

**Mechanistische Untersuchungen zur Funktionalität von unlöslichen
Pelletierhilfsstoffen in Extrusions- und Sphäronisationsprozessen**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Vincent Markus Lenhart

aus Oberhausen

Düsseldorf, März 2020

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

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

Berichterstatter:

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

2. Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung:

26.06.2020

Für meine Mutter

(* 17.12.1961 - † 08.03.2015)

„Man lebt zweimal: das erste Mal in der Wirklichkeit, das zweite Mal in der Erinnerung.“

Honoré de Balzac

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	VII
Zielgrößen und Parameter	IX
Publikationen	XI
1 Einleitung	1
1.1 Multipartikuläre Arzneiformen	1
1.2 Pharmazeutische Pellets	2
1.2.1 Definition	2
1.2.2 Anwendung	3
1.2.3 Herstellungsmethoden für pharmazeutische Pellets	3
1.2.3.1 Allgemeines	3
1.2.3.2 Direktpelletierung	4
1.2.3.3 Beschichtungsmethode	4
1.2.3.4 Sprühpelletierung	5
1.2.3.5 Extrusion und Sphäronisation	5
1.2.4 Pharmazeutische Feuchtextrusion und Sphäronisation	5
1.2.4.1 Allgemeines	5
1.2.4.2 Extrudertypen	6
1.2.4.3 Sphäronisation	7
1.2.5 Trocknung	8
1.3 Cellulose	9
1.3.1 Struktur und Aufbau	9
1.3.2 Gewinnung reiner Cellulose	10
1.3.3 Pharmazeutische Cellulosen	11
1.3.4 Zerfaserte Cellulose	13
1.3.5 Anwendungsgebiete	14
1.4 Pelletierhilfsstoffe	15

1.4.1	Zweck der Pelletierhilfsstoffe	15
1.4.2	Pulvercellulose und mikrokristalline Cellulose	16
1.4.2.1	Pulvercellulose in der Extrusion und Sphäronisation	16
1.4.2.2	Mikrokristalline Cellulose in der Extrusion und Sphäronisation	17
1.4.3	Mechanistische Modelle	18
1.4.3.1	Die „molecular-sponge“-Hypothese	18
1.4.3.2	Die „crystallite-gel“-Hypothese	19
1.4.4	Generelle Eigenschaften von MCC-haltigen Pellets	21
1.4.5	Andere Pelletierhilfsstoffe	22
1.4.5.1	Crospovidon	22
1.4.5.2	Chitosan	23
1.4.5.3	Pektine	24
1.4.5.4	Stärken	24
1.4.5.5	κ -Carrageenan	25
2	Zielsetzung der Arbeit	- 27 -
3	Ergebnisse und Diskussion	28
3.1	Porosimetrische Untersuchung von Pulvercellulose und mikrokristalliner Cellulose nach der Feuchtgranulation	28
3.1.1	Einleitung	28
3.1.2	Entwicklung der thermoporosimetrischen Testmethodik	30
3.1.3	Ziel des statistischen Versuchsplans	32
3.1.4	Einfluss der Prozessparameter auf das Porenvolumen	32
3.1.5	Veränderung der Porenvolumens, Porengrößenverteilung und Wasserbindung in Abhängigkeit vom Energieeintrag	34
3.1.6	Zusammenfassung	41
3.2	Herstellung und Charakterisierung von Cellulose-Suspensionen durch Hochdruckhomogenisation	43
3.2.1	Einleitung	43
3.2.2	Einfluss des Druckes und der Anzahl der Zyklen	44
3.2.3	Einfluss von Natriumlaurylsulfat auf die rheologischen Eigenschaften.	51

3.2.4 Einfluss der Homogenisationsparameter auf die Partikelgrößenverteilungen	53
3.2.5 Filmbildungseigenschaften	58
3.2.6 Zusammenfassung	62
3.3 Untersuchung der fest-flüssig Interaktion von Cellulosen während der Feuchtgranulation, Extrusion und Pelletierung	64
3.3.1 Einleitung	64
3.3.2 Drehmoments-Profile	65
3.3.2.1 Wasser als Granulierflüssigkeit	65
3.3.2.2 Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid	67
3.3.2.3 Ameisensäure und Essigsäure	69
3.3.2.4 Kurzkettige Glykole	69
3.3.2.5 Alkohole und Alkohol/ Wasser-Mischungen	70
3.3.2.6 Andere Flüssigkeiten	72
3.3.2.7 Multivariate Auswertung des maximalen Drehmomentes	72
3.3.3 Kolloidale Cellulosefasern	74
3.3.3.1 Nachweis von kolloidalen Partikeln	74
3.3.3.2 Quantifizierung der kolloidalen Fasern	77
3.3.3.3 Erschöpfende Extraktion von kolloidalen Fasern	78
3.3.4 Mechanische Eigenschaften der Pellets	79
3.3.5 Ausbildung kohärenter Netzwerke während der Extrusion und Sphäronisation	83
3.3.6 Verwendung von homogenisierter Pulvercellulose als Pelletierhilfsstoff	85
3.3.7 Zusammenfassung	87
3.4 Einfluss von Tensiden, Peptisatoren und Natrium-Laurylsulfat auf die Pelleteigenschaften von mikrokristalliner Cellulose	90
3.4.1 Einleitung	90
3.4.2 Herstellung der Formulierungen	92
3.4.3 Einfluss der Additive auf Pelletgröße, -verteilung, -form und -druckfestigkeit	92
3.4.4 Zusammenfassung	100

3.5	Untersuchung der flüssig-fest Interaktion von Crospovidon während Feuchtgranulation, Extrusion und Pelletierung	102
3.5.1	Einleitung	102
3.5.2	Rheologische Untersuchungen der feuchten Haufwerke im Messkneiter	103
3.5.3	Nachweis kolloidaler Partikel	106
3.5.4	Pelletdruckfestigkeit und Form	107
3.5.5	Bewertung der Ergebnisse mit der „crystallite-gel“-Hypothese	111
3.5.6	Zusammenfassung	112
3.6	„reversible-gel“-Hypothese als neuer Erklärungsansatz für unlösliche Pelletierhilfsstoffe	114
3.6.1	Einleitung	114
3.6.1.1	Gemeinsamkeiten der Pelletierhilfsstoffe	114
3.6.1.2	Offene Fragen im Zusammenhang mit dem „crystallite-gel“-Modell	114
3.6.2	Anforderungen an einen Pelletierhilfsstoff	116
3.6.3	Die „reversible-gel“-Hypothese	118
3.6.4	Funktionalität von bekannten Pelletierhilfsstoffen anhand der „reversible-gel“-Hypothese.	121
3.6.5	Zusammenfassung	123
4	Zusammenfassung	124
5	Experimenteller Teil	129
5.1	Verwendete Materialien	129
5.2	Herstellung	131
5.2.1	Herstellung der Proben für die thermoporosimetrische Analysen	131
5.2.2	Herstellung der Cellulosegele mithilfe der Hochdruckhomogenisation	132
5.2.2.1	Genereller Aufbau und Vorgehen	132
5.2.2.2	Statistischer Versuchsplan zum Einfluss auf die Partikelgröße und Viskosität der Gele.	133
5.2.3	Filmformulierungen auf Cellulosebasis	133
5.2.3.1	Herstellung der Cellulosesuspensionen für die Filmformulierungen.	133
5.2.3.2	Ausziehen und Trocknen der Filme	133
5.2.4	Herstellung der Pellets im Zweischneckenextruder	134

5.2.4.1	Mischen der Pulvermischung für Zweischneckenextrusion	134
5.2.4.2	Feuchtextrusion	134
5.2.4.3	Sphäronisation	135
5.2.4.4	Trocknung	135
5.2.5	Herstellung der Pellets im Kleinstmaßstab	135
5.2.5.1	Mischen von Pulvermischungen	135
5.2.5.2	Ermittlung der optimalen Feuchte für die Extrusion und Sphäronisation	135
5.2.5.3	Befeuchten der Formulierung	136
5.2.5.4	Extrudieren der Formulierung	136
5.2.5.5	Sphäronisation	137
5.2.5.6	Trocknung	137
5.3	Analytik	137
5.3.1	Thermoporosimetrische Analyse	137
5.3.1.1	Physikalische Grundlagen	137
5.3.1.2	Analysenbedingungen	140
5.3.1.3	Berechnung des Porenvolumens	141
5.3.2	Rotationsviskosimetrische Untersuchungen	143
5.3.3	Charakterisierung der Cellulosefilme	144
5.3.3.1	Bestimmung von Filmdicken	144
5.3.3.2	Mechanische Eigenschaften von Filmen	144
5.3.4	Untersuchung der Fest-Flüssig Interaktion	145
5.3.4.1	Einsatz des Messkneters mit manueller Flüssigkeitszufuhr	145
5.3.4.2	Einsatz des Messkneters mit kontinuierlicher Flüssigkeitszufuhr	145
5.3.4.3	Untersuchte Lösungsmittelparameter	146
5.3.4.4	Multivariate Analyse der Ergebnisse	147
5.3.5	Untersuchung von kolloidalen Partikeln	149
5.3.5.1	Isolation von kolloidalen Partikeln	149
5.3.5.2	Herstellung von modifizierter MCC	146
5.3.5.3	Erschöpfende Isolation von kolloidaler MCC	149
5.3.5.4	Quantifizierung der kolloidalen Partikel	150
5.3.6	Gefriertrocknung von Proben	150

5.3.7	Pelleteigenschaften	150
5.3.7.1	Pelletgrößenverteilung	150
5.3.7.2	Druckfestigkeit der Pellets	151
5.3.8	Bestimmung des Polymerisationsgrades von Cellulose	152
5.3.9	Kontaktwinkelmessungen	152
5.3.10	Rasterelektronenmikroskopie	153
5.3.11	Quecksilberpyknometrie	153
5.3.12	Heliumpyknometrie	154
5.3.13	Partikelgrößenverteilungen durch Laserbeugung	154
5.3.13.1	Analysenbedingungen	154
5.3.13.2	Partikelgrößenverteilung der Ausgangsmaterialien	154
5.3.13.3	Größenreduktion von Cellulosen während der Dispergierung	155
5.3.13.4	Partikelgrößenverteilung von kolloidalen Partikeln	155
6	Literaturverzeichnis	- 156 -
7	Anhang	- 169 -
	Danksagungen	178
	Eidesstattliche Erklärung	184

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
AcOH	Essigsäure
BDO	1,4-Butandiol
bspw.	beispielsweise
CMC	Carboxymethylcellulose-Natrium, Carmellose-Natrium
CNC	Cellulose Nanokristalle
d.h.	das heißt
DDK	Dynamische Differenzialkalometrie
DLVO	Theorie nach Derjaguin, Landau, Verwey, Overbeek über kolloidale Stabilität
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DP	Durchschnittlicher Polymerisationsgrad
EtGly	Ethylenglykol
EtOH	Ethanol
FBW	Freezing-bond water
FormAc	Ameisensäure
FW	Free Water
GBL	γ -Butyrolacton
GF	Granulierflüssigkeit
ggf.	Gegebenenfalls
Gly	Glycerin
HEC	Hydroxyethylcellulose
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
ISP	Isopropanol
KI	Kristallinitätsindex
MCC	Mikrokristalline Cellulose
MCG	Koprozessierte CMC/ MCC
MFC	Mikrofibrillierte Cellulose
MTR	Mixer torque rheometer/ Messkneteter
NCC	Nanokristalline Cellulose
NFC	Nanofibrillierte Cellulose
NFW	non-freezing bond water
PC	Pulvercellulose
PCA	Principle component analysis/ Hauptkomponentenanalyse

Ph.Eur.	Europäisches Arzneibuch
PLS	Partial least squares regression/ Regression der partiellen kleinsten Quadrate
ProcCarb	Propylencarbonat
PropGly	Propylenglykol
PVP	Povidon
REM	Rasterelektronenmikroskop
s.	siehe
SLS	Natriumlaurylsulfat
SMCC	silifizierte mikrokristalline Cellulose
SME	spezifischer mechanischer Energieeintrag
Tab.	Tabelle
TE	Tyndall-Effekt
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
xPVP	Crospovidon
z.B.	zum Beispiel
α	Irrtumswahrscheinlichkeit

Zielgrößen und Parameter

Zielgröße/ Parameter	Bedeutung
μ	Elektrischer Dipol
E_T	Normalisierter $E_T(30)$ -Wert
E_t	Zugmodul
$E_T(30)$	Reichardts Polaritätswert
HBA	Wasserstoffbrücken-Akzeptanzwert
HBD	Wasserstoffbrücken-Donorwert
M	Molare Masse
n_D	Brechungsindex (25°C)
R_0	Interaktionsradius im Hansen Löslichkeitsraum
Ra	Distanz im Hansen Löslichkeitsraum
RED	Relative Energiedifferenz nach Hansen
SME	Spezifischer mechanischer Energieeintrag
Spanne	Parameter für die Breite einer Partikelgrößenverteilung
Sub%	Massenanteil kolloidaler Partikel
V_m	Molares Volumen (25°C)
VQP	Gemessenes Porenvolumen durch Quecksilberpyknometrie
VTP	Gemessenes Porenvolumen durch Thermoporosimetrie
x_a	Das a % Quantil der Partikelgrößenverteilung
γ	Grenzflächenspannung
δ_D	Hansen Löslichkeit Disperser Anteil
δ_H	Hansen Löslichkeit Wasserstoffbrückenbindungen
δ_{Hil}	Hildebrandt Löslichkeitsparameter
δ_P	Hansen Löslichkeit Polarer Anteil
ϵ_b	Bruchdehnung
ϵ_R	Relative Permittivität
η	Dynamische Viskosität
η_{app}	Scheinbare Viskosität
θ	Kontaktwinkel
π^*	Kamlet-Taft Polaritätswert
ρ	Wahre Dichte von Flüssigkeiten (25°C)
ρ_{app}	Scheinbare Dichte
ρ_{Hel}	Dichte durch Heliumpyknometrie
σ_b	Bruchspannung
σ_{Pel}	Druckfestigkeit von Pellets
τ	Drehmoment
τ_{max}	Maximales Drehmoment

τ_y



Fließgrenze

Publikationen

Veröffentlichte Manuskripte

Speer I, Lenhart V, Preis M, Breitzkreutz J (2019) Prolonged release from orodispersible films by incorporation of diclofenac-loaded micropellets. *Int J Pharm* 554:149-160 doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.11.013

- Eigenanteil: 25%
- Erklärung: VL hat die Formulierung der Mikropellets entwickelt und den Herstellungsprozess optimiert. IS hat die Studie konzipiert, praktischen Arbeiten durchgeführt, die Daten ausgewertet und das Manuskript verfasst. MP und JB waren an der Konzeption der Studie beteiligt und haben die Studienidee erarbeitet.

Lenhart V, Quodbach J, Kleinebudde P (2020) Mechanistic understanding regarding the functionality of microcrystalline cellulose and powdered cellulose as pelletization aids in wet-extrusion/spheronization. *Cellulose* 27:2189-2210 doi: 10.1007/s10570-019-02895-y

- Eigenanteil: 80 %
- Erklärung: VL entwarf das Studiendesign, hat die Versuche konzipiert, durchgeführt und ausgewertet. Das Manuskript hat VL eigenständig verfasst. JQ und PK waren an der Konzeption beteiligt und haben das Manuskript mitverfasst.

Lenhart V, Quodbach J, Kleinebudde P (2020) Fibrillated cellulose via high pressure homogenization: Analysis and application for orodispersible films. *AAPS PharmSciTech* 21:33 doi: 10.1208/s12249-019-1593-7

- Eigenanteil: 80 %

- Erklärung: VL entwarf teilweise das Studiendesign, hat die Versuche konzipiert durchgeführt und ausgewertet. Das Manuskript hat VL eigenständig verfasst. JQ und PK waren an der Konzeption der Studie beteiligt und haben das Manuskript mitverfasst.

Miyazaki Y, Lenhart V, Kleinebudde P (2020) Switch of tablet manufacturing from high shear granulation to twin-screw granulation using quality by design approach. Int J Pharm 579:119-139 doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119139

- Eigenanteil: 15%
- Erklärung: VL war an der Konzeption und der Auswertung beteiligt und hat das Manuskript mitverfasst. YM hat die praktischen Arbeiten durchgeführt, die Daten ausgewertet und das Manuskript verfasst. PK hatte die Studienidee und erarbeitete das Studiendesign.

Elsergany R, Lenhart V, Kleinebudde P. (2020) Influence of the surface tension of wet massing liquid on the functionality of microcrystalline cellulose as pelletization aid. Eur J Pharm Biopharm 153:285-296 doi: 10.1016/j.ejpb.2020.06.015

- Eigenanteil: 20%
- Erklärung: VL hat die Studienidee erarbeitet und hat an der Konzeption der Studie mitgearbeitet. Zusätzlich wurde das Manuskript mitverfasst. RE hat die praktischen Arbeiten durchgeführt, das Manuskript verfasst und die Auswertung durchgeführt.

Vorträge

Lenhart V, Kleinebudde P. Intra-pellet particle size analysis by x-ray micro computed tomography. 9th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Krakau (2017)

Lenhart V, Quodbach J, Kleinebudde P. Investigation of porosity changes of cellulose during wet massing via thermoporosimetry. 11th Annual Meeting of the Pharmaceutical Solid State Research Cluster, Graz (2017)

Lenhart V, Quodbach J, Kleinebudde P. Evaluation of defibrillated cellulose in pharmaceutical film formulations. 12th Annual Meeting of the Pharmaceutical Solid State Research Cluster, Leuven (2018)

Lenhart V. Microcrystalline and powdered cellulose: Same polymer, physically different. 2nd PhD Students' Symposium on Tableting Technology, Holzmühle (2018)

Lenhart V, Quodbach J, Kleinebudde P. Liquid-solid interaction during wet extrusion/spheronization. Impact of different solvents on pellet characteristics. PARTEC 2019 International Congress on Particle Technology, Nürnberg (2019)

Lenhart V, Quodbach J, Kleinebudde P. Mechanistic considerations on the functionality of pelletizing aids. 13th Annual Meeting of the Pharmaceutical Solid State Research Cluster, Düsseldorf (2019)

Poster

Lenhart V, Quodbach J, Kleinebudde P. Micronized powdered cellulose as a possible alternative to microcrystalline cellulose for extrusion/ spheronization. 12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Granada (2018)

Lenhart V, Quodbach J, Kleinebudde P. Vergleich der Wasserbindungseigenschaften und Porosität von mikrokristalliner Cellulose und Cellulosepulver nach Feuchtgranulation mit Hilfe der Thermoporosimetrie. Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgruppen "Agglomeration und Schüttguttechnik" und "Zerkleinern und Klassieren", Neuss (2018)

1 Einleitung

1.1 Multipartikuläre Arzneiformen

Im Vergleich zu anderen Verabreichungswegen von Arzneistoffen ist die perorale Aufnahme in den menschlichen Organismus die am weitesten verbreitete. Dabei spielen vor allem die festen oralen Darreichungsformen wie Tabletten, Kapseln, Granulate und Pulver eine große Rolle (Fahr 2015). Diese Darreichungsformen ermöglichen den Patienten eine unkomplizierte und komfortable Einnahme. Wird für die Arzneimitteltherapie veränderte oder verlängerte Wirkstofffreisetzung benötigt, können u.a. funktionale Überzugspolymere verwendet werden. Eine Schwachstelle dieser Überzüge ist dabei ihre Empfindlichkeit gegenüber mechanischer Belastung. Eine Beschädigung des Überzugs kann zu einem Verlust der funktionellen Eigenschaften der Arzneiform führen. Bei Arzneiformen mit veränderter Wirkstofffreisetzung kann dies zu einer plötzlichen Freisetzung des Wirkstoffes führen („*dose dumping*“) und schwere unerwünschte Nebenwirkungen und Intoxikationen hervorrufen. Bei monolithischen, überzogenen Arzneiformen ist die Gefahr des „*dose dumping*“ größer, da hier der gesamte Arzneistoff in kurzer Zeit freigegeben werden kann, sobald der retardierende Überzug beschädigt wird. Zudem ist eine Teilbarkeit bei überzogenen Tabletten oder Kapseln im Fall eines magensaftresistenten oder retardierenden Überzugs nicht gegeben, da eine Teilung der Arzneiform ebenfalls den Überzug zerstören würde. Ein weiteres Problem von monolithischen, nicht zerfallenden Arzneiformen ist die verzögerte Magenpassage (Davis et al. 1986, Schiller et al. 2005, Weitschies et al. 2005). So können magensaftresistente Tabletten, abhängig vom Füllgrad des Magens, lange dort verweilen. Ein Schutz der Magenschleimhaut vor dem Arzneistoff bzw. ein Schutz des Arzneistoffes vor der Magensäure ist dabei nicht mehr sichergestellt.

Im Vergleich zu monolithischen Darreichungsformen liegen multipartikuläre Arzneiformen bereits bei oder kurz nach Administration als Partikel/ Granulate vor und werden nach dem Zerfall der Trägermatrix freigesetzt (Kleinebudde 1997a). Im Gegensatz zu monolithischen Arzneiformen wird die Modifikation des Freisetzungsprofils dadurch erreicht, dass mehrere Untereinheiten voneinander unabhängig den Arzneistoff freigeben. Durch die große Anzahl der überzogenen Untereinheiten sind multipartikuläre Arzneiformen weniger anfällig für „*dose*

dumping“, da bei Beschädigung von einigen wenigen Untereinheiten keinen großen Einfluss auf das gesamte Freisetzungsprofil hat. Zudem wird im Vergleich zu den monolithischen Arzneiformen ein gleichmäßigeres Freisetzungsprofil erreicht (Bauer et al. 2017). Durch die geringere Größe der Partikel kommt es wahrscheinlich zu einer schnelleren Magenpassage und die Passagezeit ist weniger abhängig von dem Füllgrad des Magens (Davis et al. 1986). Multipartikuläre Arzneiformen können normalerweise bedenkenlos geteilt werden, da hierbei höchstens ein kleiner Teil der überzogenen Teile beschädigt wird und ermöglicht u.a. eine leichtere Dosisanpassung.

Für multipartikuläre Arzneiformen kommen vor allem verschiedene Granulatformen in Frage aber auch kleine Komprimata wie Minitabletten können als multipartikuläre Arzneiform aufgefasst werden. Konventionelle Granulate aus Wirbelschicht-, Walzen- oder Intensivmischergranulationen zeigen in der Regel eine ungleichmäßige Granulatmorphologie und breite Granulatgrößenverteilungen (Arndt et al. 2018). Dadurch ist das Überziehen dieser Granulate fast ausschließlich mit Polymeren realisierbar, die zu einer verzögerten Freisetzung führen, da hier die Dicke des Überzugs nur einen kleinen Effekt auf die funktionellen Eigenschaften hat. Überzugspolymere zur verlängerten Wirkstofffreisetzung sind dagegen empfindlich gegenüber Schwankungen in der Überzugsdicke (Haddish-Berhane et al. 2006). Eine gleichmäßige verlängerte Freisetzung bei konventionellen Granulaten kann auf diesem Weg nur schwer erreicht werden.

Eine Möglichkeit, einzelne Untereinheiten mit einer gut definierbaren Oberfläche zu erhalten, ist der Einsatz pharmazeutischer Pellets. Diese Sonderform der pharmazeutischen Granulate ermöglicht aufgrund ihrer kugelförmigen Gestalt und der glatten Oberfläche das Auftragen von Polymerfilmen mit gleichmäßiger Schichtdicke und wird aus diesem Grund verstärkt in multipartikulären Arzneiformen angewendet.

1.2 Pharmazeutische Pellets

1.2.1 Definition

Pharmazeutische Pellets sind definiert als Agglomerate von annähernd sphärischer Morphologie. Sie besitzen eine gleichmäßige glatte Oberfläche und enge

Partikelgrößenverteilung. Die mittlere Größe der Pellets kann zwischen 0,2 – 2 mm variieren. Abhängig von der Art der Herstellung kann der innere Aufbau heterogen oder homogen sein (Kleinebudde 1997a).

1.2.2 Anwendung

Pellets werden in vielen technischen Bereichen angewendet. Dabei unterscheiden sich die Definitionen im Hinblick auf die erwünschte Form und Größenverteilung. Für pharmazeutische Zwecke gilt die oben erwähnte Definition. Durch ihre kugelförmige Gestalt, der glatten Oberflächenstruktur und der engen Partikelgrößenverteilung besitzen Pellets eine gut definierte Oberfläche. Dadurch lassen sich im Gegensatz zu anderen Granulaten auch vorher errechnete Überzugsdicken realisieren. Die enge Partikelgrößenverteilung ermöglicht Mischungen aus Pellets mit hoher Mischgüte, um z.B. miteinander inkompatible Wirkstoffe gemeinsam in Kapseln verarbeiten zu können (Bauer et al. 2017; Fahr 2015). Pellets werden selten als solche verabreicht, wie es teilweise für andere Granulate üblich ist, sondern häufig in Kapseln gefüllt oder zusammen mit weiteren Hilfsstoffen zu Tabletten verpresst.

1.2.3 Herstellungsmethoden für pharmazeutische Pellets

1.2.3.1 Allgemeines

Die Herstellung von Pellets wird hauptsächlich mit Feuchtgranulationsverfahren realisiert, wie sie auch für konventionelle Feuchtgranulate verwendet werden (Kristensen und Schaefer 1987; Soh et al. 2013). In vielen Fällen müssen der apparative Aufbau oder die Prozessbedingungen dahingehend modifiziert werden, dass sphärische Granulate erhalten werden. Die verschiedenen Pelletierungsprozesse können grob in vier Kategorien eingeteilt werden. Die Direktpelletierung, die Beschichtungsmethode, die Sprühpelletierung und die Extrusion/Sphäronisation. Bei der Beschichtungsmethode werden im Unterschied zu den anderen Verfahren heterogene Pellets erhalten, die sich in ihrem inneren Aufbau in eine Kernregion und einer Mantelregion unterscheiden lassen (Kleinebudde 1997a). Die anderen erwähnten Methoden ergeben homogene Pellets, die im inneren Aufbau keine Unterscheidung zulassen.

1.2.3.2 *Direktpelletierung*

Die Direktpelletierung kann auch als „Eintopfmethod“ betrachtet werden. Die zu pelletierende Formulierung wird im gewählten Gerät gleichzeitig gemischt, angefeuchtet und ausgerundet. Als Granulierflüssigkeit/Bindemittel werden Polymerlösungen, niedrig schmelzende Polymere oder reines Lösungsmittel verwendet. Bei der Verwendung von Lösungsmitteln ohne Bindemittelzusatz ist der Zusatz von Hilfsstoffen, die die Pelletierung erst ermöglichen, zwingend notwendig. Apparativ werden für diesen Prozess vermehrt Rotor-Wirbelschichtgeräte eingesetzt (Kleinebudde und Knop 2007). Dabei wird das Gut auf eine schnell rotierende Friktionsplatte gegeben und mithilfe erwärmter Luft fluidisiert. Das Gut wird mit der gewählten Granulierflüssigkeit angefeuchtet. Ist die Menge an Bindemittel(-lösung) hoch genug, kommt es zu Bildung von Nuclei und Granulaten. Durch die sich drehende Friktionsplatte kommt es neben der Granulation zu einer Ausrundung der Granulate. Die Direktpelletierung kann auch in einem Intensivmischer oder artverwandten Geräten durchgeführt werden (Fekete et al. 1998). Vorteilhaft bei dieser Methode ist der einfache Aufbau der Geräte und die breite Verfügbarkeit in vielen pharmazeutischen Betrieben. Pellets aus Intensivmischerprozessen zeigen eine breitere Partikelgrößenverteilung und die Prozessführung ist aufwendig.

1.2.3.3 *Beschichtungsmethode*

Die Beschichtungsmethode ähnelt einer konventionellen Wirbelschichtgranulation. Bei diesem Verfahren ist der Einsatz von Starterkernen notwendig. Während des Prozesses werden der Wirkstoff, das Bindemittel und ggf. weitere Hilfsstoffe als Lösung, Suspension oder Pulver schrittweise auf die Starterkerne aufgebracht. Zur Aufbringung von pulverförmigen Formulierungen kann es von Vorteil sein, zusätzlich eine (bindemittelhaltige) Granulierflüssigkeit aufzusprühen, die zu einer besseren Haftung der Bestandteile auf der Kernoberfläche führt. Pellets, die durch die Beschichtungsmethode hergestellt wurden, sind poröser, weichen stärker von der Kugelgestalt ab und weisen eine geringere Stabilität auf als zum Beispiel Pellets aus der Direktpelletierung. Dafür kann hier auf den Einsatz von Pelletierhilfsstoffen verzichtet werden.

1.2.3.4 *Sprühpelletierung*

Sprühpelletierung ist eine Methode, die einem konventionellen Sprühtrocknungsprozess ähnelt. Der Wirkstoff wird suspendiert oder gelöst durch eine Düse gepresst und die Tröpfchen in einem heißen Luftstrom getrocknet. Abhängig von den gewählten Prozessbedingungen können hierbei feine, sphärische Agglomerate erhalten werden.

