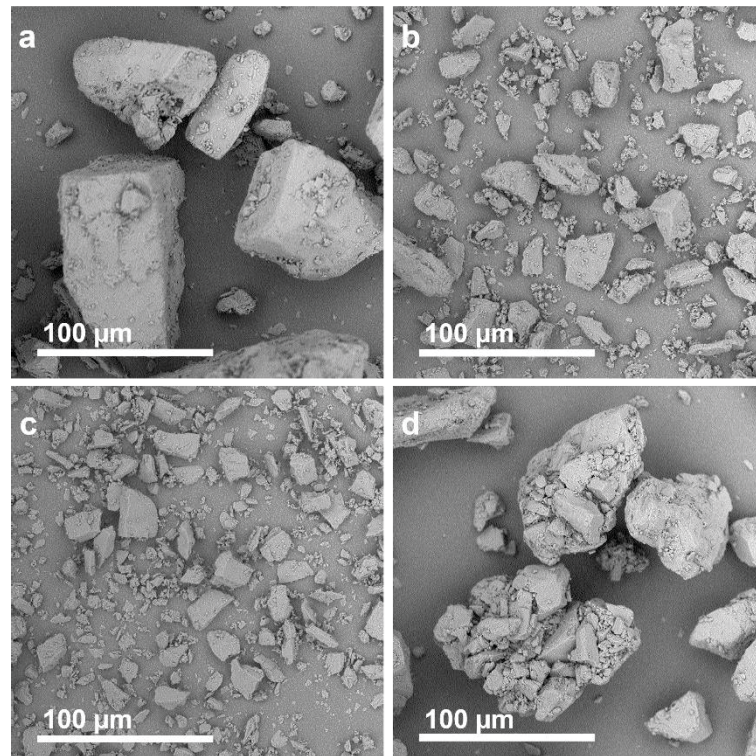


Abbildung 3.22 Elektronenmikroskopische Aufnahmen von unterschiedlichen Lactose-Qualitäten: Granulac 70 (a), Granulac 230 (b), Sorbolac 400 (c) und Tablettose 80 (d).

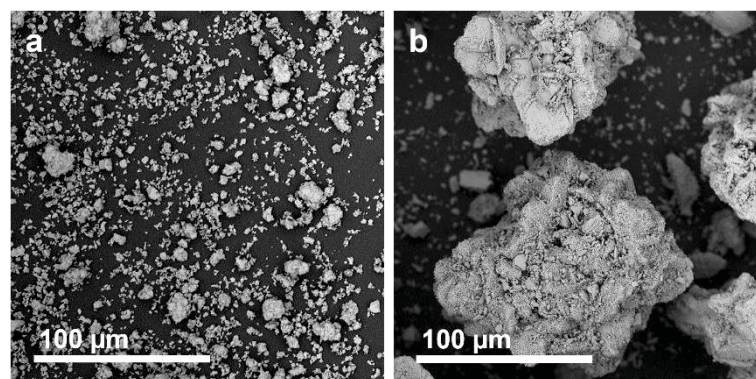


Abbildung 3.23 Elektronenmikroskopische Aufnahmen von unterschiedlichen Dicalciumphosphat Anhydrat-Qualitäten: DCPA 7 (a) und DCPA 150(b).

3.5.3 Direkttablettierungen

In dieser Studie bestanden die Formulierungen für die Direkttablettierungen zu 89 % aus dem jeweiligen Hilfs- oder Wirkstoff, zu 10 % aus dem jeweiligen Trockenbindemittel sowie zu 1 % aus MgSt. Zudem wurde für DCPA 150 und Tablettose 80 eine Formulierung aus 99 % Hilfsstoff und 1 % MgSt in den Vergleich miteinbezogen.

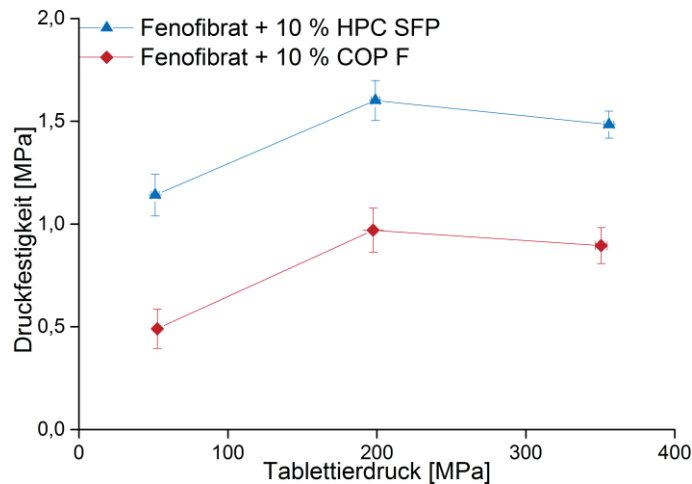


Abbildung 3.24 Kompaktibilität von Formulierungen mit Fenofibrat; MW \pm KI ($\alpha = 0,05$), n = 20.

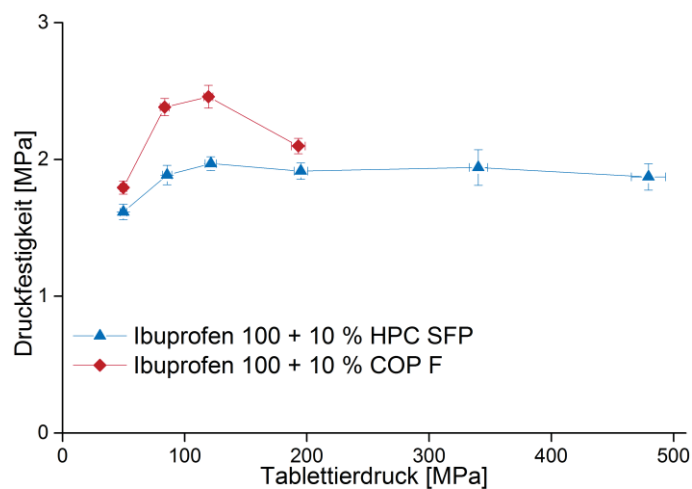


Abbildung 3.25 Kompaktibilität von Formulierungen mit Ibuprofen; MW \pm KI ($\alpha = 0,05$), n = 20.

Fenofibrat und Ibuprofen haben vergleichbare Eigenschaften hinsichtlich der Partikelgröße sowie des Schmelzpunktes und weisen beide einen hohen log P Wert auf (Tabelle 3.7). Zudem zeigten das Kompaktibilitätsprofile mit Ibuprofen (Abbildung 3.25) ein Plateau bereits bei niedrigen Drücken auf. Auch die Formulierungen mit Fenofibrat weisen keine Steigung der Druckfestigkeit zwischen 200 MPa und 350 MPa auf, weshalb auf ein eher plastisches Verformungsverhalten beider Wirkstoffe geschlossen werden kann. Ein plastisches Verformungsverhalten wurde für Ibuprofen

bereits in anderen Arbeiten beobachtet (Meier, Moll et al. 2017). Beide Wirkstoffe sind hinsichtlich molekularer Eigenschaften, der Partikelgröße sowie des Verformungsverhaltens als ähnlich zu bezeichnen. Anders als erwartet agierten die Bindemittel jedoch unterschiedlich mit den Wirkstoffen (Abbildung 3.24, Abbildung 3.25). So generierte HPC SFP mit Fenofibrat höhere Druckfestigkeiten im Gegensatz zu COP F. COP F führte hingegen bei Drücken bis 200 MPa in Kombination mit Ibuprofen zu höheren Druckfestigkeiten. Oberhalb von 200 MPa deckelten die Tabletten aus Ibuprofen in Kombination mit COP F. Die hohe Flexibilität von Tabletten aus reinem HPC SFP (Abschnitt 3.4) könnte dem Deckeln der Tabletten entgegengewirkt haben.

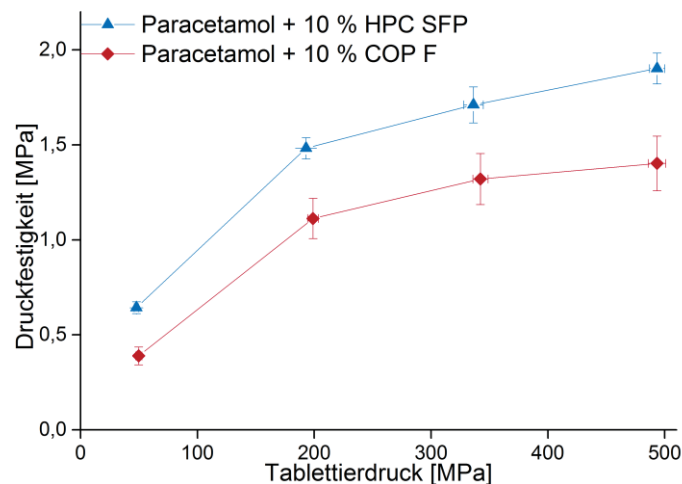


Abbildung 3.26 Kompaktibilität von Formulierungen mit Paracetamol; MW \pm KI ($\alpha = 0,05$), n = 20.

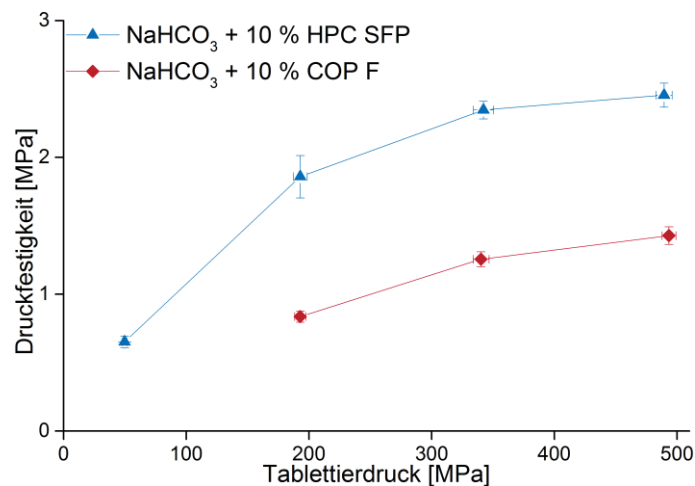


Abbildung 3.27 Kompaktibilität von Formulierungen mit Natriumhydrogencarbonat; MW \pm KI ($\alpha = 0,05$), n = 20.

Die verwendete Paracetamol-Qualität war, im Gegensatz zu Fenofibrat und Ibuprofen, wesentlich polarer, hatte einen höheren Schmelzpunkt und eine etwas geringere Partikelgröße (Tabelle 3.7). Paracetamol wird als moderat hart und sprödebrüchig verformbar bezeichnet (Klevan, Nordström

et al. 2010). Natriumhydrogencarbonat hat im Vergleich zu Paracetamol einen vergleichbaren log P Wert, einen höheren Schmelzpunkt von mindestens 270 °C und wies eine größere Partikelgröße auf (Tabelle 3.7). Außerdem wird Natriumhydrogencarbonat als hart und spröde bezeichnet (Klevan, Nordström et al. 2010) und ist im Vergleich zu den bisher vorgestellten Substanzen ein anorganischer Hilfsstoff. Die Druckfestigkeiten der Formulierungen mit Paracetamol (Abbildung 3.26) und Natriumhydrogencarbonat (Abbildung 3.27) zeigten beide eine eindeutige bessere Eignung mit HPC SFP als mit COP F. In Verbindung mit Natriumhydrogencarbonat erzeugte der Zusatz von HPC SFP sogar eine etwa doppelt so hohe Druckfestigkeit wie der Zusatz von COP F. Bei einem Tablettierdruck von etwa 50 MPa konnte COP F zusammen mit Natriumhydrogencarbonat keine formstabilen Tabletten erzeugen.

Allgemein zeigte sich für Ibuprofen und Fenofibrat mit einem Zusatz von HPC SFP oder COP F eine unterschiedliche Kompaktibilität, obwohl die Eigenschaften der Wirkstoffe vergleichbar waren. Zudem erzeugten Fenofibrat, Paracetamol und Natriumhydrogencarbonat in Kombination mit HPC SFP deutlich höhere Druckfestigkeiten, obwohl sich die Substanzen deutlich in den Schmelzpunkten, Polaritäten, Materialhärten und im Verformungsverhalten unterschieden. Es gibt somit keine Tendenz, welche mechanischen oder molekularen Eigenschaften einen Einfluss auf die bessere Eignung von HPC SFP oder COP F haben könnten. Deshalb werden im Folgenden unterschiedliche partikuläre Eigenschaften untersucht.

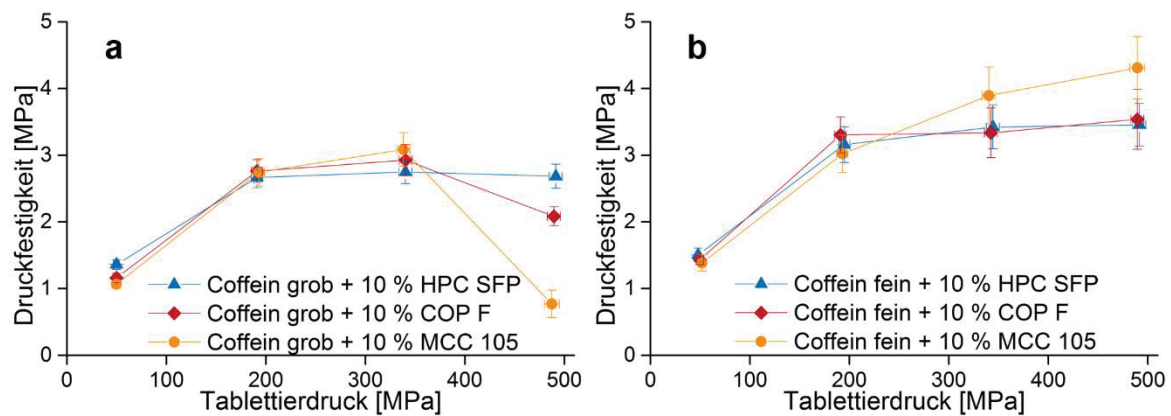


Abbildung 3.28 Kompaktibilität von Coffein mit großer (a) und geringer (b) Partikelgröße; MW \pm KI ($\alpha = 0,05$), $n = 20$.

Es wurden zwei Coffein-Qualitäten mit jeweils deutlich unterschiedlichen Partikelgrößen verwendet (Tabelle 3.7). Die feinere Qualität erzeugte aufgrund der höheren spezifischen Oberfläche höhere Druckfestigkeiten (Abbildung 3.28). Bei dem niedrigsten verwendeten Tablettierdruck von 50 MPa konnte der Zusatz von HPC SFP, gegenüber MCC 105 und COP F, eine geringfügig höhere Druckfestigkeit erzeugen. Dieser Effekt wurde bereits bei den reinen Bindemitteln festgestellt (Abschnitt 3.4). Die Druckfestigkeiten stiegen nur geringfügig mit Drücken oberhalb von 200 MPa an. In Formulierung mit der Coffein-Qualität geringerer

Partikelgröße konnte MCC 105 bei hohen Tablettierdrücken von 350 und 500 MPa die höchste Druckfestigkeit hervorrufen. Dies steht mit der höchsten Druckfestigkeit bei hohen Tablettierdrücken von Tabletten aus reinem MCC 105 im Zusammenhang (Abschnitt 3.4). Weiterhin deckelten Tabletten aus COP F und MCC 105 in Kombination mit der Coffein-Quantität größerer Partikelgröße bei einem Druck von 500 MPa. Analog zu Ibuprofen deckelten die Tabletten mit HPC SFP nicht. Diese Beobachtungen werden durch eine andere vergleichende Studie gestützt, in der für eine Formulierung aus Paracetamol und jeweils einem 6 prozentigen Anteil aus Methylcellulose, Stärke, PVP oder HPC nur die Tabletten mit HPC nicht deckelten (Joneja, Harcum et al. 1999). In einer vorherigen Studie zerbrachen die Tabletten aus reinem HPC SFP nicht unter Kompression, sodass Tabletten aus HPC SFP eine hohe Flexibilität aufwiesen (Abschnitt 3.4). Auf Formulierungen übertragend könnte diese Eigenschaft das Verhindern des Deckelns von Tabletten mit HPC SFP erklären.

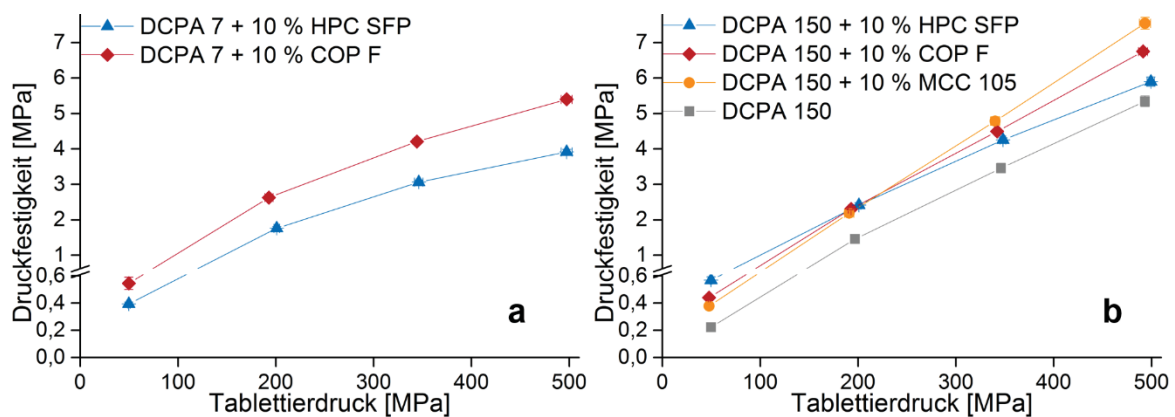


Abbildung 3.29 Kompaktibilität von Formulierungen einer DCPA-Qualität bestehend aus Primärpartikeln (a) und aus sprühagglomerierten Partikeln (b); $MW \pm KI$ ($\alpha = 0,05$), $n = 20$ (DCPA 150), $n = 10$ (DCPA 7).

Weiterhin fand ein Vergleich hinsichtlich unterschiedlicher Morphologien statt. So wurde die Eignung von Bindemitteln auf zwei DCPA-Qualitäten, entweder bestehend aus kleinen Primärpartikeln oder aus Agglomeraten, evaluiert (Abbildung 3.23). Die Kombinationen zeigten unterschiedliche Verläufe der Kompaktibilitäten auf (Abbildung 3.29). COP F resultierte bei allen Tablettierdrücken in höheren Druckfestigkeiten in Kombination mit DCPA 7. Bei höheren Tablettierdrücken war die höhere Druckfestigkeit durch COP F ausgeprägter. So erreichte DCPA 7 mit COP F bei einem Tablettierdruck von 500 MPa eine Druckfestigkeit von 5,4 MPa, wohingegen die Kombination aus DCPA 7 und HPC SFP lediglich eine Druckfestigkeit von 3,9 MPa aufwies. Bisher konnten DCPA 7 als auch Ibuprofen in Kombination mit COP F höhere Druckfestigkeiten erzeugen, wobei die Kombination mit Ibuprofen deckelte.

Die agglomerierte DCPA-Qualität (Abbildung 3.29 b) erzeugte lineare Verläufe in der Kompaktibilität und weist damit auf ein ausgeprägtes sprödebrüchiges Verformungsverhalten des Materials hin (Roberts und Rowe 1987b). Der Zusatz jedes Bindemittels konnte die Druckfestigkeit

der Tabletten deutlich steigern, indem HPC SFP vor allem bei niedrigen Tablettierdrücken höhere Druckfestigkeiten hervorrief und MCC 105 konträre Ergebnisse erzielte. MCC 105 führte bei einem geringen Tablettierdruck von 50 MPa zu einer geringeren Druckfestigkeit als die anderen Bindemittel. Bei 200 MPa war die Druckfestigkeit vergleichbar und bei höheren Tablettierdrücken wurden durch den Zusatz von MCC 105 die höchsten Druckfestigkeiten hervorgerufen. Die Druckfestigkeiten von COP F lagen jeweils zwischen denen von HPC SFP und MCC 105. Diese Druckfestigkeiten in Formulierungen bestätigen das Verhalten der Tabletten aus reinen Bindemitteln (Abschnitt 3.4). HPC SFP war am plastischsten verformbar, wohingegen sich reines MCC 105 geringfügiger plastisch verformte und bei hohen Drücken die höchsten Druckfestigkeiten erzielte (Abbildung 3.19). COP F führte als Reinmaterial bei geringen Drücken zu höheren Druckfestigkeiten als MCC 105 und konnte bei hohen Drücken höhere Druckfestigkeiten generieren als HPC SFP, weshalb es auch als Reinmaterial eine Funktionalität zwischen HPC SFP und MCC 105 einnahm.

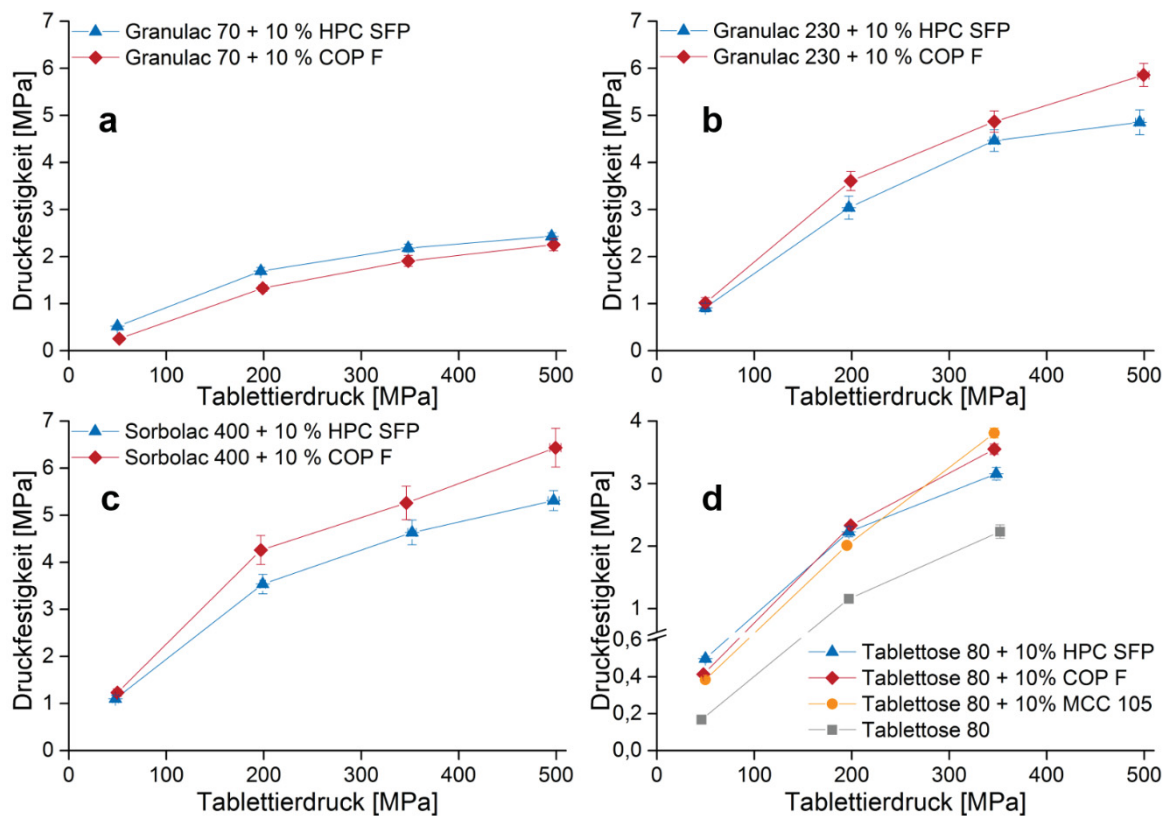


Abbildung 3.30 Kompaktibilität von Lactose-Qualitäten mit unterschiedlichen Primärpartikelgrößen (a, b, c) und einer sprühagglomerierten Lactose-Qualität (d); MW \pm KI ($\alpha = 0,05$), n = 20 (Granulac 70, Tablettose 80), n = 10 (Granulac 230, Sorbolac 400).

Analog zu den Druckfestigkeiten bei dem agglomerierten DCPA verhielt sich auch die agglomerierte Lactose in Verbindung mit den Bindemitteln. Alle Bindemittel konnten auch in diesen Formulierungen höhere Druckfestigkeiten hervorrufen als die reine agglomerierte Lactose mit 1 % Magnesiumstearat (Abbildung 3.30 d). HPC SFP resultierte innerhalb der Formulierungen

mit Bindemittelzusatz bei geringem Tablettierdruck ebenso in höheren Druckfestigkeiten, wohingegen durch den Zusatz von MCC 105 die höchste Druckfestigkeit bei hohem Tablettierdruck erzielt wurde. Prinzipiell wurde bereits in anderen Studien ein divergentes Tablettierverhalten von Primärpartikeln und Agglomeraten von DCPA und Lactosen als Reinmaterialien festgestellt (Grote und Kleinebudde 2018a, Grote und Kleinebudde 2018d, Riepma, Vromans et al. 1993). Durch diese Studie lässt sich darüber hinaus schlussfolgern, dass sich die Funktionalitäten der reinen Bindemittel (Abschnitt 3.4) in Formulierungen mit agglomerierten Hilfsstoffen widerspiegeln. Es wurde durch diese Studie deutlich gemacht, dass die Effektivität von Bindemittel durch die Morphologie der Hilffstoffe beeinflusst wird.

