

**EINFLUSS DER PARTIKELGRÖÖE AUF DIE
WALZENKOMPAKTIERUNG UND TABLETTIERUNG**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

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

vorgelegt von
Michael Gerrit Herting
aus Hannover

Düsseldorf 2007

Aus dem Institut für pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Referent: Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Korreferent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2007

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Tabletten.....	1
1.2 Herstellung von Tabletten.....	1
1.2.1 Übersicht.....	1
1.2.2 Granulation.....	2
1.2.3 Tablettierung.....	2
1.3 Kontinuierliche Granulation.....	3
1.3.1 Einleitung.....	3
1.3.2 Wirbelschicht.....	3
1.3.3 Sprühtrockner.....	4
1.3.4 Extruder.....	4
1.3.5 „High Instant“ Granulator.....	4
1.3.6 Walzenkompaktierung / Trockengranulation.....	5
1.3.6.1 Allgemein.....	5
1.3.6.2 Walzenkompaktor.....	5
1.3.6.3 Berechnung der Spalt-Porosität.....	8
1.3.6.4 Vorteile und Nachteile des Verfahrens.....	9
1.4 Verbesserung der Produktqualität – bisherige Ansätze.....	11
2 Zielsetzung der Arbeit.....	13
3 Partikelgrößeneinfluss von MCC.....	15
3.1 Einleitung und Zielsetzung.....	15
3.2 Herstellung der Granulate.....	16
3.3 Charakterisierung der verwendeten MCC Typen.....	17
3.4 Untersuchungen der Granulate.....	17
3.4.1 Partikelgrößenverteilung.....	17
3.4.2 Festigkeit der Granulate.....	19
3.4.3 Eigenschaften der Tabletten aus verschiedenen MCC Typen.....	21
3.4.3.1 Druckfestigkeit der Tabletten.....	21
3.4.3.2 Kompressionsanalyse.....	23
3.4.4 Zusammenfassung.....	25
3.5 Untersuchungen der Granulatfraktionen.....	26
3.5.1 Einleitung.....	26
3.5.2 Partikelgrößenverteilung innerhalb der Fraktionen.....	26
3.5.3 Druckfestigkeit der Tabletten.....	29
3.5.4 Kompressionsanalyse.....	33

3.5.5 Wassergehalt der Granulate	36
3.5.6 Spezifische Oberfläche der Granulate	36
3.6 Zusammenfassung – Partikelgrößeneinfluss der MCC	40
4 Partikelgrößeneinfluss von MCC in einer binären Mischung mit Theophyllin	41
4.1 Einleitung und Zielsetzung	41
4.2 Simulation des Prozesses der Walzenkompaktierung einer binären Mischung	41
4.2.1 Einleitung.....	41
4.2.2 Rezeptur	42
4.2.3 Versuchsplanung.....	42
4.2.4 Eigenschaften der Tabletten	43
4.2.4.1 Druckfestigkeit der Tabletten	43
4.2.4.2 Abrieb der Tabletten.....	47
4.2.5 Zusammenfassung der Simulation.....	49
4.3 Walzenkompaktierung einer binären Mischung aus MCC und Theophyllin	50
4.3.1 Einleitung.....	50
4.3.2 Versuchsplanung.....	50
4.3.3 Kompaktierung der Pulvermischungen	51
4.3.4 Bestimmung der Granulatpartikelgrößenverteilung	52
4.3.4.1 Median der Partikelgrößenverteilung	52
4.3.4.2 Feinanteil der Granulate	54
4.3.5 Fließfähigkeit der Pulver und Granulate.....	56
4.3.5.1 Messung der Fließfähigkeit	56
4.3.5.2 Fließfähigkeit der Pulver	57
4.3.5.3 Fließfähigkeit der Granulate	60
4.3.5.4 Vergleich der Fließfähigkeiten von Pulver und Granulat.....	64
4.3.5.5 Zusammenfassung der Fließeigenschaften der binären Mischung.....	65
4.3.6 Festigkeit der Granulate.....	67
4.3.7 Eigenschaften der Tabletten	68
4.3.7.1 Herstellung der Tabletten	68
4.3.7.2 Druckfestigkeit der Tabletten aus den Pulvermischungen	68
4.3.7.3 Druckfestigkeit der Tabletten aus den Granulaten	70
4.3.7.4 Vergleich der Druckfestigkeiten von Tabletten aus Pulver und Granulat.....	73
4.3.7.5 Abrieb der Tabletten aus Granulaten.....	75
4.3.7.6 Freisetzung der Tabletten aus den Granulaten.....	76
4.3.7.7 Optimierung der Rezeptur mit Hilfe des statistischen Versuchsplans	79
4.3.8 Zusammenfassung – binäre Mischung aus MCC und Theophyllin.....	80
5 Alternative Trockenbinder.....	83
5.1 Einleitung und Zielsetzung.....	83
5.2 Untersuchung der Trockenbinder in einer binären Mischung mit Dicalciumphosphat.....	84

5.2.1 Rezeptur und Parameter der Walzenkompaktierung.....	84
5.2.2 Eigenschaften der Ausgangsmaterialien	84
5.2.3 Bestimmung der Granulartikelgrößenverteilung.....	85
5.2.4 Eigenschaften der Tabletten	86
5.2.4.1 Herstellung der Tabletten	86
5.2.4.2 Druckfestigkeit der Tabletten aus den Pulvermischungen.....	87
5.2.4.3 Druckfestigkeit der Tabletten aus den Granulaten.....	88
5.2.4.4 Vergleich der Druckfestigkeit von Tabletten aus den Pulvern und Granulaten.....	90
5.2.4.5 Bestimmung des Abriebs der Tabletten	91
5.2.4.6 Zerfallszeit der Tabletten	93
5.3 Untersuchung der Trockenbinder in einer ternären Mischung mit Lactose und Hydrochlorothiazid.....	96
5.3.1 Rezeptur	96
5.3.2 Parameter der Walzenkompaktierung	96
5.3.3 Eigenschaften der Tabletten	96
5.3.3.1 Herstellung der Tabletten	96
5.3.3.2 Druckfestigkeit der Tabletten aus den Pulvermischungen.....	96
5.3.3.3 Druckfestigkeit der Tabletten aus den Granulaten.....	97
5.3.3.4 Freisetzung der Tabletten	98
5.4 Zusammenfassung – Alternative Trockenbinder	100
6 Untersuchung verschiedener Kombinationen aus MCC105 und CLM als Trockenbinder	103
6.1 Einleitung und Zielsetzung.....	103
6.2 Zusammensetzung der Rezeptur	103
6.3 Parameter der Walzenkompaktierung	104
6.4 Eigenschaften der Tabletten	104
6.4.1 Herstellung der Tabletten	104
6.4.2 Druckfestigkeit der Tabletten aus den Granulaten.....	104
6.4.3 Freisetzung der Tabletten	105
6.5 Zusammenfassung.....	106
7 Zusammenfassung der Arbeit.....	107
8 Experimenteller Teil.....	109
8.1 Materialien	109
8.1.1 Arzneistoffe.....	109
8.1.2 Trockenbinder	110
8.1.3 Füllstoffe	111
8.1.4 Weitere Substanzen	111
8.2 Methoden.....	112
8.2.1 Einleitung	112
8.2.2 Statistische Versuchsplanung.....	112

8.2.3 Herstellung der Pulvermischung.....	112
8.2.3.1 Berechnung der Einwaagen entsprechend des benötigten Volumenanteils	112
8.2.4 Herstellung der Granulate.....	113
8.2.4.1 Brikkettierung und Trockengranulation	113
8.2.4.2 Walzenkompaktierung und Trockengranulation	113
8.2.5 Charakterisierung der Ausgangsstoffe, Pulvermischungen und Granulate	115
8.2.5.1 Probenteilung.....	115
8.2.5.2 Rasterelektronenmikroskopie	115
8.2.5.3 Mikroskopische Aufnahmen.....	115
8.2.5.4 Partikelgrößenverteilung der Ausgangsstoffe.....	115
8.2.5.5 Partikelgrößenverteilung der Granulate.....	116
8.2.5.6 Bildanalyse	116
8.2.5.7 Wassergehalt.....	117
8.2.5.8 Partikeldichte (Helium)	117
8.2.5.9 Schütt- und Stampfdichte	118
8.2.5.10 Fließverhalten	119
8.2.5.11 Spezifische Oberfläche	119
8.2.5.12 Festigkeit der Granulate.....	121
8.2.6 Tablettierung.....	121
8.2.6.1 Exzenter-Tablettenpresse.....	121
8.2.6.2 Hydraulik-Tablettenpresse.....	123
8.2.7 Analytik der Tabletten	124
8.2.7.1 Einleitung.....	124
8.2.7.2 Kompressionsanalyse – Heckel-Plot	124
8.2.7.3 Tabletten-Porosität.....	124
8.2.7.4 Druckfestigkeit der Tabletten	124
8.2.7.5 Abrieb der Tabletten.....	125
8.2.7.6 Zerfallszeit der Tabletten.....	125
8.2.7.7 Freisetzung der Tabletten	125
8.2.8 Kontrolle der Umgebungsbedingungen.....	127
8.2.9 Klimaraum	127
9 Anhang.....	129
9.1 Abbildungen	129
9.1.1 REM–Aufnahmen der verschiedenen MCC Typen.....	129
9.1.2 Partikelgrößenverteilung innerhalb der Granulatfraktionen (Kapitel 3.5.2)	130
9.2 Tabellen	131
9.2.1 Festigkeit der Granulate.....	131
9.2.2 Eigenschaften der Tabletten aus verschiedenen MCC Typen	131

9.2.3 Ergebnisse der Versuche zur Simulation des Prozesses der Walzenkompaktierung einer binären Mischung	132
9.2.4 Ergebnisse der Versuche zur Walzenkompaktierung einer binären Mischung aus MCC und Theophyllin	133
10 Literaturverzeichnis.....	137
11 Verzeichnis von Publikationen, Vorträgen und Posterpräsentationen	149
12 Danksagung.....	151

Abkürzungsverzeichnis

		Bedeutung
α	°	Einzugswinkel
α		Signifikanzniveau
ε_s	%	Spalt-Porosität
θ	°	Eingangswinkel
v_w	$U \cdot \text{min}^{-1}$	Umdrehungsgeschwindigkeit der Walzen
ρ	$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	Partikeldichte bestimmt mittels Helium-Pyknometrie
ρ_M	$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	Partikeldichte der Pulvermischung
σ_1	Pa	Verfestigungsspannung
σ_c	Pa	Schüttgutfestigkeit
A		Absorption
$A_{\text{Tabletten}}$	%	Abrieb der Tabletten
Ant	kodiert	Theophyllinanteil in der Rezeptur
b_w	cm	Breite der Walzen des Kompaktors
BK	N	radiale Bruchkraft der Tabletten
D		relative Dichte
d_d		dimensionsloser Durchmesser
d_X	μm	X. Perzentil einer Partikelverteilung
d_w	cm	Durchmesser der Walzen des Kompaktors
DF Tabletten	$\text{N} \cdot \text{mm}^{-2}$	Druckfestigkeit der Tabletten
DP		durchschnittlicher Polymerisationsgrad
DS		Dosierschnecke
ff_c		Fließfähigkeit
HPC		Hydroxypropylcellulose
HPMC		Hydroxypropylmethylcellulose
k	MPa^{-1}	Steigung des linearen Teils der Heckel Kurve
m_{A1}	g	Masse der Tabletten vor dem Abriebtest
m_{A2}	g	Masse der Tabletten nach dem Abriebtest
m_{Gran}	g	Masse des Granulats nach t_p
m_M	g	Ansatzgröße
m_T	g	Tablettenmasse

MCC		mikrokristalline Cellulose
MCC	kodiert	Partikelgröße der MCC (d_{50})
MDT	min	mittlere Auflösungszeit
n		Stichprobenumfang
p		p - Wert der Statistik
p	Pa	Gleichgewichtsdruck
p_0	Pa	Sättigungsdampfdruck
P	MPa	Tablettierdruck
P_y	MPa	Fließspannung
PAT		Process Analytical Technology
Por	kodiert	Spalt-Porosität
PVP		Polyvinylpyrrolidon
Q^2		Qualität der Vorhersage (Kreuzvalidierung)
R^2		Bestimmtheitsmaß
$R^2_{adj.}$		Bestimmtheitsmaß, bereinigt
REM		Raster-Elektronenmikroskop
r.F.	%	relative Feuchte
s	cm	Spaltbreite
SS		Stopfschnecke
t_p	min	Prozesszeit der Walzenkompaktierung
Theo	kodiert	Partikelgröße des Theophyllins (d_{50})
V	cm^3	adsorbiertes Gasvolumen bei Druck p
V_M	cm^3	Volumen der monomolekularen Schicht
V_S	cm^3	Volumen der Schülpe
V_T	cm^3	Tablettenvolumen
WG	%	Wassergehalt
X		Arzneistoffanteil (V/V)

Eingetragene Warenzeichen

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

1 EINLEITUNG

1.1 Tabletten

Ein Großteil der auf dem Arzneimittelmarkt vertretenen Produkte stammt aus dem Bereich der festen Arzneiformen (Friedrich, 2001). Die am häufigsten verwendete Arzneiform ist die Tablette. Tabletten sind im Vergleich zu anderen Arzneiformen einfach und in großen Stückzahlen herzustellen, ermöglichen eine gute Stabilität enthaltener Arzneistoffe und weisen eine hohe Akzeptanz beim Patienten auf.

Tabletten werden aus einem Haufwerk mit Hilfe maschinellen Druckes durch Pressen zu starren Komprimaten geformt. Durch Wahl der Ausgangsstoffe oder durch Befilmungen der Tablette kann das Einsatzgebiet vielfältig variiert werden.

1.2 Herstellung von Tabletten

1.2.1 Übersicht

Für die Herstellung einer Tablette sind verschiedene Teilprozesse erforderlich. Eine schematische Übersicht der Herstellung ist in Abbildung 1.1 gegeben.

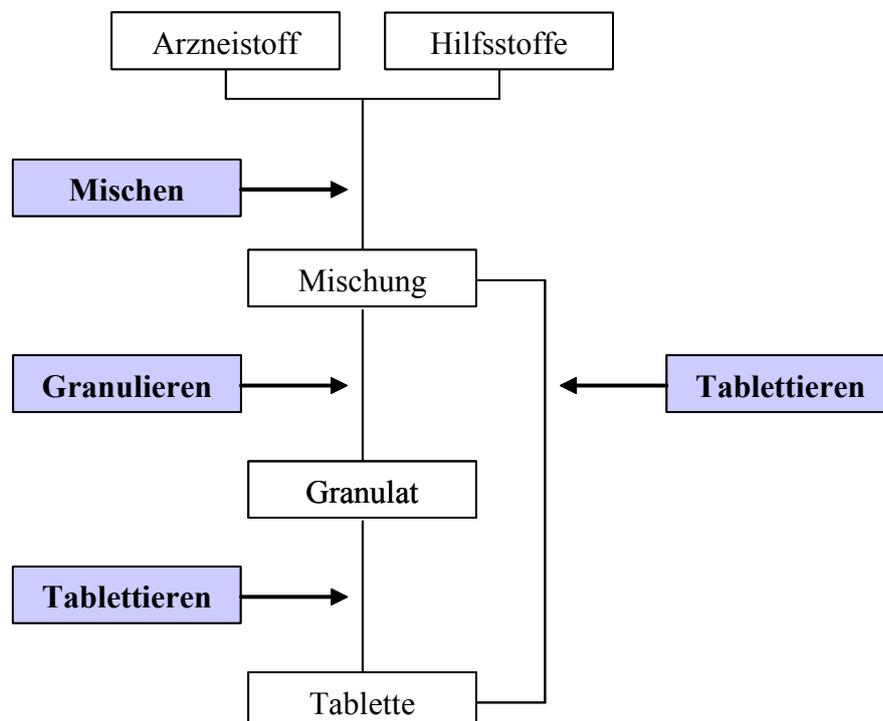


Abbildung 1.1 Überblick über den Prozess der Tablettenherstellung

1.2.2 Granulation

Bei Granulaten handelt es sich um Agglomerate aus Primärpartikeln. Eine mögliche Einteilung der Granulation kann in zwei Gruppen erfolgen: Man unterscheidet zwischen Feucht- und Trockengranulation. Im Falle der Feuchtgranulation wird für die Agglomeration eine Flüssigkeit, häufig Wasser, verwendet. Bei der Trockengranulation werden Agglomerate durch mechanischen Druck erzeugt.

Das entstehende Granulat kann, in Sachets oder Kapseln abgefüllt, die eigentliche Darreichungsform darstellen oder dient als Ausgangsmaterial für einen sich anschließenden weiteren Prozessschritt wie z.B. der Tablettierung.

Die Granulation wird im Allgemeinen nach dem Mischen der einzelnen Bestandteile durchgeführt. Eine Granulation ist erforderlich, wenn die Eigenschaften der Pulvermischungen nicht den Anforderungen einer Weiterverarbeitung genügen. Vor allem die Verbesserung der Fließfähigkeit ist ein wichtiger Grund für die Granulation. Durch die Granulation wird die Fließfähigkeit im Vergleich zum Ausgangsmaterial verbessert (von Eggelkraut-Gottanka *et al.*, 2002). Nur ausreichend gut fließende Mischungen gewährleisten eine gleichmäßige Befüllung der Kapseln oder der Matrize bei der Tablettierung und somit die gewünschte Dosiergenauigkeit (Gabaude *et al.*, 2001). Ein weiterer Grund für eine Granulation kann die Erhöhung der Schüttdichte sein (Parrott, 1981; Bultmann, 2002). Vor allem bei Pulvern mit geringer Schüttdichte stellt die gleichmäßige Befüllung der Matrize ein Problem dar. Die Folge sind ungleichmäßig dosierte Tabletten. Bei Ausgangsstoffen, die sich in ihren Schüttdichten oder der Partikelgrößenverteilung stark unterscheiden, kann es zu Entmischungsvorgängen kommen (Miller, 1997). Die Mischung liegt für den weiteren Prozess nicht mehr homogen verteilt vor. Der Prozess der Granulation führt zu Agglomeraten, die im Idealfall bei der Weiterverarbeitung homogen zusammengesetzt sind und sich nicht entmischen. Die erhöhte Packungsdichte der Granulate kompensiert den Dichteunterschied der einzelnen Ausgangsstoffe. Durch die Agglomeratbildung wird zugleich der Staubanteil reduziert (Rumpf, 1958). Dies spielt vor allem bei potenten Arzneistoffen eine große Rolle, deren Staubbildung den Menschen und die Umwelt gefährdet.

1.2.3 Tablettierung

1843 wurde die erste von Hand zu bedienende Tablettenpresse in England von Brockedon entwickelt (Brockedon, 1843). Durch die Automatisierung des Prozesses ist es heute möglich große Tablettenmengen schnell und kosteneffizient herzustellen. Die am häufigsten in der pharmazeutischen Industrie verwendeten Tablettenpressen sind vom Typ Rundläufer und Exzenter-Tablettenpresse. Neben diesen beiden Typen gibt es aber auch weitere Pressen für besondere Einsatzgebiete. Moderne Rundläuferpressen erzielen einen Ausstoß von bis zu einer Million Tabletten pro Stunde.

Vor allem diese schnell laufenden Rundläuferpressen stellen hohe Anforderungen an die Eigenschaften des zu tablettierenden Gutes. Hier ist eine Granulation der Materialien in den meisten

Fällen notwendig. Die Bedeutung einer Direkttablettierung rückt heute für neue Arzneistoffe immer weiter in den Hintergrund, da schon beispielsweise geringe Veränderungen der Eigenschaften innerhalb der unterschiedlichen Chargen zu Problemen im Prozess führen können (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002).

1.3 Kontinuierliche Granulation

1.3.1 Einleitung

Die kontinuierliche Produktion von Granulaten ist in der Lebensmittel- oder Chemieindustrie schon seit langem ein etabliertes Verfahren. Sie erlaubt eine kosteneffiziente und gut zu steuernde Produktion, die zusätzlich gut zu automatisieren ist (Gereg und Cappola, 2002). In der pharmazeutischen Industrie wurden kontinuierliche Verfahren lange Zeit abgelehnt, da die Chargengrößen für einen kontinuierlichen Betrieb als zu gering erachtet wurden, und der Wechsel zwischen der Produktion verschiedener Produkte mit demselben Gerät schwierig war (Vervaet und Remon, 2005). Stattdessen wurden „batch to batch“ Prozesse bevorzugt. In den letzten Jahren haben jedoch kontinuierliche Verfahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Sie profitieren hierbei von den Fortschritten in der „Process Analytical Technology“ (PAT). Bei kontinuierlichen Prozessen muss die Qualitätsprüfung des Produktes während der laufenden Produktion durchgeführt werden. Die Freigabe einer einzelnen Charge nach abgeschlossener Produktion, wie bei „batch to batch“ Prozessen üblich, ist aufgrund des hohen Produkteinsatzes bei langen Prozesszeiten zu risikoreich. Zur kontinuierlichen Granulation können verschiedene Verfahren eingesetzt werden. Einen Überblick findet sich in dem Übersichtsartikel zu kontinuierlichen Granulationsmethoden von Vervaet und Remon, 2005.

1.3.2 Wirbelschicht

Bei der Granulation in der Wirbelschicht handelt es sich um eine aufbauende Granulation in einer langgestreckten Kammer. Nach Aufgabe der trockenen Ausgangsstoffe in die Wirbelschicht wird eine Agglomeration der Ausgangsstoffe durch die Eindüsung einer Flüssigkeit erreicht. Während des Weitertransportes durch die Kammer trocknen die Agglomerate. In der letzten Sektion kühlen die Granulate ab. Der Transport erfolgt durch mechanische Rüttelung entlang der Kammer oder durch spezielle Luftführung in der Kammer. Beim Einsatz dieses Verfahrens in der pharmazeutischen Industrie ist der hohe Materialdurchsatz ein Nachteil, da es wenige Produkte gibt, die solche Granulatmengen erfordern.

1.3.3 Sprühtrockner

Obwohl schon die einfache Sprühtrocknung als kontinuierlicher Prozess ausgelegt werden kann, ist das entstehende Produkt in den seltensten Fällen als Granulat geeignet. Häufig sind aufgrund der Partikelgröße die Fließeigenschaften nicht ausreichend für eine Weiterverarbeitung. Abhilfe schafft die Kombination aus Sprühtrocknung und Wirbelschichtagglomeration. Die Temperatur während der Sprühtrocknung ist in diesem Falle so gering, dass das Produkt noch Restfeuchte besitzt. Diese feuchten Partikel können anschließend in der Wirbelschicht mit anderen Partikeln Agglomerate bilden.

1.3.4 Extruder

Für die Granulation werden unter anderem Ein- oder Zweischneckenextruder eingesetzt, die zur Feuchtgranulation oder Schmelzgranulation verwendet werden können. Im letzten Fall ist eine Trocknung der Granulate nicht notwendig.

Im Anschluss an die Pulverdosierung werden die Substanzen gleichzeitig durch die Schnecken gemischt, befeuchtet, agglomeriert und transportiert. Durch den modularen Aufbau der Schnecken können Produkteigenschaften, wie Porosität oder Granulatgröße variiert werden. Bei Verwendung des Extruders ohne Düsenplatte können ohne weitere Zerkleinerung Granulate der benötigten Größe erhalten werden. Hinsichtlich des Ausstoßes ist der Extruder variabel. So können auf demselben Gerät sowohl Versuche im Labormaßstab als auch Versuche im Produktionsmaßstab gefahren werden. Eine weitere Möglichkeit des „Scale up“ besteht darin, die Prozesszeit zu verlängern, da keine Änderungen am Produkt zu erwarten sind (Keleb *et al.*, 2004). Ein Nachteil ist, dass im Extruder selber keine Trocknung der Granulate erfolgt. Für die Trocknung wird ein externer kontinuierlicher Trockner benötigt.

1.3.5 „High Instant“ Granulator

Im Falle der „High Instant“ Granulation wird das Pulver durch schnelle Bewegung mit der Granulierflüssigkeit vermischt und so agglomeriert. Die Bewegung des Gutes und die Agglomeration werden hierbei durch Einsatz einer Turbine oder von Schaufeln erzielt. Der Vorteil dieser Granulationsmethode ist die sehr kurze Aufenthaltszeit (im Sekundenbereich) der Pulvermischung in dem Gerät (Lindberg, 1988). Während des laufenden Prozesses befindet sich nur wenig Material im Granulator. Der Verlust an Material, das nach Prozessende in dem Gerät verbleibt, fällt so im Vergleich zu anderen Methoden sehr gering aus. Aus diesem Grund eignet sich das Verfahren auch für kleinere Produktansätze. Ein Nachteil ist, dass das feuchte Granulat im Anschluss extern getrocknet werden muss.

1.3.6 Walzenkompaktierung / Trockengranulation

1.3.6.1 Allgemein

Bei der Walzenkompaktierung wird das zu granulierende Material mit Hilfe der Schwerkraft oder durch die Verwendung von Schnecken zwischen zwei gegeneinander laufenden Presswalzen transportiert. Die Reibung zwischen den Materialien und der Walzenoberfläche ist die treibende Kraft für den Transport in den Spalt. Im Spalt wird das Pulver zum Presskörper kompaktiert. Die Oberfläche der Walzen entscheidet, wie der Presskörper geformt ist. Die Verwendung von Profilwalzen führt zu Briketts, während man bei der Verwendung von kordierten oder glatten Walzenoberflächen Schülpen erhält. Der resultierende Presskörper wird dann im eigentlichen Schritt der Trockengranulation mit einem Granulator durch ein Sieb granuliert. Die Trockengranulation stellt somit ein abbauendes Granulierverfahren dar.

1.3.6.2 Walzenkompaktor

In Abbildung 1.2 ist der schematische Aufbau des in dieser Arbeit verwendeten Walzenkompaktors wiedergegeben. Das Material wird aus dem mit einem Auflockerer ausgestatteteten Dosiertrichter über die Dosier- und die Stopfschnecke zu den Walzen transportiert. Vor allem durch die Stopfschnecke wird eine Vorverdichtung und Entlüftung des Pulvers erzielt. Das Ausmaß der Vorverdichtung kann über das Verhältnis der Umdrehungszahlen von Stopf- zu Dosierschnecke gesteuert werden. Zusätzlich kann ein Vakuum angelegt werden, um im Pulver eingeschlossene Luft zu entfernen (Shlieout *et al.*, 2000). Dies führt zu einem gleichmäßigeren Transport in den Spalt.

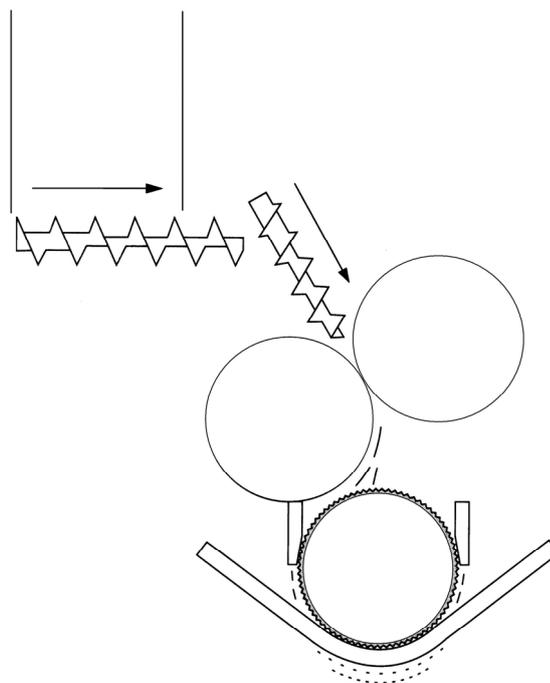


Abbildung 1.2 Schematischer Aufbau eines Walzenkompaktors (nach Shlieout *et al.*, 2000)

Obwohl das Verfahren – Pulver zwischen Walzen zu verdichten – bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts bekannt gewesen ist, war wenig Wissen über grundlegende Vorgänge im Spalt vorhanden (Kleinebudde, 2004). Es ist der Verdienst von Johanson, dass ein Jahrhundert später der Prozess wissenschaftlich untersucht wurde. Er beschreibt in seiner Arbeit den Einfluss der Walzengeometrie und Oberfläche auf das Einzugsverhalten des zu kompaktierenden Materials (Johanson, 1965). Er wendete das Fließmodell von Jenike für Pulver auf den Prozess der Walzenkompaktierung an.

In Abbildung 1.3 sind die Vorgänge im Spalt während der Walzenkompaktierung schematisch zusammenfasst. Der Raum zwischen den Walzen lässt sich in drei Zonen einteilen. In der Gleitzone (oder auch Einzugsbereich) (1) findet eine geringe Vorverdichtung der Partikel statt. Es handelt sich hierbei hauptsächlich um Verschiebungen und Umlagerungen der einzelnen Partikel in der Mischung. Die rotierenden Walzen gleiten unter dem Material weg – das Material bewegt sich langsamer als die Umfangsgeschwindigkeit der Walzen. In dieser Zone findet eine Fließbewegung wie von Jenike beschrieben statt (Sommer und Hauser, 2003). Die zweite Zone ist die Verdichtungszone (2). In dieser Zone bewegen sich die Materialpartikel mit der Umfangsgeschwindigkeit der Walzen. Die Hauptverdichtung findet abhängig vom verwendeten Material durch plastische Verformung oder durch Bruch der Partikel statt. Der Übergang der Gleitzone zu der Verdichtungszone wird durch den Einzugswinkel α beschrieben. Die dritte Zone ist der Austrag des kompaktierten Materials (Guigon und Simon, 2003).

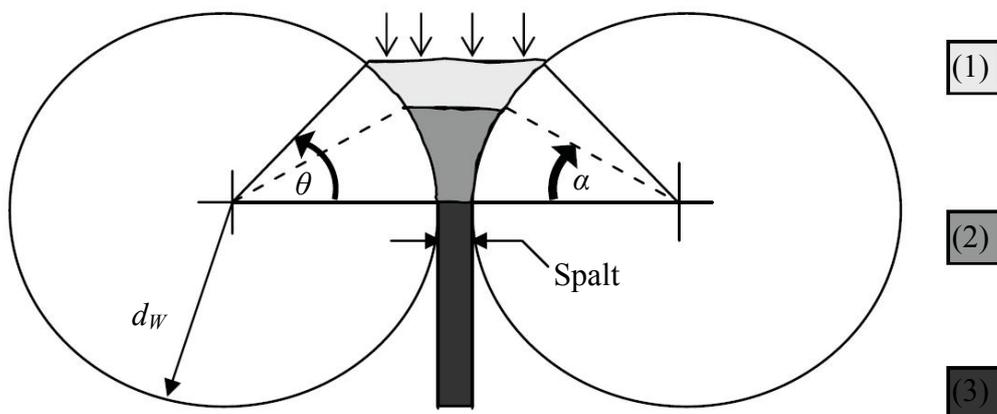


Abbildung 1.3 Verdichtungszone bei der Kompaktierung

(1) Gleitzone; (2) Verdichtungszone; (3) Austrag; α Einzugswinkel, θ Eingangswinkel
(Zeichnung in Anlehnung an Bindhumadhavan *et al.*, 2005))

Moderne Walzenkompaktoren sind für den Betrieb mit variablem Spalt ausgelegt. Dazu ist eine Walze unbeweglich und die andere Walze beweglich gelagert. Die Anordnung der Walzen kann hierbei variieren. In Abbildung 1.4 sind die auf dem Markt erhältlichen Walzenanordnungen abgebildet. Bei einer horizontalen Anordnung der Walzen (A) besteht die Gefahr, dass vermehrt nicht kompaktiertes Material durch den Spalt gelangt. Dies führt zu einer Erhöhung des

Feinanteiles. Bei einer vertikalen Anordnung der Walzen (C) kann Pulver länger in der Gleitzzone verbleiben (Shlieout *et al.*, 2000). Dies ist der Fall, wenn die Reibung zwischen dem zu kompaktierenden Material und der Walzenoberfläche geringer ist als die Schwerkraft der Partikel. Es besteht die Möglichkeit eines Temperaturanstieges im Gut. Die geneigte Anordnung der beiden Walzen (B) ist zwischen den beiden Extremstellungen einzuordnen.

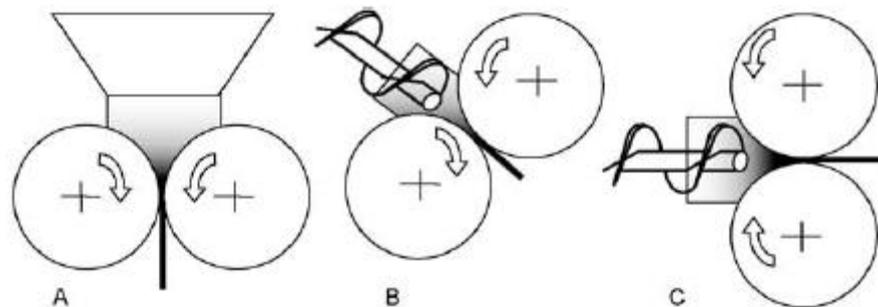


Abbildung 1.4 Anordnung der Kompaktierwalzen (Zeichnung aus Guigon und Simon, 2003)

Die Einführung eines variablen Spaltes während der Kompaktierung durch eine beweglich gelagerte Presswalze ermöglicht die Kompaktierung mit dynamischer Anpresskraft. Bei Schwankungen in der Materialzuführung werden durch den sich öffnenden oder sich schließenden Spalt Kompaktierkraftänderungen ausgeglichen. Der variable Spalt ermöglicht eine reproduzierbare Herstellung von Schülpen. Die Vorteile des variablen Spaltes auf den Prozess der Walzenkompaktion sind von Pietsch untersucht worden (Pietsch, 1970). Er weist in seiner Arbeit auch auf die Bedeutung der Zuführung der Materialien in den Spalt hin. Eine gleichmäßige Zuführung besitzt einen positiven Effekt auf die Qualität der Schülpen. Dieses Ergebnis wird von Simon und Guigon bei der Walzenkompaktierung von Lactose bestätigt (Simon und Guigon, 2000). Die Umdrehungsgeschwindigkeit der Schnecken besitzt einen großen Einfluss auf die Dicke der Schülpen (Shlieout *et al.*, 2002b). Durch eine ständige Messung des Spaltabstandes kann ein Abgleich zwischen Ist- und Sollwert vorgenommen werden. Die Umdrehungszahl der Förderschnecken ist in einem Regelkreis mit dem Spaltabgleich verbunden. Bei sich öffnendem Spalt wird folglich weniger Material durch die Stopfschnecke in den Spalt transportiert. In der Folge schließt sich der Spalt wieder. Mit dieser automatischen Steuerung sind Schülpen mit einer vom Benutzer definierten Höhe und Porosität herstellbar.

Die beiden Walzen müssen an den Seiten abgedichtet werden, um zu gewährleisten, dass kein zu kompaktierendes Material seitlich an den Walzen vorbeiläuft und so nicht verdichtet wird. Man unterscheidet hier die Herz- von der Kragenabdichtung. Bei der Herzabdichtung erfolgt die seitliche Abdichtung mit Hilfe von Keramikplatten, die beide Walzenflanken seitlich umfassen. Bei der Kragenabdichtung wird auf der stationären Presswalze auf beiden Seiten ein Kragen aus Stahl befestigt (Shlieout *et al.*, 2000). Die zweite Walze greift in diesen Zwischenraum. Untersuchungen zu den Eigenschaften der Schülpen ergaben Unterschiede hinsichtlich der Porositätsverteilung entlang der Schülpenbreite (Wöll, 2003). Die Schülpen – aus der Kompaktierung mit der

Herzabdichtung – zeigen in der Mitte der Schülpe eine geringere Porosität als am Rand. Zusätzlich ist der Schülpenrand häufig sehr weich und wenig formbeständig (Pietsch, 1970). Dies führt in der Folge zu einer Erhöhung des Feinanteils. Die Porositätsverteilung entlang der Schülpenbreite ist bei Verwendung einer Kragenabdichtung sehr viel gleichmäßiger. Hier sinkt die Porosität nur zu den Rändern ab, da durch die Reibung an den Kragenseiten mehr Pulver im Randbereich der Schülpe vorliegt (Funakoshi *et al.*, 1977). Durch die elastische Rückdehnung sitzt die Schülpe fest zwischen den beiden Kragen. Ein Abstreifer bricht sie aus den Kragen heraus. Die entstandenen Schülpen werden mit Hilfe eines Granulators zum eigentlichen Granulat zerkleinert.

Die Verwendung der Kragenabdichtung erlaubt eine Porositätsbestimmung während des laufenden Prozesses. Dies ist eine Voraussetzung, um auf eine bestimmte Porosität zu kompaktieren und nicht wie bisher in der Literatur beschrieben auf eine bestimmte Kompaktierkraft. Die Angabe der Spalt-Porosität erlaubt es, die mit verschiedenen Walzenkompaktoren hergestellten Schülpen zu vergleichen.

1.3.6.3 Berechnung der Spalt-Porosität

Der Berechnung der Spalt-Porosität liegt die Tatsache zugrunde, dass die Spaltbreite s zu jeder Zeit gemessen und gespeichert wird. Das Volumen der Schülpe über die Prozesszeit V_S ist damit nach Gl. 1.1 aus dem Durchmesser der Walzen d_W , der Walzenbreite b_W , der Umdrehungsgeschwindigkeit der Walzen v_W und der Prozesszeit t_P zu berechnen:

$$V_S = \pi \cdot d_W \cdot b_W \cdot v_W \cdot s \cdot t_P \quad \text{Gl. 1.1}$$

Bei bekannter Partikeldichte der verwendeten Pulvermischung ρ_M und der Masse des in t_P entnommenen Granulates m_{Gran} kann mit Gl. 1.2 die Spalt-Porosität ε_S während des Prozesses berechnet werden:

$$\varepsilon_S = \left(1 - \frac{\frac{m_{Gran}}{V_S}}{\rho_M} \right) \cdot 100 \quad \text{Gl. 1.2}$$

1.3.6.4 Vorteile und Nachteile des Verfahrens

Die allgemeinen Vor- und Nachteile einer Granulation werden ausführlich in der Literatur beschrieben (Bauer *et al.*, 2002).

Ein großer Vorteil der Trockengranulation mit Hilfe der Walzenkompaktierung ist, dass für die Agglomeration keine Flüssigkeit verwendet werden muss. Damit eignet sich der Prozess auch für hydrolyseempfindliche Arzneistoffe. Da keine Feuchte bei der Granulation eingebracht wird, entfällt der sonst notwendige Schritt der Trocknung, wodurch das Verfahren energiesparend und somit kosteneffizient ist.

Der Prozess ist über eine kontinuierliche Porositätsbestimmung der Schülpe im Spalt während der Produktion automatisierbar. Die Speicherung der verschiedenen Prozessparameter genügt, um den Prozess ausreichend zu dokumentieren.

Der Walzenkompaktor erlaubt die Produktion von großen Mengen Granulat in kurzer Zeit. Selbst mit Laborgeräten wie dem Mini Pactor der Firma Gerteis lassen sich Durchsätze von bis zu 100kg/h realisieren. Zusätzlich besteht bei der Walzenkompaktierung analog zur Granulation mit Hilfe eines Extruders eine sehr einfache Methode für den „Scale up“. Durch Verlängerung der Prozesszeit erhält man auch hier größere Mengen von Granulat. In der Literatur werden keine Veränderungen des Granulates über die Zeit beschrieben. Eine weitere Möglichkeit einen größeren Durchsatz zu erzielen ist, die Walzenbreite unter Beibehaltung des Walzendurchmessers zu vergrößern. So kann als Beispiel durch den Wechsel einer Walze mit einer Breite von 2,5cm auf eine mit einer Breite von 10cm die erhaltene Granulatmasse pro Zeit um den Faktor 4 erhöht werden, ohne Probleme beim Pulvereinzug oder gravierende Veränderungen im Kompaktierprozess erwarten zu müssen.

Die Trockengranulation im Allgemeinen besitzt jedoch auch Nachteile. Ein großes Problem ist, dass anders als bei der Feuchtgranulation die Festigkeit nur über die Kompaktibilität der Materialien bestimmt wird. Bei der Feuchtgranulation spielen Kapillarkräfte während der Granulation eine wichtige Rolle, und Feststoffbrücken aus gelöstem Material tragen in einem großen Umfang zur Festigkeit der Granulate bei. Folglich müssen bei der Trockengranulation relativ hohe mechanische Kräfte aufgewendet werden, um eine ausreichende Partikelvergrößerung in Verbindung mit ausreichender Festigkeit der Granulate zu erzielen. Da keine Flüssigkeit während der Granulation vorhanden ist, entsteht während der Kompaktierung und Trockengranulation eine große Menge an Feinanteil durch nicht agglomeriertes Material oder Bruchvorgänge. Obwohl die Möglichkeit der Rückführung in den Kompaktierprozess und eine erneute Wiederverpressung dieser feinen Partikel besteht, wird diese Möglichkeit selten angewendet. Ein Grund hierfür ist, dass sich die Zusammensetzung des Feinanteiles von der Zusammensetzung der Gesamtrezeptur unterscheiden kann. Eine erneute Zufuhr des Feinanteiles kann somit zu Änderungen in der Dosierung führen (Sheskey *et al.*, 1994). Ferner spricht gegen eine erneute Kompaktierung, dass das Material ein weiteres Mal mechanischer Belastung ausgesetzt wird. Die Auswirkungen auf die Produkteigenschaften des Granulates nach mehrfacher Kompaktierung sind nur für wenige

Materialien untersucht und beschrieben. Bultmann findet bei Tabletten aus mehrfach kompaktierten MCC Granulaten eine Verminderung der Druckfestigkeit der Tabletten mit steigender Anzahl der Kompaktiervorgänge (Bultmann, 2002).

Die Verminderung der Druckfestigkeit von Tabletten hergestellt aus Trockengranulaten im Vergleich zu Tabletten aus der Direkttablettierung ist der größte Nachteil der Trockengranulation (Kochhar *et al.*, 1995). Vor allem plastisch verformende Materialien zeigen eine hohe Empfindlichkeit auf die doppelte mechanische Belastung (Inghelbrecht und Remon, 1998b). Aus diesem Grund ist nicht jeder Trockenbinder für den Einsatz in der Trockengranulation geeignet.

1.4 Verbesserung der Produktqualität – bisherige Ansätze

In der Literatur werden zwei Möglichkeiten vorgeschlagen, mit denen die Produktqualität verbessert werden kann. Die erste Möglichkeit ist die Verbesserung der Geräte zur Walzenkompaktierung, die zweite Möglichkeit ist die Optimierung der zu kompaktierenden Rezeptur.

Bei Betrachtung der Produktqualität muss in der Literatur zwischen Arbeiten unterschieden werden, die sich mit der Schülpe oder dem Granulat als Produkt beschäftigen. Die Bewertung der Tabletteneigenschaften wird in dieser Einteilung den Tablettiereigenschaften des Granulates zugeteilt.

Erst die Einführung eines variablen Spaltes bei der Walzenkompaktierung führte zu reproduzierbaren Ergebnissen. Zuvor fristete die Walzenkompaktierung in der pharmazeutischen Industrie ein Nischendasein. Der Prozess war schlecht steuerbar und die Geräte teuer in der Anschaffung. Durch Fluktuationen in der Pulverzuführung wurden die Lager der Walzen durch Stöße stark beansprucht und waren wartungsintensiv. Des Weiteren schwankte die Kompaktierkraft durch die ungleichmäßige Füllung des Spaltes mit der Pulvermischung. Erst der Einsatz einer beweglichen Walze in Kombination mit einem durch Hydraulik gesteuerten Anpressmechanismus minimierte die Belastungen der Lager und ermöglichte konstante Kompaktierkräfte. Die Kombination mit einer automatischen Prozesssteuerung ermöglicht bei Verwendung von Walzenkompaktoren der neusten Generation eine Schülpe mit vom Benutzer definierter Höhe (siehe auch Kapitel 1.3.6.2).

Erste Untersuchungen zur Qualität der Schülpen wurden von Funakoshi *et al.*, 1977 durchgeführt. Sie benutzten einen kleinen Bohrer, um verschiedene Stellen der Schülpe auf ihre Härte zu untersuchen und zeichneten die dafür benötigte Kraft auf. Die Untersuchungen von verschiedenen Abdichtsystemen ergaben Unterschiede hinsichtlich der Härteverteilung entlang der Schülpenbreite. Bei Verwendung einer Herzstückabdichtung waren die Schülpenränder weicher als die Schülpenmitte. Im Gegensatz hierzu lieferte die Verwendung der Kragenabdichtung eine vergleichbare Festigkeit über die gesamte Breite der Schülpe. Wöll untersuchte 2003 in seiner Arbeit die lokalen Eigenschaften der Schülpen durch Versuche mit einem Indenter. Er stellte ebenfalls Unterschiede bei der Verwendung der verschiedenen Abdichtungssysteme fest. Zusätzlich war er in der Lage, die gefundene Härte der Schülpe mit der Porosität der Schülpe zu korrelieren. In der Arbeit wurden jedoch nur Aussagen zu den Schülpen gemacht. Untersuchungen zu der Weiterverarbeitbarkeit der Granulate fehlten.

Wie schon erwähnt, stellt der Feinanteil bei der Kompaktierung ein großes Problem dar. Als Feinanteil wird in dieser Arbeit der Anteil an Partikeln kleiner 90µm definiert (Freitag und Kleinebudde, 2003). In der Literatur sind bereits einige Ansätze zur Verminderung des Feinanteiles bei der Kompaktierung beschrieben. Durch Einsatz eines Unterdruckes im Bereich der Pulverzuführung ließ sich der Anteil nicht kompaktierten Pulvers stark verringern (Miller, 1994).

Eine mangelnde Entlüftung führt zu einer ungleichmäßigen Befüllung des Spaltes. Das Resultat ist eine inhomogene Kraftverteilung entlang der Schülpe und damit ein hoher Anteil nicht kompaktierten Materials. Bultmann kompaktierte die Granulate aus mikrokristalliner Cellulose (MCC) wiederholt und konnte so eine Verminderung des Feinanteils erzielen. Die Festigkeit der Tabletten wurde jedoch mit jedem Kompaktierungsschritt weiter erniedrigt (Bultmann, 2002). Ein interessanter Ansatz zur Reduktion des Feinanteils wurde von Inghelbrecht und Remon, 1998a gewählt. Sie befeuchteten das zu kompaktierende Material und waren damit in der Lage den Feinanteil zu senken. Zusätzlich zeigten die Tabletten aus den so hergestellten Granulaten höhere Festigkeiten und geringeren Abrieb. Der eigentliche Vorteil der Trockengranulation – die Granulation ohne Feuchte – ging aber dabei verloren. In derselben Studie wurde versucht, durch Einsatz von mikronisiertem Binder den Feinanteil zu senken. Der Effekt ist aber als gering einzuschätzen. In der Literatur finden sich jedoch auch Hinweise, in denen der Einsatz von kleineren Binderpartikeln als vorteilhaft beschrieben wird (Skinner *et al.*, 1999).

In der Direkttablettierung ist die Partikelgröße der zu tablettierenden Materialien ein wichtiger Faktor für die mechanische Festigkeit der Tabletten (Sixsmith, 1982; Alderborn *et al.*, 1985; Vromans *et al.*, 1987). Bei Verwendung von kleineren Partikeln wird eine größere spezifische Oberfläche erzielt, und diese steht in Zusammenhang mit der mechanischen Festigkeit von Tabletten (Alderborn und Nyström, 1982a; Nyström *et al.*, 1993). So konnte durch die Verwendung von mikronisierter Ethylcellulose bessere Tabletteneigenschaften erzielt werden (Pollock und Sheskey, 1996). Ein ebenfalls positiver Einfluss auf die Eigenschaften der Trockengranulate kann hier vermutet werden. Die Partikelgröße hat jedoch nur bei sich plastisch verformenden und nicht bei spröden Materialien einen Einfluss auf die Tablettenfestigkeit. Bei zur Fragmentierung neigenden Materialien besitzt die Variation der Partikelgröße der Ausgangsstoffe keinen Einfluss auf die Festigkeit der Tabletten (Alderborn und Nyström, 1982b; Elamin *et al.*, 1994).

Der Einfluss der verwendeten Kompaktierkraft auf die Eigenschaften der Granulate wurde 1983 das erste Mal von Malkowska und Khan systematisch untersucht. Sie erklärten die in ihrer Studie beobachtete Abnahme der Druckfestigkeit von Tabletten hergestellt aus Trockengranulaten mit einer Druckverfestigung des Materials („work hardening“). Interessanterweise fanden sie diesen Zusammenhang sowohl für plastische als auch für sprödebrüchige Materialien. Diese Idee der Druckverfestigung wurde in der Folge von vielen Arbeitsgruppen übernommen ohne den Sachverhalt weiter zu untersuchen. Es wurde daraus abgeleitet, dass der zur Herstellung der Trockengranulate benötigte mechanische Druck so gering wie möglich gehalten werden sollte. In einer aktuelleren Studie von Sun und Himmelsbach, 2006 an mikrokristalliner Cellulose wird die Verminderung der Druckfestigkeit der Tabletten hingegen auf eine Kornvergrößerung der Granulate mit steigender Kompaktierkraft zurückgeführt.

2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die systematische Untersuchung des Einflusses der Partikelgröße der Ausgangsstoffe bei der Walzenkompaktierung auf die Qualität der Granulate und der daraus resultierenden Tabletten. In diesem Zusammenhang soll die Ausgangsgröße der untersuchten Materialien variiert werden. Es ist bekannt, dass die Verwendung von kleineren Ausgangsmaterialien bei der Direkttablettierung zu festeren Tabletten führt. Daher besteht die Erwartung, dass auch durch die Verwendung von kleineren Binderpartikeln im Prozess der Walzenkompaktierung / Trockengranulation die Granulateigenschaften verbessert werden können. Vor allem die Verminderung der Druckfestigkeit der aus Trockengranulaten hergestellten Tabletten steht im Fokus dieser Arbeit. Ein weiteres Ziel ist es, Möglichkeiten der Verbesserung im Hinblick auf Granulat- und Tabletteneigenschaften aufzuzeigen.

Dazu wird anhand einer hauptsächlich plastisch verformenden Substanz (mikrokristalline Cellulose) der Einfluss der Partikelgröße des Ausgangsstoffs auf die Granulat- und Tabletteneigenschaften untersucht. Zusätzlich soll herausgefunden werden, welcher Mechanismus (Kornvergrößerung der Granulate oder die Druckverfestigung des Materials) für die zu erwartende verminderte Druckfestigkeit der Tabletten verantwortlich ist.

Als Modellsubstanzen dienen verschiedene MCC Typen. Neben dem unklassierten Trockengranulat werden auch verschiedene Granulatfraktionen untersucht, um den Einfluss der Granulat Korngröße bei der Tablettierung zu ermitteln. Zur Charakterisierung der Granulate werden die Partikelgrößenverteilung und der Feinanteil herangezogen. Zur Abschätzung der Festigkeit der Granulate muss eine neue Methode zur Bestimmung des Abriebs entwickelt werden.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit wird es sein, mit Hilfe verschiedener statistischer Versuchspläne Vorhersagen über das Verhalten einer binären Mischung zu erhalten. Dazu werden binäre Mischungen aus MCC und einem ebenfalls plastisch verformenden Arzneistoff (Theophyllin) eingesetzt. Hier soll systematisch geprüft werden, welchen Einfluss die Variation der Partikelgröße der beiden Ausgangsmaterialien in einer binären Mischung auf die Granulat- und Tabletteneigenschaften ausübt. Der Prozess der Walzenkompaktierung wird mit Hilfe einer Exzenter-Tablettenpresse simuliert, um mit einfachen Methoden (Druckfestigkeit und Abrieb der Tabletten) Aussagen über die Qualität der simulierten Schülpe zu erhalten. Neben der Variation der Partikelgröße werden Tabletten mit verschiedenen Porositäten hergestellt, um auch diesen Einfluss auf die Tablettenqualität beurteilen zu können.

Weiter wird mit Hilfe der Walzenkompaktierung und Trockengranulation zusätzlich der Einfluss unterschiedlicher Anteile Theophyllins in der Rezeptur systematisch untersucht. Ziel ist es, statistisch abgesicherte Aussagen zu den einzelnen Einflussfaktoren tätigen zu können und so die Rezeptur hinsichtlich der Granulat- und Tablettenqualität weiter optimieren zu können.

Ferner sollen weitere Hilfsstoffe oder Kombinationen aus zwei ausgewählten Bindern hinsichtlich ihrer Eigenschaften als Trockenbinder untersucht werden, wobei die eingesetzten Materialien sich unter anderem in ihrer Partikelgröße unterscheiden. Neben Vinylpyrrolidon-Vinylacetat wird quervernetztes Polyvinylpyrrolidon in zwei verschiedenen Partikelgrößen eingesetzt. Um den Bezug zu den vorher gefundenen Ergebnissen zu erhalten, wird ein MCC Typ in die Untersuchungen integriert. Weiter werden Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose hinsichtlich ihrer Eignung als Trockenbinder untersucht. Die Qualität der verschiedenen Binder als potentielle Trockenbinder soll mit Rezepturen aus verschiedenen Füllstoffen verglichen werden.

3 PARTIKELGRÖßENEINFLUSS VON MCC

3.1 Einleitung und Zielsetzung

MCC wird in der pharmazeutischen Industrie als Füllstoff, Trockenbindemittel bei der Tablettierung oder Hilfsstoff bei der Feuchtgranulation eingesetzt. Sie gilt als toxikologisch unbedenklich, da sie im Körper nicht resorbiert wird. Die Herstellung von MCC wurde 1962 das erste Mal in der Literatur beschrieben (Battista und Smith, 1962). Kommerziell ist mikrokristalline Cellulose ab 1962 unter dem Markennamen Avicel erhältlich. Die Herstellung erfolgt aus gereinigter α -Cellulose, die aus Holz gewonnen wird. Durch Säurehydrolyse mit verdünnten Mineralsäuren werden die amorphen Bestandteile der Cellulose reduziert (Battista und Smith, 1961). Durch die Hydrolyse wird eine Zunahme der Kristallinität erzielt, da vor allem der amorphe Anteil der Cellulose hydrolysiert wird. Nach verschiedenen Aufreinigungsschritten wird die kolloidale Suspension sprühgetrocknet. Handelsübliche mikrokristalline Cellulose besteht durchschnittlich aus 200 bis 300 Glucoseeinheiten (Doelker, 1993). Die Kettenlänge ist charakterisiert durch die Angabe des „durchschnittlichen Polymerisationsgrades“ (DP). In der Literatur wird der Einfluss des DP auf die Tablettiereigenschaften kontrovers diskutiert. Shlieout beschreibt eine Abhängigkeit der Tabletteneigenschaften vom DP. Er findet für MCC Typen mit hohem DP eine höhere Bruchkraft als für MCC mit kleinem DP. Der Abrieb der Tabletten sinkt mit Erhöhung des DP (Shlieout *et al.*, 2002a). Doelker hingegen kann keine Verbindung zwischen mechanischen Eigenschaften und dem DP feststellen (Doelker, 1993). In dieser Arbeit werden nur MCC Typen verwendet, die sich nur geringfügig im DP unterscheiden, um einen eventuell vorhandenen Einfluss auszuschließen.

Im Handel ist MCC mit mittleren Korngrößen von 20 μ m bis 200 μ m verfügbar. Die verschiedenen Größen und Verteilungen der entstehenden Pulverpartikel werden durch Variation der Sprühtrocknungsbedingungen (Kleinebudde, 1997b) oder durch Siebung in Fraktionen erhalten (Dressler, 2002). Die Pulverpartikel bestehen aus einem porösen, kohärenten Gerüst von kolloidalen Mikrokristallen.

MCC verformt sich während der Tablettierung hauptsächlich plastisch, wobei auch ein elastischer Anteil vorhanden ist (David und Augsburg, 1977). Schon bei geringen Pressdrücken werden bei Verwendung von MCC feste Tabletten erzielt. Als wesentlicher Bindungsmechanismus wird die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen einzelnen Celluloseketten in direkter Nachbarschaft diskutiert (Nyström und Karehill, 1996). Neben diesen intermolekularen Kräften tragen auch mechanische Verhakungen der Partikel in gewissem Umfang zur Festigkeit der Tabletten bei (Karehill und Nyström, 1990). Dies konnte durch Pressversuche in unterschiedlich polaren Medien gezeigt werden.

Aus der Literatur (Nyström *et al.*, 1982; Alderborn und Nyström, 1982b; Sun und Himmelsbach, 2006) ist bekannt, dass mit einer Reduktion der Partikelgröße eines plastisch verformenden Trockenbinders eine höhere Druckfestigkeit von Tabletten erreicht werden kann. Aus diesem Grund

werden MCC Typen mit kleiner Partikelgröße bevorzugt als Trockenbinder eingesetzt. Typen mit größeren Teilchengrößen werden aufgrund ihrer besseren Fließfähigkeit als Füllmittel in der Direkttablettierung verwendet (Serwanis *et al.*, 1998).

Im Rahmen dieser Arbeit soll der Partikelgrößeneinfluss der Ausgangsstoffe bei der Walzenkompaktierung auf die Festigkeit von Tabletten untersucht werden. Aus diesem Grund werden drei MCC mit verschiedenen Partikelgrößen eingesetzt. Die verwendeten Cellulosen werden mit dem gleichen Verfahren hergestellt und anschließend auf die benötigte Partikelgröße gesiebt. Die MCC Typen unterscheiden sich nur in der Partikelgrößenverteilung. Mit der Kompaktierung auf verschiedenen Kompaktierkraftniveaus und anschließender Tablettierung der Granulate, soll untersucht werden, ob durch den Einsatz von kleineren Primärpartikeln auch eine verbesserte Druckfestigkeit der Tabletten nach der Trockengranulation erzielt werden kann. Zusätzlich soll systematisch untersucht werden, inwieweit die spezifische Kompaktierkraft und die Granulat Korngröße einen Einfluss auf die Druckfestigkeit der aus Granulaten hergestellten Tabletten ausüben.

3.2 Herstellung der Granulate

Die Walzenkompaktierung wird auf einem Mini Pactor der Firma Gerteis mit glatten Walzenoberflächen durchgeführt. Die Kragenabdichtung wird als Abdichtung zwischen den beiden Walzen verwendet. Die Kompaktierung findet mit den jeweils angegebenen spezifischen Kompaktierkräften statt. Der Spalt wird bei allen Versuchen konstant gehalten ($3,00\text{mm} \pm 0,05\text{mm}$). Weitere Details der Durchführung sind im Kapitel 8.2.4.2 beschrieben.

Die sich bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften ergebenden Spalt-Porositäten sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

Tabelle 3.1 Spalt-Porosität der verschiedenen MCC Typen in Abhängigkeit der spezifischen Kompaktierkraft

spezifische Kompaktierkraft	Spalt-Porosität [%]		
	MCC105	MCC101	MCC102
3kN/cm	36	37	37
5kN/cm	27	28	28
7kN/cm	20	20	21
9kN/cm	16	15	15
11kN/cm	-	11	-

Da in diesem Teil der Arbeit die Spalt-Porositäten bei gleicher spezifischer Kompaktierkraft für die verschiedenen MCC Typen im Bereich der Messungenauigkeit keinen Unterschied aufweisen, wird

in den folgenden Abschnitten die spezifische Kompaktierkraft zur Darstellung und Diskussion genutzt.