1.2.3.5 *Extrusion und Sphäronisation*

Im Unterschied zu den bereits erwähnten Produktionsmethoden ist der apparative Aufwand bei der Extrusion und Sphäronisation deutlich höher. Für die Extrusion ist es notwendig, dass das zu extrudierende Gut vorher gemischt und angefeuchtet wird. Je nach verwendetem apparativem Aufbau kann dies auch während der Extrusion in einem kontinuierlichen Prozess ablaufen. Bei der eigentlichen Extrusion wird das Haufwerk mittels Druckes durch Öffnungen mit definierten Maßen gepresst. Die erhaltenen zumeist zylindrischen Stränge, auch Extrudate genannt, werden in einen Sphäroniser transferiert und ausgerundet. Prinzipiell werden für diesen Prozess spezielle Hilfsstoffe benötigt, die die rheologischen Eigenschaften der feuchten Masse so modifizieren, dass eine Extrusion und Sphäronisation ermöglicht wird (Newton 2007). Da dieser Prozess einen zentralen Bestandteil dieser Arbeit darstellt, wird er im folgenden Abschnitt näher betrachtet.

1.2.4 *Pharmazeutische Feuchtexttrusion und Sphäronisation*

1.2.4.1 *Allgemeines*

Der gesamte Prozess der pharmazeutischen Extrusion und Sphäronisation ähnelt in seiner Vorgehensweise vielen anderen Feuchtgranulationsmethoden. Ein Haufwerk wird gemischt, angefeuchtet und geknetet/granuliert. Zusätzlich zu diesen Schritten wird die feuchte Masse durch eine Düse gepresst und durch Aufstauen vor der Düse verdichtet sowie in eine einheitliche, zylindrische Form gebracht. Zur Herstellung der Extrudate können unterschiedliche Extrudertypen angewendet werden, welche grundsätzlich auf dem gleichen Prinzip beruhen. Eine feuchte, plastische Masse wird durch Öffnungen mit definierten Durchmessern gepresst. Extruder lassen sich prinzipiell in drei Aufbauarten unterscheiden (Newton 2007).

1.2.4.2 Extrudertypen

1.2.4.2.1 Lochmantelextruder

Lochmantelextruder müssen mit einem vorgemischtem, befeuchteten Haufwerk beladen werden, da die Misch- und Knetwirkung des Lochmantelextruders begrenzt ist. Das feuchte Gut wird dabei durch ein Werkzeug durch ein Düsenblech gepresst. Durch die bauartbedingt diskontinuierliche Produktförderung kann es bei vielen Modellen zu Extrudaten mit inhomogenen Eigenschaften kommen, die die resultierenden Pelleteigenschaften negativ beeinflussen kann (Thommes 2006). Zu diesen Extruder-Typen gehören unter anderem der Lochwalzenextruder, der Nica Extruder oder die Ringmatrizenpresse.

1.2.4.2.2 Kolbenextruder

Wie im Falle der Lochmantelextruder müssen Kolbenextruder manuell mit der vorbefeuchteten Masse gefüllt werden. Ein beweglicher Kolben presst die plastische Masse durch eine Matrize/ Düse, um Extrudatstränge zu erhalten. Bei diesem Verfahren wird ein höherer Betriebsdruck benötigt, um die Masse durch die Öffnung zu pressen und es kann, abhängig von der Formulierung, zur Umverteilung von Granulierflüssigkeit bis hin zum Auspressen kommen (Lindner und Kleinebudde 1994; Rough et al. 2000; Tomer und Newton 1999). Durch die simple Geometrie lassen sich rheologische Untersuchungen an Systemen mit hohem Feststoffanteil durchführen, die mit konventionellen rheologischen Messaufbauten nicht zugänglich sind (Harrison et al. 1987). Der Kolbenextruder wird aufgrund seines geringen Durchsatzes vor allem für Forschungszwecke und Extrusion im Kleinstmaßstab verwendet.

1.2.4.2.3 Schneckenextruder

Schneckenextruder bestehen aus einer oder zwei Förderschnecken (Abb. 1), die in einen Zylinder eingeführt werden. Beim Einschneckenextruder wird der Transport, Mischen, Verdichten und Extrudieren von einer Schnecke durchgeführt. Bauartbedingt ist der Materialeinzug schlechter als beim Zweischneckenextruder. Zudem ist die Misch-/ Knetwirkung und die Transportkapazität begrenzt. Dadurch müssen Einschneckenextruder nahezu komplett gefüllt betrieben werden, um einen ausreichenden Materialtransport zu gewährleisten (Kleinebudde 1997a). Aufgrund

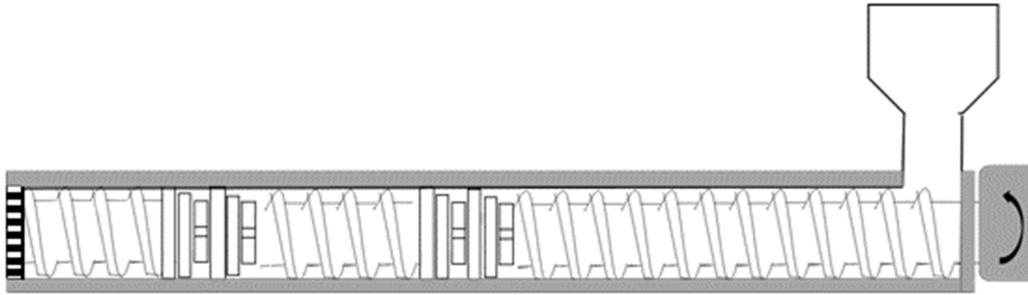


Abb. 1 Schematische Zeichnung eines Doppelschneckenextruders

dieser Nachteile ist die Einschneckenextrusion nicht die bevorzugte Art, um Extrudate für die Sphäronisation zu erhalten (Thiry et al. 2015).

Die Schnecken des Zweisechneckenextruders können gleichläufig oder gegenläufig betrieben werden. Durch einen gegenläufigen Betrieb wird die Knet- und Mischwirkung während des Transports zwar gesteigert, führt aber auch zu einer Verschlechterung des Transportvermögens. Die Verwendung von gegenläufigen Schnecken wird häufig in der Kunststoffindustrie angewendet, pharmazeutische Formulierungen benötigen diese in der Regel nicht, daher wird oft ein gleichläufiger Betrieb gewählt. Im gleichläufigen Betrieb greifen die Schneckenelemente ineinander und führen zu einer Selbstreinigung der Schnecken und einen schnellen Transport des zu extrudierenden Gutes. Doppelschneckenextruder sind in der Lage verschiedene Schritte eines Feuchtgranulationsprozesses durchzuführen. Während des Transportes durch den Zylinder wird das Haufwerk gemischt, angefeuchtet, geknetet, verdichtet und durch eine Düse extrudiert (Thiry et al. 2015). Der Füllgrad bei der Extrusion kann variieren und muss nicht, wie bei der Einschneckenextrusion, nahe des maximalen Füllvolumens liegen. Der Energieeintrag lässt sich über den Einsatz verschiedener Schneckenkonfigurationen beeinflussen, die Verweilzeit im Extruderzylinder wird maßgeblich über die Rotationsgeschwindigkeit der Schnecken gesteuert (Kleinebudde und Lindner 1993; Vervaet et al. 1995).

1.2.4.3 Sphäronisation

Um kugelförmige Agglomerate zu erhalten, ist der Sphäronisationsschritt nach der Feuchtextrusion zwingend erforderlich. Dabei kommen spezielle Geräte, die sogenannten Sphäroniser, zum Einsatz. Diese besitzen eine sich schnell drehende, raue Friktionsplatte (Abb. 3) mit variierender Oberflächenbeschaffenheit. Die meisten Friktionsplatten verwenden die Kreuzschraffur aus abgestumpften

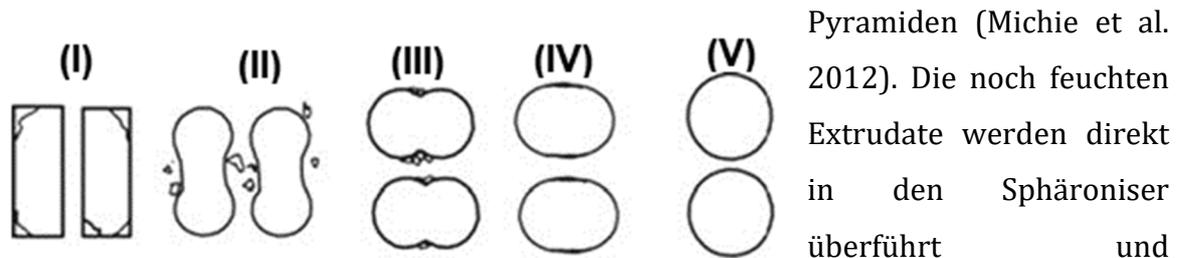


Abb. 2 Sphäronisationsmechanismus modifiziert nach Köster und Thommes (2012).

Pyramiden (Michie et al. 2012). Die noch feuchten Extrudate werden direkt in den Sphäroniser überführt und ausgerundet. Die

Prozessparameter

Umdrehungsgeschwindigkeit und Verweilzeit auf der Frikionsplatte haben dabei einen Einfluss auf das erreichbare Seitenverhältnis. Neben dem verwendeten Pelletierhilfsstoff ist vor allem die optimale Feuchte der Formulierung ausschlaggebend für die Rundheit (Wan et al. 1993).

Der Ablauf der Pelletierung ist Gegenstand aktueller Forschung (Köster und Thommes 2010; Köster und Thommes 2012; Weis et al. 2017; Weis et al. 2018). Während der Sphäronisation durchlaufen die Extrudate verschiedene Stadien (Abb. 2), bei dem es zu Materialübertrag zwischen den Extrudaten/

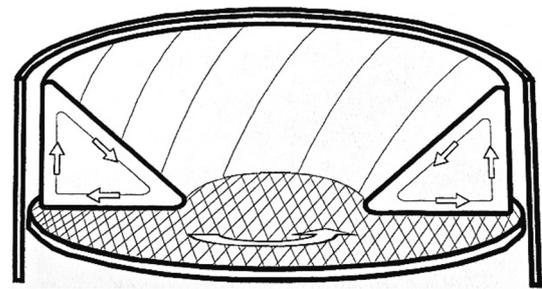


Abb. 3 Sphäroniser modifiziert nach Kleinebudde (1997b)

Pellets kommt. Dabei kommt es zum Auseinanderbrechen der länglichen Extrudate in kleinere Fragmente. Durch Aufprallen auf die Frikionsplatte kommt es zum Abrieb und Ausrunden der Partikel (I-II). Durch die plastischen Eigenschaften der Formulierung kommt es gleichzeitig zur Bildung von sphärischen Agglomeraten (III-V). Wichtig bei diesem Prozess ist eine ausreichende plastische Verformbarkeit in Kombination mit spröden Verhalten.

1.2.5 Trocknung

Im Anschluss an die Sphäronisation werden die Pellets für gewöhnlich in einem Wirbelschichtgerät getrocknet. Dabei kommt es zu einer Volumenabnahme der Pellets aufgrund von Kapillarkräften während der Trocknung. Das Ausmaß des Schrumpfens ist dabei abhängig von der gewählten Formulierung, dem Trocknungsprozess und der Trocknungsdauer/-geschwindigkeit (Berggren und Alderborn 2001a; Berggren und Alderborn 2001b; Kleinebudde 1994a; Kleinebudde

1994b). Durch das Entfernen des Wassers verlieren die Pellets ihre plastischen Eigenschaften und zeigen danach sprödebrüchiges Verhalten.

1.3 Cellulose

1.3.1 Struktur und Aufbau

Cellulose ist eines der am häufigsten vorkommenden Biopolymere. Als nachwachsender und damit nahezu unerschöpflicher Rohstoff, ist Cellulose in vielen technischen Bereichen von Bedeutung. Cellulose ist ein lineares Homopolymer aus β -1,4 glykosidisch verknüpften Glucosemonomeren (Staudinger 1920). Es wird in allen höheren Pflanzen gebildet und dient dabei als Stützstruktur. In der Zellwand liegt Cellulose u.a. zusammen mit Lignin als quervernetztes Copolymer vor, der Lignocellulose. Der durchschnittliche Polymerisationsgrad (DP) und damit die Länge der Polymerketten variiert je nach Quelle, liegt für gewöhnlich zwischen 300 – 10000 Monomeren pro Molekül (Klemm et al. 2005). Durch die freien Hydroxyl-Funktionen in Position C2, C3 und C6 können zwischen den einzelnen Polymerketten Wasserstoffbrückenbindungen aufgebaut werden. Dadurch ist Cellulose in der Lage hochgeordnete kristalline Bereiche auszubilden (Klemm et al. 2005). Diese Bereiche sind durch weniger geordnete, amorphe Bereiche unterbrochen. Die alternierenden kristallinen und amorphen Bereiche führen zu einer supramolekularen Struktur, die zu Unlöslichkeit in diversen Flüssigkeiten, darunter Wasser, führt.

Die Celluloseketten bilden zusammen eine sogenannte Elementarfibrille mit einem Durchmesser von 1.5 bis 3.5 nm. Diese Elementarfibrillen bestehen bereits aus amorphen und kristallinen Bereichen. Die Aufklärung der supramolekularen Struktur ist bis heute noch nicht abgeschlossen. Zur Beschreibung dieses Aufbaus wurde das Fransenfibrillarmodell (Fink et al. 1995; Hearle 1958) eingeführt. In dem Modell liegen die amorphen Bereiche teilweise lose vor, und werden nur durch schwächere Wasserstoffbrückenbindungen miteinander vernetzt. Diese losen Enden werden für die Quellungseigenschaften der Cellulosefasern verantwortlich gemacht, da die amorphen Bereiche leichter hydratisiert werden können. Die kristallinen Bereiche quellen nicht im Kontakt mit den Flüssigkeiten. 10-20 dieser Elementarfibrillen bilden wiederum einen Zusammenschluss zu Mikrofibrillen. Mehrere Mikrofibrillen

formen wiederum ein Makrofibrillen mit einem Durchmesser von 100 nm oder größer.

Cellulose aus natürlichen Quellen liegt typischerweise in der Kristallstruktur I vor (Klemm et al. 2005). Diese kann ihrerseits in zwei unterschiedlichen Modifikationen vorliegen, Cellulose I_α und I_β . Das Verhältnis von I_α zu I_β scheint charakteristisch für die Rohstoffquelle zu sein, aber ein Zusammenhang zwischen dem Verhältnis und den Eigenschaften der Cellulose konnte noch nicht nachgewiesen werden. Die Kristallstruktur I der Cellulose ist nicht die thermodynamisch stabilste Form. Eine Umwandlung in die stabilere Modifikation II kann zum Beispiel durch Behandlung der Fasern mit NaOH erfolgen (Krüger 2011). Dieser auch unter Merzerisation bekannte Prozess führt zu einer irreversiblen Veränderung der Kristall- und Faserstruktur von Cellulose. Cellulose II besitzt neben den intrafibrillären Wasserstoffbrückenbindungen auch interfibrilläre Verbindungen, die zu einer stabileren Kristallstruktur führt (Langan et al. 1999). Auch diese Form der Cellulose wird in pharmazeutischen Bereichen angewendet, so wurde mikrokristalline Cellulose (MCC) in der Kristallmodifikation II bereits als Pelletierhilfsstoff beschrieben (Krüger et al. 2010; Krüger et al. 2013a; Krüger et al. 2013b). Cellulose III und IV spielen bis heute in der technischen Anwendung nur eine untergeordnete Rolle.

1.3.2 Gewinnung reiner Cellulose

Cellulose kann aus verschiedenen pflanzlichen Quellen isoliert werden. Für pharmazeutische und andere Anwendungen wird Cellulose hauptsächlich aus verschiedenen Hart- und Weichhölzern extrahiert. Im Holz liegt Cellulose dabei als Komposit aus den wasserlöslichen Hemicellulosen und Lignin vor. Es sind mehrere Aufreinigungsschritte nötig, die unter dem Begriff Holzaufschluss zusammengefasst werden. Ziel dieser Verfahren ist es, die Cellulose von ihren unerwünschten Begleitstoffen zu trennen.

Die dabei am häufigsten angewendeten Verfahren sind das Sulfat- (Auch Kraft-Verfahren) und das Sulfitverfahren. Dabei wird Lignin chemisch aus der Lignocellulose getrennt, in wasserlösliche Salze überführt und ausgewaschen. Da Hemicellulosen gut wasserlöslich sind, werden diese hauptsächlich durch eine

nachträgliche Behandlung mit verdünnter Natronlauge und einem Bleichmittel herausgelöst. Das Bleichen des Zellstoffs ist dabei notwendig, um den Weißheitsgrad zu erhöhen. Abhängig von den gewählten Prozessbedingungen können Cellulosefasern mit hoher Reinheit (>99%) isoliert werden. Cellulose aus Holz hat typischerweise einen DP von 700 – 1400. In seltenen Fällen werden auch Baumwollfasern verwendet. Der DP kann hier bis zu 10000 Monomeren betragen. Die isolierte Cellulose wird in Abgrenzung zur Hemicellulose (auch β - oder γ -Cellulose) α -Cellulose genannt.

1.3.3 Pharmazeutische Cellulosen

Als Ausgangsmaterial für pharmazeutischen Cellulose wird isolierte α -Cellulose durch einen Mahlprozess zerkleinert. Die Spezifikationen für Cellulosepulver (PC) sind in den drei großen Arzneibüchern (europäisches, US-amerikanisches und japanisches) harmonisiert monographiert. Für Cellulosepulver wird ein hoher Reinheitsgrad gefordert. So dürfen maximal 1.5 % an wasserlöslichen Substanzen vorhanden sein. Zudem spielt vor allem die mikrobiologische Reinheit eine große Rolle, da Cellulose bis zu 6.5 % Wasser enthalten darf. Der durchschnittliche Polymerisationsgrad muss über 440 Monomere pro Polymer liegen. Ein zusätzlicher Veredlungsschritt ist die partielle Hydrolyse von PC. Hierbei wird die Cellulose mit verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure, bei erhöhter Temperatur hydrolysiert. Die partielle Hydrolyse wird vor allem in den amorphen Bereichen der Celluloseketten erreicht (Battista 1950; Battista und Smith 1962). Durch diesen Prozess sinkt der DP auf unter 350 Monomere pro Polymer. Durch die Reduktion des amorphen Anteils steigt der kristalline Anteil an. Nach der Hydrolyse wird das Produkt neutralisiert, gewaschen und getrocknet. Nach dem Arzneibuch wird das Produkt mikrokristalline Cellulose (MCC) genannt. Auch MCC ist im europäischen, US-amerikanischen und japanischen Arzneibuch harmonisiert monographiert. MCC weist neben dem niedrigeren Polymerisationsgrad (< 350) eine höhere Reinheit auf. So dürfen nur 0.25 % wasserlösliche Substanzen enthalten sein. Durch Veränderung der Prozessbedingungen kann der DP angepasst werden, wobei die Polymerkette unter diesen Bedingungen nur bis zu einer bestimmten Kettenlänge (ca. 200 Monomere) reduziert werden kann. MCC wird von zahlreichen Herstellern (z.B. JRS Pharma: Vivapur, DuPont: Avicel, DFE Pharma: Pharmacell) kommerziell in verschiedenen

Tab. 1 Gängige kommerzielle MCC-Qualitäten (JRS Pharma 2020).

Grad	Partikelgröße (x_{50}) / μm	Anwendung
101	40 – 70	Feuchtgranulation, Feuchtextrusion
102	100 – 150	Walzenkompaktierung, Tablettierung
105	20 – 30	Tablettierung
302	100 – 150	wie 102, höhere Schüttdichte

Qualitäten vertrieben, die sich vor allem in ihrer Partikelgröße unterscheiden. Eine gängige Nomenklatur der MCC Qualitäten befindet sich in Tab. 1. Aufgrund des natürlichen Ursprungs unterliegt MCC (und andere Cellulosen) einer Chargenvariabilität, die sich auf das Verhalten während der Granulation oder Tablettierung auswirken kann. Zudem lassen sich die Qualitäten unterschiedlicher Hersteller nicht ohne weiteres substituieren, da auch der Ursprung der Cellulose einen Einfluss auf die Cellulosecharakteristika hat (Landín et al. 1993a; Landín et al. 1993b; Landín et al. 1993c; Landín et al. 1992).

Ein weiterer Schritt kann das Koprozessieren dieser Cellulose mit anderen Hilfsstoffen sein. Wird der hydrolysierten und gewaschenen Suspension ein Hydrokolloid (bei kommerziellen Produkten Carboxymethylcellulose-Natrium) hinzugefügt, wird die Agglomeration der teilweise kolloidalen Cellulosesuspension unterbunden und der kolloidale Zustand stabilisiert. Dieser Hilfsstoff wird nach dem europäischen Arzneibuch mikrokristalline Cellulose und Carmellose-Natrium genannt. Ein bekannter Trivialname ist kolloidale MCC. Ein weitere koprozessierter, cellulosebasierter Hilfsstoff ist die silifizierte mikrokristalline Cellulose. Durch den Zusatz von kolloidalem Siliziumdioxid wird unter anderen eine verbesserte Fließfähigkeit und Kompaktierbarkeit erreicht (Tobyn et al. 1998).

1.3.4 Zerfaserte Cellulose

Wie im Abschnitt 1.3.1 bereits beschrieben, ist der Aufbau von Cellulose in Elementar-, Mikro- und Makrofibrillen aufgeteilt und basiert größtenteils auf intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Polymeren aber auch auf physikalischen Vernetzungen der amorphen Bereiche untereinander.

Tab. 2 Terminologie der zerfaserten Cellulosen

Produkt	Ausgangsmaterial	Methode
MFC	Gereinigte α -Cellulose	Hochdruckhomogenisation
NFC	Partiell hydrolysierte α -Cellulose	Hochdruckhomogenisation
NCC/CNC	Gereinigte/hydrolysierte α -Cellulose	TEMPO – Oxidation/ Hydrolyse mit konzentrierter Schwefelsäure in Kombination mit Hochdruckhomogenisation

Diese Bindungen können durch ausreichend hohen mechanischen Energieeintrag getrennt werden, ohne die Cellulosepolymere chemisch zu degradieren (Herrick et al. 1983; Turbak et al. 1983). Die benötigte mechanische Energie wird in den meisten Fällen durch starke Scherung von suspendierter Cellulose erreicht. Dabei kommen v.a. Hochdruckhomogenisatoren zum Einsatz. Die Homogenisatoren können nach dem Ringspalt- (Gaulin-Typ) oder dem Interaktionskammerprinzip (Microfluidizer-Typ) funktionieren. Neben diesen Verfahren sind aber auch Ultraschallbehandlungen oder Ultrafeinmahlungen beschrieben (Jonoobi et al. 2015). Bei diesen Verfahren kommt es zum Ablösen von Elementar- und Mikrofasern aus den Makrofibrillarbändern. Die Mikrofasern werden dabei kolloidal in das verwendete Dispersionsmedium suspendiert.

Abzugrenzen von der rein mechanischen Zerfaserung sind chemische Verfahren zur Zerkleinerung der Cellulosefasern. Diese ähneln der partiellen Hydrolyse, werden aber unter extremeren Prozessbedingungen durchgeführt. Das erhaltene Produkt sind verkürzte Cellulosefasern, die im kolloidalen Bereich vorliegen. Durch die starke chemische Belastung kommt es zu einer chemischen Modifikation der Celluloseketten, wie einer Sulfatierung oder Oxidation der Hydroxylgruppen.

Die fibrillierten Cellulosen besitzen keine einheitliche Nomenklatur. Prinzipiell lassen sie sich je nach Ursprung der Cellulose und dem verwendeten Verfahren drei unterschiedliche Arten der zerfaserten Cellulosen unterscheiden (Tab. 1). Mikrofibrillierte Cellulose (MFC) wird durch mechanische Belastung von wässrigen Cellulosesuspensionen gewonnen und weist eine Faserbreite von bis zu 400 nm und eine Faserlänge von einigen Mikrometern auf. Nanofibrillierte Cellulose (NFC) wird ebenfalls durch die mechanische Dispergierung von Cellulose gewonnen, das Ausgangsmaterial wird jedoch vorher partiell hydrolysiert. Die erhaltenen Fragmente besitzen immer noch ihre faserige Struktur, können aber deutlich kürzer als MFC sein. Eine weitere Möglichkeit kolloidale Cellulose zu erhalten ist die chemische hydrolytische/oxidative Spaltung von Cellulose und anschließender mechanischer Dispergierung. Die so erhaltenen Fasern aus nanokristalliner Cellulose (NCC/CNC) sind kürzer als NFC und haben eine erhöhte Kristallinität.

Die fibrillierten Cellulosen weisen durch ihre faserige Struktur und ihrer geringen Partikelgröße eine hohe spezifische Oberfläche auf. Zudem sind sie in der Lage im dispergierten Zustand kohärente Netzwerke auszubilden (Moberg et al. 2017). Dies führt zu einer erhöhten Viskosität des Mediums und plastisch-thixotropem Verhalten (Araki et al. 1999; Lowys et al. 2001).

1.3.5 Anwendungsgebiete

Neben alltäglichen Produkten wie Kleidung, Einwegtüchern oder Papier wird Cellulose auch in vielen anderen technischen, medizinischen und technologischen Bereichen angewendet. In diesem Abschnitt soll aber vor allem die Anwendung von chemisch reiner Cellulose in der pharmazeutischen Technologie behandelt werden.

Sowohl PC als auch MCC haben zahlreiche Anwendungsgebiete in der pharmazeutischen Technologie. Durch ihre Unlöslichkeit und Quellbarkeit werden beide Formen oft in Feuchtgranulationsprozessen eingesetzt, da sie die Resistenz der Formulierung gegen Überfeuchtung erhöhen und zu einem stabileren Prozess führen. Durch die plastische Verformbarkeit findet Cellulose auch Anwendung als Trockenbindemittel in Tablettier- und Trockengranulierprozessen (Kleinebudde 2004; Reier und Shangraw 1966). PC wird häufig als inertes Füllmaterial in Kapseln und Tabletten verwendet, wobei die mäßigen Fließeigenschaften häufig zu

Problemen führen. Vor allem die grobkörnigen Varianten von MCC haben durch ihre bessere Fließfähigkeit und plastische Verformbarkeit PC nahezu vollständig in Kompaktierprozessen abgelöst. Neben diesen Anwendungsgebieten wird MCC auch als „Goldstandard“ in der Herstellung von pharmazeutischen Pellets durch Extrusion und Sphäronisation angesehen (Dukic-Ott et al. 2009).

Die Anwendungsgebiete der fibrillierten Cellulosen reichen von der Herstellung transparenter Folien über die Einbettung von kolloidalen Cellulosefasern in Polymeren bis hin zur Herstellung reißfester und formstabiler Kompositwerkstoffen. Ebenfalls werden die isolierten Fasern als Emulsionsstabilisatoren angewendet (Zoppe et al. 2012). Die Anwendung im pharmazeutischen Bereich ist wenig verbreitet. Dennoch wurde bereits die Anwendungen als Trockenbindemittel (Kolakovic et al. 2011) und Filmbildner (Kolakovic et al. 2012) beschrieben.

1.4 Pelletierhilfsstoffe für die Feuchtextrusion

1.4.1 Zweck der Pelletierhilfsstoffe

Damit eine Formulierung zur Extrusion und Sphäronisation eingesetzt werden kann, ist zwingend der Einsatz eines geeigneten Pelletierhilfsstoffes erforderlich. Diese Hilfsstoffe haben die Aufgabe, die rheologischen Eigenschaften des feuchten Haufwerkes so zu verändern, dass die Feuchtextrusion und anschließende Sphäronisation ermöglicht wird (Newton 2007).

Viele Hilfsstoffe wurden bereits in der Literatur beschrieben. Neben der bereits erwähnten MCC, wurden zahlreiche natürliche und (semi-)synthetische Polymere auf ihre Eignung als Pelletierhilfsstoff untersucht. Am vielversprechendsten sind bis heute κ -Carrageenan (Bornhöft et al. 2005; Thommes und Kleinebudde 2006a), niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (Kleinebudde 1993), Pektine (Tho et al. 2002; Tho et al. 2003), Crospovidon (Liew et al. 2005; Verheyen et al. 2009) und Chitosan (Steckel und Mindermann-Nogly 2004). Diese können ohne den Einsatz von zusätzlichen Bindemitteln verwendet werden. Neben diesen Substanzen wurden auch Kombinationen aus verschiedenen Hilfsstoffen untersucht. Dabei werden vor allem Stärken in Kombination mit verschiedenen Bindemitteln zur Herstellung von Pellets verwendet (Almeida Prieto et al. 2005; Dukic-Ott et al. 2007; Dukic et al. 2007; Sergio et al. 2007).

Welche Eigenschaften dieser Hilfsstoffe die Extrusion und Sphäronisation ermöglichen, ist bis heute nicht voll verstanden. So konnte unter anderem keine Erklärung gefunden werden, warum PC als chemisches Analogon zu MCC nicht ohne Einsatz eines Bindemittels in der Extrusion und Sphäronisation angewendet werden kann.