Am Beispiel der Lactose-Qualitäten wurde neben der unterschiedlichen Morphologie auch der Partikelgrößeneinfluss untersucht. Granulac 70 bestand aus den größten Primärpartikeln, gefolgt von Granulac 230 und Sorbolac 400 (Tabelle 3.7). Die Tablettierung der Kombinationen mit COP F und HPC SFP ergab für Lactose-Qualitäten geringerer Primärpartikelgröße insgesamt höhere Druckfestigkeiten. Diese Tendenz war aufgrund der Ergebnissen einer anderen Arbeit zu erwarten, welche die Tablettierung reiner Lactosen unterschiedlicher Partikelgrößen untersuchte (Vromans, Bolhuis et al. 1987). Es ist jedoch bisher nicht bekannt, dass die Bindemittelauswahl hinsichtlich der Tablettenfestigkeit von der Partikelgröße des Hilfsstoffs abhängig sein kann. So führte die grobkörnige Lactose-Qualität (Granulac 70) zusammen mit HPC SFP zu höheren Druckfestigkeiten als mit COP F, wohingegen COP F bei den Lactose-Qualitäten mit geringerer Partikelgröße höhere Druckfestigkeiten hervorrufen konnte (Abbildung 3.30 a, b, c). Eine mögliche Erklärung, weshalb HPC SFP bei gröberen Qualitäten höhere Tablettenfestigkeiten erzeugte, ist die höhere Plastizität von HPC SFP (Abschnitt 3.4). Dies impliziert ein höheres Potential von HPC SFP die Tablettenmatrix zu durchdringen, die bei gröberen Partikeln sterisch ungünstig durchdrungen werden kann und damit HPC SFP einen Vorteil bei gröberen Qualitäten gegenüber COP F verschaffen könnte.

Bei DCPA 7 konnte COP F eine höhere Effektivität aufweisen (Abbildung 3.29 a). Dabei hatte DCPA 7 eine mit Sorbolac 400 vergleichbar geringe Partikelgröße (Tabelle 3.7) und führte ebenso zu höheren Druckfestigkeiten mit COP F, sodass der Zusatz von COP F bei kleineren Primärpartikeln gegenüber HPC SFP zu bevorzugen ist. Bei dem Vergleich mit Coffein-Qualitäten unterschiedlicher Partikelgröße sollte COP F, wie auch MCC 105, nicht in Kombination mit der gröberen Coffein-Qualität verwendet werden, da es hier zum Deckeln kam. Bei den Formulierungen mit der feineren Coffein-Qualität waren keine signifikanten ($\alpha = 0,05$) Unterschiede der Druckfestigkeiten messbar, sodass auch hierfür eine bessere Eignung von COP F in Kombination mit der feineren Qualität vorlag.

3.5.4 Zusammenfassung

In dieser Studie sollte ein rationaler Ansatz für die Direkttablettierung entwickelt werden, der die Auswahl von Trockenbindemitteln, basierend auf Eigenschaften von Hilfs- und Wirkstoffen, festlegt. Es konnte dabei auf der Basis von molekularen und mechanischen Eigenschaften nicht aufgeklärt werden, bei welchen Substanzen ein Zusatz von HPC SFP oder COP F zu bevorzugen ist. Bei den getesteten Hilfs- und Wirkstoffen führte HPC SFP in einem Anteil von 10 % überwiegend zu höheren Tablettendruckfestigkeiten. Es ist jedoch eine umfangreichere Studie notwendig, um eine Anleitung zu entwickeln, welche Hilfs- und Stoffeigenschaften eine rationale Bindemittelauswahl determinieren.

Bei der Bindemittelauswahl ließ sich abhängig von der Partikelgröße und Morphologie, entgegen den molekularen und mechanischen Eigenschaften, eine Systematik beobachten. So waren Druckfestigkeiten für die Kombination von größeren Primärpartikeln mit HPC SFP Zusatz höher, wohingegen COP F höhere Druckfestigkeiten zusammen mit kleineren Primärpartikeln ergab. Für eine agglomerierte DCPA und Lactose ergab sich für die Bindemittelauswahl hingegen eine Abhängigkeit vom ausgewählten Tablettierdruck. HPC SFP war bei geringen Drücken zu bevorzugen, bei hohen Tablettierdrücken war hingegen MCC 105 am besten geeignet. Die Druckfestigkeiten, die durch den Zusatz von COP F hervorgerufen wurden, waren bei hohen und niedrigen Tablettierdrücken jeweils zwischen denen von HPC SFP und MCC 105. Die Bindemittelauswahl, die sich aus den Druckfestigkeiten hinsichtlich unterschiedlicher Partikelgröße und Morphologie ergab, konnte mit mechanischen Eigenschaften der reinen Bindemittel (Abschnitt 3.4) erklärt werden. Es konnte weiterhin beobachtet werden, dass Tabletten mit HPC SFP nicht deckelten, wohingegen MCC 105 und COP F in Kombination mit Ibuprofen und Coffein deckelten. Dies hängt vermutlich mit der hohen Plastizität von HPC SFP (Abschnitt 3.4) zusammen.

In Zukunft sollte bei der Bindemittelauswahl für Hilfs- und Wirkstoffe insbesondere die Partikelgröße und -morphologie berücksichtigt werden.

3.6 Trockengranulierung und Tablettierung von hoch beladenen Metformin-Formulierungen mittels effizienter Bindemittel.⁵

3.6.1 Einleitung

Metformin ist ein orales Antidiabetikum für die Therapie des Diabetes Mellitus Typ 2 der ersten Wahl (King, Peacock et al. 1999, BÄK 2013) und hat unabhängig davon auch kardioprotektive Eigenschaften (Hesen, Riksen et al. 2017). Aufgrund der schlechten Kompaktibilität und Fließfähigkeit (Al-Zoubi, Odeh et al. 2017, Petrovick, Kleinebudde et al. 2018) wird Metformin typischerweise mit einem Bindemittel vor der Tablettierung feuchtgranuliert. Die Implementierung einer Trockengranulierung anstatt einer Feuchtgranulierung wäre wünschenswert, um Tabletten mit Metformin kostengünstiger produzieren zu können (Leane, Pitt et al. 2015). Dabei sind effiziente Trockenbindemittel für eine hohe Metforminbeladung notwendig, um einerseits die therapeutische Einzeldosis von 500 mg bis 1000 mg zu erzielen und andererseits geeignete Trockengranulate und Tabletten zu produzieren. Ein kürzlich publiziertes Patent befasst sich erstmalig mit der Walzenkompaktierung von Metformin. Diese Publikation bietet jedoch keine Grundlage für die Eignung von Metformin für die Walzenkompaktierung. Zum einen wurde Metformin in Kombination mit Vildagliptin verwendet und zum anderen wurden keine detaillierten Beschreibungen sowie Ergebnisse zu der Walzenkompaktierung / Trockengranulierung und Tablettierung publiziert (Aşhar, Oran et al. 2016). Es wurde eine Metforminbeladung von 70 bis 80 % in dem Patent gewählt, wobei als Trockenbindemittel HPC EXF in einem Anteil von 3 – 5 % verwendet wurde. Im Rahmen dieser Arbeit (Abschnitt 3.1) konnte HPC EXF als ineffektives Trockenbindemittel identifiziert werden, sodass anzunehmen ist, dass die Formulierung optimiert werden kann.

Ziel dieser Studie ist es herauszuarbeiten, ob für Metformin die Trockengranulierung eine sinnvolle Alternative gegenüber der Feuchtgranulierung darstellt. Dafür wurden HPC SFP und COP F als Bindemittel gewählt, die sich innerhalb dieser (Abschnitt 3.1 und 3.2) sowie in einer vorherigen Arbeit (Mangal, Kirsolak et al. 2016) als die effektivsten Trockenbindemittel für die Trockengranulierung herausgestellt haben. Die Bindemittel wurden in dieser Studie auf Effizienz getestet, um eine möglichst hohe Metforminbeladung von mindestens 87,5 % zu generieren.

⁵ Teile des Kapitels sind in dem Manuskript „*Roll compaction and tableting of high loaded metformin formulations using efficient binders*“ bereits veröffentlicht (s. Abschnitt Publikationen).

3.6.2 Eigenschaften von Metformin

Metforminhydrochlorid ist das üblicherweise eingesetzte Salz des Metformins, welches auch in dieser Studie verwendet worden ist und im Folgenden verkürzt als Metformin bezeichnet wird. Wegen der hohen Agglomerationsneigung von Metformin besteht das Rohmaterial aus harten Agglomeraten, sodass ein direktes Prozessieren via Trockengranulierung oder gar Direkttablettierung undenkbar ist. Deshalb wurde Metformin in der Trockengranuliereinheit des Walzenkompaktors (BRC 25, L. B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Deutschland) gemahlen (Abschnitt 6.2.1).

Metformin wies nach Mahlung eine mittlere Partikelgröße von $58,7 \mu\text{m} \pm 0,4 \mu\text{m}$ (MW \pm SD, $n = 3$) auf und war damit deutlich größer als HPC SFP und COP F (Tabelle 3.1). Die Partikelgröße des Metformins bestätigte sich visuell in der elektronenmikroskopischen Aufnahme (Abbildung 3.31). Die Oberfläche der Metforminpartikel wirkte glatt und die Partikelform war plättchenförmig. In anderen Arbeiten wurde Metformin auch als nadelförmig bezeichnet, weshalb das hier verwendete Metformin möglicherweise vom Hersteller vorprozessiert wurde (Barot, Parejiya et al. 2010). Typischerweise haben Materialien mit geringer Partikelgröße starke Agglomerationstendenzen, welche mit einer hohen äußeren spezifischen Oberfläche zusammenhängen. Die mittlere Partikelgröße von $58,7 \mu\text{m}$ des Metformins war jedoch nicht besonders klein, sodass die Partikelgröße bzw. die Oberfläche von Metformin als keine wesentliche Ursache für die hohe Agglomerationsneigung angesehen werden kann.

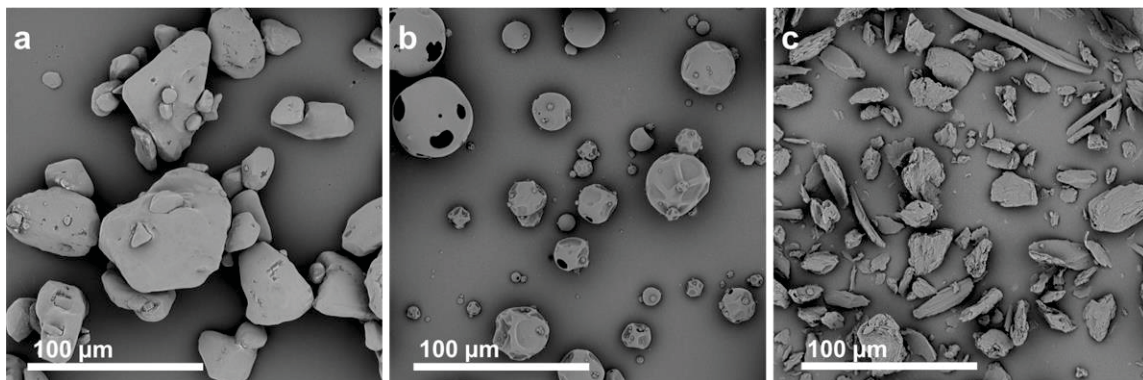


Abbildung 3.31 Elektronenmikroskopische Aufnahme von Metformin (a) im Vergleich zu COP F (b) und HPC SFP (c).

Hygroskopizität ist eine weitere mögliche Ursache für eine hohe Agglomerationsneigung, sodass die dynamische Wasserdampfsorption von Metformin im Vergleich zu den verwendeten Bindemitteln bestimmt wurde. Dabei konnte bei relativen Feuchten bis 90 % eine geringe Hygroskopizität von Metformin im Vergleich zu HPC SFP und COP F gemessen werden (Abbildung 3.32). Somit kann geschlussfolgert werden, dass die starke Agglomerationsneigung von

Metformin weder durch die Partikelgröße oder Partikelform, noch durch eine hohe Hygroskopizität hervorgerufen wurde.

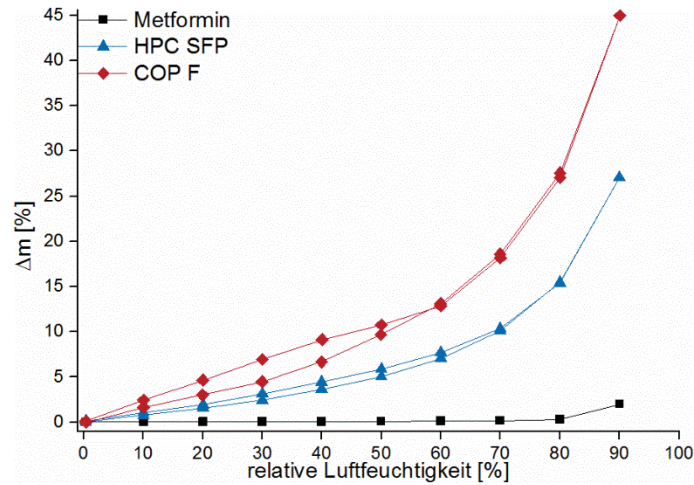


Abbildung 3.32 Dynamische Wasserdampfsorption von Metformin, HPC SFP und COP F; n = 1.

Um die Verformung von Metformin gegenüber HPC SFP und COP F zu charakterisieren, wurde eine *in-die* Kompressibilitätsanalyse dieser Materialien durchgeführt. Der Feststoffanteil von HPC SFP erreichte einen Wert von 1,02, der theoretisch nicht möglich ist. Eine Erklärung könnte die fehlerhafte Bestimmung der wahren Dichte sein. Weiterhin könnten ER oder elastische Deformation potentielle Ursachen darstellen, weshalb die *in-die* Kompressibilitätsanalyse oftmals kritisiert wurde (Sonnergaard 1999, Sun und Grant 2001). In dieser Studie ist die *in-die* Kompressibilitätsanalyse jedoch notwendig, um die Verformung von Metformin bei äußerst geringen Drücken zu charakterisieren, bei welchen für die *out-of-die* Analyse keine stabilen Tabletten erwartet wurden. Es zeigte sich bei geringen Drücken eine wesentlich stärkere Verformbarkeit von Metformin als bei den Bindemitteln, bedingt durch den steilen Anstieg des Feststoffanteils von Metformin bei Drücken unter 20 MPa (Abbildung 3.33). Die Kompressibilitätsanalyse von reinem Metformin bestätigte die Ergebnisse einer anderen Arbeit (Takasaki, Yonemochi et al. 2015). Dabei wurden die Kompressibilitätsdaten unterhalb von etwa 15 MPa nicht gezeigt, welche sich jedoch als aussagekräftig Pressdrücke in dieser Studie herausstellten. Aus der hohen Kompressibilität bei geringen Drücken lässt sich schlussfolgern, dass während der Lagerung die Agglomerationstendenz von Metformin ein Resultat der eigenen Gewichtskraft sein könnte. Die eigene Gewichtskraft könnte durch die besonders gute Verformbarkeit von Metformin bei geringen Drücken ausreichen, um harte Agglomerate zu generieren.

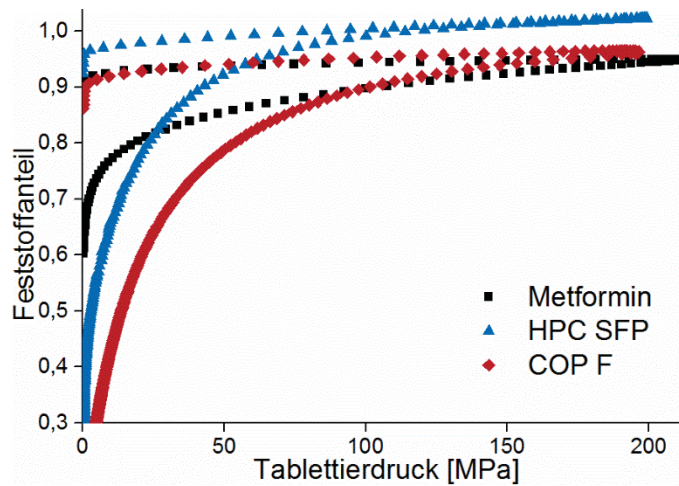


Abbildung 3.33 In-die Kompressibilität von Metformin, HPC SFP und COP F im Vergleich; n = 1.

3.6.3 Formulierungen

Die Anteile von Metformin und Trockenbindemittel variierten innerhalb der neun gewählten Formulierungen, wohingegen der Anteil von hochdisperssem Siliziumdioxid (SiO_2) und Magnesium Stearat (MgSt) konstant gewesen ist (Tabelle 3.8). Zudem wurde für F8 und F9 3 % Croscarmellose Natrium (CC) hinzugefügt. Es wurde auf den Einsatz eines Füllstoffs verzichtet, sodass Formulierungen mit einem Metforminanteil von 87,5 bis zu 97,5 % getestet werden konnten. Da MgSt und SiO_2 erst unmittelbar vor dem Tablettieren für 2 min untergemischt wurden, waren die Metforminanteile in den Trockengranulaten dementsprechend höher als in den Tabletten.

Tabelle 3.8 Formulierungen

Material	Anteil [%]								
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Metformin	93,5	90,5	87,5	93,5	90,5	87,5	97,5	87,5	87,5
HPC SFP	4	7	10					7	
COP F				4	7	10			7
CC								3	3
MgSt*					1				
SiO_2 *					1,5				

*MgSt und SiO_2 wurden nach Trockengranulierung hinzugefügt.

3.6.4 Trockengranulierung

Damit eine Reagglomeration von Metformin keinen nennenswerten Einfluss auf die Ergebnisse nahm, wurden die Pulvermischungen innerhalb von 10 Stunden nach der Mahlung gemischt und granuliert. Die spezifische Kompaktierkraft wurde variiert, wohingegen alle anderen Walzenkompaktier- und Trockengranulierbedingungen konstant gehalten wurden (Abschnitt 6.2.2). Alle Formulierungen wurden bei spezifischen Kompaktierkräften von 5, 8 und 11 kN/cm getestet. F3 und F6 wurden darüber hinaus bei spezifischen Kompaktierkräften von 3 und 14 kN/cm getestet, um auch den Einfluss einer niedrigen und hohen Kompaktierkraft diskutieren zu können.

In Abbildung 3.34 sind die Feststoffanteile der Schülpfen mit 10 % Trockenbindemittelanteil dargestellt. Die Schülpfen mit 10 % HPC SFP erzeugten dabei systematisch höhere Feststoffanteile als Schülpfen mit dem Zusatz von COP F. Dies kann mit der höheren Plastizität von reinem HPC SFP gegenüber reinem COP F erklärt werden (Abschnitt 3.4). Die Unterschiede in den Feststoffanteilen der Schülpfen deuten durch den Zusatz von HPC SFP auf eine größere Granulatgröße hin, da festere Schülpfen größere Granulate ergeben (Jaminet und Hess 1966). Im Allgemeinen waren die gemessenen Feststoffanteile der Schülpfen mit 0,75 bis 0,88 vergleichsweise hoch (Herting, Klose et al. 2007). Dabei waren die Feststoffanteile der Schülpfen aus Formulierungen sogar höher als bei Schülpfen aus reinem MCC (Wiedey, Šibanc et al. 2018a, Csordas, Wiedey et al. 2018). Die hohen Feststoffanteile können durch die hohe Kompressibilität von Metformin bei geringen Drücken begründet werden (Abbildung 3.33).

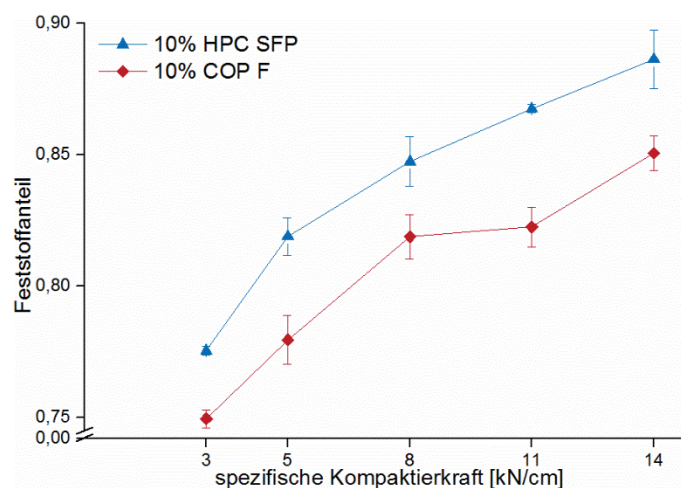


Abbildung 3.34 Feststoffanteile der Schülpfen mit jeweils einem Bindemittelanteil von 10 %; MW \pm SD, n = 3.

Die Dichteverteilung der Partikelgröße von Granulaten, die entweder aus reinem Metformin oder einem Bindemittelzusatz von 7 % bestanden, wiesen einen bimodalen Kurvenverlauf auf, welcher für Trockengranulate typisch ist (Abbildung 3.35). Die Verteilungsdichten der Partikelgrößen unter 20 μm waren mit Trockenbindemittelzusatz höher, resultierend aus der geringeren

Ausgangspartikelgröße im Vergleich zu reinem Metformin. Demgegenüber waren zwischen 30 μm und 100 μm die Verteilungsdichten der Partikelgrößen aus reinem Metformin höher, bedingt durch die größere Ausgangspartikelgröße des Metformins.

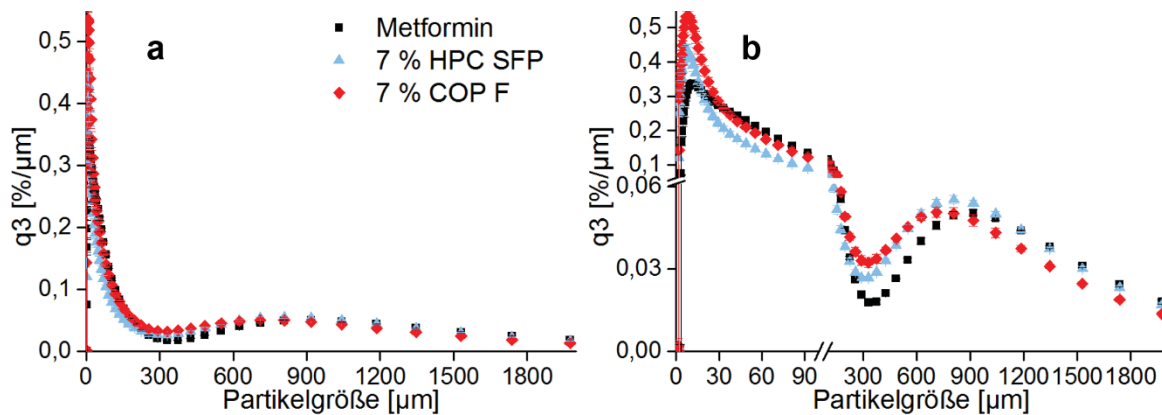


Abbildung 3.35 Verteilungsdichten ohne (a) und mit (b) Achsenunterbrechungen der Trockengranulate aus reinem Metformin und mit jeweils einem Bindemittelzusatz von 7 %, welche bei 8 kN/cm kompaktiert wurden; MW \pm SD, n = 4.

Der Feinanteil, definiert als der Anteil in Prozent von Partikeln kleiner 86 μm , war bei allen getesteten Formulierungen invers proportional zu der mittleren Granulatgröße (Abbildung 3.36). Es bestand eine Abhängigkeit der Granulatgröße von der spezifischen Kompaktierkraft. Jedoch waren die Granulate bei einer geringen spezifischen Kompaktierkraft von 3 kN/cm bereits relativ groß. Möglicherweise sind die großen Granulate ein Resultat der hohen Kompressibilität von Metformin bei geringen Drücken (Abbildung 3.33). Der Zusatz von 10 % HPC SFP führte zu den insgesamt größten mittleren Granulatgrößen und den geringsten Feinanteilen, wohingegen die durch COP F hervorgerufenen Granulatgrößen geringer waren als bei reinem Metformin. Somit generierte COP F in diesen Formulierungen keinen Zugewinn in Bezug auf die Granulatgröße. Die hohe Effektivität von HPC SFP bezogen auf die Granulatgröße wurde bereits in einer anderen Arbeit (Mangal, Kirsolak et al. 2016) und im Rahmen dieser Arbeit (Abschnitt 3.2) für andere Formulierungen beobachtet. Darüber hinaus konnte durch diese Studie auch erstmals eine höhere Effizienz von HPC SFP gegenüber COP F festgestellt werden. HPC SFP erzeugte größere Granulate als COP F (Abschnitt 3.4), die durch ein besseres Verformungsverhalten von HPC SFP bei geringen Drücken erklärt werden können.