3.3 Charakterisierung der verwendeten MCC Typen

Tabelle 3.2 gibt eine Übersicht über die Partikelgrößen, bestimmt mittels Laserbeugung (Kapitel 8.2.5.4) und die Partikeldichten (Helium) (Kapitel 8.2.5.8) der in dieser Arbeit verwendeten MCC Typen.

Tabelle 3.2 d_{10} , d_{50} , d_{90} aus der Partikelgrößenverteilung und Partikeldichte (Helium) der verwendeten MCC Typen; (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 3$)

MCC Typ	d_{10} [μm]	d_{50} [μm]	d_{90} [μm]	Partikeldichte [g/cm^3]
MCC105	$7,40 \pm 0,07$	$21,32 \pm 0,09$	$50,89 \pm 0,08$	$1,5698 \pm 0,0036$
MCC101	$20,11 \pm 0,06$	$55,60 \pm 0,07$	$125,35 \pm 0,14$	$1,5738 \pm 0,0012$
MCC102	$23,91 \pm 0,06$	$106,00 \pm 0,07$	$218,84 \pm 1,10$	$1,5719 \pm 0,0009$

Die mit der Laserbeugung bestimmten Korngrößenverteilungen zeigen, dass sich die Mediane der untersuchten MCC Typen unterscheiden. Die Mediane variieren zwischen $21,3\mu\text{m}$ (MCC105) und $106,0\mu\text{m}$ (MCC102). Der Vergleich des d_{10} von MCC101 und MCC102 ergibt nur einen geringen Unterschied in der Partikelgröße der beiden Materialien. MCC102 zeigt im Vergleich zu den anderen beiden MCC Typen eine breitere Korngrößenverteilung.

Die mit dem Helium-Pyknometer bestimmten Partikeldichten der verschiedenen MCC Typen unterscheiden sich nur gering. Ein Unterschied ist auch nicht zu erwarten, da sie während des Herstellprozesses auf die benötigten Partikelgrößen gesiebt werden. Die im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Partikeldichten sind in guter Übereinstimmung mit Werten in der Literatur (Doelker, 1993; Albers, 2005)

In den Abbildung 9.1 bis Abbildung 9.3 im Anhang finden sich REM Bilder der verschiedenen MCC Typen. Sie verdeutlichen den Größenunterschied der drei MCC Typen und zeigen den faserförmigen Aufbau der MCC.

3.4 Untersuchungen der Granulate

3.4.1 Partikelgrößenverteilung

Mit Hilfe der Siebanalyse (Kapitel 8.2.5.5) wird die Partikelgrößenverteilung der bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften hergestellten Granulate charakterisiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.1 am Beispiel für MCC101 exemplarisch zusammengefasst. Die Partikelgrößenverteilung ist bimodal. Das Vorliegen einer bimodalen Verteilung ist für den Prozess

der Walzenkompaktierung nicht ungewöhnlich. Bei dem eigentlichen Granuliertvorgang brechen die Schülpfen in die einzelnen Granulatpartikel. Bei diesem Vorgang entstehen mit jedem Bruch auch feine Partikel (Bultmann, 2001). Sie bilden zusammen mit nicht kompaktiertem Material den Feinanteil. Das Resultat ist eine bi- oder multimodale Verteilung.

Der Median der Partikelgrößenverteilung beträgt bei Verwendung einer spezifischen Kompaktierkraft von $3\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ $482\mu\text{m}$ und bei Verwendung von $11\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ $784\mu\text{m}$. Mit steigender Kompaktierkraft wird eine Verschiebung zu größeren Granulatpartikeln beobachtet. Diese Beobachtung ist in Übereinstimmung mit der Literatur (Freitag, 2003). Freitag beschreibt in ihrer Arbeit eine vom Spalt unabhängige Vergrößerung der Granulatkörner mit steigender Kompaktierkraft für Magnesiumcarbonat.

Neben der Granulatkornvergrößerung wird der Feinanteil mit steigender Kompaktierkraft verringert. So beträgt der Feinanteil bei einer spezifischen Kompaktierkraft von $3\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ noch $28,2 \pm 0,5\%$, während er bei einer spezifischen Kompaktierkraft von $11\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ auf $7,5 \pm 0,2\%$ abnimmt. Bei den geringen Kompaktierkräften erfolgt wahrscheinlich nicht nur ein einfacher Bruch der Schülpfen, sondern ein mehr oder weniger stark ausgeprägter Zerfall in kleinere Partikel. Mit Erhöhung der Kompaktierkraft verlagert sich dieser Vorgang immer mehr zu dem einfachen Bruch der Schülpfen. Damit verringert sich die Anzahl der Brüche und als Resultat entstehen auch weniger feine Partikel. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung der Granulatkornvergrößerung mit steigender Kompaktierkraft bestätigt.

Je höher die Kompaktierkraft gewählt wird, desto geringer werden die Unterschiede zwischen den einzelnen Kompaktierkraftniveaus.

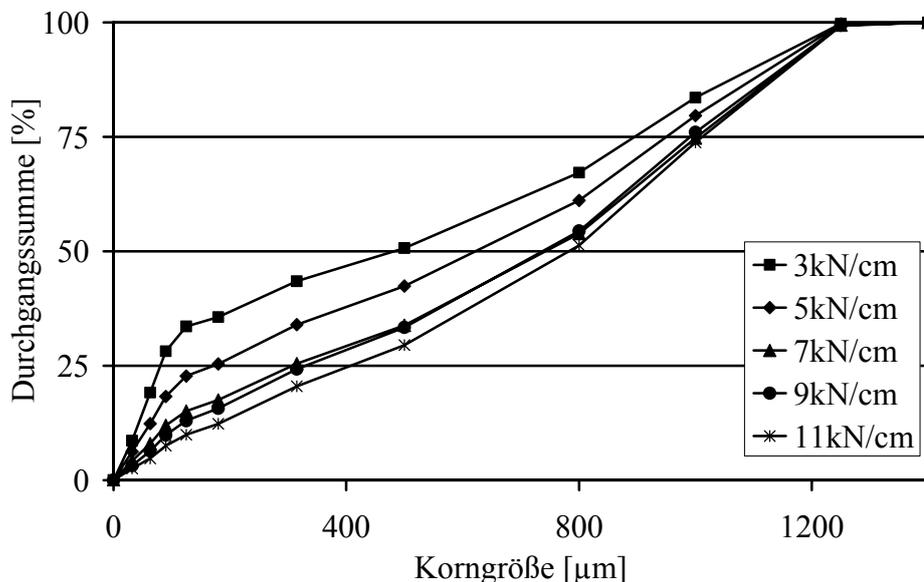


Abbildung 3.1 MCC101 – Partikelgrößenverteilung der Granulate
(Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 2$)

Aus der Tablettierung ist bekannt, dass mit einem Anstieg des Tablettierdruckes die Porosität in den Tabletten sinkt (Healey *et al.*, 1973). Analog zur Tablettierung sinkt mit steigender Kompaktierkraft auch die Porosität der Schülpen (Wöll, 2003). Es kann ein linearer Zusammenhang ($R^2 > 0,995$) zwischen dem Logarithmus der spezifischen Kompaktierkraft bei der Kompaktierung und der Spalt-Porosität der Schülpen für alle untersuchten MCC Typen gefunden werden. In Abbildung 3.2 ist der Zusammenhang für die verschiedenen MCC Typen graphisch dargestellt.

Ab $7\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ spezifischer Kompaktierkraft scheint die Spalt-Porosität gering genug und somit die Festigkeit der Schülpen ausreichend hoch zu sein, so dass eine weitere Erhöhung der Kompaktierkraft nur noch kleine Auswirkungen auf die Höhe des Feinanteiles und Größe der Granulate besitzt.

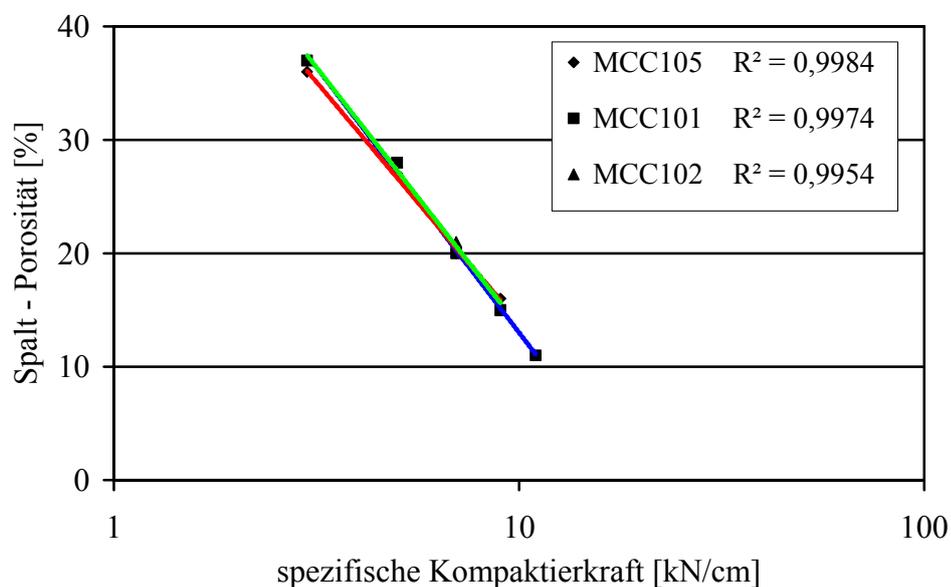


Abbildung 3.2 Beziehung zwischen Spalt-Porosität und log (spezifische Kompaktierkraft) für die verschiedenen MCC Typen

3.4.2 Festigkeit der Granulate

Als Maß für die Festigkeit der Granulate dient in dieser Arbeit der Abrieb. Der Abrieb der Granulate wird mit Hilfe eines Luftstrahlsiebes gemessen (Hunter, 1973). Bei der Bestimmung der Partikelgröße mittels Luftstrahlsiebung wird das zu untersuchende Gut mit Hilfe eines Belüftungsarmes aufgelockert. Der regelbare Unterdruck im Siebraum bestimmt dabei den Luftstrom durch diesen Belüftungsarm. Im Falle der Siebung wird ein geringer Unterdruck eingestellt, um das Gut nicht unnötig zu zerkleinern. Bei der Abriebmessung hingegen wird ein hoher Unterdruck gewählt, um einen hohen mechanischen Energieeintrag durch den resultierenden starken Luftstrom zu erzielen (Kapitel 8.2.5.12). Die Beanspruchung der Granulate erfolgt bei dieser Methode vor allem durch das Schleudern der Granulate gegen die Deckelwand (Uhlemann und Mörl, 2000).

Mit steigender Kompaktierkraft während der Walzenkompaktierung ist zu erwarten, dass die Festigkeit der Granulate durch eine Abnahme der Porosität erhöht wird, da die Anzahl der Fehlstellen in der Struktur verringert wird. Für festere Granulate sollte in der Folge ein geringerer Abrieb der Granulate gefunden werden. Ähnliche Erfahrungen sind bereits aus der Tablettierung und Pelletierung (Bashaiwoldu *et al.*, 2004) bekannt. So sank mit höherem Pressdruck während der Tablettierung der Abrieb von Tabletten. In Abbildung 3.3 und Tabelle 9.1 sind die Ergebnisse des Abriebes nach 10min. im Luftstrahlsieb für die verschiedenen MCC Typen zusammengefasst.

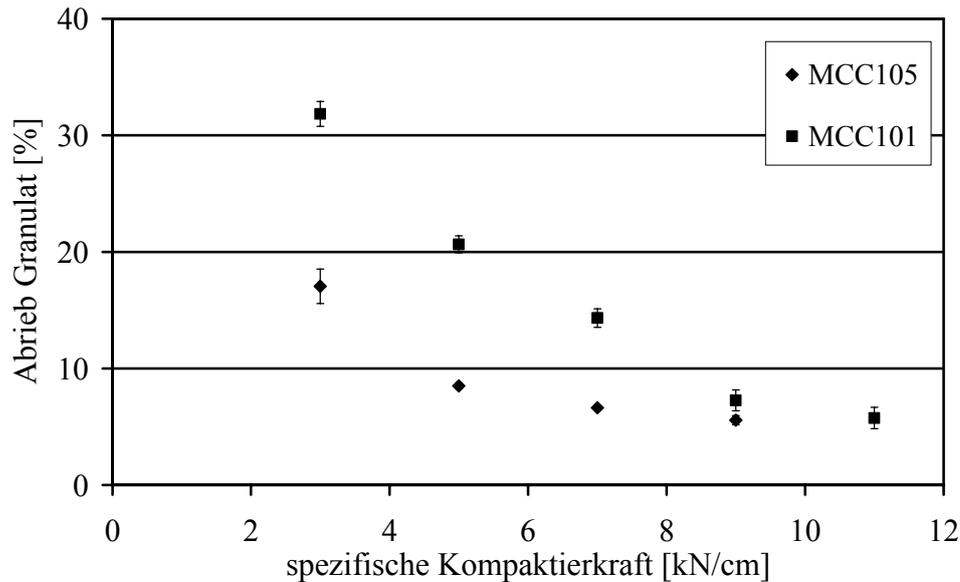


Abbildung 3.3 Abrieb der Granulate aus MCC105 und MCC101 nach 10min in Abhängigkeit der spezifischen Kompaktierkraft; (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 4$)

Mit steigender Kompaktierkraft werden geringere Werte für den Abrieb gefunden. Diese Abnahme ist ein Indiz für eine höhere Festigkeit der Granulate. Eine Erklärung ist die geringere Porosität der Granulate hergestellt bei hohen Kompaktierkräften. Es stehen somit mehr Bindungsstellen zur Verfügung und weniger Fehlstellen – die Granulate zeichnen sich durch eine höhere Festigkeit aus. Der Zusammenhang zwischen spezifischer Kompaktierkraft und Abrieb konnte für alle verwendeten MCC Typen bestätigt werden. Der Vergleich der MCC Typen MCC105 und MCC101 miteinander zeigt bei gleichen spezifischen Kompaktierkräften für Granulate aus MCC105 einen geringeren Abrieb. Die Granulate hergestellt aus MCC105 weisen somit eine höhere Festigkeit als Granulate aus MCC101 auf. Mit steigenden spezifischen Kompaktierkräften verkleinert sich dieser Abstand. Die Erklärung für die höhere Festigkeit der Granulate bei geringen spezifischen Kompaktierkräften aus MCC105 ist die höhere spezifische Oberfläche der kleineren MCC Partikel (Alderborn und Nyström, 1982a).

Hinsichtlich des Abriebs der Granulate aus verschiedenen MCC Typen werden nur die MCC Typen MCC105 und MCC101 diskutiert. Granulate aus MCC102 zeigen zwar einen geringeren Abrieb mit steigender Kompaktierkraft, aber der Absolutwert des Abriebs wird durch die grobe Partikelgröße

der Primärpartikel verringert (siehe Tabelle 3.2). Aus diesem Grund werden die verschiedenen Granulate aus MCC102 miteinander, nicht aber mit Granulaten aus den anderen MCC Typen verglichen. Es wäre eigentlich zu erwarten gewesen, dass die Granulate aus MCC102 eine geringere Festigkeit aufweisen, als die Granulate aus den anderen beiden MCC Typen.

Für alle untersuchten MCC Typen wird ein linearer Zusammenhang zwischen der Spalt-Porosität und dem Abrieb gefunden ($R^2 > 0,907$). Dieser lineare Zusammenhang wird auch von (Wikberg und Alderborn, 1991) für einige der von ihnen untersuchten Granulate gefunden. Er konnte jedoch nicht für alle in ihrer Studie enthaltenen Granulate bestätigt werden und ist damit nicht allgemein gültig.

3.4.3 Eigenschaften der Tabletten aus verschiedenen MCC Typen

3.4.3.1 Druckfestigkeit der Tabletten

Zur Untersuchung der Tabletteneigenschaften werden auf der Exzenter-Tablettenpresse EK II (Korsch AG) biplane Tabletten mit einem Durchmesser von 10mm hergestellt (Kapitel 8.2.6.1).

Um eine Tablettenmasse von $250 \pm 0,5\text{mg}$ gewährleisten zu können, werden die Pulver und die Granulate einzeln abgewogen und manuell in die Matrize eingefüllt. Die Tablettierkraft beträgt für alle Versuche $12,5 \pm 0,2\text{kN}$, entsprechend ca. 160MPa.

In Tabelle 3.3 finden sich die Ergebnisse der Druckfestigkeit der Tabletten aus den drei nicht kompaktierten MCC Typen.

Tabelle 3.3 Druckfestigkeitswerte der nicht kompaktierten MCC Typen

(Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 6$, $\alpha = 0,05$)

MCC Typ	Druckfestigkeit Tabletten [N/mm^2]
MCC105	$11,49 \pm 0,19$
MCC101	$10,43 \pm 0,19$
MCC102	$7,84 \pm 0,10$

Die Druckfestigkeit der aus den Granulaten hergestellten Tabletten variiert zwischen $5,1\text{N} \cdot \text{mm}^{-2}$ und $8,5\text{N} \cdot \text{mm}^{-2}$. Je höher die zur Herstellung verwendete Kompaktierkraft ist, desto geringer ist im Allgemeinen die Druckfestigkeit der resultierenden Tabletten (Abbildung 3.4 und Tabelle 9.2).

Zur besseren Darstellung ist der Wert der Druckfestigkeit für Tabletten aus unkompaktiertem Pulver von ,0' versetzt eingezeichnet.

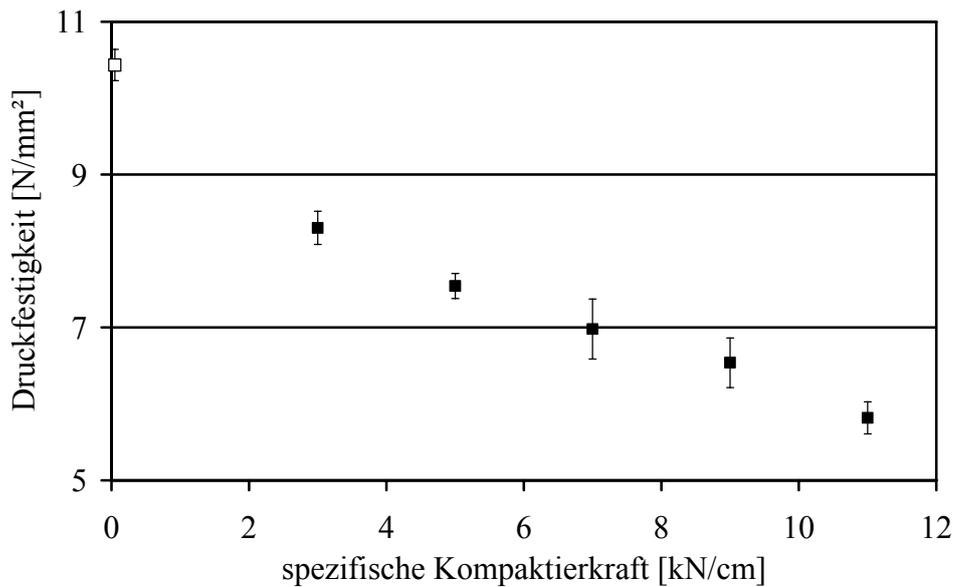


Abbildung 3.4 MCC101 – Druckfestigkeit von Tabletten aus Pulver (offenes Symbol) und Granulaten (geschlossenes Symbol); (Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 6$, $\alpha = 0,05$)

Zur Quantifizierung der Verminderung der Druckfestigkeit nach der Kompaktierung und der Trockengranulation wird erstmalig ein Druckfestigkeitsquotient definiert Gl. 3.1.

$$DF_{\text{Quotient}} = \frac{DF_{\text{Tabletten}_{\text{Granulat}}}}{DF_{\text{Tabletten}_{\text{Pulver}}}} \quad \text{Gl. 3.1}$$

Dabei wird das Verhältnis aus der Druckfestigkeit der Tabletten aus den granulierten Pulvermischungen ($DF_{\text{Tabletten}_{\text{Granulat}}}$) mit der Druckfestigkeit der Tabletten aus der Pulvermischung ($DF_{\text{Tabletten}_{\text{Pulver}}}$) gebildet. Je geringer der Wert des Quotienten ist, desto höher ist die Verminderung der Druckfestigkeit durch die mechanische Vorbehandlung.

In Tabelle 3.4 sind die Ergebnisse der Druckfestigkeitsquotienten für MCC101 zusammengefasst.

Tabelle 3.4 MCC101 – Druckfestigkeitsquotienten

spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	Druckfestigkeitsquotient [-]
3	0,80
5	0,72
7	0,67
9	0,63
11	0,56

Mit steigender Kompaktierkraft während der Kompaktierung verringert sich wie erwartet der Quotient. Das heißt, dass nach einer Kompaktierung mit einer spezifischen Kompaktierkraft von $11\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ die Druckfestigkeit der Tabletten aus den Granulaten nur 56% der Festigkeit der direkt-tabletlierten Tabletten beträgt.

Die Abnahme der Druckfestigkeit wird in der Literatur mit der Hypothese der Druckverfestigung (Malkowska und Khan, 1983) oder der Kornvergrößerung der Granulate (Sun und Himmelspach, 2006) beschrieben. Bei der Auftragung der Druckfestigkeit der Tabletten aus Granulaten über dem korrespondierenden Median der Granulatkörner (Abbildung 3.5) ist ein Trend zu einer Partikelgrößenabhängigkeit zu erkennen. Ein Vergleich der beiden Chargen kompaktiert bei einer spezifischen Kompaktierkraft von $7\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ und bei $9\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ ergibt keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den d_{50} der Granulate und die Druckfestigkeit der aus ihnen hergestellten Tabletten ($p > 0,05$).

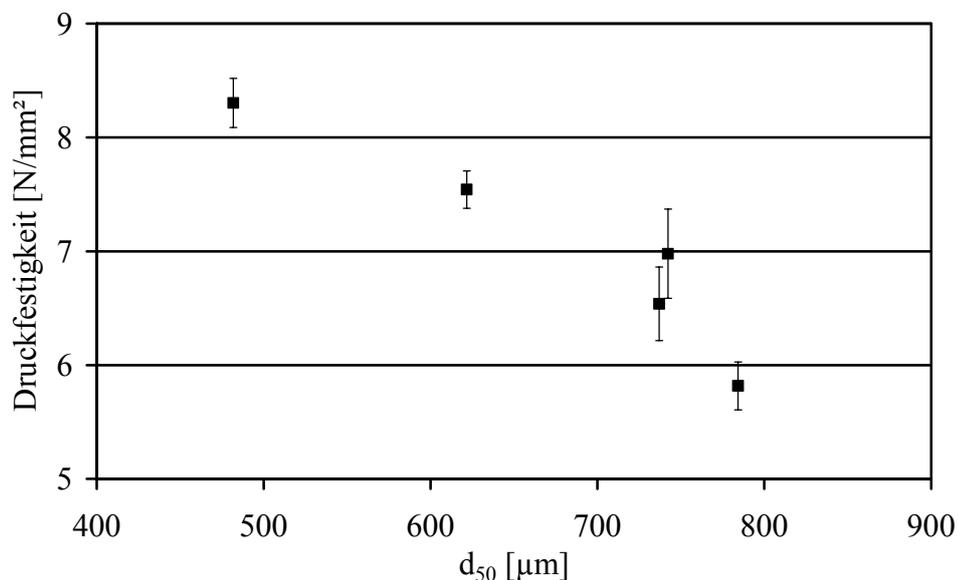


Abbildung 3.5 MCC101 – Druckfestigkeit von Tabletten aus Granulaten in Abhängigkeit des d_{50}
(Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 6$, $\alpha = 0,05$)

3.4.3.2 Kompressionsanalyse

Mögliche Veränderungen im Tablettierverhalten der Materialien durch den Prozess der Walzenkompaktierung, werden mit Hilfe einer Kompressionsanalyse untersucht (Kapitel 8.2.7.2). Die Daten werden unter Anwendung der Heckel-Gleichung (Gl. 3.2) ausgewertet. Das Modell nach Heckel erlaubt in einem gewissen Bereich eine lineare Beziehung zwischen den Parametern Porosität und Tablettierdruck herzustellen. Die Gleichung beschreibt die Verdichtung als einen Zusammenhang 1. Ordnung bezüglich des aufgewendeten Tablettierdruckes.

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = k \cdot P + A \quad \text{Gl. 3.2}$$

In der Gleichung ist D die relative Dichte und P der aufgebrauchte Tablettierdruck. A und k sind in der Gleichung Konstanten.

Als Auswertungsparameter wird die Fließspannung verwendet. Sie beschreibt den Widerstand den eine Substanz oder eine Mischung der plastischen Verformung entgegensetzt. Allgemein wird die Fließspannung als reziproke Steigung des linearen Teils der Heckel Kurve angegeben (Hersey und Rees, 1971). Die Berechnung der Fließspannung P_y in der vorliegenden Arbeit erfolgt nach der von Sonnergaard vorgeschlagenen Gleichung (Gl. 3.3) (Sonnergaard, 1999), wobei R^2 das Bestimmtheitsmaß der linearen Regression und k die Steigung des linearen Teils der Heckel Kurve ist.

$$P_y = \frac{R^2}{k} \quad \text{Gl. 3.3}$$

Die Verwendung dieser Berechnungsmethode führt – auch wenn das Bestimmtheitsmaß der linearen Regression unter 0,95 liegt – zu genauen Werten (Sonnergaard, 1999).

In der Literatur werden zwei Möglichkeiten zur Bestimmung der Heckel Parameter beschrieben. Bei der ersten Methode werden der Wegverlauf und der Pressdruck während der Verdichtung und Entlastung kontinuierlich gemessen („in-die“ Methode) (Heckel, 1961b). Aus der jeweiligen Steghöhe wird so die relative Dichte des Presslings berechnet. Bei der zweiten Methode wird die Steghöhe direkt nach dem Ausstoß manuell gemessen („ejected-tablet“ Methode“) und so die relative Dichte der Tablette bestimmt. Zur vollständigen Beschreibung des Heckel-Plots müssen bei dieser Methode mehrere Tabletten mit verschiedenen Pressdrücken hergestellt werden (Heckel, 1961a). Ein Vergleich der beiden Methoden ergibt nur für sprödebrüchige Substanzen ähnliche Ergebnisse (Geoffroy und Carstensen, 1991). Im Rahmen dieser Untersuchungen wird für die Auswertung die „in-die“ Methode verwendet, da hier die elastische Verformung zwar miterfasst wird, aber die Methode weniger anfällig für Ungenauigkeiten hinsichtlich der Steghöhenmessungen direkt nach dem Ausstoß der Tabletten ist (Picker, 2002). Aus dem absteigenden Ast der Kurve des Heckel-Plots können Aussagen über die elastische Rückdehnung der Substanz abgeleitet werden (Duberg und Nyström, 1986).

Problematisch bei der Beziehung nach Heckel ist die starke Abhängigkeit der Auswertparameter von der Partikeldichte und einer korrekten Wegmessung (Sonnergaard, 1999). Trotz dieser Kritik liefert die Analyse der Heckel-Plots als Konventionmethode wertvolle Ergebnisse (Gabaude *et al.*, 1999; Patel *et al.*, 2007).

Für die nicht kompaktierten MCC Pulver steigt die Heckel-Steigung mit kleineren Partikelgrößen an. Daraus resultiert eine geringere Fließspannung für kleinere Ausgangspartikel. Diese

Beobachtung deckt sich mit Beschreibungen in der Literatur für MCC (Dressler, 2002) und Magnesiumcarbonat (Armstrong und Cham, 1986). Dieser Zusammenhang kann jedoch nicht für alle Materialien bestätigt werden. Patel *et al.*, 2007 beschreiben für Paracetamol einen entgegengesetzten Zusammenhang. Bei Untersuchungen von Paracetamol stieg die Fließspannung bei Verwendung von kleinen Fraktionen an.

In Abbildung 3.6 ist zu erkennen, dass mit steigender spezifischer Kompaktierkraft die Fließspannung ansteigt. Ein Ansteigen der Fließspannung bedeutet eine Erhöhung des Widerstandes gegenüber permanenter plastischer Verformung. Dieser erhöhte Widerstand gegenüber plastischer Verformung entspricht der von Malkowska und Khan beschriebenen „Druckverfestigung“.

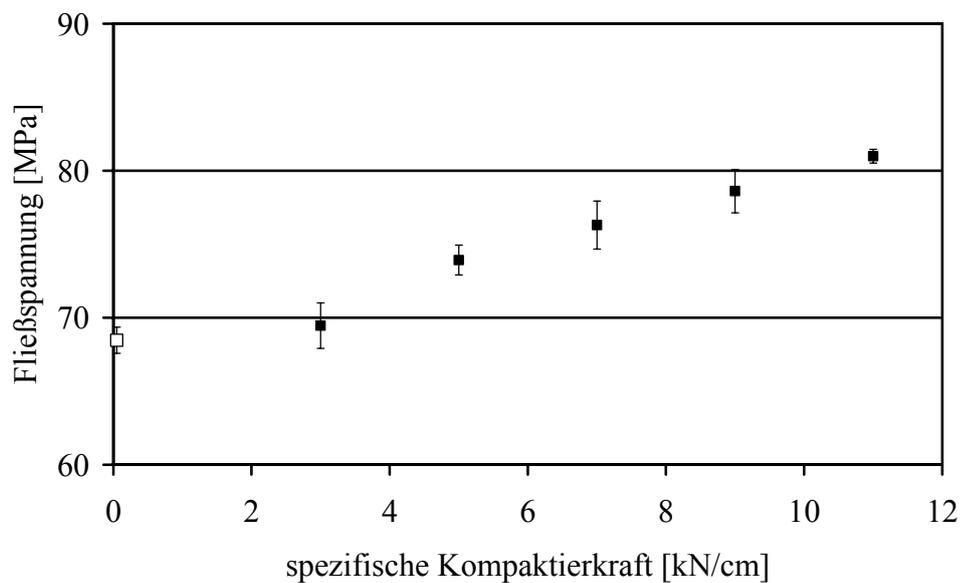


Abbildung 3.6 MCC101 - Übersicht Fließspannung in Abhängigkeit der spezifischen Kompaktierkraft - Pulver (offenes Symbol) und Granulaten (geschlossenes Symbol)
(Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 6$, $\alpha = 0,05$)

3.4.4 Zusammenfassung

Eine Aussage, welcher der beiden Effekte (Kornvergrößerung der Granulate oder Druckverfestigung) für die Verminderung der Druckfestigkeit der Tabletten verantwortlich ist, kann bei Untersuchung der nicht fraktionierten Granulate nicht abschließend getroffen werden.

3.5 Untersuchungen der Granulatfraktionen

3.5.1 Einleitung

Um die verschiedenen Partikelgrößenverteilungen der Granulate als Ursache für die Verminderung der Druckfestigkeit der Tabletten ausschließen zu können, werden die Granulate in verschiedene Fraktionen gesiebt. Für die Fraktionierung findet eine Rüttelsiebung mit den entsprechenden Sieben statt. Die Dauer der Siebung beträgt 5min bei einer Amplitude von 1,5mm. Für MCC105 werden drei Fraktionen gewählt (100 – 125 μ m, 180 – 200 μ m und 630 – 800 μ m). Für die zwei anderen MCC Typen werden nur zwei Fraktionen (180 – 200 μ m und 630 – 800 μ m) erhalten, da bei der 100 – 125 μ m Fraktion aufgrund der Partikelgrößenverteilung des Ausgangsmaterials auch nicht agglomerierte Pulverpartikel enthalten wären. Die gewählten Fraktionen decken den Bereich der Granulatgröße ab, der bei Verwendung eines 10mm Stempels für die Tablettierung optimalerweise Verwendung findet.

3.5.2 Partikelgrößenverteilung innerhalb der Fraktionen

Die Partikelgrößenverteilung der einzelnen Siebfraktionen wird mit Hilfe der Bildanalyse untersucht, um genauere Aussagen über die Korngrößenverteilung innerhalb einer Siebfraktion treffen zu können. Als Auswertparameter wird der Feret-Durchmesser verwendet (Kapitel 8.2.5.6). Die Untersuchung der Fraktion 100-125 μ m aus MCC105 mittels Bildanalyse ist nicht möglich, da die Vergrößerung des Stereomikroskopes nicht ausreichend ist. Zur Charakterisierung der Partikelgrößenverteilung werden das 10. Perzentil (d_{10}), das 25. Perzentil (d_{25}), das 50. Perzentil (Median, d_{50}), das 75. Perzentil (d_{75}) und das 90. Perzentil (d_{90}) verwendet. Zusätzlich wird der dimensionslose Durchmesser eingesetzt, um die Ähnlichkeit der Partikelgrößenverteilung unabhängig vom Median zu zeigen.

Die jeweiligen Ergebnisse für die beiden Fraktionen bei Verwendung von MCC105 und MCC102 sind in Abbildung 9.4 und Abbildung 9.5 im Anhang aufgeführt.

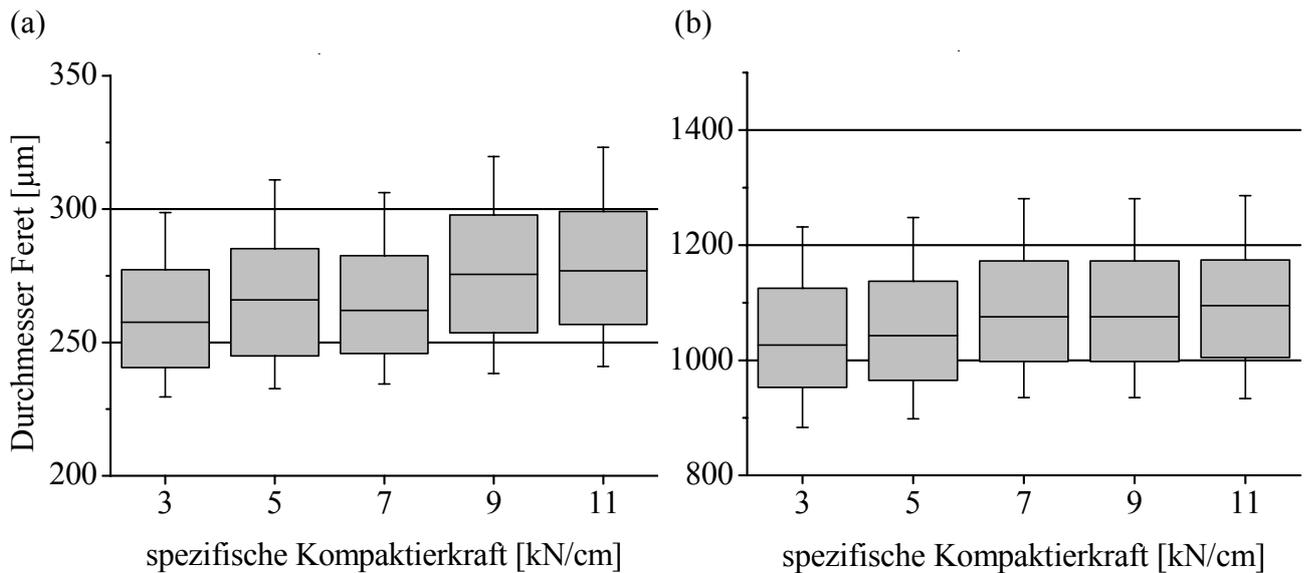


Abbildung 3.7 MCC101 - Feret-Durchmesser der Granulatfraktionen
(a) 180 – 200µm; (b) 630 – 800µm (d_{10} , d_{25} , d_{50} , d_{75} , d_{90} , $n = 500$)

Die Bildanalyse ergibt höhere Werte für den Median als aus der Rüttelsiebung zu erwarten wäre. Die Erklärung hierfür ist die von der Gestalt einer Kugel abweichende Partikelform der Granulate (Abbildung 3.8). Die länglichen Granulatpartikel passen in vertikaler Lage durch die Maschen des Siebes, obwohl sie in einer anderen Ausrichtung größer sind. In der Bildanalyse werden jedoch 8 Feret Durchmesser für jedes untersuchte Granulatpartikel ausgewertet, aus denen anschließend ein Mittelwert gebildet wurde.

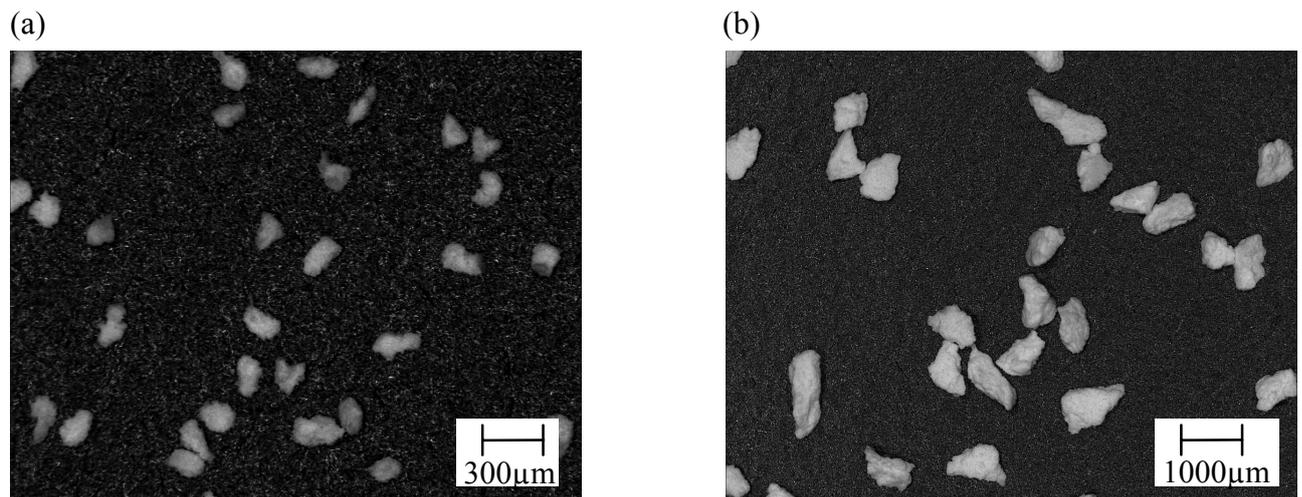


Abbildung 3.8 MCC105 – Granulat (9kN/cm) Fraktion (a) 180-200µm; (b) 630-800µm

Der Abbildung 3.7 ist zu entnehmen, dass sich der Median der Partikelgrößenverteilung der Fraktionen – hergestellt bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften – nur gering unterscheidet. Die größte gefundene Differenz zwischen den einzelnen Medianen beträgt für MCC101 19µm (258µm bei $3\text{kN} \cdot \text{cm}^{-1}$ und 277µm bei $11\text{kN} \cdot \text{cm}^{-1}$). Die Unterschiede zwischen den

jeweiligen d_{10} - und d_{90} -Werten der Verteilungen sind jedoch zu vernachlässigen. Die größte Differenz ist kleiner als 7,6%. Diese Beobachtungen gelten sowohl für alle verwendeten MCC Typen für die Fraktion 180 – 200 μm als auch für die Fraktion 630 – 800 μm . Die jeweiligen Partikelgrößenverteilungen der verschiedenen Fraktionen, hergestellt bei verschiedenen Kompaktierkräften eines MCC Typs, werden deshalb in der Folge als identisch angesehen. Eine Ausnahme stellt die Fraktion 630 – 800 μm aus MCC 105 dar. Hier zeigt der Wert für den d_{90} bei einer spezifischen Kompaktierkraft von $9\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ eine größere Abweichung von den sonst erhaltenen Werten auf. Da sich der d_{25} , d_{50} und d_{75} aber nicht voneinander unterscheiden, wird auch diese Fraktion als identisch angesehen. Beim Vergleich der Verteilungen aus den verschiedenen MCC Typen wird hingegen eine Verschiebung zu größeren Partikeln bei Verwendung von MCC mit kleinerer Ausgangspartikelgröße festgestellt. (Eine Übersicht der Verteilungen für MCC105 und MCC102 ist in Kapitel 9.1.2 (Abbildung 9.4 und Abbildung 9.5) dargestellt.)

Um die Verteilung innerhalb der Fraktionen zwischen den verwendeten MCC Typen besser vergleichen zu können, wird der dimensionslose Durchmesser für die Darstellung verwendet (siehe Kapitel 8.2.5.6). In Abbildung 3.9 sind die normierten Partikelgrößenverteilungen der Granulate aus den verwendeten MCC Typen für die Fraktion 180 – 200 μm dargestellt.

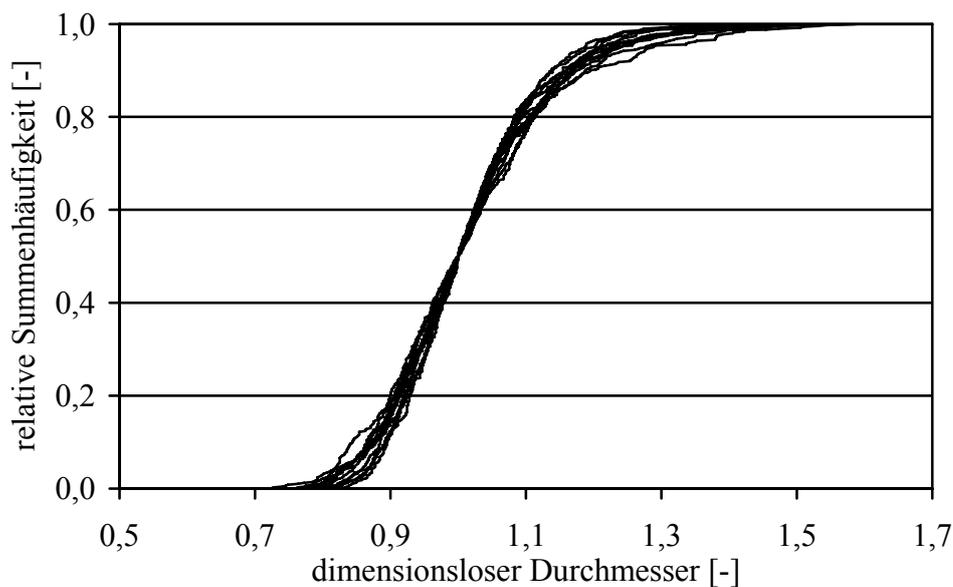


Abbildung 3.9 Auf den Median normierte Partikelgrößenverteilung der Fraktion 180 – 200 μm der verschiedenen MCC Typen bei verschiedenen spezifischen Kompaktierkräften

Die Partikelgrößenverteilungen der verschiedenen Granulate sind selbstähnlich (Leuenberger *et al.*, 1990).

3.5.3 Druckfestigkeit der Tabletten

Die Verpressung der verschiedenen Granulatfraktionen aus MCC – hergestellt mit einer definierten Kompaktierkraft – ergibt eine Abhängigkeit der Druckfestigkeit der Tabletten von der Größe der Granulate. In Abbildung 3.10 ist die Druckfestigkeit der Tabletten aus den verschiedenen Granulatfraktionen von MCC105 dargestellt.

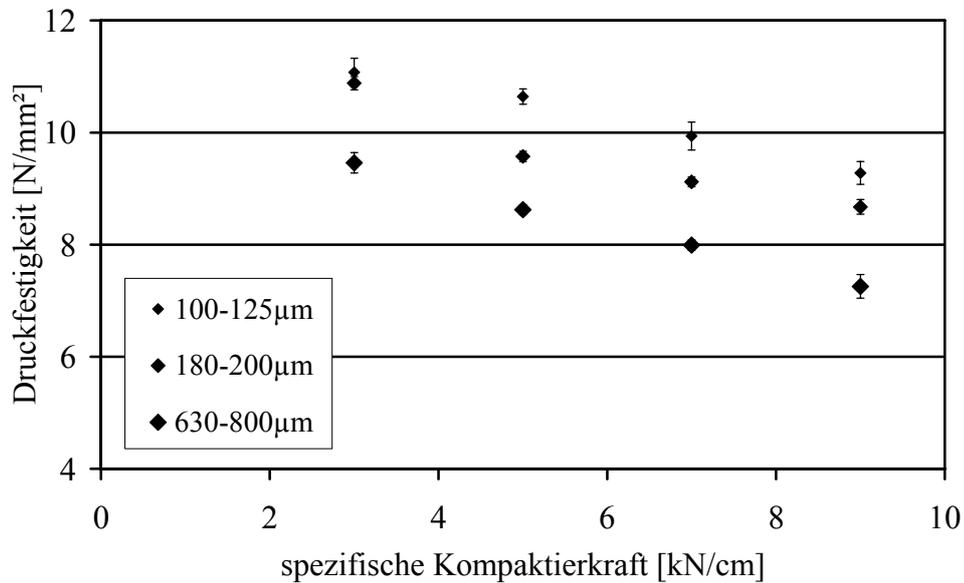


Abbildung 3.10 MCC105 – Druckfestigkeit von Tabletten aus drei Granulatfraktionen
(Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 6$, $\alpha = 0,05$)

Bei gleicher spezifischer Kompaktierkraft ergeben die kleineren Granulatfraktionen druckfestere Tabletten. Eine Ausnahme bildet die Druckfestigkeit der Tabletten aus den Granulatfraktionen 100 – 125µm und 180 – 200µm von MCC105 bei einer spezifischen Kompaktierkraft von $3\text{kN} \cdot \text{cm}^{-1}$. Hier ist kein signifikanter Unterschied in den Werten der Druckfestigkeit erkennbar ($p > 0,05$).

Auch bei Verwendung von MCC101 und MCC102 ergeben die Tabletten aus den Granulatfraktionen mit größeren Partikeln bei gleicher Kompaktierkraft kleinere Werte für die Druckfestigkeit als bei Verwendung der Fraktionen mit kleineren Partikelgrößen (Abbildung 3.11).

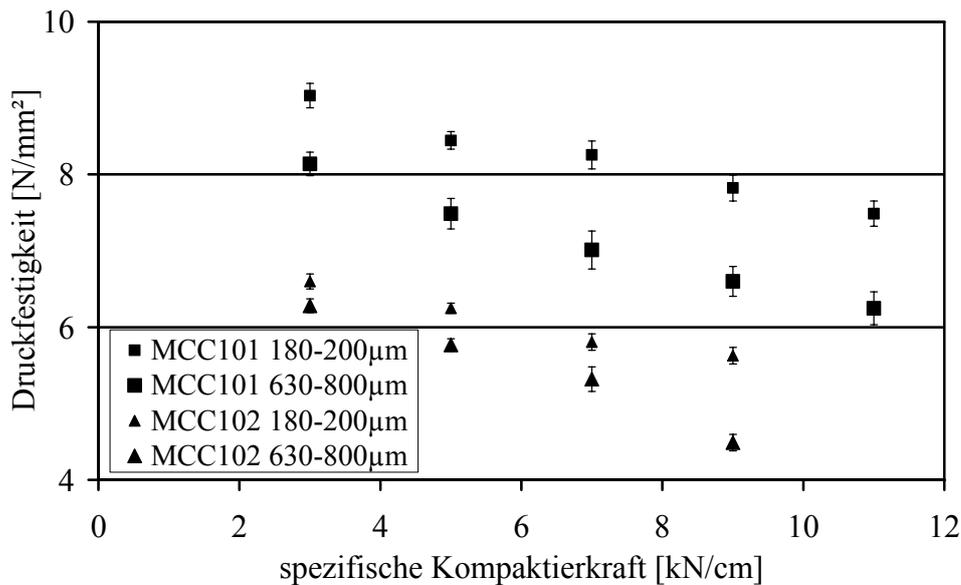


Abbildung 3.11 MCC101/102 – Druckfestigkeit von Tabletten aus zwei Granulatfraktionen
(Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 6$, $\alpha = 0,05$)

Ähnliche Ergebnisse werden auch in der Literatur für trockengranuliertes und sprühtrocknetes Maltodextrin gefunden (Li und Peck, 1990). Eine Erklärung hierfür ist, dass die spezifische Oberfläche der Granulate aus den kleinen Granulatfraktionen höher ist als die der großen Fraktionen (Shotton und Ganderton, 1961; Sun und Grant, 2001). Durch die größere Kontaktfläche und mehr Kontaktpunkte werden vermutlich mehr Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet. Aus diesem Grund stehen mehr Bindungsstellen zur Verfügung, und die Tabletten werden fester. Selkirk und Ganderton, 1970 beschreiben eine feinere und engere Porenverteilung in Tabletten bei Tablettierung von kleineren Trockengranulaten im Vergleich zu größeren Granulaten. Es ist zu erwarten, dass Tabletten mit feineren Poren auch festere Tabletten ergeben.

Bei der Betrachtung der Porositätsverhältnisse in der Tablette lassen sich die Poren innerhalb der Tablette in zwei Gruppen einteilen: intra-granuläre Poren und inter-granuläre Poren.

Der Vergleich der Untersuchung der Porosität der Granulate mit der Porosität der Tabletten ergibt, dass bis auf das $11 \text{ kN} \cdot \text{cm}^{-1}$ Kompaktierkraftniveau bei MCC101 die Spalt-Porosität über der Tabletten-Porosität liegt. Da aber bei der Berechnung der Spalt-Porosität die elastische Rückdehnung der Schülpe nicht berücksichtigt wird, kann davon ausgegangen werden, dass auch in diesem Fall die Granulat-Porosität über der Tabletten-Porosität liegt. Somit ist die intra-granuläre Porosität nicht geringer als die inter-granuläre Porosität in der Tablette. Die Porenstruktur der Tablette ist davon abhängig, inwieweit die ursprüngliche Struktur der Granulate bei der Tablettierung beeinflusst wird. Die Verformung oder der Bruch der Granulate sollte zu kleineren inter-granulären Poren in der Tablette führen und folglich zu mehr Bindungspunkten.

Mit dem Anstieg der Kompaktierkraft weisen die Granulate eine höhere Festigkeit auf (siehe Kapitel 3.4.2). Somit ist es wahrscheinlich, dass die inter-granulären Zwischenräume größer werden, da weniger Verformungen der Granulate während der Tablettierung stattfinden (Horisawa

et al., 1995). Die größer werdenden inter-granulären Poren vergrößern den Abstand zwischen den einzelnen Granulatpartikeln und tragen somit zu einer Erniedrigung der Festigkeit der Tablette bei (Riepma *et al.*, 1993).

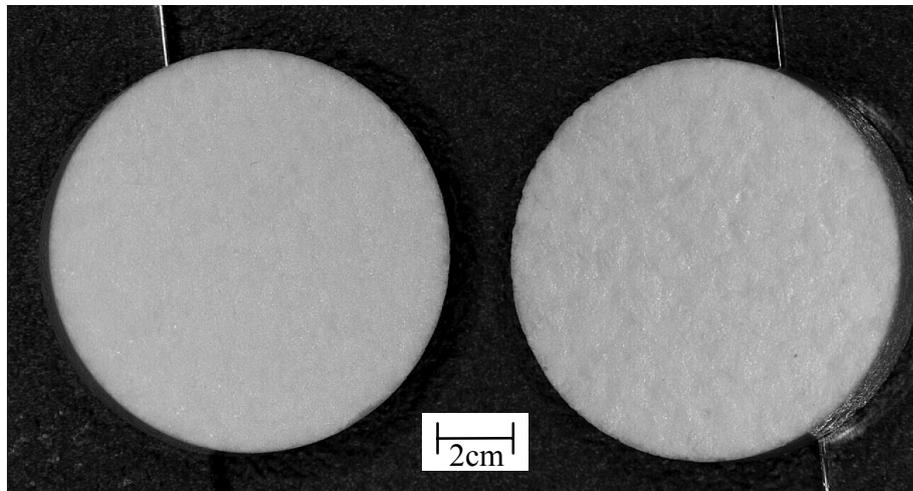


Abbildung 3.12 MCC101 – Oberfläche der Tabletten aus Granulaten der Fraktion 630 – 800µm kompaktiert mit $3\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ (links) und $11\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ (rechts) spezifischer Kompaktierkraft

Die Tablettenoberflächen aus bei hohen Kompaktierkräften hergestellten Granulaten lassen noch immer die einzelnen Granulatpartikel erkennen (Abbildung 3.12). Das ist ein Indiz dafür, dass die Granulatpartikel auch nach der Tablettierung noch in ihrer Granulatform vorliegen. Die Tablette besteht aus aneinander gebundenen Granulaten. Ein Bruch durch die Tablette beim Test der radialen Bruchkraft erfolgt vermutlich an den Grenzflächen dieser Granulate, da inter-granulär größere Poren vorliegen und damit die Fehlstellen in der Struktur der Tablette besonders hoch sind. Aus diesem Grund werden mit festeren Granulaten keine festeren Tabletten erzielt.

Diese Idee wird durch die Bilder der Bruchflächen der Tabletten bestätigt. Die Abbildung 3.13 (a) zeigt, dass bei geringen Kompaktierkräften die Struktur der Granulate bei der Tablettierung nicht erhalten bleibt. In Abbildung 3.13 (b) sind die Formen der einzelnen Granulatpartikel noch zu erkennen.

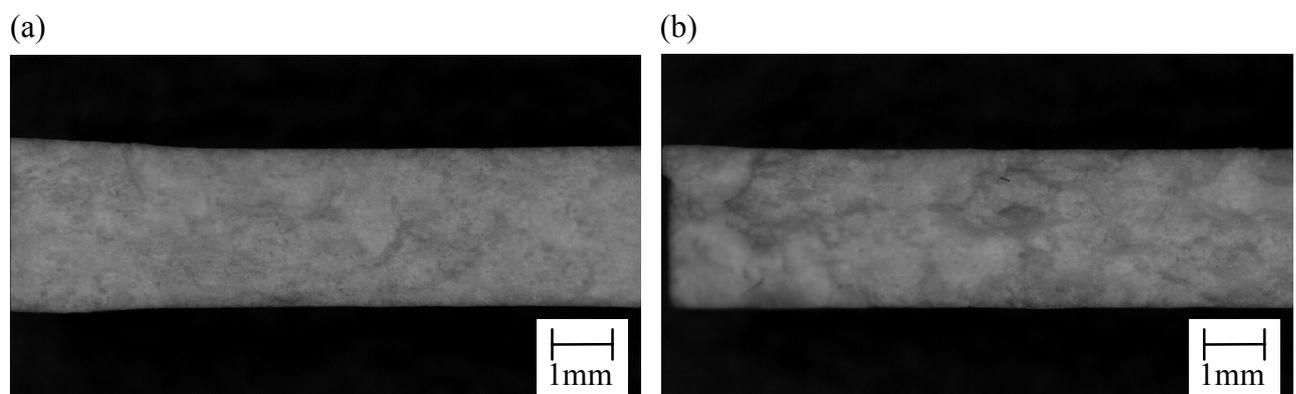


Abbildung 3.13 MCC101 – Bruchfläche der Tabletten aus Granulaten der Fraktion 630 – 800µm kompaktiert mit $3\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ (a) und $11\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ (b) spezifischer Kompaktierkraft

Die Erhöhung der inter-granulären Porosität wirkt einer Verringerung der Gesamtporosität in der Tablette entgegen. Aus diesem Grund steigt die Gesamttabletten-Porosität innerhalb einer Siebfraction mit steigender Kompaktierkraft während der Granulation (Abbildung 3.14).

Die in der Literatur beschriebene Verringerung der Tabletten-Porosität mit Erhöhung der Kompaktierkraft ist zum Teil darauf zurückzuführen, dass die verwendeten Granulate eine geringere Porosität aufwiesen als die daraus hergestellten Tabletten. Somit war die intra-granuläre Porosität niedriger als die inter-granuläre Porosität in der Tablette. Diese beschriebene Porositätsverteilung konnte auch durch Intrusionsversuche mit Quecksilber bestätigt werden (Selkirk und Ganderton, 1970; Freitag, 2003).

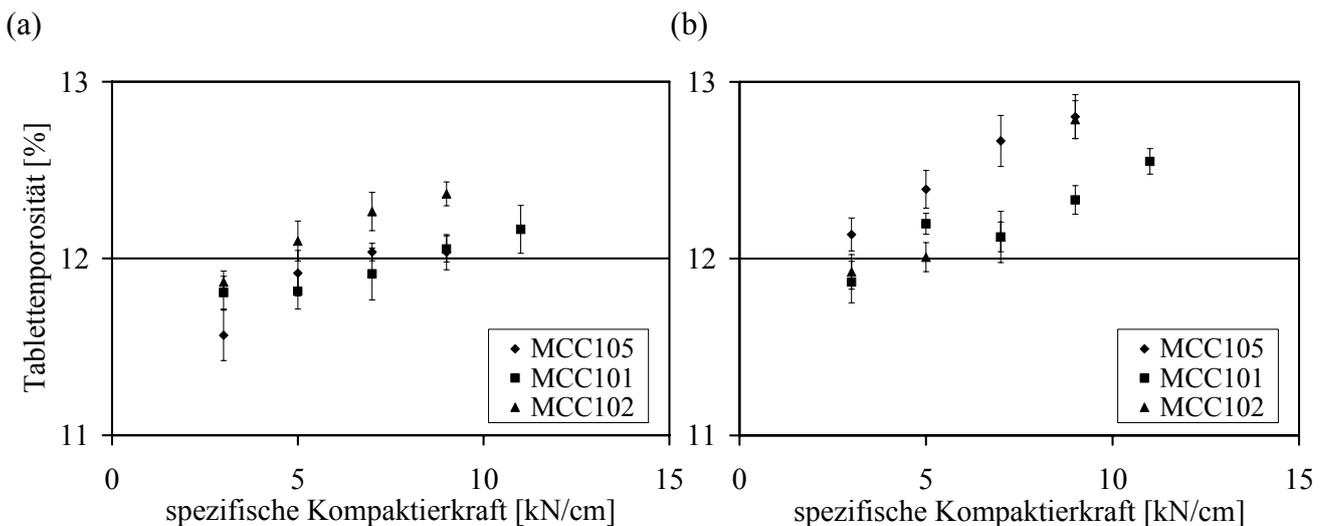


Abbildung 3.14 Tabletten-Porosität (Tablettierkraft = 12,5kN) in Abhängigkeit der spezifischen Kompaktierkraft; (a) Fraktion 180-200µm; (b) 630-800µm (Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 6$, $\alpha = 0,05$)

Der Vergleich der zwei Siebfractionen desselben MCC Typs ergibt für die Tablettierung der Fraktion 630 – 800µm eine höhere Tabletten-Porosität (Abbildung 3.14). Es ist davon auszugehen, dass die größere Granulatfraktion eine geringere Packungsdichte ergibt als die kleine Granulatfraktion. Bei höheren Kompaktierkräften ist der Unterschied zwischen den beiden Fraktionen stärker ausgeprägt als bei niedrigen Kompaktierkräften. Besonders hoch ist der Unterschied bei Verwendung von MCC105. MCC105 ergibt im Vergleich mit den anderen MCC Typen die festeren Granulate. Deshalb hat die Korngröße der Granulate hier den stärksten Einfluss auf die Porosität der Tabletten, da hier die geringste Verformung der Granulate während der Tablettierung stattfindet.