1.4.2 Pulvercellulose und mikrokristalline Cellulose

1.4.2.1 Pulvercellulose in der Extrusion und Sphäronisation

PC besitzt nach Isolation und Bleichung einen DP von ca. 700 bis 1400 Glucosemonomere pro Polymerkette (Fahr 2015). Die Kettenlänge kann je nach Cellulosequelle, Isolations- und Bleichverfahren nach oben oder unten abweichen. Der Kristallinitätsindex (KI) nach Segal et al. (1959) von PC liegt in der Regel bei ca. 50 – 70 %. Der KI kann in Einzelfällen, wie im Beispiel von bakterieller Cellulose, aber auch bis 95 % betragen (Revol et al. 1987).

PC wurde in nur wenigen Studien als Pelletierhilfsstoff angewendet. So war es möglich, Pellets aus PC herzustellen, sobald ein Bindemittel (Natrium-Carboxymethylcellulose) verwendet wurde. Die Prozessführung gestaltete sich in diesen Studien als schwierig. Die resultierenden Pellets zeigten höhere Porositäten, niedrigere Druckfestigkeiten und eine erhöhte Freisetzungsrates als vergleichbare MCC-Pellets (El Saleh 2000; Lindner und Kleinebudde 1994). Andere Autoren beschrieben die Pelletierung von PC ohne Bindemittel (Alvarez et al. 2003). Dabei wurde Furosemid als Wirkstoff verwendet. Dieser ist laut den Autoren ein kohäsiver Arzneistoff. Zusammen mit der hohen Beladung von bis zu 50 % Furosemid kann davon ausgegangen werden, dass Furosemid hierbei ähnlich wie CMC als Bindemittel fungiert hat. Der Extrusions- und Sphäronisationsprozess war möglich, aber die Pellets poröser und mechanisch weniger stabil als Pellets aus MCC. Da dies die einzigen publizierten Studien sind, die PC als Pelletierhilfsstoff verwendeten, ist davon auszugehen, dass die Verwendung von PC nur für eine begrenzte Anzahl an Wirkstoffen möglich ist. Generell kann PC nicht als Pelletierhilfsstoff angesehen werden.

1.4.2.2 Mikrokrystalline Cellulose in der Extrusion und Sphäronisation

Wie in Abschnitt 1.3.3 bereits beschrieben, führt die Behandlung von PC mit Mineralsäuren zu einer Reduzierung des DP. Die Länge der Polymerketten kann über die Hydrolysezeit und die Temperatur modifiziert werden (Battista 1950). Die β -1,4-glykosidische Verbindung der Cellulosepolymere wird hauptsächlich in den amorphen Bereichen der Fibrillen gespalten, was zusätzlich einer Steigerung des kristallinen Anteils führt (Battista und Smith 1962). Das Resultat ist MCC, die sich chemisch durch den niedrigeren DP von der konventionellen PC unterscheidet. Physikalische Unterschiede sind ein erhöhter KI durch einen reduzierten Anteil an amorphen Bereichen, eine veränderte Partikelmorphologie und eine kleinere Partikelgröße und /-verteilung.

MCC zeigt vor allem in Feuchtgranulations- und Extrusionsprozessen ein anderes Verhalten als PC. MCC gilt als Standardpelletierhilfsstoff in Feuchtextrusions- und Sphäronisationsprozessen und wird bereits seit über 40 Jahren verwendet (Conine und Hadley 1970; Reynolds 1970). In der kommerziellen pharmazeutischen Feuchtextrusion und Sphäronisation wird nahezu ausschließlich MCC als Pelletierhilfsstoff angewendet. Formulierungen und Prozesse, die MCC verwenden, zeichnen sich durch ihre hohe Robustheit aus. In vielen Fällen reicht es aus, den Wirkstoff zusammen mit MCC zu mischen und zu prozessieren, um Pellets mit akzeptabler Qualität zu erhalten. Bei der Extrusion spielen der apparative Aufbau sowie die Bedingungen nur eine untergeordnete Rolle. Der kritischste Parameter in einem Feuchtextrusionsprozess ist die Verwendung der richtigen Feuchte (Kleinebudde und Lindner 1993; Kleinebudde 1997a).

Die mechanistische Rolle von MCC in Feuchtgranulationsprozessen ist noch nicht voll verstanden. Besonders die Ermöglichung des Extrusionsprozesses kann nicht abschließend erklärt werden. Um diese Fragestellung zu beantworten, wurden zwei Hypothesen entwickelt, die jeweils andere Eigenschaften der MCC als Kriterium beschreiben. Ein Modell, das die mechanistischen Vorgänge während der Extrusion und Sphäronisation erklären soll, muss zwingend auch in der Lage sein, eine klare Abgrenzung zwischen MCC und PC zu bieten.

1.4.3 Mechanistische Modelle

1.4.3.1 Die „molecular-sponge“-Hypothese

Das „molecular-sponge“-Modell (Abb. 4) beschreibt die MCC Fasern/Partikel als poröse und quellbare Einheiten, in denen die Granulierflüssigkeit hauptsächlich durch Kapillareffekte innerhalb der Poren gebunden ist (Ek und Newton 1998; Fielden et al. 1988). Dieses Wasser kann unter Druck und Scherung ausgepresst werden. Die Flüssigkeit wird somit aus den Poren in den Interpartikularraum gepresst und führt lokal zu einer Erhöhung des Flüssigkeitssättigungsgrades. Die feuchte Masse wird durch das erhöhte freie Flüssigkeitsvolumen plastifiziert und verformbar. Wasser dient dabei vornehmlich als Gleit-/ oder Schmiermittel. Verlässt das Extrudat den Extruder, expandieren die MCC Partikel und Wasser wird wieder in die Poren aufgenommen. Die Masse besitzt einen scheinbaren niedrigeren Flüssigkeitssättigungsgrad und verhält sich wie ein spröder Festkörper. Die Sprödigkeit ist nötig, damit die Stränge während der Sphäronisation in kleinere Untereinheiten zerbrechen und Pellets mit engen Partikelgrößenverteilungen bilden können. Während der Sphäronisation führen ähnliche Mechanismen zur Ausformung sphärischer Granulate. Durch die Extrusion und Sphäronisation sind die Granulate ähnlich wie bei Intensivmischer-Granulationen verdichtet und weisen eine hohe Festigkeit auf. Die Hypothese stützt sich dabei auf Beobachtungen von Fielden et al. (1988). Es wurde beobachtet, dass MCC Wasser hauptsächlich in Form von freiem

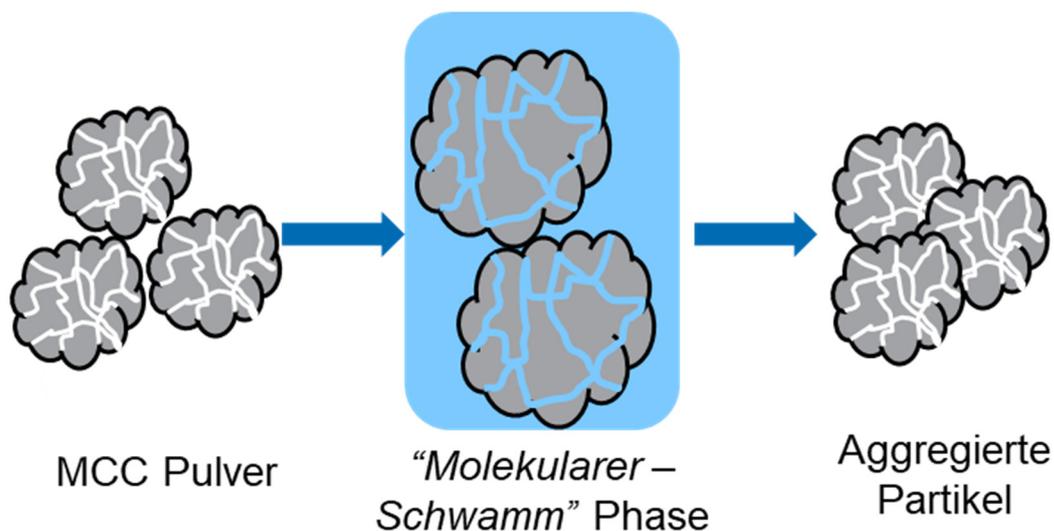


Abb. 4 Grafische Darstellung der „molecular-sponge“-Hypothese

Wasser bindet, welches einen gleichen Dampfdruck und Gefrierpunkt wie Bulkwasser hat. Nur ein kleiner Teil liegt in stärker gebundener Form vor.

Der Unterschied zu Pulvercellulose wird hierbei vor allem auf eine Veränderung der Porenstruktur durch die saure Hydrolyse zurückgeführt. Dieser Sachverhalt konnte aber bis jetzt nicht nachgewiesen werden. Viele Studien befassen sich mit den Wasserbindungseigenschaften und der Migration von Granulierflüssigkeit in MCC haltigen Pasten. Es wurde berichtet, dass es während der Extrusion zu einer Migration von Granulierflüssigkeit kommt (Rough et al. 2000; Tomer und Newton 1999) und dass das Porenvolumen durch Scherung im feuchten Zustand im Vergleich zum Ausgangsmaterial zunimmt (Luukkonen et al. 2001a; Soh et al. 2008). Diese Untersuchungen sprechen für das „*molecular sponge*“-Modell.

Es besteht jedoch ein grundsätzliches Problem bei vielen Untersuchungen von MCC in der Extrusion und Sphäronisation. In keiner der Studien wird PC als Negativbeispiel mit einbezogen, um die gefunden Eigenschaften der MCC mit dessen Verhalten während der Extrusion und Sphäronisation zu korrelieren. Wie bereits erwähnt, muss eine valide Hypothese aber den Unterschied zu PC eindeutig erklären können. In einer Studie von Fechner et al. (2003) wurden MCC und PC mithilfe der Raman-Spektroskopie auf ihre Wasserbindungseigenschaften hin untersucht. Dabei konnten keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Wasserbindungseigenschaften festgestellt werden.

Dem „*molecular-sponge*“-Modell fehlt damit ein Erklärungsansatz für das Verhalten von PC. Solange dieser Ansatz fehlt, kann das „*molecular-sponge*“-Modell nicht als valides Modell betrachtet werden.

1.4.3.2 Die „*crystallite-gel*“-Hypothese

Das zweite Modell, die „*crystallite-gel*“-Hypothese, beschreibt die Unterschiede zwischen PC und MCC auf der partikulären Ebene (Kleinebudde 1997b). Während der partiellen Hydrolyse von Cellulose entstehen teilweise auch Fasern im kolloidalen Bereich (Battista 1950; Battista und Smith 1962). Die kolloidalen Fasern adhäreren

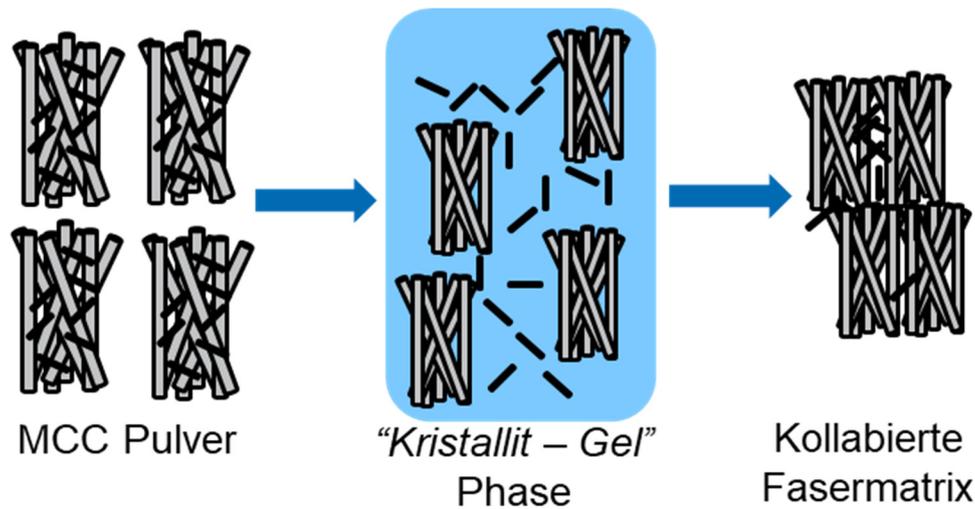


Abb. 5 Grafische Darstellung der „crystallite-gel“-Hypothese.

während des Trocknungsprozesses wieder auf den größeren Faserbündeln. Das „crystallite-gel“-Modell geht davon aus, dass während des Extrusionsprozesses die adhären Kolloide durch die relativ hohe Scherung im Extruder wieder teilweise freigesetzt werden (Abb. 5). Ist der Anteil hoch genug, sind diese kolloidalen Fasern, zusammen mit den mikroskopischen Fasern, in der Lage ein kohärentes Cellulosenetzwerk auszubilden. Aufgrund der bestehenden Gelstruktur soll dieses Netzwerk der Formulierung die benötigte Plastizität zur Extrusion und Sphäronisation verleihen. Untersuchungen von Cellulosegelen haben ergeben, dass sie abhängig von der gewählten Konzentration plastisch/ thixotropes Verhalten zeigen (Lowys et al. 2001; Moberg et al. 2017; Xu et al. 2013). Ob dieses Verhalten auch auf MCC haltige Pasten übertragbar ist, wurde noch nicht belegt.

Die Gelstruktur kann aber nicht die Sprödigkeit der Extrudate erklären. Nach Kleinebudde (1997b) wird die benötigte Brüchigkeit der Extrudatstränge durch den hohen Feststoffanteil erklärt. Dieser kann bei Verwendung von purer MCC bis zu 50% (m/m) betragen. Dadurch spielen auch Kapillarkräfte zwischen den Partikeln (Pierrat und Caram 1997; Pietsch und Rumpf 1967; Pietsch et al. 1969) eine Rolle. Diese können durch plötzlich auftretende Kräfte, wie sie bei der Sphäronisation vorkommen, zerrissen werden. Das Extrudat zerbricht dabei in kleine Fragmente. Durch die Reibung an der Friktionsplatte und den Wänden des Sphäronisers kommt es wiederum zu einer plastischen Verformung und der Ausrundung der Granulate. Untersuchungen von Sarkar und Liew (Sarkar et al. 2013a; Sarkar und Liew 2014)

und Suzuki et al. (2001a) zeigten bereits einen Zusammenhang zwischen der Partikelgröße von MCC und den resultierenden Pelleteigenschaften.

Die hohe Bruchfestigkeit der Pellets wird ebenfalls durch das postulierte Gel erklärt. Die „losen“ Enden der Kristallite nähern sich durch den auftretenden Kapillardruck immer weiter an und bilden neue Feststoffbrücken aus. Dieses Phänomen ist für Polymerdispersionen bereits bekannt und wird durch Autohäsion erklärt (Millili et al. 1990). Die Kolloide, die von MCC abgelöst werden können, sollten aufgrund der milden Hydrolysebedingungen keine stärkere chemische Veränderung erfahren haben. Für diese Art von Cellulosekolloide wird nur eine begrenzte Stabilität in wässrigen Medien beschrieben (Klemm et al. 2005). Es ist demnach fraglich, ob die Kolloide genug stabilisiert werden können, damit sie ein kohärentes Netzwerk ausbilden.

Das „*crystallite-gel*“-Modell postuliert, dass die Existenz von kolloidalen Partikeln das Hauptunterscheidungsmerkmal zwischen PC und MCC ist. Bis heute konnte noch kein eindeutiger Beleg für deren Vorhandensein nach der Feuchtextrusion erbracht werden. Aus diesem Grund kann auch das „*crystallite-gel*“-Modell nicht vollständig belegt werden. Vorteilhaft wirkt sich aber dennoch aus, dass es einen Erklärungsansatz für die Unterscheidung zwischen PC und MCC liefert.

1.4.4 Generelle Eigenschaften von MCC-haltigen Pellets

Auch wenn MCC als Goldstandard in der pharmazeutischen Industrie gilt, führt die Verwendung von MCC als Pelletierhilfsstoff zu einigen Pelleteigenschaften, die sich unter Umständen nachteilig auswirken können.

MCC Pellets zeichnen sich generell durch ihre hohe Druckfestigkeit und geringe Friabilität aus. Zusätzlich besitzen sie in der Regel eine glatte, homogene Oberfläche mit geringer Oberflächenrauigkeit (Kleinebudde 1997a). Die hohe mechanische Stabilität und die glatte Oberfläche sind eine Folge der geringen Porosität von MCC haltigen Pellets, die im Bereich von 1-7 % liegt. Durch die geringe Porosität kommt es v.a. für schwerlösliche Arzneistoffe auch ohne einen zusätzlichen Überzug zu einer verzögerten Freisetzung des Arzneistoffes, welche sich in manchen Fällen ungünstig auswirken kann (O'Connor und Schwartz 1985; Thommes und Kleinebudde 2006a). Nachteilig kann sich auch der hohe Wasserbedarf während der Extrusion auswirken,

da im anschließenden Trocknungsprozess der Energiebedarf, und damit die Energiekosten, relativ hoch ist.

Die mechanischen Eigenschaften können sowohl mit der „*molecular-sponge*“-Hypothese als auch mit der „*crystallite-gel*“-Hypothese erklärt werden. Bei Ersteren wird die hohe Verdichtung während der Extrusion und das Abtragen von Kanten während der Sphäronisation für diese Eigenschaften verantwortlich gemacht. Die zweite Hypothese sieht den Grund für die hohe Festigkeit und die glatte Oberfläche in dem Ausbilden eines kohärenten Gerüsts, das während der Trocknung kollabiert und so den Pellet zusammenzieht. Zusätzlich verschränken sich die amorphen Enden der Kristallite und bilden so bindemittelartige Brücken aus.

1.4.5 Andere Pelletierhilfsstoffe für die Feuchtextrusion

1.4.5.1 Crospovidon

Polyvinylpyrrolidon (Povidon/ PVP) ist ein wasserlösliches Polymerisat aus N-Vinylpyrrolidon. Die Polymerisation wird über einen Radikalstarter (z.B. Wasserstoffperoxid) gestartet. Die Anwendung von löslichem PVP ist in der pharmazeutischen Industrie weit verbreitet, unter anderem als Feucht- und Trockenbindemittel (Bühler 2008). Auch wird der Zusatz von PVP zu Pelletierhilfsstoffen beschrieben, um die benötigte Wassermenge zu reduzieren und die Pelleteigenschaften zu optimieren (Law und Deasy 1998).

PVP kann über einen zusätzlichen Syntheseschritt, der sogenannten „Popcorn“-Polymerisation, zu nahezu unlöslichem quervernetztem Crospovidon (xPVP) umgewandelt werden. Infrarot-spektroskopische Analysen konnten keine Unterschiede zwischen PVP und xPVP finden. Es wird daher davon ausgegangen, dass die erfolgte Quervernetzung ausschließlich physikalischer Natur ist (Bühler 2008; Kauffmann und Breitenbach 1975). xPVP wird vorzugsweise als Zerfallsförderer für Tabletten verwendet und zählt zu den sogenannten Superzerfallsförderern (Bühler 2008). Die Verwendung von xPVP als Pelletierhilfsstoff wurde zuerst von Liew et al. (2005) beschrieben. Dabei wurden xPVP-Typen mit verschiedenen Partikelgrößen verwendet, wobei die größte Variante für die Pelletierung am wenigsten geeignet war. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass vor allem das Porenvolumen und damit die Möglichkeit, Granulierflüssigkeit wieder auszupressen,

hauptverantwortlich für die Extrudierbarkeit/ Sphäronisierbarkeit von xPVP ist. In nachfolgenden Studien der gleichen Autoren (Sarkar et al. 2013a; Sarkar et al. 2013b; Sarkar und Liew 2014) wurden weitere Varianten untersucht. Mit sinkender Partikelgröße konnte eine Verbesserung der Sphärizität und der mechanischen Eigenschaften nachgewiesen werden. Als Schlussfolgerung wurde die Wichtigkeit der Inprozess-Partikelgröße und die daraus resultierende bessere Kompaktierbarkeit während der Extrusion hervorgehoben. xPVP wurde außerdem bereits als Ersatz für MCC als Pelletierhilfsstoff für eine Formulierung von schnell zerfallenden Pellets verwendet (Verheyen et al. 2009).

Zusammenfassend kann xPVP als Alternative für MCC betrachtet werden, wenn schnell zerfallende Pellets für die geplante Anwendung benötigt sind.

1.4.5.2 Chitosan

Chitosan ist ein Polyglucosamin, welches sich von Chitin ableitet. Ähnlich wie Cellulose gehört Chitin zu einem der häufigsten vorkommenden Biopolymere. Es dient, ähnlich wie Cellulose bei Pflanzen, als Stützmaterial in den Zellwänden von Insekten und Pilzen. Es ist der Cellulose strukturell ähnlich und besitzt an C-2 eine Acetylamino-Funktion (Chandy und Sharma 1990). Chitosan wird durch eine partielle Deacetylierung von Chitin erhalten und ist ein Copolymer aus acetyliertem und deacetylierten Glucosamin. Durch die Amino-Funktion besitzt Chitosan eine pH-abhängige Löslichkeit (Steckel und Mindermann-Nogly 2004). Bei saurem pH-Wert liegt ein Teil der Aminofunktionen protoniert vor und erhöht die Löslichkeit von Chitosan in Wasser.

Chitosan wurde bereits mehrfach als Zusatz in Pelletformulierungen mit MCC eingesetzt (Charoenthai et al. 2007b; Santos et al. 2002; Tapia et al. 1993). Durch die Unlöslichkeit von Chitosan in reinem Wasser konnte Chitosan nur unter Einsatz von Bindemitteln wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC; Agrawal et al. 2004) oder Alginat (Charoenthai et al. 2007a) erfolgreich als Pelletierhilfsstoff angewandt werden. Die Pellets mit Chitosan zeigten eine gesteigerte Freisetzung im Sauren und eine verzögerte Freisetzung im Neutralen. Steckel und Mindermann-Nogly (2004) konnten Pellets aus Chitosan erzeugen, sofern als Granulierungsflüssigkeit eine wässrige Essigsäurelösung verwendet wurde.

Durch seine chemische Ähnlichkeit zur Cellulose und seiner vom pH-Wert abhängigen Löslichkeit lag die Verwendung von Chitosan als Pelletierhilfsstoff nahe. Da Chitosan jedoch nur bei Verwendung von sauren Granulierungsflüssigkeiten ohne Bindemittel pelletierbar ist, schränkt es die Anwendung als Pelletierhilfsstoff ein.

1.4.5.3 Pektine

Pektine gehören zu den partiell löslichen linearen Polysacchariden und bestehen vornehmlich aus α -1,4-glycosidisch verknüpfter Galacturonsäure, aber auch andere Kohlenhydratbausteine wie Rhamnose sind im Polymer vorhanden. Pektine werden aus Apfeltrester, einem Abfallprodukt der Apfelsaftherstellung, gewonnen und sind in verschiedenen Qualitäten erhältlich. Diese unterscheiden sich hauptsächlich über ihren Grad der Esterifizierung der Carbonsäurefunktionen der Galacturonsäure und damit in ihrer Löslichkeit.

Wasserlösliche Pektine konnten nur für die Extrusion und Sphäronisation angewendet werden, wenn ein Quervernetzer wie Calcium oder andere mehrwertige Kationen in der Formulierung verarbeitet wurden. Ohne Quervernetzer waren die Extrudate zu elastisch und wurden auf der Friktionsplatte nicht ausgerundet, sondern nur zerkleinert (Tho et al. 2001a; Tho et al. 2001b). Erst beim Einsatz von nahezu vollständig unlöslichen Pektinderivaten mit einer Esterifizierung von unter 5 % konnten zusammen mit Lactose Pellets von ausreichend hoher Qualität und Festigkeit produziert werden (Tho et al. 2002). Pektin-Pellets zeigen einen schnellen Zerfall und die Formulierungen sind anfällig für Überfeuchtung. Zudem können nicht alle Wirkstoffe verarbeitet werden, da vor allem kationische Wirkstoffe aufgrund der zahlreichen Carbonsäurefunktionen des Pektins Interaktionen mit dem Polymer eingehen können (Tho et al. 2003).

Aufgrund der schwierigeren Prozessführung und die eingeschränkte Verwendbarkeit bei ionischen oder säurelabilen Wirkstoffen ist Pektin kein vollständiger Ersatz für MCC in der pharmazeutischen Extrusion und Sphäronisation.

1.4.5.4 Stärken

Stärke ist wie Cellulose ein Homopolymer aus Glucose. Stärke besteht aus zwei verschiedenen verknüpften Polymeren und kann aus verschiedenen pflanzlichen

Quellen gewonnen werden. In pharmazeutischen Formulierungen wird Erbsen-, Tapioka-, Weizen-, Kartoffel-, Reis- und Maisstärke angewendet. Zu etwa 30 % besteht natürliche Stärke aus der linearen α -1,4-glykosidisch verbundenen Amylose. Amylose ist in heißem Wasser löslich. Hauptbestandteil der Stärke ist das α -1,4-glykosidisch verknüpfte und zusätzlich auch α -1,6-glykosidisch quervernetzte Amylopektin. Das Verhältnis von Amylose und Amylopektin ist dabei von Ursprungspflanzen abhängig. Dieses ist zwar wasserunlöslich, aber vor allem in heißem Wasser gut quellbar. (Bauer et al. 2017; Fahr 2015).

Die mögliche Verwendung von Stärke als Pelletierhilfsstoff wurde schon früh untersucht (O'Connor et al. 1984). Viele Autoren untersuchten die Eignung von Stärke zusammen mit Bindemitteln (Almeida Prieto et al. 2005; Dukic-Ott et al. 2007; Otsuka et al. 1994) oder mit Wachsmaisstärke (Sergio et al. 2007), einer Stärkeart mit hohem Amylopektinanteil. In allen Studien konnten Pellets erhalten werden. Die Pellets zerfielen und zeigten akzeptable morphologische und mechanische Eigenschaften. Nachteilig bei Pelletformulierungen aus Stärke wirkt sich der enge Bereich der optimalen Feuchte aus. Zudem ist es nicht möglich, Stärke ohne den Einsatz von zusätzlichen Bindemitteln zu sphäronisieren. Aus diesem Grund wird Stärke nicht zu den Pelletierhilfsstoffen gezählt.

1.4.5.5 κ -Carrageenan

Carrageenan ist ein saures Polysaccharid natürlichen Ursprungs, das aus den Zellwänden bestimmter Rotalgenarten gewonnen werden kann (Dawes 1977). Verschiedene Typen sind beschrieben wie das ι -, κ -, λ -Carrageenan, wobei alle temperaturabhängig in Wasser löslich sind. Dies unterscheidet Carrageenan von den anderen bereits beschriebenen Pelletierhilfsstoffen, da diese in der Regel nur partiell löslich in den ausgewählten Granulierungsflüssigkeiten sind. Alle Typen können extrudiert werden, aber nur das κ -Carrageenan ermöglicht zusätzlich eine Pelletierung (Bornhöft et al. 2005). κ -Carrageenan-Pellets zeigen ausreichende mechanische Eigenschaften. Die Formulierungen sind beständig gegen Überfeuchtung und die Pellets zerfallen in weniger als 10 min (Thommes und Kleinebudde 2006a; Thommes und Kleinebudde 2006b).

Durch die Wasserlöslichkeit von κ -Carrageenan ist der Pelletiermechanismus wahrscheinlich ein anderer als bei der MCC. Postuliert wird die Ausbildung von Helixassoziaten, die über Wasserstoffbrückenbindungen ein kohärentes Netzwerk ausbilden können, die den feuchten Extrudaten und Pellets die nötige Festigkeit und Plastizität geben (Thommes 2006). Es konnten jedoch keine experimentellen Beweise für die Hypothese erbracht werden. κ -Carrageenan kann wie Crospovidon als Alternative für MCC verwendet werden, wenn zerfallende Pellets erwünscht sind.

2 Zielsetzung der Arbeit

Trotz vieler Untersuchungen ist es bis heute ungeklärt, welche Eigenschaften von MCC es zu einem der effektivsten und meistverwendeten Pelletierhilfsstoffen machen. Es ist offen, welche prinzipiellen Unterschiede zwischen PC und MCC bestehen und ein generelles Verständnis für die mechanistischen Hintergründe während der Extrusion und Sphäronisation fehlt weiterhin. Diese Arbeit beschäftigt sich mit insgesamt drei Zielsetzungen.

Zuerst sollen die die Eigenschaften von MCC und PC systematisch miteinander verglichen werden. Dabei geht es hauptsächlich um die bestehenden Unterschiede im Feuchtextrusions- und Sphäronisationsprozess. Die Grundlage für die Experimente sind die beiden in der Literatur beschriebenen Hypothesen (s. Abschnitt 1.4.3.1 und 1.4.3.2). Untersuchungen der Porosität und der Wasserbindungseigenschaften sollen die Validität des „*molecular-sponge*“-Modells überprüfen. Die (Inprozess-)Partikelgrößen und rheologischen Eigenschaften von MCC und PC sollen ebenfalls untersucht werden. Dabei soll vor allem auf möglicherweise vorhandene kolloidale Partikeln eingegangen werden. Die Ergebnisse der Untersuchungen sollen kritisch mit dem postulierten „*crystallite-gel*“-Modell abgeglichen werden.