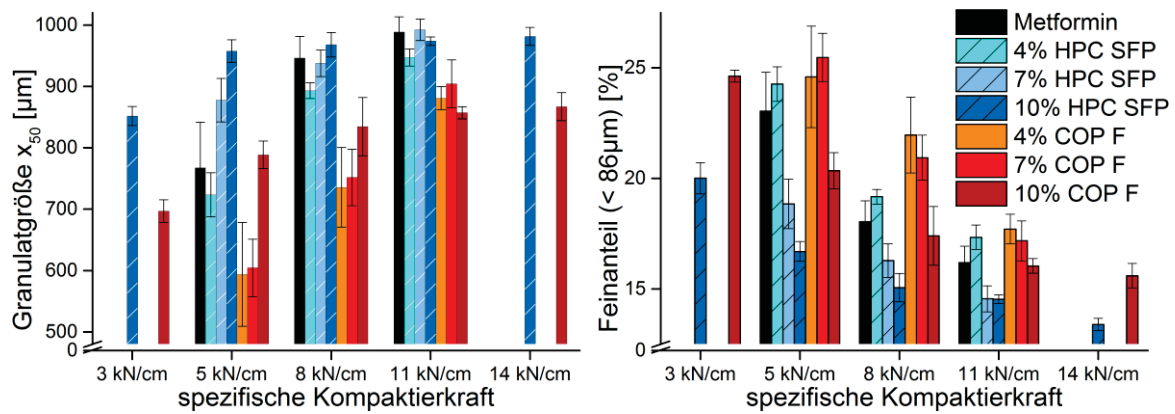


Abbildung 3.36 Mittlere Granulatgrößen (a) und die zugehörigen Feinanteile (b); MW \pm SD, n = 4.

Da reines Metformin bereits zu großen Granulaten führte, war ein Bindemittel in Bezug auf die Granulatgröße nicht nötig. Auch wenn die Granulatgrößen sich nur geringfügig unterschieden, so wurde doch ein Unterschied in der Fließfähigkeit sichtbar. In Abbildung 3.37 sind Granulate mit dem Zusatz von 10 % HPC SFP im Vergleich zu Granulaten aus reinem Metformin als Haufwerk dargestellt, welche bei 8 kN/cm kompaktiert worden sind. Bei Granulaten aus reinem Metformin sind größere Agglomerate im Schüttgut erkennbar, die eine schlechtere Fließfähigkeit implizieren. Dagegen waren keine größeren Agglomerate bei den Granulaten mit einem Zusatz von 10 % HPC SFP erkennbar, weshalb ein symmetrischer Schüttkegel resultierte. Möglicherweise wirkte der Zusatz eines Bindemittels als Abstandhalter zwischen Metforminpartikeln, sodass keine Agglomeration stattfinden konnte. Darüber hinaus schränkte der Zusatz von SiO_2 und MgSt die Agglomerationstendenz des Metformin ein, welche unmittelbar vor der Tablettierung zugegeben wurden. Vor allem SiO_2 könnte dabei durch die geringe Partikelgröße als Abstandhalter zwischen Metforminpartikeln fungieren.

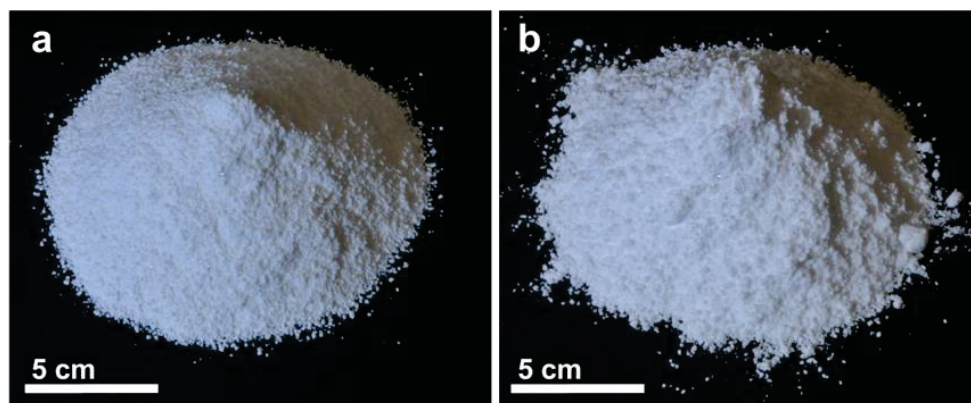


Abbildung 3.37 Granulate mit dem Zusatz von 10 % HPC SFP (a) und aus reinem Metformin (b) acht Stunden nach der Trockengranulierung, welche bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 8 kN/cm prozessiert wurden.

Vergleichbare Feststoffanteile von etwa 0,82 bzw. 0,84 wurden zwischen den Schülpen, die bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 8 kN/cm prozessiert wurden (Abbildung 3.34), und den Tabletten, die bei 50 MPa verpresst worden sind (Abbildung 3.38), gemessen. Daraus lässt sich schließen, dass in dieser Studie eine Kompaktierkraft von 8 kN/cm einem Druck von 50 MPa entsprach. Dieser Zusammenhang wurde in einer Arbeit anhand anderer Materialien bestätigt (Reimer und Kleinebudde 2018) und schien, bedingt durch den Einzugswinkel, materialabhängig zu sein. Es wurde bereits in einer vorherigen Studie dieser Arbeit bei geringen Drücken von etwa 50 MPa, anhand von Reinmaterialien, die gute Verformbarkeit von HPC SFP aufgedeckt (Abschnitt 3.4). In dieser Studie erhöhte der Zusatz von HPC SFP in Formulierungen bei 50 MPa den Feststoffanteil der Tabletten, wohingegen COP F im Vergleich zu der Formulierung ohne Bindemittel diesen erniedrigte (Abbildung 3.38 b). In der gleichen Rangfolge vergrößerte bei 8 kN/cm der Zusatz von HPC SFP die Granulate und COP F führte im Vergleich zu der Formulierung ohne Bindemittel zu kleineren Granulaten (Abbildung 3.36). Somit konnte ein Ansatz für einen Zusammenhang zwischen der Walzenkompaktierung und der Tablettierung hergestellt werden.

3.6.5 Tablettierung

Es konnte eine zeitabhängige Agglomerationstendenz beobachtet werden, die insbesondere für die Granulate aus reinem Metformin ausgeprägt war. Deshalb wurden, nachdem SiO₂ und MgSt untergemischt worden waren (Tabelle 3.8), alle Granulate innerhalb von 24 Stunden nach Herstellung tablettiert. Die Tablettierung zu 10 mm biplanen Tabletten mit einer Masse von etwa 600 mg erfolgte für die Granulate, welche bei 8 kN/cm kompaktiert worden sind (Abschnitt 6.2.3). Die höchste Druckfestigkeit von 0,5 MPa wurde bei einem Tablettierdruck von 150 MPa ohne Bindemittel hervorgerufen. Eine ähnliche Druckfestigkeit konnte auch in der Studie über den Einfluss von HPC-Qualitäten auf die Freisetzung von Metformin ermittelt werden (Abschnitt 3.3.4). Bei höheren Drücken deckelte die Formulierung ohne Bindemittel. Somit war Metformin ohne Bindemittel ungeeignet für die Tablettierung. Die Kompressibilität der Formulierung ohne Bindemittelzusatz war bei einem Druck von 50 MPa vergleichsweise hoch (Abbildung 3.38), wodurch eine ähnliche Druckfestigkeit wie bei der Formulierungen mit COP F erzielt wurde. Die Kompressibilität und die Druckfestigkeit der Formulierung ohne Bindemittel war bei einem Druck von 150 MPa vergleichsweise gering. Dieses Verhalten von Metformin könnte erklären, warum es große Granulate erzeugen konnte (Abbildung 3.36) und gleichzeitig geringe Tablettendruckfestigkeiten generierte.

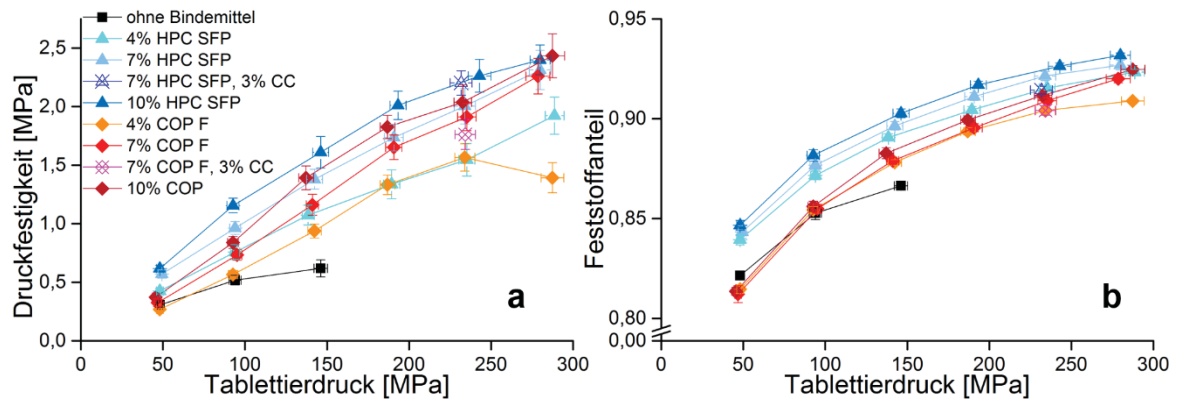


Abbildung 3.38 Kompaktibilität (a) und Kompressibilität (b); MW \pm KI ($\alpha = 0,05$), $n = 20$.

Im Allgemeinen generierte der Zusatz von HPC SFP höhere Druckfestigkeiten als COP F in gleichen Anteilen (Abbildung 3.38). Die höheren Druckfestigkeiten der Formulierung mit HPC SFP waren, bedingt durch die höhere Kompressibilität (Abbildung 3.38 b), bei niedrigen Drücken ausgeprägter und bis zu einem Tablettierdruck von 150 MPa signifikant ($\alpha = 0,05$). Durch den 4 prozentigen Zusatz von COP F bei einem Druck von 300 MPa deckelte ein Teil der Tabletten, welches auch bei den optisch intakten Tabletten zu einer verringerten Druckfestigkeit führte. Tabletten mit HPC SFP wiesen im Vergleich zu COP F kein Deckeln auf. Diese Beobachtung wurde ebenfalls bei der Direkttablettierung von Formulierungen mit überwiegend Ibuprofen oder Coffein gemacht (Abschnitt 3.5.3) und konnte durch die höhere Flexibilität von Tabletten aus reinem HPC SFP (Abschnitt 3.4.2) erklärt werden. Um eine erforderliche Druckfestigkeit von 2 MPa (Sun, Hou et al. 2008) oder mindestens 1,7 MPa (Pitt und Heasley 2013) zu erreichen, war bei einem Tablettierdruck von 300 MPa ein Zusatz von 4 % HPC SFP oder bei einem Tablettierdruck von 250 MPa ein Zusatz von 7 % von HPC SFP oder COP F ausreichend.

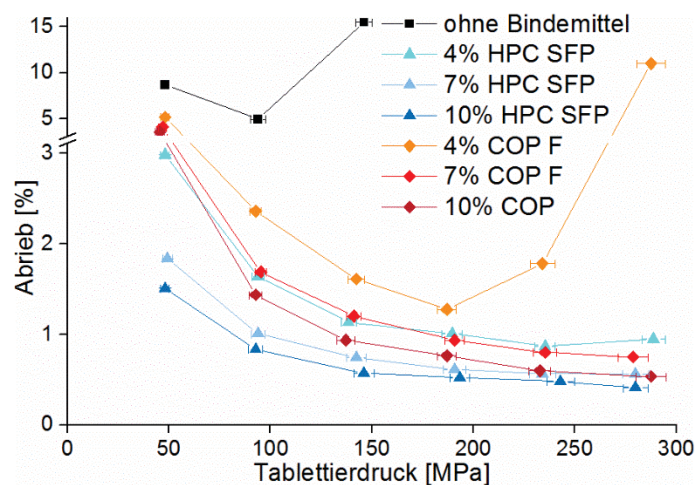


Abbildung 3.39 Abrieb in Abhängigkeit des Tablettierdrucks; MW \pm KI ($\alpha = 0,05$), $n = 20$ (Tablettierdruck), $n = 1$ (Abrieb).

Vor allem bei einem niedrigen Tablettierdruck von 50 MPa zeigten sich bei Formulierungen mit HPC SFP höhere Druckfestigkeiten. Diese wurden durch den geringeren Abrieb reflektiert (Abbildung 3.39), sodass Tabletten, die bei 50 MPa verpresst wurden, mit dem Zusatz von HPC SFP einen geringeren Abrieb aufwiesen. Der Tablettierdruck hatte, bedingt durch die steigende Druckfestigkeit, einen großen Einfluss auf den Abrieb. Jedoch kann der Abrieb nicht alleine durch die Druckfestigkeit erklärt werden, da HPC SFP im Vergleich zu COP F, unabhängig vom Tablettierdruck, ein geringeren Abrieb erzeugte, obwohl die Druckfestigkeiten bei hohen Drücken vergleichbar waren (Abbildung 3.38). Der geringere Abrieb wurde bereits in einer vorherigen Studie (Abschnitt 3.1.5) durch den Zusatz von HPC SFP gegenüber anderen Bindemitteln festgestellt. Eine weitere Studie (Abschnitt 3.4.2) lieferte ein Erklärung für den geringeren Abrieb von HPC SFP. Durch die hohe Flexibilität des reinen HPC SFP gegenüber COP F erzeugte HPC SFP unter Kompression keine Erosion von Partikeln, sodass auch beim Test auf Abrieb (Abschnitt 6.3.3.3) weniger Partikelabgang von der Tablette zu erwarten ist.

Alle Formulierungen mit einem Bindemittelzusatz, außer derjenigen mit 4 % COP F, erreichten einen Abrieb unter den maximal zulässigen Grenzwert nach Ph. Eur. von 1 %. Die Formulierung ohne Bindemittelzusatz und die Formulierung mit 4 % COP F deckelten und erzeugten dadurch mehr Abrieb. So brachen die Tablettenoberseiten der Formulierung ohne Bindemittel bei einem Druck von 150 MPa und bei der Formulierung mit 4 % COP F bei einem Druck von 250 MPa und 300 MPa teilweise ab, weshalb der Abrieb ohnehin nicht der Prüfung auf „Friabilität von nicht überzogenen Tabletten“ nach Ph. Eur. 2.9.7 entsprechen würde. Wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, war der Abrieb verhältnismäßig hoch, da vermehrt Abrieb durch die rechteckigen Kanten der biplanen Tablettengeometrie entstand.

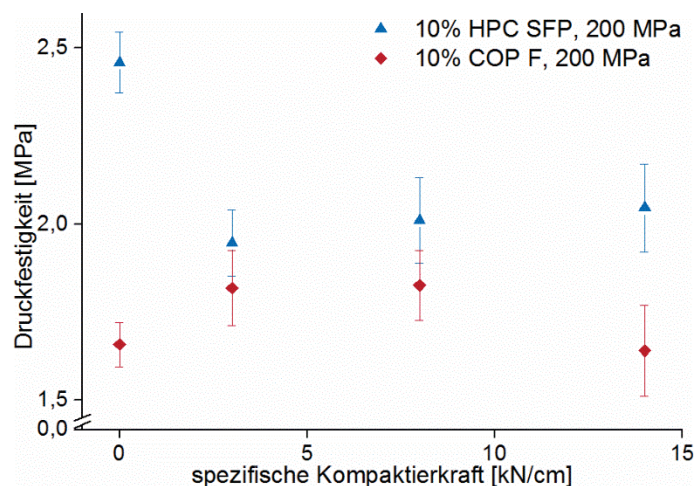


Abbildung 3.40 Druckfestigkeiten in Abhängigkeit von der spezifischen Kompaktierkraft; MW \pm KI ($\alpha = 0,05$, $n = 20$ (Druckfestigkeit)).

Die bisher diskutierten Druckfestigkeiten der Tabletten wurden aus Granulaten ermittelt, die bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 8 kN/cm prozessiert wurden (Abbildung 3.38). Es können somit keine Aussagen über den Verlust an Tablettierbarkeit durch Walzenkompaktierung geschlussfolgert werden. Deshalb wurden exemplarisch für Formulierungen mit jeweils 10 % Bindemittelzusatz die Pulvermischungen und die Granulate, die bei unterschiedlichen spezifischen Kompaktierkräften prozessiert worden sind, bei einem Druck von 200 MPa zu Tabletten verpresst, um die Robustheit der Formulierungen auf die spezifische Kompaktierkraft zu untersuchen. Wegen der geringen Schüttdichte der Pulvermischung mit 10 % COP F war es nicht möglich eine höhere Tablettenmasse bei der Direkttablettierung als 420 mg mit den 10 mm biplanen Tablettenstempeln zu erzielen. Um unter möglichst vergleichbaren Bedingungen zu arbeiten, wurde die Direkttablettierung der Pulvermischung mit 10 % HPC SFP ebenso mit einer Tablettenmasse von etwa 420 mg durchgeführt, obwohl bei dieser Formulierung eine höhere Masse möglich gewesen wäre. Bei allen Tabletten aus Granulaten wurde eine Masse von etwa 600 mg verwendet.

Bei den Druckfestigkeiten der Tabletten aus Granulaten, welche bei unterschiedlichen Kompaktierkräften hergestellt wurden, konnte kein signifikanter ($\alpha = 0,05$) Unterschied in der Druckfestigkeit innerhalb beider Formulierungen festgestellt werden (Abbildung 3.40). Somit sind die Druckfestigkeiten robust in Bezug auf die spezifische Kompaktierkraft. Die Druckfestigkeiten der Tabletten aus den Granulaten und der Direkttablettierung für die Formulierung mit 10 % COP F waren ebenso vergleichbar. Es wurde jedoch ein Verlust von Tablettierbarkeit bei der Formulierung mit 10 % HPC SFP gemessen, da die Druckfestigkeit aus der Direkttablettierung signifikant ($\alpha = 0,05$) höher als die Druckfestigkeit der Tabletten aus Granulaten war. Es ist bekannt, dass der Verlust der Tablettierbarkeit bei plastisch verformbaren Materialien ausgeprägter ist als bei sprödebrüchigen Materialien (Sun und Kleinebudde 2016) und dieses Phänomen ebenfalls mit der Partikelvergrößerung zusammenhängt (Sun und Himmelspach 2006, Herting und Kleinebudde 2008, Mosig und Kleinebudde 2015). In dieser Studie (Abschnitt 3.6) und in anderen Studien dieser Arbeit (Abschnitt 3.2, Abschnitt 3.4) konnte die höhere Plastizität von HPC SFP gegenüber COP F herausgestellt werden, weshalb ein höherer Verlust an Tablettierbarkeit für HPC SFP erwartet werden kann. Darüber hinaus führte der Zusatz von HPC SFP ebenfalls zu den größeren Granulaten. Der Unterschied der mittleren Granulatgrößen zwischen 3 kN/cm und 14 kN/cm war jedoch bei allen Formulierungen gering (Abbildung 3.36). Ein Verlust der Tablettierbarkeit, welcher lediglich in der Druckfestigkeit der Tabletten aus der Pulvermischung gegenüber der Tabletten aus allen Granulaten bei der Formulierung mit 10 % HPC SFP festgestellt werden konnte, kann somit mit der Plastizität der Bindemittel und der Granulatgröße interpretiert werden.

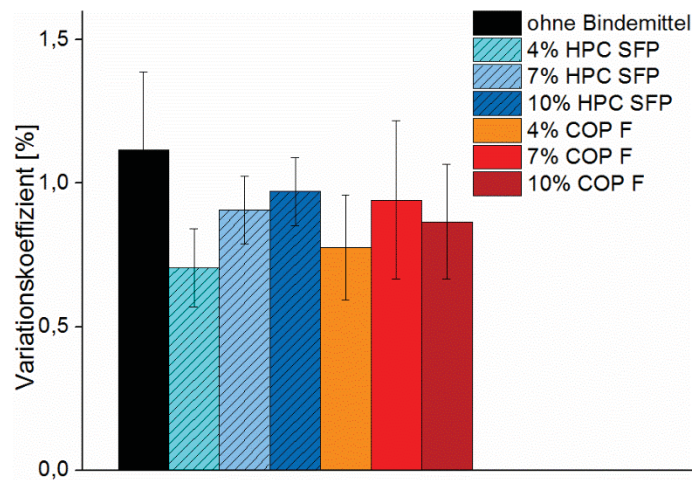


Abbildung 3.41 Variationskoeffizienten aus Tablettenmassen; MW \pm SD, n = 6 \times 20.

Die Variationskoeffizienten und Standardabweichungen wurden aus den Mittelwerten der jeweils 20 Tablettenmassen errechnet, die bei sechs verschiedenen Drücken verpresst wurden (Abbildung 3.38). Alle Formulierungen wiesen Variationskoeffizienten der Tablettenmassen von ungefähr einem Prozent auf (Abbildung 3.41), welche geeignet sind, um den Test auf „Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“ nach Ph. Eur. 2.9.40 zu entsprechen. Wie in Abschnitt 3.6.4 erwähnt, war die Fließfähigkeit von Granulaten ohne Bindemittelzusatz schlechter, weshalb der Variationskoeffizient bei den Tabletten aus Granulaten ohne Bindemittel am höchsten erwartet werden kann. Allerdings waren die Unterschiede der Variationskoeffizienten nicht signifikant ($\alpha = 0,05$). Dabei sollte die geringe Umdrehungsgeschwindigkeit der Rundläuferpresse von 10 UpM berücksichtigt werden (Abschnitt 6.2.3), welche den Effekt der Fließfähigkeiten auf die Variationskoeffizienten nivellierte.

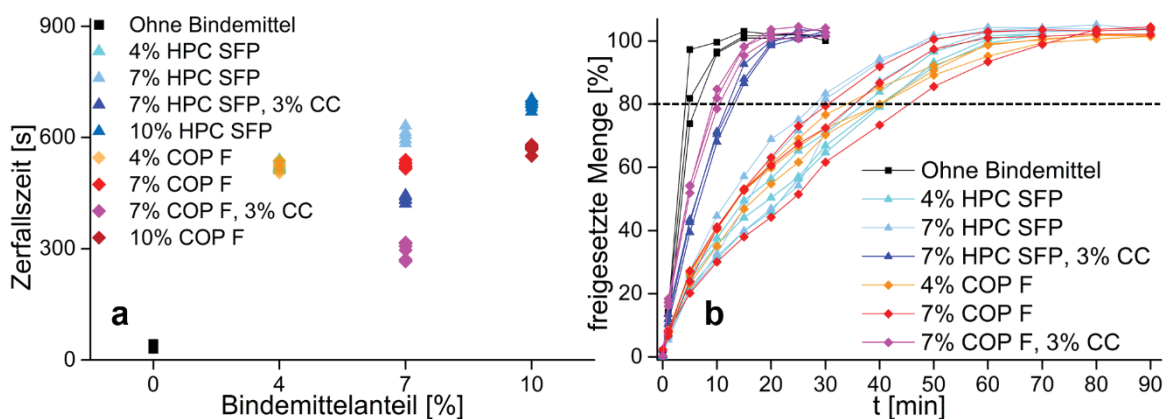


Abbildung 3.42 Zerfallszeit (a) und Freisetzung (b) in Abhängigkeit des Bindemittelanteils. Die Tabletten wurden für die Formulierung ohne Bindemittel bei 100 MPa und die anderen bei 250 MPa verpresst; n = 6 (Zerfallszeit), n = 3 (Freisetzung).

Ein Tablettierdruck von 250 MPa und ein Bindemittelanteil von mindestens 7 % war nötig, um mechanisch geeignete Tabletten zu produzieren (Abbildung 3.38, Abbildung 3.39). Deshalb wurden diese Tabletten, verpresst bei 250 MPa, verwendet, um den Tablettenzerfall und die Freisetzung zu evaluieren. Dabei wurden Tabletten ohne Bindemittel miteinbezogen, welche bei einem Druck von 100 MPa hergestellt worden sind, da bei einem Druck von 150 MPa die Tabletten teilweise deckelten. In dieser Studie stellte der Tablettenzerfall, wegen abnehmender Tablettengrößen während des Tests, einen Auflösungsprozess dar.