Der Vergleich der verschiedenen Fraktionen einer MCC ergibt eine Abhängigkeit der Druckfestigkeit der Tabletten von der Partikelgröße der Granulate. Innerhalb einer Größenfraktion sinkt jedoch die Druckfestigkeit der Tabletten mit steigender Kompaktierkraft, obwohl die Granulatgröße identisch ist (Abbildung 3.10 und Abbildung 3.11). Die Unterschiede in der Tabletten-Porosität sind zu gering, um diese reduzierte Druckfestigkeit der Tabletten hiermit zu erklären.

3.5.4 Kompressionsanalyse

Für alle untersuchten MCC Typen ergibt eine höhere Kompaktierkraft während der Walzenkompaktierung größere Werte für die Fließspannung bei der Tablettierung (Abbildung 3.15). Dies bedeutet, dass durch die mechanische „Vorbehandlung“ ein erhöhter Widerstand gegenüber plastischer Deformation (Druckverfestigung) induziert wird. In Abbildung 3.16 sind die Heckel-Plots für Granulate aus MCC105 in Abhängigkeit der zur Herstellung verwendeten spezifischen Kompaktierkraft exemplarisch dargestellt. Bei Tablettierung der Granulate, die mit einer spezifischen Kompaktierkraft von $3\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ walzenkompaktiert worden sind, ist die Steigung des linearen Teils des Heckel-Plots größer als die Steigung des linearen Bereiches bei der Tablettierung von Granulaten kompaktiert mit $9\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$. Bezüglich der Form des Verlaufes liegen beim Vergleich der beiden Heckel-Plots nur geringe Unterschiede vor.

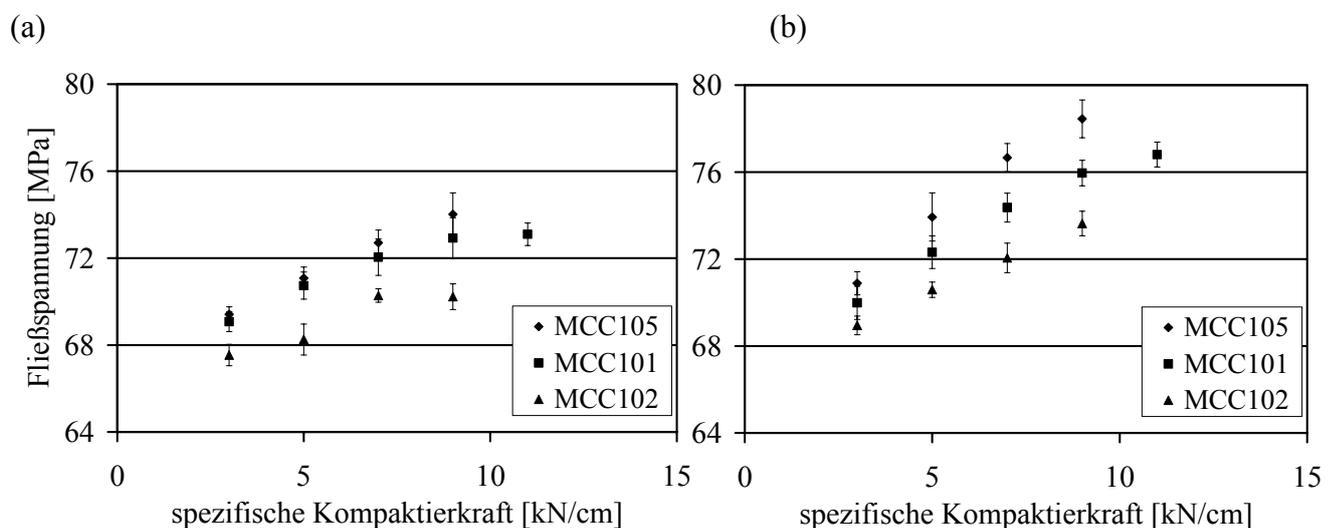


Abbildung 3.15 Fließspannungen der verschiedenen MCC Typen in Abhängigkeit der spezifischen Kompaktierkraft (a) Fraktion 180-200µm; (b) 630-800µm
(Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 6$, $\alpha = 0,05$)

Die Fraktion 180 – 200µm lässt keinen signifikanten Unterschied in der Fließspannung zwischen Granulaten aus MCC105 und MCC101 erkennen ($p > 0,05$). In der Fraktion 630 – 800µm unterscheiden sich die Werte für die Fließspannung ab einer spezifischen Kompaktierkraft von $7\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ signifikant voneinander ($p < 0,05$).

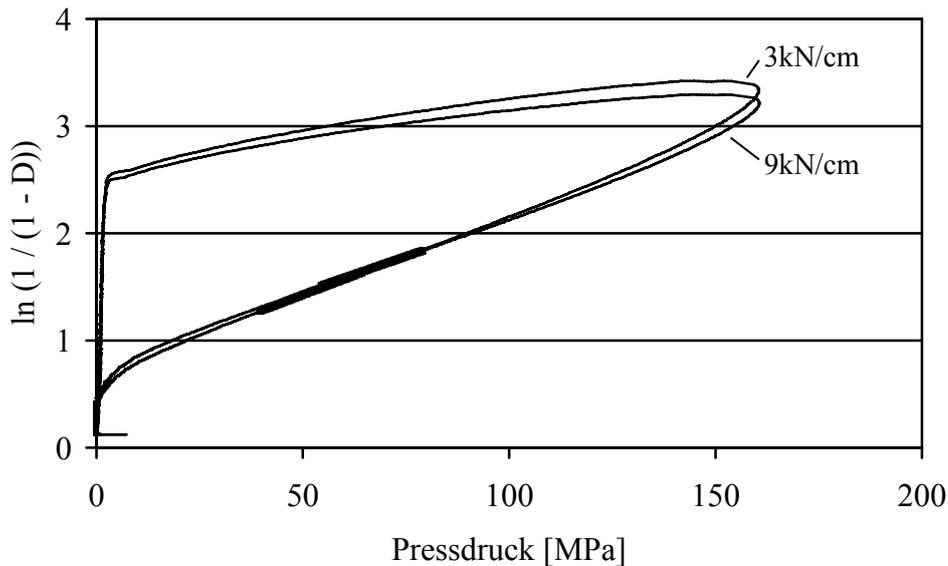


Abbildung 3.16 MCC105 - Vergleich der Heckel-Plots von Granulaten kompaktiert mit $3\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$ und $9\text{kN}\cdot\text{cm}^{-1}$, der lineare Bereich ist hervorgehoben

Die Fließspannungswerte steigen von Granulaten aus MCC102 über MCC101 zu MCC105 an. Bei den Granulaten hat damit eine Umkehrung der Reihenfolge der Fließspannungswerte stattgefunden. Im Falle der nicht kompaktierten MCC Pulver wird für MCC105 die geringste Fließspannung gefunden. Die Werte der Fließspannung von MCC105 und MCC101 liegen für die Granulatfraktion $180 - 200\mu\text{m}$ zu dicht beieinander, um eine signifikante Auftrennung zu ermöglichen. Mit steigender Kompaktierkraft wird der Unterschied zwischen den verwendeten MCC Typen größer. Für die Erhöhung der Fließspannung mit sinkender Primärpartikelgröße der MCC kommen zwei Erklärungen in Betracht. Die Granulate aus MCC102 bestehen aus weniger Primärpartikeln als die Granulate aus MCC105 oder MCC101 der gleichen Fraktion. Deshalb wird bei MCC102 weniger Fragmentierung erfolgen und damit die Fließspannung niedrigere Werte annehmen als es bei MCC101 und MCC105 der Fall ist. Eine zweite Erklärung ist die höhere Festigkeit der aus kleinen MCC Partikeln hergestellten Granulate (siehe 3.4.2). Bei festeren Granulaten ist es zu erwarten, dass auch die Fließspannung ansteigt, da hier ebenfalls die Fragmentierung als Verformungsmechanismus eine Rolle spielen wird (Wikberg und Alderborn, 1991).

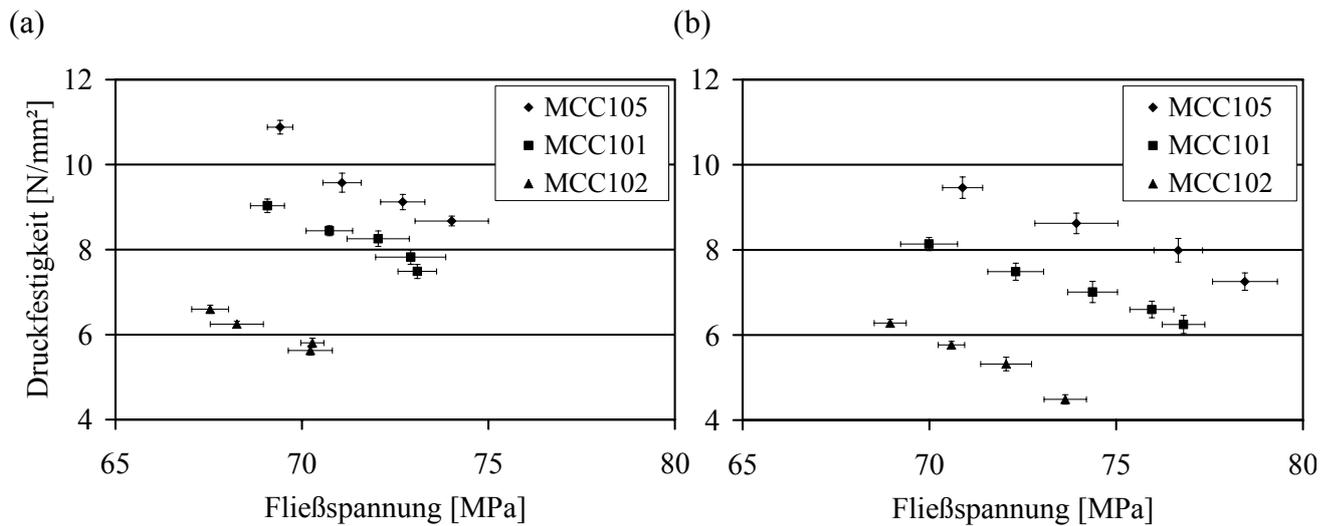


Abbildung 3.17 Beziehung zwischen Druckfestigkeit und Fließspannung

(a) Fraktion 180-200µm; (b) 630-800µm

(Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 6$, $\alpha = 0,05$)

Mit steigendem Widerstand gegenüber einer plastischen Verformung der Granulate bei der Tablettierung – gekennzeichnet durch einen Anstieg der Fließspannung – sinkt die Druckfestigkeit der Tabletten (Abbildung 3.17). Dieser lineare Zusammenhang wird sowohl für die Fraktionen 180 – 200µm als auch für die Fraktionen 630 – 800µm gefunden. Das Bestimmtheitsmaß ist in allen Fällen größer als 0,93. Dieser lineare Zusammenhang kann für die Beschreibung der Druckverfestigung eines Materials nach der Kompaktierung herangezogen werden. Mit kleinen Steigungen ist die Druckverfestigung weniger stark ausgeprägt als bei großen Steigungen. Der Einfluss der Granulatgröße auf die Fließspannungswerte erlaubt aber nur Aussagen bei vergleichbarer Korngrößenverteilung. MCC105 zeigt im Vergleich zu MCC101 eine stärkere Verminderung der Druckfestigkeit. Die Steigung beträgt im Fall von MCC105 für die kleine Fraktion -0,46 und für die große Fraktion -0,28. Für MCC101 sind die entsprechenden Werte -0,34 und -0,28. Für diese beiden MCC Typen sinkt die Druckverfestigung mit steigender Partikelgröße. MCC102 zeigt einen entgegengesetzten Trend. Hier nimmt mit steigender Granulatgröße die Druckverfestigung (-0,31 bzw. -0,35) zu. Die Messwerte für die Druckfestigkeit und die Fließspannung der kleinen Granulatfraktion aus MCC102 liegen sehr dicht beieinander. Kleine Abweichungen haben hier einen großen Einfluss auf die Steigung der Ausgleichsgeraden. Zusätzlich bestehen die Granulate der kleinen Fraktion – hergestellt aus MCC102 – aus nur wenigen Primärpartikeln, da MCC102 als Pulver schon aus groben Primärpartikeln zusammengesetzt ist. Es ist davon auszugehen, dass dies die Messung der Fließspannung beeinflusst.

3.5.5 Wassergehalt der Granulate

Aus der Literatur ist eine Abhängigkeit der Druckfestigkeit von Tabletten aus MCC und der Fließspannung vom Wassergehalt der MCC beschrieben (Khan *et al.*, 1988; Malamataris *et al.*, 1991). Beide Autoren beschreiben eine negative Korrelation zwischen Wassergehalt und der Fließspannung. Mit steigendem Wassergehalt wird eine Erniedrigung der Fließspannung beobachtet. Das Wasser wirkt hier als Weichmacher und die Makromoleküle verlieren ihre Starrheit. Zusätzlich besitzt Wasser eine Gleitmittelwirkung und erleichtert so ein Abgleiten der Mikrokristalle untereinander (Williams *et al.*, 1997) (siehe auch Kapitel 4.2.4.1).

Um den Wassergehalt der MCC als Einflussgröße ausschließen zu können, wird dieser mit Hilfe der Karl-Fischer Titration bestimmt (Kapitel 8.2.5.7). Die verwendeten MCC Typen weisen bei einer Lagerung bei 21°C und 45% r.F. einen Wassergehalt von $5,36 \pm 0,14\%$ auf. Die Werte sind in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen aus der Literatur. So finden Hollenbeck *et al.*, 1978 nach einer Lagerung bei Raumtemperatur und 43% r.F. einen Wassergehalt zwischen 5 und 6%. Die Unterschiede zwischen den einzelnen MCC Typen sind zu vernachlässigen. Die Tablettierung und Lagerung der Substanzen und Tabletten erfolgt immer unter konditionierten Bedingungen in einem Klimaraum, so dass hier keine Schwankungen im Wassergehalt vorliegen können.

3.5.6 Spezifische Oberfläche der Granulate

Die Oberfläche der Granulatfraktion 180–200µm wird mit Hilfe der Gasadsorptionsmethode bestimmt, wobei Stickstoff zur Adsorption verwendet wird (siehe Kapitel 8.2.5.11).

Das Prinzip der Messung beruht auf der Bestimmung der adsorbierten Gasmenge als Funktion des Druckes bei einer bestimmten Temperatur. Die Versuche müssen bei möglichst tiefer Temperatur durchgeführt werden, da mit steigender Temperatur eine zu geringe Gasmenge adsorbiert wird. Für die Oberflächenbestimmung wird bei der Temperatur von flüssigem Stickstoff (ca. 77K) gearbeitet. Brunauer, Emmett und Teller entwickelten 1938 eine Gleichung, mit der es möglich ist, die Gasmenge zu berechnen, die für eine monomolekulare Belegung der Oberfläche notwendig ist (Brunauer *et al.*, 1938). In der Literatur wird die Trocknung der zu untersuchenden MCC als nicht notwendig erachtet (Zografi *et al.*, 1984; Ardizzone *et al.*, 1999). Trotzdem wird basierend auf den Ergebnissen von Albers eine Probenvorbereitung durchgeführt (Albers, 2005).

Für MCC105 als Ausgangsmaterial wird eine spezifische Oberfläche von $2,35 \pm 0,06\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ gefunden. Die Werte der spezifischen Oberfläche für MCC101 und MCC102 sind niedriger und unterscheiden sich nur in einem geringeren Umfang. So wird für MCC101 eine spezifische Oberfläche von $1,46 \pm 0,01\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ und für MCC102 eine spezifische Oberfläche von $1,30 \pm 0,04\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ermittelt. Die Ergebnisse für die drei nicht kompaktierten MCC Typen stehen in guter Übereinstimmung mit Werten aus der Literatur (Doelker, 1993).

Die so bestimmte spezifische Oberfläche setzt sich aus der inneren und äußeren Oberfläche zusammen. Vergleiche der geometrischen Oberfläche mit der BET-Oberfläche ergeben, dass

ungefähr 90 – 95% der spezifischen Oberfläche zur inneren Oberfläche zuzurechnen ist. Unter Annahme einer Kugelform der Partikel beträgt die geometrische Oberfläche für MCC101 ($d_{50} = 56\mu\text{m}$, $\rho_{\text{Helium}} = 1,57\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) $0,034\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$. Dies entspricht 2,3% der mit Gasadsorption gemessenen spezifischen Oberfläche. Die innere Oberfläche bestimmt zum größten Teil die Gesamtoberfläche der MCC. Das erklärt, warum ein geringerer Unterschied – als aus dem Partikelgrößenunterschied zu erwarten gewesen wäre – zwischen MCC101 und MCC102 gefunden wird. Bei diesen beiden MCC Typen unterscheidet sich die innere Porenstruktur nur geringfügig (Doelker, 1993).

Die Ergebnisse der spezifischen Oberfläche der MCC Fraktion 180 – 200 μm sind in Abbildung 3.18 dargestellt.

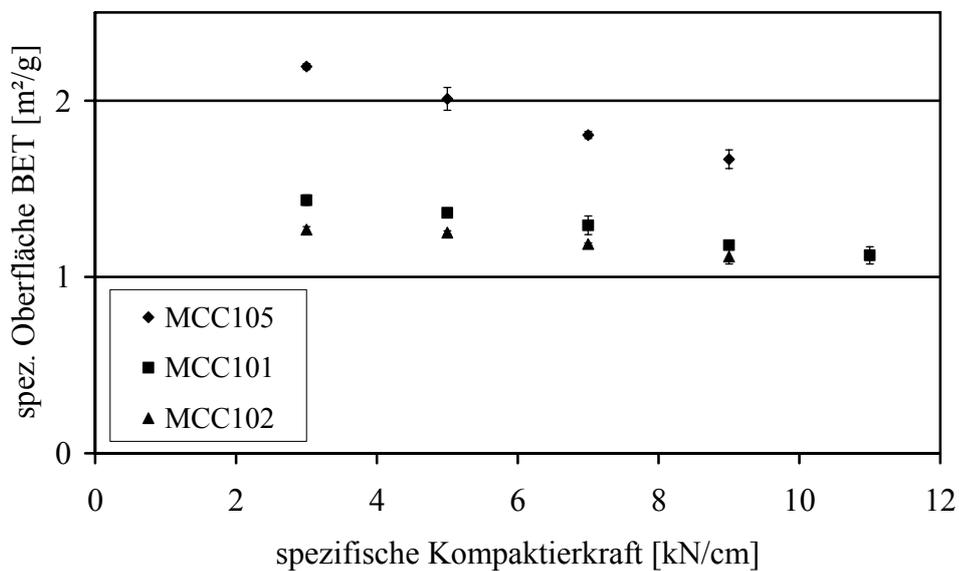


Abbildung 3.18 spezifische Oberfläche der Fraktionen 180-200 μm in Abhängigkeit der spezifischen Kompaktierkraft (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 3$)

Die spezifischen Oberflächen der Granulate zeigen die gleiche Reihenfolge, wie auch bei den unkompaktierten Ausgangsmaterialien. Obwohl sich die Granulate aus den unterschiedlichen MCC Typen nicht in ihren Partikelgrößenverteilungen unterscheiden, weisen die aus MCC105 hergestellten Granulate höhere Werte für die spezifische Oberfläche auf. Der Unterschied zwischen den Granulaten aus MCC101 und MCC102 ist wie bei den Ausgangsstoffen gering. Sixsmith fand ähnliche Ergebnisse bei Untersuchung der spezifischen Oberfläche von Tabletten aus verschiedenen MCC Typen (Sixsmith, 1977). Auch hier zeigen Tabletten aus MCC105 mit steigender Tablettierkraft eine starke Abnahme der spezifischen Oberfläche, während für MCC101 und MCC102 die Tablettierkraft nur einen geringen Einfluss hat. Sixsmith erklärt die starke Abnahme der Oberfläche mit einer Aggregatbildung der kleineren MCC Partikel durch die große Bereiche der inneren Oberfläche von der äußeren Umgebung abgeschnitten werden. Mit Hilfe der aus den Sorptionsisothermen der Gasadsorptionsmethode berechneten Porenverteilung (Roberts, 1967)

zeigte Sixsmith, dass es durch die Tablettierung zu keiner Abnahme der intra-partikulären Porosität kommt. Im Gegensatz dazu wurde die inter-partikuläre Porosität reduziert. Es ist daher davon auszugehen, dass die intra-granuläre Porosität (entspricht der inter-partikuläre Porosität) durch den Tablettiervorgang weiter reduziert wird. Aus diesem Grund werden die inneren Oberflächen in den Granulaten vermutlich auch zu der Festigkeit der Tabletten beitragen.

REM Aufnahmen zeigen auch optisch einen Unterschied in der Oberflächenbeschaffenheit der aus verschiedenen MCC Typen hergestellten Granulate. Obwohl die Granulate gleich groß sind, lassen sich die einzelnen MCC Primärpartikel aus denen sie hergestellt werden, noch immer erkennen. In Abbildung 3.19 sind Granulatpartikel der Fraktion 180 – 200 μm aus MCC105 und MCC101 abgebildet.

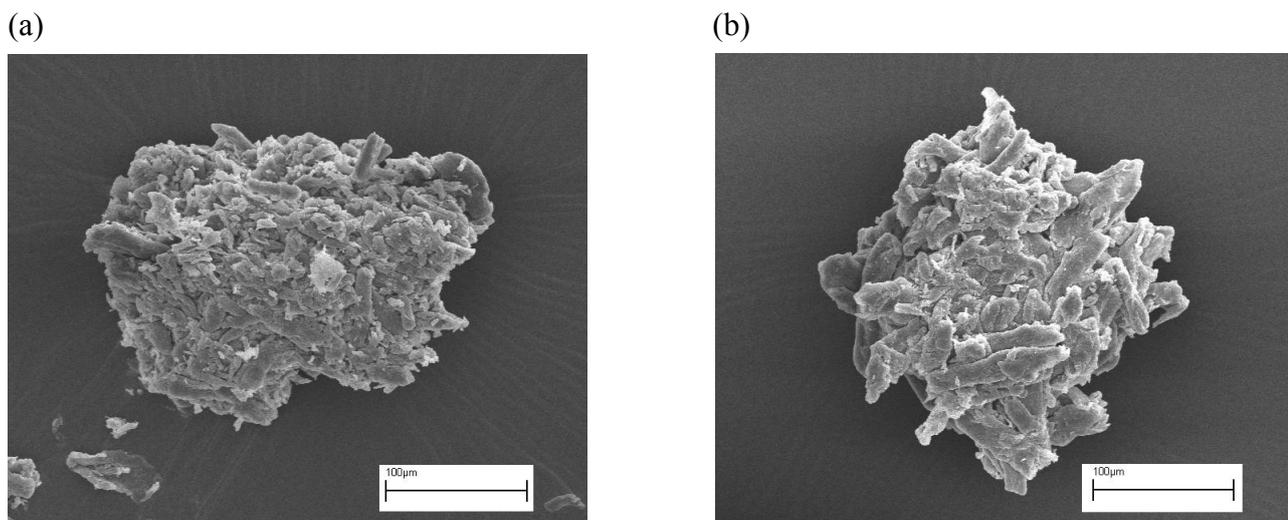


Abbildung 3.19 REM Aufnahmen der Granulatpartikel (5kN/cm, Fraktion 180-200 μm) (a) MCC105; (b) MCC101

Die größere spezifische Oberfläche bei vergleichbarer Partikelgröße der Granulate aus MCC105 im Vergleich zu den beiden anderen MCC Typen erklärt die festeren Tabletten.

Die Druckfestigkeit der Tabletten lässt sich mit der spezifischen Oberfläche korrelieren (Abbildung 3.20). Für MCC105 und MCC101 besteht ein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Größen ($R^2 > 0,93$). Ein ähnlichen Zusammenhang ist auch in der Literatur für Lactose oder niedrig substituierte HPC beschrieben (de Boer *et al.*, 1986; Alvarez-Lorenzo *et al.*, 2000).

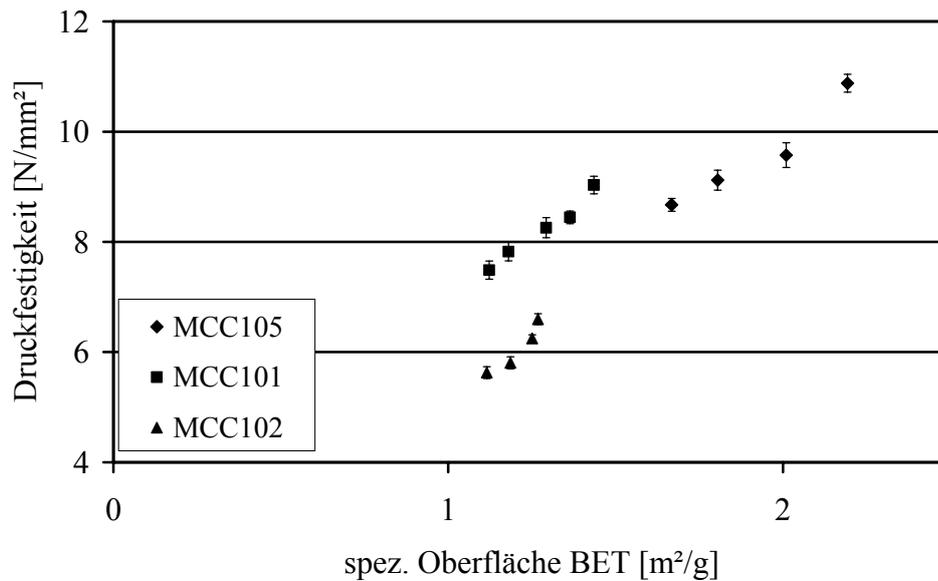


Abbildung 3.20 Beziehung zwischen Druckfestigkeit der Tabletten und der spezifischen Oberfläche der verpressten Granulate (Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 6$, $\alpha = 0,05$)

Die Werte der spezifischen Oberflächen der Granulate aus MCC102 liegen so dicht beieinander, dass eine Aussage über die Korrelation nicht getroffen werden kann.

Tabletten aus MCC102 zeigen eine geringere Druckfestigkeit als aufgrund der spezifischen Oberfläche erwartet werden könnte. Der Grund ist auch hier die höhere gemessene spezifische Oberfläche des Ausgangsstoffes, als es aus seiner Partikelgröße zu erwarten wäre.

3.6 Zusammenfassung – Partikelgrößeneinfluss der MCC

Die Untersuchungen der drei MCC Typen auf den Prozess der Walzenkompaktierung und Tablettierung lassen zwei Gründe für die Verminderung der Druckfestigkeit nach der Trockengranulation zu:

Die Vergrößerung der Partikel durch den Granulationsprozess führt zu einer Verringerung der Druckfestigkeit, da die spezifische Oberfläche der Granulate abnimmt. Damit steht weniger Fläche zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zur Verfügung.

Zusätzlich kann gezeigt werden, dass mit einer Erhöhung der Kompaktierkraft bei der Granulation die Druckfestigkeit von Tabletten aus gleich großen Granulaten verringert wird. Die Kompressionsanalyse nach Heckel ergibt mit steigender mechanischer Vorbehandlung eine Erhöhung der Fließspannung. Dieser erhöhte Widerstand gegenüber erneuter plastischer Verformung ist für die Verminderung der Druckfestigkeit mitverantwortlich.

Diese beiden Faktoren zusammen sind für die Verminderung der Druckfestigkeit nach der Trockengranulation verantwortlich.

Der Einsatz von kleineren MCC Ausgangspartikeln im Prozess der Walzenkompaktierung / Trockengranulation führt zu festeren Granulaten. Dies kann durch Versuche mit einer neu entwickelten Methode zur Bestimmung des Abriebs mit einem Luftstrahlsieb gezeigt werden.

Der Vergleich derselben Granulatfraktionen der drei MCC Typen ergibt eine höhere spezifische Oberfläche für Granulate aus MCC105. Diese höhere Oberfläche führt zu festeren Tabletten. Für MCC105 und MCC101 kann ein linearer Zusammenhang zwischen der Druckfestigkeit der Tabletten und der spezifischen Oberfläche der Granulate aufgezeigt werden. Daher ist es sinnvoll, MCC Typen mit kleineren Primärteilchen als Binder in der Trockengranulation einzusetzen.

Ein weiterer positiver Effekt besteht bei der Verwendung von kleineren Granulatpartikelfraktionen für die Tablettierung. Die kleineren Granulatpartikel können beispielsweise durch den Einsatz eines Granuliersiebs mit geringerer Maschenweite erzeugt werden. Hier ist jedoch zu beachten, dass sich die Fließfähigkeit der Granulate wahrscheinlich verschlechtern wird, so dass hier eine Grenze nach unten besteht, die durch weitere Versuche bestimmt werden sollte.

4 PARTIKELGRÖßENEINFLUSS VON MCC IN EINER BINÄREN MISCHUNG MIT THEOPHYLLIN

4.1 Einleitung und Zielsetzung

Ziel der folgenden Untersuchungen ist es, den Einfluss der Partikelgrößenvariation von MCC und einem Modellarzneistoff auf die Granulatqualität in einer binären Mischung zu untersuchen. Als Modellarzneistoff wird wasserfreies Theophyllin verwendet. Theophyllin zeichnet sich wie auch MCC durch eine hauptsächlich plastische Verformung aus (Picker, 2002).

Für die systematische Untersuchung des Partikelgrößeneinflusses und anderer Prozessparameter werden statistische Versuchspläne angewendet.

Im Rahmen von Vorversuchen werden die Pulvermischungen zuerst auf einer instrumentierten Exzenter-Tablettenpresse verpresst und anschließend die Tabletteneigenschaften bestimmt.

4.2 Simulation des Prozesses der Walzenkompaktierung einer binären Mischung

4.2.1 Einleitung

Es soll der Einfluss der Partikelgröße der Pulverbestandteile während der Kompaktierung bestimmt werden. Aus ökonomischen Gründen wird eine Simulation der Walzenkompaktierung mittels einer Tablettierung vorgenommen. Die resultierenden Tabletten können leichter charakterisiert werden als die aus der Kompaktierung gewonnenen Schülpen. Die Arbeitshypothese ist, dass sich die Qualität der Tabletten analog zur Qualität der Schülpen verhält.

Für die Simulation der Walzenkompaktierung wird eine EK II Exzenter-Tablettenpresse verwendet. Neben dem Einfluss der Partikelgröße der MCC [MCC] und des Theophyllins [Theo] soll auch der Einfluss der Tabletten-Porosität [Por] auf den Prozess untersucht werden. Zur Untersuchung des Partikelgrößeneinflusses wird MCC102 in zwei Fraktionen gesiebt. ($45 - 125\mu\text{m}$ und $> 125\mu\text{m}$). Als dritte Fraktion findet MCC105 Verwendung. Die grobe Partikelgröße des Theophyllins (Theophyllin wasserfrei Pulver) wird in die Fraktionen $32 - 125\mu\text{m}$ und $> 125\mu\text{m}$ gesiebt. „Theophyllin feines Pulver“ kann ungesiebt verwendet werden. Anschließend wird die Partikelgrößenverteilung der einzelnen Fraktionen mittels Laserbeugung untersucht. Als Charakterisierungsmerkmal wird der Median der Summenverteilung (d_{50}) gewählt. Eine Übersicht der ermittelten Mediane findet sich in Tabelle 4.1.

Die Einwaage bei der Tablettierung wird so gewählt, dass die Tabletten unterschiedliche Porositäten bei definierter Höhe nach Ausstoß (2,1mm) aufweisen. Dazu ist es notwendig die Einwaage für jedes Porositätsniveau neu zu berechnen (Gl. 4.1).

$$m_T = (1 - \varepsilon_T) \cdot \rho_M \cdot V_T \quad \text{Gl. 4.1}$$

Für die Berechnung der Einwaage (m_T) werden die Partikeldichte der Pulvermischung (ρ_M) und das Tablettenvolumen aus den geometrischen Abmessungen der Tablette (V_T) verwendet. Die Berechnung von ρ_M wird in Kapitel 8.2.3.1 beschrieben.

4.2.2 Rezeptur

Für die Versuche wird eine Rezeptur aus gleichen Anteilen MCC und Theophyllin gewählt. Die Anteile werden in diesem Fall jedoch nicht auf die Masse, sondern auf das Partikelvolumen (Helium) bezogen. Die Berechnung der einzuwiegenden Massen wird in Kapitel 8.2.3.1 beschrieben.

4.2.3 Versuchsplanung

Die Planung und Auswertung der Versuche erfolgt mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung. Verwendet wird ein 2^3 - vollständiger faktorieller Versuchsplan. Eine schematische Übersicht des Versuchraums ist in Abbildung 4.1 gegeben. Der gewählte Versuchsplan erlaubt die Bestimmung der Hauptfaktoren und der Zweifach - Wechselwirkungen.

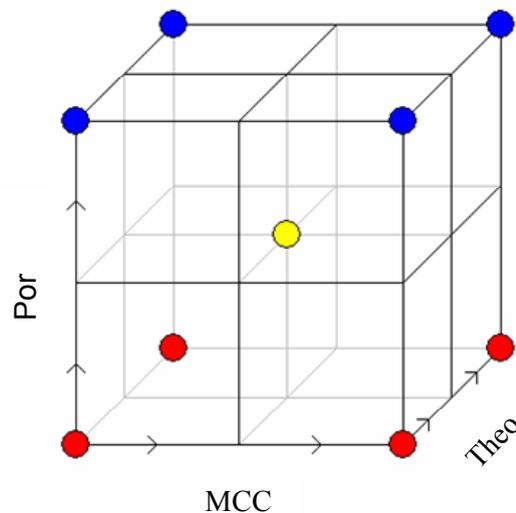


Abbildung 4.1 Schematische Übersicht des verwendeten vollständig faktoriellen 2^3 - Versuchsplans

Zur Abschätzung des Versuchsfehlers werden die Versuche am Zentralpunkt insgesamt dreimal durchgeführt. Zusätzlich wird jede Verpressung als ein Versuch gewertet, so dass jede Einstellung zehnmal durchgeführt wird. Da die verwendete Tablettenpresse nicht unter kontrollierten klimatischen Bedingungen betrieben werden kann, werden die Werte der gemessenen relativen Luftfeuchte (siehe Kapitel 8.2.8) als nicht einstellbarer Faktor im Versuchsplan integriert. Die Übersicht der verwendeten Faktorstufen findet sich in Tabelle 4.1.

Tabelle 4.1 Faktorstufeneinstellungen für den 2^3 - Versuchsplan

Faktor	Faktorstufen		
	-1	0	+1
MCC [μm]	21	87	177
Theo [μm]	6	75	204
Por [%]	10	17,5	25

Die Koeffizienten geben die Veränderung des zu beschreibenden Auswertparameters an, wenn der Einflussfaktor von der Stufe -1 auf die Stufe 0 oder von der Stufe 0 auf die Stufe +1 eingestellt wird. Um das Modell zu vereinfachen, werden nicht signifikante Koeffizienten ($p > 0,05$) mit Hilfe einer „backward regression“ aus dem Modell entfernt. Dabei werden die Koeffizienten in absteigender Reihenfolge ihrer p-Werte entfernt. In diesem Teil der Arbeit wird für alle Koeffizienten das 5% Signifikanzniveau zur Darstellung in Diagrammen gewählt.

4.2.4 Eigenschaften der Tabletten

4.2.4.1 Druckfestigkeit der Tabletten

In Abbildung 4.2 sind die Mittelwerte der Druckfestigkeiten der einzelnen Tabletten der verschiedenen Versuche im Versuchsraum zusammengefasst. Die Werte variieren im Bereich von $0,8 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$ bis $5,8 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$.

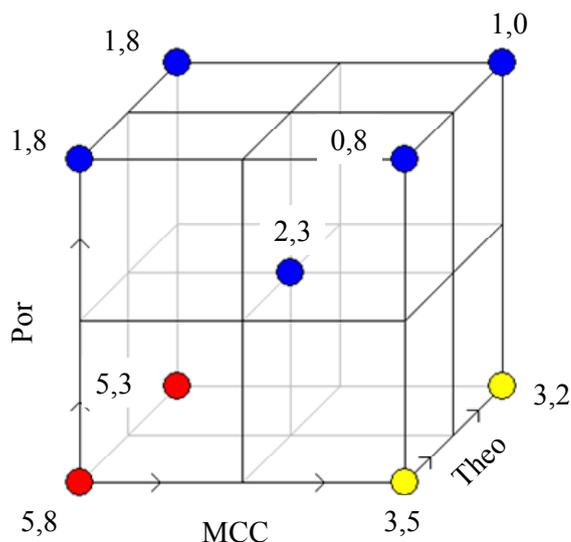


Abbildung 4.2 Darstellung der Druckfestigkeit der Tabletten im Versuchsraum [$\text{N} \cdot \text{mm}^{-2}$] (Mittelwert, $n = 10$)

Mit steigender Porosität der Tabletten nimmt wie erwartet die Druckfestigkeit der Tabletten signifikant ($p < 0,001$) ab (Abbildung 4.3). Eine mögliche Ursache ist die geringere Anzahl an Bindungspunkten. Durch die höhere Porosität sind die Fehlstellen in der Struktur der Tablette größer und stellen somit potentielle Bruchstellen dar.

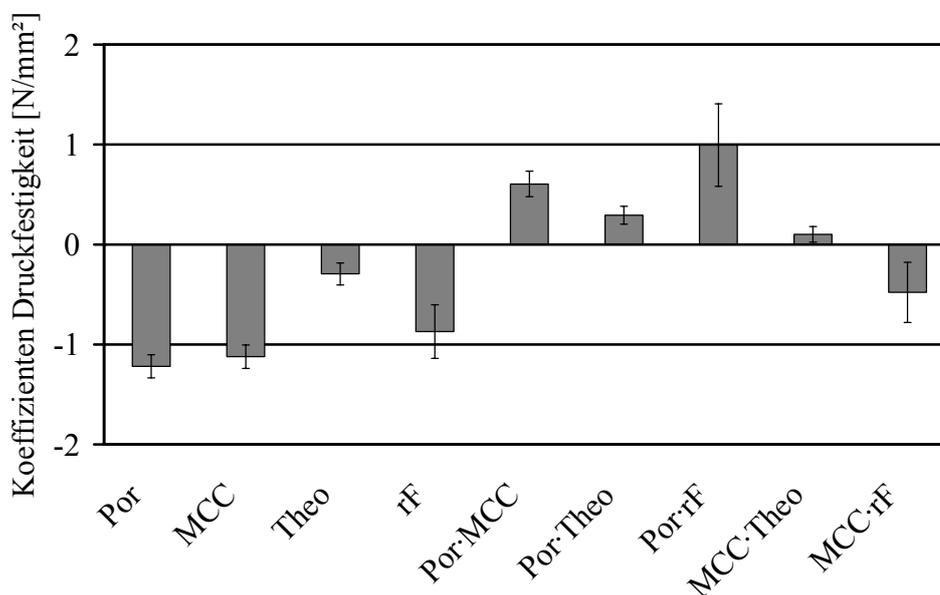


Abbildung 4.3 Koeffizientenplot für die Druckfestigkeit der Tabletten ($R^2_{\text{adj.}} = 0,960$)

Die Verwendung kleinerer Partikelgrößen als Ausgangsmaterial führen sowohl für MCC ($p < 0,001$) als auch für Theophyllin ($p < 0,001$) zu festeren Tabletten. Die Ursache ist die bereits beschriebene größere spezifische Oberfläche der kleineren Partikelgrößen. Die Verringerung der Partikelgröße der MCC hat jedoch einen größeren Einfluss auf die Druckfestigkeit der Tabletten als

die Verringerung der Partikelgröße des Theophyllins. Ein Vergleich der Höhe der Koeffizienten zeigt, dass der Koeffizient für MCC viermal so hoch ist wie der Koeffizient für Theophyllin. Dieses Verhalten lässt sich mit den unterschiedlich guten Bindereigenschaften erklären. Tabletten aus nur großen MCC Partikeln zeigen eine Druckfestigkeit von $7,10 \pm 0,17 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$ bei Verpressung mit 18kN, während Tabletten aus nur großen Theophyllin Partikeln eine Druckfestigkeit von $1,91 \pm 0,11 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$ aufweisen. MCC hat ein höheres Bindungsvermögen als Theophyllin.

Theophyllin besitzt aber auch in einem gewissen Umfang Eigenschaften zur Trockenbindung. Dies zeigt sich in einem Druckfestigkeitswert von $1,91 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$ und in der Tatsache, dass Veränderungen der Partikelgröße von Theophyllin die Druckfestigkeit der Tabletten beeinflussen.

Der Faktor der relativen Feuchte besitzt ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Druckfestigkeit der Tabletten ($p < 0,001$). Mit steigender relativer Feuchte während der Tablettierung sinkt die Druckfestigkeit der Tabletten (siehe Abbildung 4.4).

Die relativen Feuchten während dieser Versuchsreihe bewegten sich im Bereich von 34,0% bis 48,7% r.F. Dies entspricht einem Wassergehalt der MCC von ungefähr 4 – 8% (m/m).

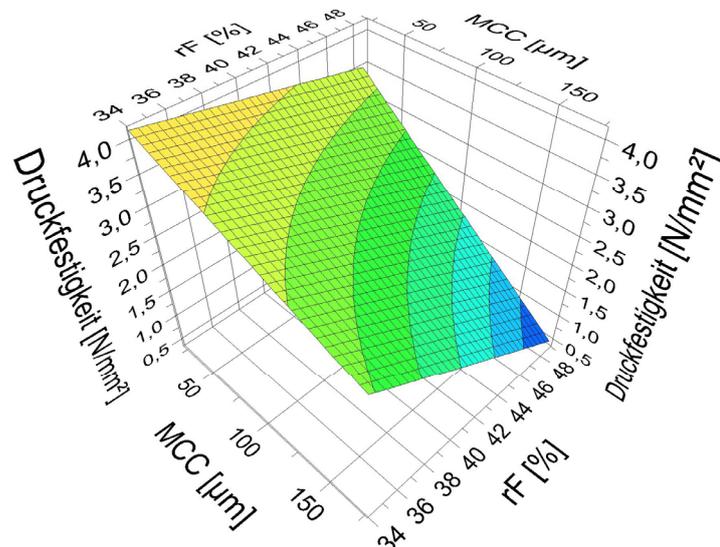


Abbildung 4.4 Oberflächen-Plot für die Druckfestigkeit der Tabletten, (Theo = $75 \mu\text{m}$;
Por = 17,5%; $R^2_{\text{adj.}} = 0,960$)

In der Literatur wird eine Zunahme der Druckfestigkeit bei der Tablettierung von MCC bis ungefähr 3% Feuchte beobachtet. Bis zu dieser Feuchte werden die einzelnen Wassermoleküle fest mit der Oberfläche des Partikels verbunden und erniedrigen so die inter-partikuläre Distanz (Khan und Pilpel, 1986). Die Oberfläche zeigt aber keine Eigenschaften einer Flüssigkeit. Durch diese Sorptionsschicht wird die Oberfläche des Partikels sehr polar und beim Zusammenkommen zweier Partikel können sehr viele Wasserstoffbrücken ausgebildet werden (Abbildung 4.5 (c)). Das Resultat ist eine hohe inter-partikuläre Anziehungskraft und damit feste Tabletten (Führer, 1996).

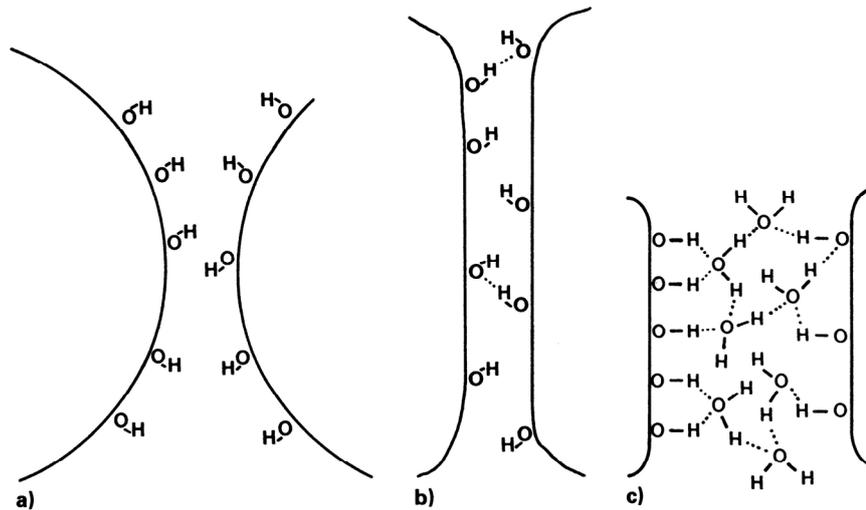


Abbildung 4.5 Molekulare Interaktionen an der Oberfläche polarer Substanzen: (a) trockene Oberfläche; (b) trockene Oberfläche nach plastischer Deformation; (c) mit monomolekularer Sorptionsschicht (in Anlehnung an Führer, 1996)

Oberhalb von 3% Feuchte ist das Wasser weniger fest gebunden und verringert damit die interpartikuläre Anziehung. Ragnarsson und Sjogren, 1985 finden in ihrer Studie bei Verwendung von MCC mit einem Wassergehalt von 4,9% höhere Tablettenfestigkeiten als bei Verwendung von MCC mit einem niedrigen Wassergehalt (1,1%) oder hohem Wassergehalt (8,2%). Die MCC mit 1,1% Wassergehalt ist schwerer verformbar, da Wasser als Weichmacher fehlt (Malamataris *et al.*, 1991). Durch den Weichmacher-Effekt des vorhandenen Wassers zeigt die MCC mit dem hohen Wassergehalt (8,2%) eine bessere plastische Verformbarkeit, aber gleichzeitig reduziert das lose gebundene Wasser die Anziehungskräfte zwischen den Partikeln und damit auch die Festigkeit der Tabletten im Vergleich zu der MCC mit geringerem Wassergehalt.

Diese Vorstellung wird durch den höheren Einfluss der relativen Feuchte auf die Druckfestigkeit bei Verwendung von größeren MCC Partikeln bestätigt (Abbildung 4.4). Hier ist die spezifische Oberfläche geringer, so dass der Bereich der monomolekularen Schicht schneller überschritten wird und die Auswirkungen der Verringerung der inter-molekularen Bindungen die größere Rolle spielen.

In Abbildung 4.6 ist die Wechselwirkung zwischen der Partikelgröße der MCC und der Porosität der Tabletten dargestellt. Die Porosität der Tabletten hat einen größeren Einfluss auf die Druckfestigkeit bei kleiner Partikelgröße der MCC im Vergleich zur großen Partikelgröße der MCC. Der gleiche Zusammenhang gilt auch für Theophyllin und die Porosität der Tabletten. Die Erklärung ist, dass die zur Erzielung der geringen Porosität benötigten Presskräfte die Partikel sehr nahe bringen und so mehr Bindungspunkte ausgebildet und die Anzahl der Fehlstellen verringert werden. Die große Partikelgrößen Fraktion ist nur in der Lage eine bestimmte Anzahl von Bindungen auszubilden – eine geringere Tabletten-Porosität erzielt deshalb in diesem Fall nur noch geringere Verbesserungen.

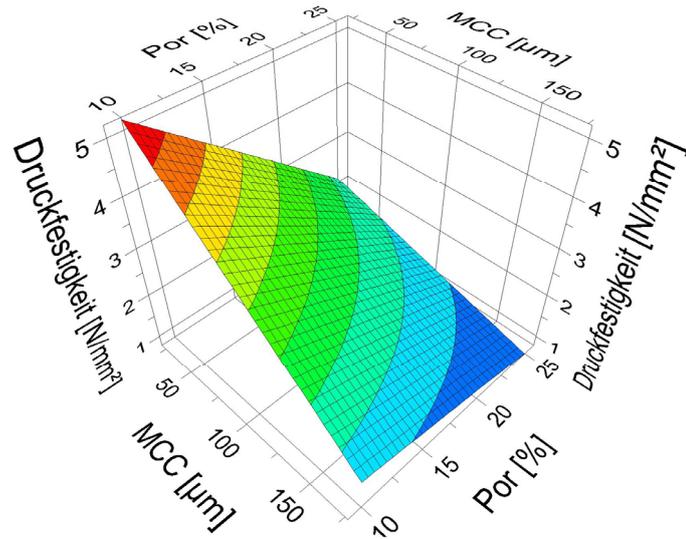


Abbildung 4.6 Oberflächen-Plot für die Druckfestigkeit der Tabletten, (Theo = 75µm; rF = 45%; $R^2_{adj.} = 0,960$)

4.2.4.2 Abrieb der Tabletten

Für die Bestimmung des Abriebes wird die Methode des Europäischen Arzneibuches (Ph.Eur., 2005) verwendet (siehe Kapitel 8.2.7.5).

Die erhaltenen Abriebswerte bewegen sich zwischen 0,25% und 1,4%. Die relative Feuchte während der Tablettierung hat keinen signifikanten Effekt auf den Abrieb der Tabletten ($p > 0,05$). Der größte Effekt auf den Abrieb der Tabletten wird mit der Variation der Tabletten-Porosität erzielt ($p < 0,001$). Wie zu erwarten ist, nimmt der Abrieb mit steigender Porosität zu (siehe Abbildung 4.7).

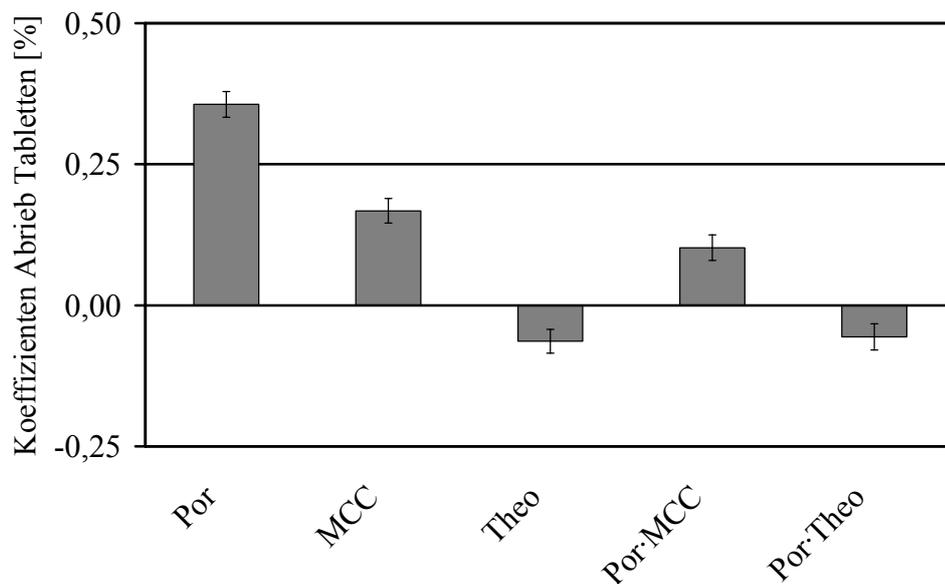


Abbildung 4.7 Koeffizientenplot für den Abrieb der Tabletten ($R^2_{adj.} = 0,922$)

Der mit höherer Porosität steigende Abrieb steht in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Druckfestigkeitsuntersuchung. Es ist zu erwarten, dass festere Tabletten auch einen geringeren Abrieb zeigen. Die Auswirkungen der Partikelgrößenvariation der MCC auf den Abrieb verhalten sich ebenfalls analog zu den Ergebnissen der Druckfestigkeit.

Zwischen den Faktoren Partikelgröße der beiden eingesetzten Materialien und der Porosität besteht eine Wechselwirkung. Auf dem unteren Porositätsniveau (Por = 10%) ist es nicht so entscheidend, welche MCC oder Theophyllin Partikelgröße eingesetzt wird. Hier sind die Tabletten bei Verwendung aller Fraktionen ausreichend fest, um einen geringen Abrieb zu zeigen (Abbildung 4.8). Die Betrachtung des Effektes des Abriebs bei Variation der Theophyllin Partikelgröße ergibt den umgekehrten Zusammenhang in Bezug zur Größenvariation der MCC. Im Falle des Theophyllins führt eine Erhöhung der Partikelgröße zu einem geringeren Abrieb.

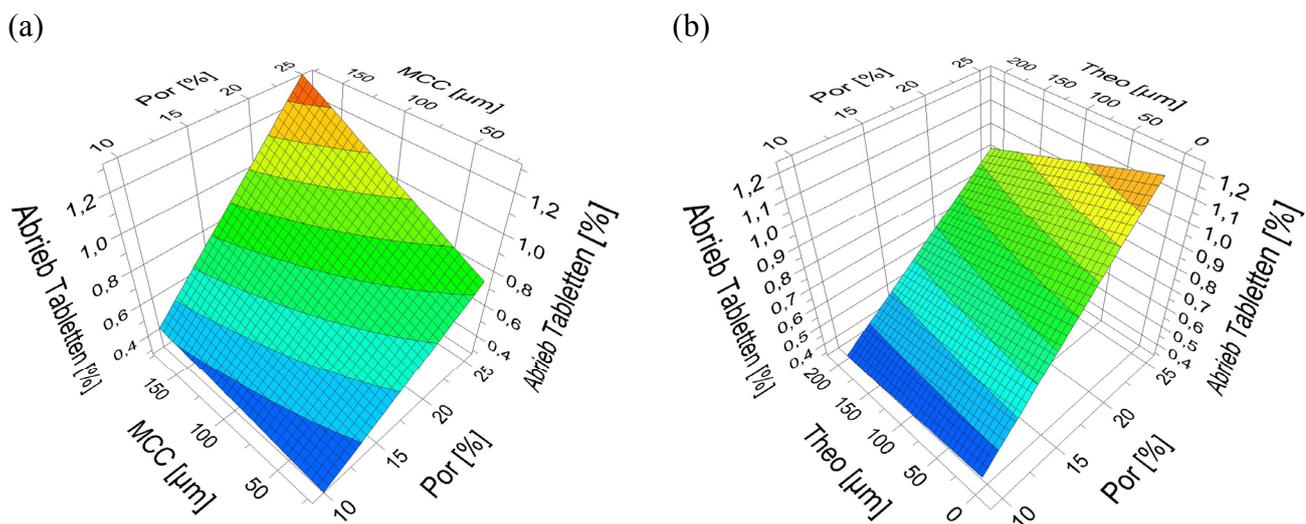


Abbildung 4.8 Oberflächen-Plots für den Abrieb der Tabletten in Abhängigkeit der Faktoren Tabletten-Porosität und

(a) Partikelgröße MCC (Theo = 75 µm; $R^2_{\text{adj.}} = 0,922$)

(b) Partikelgröße Theo (MCC = 87 µm; $R^2_{\text{adj.}} = 0,922$)

Die hier gefundenen Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung zu den Abriebsuntersuchungen des Einkomponentensystems MCC (siehe Kapitel 3.4.2). Auch bei der Kompaktierung von reiner MCC steigt der Abrieb mit erhöhter Porosität. Des Weiteren ergibt der Einsatz von kleineren MCC Typen festere Granulate. Auch die Wechselwirkung zwischen der Porosität und der Partikelgröße kann bestätigt werden. Mit sinkender Porosität nähern sich die Abriebswerte von MCC105 und MCC101 aneinander an (siehe Abbildung 3.3).

4.2.5 Zusammenfassung der Simulation

Die Versuche ergeben eine Zunahme der Festigkeit der Tabletten mit Verringerung der Pulverpartikelgrößen von MCC und Theophyllin. Weiter kann aufgezeigt werden, dass für MCC diese Festigkeit mit einem geringeren Abrieb der Tabletten verbunden ist. Die Porosität der Tabletten hat wie erwartet den größten Einfluss sowohl auf die Festigkeit als auch auf den Abrieb der Tabletten. So ergibt die Tablettierung auf hohe Porosität weiche Tabletten – charakterisiert durch geringere Druckfestigkeitswerte und hohe Abriebsneigung.

Die relative Feuchte während der Tablettierung beeinflusst die Festigkeit der Tabletten signifikant. Der Effekt der Umgebungsfeuchte macht die Überwachung der relativen Feuchte während der Kompaktierung essentiell, um zu reproduzierbaren Ergebnissen zu kommen.

4.3 Walzenkompaktierung einer binären Mischung aus MCC und Theophyllin

4.3.1 Einleitung

Ausgehend von den Erfahrungen aus der Simulation soll untersucht werden, inwieweit die gefundenen Ergebnisse auf die Walzenkompaktierung übertragbar sind und wie Veränderungen der Partikelgrößen die Granulateigenschaften verändern. Da für die Versuche mit dem Walzenkompaktor (Mini Pactor, Gerteis) größere Mengen Pulver benötigt werden, scheidet eine Auftrennung der Pulver in Fraktionen wie unter Kapitel 4.2 beschrieben aus. Für die Untersuchung werden drei MCC Typen verwendet, die sich in ihrer Partikelgrößenverteilung unterscheiden. Es handelt sich dabei um dieselben Typen und Chargen wie unter Kapitel 3 beschrieben. Wasserfreies Theophyllin wird erneut als Modellarzneistoff eingesetzt. Hierzu werden zwei verschieden große Typen eingesetzt. Eingesetzt wird „wasserfreies Theophyllin Pulver“ und „feines Pulver“.

Da der Walzenkompaktor in einem vollklimatisierten Raum (21°C, 45% r.F.) betrieben wird, besteht keine Notwendigkeit die relative Feuchte zu berücksichtigen. Neben der Größenvariation der Partikel [MCC] / [Theo] werden auch die Porosität der Schülpen [Por] und der Volumenanteil an Theophyllin [Ant] in der Rezeptur variiert.

4.3.2 Versuchsplanung

Da der Partikelgrößeneinfluss von MCC auf drei Niveaus untersucht wird, von Theophyllin aber nur zwei Größen eingesetzt werden, ist für diesen Teil der Arbeit ein D-optimaler Versuchsplan Grundlage. Diese Art von Versuchsplan ermöglicht die freie Wahl der Anzahl der Faktorstufen. Ziel ist es, mit einer geringen Anzahl an Versuchen eindeutige Effekte und Wechselwirkungen zu erkennen. Hier bietet der D-optimale Versuchsplan Vorteile gegenüber einem teil-faktoriellen Versuchsplan, bei dem Wechselwirkungen der Faktoren zum Teil miteinander vermengt sind. Die freie Wahl der Faktorstufen erlaubt es, dass die Spalt-Porosität und der Volumenanteil des Theophyllins auf jeweils fünf Niveaus eingestellt werden können, um eventuelle quadratische Einflüsse dieser Faktoren aufzuzeigen.

Die Faktorstufeneinstellungen des verwendeten Versuchsplanes sind in Tabelle 4.2 angegeben.