Im zweiten Teil der Arbeit soll auf die Bedeutung von kolloidalen Partikeln weiter eingegangen werden. Der Einfluss von verschiedenen Additiven zu MCC soll klären, welche Mechanismen für die schlechtere Extrudier- und Pelletierbarkeit verantwortlich sind und ob ein Einfluss auf die kolloidale Stabilität von Cellulosefasern als Erklärung denkbar ist. Zusätzlich soll untersucht werden, ob kolloidale Partikel auch für andere unlösliche Pelletierhilfsstoffe eine wichtige Voraussetzung für deren Funktionalität sind. Als Pelletierhilfsstoff wurde dabei Crospovidon ausgewählt. Es soll überprüft werden, ob die bestehenden Hypothesen ebenfalls Erklärungsansätze für andere unlösliche Pelletierhilfsstoffe besitzen.

Der dritte Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung einer neuen mechanistischen Hypothese, die auf Grundlage der Ergebnisse der vorherigen Studien erarbeitet werden soll. Es soll theoretisch untersucht werden, ob das neu entwickelte Modell in der Lage ist, die Mechanismen aller bereits bekannten Pelletierhilfsstoffe zu erklären und damit eine höhere Allgemeingültigkeit besitzt.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Porosimetrische Untersuchung von Pulvercellulose und mikrokristalliner Cellulose nach der Feuchtgranulation

3.1.1 Einleitung

Auf Grundlage des „*molecular-sponge*“-Modells werden die Eigenschaften der MCC in der pharmazeutischen Extrusion und Sphäronisation mit der Art begründet, wie Wasser innerhalb der MCC Partikel inkorporiert bzw. gebunden vorliegt. Diese Hypothese stützt sich dabei vor allem auf Sorptionsmessungen und kalorimetrische Studien. In diesen Untersuchungen wurde unter anderem festgestellt, dass ein Großteil des vorhandenen Wassers rein physikalisch in Poren und Interpartikularräumen gebunden vorliegt (Fielden et al. 1988). Die dabei eingesetzte Methodik stützt sich auf die Schmelzpunktdepression von in Poren inkorporierten Flüssigkeiten aufgrund von erniedrigten Energiezuständen (vgl. Abschnitt 5.3.1).

Die Untersuchung der Wasserbindungseigenschaften von Cellulose scheint ein vielversprechender Ansatz zu sein, um Unterschiede zwischen verschiedenen Cellulose Typen, v.a. zwischen PC und MCC, zu ermitteln. Trotz allem wurden im pharmazeutischen Bereich bis jetzt nur wenige Untersuchungen veröffentlicht, die sich mit eventuellen Unterschieden der Wasserbindungseigenschaften vom PC und MCC beschäftigen. Fechner et al. (2003) untersuchten mithilfe der Raman-Spektroskopie die Wasserbindung von PC und MCC, konnten jedoch keine aussagekräftigen Unterschiede zwischen den beiden Cellulose Typen belegen. Fidale et al. (2008) untersuchten das Quellungsverhalten von MCC und Baumwolle in verschiedenen organischen Flüssigkeiten. Die Menge an gebundener Flüssigkeit unterschied sich dabei nicht genug, um die bestehenden Unterschiede erklären zu können.

Teile der in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse wurden bereits im Artikel „Mechanistic understanding regarding the functionality of microcrystalline cellulose and powdered cellulose as pelletization aids in wet-extrusion/ spheronization“ veröffentlicht (s. Publikationen).

Die Untersuchung der Schmelzpunktdepression von Flüssigkeiten zur Quantifizierung des Porenvolumens in porösen Systemen geht auf die Pionierarbeit von Brun et al. (1977) zurück. Die Thermoporosimetrie wurde u.a. bereits dafür verwendet, die Bindungsstärke und -arten von Wasser in Cellulose zu bestimmen. Wasser, welches in Cellulose bzw. porösen Strukturen gebunden vorliegt, kann nach Nakamura et al. (1981) in drei Kategorien eingeteilt werden. Diese Einteilung basiert auf den unterschiedlichen Bindungsstärken bzw. Energiezuständen von Wasser.

Das *non-freezing bound water* (NFW) ist eine mit Cellulose stark interagierende Schicht Wasser. NFW liegt v.a. in Poren >1 nm Durchmesser oder direkt an der Partikeloberfläche adsorbiert vor. Die starke Interaktion verursacht einen niedrigeren Energiezustand von NFW im Vergleich zu freiem Wasser. NFW durchläuft selbst bei niedrigen Temperaturen keinen Phasenübergang von flüssig nach fest und kann mithilfe der Thermoporosimetrie nur indirekt quantifiziert werden. Das *freezing bound water* (FBW) besitzt aufgrund von Grenzflächeneffekten (Abschnitt 5.3.1.1) einen Schmelz- bzw. Gefrierpunkt, der unterhalb dem von freiem Wasser liegt. FBW liegt in Poren bis zu 1 µm vor und kann durch eine thermoporosimetrische Analyse erfasst werden. Die Summe aus NFW und FBW wird *total bound water* (TBW) genannt und quantifiziert die Gesamtmenge an Wasser, welches in der Cellulose gebunden vorliegt und einen erniedrigten Schmelzpunkt aufweist. Ein Großteil des Wassers liegt allerdings als *free water* (FW) in größeren Poren und interpartikulären Zwischenräumen vor. Durch die großen Krümmungsradien ist der Schmelzpunkt im Vergleich zu Wasser mit planarer Oberfläche zwar noch reduziert, kann aber nicht mehr mit ausreichend hoher Genauigkeit quantifiziert werden.

Eine Studie von Luukkonen et al. (2001a) untersuchte das Porenvolumen und die Wasserbindungsarten von MCC und silifizierter MCC (SMCC) mithilfe einer modifizierten thermoporosimetrischen Analyse, die von Maloney et al. (1998) entwickelt wurde (Abschnitt 5.3.1.2). Die Untersuchungen zeigten, dass das Porenvolumen sowohl von MCC als auch von SMCC nach der Granulation vergrößert war. Daraus wurde geschlossen, dass das vergrößerte Porenvolumen ein wichtiges Kriterium für die Eigenschaften von MCC ist. Ein grundsätzliches Problem dieser Studien war das Fehlen einer Referenzsubstanz, welche bei gleichen chemischen Eigenschaften andere physikalische Eigenschaften aufweist. Ohne

Referenz können die gezogenen Schlüsse nicht valide beurteilt und mit den Eigenschaften der Substanz in Verbindung gebracht werden. Im Fall von MCC ist es zwingend erforderlich, ebenfalls PC mit in die Versuche einzubeziehen, um die Bedeutung der Ergebnisse interpretieren zu können. Aus diesen Gründen erschien die Thermoporosimetrie als geeignete Methode, um Wasserbindungseigenschaften und das Porenvolumina von Cellulosen zu untersuchen. Die grundsätzlichen Schritte von Luukkonen et al. (2001a) wurden adaptiert und auf einen Extrusionsprozess übertragen.

Ziel dieser Studie war es, eventuelle Unterschiede zwischen PC und MCC bezüglich ihrer Porosität, Porengrößenverteilung und Wasserbindungseigenschaften zu untersuchen. Die Ergebnisse sollen mit den durch die „*molecular-sponge*“-Hypothese postulierten Eigenschaften von MCC abgeglichen werden.

3.1.2 Entwicklung der thermoporosimetrischen Testmethodik

Die physikalischen Hintergründe, die Annahmen, die während der Auswertung getroffen wurden, und die exakten Analysebedingungen werden in den Abschnitten 5.3.1.1, 5.3.1.2 und 5.3.1.3 im experimentellen Teil diskutiert.

Die thermoporosimetrischen Experimente wurden mit zwei unterschiedlichen Methodiken durchgeführt. Die dynamischen Experimente (Abschnitt 5.3.1.2.2) wurden verwendet, um die absolute Menge an gebundenem Wasser in der Cellulose zu quantifizieren. Der Ansatz, das gebundene Wasser allein über dynamische Experimente zu quantifizieren, den andere Autoren verwendeten (Brun et al. 1977; Fielden et al. 1988; Ishikiriyama und Todoki 1995; Ishikiriyama et al. 1995; Landry 2005; Nakamura et al. 1981), konnte in dieser Studie nicht angewendet werden. Mit einem rein dynamischen Experiment konnte keine Abgrenzung zwischen dem FW und dem TBW ermittelt werden. Der Schmelzvorgang kann je nach Masse an Wasser eine unterschiedliche Zeitspanne benötigen, bis sichergestellt ist, dass die gesamte Masse geschmolzen ist. Wasser, das über einen erniedrigten Schmelzpunkt verfügt, würde in diesem Fall als FW erfasst werden und nicht als gebundenes Wasser gewertet werden. Da ein Großteil des Wassers in Poren vorlag, dessen korrespondierende Schmelzpunktdepression nahe am Schmelzpunkt von FW lag wurde die Methodik von Luukkonen et al. (2001a) modifiziert und angewendet. Dabei

wurde während der Analyse bei -0.1 °C die Temperatur für 20 min konstant gehalten. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass Wasser mit erniedrigtem Schmelzpunkt komplett aufgeschmolzen war und erfasst wurde. Aus den dynamischen Experimenten lassen sich bei breiten Porengrößenverteilungen nur schwer Porengrößenverteilungen berechnen, da nie auszuschließen war, dass Teile des Eises verschleppt wurden.

Aus diesem Grund wurde das von Maloney et al. (1998) entwickelte *isothermal step* Verfahren (Abschnitt 5.3.1.2.3) verwendet. Um die Ergebnisse präziser auswerten zu können, wurden einige von Driemeier et al. (2012) vorgeschlagene Korrekturen adaptiert. Mit diesem Verfahren war es möglich, die Porengrößenverteilung von Cellulose zu ermitteln, da hier dem Schmelzvorgang genug Zeit gegeben wurde. Die Intervalle der isothermen und dynamischen Elemente werden in Tab. A 1 und Tab. A 2 aufgelistet und wurden für alle folgenden Experimente verwendet.

Tab. 3 Hergestellte Chargen mit Chargencode des statistischen Versuchsplans

PC					MCC				
Code	n /upm	q_m /g min ⁻¹	τ_{kor} /Nm	SME /kJ kg ⁻¹	Code	n /upm	q_m /g min ⁻¹	τ_{kor} /Nm	SME /kJ kg ⁻¹
PC-N1	50	32,5	17,4	59,9	MCC-N1	51	32,7	6,1	9,5
PC-N2	151	32,5	4,6	21,5	MCC-N2	150	32,00	3,0	14,2
PC-N3	51	101,6	73,6	36,6	MCC-N3	50	100,0	47,9	23,8
PC-N4	150	101,5	12,4	18,3	MCC-N4	151	100,1	6,2	9,3
PC-N5	30	67,0	100,5	45,6	MCC-N5	30	66,0	51,5	23,7
PC-N6	171	67,4	7,7	19,6	MCC-N6	171	66,6	3,4	8,8
PC-N7	100	18,0	4,9	27,1	MCC-N7	100	17,8	2,9	16,4
PC-N8	100	115,5	25,1	21,8	MCC-N8	100	113,3	12,5	11,0
PC-N9	100	67,3	13,8	20,1	MCC-N9	100	66,2	6,3	9,5
PC-N10	101	67,07	13,8	20,7	MCC-N10	100	66,5	6,8	10,3
PC-N11	100	67,17	13,9	20,8	MCC-N11	100	66,39	6,3	9,5

3.1.3 Ziel des statistischen Versuchsplans

Wie bereits erwähnt, war das Ziel dieser Studie, die Ergebnisse von Luukkonen et al. (2001a) zu verifizieren und zusätzlich PC zusätzlich mit einzubeziehen. Eine zentrale Erkenntnis der Studie von Luukkonen et al. (2001a) war, dass sich die Porenvolumina vor und nach der Granulierung von MCC (und SMCC) unterschieden. Es wurde demnach ein Zusammenhang zwischen der aufgewendeten Energie beim Granulieren und der Porosität der Probe vermutet. Die Faktoren wurden so ausgewählt (Schneckendrehzahl n und Massenstrom q_m), dass der Füllgrad des Extruders variiert und sich dadurch in jedem Experiment ein anderer spezifischer mechanische Energieeintrag (SME) ergab (Abschnitt 5.2.1). Die Ergebnisse sollten später verwendet werden, um eine Korrelation zwischen dem SME und dem erreichten Porenvolumen zu untersuchen. Da die einzelnen Faktoren während der Versuchsreihe nicht vollständig eingehalten werden konnten, sind die exakten Parameter für die einzelnen Experimente und die resultierenden korrigierten Drehmomente (τ_{kor} ; Abschnitt 5.2.1) bzw. SME in Tab. 2 zu finden. Für alle Versuche wurde ein L/S von 1.2 verwendet. Als Referenz wurden sowohl MCC als auch PC mit der 1.2x Menge an Wasser in einem Plastikbeutel vermischt und 24 h bei Raumtemperatur gelagert. Anschließend wurden sie wie die anderen Proben vermessen.

3.1.4 Einfluss der Prozessparameter auf das Porenvolumen

Die Granulation wurde am Doppelschneckenextruder durchgeführt (Abschnitt 5.2.1). Dabei wurde keine Düsenplatte verwendet, sodass die Extrudierbarkeit der verwendeten Cellulosen keinen Einfluss auf den Prozess nehmen konnte. Dies war im Fall von PC von Bedeutung, da eine Extrusion bei dem gewählten L/S, bzw. ohne Bindemittel nicht möglich gewesen wäre. Beide Cellulose-Typen konnten ohne größere Probleme prozessiert werden.

Unter gleichen Prozessbedingungen wurde für PC in allen Experimenten ein höheres Drehmoment (τ) als für die korrespondierenden Versuchsdurchläufe mit MCC beobachtet (Tab. 2). Folglich deckten die ermittelten SME der Cellulosen nicht den gleichen Größenbereich ab.

Sowohl die Schneckendrehzahl (n) als auch der Massenstrom (q_m) zeigten bei PC und MCC signifikante Effekte auf das resultierende Drehmoment und der SME (Abb. 6a und b; Abb. 7 a und b). Diese Effekte waren erwartet worden, da beide Parameter maßgeblichen den Füllgrad während des Granulierens beeinflussen (Vercruysse et al. 2012). Ein hoher q_m führt zusammen mit einer niedrigen n zu einem erhöhten Füllgrad des Extruderzylinders und demnach folglich zu einem erhöhten Drehmoment. Sowohl das τ als auch der SME waren keine direkten Zielgrößen des Versuchsplans, sondern wurden für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Energieeintrag und dem ermittelten Porenvolumen verwendet.

Die untersuchten Faktoren zeigten im Fall von PC keinen signifikanten Einfluss auf die resultierenden Zielgrößen des Porenvolumens. Weder n noch q_m hatten einen signifikanten Einfluss auf das Porenvolumen, gemessen durch Quecksilberpyknometrie (V_{QP}) (Abb. 6 c), das thermoporosimetrisch bestimmte Porenvolumen (V_{TP}) (Abb. 6 d) oder die Masse des gebundenen Wassers (Abb. 6 e und f). Aus Tab. A 4 im Anhang lässt sich erkennen, dass die gemessenen Porenvolumina von PC bei allen Versuchen ähnlich waren und keine relevanten Unterschiede zu erkennen waren. Es konnte bereits hier erkannt werden, dass der Energieeintrag während der Granulation keinen maßgeblichen Einfluss auf das Porenvolumen von PC hatte. Im Gegensatz zu den Experimenten mit PC konnten für MCC signifikante Effekte der Faktoren n und q_m beobachtet werden. Der Energieeintrag während der Granulierung hat demnach sowohl einen Einfluss auf die resultierende Porenvolumen (Abb. 7 c und d) als auch auf die Werte von NFW und FBW (Abb. 7 e und f).

Das Kontur-Diagramm von MCC zeigt, dass bei hohen Werten von q_m und niedrigen Werten von n , große mechanische Belastungen des Materials auftraten (Abb. 8 a). Die Kontur-Diagramme für V_{TP} (Abb. 8 b) und V_{QP} (Abb. 8 c) zeigen in Bereichen mit einer hohen mechanischen Belastung ebenfalls erhöhte Werte für das Porenvolumen. Das Kontur-Diagramm für das NFW (Abb. 8 d) zeigt keine Übereinstimmung mit dem aufgebrachten SME. MCC zeigte eine Zunahme des Porenvolumens während der Feuchtgranulierung die zusätzlich mit dem Energieeintrag korreliert. Demnach bestätigen diese Beobachtungen die Ergebnisse von Luukkonen et al. (2001a).

Die Zunahme des Porenvolumens von MCC kann über verschiedene Mechanismen erklärt werden. Zum einen ist es möglich, dass MCC während der Granulation in

kleinere Partikel zerfiel und es so zu einer Zunahme des interpartikulären Porenvolumens kam. Zum anderen könnte während der Verarbeitung im Extruder eine Zerfaserung der MCC-Fasern stattgefunden haben, die vorher verschlossene Poren öffnet und dadurch zu einem erhöhten Porenvolumen führt. Dieser Erklärungsansatz wurde bereits im Zusammenhang mit der Papierherstellung postuliert, da auch hier eine erhöhte Masse an gebundenen Wasser nach der Verarbeitung im feuchten Zustand festgestellt wurde (Maloney und Paulapuro 1999). Es war im Rahmen des Versuchsplans nicht möglich zu erklären, warum es im Fall von PC keine Zunahme des Porenvolumens beobachtet werden konnte. Diese Problematik soll im nächsten Abschnitt näher betrachtet werden.

3.1.5 Veränderung der Porenvolumens, Porengrößenverteilung und Wasserbindung in Abhängigkeit vom Energieeintrag

V_{QP} und V_{TP} blieben für PC über alle Versuche des Versuchsplans ähnlich. Aus diesem Grund wurde das Rohmaterial als Vergleich herangezogen. Im Vergleich zur trockenen unbehandelten PC war das Porenvolumen nach der Granulation angestiegen, die mit steigendem Energieeintrag jedoch keine größeren Änderungen mehr erfuhr (Abb. 9 a). Das Gesamtporenvolumen des Haufwerkes hat sich in Bezug auf das Rohmaterial nach der Verarbeitung im Extruder nahezu verdoppelt ($1112 \text{ mm}^3 \text{ g}^{-1}$ zu $2117 \text{ mm}^3 \text{ g}^{-1}$ bei $59,9 \text{ kJ kg}^{-1}$). Die Vergrößerung der Porenvolumens nach der Feuchtgranulation schien kein Alleinstellungsmerkmal von MCC mehr zu sein, sondern eine generelle Eigenschaft von Cellulose. Das Porenvolumen von MCC stieg im Rahmen des Versuchsplanes mit steigendem Energieeintrag (Abb. 9 b) an und erreichte dabei vergleichbare Größenordnungen (Trocken: $1297 \text{ mm}^3 \text{ g}^{-1}$ zu $1825 \text{ mm}^3 \text{ g}^{-1}$ bei $23,8 \text{ kJ kg}^{-1}$).

Die Porengrößenverteilungen von MCC und PC zeigten nach der Granulation Unterschiede. Bei MCC bildeten sich nach der Granulation neue Poren im Größenbereich von ca. 400 – 500 nm aus. Ohne Granulierung ($0,0 \text{ kJ kg}^{-1}$) formten sich neue Poren in einer Größe von ca. 1000 nm aus. Bei PC bildeten sich erst nach der Granulierung Poren mit einer Größe von ca. 2500 nm aus. Ohne vorherigen Granulierungsschritt waren hingegen keine neuen Poren entstanden (Abb. 9 a). Die kleineren Poren von MCC können mit der geringeren Partikelgröße der MCC-Partikel

erklärt werden. Es wurde bereits eine Abnahme der Partikelgröße von MCC während der Dispergierung in Wasser beschrieben (Sarkar und Liew 2014).

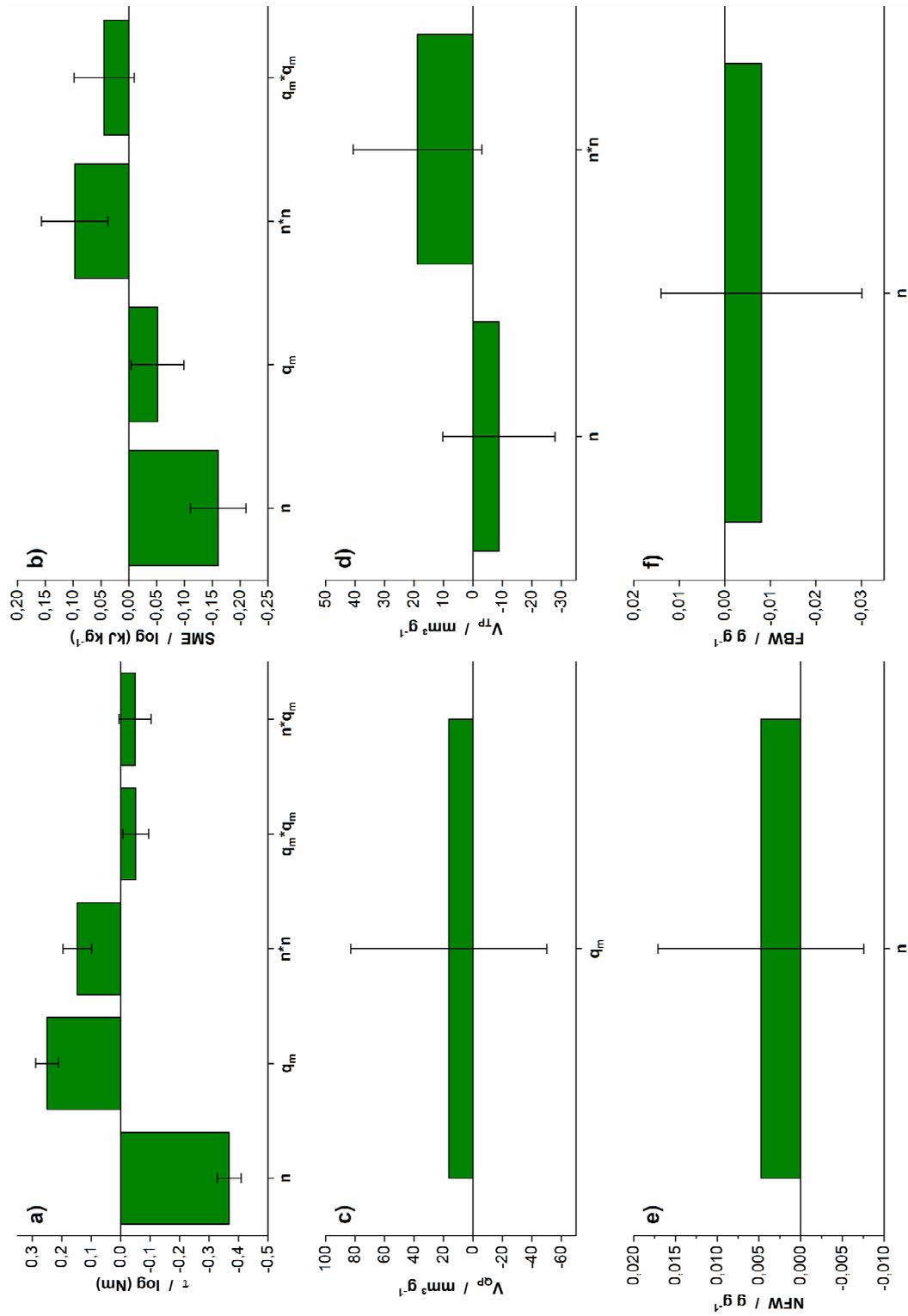


Abb. 6 Koeffizienten-Diagramm der Effekte auf die Zielgrößen a) τ , b) SME, c) V_{qp} , d) V_{TP} , e) NFW und f) FBW von PC. Fehlerbalken repräsentieren das Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$). Die Güte und die Anpassungsparameter der Modelle sind in Tab. A 3 im Anhang aufgelistet.

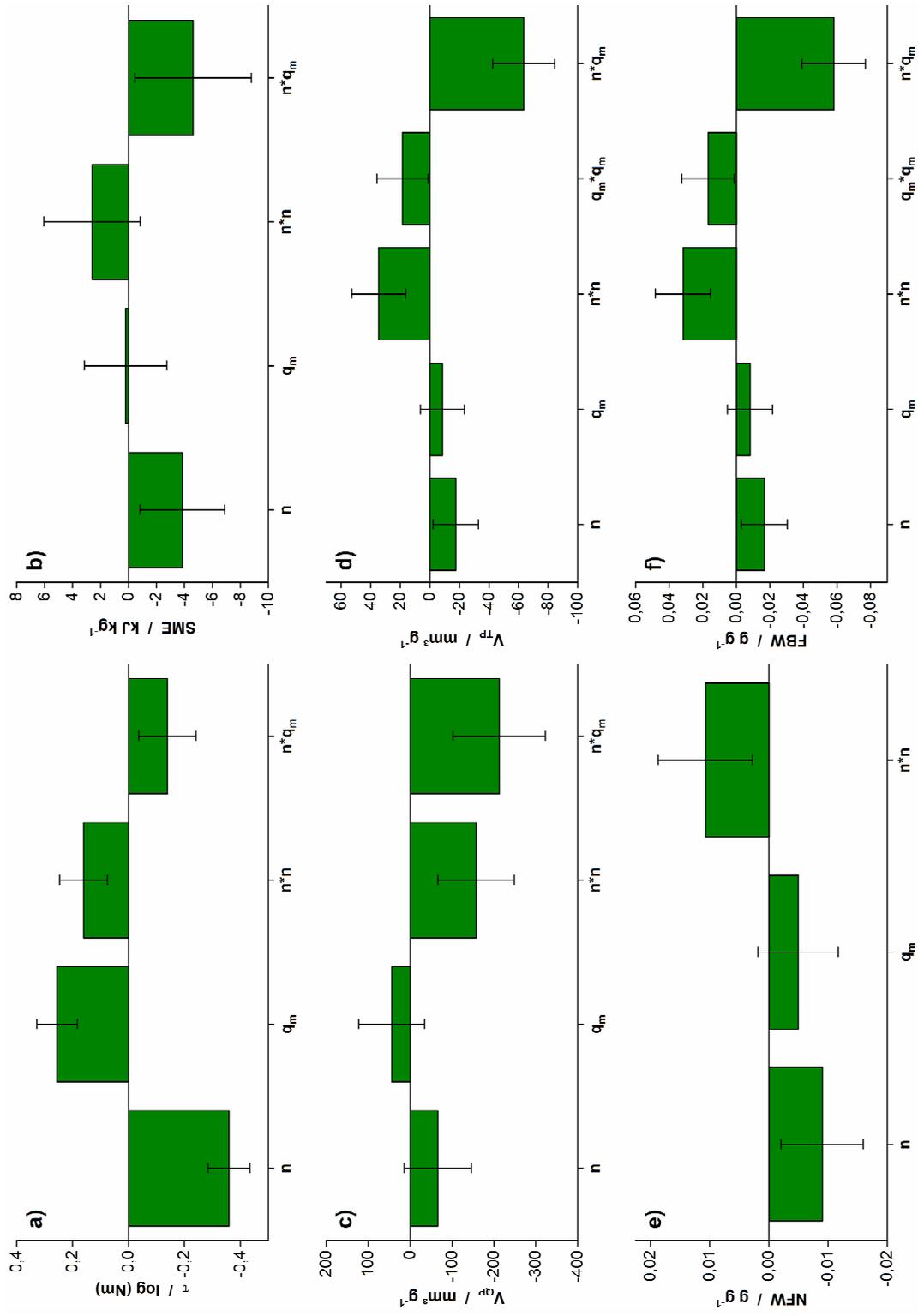


Abb. 7 Koeffizienten-Diagramm der Effekte auf die Zielgrößen a) τ , b) SME, c) V_{QP} , d) V_{TP} , e) NFW und f) FBW von MCC. Fehlerbalken repräsentieren das Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$). Die Güte und die Anpassungsparameter der Modelle sind in Tab. A.3 im Anhang aufgelistet.