In einer anderen Studie dieser Arbeit (Abschnitt 3.2.3) konnte bei Formulierungen mit einem Bindemittelanteil von 10 % gezeigt werden, dass HPC SFP aufgrund der unterschiedlichen Konzentrationsabhängigkeit der Viskosität im Gegensatz zu COP F eine längere Zerfallszeit der Tabletten verursachte. Analog zu der vorangegangenen Studie (Abschnitt 3.2.3) führte auch in dieser Studie der Zusatz von 10 % HPC SFP im Vergleich zu COP F zu einer längeren Zerfallszeit (Abbildung 3.42 a). In dieser Studie wird zusätzlich ein Einfluss des Bindemittelanteils ersichtlich. So führte der Zusatz von 7 % Bindemittel zu einer lediglich etwas längeren Zerfallszeit für die Formulierungen mit HPC SFP und der Zusatz von 4 % Bindemittel resultierte in vergleichbaren Zerfallszeiten. Diese Abhängigkeit ist durch die Konzentrationsabhängigkeit von der Viskosität erklärbar. Bei einer höheren Bindemittelkonzentration in Wasser bei 37 °C war der Unterschied in der Viskosität von HPC SFP gegenüber COP F höher (Abbildung 3.11), sodass bei niedrigeren Bindemittelkonzentrationen eine geringere viskositätsbedingte Zerfallsverlängerung von HPC SFP gegenüber COP F erwartet werden kann. Alle Tabletten erfüllten die Anforderungen des Ph. Eur. hinsichtlich der zulässigen maximalen Zerfallszeit von 900 s für nicht überzogene Tabletten. Die Tabletten ohne Zusatz eines Bindemittels zerfielen dabei mit Abstand am schnellsten. Dies war aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit sowie Polarität (Wishart 2018) zu erwarten.

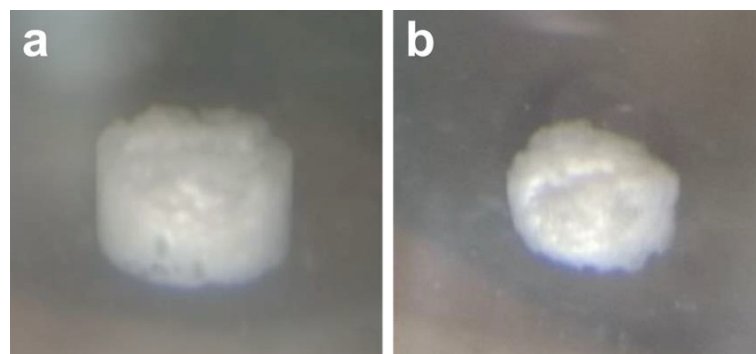


Abbildung 3.43 Bilder jeweils einer Tablette (ohne CC) mit 7 % HPC SFP (a) und 7 % COP F (b), die während der Freisetzung nach 30 min aufgenommen wurden.

Schnellfreisetzende Metformin-Tabletten mit einem Wirkstoffanteil von 500 mg müssen gemäß USP 80 % Metformin nach 30 min freisetzen. Der Metforminanteil war in dieser Studie mit 525 mg bis 585 mg je nach Formulierung nur geringfügig höher (Tabelle 3.8). Diese Spezifikation wurde

lediglich durch zwei von drei Tabletten mit dem Zusatz von 7 % HPC SFP und allen Tabletten ohne Bindemittel erreicht (Abbildung 3.42 b). Alle Tabletten, welche Bindemittel enthielten, führten zu vergleichbaren Freisetzungprofilen, die auch in Übereinstimmung mit ähnlichen Zerfallszeiten sind. In Abbildung 3.43 sind Tabletten mit 7 % Bindemittelanteil während der Freisetzung nach 30 min dargestellt. Hierbei ist die Gelschicht um einen trockenen Kern erkennbar, welche für die Verlängerung der Freisetzung verantwortlich ist. Die relativ hohen Bestimmtheitsmaße (Tabelle 7.3) der Wurzel-Zeit Kinetik stützen die Annahme, dass es sich um eine Matrix-kontrollierte Freisetzung handelt.

Der Bindemittelanteil von 7 % stellte einen guten Kompromiss dar, um hinreichende mechanische Eigenschaften der Tabletten zu generieren, Ressourcen einzusparen und einen möglichst hohen Metforminanteil zu gewährleisten. Ein Zusatz von 3 % Croscarmellose Natrium (CC) als Zerfallhilfsmittel wurde für die Formulierungen mit 7 % Bindemittelanteil gewählt (F8, F9), um die Spezifikation bezüglich der Freisetzung nach USP zu erfüllen. Diese Formulierungen wurden bei 8 kN/cm kompaktiert und die Tabletten wurden bei 250 MPa verpresst. Die Druckfestigkeit der Formulierungen wurde gemessen, welche sich durch den Zusatz von 3 % CC nicht signifikant ($\alpha = 0,05$) änderte (Abbildung 3.38). Wie zu erwarten, verkürzte der Zusatz von 3 % CC die Zerfallszeit und führte zu einer deutlich schnelleren Freisetzung, sodass die Spezifikation nach USP erfüllt werden konnten (Abbildung 3.42 b).

Die Ergebnisse lassen auf eine bevorzugte Formulierung mit dem Zusatz von 7 % HPC SFP und 3 % CC schließen. Mit dieser Formulierung kann ein hoher Metformingehalt von 87,5 % und eine schnelle Freisetzung der Tabletten erzielt werden. Im Gegensatz zu dem Zusatz von 7 % COP F und 3 % CC konnte eine höhere Tablettendruckfestigkeit bei einem Druck von 250 MPa von über 2 MPa erzielt werden. Die Freisetzung aus den Formulierungen mit 7 % COP F und 3 % CC war hingegen schneller, welche jedoch bei der insgesamt schnellen Freisetzung mit dem Zusatz von 3 % CC nicht als praxisrelevant einzustufen ist.

3.6.6 Vergleich unterschiedlicher Mahlbedingungen von Metformin

In einer Studie dieser Arbeit (Abschnitt 3.1) konnte der Einfluss der Ausgangspartikelgröße von Trockenbindemitteln auf Trockengranulate sowie Tabletteneigenschaften dargelegt werden. Zudem konnte ein Partikelgrößeneinfluss von Hilfsstoffen und Wirkstoffen gezeigt werden (Abschnitt 3.5). Geringe Partikelgrößen führen im Allgemeinen zu größeren Granulaten, sofern die Morphologie vergleichbar ist (Grote und Kleinebudde 2018a, Grote, Osthues et al. 2018). Dies konnte in Formulierungen innerhalb dieser Arbeit (Abschnitt 3.5) für Bindemittel bestätigt werden.

Da die Partikelgröße für Granulat- und Tabletteneigenschaften von zentraler Bedeutung ist, könnten die Mahlbedingungen, welche für die Prozessierbarkeit von Metformin notwendig sind, von entscheidender Bedeutung für die Robustheit des Prozesses sein. Aus diesem Grund wurden zwei Mahlbedingungen miteinander verglichen. Auf den bereits beschriebenen Mahlbedingungen mit der Trockengranuliereinheit des Walzenkompaktors (Abschnitt 6.2.1) bauen die bisherigen Ergebnisse auf (Abschnitt 3.6.4, Abschnitt 3.6.5). Eine zweite Mahlmethode mittels Zentrifugalmühle (Abschnitt 6.2.1) wurde verwendet, um den Einfluss von Mahlbedingungen auf Granulat- und Tabletteneigenschaften zu testen.

Tabelle 3.9 Partikelgröße von Metformin als Rohmaterial und Metformin, welches unterschiedlich vermahlen wurde; MW \pm SD, n = 3.

Metformin-Qualität	Partikelgröße x_{50} [μm]
Rohmaterial (ohne Mahlung)	84,2 \pm 7,3
BRC 25 (500 UpM)	58,7 \pm 0,4
Zentrifugalmühle (10000 UpM)	39,7 \pm 0,6

Die mittlere Partikelgröße des Rohmaterials, welches lediglich durch einen Spatel in kleine Agglomerate für die Partikelgrößenmessung geteilt wurde, war erwartungsgemäß höher als das gemahlene Metformin (Tabelle 3.9). Für die Zentrifugalmühle wurde der höhere Energieeintrag angenommen, woraus die kleinere mittlere Partikelgröße resultierte. Die Verteilungsdichte des ungemahlenden Metformins zeigte eine bimodale Verteilung (Abbildung 3.44), welche durch die Agglomerationsneigung des Metformins bedingt ist. Dagegen konnte die Mahlung mittels Trockengranuliereinheit die Agglomerate zerstören und die Mahlung mittels Zentrifugalmühle verringerte die Partikelgröße, sodass auch geringere Partikelgrößen von unter 2 μm detektiert werden konnten.

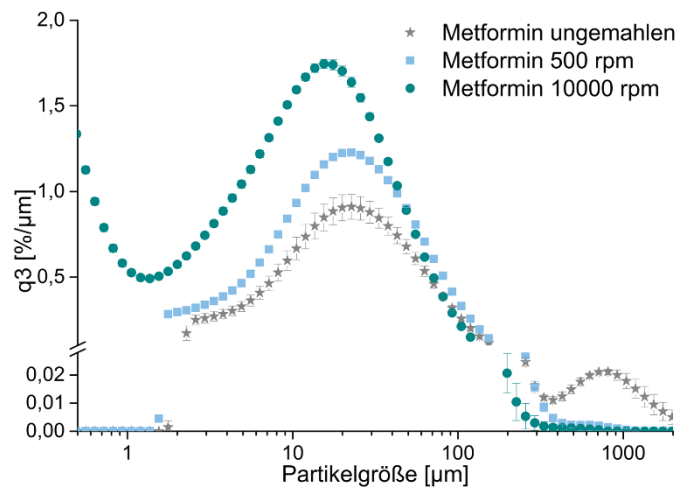


Abbildung 3.44 Verteilungsdichten von ungemahlenem Metformin und Metformin, welches auf zwei unterschiedliche Weisen gemahlen wurde; MW \pm SD, n = 3.

Die Formulierung F2 (Tabelle 3.8) wurde exemplarisch ausgewählt, um die Relevanz unterschiedlicher Mahlbedingungen zu evaluieren. Die mittleren Granulatgrößen sind in Abbildung 3.45 dargestellt. Das Metformin mit größerer mittlerer Partikelgröße ergab entgegen den Erwartungen größere Granulate sowie analog dazu geringere Feianteile. Allerdings waren die Ergebnisse, mit Ausnahme des Feianteils bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 8 kN/cm, nicht signifikant ($\alpha = 0,05$).

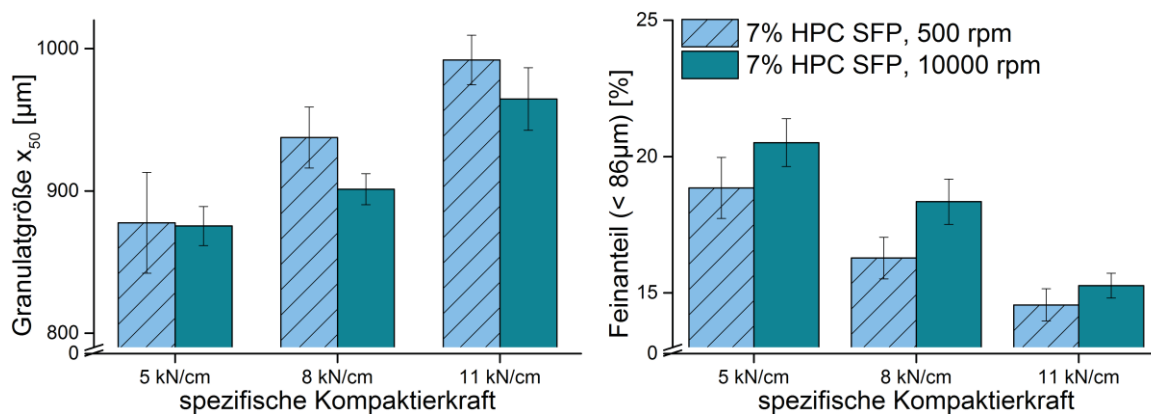


Abbildung 3.45 Mittlere Granulatgröße (a) und die zugehörigen Feianteile (b); MW \pm SD, n = 4.

Gemäß den Erwartungen wies Metformin mit einer geringeren Ausgangspartikelgröße höhere Druckfestigkeiten bei allen Tablettierdrücken auf (Abbildung 3.46), jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant ($\alpha = 0,05$). Somit kann geschlussfolgert werden, dass eine Robustheit der Granulat- und Tabletteneigenschaften bezogen auf die Mahlbedingung des Metformins gegeben ist und darüber hinaus der Primärpartikeleinfluss von Metformin auf das Verformungsverhalten als gering einzuschätzen ist.

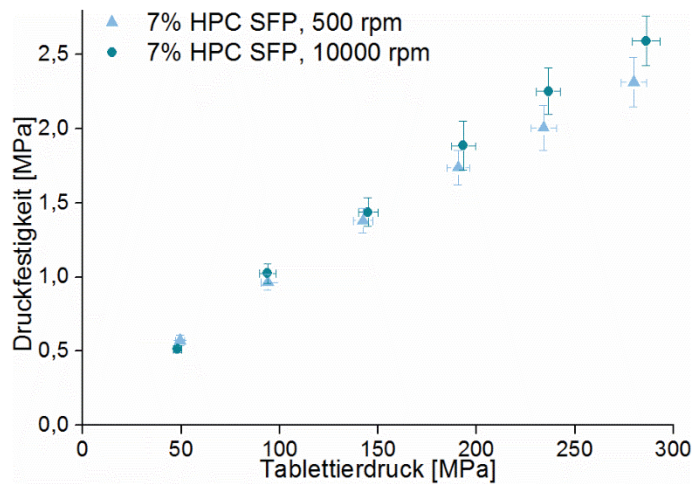


Abbildung 3.46 Kompaktibilität; MW \pm KI ($\alpha = 0,05$), $n = 20$.

3.6.7 Zusammenfassung

Erstmalig konnte für Formulierungen mit hohen Metformingehalten ($\geq 87,5\%$) gezeigt werden, dass die Trockengranulierung, unter Verwendung effizienter Bindemittel, eine sinnvolle Alternative zur Feuchtgranulierung darstellt. Der Prozess war robust in Bezug auf verschiedene Mahlbedingungen des Metformins. Zudem war die Tablettendruckfestigkeit bezogen auf die spezifische Kompaktierkraft robust, da kein Verlust in der Tablettierbarkeit von Granulaten, prozessiert bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften, gemessen wurde.

Metformin zeigte eine hohe Agglomerationstendenz und darüber hinaus führte es, auch ohne Bindemittel, zu relativ großen Granulaten. Als Ursache für beide Beobachtungen konnte die plastische Verformbarkeit bei geringen Drücken von unter 20 MPa von Metformin identifiziert werden. Obwohl die Granulatgröße durch den Zusatz eines Bindemittels nur geringfügig beeinflusst wurde, war die Fließfähigkeit optisch deutlich verbessert. Bindemittelpartikel könnten als Abstandhalter zwischen Metforminpartikeln fungieren, wodurch die Agglomerationsneigung des Metformins herabgesenkt werden konnte. Die Tablettendruckfestigkeit war ohne Bindemittelzusatz ungenügend. Zudem wurde bei einem Tablettierdruck von ≥ 150 MPa Deckeln festgestellt, welches ebenfalls für den Zusatz von 4 % COP F bei einem Tablettierdruck von 300 MPa beobachtet wurde. Dahingegen deckelten die Tabletten mit dem Zusatz von HPC SFP nicht, wie auch in einer anderen Studie (Abschnitt 3.5).

Anhand einer Kompressibilitätsanalyse, den Feststoffanteilen der Schülpfen sowie Tabletten bestätigte sich für HPC SFP gegenüber COP F eine höhere Plastizität (Abschnitt 3.2, Abschnitt 3.4). Dadurch konnten größere Granulate, höhere Druckfestigkeiten und weniger Abrieb bei Tablettierdrücken ≤ 150 MPa erklärt werden. Weiterhin wurde in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen der Walzenkompaktierung und der Tablettierung ergründet. Da die Schülpfen und

Tabletten aus jeweils gleichen Feststoffanteilen bestanden, konnte auf den Druck während des Walzenkompaktierens geschlossen werden. So war der Druck von 50 MPa äquivalent zu der spezifischen Kompaktierkraft von 8 kN/cm. Dieser Zusammenhang wurde in einer Arbeit anhand anderer Materialien bestätigt (Reimer und Kleinebudde 2018), allerdings schien dieser Zusammenhang materialabhängig zu sein. Bei einem Druck von 50 MPa wies reines HPC SFP eine bessere Verformbarkeit als COP F auf (Abschnitt 3.4), weshalb die bessere Eignung von HPC SFP für die Walzenkompaktierung begründet werden kann. Dagegen waren bei höheren Tablettierdrücken von mindestens 250 MPa die Druckfestigkeit von COP F, bei einem 7 oder 10 prozentigen Bindemittelzusatz, vergleichbar.

Um den Spezifikationen bei der Freisetzung nach USP zu entsprechen, war ein Zusatz von 3 % Croscarmellose Natrium (CC) nötig. Als insgesamt geeignetste Formulierung stellte sich der Zusatz von 7 % HPC SFP und 3 % CC heraus (F8), wodurch ein Metformingehalt von 87,5 % erzielt werden konnte.

4 Zusammenfassung

Seitens der pharmazeutischen Industrie wird eine rationale Hilfsstoffauswahl angestrebt, um die Entwicklung effizienter zu gestalten und somit Kosten einzusparen. Zudem etabliert sich zunehmend die Trockengranulierung als kostengünstige Alternative gegenüber der Feuchtgranulierung. Trockenbindemittel sind dabei substanziell bei Wirkstoffen mit schlechten mechanischen Eigenschaften für diesen Herstellungsweg, da sie die Granulate vergrößern, den Feinanteil reduzieren, die Tablettendruckfestigkeit erhöhen und den Tablettenabrieb erniedrigen. Im Rahmen dieser Arbeit lag der Fokus auf dem Einfluss von Bindemitteln auf die Trockengranulierung und anschließender Tablettierung.

In einer ersten Studie wurde eine Formulierung mit Paracetamol, DCPA und einem Bindemittelzusatz von 10 % gewählt. In dieser Studie wurden 18 Trockenbindemittel verglichen, sodass der bisher größte Bindemittelvergleich durchgeführt wurde. Es wurden fünf verschiedene chemische Bindemitteltypen als Materialien gewählt, welche auch in der Literatur überwiegend als Trockenbindemittel verwendet worden sind. Von jedem Bindemitteltyp wurden mindestens drei unterschiedliche Qualitäten gewählt, um von Granulat- und Tabletteneigenschaften auf Bindemittelleigenschaften, innerhalb und zwischen Bindemitteltypen, schließen zu können. Es konnte erstmalig ein exponentieller Zusammenhang zwischen der mittleren Partikelgröße der Bindemittel und der resultierenden Granulatgröße, der Tablettendruckfestigkeit sowie dem Tablettenabrieb und dem Tablettenzerfall innerhalb von Bindemitteltypen identifiziert werden. Bindemittel mit kleinerer Ausgangspartikelgröße waren dabei effektiver. Für PVP-Qualitäten wurde hingegen eine Korrelation mit dem mittleren Molekulargewicht festgestellt, weshalb auf ein divergentes Bindeverhalten von PVP gegenüber HPC, COP, XPVP und MCC geschlossen werden konnte. Sinnvolle Korrelationen von Bindemitteln verschiedener Art und Qualitäten waren nicht möglich, sodass auf eine Relevanz von weiteren Bindemittelleigenschaften auf Granulat- sowie Tabletteneigenschaften geschlossen werden konnte, welche zwischen Bindemitteltypen unterschiedlich sind. In dieser Studie waren neben der Partikelgröße bereits die Morphologie, die spezifische Oberfläche, die Kristallinität und der Feuchtegehalt eingeschlossen. Aus diesem Grund könnten weitere Bindemittelleigenschaften wie die Polarität, die Oberflächenenergie, die Glasübergangstemperatur, die Plastizität oder die elastische Rückdehnung für ein unterschiedliches Verhalten der Bindemitteltypen verantwortlich sein könnte.

Die effektivsten Bindemittel dieser Studie waren HPC SFP und COP F, die innerhalb der Bindemitteltypen jeweils die geringsten Partikelgrößen aufwiesen. Es ergaben sich für die Formulierung mit HPC SFP größere Granulate und ein geringerer Tablettenabrieb. Dagegen erzeugte COP F in der Formulierung eine höhere Tablettendruckfestigkeit und eine geringere Zerfallszeit. Für die Fragestellung, welches Bindemittel in Bezug auf die Trockengranulierung und

die anschließende Tablettierung das sinnvollste ist, gab es folglich kein eindeutiges Resultat. Deshalb wurden Tablettierprofile dieser Bindemittel in Formulierungen erstellt, um die Stärken und Schwächen der beiden Bindemittel zu identifizieren. HPC SFP erzeugte bei niedrigeren Drücken und COP F bei höheren Drücken höhere Druckfestigkeiten. Die höhere Plastizität von HPC SFP könnte eine Erklärung dafür darstellen. Ein niedrigerer Abrieb und eine längere Zerfallszeit der Formulierung mit HPC SFP wurde für alle Tablettierdrücke festgestellt. Als Ursache für den längeren Zerfall konnte eine stärkere Abhängigkeit der Viskosität von der Konzentration für HPC SFP detektiert werden.

Bezogen auf HPC- PVP- und COP-Qualitäten konnte aus der ersten Studie die Hypothese abgeleitet werden, dass die zerfallsverlängernde Wirkung von Bindemitteln geringerer Partikelgröße ein Resultat der schnelleren Gelbildungsgeschwindigkeit ist. In einer weiteren Studie wurde versucht diesen Effekt, bezogen auf HPC-Bindemittel, für eine verlängerte Freisetzung aus Matrixtabletten zu nutzen. HPC SFP hatte die kleinste Partikelgröße, aber auch gleichzeitig das niedrigste Molekulargewicht, weshalb die resultierende Viskosität gering in Bezug auf Matrixtabletten war. Aus diesem Grund wurde versucht, die initiale Lösungsverzögerung von HPC SFP mit einem hochmolekularen HPC zu kombinieren. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Bindemittelkombination synergistisch auf die Freisetzung und den Zerfall wirken könnte. Als Arzneistoff wurde Metformin gewählt, welches aufgrund der hohen Dosis und hohen Lösungsgeschwindigkeit eine Herausforderung für Retardarzneimittel darstellt. Tabletten aus Metformin und mehreren HPC-Qualitäten ergaben jedoch Freisetzungen, die durch den Anteil des höhermolekularen HPC determiniert wurden. Dagegen nahm der Anteil von HPC SFP einen entscheidenden Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften der Tabletten. Die aufgestellte Hypothese, dass die HPC-Qualität mit einer geringen Partikelgröße durch initiale schnelle Gelbildung in Kombination mit einem hochmolekularem HPC synergistisch auf die Freisetzung aus Matrixtabletten wirken könnte, wurde somit verworfen. Hingegen konnte durch Hinzunahme weiterer Studien aufgezeigt werden, dass der Einfluss von unterschiedlichen HPC-Qualitäten auf den Zerfall oder auf die Freisetzung von der jeweiligen Formulierung abhängt.

In einer weiteren Studie wurde ein umfassender Vergleich der mechanischen Eigenschaften von reinen Bindemitteln durchgeführt, um das unterschiedliche Bindeverhalten verschiedener Bindemitteltypen, welches sich aus der ersten Studie ergab, genauer zu untersuchen. Es wurde von jedem bisher verwendeten Bindemitteltyp diejenige Qualität ausgewählt, welche die höchste Effektivität aufwies. Um die mechanischen Eigenschaften zu evaluieren, wurde ein selbst entwickelter Test verwendet. Dafür wurden Tabletten aus reinen Bindemitteln bei verschiedenen Testgeschwindigkeiten mit Hilfe eines uniaxialen Tablettensimulators deformiert. Die resultierenden Kraft-Weg Kurven ließen auf Viskoelastizität sowie auf Plastizität schließen. Beim Bruch der Tabletten konnte aus den Deformationsanalysen die Druckfestigkeit und Bruchenergie

berechnet werden. Mechanische Eigenschaften der Tabletten aus reinen Bindemitteln wurden durch Messungen der *out-of-die* Kompressibilität und der elastischen Rückdehnung erweitert. Mit Hilfe der mechanischen Eigenschaften konnten die Funktionalitäten von Bindemitteltypen besser analysiert werden.