Tabelle 4.2 Faktorstufeneinstellungen für den D-optimalen Versuchsplan

Faktor	Faktorstufen				
	-1	-0,33	0	+0,33	+1
MCC [μm]	21	-	56	-	106
Theo [μm]	7	-	-	-	110
Por [%]	20	26,67	30	33,33	40
Ant [%]	25	41,67	50	58,33	75

4.3.3 Kompaktierung der Pulvermischungen

Für die Kompaktierung und Trockengranulation wird der unter Kapitel 8.2.4.2 beschriebene Mini Pactor verwendet. Die Einstellungen der einzelnen Parameter sind dort beschrieben. In Tabelle 4.3 sind die verwendeten spezifischen Kompaktierkräfte zur Erreichung der jeweiligen Spalt-Porosität angegeben. Da der Anteil Theophyllin und die Partikelgrößen gemäß Versuchsplan variiert werden, ist eine Anpassung der spezifischen Kompaktierkraft notwendig, um die im Versuchsplan definierten Spalt-Porositäten zu erzielen.

Tabelle 4.3 verwendete spezifische Kompaktierkraft zur Erzielung der jeweiligen Spalt-Porosität

Spalt-Porosität [%]	spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]
20	4,4 – 5,9
26,67	2,4 – 3,4
30	2,2 – 2,7
33,33	1,2 – 2,2
40	0,7 – 1,9

Alle untersuchten Pulvermischungen lassen sich ohne Probleme mit dem beschriebenen Walzenkompaktor trockengranulieren. Die Kombination der zwei Schnecken gewährleistet eine gleichmäßige Zuführung der Pulver in den Einzugsbereich, und die verwendeten Walzen mit glatter Oberfläche sind ausreichend, um das Pulver in den Spaltbereich einzuziehen. Es ist zu erwarten, dass die meisten modernen auf dem Markt verfügbaren Walzenkompaktoren auch feine Pulvermischungen verarbeiten können.

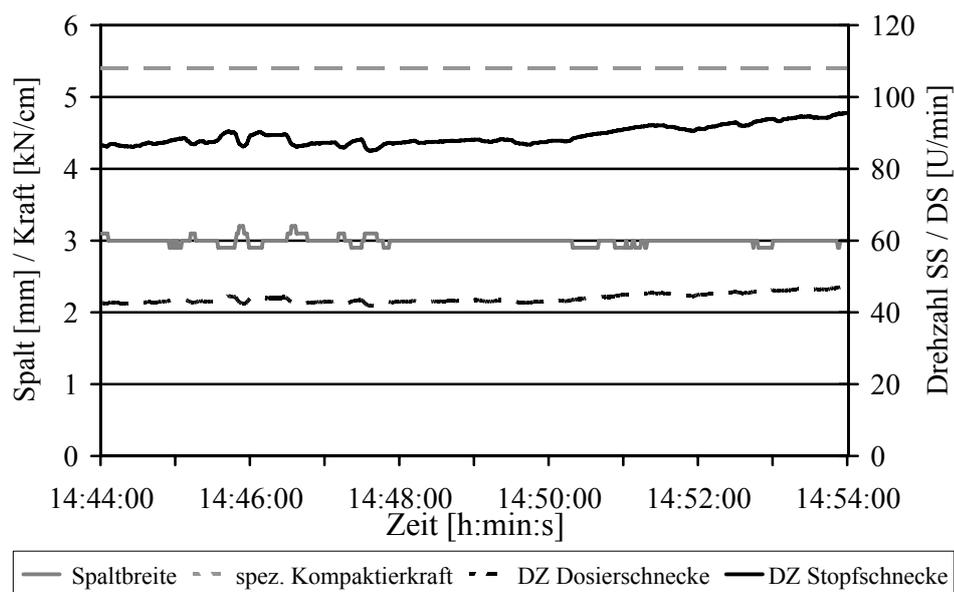


Abbildung 4.9 Ausgewählte Prozessparameter bei der Walzenkompaktierung in Abhängigkeit der Prozesszeit (MCC = 21 μ m; Theo = 7 μ m; Ant = 25%; Spalt-Porosität = 20%)

Die Instrumentierung des Mini Factors erlaubt eine Beurteilung des Prozessverlaufs anhand ausgewählter für den Prozess relevanter Parameter. Zur Auswertung des Prozesses dienen vor allem die Spaltbreite, spezifische Kompaktierkraft sowie Drehzahlen der Dosier- (DS) bzw. der Stopfschnecke (SS). In Abbildung 4.9 sind ausgewählte Parameter des Kompaktierprozesses einer aus feinen Ausgangsstoffen bestehenden Pulvermischung dargestellt. Die Schwankungen der Spaltbreite sind nicht gravierend und stellen für die Granulatqualität kein Problem dar. Die Drehzahlen der beiden Schnecken zeigen keine ausgeprägten Variationen im Verlauf des Prozesses. Das Ausfließen der Pulvermischungen aus feinen Partikeln aus dem LM40 Freifallmischer (L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH) geschieht zum Teil nicht freiwillig, und ein gleichmäßiger Pulverfluss wird nur beobachtet wenn die Partikelgröße nicht zu fein gewählt wird. Der Austragsbereich des Mixers ist für diese Pulvermischungen zu eng. Ein Fluss der Pulvermischungen kann durch Klopfen erzielt werden. Abhilfe könnte durch den Einsatz eines Mixers mit einer weiteren Öffnung erzielt werden.

4.3.4 Bestimmung der Granulatpartikelgrößenverteilung

4.3.4.1 Median der Partikelgrößenverteilung

Zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung der Granulate wird eine Kombination aus Rüttel- und Luftstrahlsiebung durchgeführt (siehe Kapitel 8.2.5.5). Als Auswertparameter werden der Median der Partikelgrößenverteilung und der Feinanteil verwendet.

Der Median der Partikelgrößenverteilung bewegt sich zwischen $186\mu\text{m}$ und $782\mu\text{m}$. Die einzelnen Ergebnisse der Versuche des Versuchsplanes zur Granulatpartikelgröße finden sich im Anhang (Tabelle 9.6).

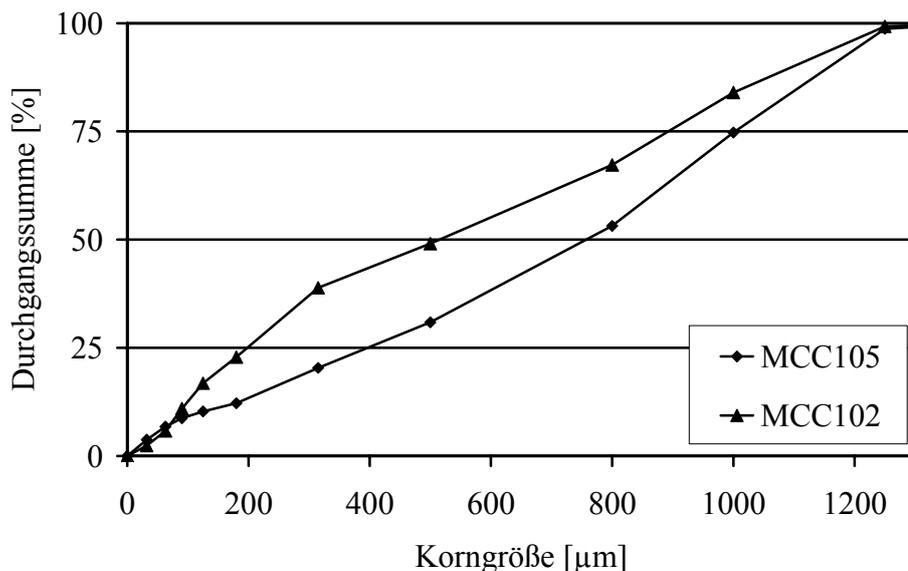


Abbildung 4.10 Partikelgrößenverteilung der Granulate

(Theo = $110\mu\text{m}$; Por = 20%; Ant = 25%; Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 2$)

Der Median der Partikelgrößenverteilung wird signifikant ($p < 0,001$) durch den Einsatz größerer Ausgangspartikel der MCC verringert (Abbildung 4.10). Der gleiche Zusammenhang wird auch für Theophyllin gefunden ($p < 0,001$). Hier fällt jedoch die Höhe des Effektes verglichen mit MCC niedriger aus (Abbildung 4.11).

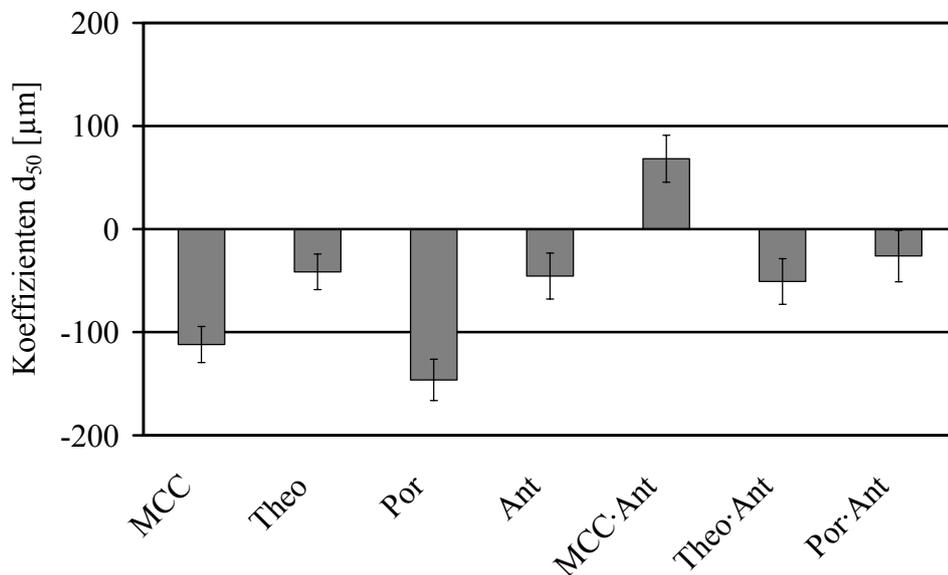


Abbildung 4.11 Koeffizientenplot für den d_{50} der Granulate ($R^2_{\text{adj.}} = 0,962$)

Den größten Effekt auf die Partikelgröße hat die Variation der Spalt-Porosität der Schülpfen. Wie nach den Versuchen mit MCC in der Einkomponentenmischung zu erwarten ist, nimmt die Partikelgröße mit steigender Porosität ab ($p < 0,001$). Der Volumenanteil des Theophyllins in der Rezeptur beeinflusst ebenfalls die Granulatgröße. Ein steigender Anteil Theophyllin führt zu kleineren Granulaten. Die oben aufgeführten Einflüsse lassen sich mit der geringeren Festigkeit der Schülpfen erklären. Es gelten auch hier die im Kapitel 3.4.1 für die Einkomponentenmischung beschriebenen Sachverhalte. Eine Verringerung der Schülpfenfestigkeit führt zu einer erhöhten Anzahl von Bruchvorgängen und in der Folge zu kleineren Granulaten. Sowohl die Verwendung von größeren Ausgangspartikeln als auch ein höherer Volumenanteil des Theophyllins ergeben neben einer höheren Spalt-Porosität eine geringere Festigkeit der Schülpfen.

Eine Vergrößerung des Volumenanteiles an Theophyllin in der Pulvermischung führt zu weniger festen Schülpfen, da damit eine Verringerung der MCC Komponente verbunden ist, da Theophyllin im Vergleich mit MCC nicht so gute Eigenschaften als Trockenbinder aufweist.

Die Abbildung 4.12 zeigt die Diagramme der angepassten Flächen für den d_{50} in Abhängigkeit der Partikelgröße von MCC (a) und der Partikelgröße von Theophyllin (b). In beiden Diagrammen sind die gleichen Granulatgrößen in Bereichen derselben Größe und Farbe wiedergegeben.

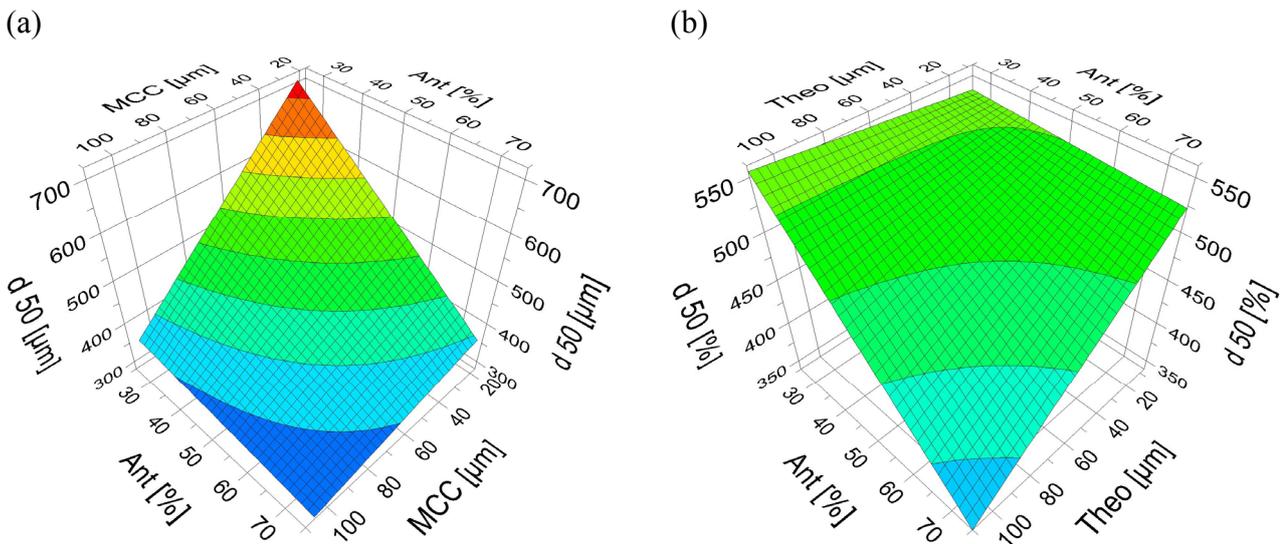


Abbildung 4.12 Oberflächen-Plots für den Median der Partikelgrößenverteilung in Abhängigkeit der Faktoren Volumenanteil Theophyllin und

(a) Partikelgröße MCC (Theo = 110µm; Por = 30%; $R^2_{\text{adj.}} = 0,962$)

(b) Partikelgröße Theo (MCC = 56µm; Por = 30%; $R^2_{\text{adj.}} = 0,962$)

In Abbildung 4.12 (a) lässt sich eine Interaktion zwischen der Partikelgröße MCC und dem Anteil an Theophyllin erkennen. Bei einem Anteil Theophyllin von 75% (V/V) fällt der Effekt der Partikelgrößenvariation der MCC sehr viel geringer aus als bei einem Anteil von 25% (V/V). Ein Theophyllinanteil von 25% bedeutet, dass 75% MCC in der Pulvermischung vorhanden ist. Mit steigendem Anteil an MCC nimmt die Bedeutung der MCC für die Festigkeit der Schülpen zu, so dass die Verwendung von kleineren Ausgangspartikeln mit steigendem Anteil vorteilhaft für die Festigkeit ist. Das gleiche Verhalten wird beim Theophyllin beobachtet (Abbildung 4.12 (b)). Auch hier nimmt der die Schülpenfestigkeit erhöhende Einfluss der feinen Theophyllinpartikel mit steigendem Anteil in der Rezeptur zu. Da der Faktor Anteil Theophyllin – im Gegensatz zur Partikelgröße MCC – proportional mit der Partikelgröße Theophyllin verknüpft ist, besitzt der Koeffizient der Wechselwirkung [Theo]·[Ant] ein umgekehrtes Vorzeichen zu der Wechselwirkung [MCC]·[Ant].

4.3.4.2 Feinanteil der Granulate

Beim Feinanteil handelt es sich um nicht agglomeriertes Material. Der Feinanteil setzt sich zusammen aus nicht kompaktiertem Material und Bruchstücken nach der Granulation. Ein hoher Feinanteil verbreitert die Partikelgrößenverteilung und führt zu einer Verschlechterung der Fließfähigkeit (Schulze, 2006b).

Mit Erhöhung der Partikelgröße von MCC zu größeren Partikeln steigt der Feinanteil im Granulat signifikant ($p < 0,05$) an. Die Koeffizienten in Abbildung 4.13 geben an, wie sich der Effekt des

Feinanteiles ändert, wenn der Faktor von Stufe -1 auf Stufe 0 oder von Stufe 0 auf Stufe +1 verändert wird.

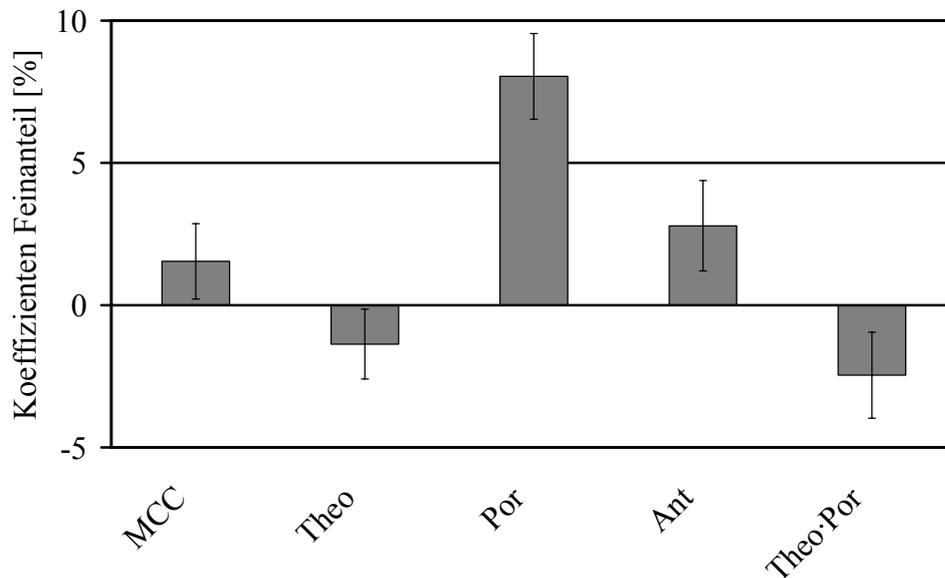


Abbildung 4.13 Koeffizientenplot für den Feinanteil der Granulate ($R^2_{\text{adj.}} = 0,879$)

Die Verringerung des Feinanteiles bei einer Erhöhung der Partikelgröße des Theophyllins ist nicht zu erwarten gewesen. Die Verwendung von grobem Theophyllin erzeugt kleinere Granulatpartikel. In Analogie zu Kapitel 3.4.1 ist bei Erzeugung von kleinen Granulatpartikeln ein höherer Anteil an Brüchen zu erwarten. Folglich sollte der Feinanteil bei Verwendung von grobem Ausgangsmaterial – wie auch bei Verwendung von grober MCC – erhöht sein. Die Ursache ist hier in der Definition der Feinpartikelgröße zu finden. Das grobe Theophyllin weist einen d_{50} von $110\mu\text{m}$ auf. Der Feinanteil der Granulate ist definiert als der Anteil des Granulates, der kleiner als $90\mu\text{m}$ ist. Dies bedeutet, dass über 50% der Primärpartikel des groben Theophyllin Pulvers schon oberhalb dieser Grenze liegen. Es ist wahrscheinlich, dass diese Partikel den Feinanteil verfälschen.

Die Spalt-Porosität hat – wie auf den Median der Partikelgrößenverteilung – den größten Effekt auf den Feinanteil. Die Erklärung hierfür ist die erhöhte Anzahl an Brüchen während der Granulation und wird bereits ausführlich in Kapitel 3.4.1 für MCC beschrieben.

Der Einsatz von höheren Volumenanteilen Theophyllin reduziert die Festigkeit der Schülpe und führt damit zu einem vermehrten Bruch. Dieser Gedanke wird durch die Ergebnisse des Medians bekräftigt. Die Granulatpartikel sind bei Verwendung von hohen Theophyllin Anteilen kleiner als bei Verwendung von geringen Anteilen. Das Resultat ist ein signifikant erhöhter Feinanteil ($p < 0,001$). Die einzelnen Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 9.6 dargestellt.

4.3.5 Fließfähigkeit der Pulver und Granulate

Die Verbesserung der Fließfähigkeit ist ein entscheidendes Kriterium bei der Wahl der Granulationsbedingungen. Sie stellt häufig den eigentlichen Grund für die Granulation dar. Schlecht fließende Materialien können durch Brückenbildung oder unregelmäßigen Fluss den Produktionsprozess negativ beeinflussen. Dabei hängen die Fließeigenschaften der Materialien von vielen Parametern ab. Mögliche Einflussgrößen sind neben der Partikelform und der Partikelgrößenverteilung, die Feuchte und die Umgebungstemperatur. Des Weiteren besitzt der chemische Aufbau einen Einfluss auf die Fließfähigkeit (Schulze, 2006b). Da es nicht möglich ist, das Fließverhalten in Abhängigkeit aller der oben aufgeführten Parameter theoretisch zu beschreiben, muss das Fließverhalten mit Hilfe von geeigneten Messgeräten ermittelt werden.

4.3.5.1 Messung der Fließfähigkeit

Das erste Schergerät zur Messung der Fließfähigkeit war das von Jenike 1960 vorgestellte Translationsschergerät. Wenige Jahre später folgte das erste Ringschergerät speziell für Schüttgüter (Carr und Walker, 1967). Das Gut befindet sich hierbei in einem Ringkanal, der von oben mit einem Deckel abgeschlossen wird. Auf diesen Deckel wirkt die Normalkraft N ein. Das zum Scheren benötigte Drehmoment wird gemessen. Die Messung der Fließorte erfolgt, indem die Probe zunächst bis zum stationären Fließen angeschert und anschließend bei verschiedenen Spannungen abgeschert wird.

Für die Messungen der Fließfähigkeit in dieser Arbeit findet ein Ringschergerät RST-01.pc (Schulze Schüttgutmesstechnik) Verwendung, welches einen vollautomatischen und rechnergesteuerten Messablauf ermöglicht (Abbildung 4.14). Der Ablauf der Messung ist in Kapitel 8.2.5.10 beschrieben.

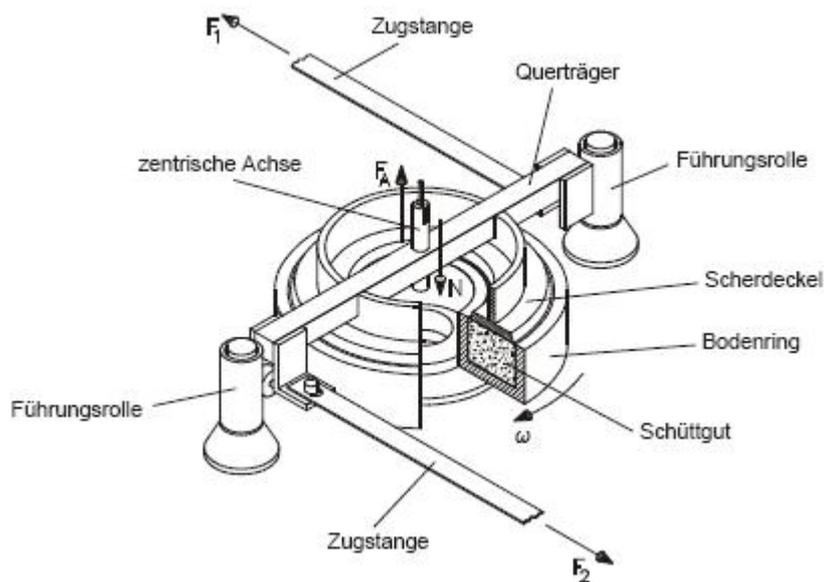


Abbildung 4.14 Schematischer Aufbau der verwendeten Ringscherzelle
(Zeichnung in Anlehnung an Schulze, 1996))

Als charakteristische Kennzahl für die Fließfähigkeit ff_c wird üblicherweise das Verhältnis von Verfestigungsspannung σ_1 zu Schüttgutfestigkeit σ_c benutzt (Gl. 4.2).

$$ff_c = \frac{\sigma_1}{\sigma_c} \quad \text{Gl. 4.2}$$

Je größer der ff_c Wert ist und je kleiner die Schüttgutfestigkeit im Verhältnis zur Verfestigungsspannung ist, desto leichter fließt ein Material. In Tabelle 4.4 ist das Fließverhalten in Erweiterung der Einteilung nach Jenike in Worten charakterisiert (Jenike, 1970).

Tabelle 4.4 Charakterisierung des Fließverhaltens mit Worten

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

Der ff_c Wert ist maßgeblich von der Verfestigungsspannung abhängig. Daraus folgt, dass für quantitative Vergleiche des Fließverhaltens von Materialien die Verfestigungsspannung bei den einzelnen Versuchen nicht variiert werden darf.

4.3.5.2 Fließfähigkeit der Pulver

Die gemessenen Werte für den ff_c variieren zwischen 1,73 und 6,55 (siehe Tabelle 9.4). Die Fließfähigkeit bewegt sich damit im Bereich von sehr kohäsiv bis leicht fließend. Gutes Fließverhalten ($ff_c > 4$) wird bei gemeinsamer Verwendung von grober MCC (MCC102) und groben Theophyllin erhalten. Bei diesen beiden Stoffen ist die Ausgangspartikelgröße bereits so hoch, dass auch ohne den Prozessschritt der Granulation eine gute Fließfähigkeit der Pulvermischung vorliegt.

Die Verwendung größerer Ausgangspartikel führt sowohl bei MCC ($p < 0,001$) als auch bei Theophyllin ($p < 0,001$) zu einer signifikanten Verbesserung der Fließeigenschaften (Abbildung 4.15).

Die Haftkräfte zwischen den Partikeln sind maßgeblich für das Fließverhalten der Pulvermischung verantwortlich. Der Grund für die Verbesserung ist die Abnahme der Kontaktpunkte der Partikel pro Flächeneinheit mit Zunahme der Partikelgröße. Hier besteht ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen der Anzahl der Kontakte und dem Quadrat der Partikelgröße. Zusätzlich

spielen bei Partikeln über etwa 100µm die Haftkräfte im Vergleich zu den Gewichtskräften nur noch eine untergeordnete Rolle (Schulze, 2006b).

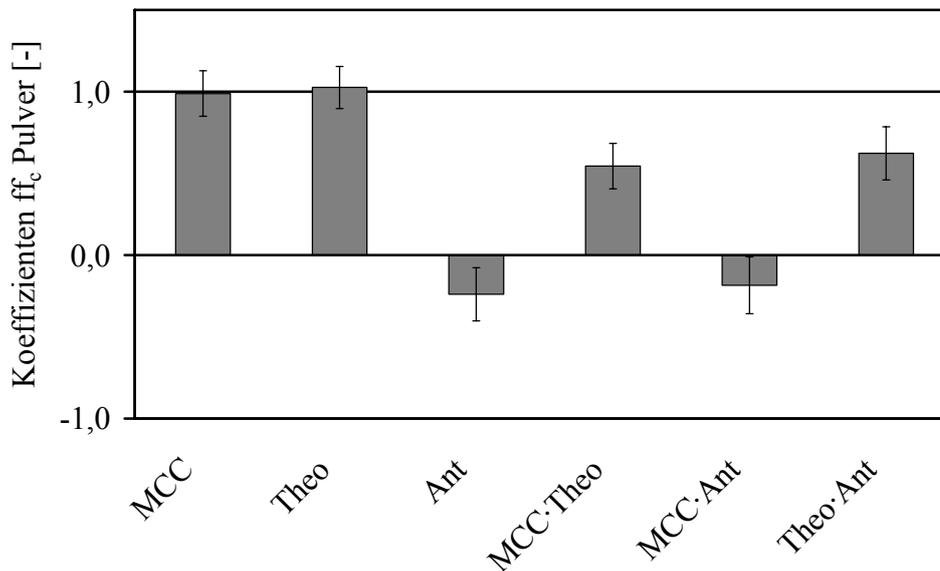


Abbildung 4.15 Koeffizientenplot für die Fließfähigkeit der Pulver ($R^2_{adj.} = 0,973$)

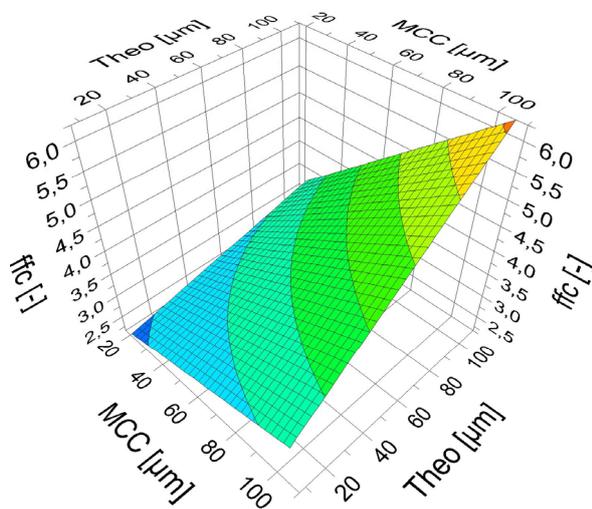
Aus diesem Grund wird vor allem MCC102 gern als Füllstoff in der Direkttablettierung eingesetzt. Im Gegensatz zu MCC102 genügen die Fließeigenschaften von MCC101 und MCC105 in einer Studie von Bolhuis und Lerk, 1973 nicht den Anforderungen an die Gleichförmigkeit der Masse. Eine Erhöhung des Volumenanteils von Theophyllin resultiert in einer Verringerung der Fließfähigkeit ($p < 0,01$). Diese Beobachtungen bei den Pulvermischungen stehen in gutem Einklang mit Fließfähigkeitsuntersuchungen der einzelnen Pulverkomponenten. Auch hier wird ein Zusammenhang zwischen steigender MCC und Theophyllin Partikelgröße und Verbesserung der Fließfähigkeit gefunden. Obwohl die Partikelgröße der beiden Materialien vergleichbar ist, zeigt grobes Theophyllin jedoch nicht so hohe Werte für den ff_c wie die MCC102. Für das feine Theophyllin Pulver kann in der Ringscherzelle mit der gewählten Verfestigungsspannung kein Wert für die Fließfähigkeit bestimmt werden, da das Material so kohäsiv ist, das es bei den gewählten Bedingungen kein Fließen zeigt. Abhilfe hätte hier wahrscheinlich eine Erhöhung der Verfestigungsspannung gebracht. Da es für die quantitative Vergleichbarkeit des ff_c Wertes miteinander aber zwingend notwendig ist, die gleiche Verfestigungsspannung zu verwenden, kann die Methode nicht variiert werden (Schulze, 2006a). Diese schlechteren Fließeigenschaften der verschiedenen Theophyllin Typen im Vergleich zu MCC dienen auch als eine Erklärung für die Verschlechterung der Fließfähigkeit mit steigendem Anteil von Theophyllin in der Pulvermischung. In Tabelle 4.5 sind die Ergebnisse der einzelnen Experimente mit den Ausgangstoffen aufgeführt.

Tabelle 4.5 Fließfähigkeit der Ausgangsstoffe (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 3$)

Ausgangsstoff	ff _c Wert [-]
MCC105	2,71 \pm 0,05
MCC101	4,58 \pm 0,13
MCC102	5,94 \pm 0,18
feines Theophyllin Pulver	< 1
grobes Theophyllin Pulver	5,01 \pm 0,15

Der Einsatz der kleinen Partikelgröße von Theophyllin in der Pulvermischung führt im Allgemeinen auch in Kombination mit jedem MCC Typ zu einem schlechten Fließverhalten. Die einzige Ausnahme bildet hier die Kombination MCC102 mit kleinen Theophyllinpartikeln bei einem Theophyllinanteil von 25%. Hier liegt die Fließfähigkeit mit einem ff_c Wert von 4,48 gerade noch im leicht fließenden Bereich. Der Effekt der Fließverbesserung durch Zugabe von großen MCC Partikeln ist jedoch bei Anwesenheit des feinen Theophyllin weniger stark ausgeprägt als bei grobem Theophyllin. Dies wird durch die Wechselwirkung zwischen den Partikelgrößen MCC und Theophyllin in dem Versuchsmodell ausgedrückt ($p < 0,001$) (Abbildung 4.15 und Abbildung 4.16 (a)).

(a)



(b)

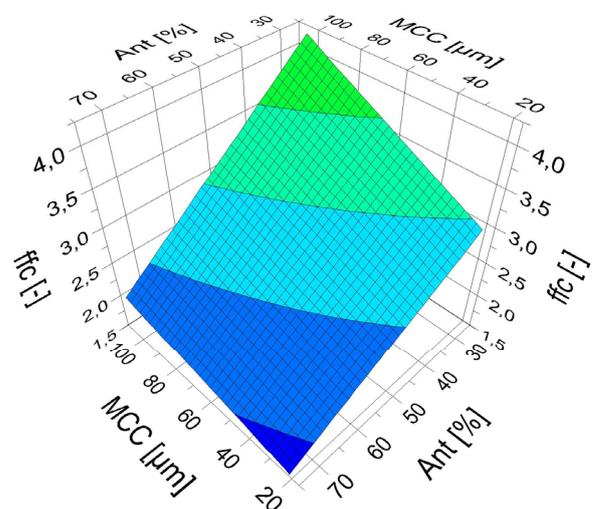


Abbildung 4.16 Oberflächen-Plots für den ff_c der Pulver in Abhängigkeit der Faktoren Partikelgröße MCC und (a) Partikelgröße Theo (Ant = 50%; $R^2_{adj.} = 0,973$);
(b) Anteil Theophyllin (Theo = 7 µm; $R^2_{adj.} = 0,973$)

In Abbildung 4.16 ist erkennbar, dass ein Austausch von Theophyllin mit kleiner Partikelgröße gegen MCC mit kleiner Partikelgröße zu einer verbesserten Fließfähigkeit der Mischung führt. Die Fließfähigkeit verbessert sich mit fallendem Anteil von Theophyllin in der Mischung. Analog zu

den Wechselwirkungen der Partikelgrößen der beiden Komponenten und dem Anteil in der Rezeptur – die bei der Untersuchung des Median der Granulate gefunden werden – sind auch in diesem Fall die Vorzeichen der Koeffizienten entgegengesetzt (Vergleich der Wechselwirkung [Theo]·[Ant] mit der Wechselwirkung [MCC]·[Ant]).

Die beiden verwendeten Theophyllin Pulver zeigen bei den Messungen mit der Ringscherzelle einen „Slip-Stick“ Effekt. Ursache für diesen Effekt ist ein Wechsel zwischen Haften („Stick“) und Gleiten („Slip“) (Schulze, 2003). Die Folge ist eine alternierende Ab- und Zunahme der Scherkraft beim Scheren und damit verbunden auch der Schubspannung in der Schüttgutprobe. Auch in den Pulvermischungen, die einen Anteil von 40% oder mehr feinem Theophyllin enthalten, wird der „Slip-Stick“ Effekt beobachtet. Das grobe Theophyllin weist diesen Effekt in Mischung mit der MCC nicht mehr auf. Die verschiedenen MCC Typen fungieren in diesem Fall auch in geringer Konzentration (25%) als „Fließverbesserer“. Es ist anzunehmen, dass die MCC als eine Art Trennmittel wirkt, das verhindert, dass die Partikeloberflächen des Theophyllins in direktem Kontakt miteinander stehen. Das Auftreten des „Slip-Stick“ Effektes erschwert durch den nicht gleichmäßigen Fluss die weitere Prozesssteuerung. Eine Granulation des Materials ist für eine Weiterverarbeitbarkeit in den meisten Fällen notwendig.

4.3.5.3 Fließfähigkeit der Granulate

Nach der Granulation der Pulvermischungen mit dem Walzenkompaktor verschwindet der Effekt des „Slip-Sticks“ bei Untersuchung der resultierenden Granulate mit Hilfe der Ringscherzelle bis auf zwei Ausnahmen. In beiden Fällen handelt es sich um Mischungen, die 75% feines Theophyllin Pulver enthalten. Die Spalt-Porosität während der Kompaktierung beträgt einmal 33,3% und das andere Mal 40%. Die zur Erzielung dieser Porositäten verwendeten spezifischen Kompaktierkräfte sind zu gering, um den unerwünschten „Slip-Stick“ Effekt zu beseitigen. Bei Kompaktierung auf Spalt-Porositäten unterhalb 30% wird kein „Slip-Stick“ mehr beobachtet. Für geringere Anteile von feinem Theophyllin in der Rezeptur reicht es aus, auf eine Spalt-Porosität von 40% zu kompaktieren.

Das Fließverhalten der Granulate bewegt sich zwischen kohäsiv ($ff_c = 3,1$) und leicht fließend ($ff_c = 7,4$) (siehe Tabelle 9.6). Die Fließfähigkeit der Granulate ist im Allgemeinen besser als die Fließfähigkeit der Pulvermischungen.

In Abbildung 4.17 sind die Ergebnisse des statistischen Versuchsplans dargestellt.

Mit einer Erhöhung der Partikelgröße des Theophyllins in der Pulvermischung verbessert sich die Fließfähigkeit der Granulate. Der Grund hierfür ist in den schlechten Bindereigenschaften des Theophyllins zu finden. Das feine Theophyllin fließt als Ausgangsmaterial sehr schlecht. Bei der Walzenkompaktierung besitzt es aber anscheinend nur einen sehr geringen Einfluss bei der Formung von großen, gut fließenden Granulaten. Dadurch trägt es nicht zur Verbesserung der Fließqualität bei. Grobes Theophyllin zeigt an sich schon sehr gute Fließeigenschaften, und es ist nicht zu erwarten, dass sich diese durch die Trockengranulation verschlechtern. Aus diesem Grund

ist es für die Fließeigenschaften besser, größeres Theophyllin in der Ausgangsmischung zu verwenden.

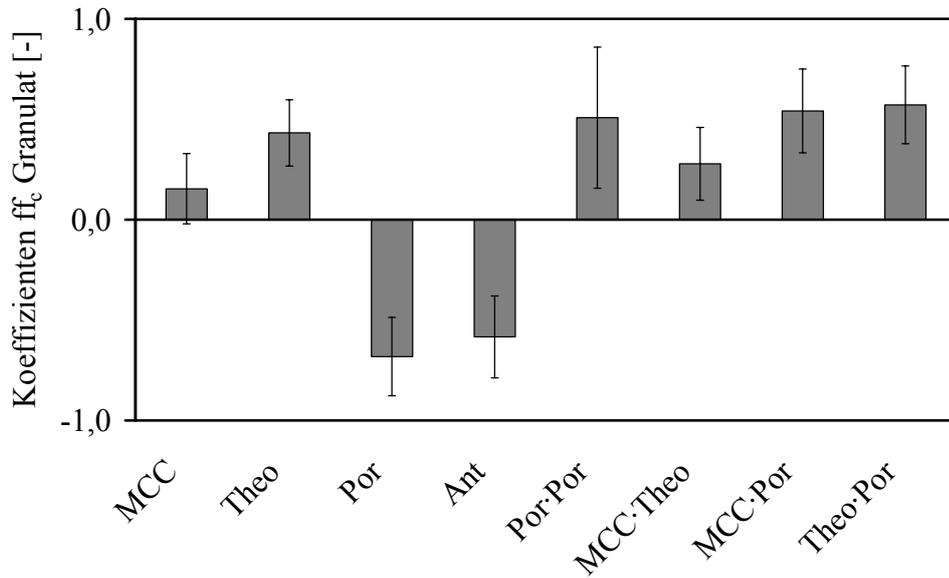


Abbildung 4.17 Koeffizientenplot für die Fließfähigkeit der Granulate ($R^2_{adj.} = 0,901$)

Die Variation der Partikelgröße von MCC hat keinen direkten signifikanten Einfluss auf die Fließfähigkeit der Granulate ($p > 0,05$). Aber in Kombination mit der Spalt-Porosität ist ein signifikanter Effekt der Partikelgröße der MCC vorhanden ($p < 0,001$). Bei geringen Spalt-Porositäten ist die Vergrößerung der Partikel durch Granulatbildung noch nicht ausgeprägt genug, um aus den schlecht fließenden kleinen MCC Partikeln (vor allem MCC105) gut fließende Granulatpartikel zu erzeugen. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 4.18 (a) grafisch dargestellt.

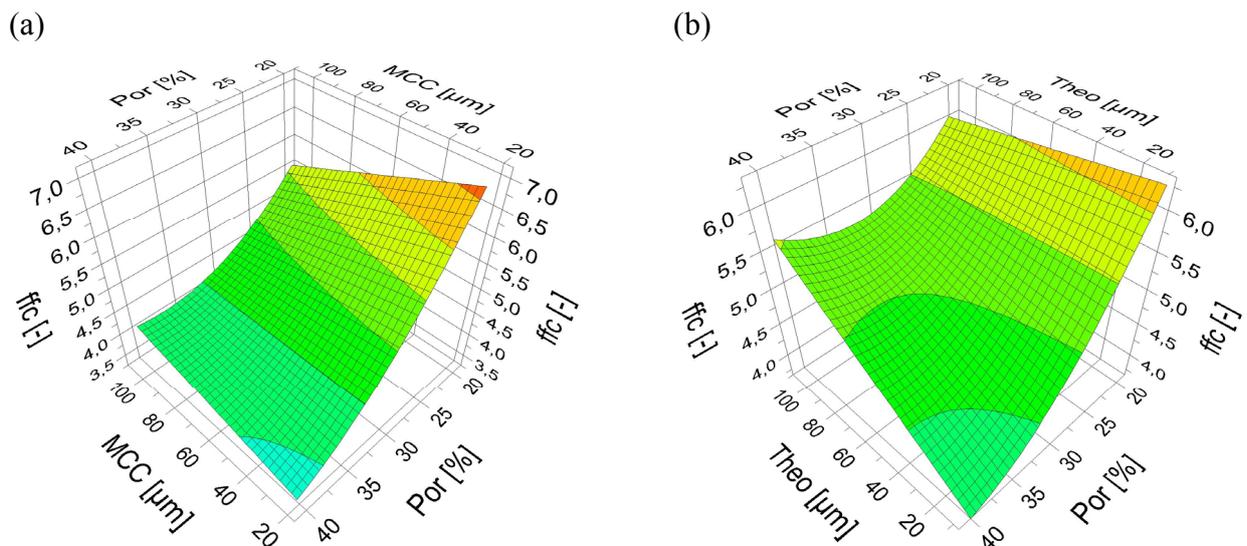


Abbildung 4.18 Oberflächen-Plots für den ff_c der Granulate in Abhängigkeit der Faktoren Spalt-Porosität und (a) Partikelgröße MCC (Theo = $7\mu\text{m}$; Ant = 50%; $R^2_{adj.} = 0,901$);
(b) Partikelgröße Theophyllin (MCC = $56\mu\text{m}$; Ant = 50%; $R^2_{adj.} = 0,901$)

Granulate aus kleinen Ausgangspartikeln der MCC und hohen Werten für die Spalt-Porosität zeigen eine schlechte Fließfähigkeit. Eine hohe Porosität bedeutet, dass die Granulate mit niedriger Kompaktierkraft hergestellt worden sind. Im Gegensatz dazu weisen die Granulate aus groben MCC Partikeln eine bessere Fließfähigkeit auf. Bei hohen Werten der Spalt-Porosität steigt die Fließfähigkeit mit einer Variation der Partikelgröße der MCC zu größerem Ausgangsmaterial an. Dieser Sachverhalt ändert sich ab einer Spalt-Porosität von ungefähr 27%. Während oberhalb dieser Grenze noch die Verwendung von groben MCC Typen zu besseren Fließeigenschaften der Granulate führt, erzielt man unterhalb dieser Grenze mit dem Einsatz von feineren MCC Partikeln bessere Fließeigenschaften.

Die Untersuchung der Ausgangssubstanzen ergibt, dass sich MCC102 im Bereich der leicht fließenden Pulver befindet (siehe Tabelle 4.5).

Bei Kompaktierung auf Porositäten über 27% hat die Granulation keine ausreichende Verbesserung der Fließfähigkeit für die kleinen MCC Typen zur Folge gehabt. Die Fließfähigkeit der Ausgangsmaterialien nimmt mit sinkender Partikelgröße ab. Genau diese Reihenfolge wird auch bei hohen Granulat-Porositäten beobachtet. Die Größe der Granulate aus den kleinen MCC Typen scheint noch nicht ausreichend zu sein, um die Fließeigenschaften des groben MCC Typs (MCC102) zu erreichen. Es ist davon auszugehen, dass die Granulatgröße und Granulatdichte das Fließverhalten der Granulate beeinflussen. Mit sinkender Spalt-Porosität bzw. höheren Kompaktierkräften scheinen die kleinen MCC Typen ausreichend große Granulate zu bilden, um die Fließfähigkeit der groben MCC zu übertreffen. Wie in Kapitel 4.3.4 beschrieben, ergeben kleinere MCC Typen größere Granulate und einen geringeren Feinanteil. Die Verteilungsbreite der Korngröße wird reduziert, und die Folge ist eine verbesserte Fließfähigkeit. Die grobe MCC ist im Gegensatz zu der feinen Variante nur begrenzt in der Lage, mit sinkender Spalt-Porosität große Granulatpartikel zu bilden und den Feinanteil zu senken. Deshalb kommt es ab einer bestimmten Porosität zur Umkehr der Reihenfolge der Fließqualität. Bei geringen Spalt-Porositäten übertreffen die Granulate aus den kleinen MCC Typen (MCC105 und MCC101) sogar die Fließfähigkeit der nicht kompaktierten MCC102.

Die oben für MCC beschriebenen Zusammenhänge und Erklärungen zwischen der Spalt-Porosität und der verwendeten Partikelgröße sind auch für die Wechselwirkung zwischen der Theophyllinpartikelgröße und der Porosität anwendbar. Der Zusammenhang ist in Abbildung 4.18 (b) dargestellt.

Der Faktor Spalt-Porosität hat jedoch nicht nur in Kombination mit den Partikelgrößen einen signifikanten Effekt auf die Fließfähigkeit der Granulate. Wie zu erwarten ist, verschlechtern sich mit steigender Porosität der Granulate die Fließeigenschaften, da die Granulate eine geringere Größe aufweisen. Hinzu kommt, dass mit steigender Porosität der Feinanteil in den Granulaten zunimmt. Diese beiden Effekte führen in der Folge zu einer Verschlechterung der Fließeigenschaften. Der Einfluss der Porosität auf die Fließfähigkeit ist jedoch nicht linear. Mit zunehmender Porosität verliert der Faktor an Bedeutung. Wenn keine Verkleinerung der Partikel durch starke Fragmentierung der Ausgangsmaterialien durch die Walzenkompaktierung stattfindet,

nähert sich die Fließfähigkeit der Granulate an die Fließeigenschaften der Ausgangspulvermischung an.

Genau wie bei der Untersuchung der Fließfähigkeiten der Pulvermischungen besitzt der Anteil Theophyllin in der Mischung auch bei den Granulaten einen signifikanten Einfluss auf den ff_c Wert ($p < 0,001$). Mit steigendem Anteil in der Rezeptur fließt das Granulat schlechter. Der Grund ist das schlechtere Fließen des Theophyllins als Material im Vergleich zu MCC (siehe Tabelle 4.5).

Ferner kann eine Wechselwirkung zwischen den Partikelgrößen MCC und Theophyllin festgestellt werden. Bei Anwesenheit von Theophyllin mit kleiner Partikelgröße ist der Einfluss der Partikelgröße der MCC geringer als bei grobem Theophyllin Pulver in der Mischung. Der gleiche Zusammenhang besteht zwischen feiner MCC und den zwei Theophyllin Pulvern. Diese Wechselwirkung kann man der Abbildung 4.19 entnehmen.

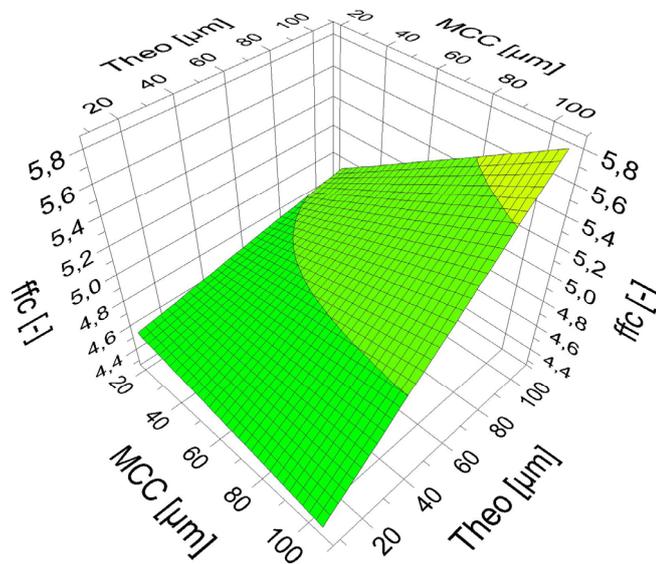


Abbildung 4.19 Oberflächen-Plot für den ff_c der Granulate, (Por = 30%; Ant = 50%; $R^2_{adj.} = 0,901$)

4.3.5.4 Vergleich der Fließfähigkeiten von Pulver und Granulat

In Abbildung 4.20 sind die für die einzelnen Versuche erhaltenen Ergebnisse der Schüttgutfestigkeit gegen die Verfestigungsspannung aufgetragen. Die Schwankungen in der Höhe der verwendeten Verfestigungsspannung sind laut Hersteller der Ringscherzelle zu vernachlässigen.

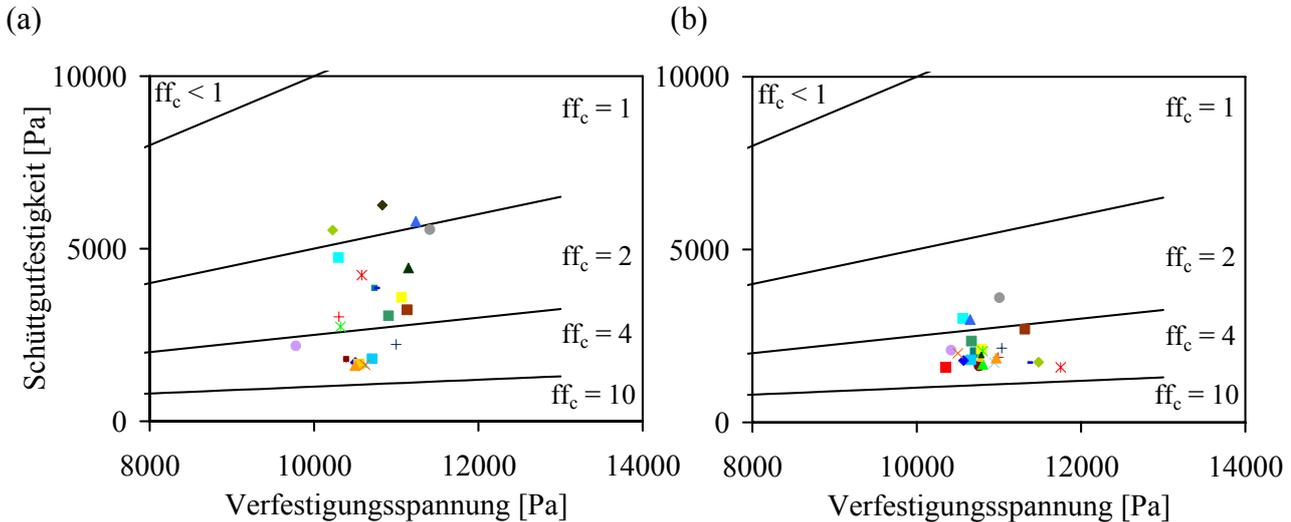


Abbildung 4.20 Bereiche unterschiedlicher Fließfähigkeit mit den einzelnen Versuchspunkten
(a) Pulvermischungen; (b) Granulate

Durch den Prozess der Granulation kann im Allgemeinen die Fließfähigkeit verbessert werden. Bis auf wenige Ausnahmen zeigen alle Granulate leichtes Fließen. Die nicht leicht fließenden Granulate enthalten alle das feine Theophyllin und wurden mit geringen Kompaktierkräften kompaktiert. Hier war die aufgewendete Kompaktierkraft scheinbar nicht ausreichend.

Zur quantitativen Bestimmung des Maßes der Verbesserung wird der Quotient aus dem ff_c der Pulvermischung und dem ff_c der daraus hergestellten Granulate gebildet (Gl. 4.3).

$$ff_c - \text{Quotient} = \frac{ff_c \text{ Pulver}}{ff_c \text{ Granulat}} \tag{Gl. 4.3}$$

Je kleiner die so erhaltenen Werte für den Quotienten sind, desto stärker ausgeprägt ist die Verbesserung der Fließfähigkeit durch den Prozessschritt der Granulation.

Die berechneten Werte für den ff_c - Quotienten liegen im Bereich von 0,28 bis 1,24. Ein Wert über 1 bedeutet, dass durch die Granulation eine Verschlechterung der Fließeigenschaften der Pulver induziert wird. Die Fließfähigkeit der Granulate gegenüber ihren Pulvermischungen ist in den Fällen schlechter, in denen auf eine hohe Spalt-Porosität kompaktiert wird und die als Ausgangsmaterialien MCC102 und grobes Theophyllin enthalten. In diesen Fällen ist bereits die nicht kompaktierte Mischung leicht fließend ($ff_c > 5,9$). Da zusätzlich die Binderqualitäten der beiden großen Partikelgrößen nicht sehr gut sind, ist es hier vermutlich zu einer Verbreiterung der

Partikelgrößenverteilung durch die Walzenkompaktierung gekommen und in der Folge zu einer Verschlechterung der Fließeigenschaften.

Pulvermischungen mit kleinen Partikelgrößen zeigen eine starke Verbesserung der Fließfähigkeit durch die Trockengranulation. So verbessert sich bei der Granulation von MCC105 und feinem Theophyllin auf 20% Porosität der ff_c von 1,85 auf 6,69. Dies entspricht einem ff_c -Quotienten von 0,28. Die kleinen Ausgangsmaterialien zeigen nicht kompaktiert ein sehr kohäsives Verhalten. Gleichzeitig besitzen sie jedoch ein hohes Binderpotential, so dass in einigen Fällen bereits eine Spalt-Porosität von 40% ausreichend ist, um kohäsive Pulvermischungen in leicht fließende Granulate zu überführen. Hier findet eine starke Partikelvergrößerung durch die Granulation statt. Erstaunlicherweise hat die Variation der Partikelgrößen der Ausgangsmaterialien einen größeren Einfluss auf die Fließfähigkeit als die Spalt-Porosität und damit die zur Granulation verwendete Kompaktierkraft. Diese besitzt auch einen signifikanten Einfluss auf die Fließverbesserung ($p < 0,001$). Ein hoher Anteil Theophyllin wirkt sich negativ auf die Fließverbesserung aus. Theophyllin zeigt nicht so gute Bindereigenschaften wie MCC, und damit führt ein höherer Anteil in der Rezeptur zu einer geringeren Granulatgröße.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind in Abbildung 4.21 wiedergegeben.

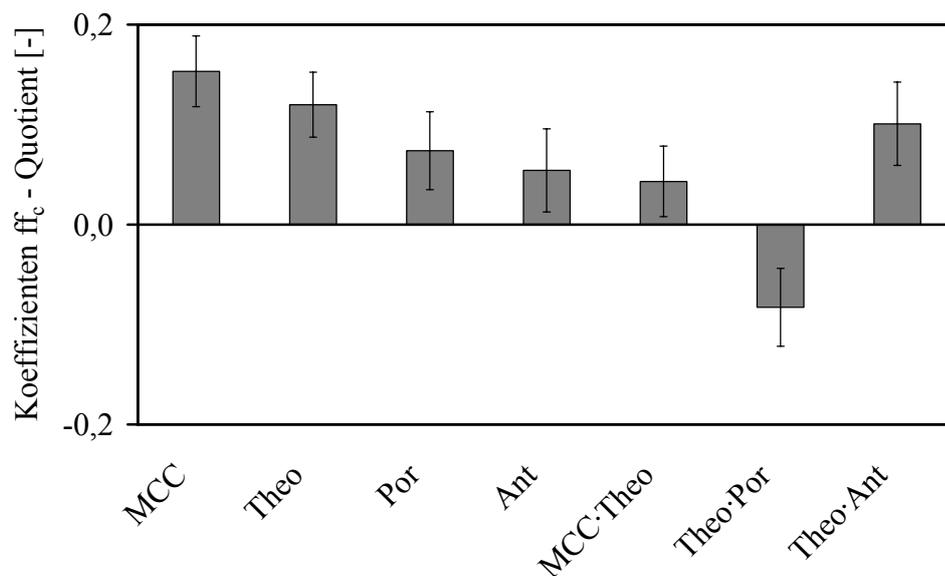


Abbildung 4.21 Koeffizientenplot für den ff_c -Quotienten ($R^2_{adj.} = 0,932$)

4.3.5.5 Zusammenfassung der Fließeigenschaften der binären Mischung

Nicht kompaktierte Pulvermischungen mit groben Partikeln zeigen ein besseres Fließverhalten als die mit feineren Ausgangspartikeln, da hier die Anzahl der Kontaktpunkte zwischen den einzelnen Partikeln geringer ist als bei feinem Material. Dadurch sind die Haftkräfte im Verhältnis zur Gewichtskraft kleiner.

Die Erhöhung des Anteils an Theophyllin verringert die Fließfähigkeit, da Theophyllin bereits als Reinstoff schlechter fließt als MCC mit vergleichbarer Größe. Der Einsatz von feinem Theophyllin führt zu einem ungleichmäßigen Fließverhalten. Dies ist gekennzeichnet durch den auftretenden „Slip-Stick“ Effekt. Dieses ungleichmäßige Fließen erschwert die Weiterverarbeitung.

Die Granulation der Pulvermischungen mittels einer Walzenkompaktierung und der sich anschließenden Trockengranulation verbessert im Allgemeinen die Fließfähigkeit der Granulate gegenüber den ursprünglichen Pulvermischungen.

Bei Pulvermischungen aus groben Komponenten wird keine Verbesserung der Fließfähigkeit beobachtet. Hier wird die Partikelgrößenverteilung aufgrund der schlechten Bindereigenschaften der Partikel verbreitert. Die Konsequenz ist ein schlechteres Fließen der Granulate. Bis auf wenige Ausnahmen kann durch die Trockengranulation der „Slip-Stick“ Effekt beseitigt werden. In den Ausnahmefällen reicht die verwendete Kompaktierkraft nicht aus, um ausreichend große Granulate zu erzeugen.

Neben der Partikelgröße bestimmt die verwendete Kompaktierkraft und damit die Porosität der Granulate zu einem großen Anteil deren Fließfähigkeit. Mit steigender Kompaktierkraft steigt die Granulat Korngröße und damit verbunden das Volumen der Granulatpartikel. Zusätzlich erhöht sich die Dichte der Granulate mit steigender Kompaktierkraft. Diese beiden Faktoren zusammen ergeben eine höhere Masse der Granulatpartikel und eine bessere Fließfähigkeit. Nach erfolgter Granulation zeigen Granulate aus kleinen Ausgangsmaterialien eine verbesserte Fließfähigkeit gegenüber Granulaten aus groben Ausgangsmaterialien. Dafür ist es aber notwendig, eine bestimmte Kompaktierkraft aufzuwenden.