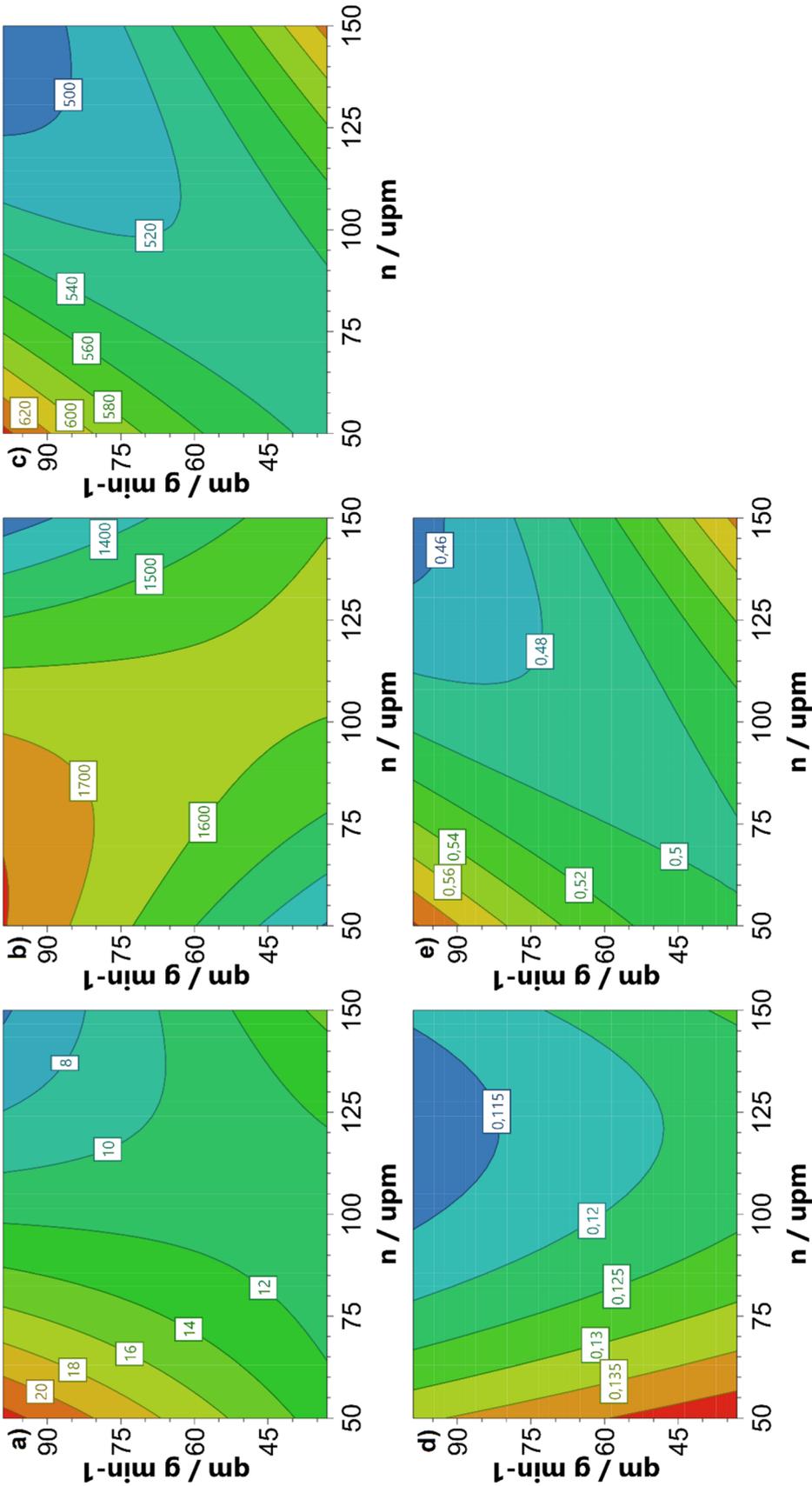


Abb. 8 Kontur-Diagramm der signifikanten Faktor-Interaktionen auf die Zielgrößen a) SME (kJ kg⁻¹, b) VQP (mm³ g⁻¹) c) VTP (mm³ g⁻¹) d) FBW (g g⁻¹) e) MCC der Untersuchung von MCC.

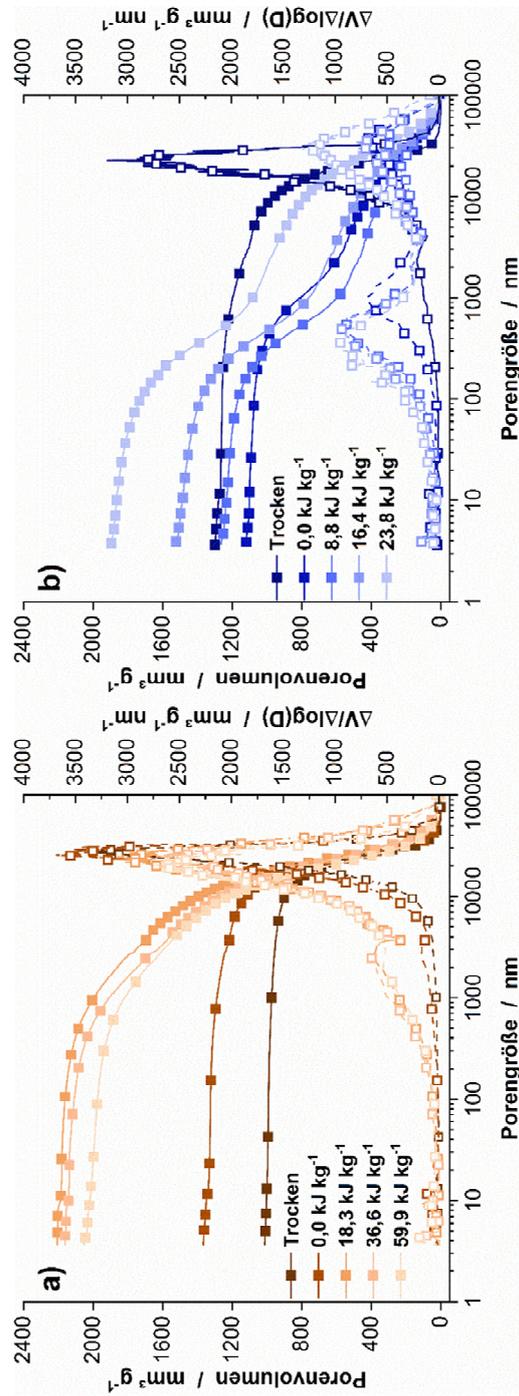


Abb. 9 Porenvolumen und Porengrößenverteilung von ausgewählten Experimenten des statistischen Versuchsplans. a) PC und b) MCC (n = 1).

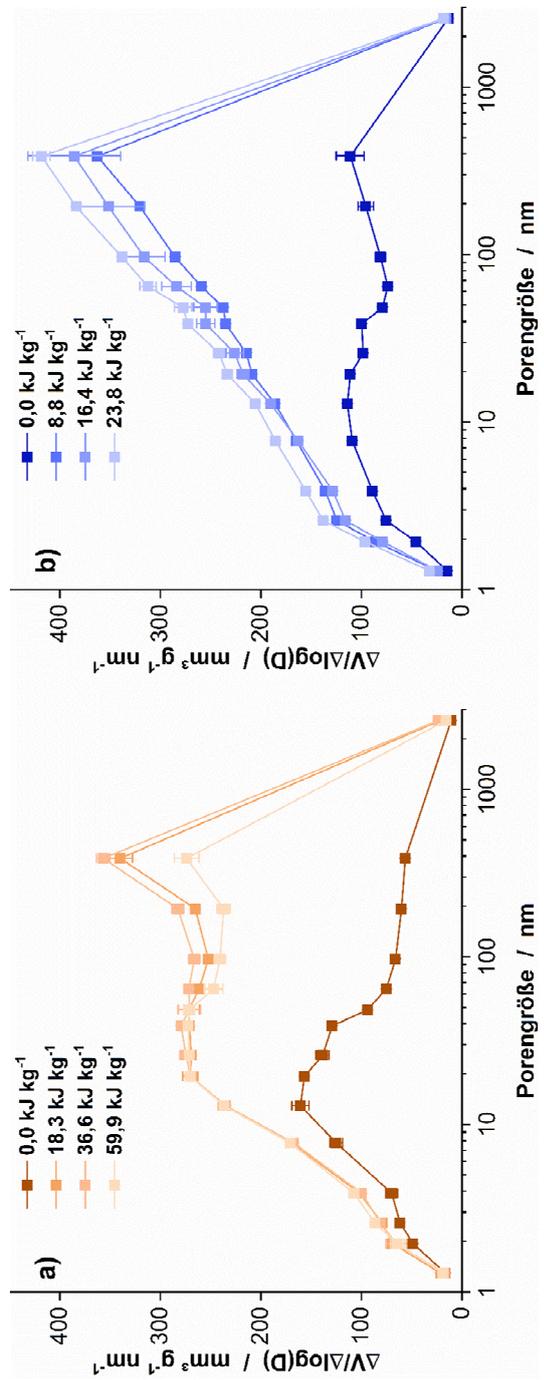


Abb. 10 Thermoporimetrische Porengrößenverteilung nach Feuchtgranulation im Extruder bei unterschiedlichen Energieeinträgen. a) PC und b) MCC (n = 3, $\bar{x} \pm s$).

Porosimetrische Untersuchung von Pulvercellulose und mikrokristalliner Cellulose nach der Feuchtgranulation

In einer Studie von Soh et al. (2008) wurde der Einfluss des sogenannten *small pores volume* von MCC untersucht. Das *small pores volume* bezeichnet dabei das Volumen von Poren < 10 µm Größe. Dieses Volumen soll in der Lage sein, Wasser während der Extrusion aufzunehmen und wieder freizugeben und den Extrusionsprozess damit zu ermöglichen (vgl. Abschnitt 1.4.3.1). Beim Vergleich des *small pores volume* von PC und MCC nach der Granulation wurde deutlich, dass Unterschiede zwischen diesen Cellulose Typen bestanden. Das Volumen in Poren < 10 µm Größe von PC granuliert bei 59,9 kJ kg⁻¹ macht ca. 41 % (ca. 841 mm³ g⁻¹) des Gesamtporenvolumens aus. Bei MCC granuliert mit 23,8 kJ kg⁻¹ liegt der Anteil bei 59 % (ca. 1117 mm³ g⁻¹). Im gewählten Porenbereich besitzt MCC ca. 25 % mehr Volumen als PC. Beide Cellulose Typen besitzen jedoch ein großes Reservoir an kleinen Poren, dass nach Soh et al. (2008) für eine gezielte Wasserdistribution während der Extrusion zur Verfügung steht. Die Autoren machten keine Angaben zum benötigten Volumen der kleinen Poren. Es ist jedoch fraglich, ob der Unterschied zwischen PC und MCC ausreichend ist, um die tatsächlichen Unterschiede während der Feuchtgranulation als auch der Extrusion erklären zu können.

Die Porengrößenverteilung von MCC und PC ermittelt über das *isothermal-step* Verfahren ergaben ein ähnliches Bild wie die Quecksilberporosemetrie. Beide Hilfsstoffe besaßen ein gesteigertes Porenvolumen im Bereich von 10 - 2000 nm (Abb. 10). Aus den Ergebnissen ließen sich keine eindeutigen Unterschiede feststellen, die

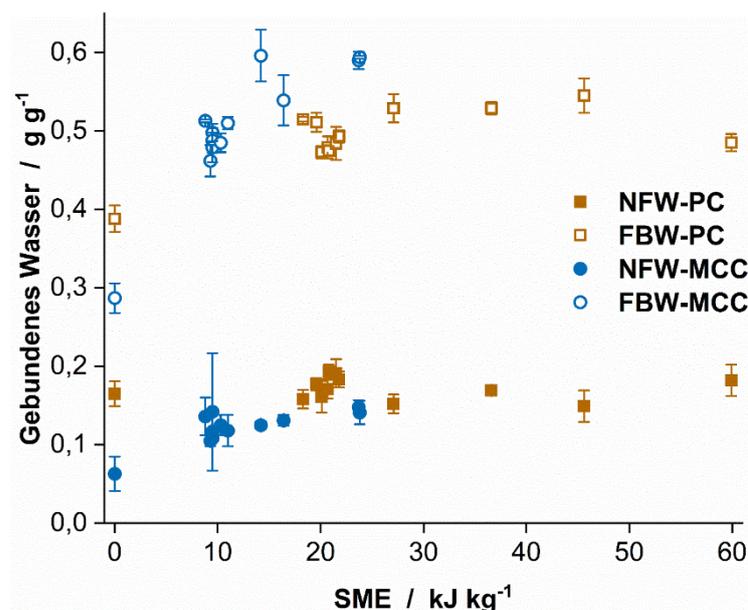


Abb. 11 Vergleich der Masseanteile an NFW und TBW von PC und MCC bei verschiedenen Energieeinträgen (n = 3, $\bar{x} \pm s$).

für eine Erklärung des Verhaltens während der Extrusion und Sphäronisation geeignet erschienen. Beim Vergleich der Bindungsarten von Wasser wurde deutlich, dass die Masse an inkorporiertem Wasser bei MCC und PC ähnlich groß war (PC: $725 \text{ mm}^3 \text{ g}^{-1}$, MCC: $799 \text{ mm}^3 \text{ g}^{-1}$) (Abb. 11). Demnach konnten MCC und PC im untersuchten Porengrößenbereich ($0,001 - 2,6 \text{ }\mu\text{m}$) eine ähnlich große Menge an Wasser binden. Die ermittelten Werte stimmen mit den bereits in der Literatur veröffentlichten Werten von PC (Maloney et al. 1998; Nakamura et al. 1981) und MCC (Driemeier et al. 2012; Luukkonen et al. 2001a) überein. Demnach ließen sich mit der Thermoporosimetrie keine relevanten Unterschiede bei der Porengrößenverteilung und dem Porenvolumen feststellen.

Eine andere Erklärung erschien daher wahrscheinlicher für das Verhalten von MCC. Es ist bereits beschrieben, dass sich während der Granulation die Morphologie der MCC-Partikel verändert (Suzuki et al. 2001a) und es zu einer Partikelgrößenreduktion bereits bei geringen Scherraten kommt (Sarkar und Liew 2014). Diese Beobachtungen konnten in dieser Studie ebenfalls für MCC beobachtet werden. Während die mittlere Partikelgröße von MCC während der Messung in einem Laserdiffraktometer (Abschnitt 5.3.13.2) nach 5 min Behandlung mit Ultraschall um 59 % ($68 \text{ }\mu\text{m}$ auf $28 \text{ }\mu\text{m}$) sank, führte die gleiche Behandlung bei PC nur zu einer Verkleinerung um 8 % ($79 \text{ }\mu\text{m}$ auf $73 \text{ }\mu\text{m}$). Die veränderte Porengrößenverteilung von MCC ging damit wahrscheinlich auf neu geschaffene Interpartikularräume zurück und weniger auf das Öffnen von geschlossenen Poren durch die mechanische Belastung. Es kann davon ausgegangen werden, dass die neuen Poren bei PC durch eine mechanische Zerfaserung aufgrund der hohen Scherkräfte hervorgerufen wurde, wie es bereits von anderen Autoren vermutet wurde (Luukkonen et al. 2001a). Die Veränderung der Porengrößenverteilung bei MCC wäre damit nur eine messbare Konsequenz aus der Veränderung der Partikelgrößenverteilung und keine Erklärung für die bestehenden Unterschiede.

3.1.6 Zusammenfassung

Mit dieser Studie wurde zum ersten Mal ein systematischer Versuch unternommen, das Porenvolumen und Wasserbindungseigenschaften von PC und MCC zu untersuchen und miteinander zu vergleichen, um Belege für das von Fielden et al. (1988) und Ek und Newton (1998) eingeführte „*molecular-sponge*“-Modell zu finden.

Der Granulierungsschritt im Doppelschneckenextruder beeinflusste sowohl das Porenvolumen von PC als auch von MCC. Beide Hilfsstoffe zeigten nach der Granulation ein höheres Porenvolumen als die jeweilige unbearbeitete Rohsubstanz. Das Gesamtvolumen von PC war dabei leicht höher als das der MCC. Wird MCC angefeuchtet und granuliert kommt es zu einer Veränderung der Porengrößenverteilung, die wahrscheinlich auf eine Abnahme der Partikelgröße zurückzuführen ist. Im Fall von PC wurde die Zunahme des Porenvolumens wahrscheinlich durch eine teilweise Zerfaserung der Partikel herbeigeführt, die zu einer Freilegung von vorher geschlossenen Poren geführt hat.

Die Ergebnisse anderer Autoren (Fielden et al. 1988; Luukkonen et al. 2001a; Soh et al. 2008) konnten im Fall von MCC nachvollzogen werden. In den genannten Studien wurde der Vergleich mit PC jedoch nicht durchgeführt, daher waren die Schlüsse, die von den Autoren aus den Ergebnissen gezogen wurden, nicht haltbar. Die Ergebnisse aus den Porositätsmessungen zeigten keine relevanten Unterschiede, die die Sonderstellung von MCC in Feuchtgranulationsprozessen erklären könnte. Beide Typen können als Schwamm angesehen werden, da ein Großteil des verwendeten Wassers physikalisch gebunden vorlag. Zusammen mit den Ergebnissen dieser Studie und denen von Fechner et al. (2003) kann das „*molecular-sponge*“-Modell nicht allein als Erklärungsansatz für das Verhalten von MCC herangezogen werden. Dies bedeutet jedoch im Umkehrschluss nicht, dass die Porosität/Porenvolumen keinen Einfluss auf die Funktionalität haben.

3.2 Herstellung und Charakterisierung von Cellulose-Suspensionen durch Hochdruckhomogenisation

3.2.1 Einleitung

Aus den Ergebnissen der porosimetrischen Studien (Kapitel 3.1) ließ sich ableiten, dass die Porositätsunterschiede von PC und MCC keinen Erklärungsansatz für die besondere Stellung von MCC darstellen. Das von Kleinebudde eingeführte „*crystallite-gel*“-Modell erklärt die Unterschiede hauptsächlich über die unterschiedlichen Inprozesspartikelgrößen der eingesetzten Materialien wobei den Partikeln im kolloidalen Bereich eine zentrale Rolle zugesprochen wird (Abschnitt 1.4.3.2). Die Zerkleinerung von Cellulose ist ohne Beeinflussung des DP nicht ohne weiteres möglich, da z.B. bei langen Mahlprozessen die Kristallinität und der DP beeinflusst wird (Paakkari et al. 1989). Aus diesem Grund wurde eine Methode verwendet, die Primärpartikelgröße von Cellulose reduziert, ohne den DP oder den KI zu beeinflussen: die Hochdruckhomogenisation von wässrigen Cellulosesuspensionen.

Diese Studie sollte den Effekt hoher Scherkräfte und Energieeinträge auf suspendierte MCC und PC untersuchen. Das primäre Ziel war dabei die Partikelgrößenreduktion von MCC und PC. Der Grund dieser Untersuchung lag in den Eigenschaften von homogenisierten Cellulosen, mechanisch stabile und transparente Folien ausbilden zu können (Taniguchi und Okamura 1998). Diese Eigenschaften wurden bereits in vielen Publikationen beschrieben und werden auf die Erzeugung kolloidaler Fasern zurückgeführt (Lee et al. 2009; Syverud und Stenius 2008; Taheri und Samyn 2016). Zusätzlich zu den filmbildenden Eigenschaften zeigen homogenisierte Cellulosesuspensionen pseudoplastisch-thixotropes bis plastisch-thixotropes Verhalten (Iotti et al. 2011; Liu et al. 2011; Lowys et al. 2001; Moberg et al. 2017). Beide Eigenschaften sind ein Indiz für die Existenz von kohärenten-kolloidalen Matrices, wie sie auch im „*crystallite-gel*“-Modell beschrieben werden. PC und MCC wurden anhand eines statistischen Versuchsplans mittels Hochdruckhomogenisation homogenisiert (Abschnitt 5.2.2), um die Änderungen der physikalisch-chemischen Charakteristika der Suspensionen zu evaluieren (Abschnitt 5.3.2 und 5.3.13).

Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse wurden bereits im Fachartikel „Fibrillated Cellulose via High Pressure Homogenization: Analysis and Application for Orodispersible Films“ veröffentlicht (siehe Publikationen).

Zusätzlich zu den rheologischen Untersuchungen sollte analysiert werden, ob eine Verkleinerung der Partikelgröße von PC zu einer Angleichung der Eigenschaften von MCC und PC führt. Nach dem „*crystallite-gel*“-Modell sollte PC, falls Partikel in kolloidalem Maßstab vorliegen, ebenfalls in der Lage sein nach der Feuchtgranulation feste Strukturen zu bilden, ohne dass ein externes Bindemittel hinzugefügt werden muss. Dies sollte anhand der filmbildenden Eigenschaften der homogenisierten Cellulosen untersucht werden.

3.2.2 Einfluss des Druckes und der Anzahl der Zyklen

Die gewählten Bedingungen wurden auf Basis von Vorversuchen so ausgewählt, dass bei allen Faktorstufen-Kombinationen ein Prozess möglich war. Der Feststoffanteil der Cellulosesuspensionen wurde auf 5 % (m/m) begrenzt, da bei höheren Konzentrationen eine starke Viskositätszunahme beobachtet wurde, die trotz des Einsatzes einer Druckspeisevorrichtung ein weiteres Prozessieren unmöglich machte. Aus dem gleichen Grund wurde der Arbeitsdruck von maximal 1200 bar gewählt. Der Einfluss von Natriumlaurylsulfat (SLS) auf die Viskosität und erreichbare Partikelgröße sollte untersucht werden. Für SLS ist beschrieben, dass es in höheren Konzentrationen (über 1 % [m/m]) einen negativen Effekt auf die Pelletierbarkeit von MCC-haltigen Formulierungen zeigte (Law und Deasy 1997; Mesiha und Valles 1993). Die Konzentration von SLS war in allen Experimenten 0,25 % bezogen auf die Gesamtsuspension (4,76 % bezogen auf den Feststoffanteil). Diese Konzentration lag dabei unterhalb der in der Literatur beschriebenen kritischen Mizellenbildungskonzentration (Cifuentes et al. 1997) und sollte die Ergebnisse der Partikelgrößenbestimmung durch Laserdiffraktometrie nicht beeinflussen. Es wurde vermutet, dass SLS die Interaktionen zwischen den Cellulosefasern reduzieren kann und zusammen mit der reduzierten Oberflächenspannung zu einem Versagen des Sphäronisationsprozesses führt.

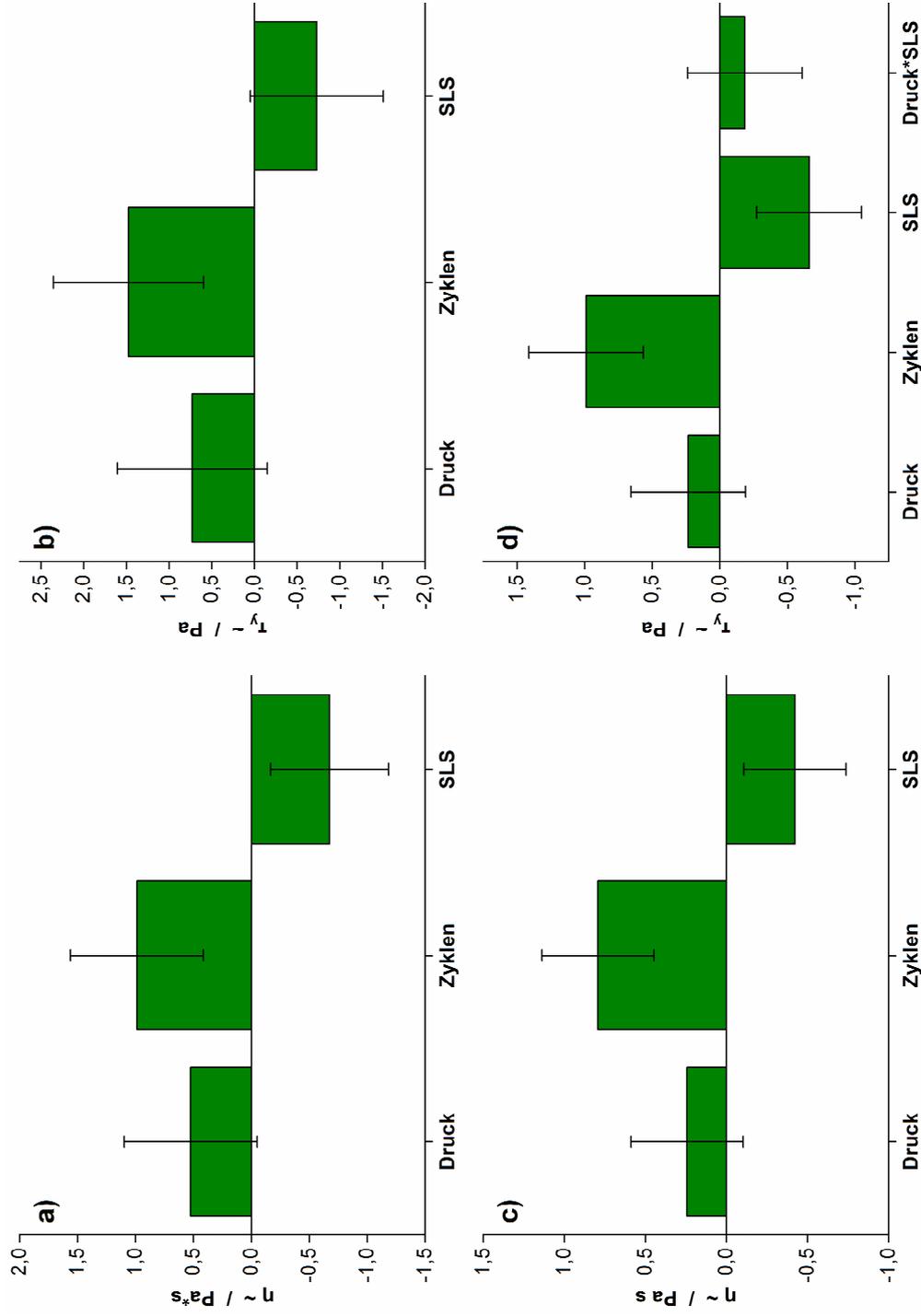


Abb. 12 Koeffizienten-Diagramm des statistischen Versuchsplans. a) Einfluss auf die Viskosität von PC-Suspensionen, b) Einfluss auf die Fließgrenze von PC-Suspensionen, c) Einfluss auf die Viskosität von MCC- Suspensionen und d) Einfluss auf die Fließgrenze von MCC- Suspensionen. Fehlerbalken repräsentieren das Konfidenzintervall mit der Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$. Die Güte und die Anpassungsparameter der Modelle sind in Tab. A.3 im Anhang aufgelistet.

**Herstellung und Charakterisierung von Cellulose-Suspensionen durch
Hochdruckhomogenisation**

Tab. 4 Hergestellte Chargen mit Chargencode

Charge	Druck /bar	Anzahl der Zyklen	SLS Gehalt /%
M / P 1	200	4	0
M / P 2	1200	4	0
M / P 3	200	20	0
M / P 4	1200	20	0
M / P 5	200	4	0,25
M / P 6	1200	4	0,25
M / P 7	200	20	0,25
M / P 8	1200	20	0,25
M / P 9	700	12	0
M / P 10	700	12	0
M / P 11	700	12	0

Der statistische Versuchsplan war als 2^3 voll-faktorieller Versuchsplan konzipiert. Aus Vorversuchen war bekannt, dass SLS einen Einfluss auf die Filmbildungseigenschaften der Cellulosegele hat. Da neben den rheologischen Eigenschaften auch die mechanischen Eigenschaften der resultierenden Filme von Interesse waren, wurde am Zentralpunkt auf die Zugabe von 0,125 % SLS verzichtet. Es sollte sichergestellt werden, dass genügend Chargen für die Filmcharakterisierung hergestellt werden konnten. Tab. 3 fasst die Prozessparameter der Chargen und die verwendete Chargencodierung zusammen.

Wie im Abschnitt 1.3.4 und in der Literatur beschrieben (Klemm et al. 2011), wurde davon ausgegangen, dass die Homogenisation von PC-Suspensionen zum Freisetzen von MFC führt, wohingegen aus MCC hauptsächlich NFC erzeugt werden.

Die gewählten Prozessparameter (s. Tab. 15 im Abschnitt 5.2.2.2) hatten einen Einfluss auf die scheinbare Viskosität (η_{app}) und die Fließgrenze (τ_y) der Cellulosesuspensionen. Während der Homogenisation zeigten die Cellulosegele einen kontinuierlichen Anstieg der η_{app} , der sich durch eine reduzierte Förderleistung des Hochdruckhomogenisators und einen Anstieg des Prozessdruckes ohne Änderung der Spaltbreite des Homogenisierventils bemerkbar machte. Somit musste während des Prozesses die Breite des Spaltes immer wieder angepasst werden, um den Zieldruck zu erreichen. Die Auswertung des statistischen Versuchsplans ergab ähnliche Ergebnisse für PC und MCC (Tab. 4). Die Anzahl der Zyklen hatte bei beiden

Cellulose Typen einen signifikant positiven Effekt auf die resultierenden Werte für η_{app} und τ_y . Der eingestellte Homogenisationsdruck wirkte sich tendenziell positiv auf η_{app} und τ_y aus, auch wenn sich keine statistische Signifikanz nachweisen ließ. Dabei wurde beobachtet, dass die Viskosität der PC-Suspensionen bei gleichen Prozessparametern höher lag als die Viskosität der korrespondierenden MCC-Suspensionen. Dieser Effekt wurde auf den höheren DP von PC zurückgeführt. Der höhere DP führte zu längeren Fasern, die analog zu löslichen Cellulosederivaten, bei gleicher Konzentration in einer höheren Viskosität resultierten. Der Versuch M8 konnte aufgrund von wiederkehrenden Blockaden der Kugelventile nicht weiter prozessiert werden.