XPVP M und PVP 12 konnten hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften als ineffektive Trockenbindemittel identifiziert werden. XPVP M verformte sich weniger plastisch und erzeugte niedrige Druckfestigkeiten, Bruchenergien und eine hohe ER. Aus der hohen ER von XPVP M resultierten mechanisch ungeeignete Tabletten und gleichzeitig könnten darin, aufgrund der kurzen Verweilzeit von Schülpen, die vergleichsweise großen Granulate durch XPVP M begründet sein. PVP 12 hatte zusammen mit HPC SFP die höchste Plastizität. PVP 12 führte unter Kompression im Vergleich zu HPC SFP jedoch zu geringeren Kraftentwicklungen und wies bei schneller Deformationsgeschwindigkeit ein spröderes Verformungsverhalten auf. Der selbst entwickelte Test konnte somit zwischen Bindemitteln gleicher Plastizität differenzieren, sodass PVP 12 als ein ungeeignetes Trockenbindemittel zu charakterisieren ist.

HPC SFP, COP F und MCC 105 sind geeignete Trockenbindemittel mit unterschiedlichen Funktionalitäten. Tabletten aus reinem HPC SFP waren äußerst flexibel und wiesen lediglich bei hohen Deformationsgeschwindigkeiten einen Bruch auf, ohne dass die Tabletten in mehrere Teile zerbrachen. Damit konnte der niedrige Abrieb durch HPC SFP in Formulierungen erklärt werden. HPC SFP führte bei geringen Drücken bis 100 MPa, analog zu den Formulierungen anderer Studien dieser Arbeit, zu den höchsten Druckfestigkeiten. In anderen Studien konnte ein typischer Druck beim Walzenkompaktieren von etwa 50 MPa identifiziert werden, sodass die größten Trockengranulate durch HPC SFP in Formulierungen nachzuvollziehen sind. MCC 105 verformte sich weniger plastisch als HPC SFP und führte zu kleineren Bruchenergien. MCC 105 hatte jedoch die geringsten ER bei Drücken über 100 MPa, weshalb sich bei Drücken über 100 MPa die höchsten Druckfestigkeiten erklären lassen. MCC 105 ergab somit insbesondere für die Direkttablettierung das höchste Potential. COP F nahm in Formulierungen hinsichtlich der Druckfestigkeit bei der Direkttablettierung innerhalb dieser Arbeit eine Funktionalität zwischen HPC SFP und MCC 105 ein. Diese bestätigte sich für reine Bindemittel. So wies COP F bei einem Druck von etwa 50 MPa eine höhere Druckfestigkeit als MCC 105 auf, weshalb COP F für das Walzenkompaktieren besser geeignet war. COP F führte zudem im Vergleich mit HPC SFP bei hohen Drücken zu höheren Druckfestigkeiten.

Um den Einfluss von Hilfs- und Wirkstoffeigenschaften auf die Auswahl von Trockenbindemitteln zu untersuchen, wurden in einer weiteren Studie Direkttablettierungen aus Formulierungen mit 10 % HPC SFP, COP F und teilweise MCC 105 mit verschiedenen Wirk- und Hilfsstoffen durchgeführt. Basierend auf den mechanischen oder molekularen Eigenschaften konnte kein Ansatz für den Einfluss auf die bessere Eignung von HPC SFP oder COP F gefunden werden. Abhängig

von der Partikelgröße und der Morphologie von einem Wirk- oder Hilfsstoff ließ sich hingegen eine Systematik beobachten. Es ergaben sich höhere Druckfestigkeiten aus der Kombination von größeren Primärpartikeln mit HPC SFP, wohingegen höhere Druckfestigkeiten aus der Kombination von kleineren Primärpartikeln mit COP F resultierten. Für eine agglomerierte DCPA und Lactose zeigte sich für die Bindemittelauswahl hingegen eine Abhängigkeit vom ausgewählten Tablettierdruck. HPC SFP war bei geringen Drücken zu bevorzugen, hingegen war MCC 105 bei hohen Tablettierdrücken am besten geeignet. Die Druckfestigkeiten, die durch den Zusatz von COP F hervorgerufen wurden, lagen bei hohen und niedrigen Tablettierdrücken jeweils zwischen denen von HPC SFP und MCC 105. Die Bindemittelauswahl, die sich aus den Druckfestigkeiten hinsichtlich unterschiedlicher Partikelgröße und Morphologie ergab, konnte mit mechanischen Eigenschaften der reinen Bindemittel erklärt werden. Es wurde beobachtet, dass Tabletten mit HPC SFP keine Tendenz zum Deckeln zeigten, wohingegen Tabletten mit MCC 105 und COP F in Kombination mit Ibuprofen und Coffein deckelten. Die war möglicherweise ein Resultat der hohen Plastizität und der damit verbundenen flexiblen Eigenschaften von Tabletten aus HPC SFP.

Die Verwendung effektiver Trockenbindemittel ist insbesondere für hochbeladene Wirkstoffformulierungen von Bedeutung. Um die praktische Relevanz zu überprüfen, wurde in einer abschließenden Studie erstmalig gezeigt, dass die Trockengranulierung eine sinnvolle Alternative gegenüber der Feuchtgranulierung für hochbeladene Metformin Formulierungen mittels effizienter Bindemittel darstellt. Aufgrund der hohen Dosis, der hohen Agglomerationstendenz sowie schlechten Kompaktibilität stellt Metformin eine Herausforderung dar, sodass ein effizientes Bindemittel notwendig ist. Es wurden die bisher effektivsten Trockenbindemittel, COP F und HPC SFP, in drei Anteilen untersucht, sodass der Metforminanteil in der Tablette mindestens 87,5 % betrug. Es konnte gezeigt werden, dass der Bindemittelanteil sich essenziell auf Granulat- und Tabletteneigenschaften auswirkte. HPC SFP erzeugte im Vergleich zu COP F, wie bereits in einer vorherigen Studie dieser Arbeit, größere Granulate, höhere Druckfestigkeiten und weniger Abrieb bei geringeren Tablettierdrücken bis 200 MPa. Im Gegensatz dazu zeigte sich insbesondere für HPC SFP ein nachteiliger verlängerter Zerfall sowie eine verlängerte Freisetzung. Daher war ein Zerfallhilfsmittelzusatz von 3 % notwendig, um den Spezifikationen der Freisetzung nach USP zu entsprechen. Die bevorzugte Formulierung enthielt 7 % HPC SFP und einen Metforminanteil der Tabletten von 87,5 %.

In Abhängigkeit von der Herausforderung in der Formulierungsentwicklung sind HPC SFP und COP F für die Trockengranulierung und Tablettierung bedeutend. HPC SFP findet dabei bevorzugt Anwendung, um die Effektivität der Trockengranulierung zu erhöhen sowie den Abrieb zu erniedrigen. Dagegen stellt COP F eine gute Alternative zu HPC SFP dar, wenn Tabletten mit einer kürzeren Zerfallszeit benötigt werden.

5 Ausblick

Innerhalb dieser Arbeit wurden Handelsprodukte von pharmazeutischen Hilfsstoffen untereinander verglichen, sodass die Bindemittelauswahl limitiert war. Aus diesem Grund könnte die systematische Weiter- und Neuentwicklung von Bindemitteln in Zukunft fokussiert werden. Da innerhalb von Marktprodukten die Partikelgrößen variieren, sollten gleiche Partikelgrößen verschiedener Bindemitteltypen verglichen werden, um weitere einflussnehmende Eigenschaften neben der Partikelgröße auf die Kompaktibilität besser untersuchen zu können. Hierbei ist zu empfehlen, neben molekularen und partikulären Eigenschaften auch den Einfluss verschiedener Herstellungstechniken auf die Kompaktibilität zu untersuchen, wie den Einfluss der Vermahlung gegenüber der Sprühtrocknung zu analysieren. Zudem sollte die Temperatur in weiteren Studien mitberücksichtigt werden, da diese während der Tablettierung ansteigen kann und die Kompaktibilität bei einige Polymeren entscheidend beeinflusst (Cespi, Bonacucina et al. 2013).

Oftmals besteht ein Zusammenhang zwischen der Materialhärte und dem Verformungsverhalten. HPC SFP und PVP 12 zeigten eine vergleichbare Plastizität, allerdings waren Tabletten aus reinem PVP 12 weicher und PVP 12 stellte kein geeignetes Trockenbindemittel dar (Abschnitt 3.4). Eine generelle einzelne Betrachtung dieser Eigenschaften könnte einen Beitrag leisten, um die Funktionalitäten von Bindemitteln detaillierter erklären zu können.

Um eine Fragestellung dieser Arbeit, welche Bindemittelleigenschaften in Bezug auf Granulat- und Tabletteneigenschaften von hoher Bedeutung sind, klären zu können, stellt die MVDA einen alternativen Ansatz dar. Für die MVDA sind insbesondere ein umfangreicher Datensatz sowie eine sorgfältige Auswahl der Faktoren essenziell, um eine hohe Modellqualität zu gewährleisten und als Folge Bindemittelleigenschaften identifizieren zu können (Kessler 2006).

In dieser Arbeit waren Bindemittel geringerer Partikelgrößen in Bezug auf Granulat- und Tabletteneigenschaften effektiver. Bindemittel geringer Partikelgrößen weisen jedoch gleichzeitig aufgrund von Kohäsionskräften schlechtere Fließfähigkeiten auf. In einem kürzlich durchgeführten kontinuierlichen Produktionslauf wies die Förderung von HPC SFP große Schwankungen auf, sodass der Prozess aufgrund der schlechten Fließfähigkeit des Bindemittels unterbrochen werden musste (Mangal 2018). Darüber hinaus kann es, analog zu einer Studie innerhalb dieser Arbeit (Abschnitt 3.2.2), während der Walzenkompaktierung zu Schwankungen bei der Förderung von schlecht fließenden Materialien kommen. Aus diesem Grund empfiehlt sich eine Durchführung weiterer Studien, welche die Fließfähigkeit der Bindemittel miteinbeziehen.

6 Experimenteller Teil

6.1 Materialien

Tabelle 6.1 Übersicht über die verwendeten Trockenbindemittel innerhalb dieser Arbeit.

Handelsname	Bezeichnung des Bindemittels	Abkürzung	Charge	Hersteller
Vivapur [®] 102	Mikrokristalline Cellulose	MCC 102	5610262010	JRS, Deutschland
Vivapur [®] 101		MCC 101	6610144435	
Vivapur [®] 105		MCC 105	6610552231	
HPC-H-FP	Hydroxypropyl- cellulose	HPC H FP	NFB-2201	Nippon Soda, Japan
HPC-M-FP		HPC M FP	NFB-2501	
HPC-SL		HPC SL	NEA-1431	
HPC-SL-FP		HPC SL FP	NDH-1711	
HPC-SSL-SFP		HPC SFP	NDC-1522S	
Klucel [™] EXF		HPC EXF	52646	
Plasdone [™] S-630	COP S	0001929971		
Kollidon [®] VA64	Copovidon	COP	91764416K0	
Kollidon [®] VA64 F		COP F	17608497V0	
Kollidon [®] 12 PF	Povidon	PVP 12	66405988Q0	BASF, Deutschland
Kollidon [®] 17 PF		PVP 17	41337347G0	
Kollidon [®] 30		PVP 30	59413368E0	
Kollidon [®] CL		XPVP	72728497V0	
Kollidon [®] CL-F		XPVP F	62363706D0	
Kollidon [®] CL-SF	Crospovidon	XPVP SF	01113329U0	
Kollidon [®] CL-M		XPVP M	22328368E0	

Tabelle 6.2 Übersicht über die verwendeten Arzneistoffe innerhalb dieser Arbeit.

Arzneistoff	Qualität	Charge	Hersteller
Paracetamol	Ph.Eur.	21508567	Atabay, Türkei
Metforminhydrochlorid	Ph.Eur.	2016MPC0401	Auro Laboratories, Indien
Ibuprofen	Ph.Eur.	0842/2005	Pharmatrans Sanaq, Schweiz
Fenofibrat	Ph.Eur.	DFFB-IV-002/10	Smruthi Organics, Indien
Coffein (grob)	Ph.Eur.	18032084	Siegfried PharmaChemikalien Minden, Deutschland
Coffein (fein)	Ph.Eur.	17012101	

Alle verwendeten Trockenbindemittel (Tabelle 6.1), Arzneistoffe (Tabelle 6.2) und weitere Hilfsstoffe (Tabelle 6.3) wurden mindestens sieben Tage unter klimatischen Bedingungen bei 21 °C und 45 % rF in offenen Gefäßen gelagert, bevor diese weiter analysiert oder prozessiert wurden, um eine einheitliche Feuchte-Equilibrierung zu ermöglichen.

Innerhalb dieser Arbeit ist bei der Angabe von Wasser ausschließlich demineralisiertes Wasser gemeint, welches aus der Hausleitung der Heinrich-Heine-Universität entnommen wurde.

Tabelle 6.3 Übersicht über die verwendeten Hilfsstoffe innerhalb dieser Arbeit.

Handelsname	Bezeichnung des Hilfsstoffs	Charge	Hersteller
DI-CAFOS [®] A150	Dicalciumphosphat Anhydrat (DCPA)	0028066	Chemische Fabrik Budenheim, Deutschland
DI-CAFOS [®] A7		C25564A	
Granulac [®] 70	α -Lactose Monohydrat	L101880917	Molkerei MEGGLE Wasserburg, Deutschland
Granulac [®] 230		L101872017	
Sorbolac [®] 400		L103840817	
Tablettose [®] 80		L104315216	
Vivasol [®]	Croscarmellose-Natrium	3201062048	JRS, Deutschland
Pardeck [®] LUB MST	Magnesiumstearat	995097581	Merck, Deutschland
AEROSIL [®] 200	Hochdisperses Siliziumdioxid	157031016	Evonik Industries, Deutschland
NaHCO ₃	Natriumhydrogen- carbonat	0000570095	AppliChem, Deutschland
Patentblau E131	Patentblau V	/	Caesar & Loretz, Deutschland

6.2 Herstellung

6.2.1 Mahlung

Da das Rohmaterial des Metforminhydrochlorids aus festen Agglomeraten bestand, war es nötig das Ausgangsmaterial zu mahlen, um eine Weiterverarbeitung zu ermöglichen. Dafür wurde das Rohmaterial in der konischen Trockengranuliereinheit eines Walzenkompaktors (BRC 25, L. B. Bohle Maschinen + Verfahren, Deutschland) durch ein Lochsieb mit einer Maschenweite von 0,5 mm gemahlen, unter Verwendung eines geraden Rührflügels und einer Umdrehungszahl von 500 UpM.

Es wurde eine zweite Mahlmethode verwendet, um die Robustheit der Mahlbedingungen auf die Ergebnisse zu untersuchen. Dafür wurde eine Zentrifugalmühle (Retsch Technology, Germany) mit einem Einsatz einer Maschenweite von 0,12 mm verwendet, welche mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 10000 UpM betrieben wurde.

6.2.2 Trockengranulierung

6.2.2.1 Trockengranulierung allgemein

Vor dem Walzenkompaktieren/Trockengranulieren der Ausgangsmaterialien wurden diese in einem Freifallmischer (LM 40, L. B. Bohle Maschinen + Verfahren, Deutschland) für 15 min bei 35 U/min gemischt. Die Herstellung von Trockengranulaten erfolgte unter klimatischen Bedingungen bei 21 °C und 45 % rF. Es wurden glatte Walzen mit einem Durchmesser von 25 cm und einer Breite von 2,5 cm verwendet. Als Abdichtungssystem der Walzen wurde eine Kragenabdichtung montiert, sodass möglichst wenig Material an den Walzen vorbeirieseln konnte. Alle Experimente wurden bei einer Spaltbreite von 2 mm und einer Walzengeschwindigkeit von 3 U/min durchgeführt. Die Walzenkompaktoren waren mit einer Speicher-programmierbaren Steuerung (SPS) ausgestattet. Dabei wurde die spezifische Kompaktierkraft und nachrangig auch die Spaltbreite konstant gehalten indem die Schneckengeschwindigkeiten dynamisch angepasst wurden. Es wurde mit der Probennahme von Schülpen und Granulaten begonnen, nachdem mindestens für 1 min ein konstanter Spalt erreicht worden war. Der eingesetzte Walzenkompaktor variierte je nach verwendetem Modellarzneistoff.

6.2.2.2 Granulierung von Formulierungen mit Paracetamol

Der Walzenkompaktor Mini-Pactor[®] 250/25 (Gerteis Maschinen + Processengineering, Schweiz) wurde verwendet für die Herstellung von Granulaten für Formulierungen mit dem

Modellarzneistoff Paracetamol. Die Pulvermischungen wurden mit einer spezifischen Kompaktierkraft von 5 kN/cm zu Schülpen verpresst, welche daraufhin durch ein Sieb der lichten Maschenweite von 1 mm mittels eines oszillierenden Sternrotorgranulators zu Granulaten gemahlen wurden. Der oszillierende Sternrotorgranulator wurde alternierend mit zwei Umdrehungen im Uhrzeigersinn bei einer Geschwindigkeit von 40 U/min und drei Umdrehungen gegen den Uhrzeigersinn bei 60 U/min betrieben. Als Chargengröße dienten 2 kg Ausgangsmischung.

6.2.2.3 Granulierung von Formulierungen mit Metforminhydrochlorid

Der Walzenkompaktor BRC 25 (L. B. Bohle Maschinen + Verfahren, Deutschland) diente zur Herstellung von Granulaten für Formulierungen mit dem Modellarzneistoff Metforminhydrochlorid. Dabei wurden unterschiedliche spezifische Kompaktierkräfte von 3, 5, 8, 11, 14 kN/cm verwendet. Die Schülpen wurden durch ein konisches Reibsieb mit runden Maschen eines Durchmessers von 1,5 mm zu Trockengranulaten mittels eines rotierenden abgeschrägten Rührflügel gemahlen, welcher bei 200 U/min betrieben wurde. Chargengrößen von 3 kg wurden dabei verwendet.

6.2.3 Tablettierung

Direkttablettierungen sowie Tablettierung von Granulaten wurde mit Hilfe einer instrumentierten Rundläuferpresse (Pressima, IMA Kilian, Deutschland) durchgeführt. Für die Direkttablettierung wurden die eingewogenen Ausgangssubstanzen für 15 min mit einem Turbulamischer (T2C, Willy Bachofen, Schweiz) gemischt. MgSt diente als internes Schmiermittel und hochdisperses Siliziumdioxid als Fließregulierungsmittel für Pulvermischungen und Granulate. Beide wurden erst unmittelbar vor dem Tablettieren mit einem Turbulamischer für 2 min untergemischt. Die Rundläuferpresse wurde mit einer Geschwindigkeit von 10 U/min ohne Vorkompression betrieben und wurde mit lediglich einem biplanen Stempelsatz eines Durchmessers von 8 mm, 10 mm oder 12 mm (Ritter Pharma-Technik, Deutschland) bestückt. Zwei Rührflügel sorgten dabei für eine gleichmäßige Befüllung der Matrize, welche sich mit einer Geschwindigkeit von 15 U/min drehten. Tablettierdrücke zwischen 50 und 500 MPa wurden verwendet, um die Kompaktibilität sowie Kompressibilität zu evaluieren. Die Umrechnung von Presskraft (F) in den jeweiligen Pressdruck (p) erfolgte über die Stempeloberfläche (A) des verwendeten Stempels nach Gleichung 6.1.

$$p \text{ [MPa]} = \frac{F \text{ [N]}}{A \text{ [mm}^2\text{]}} \quad 6.1$$

Mit Hilfe der Software MS 2300 (IMA Kilian, Deutschland) konnte die Presskraft aufgezeichnet und nach der Herstellung die Mittelwerte und Standardabweichungen der maximalen Oberstempelpresskräfte angezeigt werden.

Außerdem wurden Tabletten aus reinen Bindemitteln mit einem uniaxialen Tablettensimulator (Styl'One Evolution, Medelpharm, Frankreich) hergestellt, um mechanische Eigenschaften von Trockenbindemitteln genauer zu untersuchen. Hierfür wurde ein Stempelsatz biplaner Stempel mit einem Durchmesser von 8 mm (Ritter Pharma-Technik, Deutschland) verwendet. Es wurde bei einer Kompressionsgeschwindigkeit zwischen Unter- und Oberstempel von 14 mm/s und einer Druckhaltezeit von 11 ± 3 ms ohne Vordruck tablettiert. Die Druckhaltezeit berechnete sich dabei aus dem Zeitintervall, indem mindestens 90 % der Maximalkraft erreicht wurde (Mollereau, Mazel et al. 2013). Da die Schüttdichte der Trockenbindemittel relativ niedrig war, musste die Matrize manuell befüllt werden und die Tablettenmasse betrug ohne Verwendung eines Schmiermittels lediglich etwa 130 mg.

Die Herstellung der Tabletten erfolgte unter klimatischen Bedingungen bei 21 °C und 45 % rF. Zudem wurden die Tabletten aus Mischungen für mindestens 72 Stunden und die Tabletten aus reinen Bindemitteln für eine Woche unter klimatischen Bedingungen bei 21 °C und 45 % rF gelagert, bevor diese charakterisiert wurden.

6.3 Analytik

6.3.1 Analytik von Ausgangsmaterialien

6.3.1.1 Partikelgröße

Die Bestimmung von Partikelgrößenverteilungen der Ausgangsmaterialien erfolgte durch ein Laserdiffraktometer mit der Trockendispergiereinheit Aero S (Mastersizer 3000, Malvern, Großbritannien). Die Rüttelrinne wurde dabei so angepasst, dass der in den Messstrom transportierte Pulverfluss zu einer Lichtabschattung von 0,5 – 6,0 % führte. Ein Dispergierdruck von 3 bar wurde angelegt, um mögliche Agglomerate von Partikeln zu desagglomerieren. Die Auswertung der Fourier-transformierten Beugungsmuster erfolgte mit Hilfe der zugehörigen Software. Dabei wurde zur Minimierung von Störeinflüssen vor jeder Messung eine Hintergrundmessung ohne Probe durchgeführt, die von der jeweiligen Messung subtrahiert wurde. Aus den Daten wurde durch die zugehörige Software die Partikelgrößenverteilung nach der Theorie nach Mie (1908) bestimmt. Es wurde für alle Messungen ein Absorptionskoeffizient von 0,001 verwendet. Der Brechungsindex war für die gemessenen Partikelgrößen, welche stets größer als die Wellenlänge des sichtbaren Lichts waren, von geringer Bedeutung. Der Brechungsindex wurde dennoch materialabhängig angepasst, sodass Werte zwischen 1,4 und 1,6 verwendet wurden. Die Partikelgröße der Ausgangsmaterialien wurde dreimal vermessen und es wurde die Verteilungsdichte, das X_{10} -Quantil, der Median und das X_{90} -Quantil für die Beschreibung der Partikelgröße herangezogen.

6.3.1.2 Partikeldichte

Die Partikeldichte wurde mit Hilfe eines Helium-Pyknometers (AccuPyc 1330, Micromeritics, USA) bestimmt, welches mit einem temperierbaren Wasserbad (Paratherm, Julabo, Deutschland) auf $25 \pm 0,1$ °C eingestellt wurde. Eine Probenkammer mit einem Volumen von $3,5 \text{ cm}^3$ wurde zu etwa zweidrittel befüllt, wobei die Masse mit einer Analysenwaage (MC210 P, Sartorius, Deutschland) eingewogen wurde. Auf zehn Spül-Zyklen folgten innerhalb einer Messung fünf Messzyklen. Der Spül- sowie Fülldruck des Heliums betrug 136 ± 2 kPa und der Gleichgewichtsdruck in etwa 0,035 kPa. Die Messgenauigkeit wurde messtäglich mit Hilfe einer Kugel definierten Volumens kalibriert. Eine Justierung wäre bei einer Abweichung größer als $0,0121 \text{ cm}^3$ durchgeführt worden.

6.3.1.3 BET-Oberfläche

Um die spezifische Oberfläche von Bindemitteln zu ermitteln, wurde nach der Theorie von Brunauer, Emmet und Teller (BET) ein Gasadsorptionsverfahren mit Stickstoff und Helium verwendet. Die Proben wurden dafür zunächst in einer Apparatur der Firma Micromeritics GmbH (Vac Prep 061, USA) bei 40 °C unter Vakuum für etwa 30 min getrocknet. Anschließend wurde für 15 min die Probe mit 1,4 bar Stickstoff begast und für ca. 20 Stunden bei 40 °C unter Vakuum getrocknet, damit die Oberfläche der Probe möglichst vollständig desorbiert vorlag. Die Messung wurde mit dem Adsorptionsgerät Tristar 3000 (Micromeritics, USA) durchgeführt. Dabei erfolgte die Durchführung und Auswertung mit Hilfe der Software Win3000 (Micromeritics, USA). Die Oberfläche der Probe wurde zunächst durch angelegtes Vakuum und mit Hilfe von Helium desorbiert und anschließend fand die Adsorptionsmessung in flüssigem Stickstoff (77 K) bei 11 unterschiedlichen Stickstoffrelativdrücken in äquidistanten Schritten zwischen 0,05 und 0,3 statt. Eine Dreifachbestimmung wurde durchgeführt, daraus wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

6.3.1.4 Äußere Oberfläche

Die äußere Oberfläche wurde mit Hilfe eines Manometers nach Friedrich (1957) durch Gaspermeation bestimmt. Diese Methode wurde bereits in einer Arbeit von Mosig et al. verwendet (Mosig und Kleinebudde 2014). Bei dem Friedrich-Manometer handelt es sich um eine Eigenkonstruktion der Firma Evonik Industries (Deutschland) mit einem Probenhalter nach Gupte (1976), wie in Abbildung 6.1 dargestellt.