Die Einführung des ff_c -Quotienten erlaubt eine quantitative Beurteilung der Einflüsse der einzelnen Faktoren auf die Fließfähigkeit. Die Kombination von kleinpartikulären Ausgangsmaterialien mit einer ausreichend hohen Kompaktierkraft erzielt die besten Ergebnisse in Bezug auf die Fließfähigkeit.

4.3.6 Festigkeit der Granulate

Die Festigkeit der verschiedenen Granulate wird wie in Kapitel 3.4.2 beschrieben mit Hilfe eines Luftstrahlsiebes bestimmt.

In Abbildung 4.22 sind die Ergebnisse der statistischen Versuchsauswertung grafisch dargestellt.

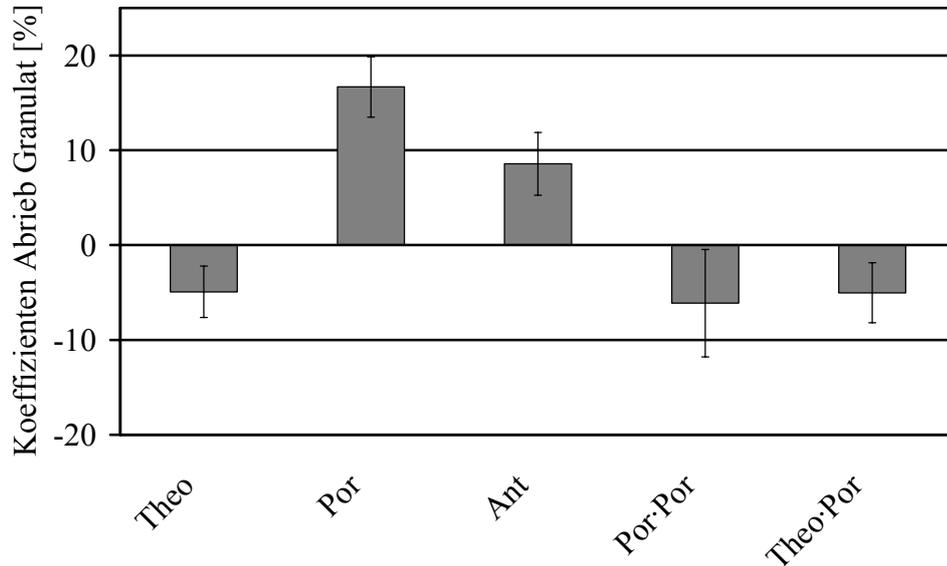


Abbildung 4.22 Koeffizientenplot für den Abrieb der Granulate ($R^2_{\text{adj.}} = 0,881$)

Die Variation der Partikelgröße der MCC hat keinen signifikanten Einfluss auf die Festigkeit der Granulate ($p > 0,05$). Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der Abriebsuntersuchung der Granulate aus reiner MCC (siehe Kapitel 3.4.2). Die aus MCC105 hergestellten Granulate zeigen dort einen geringeren Abrieb und damit eine höhere Festigkeit als Granulate hergestellt aus MCC101. Schon in der Einkomponentenmischung ist es nicht möglich, die Absolutwerte des Abriebs der aus MCC102 hergestellten Granulate mit den Werten der anderen beiden MCC Typen zu vergleichen. Der Grund ist die große Ausgangspartikelgröße von MCC102.

Der Median der Partikelgrößenverteilung, bestimmt mittels Laserbeugung, beträgt für grobes nicht kompaktiertes Theophyllin $110\mu\text{m}$. Genau wie bei MCC102 sind hier ungefähr 50% der Primärpartikel größer als das verwendete Sieb ($90\mu\text{m}$) zur Abtrennung des Abriebs. Auch die Verwendung eines $125\mu\text{m}$ Siebes erzielt keine Vorteile. Eine Abhilfe durch Einsatz eines größeren Siebs war aufgrund der zu großen Maschenweite nicht möglich, da dadurch eine Unterscheidung zwischen intakten Granulatpartikeln und Feinanteil nicht möglich ist.

Aus diesem Grund werden die Messungen des Abriebs der Granulate nicht weiter ausgewertet.

Auf Basis der Ergebnisse der Untersuchungen des Abriebs der Tabletten (siehe Kapitel 4.2.4.2) ist jedoch zu erwarten, dass auch bei den Granulaten mit Verwendung der kleineren Partikelgrößen der MCC festere Granulate erzeugt werden.

4.3.7 Eigenschaften der Tabletten

4.3.7.1 Herstellung der Tabletten

Für die Tablettierung der nicht kompaktierten Pulvermischungen und der Granulate wird eine hydraulische Tablettenpresse (FlexiTab, Röltgen) verwendet. Bei dieser Art von Tablettenpresse kann der Pressdruck vorgegeben werden und ist unabhängig von der Position des Unterstempels oder dem Füllgrad der Matrice. Die Tablettenpresse ist in allen Versuchen mit runden und biplanen Stempeln bestückt. Der Durchmesser der Stempel beträgt 12mm. Die Tablettenmasse beträgt für alle Versuche $405 \pm 5\text{mg}$. Die verwendeten Presskräfte sind 10, 18 und 25kN. In den folgenden Kapiteln werden hauptsächlich die Ergebnisse der statistischen Versuchsplanung der bei 18kN gepressten Tabletten vorgestellt, da die Ergebnisse der anderen Pressniveaus denselben Trend aufweisen. Nur in den Fällen von Abweichungen werden die Ergebnisse der anderen zwei Pressniveaus beschrieben.

4.3.7.2 Druckfestigkeit der Tabletten aus den Pulvermischungen

Die Druckfestigkeit der aus den nicht kompaktierten Pulvermischungen hergestellten Tabletten variiert zwischen $2,96 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$ und $7,64 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$ (siehe Tabelle 9.4). Die Werte zeigen, dass es sich um relativ feste Tabletten handelt. Der Mindestanteil von 25% Binder (MCC) in der Rezeptur ist für diese hohe Festigkeit verantwortlich.

Wie schon bei der Simulation des Kompaktierprozesses beobachtet (siehe Kapitel 4.2.4.1), steigt auch hier die Druckfestigkeit der Tabletten bei Verwendung von kleineren MCC Partikeln an ($p < 0,001$). Hinzu kommt eine Wechselwirkung der Partikelgröße mit dem Theophyllinanteil in der Pulvermischung (Abbildung 4.23). Mit hohen Theophyllinanteilen sind die Auswirkungen der

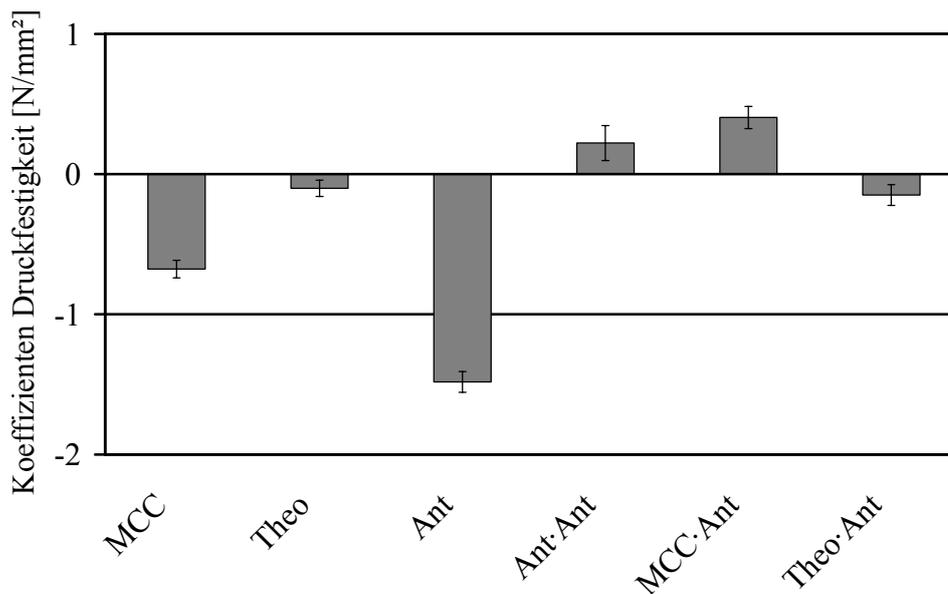


Abbildung 4.23 Koeffizientenplot für die Druckfestigkeit von aus den Pulvermischungen hergestellten Tabletten ($R^2_{\text{adj.}} = 0,991$)

Partikelgrößenvariation der MCC weniger stark ausgeprägt. Durch die Erhöhung des Theophyllin Anteils wird folglich der Anteil MCC in der Mischung verringert und damit auch der Einfluss auf die Druckfestigkeit der Tabletten. Die Werte für die Druckfestigkeit nähern sich mit steigendem Theophyllinanteil der Druckfestigkeit der reinen Theophyllin Tabletten an. Für feines Theophyllin beträgt die Druckfestigkeit der Tabletten auf dem 18kN Pressniveau $2,3 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$ und für grobes Theophyllin $1,9 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$.

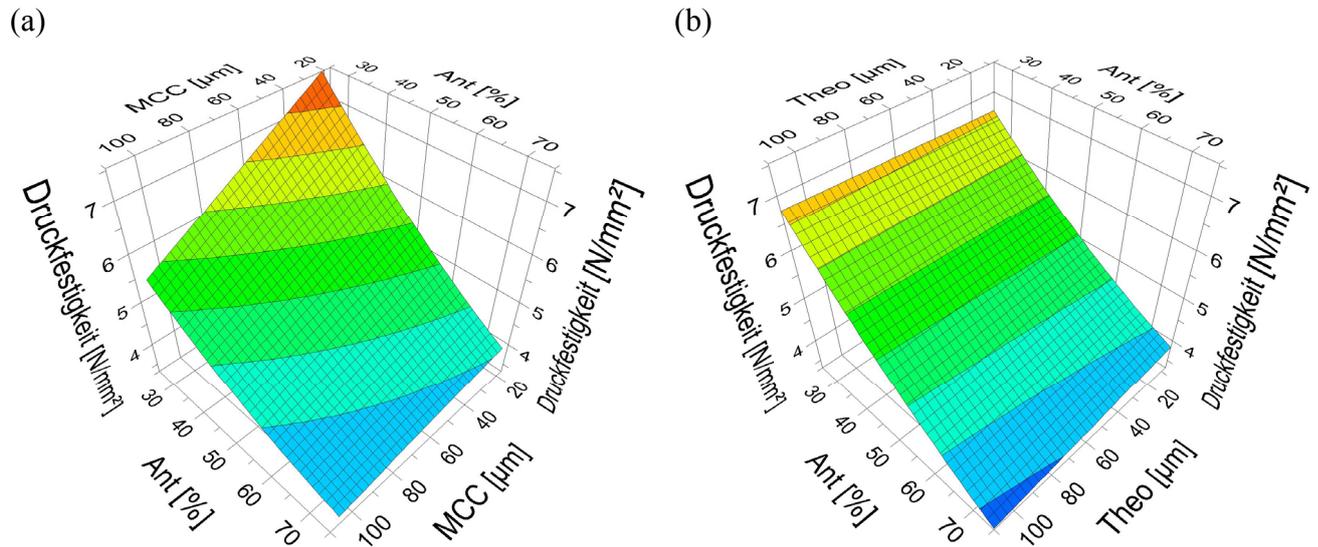


Abbildung 4.24 Oberflächen-Plots für die Druckfestigkeit der Tabletten aus Pulver in Abhängigkeit der Faktoren Anteil Theophyllin und (a) Partikelgröße MCC (Theo = $7 \mu\text{m}$; $R^2_{\text{adj.}} = 0,991$) oder (b) Partikelgröße Theophyllin (MCC = $56 \mu\text{m}$; $R^2_{\text{adj.}} = 0,991$)

Der Faktor Anteil besitzt neben der Wechselwirkung mit MCC auch eine Wechselwirkung mit dem Faktor Partikelgröße Theophyllin. Es gelten hier ebenfalls die für MCC bereits ausgeführten Zusammenhänge. Der Effekt ist aber insgesamt weniger stark ausgeprägt.

Abbildung 4.24 (a) und (b) zeigen die Diagramme der mit dem Modell berechneten Oberflächen-Plots für die Druckfestigkeit der aus Pulver hergestellten Tabletten in Abhängigkeit des Theophyllin Anteils und der Partikelgrößen der beiden Materialien.

Mit steigendem Anteil Theophyllin sinkt die Druckfestigkeit der Tabletten ($p < 0,001$). Hier spielt wieder das geringere Bindungsvermögen des Theophyllins im Vergleich mit MCC eine Rolle. Der gefundene Einfluss auf die Druckfestigkeit ist jedoch nicht linear. Dies kommt durch den quadratischen Effekt des Theophyllinanteils in der Modell Gleichung zu Ausdruck. Mit Erhöhung des Anteils einer der Mischungskomponenten nähern sich die Druckfestigkeiten wieder den Werten der jeweiligen Einzelkomponenten an.

4.3.7.3 Druckfestigkeit der Tabletten aus den Granulaten

Wie erwartet liegen die Werte der Druckfestigkeiten aus den aus Granulaten hergestellten Tabletten unter denen der Tabletten aus direktverpressten Pulvermischungen. Die Werte variieren im Bereich von $2,75 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$ bis $6,92 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$ (siehe Tabelle 9.6).

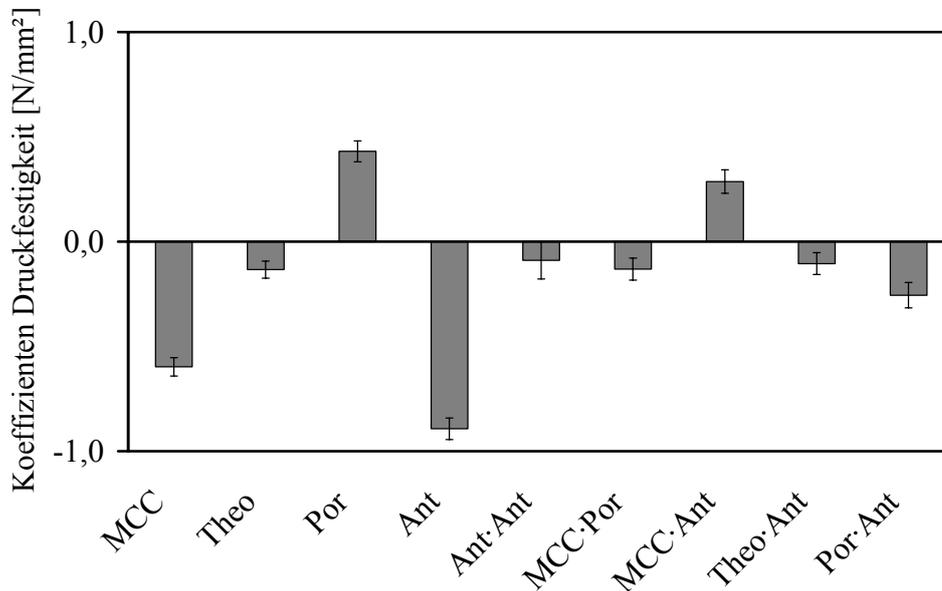


Abbildung 4.25 Koeffizientenplot für die Druckfestigkeit von aus den Granulaten hergestellten Tabletten ($R^2_{\text{adj.}} = 0,992$)

Genau wie bei der Granulation und Tablettierung der reinen MCC wird auch in der binären Mischung eine Zunahme der Druckfestigkeit bei Verwendung von kleineren MCC Partikeln als Ausgangsstoff in der Mischung beobachtet (Abbildung 4.25 und Abbildung 4.26). Der gleiche Zusammenhang wird auch für die Variation der Partikelgröße des Theophyllins gefunden. Auch hier erhöht sich die Druckfestigkeit der Tabletten mit einer Verringerung der Partikelgröße des Ausgangsmaterials. Der Grund für dieses Verhalten ist die Vergrößerung der spezifischen Oberfläche (siehe Kapitel 3.5.6). Die Aussagen zu MCC können in diesem Zusammenhang auch auf Theophyllin übertragen werden.

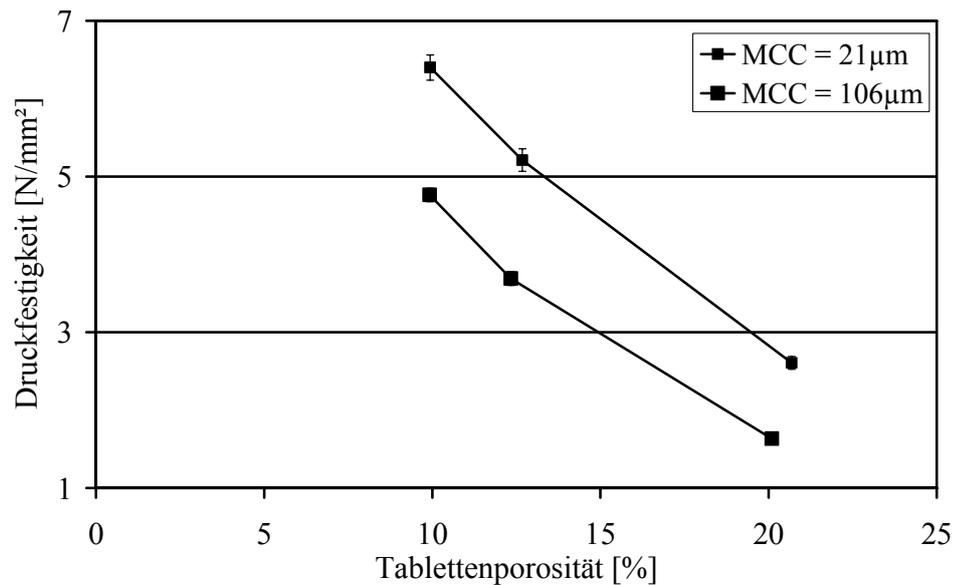


Abbildung 4.26 Druckfestigkeit von Tabletten aus Granulaten auf drei Pressniveaus (10, 18, 25kN); (Theo = 110µm; Ant = 25%) (Mittelwert ± Vertrauensbereich, n = 10, $\alpha = 0,05$)

Die Spalt-Porosität der Schülpe besitzt ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Festigkeit der Granulate ($p < 0,001$). Je höher die Spalt-Porosität für die Kompaktierversuche gewählt wird, desto fester sind die Tabletten aus den so hergestellten Granulaten bei der sich anschließenden Tablettierung. In Abbildung 4.27 sind die Auswirkungen der Variation der Spalt-Porosität auf die Druckfestigkeit der Tabletten am Beispiel einer Rezeptur exemplarisch dargestellt.

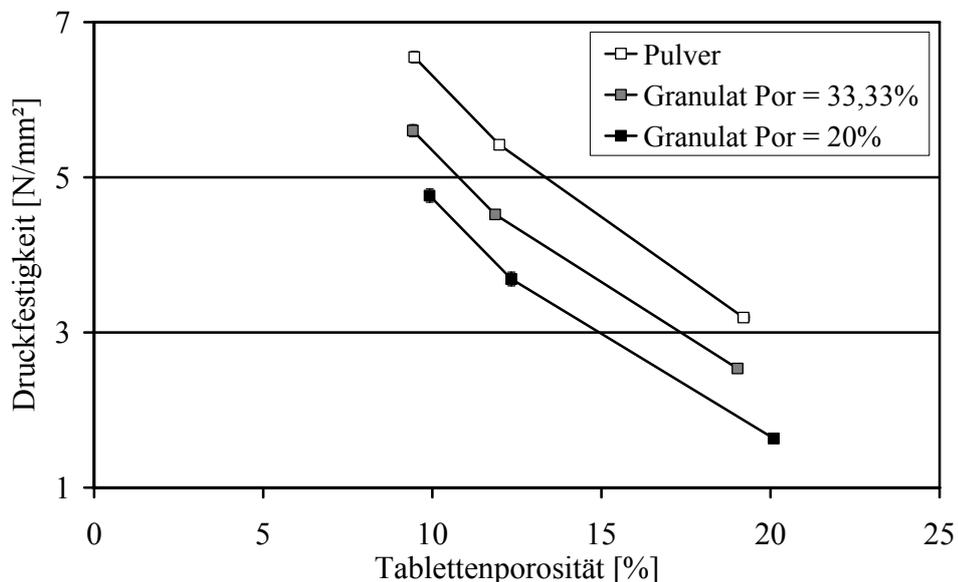


Abbildung 4.27 Druckfestigkeit von Tabletten aus Pulver (offenes Symbol) und zwei Granulaten (geschlossenes Symbol) auf drei Pressniveaus (10, 18, 25kN); (MCC = 106µm; Theo = 110µm; Ant = 25%) (Mittelwert ± Vertrauensbereich, n = 10, $\alpha = 0,05$)

Die beobachtete Verringerung der Druckfestigkeit bestätigt die zu erwartende Analogie zu den Ergebnissen der Kompaktierung und Tablettierung der MCC. Auch in diesem Fall ist davon auszugehen, dass durch die höhere mechanische Vorbehandlung bei Kompaktierung auf geringe Spalt-Porositäten ein erhöhter Widerstand gegenüber permanenter plastischer Deformation induziert wird. Für MCC ist dies bereits in Kapitel 3.5.4 ausführlich beschrieben worden. Da es sich bei Theophyllin wie auch bei MCC um einen hauptsächlich plastisch verformenden Stoff handelt, ist es wahrscheinlich, dass die für MCC gefundenen Zusammenhänge auch für Theophyllin gelten.

Bei der Kompaktierung auf geringere Spalt-Porositäten entstehen größere Granulate (siehe Kapitel 4.3.3). Diese Kornvergrößerung der Granulate führt zu einer Reduzierung der Druckfestigkeit der Tabletten, da auch hier weniger Bindungspunkte vorhanden sind (Kapitel 3.5.3), und die Größe der Fehlstellen in der Tablette mit steigender Größe der Granulatpartikel zunimmt. Die Resultate aus Kapitel 3.5 lassen vermuten, dass die Vergrößerung der Granulate auch in der binären Mischung die entscheidende Ursache für die Verminderung der Druckfestigkeit nach der Kompaktierung ist. Diese Erklärung wird durch den Vergleich der Tabletten-Porositäten der mit derselben Presskraft hergestellten Tabletten unterstützt. Festere Granulate ergeben im Vergleich mit weichen Granulaten Tabletten mit höheren Porositäten (Abbildung 4.27). Die Ursache ist eine größere inter-granuläre Porosität als Folge der festeren und größeren Granulatpartikel. Mit steigender Presskraft bei der Tablettierung wird dieser Unterschied in der Tabletten-Porosität geringer. Der Vergleich der Tabletten-Porositäten von Tabletten aus der Pulvermischung mit den Tabletten aus dem bei einer Spalt-Porosität von 33,33% hergestellten Granulat ergibt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Tabletten-Porosität ($p > 0,05$). Auf der Oberfläche der Tabletten ist keine Granulatstruktur erkennbar. Die Granulatstruktur ist offensichtlich während der Tablettierung zerstört worden.

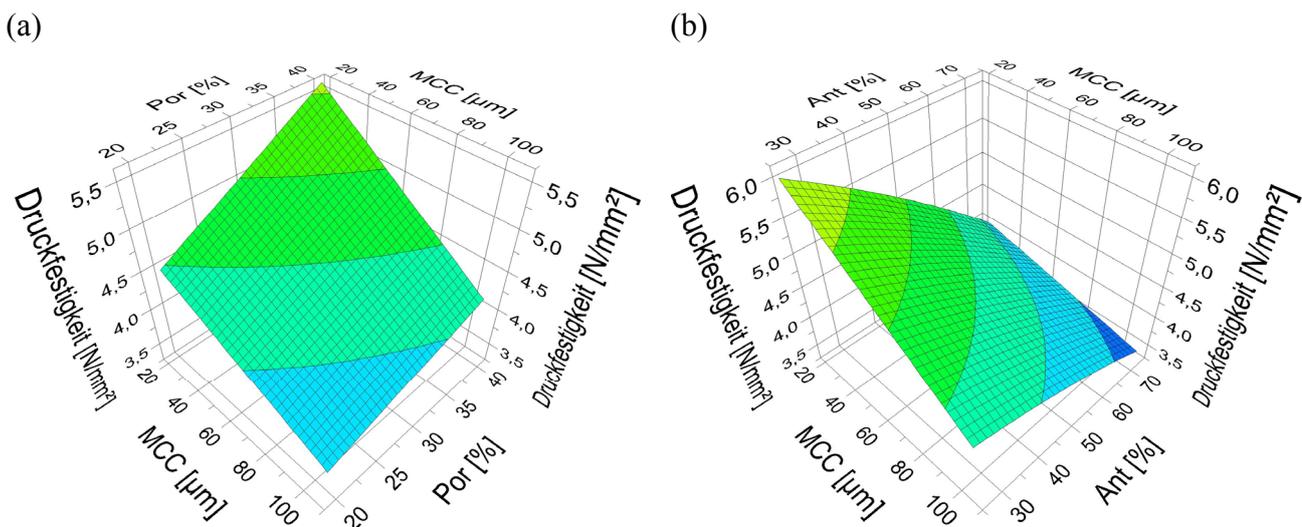


Abbildung 4.28 Oberflächen-Plots für die Druckfestigkeit der Tabletten aus Granulaten in Abhängigkeit der Faktoren Partikelgröße MCC und

(a) Spalt-Porosität (Theo = $7\mu\text{m}$; Ant = 50%; $R^2_{\text{adj.}} = 0,992$)

(b) Anteil Theophyllin (Theo = $7\mu\text{m}$; Por = 30%; $R^2_{\text{adj.}} = 0,992$)

In Abbildung 4.28 (a) ist die Wechselwirkung zwischen den Faktoren Partikelgröße MCC und Spalt-Porosität dargestellt. Die Variation der Partikelgröße der Ausgangsstoffe hat einen größeren Einfluss auf die Druckfestigkeit bei hohen Spalt-Porositäten als bei geringen. Hier spielt die Vergrößerung der Granulate mit sinkender Porosität eine Rolle. Die Verwendung von kleiner MCC in Kombination mit geringen Spalt-Porositäten führt zu groben Granulaten. Diese weisen in der Folge eine geringere spezifische Oberfläche auf. Trotzdem ist der Effekt der verbesserten Druckfestigkeit der aus kleinen MCC Partikeln hergestellten Tabletten über den gesamten untersuchten Spalt-Porositätsbereich sichtbar.

Die für Tabletten aus Pulvermischungen gefundene Interaktion zwischen der Partikelgröße MCC und dem Theophyllinanteil wird erwartungsgemäß auch bei den Ergebnissen der Druckfestigkeiten der Tabletten aus den Granulaten beobachtet (Abbildung 4.28 (b)). Die Gründe sind in Kapitel 4.3.7.2 ausführlich beschrieben.

Die beobachtete Wechselwirkung zwischen der Spalt-Porosität und dem Theophyllinanteil lässt sich auf die im Vergleich zur MCC schlechteren Bindereigenschaften des Theophyllins zurückführen. Mit steigenden Anteilen an Theophyllin in der Mischung schwindet der Einfluss der Spalt-Porosität auf die Druckfestigkeit der Tabletten.

Die vorliegenden Ergebnisse stehen im Gegensatz zu der Hypothese der Kornvergrößerung der Granulate von Sun und Himmelpach, 2006. Auch in einer binären Mischung führen grobe Granulate nicht automatisch zu Tabletten mit einer geringeren Festigkeit. Die Verwendung von kleinen Partikeln als Ausgangsstoff führt zu größeren Granulatpartikeln, zusätzlich wird noch der Feinanteil der Granulate gesenkt. Diese Granulate ergeben aber zugleich höhere Druckfestigkeiten für die daraus hergestellten Tabletten.

Die Hypothese der Druckverfestigung konnte in diesem Teil der Arbeit nicht untersucht werden, da zu diesem Zeitpunkt keine Weg-instrumentierte Tablettenpresse zur Verfügung stand.

4.3.7.4 Vergleich der Druckfestigkeiten von Tabletten aus Pulver und Granulat

Abbildung 4.27 zeigt, dass die Druckfestigkeitswerte der Tabletten aus dem Granulat in fast allen Fällen nicht die Druckfestigkeit der aus der Pulvermischung hergestellten Tabletten erreichen. Die Gründe für diese Verminderung sind die bereits beschriebene Kornvergrößerung der Granulate und der höhere Widerstand gegenüber permanenter plastischer Verformung.

Zur Quantifizierung der Verminderung der Druckfestigkeit wird der unter Kapitel 3.4.3.1 beschriebene Druckfestigkeitsquotient (Gl. 3.1) verwendet. Die Auswertung der Einflüsse der verschiedenen Faktoren mit Hilfe des statistischen Versuchsplans ergibt keinen signifikanten Einfluss der Faktoren Partikelgröße MCC und Theophyllin auf den Quotienten der Druckfestigkeit ($p > 0,05$). Die Verwendung der kleinen Partikelgrößen führt auch nach der Granulation noch zu höheren spezifischen Oberflächen der Granulate, im Gegensatz zur Verwendung von groben Partikelgrößen. Aus diesem Grund bleibt das Verhältnis der Oberflächen der Pulvermischung und der Granulate erhalten und somit der Druckfestigkeitsquotient unbeeinflusst.

Die Spalt-Porosität besitzt erwartungsgemäß den höchsten Einfluss auf die Verminderung der Druckfestigkeit. Je höher die Porosität der Schülpe gewählt wird, desto höhere Werte resultieren für den Druckfestigkeitsquotienten nach der Tablettierung. Die Verminderung der Druckfestigkeit nach erfolgter Kompaktierung fällt gering aus. Geringere Spalt-Porositäten werden durch Einstellung höherer Kompaktierkräfte realisiert. Diese höheren Kompaktierkräfte induzieren den oben beschriebenen erhöhten Widerstand gegenüber plastischer Verformung (Druckverfestigung). Zusätzlich wird die Partikelgröße der Granulate erhöht (Kornvergrößerung der Granulate).

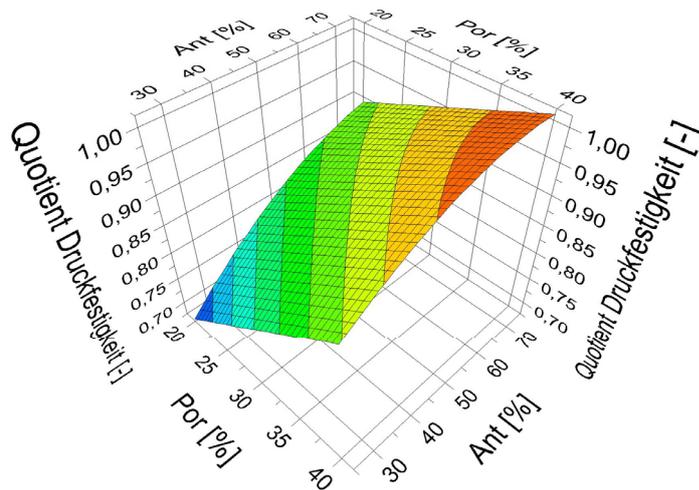


Abbildung 4.29 Oberflächen-Plot für den Druckfestigkeitsquotienten in Abhängigkeit der Faktoren Spalt-Porosität und Anteil Theophyllin ($R^2_{\text{adj.}} = 0,875$)

Der Theophyllinanteil besitzt ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Verminderung der Druckfestigkeit. Der Einfluss auf den Quotienten der Druckfestigkeit ist jedoch nicht linear (Abbildung 4.29). Mit steigendem Anteil nähert sich der Quotient dem Wert „1“ an. Das bedeutet, dass durch die Kompaktierung keine Veränderung auf die Festigkeit der Tabletten ausgeübt wird. Theophyllin ist auch schon vor der Kompaktierung ein schlechterer Binder als MCC, und so wird durch die Kompaktierung von binären Mischungen mit hohem Theophyllinanteilen keine weitere Verschlechterung der Festigkeit der Tabletten beobachtet. Da beim Druckfestigkeitsquotienten die Druckfestigkeit der Tabletten aus Granulat und Pulvermischung ins Verhältnis gesetzt werden und Theophyllin zur Druckfestigkeit der Tabletten in beiden Fällen wenig beiträgt, nähert er sich bei der Erhöhung des Theophyllinanteils dem Wert „1“ an.

Ein Vergleich der Druckfestigkeiten der Tabletten aus der Pulvermischung mit grober MCC ($d_{50} = 106\mu\text{m}$) als Ausgangsmaterial mit der Druckfestigkeit von Tabletten, die aus Granulaten mit kleiner MCC ($d_{50} = 21\mu\text{m}$) hergestellt werden (bei Beibehaltung der Partikelgröße und Anteil Theophyllin in der Mischung), ergibt eine vergleichbare oder sogar höhere Druckfestigkeit der Tabletten aus den Granulaten (Abbildung 4.30).

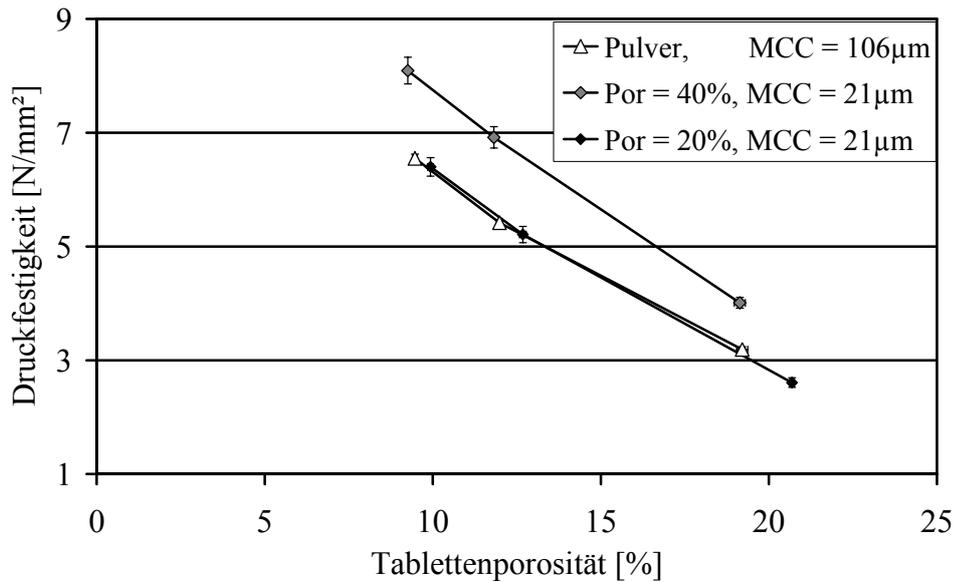


Abbildung 4.30 Druckfestigkeit von Tabletten aus Pulver (offenes Symbol) und zwei Granulaten (geschlossenes Symbol) auf drei Pressniveaus (10, 18, 25kN); (Theo = 110µm; Ant = 25%); (Mittelwert ± Vertrauensbereich, n = 10, $\alpha = 0,05$)

Bei einer Kompaktierung auf eine Spalt-Porosität von 40% resultiert eine signifikant höhere Druckfestigkeit der Tabletten aus den Granulaten im Vergleich zu den Tabletten aus der Pulvermischung ($p < 0,05$). Granulate mit einer Spalt-Porosität von 20% ergeben Tabletten mit einer vergleichbaren Druckfestigkeit wie Tabletten aus der Pulvermischung bei Verwendung der groben MCC.

Die Fließfähigkeit der Granulate entspricht ungefähr der der nicht kompaktierten Pulvermischung ($ff_c = 5,57$). Dabei zeigen die Granulate, die auf eine Spalt-Porosität von 20% kompaktiert worden sind eine etwas bessere Fließfähigkeit ($ff_c = 6,57$). Die Fließfähigkeit der Granulate mit einer Spalt-Porosität von 40% zeigen hingegen einen etwas geringeren Wert als die der Pulvermischung ($ff_c = 5,32$).

4.3.7.5 Abrieb der Tabletten aus Granulaten

Alle Tabletten des Versuchsplans zeigen einen Abrieb von unter 0,4% (siehe Tabelle 9.6) und entsprechen somit den Anforderungen des Arzneibuchs von unter 1% (Ph.Eur., 2005). Es ist zu erwarten, dass die Faktoren, die einen Einfluss auf die Druckfestigkeit der Tabletten besitzen, auch deren Abrieb beeinflussen.

So ergeben die Untersuchungen einen signifikanten Einfluss der Partikelgröße der verwendeten MCC auf den Abrieb der Tabletten. Je kleiner die verwendete Ausgangsgröße der Partikel ist, desto geringere Werte werden für den Abrieb erhalten. Die Spalt-Porosität hat jedoch im Gegensatz zur Partikelgrößenvariation nur einen geringen Einfluss auf den Abrieb. Mit erhöhter Porosität der Granulate nimmt der Abrieb ab (Abbildung 4.31). Den größten Einfluss auf den Abrieb der

Tabletten hat, wie auch schon bei der Druckfestigkeit der Tabletten beobachtet, der Theophyllinanteil in der Rezeptur. Mit Erhöhung des Theophyllinanteils wird gleichzeitig auch der Anteil des Trockenbinders MCC verringert. Aus diesem Grund erhöht sich der Abrieb mit steigendem Theophyllinanteil. Der gefundene Einfluss auf den Abrieb ist jedoch nicht linear.

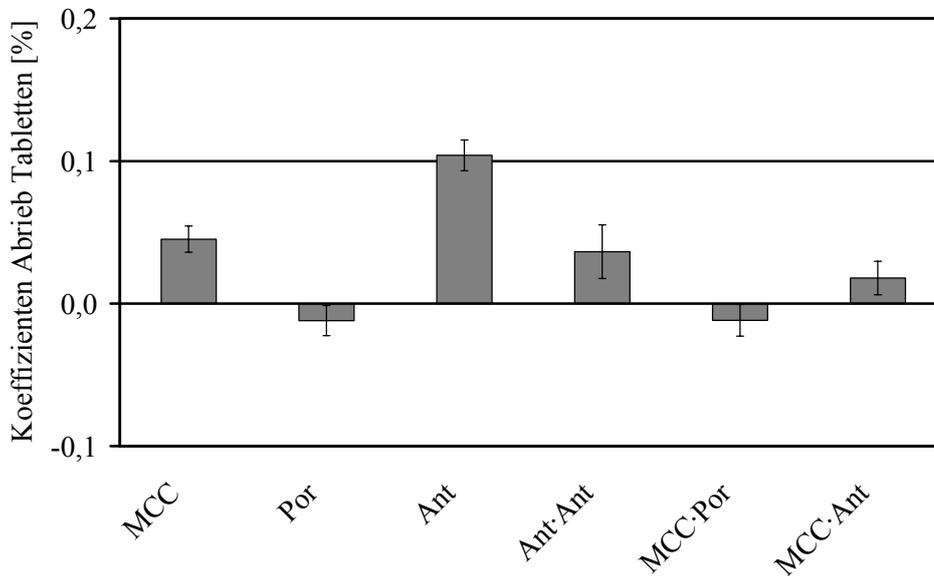


Abbildung 4.31 Koeffizientenplot für den Abrieb von aus Granulaten hergestellten Tabletten gepresst mit 18kN ($R^2_{adj.} = 0,956$)

Durch den Einsatz kleinerer Binderpartikel wird eine Verringerung des Tablettenabriebs erzielt. Aus diesem Grund ist es auch sinnvoll die Ausgangspartikelgröße zu verkleinern, um eine höhere Tablettenqualität zu erzeugen. Es ist jedoch zu beachten, dass die Veränderung des Abriebs der Tabletten durch Wahl kleinerer MCC Partikel zwar signifikant aber absolut gesehen relativ gering ist.

4.3.7.6 Freisetzung der Tabletten aus den Granulaten

In diesem Abschnitt der Arbeit wird beschrieben, inwieweit die Veränderungen der Spalt-Porosität, des Arzneistoffanteils und der Partikelgröße der Ausgangsstoffe die Freisetzung der bei 18kN gepressten Tabletten beeinflussen. Die Freisetzung wird entsprechend der Monographie „Theophylline Tablets“ des USP durchgeführt (USP 28, 2005). Als Freisetzungsmedium findet demineralisiertes Wasser Verwendung. Als Auswertparameter wird die mittlere Auflösungszeit (MDT) gewählt.

In Abbildung 4.32 sind die Freisetzungskurven ausgewählter Tabletten einer bestimmten Rezeptur vorgestellt. Die Spalt-Porositäten zur Herstellung der Granulate und die Partikelgröße der MCC werden in den freigesetzten Tabletten variiert. Die Werte für die MDT sind im Anhang in Tabelle 9.6 aufgeführt.

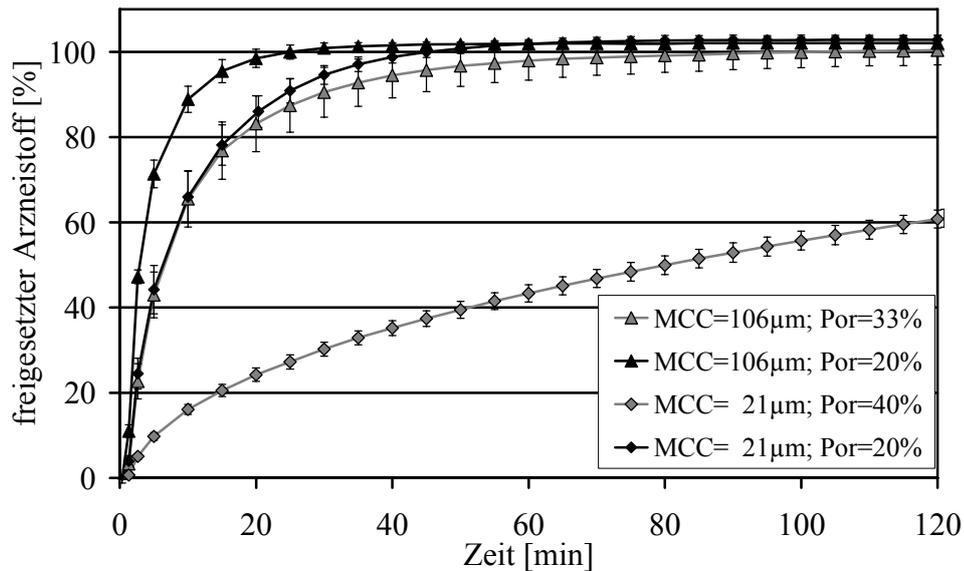


Abbildung 4.32 Freisetzungsprofile von Tabletten aus Granulaten gepresst mit 18kN (Theo = 110µm; Ant = 25%; Mittelwert ± Standardabweichung; n = 3)

Die Variation der Partikelgröße des Theophyllins hat keinen signifikanten Effekt auf die MDT. Die Variation der Spalt-Porosität hingegen übt einen starken Einfluss auf das Freisetzungsverhalten aus. Bei Verwendung von Granulaten mit höheren Porositäten zur Tablettierung wird eine langsamere Freisetzung erhalten als bei Tabletten aus weniger porösen Granulaten. Die Freisetzungsgeschwindigkeit erhöht sich bei Tabletten, die eine geringere Festigkeit aufweisen. Wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben ist bei der Tablettierung von festen Granulaten die intergranuläre Porosität erhöht und das Wasser kann gut in die Tablette eindringen.

Die Erhöhung des Theophyllinanteils in der Rezeptur führt erwartungsgemäß zu einer Verlängerung der Freisetzung. Auch der Einsatz von kleineren MCC Partikeln als Ausgangsmaterial verlangsamt die Freisetzung signifikant ($p < 0,001$). Besonders stark ausgeprägt ist dieser Effekt bei Tabletten aus Granulaten mit einer hohen Porosität (Abbildung 4.33). Diese weichen Granulate erlauben eine hohe Anzahl von Bindungspunkten in der Tablette und erschweren damit das Eindringen von Wasser. Die Tabletten zeigen keinen Zerfall während der Freisetzung und bleiben in ihrer Struktur bestehen.

Die Kompaktierung von kleinen MCC Partikeln auf Spalt-Porositäten von 20% resultiert im Vergleich mit grober MCC nur in einer geringeren Verlängerung der Freisetzungszeit. In Abbildung 4.32 ist zu erkennen, dass die Freisetzung von Tabletten aus Granulaten geringer Porosität und kleiner MCC ein ähnliches Freisetzungsprofil aufweist wie das von Tabletten aus Granulat mit grober MCC und einer mittleren Porosität. Die Druckfestigkeit der Tabletten ist jedoch bei Verwendung der kleinen MCC erhöht. So weisen die Tabletten aus Granulaten mit kleiner MCC eine Druckfestigkeit von $5,2\text{N} \cdot \text{mm}^{-2}$ auf, während die Tabletten aus Granulaten mit grober MCC nur eine Druckfestigkeit von $4,5\text{N} \cdot \text{mm}^{-2}$ besitzen.

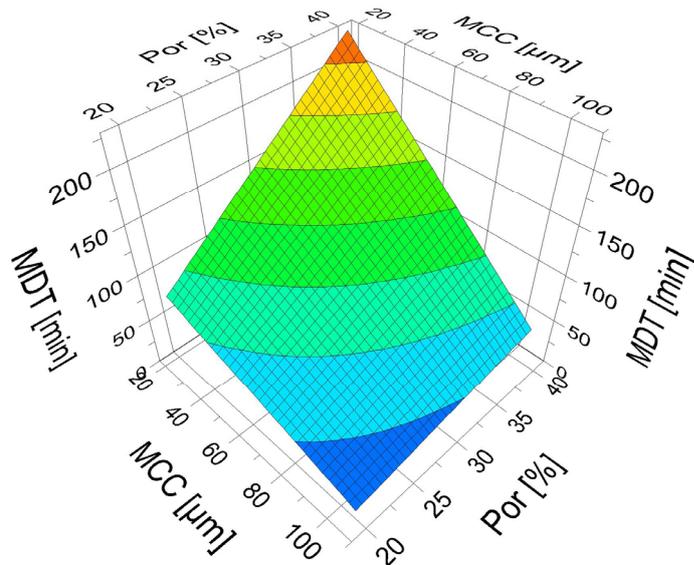


Abbildung 4.33 Oberflächen-Plot für die MDT der Tabletten gepresst mit 18kN in Abhängigkeit der Faktoren Partikelgröße MCC und Spalt-Porosität (Ant = 50%; $R^2_{\text{adj.}} = 0,921$)

Es ist somit möglich, durch die Verwendung von Ausgangsmaterialien mit kleineren Partikelgrößen – bei vergleichbarer Freisetzung des Arzneistoffs – die Druckfestigkeit der Tabletten zu erhöhen. Spalt-Porositäten über 30% bei gleichzeitiger Verwendung von kleiner MCC führen zu stark verlängerten Freisetzungzeiten. Die mittleren Auflösungszeiten bei Verwendung von kleiner MCC, liegen dann zwischen 147 und 314min.

Die Freisetzung lässt sich in diesen Fällen entsprechend einer Kinetik nach Higuchi beschreiben. In Abbildung 4.34 wird der Verlauf der Freisetzung für eine Rezeptur exemplarisch gezeigt. Im Bereich von 10 bis 75% freigesetzter Arzneistoffmenge besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der freigesetzten Arzneistoffmenge und der Wurzel der Zeit.

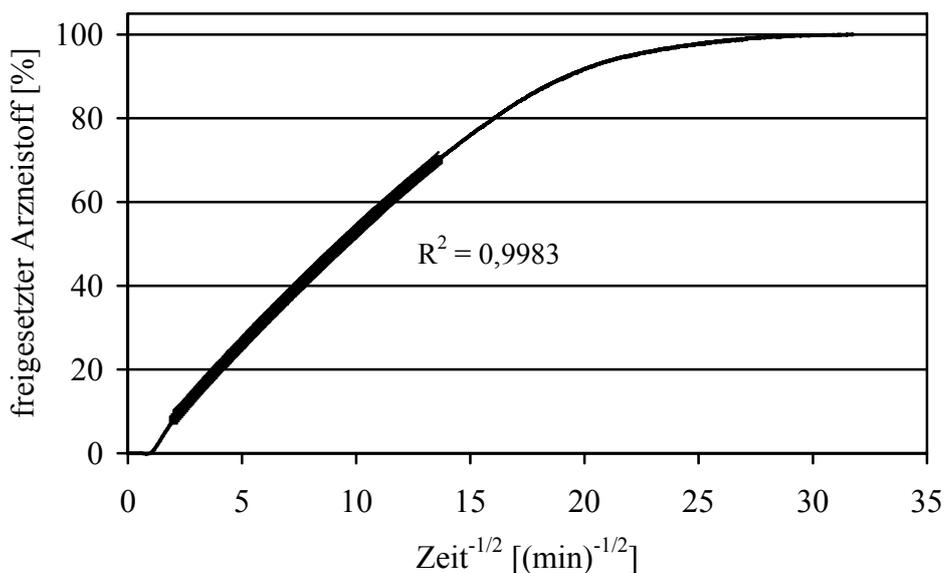


Abbildung 4.34 Freisetzungprofil von Tabletten; Auftrag nach Higuchi (MCC = 21 μm ; Theo = 110 μm ; Ant = 25%; Por = 40%)

Die Kombination von kleiner MCC als Ausgangsstoff und Kompaktierung auf Spalt-Porositäten über 30% ergibt Tabletten, die in der Freisetzung nicht zerfallen. Dieser fehlende Zerfall und die damit verbundene Matrix-Freisetzung ergeben eine langsamere Arzneistofffreisetzung (Zimm *et al.*, 1996).

In einer handelsüblichen Tablettrezeptur würde der MCC Anteil nicht so hoch gewählt werden, wie in dieser Studie. Es ist zu erwarten, dass bei einer geringeren Binderkonzentration die Freisetzung schneller erfolgt. Eine weitere Möglichkeit der Beschleunigung der Freisetzung besteht durch die Zugabe eines Zerfallhilfsstoffs. Die Zugabe eines Zerfallhilfsstoffs wird in Kapitel 6 untersucht und beschrieben.

4.3.7.7 Optimierung der Rezeptur mit Hilfe des statistischen Versuchplans

Die Verwendung von granulierten kleinen MCC Partikeln anstelle von grober MCC erlaubt eine Erhöhung des Arzneistoffanteils in der Rezeptur, ohne dass eine Verminderung der Festigkeit der Tabletten resultiert. Um eine Vorhersage zur Druckfestigkeit der Tabletten aus Granulaten zu tätigen, wird das statistische Modell des D-optimalen Versuchplans benutzt. Dabei wird von der Druckfestigkeit der Tabletten aus einer nicht kompaktierten Pulvermischung mit 58,3% Anteil feinem Theophyllin und 41,7% grobem MCC (MCC102) ausgegangen. Mit Hilfe der Modellgleichung wird der Anteil des feinen Theophyllins berechnet, mit dem Granulate – kompaktiert auf eine Spalt-Porosität von 30% – unter Verwendung von feiner MCC (MCC105) – die gleiche Druckfestigkeit ergeben. Das Ergebnis sind 75% feines Theophyllin in der Rezeptur.

Die Pulvermischung mit 75% feinem Theophyllin und 25% MCC105 wird auf 30% Spalt-Porosität kompaktiert und trockengranuliert. Die so erhaltenen Granulate werden anschließend auf drei Pressniveaus (10, 18 und 25kN) tablettiert.

In Abbildung 4.35 sind die beobachteten und die berechneten Druckfestigkeiten der Tabletten gegeneinander aufgetragen. Die Ergebnisse zeigen eine sehr gute Vorhersagekraft des statistischen Modells. Die Steigung der linearen Regression ist mit 0,97 nahe „1“ und der Ordinaten-Achsenabschnitt fast „0“. Das größte gefundene Residuum ist $0,22\text{N} \cdot \text{mm}^{-2}$.

Es ist somit möglich, bei gleicher Festigkeit der Tabletten durch Variation der Partikelgröße des Trockenbinders MCC105, die Menge feinen Theophyllins um 28,7% auf 75% zu erhöhen.

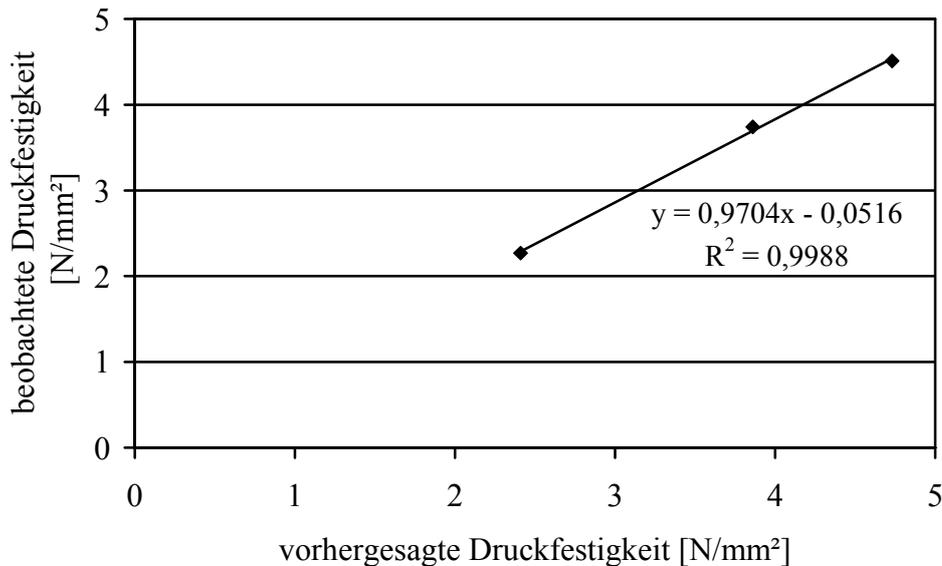


Abbildung 4.35 Qualität der Vorhersage des statistischen Modells der Druckfestigkeit auf drei Pressniveaus (10,18 und 25kN)

4.3.8 Zusammenfassung – binäre Mischung aus MCC und Theophyllin

Die Verwendung kleiner Partikelgrößen der MCC bei der Kompaktierung und Trockengranulation erweist sich auch in der binären Mischung mit einem Arzneistoff als vorteilhaft. So wird durch die Verwendung kleiner MCC als Ausgangspartikel eine Verschiebung zu größeren Granulatpartikeln beobachtet. Zusätzlich erniedrigt der Einsatz kleiner MCC Partikel den Feinanteil in der Korngrößenverteilung der Granulate. Die Vergrößerung der Granulate und der reduzierte Anteil an Granulat Korn unter 90µm führen zu einer verbesserten Fließfähigkeit der Granulate. Da die grobe MCC bereits eine sehr gute Fließfähigkeit als Rohmaterial zeigt, ist die Unterschreitung einer bestimmten Spalt-Porosität notwendig, um besser fließende Granulate zu erzeugen. Ab einer Spalt-Porosität von ungefähr 27% übersteigt die Fließfähigkeit der Granulate aus kleinen MCC Partikeln die Fließfähigkeit der groben Ausgangsstoffe. Unterhalb dieser Porosität sind die Granulate groß genug und der Feinanteil ausreichend reduziert, um die bessere Fließfähigkeit zu ermöglichen.

Diese erforderliche Kompaktierung auf geringere Spalt-Porositäten erlaubt trotzdem eine ausreichende Druckfestigkeit der Tabletten. So liegen die Druckfestigkeiten der aus den Granulaten mit kleiner MCC hergestellten Tabletten noch über den Werten der Tabletten hergestellt aus der nicht kompaktierten Pulvermischung gleicher Zusammensetzung aber mit groben MCC Partikeln. Der Austausch der groben MCC Partikel in einer bestehenden Rezeptur gegen kleine MCC Partikel ermöglicht eine Reduzierung des Trockenbinderanteils und damit eine Erhöhung des Arzneistoffanteils.

Die Verwendung von kleineren Ausgangspartikeln bei der Granulation erlaubt es, die Druckfestigkeit der Tabletten bei vergleichbaren Freisetzungprofilen zu erhöhen. Dazu ist es aber notwendig die Spalt-Porosität zu verringern. Zusätzlich verbessert sich die Fließfähigkeit.

Die Partikelgrößenvariation des Theophyllins hat ähnliche Einflüsse auf die Granulateigenschaften. Die Größe der Effekte fällt jedoch aufgrund der schlechteren Trockenbindereigenschaften des Theophyllins geringer aus.

Die Variation der Partikelgröße des Trockenbinders zu kleineren Partikeln beim Prozess der Kompaktierung und Trockengranulation führt zu größeren sowie besser fließenden Granulaten und festeren Tabletten. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Spalt-Porosität zum einen ausreichend niedrig gewählt wird, um die Fließfähigkeit verbessern zu können und um zum anderen die Freisetzung nicht zu stark zu verlangsamen. Die Spalt-Porosität muss aber so hoch sein, dass die aus den Granulaten resultierenden Tabletten noch ausreichend fest sind. Diese untere Porositätsschwelle wurde in dieser Versuchsanordnung mit 20% noch nicht erreicht.

Die Quotienten der Fließfähigkeiten und der Druckfestigkeiten erlauben eine quantitative Beurteilung der Einflussfaktoren auf die Veränderungen der jeweiligen Auswertparameter durch den Prozess der Walzenkompaktierung.

5 ALTERNATIVE TROCKENBINDER

5.1 Einleitung und Zielsetzung

Es wird der Einfluss der Partikelgrößenvariation weiterer Trockenbinder auf die Qualität der Granulate in verschiedenen Rezepturen untersucht. Für die Massenanteile des Trockenbinders wird ein gebräuchliches Niveau gewählt. Die Einflüsse des Anteils Trockenbinder und der Spalt-Porosität wurden bereits im Kapitel 4 für MCC und Theophyllin beschrieben, und die Parameter sind deshalb in diesem Teil der Arbeit für den jeweils verwendeten Füllstoff konstant gehalten worden.

Neben dem bereits auf dem Markt etablierten Vinylpyrrolidon-Vinylacetat (VA64) steht für die Untersuchung des Partikelgrößeneinflusses ein neues Produkt zur Verfügung, das sich in der Teilchengrößenverteilung unterscheidet (VA64 Fine). VA64 Fine wird wie auch VA64 sprühtrocknet und zeichnet sich durch eine geringere Partikelgröße und dünnere Wände der Hohlkugeln aus.

Als weiteres Material wird quervernetztes Polyvinylpyrrolidon auf seine Eigenschaften als Trockenbinder untersucht. Bei quervernetztem PVP handelt es sich um einen Zerfallshilfsstoff. Da von diesem Material ebenfalls zwei Partikelgrößen erhältlich sind (CLM und CLSF), werden sie in die Studie mit aufgenommen. Verglichen werden die oben genannten Materialien mit verschiedenen Cellulosen. Zusätzlich zu der bereits beschriebenen MCC101 werden Hydroxypropylcellulose (HPC) und Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) als Trockenbinder verwendet.

Als Füllstoffe werden Dicalciumphosphat Anhydrat und Lactose in die Rezeptur aufgenommen. Bei diesen Stoffen handelt es sich um sprödebrüchige Substanzen, die selber nur eingeschränkte Bindereigenschaften aufweisen und aus diesem Grund gut für die Untersuchung der Bindeeigenschaften der einzelnen Trockenbinder geeignet sind.