Der Effekt der Zyklenzahl und des Systemdrucks wurde bereits in der Literatur untersucht. So beschrieben Taheri und Samyn (2016) eine gesteigerte Viskosität von Cellulosesuspensionen mit zunehmender Anzahl an Zyklen sowie mit zunehmendem Druck. Ein nicht signifikanter Effekt des Drucks auf η_{app} und τ_y könnte in der Größe des gewählten Versuchsraumes begründet sein. Die Anzahl der Zyklen ist bei der Homogenisation von Cellulosesuspensionen über einen weiten Bereich beschrieben, während der Systemdruck in vielen Publikationen im Bereich von 400 bis 800 bar beschrieben wird (Jonoobi et al. 2015). In dieser Studie wurde ein weitaus höherer Systemdruck von bis zu 1200 bar gewählt. Der Druck während der Homogenisation ist gleichzusetzen mit dem Energieeintrag in das zu homogenisierende Gut. Die Größe der erhaltenen Partikel steht im Zusammenhang mit der in das System eingebrachten Energie. Um eine Dispersion mit kleiner Partikelgröße herzustellen ist ein Energieeintrag vonnöten, der hoch genug ist, um die Grenzflächenenergie aufzubringen, die bei der Zerkleinerung der dispersen Phase benötigt wird (Bauer et al. 2017; Fahr 2015). Durch Erhöhung des Energieeintrages bzw. des Druckes können immer größere Grenzflächenenergien aufgebracht und immer kleinere Partikelgrößen erreicht werden. Ein höherer Druck führt demnach zu einer weiteren Verkleinerung der Partikel bzw. Fasern. Dieses Prinzip ist jedoch begrenzt, der Prozess durchläuft dabei ein Optimum. Wird mehr Energie in das System eingebracht, als neue Oberflächen geschaffen werden, begünstigt dies eine Reagglomeration der dispersen Phase. Dieses Phänomen ist für Emulsionen und Suspensionen bekannt (Floury et al. 2000). Die Problematik wurde von Taheri und Samyn (2016) beobachtet

und auf eine gesteigerte Agglomerationstendenz der Mikrofasern zurückgeführt. Eine weitere Steigerung des Druckes führt folglich nicht zu einer weiteren Verkleinerung der Partikel und die Viskosität steigt nicht im erwarteten Umfang an.

Während der Druck bei der Homogenisation maßgeblich für die erreichbare Dispergierung, genauer den Zerkleinerungsgrad, verantwortlich ist, hat die Anzahl der Zyklen einen Einfluss auf die Breite der Teilchengrößenverteilung. Mit jedem Zyklus wird ein Teil der Cellulosefasern fibrilliert bzw. schrittweise zerkleinert. Da die Passagezeit durch den Spalt kurz ist und sich im Bereich von Mikrosekunden bewegt, braucht es in der Regel mehrere Zyklen, um eine homogene Größenverteilung der Partikel zu erreichen. Eine Erhöhung der Zyklenzahl führt in diesem Fall zu einem erhöhten Anteil an Mikro- und Nanofasern, die ausschlaggebend für die Viskosität der Cellulosesuspensionen ist.

Jede hergestellte Cellulosesuspension zeigte ein zeitabhängiges rheologisches Verhalten (Abb. 13 und Abb. 14). Die scheinbare Viskosität erreichte dabei nicht mehr den Ausgangswert wie zum Beginn des Experimentes. Dieses Verhalten sprach für ein thixotropes Fließverhalten. Wurde die Suspension geschert, orientierten sich die Cellulosefasern in Scherrichtung aus und der Widerstand des Systems gegen die Scherung sank. Nahm die Scherrate ab, benötigte es Zeit, bis das vorher bestehende Netzwerk wiederaufgebaut werden konnte. Die gemessene Viskosität war in diesem Fall geringer. Die tatsächliche Zeitabhängigkeit des Strukturauf- und abbaus wurde in dieser Studie nicht weiter untersucht, dennoch ist der vollständige Wiederaufbau der Matrix in der Literatur beschrieben (Li et al. 2012).

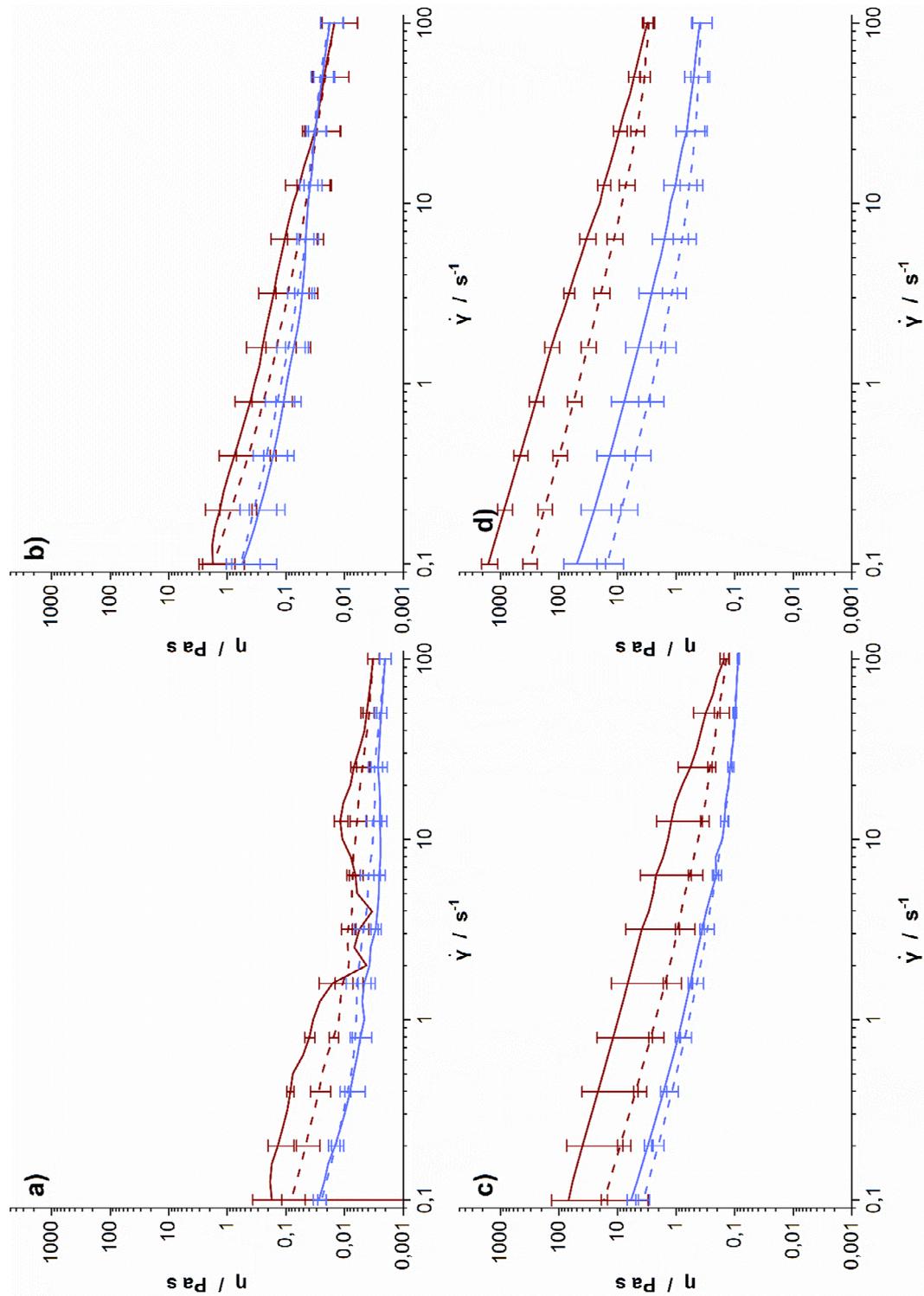


Abb. 13 Rheologische Untersuchungen der PC-Suspensionen mit (-) und ohne (-) SLS-Zusatz. a) P1 und P5, b) P2 und P6, c) P3 und P7, d) P4 und P8. Die durchgehende Linie zeigt eine ansteigende Scherrate, die gestrichelte Linie eine absteigende Scherrate ($n = 3, \bar{x} \pm s$).

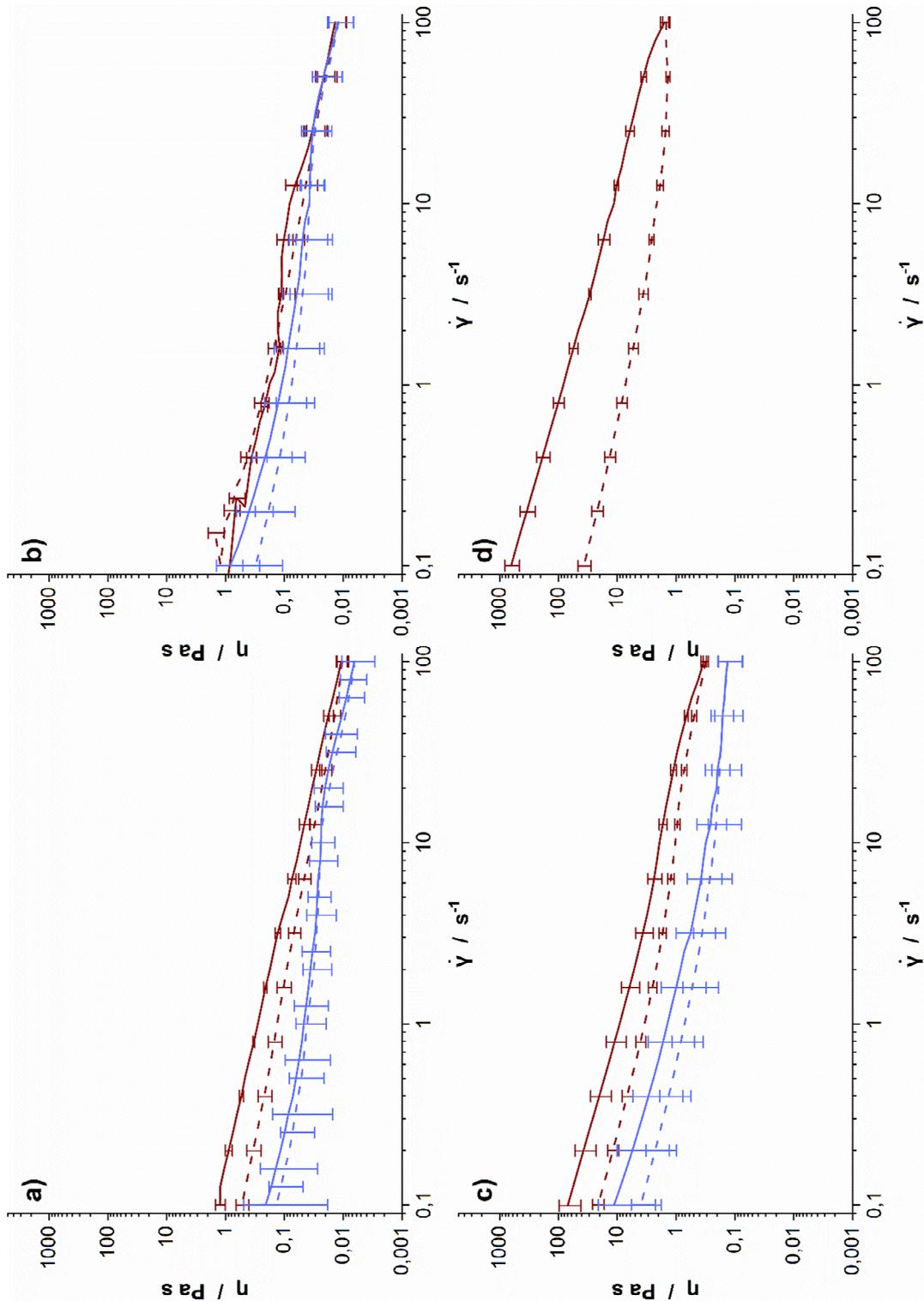


Abb. 14 Rheologische Untersuchungen der MCC-Suspensionen mit (-) und ohne (-) SLS-Zusatz. a) M1 und M5, b) M2 und M6, c) M3 und M7, d) M4. Die durchgehende Linie zeigt eine ansteigende Scherrate und die gestrichelte Linie eine absteigende Scherrate ($n = 3, \bar{x} \pm s$).

Die Beobachtung einer Fließgrenze für bestimmte Chargen (Tab. 4) deutet auf die Existenz einer kohärenten Cellulosematrix hin. Der benötigte Volumenanteil an Fasern, der benötigt wird, um kohärente Matrices auszubilden, hängt maßgeblich von der Partikelgröße und -form ab. Dieser Zusammenhang wurde bereits von Xu et al. (2013) und Moberg et al. (2017) beschrieben (Gleichung 1).

$$\varphi_c = 0,7 \frac{w}{L} \quad (1)$$

Dabei ist φ_c der kritische Volumenanteil an Fasern, der benötigt wird, um ein kohärentes Netzwerk auszubilden, w die Breite und L die Länge der Fasern. Ausgehend von dieser Gleichung lässt sich ableiten, dass die Partikelmorphologie einen entscheidenden Einfluss auf die Bildung eines kohärenten Netzwerks hat. Je dünner und länger die erhaltenen Fasern in der Suspension sind, desto geringer ist der benötigte Volumenanteil, um kohärente Netzwerke auszubilden. In der Studie von Moberg et al. (2017) wurden Perkolationschwellen von 0,31 bis 1,92 % (V/V) beschrieben. Anhand dieser Konzentrationen ließ sich abschätzen, dass in den Fällen, in denen eine Fließgrenze ermittelt werden konnte, der volumetrische Anteil der kolloidalen Partikel hoch genug war, um ein kohärentes Netzwerk zu formen (Tab. 4). Es ist zudem denkbar, dass auch ein geringerer Anteil an MFC bzw. NFC nötig ist, da die Fasern ebenfalls mit den größeren Einheiten ein kohärentes Netzwerk ausbilden könnten.

3.2.3 Einfluss von Natriumlaurylsulfat auf die rheologischen Eigenschaften.

Der Einsatz von SLS bei der Homogenisation führte zu einer signifikanten Erniedrigung von η_{app}/τ_y im Fall von MCC (Abb. 12 c und d) und zu einer signifikanten Erniedrigung von η_{app} im Fall von PC (Abb. 12 a und b). Dieser Effekt konnte nicht auf die Senkung der Oberflächenspannung zurückgeführt werden, da etwaige Kapillarkräfte in Suspensionen keinen Einfluss mehr haben.

Der Einfluss von SLS auf die Viskosität konnte am Vergleich der Chargen von MCC und PC mit äquivalenten Prozessparametern mit und ohne Zusatz von SLS (Tab. 4, Chargen 1/5, 2/6, 3/7, 4/8) beurteilt werden. SLS führte in allen Fällen zu einer Verflüssigung der entstanden Suspensionen. Unter der Prämisse, dass bei gleichen Prozessparametern ähnliche Anteile an kolloidalen Fasern freigesetzt werden, musste somit die Interaktion der Fasern untereinander herabgesetzt worden sein.

Herstellung und Charakterisierung von Cellulose-Suspensionen durch Hochdruckhomogenisation

Tab. 5 η_{app} und τ_y der produzierten Chargen. *Experiment konnte nicht durchgeführt ($\bar{x} \pm s$, n = 3).

PC			MCC		
Charge	η_{app} /Pa s	τ_y /Pa	Charge	η_{app} /Pa s	τ_y /Pa
P1	0,011 ± 0,003	/	M1	0,053 ± 0,011	/
P2	0,075 ± 0,053	/	M2	0,101 ± 0,04	/
P3	1,38 ± 1,0	5,32 ± 6,10	M3	1,92 ± 0,43	6,08 ± 2,50
P4	20,1 ± 5,85	142,0 ± 51,9	M4	11,4 ± 1,21	57,1 ± 15,8
P5	0,002 ± 0,001	/	M5	0,024 ± 0,01	/
P6	0,04 ± 0,01	/	M6	0,038 ± 0,019	/
P7	0,16 ± 0,02	0,565 ± 0,113	M7	0,315 ± 0,241	1,11 ± 0,92
P8	1,25 ± 0,76	4,61 ± 3,09	M8	*	*
P9	8,54 ± 5,85	38,5 ± 24,8	M9	2,21 ± 0,24	8,69 ± 1,00
P10	11,4 ± 7,68	66,6 ± 60,1	M10	2,40 ± 0,32	7,16 ± 1,08
P11	5,77 ± 2,73	30,1 ± 16,9	M11	1,84 ± 0,36	8,23 ± 1,64

Der Effekt von SLS auf die rheologischen Eigenschaften ist in der Literatur nur unzureichend beschrieben.

Andere Autoren vermuteten, dass SLS auf dem hydrophoberen Kohlenhydrat-Gerüst der Cellulosefasern adhärert (Quennouz et al. 2016; Tardy et al. 2017). Als anionisches Tensid kann SLS zu einer Erhöhung des Zeta-Potentials führen und damit zu einer verstärkten elektrostatischen Repulsion der Partikel im dispergierten Zustand. Diese Repulsion könnte zu einer Erniedrigung der Faser-Faser-Interaktion führen und zu schwächeren Bindungen in der Cellulose-Matrix. Dies würde die Bedeutung der Partikelinteraktionen von teilweise kolloidalen Cellulose-Partikeln für die Eigenschaften der Cellulosegele verdeutlichen.

SLS führte nicht nur zu einer generellen Schwächung der Cellulose-Matrix, sondern beeinflusste auch das thixotrope Verhalten der Suspensionen (Abb. 12, Abb. 13 und Abb. 14). Die Proben, die SLS enthielten, zeigten zwar eine erniedrigte scheinbare Viskosität bzw. Fließgrenze, der Wiederaufbau der Strukturen war jedoch schneller

bzw. nicht mehr im Rheogramm sichtbar. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits von Araki et al. (1999) berichtet. Dort reduzierte sich die Viskosität und thixotrope Verhalten einer Cellulosesuspension, sobald das Zetapotential durch Einführung von geladenen Sulfat-Resten in die Cellulosemoleküle angestiegen ist. Auch hier wurde die verstärkte elektrostatische Abstoßung als Grund für die niedrigere Viskosität angesehen. SLS schwächt durch Verstärkung der elektrostatischen Repulsion insgesamt den Zusammenhalt der Cellulosefasern, begünstigte aber eine schnelleres Zusammenlagern nach dem Nachlassen der Scherung. Dieses Verhalten kann ggf. analog zu den in der DLVO-Theorie beschriebenen sekundären Minimum für Suspensionen erklärt werden (Carambassis und Rutland 1999; Fall et al. 2011). Die Partikel flocken schneller aus und bilden dabei nur lockere Agglomerate. Eine Ausflockung während der Messungen konnte nicht beobachtet werden und eine Untersuchung des Zetapotentials, die für diese Hypothese notwendig wäre wurde nicht durchgeführt. Trotzdem bietet die Theorie einen Ansatz für weitere Untersuchungen.

3.2.4 Einfluss der Homogenisationsparameter auf die Partikelgrößenverteilungen

Die Homogenisation von Cellulose führte, wie bereits in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, zu einer Verkleinerung der Partikelgröße durch die hohen auftretenden Scherkräfte. Dieser Prozess kann im Fall von Fasern auch als Zerfaserung bezeichnet werden, da die Fasern im Laufe der Homogenisation in Mikrofibrillen zerteilt werden (Herrick et al. 1983; Turbak et al. 1983). Der Grad der Zerfaserung ließ sich aber nicht allein aufgrund von Viskositätsmessungen beurteilen. Es war ebenso wichtig auch die Partikelgrößen der Suspensionen zu ermitteln. Die Ergebnisse der Partikelgrößenbestimmung mittels Laserdiffraktometrie zeigten keinen Zusammenhang mit den vorher ermittelten η_{app} -Werten (Tab. 4 und Tab. 5). So besaß Charge P4 eine ähnliche Partikelgrößenverteilung wie P9-11, zeigte bei den Viskositätsmessungen aber einen mehr als doppelt so hohen Wert für η_{app} . Ähnliche Ergebnisse konnte bei Charge M4 zu M9-10 beobachtet werden. Dabei wurden für die Chargen M9-11 eine kleinere und schmalere Partikelgrößenverteilung gemessen, obwohl M4 die höchste scheinbare Viskosität in den rheologischen Untersuchungen mit MCC zeigte. Eine mögliche Begründung für die nicht einheitlichen Ergebnisse kann in der verwendeten Analysenmethode gefunden werden.

**Herstellung und Charakterisierung von Cellulose-Suspensionen durch
Hochdruckhomogenisation**

Tab. 6 Ergebnisse der Partikelgrößenanalyse (n=3, $\bar{x} \pm s$). *Experiment konnte nicht durchgeführt werden.

PC					MCC				
Code	X ₁₀ /μm	X ₅₀ /μm	X ₉₀ /μm	Spanne	Code	X ₁₀ /μm	X ₅₀ /μm	X ₉₀ /μm	Spanne
Roh	29,0 ± 0,1	74,5 ± 0,1	159 ± 1	1,74	Roh	23,9 ± 0,2	69,1 ± 0,5	149 ± 1	1,81
P1	14,7 ± 1,2	44,1 ± 2,7	125 ± 12,0	2,49	M1	4,0 ± 0,1	11,2 ± 0,1	31,4 ± 0,2	2,46
P2	8,7 ± 0,3	31,3 ± 1,5	109 ± 12,1	3,22	M2	10,1 ± 1,0	32,9 ± 0,8	103 ± 2	2,82
P3	8,4 ± 1,0	34,8 ± 3,8	140 ± 21	3,77	M3	14,7 ± 0,9	31,6 ± 3,3	62,6 ± 10,1	1,51
P4	7,4 ± 0,7	23,1 ± 2,8	71,6 ± 5	2,80	M4	15,2 ± 0,2	38,5 ± 1,3	103 ± 9	2,27
P5	14,7 ± 0,2	42,4 ± 0,4	114 ± 3	2,33	M5	4,0 ± 0,1	10,4 ± 0,2	28,2 ± 0,1	2,33
P6	8,7 ± 0,1	30,5 ± 0,2	102 ± 2	3,04	M6	3, ± 0,3	9,3 ± 0,9	21,3 ± 1,9	1,90
P7	7,9 ± 0,2	32,0 ± 0,7	102 ± 7	2,95	M7	10,8 ± 0,7	23,7 ± 1,7	43,9 ± 3,3	1,40
P8	8,0 ± 0,8	23,0 ± 2,8	55,8 ± 6,8	2,08	M8	*	*	*	*
P9	6,3 ± 0,1	21,9 ± 0,2	80,8 ± 1,2	3,41	M9	13,1 ± 1,0	25,3 ± 2,7	46,6 ± 7,1	1,32
P10	6,3 ± 0,2	21,2 ± 0,3	77,9 ± 0,9	3,38	M10	13,6 ± 1,3	26,8 ± 3,6	50,3 ± 8,5	1,50
P11	7,1 ± 0,6	24,3 ± 1,4	85,1 ± 1,8	3,22	M11	14,4 ± 1,0	28,6 ± 3,2	54,3 ± 9,0	1,38

Die Laserdiffraktometrie errechnet ausgehend von einer zufälligen Startpartikelverteilung das jeweilige Streumuster und vergleicht dieses mit dem gemessenen Streumuster der Messung. Über einen iterativen Algorithmus wird die zufällige Partikelgröße solange verändert, bis das errechnete Streumuster eine möglichst geringe Abweichung vom gemessenen Muster hat (Viriden 2013). Diese Partikelgrößenverteilung wird als Ergebnis ausgegeben und kann dabei bei breiten Partikelgrößenverteilungen zu falschen Ergebnissen führen. Eine weitere Problematik des eingesetzten Messsystems ist, dass es auf der Annahme basiert, dass Mehrfachbrechung keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Mehrfachbrechung ist bei den vermessenen Proben nicht auszuschließen. Als letztes spielt auch die Intensität

der Signale auf den Detektoren bei der Auswertung eine Rolle. Mit abnehmender Partikelgröße, vor allem im kolloidalen Bereich, vermindert sich die gemessene Intensität, da es hier nicht nur zur Beugung, Brechung und Reflexion des Lichtes am Partikel kommt, sondern auch zur diffusen Lichtstreuung, die vom Messsystem nicht erfasst wird. Liegen breite Verteilungen vor, ist der Intensitätsunterschied auf den jeweiligen Detektorflächen so groß, dass die Streumuster der kolloidalen Partikel für den Auswertalgorithmus keinen großen Einfluss mehr haben. Daher war davon auszugehen, dass die Partikelgröße der Suspensionen kleiner war, als die Messungen vermuten lassen. Somit war die Laserdiffraktometrie nicht geeignet, eine Korrelation zwischen Partikelgröße und Viskosität herzustellen. Trotzdem sind die Ergebnisse geeignet, den Einfluss der Homogenisationsparameter auf die Partikelgrößenverteilung zu untersuchen.

Die Hochdruckhomogenisation reduzierte die Partikelgröße von MCC stärker als die von PC. Ausgehend vom Rohmaterial wurde bei MCC der x_{50} um bis zu 86,5 % (69,1 μm auf 9,3 μm ; Charge M6) reduziert. Für PC lag die maximale Reduktion bei 71,5 % (74,5 μm auf 21,9 μm ; Charge P9). Allgemein waren die erreichten Partikelgrößen und Verteilungsbreiten von MCC kleiner als die von PC (Tab. 5). Eine ähnliche Beobachtung machten bereits Kleinebudde et al. (2000). Die minimal erreichbare Partikelgröße durch Homogenisation zeigte dabei eine Korrelation zum DP der verwendeten Cellulose. MCC wird durch eine partielle Hydrolyse aus PC hergestellt. Die Hydrolyse führt zu einer Reduzierung des DP und einer schwächeren Bindung zwischen den einzelnen Mikrofasern. Bereits bei niedriger mechanischer Belastung zeigt MCC im wässrigen Medium eine Partikelgrößenreduktion (Sarkar und Liew 2014) (Tab. A 5). Die Homogenisation von PC führte im Vergleich zum Ausgangsmaterial zu einer Verringerung der Partikelgröße, jedoch nur mit relativ geringen Unterschieden zwischen den einzelnen Chargen. Dies führte bei der Auswertung mittels MLR zu statistischen Modellen mit schlechter Aussagekraft (Tab. A 3). Die Ergebnisse mit MCC führten zu einer höheren Güte der Modelle. Eine Erklärung für den geringen Einfluss der Homogenisationsparameter auf die Partikelgröße von PC konnte abschließend nicht gefunden werden.

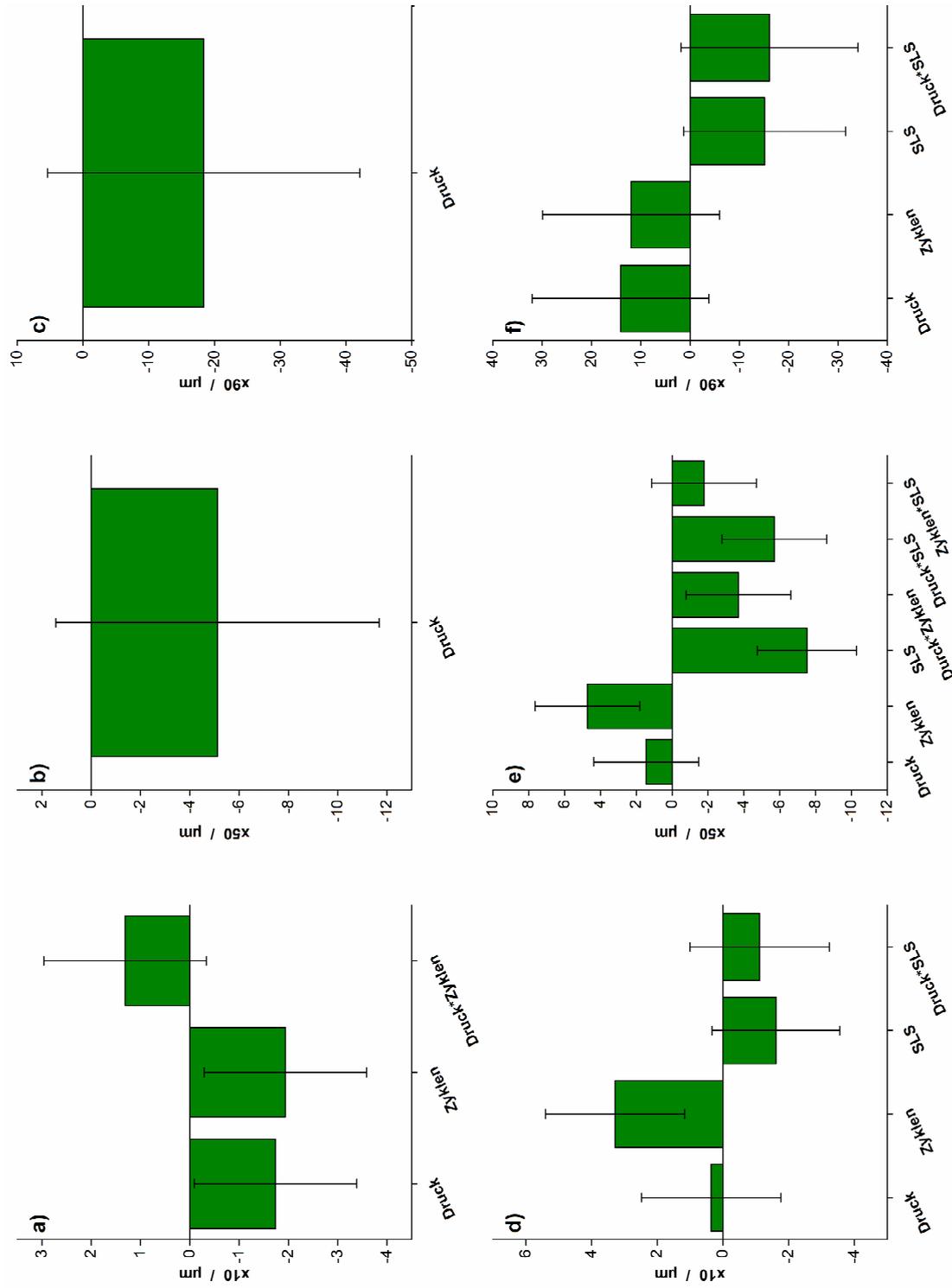


Abb. 15 Koeffizientenplot der x₁₀, x₅₀ und x₉₀ Quantile von a-c) PC und d-f) MCC.