Die Ausgangsmaterialien wurden zunächst in einem Glasrohr mit Probenhalter gewogen, sodass eine Füllhöhe von etwa 30 cm resultierte, nachdem das Pulver in dem Glasrohr mit Probenhalter 1250mal gestampft (Stampfvolumeter, J. Engelsmann Apparatebau, Deutschland) wurde. Dabei ergaben sich Einwaagen zwischen 50 und 100 g, abhängig von der jeweiligen Stampfdichte des Materials. Durch eine feinmaschige Siebplatte zwischen Glasrohr und Probenhalter blieb das Pulver im Glasrohr.

Eine Vakuumpumpe (Pipetus, Glaswerk Wertheim, Deutschland) sorgte bei geschlossenem Ventil 1 für das Anheben von Wasser aus dem Vorratsgefäß bis zur Messmarke A. Anschließend wurde Ventil 2 geschlossen und Ventil 1 geöffnet, wodurch Luft durch das Pulverbett strömen konnte und der Wasserpegel sank. Eine Lichtschranke (Eigenbau, Evonik Industries AG, Deutschland) an den Messmarken B und C ermittelte dabei die Zeitdifferenz, die der Wasserpegel benötigte um von Messmarke B zu Messmarke C abzusinken. Von der gemessenen Zeit wurde die

Leerwert-Zeit von 3,98 s (MW, n = 10) des Manometers ohne Pulver subtrahiert, um die Gaspermeationszeit der Bindemittel zu erhalten.

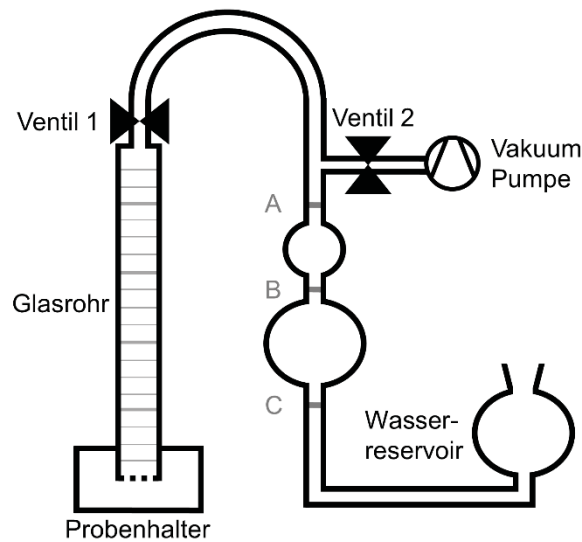


Abbildung 6.1: Schematische Darstellung des verwendeten Friedrich-Manometers.

Zunächst wurde das Quadrat der volumenspezifischen Oberfläche nach Gleichung 6.2 berechnet. In die Formel gingen neben der gemessenen Permeationszeit (t) der Partikelformfaktor (k), die Länge des Pulverbettes (L), die Querschnittsfläche des Pulverbettes (A), die Porosität des Pulverbettes (ε), die Luftviskosität (η), die Erdbeschleunigung (g) und die Dichte des Wassers (ρ_m) ein. Ein Partikelformfaktor von fünf wurde verwendet, der auch in anderen Studien postuliert wurde (Koglin, Leschonski et al. 1974). Das Integral $-\frac{dV}{h}$ stellte dabei eine Gerätekonstante dar, für welche eine Kalibrierung nötig ist. Es wurde auf die Bestimmung der Gerätekonstanten für diese Apparatur auf die vorangegangene Arbeit zurückgegriffen (Mosig und Kleinebudde 2014). Die Bestimmung der Konstanten erfolgte mit Hilfe von Glaskugeln verschiedener Größen, dessen Permeationszeit mit dem Friedrich-Manometer und die Oberfläche mit Hilfe der BET (Abschnitt 6.3.1.3) bestimmt wurde. Die Gleichung 6.2 wurde dabei zum Integral von $-\frac{dV}{h}$ aufgelöst und ein Mittelwert von 2.265 als Konstante ermittelt. Je nach Temperatur während der Messung wurden verschiedene Werte für die Dichte des Wassers und der Luftviskosität nach Tabelle 7.4 verwendet.

$$S_v^2 = \frac{1}{k} \times \frac{\rho_m \times g \times A}{L \times \int -\frac{dV}{h}} \times \frac{\varepsilon^3}{(1 - \varepsilon)^2} \times \frac{t}{\eta} \text{ [cm}^{-2}\text{]} \quad 6.2$$

Durch die volumenspezifische Oberfläche und die Partikeldichte (ρ_{He} , Abschnitt 6.3.1.2) ließ sich nach Gleichung 6.3 die massenspezifische äußere Oberfläche (S_m) errechnen, welche als Parameter verwendet wurde. Es wurden von jedem Bindemittel drei Proben vermessen, dessen

Permeationszeit auch jeweils dreimal bestimmt wurde ($n = 3 * 3$). Es wurden Mittelwert und Standardabweichung daraus errechnet.

$$S_m = \frac{S_v}{\rho_{\text{He}}} \left[\frac{\text{cm}^2}{\text{g}} \right] \quad 6.3$$

6.3.1.5 Feuchtegehalt

Mittels einer Infrarot-Waage (MA100, Sartorius, Germany) wurde die Feuchte der Trockenbindemittel bestimmt, nachdem diese unter klimatischen Bedingungen bei 21 °C und 45 % rF für mindestens eine Woche offen in einem Becherglas gelagert wurden. Etwa 1,0 bis 1,5 g Bindemittel wurden in einer tarierten Aluschale verteilt, welche in die Infrarot-Waage gelegt wurde, damit die Feuchtmasse (m_F) bestimmt werden konnte. Die Probe wurde bei 105 °C bis zu einer Massekonstanz von 0,1 % relativer Schwankung pro Minute getrocknet, um die Trockenmasse (m_T) zu erhalten. Die Software der Infrarot-Waage ermittelte anschließend den Feuchtegehalt nach Gleichung 6.4. Es erfolgte eine Dreifachbestimmung, woraus der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet wurde.

$$\text{WG} = \frac{m_F - m_T}{m_F} * 100 \% \quad 6.4$$

6.3.1.6 Dynamische Wasserdampfsorption

Die Luftfeuchtigkeits-abhängige Wasseraufnahme der Ausgangsmaterialien wurde bei 25 °C mit Hilfe der dynamischen Wasserdampfsorption (SPS 11, Projekt Messtechnik, Deutschland; $n = 1$) gravimetrisch bestimmt. Dafür wurden 0,5 bis 1,5 g in eine Aluschale gewogen und die Probe daraufhin bei 0 % rF getrocknet, um das Trockengewicht zu ermitteln. Die relative Feuchte wurde in 10 % Schritten auf 90 % rF erhöht und anschließend wieder in 10 % Schritten auf 0 % rF erniedrigt. Die jeweils nächste relative Feuchte wurde automatisch bei einer Masseschwankung von höchstens 0,01 % pro 30 min und in jedem Fall nach 35 Stunden automatisch eingestellt. Für die Auswertung wurde die Darstellung der Luftfeuchte gegen die Wasseraufnahme gewählt, um verschiedene Materialien hinsichtlich der Hygroskopizität zu vergleichen.

6.3.1.7 Polarisationsmikroskopie

Die Kristallinität der Trockenbindemittel wurde qualitativ mit dem Polarisationsmikroskop gemessen. Dafür wurde Pulver auf einem Deckglas verteilt und mit Hilfe eines optischen Mikroskops (Leica DMLB, Leica Microsystems, Deutschland), welches mit einem

Polarisationsfilter ausgestattet war, repräsentative Bilder mit einer Digitalkamera (DC300F, Leica Microsystems, Deutschland) aufgenommen. Alle Bilder wurden mit einer 20-fachen Vergrößerung aufgenommen. Für die Auswertung der Bilder wurde das Ausmaß der Doppelbrechung verglichen.

6.3.1.8 Röntgenpulverdiffraktometrie

Neben der Polarisationsmikroskopie (Abschnitt 6.3.1.7) wurde die Kristallinität der Trockenbindemittel mit Hilfe der Röntgenpulverdiffraktometrie qualitativ bestimmt. Hierfür wurde die Oberfläche der Pulver in einer Probenhalterung geglättet, damit diese im Reflektionsmodus eines Röntgendiffraktometers (X'Pert Pro MPD, PANalytical, Niederlande) vermessen werden konnten. Für die Messung wurde eine Kupferanode mit $K\alpha$ - Strahlung ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) als Röntgenquelle eingesetzt, welche bei 40 kV und 40 mA betrieben wurde. In einem Winkelabstand von $0,017^\circ 2\theta$ mit einer Geschwindigkeit von $0,0283^\circ/\text{s}$ wurde ein Winkelbereich zwischen 10° und $50^\circ 2\theta$ gemessen, um Diffraktogramme zu generieren. Die Diffraktogramme dienten der Beschreibung der Kristallinität von Trockenbindemitteln. Es wurden zwei Diffraktogramme pro Material aufgenommen, wobei eines zur Auswertung diente, sofern beide qualitativ deckungsgleich waren.

6.3.1.9 Rasterelektronenmikroskopie

Um die Morphologie der Ausgangsmaterialien zu charakterisieren, wurden Bilder mit Hilfe des Rasterelektronenmikroskops (Phenom G2 pro, Phenom-World, Niederlande) bei einer Arbeitsspannung zwischen 5 und 10 kV aufgenommen. Alle Proben wurden vor der Vermessung mit einer 14 nm dicken Goldschicht beschichtet (Automatic Sputter Coater MSC 1T, Ingenieurbüro Peter Liebscher, Deutschland).

6.3.1.10 Viskositätsbestimmung

Damit unterschiedliche Zerfallszeiten und Freisetzungverhalten erklärt werden konnten, wurden dynamische Viskositäten von HPC SFP und COP F bei 37°C in Abhängigkeit von der Konzentration in demineralisiertem Wasser mit einem Kegel-Platte-Viskosimeter (Kinexus, Malvern, Großbritannien) bei einer Scherrate von 200 s^{-1} aufgenommen. Die Messung erfolgte in Dreifachbestimmungen, woraus Mittelwert und Standardabweichung berechnet wurden.

6.3.1.11 Fließfähigkeit

Um die Fließfähigkeit der Pulvermischungen zu messen und damit eine Diskussionsgrundlage für die Variation der Spaltbreite während des Walzenkompaktierens zu schaffen (Abschnitt 3.2.2), wurden der ff_c -Wert (Schulze 2014) und der Hausner Faktor nach Ph. Eur. (2.9.36) mit einem Stampfvolumeter (Engelsmann, Deutschland) bestimmt. Der ff_c -Wert wurde mit Hilfe einer Ringscherzelle (RST-01.pc, Schulze Schüttgutmesstechnik, Deutschland) gemessen. Die verwendete Software war RST-CONTROL 95 (Schulze Schüttgutmesstechnik, Deutschland) und für die Messungen wurde die Ringscherzelle Nr. 2 verwendet. Die Pulvermischung wurde dafür behutsam mit einem Kartenblatt in die Ringscherzelle Nr. 2 gestrichen, sodass sich eine Masse der eingefüllten Pulvermischung von 200 g bis 250 g ergab. Zum Anschauen wurde eine Verfestigungsspannung von 5 kPa gewählt, die anschließende Messung erfolgte bei Maxima von 1, 2, 3 und 4 kPa. Dabei berechnet sich der ff_c -Wert über das Verhältnis zwischen Verfestigungsspannung und Druckfestigkeit des Schüttguts während der Messung. Je höher dieser Wert, desto besser ist typischerweise die Fließfähigkeit (Schulze 2014). Ab einer Fließfähigkeit von etwa 10 lässt sich nicht mehr weiter differenzieren, sodass der Wert als > 10 beschrieben wird (Schulze 2014). Eine Dreifachbestimmung wurde durchgeführt, woraus Mittelwert und Standardabweichung berechnet wurden.

6.3.2 Analytik von Schülpen und Granulaten

6.3.2.1 Feststoffanteil der Schülpen

Etwa 100-200 g Metformin-haltiger Schülpen wurden jeweils mit einem Sieb der lichten Maschenweite von 2 mm zur Entfernung des Feinanteils gesiebt. Anschließend wurde von den Schülpen die scheinbare Dichte mit Hilfe eines Pulverpyknometers (GeoPyc[®] 1360, Micromeritics, USA) bestimmt. Ein zylindrisches Analysengefäß aus Glas mit einem Durchmesser von 25,4 mm wurde eingesetzt und eine, für diesen Durchmesser vom Hersteller empfohlene, Verfestigungskraft von 51 N wurde verwendet. Der Umrechnungsfaktor für diesen Durchmesser betrug $0,5153 \text{ cm}^3/\text{mm}$. Als Medium wurde DryFlo[™] (Micromeritics, USA) eingesetzt, welches aus Partikeln von etwa 100 μm und einem Schmiermittel besteht. Vor jeder Analyse erfolgte eine Leermessung ohne Schülpen, um das Volumen des eingesetzten DryFlo[™] zu erfassen. Das Volumen der Schülpen wurde anschließend durch Subtraktion des Leervolumens vom Gesamtvolumen bestimmt. Es wurde ein relatives Schülpenvolumen von 15 – 20 %, bei einer Schülpenmasse von 3 – 4 g, eingestellt. Während einer Messung wurde dreimal das Leervolumen, sowie anschließend dreimal das Gesamtvolumen analysiert. Der Quotient der eingesetzten Schülpenmasse und des analysierten Schülpenvolumens ergab die Dichte (ρ_S) der Schülpen. Der

Feststoffanteil der Schülpen (FA_S) wurde aus dem Quotienten der Dichte (ρ_S) und der Partikeldichte (ρ_{He} , Abschnitt 6.3.1.2) nach Gleichung 6.5 bestimmt.

$$FA_S = \frac{\rho_S}{\rho_{He}} \quad 6.5$$

Eine dreifache Durchführung erfolgte, aus der Mittelwert und Standardabweichung errechnet wurden.

6.3.2.2 Probenteilung

Da für die Bestimmung der Granulatgröße (Abschnitt 6.3.2.3) geringe Volumina benötigt werden, wurden repräsentative Muster der Trockengranulate mit Hilfe eines rotierenden Probenteilers (Probenteiler PT, Retsch Technology, Deutschland) erzeugt, sodass die abgeteilte Menge eine Masse von 8 – 25 g aufwies.

6.3.2.3 Granulatgröße

Die Korngrößenbestimmung der Trockengranulate erfolgte nahezu analog der Partikelgrößenbestimmung von Ausgangsmaterialien (Abschnitt 6.3.1.1). Allerdings wurde bei der Bestimmung der Granulatgröße ein geringerer Dispergierdruck von 0,8 bar angelegt. Dieser Druck wurde als Kompromiss angesehen um einerseits Granulate vom Feinanteil zu trennen, andererseits Trockengranulate nicht zu zerstören. Die Bestimmung der Granulatgröße erfolgte jeweils viermal, wobei daraus der Mittelwert sowie die Standardabweichung errechnet wurden.

6.3.3 Analytik von Tabletten

6.3.3.1 Feststoffanteil

Nachdem die Tabletten unter klimatischen Bedingungen bei 21 °C und 45 % rF für mindestens 72 Stunden gelagert wurden, erfolgte eine Vermessung mittels Tablettentester (Smart Test 50, Sotax, Schweiz). Dabei wurden die Tabletten automatisch gewogen sowie der Durchmesser und die Höhe der Tabletten vermessen. Aus den Dimensionen wurde das Volumen der Tabletten bestimmt und mit dem Quotienten aus Tablettenmasse und Tablettenvolumen die scheinbare Dichte (ρ_T) errechnet. Mittels der Partikeldichte (ρ_{He} , Abschnitt 6.3.1.2) konnte anschließend der Feststoffanteil (FA_T) der Tabletten nach Gleichung 6.6 ermittelt werden.

$$FA_T = \frac{\rho_T}{\rho_{He}} \quad 6.6$$

Die Bestimmung des Feststoffanteils erfolgte jeweils für 20 Tabletten. Von diesen wurde der Mittelwert sowie das Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) gebildet.

6.3.3.2 Druckfestigkeit

Die Bestimmung der Bruchkraft (BK), des Durchmessers (d) und der Höhe (h) der Tabletten erfolgte mittels Tablettentester (Smart Test 50, Sotax, Schweiz), nachdem diese unter klimatischen Bedingungen bei 21 °C und 45 % rF für mindestens 72 Stunden gelagert wurden. Die Bruchbacke bewegte sich während des Bruchtests mit einer Geschwindigkeit von 0,35 mm/s. Die Bestimmung der Druckfestigkeit (σ) diente zur Relativierung der Bruchkraft auf die Oberfläche der Tablette (Fell und Newton 1970) und erfolgte nach Gleichung 6.7.

$$\sigma = \frac{2 \times BK}{\pi \cdot d \cdot h} \quad 6.7$$

Die Druckfestigkeit wurde in Einzelwerten (Abschnitt 3.4.2) dargestellt oder der Mittelwert und das Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) wurden berechnet.

6.3.3.3 Abrieb

Der Abrieb wurde mit einem Abriebtester (Erweka, Deutschland) nach Ph. Eur. 2.9.7 (2016) bestimmt. Für den Test auf Abrieb wurden 13 Metformin haltige Tabletten, mit einem Gewicht von 500 mg, verwendet, um auf das geforderte Tablettengesamtgewicht von 6,5 g zu kommen. Bei den Paracetamol haltigen Tabletten, mit einem Gewicht von 200 mg, wurden 10 Tabletten für den Test auf Abrieb verwendet, wodurch der Test nicht arzneibuchkonform war. Der Abrieb wurde jeweils einmal durchgeführt und in Prozent angegeben.

6.3.3.4 Zerfall

Der Zerfall von Tabletten wurde, nach Ph. Eur. 2.9.1 (2016), durch visuelle Bestimmung mit Hilfe eines Zerfallstesters (Pharma Test Apparatebau, Deutschland) ermittelt. Es wurde jeweils der Zerfall von 6 Tabletten ermittelt, wobei die Einzelwerte oder der Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung dargestellt wurden.

6.3.3.5 Freisetzung

Die Freisetzung aus Metformin haltigen Tabletten wurde nach USP (2017) durchgeführt, wobei die Freisetzungsmethode für schnelfreisetzende Tabletten mit einem Gehalt von 500 mg Metformin gewählt wurde. Die Tabletten wurden bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C in 1000 ml Phosphatpuffer (pH 6,8) freigesetzt. Ein Blattrührer (Apparatur 2) nach Ph. Eur. 2.9.3 (2016) mit einer Rührgeschwindigkeit von 50 U/min sorgte dabei für Durchmischung. Die Probenentnahme erfolgte mit einer 10 ml Spritze manuell, wobei 10 ml Probe jeweils entnommen wurden und anschließend dem Freisetzungsgefäß (Ph. Eur. 9.0 2.9.3) 10 ml Phosphatpuffer (pH 6,8) mit einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C wieder zugeführt wurden. Der Phosphatpuffer für die Freisetzung wurde mit Hilfe eines Ultraschallbads (Sonorex, Bandelin electronic, Deutschland) zuvor entgast. Nachdem die Proben mit einem Polyethersulfonfilter mit einem Porendurchmesser von maximal 0,2 µm filtriert wurden, erfolgte die Messung des Gehalts bei einer Wellenlänge von 233 nm mittels UV-Spektrometer (UV-1800, Shimadzu, Japan). Damit die Proben bei Absorptionen (A) im linearen Bereich der Kalibriergeraden vermessen werden konnten, wurden die Proben individuell mit Phosphatpuffer (pH 6,8) verdünnt. Die Kalibriergerade ($R^2 \geq 0,999$) wurden täglich neu erstellt. Jeder Probenzug wurde dreimal via UV-Spektrometer vermessen, wobei der Mittelwert zur Auswertung diente.

Es wurde eine Dreifachbestimmung der Freisetzung durchgeführt. Die freigesetzte Anteil wurde dabei gegen die Zeit aufgetragen. Hierbei wurde eine Darstellung der Freisetzungen in Einzelkurven gewählt.

6.3.3.6 Kompressibilitätsanalyse – Heckel-Plot

Um die Kompressibilität der Ausgangsmaterialien zu bestimmen, wurde während der Kompression einer Tablette dynamisch der Feststoffanteil in Abhängigkeit vom Pressdruck bestimmt. Dieses Verfahren wird auch als *in-die* Kompressibilitätsanalyse bezeichnet. Außerdem wurde der Feststoffanteil der Tabletten, die bei unterschiedlichen Drücken verpresst worden sind, nach der Lagerung bestimmt, um damit die sogenannte *out-of-die* Kompressibilitätsanalyse durchzuführen.

Zur Bestimmung der *in-die* Kompressibilitätsanalyse von Metformin und von Bindemitteln wurde ein uniaxialer Tablettensimulator (Styl'One Evolution, Medelpharm, France) verwendet, welcher mit einer instrumentierten Wegmessung ausgestattet war, um dynamisch das Volumen der Tablette während der Kompression durch den Abstand zwischen Unter- und Oberstempel zu messen. Hierfür wurde eine Messfrequenz von 2000 s^{-1} eingestellt und die Kompressionsgeschwindigkeit zwischen Unter- und Oberstempel betrug dabei etwa 14 mm/s. Der Feststoffanteil (FA) konnte mit Hilfe der Dichte der Tablette (ρ_{Tablette}), berechnet aus Tablettenvolumen und Tablettenmasse, sowie der

Partikeldichte (ρ_{He} , Abschnitt 6.3.1.2) nach Gleichung 6.8 bestimmt werden. Für diese Messungen wurden die Ausgangsmaterialien zuvor mit 1 % Magnesiumstearat als Schmiermittel mit einem Turbulamischer (T2C, Willy Bachofen AG, Schweiz) gemischt. Für die *in-die* Kompressibilitätsanalyse wurde ein Vordruck von maximal 0,5 kN verwendet.

$$FA = \frac{\rho_{\text{Tablette}}}{\rho_{\text{He}}} \quad 6.8$$

Die *out-of-die* Kompressibilitätsanalyse wurde für Tabletten aus reinen Bindemitteln durchgeführt, welche ebenfalls mit einem uniaxialen Tablettensimulator (Styl'One Evolution, Medelpharm, Frankreich) hergestellt wurden (Abschnitt 6.2.3). Dabei wurde der Feststoffanteil nach Gleichung 6.8 berechnet. Hierbei erfolgte die Messung der Tablettendimensionen für die Volumenberechnung mittels einer Schieblehre, welche eine Genauigkeit von 1 μm aufwies, nachdem die Tabletten für eine Woche unter klimatischen Bedingungen bei 25 °C und 45 % rF gelagert wurden. Neben der Darstellung der Ergebnisse vom Feststoffanteil gegen den Pressdruck wurde außerdem der sogenannte Heckel-Plot (Heckel 1961a) gewählt. Hierfür erfolgte eine Auftragung des natürlichen Logarithmus von $(\frac{1}{1-FA})$ auf der y-Achse.

6.3.3.7 Elastische Rückdehnung

Die elastische Rückdehnung (ER) in Abhängigkeit vom Pressdruck wurde aus den Tabletten bestimmt, die aus reinen Bindemitteln mit Hilfe eines uniaxialen Tablettensimulators hergestellt wurden (Abschnitt 6.2.3). Die ER wurde mit Hilfe des Tablettenvolumens ($V_{\text{in-die}}$) bestimmt, welches sich aus dem geringsten Abstand während der Tablettierung zwischen Unter- und Oberstempel ergab. Zudem wurde das Tablettenvolumen der Tabletten gemessen nachdem diese für mindestens 7 Tage unter klimatischen Bedingungen (21 °C, 45 % rF) gelagert wurden ($V_{\text{out-of-die}}$). Aus den beiden Volumina konnte für jede Tablette nach Gleichung 6.9 die ER errechnet werden. Um $V_{\text{out-of-die}}$ zu berechnen, wurden die Dimensionen der Tabletten mit einer Schieblehre, welche eine Genauigkeit von 1 μm aufwies, vermessen.

$$ER [\%] = \frac{V_{\text{out-of-die}} - V_{\text{in-die}}}{V_{\text{in-die}}} * 100 \quad 6.9$$

Je Material wurden 13 bis 22 Tabletten vermessen. Die Darstellung der ER als Einzelwerte erfolgte in Abhängigkeit vom Pressdruck.