5.2 Untersuchung der Trockenbinder in einer binären Mischung mit Dicalciumphosphat

5.2.1 Rezeptur und Parameter der Walzenkompaktierung

Trockenbinder sollen auch in Konzentrationen unter 15% (m/m) in der Lage sein feste Tabletten zu erzeugen (Kolter und Meyer-Böhm, 2006). Aus diesem Grund werden die verschiedenen Trockenbinder in einem Anteil von 9% bezogen auf die Masse eingesetzt.

Die Pulvermischungen werden anschließend mit dem Gerteis Mini Pactor auf eine Spalt-Porosität von 45% kompaktiert. Bei der Kompaktierung von anorganischen Materialien – vor allem in hohen Konzentrationen – werden höhere Porositäten als bei Verwendung von plastischen Substanzen erzielt (Freitag, 2003).

Die Einstellungen des Kompaktors entsprechen den in den anderen Teilen der Arbeit verwendeten Parametern. Sie werden in Kapitel 8.2.4.2 genauer beschrieben.

5.2.2 Eigenschaften der Ausgangsmaterialien

Die Mediane der Partikelgrößenverteilung – bestimmt mit der Laserbeugung – und die verschiedenen Dichten der verwendeten Ausgangsstoffe sind in Tabelle 5.1 beschrieben.

Tabelle 5.1 d_{50} , Partikeldichte und scheinbare Dichten (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 3$)

	d_{50} [μm]	Partikeldichte (He) [g/cm^3]	Schüttdichte [g/cm^3]	Stampfdichte [g/cm^3]
Dicalciumphosphat	148,41 \pm 0,50	2,867 \pm 0,001	0,633 \pm 0,004	0,777 \pm 0,011
VA 64 Fine	5,62 \pm 0,49	1,270 \pm 0,005	0,122 \pm 0,002	0,209 \pm 0,003
VA 64	50,85 \pm 1,64	1,203 \pm 0,001	0,275 \pm 0,004	0,381 \pm 0,004
CLM	3,43 \pm 0,01	1,204 \pm 0,012	0,177 \pm 0,002	0,272 \pm 0,003
CLSF	8,93 \pm 0,31	1,217 \pm 0,001	0,138 \pm 0,002	0,206 \pm 0,002
MCC 101	54,74 \pm 0,66	1,562 \pm 0,001	0,342 \pm 0,004	0,490 \pm 0,006
HPMC	52,85 \pm 0,34	1,287 \pm 0,001	0,386 \pm 0,002	0,531 \pm 0,006
HPC	57,87 \pm 0,06	1,205 \pm 0,001	0,341 \pm 0,002	0,425 \pm 0,004

Die Unterschiede in der Partikelgröße zwischen VA64 Fine und VA64 oder CLM und CLSF werden in Tabelle 5.1 verdeutlicht. Die ermittelten Werte sind in guter Übereinstimmung mit Untersuchungen in der Literatur (Kolter *et al.*, 2006).

Im Gegensatz zu den anderen verwendeten Trockenbindern in dieser Studie liegen beide VA64 Typen als Hohlkugeln vor. VA64 Fine unterscheidet sich von VA64 neben der Partikelgröße auch

in der Morphologie der Teilchen. VA64 Fine liegt als Hohlkugel mit sehr geringer Wandstärke vor. Zusätzlich sind die meisten Hohlkugeln im Gegensatz zu VA64 in ihrer Struktur erhalten. In Abbildung 5.1 sind REM Bilder der beiden Typen dargestellt.

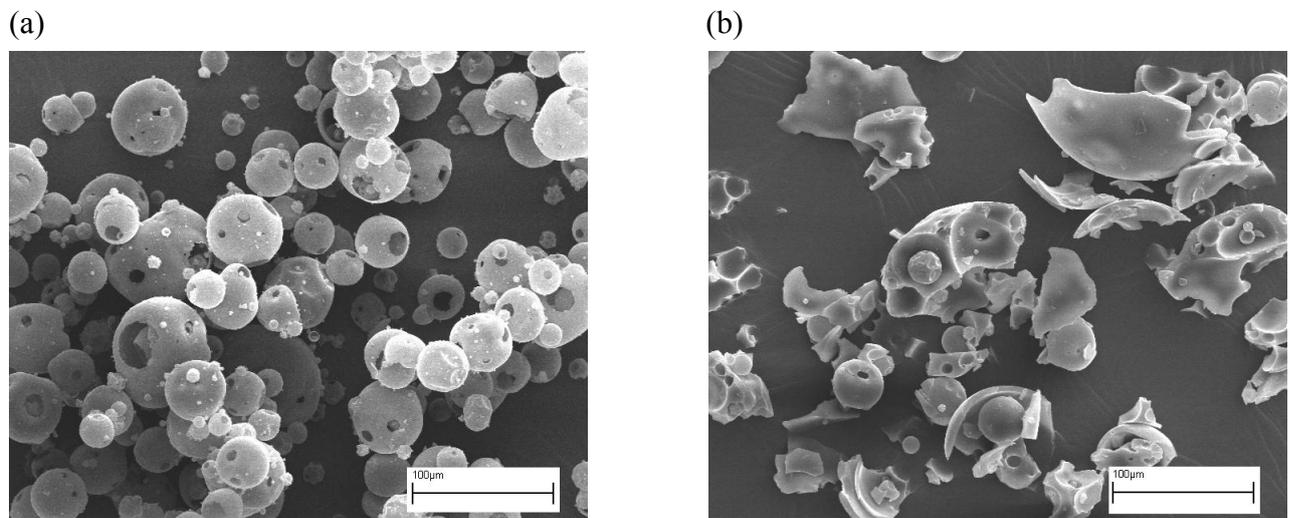


Abbildung 5.1 REM Aufnahmen von (a) VA64 Fine und (b) VA64

In Abbildung 5.1 (b) sind die zerstörten Hohlkugeln deutlich zu erkennen. Die Schüttdichte fällt bei VA64 Fine aufgrund der intakten Hohlkugelform sehr gering aus.

Die beiden quervernetzten PVP Typen (CLM und CLSF) unterscheiden sich nicht in der Morphologie der Partikel, sondern nur in der Korngrößenverteilung der Teilchen.

Die verwendete HPMC (USP-Substitutionstyp 2910) und HPC weisen ein niedriges Molekulargewicht und in wässriger Lösung eine niedrige Viskosität auf. Sie sind vor allem für die Tablettierung geeignet. Die Partikelgröße der beiden Materialien liegt im Bereich der MCC101 (siehe Tabelle 5.1).

5.2.3 Bestimmung der Granulatpartikelgrößenverteilung

Der gemittelte Median der Korngrößenverteilung liegt zwischen 166µm und 424µm. Im Vergleich zu den Granulaten aus MCC und Theophyllin in Kapitel 4.3.4.1 sind die Granulate in diesem Teil der Arbeit kleiner. Grund ist die Zusammensetzung der Rezeptur. In der gewählten Rezeptur ist nur ein Trockenbinderanteil von 9% enthalten. In der vorherigen Studie wurde der Anteil höher gewählt, so dass die hier gefundene geringere Korngröße der Granulate nicht überrascht.

Die Verwendung von VA64 Fine und CLM als Trockenbinder in der Pulvermischung führt nach der Kompaktierung und Trockengranulation zu den größten Granulaten mit den geringsten Feinanteilen (Abbildung 5.2).

Der Einsatz des jeweils größeren Materials führt in Analogie zu den Untersuchungen der verschiedenen Partikelgrößen der MCC zu kleineren Granulaten. Hier ist die geringere spezifische

Oberfläche der Partikel für die kleineren Granulate verantwortlich. Die kleinen Partikel der Ausgangsmaterialien bilden wahrscheinlich festere Schülpfen und in Folge auch größere Granulate.

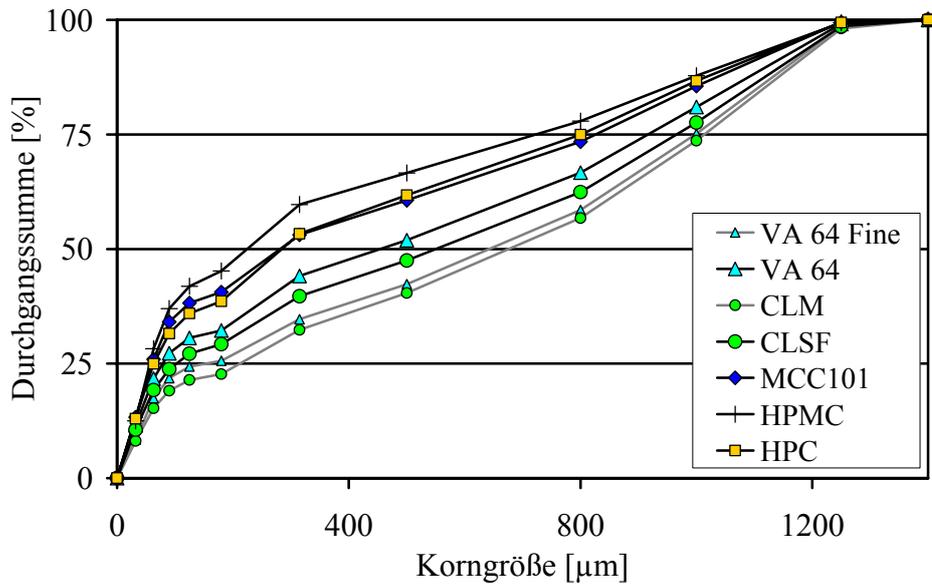


Abbildung 5.2 Partikelgrößenverteilung der Granulate mit verschiedenen Trockenbindern (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 2$)

Mit CLM und VA64 Fine in der Rezeptur wird zusätzlich der geringste Feinanteil bei den Granulaten gefunden (19,1% und 21,8%). Der Einsatz von CLSF und VA64 ergibt einen Feinanteil von 23,8% und 27,3%. Dies ist ein Indiz für weniger Bruchvorgänge bei der Trockengranulation der Schülpfen und damit verbunden auch größeren Granulaten. Die verwendeten Cellulosen sind nicht in der Lage eine den PVP Derivaten entsprechende Partikelvergrößerung zu erzeugen. Innerhalb der Gruppe der Cellulosen werden mit Verwendung von MCC101 oder HPC in der Rezeptur größere Granulate als mit HPMC erhalten. Der Feinanteil ist bei allen Cellulosen höher als bei den PVP Derivaten (31,5% bis 37,0%). Bei der Betrachtung der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die verwendeten Cellulosen in größeren Partikelgrößen eingesetzt werden als die PVP Derivate.

5.2.4 Eigenschaften der Tabletten

5.2.4.1 Herstellung der Tabletten

Die Tablettierung erfolgt mit einer hydraulischen Tablettenschleife (FlexiTab, Röltgen) (Kapitel 8.2.6.2). Die Tabletten sind biplan bei einem Durchmesser von 12mm. Die Tablettenmasse beträgt 400mg. Die Tablettierung erfolgt auf jeweils drei Pressniveaus (10, 18 und 25kN).

Vor der Tablettierung der Pulvermischungen und Granulate wird das zu tablettierende Gut mit Magnesiumstearat (0,5% (m/m)) versetzt (siehe Kapitel 8.2.6.2).

5.2.4.2 Druckfestigkeit der Tabletten aus den Pulvermischungen

Die Tabletten aus den nicht kompaktierten Pulvermischungen weisen bei einer Tablettierkraft von 18kN eine Druckfestigkeit von $1,00\text{N} \cdot \text{mm}^{-2}$ bis $1,52\text{N} \cdot \text{mm}^{-2}$ auf. Der hohe Anteil an schlecht verpressbarem Dicalciumphosphat führt zu einer geringen Druckfestigkeit der Tabletten.

Die Druckfestigkeit der Tabletten aus den Pulvermischungen bestätigt die Überlegungen, die in dem Kapitel zur Korngrößenverteilung getroffen werden. Tabletten aus HPMC zeigen die geringste Druckfestigkeit gefolgt von MCC101 und HPC, deren Druckfestigkeiten sich nicht signifikant voneinander unterscheiden ($p > 0,05$). VA64 und CLSF in der Pulvermischung führen zu signifikant höheren Druckfestigkeitswerten der Tabletten als die Verwendung der verschiedenen Cellulosen ($p < 0,05$). Die feineren Ausgangspartikel (VA64 Fine und CLM) erzeugen Tabletten mit der höchsten Druckfestigkeit. Der Unterschied zu den Druckfestigkeitswerten der Tabletten aus groben Ausgangspartikeln ist auch hier signifikant ($p < 0,05$).

In Abbildung 5.3 sind die einzelnen Ergebnisse der Druckfestigkeiten der Tabletten in Abhängigkeit des verwendeten Trockenbinders zusammengefasst. Mit steigender Tablettierkraft werden die Unterschiede zwischen den Pulvermischungen mit den verschiedenen Trockenbindern ausgeprägter. An der beschriebenen Reihenfolge der Festigkeiten der Tabletten ändert sich jedoch nichts.

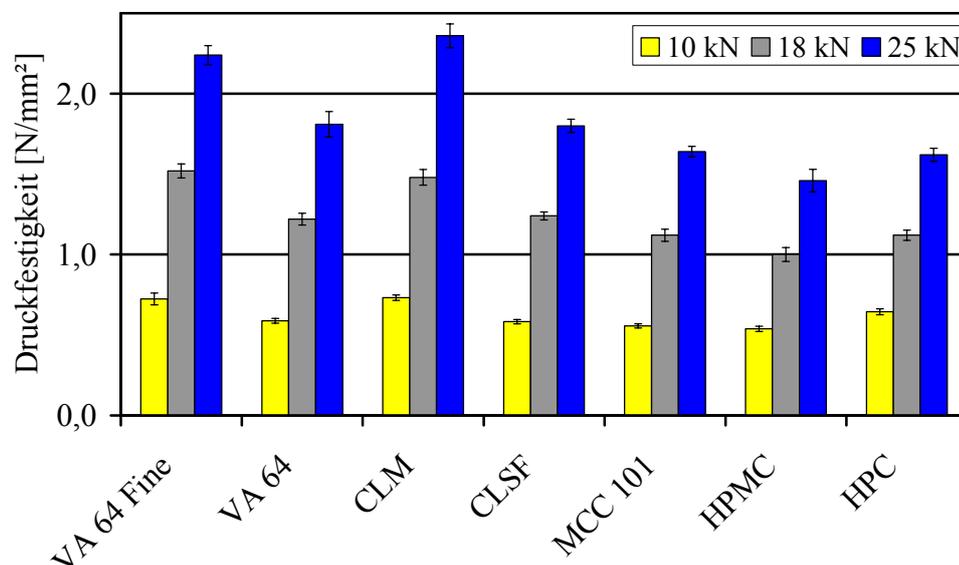


Abbildung 5.3 Druckfestigkeiten der Tabletten aus den Pulvermischungen mit verschiedenen Trockenbindern (Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 10$, $\alpha = 0,05$)

Beide quervernetzten PVP Typen zeigen gute Eigenschaften als Trockenbinder. Dies ist überraschend, da quervernetztes PVP im Allgemeinen als Zerfallshilfsstoff in der Tablettenrezeptur eingesetzt wird, und in der Literatur noch keine Untersuchungen hinsichtlich seiner Fähigkeiten als Trockenbinder beschrieben sind. Der hier verwendete Anteil des quervernetzten PVP liegt mit 9%

weit über dem Bereich (0,5 – 4%), in dem es üblicherweise als Zerfallshilfsmittel verwendet wird (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002).

Obwohl die Primärpartikel von CLSF und VA64 Fine eine vergleichbare Partikelgröße besitzen, unterscheiden sich die Druckfestigkeiten der Tabletten. Durch die Polymerisation des PVP mit Vinylacetat wird die plastische Verformbarkeit des Polymers im Vergleich zu reinem PVP erhöht (Kolter und Flick, 2000). Diese höhere Plastizität ist einer der Gründe für die Erzeugung festerer Tabletten. Ein anderer Grund ist die Morphologie der Partikel. Die Hohlkugeln von VA64 Fine werden durch die Tablettierung zum Teil zerstört und bieten so eine sehr große Oberfläche zur Bindung. Ähnliche Beobachtungen machen Bolhuis *et al.* bei der Untersuchung von Inulin in der Kugelform und der Hohlkugelform (Bolhuis *et al.*, 2003). Auch in der von ihnen beschriebenen Studie führt die Tablettierung der Hohlkugeln zu einer verbesserten Festigkeit der Tabletten. Die Hohlkugeln sind in der Lage bei der Tablettierung große Flächen des Füllstoffs zu bedecken. Voraussetzung ist jedoch hierfür, dass die Hohlkugeln sich verformen und ihre Kugelgestalt aufgeben. Dafür ist eine Kraft notwendig, die nur vom Elastizitätsmodul und der intra-partikulären Porosität abhängig ist. Da es sich bei VA64 und VA64 Fine um dasselbe Material handelt, sollte kein Unterschied im Elastizitätsmodul vorhanden sein. Aufgrund der sehr dünnen Wände der Hohlkugel bei VA64 Fine besitzt es eine hohe intra-partikuläre Porosität und ist damit vom Aufbau her sehr gut geeignet auch schon bei geringen Pressdrücken feste Tabletten zu erzeugen.

5.2.4.3 Druckfestigkeit der Tabletten aus den Granulaten

Wie zu erwarten ist, wird nach der Tablettierung der Granulate eine verringerte Druckfestigkeit der Tabletten – verglichen mit den Tabletten aus den nicht kompaktierten Pulvermischungen – gefunden.

Die Ergebnisse für die aus den Granulaten hergestellten Tabletten zeigen jedoch die gleiche Reihenfolge wie für die Tabletten, die aus den Pulvermischungen hergestellt werden. In Abbildung 5.4 sind die Ergebnisse der Druckfestigkeitsuntersuchungen grafisch dargestellt.

Interessanterweise besitzen die beiden Typen des quervernetzten PVPs auch nach der Walzenkompaktierung und Trockengranulation noch sehr gute Bindereigenschaften. Zusammen mit VA64 Fine führt die Verwendung des feinen quervernetzten PVPs (CLM) zu den höchsten Tablettenfestigkeiten. Wie auch bei den Tabletten aus den Pulvermischungen besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Druckfestigkeit der Tabletten aus den Granulaten mit diesen beiden Trockenbindern ($p > 0,05$).

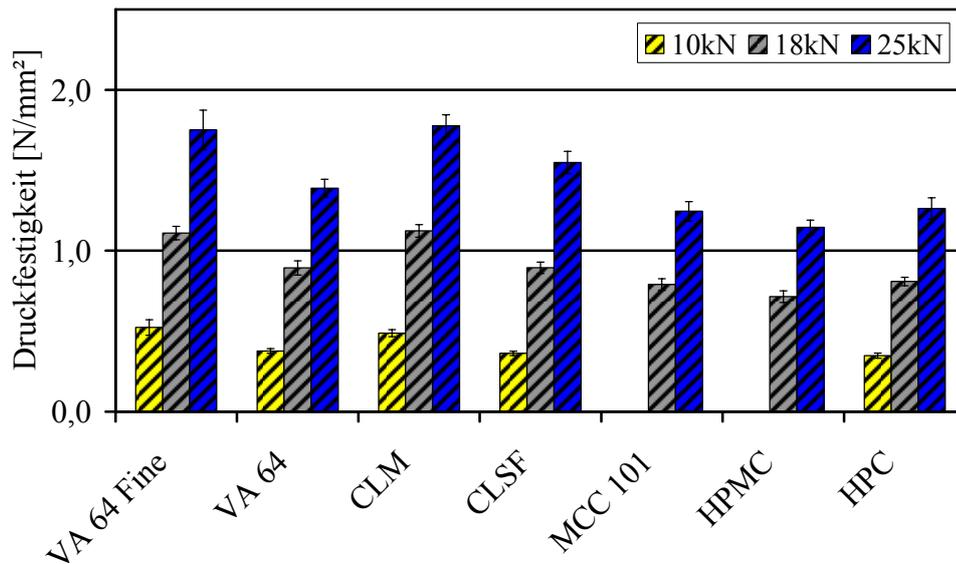


Abbildung 5.4 Druckfestigkeiten der Tabletten aus den Granulaten mit verschiedenen Trockenbindern (Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 10$, $\alpha = 0,05$)

Die Cellulosen sind nicht in der Lage, die Druckfestigkeitswerte der Tabletten aus den verschiedenen PVP Derivate zu erzeugen. Im Fall von MCC101 und HPMC werden auf dem 10kN Pressniveau keine ausreichend festen Tabletten erhalten, um mit ihnen eine Druckfestigkeitsprüfung durchzuführen.

Der Austausch des groben Trockenbinders gegen seine feinere Variante führt - wie auch in den vorherigen Kapiteln für MCC beschrieben - zu einer Erhöhung der Druckfestigkeit der Tabletten, hergestellt aus Trockengranulat.

Der Vergleich der Partikelgröße der Granulate hergestellt mit den verschiedenen Trockenbindern und der Druckfestigkeit der daraus hergestellten Tabletten ergibt einen anderen Zusammenhang für diese beiden Größen als von Sun und Himmelpach, 2006 beschrieben. Zur Charakterisierung der Korngrößenverteilung der Granulate wird der Median der Verteilung (d_{50}) gewählt.

Obwohl bei Verwendung von VA64 Fine und CLM grobe Granulate entstehen, werden auch mit diesen Granulaten nach Tablettierung die Tabletten mit der höchsten Druckfestigkeit erzielt (Abbildung 5.5). Die Aussagen von Sun und Himmelpach müssen deshalb relativiert werden. Die Korngröße der Granulate spielt - wie in Kapitel 3.5 gezeigt - beim Vergleich von Fraktionen eines Granulates eine Rolle.

Für den Vergleich verschiedener Granulate kann sie jedoch nicht allgemein gültig eingesetzt werden.

Die Trockenbindeigenschaften der PVP Derivate und hier vor allem VA64 Fine und CLM sind so gut, dass sie auch mit größeren Granulaten noch festere Tabletten ergeben.

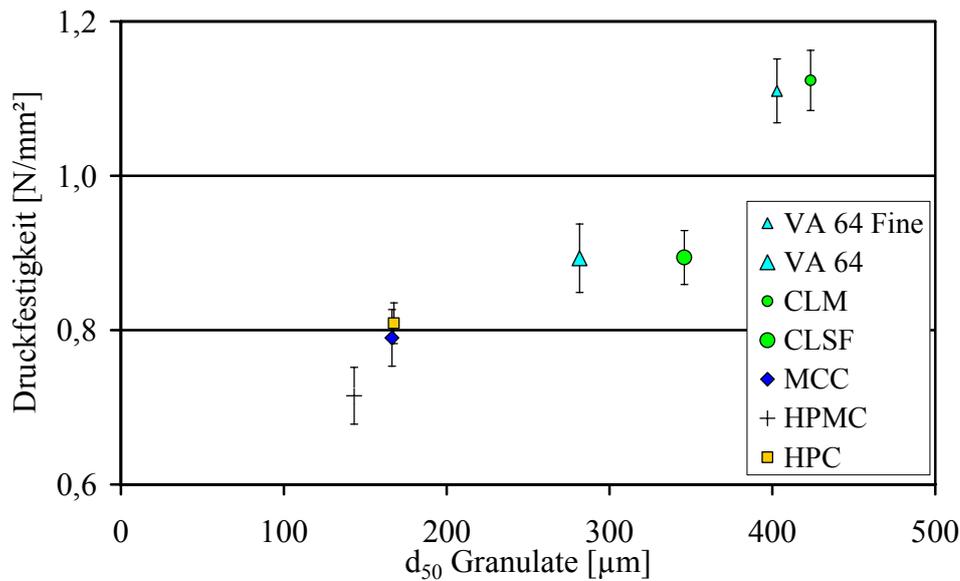


Abbildung 5.5 Druckfestigkeit von Tabletten aus Granulaten gepresst mit 18kN in Abhängigkeit des d_{50} der Granulate (Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 10$, $\alpha = 0,05$)

5.2.4.4 Vergleich der Druckfestigkeit von Tabletten aus den Pulvern und Granulaten

Die Druckfestigkeit der Tabletten aus Granulaten mit VA64 Fine und CLM übertrifft signifikant die Druckfestigkeiten der Tabletten aus den nicht kompaktierten Pulvermischungen mit den verschiedenen Cellulosen als Trockenbinder ($p < 0,05$).

Für den Vergleich der Druckfestigkeiten der Tabletten aus granuliertem und nicht granuliertem Material wird erneut der in Kapitel 3.4.3.1 beschriebene Druckfestigkeitsquotient verwendet. Er erlaubt eine Quantifizierung des Einflusses der Walzenkompaktierung auf die Veränderungen der Festigkeit der Tabletten. Er macht eine Beurteilung möglich, inwieweit ein Trockenbinder durch den Prozess beeinflusst wird.

In Abbildung 5.6 sind die Ergebnisse für den Druckfestigkeitsquotienten dargestellt. Ein Wert des Quotienten nahe „1“ bedeutet eine geringe Verschlechterung der Festigkeit der Tabletten nach der Granulation und damit eine gute Weiterverarbeitbarkeit.

Die Werte des Druckfestigkeitsquotienten liegen für Tabletten, die mit 18kN verpresst werden, im Bereich von 0,71 bis 0,76. Wieder können für das 18kN Pressniveau geringe Vorteile bei der Verwendung von PVP Derivaten beobachtet werden. Ihre Quotienten sind geringfügig höher und zeigen somit eine geringere Verminderung der Druckfestigkeit durch die Trockengranulation.

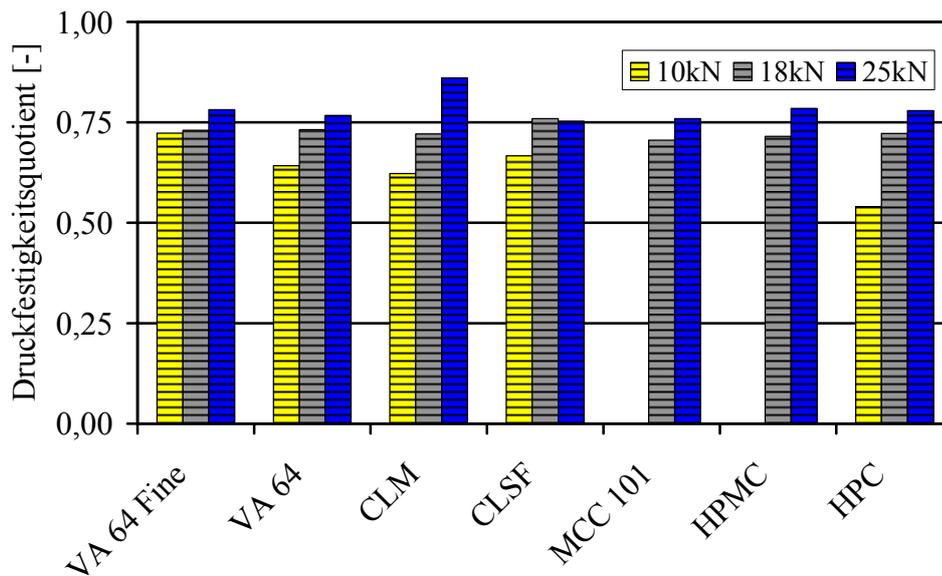


Abbildung 5.6 Druckfestigkeitsquotient der Tabletten

Die Unterschiede zwischen den Quotienten der verschiedenen Trockenbinder sind jedoch klein. Der Grund ist der geringe Anteil an Trockenbinder in der Rezeptur. Durch den hohen Anteil an schlecht verpressbarem Dicalciumphosphat werden die Quotienten aneinander angenähert.

Im Allgemeinen nimmt der Druckfestigkeitsquotient mit steigender Presskraft zu. Der Effekt der mechanischen Vorbehandlung durch die Granulation verliert damit an Bedeutung. Tabletten mit CLSF zeigen diesen Zusammenhang mit Ausnahme des 25kN Pressniveaus.

5.2.4.5 Bestimmung des Abriebs der Tabletten

Das Europäische Arzneibuch fordert für Tabletten einen Abrieb unter 1% (Ph.Eur., 2005). Der Abrieb der mit 18 und 25kN verpressten Tabletten aus den Pulvermischungen mit den verschiedenen Bindern entspricht dieser Anforderung. Die Tabletten, die mit 10kN verpresst wurden, erfüllen bis auf Tabletten mit HPC als Trockenbinder nicht die Anforderungen des Ph.Eur. hinsichtlich des geforderten Abriebs (Abbildung 5.7).

Mit steigender Presskraft bei der Tablettierung sinkt der Abrieb. Dies lässt sich mit der Verringerung der Fehlstellen in der Struktur und damit verbunden der höheren Festigkeit der Tabletten erklären. Die gleichen Zusammenhänge werden auch für MCC als Pulver und in der binären Mischung gefunden (siehe Kapitel 3.4.2 und 4.2.4.2).

Es überrascht deshalb, dass die Verwendung von VA64 Fine und CLM auf der einen Seite auf dem 10kN Pressniveau eine höhere Festigkeit der Tabletten bewirkt, auf der anderen Seite diese Tabletten aber auch einen höheren Abrieb aufweisen.

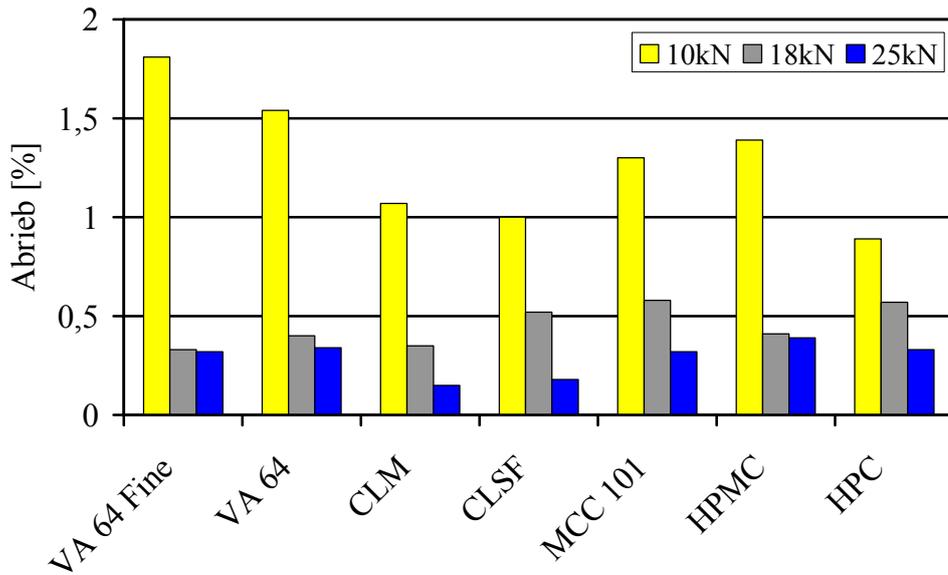


Abbildung 5.7 Abrieb der Tabletten aus den nicht kompaktierten Pulvermischungen

Die Abriebswerte der Tabletten ab dem 18kN Pressniveau spiegeln den erwarteten Zusammenhang wieder. Je fester die Tabletten, desto geringer ist ihr Abrieb. Die 10kN Presskraft scheint auszureichen, um eine genügende Festigkeit der gesamten Tablette zu erzielen. Sie ist jedoch für VA64 Fine und CLM nicht ausreichend, um genügend feste Stege bei den biplanen Tabletten zu erzeugen.

Die Tabletten aus den PVP Derivaten erweisen sich auch beim Abrieb den Tabletten aus den Pulvermischungen der Cellulosen überlegen.

Die Abriebsuntersuchungen der Tabletten aus den Granulaten ergeben erwartungsgemäß höhere Werte (Abbildung 5.8).

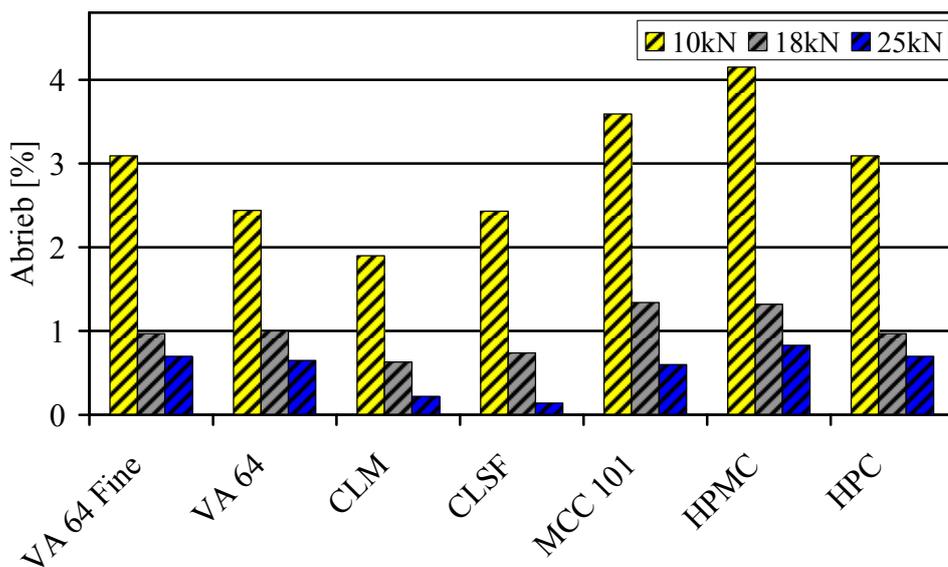


Abbildung 5.8 Abrieb der Tabletten aus den Granulaten

Diese Beobachtung bestätigt den Zusammenhang zwischen Festigkeit der Tabletten und dem Abrieb. Die aus den Granulaten hergestellten Tabletten zeigen eine geringere Festigkeit und in der Folge höhere Werte für den Abrieb.

Auch bei den Tabletten aus den Granulaten zeigt VA64 Fine erst ab dem 18kN Pressniveau einen geringeren Abrieb als VA64. Tabletten aus Granulaten mit CLM, weisen – wie aus der Festigkeit zu erwarten ist – einen niedrigeren Abrieb als Tabletten mit CLSF auf.

Alle Tabletten mit den unterschiedlichen Trockenbindern erfüllen auf dem 25kN Pressniveau die Anforderungen des Arzneibuchs. Auf dem 18kN Niveau entsprechen nur noch die PVP Derivate und HPC.

5.2.4.6 Zerfallszeit der Tabletten

Der Zerfall von Tabletten ist häufig ein wichtiger Schritt in Hinsicht auf die Freisetzung von Arzneistoffen. Im Allgemeinen werden stark quellende Substanzen als Zerfallshilfsstoff eingesetzt. Durch diese Volumenzunahme in Gegenwart von Wasser wird die Struktur der Tablette aufgebrochen. Das Europäische Arzneibuch fordert für schnell zerfallende Tabletten einen Zerfall von unter 15 Minuten (Ph.Eur., 2005). Die verwendete Methode wird in Kapitel 8.2.7.6 beschrieben.

Die Zerfallszeit variiert für Tabletten aus nicht kompaktierten Pulvermischungen zwischen 0,5 und 20 Minuten. In Abbildung 5.9 (a) sind die Ergebnisse für die Trockenbinder grafisch dargestellt. Die Zerfallszeiten von Tabletten mit HPC werden nicht im Diagramm abgebildet, da hier die Zerfallszeiten mit über 100 Minuten zu lang sind.

Mit steigender Presskraft bei der Tablettierung erhöht sich im Allgemeinen die Zerfallszeit der Tabletten. Durch die höhere Presskraft sinkt die Porosität in den Tabletten, und das Wasser kann nicht so gut in die Tabletten penetrieren.

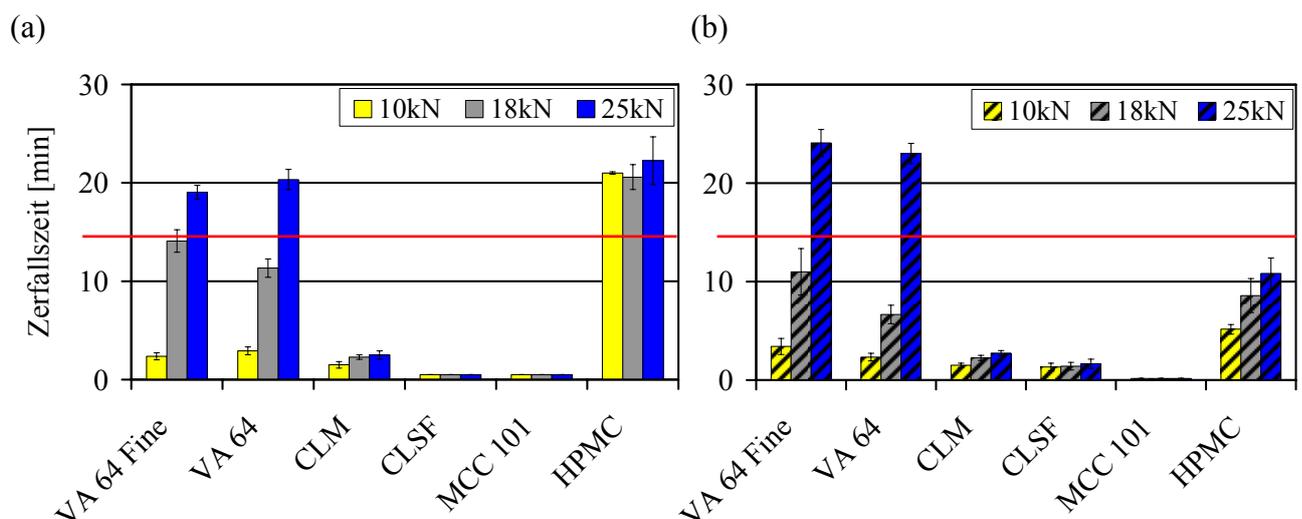


Abbildung 5.9 Zerfall der Tabletten aus den (a) Pulvern und den (b) Granulaten (Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 6$, $\alpha = 0,05$)

Wie zu erwarten ist, zeigen die Zerfallshilfsmittel CLM und CLSF sehr kurze Zerfallszeiten. Es besteht ein geringer Vorteil bei der Verwendung des groben Typs. Diese Beobachtungen sind in guter Übereinstimmung mit Berichten von Kolter *et al.* Sie finden ebenfalls kürzere Zerfallszeiten für Tabletten mit CLSF (Kolter *et al.*, 2006). Die beiden quervernetzten PVP Typen sind in der Lage große Mengen Wasser zu absorbieren. Aufgrund des poröseren Aufbaus besitzt CLSF eine Wasseraufnahmekapazität von 8,1g Wasser pro 1g Polymer. CLM ist hingegen nur in der Lage 3,9g Wasser zu binden. Dies erklärt die Unterschiede in den Zerfallszeiten beim Einsatz der zwei quervernetzten PVP Typen. Die relativ kleinen Partikelgrößen dieser beiden Materialien erlauben eine gute Verteilung in der Struktur der Tablette und sorgen so mit einer Art „Dochteffekt“ für eine schnelle Penetration des Wassers in die Tablette (Kolter *et al.*, 2006). So ist zu erklären, warum die Tabletten schnell zerfallen, obwohl sie eine hohe Festigkeit aufweisen.

Interessanterweise führt auch die Verwendung von MCC101 in der Rezeptur zu sehr schnell zerfallenden Tabletten. Auf allen drei Pressniveaus zerfallen die Tabletten in weniger als 1 Minute. MCC101 liegt damit im Bereich der Zerfallshilfsstoffe CLM und CLSF. (Kolter und Flick, 2000) finden ein ähnliches Zerfallsverhalten für Tabletten mit MCC Anteilen bis 15% (m/m). Auch hier ist eine Art „Dochtwirkung“ in Kombination mit einem Quellvorgang zu vermuten. Die Tabletten mit MCC101 sind hinsichtlich des Zerfalls den Tabletten mit VA64 Fine und VA64 überlegen. Die Verwendung von VA64 Fine führt verglichen mit VA64 zu geringfügig verlängerten Zerfallszeiten. VA64 Fine ermöglicht eine dichtere Packung der Partikel während der Tablettierung und erzeugt so eine weniger poröse Struktur in der Tablette. Damit wird das Eindringen von Wasser erschwert (Viana *et al.*, 2000). Der Unterschied in den Zerfallszeiten der beiden Typen ist jedoch verglichen mit den Unterschieden in den Druckfestigkeitswerten als vernachlässigbar zu bewerten. Somit ist VA64 Fine bei gleichzeitig höherer Festigkeit dem VA64 im Zerfallsverhalten ebenbürtig.

Tabletten mit HPMC zeigen auf allen drei Pressniveaus vergleichbare Zerfallszeiten. Sheskey beschreibt den gleichen Zusammenhang für die Freisetzung mit verschiedenen HPMC Typen. In den von ihm durchgeführten Studien besitzt die Variation der Presskraft keinen großen Einfluss auf die Freisetzungsprofile (Sheskey *et al.*, 1994; Sheskey und Hendren, 1999). In diesen Publikationen werden jedoch keine Ergebnisse zur Zerfallszeit angegeben.

Die Zerfallszeiten der mit HPC hergestellten Tabletten zeigen sehr hohe Werte. Besonders die hoch substituierten HPC Polymere sind in der Lage, ein inter-partikuläres Netzwerk auszubilden. Dieses Netzwerk erschwert die Penetration von Wasser in die Tablette (Kondo, 1997). Obwohl Wasser zwischen den einzelnen Polymerketten eingebaut werden kann und somit zu einer Quellung der Polymere führt, besitzt HPC keine zerfallsbeschleunigende Wirkung. Durch die Aufnahme von Wasser im Randbereich der Tablette erhöht sich die Viskosität in diesem Bereich und blockiert weitere Porenbildung. Deshalb ist das Wasser nicht in der Lage in die inneren Bereiche der Tablette weiter vorzudringen und hier durch Quellung zu einem Zerfall zu führen. Die Viskosität der Lösung mit 20% HPC ist ungefähr um den Faktor „200“ höher als eine gleich konzentrierte Lösung aus VA64 (6600 zu 35,5mPas). Erschwert wird der Zerfall durch den in Wasser praktisch unlöslichen Füllstoff Dicalciumphosphat.

Analog zu den Beobachtungen bei den Tabletten aus den Pulvermischungen zerfallen die Tabletten aus den Granulaten mit steigender Presskraft während der Tablettierung langsamer. Die Erklärung sind auch hier die sinkenden Tabletten-Porositäten bei Erhöhung der Presskraft.

Die aus den Granulaten hergestellten Tabletten zerfallen gewöhnlich schneller als oder gleich schnell wie die Tabletten aus den nicht kompaktierten Pulvermischungen. Dieses Verhalten hängt vermutlich mit den unterschiedlichen Porositäten innerhalb der Tabletten zusammen. Die größeren Poren bei Tablettierung aus den Granulaten erlauben ein leichteres Eindringen des Wassers und damit einen schnelleren Zerfall. Ein weiterer Grund ist, dass die Bindungskräfte zwischen den Granulaten geringer sind als die Bindungskräfte zwischen den einzelnen Partikeln in der Pulvermischung. Beim Bruch der Schülpfen ist es wahrscheinlicher, dass der Bruch entlang einer Dicalciumphosphat Bindung erfolgt, da diese Bindung schwächer ist als die Bindung zwischen Dicalciumphosphat und Binder oder zwischen den Binderpartikeln selber. Somit dürfte die Oberfläche der Granulate zu einem großen Teil aus Dicalciumphosphat bestehen. Das zur Bestimmung der Zerfallszeit notwendige Kriterium ist erfüllt, wenn die Tabletten in die einzelnen Granulatpartikel zerfallen sind. Dieses Verhalten wird vor allem bei HPMC in der Rezeptur beobachtet und erklärt so den großen Unterschied in den Zerfallszeiten der Tabletten aus der Pulvermischung und den Granulaten.

Ogleich kein signifikanter Unterschied in der Druckfestigkeit der Tabletten zwischen VA64 Fine und CLM gefunden wird, besteht – wie auch bei den Tabletten aus den Pulvermischungen – bei den Tabletten aus den Granulaten ein signifikanter Unterschied in der Zerfallszeit ($p < 0,05$).

5.3 Untersuchung der Trockenbinder in einer ternären Mischung mit Lactose und Hydrochlorothiazid

5.3.1 Rezeptur

Die Zusammensetzung der Rezeptur wurde in Anlehnung an die Rote Liste ausgewählt. Hierbei wird der Trockenbinder in einem Massenanteil von 9% eingesetzt. In Tabelle 5.2 sind die weiteren Bestandteile der Rezeptur aufgeführt.

Tabelle 5.2 Zusammensetzung der Rezeptur

Komponente	Anteil [%]
Hydrochlorothiazid	7
Trockenbinder	9
α -Lactose Monohydrat	84

5.3.2 Parameter der Walzenkompaktierung

Die Walzenkompaktierung wird mit dem Mini Pactor (Gerteis AG) unter Verwendung von Walzen mit glatter Oberfläche und Kragenabdichtung durchgeführt. Die Spalt-Porosität beträgt für die einzelnen Versuche mit den verschiedenen Trockenbindern 25%. Die weiteren Einstellungen entsprechen den Standard-Einstellungen und werden in Kapitel 8.2.4.2 genauer beschrieben.

5.3.3 Eigenschaften der Tabletten

5.3.3.1 Herstellung der Tabletten

Die Tabletten werden mit einer hydraulischen Tablettenpresse (Kapitel 8.2.6.2) hergestellt. Der Durchmesser der biplanen Tabletten ist 12mm. Die Tablettenmasse beträgt 350mg. Die Tablettierung erfolgt auf jeweils drei Pressniveaus (10, 18 und 25kN).

Vor der Tablettierung der Pulvermischungen und Granulate wird das zu tablettierende Gut mit Magnesiumstearat (0,5% (m/m)) versetzt (siehe Kapitel 8.2.6.2).

5.3.3.2 Druckfestigkeit der Tabletten aus den Pulvermischungen

Die gefundenen Druckfestigkeiten der Tabletten entsprechen in der Reihenfolge den Ergebnissen der Tabletten mit Dicalciumphosphat als Füllstoff. Der Wertebereich der Druckfestigkeit der Tabletten mit Lactose liegt über dem für Tabletten mit Dicalciumphosphat ermittelten Bereich. Der Grund ist die bessere Kompaktibilität der verwendeten Lactose im Vergleich zu Dicalciumphosphat. Eine Übersicht der gefundenen Werte ist in Abbildung 5.10 dargestellt.

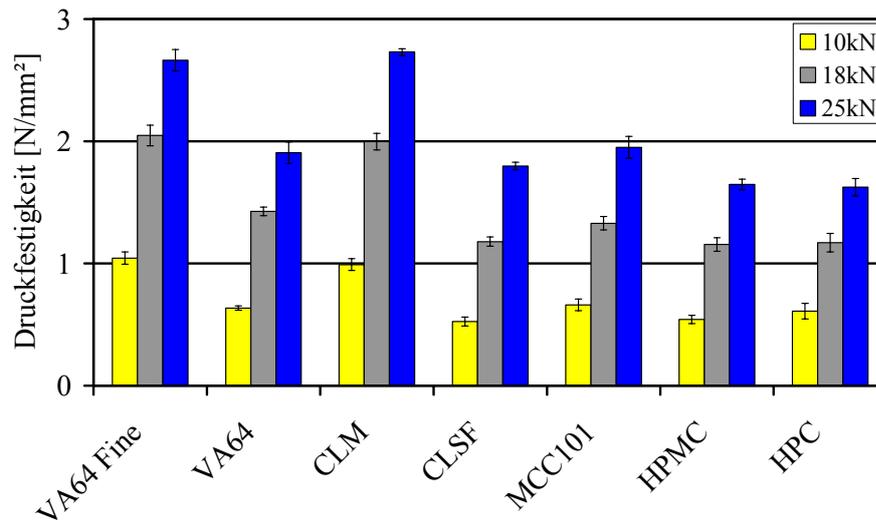


Abbildung 5.10 Druckfestigkeiten der Tabletten aus den Pulvermischungen mit verschiedenen Trockenbindern (Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 10$, $\alpha = 0,05$)

Die Verwendung von CLM und VA64 Fine ergibt auch mit Lactose und Hydrochlorothiazid die festesten Tabletten. Die in Kapitel 5.3.3.2 für die Kombination mit Dicalciumphosphat beschriebenen Erklärungen für die höhere Druckfestigkeit gelten ebenfalls als Erklärung für die Druckfestigkeiten in diesem Teil der Studie.

5.3.3.3 Druckfestigkeit der Tabletten aus den Granulaten

Auch nach der Walzenkompaktierung und Trockengranulation wird die gleiche Reihenfolge wie bei den Druckfestigkeiten der aus den Pulvermischungen hergestellten Tabletten gefunden (Abbildung 5.11).

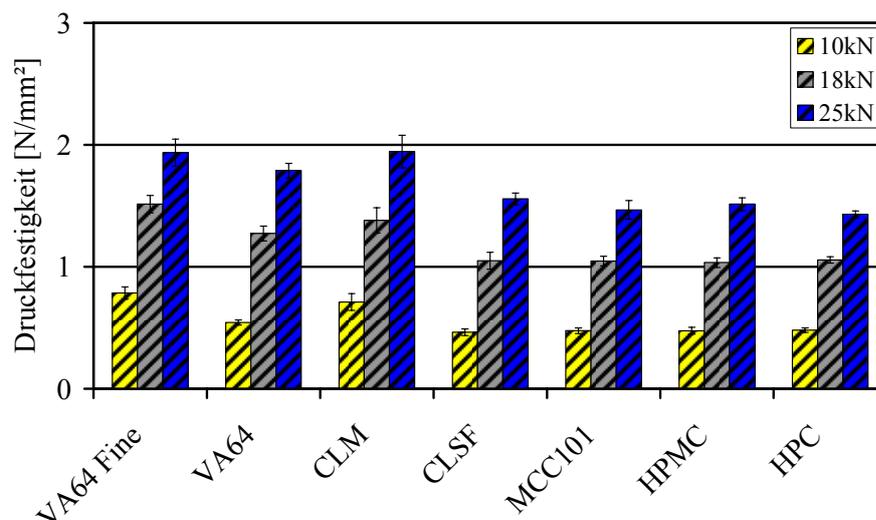


Abbildung 5.11 Druckfestigkeiten der Tabletten aus den Granulaten mit verschiedenen Trockenbindern (Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 10$, $\alpha = 0,05$)

Im Vergleich mit den Tabletten – hergestellt aus den nicht kompaktierten Pulvermischungen – sind die gefundenen Werte für die Druckfestigkeit niedriger. Während VA64 Fine und CLM erneut die festesten Tabletten ergeben, liegt die Druckfestigkeit der Tabletten bei Verwendung von CLSF als Trockenbinder auf dem Niveau der verschiedenen Cellulosen.

5.3.3.4 Freisetzung der Tabletten

Die Freisetzung der Tabletten aus den Pulvermischungen und den Granulaten erfolgt entsprechend der Monographie „Hydrochlorothiazide Tablets“ (USP 28, 2005). Die Einstellungen werden in Kapitel 8.2.7.7 beschrieben.

In der USP wird eine Freisetzung von mindestens 60% der enthaltenen Arzneistoffmenge innerhalb der ersten 60min gefordert. Die Freisetzung der untersuchten Tabletten entsprechen diesen Anforderungen.

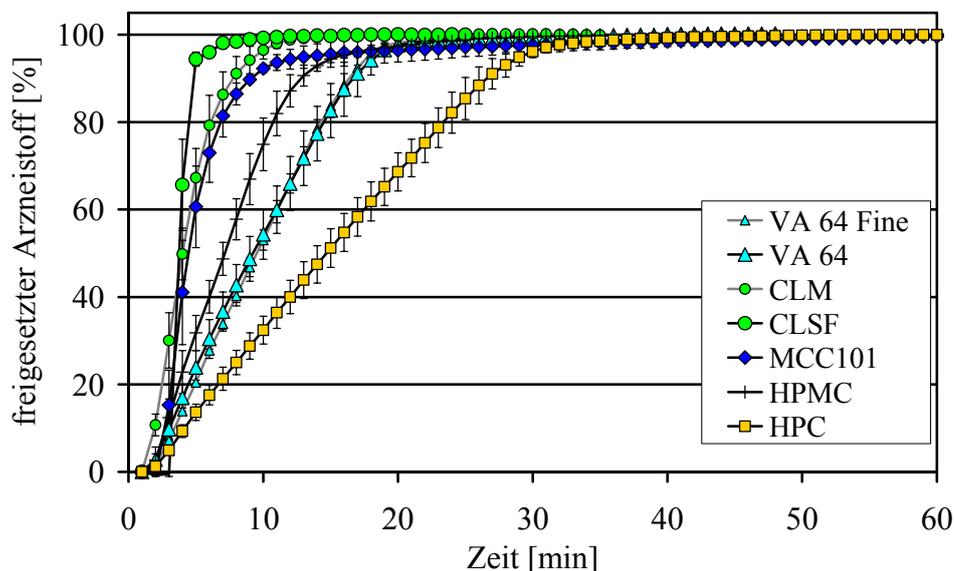


Abbildung 5.12 Freisetzungskurve von Tabletten aus Pulvermischungen gepresst mit 18kN
(Mittelwert \pm Standardabweichung; n = 3)

Wie aus den Untersuchungen zum Zerfall in Kapitel 5.2.4.6 zu erwarten ist, setzen die Tabletten mit den Zerfallshilfsstoffen CLM und CLSF zusammen mit MCC101 den Arzneistoff am schnellsten frei (Abbildung 5.12).

MCC101 übt wie auch die beiden quervernetzten PVP Typen vermutlich eine Art „Dochtwirkung“ aus und ermöglicht so dem Wasser in die Tablette einzudringen. Dies führt zu einem schnellen Zerfall der Tabletten und einer schnellen Freisetzung des Arzneistoffs.

Die Verwendung von VA64 oder VA64 Fine ergibt – wie auch beim Zerfall beobachtet – vergleichbare Freisetzungskurve. Ein Austausch von VA64 gegen VA64 Fine in der Rezeptur erhöht die Druckfestigkeit der Tabletten, ohne dabei das Freisetzungsverhalten zu beeinflussen.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen des Zerfallstests zeigen die Tabletten mit HPMC als Trockenbinder schnellere Freisetzungen des Arzneistoffs als die beiden Co-Povidone. Im Unterschied zum Zerfallstest wird als Freisetzungsmedium 0,1N Salzsäure verwendet. Die Freisetzungsgeschwindigkeit bei Verwendung von HPMC als Trockenbinder bleibt aber hinter den beiden quervernetzten PVP Typen und MCC101 zurück.

Analog zu den Beobachtungen im Zerfallstest weisen die Tabletten mit HPC auch in der Freisetzung die langsamste Freisetzungsgeschwindigkeit auf. Der Grund ist die Bildung eines Gels, welches das weitere Eindringen von Freisetzungsmedium in die Tablette erschwert. Die im Freisetzungsmedium lösliche Lactose bewirkt hier die Erosion der Tablette und sorgt so für eine vollständige Freisetzung des enthaltenen Arzneistoffs nach ungefähr 30min.

Die Freisetzung der aus den Granulaten hergestellten Tabletten entspricht in der Reihenfolge den Freisetzungsgeschwindigkeiten der Tabletten aus nicht kompaktierten Pulvermischungen. Die einzelnen Freisetzungprofile sind in Abbildung 5.13 dargestellt.

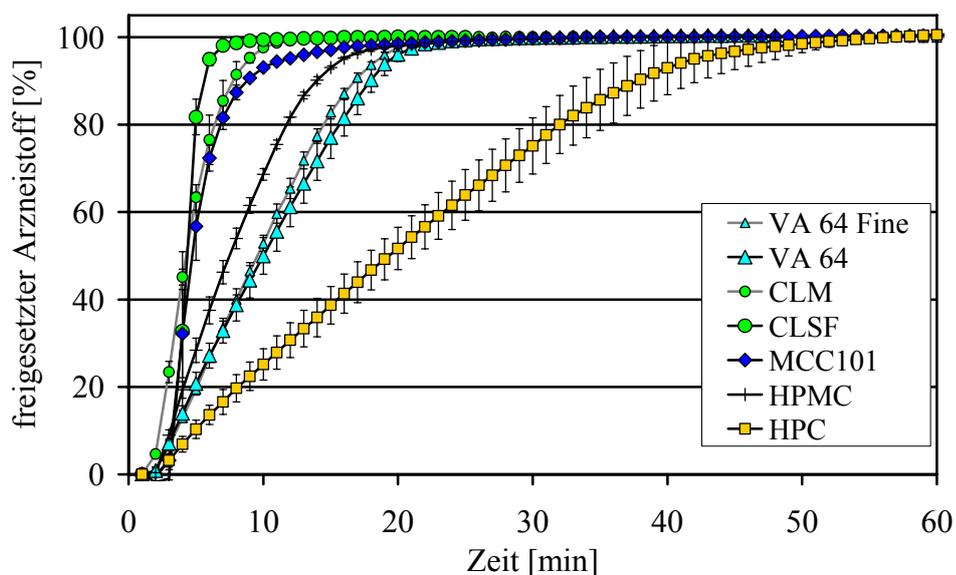


Abbildung 5.13 Freisetzungprofile von Tabletten aus Granulaten gepresst mit 18kN
(Mittelwert \pm Standardabweichung; n = 3)

Zur Beurteilung des Einflusses der Walzenkompaktierung auf das Freisetzungsverhalten wird die MDT betrachtet. Mit Ausnahme der Tabletten mit HPC als Binder besitzt die Trockengranulation keinen Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs aus den Tabletten (Abbildung 5.14).

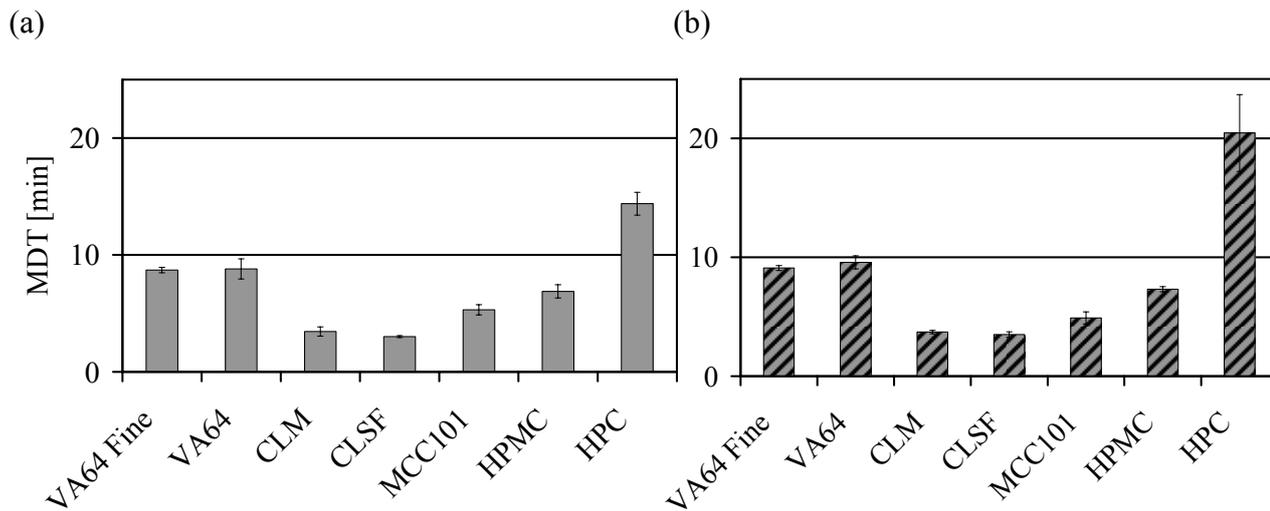


Abbildung 5.14 MDT der Tabletten gepresst mit 18kN aus (a) Pulvermischungen und (b) Granulaten (Mittelwert ± Standardabweichung; n = 3)

Ähnliche Ergebnisse werden in der Literatur für verschiedene Trockenbinder beschrieben (Sheskey *et al.*, 1994; Sheskey und Dasbach, 1995). Wie auch bei der Freisetzung der Tabletten aus nicht kompaktierten Pulvermischungen unterscheiden sich die Freisetzungprofile von Tabletten mit VA64 und VA64 Fine nicht voneinander. Auch bei Tabletten – hergestellt aus den Granulaten – ermöglicht die Verwendung von VA64 Fine festere Tabletten bei gleichem Freisetzungsverhalten.