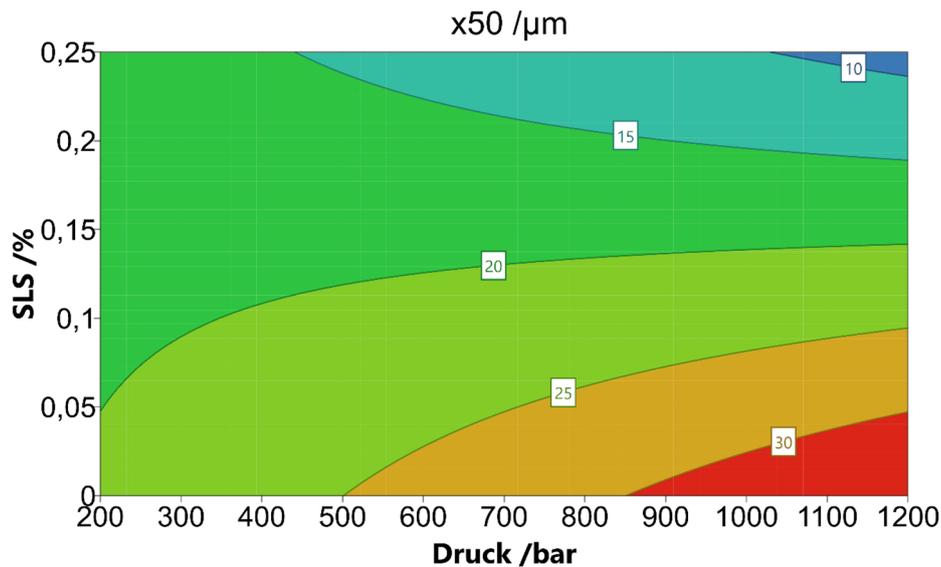


Abb. 16 Konturdiagramm der Druck*SLS-Interaktion

Auffällig war, dass die Anzahl der Zyklen im gewählten Versuchsraum zu signifikant größeren Partikeln im x_{10} und x_{50} Quantil führte (Abb. 15 d, e), in den Viskositätsuntersuchungen die Zyklenzahl jedoch einen positiven Effekt auf η_{app} zeigt (Abb. 12c). Für x_{90} konnten keine signifikanten Faktoren ermittelt werden, doch die Tendenzen waren die gleichen. Wie bereits erwähnt, war es mit der gewählten Analyse nicht möglich, die Partikelgröße akkurat zu messen. Zusätzlich ist es wahrscheinlich, dass die Partikel während der Messung agglomerieren und so zu scheinbar größeren Partikeln führen. Eine zusätzliche Dispergierung mittels Ultraschalles während der Laserdiffraktometermessungen führte zu Artefaktbildung und konnte nicht eingesetzt werden. Der signifikante Effekt von SLS verdeutlichte die Agglomerationsneigung der Fasern v.a. im Fall von MCC. Wie im Abschnitt 3.2.3 bereits diskutiert wurde, führte der Einsatz von SLS wahrscheinlich zu einer schwächeren Bindung der Agglomerate durch erhöhte elektrostatische Abstoßung. Die Zugabe von SLS verbesserte somit die Dispergierung der Partikel, welche folglich besser erfasst werden konnten. Die Interaktion *Druck*SLS* verdeutlichte (Abb. 16), dass mithilfe von SLS, bei gleichem Druck wesentlich kleinere Partikelgrößen erreicht werden konnten.

Zusammengefasst ließ sich mit diesem Teil der Studie kein klarer Zusammenhang zwischen Partikelgröße und den verwendeten Homogenisationsparametern ermitteln. Wie bereits erläutert, war dies wahrscheinlich in der Breite der Verteilung und der Analysenmethode begründet. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass

der Einsatz von SLS zu einer Verminderung der Partikelinteraktion führt, welche die Dispergierbarkeit der Partikel in der Suspension erhöht.

3.2.5 Filmbildungseigenschaften

Für beide Cellulosen konnte nach Hochdruckhomogenisation eine starke Viskositätszunahme beobachtet werden, die auf eine Verkleinerung der Fasergröße hindeuten. Abschließend sollte untersucht werden, ob die Zerkleinerung der Cellulosefasern die Eigenschaften nach dem Trocknen beeinflussten. Sind während der Homogenisation kohärente Matrizes entstanden, sollten die Suspensionen aus PC und MCC nach dem „*crystallite-gel*“-Modell in der Lage sein, nach dem Trocknen feste zusammenhängende Strukturen auszubilden. Zu diesem Zweck wurden die Suspensionen aus dem statistischen Versuchsplan ausgezogen, getrocknet und hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften untersucht (Abschnitte 5.2.3 und 5.3.3).

Nicht alle ausgezogenen Suspensionen resultierten in einem zusammenhängenden, stabilen Film. Suspensionen, die SLS als Zusatz enthielten, bildeten, mit Ausnahme von P6 und M6, keine zusammenhängenden Filme, obwohl die korrespondierenden Suspensionen ohne SLS-Zusatz dazu in der Lage waren. Charge P1 hinterließ nur ein loses Pulver auf der Trägerfolie. Auf den REM-Aufnahmen (Abb. 17) ist die abnehmende Fasergröße in Abhängigkeit von den Prozessparametern zu erkennen. MCC schien schon bei geringerem Systemdruck und Zyklenzahl kleinere Fasern auszubilden, während für PC erst bei hohen Zyklenzahlen sowie bei hohen Systemdrücken ein dichtes Fasernetzwerk zu erkennen war (Abb. 17d). PC formte dabei ein Fasernetzwerk, welches an Papier erinnerte, während MCC bei hohen Zyklenzahlen eine dichte, glatte Oberfläche ausformte, die ähnlich zur Oberfläche von MCC-Pellets beschaffen war.

Neben der morphologischen Betrachtung waren auch die resultierenden mechanischen Eigenschaften der Filme für die Bewertung von Bedeutung. Sowohl die PC- als auch die MCC-Filme waren flexibel, ohne dass ein zusätzlicher Weichmacher eingearbeitet werden musste. Die geringe Bruchdehnung (ϵ_b) der Filme (Abb. 18 a und b) deutete auf ein sprödes Verhalten der Filme hin und war sowohl bei PC als auch bei MCC vergleichbar. Unterschiede waren bei der Bruchspannung (σ_b) und dem

Zugmodul (E_t) zu erkennen. Die MCC-Suspensionen bildeten unter den gleichen Prozessbedingungen mechanisch stabilere Filme als die korrespondierenden PC-Suspensionen. Berücksichtigt man die REM-Aufnahmen (Abb. 17) ist dieser Effekt wahrscheinlich ein Resultat aus der geringeren Porosität der MCC-Filme.

Die mechanische Stabilität der erhaltenen Filme ist im Vergleich zu in der Literatur beschriebenen Filmen deutlich geringer (Abb. 18 a und b) (Syverud und Stenius 2008). So wurden für Filme, die aus MFC bzw. homogenisierter PC hergestellt wurden, Zugmodule bis zu 15,7 GPa und Zugfestigkeiten von 104 MPa beschrieben. Für NFC-Filme sind vergleichbare mechanische Eigenschaften beschrieben (Benitez et al. 2013). Während des Ausziehens der Suspensionen mit dem Auftragsraket kam es zu einer Scherung entgegen der Auszugsrichtung. Ein Teil der Fasern wird sich in Richtung der Scherung ausgerichtet haben und verblieb in der Position. Das Herausschneiden der Probenkörper für die Untersuchung der mechanischen Eigenschaften erfolgte senkrecht zur Auszugsrichtung. Bei den mechanischen Untersuchungen wurde somit eine Zugkraft orthogonal zur Faserrichtung ausgeübt. Dies könnte in der Folge dazu geführt haben, dass die Filme eine geringere mechanische Stabilität aufweisen als in der Literatur beschrieben wurde (Benitez et al. 2013, Syverud und Stenius 2008). Die große Diskrepanz im Fall von MCC kann wahrscheinlich durch die breitere Partikelgrößenverteilung der Suspensionen erklärt werden. In Abb. 18 d wird die Spanne der Partikelgrößenverteilung (Abschnitt 5.3.7.1) gegen E_t und σ_b aufgetragen. Dabei konnte eine negative Korrelation zwischen der Breite der Partikelgrößenverteilung und der mechanischen Stabilität der MCC Filme nachgewiesen werden. Je enger die Partikelgrößenverteilung der verwendeten Suspension war, desto höher war die mechanische Stabilität der resultierenden Filme. Neben der Partikelgröße scheint folglich die Partikelgrößenverteilung einen Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften der Filme zu nehmen. Diese Annahme wurde bereits von Sarkar et al. (2013b) in Zusammenhang mit der Partikelgrößenverteilung von Pelletierhilfsstoffen während der Pelletierung getroffen. Ein solcher Zusammenhang konnte im Fall von PC nicht bestätigt werden (Abb. 18 c)

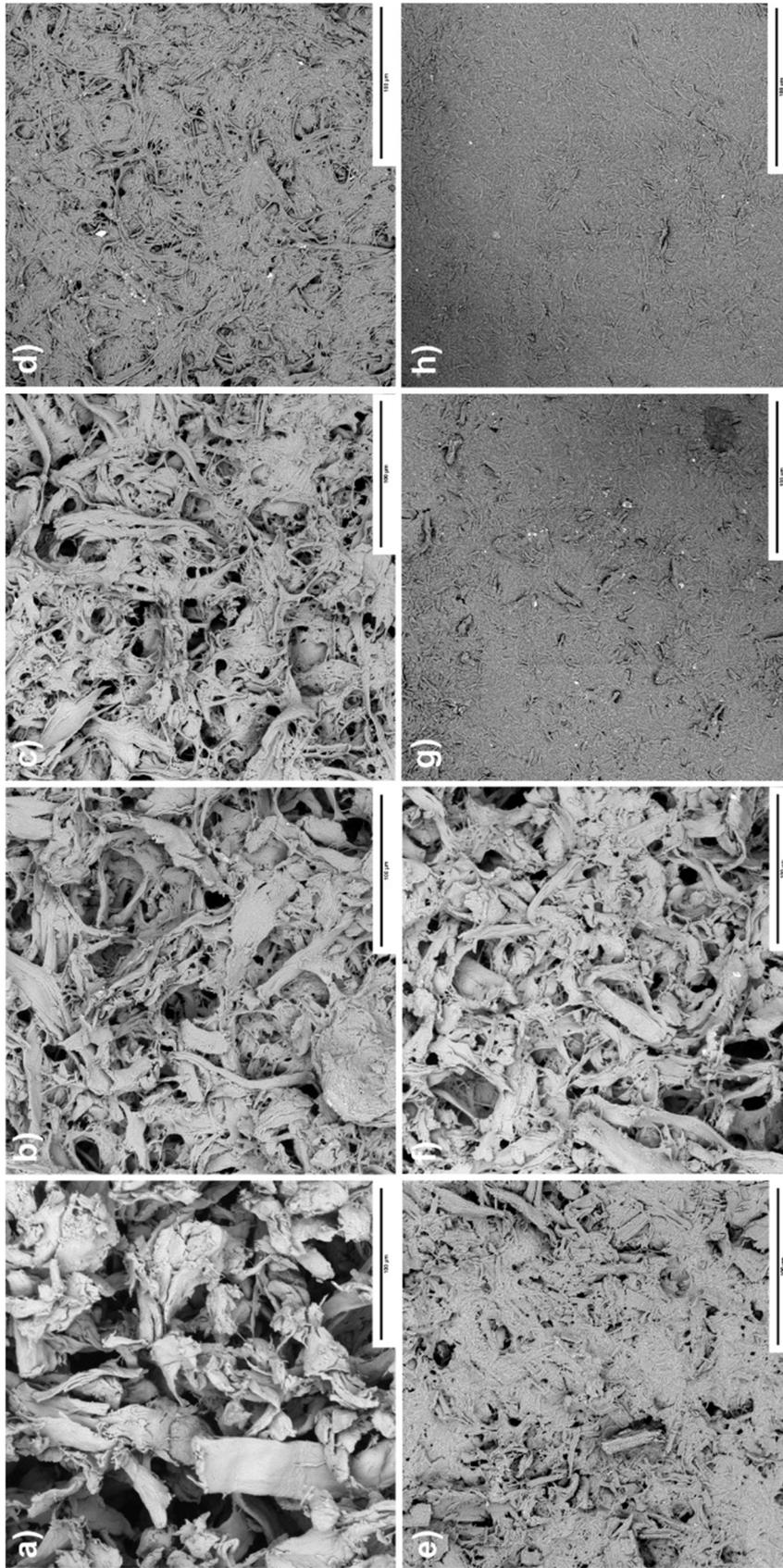


Abb. 17 REM-Aufnahmen der getrockneten Filme a) P1, b) P2, c) P3, d) P4, e) M1, f) M2, g) M3 und h) M4

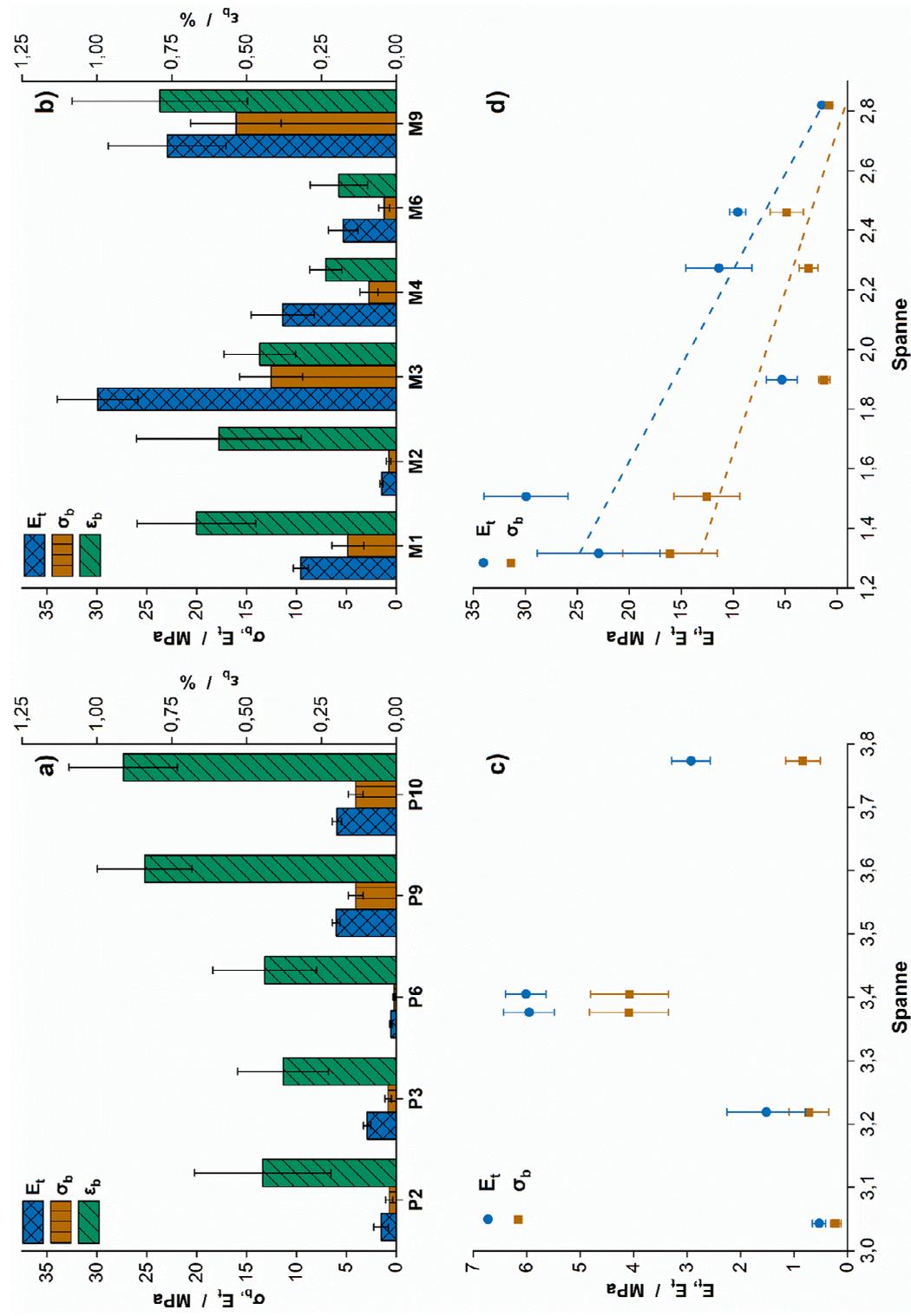


Abb. 18 Mechanische Eigenschaften der ausgezogenen Filme aus dem statistischen Versuchsplan. a) mechanische Eigenschaften und c) E_t und σ_b aufgetragen gegen die Spanne der Partikelgrößenverteilung der PC-Filme, b) mechanische Eigenschaften und d) E_t ($R: -0,827$) und σ_b ($R: -0,834$) aufgetragen gegen die Spanne der Partikelgrößenverteilung der MCC-Filme ($n > 4, \bar{x} \pm CI, \alpha = 0.05$).

3.2.6 Zusammenfassung

Die Partikelgröße von MCC und PC konnte durch Hochdruckhomogenisation erfolgreich verkleinert werden. Beide Cellulosen zeigen bei einem relativ geringen Feststoffanteil von 5 % (m/m) nach der Homogenisation eine starke Viskositätszunahme bis hin zu plastisch-thixotropen Verhalten. Die Viskositätszunahme konnte auf eine fortschreitende Zerfaserung der Cellulosefasern zurückgeführt werden, die aller Wahrscheinlichkeit nach bis in den kolloidalen Bereich reicht. Diese Mikrofibrillen sind möglicherweise ab einem bestimmten Volumenanteil in der Lage, ein kohärentes Netzwerk auszubilden. Dieses Netzwerk basiert auf Faser-Faser-Interaktionen, die sich mit dem Einsatz von SLS abschwächen ließen. Die Partikelgrößen aus laserdiffraktometrischen Messungen konnten nicht mit den Viskositätsmessungen in Einklang gebracht werden, da die Fasern wahrscheinlich eine hohe Agglomerationstendenz zeigten, was sich im Fall von MCC durch den Einsatz von SLS unterbinden ließ. Kolloidale Partikel konnten nicht nachgewiesen werden, jedoch durch eine Vielzahl an publizierten Studien auf diesem Gebiet ist es wahrscheinlich, dass diese vorhanden waren.

Die Hochdruckhomogenisation von PC und MCC ermöglichte die Herstellung von stabilen Filmen. Ohne Homogenisation zeigte keine der beiden Cellulosen filmbildende Eigenschaften. Die Breite der Partikelgrößenverteilung hatte einen Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften der MCC-Filme. Je schmaler diese war, desto stabilere Filme wurden erhalten. Durch eine schmale Partikelgrößenverteilung konnten sich die einzelnen Mikrofasern der MCC wahrscheinlich besser zusammenlagern und eine dichte Oberfläche ausbilden. Die Morphologie der PC Filme erinnerte an die Struktur von Papier, da einzelne Fasern erkennbar waren, die ein dichtes Netzwerk ausbildeten.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Partikelgröße und wahrscheinlich auch die Form der verwendeten Cellulosen einen Einfluss auf die Verhaltensweise im suspendierten und verarbeiteten Zustand hatte. Durch die Reduktion der Partikelgröße von PC ließen sich resultierenden Suspensions- und Filmeigenschaften denen der MCC annähern. Der Einfluss der Partikelgröße auf die Eigenschaften von Cellulose wurde bereits im „*crystallite-gel*“-Modell diskutiert und von vielen Autoren aufgegriffen (Sarkar et al. 2013a; Sarkar et al. 2013b; Sarkar et al. 2014; Sarkar und

Liew 2014; Suzuki et al. 2001a; Suzuki et al. 2001b). Es ist davon auszugehen, dass homogenisierte PC ausreichend feine Fasern beinhaltet, um eine Extrusion und Sphäronisation zu ermöglichen. Diese These sollte daraufhin in folgenden Studien näher untersucht werden.

3.3 Untersuchung der Interaktion von Cellulosen mit Flüssigkeiten während der Feuchtgranulation, Extrusion und Pelletierung

3.3.1 Einleitung

Durch die Homogenisationsversuche (Kapitel 3.2) konnte gezeigt werden, dass die Partikelgröße eine zentrale Stellung für die Eigenschaften von Cellulose in Wasser einnimmt. Für das rheologische Verhalten sind dabei vor allem Fasern mit einem Durchmesser $< 1 \mu\text{m}$ von Bedeutung (Lowys et al. 2001). Die Arbeitshypothese dieser Studie war, dass es nur möglich ist, einen erfolgreichen Extrusions- und Sphäronisationsprozess durchzuführen, wenn die verwendete Cellulose in einer geeigneten Partikelgrößenverteilung vorliegt (Sarkar et al. 2013a; Sarkar et al. 2013b), aber zusätzlich auch kolloidale Fasern freisetzen kann (Kleinebudde 1997b).

Neben den beiden postulierten notwendigen Eigenschaften der eingesetzten Pelletierhilfsstoffe ist es zusätzlich wichtig zu verstehen, welchen Einfluss die eingesetzte Granulierungsflüssigkeit (GF) auf die rheologischen Eigenschaften einer Cellulosepaste hat. Untersuchungen haben bereits ergeben, dass die eingesetzten GFs einen Einfluss auf die resultierenden Pelletcharakteristika haben. Dreu et al. (2005) untersuchten den Einfluss von Ethanol und Ethanol / Wasser-Mischungen auf die Eigenschaften der resultierenden Pellets. Mit steigendem Ethanolgehalt wurde die Druckfestigkeit der Pellets geringer und die Porosität gesteigert. Die Autoren korrelierten diese Effekte mit dem Kontaktwinkel (θ), der Oberflächenspannung (γ) und der relativen Permittivität (ϵ_R) der Mischungen. Diese Parameter bestimmen maßgeblich die auftretenden Kapillarkräfte (Pietsch und Rumpf 1967). Berggren und Alderborn (2001b) machten ähnliche Beobachtungen und zeigten, dass die Verdichtung der Pellets durch Kontraktionskräfte der Flüssigkeit während des Trocknungsprozesses beeinflusst wird. Zudem war es möglich, Pellets mit absolutem Ethanol als GF zu erhalten. Dies war in einer früheren Studie von Millili und Schwartz (1990) und im Fall von Isopropanol als GF (Schröder und Kleinebudde 1995) nicht möglich.

Die Interaktion von Cellulose mit Flüssigkeiten kann auch durch die Masse quantifiziert werden, die während der Quellung von den Fasern aufgenommen wird. Dabei wurden vor allem die Fähigkeit Wasserstoffbrückenbindungen aufzubauen (Mantanis et al. 1995), die Polarität/ Polarisierbarkeit (Fidale et al. 2008), und die Löslichkeitsparameter nach Hansen (Hansen 2007) als wichtige Parameter für die Interaktion diskutiert. Es ist davon auszugehen, dass neben der spezifischen Interaktion der verwendeten GF mit Cellulose auch einige unspezifischere Mechanismen wie die Ausbildung der bereits erwähnten Kapillarbrücken oder Reibung zwischen den Partikeln einen Einfluss auf die Extrusion und Sphäronisation haben. Wie in vorangegangenen Studien, wurden in dieser Studie PC und MCC systematisch miteinander verglichen. Dabei wurden beide Cellulosen mit unterschiedlichen Flüssigkeiten angefeuchtet und die Stärke der Bindungskräfte im feuchten Haufwerk mittels eines Messkneters (MTR) bestimmt. Da unpolare Flüssigkeiten nur ein geringes Interaktionsportal mit Cellulose zeigen sollten, wurden ausschließlich polare Flüssigkeiten verwendet. Der Einfluss der ausgewählten Flüssigkeiten auf die erreichbare Partikelgröße von MCC und PC bis in den kolloidalen Bereich war ebenfalls Gegenstand dieser Studie. Dabei wurde die Scherbelastung der Cellulosen so niedrig wie möglich gehalten. Würden bei diesen Scherbelastungen bereits kolloidale Partikel entstehen, kann davon ausgegangen werden, dass auch während des Feuchtextrusionsprozess kolloidale Fasern gebildet werden.

Des Weiteren wurden die Pelleteigenschaften in Abhängigkeit von den Lösungsmittelparametern (Tab. A 6 und Tab. A 7 im Anhang) untersucht und ein Zusammenhang zwischen der Partikelgröße und den Pelletierungseigenschaften hergestellt. Zur Überprüfung der „*crystallite-gel*“-Hypothese und zur Validierung der hier postulierten Effekte, wurde eine Charge homogenisierte PC (Abschnitt 5.2.2) auf ihre Pelletierbarkeit untersucht.

3.3.2 Drehmomentsverlauf

3.3.2.1 Wasser als Granulierflüssigkeit

Für die Aufnahme der Drehmomentsverläufe (Abschnitt 5.3.4) wurden die in Tab. A 8 (s. Anhang) aufgelisteten Flüssigkeiten verwendet. Sowohl MCC als auch PC zeigten bereits bei der Verwendung von Wasser als GF deutliche Unterschiede. Beide Typen

fürten in Abhängigkeit von der Feuchte (*liquid to solid ratio*; L/S) zu einem kontinuierlichen Anstieg des aufgezeichneten Drehmomentes mit einem ähnlich hohen maximalem Drehmoment (τ_{\max}) (Abb. 19 a) von ca. 0,33 Nm*g⁻¹. Trotz der in Kapitel 3.1 gezeigten ähnlichen Porosität von MCC und PC benötigte MCC nahezu doppelt so viel GF wie PC. Legt man den Kurvenverlauf der Theorie des Flüssigkeitssättigungsgrades zugrunde (Ritala et al. 1988), müsste die Porosität des PC-Haufwerkes geringer sein, da das maximale Drehmoment bei einem relativ niedrigen L/S erreicht wurde. Es ist zudem überraschend, dass beide Typen ein ähnliches maximales Drehmoment aufwiesen, obwohl die Partikelgröße von MCC während der Granulation abnahm und dadurch unter der von PC lag. Bereits der Vergleich der Porositäten im Abschnitt 3.1.5 (Abb. 9) zeigte, dass sowohl PC als auch MCC vergleichbare Porositäten aufwiesen. PC zeigte dabei eine Porosität von 1,30 ml g⁻¹ und MCC von 1,25 ml g⁻¹. Für MCC ergab damit die Quecksilberporosität gute Näherungswerte, für das beobachtete L/S am maximalen Drehmoment, während bei PC keine sinnvolle Näherung möglich war. Nur auf Grundlage der Porosität konnten diese Unterschiede demnach nicht erklärt werden.

Dies legte die Vermutung nahe, dass bereits bei Einsatz von Wasser die Mechanismen der Wasser-Cellulose-Interaktion unterschiedlich waren (Abb. 19 a). PC besitzt im feuchten Zustand eine größere Partikelgröße und sollte demzufolge ebenfalls ein höheres Quellungspotential aufweisen. Im Fall von PC wird das hinzugefügte Wasser in den Poren der Fasern gespeichert und führte zu einer Volumenzunahme des Haufwerkes, ohne dass Wasser hier als Schmiermittel dienen kann. Diese Volumenzunahme führt zu einer Abnahme des freien Volumens in der MTR-Kammer und folglich zu einer Zunahme des gemessenen Drehmoments bei niedrigeren L/S-Werten. Wird das Maximum (L/S \approx 0,7 g g⁻¹) überschritten, sind die Poren weitestgehend gefüllt und Wasser liegt in den Interpartikularräumen vor und steht als Gleit-/ Schmiermittel zur Verfügung. Das Drehmoment sinkt dabei nur langsam, da sich zusätzlich Kapillarbrücken ausbilden. Diese Kapillarbrücken verhindern dabei eine schnelle Abnahme des Drehmomentes.