6.3.3.8 Deformationsanalysen von Tabletten aus reinen Bindemitteln

Eine neuartige Deformationsanalyse von Tabletten aus reinen Bindemitteln (Abschnitt 6.2.3) wurde entwickelt. Die Deformation von 8 mm biplanen Tabletten wurden nach mindestens 7 tägiger Lagerung unter klimatischen Bedingungen (21 °C, 45 % rF) mit Hilfe eines uniaxialen Tablettensimulators durchgeführt. Dafür wurden die Tabletten auf dem Steg mittig auf einem biplanen Unterstempel mit einem Durchmesser von 11,28 mm platziert (Abbildung 6.2). Der Unterstempel senkte sich zunächst auf 10 mm ab und blieb während der Messung fixiert. Die Deformation erfolgte bei drei unterschiedlichen Testgeschwindigkeiten von 0,01 mm/s \pm 0,00 mm/s, 0,35 mm/s \pm 0,05 mm/s und 100 mm/s \pm 20 mm/s durch den Oberstempel. Die mittlere Testgeschwindigkeit imitierte dabei die Testgeschwindigkeit eines handelsüblichen Tablettentesters (Smart Test 50, Sotax, Schweiz). Dabei wurde je nach Testgeschwindigkeit eine Messfrequenz von 500, 2000 und 5000 s⁻¹ gewählt, um ausreichend Datenpunkte zu gewährleisten. Die Deformation der etwa 8 mm breiten Tabletten wurde bis zu einem Abstand zwischen Unter- und Oberstempel von 4 mm durchgeführt.

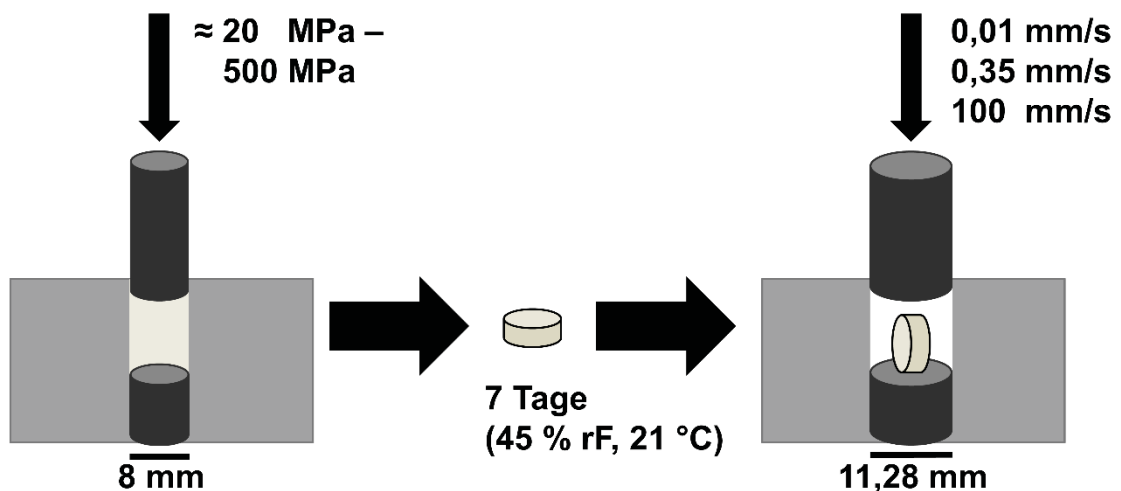


Abbildung 6.2: Schematische Darstellung der Tablettenherstellung und des nachfolgenden Deformationstests der Tabletten aus reinen Bindemitteln.

Es wurde die Deformation der Tabletten durch Kraft-Weg Diagramme visualisiert und aus den Kraft-Weg Daten wurde, bei einem erkennbaren Bruch der Tabletten, die Druckfestigkeit (Abschnitt 6.3.3.2) und die Bruchenergie berechnet. Die Bruchenergie ergab sich dabei aus der Fläche unter der Kurve, welche mit Hilfe der Trapezregel aus den Kraft-Weg-Daten der Deformation von Tabletten aus reinem Bindemitteln berechnet wurde. Als minimale Kraftentwicklung wurde für die Berechnung 0,015 N definiert. Die Berechnung der Bruchenergie erfolgte bis zu dem ersten, klar erkennbaren Bruch der Tablette, welcher sich durch einen sprunghaften Abfall in der Kraft darstellte. Die Darstellung der Druckfestigkeiten und

Bruchenergien erfolgte als Einzelwerte gegen den Tablettierdruck. Zur Auswertung dienten, je nach Material, 8 bis 15 Tabletten.

6.3.3.9 Visualisierung der Wasserpenetration in die Tabletten

Dieser Test wurde im Rahmen dieser Arbeit entwickelt, um die Penetrationstiefe von Wasser in die Tablette messen zu können. Dafür wurde eine Tablette in einer Petrischale mit einem Durchmesser von 5,7 cm platziert. Anschließend wurden 5 ml demineralisiertes Wasser mit 0,1 prozentiger Patentblau V Lösung auf die Tablette gegeben. Nach 90 s wurde die Tabletten mit Hilfe einer Pinzette vorsichtig herausgenommen und für etwa 30 s in flüssigen Stickstoff getaucht. Mit Hilfe eines Schraubenziehers konnten die Tabletten mittig in zwei Hälften geteilt werden. Schnellstmöglich danach, bevor das anhaftende Wasser an den Tabletten anfang zu schmelzen, wurden Bilder der Schnittflächen mittels eines Stereomikroskopes (Leica MZ7.5, Leica Microsystems, Deutschland) repräsentative Bilder mit einer Digitalkamera (DC300F, Leica Microsystems, Deutschland) aufgenommen, um die Penetrationstiefe des Wassers und somit das unterschiedliche Quellverhalten von Bindemitteln zu visualisieren. In einer publizierten Methode wurde das Zeitintervall bis zu einer vollständigen Benetzung der Tabletten gemessen (Stoltenberg und Breitzkreutz 2011). In einer anderen verwandten Methode wurden Tablettenoberflächen aufgenommen um die Freisetzungen zu visualisieren (Roberts, Cespi et al. 2007, Casettari, Bonacucina et al. 2015). Allerdings sind die bereits publizierten Methoden nicht in der Lage, die Penetrationstiefe von Wasser in die Tablette zu messen.

7 Anhang

Tabelle 7.1 Granulat- sowie Tabletteneigenschaften von Abschnitt 3.1.; MW \pm SD (Granulatgröße, Feinanteil), MW \pm KI ($\alpha = 0,05$) (Druckfestigkeit, Zerfallszeit).

Eingesetztes Bindemittel	Feinanteil (< 90μm, n = 4) [%]	Granulatgröße x₅₀ (n = 4) [μm]	Druckfestigkeit (n = 20) [MPa]	Abrieb (n = 1*10) [%]	Zerfallszeit (n = 6) [s]
HPC H FP	42 \pm 1	122 \pm 6	1,01 \pm 0,04	0,90	16 \pm 2
HPC SL	43 \pm 3	116 \pm 12	1,02 \pm 0,05	0,89	12 \pm 2
HPC SL FP	38 \pm 5	168 \pm 92	1,10 \pm 0,04	0,74	17 \pm 4
HPC SFP	24 \pm 2	612 \pm 66	1,54 \pm 0,06	0,52	93 \pm 9
HPC EXF	37 \pm 2	167 \pm 22	1,12 \pm 0,04	0,63	20 \pm 2
MCC 102	43 \pm 1	116 \pm 4	1,25 \pm 0,06	0,76	10 \pm 2
MCC 101	39 \pm 3	141 \pm 21	1,39 \pm 0,07	0,76	10 \pm 1
MCC 105	31 \pm 1	274 \pm 21	1,59 \pm 0,07	0,64	10 \pm 2
COP	44 \pm 2	113 \pm 11	1,17 \pm 0,06	0,91	13 \pm 2
COP S	39 \pm 1	143 \pm 9	1,39 \pm 0,07	0,84	20 \pm 4
COP F	25 \pm 1	543 \pm 37	1,67 \pm 0,07	0,75	38 \pm 5
PVP 12	35 \pm 3	192 \pm 36	1,32 \pm 0,06	0,73	39 \pm 4
PVP 17	38 \pm 3	163 \pm 45	1,24 \pm 0,06	0,90	52 \pm 8
PVP 30	49 \pm 4	95 \pm 11	0,97 \pm 0,03	1,15	28 \pm 7
XPVP	48 \pm 1	96 \pm 3	0,74 \pm 0,04	2,93	8 \pm 3
XPVP F	41 \pm 2	131 \pm 9	1,03 \pm 0,05	2,91	15 \pm 3
XPVP SF	33 \pm 1	221 \pm 14	1,11 \pm 0,05	1,69	18 \pm 5
XPVP M	25 \pm 1	449 \pm 30	1,33 \pm 0,06	1,27	48 \pm 11

Tabelle 7.2 Bestimmtheitsmaße für die Wurzel-Zeit Kinetik der jeweils drei Tabletten je Formulierung (Abschnitt 3.3.4). Dabei wurden die Freisetzungsdatenpunkte zwischen 5 und 80 % freigesetzter Arzneistoffmenge berücksichtigt.

Formulierung	Bestimmtheitsmaß für Wurzel-Zeit Kinetik (R^2)		
	1	2	3
99% Metformin	0,9863	0,9921	0,9717
15% HPC SFP	0,9979	0,9997	0,9994
15% HPC M FP	0,9967	0,9944	0,9960
15% HPC H FP	0,9964	0,9988	0,9994
7,5% HPC SFP + 7,5% HPC M FP	0,9915	0,9922	0,9921
7,5% HPC SFP + 7,5% HPC H FP	0,9951	0,9949	0,9968
4% HPC SFP + 15% HPC H FP	0,9963	0,9977	0,9974
4% HPC SFP + 20% HPC H FP	0,9986	0,9996	0,9996

Tabelle 7.3 Bestimmtheitsmaße für die Wurzel-Zeit Kinetik der jeweils drei Tabletten je Formulierung (Abschnitt 3.6.5). Dabei wurden die Freisetzungsdatenpunkte zwischen 5 und 80 % freigesetzter Arzneistoffmenge berücksichtigt. Für 99% Metformin konnten keine sinnvollen Bestimmtheitsmaße bestimmt werden, da sich lediglich zwei bis drei Datenpunkte zwischen 5 und 80 % freigesetzter Arzneistoffmenge befanden.

Formulierung	Bestimmtheitsmaß für Wurzel-Zeit Kinetik (R^2)		
	1	2	3
99% Metformin	/	/	/
4% HPC SFP	0,9990	0,9860	0,9991
7% HPC SFP	0,9600	0,9983	0,9760
7% HPC SFP + CC	0,9965	0,9948	0,9965
4% COP F	0,9974	0,9981	0,9995
7% COP F	0,9971	0,9982	0,9770
7% COP F + CC	1	1	0,9984

Tabelle 7.4 Die Dichte von Wasser und die Viskosität der Luft in Abhängigkeit der Temperatur unter Normaldruck (1013,25 mbar).

Raumtemperatur [°C]	Dichte (Wasser)* [g / cm ³]	Viskosität (Luft)* [mPa * s]
20	0,998203	0,01819
21	0,997991	0,01824
22	0,997769	0,01829
23	0,997537	0,01834
24	0,997295	0,01839
25	0,997043	0,01844

*Quelle: Standard Reference Database (NIST 2018).

8 Literaturverzeichnis

- Aburub, A., Mishra, D. und Buckner, I. (2007): Use of compaction energetics for understanding particle deformation mechanism. *Pharmaceutical Development and Technology*, 12, S. 405-414.
- Adams, M. J., Mullier, M. A. und Seville, J. P. K. (1994): Agglomerate strength measurement using a uniaxial confined compression test. *Powder Technology*, 78, S. 5-13.
- Adeyeye, C. und Barabas, E. (1993): Povidone, In: H. G. Brittain (Hrsg.): *Analytical profiles of drug substances and excipients*. Milford: Academic Press, 22, S. 555-685.
- Al-Zoubi, N., Odeh, F. und Nikolakakis, I. (2017): Co-spray drying of metformin hydrochloride with polymers to improve compaction behavior. *Powder Technology*, 307, S. 163-174.
- Alakayleh, F., Rashid, I., Al-Omari, M. M. H., Al-Sou'od, K., Chowdhry, B. Z. und Badwan, A. A. (2016): Compression profiles of different molecular weight chitosans. *Powder Technology*, 299, S. 107-118.
- Alderborn, G., Duberg, M. und Nyström, C. (1985): Studies on direct compression of tablets X. Measurement of tablet surface area by permeametry. *Powder Technology*, 41, S. 49-56.
- Alderborn, G. und Nyström, C. (1985): Studies on direct compression of tablets XIV. The effect of powder fineness on the relation between tablet permeametry surface area and compaction pressure. *Powder Technology*, 44, S. 37-42.
- Alderborn, G., Pasanen, K. und Nyström, C. (1985): Studies on direct compression of tablets. XI. Characterization of particle fragmentation during compaction by permeametry measurements of tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 23, S. 79-86.
- Allison, G., Cain, Y. T., Cooney, C., Garcia, T., Bizjak, T. G., Holte, O., Jagota, N., Komar, B., Korakianiti, E., Kourti, D., Madurawe, R., Morefield, E., Montgomery, F., Nasr, M., Randolph, W., Robert, J.-L., Rudd, D. und Zezza, D. (2015): Regulatory and quality considerations for continuous manufacturing. May 20 - 21, 2014, Continuous manufacturing symposium. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104, S. 803-812.
- Arndt, O.-R., Baggio, R., Adam, A. K., Harting, J., Franceschinis, E. und Kleinebudde, P. (2018): Impact of different dry and wet granulation techniques on granule and tablet properties: A comparative study. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107, S. 3143-3152.

- Aşhar, G., Oran, U., Nitik, N. und Adiyaman, M. (2016): Dry granulation process for producing tablet compositions of metformin and compositions thereof, EP 2938362 B1, Zentiva Sağlık Ürünleri San. Ve. Tic. A.Ş.
- Bader, T., Unterberger, S. H. und Lackner, R. (2017): Effect of substrate moisture on the weatherability of surface treatment for high-performance concrete (HPC). *Cement and Concrete Composites*, 83, S. 57-65.
- Bundesärztekammer (2013): Nationale Versorgungs-Leitlinie - Therapie des Typ-2-Diabetes. 1. Auflage, Version 3.
- Barot, B., Parejiya, P., Patel, T., K Parikh, R. und Gohel, M. (2010): Development of directly compressible metformin hydrochloride by the spray-drying technique. *Acta Pharmaceutica*, 60, S. 165-75.
- Bauer-Brandl, A. und Ritschel, W. A. (2012): Die Tablette - Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, Aulendorf, 3. Auflage. Editio Cantor Verlag.
- Bindhumadhavan, G., Seville, J. P. K., Adams, M. J., Greenwood, R. W. und Fitzpatrick, S. (2005): Roll compaction of a pharmaceutical excipient: Experimental validation of rolling theory for granular solids. *Chemical Engineering Science*, 60, S. 3891-3897.
- Borho, K., Polke, R., Wintermantel, K., Schubert, H. und Sommer, K. (1991): Produkteigenschaften und Verfahrenstechnik. *Chemie Ingenieur Technik*, 63, S. 792-808.
- Bühler, V. (2008): Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry, Berlin, Heidelberg, 9th revised edition. Springer-Verlag.
- Bultmann, J. M. (2002): Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 54, S. 59-64.
- Casettari, L., Bonacucina, G., Morris, G. A., Perinelli, D. R., Lucaioli, P., Cespi, M. und Palmieri, G. F. (2015): Dextran and its potential use as tablet excipient. *Powder Technology*, 273, S. 125-132.
- Çelik, M. (1992): Overview of compaction data analysis techniques. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18, S. 767-810.
- Cespi, M., Bonacucina, G., Casettari, L., Ronchi, S. und Palmieri, G. F. (2013): Effect of temperature increase during the tableting of pharmaceutical materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 448, S. 320-326.

- Cole, E. T., Rees, J. E. und Hersey, J. A. (1975): Relations between compaction data for some crystalline pharmaceutical materials. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 50, S. 28-32.
- Csordas, K., Wiedey, R. und Kleinebudde, P. (2018): Impact of roll compaction design, process parameters, and material deformation behaviour on ribbon relative density. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44, S. 1295-1306.
- Doelker, E. (1993): Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19, S. 2399-2471.
- Ebert, K. und Wittmann, F. (1970): Zur Abstandsabhängigkeit der van der Waals-Kraft. *Physics Letters A*, 32, S. 289-290.
- Faure, A., York, P. und Rowe, R. C. (2001): Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52, S. 269-277.
- FDA (2004): Guidance for industry. PAT - a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070305.pdf. Abfragedatum 30.12.2018.
- Fell, J. T. und Newton, J. M. (1970): Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59, S. 688-691.
- Friedrich, W. (1957): Gerät zur Messung der spezifischen Oberfläche empfindlicher Güter. *Chemie Ingenieur Technik*, 29, S. 104-107.
- Funakoshi, Y., Asogawa, T. und Satake, E. (1977): The use of a novel roller compactor with a concavo-convex roller pair to obtain uniform compacting pressure. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 3, S. 555-573.
- Gabaude, C. M. D., Guillot, M., Gautier, J.-C., Saudemon, P. und Chulia, D. (1999): Effects of true density, compacted mass, compression speed, and punch deformation on the mean yield pressure. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88, S. 725-730.
- Gamlen, M. J. und Eardley, C. (1986): Continuous extrusion using a raker Perkins MP50 (multipurpose) extruder. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12, S. 1701-1713.
- Grote, S. und Kleinebudde, P. (2018a): 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*, doi.org/10.1080/10837450.2018.1476977.
- Grote, S. und Kleinebudde, P. (2018b): Formulation of high loaded dry granules using functionalized excipients as filler/binder. 12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Granada.
- Grote, S. und Kleinebudde, P. (2018c): Impact of functionalized particle structure on roll compaction/dry granulation and tableting of calcium carbonate. *International Journal of Pharmaceutics*, 544, S. 235-241.
- Grote, S. und Kleinebudde, P. (2018d): Roll compaction/dry granulation of dibasic calcium phosphate anhydrous - does the morphology of the raw material influence the tableability of dry granules? *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107, S. 1104-1111.
- Grote, S., Osthues, H., Schaeffer, F. und Kleinebudde, P. (2018): The influence of isomalt particle morphology on tableability after roll compaction/dry granulation. *Powder Technology*, doi.org/10.1016/j.powtec.2018.01.077.
- Guigon, P. und Simon, O. (2003): Roll press design - influence of force feed systems on compaction. *Powder Technology*, 130, S. 41-48.
- Guigon, P., Simon, O., Saleh, K., Bindhumadhavan, G., J. Adams, M. und Seville, Jonathan P. K. (2007): Chapter 5 Roll pressing, In: A. D. Salman , M. J. Hounslow und J. P. K. Seville (Hrsg.): *Handbook of Powder Technology*. Elsevier Science.
- Gupte, A. R. (1976): Messung der spezifischen Oberfläche grober Granulate und der mittleren Porengröße von Tabletten. *Acta Pharmaceutica Technologica*, 22, S. 153-168.
- Hagelstein, V., Gerhart, M. und Wagner, K. G. (2018): Tricalcium citrate – a new brittle tableting excipient for direct compression and dry granulation with enormous hardness yield. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, doi.org/10.1080/03639045.2018.1483389.
- Hausman, D. S. (2004): Comparison of low shear, high shear, and fluid bed granulation during low dose tablet process development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 30, S. 259-266.
- Haware, R. V., Tho, I. und Bauer-Brandl, A. (2010): Evaluation of a rapid approximation method for the elastic recovery of tablets. *Powder Technology*, 202, S. 71-77.

- Heckel, R. W. (1961a): An analysis of powder compaction phenomena. Transactions of the Metallurgical Society of AIME, 221, S. 1001-1008.
- Heckel, R. W. (1961b): Density-pressure relationships in powder compaction. Transactions of the Metallurgical Society of AIME, 221, S. 671-675.
- Herting, M. G. und Kleinebudde, P. (2007): Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties. International Journal of Pharmaceutics, 338, S. 110-118.
- Herting, M. G. und Kleinebudde, P. (2008): Studies on the reduction of tensile strength of tablets after roll compaction/dry granulation. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 70, S. 372-379.
- Herting, M. G., Klose, K. und Kleinebudde, P. (2007): Comparison of different dry binders for roll compaction/dry granulation. Pharmaceutical Development and Technology, 12, S. 525-532.
- Hesen, N. A., Riksen, N. P., Aalders, B., Ritskes-Hoitinga, M., El Messaoudi, S. und Wever, K. E. (2017): A systematic review and meta-analysis of the protective effects of metformin in experimental myocardial infarction. PLOS One, 12, S. e0183664.
- Hiew, T. N., Johan, N. A. B., Desai, P. M., Chua, S. M., Loh, Z. H. und Heng, P. W. S. (2016): Effect of moisture sorption on the performance of crospovidone. International Journal of Pharmaceutics, 514, S. 322-331.
- Inghelbrecht, S. und Remon, J. P. (1998a): Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures. International Journal of Pharmaceutics, 161, S. 215-224.
- Inghelbrecht, S. und Remon, J. P. (1998b): The roller compaction of different types of lactose. International Journal of Pharmaceutics, 166, S. 135-144.
- Jaminet, F. und Hess, H. (1966): Studies on compacting and dry granulation. Pharmaceutica Acta Helveticae, 41, S. 39-58.
- Johanson, J. R. (1965): A rolling theory for granular solids. Journal of Applied Mechanics, 32, S. 842-848.
- Joiris, E., Martino, P. D., Berneron, C., Guyot-Hermann, A.-M. und Guyot, J.-C. (1998): Compression behavior of orthorhombic paracetamol. Pharmaceutical Research, 15, S. 1122-1130.

- Joneja, S. K., Harcum, W. W., Skinner, G. W., Barnum, P. E. und Guo, J. H. (1999): Investigating the fundamental effects of binders on pharmaceutical tablet performance. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25, S. 1129-35.
- Kallakunta, V. R., Tiwari, R., Sarabu, S., Bandari, S. und Repka, M. A. (2018): Effect of formulation and process variables on lipid based sustained release tablets via continuous twin screw granulation: A comparative study. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 121, S. 126-138.
- Karehill, P. G., Glazer, M. und Nyström, C. (1990): Studies on direct compression of tablets. XXIII. The importance of surface roughness for the compactability of some directly compressible materials with different bonding and volume reduction properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 64, S. 35-43.
- Katz, J. M., Roopwani, R. und Buckner, I. S. (2013): A material-sparing method for assessment of powder deformation characteristics using data collected during a single compression–decompression cycle. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102, S. 3687-3693.
- Katz, J. R. (1917): Die Gesetze der Quellung. *Kolloidchemische Beihefte*, 9, S. 1-182.
- Kawakita, K. und Lüdde, K.-H. (1971): Some considerations on powder compression equations. *Powder Technology*, 4, S. 61-68.
- Kessler, W. (2006): *Multivariate Datenanalyse für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik*, Weinheim, WILEY-VCH Verlag.
- Khan, F. und Pilpel, N. (1986): The effect of particle size and moisture on the tensile strength of microcrystalline cellulose powder. *Powder Technology*, 48, S. 145-150.
- Khan, K. A. und Musikabhumma, P. (1981): Effect of slugging pressure on the properties of granules and tablets prepared from potassium phenethicillin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 33, S. 627-631.
- Khatri, P., Katikaneni, P., Desai, D. und Minko, T. (2018): Evaluation of Affinisol® HPMC polymers for direct compression process applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 47, S. 461-467.
- King, P., Peacock, I. und Donnelly, R. (1999): The UK prospective diabetes study (UKPDS): Clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 48, S. 643-648.

- Kirsolak, M. (2015): Evaluierung von verschiedenen Bindemitteln für die Trockengranulierung. Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland.
- Kleinebudde, P. (2004): Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58, S. 317-326.
- Klevan, I., Nordström, J., Bauer-Brandl, A. und Alderborn, G. (2009): On the physical interpretation of the initial bending of a Shapiro-Konopicky-Heckel compression profile. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71, S. 395-401.
- Klevan, I., Nordström, J., Tho, I. und Alderborn, G. (2010): A statistical approach to evaluate the potential use of compression parameters for classification of pharmaceutical powder materials. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 75, S. 425-435.
- Koglin, B., Leschonski, K. und Alex, W. (1974): Teilchengrößenanalyse. 7. Oberflächenmessung. *Chemie Ingenieur Technik*, 46, S. 984-987.
- Kristensen, H. G. und Schaefer, T. (1987): Granulation: A review on pharmaceutical wet-granulation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 13, S. 803-872.
- Kuentz, M. und Leuenberger, H. (1999): Pressure susceptibility of polymer tablets as a critical property: A modified Heckel equation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88, S. 174-179.
- Kuentz, M. und Leuenberger, H. (2000): A new model for the hardness of a compacted particle system, applied to tablets of pharmaceutical polymers. *Powder Technology*, 111, S. 145-153.
- Kuntz, T., Schubert, M. A. und Kleinebudde, P. (2011): Increased compactibility of acetames after roll compaction. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77, S. 164-169.
- Landín, M., Martínez-Pacheco, R., Gómez-Amoza, J. L., Souto, C., Concheiro, A. und Rowe, R. C. (1993): Effect of batch variation and source of pulp on the properties of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 91, S. 133-141.
- Leane, M., Pitt, K. und Reynolds, G. (2015): A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms. *Pharmaceutical Development and Technology*, 20, S. 12-21.
- Leuenberger, H. (1982): The compressibility and compactibility of powder systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 12, S. 41-55.