5.4 Zusammenfassung – Alternative Trockenbinder

Die Untersuchungen der verschiedenen Trockenbinder mit den zwei Füllstoffen bestätigen die in den vorherigen Kapiteln für die Variation der Partikelgröße gefundenen Ergebnisse. Eine Verkleinerung der Partikelgröße der Ausgangsstoffe des Co-Povidons und des quervernetzten PVPs führt analog zur Partikelverkleinerung der MCC zu festeren Tabletten. Dies konnte durch Untersuchungen des Abriebs und der Druckfestigkeit gezeigt werden. In der Studie stellt sich heraus, dass das bis jetzt nur als Zerfallshilfsstoff bekannte quervernetzte PVP sehr gute Eigenschaften als Trockenbinder in der Direkttablettierung und der Walzenkompaktierung aufweist. Die unterschiedlichen PVP Derivate ergeben im Allgemeinen Tabletten, die in ihren Eigenschaften den Tabletten mit den verschiedenen Cellulosen überlegen sind. Die Verwendung der kleineren Partikelgrößen in der Rezeptur führt analog zu den Beobachtungen bei der MCC und dem Theophyllin zu größeren Granulatpartikeln. Entgegen der Hypothese der Kornvergrößerung der Granulate als Ursache für eine verminderte Druckfestigkeit der Tabletten (Sun und Himmelspach, 2006), erzeugt die Tablettierung dieser größeren Granulate festere Tabletten im Vergleich zu den kleineren Granulaten aus groben Ausgangspartikeln. Der Einsatz der Cellulosen erzeugt Granulate, die eine geringere Korngröße als die Granulate aus den PVP Typen zeigen. Die Hypothese der

Korngrößenverteilung ist demzufolge nicht auf Granulate mit verschiedenen Trockenbindern übertragbar, sondern gilt nur für Granulate mit gleicher Zusammensetzung.

Die Untersuchung der Zerfallszeiten der Tabletten und die Freisetzung des Arzneistoffs aus den Tabletten zeigt, dass der Einsatz von quervernetztem PVP und MCC101 sowohl in den Tabletten aus den Pulvermischungen, als auch in den Tabletten aus den Granulaten die besten Ergebnisse erzielt. Die kleineren Ausgangsmaterialien weisen hinsichtlich der Zerfallszeit und der Freisetzungsgeschwindigkeit geringe Nachteile gegenüber den entsprechenden gröberen Varianten auf. Die Unterschiede sind jedoch biopharmazeutisch nicht relevant, und somit ist das Freisetzungsverhalten bei überlegenen mechanischen Eigenschaften der Tabletten als ebenbürtig einzuschätzen. In Hinsicht auf das Freisetzungsverhalten überzeugen in der Gruppe der Cellulosen nur MCC und HPMC. Die verwendete HPC zeigt lange Zerfallszeiten und eine langsame Freisetzung des Arzneistoffs. Die Ursache ist in diesem Fall eine Art Gelbildung, die das weitere Eindringen von Flüssigkeit in die Tablette erschwert.

Die Studie zeigt, dass sowohl kleine Ausgangspartikel von quervernetztem PVP (CLM) als auch von Co-Povidon (VA64 Fine) ihren groben Varianten mit und ohne Kompaktierung bezüglich der sich ergebenden Tablettenqualität überlegen sind. Aus diesem Grund sind sie gut als Trockenbinder in der Walzenkompaktierung geeignet.

6 UNTERSUCHUNG VERSCHIEDENER KOMBINATIONEN AUS MCC105 UND CLM ALS TROCKENBINDER

6.1 Einleitung und Zielsetzung

In diesem Teil der Arbeit soll untersucht werden, ob die Kombination von zwei Bindern bessere Eigenschaften als Trockenbinder aufweist als die Verwendung der einzelnen Materialien.

Für die Untersuchungen werden MCC105 und der Zerfallshilfsstoff CLM gewählt. MCC105 zeigt in den ersten beiden Teilen dieser Arbeit gute Ergebnisse hinsichtlich der Granulateigenschaften und der Tablettenqualität. Bei den in Kapitel 4.3.7.6 beschriebenen Freisetzungsversuchen zeigt die Verwendung von MCC105 jedoch eine Verzögerung der Freisetzung des Arzneistoffs. Der gewählte Trockenbinderanteil war mit minimal 25% (V/V) dabei relativ hoch gewählt. Der Einsatz von CLM in der Rezeptur bewirkt wie im vorherigen Kapitel gezeigt feste Tabletten, die aber trotzdem eine schnelle Freisetzung des Arzneistoffs erlauben. Der Nachteil ist, dass CLM als Substanz teurer ist als MCC105. Aus diesem Grund erscheint die Untersuchung verschiedener Kombinationen aus diesen beiden Substanzen sinnvoll.

Als Arzneistoff zur Bestimmung des Freisetzungsverhaltens wird Hydrochlorothiazid gewählt und als Füllstoff dient Dicalciumphosphat. Der Gesamtanteil Trockenbinder beträgt in Analogie zu den vorherigen Kapiteln 9% bezogen auf die Masse. Für die Auswertung werden die Druckfestigkeit der Tabletten aus den Granulaten und die MDT als Charakteristikum für das Freisetzungsverhalten des Arzneistoffs aus den Tabletten herangezogen.

6.2 Zusammensetzung der Rezeptur

Die beiden Trockenbinder werden in verschiedenen Verhältnissen zueinander eingesetzt. Die Summe der beiden Trockenbinder ergibt zusammen einen Massenanteil von 9% in der Rezeptur. In Tabelle 6.1 sind die gewählten Anteile der beiden Trockenbinder sowie die Anteile des Arzneistoffs und des Füllstoffs aufgeführt.

Tabelle 6.1 Variation der Binderanteile in der Rezeptur [%]

Hydrochlorothiazid	Dicalciumphosphat	MCC105	CLM
3,5	87,5	9,0	0
3,5	87,5	8,1	0,9
3,5	87,5	4,5	4,5
3,5	87,5	0	9,0

6.3 Parameter der Walzenkompaktierung

Die Walzenkompaktierung wird mit dem Gerteis Mini Pactor durchgeführt. Die spezifische Kompaktierkraft wird so gewählt, dass sich eine Spalt-Porosität von 45% ergibt. Die sonstigen Parameter des Walzenkompaktors werden in Kapitel 8.2.4.2 beschrieben.

6.4 Eigenschaften der Tabletten

6.4.1 Herstellung der Tabletten

Die Herstellung der Tabletten erfolgt mit Hilfe der Exzenter-Tablettenpresse EK II (Korsch AG) und wird in Kapitel 8.2.6.1 beschrieben. Die Tabletten sind biplan mit einem Durchmesser von 10mm. Die Tablettenmasse beträgt $350 \pm 0,5\text{mg}$ und die zur Herstellung verwendete Presskraft $12,5 \pm 0,2\text{kN}$.

6.4.2 Druckfestigkeit der Tabletten aus den Granulaten

Die Druckfestigkeit der Tabletten mit MCC105 oder CLM als Trockenbinder zeigen keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$). Auch durch die Kombinationen der beiden Trockenbinder wird keine signifikante Verbesserung der Druckfestigkeit der Tabletten erzielt. Die Ergebnisse der Druckfestigkeitsuntersuchung der Tabletten sind in Abbildung 6.1 zusammengefasst.

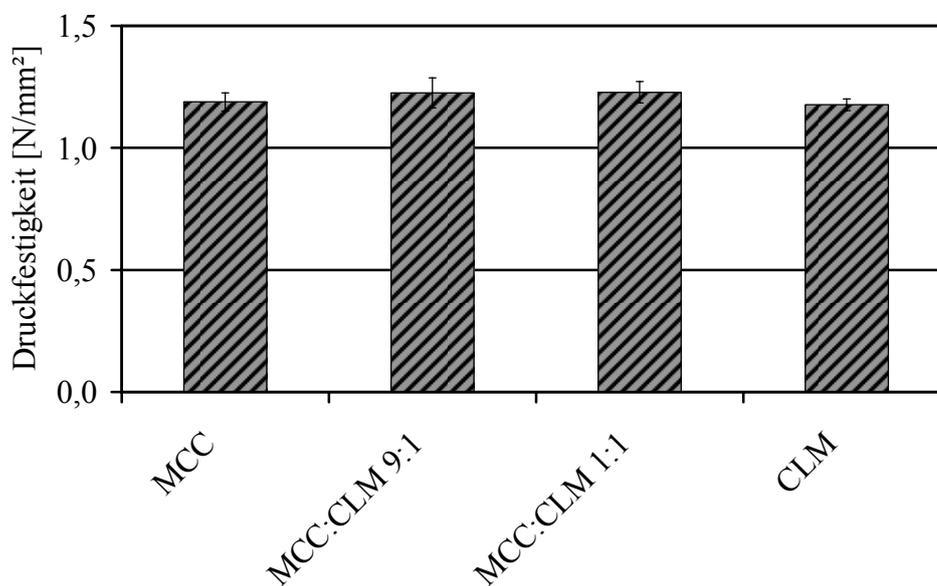


Abbildung 6.1 Druckfestigkeiten der Tabletten (12,5kN) aus den Granulaten mit verschiedenen Kombinationen der beiden Trockenbinder (Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $n = 10$, $\alpha = 0,05$)

Obwohl die Partikelgröße von CLM ($d_{50} = 3,43\mu\text{m}$, Kapitel 5.2.2) sehr gering ist, weist die Verwendung von CLM als Trockenbinder im Vergleich zu MCC105 keine Vorteile hinsichtlich der Druckfestigkeit der Tabletten auf.

6.4.3 Freisetzung der Tabletten

Die Freisetzung der Tabletten – hergestellt aus den Granulaten – erfolgt entsprechend der Monographie „Hydrochlorothiazide Tablets“ (USP 28, 2005) in 900mL 0,1N Salzsäure. Die verwendete Apparatur und die Freisetzungsbedingungen werden in Kapitel 8.2.7.7 beschrieben. Als Auswertparameter zur Charakterisierung wird die MDT ausgewählt.

Die Auswertung der verschiedenen Freisetzungskurven zeigt, dass sowohl bei Verwendung von MCC105 als auch CLM schnell freisetzende Tabletten erhalten werden. Die MDT bewegt sich im Bereich von 1,86 bis 5,62min (Abbildung 6.2). Die Monographie in der USP fordert eine Freisetzung von mindestens 60% Arzneistoff innerhalb der ersten 60min (USP 28, 2005). Dieses Kriterium wird von beiden Trockenbindern erfüllt.

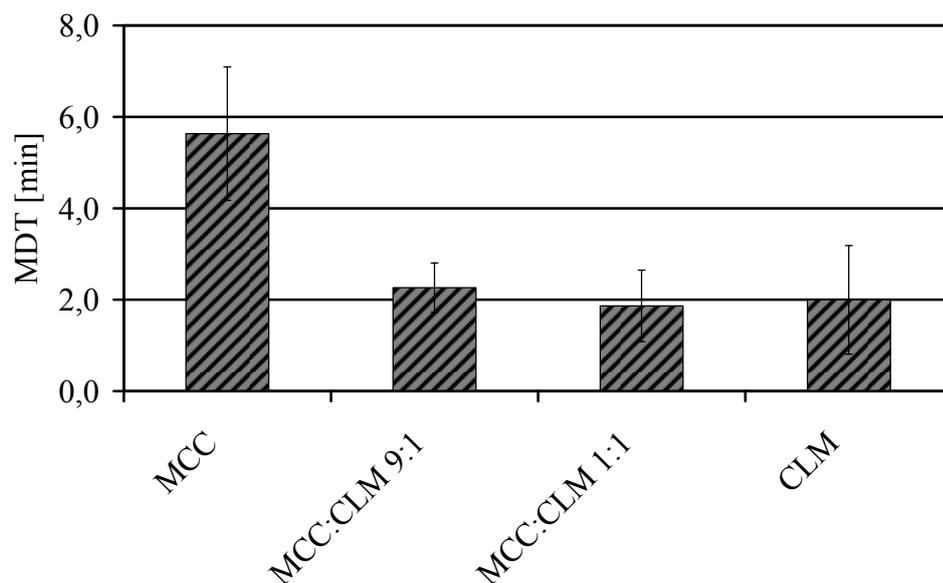


Abbildung 6.2 MDT der Tabletten (12,5kN) aus den Granulaten mit verschiedenen Verhältnissen der beiden Trockenbinder (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 3$)

Die alleinige Verwendung von MCC105 als Trockenbinder zeigt langsamere Freisetzungen als CLM. Bereits ab einem Anteil von 0,9% CLM in der Rezeptur wird die Freisetzung beschleunigt. Durch eine weitere Erhöhung des CLM Anteils in der Tablette wird keine Verbesserung des Freisetzungsverhaltens beobachtet. Die eingesetzte Menge CLM in Kombination mit MCC105 liegt in einem Bereich, in dem CLM üblicherweise als Zerfallshilfsmittel verwendet wird (0,5 – 4%)

(Ritschel und Bauer-Brandl, 2002). Die Quellungseigenschaften des quervernetzten PVPs bewirken einen schnellen Zerfall der Tablette und in der Folge eine schnelle Freisetzung des Arzneistoffs.

6.5 Zusammenfassung

Die Kombination der zwei Trockenbinder MCC105 und CLM erzielt keine Verbesserungen hinsichtlich der Druckfestigkeit der aus ihnen hergestellten Tabletten. Die aus den Granulaten hergestellten Tabletten zeigen eine schnelle Freisetzung des verwendeten Arzneistoffs. Die Kombination von neun Teilen MCC105 mit einem Teil CLM führt zu einer schnelleren Freisetzung des Arzneistoffs. Die Beschleunigung der Freisetzung ist aus biopharmazeutischen Gesichtspunkten als gering zu bewerten. Die Kombination der beiden Materialien ist nur dann als sinnvoll zu bewerten, wenn die Freisetzungsgeschwindigkeit bei alleiniger Verwendung von MCC105 nicht ausreicht. In der in diesem Kapitel untersuchten Rezeptur zeigt die Kombination der beiden Materialien keine relevanten Vorteile.

7 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Mikrokristalline Cellulose (MCC) ist ein wichtiger Hilfsstoff in der Tablettierung. Am Beispiel verschiedener MCC Typen (MCC105, MCC101 und MCC102) kann gezeigt werden, dass die Verminderung der Druckfestigkeit der Tabletten aus Trockengranulaten im Vergleich zu den direkttablettierte Tabletten zwei Gründe hat: Die Kornvergrößerung der Granulate und die Druckverfestigung des Materials.

Die Kornvergrößerung der Granulate durch den Prozess der Granulation führt zu einer Verringerung der spezifischen Oberfläche und in der Folge zu weniger Kontaktpunkten und der Ausbildung von großen inter-granulären Poren. Daher ist die Struktur der Tablette weniger fest.

Die Untersuchung einzelner Größenfraktionen der bei unterschiedlichen Kompaktierkräften hergestellten Granulate zeigt, dass – obwohl die Granulatgröße identisch ist – die Druckfestigkeit der Tabletten mit steigender Kompaktierkraft sinkt. Mit Hilfe der Kompressionsanalyse kann gezeigt werden, dass durch die mechanische Vorbehandlung während der Granulation ein höherer Widerstand gegenüber plastischer Deformation induziert wird. Das Zusammenspiel dieser beiden Faktoren ist für die Verminderung der Druckfestigkeit der Tabletten aus Granulaten verantwortlich. Daraus folgt, dass die Kompaktierkraft während der Trockengranulation so gering wie möglich gehalten werden sollte, um eine unnötige Verminderung der Druckfestigkeit zu vermeiden.

Durch die Verwendung von kleineren Partikelgrößen als Ausgangsmaterial werden Granulate mit einer höheren spezifischen Oberfläche erzeugt. Daher steigt die Druckfestigkeit der aus ihnen hergestellten Tabletten. Für die meisten MCC Typen kann ein linearer Zusammenhang zwischen der Druckfestigkeit und der spezifischen Oberfläche beschrieben werden. Die Granulate aus kleinen MCC Partikeln weisen eine höhere Festigkeit auf. Dies kann mit Hilfe einer neuen leicht durchführbaren Methode zur Bestimmung des Abriebs gezeigt werden.

Durch die Verwendung von kleineren Partikelgrößen der Ausgangsstoffe in einer binären Mischung aus MCC und Theophyllin werden im Allgemeinen bessere Granulat- und Tabletteneigenschaften bei der Walzenkompaktierung erzielt. Der Einsatz kleinerer Partikelgrößen führt zu gröberen Granulaten und einem geringeren Feinanteil. Es ist somit möglich, die Fließfähigkeit der Granulate durch Variation der Partikelgröße der Ausgangsmaterialien zu erhöhen. Zur Verbesserung der Fließfähigkeit ist es aber notwendig ausreichend hohe Kompaktierkräfte zu wählen, um unterhalb einer bestimmten Spalt-Porosität zu bleiben. Erst unterhalb dieser Schwelle wird die Fließfähigkeit der Granulate verbessert. Die Druckfestigkeit der Tabletten aus diesen Granulaten ist höher als die Druckfestigkeit der Tabletten hergestellt unter Verwendung von grober pulverförmiger MCC. Die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs aus den Tabletten mit kleiner MCC ist im Vergleich zu grober MCC verringert. Abhilfe kann hier durch die Kombination mit einem Zerfallshilfsstoff geschaffen werden. Dies wird am Beispiel einer Rezeptur mit Dicalciumphosphat als Füllstoff gezeigt.

Die Erhöhung des Theophyllinanteils in der Rezeptur verringert die Granulat- und Tablettenqualität. Die in dieser Arbeit neu vorgestellten Quotienten der Fließfähigkeit und der Druckfestigkeit erlauben eine quantitative Beurteilung der Einflussfaktoren auf die Veränderungen der beiden genannten Auswertgrößen durch den Walzenkompaktor.

Die Untersuchungen von Trockenbindern in verschiedenen Formulierungen bestätigten die für MCC gefundenen Ergebnisse. Auch hier führt eine Verkleinerung der Ausgangsmaterialien zu verbesserten Granulat- und Tabletteneigenschaften. Dies kann durch Versuche mit verschiedenen Ausgangspartikelgrößen von Co-Povidon und quervernetztem Polyvinylpyrrolidon (PVP) gezeigt werden. Die Versuche zeigen, dass das bisher nur als Zerfallshilfsstoff bekannte quervernetzte PVP gute Trockenbindereigenschaften aufweist. Die feine Variante des quervernetzten PVPs (CLM) erzielt zusammen mit VA64 mit kleiner Partikelgröße (VA64 Fine) die festesten Tabletten innerhalb der Gruppe der untersuchten Binder. CLM zeichnet sich neben der hohen Tablettenfestigkeit durch einen sehr schnellen Zerfall der Tabletten und eine schnelle Freisetzung des Arzneistoffs (Hydrochlorothiazid) aus. Der Trockenbinder VA64 Fine zeigt bei höherer Tablettenfestigkeit das gleiche Freisetzungsverhalten des Arzneistoffs aus der Tablette wie VA64. VA64 Fine stellt somit eine gute Alternative zu dem auf dem Markt etablierten VA64 dar.

Die in der Arbeit ebenfalls untersuchten Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) und Hydroxypropylcellulose (HPC) zeigen weniger gute Eigenschaften als Trockenbinder im Vergleich zu MCC101 und den unterschiedlichen PVP Derivaten.

Eine Verbesserung der Granulateigenschaften kann durch Verwendung von kleineren Trockenbinderpartikeln erzielt werden. Die Tablettenqualität lässt sich sowohl durch die Verwendung von kleinen Ausgangspartikeln als auch durch kleinere Granulatgrößen verbessern.

Die Arbeit zeigt weiter, dass MCC105 als Trockenbinder den feinen PVP Derivaten hinsichtlich der Tabletteneigenschaften ebenbürtig ist und im Vergleich zu den PVP Derivaten ein kostengünstiger Hilfsstoff ist. Bei nicht ausreichend hoher Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs aus der Tablette kann durch den Austausch von 10% der enthaltenen MCC gegen CLM die Freisetzungsgeschwindigkeit erhöht werden.

Die Verwendung kleiner Partikelgrößen der Ausgangsstoffe bei der Walzenkompaktierung erlaubt bei gleichbleibender Druckfestigkeit der Tabletten eine Verringerung des Binderanteils und somit eine Erhöhung des Arzneistoffanteils in der Rezeptur. Die verwendeten statistischen Versuchspläne ermöglichen es, für die binäre Mischung aus MCC und Theophyllin Vorhersagen zu den Tabletteneigenschaften nach der Trockengranulation zu tätigen. Diese Vorhersagen werden im Rahmen dieser Arbeit zur Rezepturoptimierung genutzt.

8 EXPERIMENTELLER TEIL

8.1 Materialien

8.1.1 Arzneistoffe

In Tabelle 8.1 sind die in dieser Arbeit verwendeten Arzneistoffe aufgeführt. Die Auswahl der Arzneistoffe erfolgt nicht nach pharmakologischen, sondern nach rein technologischen Gesichtspunkten, wie Verformungsverhalten und Partikelgröße. Die Arzneistoffe werden als reine Modellsubstanzen eingesetzt, mit deren Hilfe die Trockenbindereigenschaften der verwendeten Binder genauer untersucht werden sollen. Ein Auswahlkriterium ist neben der guten UV-Detektierbarkeit die Verfügbarkeit des Arzneistoffs in größeren Mengen.

Tabelle 8.1 In dieser Arbeit verwendete Arzneistoffe und ihre Bezugsquellen

Arzneistoff	Qualität	Handelsname	Hersteller
Hydrochlorothiazid	Ph.Eur.	-	Midas Pharmachemie, Ingelheim, Deutschland
Theophyllin wasserfrei	Ph.Eur.	Theophyllin anh. feines Pulver und Pulver	BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland

8.1.2 Trockenbinder

Die in dieser Arbeit verwendeten Trockenbinder sind bereits in den jeweiligen Einleitungen zu den Kapiteln beschrieben, so dass an dieser Stelle nur eine Auflistung der einzelnen Substanzen mit ihren Bezugsquellen und Qualitäten erfolgt (Tabelle 8.2).

Tabelle 8.2 In dieser Arbeit verwendete Trockenbinder und ihre Bezugsquellen

Trockenbinder	Qualität	Handelsname	Hersteller
Copolymer aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat im Verhältnis 6:4	Pharma	Kollidon VA64 Fine und Kollidon VA64	BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland
Hydroxypropylmethylcellulose	Ph.Eur.	Pharmacoat 603	Shin-Etsu Chemical Co, Tokyo, Japan
Hydroxypropylcellulose	Ph.Eur.	Klucel EXF	Hercules Inc., Wilmington, USA
mikrokristalline Cellulose	Ph.Eur.	Avicel PH 101	F.M.C. Corporation, Philadelphia, USA
mikrokristalline Cellulose	Ph.Eur.	Vivapur 105, Vivapur 101 und MCC102G	J. Rettenmaier und Söhne GmbH, Rosenberg, Deutschland
quervernetztes Polyvinylpyrrolidon	Pharma	Kollidon CLM und Kollidon CLSF	BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland

8.1.3 Füllstoffe

Die jeweiligen verwendeten Füllstoffe dienen der Charakterisierung der Bindereigenschaften der Trockenbinder. Mit Dicalciumphosphat und Lactose werden sprödebrüchige Substanzen eingesetzt, die selber nur geringe Bindungsfähigkeiten aufweisen. Im Gegensatz zu Lactose handelt es sich bei Dicalciumphosphat um eine Substanz, die nur eine geringe Löslichkeit in Wasser aufweist. In Tabelle 8.3 ist eine Übersicht der verwendeten Füllstoffe tabellarisch dargestellt.

Tabelle 8.3 In dieser Arbeit verwendete Füllstoffe und ihre Bezugsquellen

Füllstoff	Qualität	Handelsname	Hersteller
Dicalciumphosphat Anhydrat	Ph.Eur.	Di-Cafos AN	Chemische Fabrik Budenheim KG, Budenheim, Deutschland
α -Lactose-Monohydrat	Ph.Eur.	Granulac 200	Meggle AG, Wasserburg, Deutschland

8.1.4 Weitere Substanzen

Die in Tabelle 8.4 aufgeführten Substanzen werden ohne weitere Beschreibung verwendet.

Tabelle 8.4 Weitere in dieser Arbeit verwendete Substanzen und ihre Bezugsquellen

Substanz	Qualität	Handelsname	Hersteller
Magnesiumstearat	Ph.Eur.	Magnesiumstearat Pharma VEG	Baerlocher GmbH, Lingen, Deutschland
Salzsäurelösung 0,1N	p.a.		Merck KG aA,
Ölsäure	Ph.Eur.		Darmstadt, Deutschland
Wasser, demineralisiert	Ph.Eur.		Gewinnung mittels Umkehrosmose
Methanol, wasserfrei	p.a.	Hydranal-Methanol	Riedel-de Haen,
Formamid, wasserfrei	p.a.	Hydranal-Formamid	Seelze, Deutschland
Karl-Fischer Titrant	p.a.	Hydranal-Composite	

8.2 Methoden

8.2.1 Einleitung

Die in den folgenden Kapiteln beschriebenen Methoden sind Grundlage für die in dieser Arbeit durchgeführten Versuche. Werden in Einzelfällen die hier beschriebenen Einstellungen variiert, wird an den entsprechenden Stellen ausdrücklich darauf hingewiesen.

8.2.2 Statistische Versuchsplanung

Zur Erstellung und Auswertung der Versuchspläne wird das Software Paket MODDE (Umetrics DB, Umeå, Schweden) verwendet. Zur Abschätzung der Versuchsstreuung werden jeweils drei Versuche am Zentral-Punkt durchgeführt. Die Versuche werden in zufälliger Reihenfolge (randomisiert) durchgeführt und mit Hilfe der multi-linearen Regression ausgewertet. Um das Versuchsmodell zu vereinfachen, werden nicht signifikante Faktoren oder Wechselwirkungen ($p > 0,05$) entsprechend der Höhe ihrer p-Werte aus dem Modell entfernt („Backward-Regression“). Begonnen wird dabei mit dem Faktor oder der Wechselwirkung mit dem höchsten p-Wert. Faktoren werden nur entfernt, wenn keiner ihrer Wechselwirkungen signifikant ($p > 0,05$) ist. Die Fehlerbalken in den Koeffizientenplots stellen den 95% Vertrauensbereich dar.

8.2.3 Herstellung der Pulvermischung

Zur Zerstörung eventuell vorhandener Agglomerate werden die Pulver vor der Einwaage durch ein Sieb der nominalen Maschenweite von $800\mu\text{m}$ gesiebt. Die einzelnen Bestandteile werden eingewogen und zum Mischen in geeignete Behältnisse gefüllt. Für die Experimente zur Simulation der Walzenkompaktierung (Kapitel 4.2) werden 250mL Braungläser mit Schraubverschluss verwendet.

Die Pulvermischungen werden in diesen Gefäßen 20 Minuten lang bei 42 Umdrehungen pro Minute in einem Turbula Mischer (T2C, W.A. Bachofen, Basel, Schweiz) gemischt.

Für die Versuche mit dem Walzenkompaktor werden die Pulver in einem 20L Freifallmischer (LM40, L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH, Ennigerloh, Deutschland) für 15 Minuten und 25 Umdrehungen pro Minute gemischt. Die Chargengröße ist 1500g oder 2000g.

8.2.3.1 Berechnung der Einwaagen entsprechend des benötigten Volumenanteils

In den Versuchen mit binären Mischungen wird der Anteil (X) des enthaltenen Arzneistoffs auf das Volumen in der Mischung bezogen. Grundlage für die Bestimmung ist die Partikeldichte des Arzneistoffs (ρ_{Theo}) und die Partikeldichte der Materialmischung (ρ_{M}). Ihre Bestimmung wird in Kapitel 8.2.5.8 näher beschrieben.

Zur Berechnung der benötigten Masse Theophyllin (m_{Theo}) in Abhängigkeit der Ansatzgröße (m_{M}) wird Gl. 8.1 verwendet.

$$m_{Theo} = \frac{\rho_{Theo} \cdot m_M \cdot X}{\rho_M}$$

Gl. 8.1

8.2.4 Herstellung der Granulate

8.2.4.1 Brikettierung und Trockengranulation

Mit Hilfe einer instrumentierten Exzenter-Tablettenpresse EK II (Korsch AG, Berlin, Deutschland) werden biplane Tabletten mit 10mm Durchmesser und einer Höhe von 2,1mm hergestellt. Die Höhe und der Durchmesser jeder Tablette werden mit einer Mikrometerschraube (Nr. 293-561-30, Mitutoyo, Kawasaki, Japan) gemessen und aus diesen Werten, sowie der Tablettenmasse und der Partikeldichte der Pulvermischung die Porosität der Tablette berechnet. Wie in Kapitel 4.2.1 beschrieben, variiert die Tablettenmasse, um die erforderlichen Porositäten einzustellen. Die zur Berechnung verwendete Gleichung ist Gl. 3.1. Aufgrund ungenügender Fließeigenschaften und der kleinen Ansätzen werden die für die Herstellung einer Tablette benötigten Massen der Pulvermischungen auf einer Analysenwaage AE 200 (Mettler-Toledo GmbH, Giessen, Deutschland) eingewogen und manuell in die Matrize überführt. Da die zu tablettierenden Pulvermischungen kein Schmiermittel enthalten, wird die Matrize vor der Füllung mit Ölsäure ausgerieben. Dieser Vorgang wird nach jeder zweiten Tablette wiederholt. Die Tablettiergeschwindigkeit beträgt 21U/min.

Die so hergestellten Tabletten werden mit Hilfe eines Siebs der nominalen Maschenweite von 1,25mm manuell trockengranuliert.

8.2.4.2 Walzenkompaktierung und Trockengranulation

Die Schülpen und Granulate werden mit Hilfe eines instrumentierten Walzenkompaktors (3W-Polygran Mini Pactor, Gerteis Maschinen + Processengineering AG, Jona, Schweiz) hergestellt. Eine schematische Übersicht wird in Kapitel 1.3.6.2, Abbildung 1.2 gegeben.

Für alle Experimente ist der Walzenkompaktor mit glatten Walzen von 2,5cm Breite und 25cm Durchmesser ausgestattet. Als Abdichtungssystem des Kompaktierbereichs zwischen den beiden Walzen wird eine Kragenabdichtung benutzt. Hier wird auf der Masterwalze ein Metallkragen befestigt, so dass die Slavewalze ähnlich wie in eine Matrize in diesen Zwischenraum eindringen kann. Im Rahmen dieser Arbeit wird eine modifizierte Kragenabdichtung verwendet. Hierzu werden Abstandshalter zwischen Kragen und Walze angebracht. So ist ein einfacheres Herausbrechen der Schülpe aus den Kragen und eine gleichmäßigere Porositätsverteilung über die Schülpenbreite gewährleistet (Busies, 2006).

Die Drehzahl der Walzen wird auf 1U/min eingestellt und ist gemäß Auswertung der Prozessparameter konstant. Zum Anfahren des Prozesses wird bis zum Erreichen eines konstanten

Spalts die Walzendrehzahl halbiert, um den Materialverlust zu verringern. Erst bei Erreichen eines konstanten Spalts werden die Granulate aufgefangen (Bultmann, 2002). Der Spalt zwischen den beiden Walzen wird konstant auf $3,00 \pm 0,05\text{mm}$ gehalten. Hierzu erfolgt die Steuerung des Walzenkompaktor im Automatikbetrieb (Shlieout *et al.*, 2000). Veränderungen der Spaltbreite werden von der Speicher-Programmierbaren-Steuerung (SPS) erkannt und durch Drehzahländerung der Dosierschnecke ausgeglichen. Das Verhältnis der Geschwindigkeit der Dosier- zur Stopfschnecke beträgt 1:2. Dieses Verhältnis garantiert, dass das von der Dosierschnecke kommende Pulver von der Stopfschnecke weggefördert werden kann. So kommt es bei der Übergabe von einer auf die andere Schnecke zu keiner Verdichtung und damit zu keinem ungleichmäßigen Fluss.

Die spezifische Kompaktierkraft wird entsprechend den geforderten Spalt-Porositäten eingestellt. Zur Einstellung der benötigten Kompaktierkraft wird die entstehende Schülpe für 1min gesammelt, gewogen und unter Berücksichtigung der Partikeldichte der Mischung die Spalt-Porosität nach Gl. 1.2 berechnet. Im Fall einer Abweichung zur geforderten Spalt-Porosität wird die spezifische Kompaktierkraft so lange variiert, bis die sich ergebende Spalt-Porosität der geforderten Porosität entspricht. Aus der Prozesszeit und der Masse der produzierten Granulate wird im Anschluss an den Prozess, die Spalt-Porosität für die einzelnen Versuche berechnet.

Die so entstehenden Schülpen werden mittels einer im Gerät integrierten Granuliereinheit zum Granulat zerkleinert. Für die Trockengranulation wird ein Taschenmuldengranulator in Kombination mit einem 1,25mm Vierkantsieb verwendet. Der Abstand zwischen Sieb und Granulator beträgt 1mm und wird mit einem 1mm hohen Blech vor Versuchsbeginn kontrolliert. Der Granulator wird mit einer Drehzahl von 30U/min rechtsdrehend und 40U/min linksdrehend betrieben. Dabei beträgt die oszillierende Rotation 150° bzw. 160° , um eine ungleichmäßige Abnutzung des Taschenmuldengranulators zu verhindern.

In Tabelle 8.5 ist eine Übersicht der Parameter bei der Walzenkompaktierung gegeben.

Tabelle 8.5 Parameter bei der Kompaktierung mit dem Walzenkompaktor

Parameter	Einstellung
Walzendurchmesser	250mm
Walzenbreite	25mm
Walzendrehzahl	1U/min
Oberfläche der Walzen	glatt
Abdichtungssystem	Kragen
Spaltbreite	3mm

Die Parameter Spaltbreite, spezifische Kompaktierkraft und Drehzahlen und Drehmomente der Schnecken und Walzen werden für jeden Versuch gespeichert und auf Abweichungen kontrolliert.

8.2.5 Charakterisierung der Ausgangsstoffe, Pulvermischungen und Granulate

8.2.5.1 Probenteilung

Zur Gewährleistung einer repräsentativen Stichprobe werden die Pulvermischungen und die Granulate vor weiteren Untersuchungen mit Hilfe eines Probenteilers auf die benötigten Probengrößen geteilt. Hierzu wird der Probenteiler PT (Retsch Technology GmbH, Haan, Deutschland) verwendet.

8.2.5.2 Rasterelektronenmikroskopie

Mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie (REM) werden die Ausgangsstoffe und die Granulate untersucht. Die zu untersuchenden Proben werden mindestens 48h über Orangegel gelagert, bevor sie mit Gold besputtert (Dauer: 180s; Atmosphäre: Argon) werden (Agar Manual Sputter Coater B7340, Agar Scientific Ltd., Stansted, England). Die Aufnahmen werden mit einem Leo 1430 VP (Leo Elektron Microscopy Ltd., Cambridge, England) aufgenommen. Die verwendeten Arbeitsspannungen liegen hierbei zwischen 15 und 25kV.

8.2.5.3 Mikroskopische Aufnahmen

Die Erstellung mikroskopischer Aufnahmen erfolgt mit Hilfe eines Systems aus einer Kaltlichtlampe (Leica KL 1500LDC, Leica Mikrosystems AG, Wetzlar, Deutschland), einem Stereomikroskop MZ, 75 (Leica Mikrosystems AG) und einer Digitalkamera DC300F (Leica Mikrosystems AG). Die Speicherung der Bilder erfolgt mit dem Software Paket QWin Lite (Leica Mikrosystems AG).

8.2.5.4 Partikelgrößenverteilung der Ausgangsstoffe

Die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung der Ausgangsstoffe erfolgt durch Laserlichtbeugung. Die zu untersuchenden Pulver werden mit Hilfe einer Vibri Vibrationsdosiereinheit (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) über die Trockendispergiereinheit (Rodas, Sympatec GmbH) dem Laserdiffraktometer zugeführt (Helos/ KF-Magic, Sympatec GmbH). Der Dispergierdruck wird so eingestellt, dass eine Auftrennung der Agglomerate, aber noch keine Mahlung der Partikel erfolgt. Für die Messung der verschiedenen Partikelgrößenverteilungen werden Linsen mit Brennweiten von 50, 200 oder 500mm verwendet. Die Vibrationsdosiereinheit wird den Fließeigenschaften der Pulver so angepasst, dass sich optische Dichten zwischen 2% und 10% ergeben. Um Störeinflüsse zu eliminieren, erfolgt vor jeder Messung eine Hintergrundmessung ohne Substanz, die anschließend von den Messergebnissen subtrahiert wird.

Die Ergebnisse werden in Form einer Volumenverteilung mit der Software Paket Windox (Sympatec GmbH) ausgewertet. Die Beschreibung der Korngrößenverteilung erfolgt mit Hilfe des

10. Perzentil (d_{10}), des Medians (d_{50}) und des 90. Perzentil (d_{90}). Die Messungen werden zweimal wiederholt und der jeweilige Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

8.2.5.5 Partikelgrößenverteilung der Granulate

Die Analyse der Korngrößenverteilung der Granulate wird mit einer Kombination aus Rüttelsiebung und Luftstrahlsiebung durchgeführt. Der vollständige Inhalt jeweils eines Glases aus der Probenentzug (40 – 50g) wird mit einer Siebrüttelmaschine (Vibrio AS 200 Control, Retsch GmbH, Haan, Deutschland) und Analysensieben der nominalen Maschenweite 180, 315, 500, 800, 1000 und 1250 μm (Retsch GmbH) untersucht. Die Dauer der Siebung beträgt 5min mit einer Amplitude von 1mm. Neben der Masse des aufgegebenen Granulats werden die Rückstandsmassen auf den einzelnen Analysensieben mit einer Analysenwaage (Mj-3000, YMC Europe GmbH, Dinslaken, Deutschland) bestimmt.

Die Granulatpartikel, die kleiner als 180 μm sind, werden mittels der Luftstrahlsiebung untersucht. Dazu werden Luftstrahlsiebe der nominalen Maschenweite 32, 63, 90 und 125 μm (Hosokawa Alpine AG, Augsburg, Deutschland) und ein Luftstrahlsieb (Alpine 200 LS-N, Hosokawa Alpine AG) verwendet. Die Dauer der Siebung beträgt für jedes Sieb 1min bei einem angewendeten Unterdruck während der Siebung von 1700Pa. Die Rückstandsmasse wird mit der Analysenwaage MJ-3000 (YMC Europe GmbH) bestimmt.

Die Korngrößenverteilung der Granulate wird entsprechend DIN 66 165 Teil 1 und 2 (Deutsches Institut für Normung, 1987a; Deutsches Institut für Normung, 1987b) aus den Rückstandsmassen berechnet. Für jedes Granulat wird die Korngrößenbestimmung insgesamt zweimal durchgeführt und der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Gemäß DIN 66 165 Teil 1 (Deutsches Institut für Normung, 1987a) werden nur Messungen akzeptiert, in denen die Differenz zwischen der aufgegebenen Masse und der wiedergefundenen Masse kleiner 1% sind.

Partikel kleiner als 90 μm werden als Feinanteil definiert. Als weiterer Parameter zur Beschreibung der Verteilung dient der Median (d_{50}). Die einzelnen Werte des Medians werden durch lineare Interpolation zwischen den beiden den Median einschließenden Messwerten der jeweiligen Korngrößenverteilungen ermittelt (Sachs, 1992).

8.2.5.6 Bildanalyse

Zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung innerhalb der Granulatfraktionen 180 – 200 μm und 630 – 800 μm (Kapitel 3.5) wird eine Bildanalyse durchgeführt. Die Komponenten für die Bildanalyse sind dieselben, mit denen die mikroskopischen Bilder aufgenommen werden (Kapitel 8.2.5.3).

Bilder von mindestens 500 Granulatpartikeln pro Fraktion werden mit einer geeigneten Vergrößerung dargestellt (Lindner und Kleinebudde, 1993) und anschließend mit Hilfe der Software QWin Lite (Leica Mikrosystems AG) binarisiert. Bei den verwendeten Vergrößerungen zur Untersuchung der Fraktion 180 – 200 μm entspricht 1 Pixel 3,5 μm , während bei der

Untersuchung der Fraktion 630 – 800µm 1 Pixel 10,9µm entspricht. Mit einem Trennalgorithmus ist die Software in der Lage, sich berührende Partikel zu erkennen und zu trennen. Nicht getrennte Granulatpartikel werden im Anschluss manuell gelöscht. Für jedes einzelne Granulat Korn werden 8 Feret-Durchmesser (Polke *et al.*, 2003) bestimmt, aus denen im Anschluss der Mittelwert berechnet wird. Aus diesen Mittelwerten werden der Median (d_{50}), sowie der d_{10} , d_{25} , d_{75} und der d_{90} der Korngrößenverteilung bestimmt.

Der dimensionslose Durchmesser (d_d) wird gebildet, indem der gefundene Durchmesser des Granulatkorns (d_i) durch den Median der jeweiligen Korngrößenverteilung (d_{50}) dividiert wird (Kleinebudde, 1997a) (Gl. 8.2).

$$d_d = \frac{d_i}{d_{50}} \quad \text{Gl. 8.2}$$

Der dimensionslose Durchmesser erlaubt Aussagen über die Ähnlichkeit verschiedener Korngrößenverteilungen unabhängig von der Größe. Die Korngrößenverteilungen sind ähnlich, wenn die entsprechenden dimensionslosen Verteilungen gleich sind (Kleinebudde, 1997a).

8.2.5.7 Wassergehalt

Der Wassergehalt der Ausgangsmaterialien wird mittels der Karl-Fischer Titration bestimmt. Die Titration wird mit einem automatischen Karl-Fischer Titrator DL 18 (Mettler-Toledo GmbH, Gießen, Deutschland) durchgeführt. Dazu wird das Arbeitsmedium bestehend aus wasserfreiem Methanol und Formamid (beides Riedel-de Haen GmbH, Seelze, Deutschland) in der Titrierzelle vorgelegt und mit dem Titrant (Riedel-de Haen) trocken titriert. Anschließend erfolgt die Zugabe der gewogenen Probe (MC210P, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) und eine erneute Titration. Die Ausgabe des Ergebnisses der Titration erfolgt als Wassergehalt in % (Gl. 8.3).

$$WG = \left(\frac{m_{Wasser}}{m_{Wasser} + m_{Material,trocken}} \right) \cdot 100 \quad \text{Gl. 8.3}$$

Die Messungen werden zweimal wiederholt und der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

8.2.5.8 Partikeldichte (Helium)

Die Bestimmung der Partikeldichte (Helium) erfolgt mit Hilfe eines Helium-Pyknometers (AccuPyc 1330, Micromeritics, Norcross, USA). Die Ausgangsmaterialien werden in einem 10cm³ Probengefäß untersucht. Der Füllgrad beträgt ungefähr zwei Drittel. Die Masse des eingewogenen Materials wird mit Hilfe einer Analysenwaage (MC210 P, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland)

bestimmt. Der verwendete Spül- und Fülldruck beträgt 134,55kPa und der Gleichgewichtsdruck 0,01kPa. Die Experimente werden bei einer Temperatur von $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ durchgeführt. Für jedes Ausgangsmaterial werden insgesamt drei Messreihen durchgeführt und der Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet.

Vor Versuchsbeginn wird das Gerät mit einer kalibrierten Metallkugel definierten Volumens überprüft.

Ausgehend von den Partikeldichten (Helium) der Ausgangsstoffe ($\rho_1, \rho_2, \dots, \rho_i$) und den in der Pulvermischung enthaltenen Masseanteilen der Ausgangsstoffe (m_1, m_2, \dots, m_i), werden die Partikeldichten der Pulvermischungen (ρ_M) berechnet. Die Berechnung erfolgt nach dem harmonischen Mittel (Gl. 8.4).

$$\rho_M = \frac{m_1 + m_2 + \dots + m_i}{\frac{m_1}{\rho_1} + \frac{m_2}{\rho_2} + \dots + \frac{m_i}{\rho_i}} \quad \text{Gl. 8.4}$$

Die so berechnete Partikeldichte der Pulvermischung wird für die Berechnung des Volumenanteils Theophyllin, der Spalt-Porosität und der Tabletten-Porosität verwendet.

8.2.5.9 Schütt- und Stampfdichte

Die Bestimmung des Schüttvolumens erfolgt in Anlehnung an DIN 53 468 (Deutsches Institut für Normung, 1959). Hierzu findet das Schüttdichteprüfgerät (Emmeram Karg Industrietechnik, Krailing, Deutschland) Verwendung. Die Schüttdichte ist der Quotient aus der Masse und dem eingenommenen Volumen. Das Volumen ist abhängig von der Art des Schüttens. Deshalb wird bei dem verwendeten Gerät die Schüttung normiert. Zur Bestimmung der Schüttdichten von Pulvermischungen und Granulaten, wird ein Messbecher mit festgelegtem Volumen (100cm^3) aus einem Fülltrichter aus konstanter Höhe mit der Probe befüllt und angehäuftes Material abgestreift. Bei bekanntem Gewicht und Volumen des Messbechers reicht die Wiegung des gefüllten Messbechers aus, um die Schüttdichte zu berechnen.

Die Messung des Stampfvolumens erfolgt analog der Monographie „Schütt- und Stampfvolumen“ des Europäischen Arzneibuchs, 2005. Ungefähr 100g der Pulvermischung oder des Granulates werden lose in einen 250cm^3 Messzylinder (Erweka GmbH, Heusenstamm, Deutschland) gefüllt. Die Bestimmung der Stampfdichte erfolgt mit einem Stampfvolumeter. Das Volumen des Pulverbetts wird nach der Durchführung von 1250 oder 2500 Stampfbewegungen abgelesen. Die Versuche werden zweimal durchgeführt und der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

8.2.5.10 Fließverhalten

Das Fließverhalten der Pulvermischungen und der Granulate wird mit der Ringscherzelle RST -01.pc und dem Software-Paket RST Control 95 (Schulze Schüttgutmesstechnik, Wolfenbüttel, Deutschland) untersucht. Die verwendete Ringscherzelle erlaubt eine vollautomatische und Computer gesteuerte Messung der Fließfähigkeit (ff_c). Eine Abbildung der Ringscherzelle findet sich in Kapitel 4.3.5.

Da der ff_c Wert von der angelegten Verfestigungsspannung abhängig ist, darf die Verfestigungsspannung bei Vergleichsuntersuchungen nicht variiert werden.

Die Messprozedur entspricht der vom Hersteller vorgeschlagenen Vorgehensweise. Zur Anscherung wird die Probe mit einer vorher definierten Normalspannung belastet. Es wird so lange geschert, bis sich bei konstanter Normalspannung eine ebenfalls konstante Schubspannung ergibt (stationäres Fließen). Anschließend wird die Probe von der Schubspannung entlastet. Diese Phase dient der Verfestigung der Probe. Sie liegt jetzt in einem definierten und reproduzierbaren Verfestigungszustand vor. Die eigentliche Messung beginnt mit dem Abscheren. Hierzu wird die Normalspannung verringert. Die Probe liegt für diese nun wirkende Normalspannung überfestigt vor. Bei einer bestimmten Schubspannung erfolgt der „Bruch“ der Probe, und es kommt zum Fließen der Probe. Das Wertepaar aus angelegter Normalspannung und der zum Fließen benötigten Schubspannung wird als Abscherpunkt bezeichnet. Zur Erstellung einer Fließgrenze werden mehrere Abscherpunkte benötigt. Zwischen den einzelnen Messungen wird die Probe wieder mit der Anscherspannung verfestigt. Aus der Fließgrenze lassen sich die Verfestigungsspannung und die Schüttgutfestigkeit bestimmen, und mit Kenntnis dieser beiden Größen ist die Berechnung des ff_c möglich.

In dieser Arbeit wird eine Anscherspannung von 5000Pa verwendet. Die Proben werden mit 1000, 2000, 3000 und 4000Pa abgeschert. Nach den vier Abscherpunkten wird die erste Messung (1000Pa) wiederholt, um zu überprüfen, ob die Probe im Verlauf der Messung ihre Eigenschaften verändert hat. Bei keiner Veränderung der Probe durch die Messprozedur wird keine Differenz in den resultierenden Schubspannungen gefunden.

8.2.5.11 Spezifische Oberfläche

Unter der spezifischen Oberfläche versteht man die auf die Masse bezogene Oberfläche eines Stoffes. Die Oberfläche des Materials wird im Allgemeinen über die Adsorption eines Gases – meist Stickstoff – untersucht. Die Messung der spezifische Oberfläche der Granulate wird in Anlehnung an DIN 66 131 (Deutsches Institut für Normung, 1973) durchgeführt. Das Messprinzip beruht auf der Erfassung der adsorbierten Gasmenge als Funktion des Druckes bei konstanter Temperatur (Waschek, 1992). Hierbei ist es notwendig, dass die Versuche bei einer tiefen Temperatur durchgeführt werden, da sonst eine zu geringe Gasmenge adsorbiert wird und so eine

zu geringe spezifische Oberfläche ermittelt wird. Die Versuche werden bei der Temperatur von flüssigem Stickstoff (77K) durchgeführt.

Vor der eigentlichen Analyse erfolgt die Probenvorbereitung, um an der Probenoberfläche absorbierte Verunreinigungen zu entfernen. Hier spielt vor allem Wasser als Verunreinigung eine wichtige Rolle. Zur Entfernung dieser die Messung störende Verunreinigungen wird die Probe 24 Stunden unter Anlegung eines Vakuums bei 50°C vorbehandelt (Vac Prep 061, Micromeritics, Norcross, USA). Im Anschluss an die Probenvorbereitung wird die eigentliche Messung der Oberfläche mit dem rechnergesteuerten Adsorptionsgerät Tristar 3000 (Micromeritics) durchgeführt. Das verwendete Gerät erlaubt die Durchführung von Mehrpunktmessungen, so dass bei elf Relativdrücken (p_r) von 0,05 bis 0,3 gemessen werden kann. Die Auswertung der Messung erfolgt automatisch entsprechend DIN 66 131 (Deutsches Institut für Normung, 1973) und dem Verfahren von (Brunauer *et al.*, 1938) mit der Software Win3000 (Micromeritics). In Gl. 8.5 und Gl. 8.6 sind die zur Berechnung der spezifischen Oberfläche verwendeten Gleichungen angegeben.

$$p_r = \frac{p}{p_0} \quad \text{Gl. 8.5}$$

Der Relativdruck (p_r) wird aus dem Gleichgewichtsdruck (p) und dem Sättigungsdampfdruck (p_0) des Gases bei der Messtemperatur berechnet. Brunauer, Emmet und Teller leiteten aus dem Relativdruck, dem gemessenen adsorbierten Gasvolumen (V) beim Druck p , dem Volumen einer monomolekularen Schicht (V_M) und der Konstanten C eine lineare Beziehung zwischen Gasdruck und adsorbierter Gasmenge ab:

$$\frac{p_r}{V(1-p_r)} = \frac{1}{V_M \cdot C} + \frac{C-1}{V_M \cdot C} \cdot p_r \quad \text{Gl. 8.6}$$

Die Gleichung gilt im Bereich von $0,05 < p_r < 0,3$. Aus dem Achsenabschnitt und der Steigung der Geraden wird rechnerisch V_M bestimmt. Die spezifische Oberfläche kann über V_M sowie die Loschmidt-Zahl, das Molvolumen des Stickstoffs und den Flächenbedarf eines Stickstoffmoleküls berechnet werden.

Für alle untersuchten Pulver kann eine gute Linearität der Mehrpunktwerte für die BET Messung – gekennzeichnet durch ein Bestimmtheitsmaß von 0,9999 oder höher – gefunden werden.

Für jede Pulver- oder Granulatcharge werden insgesamt drei Messungen durchgeführt. Der Mittelwert und die Standardabweichung werden gebildet.

8.2.5.12 Festigkeit der Granulate

Die Bestimmung der Festigkeit von Granulatpartikeln erfolgt indirekt über die Messung des Abriebs in einem Luftstrahlsieb (Alpine 200 LS-N, Hosokawa Alpine AG, Augsburg, Deutschland). Für die Messungen wird ein Sieb mit $90\mu\text{m}$ (Kapitel 4.3.6) oder $125\mu\text{m}$ (Kapitel 3.4.2) nominaler Maschenweite verwendet (Hosokawa Alpine AG). Der mechanische Energieeintrag wird durch die Umkehrung des Unterdrucks im Belüftungsarm erzielt. Der Einfluss der Dauer der Abriebsmessung wurde in Vorversuchen mit verschiedenen festen Granulaten aus MCC101 untersucht. Eine Zeitdauer von 10min ermöglichte eine Auftrennung der gefundenen Abriebswerte der untersuchten Granulate (Le Ba und Mülders, 2006) und wird in der Folge auch für alle weiteren Versuche verwendet. Der Unterdruck wird auf 2000Pa eingestellt, um einen ausreichenden Energieeintrag zu erzielen, aber die Granulate dabei nicht vollständig zu zerstören.

Die Masse Granulat wird auf das $90\mu\text{m}$ oder $125\mu\text{m}$ Luftstrahlsieb eingewogen (Mj-3000, YMC Europe GmbH, Dinslaken, Deutschland), die ungefähr 7g Granulat $>90 / 125\mu\text{m}$ entspricht. Der Feinanteil wird durch 1min Luftstrahl-Siebung mit einem Unterdruck von 600Pa entfernt. Das Sieb wird erneut mit Deckel und Granulat gewogen. Der Abrieb wird nach 10min Siebung bei 2000Pa Unterdruck bestimmt. Der Masseverlust stellt den Abrieb dar und wird in % angegeben.

8.2.6 Tablettierung

8.2.6.1 Exzenter-Tablettenpresse

Als Tablettenmaschine dient bei den in den Kapiteln 3, 4.2 und 6 beschriebenen Versuchen eine Kraft und Weg instrumentierte Exzenter-Tablettenpresse EK II (Korsch AG, Berlin, Deutschland). Die Tablettenpresse ist mit biplanen, runden Stempeln mit einem Durchmesser von 10mm (Ritter Pharma Technik GmbH, Stapelfeld, Deutschland) ausgerüstet. Zur Erfassung der Kraft befinden sich vier Dehnungsmessstreifen (Typ 6/120 LY 11, Hottinger Baldwin Messtechnik, Darmstadt, Deutschland) am Oberstempel. Die Dehnungsmessstreifen (DMS) sind zu einer Wheatstoneschen Vollbrücke geschaltet. Hierbei dienen zwei DMS in Längsrichtung zur Erfassung der Stauchung des Oberkolbens und zwei DMS in Querrichtung zur Erfassung der Temperaturkompensation und der Querdehnung des Oberstempelkolbens.

Der Unterstempel ist mit einem piezoelektrischen Kraftaufnehmer (Typ 9041, Kistler Instrumente AG, Winterthur, Schweiz) instrumentiert. Er ermöglicht die schnelle Erfassung von Kraftsignalen. Die maximale Belastung des Unterstempels beträgt 75kN.

Die Messung des Oberstempelweges erfolgt mit einem inkrementalen Weggeber (MT2571, Heidenhain GmbH, Traunreut, Deutschland). Zur Übertragung wird ein Messingkragen mit einem Ausleger am Oberstempel befestigt, der die Oberstempelbewegung an den Weggeber weiterleitet. Die Auflösung des verwendeten Weggebers beträgt $0,4\mu\text{m}$.

Weitergehende Informationen zur Weg- und Kraft-Instrumentierung der in dieser Arbeit verwendeten Exzenter-Tablettenpresse finden sich bei Dressler, 2002.

Die Erfassung der Messwerte erfolgt mit dem modularen Datenerfassungssystem MGC Plus (Hottinger Baldwin Messtechnik). Der Messverstärker ist über eine Schnittstelle an einen Computer angeschlossen und lässt sich mit dem Software Paket Catman 3.1 (Hottinger Baldwin Messtechnik) steuern und konfigurieren. Die Software ist in der Lage Daten auszuwerten und sie automatisch in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmont, USA) zu überführen, wo sie zur weiteren Auswertung zur Verfügung stehen. Die Programmierung der Messabläufe und Auswertungen erfolgt mit Hilfe der Software Catman 3.1 und einer speziellen Skriptsprache. Eine genaue Beschreibung findet sich bei Dressler, 2002.

Vor der Tablettierung muss die Verstärkerkette initialisiert werden. Dazu wird das Messskript aufgerufen. Die Kalibrierungen und Kanalbeschreibungen werden bei jeder Initialisierung neu auf den Messverstärker überspielt, um Fehler zu vermeiden. Zusätzlich werden die Kraftmesskanäle auf „0“ gesetzt. Dazu ist es wichtig, dass der Oberstempel sich außerhalb der Matrize befindet. Im manuellen Betrieb wird mit dem Oberstempel der Unterstempel mit einer Kraft von 300N angetastet. Diese Kraft gewährleistet, dass sich kein Luftspalt zwischen den beiden planen Stempelflächen ausbildet. Die Wegmessung wird auf den Wert „0“ gesetzt. Anschließend wird mit Hilfe eines Parallel-Endmaßes ($5,00000 \pm 0,00012\text{mm}$) der Matrizeineintauchpunkt bestimmt. Dazu wird das Endmaß auf die Matrizenoberfläche gelegt und mit einer Kraft von 300N angetastet. Mit diesem Verfahren ist es möglich, den Eintauchpunkt des Oberstempels in die Matrize genau zu erfassen. Die Matrizenfülltiefe entspricht der Differenz aus dem gemessenen Weg und der Höhe des Endmaßes.

Der Start der Messung wird nach dem manuellen Starten der Tablettenpresse durch einen Trigger gesteuert. Die Datenaufzeichnung beginnt 1mm über dem Eintauchpunkt des Oberstempels in die Matrize. Die Messdatenerfassungsrate beträgt 19200 Messwerte pro Sekunde. Diese hohe Messrate führt zu einer Mehrfacherfassung einiger Messwerte. Deshalb findet im Anschluss an die Tablettierung eine Reduktion der Messwerte statt. Gleiche Messwerte werden dynamisch aus dem Datensatz entfernt.