- Leuenberger, H., Bonny, J. D., Lerk, C. F. und Vromans, H. (1989): Relation between crushing strength and internal specific surface area of lactose compacts. *International Journal of Pharmaceutics*, 52, S. 91-100.
- Li, J., Tao, L., Dali, M., Buckley, D., Gao, J. und Hubert, M. (2011): The effect of the physical states of binders on high-shear wet granulation and granule properties: A mechanistic approach towards understanding high-shear wet granulation process. Part I. Physical characterization of binders. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100, S. 164-173.
- Lindberg, N. O., Tufvesson, C. und Olbjer, L. (1987): Extrusion of an effervescent granulation with a twin screw extruder, Baker Perkins MPF 50 D. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 13, S. 1891-1913.
- Malkowska, S. und Khan, K. A. (1983): Effect of re-compression on the properties of tablets prepared by dry granulation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 9, S. 331-347.
- Mangal, H. (2018): Implementierung der Trockengranulation in eine kontinuierliche Produktionsanlage für feste Arzneiformen. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland.
- Mangal, H., Kirsolak, M. und Kleinebudde, P. (2016): Roll compaction/dry granulation: Suitability of different binders. *International Journal of Pharmaceutics*, 503, S. 213-9.
- Mangal, H. und Kleinebudde, P. (2017): Experimental determination of residence time distribution in continuous dry granulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 524, S. 91-100.
- Mangal, H. und Kleinebudde, P. (2018): Is the adjustment of the impeller speed a reliable attempt to influence granule size in continuous dry granulation? *Advanced Powder Technology*, 29, S. 1339-1347.
- McTaggart, C. M., Ganley, J. A., Sickmueller, A. und Walker, S. E. (1984): The evaluation of formulation and processing conditions of a melt granulation process. *International Journal of Pharmaceutics*, 19, S. 139-148.
- Meier, R., Moll, K.-P., Krumme, M. und Kleinebudde, P. (2017): How deformation behavior controls product performance after twin screw granulation with high drug loads and crospovidone as disintegrant. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106, S. 291-301.
- Merck_KGaA (2018): www.merckmillipore.com/DE/de/product/Sodium-hydrogen-carbonate,MDA_CHEM-172577. Abfragedatum 30.12.2018.

- Mie, G. (1908): Beitrage zur Optik trüber Medien. *Annalen der Physik*, 25, S. 377-452.
- Miller, R.W (2005): *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Parikh, D. M. (Ed.), Boca Raton, London, New York, Singapore, 2nd Edition. Taylor & Francis Group, LLC.
- Mirani, A. G., Patankar, S. P., Borole, V. S., Pawar, A. S. und Kadam, V. J. (2011): Direct compression high functionality excipient using coprocessing technique: A brief review. *Current Drug Delivery*, 8, S. 426-435.
- Mollereau, G., Mazel, V., Busignies, V., Tchoreloff, P., Mouveaux, F. und Rivière, P. (2013): Image analysis quantification of aticking and picking events of pharmaceutical powders compressed on a rotary tablet press simulator. *Pharmaceutical Research*, 30, S. 2303-14.
- Moroni, A. (2001): A novel copovidone binder for dry granulation and direct-compression tableting. *Pharmaceutical Technology*, 25, S. 8-12.
- Mosig, J. und Kleinebudde, P. (2014): Evaluation of lubrication methods: How to generate a comparable lubrication for dry granules and powder material for tableting processes. *Powder Technology*, 266, S. 156-166.
- Mosig, J. und Kleinebudde, P. (2015): Critical evaluation of root causes of the reduced compactability after roll compaction/dry granulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104, S. 1108-1118.
- Nippon Soda Co., Ltd. (2013): www.nissoexcipients.com/PDF/Nisso_HPC_Technical_Data_Sheet_V1.6.pdf. Abfragedatum 30.12.2018.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (2018): Thermophysical properties of fluid systems - isobaric properties for water. Abfragedatum 09.11.2018.
- Nokhodchi, A., Ford, J. L., Rowe, P. H. und Rubinstein, M. H. (1996): The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose 2208. *International Journal of Pharmaceutics*, 129, S. 21-31.
- Nordström, J. und Alderborn, G. (2015): The granule porosity controls the loss of compactibility for both dry- and wet-processed cellulose granules but at different rate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104, S. 2029-2039.

- Nordström, J., Klevan, I. und Alderborn, G. (2009): A particle rearrangement index based on the Kawakita powder compression equation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98, S. 1053-1063.
- Nyström, C., Alderborn, G., Duberg, M. und Karehill, P.-G. (1993): Bonding surface area and bonding mechanism-two important factors for the understanding of powder comparability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19, S. 2143-2196.
- Nyström, C. und Glazer, M. (1985): Studies on direct compression of tablets. XIII. The effect of some dry binders on the tablet strength of compounds with different fragmentation propensity. *International Journal of Pharmaceutics*, 23, S. 255-263.
- Nyström, C., Mazur, J. und Sjögren, J. (1982): Studies on direct compression of tablets II. The influence of the particle size of a dry binder on the mechanical strength of tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 10, S. 209-218.
- Osei-Yeboah, F., Chang, S. Y. und Sun, C. C. (2016): A critical examination of the phenomenon of bonding area - bonding strength interplay in powder tableting. *Pharmaceutical Research*, 33, S. 1126-1132.
- Parrott, E. L. (1981): Densification of powders by concavo-convex roller compactor. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70, S. 288-291.
- Paul, S. und Sun, C. C. (2017): The suitability of common compressibility equations for characterizing plasticity of diverse powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 532, S. 124-130.
- Pawar, K., Render, D., Rangari, V., Lee, Y. und Babu, R. J. (2018): Evaluation of non-crystalline cellulose as a novel excipient in solid dose products. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44, S. 1512-1519.
- Pérez Gago, A. und Kleinebudde, P. (2017): MCC - mannitol mixtures after roll compaction/dry granulation: percolation thresholds for ribbon microhardness and granule size distribution. *Pharmaceutical Development and Technology*, 22, S. 764-774.
- Persson, A.-S., Ahmed, H., Velaga, S. und Alderborn, G. (2018): Powder Compression properties of paracetamol, paracetamol hydrochloride, and paracetamol cocrystals and cofomers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107, S. 1920-1927.

- Persson, A.-S. und Alderborn, G. (2018): A hybrid approach to predict the relationship between tablet tensile strength and compaction pressure using analytical powder compression. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 125, S. 28-37.
- Petrovick, G. F., Kleinebudde, P. und Breitzkreutz, J. (2018): Orodispersible tablets containing taste-masked solid lipid pellets with metformin hydrochloride: Influence of process parameters on tablet properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 122, S. 137-145.
- Ph. Eur. (2016): Verschiedene Monographien. In: *Europäisches Arzneibuch*, Europäische Arzneibuchkommission (Ed.), Stuttgart, 9 Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag.
- Pitt, K. G. und Heasley, M. G. (2013): Determination of the tensile strength of elongated tablets. *Powder Technology*, 238, S. 169-175.
- Quodbach, J. und Kleinebudde, P. (2014): A new apparatus for real-time assessment of the particle size distribution of disintegrating tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103, S. 3657-3665.
- Quodbach, J., Moussavi, A., Tammer, R., Frahm, J. und Kleinebudde, P. (2014): Assessment of disintegrant efficacy with fractal dimensions from real-time MRI. *International Journal of Pharmaceutics*, 475, S. 605-612.
- Rähse, W. (2015): Produktgestaltung über mechanisches Agglomerieren von Pulvern. *Chemie Ingenieur Technik*, 87, S. 881-902.
- Reier, G. E. und Shangraw, R. F. (1966): Microcrystalline cellulose in tableting. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55, S. 510-514.
- Reimer, H. L. und Kleinebudde, P. (2018): Roll compaction simulation - connection between specific compaction force, compression pressure and gap width. *Compaction Simulation Forum*, Cambridge.
- Riepma, K. A., Vromans, H., Zuurman, K. und Lerk, C. F. (1993): The effect of dry granulation on the consolidation and compaction of crystalline lactose. *International Journal of Pharmaceutics*, 97, S. 29-38.
- Roberts, M., Cespi, M., Ford, J. L., Dyas, A. M., Downing, J., Martini, L. G. und Crowley, P. J. (2007): Influence of ethanol on aspirin release from hypromellose matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 332, S. 31-37.

- Roberts, R. J. und Rowe, R. C. (1987a): Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting. *International Journal of Pharmaceutics*, 36, S. 205-209.
- Roberts, R. J. und Rowe, R. C. (1987b): The compaction of pharmaceutical and other model materials - a pragmatic approach. *Chemical Engineering Science*, 42, S. 903-911.
- Rowe, R. C., McKillop, A. G. und Bray, D. (1994): The effect of batch and source variation on the crystallinity of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 101, S. 169-172.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Cook, W. G. und Fenton, M. E. (2012): *Handbook of pharmaceutical excipients*, London, 7th edition. Pharmaceutical Press.
- Rudnic, E. M., Lausier, J. M., Chilamkurti, R. N. und Rhodes, C. T. (1980): Studies of the utility of cross linked polyvinylpolypyrrolidine as a tablet disintegrant. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 6, S. 291-309.
- Rumpf, H. (1958): Grundlagen und Methoden des Granulierens. *Chemie Ingenieur Technik*, 30, S. 144-158.
- Ryshkewitch, E. (1953): Compression strength of porous sintered alumina and zirconia. *Journal of the American Ceramic Society*, 36, S. 65-68.
- Sarfraz, R. M., Ahmad, M., Mahmood, A., Khan, H. U., Bashir, S., Minhas, M. U. und Sher, M. (2016): Comparative study of various polymeric superdisintegrants on the design and evaluation of novel antihypertensive orodispersible tablets. *Advances in Polymer Technology*, 35, S. 378-385.
- Sarkar, S., Ooi, S. M., Liew, C. V., Tan, B. X. und Heng, P. W. S. (2014): Influence of disintegrants in different substrate physical form on dimensional recovery of multi-component tablet. *International Journal of Pharmaceutics*, 475, S. 558-565.
- Schaber, S. D., Gerogiorgis, D. I., Ramachandran, R., Evans, J. M. B., Barton, P. I. und Trout, B. L. (2011): Economic analysis of integrated continuous and batch pharmaceutical manufacturing: a case study. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 50, S. 10083-10092.
- Schiano, S., Chen, L. und Wu, C.-Y. (2018): The effect of dry granulation on flow behaviour of pharmaceutical powders during die filling. *Powder Technology*, 337, S. 78-83.
- Schulze, D. (2014): *Pulver und Schüttgüter*, Berlin, Heidelberg, 3. Auflage. Springer Verlag.

- Seem, T. C., Rowson, N. A., Ingram, A., Huang, Z., Yu, S., de Matas, M., Gabbott, Ia. und Reynolds, G. K. (2015): Twin screw granulation - a literature review. *Powder Technology*, 276, S. 89-102.
- Serno, P., Kleinebudde, P. und Knop, K. (2007): *Granulieren - Grundlagen, Verfahren, Formulierungen*, Aulendorf, Editio Cantor Verlag.
- Sheskey, P. J., Cabelka, T. D., Robb, R. T. und Boyce, B. M. (1994): Use of roller compaction in the preparation of controlled-release hydrophilic matrix tablets containing methylcellulose and hydroxypropyl-methylcellulose polymers. *Pharmaceutical Technology*, 18, S. 132-150.
- Shlieout, G., Arnold, K. und Müller, G. (2002): Powder and mechanical properties of microcrystalline cellulose with different degrees of polymerization. *AAPS PharmSciTech*, 3, S. 45-54.
- Shlieout, G., Lammens, R. F. und Kleinebudde, P. (2000): Dry granulation with a roller compactor part I: The functional units and operation modes. *Pharmaceutical Technology Europe*, 12, S. 24-35.
- Sixsmith, D. (1982): The compression characteristics of microcrystalline cellulose powders. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 34, S. 345-346.
- Skelbæk-Pedersen, A. L., Vilhelmsen, T., Wallaert, V. und Rantanen, J. (2018): Quantification of fragmentation of pharmaceutical materials after tableting. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, doi.org/10.1016/j.xphs.2018.10.040.
- Skinner, G. W., Harcum, W. W., Barnum, P. E. und Guo, J.-H. (1999): The evaluation of fine-particle hydroxypropylcellulose as a roller compaction binder in pharmaceutical applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25, S. 1121-1128.
- Sonnergaard, J. M. (1999): A critical evaluation of the Heckel equation. *International Journal of Pharmaceutics*, 193, S. 63-71.
- Stahl, H. (2014): <https://www.gea.com/de/stories/comparing-granulation-techniques.jsp>. Abfragedatum 22.10.2018.
- Štěpánek, F., Rajniak, P., Mancinelli, C., Chern, R. T. und Ramachandran, R. (2009): Distribution and accessibility of binder in wet granules. *Powder Technology*, 189, S. 376-384.

- Stoltenberg, I. und Breitzkreutz, J. (2011): Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – A novel solid oral dosage form for paediatric use. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 78, S. 462-469.
- Sun, C. C. (2004): A novel method for deriving true density of pharmaceutical solids including hydrates and water-containing powders. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93, S. 646-653.
- Sun, C. C. (2008): Mechanism of moisture induced variations in true density and compaction properties of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 346, S. 93-101.
- Sun, C. C. (2011): Decoding powder tableability: Roles of particle adhesion and plasticity. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 25, S. 483-499.
- Sun, C. C. und Grant, D. J. (2001): Influence of elastic deformation of particles on Heckel analysis. *Pharmaceutical Development and Technology*, 6, S. 193-200.
- Sun, C. C. und Himmelspach, M. W. (2006): Reduced tableability of roller compacted granules as a result of granule size enlargement. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95, S. 200-206.
- Sun, C. C., Hou, H., Gao, P., Ma, C., Medina, C. und Alvarez, F. J. (2008): Development of a high drug load tablet formulation based on assessment of powder manufacturability: Moving towards quality by design. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98, S. 239-247.
- Sun, C. C. und Kleinebudde, P. (2016): Mini review: Mechanisms to the loss of tableability by dry granulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 106, S. 9-14.
- Taipale-Kovalainen, K., Karttunen, A.-P., Ketolainen, J. und Korhonen, O. (2018): Lubricant based determination of design space for continuously manufactured high dose paracetamol tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 115, S. 1-10.
- Takasaki, H., Yonemochi, E., Ito, M., Wada, K. und Terada, K. (2015): The importance of binder moisture content in metformin HCl high-dose formulations prepared by moist aqueous granulation (MAG). *Results in Pharma Sciences*, 5, S. 1-7.
- Takasaki, H., Yonemochi, E., Ito, M., Wada, K. und Terada, K. (2016): The effect of water activity on granule characteristics and tablet properties produced by moisture activated dry granulation (MADG). *Powder Technology*, 294, S. 113-118.

- Thoorens, G., Krier, F., Leclercq, B., Carlin, B. und Evrard, B. (2014): Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 473, S. 64-72.
- Thoorens, G., Krier, F., Rozet, E., Carlin, B. und Evrard, B. (2015): Understanding the impact of microcrystalline cellulose physicochemical properties on tableability. *International Journal of Pharmaceutics*, 490, S. 47-54.
- Trache, D., Hussin, M. H., Hui Chuin, C. T., Sabar, S., Fazita, M. R. N., Taiwo, O. F. A., Hassan, T. M. und Haafiz, M. K. M. (2016): Microcrystalline cellulose: Isolation, characterization and bio-composites application - A review. *International Journal of Biological Macromolecules, Part A*, 93, S. 789-804.
- Turkoglu, M., Aydin, I., Murray, M. und Sakr, A. (1999): Modeling of a roller-compaction process using neural networks and genetic algorithms. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 48, S. 239-245.
- USP 41 (2017): Verschiedene Monographien. In: *Arzneibuch der Vereinigten Staaten, United States Pharmacopeia Convention Inc. (Ed.), Rockville, 41 Ausgabe.*
- Vaingankar, P. und Amin, P. (2017): Continuous melt granulation to develop high drug loaded sustained release tablet of Metformin HCl. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12, S. 37-50.
- Van Snick, B., Dhondt, J., Pandelaere, K., Bertels, J., Mertens, R., Klingeleers, D., Di Pretoro, G., Remon, J. P., Vervaet, C., De Beer, T. und Vanhoorne, V. (2018): A multivariate raw material property database to facilitate drug product development and enable in-silico design of pharmaceutical dry powder processes. *International Journal of Pharmaceutics*, 549, S. 415-435.
- Van Snick, B., Grymonpré, W., Dhondt, J., Pandelaere, K., Di Pretoro, G., Remon, J. P., De Beer, T., Vervaet, C. und Vanhoorne, V. (2018): Impact of blend properties on die filling during tableting. *International Journal of Pharmaceutics*, 549, S. 476-488.
- Vervaet, C. und Remon, J. P. (2005): Continuous granulation in the pharmaceutical industry. *Chemical Engineering Science*, 60, S. 3949-3957.
- Vilhelmsen, T., Eliassen, H. und Schæfer, T. (2005): Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 303, S. 132-142.

- von Eggelkraut-Gottanka, S. G., Abed, S.A., Müller, W. und Schmidt, P. C. (2002): Roller compaction and tableting of St. John's wort plant dry extract using a gap width and force controlled roller compactor. I. granulation and tableting of eight different extract batches. *Pharmaceutical Development and Technology*, 7, S. 433-445.
- Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., van de Biggelaar, H. und Bosch, H. (1987): Studies on tableting properties of lactose. VII. The effect of variations in primary particle size and percentage of amorphous lactose in spray dried lactose products. *International Journal of Pharmaceutics*, 35, S. 29-37.
- Vromans, H. und Lerk, C. F. (1988): Densification properties and compactibility of mixtures of pharmaceutical excipients with and without magnesium stearate. *International Journal of Pharmaceutics*, 46, S. 183-192.
- Wagner, C. M., Pein, M. und Breitreutz, J. (2013): Roll compaction of mannitol: Compactability study of crystalline and spray-dried grades. *International Journal of Pharmaceutics*, 453, S. 416-422.
- Walker, E. E. (1923): The properties of powders. Part VI. The compressibility of powders. *Transactions of the Faraday Society*, 19, S. 73-82.
- Washburn, E. W. (1921): The dynamics of capillary flow. *Physical Review*, 17, S. 273-283.
- Wiedey, R. und Kleinebudde, P. (2017a): The density distribution in ribbons from roll compaction. *Chemie Ingenieur Technik*, 89, S. 1017-1024.
- Wiedey, R. und Kleinebudde, P. (2017b): Infrared thermography - a new approach for in-line density measurement of ribbons produced from roll compaction. *Powder Technology*, 337, S. 17-24.
- Wiedey, R., Šibanc, R. und Kleinebudde, P. (2018a): Laser based thermo-conductometry as an approach to determine ribbon solid fraction off-line and in-line. *International Journal of Pharmaceutics*, 547, S. 330-337.
- Wiedey, R., Šibanc, R., Wilms, A. und Kleinebudde, P. (2018b): How relevant is ribbon homogeneity in roll compaction/dry granulation and can it be influenced? *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 133, S. 232-239.
- Wishart, D. (2018): www.drugbank.ca/drugs/. Abfragedatum 30.12.2018.

9 Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde gilt mein besonderer Dank für die herzliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und für die Überlassung eines überaus spannenden Themas. Herr Kleinebudde motivierte mich durch seine optimistischen und zugleich konstruktiven Sichtweisen. Seine Tür stand meistens offen, auch wenn Herr Kleinebudde viel zu tun hatte. Die fachlichen Diskussionen mit ihm brachten die Arbeit jedes Mal von neuem voran.

Meinem Mentor Herrn Prof. Dr. Jörg Breitreutz danke ich für seine Übernahme des Koreferats und seine Hilfsbereitschaft. Herr Breitreutz war ein exzellenter Ideengeber und hatte stets ein offenes Ohr für fachliche Fragestellungen sowie für intensive fußballerische Diskussionen.

Ich danke der Firma Nisso Chemical Europe GmbH für die Finanzierung meiner Arbeit und den vielen produktiven Projekttreffen, welche essenzielle Ideen für meine Arbeit hervorbrachten. Speziell danke ich Frau Dr. Ehlig für die Initiierung meines Projektes. Durch ihr hilfsbereites und aufgeschlossenes Wesen war die Kommunikation immer sehr angenehm für mich. Mitte 2017 ging Frau Dr. Ehlig in den Mutterschutz und Herr Dr. Stoyanov übernahm das Projekt auf Seiten der Firma Nisso Chemical Europe GmbH. Herr Dr. Stoyanov war regelrecht eine „Ideenmaschine“ und hat, obwohl er erst später in das Projekt dazu gestoßen ist, wesentlich zu dieser Arbeit beigetragen. Herr Dr. Stoyanov hatte sehr viel Motivation bei den Projekttreffen, was gänzlich angesteckt hat. Vielen Dank!

Der „alten“ Männerrunde mit Ilias El Aita, Simon Grote, Haress Mangal und Raphael Wiedey möchte ich danken, dass die Promotion von Anfang an so viel Spaß gemacht hat. Dabei standen bei unseren Diskussionen auch fachliche Themen im Mittelpunkt. So konnte ich mit Ilias des Öfteren auch „über den Tellerrand schauen“ und auch „mal was anders machen“. Mit Haress hatte ich darüber hinaus tiefgründige Gespräche während diversen kleinen und großen Fahrradtouren am Rhein, die ich bereits jetzt vermisse. Haress danke darüber hinaus für seine Hilfsbereitschaft am Anfang meiner Promotion.

Für die gemeinsame Initiierung der „Fokusgruppe pumpen“, danke ich Ard Lura, Bastian Hahn, Philipp Kiefer aber auch Sebastian Bollmann, welcher später hinzugetreten ist. Es war jedes Mal eine Freude dafür (zu) früh aufzustehen sowie mit euch anschließend das obligatorische Rühreibrotchen zu verspeisen.

Rok Šibanc danke ich für seine Hilfsbereitschaft und im speziellen für das Schreiben eines Python-Programmes für die Fourier Transformation sowie für die Granulathärtebestimmung. Sein Verlassen des Instituts war ein wahrer Verlust für alle Doktoranden!

I like to thank Roberto Baggio for the efficient and fruitful collaboration. Our work was a great and enriching experience for me!

Rebecca Peters möchte ich für ihre Mitarbeit für zwei Wochen als studentische Hilfskraft am Anfang meiner Promotion danken. Wir haben viel gelacht und gleichzeitig war es eine äußerst produktive Zeit.

Charline Hoffmann und Martin Lück danke ich für den aufopferungsvollen Einsatz für die Ergründung des Freisetzungsverhaltens von Metformin in Kombination mit HPC-Qualitäten im Rahmen des Wahlpflichtfaches. Es hat wirklich viel Spaß gemacht und ich bin mir sicher, dass Ihr es noch weit bringen könnt!

Klaus Knop möchte ich danken für das Korrekturlesen dieser Arbeit; er war mir während der gesamten Zeit am Institut eine große Hilfe bei fachlichen als auch organisatorischen Fragestellungen.

Meiner Bürokollegin Kira Adam danke ich für eine super Zeit – wir haben diskutiert, geschnackt, gelacht und wussten dabei auch wann gearbeitet werden muss. Danke für die tollen 2,5 Jahre zusammen im Keller!

Von Vincent Lenhart habe ich vieles gelernt, wie z. B. einige Neologismen. Danke dafür! Diese können jedoch „aus Gründen“ nicht weiter ausgeführt werden.

Allen Kollegen und dem gesamten Institut danke ich herzlichst für die tollen Erlebnisse in der Zeit am Institut, eine gute Arbeitsatmosphäre und auch für insgesamt neun unvergessliche Konferenzen.

Christin Volker möchte ich für das sprachliche Korrekturlesen dieser Arbeit danken.

Meiner Familie danke ich für ihren uneingeschränkten Rückhalt und einer tollen Erziehung!

Carolin Arndt, meiner Frau, danke ich für ihre umfassende Unterstützung und ihr Vertrauen in mich!

10 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.

Oscar-Rupert Arndt