Für die Tablettierung wird das zu tablettierende Material auf einer Analysenwaage (CP224S, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) eingewogen und manuell in die Matrize überführt. Dieses Vorgehen ist erforderlich, da nur wenig Material zur Verfügung steht und so die Verluste gering gehalten werden können. Vor jeder Befüllung der Matrize mit dem Tablettiergut wird eine Tablette aus reinem Magnesiumstearat gepresst, um die Stempel und die Matrizenwand zu schmieren. Direkt nach dem Ausstoß wird die Tablette gewogen und die Masse in das Skript eingegeben. Die Auswertung der Kompressionsdaten erfolgt dann automatisch und wird in Excel exportiert.

Die Tablettiergeschwindigkeit beträgt 21U/min.

8.2.6.2 Hydraulik-Tablettenpresse

Für die in Kapiteln 4.3 und 5 beschriebenen Tablettierversuche wird eine pneumo-hydraulische Einhub Tablettenpresse (FlexiTab, Röntgen GmbH, Solingen, Deutschland) verwendet. Die Tablettenpresse ist mit runden biplanen Stempeln (Röntgen GmbH) mit einem Durchmesser von 12mm ausgerüstet.

Der Druck wird über einen pneumatischen Eilhub und einem automatisch einsetzenden pneumo-hydraulischen Krafthub im Zylinder erzeugt. Eine genaue Beschreibung der Vorgänge im Druckzylinder bei der Tablettierung findet sich bei (Albers, 2005). Der verwendete Eingangsdruck wird in der Tablettenpresse auf 5,0bar gedrosselt, um auch bei variierenden Eingangsdrücken oberhalb 5bar reproduzierbare Tablettierdrücke zu erhalten. Der Umschaltzeitpunkt während der Tablettierung von pneumatischen auf hydraulischen Betrieb erfolgt bei einer Presskraft von ungefähr 3,5kN. Die Einstellung des Eilhubs wird so gewählt, dass sie im Druckverlauf einer Exzenter-Tablettenpresse ähnelt.

Die Oberstempelkraft wird mit Hilfe von zwei auf die Stempelrosette geklebten DMS (Typ FAET-A6347Q-35-S6E, Vishay BLH Electronics Inc., Canton, USA) gemessen. Der Unterstempel ist mit zwei direkt an den Stempel geklebten DMS (Vishay BLH Electronics Inc.) instrumentiert. Die DMS sind jeweils zu einer Vollbrücke geschaltet.

Die Datenerfassung erfolgt mit der Software DAQ4-XP Messdatenerfassung für Exzenter-Tablettenpressen (Hucke Software, Solingen, Deutschland). Die Daten werden auf einen Computer übertragen und stehen zur Weiterverarbeitung in Excel (Microsoft Corporation) zur Verfügung.

Für die in Kapitel 5 beschriebenen Versuche werden die Pulvermischungen und Granulate auf einer Analysenwaage (CP224S, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) eingewogen und manuell in die Matrize überführt. Vor jeder Befüllung der Matrize wird eine Tablette aus reinem Magnesiumstearat gepresst, um die Stempel und die Matrize zu schmieren.

Für die Versuche aus Kapitel 5 erfolgt die Befüllung der Matrize mit Hilfe des Füllschuhs. Die Position des Unterstempels wird dazu so gewählt, dass eine Tablette der geforderten Masse hergestellt werden kann. Vor der Tablettierung wird das zu tablettierende Gut mit 0,5% (m/m) Magnesiumstearat versetzt und 2min bei 42 Umdrehungen pro Minute in einem Turbula Mischer (T2C, W.A. Bachofen, Basel, Schweiz) gemischt.

Die maximale Oberstempelkraft wird bei dieser Art von Tablettenpresse über den aufgegebenen hydraulischen Druck bestimmt und ist unabhängig vom Füllgrad der Matrize und der Position des Unterstempels. Aus dem eingestellten Maximaldruck ergibt sich die Eindringtiefe des Oberstempels. Die Steuerung der Tablettenpresse (Pressen und Ausstoß der Tablette) erfolgt manuell. Zur Herstellung der Tabletten werden drei Tablettierkraftniveaus (10, 18 und 25kN) verwendet.

8.2.7 Analytik der Tabletten

8.2.7.1 Einleitung

Jede Tablette wird direkt nach der Tablettierung auf einer Analysenwaage (CP224S, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) gewogen. Anschließend werden die Tabletten fortlaufend nummeriert, um die einzelnen Tabletten dem entsprechenden Tablettiervorgang zuordnen zu können. Die Lagerung der Tabletten erfolgt für mindestens 72h vor weiteren Untersuchungen unter kontrollierten klimatischen Bedingungen (21°C und 45%r.F.) im Klimaraum (Kapitel 8.2.9).

8.2.7.2 Kompressionsanalyse – Heckel-Plot

Die Ermittlung des linearen Bereichs des Heckel-Plots erfolgt im Anschluss an die Verpressung jeder einzelnen Tablette mit einem Skriptprogramm der Software Catman 3.1 (Hottinger Baldwin Messtechnik). Hierzu werden 100 Messwerte in einem Abstand von 0,5MPa pro Kanal ausgewertet. Durch eine schrittweise Regression zu höheren Pressdrücken wird der Messwertebereich mit der besten linearen Anpassung als linearer Bereich ausgewertet. Die reziproke Steigung wird als scheinbare Fließspannung berechnet und für die weitere Auswertung benutzt. Sie dient als Maß zur Charakterisierung der Druckverfestigung der Materialien.

8.2.7.3 Tabletten-Porosität

Die Porosität der Tabletten wird aus der scheinbaren Dichte der Tabletten und der Partikeldichte (Helium) der Pulvermischung (Kapitel 8.2.5.8) berechnet. Zur Bestimmung der scheinbaren Dichte der Tabletten werden die Tablettenmasse und die geometrischen Abmessungen der Tablette benötigt.

Die Höhe und der Durchmesser der biplanen Tabletten werden mit einer Mikrometerschraube (Nr. 293-561-30, Mitutoyo, Tokio, Japan) bestimmt. Der kleinste messbare Wegunterschied beträgt hierbei 0,001mm. Diese Angabe kann durch wiederholte Vermessung eines 5,000mm Endmaßes bestätigt werden. Aus der Höhe und dem Durchmesser wird das Volumen der biplanen Tablette nach der Formel für einen Kreiszyylinder berechnet (Sieber und Huber, 1992).

Die Masse der einzelnen Tabletten wird mit einer Analysenwaage (CP224S, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) bestimmt.

8.2.7.4 Druckfestigkeit der Tabletten

Die Bestimmung der radialen Bruchkraft der Tabletten erfolgt mit einem Bruchfestigkeitstester HT-1 (Sotax AG, Alschwill, Schweiz) analog zu der Monographie „Bruchfestigkeit von Tabletten“ (Ph.Eur., 2005). Die Geschwindigkeit der Bruchbacke beträgt $1\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$. Aus der radialen Bruchkraft (BK) in N sowie der Steghöhe (h) und dem Durchmesser der Tablette (d), beide in mm, wird die Druckfestigkeit der Tabletten entsprechend Gl. 8.7 berechnet (Fell und Newton, 1970). Die

geometrischen Abmessungen werden mit einer Mikrometerschraube (Nr. 293-561-30, Mitutoyo, Tokio, Japan) bestimmt.

$$DF \text{ Tabletten} = \frac{2 \cdot BK}{h \cdot d \cdot \pi} \quad \text{Gl. 8.7}$$

Die Druckfestigkeit erlaubt den Vergleich der Festigkeiten von Tabletten mit unterschiedlicher Steghöhe und unterschiedlichem Durchmesser. Mittelwert und Vertrauensbereich ($\alpha = 0,05$) werden aus den Einzelwerten bestimmt. Die Anzahl der untersuchten Tabletten variiert und wird in den einzelnen Kapiteln beschrieben.

8.2.7.5 Abrieb der Tabletten

Die Bestimmung des Abriebs erfolgt in Anlehnung an die Monographie „Friabilität von nicht überzogenen Tabletten“ (Ph.Eur., 2005). Dazu werden 10 Tabletten vor der Prüfung mit Druckluft entstaubt und auf einer Analysenwaage (CP224S, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) gewogen (m_{A1}). Die Tabletten werden in die Trommel des Friabilitätstesters (Model TA, Erweka GmbH, Heusenstamm, Deutschland) gegeben und vier Minuten bei 25 U/min in der Trommel bewegt. Nach dem erneuten Entstauben werden die Tabletten zurückgewogen (m_{A2}). Die Berechnung des Abriebs erfolgt nach Gl. 8.8.

$$A_{\text{Tabletten}} = \left(1 - \frac{m_{A2}}{m_{A1}} \right) \cdot 100 \quad \text{Gl. 8.8}$$

8.2.7.6 Zerfallszeit der Tabletten

Die Prüfung der Zerfallszeit der Tabletten erfolgt entsprechend der Monographie „Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln – Prüfung A“ (Ph.Eur., 2005) mit einem Zerfallstester ZT-4 (Erweka GmbH, Heusenstamm, Deutschland). Dazu werden sechs Tabletten in demineralisiertem Wasser ($37 \pm 2^\circ\text{C}$) auf und ab bewegt. Die Zeit bis zum Zerfall der Tabletten wird mit einer Stoppuhr (Amigo Additionsstopper 1/5sek., Hanhart GmbH, Gütenbach, Deutschland) gemessen. Mittelwert und Vertrauensbereich ($\alpha = 0,05$) werden berechnet.

8.2.7.7 Freisetzung der Tabletten

• Freisetzung aus Tabletten mit Theophyllin

Die Bestimmung des Freisetzungsverhalten erfolgt in Anlehnung an die Monographie „Theophylline Tablets“ mit einer Blattrührer-Apparatur (12-RL-230, Hanson Research, Northbridge, USA) bei 50U/min. Als FreisetzungsmEDIUM werden 900ml demineralisiertes Wasser

verwendet. Die Temperatur des Freisetzungsmediums wird auf 37°C eingestellt. Während der Freisetzungsversuche wird das Medium kontinuierlich mit Hilfe einer Schlauchpumpe (IPC-8, Ismatech AG, Zürich, Schweiz) durch eine Durchflussküvette gepumpt. Für die Messung der Absorptionen wird ein Photometer Lambda 2 (Perkin Elmer, Überlingen, Deutschland) eingesetzt. Verwendung finden Küvetten der Schichtdicke 1mm. Eine Anpassung der Schichtdicke der Küvetten ist notwendig, da die erhaltenen Absorptionen außerhalb des Lambert Beerschen Bereichs liegen (Skoog und Leary, 1996). Zusätzlich wird bei Theophyllinanteilen > 50% im Minimum der Absorptionskurve (242nm) gemessen, da die UV-Messungen im Maximum auch bei Verwendung von 1mm Schichtdicke außerhalb des linearen Bereichs liegen. Die UV-Messungen der Tabletten mit 50% Theophyllin oder weniger werden bei einer Wellenlänge von 272nm vermessen. Aus diesem Grund werden zwei Kalibriergeraden mit jeweils 9 Messpunkten ($n = 2$) erstellt. Der Zusammenhang zwischen der Theophyllinkonzentration und der Absorption (A) ist für Tabletten mit einem Theophyllinanteil $\leq 50\%$ in Gl. 8.9 dargestellt und für Tabletten mit einem Theophyllinanteil $> 50\%$ in Gl. 8.10.

$$[\text{Theophyllin}_{272\text{nm}}] [\text{g/l}] = \frac{A - 0,002}{5,624} \quad R^2 = 0,99999 \quad \text{Gl. 8.9}$$

$$[\text{Theophyllin}_{242\text{nm}}] [\text{g/l}] = \frac{A - 0,001}{1,365} \quad R^2 = 0,99999 \quad \text{Gl. 8.10}$$

Die Freisetzungsversuche werden bis zum Erreichen der Plateauphase durchgeführt und die Menge freigesetzten Theophyllins und der Gehalt berechnet. Die Freisetzungsprofile von 3 Tabletten pro Charge werden aufgezeichnet, wobei die Freisetzungen in randomisierter Reihenfolge durchgeführt werden, um systematische Fehler erkennen zu können. Als Auswertparameter wird die mittlere Auflösungszeit (MDT) verwendet (Langguth, 2004) (Gl. 8.11). Die Variable c_∞ ist die Konzentration der Plateauphase der Freisetzung bei 100%.

$$MDT = \frac{\sum_{i=0}^{\infty} \left[(c_{i+1} - c_i) \cdot \left(\frac{t_i + t_{i+1}}{2} \right) \right]}{c_\infty} \quad \text{Gl. 8.11}$$

• Freisetzung aus Tabletten mit Hydrochlorothiazid

Für die Freisetzungsversuche aus Tabletten mit Hydrochlorothiazid wird dieselbe Freisetzungsapparatur verwendet wie für die Freisetzung aus Tabletten mit Theophyllin beschrieben. Gemäß der Monographie „Hydrochlorothiazide Tablets“ (USP 28, 2005) erfolgt die Freisetzung in 900ml 0,1N Salzsäure mit der Drehkörbchenapparatur (100U/min). Die Absorption

wird bei einer Wellenlänge von 272nm gemessen. In Gl. 8.11 ist der Zusammenhang zwischen Absorption und Konzentration Hydrochlorothiazid wiedergegeben.

$$[\text{Hydrochlorothiazid}_{272\text{nm}}] [\text{g/l}] = \frac{A - 0,007}{63,541} \quad R^2 = 0,99999 \quad \text{Gl. 8.12}$$

Mit Hilfe von Gl. 8.11 wird die freigesetzte Hydrochlorothiazidmenge und der Gehalt von 3 Tabletten berechnet. Als Auswertparameter dient die MDT.

8.2.8 Kontrolle der Umgebungsbedingungen

Die klimatischen Bedingungen (Temperatur und Feuchte) während der Experimente werden mit Hilfe des elektronischen Hygrometers Qhygro-temp 60 (Merck Eurolab GmbH, Darmstadt, Deutschland) kontrolliert und anschließend dokumentiert.

8.2.9 Klimaraum

Für die Versuche mit dem Walzenkompaktor, der Hydraulikpresse, der Exzenter-Tablettenpresse (mit Ausnahme der Versuche aus Kapitel 4.2) und der Ringscherzelle steht ein klimatisierter Raum zur Verfügung (Rox Lüftungstechnik GmbH, Weitefeld, Deutschland). Die Temperatur und relative Feuchte wird vor und während der Versuche mit einem elektronischen Hygrometer (Merck Eurolab GmbH) kontrolliert. Die Temperatur wird auf $21 \pm 0,2^\circ\text{C}$ und die relative Feuchte auf $45 \pm 3\%$ r.F. eingestellt. Diese Bedingungen entsprechen der Klimazone I (Grimm und Thomae, 1995).

9 ANHANG

9.1 Abbildungen

9.1.1 REM–Aufnahmen der verschiedenen MCC Typen

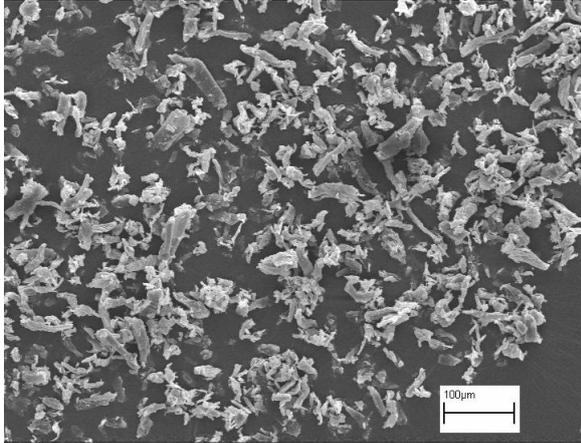


Abbildung 9.1 MCC105

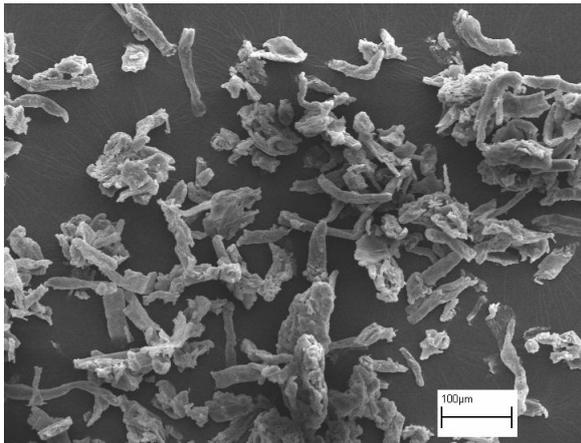
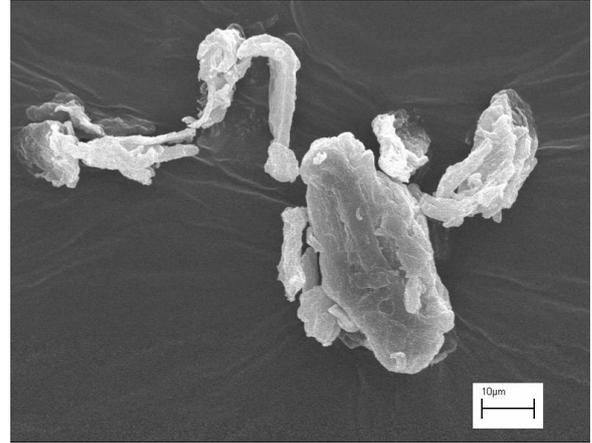


Abbildung 9.2 MCC101

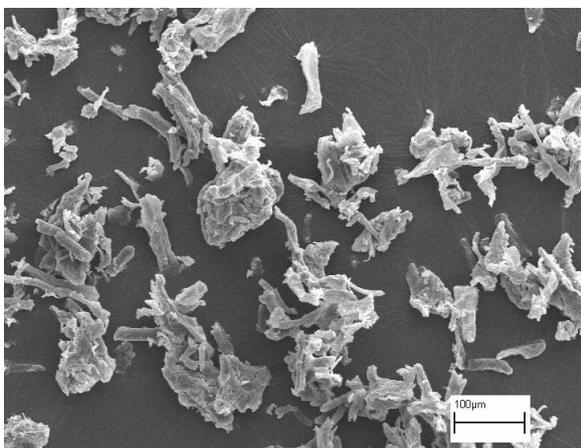
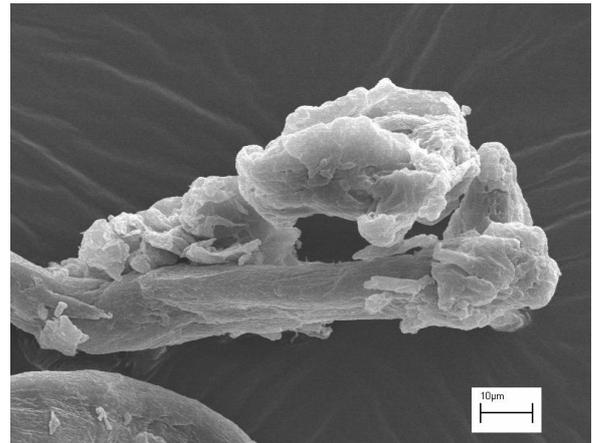
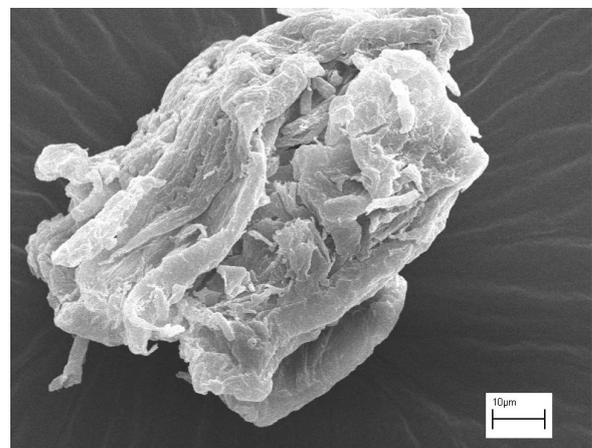


Abbildung 9.3 MCC102



9.1.2 Partikelgrößenverteilung innerhalb der Granulatfraktionen (Kapitel 3.5.2)

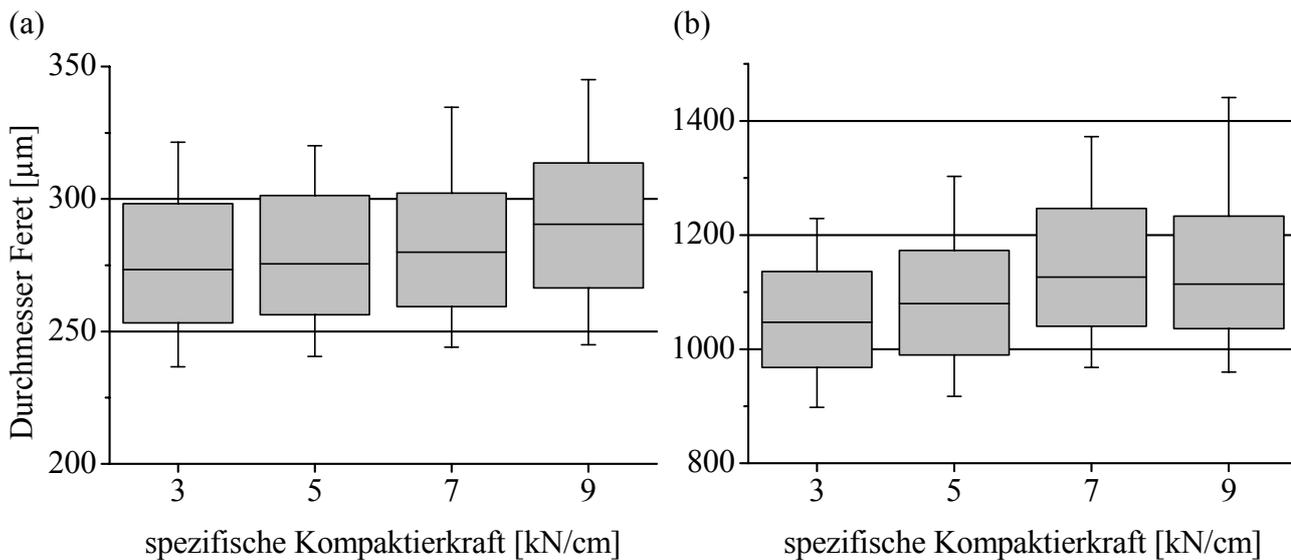


Abbildung 9.4 MCC105 – Feret-Durchmesser der Granulatfraktionen
 (a) 180 – 200µm; (b) 630 – 800µm (d_{10} , d_{25} , d_{50} , d_{75} , d_{90} , $n = 500$)

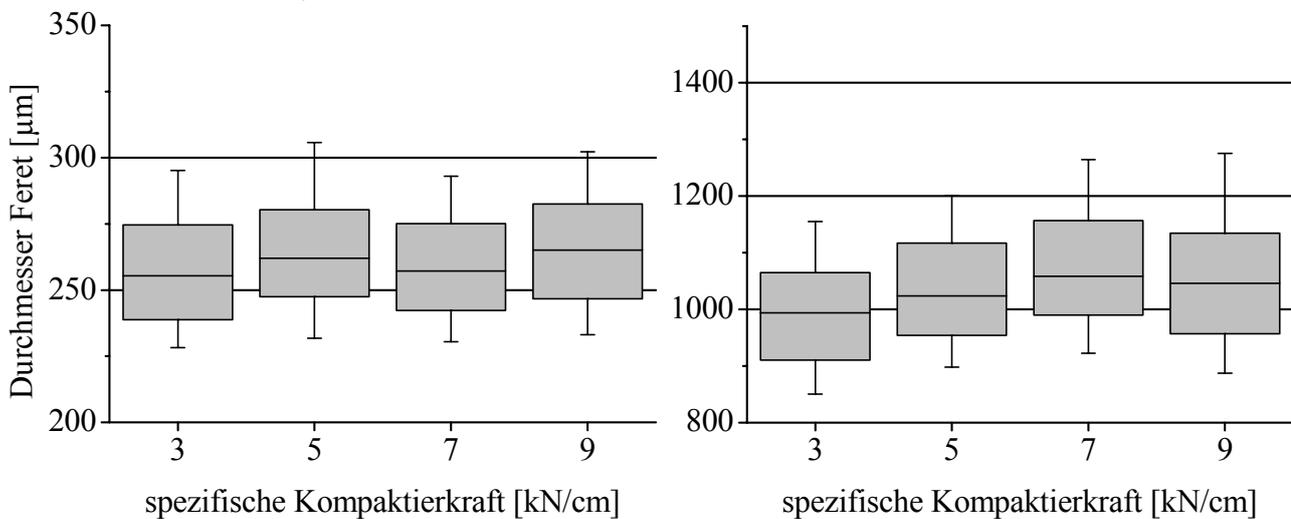


Abbildung 9.5 MCC102 – Feret-Durchmesser der Granulatfraktionen
 (a) 180 – 200µm; (b) 630 – 800µm (d_{10} , d_{25} , d_{50} , d_{75} , d_{90} , $n = 500$)

9.2 Tabellen

9.2.1 Festigkeit der Granulate

Tabelle 9.1 Abrieb [%] nach 10min der MCC Typen in Abhängigkeit der spezifischen Kompaktierkraft; (Mittelwert \pm Standardabweichung, n = 4)

MCC Typ	spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]				
	3	5	7	9	11
MCC105	17,1 \pm 1,5	8,5 \pm 0,3	6,6 \pm 0,1	5,6 \pm 0,4	-
MCC101	31,8 \pm 1,1	20,6 \pm 0,7	14,3 \pm 0,8	7,3 \pm 0,9	5,8 \pm 0,9
MCC102	22,3 \pm 2,1	18,4 \pm 4,0	12,2 \pm 0,6	8,2 \pm 1,6	-

9.2.2 Eigenschaften der Tabletten aus verschiedenen MCC Typen

Tabelle 9.2 Druckfestigkeiten der Tabletten [N/mm²] und Fließspannung [MPa] aus MCC101 und Granulaten aus MCC101 in Abhängigkeit der spezifischen Kompaktierkraft (Mittelwert \pm Vertrauensbereich, $\alpha = 0,05$, n = 10)

spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	DF Tabletten [N/mm ²]	Fließspannung [MPa]
0	10,43 \pm 0,19	68,47 \pm 0,90
3	8,30 \pm 0,22	69,46 \pm 1,54
5	7,54 \pm 0,16	73,92 \pm 1,01
7	6,98 \pm 0,39	76,30 \pm 1,63
9	6,54 \pm 0,32	78,60 \pm 1,47
11	5,82 \pm 0,21	80,99 \pm 0,47

9.2.3 Ergebnisse der Versuche zur Simulation des Prozesses der Walzenkompaktierung einer binären Mischung

Tabelle 9.3 2³- Versuchsplan – Faktorstufeneinstellungen und Ergebnisse (Mittelwert)

Exp. Nr.	Porosität [%]	[MCC] [μm]	[Theo] [μm]	[rF] [%]	Druckfestigkeit [N/mm ²]	Abrieb [%]
N1	10	21	6	44,49	5,78	0,34
N2	17,5	87	75	47,32	2,37	0,87
N3	25	177	204	42,10	0,95	1,28
N4	10	177	6	38,51	3,54	0,61
N5	10	21	204	37,57	5,35	0,29
N6	25	21	6	43,39	1,76	1,04
N7	25	177	6	40,78	0,79	3,37
N8	10	177	204	36,20	3,22	0,47
N9	25	21	204	44,49	1,81	0,70
N10	17,5	87	75	42,08	2,23	0,66
N11	17,5	87	75	43,67	2,28	0,74
R ² _{adj.}					0,960	0,922
Q ²					0,956	0,919

9.2.4 Ergebnisse der Versuche zur Walzenkompaktierung einer binären Mischung aus MCC und Theophyllin

Tabelle 9.4 D-optimaler Versuchsplan – Faktorstufeneinstellungen und Ergebnisse für die nicht kompaktierte Pulvermischungen (Mittelwert)

[MCC] [µm]	[Theo] [µm]	[Ant] [%]	ff _c [-]	DF Tabletten [N/mm ²]		
				10kN	18kN	25kN
106	110	25	5,77	3,19	5,42	6,55
21	110	25	2,78	4,72	7,64	8,35
106	110	50	5,91	2,46	3,99	4,88
106	110	50	6,18	2,45	4,04	4,98
21	110	50	3,08	3,36	5,35	6,07
106	110	41,67	6,43	2,54	4,36	5,37
106	110	58,33	6,55	2,17	3,62	4,37
21	7	41,67	2,17	3,87	5,34	7,09
106	7	25	4,48	2,89	4,47	6,50
106	7	41,67	3,41	2,54	5,92	5,46
21	7	58,33	1,94	3,27	4,98	6,00
21	7	25	2,50	4,79	7,47	8,83
21	7	75	1,85	2,58	4,13	4,93
106	110	50	6,38	2,54	4,13	5,02
106	110	75	6,52	1,88	2,96	3,62
106	110	75	6,51	1,88	2,96	3,62
56	7	25	3,78	4,34	6,95	8,13
56	7	75	2,06	2,48	3,87	4,62
56	110	58,33	4,95	2,76	4,57	5,30
21	110	75	3,57	2,17	3,51	4,09
106	7	58,33	2,51	2,32	4,03	4,93
106	7	75	1,73	2,14	3,47	4,26
21	110	75	3,45	2,20	3,51	4,04
R ² _{adj.}			0,973	0,995	0,991	0,992
Q ²			0,954	0,992	0,988	0,989

Tabelle 9.5 D-optimaler Versuchsplan – Faktorstufeneinstellungen für die Granulate

Exp. Nr.	[MCC]	[Theo]	[Por]	[Ant]
	[μm]	[μm]	[%]	[%]
N 1	106	110	35,0	25
N 2	106	110	19,9	25
N 3	21	110	40,5	25
N 4	21	110	22,1	25
N 5	106	110	31,4	50
N 6	106	110	31,4	50
N 7	21	110	30,6	50
N 8	106	110	39,7	41,67
N 9	106	110	38,0	58,33
N10	21	7	36,7	41,67
N11	106	7	41,1	25
N12	106	7	19,4	41,67
N13	21	7	39,3	58,33
N14	21	7	20,9	25
N15	21	7	19,1	75
N16	106	110	31,4	50
N17	106	110	31,9	75
N18	106	110	18,8	75
N19	56	7	27,9	25
N20	56	7	33,0	75
N21	56	110	20,5	58,33
N22	21	110	26,1	75
N23	106	7	19,4	58,33
N24	106	7	40,9	75
N25	21	110	40,2	75

Tabelle 9.6 D-optimaler Versuchsplan – Ergebnisse für die Granulate (Mittelwert)

Exp. Nr.	d_{50}	Feinanteil	ff_c	DF Tabletten [N/mm ²]			Abrieb	MDT
	[μm]	[%]	[-]	10kN	18kN	25kN	[%]	[min]
N 1	240	26	6,44	2,53	4,52	5,06	0,12	12,26
N 2	516	15	6,58	1,63	3,69	4,76	0,13	5,19
N 3	588	24	5,32	4,01	6,92	8,09	0,06	147,03
N 4	757	10	6,57	2,61	5,21	6,40	0,08	11,01
N 5	278	24	5,90	2,14	3,74	4,55	0,20	19,43
N 6	280	24	5,92	2,07	3,67	4,54	0,20	14,15
N 7	606	21	5,10	2,89	4,74	5,73	0,11	180,54
N 8	186	27	6,42	2,45	4,20	5,15	0,13	31,98
N 9	217	27	6,35	2,10	3,51	4,31	0,25	52,89
N10	518	31	3,52	3,60	5,93	7,06	0,07	208,94
N11	208	35	4,99	2,50	4,81	5,96	0,07	14,01
N12	503	18	5,85	1,80	3,71	4,80	0,21	6,82
N13	498	29	3,58	2,89	5,08	5,85	0,13	246,83
N14	782	10	7,39	2,85	5,40	6,75	0,05	15,64
N15	733	12	6,69	2,13	3,56	4,50	0,21	174,54
N16	257	23	5,84	2,00	3,65	4,48	0,18	25,73
N17	234	26	5,89	1,70	2,78	3,47	0,35	71,23
N18	507	17	5,26	1,59	2,75	3,51	0,37	52,07
N19	574	17	5,25	2,83	5,11	6,29	0,10	11,21
N20	360	33	3,06	2,23	3,77	4,60	0,26	108,79
N21	584	22	5,14	1,83	3,61	4,49	0,21	16,51
N22	400	25	4,54	1,98	3,39	4,12	0,26	194,04
N23	595	15	5,54	1,85	3,30	4,54	0,27	17,67
N24	282	41	- *	2,02	3,35	4,09	0,35	98,82
N25	189	43	4,20	2,18	3,66	4,29	0,26	313,74
$R^2_{\text{adj.}}$	0,962	0,879	0,901	0,958	0,992	0,990	0,956	0,921
Q^2	0,941	0,825	0,787	0,899	0,981	0,980	0,930	0,897

* Für diese Einstellung wurde kein Wert erhalten, da unter den gewählten Bedingungen eine zu starke Belastung der Granulate erfolgte

10 LITERATURVERZEICHNIS

- A**lbers, J., 2005. Konformität Mikrokristalliner Cellulose in Bezug auf Lieferanten und Chargen. Diplomschrift Universität Halle.
- Alderborn, G., Duberg, M., Nyström, Ch., 1985. Studies on direct compression of tablets X. Measurement of tablet surface area by permeatry. *Powder Technol.*, 41, 49-56.
- Alderborn, G., Nyström, Ch., 1982a. Studies on direct compression of tablets III. The effect on tablet strength of changes in particle-shape and texture obtained by milling. *Acta Pharm. Suec.*, 19, 147-156.
- Alderborn, G., Nyström, Ch., 1982b. Studies on direct compression of tablets IV. The effect of particle size on the mechanical strength of tablets. *Acta Pharm. Suec.*, 19, 381-390.
- Alvarez-Lorenzo, C., Gomez-Amoza, J.L., Martinez-Pacheco, R., Souto, C., Concheiro, A., 2000. Evaluation of low-substituted hydroxypropylcelluloses (L-HPCs) as filler-binders for direct compression. *Int. J. Pharm.*, 197, 107-116.
- Ardizzone, S., Dioguardi, F.S., Mussini, T., Mussini, P.R., Rondinini, S., Vercelli, B., Vertova, A., 1999. Microcrystalline cellulose powders: structure, surface features and water sorption capability. *Cellulose*, 6, 57-69.
- Armstrong, N.A., Cham, T.-M., 1986. Changes in the particle size and size distribution during compaction of two pharmaceutical powders with dissimilar consolidation mechanisms. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12, 2043-2059.
- B**ashaiwoldu, A.B.B., Podczeck, F., Newton, M., 2004. A study on the effect of drying techniques on the mechanical properties of pellets and compacted pellets. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 21, 119-129.
- Battista, O.A., Smith, P.A., 1961. Level-off D.P. cellulose products. US Patent, 2 978 446.
- Battista, O.A., Smith, P.A., 1962. Microcrystalline cellulose - The oldest polymer finds new industrial uses. *Ind. Eng. Chem.*, 54, 20-29.
- Bauer, K.H., Frömming, K.-H., Führer, C., 2002. Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. 7. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart mbH, Stuttgart.

- Bindhumadhavan, G., Seville, J.P.K., Adams, N., Greenwood, R.W., Fitzpatrick, S., 2005. Roll compaction of a pharmaceutical excipient: Experimental validation of rolling theory for granular solids. *Chem. Eng. Sci.*, 60, 3891-3897.
- Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., 1973. Comparative evaluation of excipients for direct compression, I. *Pharm. Weekbl.*, 108, 469-481.
- Bolhuis, G.K., Eissens, A.C., Adrichem, T.P., Wesselingh, J.A., Frijlink, H.W., 2003. Hollow filler-binders as excipients for direct compaction. *Pharm. Res.*, 20, 515-518.
- Brockedon, W., 1843. Shaping pills, lozenges and black lead by pressure in dies. British Patent, No. 9977.
- Brunauer, S., Emmet, P.H., Teller, E., 1938. Adsorption of gases in multimolecular layers. *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 309-319.
- Bultmann, J.M., 2001. Roller Compaction: Effect of sieve size and rotor-sieve distance on granule properties. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 334, 22.
- Bultmann, J.M., 2002. Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 54, 59-64.
- Busies, H., 2006. Dichteverteilung in Schülpen. Dissertation Universität Bonn.
- Carr, J.F., Walker, D.M., 1967. An annular shear cell for granular materials. *Powder Technol.*, 1, 369-373.
- David, S.T., Augsburger, L.L., 1977. Plastic-flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength. *J. Pharm. Sci.*, 66, 155-159.
- de Boer, A.H., Vromans, H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., 1986. The effect of modification, initial particle-size and particle texture on the consolidation behavior of lactose. *Pharm. Weekbl.*, 8, 102.
- Deutsches Institut für Normung, 1959. DIN 53 468: Prüfung der Schüttdichte von pulverförmigen und kurzfasrigen Pressmassen. Beuth Verlag GmbH, Berlin.
- Deutsches Institut für Normung, 1973. DIN 66 131: Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Feststoffen durch Gasadsorption nach Brunauer, Emmet und Teller (BET). Beuth Verlag GmbH, Berlin.

- Deutsches Institut für Normung, 1987a. DIN 66 165 Teil 1: Partikelgrößenanalyse - Siebanalyse - Grundlagen. Beuth Verlag GmbH, Berlin.
- Deutsches Institut für Normung, 1987b. DIN 66 165 Teil 2: Partikelgrößenanalyse - Siebanalyse - Durchführung. Beuth Verlag GmbH, Berlin.
- Doelker, E., 1993. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 2399-2471.
- Dressler, J.A., 2002. Vergleichende Untersuchungen pharmazeutischer Hilfsstoffe unter Einsatz eines inkrementalen Weggebers zur präzisen Wegmessung an einer Exzenter-Tablettenpresse. Dissertation Universität Tübingen.
- Duberg, M., Nyström, Ch., 1986. Studies on direct compression of tablets XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. *Powder Technol.*, 46, 67-75.
- Elamin, A.A., Alderborn, G., Ahlneck, C., 1994. The effect of pre-compaction processing and storage conditions on powder and compaction properties of some crystalline materials. *Int. J. Pharm.*, 108, 213-224.
- Fell, J.T., Newton, J.M., 1970. Determination of tablet strength by diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.*, 59, 688-691.
- Freitag, F., 2003. Walzenkompaktieren und Trockengranulieren zur Verbesserung des Tabletierverhaltens anorganischer Hilfsstoffe am Beispiel von Magnesiumcarbonat und Calciumcarbonat. Dissertation Universität Halle.
- Freitag, F., Kleinebudde, P., 2003. How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Comparison of four magnesium carbonates. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 19, 281-289.
- Friedrich, A., 2001. The fundamentals of dry granulation through use of roller compaction technology. Hosokawa Micron Powder Systems, New Jersey.
- Führer, C., 1996. Interparticulate attraction mechanisms. In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, Alderborn, G., Nyström, Ch. (Eds.), Marcel Dekker, New York, Basel, Hong Kong, 1-15.

- Funakoshi, Y., Asogawa, T., Satake, E., 1977. The use of a novel roller compactor with a concavo-convex roller pair to obtain uniform compaction pressure. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 3, 555-573.
- G**abaude, C.M.D., Gautier, J.C., Saudemon, P., 2001. Validation of a new pertinent packing coefficient to estimate flow properties of pharmaceutical powders at a very early development stage, by comparison with mercury intrusion and classical flowability methods. *J. Mater. Sci.*, 36, 1763-1773.
- Gabaude, C.M.D., Guillot, M., Gautier, J.C., Saudemon, P., Chulia, D., 1999. Effects of true density, compacted mass, compression speed, and punch deformation on the mean yield pressure. *J. Pharm. Sci.*, 88, 725-730.
- Geoffroy, J.M., Carstensen, J.T., 1991. Effects of measurement methods on the properties of materials. *Powder Technol.*, 68, 91-96.
- Gereg, G.W., Cappola, M.L., 2002. Roller compaction feasibility for new drug candidates. *Pharm. Technol., Tableting & Granulation 2002*, 14-23.
- Grimm, W., Thomae, K., 1995. International harmonization of stability tests for pharmaceuticals. The ICH tripartite guideline for stability testing of new drug substances and products. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 41, 194-196.
- Guigon, P., Simon, O., 2003. Roll press design - influence of force feed systems on compaction. *Powder Technol.*, 130, 41-48.
- H**ealey, J.N.C., Humphreys-Jones, J.F., Walters, V., 1973. The effects of granule porosity and strength on the porosity, air permeability and tensile strength of tablets. *J. Pharm. Pharmacol. Suppl*, 25, 110 P.
- Heckel, R.W., 1961a. An analysis of powder compaction phenomena. *Trans. Metall. Soc. AIME*, 221, 1001-1008.
- Heckel, R.W., 1961b. Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans. Metall. Soc. AIME*, 221, 671-675.
- Hersey, J.A., Rees, J.E., 1971. Deformation of particles during briquetting. *Nature-Physical Science*, 230, 96-105.

- Hollenbeck, R.G., Peck, G.E., Kildsig, D.O., 1978. Application of immersional calorimetry to investigation of solid-liquid interactions: Microcrystalline cellulose-water system. *J. Pharm. Sci.*, 67, 1599-1606.
- Horisawa, E., Komura, A., Danjo, K., Otsuka, A., 1995. Effect of granule strength on compressed tablet strength. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 43, 2261-2263.
- Hunter, B.M., 1973. A friability test for granules. *J. Pharm. Pharmacol. Suppl*, 25, 111 P.
- Inghelbrecht, S., Remon, J.P., 1998b. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures. *Int. J. Pharm.*, 161, 215-224.
- Inghelbrecht, S., Remon, J.P., 1998a. Reducing dust and improving granule and tablet quality in the roller compaction process. *Int. J. Pharm.*, 171, 195-206.
- Jenike, A. W., 1970. Storage and flow of solids. Bulletin of the University of Utah, No. 123, Engineering Experiment Station, University of Utah, Salt Lake City
- Johanson, J.R., 1965. A rolling theory for granular solids. *Trans ASME*, 12, 842-848.
- Karehill, P.G., Nyström, Ch., 1990. Studies on direct compression of tablets XXI. Investigation of bonding mechanisms of some directly compressed materials by strength characterization in media with different dielectric-constants (relative permittivity). *Int. J. Pharm.*, 61, 251-260.
- Keleb, E.I., Vermeire, A., Vervaet, C., Remon, J.P., 2004. Twin screw granulation as a simple and efficient tool for continuous wet granulation. *Int. J. Pharm.*, 273, 183-194.
- Khan, F., Pilpel, N., 1986. The effect of particle size and moisture on the tensile strength of microcrystalline cellulose powder. *Powder Technol.*, 48, 145-150.
- Khan, F., Pilpel, N., Ingham, S., 1988. The effect of moisture on the density, compaction and tensile-strength of microcrystalline cellulose. *Powder Technol.*, 54, 161-164.
- Kleinebudde, P., 1997a. Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren / Sphäronisieren. Habilitationsschrift Universität Kiel.
- Kleinebudde, P., 1997b. The crystallite-gel-model for microcrystalline cellulose in wet-granulation, extrusion, and spheronization. *Pharm. Res.*, 14, 804-809.

- Kleinebudde, P., 2004. Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 58, 317-326.
- Kochhar, S.K., Rubinstein, M.H., Barnes, D., 1995. The effects of slugging and recompression on pharmaceutical excipients. *Int. J. Pharm.*, 115, 35-43.
- Kolter, K., Flick, D., 2000. Structure and dry binding activity of different polymers, including Kollidon((R)) VA 64. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26, 1159-1165.
- Kolter, K., Fussnegger, B., Mittwollen, J.-P., 2006. New crospovidone grades with exceptional disintegration activity. *BASF Exact*, 17, 2-5.
- Kolter, K., Meyer-Böhm, K., 2006. Concentration-related dry binding effects. *BASF Exact*, 17, 8-11.
- Kondo, T., 1997. The relationship between intramolecular hydrogen bonds and certain physical properties of regioselectively substituted cellulose derivatives. *J. Polym. Sci. , Part B: Poly. Phys.*, 35, 717-723.
- L**angguth, P., 2004. In-vitro Prüfung der Wirkstofffreigabe. In: *Biopharmazie*, Langguth, P., Fricker, G., Wunderli-Allenspach, H. (Eds.), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 257-279.
- Le Ba, H., Mülders, V., 2006. Etablierung einer innovativen Methode zur Bestimmung des Abriebes bei Granulaten. Abschlussbericht Wahlpflichtpraktikum, Universität Düsseldorf.
- Leuenberger, H., Luy, B., Studer, J., 1990. New development in the control of a moist agglomeration and pelletization process. *S. T. P. Pharma*, 6, 303-309.
- Li, L.C., Peck, G.E., 1990. The effect of agglomeration methods on the micromeritic properties of a maltodextrin product, Maltrin-150. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16, 1491-1503.
- Lindberg, N.O., 1988. Some experience of continuous granulation. *Acta Pharm. Suec.*, 25, 239-246.
- Lindner, H., Kleinebudde, P., 1993. Characterization of pellets by means of automatic image-analysis. *Pharm. Ind.*, 55, 694-701.
- M**alamataris, S., Goidas, P., Dimitriou, A., 1991. Moisture sorption and tensile-strength of some tableted direct compression excipients. *Int. J. Pharm.*, 68, 51-60.

- Malkowska, S., Khan, K.A., 1983. Effect of re-compression on the properties of tablets prepared by dry granulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 9, 331-347.
- Miller, R.W., 1994. Advances in pharmaceutical roller compactor feed system designs. *Pharm. Technol.*, 18, 154-162.
- Miller, R.W., 1997. Roller Compaction Technology. In: *Handbook of pharmaceutical granulation technology*, Parikh, D.M. (Ed.), Marcel Dekker, New York, Basel, Hong Kong, 99-150.
- Nyström, Ch., Alderborn, G., Duberg, M., Karehill, P.G., 1993. Bonding surface area and bonding mechanism - Two important factors for the understanding of powder compactibility. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 2143-2196.
- Nyström, Ch., Karehill, P.G., 1996. The importance of intermolecular bonding forces and the concept of bonding surface area. In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, Alderborn, G., Nyström, Ch. (Eds.), Marcel Dekker, New York, Basel, Hong Kong, 17-53.
- Nyström, Ch., Mazur, J., Sjogren, 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. *Int. J. Pharm.*, 10, 209-218.
- Parrott, E.L., 1981. Densification of powders by concavo-convex roller compactor. *J. Pharm. Sci.*, 70, 288-291.
- Patel, S., Kaushal, A.M., Bansal, A.K., 2007. Effect of particle size and compression force on compaction behavior and derived mathematical parameters of compressibility. *Pharm. Res.*, 24, 111-124.
- Ph.Eur., 2005. "Verschiedene Monographien". In: *Europäisches Arzneibuch*, Europäische Arzneibuchkommission (Ed.), Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
- Picker, K.M., 2002. *Neue Einblicke in den Prozess der Tablettenbildung - Wege zur Erforschung der schonenden Tablettierung*. Habilitationsschrift Universität Halle.
- Pietsch, W., 1970. Die Bedeutung der Walzenkonstruktion von Brikettier-, Kompaktier-, und Pelletiermaschinen für ihre technische Anwendung. *Aufbereitungstechnik*, 3, 128-138.
- Polke, R., Schäfer, M., Scholz, N., 2003. Charakterisierung disperser Systeme. In: *Handbuch der mechanischen Verfahrenstechnik*, Schubert, H. (Ed.), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 7-100.

- Pollock, D.K., Sheskey, P.J., 1996. Micronized ethylcellulose: Opportunities in direct-compression controlled-release tablets. *Pharm. Technol.*, 20, 130.
- R**agnarsson, G., Sjogren, J., 1985. Force-displacement measurements in tableting. *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 145-150.
- Riepma, K.A., Vromans, H., Zuurman, K., Lerk, C.F., 1993. The effect of dry granulation on the consolidation and compaction of crystalline lactose. *Int. J. Pharm.*, 97, 29-38.
- Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A., 2002. Tablettenbestandteile. In: *Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung*, Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A. (Eds.), Editio Cantor Verlag, Auendorf, 60-206.
- Roberts, B.F., 1967. A procedure for estimating pore volume and area distributions from sorption isotherms. *J. Colloid Interface Sci.*, 23, 266-273.
- Rumpf, H., 1958. Grundlagen und Methoden des Granulierens. *Chem. Ing. Tech.*, 3, 144-158.
- S**achs, L., 1992. *Angewandte Statistik*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg.
- Schulze, D., 1996. Flowability and time consolidation measurements using a ring shear tester. *Powder handling and processing*, 8, 221-226.
- Schulze, D., 2003. Time and velocity dependent properties of powders effecting slip-stick oscillations. *Chem. Eng. Technol.*, 26, 1047-1051.
- Schulze, D., 2006a. Fließeigenschaften von Schüttgütern. In: *Pulver und Schüttgüter*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 35-77.
- Schulze, D., 2006b. Spezielle Eigenschaften und Einflüsse auf das Fließverhalten. In: *Pulver und Schüttgüter*, Schulze, D. (Ed.), Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 203-235.
- Selkirk, A.B., Ganderton, D., 1970. The influence of wet and dry granulation methods on pore structure of lactose tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, 86-94.
- Serwanis, S.F., Szabo-Revesz, P., Pintye-Hodi, K., Kasa, P., Erös, I., 1998. Study of the flowability and compactibility of some types of Vivapur. *Pharmazie*, 53, 881-882.

- Sheskey, P.J., Cabelka, T.D., Robb, R.T., Boyce, B.M., 1994. Use of roller compaction in the preparation of controlled-release hydrophilic matrix tablets containing methylcellulose and hydroxypropyl-methylcellulose polymers. *Pharm. Technol.*, 18, 132-150.
- Sheskey, P.J., Dasbach, T.P., 1995. Evaluation of various polymers as dry binders in the preparation of an immediate-release tablet formulation by roller compaction. *Pharm. Technol.*, 19, 98-112.
- Sheskey, P.J., Hendren, J., 1999. The effects of roll compaction equipment variables, granulation technique and HPMC polymer level on a controlled-release matrix model drug formulation. *Pharm. Tech. Eur.*, 23, 90-106.
- Shlieout, G., Lammens, R.F., Kleinebudde, P., 2000. Dry Granulation with a roller compactor part I: The functional units and operation modes. *Pharm. Tech. Eur.*, 12, 24-35.
- Shlieout, G., Arnold, K., Muller, G., 2002a. Powder and mechanical properties of microcrystalline cellulose with different degrees of polymerization. *AAPS PharmSciTech*, 3, 1-10.
- Shlieout, G., Lammens, R.F., Kleinebudde, P., Bultmann, J.M., 2002b. Dry granulation with a roller compactor part II: Evaluating the operation modes. *Pharm. Tech. Eur.*, 14, 32-39.
- Shotton, E., Ganderton, D., 1961. The strength of compressed tablets. III. The relation of particle size, bonding and capping in tablets of sodium chloride, aspirin and hexamine. *J. Pharm. Pharmacol.*, 13, 144T-152T.
- Sieber, H., Huber, L., 1992. *Mathematische Begriffe und Formeln für Sekundarstufe I und II der Gymnasien*. Ernst Klett Schulbuchverlag GmbH, Stuttgart.
- Simon, O., Guigon, Pr.P., 2000. Interaction between feeding and compaction during lactose compaction in a laboratory roll press. *KONA-Powder and Particle*, 18, 131-138.
- Sixsmith, D., 1977. The effect of compression on some physical properties of microcrystalline cellulose powders. *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 33-36.
- Sixsmith, D., 1982. The compression characteristics of microcrystalline cellulose powders. *J. Pharm. Pharmacol.*, 34, 345-346.
- Skinner, G.W., Harcum, W.W., Barnum, P.E., Guo, J.H., 1999. The evaluation of fine-particle hydroxypropylcellulose as a roller compaction binder in pharmaceutical applications. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 25, 1121-1128.

- Skoog, D.A., Leary, J.J., 1996. Eine Einführung in die molekulare Ultraviolett/sichtbare (UV/VIS) und Nahinfrarot (NIR)-Absorptionsspektroskopie. In: Instrumentelle Analytik, Skoog, D.A., Leary, J.J. (Eds.), Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 134-162.
- Sommer, K., Hauser, G., 2003. Flow and compression properties of feed solids for roll-type presses and extrusion presses. *Powder Technol.*, 130, 272-276.
- Sonnergaard, J.M., 1999. A critical evaluation of the Heckel equation. *Int. J. Pharm.*, 193, 63-71.
- Sun, C.Q., Grant, D.J.W., 2001. Effects of initial particle size on the tableting properties of L-lysine monohydrochloride dihydrate powder. *Int. J. Pharm.*, 215, 221-228.
- Sun, C.Q., Himmelpach, M.W., 2006. Reduced tableability of roller compacted granules as a result of granule size enlargement. *J. Pharm. Sci.*, 95, 200-206.
- Uhlemann, H., Mörl, L., 2000. Prüfung der Granulate. In: Wirbelschicht - Sprühgranulation, Uhlemann, H., Mörl, L. (Eds.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 173.
- USP 28, 2005. "Verschiedene Monographien". In: United States Pharmacopeia, United States Pharmacopeia Convention Inc. (Ed.), Rockville.
- Vervaet, C., Remon, J.P., 2005. Continuous granulation in the pharmaceutical industry. *Chem. Eng. Sci.*, 60, 3949-3957.
- Viana, M., Caramigeas, E., Vachon, M.G., N'Dri, B., Chulia, D., 2000. Effect of formulation excipients and the manufacturing process for solid dosage form on the initial dissolution of theophylline. *STP Pharma Sciences*, 10, 363-371.
- von Eggelkraut-Gottanka, S.G., Abu Abed, S., Muller, W., 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. *Pharm. Dev. Technol.*, 7, 433-445.
- Vromans, H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Vandebiggelaar, H., 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. *Int. J. Pharm.*, 35, 29-37.
- Waschek, A., 1992. Gasadsorption und Oberflächenmeßtechnik. *Labor Praxis*, 10.

- Wikberg, M., Alderborn, G., 1991. Compression characteristics of granulated materials .IV. The effect of granule porosity on the fragmentation propensity and the compactibility of some granulations. *Int. J. Pharm.*, 69, 239-253.
- Williams, R.O., Sriwongjanya, M., Barron, M.K., 1997. Compaction properties of microcrystalline cellulose using tableting indices. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23, 695-704.
- Wöll, F., 2003. Entwicklung von Methoden zur Charakterisierung von Schülpen. Dissertation Universität Halle.
- Z**imm, K.R., Schwartz, J.B., O'Connor, R.E., 1996. Drug release from a multiparticulate pellet system. *Pharm. Dev. Technol.*, 1, 37-42.
- Zografi, G., Kontny, M.J., Yang, A.Y.S., Brenner, G.S., 1984. Surface area and water vapor sorption of microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.*, 18, 99-116.

11 VERZEICHNIS VON PUBLIKATIONEN, VORTRÄGEN UND POSTERPRÄSENTATIONEN

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

Herting, M.G., Klose, K., Kleinebudde, P., 2007. Comparison of different dry binders for roll compaction/ dry granulation. Pharm. Dev. Technol., in Druck

Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2007. Reduction of tensile strength of tablets after roll compaction/ dry granulation: Solely an effect of granule particle size?. Pharm. Res., eingereicht

Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2007. Work hardening after roll compaction / dry granulation – Only an effect of particle size of granules?

Vortrag bei dem APV European Congress on Life Science Process Technology, Nürnberg

Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2007. Verlust der Druckfestigkeit nach der Trockengranulation – ein Effekt der Partikelgrößenverteilung?

Vortrag bei der VDI-Fachausschusssitzung Agglomerations- / Schüttguttechnik, Dresden

Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2006. Roll compaction/ dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties

Vortrag bei dem Ghent – Duesseldorf PharmTechMeeting, Ghent

Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2006. Einfluss der Teilchengrößen von Binder und Arzneistoff auf die Bruchkraft von Tabletten bei wiederholter Verpressung

Vortrag bei der VDI-Fachausschusssitzung Agglomerations- / Schüttguttechnik, Reinbek

Herting, M.G., Klose, K., Kleinebudde, P., 2006. Suitability of a new dry binder for roll compaction/ dry granulation using a new set of parameters

Poster-Präsentation AAPS Annual Meeting, San Antonio, USA

Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2006. Flowability improvement of powder mixtures after roll compaction/ dry granulation: Influence of the particle size of the raw materials

Poster-Präsentation AAPS Annual Meeting, San Antonio, USA

Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2006. Influence of microcrystalline cellulose particle size and theophylline particle size in a recompression process

Poster- Präsentation APV World Meeting on Pharmaceutics, Genf, Schweiz

12 DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Professor Kleinebudde für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung des interessanten und aktuellen Themas und die sehr gute Betreuung während der Promotionszeit.

Herrn Professor Breitzkreutz danke ich für die Bereitschaft zur Beurteilung der vorliegenden Arbeit und für zahlreiche themenbezogene Hilfestellungen und Anregungen.

Frau Karin Mathée danke ich für die Aufnahmen der REM Bilder und Herrn Stefan Stich für die Hilfe bei Reparaturen und Spezialanfertigungen im Rahmen dieser Arbeit.

Auch großer Dank gilt:

Herrn Dr. Hucke, Hucke Software für die Hilfestellungen mit der Röntgen Tablettenpresse und die vielen an ihr durchgeführten Kalibrierungen,

Herrn Dr. Lammens, Fa. Technical Service Consult Lammens für die Einführung in die praktische Arbeit mit dem Walzenkompaktor,

Herrn PD Karl Wagner für die Möglichkeit Versuche mit der EK II in Tübingen durchzuführen.

Ich danke meiner Diplomandin Frau Dipl.-Pharm. Kirsten Klose für die Mitarbeit an einem Industrieprojekt von BASF und den Studentinnen Verena Mülders und Huyen Tran Le Ba für die Durchführung der Versuche zur Entwicklung der Methode zur Bestimmung des Abriebs bei Granulaten.

Dank an alle Firmen, die durch großzügige Materialspenden diese Arbeit ermöglicht haben.

Ich bin allen Kolleginnen und Kollegen, sowie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes für ihre Unterstützung in technischer und wissenschaftlicher Hinsicht, für ihre Diskussionsbereitschaft und wertvollen Anregungen zu großem Dank verpflichtet. Sie sind dafür verantwortlich, dass ich diese Zeit im Institut und auch außerhalb mit viel Spaß erleben durfte.

Ein ganz besonderes Dankeschön an meine zukünftige Ehefrau Astrid-Caroline, die mir mit Verständnis und Hilfe immer zur Seite stand.

Zuletzt möchte ich meiner Familie, insbesondere meinem Bruder Stefan ganz besonders herzlich für die moralische Unterstützung danken.