Von Rowe und Sadeghnejad (1987) und einigen anderen Autoren (Hancock et al. 1991; Hancock et al. 1992; Hancock et al. 1994) wurde postuliert, dass sich der Drehmomentsverlauf von MCC über das Flüssigkeitssättigungsgrad-Modell erklären

lässt. Nach Maloney und Paulapuro (1999), Luukkonen et al. (2001a) und den Ergebnissen aus Kapitel 3.1 ist die Porosität von MCC abhängig vom aufgewendeten Energieeintrag. Damit ist das Flüssigkeitssättigungsgradmodell bei MCC nicht ohne weiteres anwendbar. Vermutlich ist der Kurvenverlauf damit zu erklären, dass während des Anfeuchtens die Partikelgröße von MCC kontinuierlich abnahm, wodurch der Interpartikulärraum vergrößert wurde. Dies würde den nur langsamen Anstieg zu Beginn erklären. Ab einem L/S von $1,0 \text{ g g}^{-1}$ ist die Desaggregation abgeschlossen und es bilden sich Kapillarbrücken aus, die zu einem Anstieg des Drehmomentes führen. Die Porosität von MCC sollte bei dieser mechanistischen Vorstellung nur eine untergeordnete Rolle spielen.

3.3.2.2 Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid

Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dimethylformamid (DMF) sind zwei häufig verwendete Lösungsmittel. Für beide Flüssigkeiten wurde, basierend auf ihren physikalischen und physikochemischen Eigenschaften (vgl. Tab. A 6 und Tab. A 7), ein ähnliches Interaktionspotential mit Cellulose erwartet. Wie aus Abb. 19 b hervorgeht, induzierten beide Flüssigkeiten bei MCC ein ähnlichen Drehmomentsverlauf wie mit Wasser. Dabei unterschieden sich die Profile in ihren τ_{\max} und den korrespondierenden L/S-Werten von Wasser. Dieses Ergebnis wurde nicht erwartet, da die auftretenden Kapillarkräfte eine starke Abhängigkeit zu der Oberflächenspannung der verwendeten Flüssigkeit zeigen. Im Falle von DMSO ($42,9 \text{ mN m}^{-1}$) und DMF ($35,2 \text{ mN m}^{-1}$) ist die Oberflächenspannung niedriger als die Oberflächenspannung von Wasser ($72,0 \text{ mN m}^{-1}$). Eine Erklärung könnte die höhere dynamischen Viskosität (η) von DMSO ($2,14 \text{ mPa s}$) bieten, die ebenfalls einen Einfluss auf die rheologischen Eigenschaften der Masse hat. DMF dagegen besitzt eine geringere η ($0,86 \text{ mPa s}$) als Wasser ($0,96 \text{ mPa s}$) (Hancock et al. 1992; Haynes 2014).

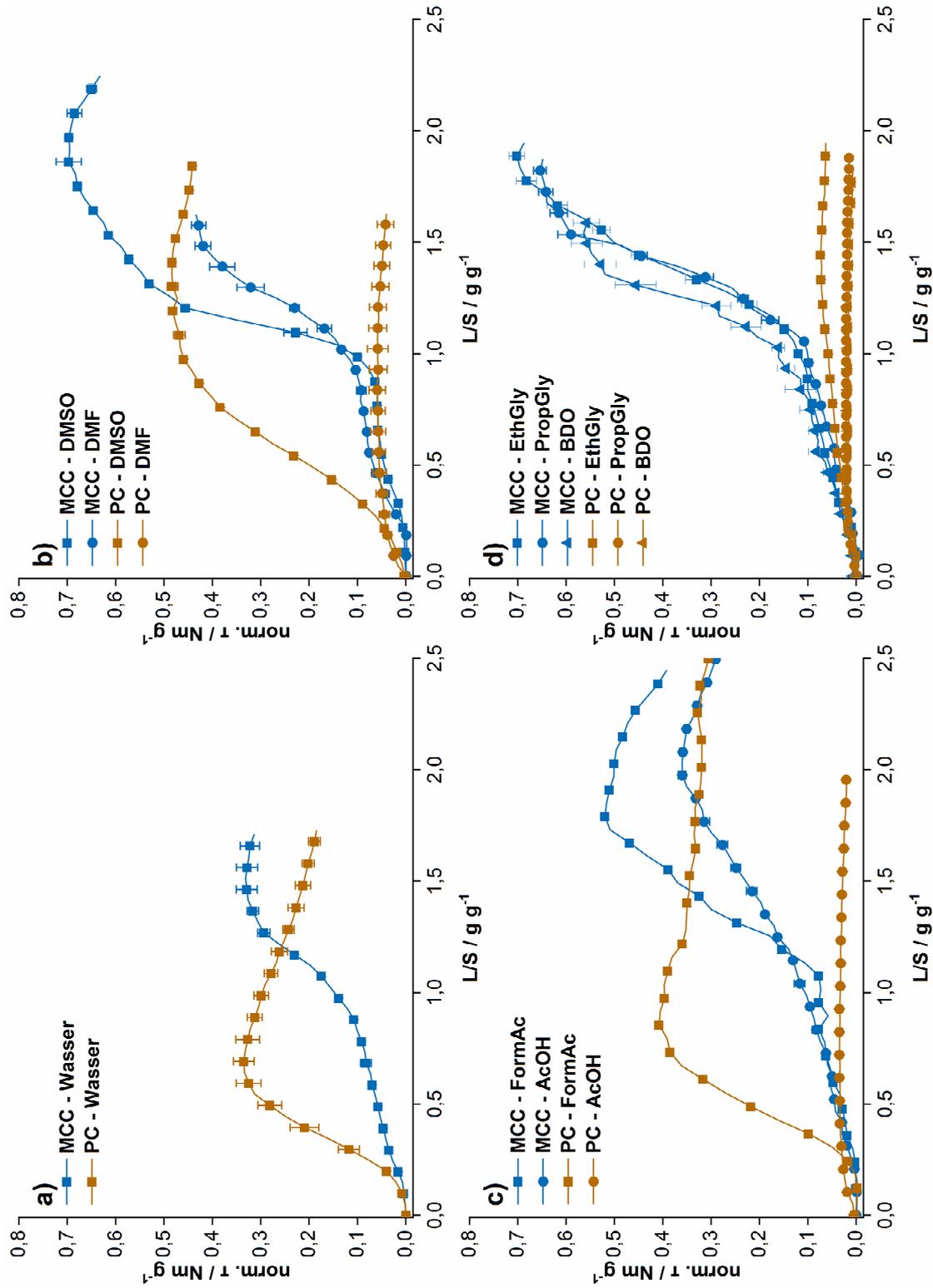


Abb. 19 Aufgezeichnete Drehmomentsverläufe von MCC und PC in verschiedenen polaren Flüssigkeiten ($n = 3, \bar{x} \pm s$)

Warum DMF trotzdem einen ähnlich hohen Wert für τ_{\max} induzierte, konnte nicht abschließend geklärt werden. PC zeigte mit DMSO ein ähnliches Profil wie für Wasser. Auch hier kann davon ausgegangen werden, dass die höhere Viskosität von DMSO, in Kombination mit der Volumenzunahme des Haufwerkes, zu dem Anstieg des Drehmomentes führte. Für DMF konnte nur ein schwacher Anstieg des Drehmoments beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass DMF nur eine schwache Quellung von PC verursacht, wodurch das freie Volumen in der Knetkammer nur marginal abnahm. Ein ähnliches Verhalten konnte auch bei kurzkettigen Glykolen beobachtet werden (s. Abschnitt 3.3.2.4). Das aufgezeichnete Drehmoment schien dabei nur eine Folge der auftretenden Kapillarkräfte zu sein. PC und MCC sind chemisch nahezu identisch und auch in ihrer Porenstruktur sind nur geringfügige Unterschiede ersichtlich. Somit kann davon ausgegangen werden, dass DMF nur eine geringe Quellung von Cellulose bewirkte.

3.3.2.3 Ameisensäure und Essigsäure

Im Vergleich zu Ethanol (EtOH) und Methanol (MeOH) besitzen ihre korrespondierenden Säuren, Essigsäure (AcOH) und Ameisensäure (FormAc), eine höhere Polarität und ein höheres Potential zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen (Tab. A 6 und Tab. A 7). So wurde erwartet, dass beide Säuren für eine Extrusion und Sphäronisation geeignet sind.

MCC interagiert sowohl mit FormAc als auch mit AcOH wie mit den vorher beschriebenen Flüssigkeiten (Abb. 19 c), während PC nur mit FormAc interagiert/aufquoll. Das langsame Abflachen des Drehmomentsverlaufes war wahrscheinlich auf eine fortschreitende Hydrolyse von PC zu MCC zurückzuführen, dies wurde aber nicht weiter untersucht. Sowohl FormAc als auch AcOH besitzen ähnliche Lösungsmitelegenschaften (Tab. A 6 und Tab. A 7). Die relative Permittivität (ϵ_r) von AcOH (6,25) ist jedoch deutlich geringer als von FormAc (51,10), ob dies tatsächlich einen Effekt auf den Drehmomentsverlauf von PC hatte, konnte nicht geklärt werden.

3.3.2.4 Kurzkettige Glykole

Die kurzkettigen Glykole wurden eingesetzt, da ihre physikochemischen Parameter dem Wasser ähnlich sind und sie zusätzlich eine deutlich gesteigerte Viskosität aufweisen. Es sollte überprüft werden, ob die erhöhte Viskosität die Penetration in

Untersuchung der Interaktion von Cellulosen mit Flüssigkeiten während der Feuchtgranulation, Extrusion und Pelletierung

die Poren verzögert. Dadurch sollte überprüft werden, ob PC hauptsächlich über eine Quellung der Partikel mit der jeweiligen Flüssigkeit interagiert.

Während der MTR-Versuche verursachte keines der Glykole mit PC einen Anstieg des Drehmomentes (Abb. 19 d). MCC zeigte dagegen mit allen Glykolen den typischen Verlauf. Die Werte von τ_{\max} waren dabei erhöht, was wieder auf die Viskosität der Glykole zurückgeführt wurde. PC konnte die Flüssigkeiten wahrscheinlich nicht in die Poren aufnehmen, wodurch das aufgezeichnete Drehmoment allein auf die auftretenden Kapillarkräfte zwischen den Partikeln zurückgeführt wurde.

Für MCC war davon auszugehen, dass auch hier die Fragmentierung der Partikel zu einem gesteigerten Drehmoment geführt hat.

3.3.2.5 Alkohole und Alkohol/ Wasser-Mischungen

Die physikochemischen Eigenschaften von EtOH/ Wasser-Mischungen sind in der Literatur gut beschrieben. Dadurch sollte es möglich sein, bestimmte Lösungsmittelparameter zu identifizieren, die wichtig für die Interaktion mit Cellulose sind. Der Einfluss von EtOH/ Wasser-Mischungen auf die Pelleteigenschaften von MCC-Pellets wurde bereits in der Literatur untersucht (Dreu et al. 2005; Millili und Schwartz 1990) Die Ergebnisse konnten somit mit den Ergebnissen dieser Studie abgeglichen werden. Die EtOH/ Wasser-Mischungen wurden nur für die Experimente mit MCC verwendet.

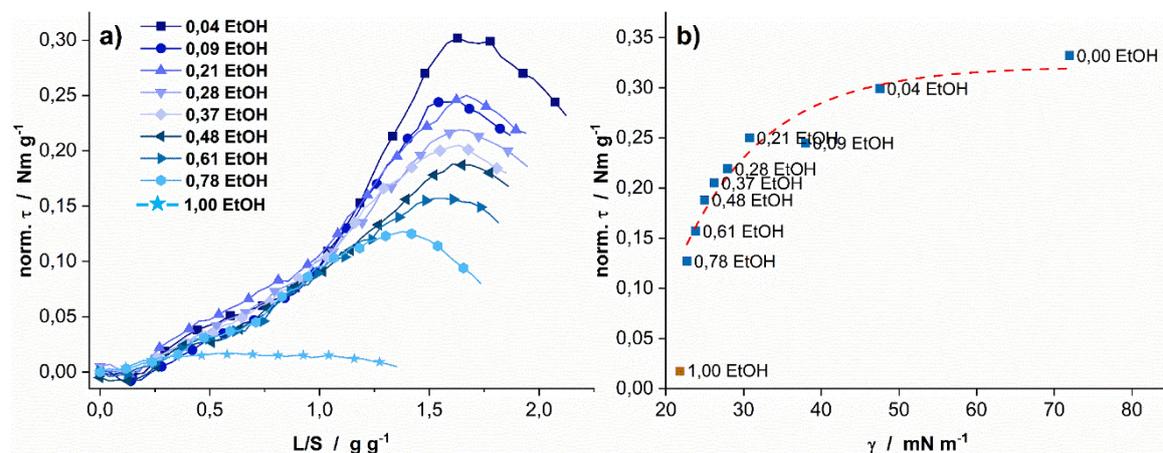


Abb. 20 a) Drehmomentsverlauf von MCC mit EtOH/Wasser-Mischungen (mol/mol). b) Scheinbarer exponentieller Zusammenhang (R^2 : 0,920) zwischen der Oberflächenspannung (γ) und dem gemessenen Drehmoment von EtOH/Wasser-Mischungen. ■ wurde für die Anpassung nicht verwendet.

Mit steigendem Ethanolgehalt flachen die Drehmomentsverläufe immer weiter ab und die benötigte Masse an Flüssigkeit zum Erreichen von τ_{\max} sank (Abb. 20 a) und dieses Verhalten wurde auf die abnehmende Dichte der Mischungen zurückgeführt. Es wurde weniger Flüssigkeitsmasse benötigt, um die Poren des Haufwerks aufzufüllen. Zusätzlich sank das maximal erreichte Drehmoment mit steigender EtOH-Konzentration ab. Eine naheliegende Erklärung hierfür war die abnehmende Oberflächenspannung der Mischungen mit steigendem Ethanolgehalt. Mit reinem Ethanol kam es nur zu einem geringen Anstieg des Drehmomentes, aber bereits bei einem molaren Anteil von 0,78 (entspricht 90% der Masse) wurde ein deutlicher Anstieg des Drehmomentes registriert. Demnach wurde eine Mindestmenge an Wasser benötigt, um ein Quellen und Desaggregieren von Cellulose zu induzieren. Nach Millili und Schwartz (1990) reicht auch ein molarer Anteil von 0,14 Wasser aus, um eine Pelletierung zu ermöglichen. In Abb. 20 b ist die Oberflächenspannung gegen das maximale Drehmoment aufgetragen. Der Verlauf lässt sich scheinbar durch eine Exponentialfunktion beschreiben. Dies galt jedoch nur für die EtOH/ Wasser-Mischungen. Wurden andere Flüssigkeiten miteinbezogen, konnte keine Korrelation mehr hergestellt werden. Dennoch deutet das Ergebnis darauf hin, dass die Oberflächenspannung einen Einfluss auf das beobachtete maximale Drehmoment hat. Wird von einer gleichbleibenden Partikelgröße, -form, vollständiger Benetzung und konstanten Partikelabstand ausgegangen, sollten die Kapillarkräfte im gleichen Umfang sinken wie die Oberflächenspannung (Pietsch und Rumpf 1967; Pietsch et al. 1969; Pietsch 1968). Dies würde einen linearen Zuwachs von τ_{\max} erwarten lassen. Es ist, wie bereits mehrmals erwähnt, davon auszugehen, dass der Drehmomentsverlauf ein Ergebnis aus dem Zusammenspiel von vielen Lösungsmittelparametern war und nicht allein auf die Oberflächenspannung reduzierbar ist.

Bei Anwendung von MeOH als GF wurde bei beiden Cellulosen ein Anstieg des Drehmomentes registriert (Abb. 21). MeOH besitzt aufgrund seines kürzeren aliphatischen Restes einen höheren polaren Anteil als EtOH. Nichtsdestotrotz sind die physikochemischen Eigenschaften ähnlich, sodass eine Erklärung für dieses Verhalten nicht gefunden werden konnte.

Untersuchung der Interaktion von Cellulosen mit Flüssigkeiten während der Feuchtgranulation, Extrusion und Pelletierung

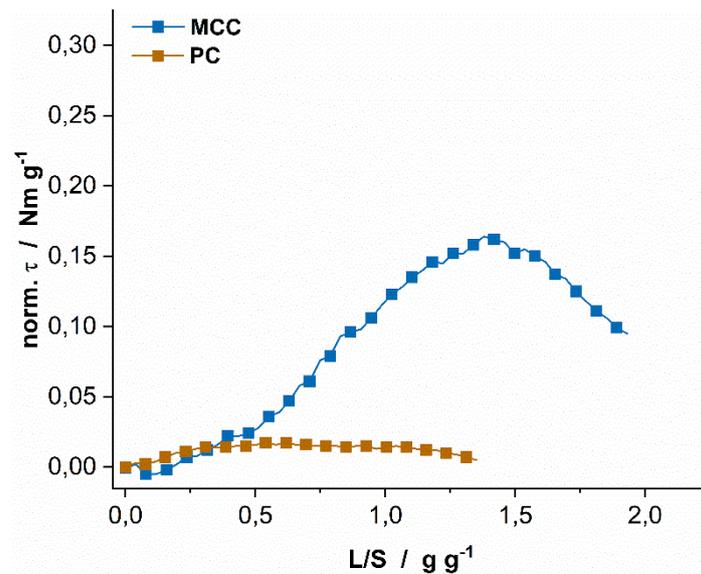


Abb. 21 Drehmomentsverlauf von MCC und PC mit Methanol (MeOH) als GF (n = 1)

3.3.2.6 Andere Flüssigkeiten

Diverse andere Flüssigkeiten wurden für die MTR-Versuche verwendet. Ein grundsätzliches Problem dabei war, dass die Flüssigkeiten entweder einen starken oder nahezu keinen Anstieg des Drehmomentes induzierten. Zyklische Lösungsmittel wie γ -Butyrolacton und Propylencarbonat, die auf Basis ihrer Parameter eine Quellung induzieren sollten, zeigten für beide Typen keinerlei messbaren Anstieg des Drehmomentes. Andere typische polare Lösungsmittel wie Aceton, Isopropanol, Tetrahydrofuran und Acetonitril induzierten ebenfalls keinen messbaren Anstieg des Drehmomentes (Tab. A 8).

3.3.2.7 Multivariate Auswertung des maximalen Drehmomentes

Um das Zusammenspiel der verschiedenen Lösungsmittelparameter auf das erfasste Drehmoment zu untersuchen, wurden die Lösungsmittelparameter mit τ_{\max} mithilfe einer PCA-PLS-Analyse in Verbindung gebracht. Dabei wurden während der Analyse die Faktoren so ausgewählt, dass ein Modell mit möglichst hoher statistischer Signifikanz erhalten werden konnte. Die Analyse der Ergebnisse mit PC konnten aufgrund mangelnder Interaktionen mit zahlreichen Flüssigkeiten nicht durchgeführt werden. Die multivariate Auswertung der Ergebnisse von MCC (Abb. 22) ließ relevante Parameter erkennen. Dabei ist zu beachten, dass diese ermittelten Effekte nicht zwangsläufig einen kausalen Zusammenhang besitzen, da die Parameter nicht gezielt verändert werden konnten. Zusätzlich sind die Lösungsmittelparameter nicht vollständig unabhängig voneinander.

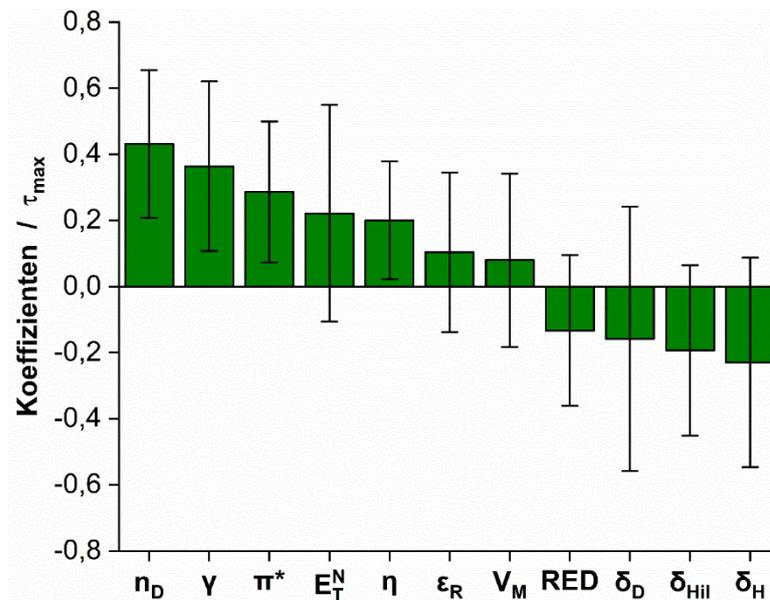


Abb. 22 Ergebnisse der PCA-PLS-Analyse des maximalen Drehmomentes von MCC in diversen Flüssigkeiten. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % Konfidenzintervall (Fit: $R^2 = 0,907$, $Q^2 = 0,816$).

Der signifikant positive Einfluss von γ war bereits durch die Kapillarkräfte gut erklärbar. Auch der Einfluss der Viskosität auf das resultierende Drehmoment war nachvollziehbar. Der Einfluss des Brechungsindex (n_D) erschien dabei zunächst überraschend. Der Brechungsindex von Flüssigkeiten zeigt eine Korrelation mit anderen Lösungsmittelparametern wie dem Hildebrandt Löslichkeitswert δ_{Hil} (Bonn und van Aarts 1972; Können und Smolders 1975; Lawson und Ingham 1969). Zusätzlich ist n_D abhängig von der Dichte der verwendeten Flüssigkeit. Bei den untersuchten Lösungsmitteln zeigten Flüssigkeit mit hoher Dichte auch eine hohe Viskosität (z.B. Glykole und DMSO). Damit sind diese beiden Parameter nicht mehr als unabhängig voneinander zu betrachten und führen zu den beobachteten Korrelationen. Der Einfluss des Kamlet-Taft-Polaritätswertes π^* wurde bereits von Fidale et al. (2008) beschrieben. π^* kann als normalisierter Polaritätswert verstanden werden (Kamlet et al. 1977), der die Polarität/ Polarisierbarkeit von Molekülen, ohne Berücksichtigung von möglichen Wasserstoffbrückenbindungen, angibt. Damit gibt dieser Wert Auskunft darüber, wie stark ein Dipolmoment vorliegt bzw. induziert werden kann. Viele andere Parameter zeigten keinen signifikanten Einfluss, wurden aber für die Modellbildung benötigt. Parameter, die die Fähigkeit zu Wasserstoffbrückenbindungen beschreiben (bspw. α , β (Kamlet und Taft 1976; Taft und Kamlet 1976) und δ_H), hatten keinen signifikanten Einfluss oder mussten aus dem Modell entfernt werden. Eine Erklärung könnte die Heterogenität der Flüssigkeiten

Untersuchung der Interaktion von Cellulosen mit Flüssigkeiten während der Feuchtgranulation, Extrusion und Pelletierung

sein. So wurden z.B. für DMSO oder DMF nur geringe Werte für δ_H bzw. α berichtet (Tab. A 6 und Tab. A 7). In den MTR-Experimenten zeigte sich jedoch trotzdem ein Drehmomentsanstieg. Die Interaktion von Cellulose mit den Flüssigkeiten schien ein kompliziertes Zusammenspiel vieler Faktoren zu sein, die sich nicht ohne weiteres mit einer PCA-PLS-Analyse untersuchen ließen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die PCA-PLS-Analyse einige vorher bekannte Interaktionen erkannt hat, aber die Interpretation der anderen Parameter sich schwierig gestaltete. Die Ergebnisse sollten demnach nicht überbewertet werden, v.a. weil mit PC ein solcher Vergleich nicht möglich war.

3.3.3 Kolloidale Cellulosefasern

3.3.3.1 Nachweis von kolloidalen Partikeln

Der Nachweis von möglichen submikroskopischen Fasern nach der Pelletierung ist nur durch eine Zerstörung der vorher geformten Strukturen möglich, was nur durch einen höheren Energieeintrag möglich wäre. Daher wurde hier ein simplerer Versuchsaufbau gewählt, um eventuelle kolloidale Partikel nachzuweisen. Cellulose wurde in den jeweiligen Flüssigkeiten für 24 h gerührt und anschließend zentrifugiert (Abschnitt 5.3.5). Zur Beurteilung, ob kolloidale Partikel im Überstand vorhanden waren, wurden die Proben nach der Zentrifugation mit einem roten Laser (Wellenlänge 620-630 nm) durchstrahlt. Kam es hierbei zur Lichtstreuung bzw.

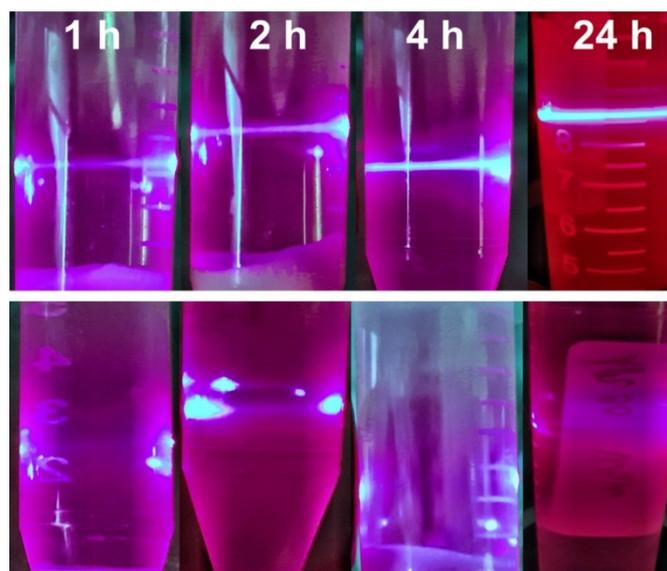


Abb. 23 Lichtstreuung des roten Laserstrahls nach dem Rühren und der Zentrifugation der Proben. (MCC oben, PC unten) *modifiziert nach Lenhart et al (2019).

Ergebnisse und Diskussion

Tyndall Effekt (TE), wurde davon ausgegangen, dass die Lösungen kolloidale Partikel enthielten.

In einem ersten Versuch wurden MCC und PC jeweils in Wasser dispergiert und für 1 h, 2h, 4 h und 24 h dispergiert. Im Anschluss an die Zentrifugation wurden die Überstände auf kolloidale Partikel untersucht (Abb. 23). In den Überständen aus den MCC-Suspensionen zeigte sich bereits nach 1 h ein deutlicher TE, der sich mit fortschreitender Rührdauer immer weiter verstärkte. Im Fall von PC konnte in keinem Fall ein TE nachgewiesen werden. Aufgrund dieser ersten Ergebnisse wurden die Experimente auf mehrere Flüssigkeiten ausgeweitet, wobei alle Flüssigkeiten aus den MTR-Versuchen zum Einsatz kamen. Auffällig hierbei war, dass alle Flüssigkeiten, die in den MTR-Versuchen bei MCC einen Anstieg des Drehmomentes induzierten, ebenfalls nach dem Rühren kolloidale Partikel freisetzen (5.3.5). Eine einzige Ausnahme von diesem Zusammenhang war MeOH. Hier konnte zwar ein Anstieg des Drehmomentes beobachtet werden, jedoch kein TE. Die bereits beschriebene Partikelgrößenreduktion von MCC endete demnach nicht im niedrigen Mikrometerbereich, sondern setzt sich bis in den submikroskopischen Maßstab fort. Dies wurde bereits von anderen Autoren beobachtet (Battista 1950; Battista und Smith 1962; Battista 1975).

Tab. 7 Beobachteter TE in ausgewählten Flüssigkeiten. „-“ repräsentiert keinen TE, „+“ einen leichten TE und „++“ einen intensiven TE.

Solvent	MCC	PC	Solvent	MCC	PC
Wasser	++	-	EtGly	+	-
MeOH	-	-	PropGly	+	-
0,04 EtOH	++	-	BDO	+	-
0,09 EtOH	++	-	Glycerol	+	-
0,14 EtOH	++	-	FormAc	+	-
0,21 EtOH	++	-	AcOH	+	-
0,28 EtOH	++	-	DMF	+	-
0,37 EtOH	+	-	DMSO	+	-
0,48 EtOH	+	-	PropCarb	-	-
0,61 EtOH	+	-	Aceton	-	-
0,78 EtOH	+	-	THF	-	-
EtOH	-	-	Acetonitrile	-	-
Isopropanol	-	-			

Untersuchung der Interaktion von Cellulosen mit Flüssigkeiten während der Feuchtgranulation, Extrusion und Pelletierung

Dabei wurden die kolloidalen Fasern direkt nach der Hydrolyse untersucht und nicht nach einem vorangegangenen Trocknungsschritt. Aus den Ergebnissen wird bereits deutlich, dass MCC in der Lage ist kolloidale Fasern durch Dispergierung freizugeben.

PC zeigte in keinem der verwendeten Flüssigkeiten einen sichtbaren TE und die Existenz von kolloidalen Fasern konnte damit nahezu ausgeschlossen werden. Um auszuschließen, dass PC zwar teilweise kolloidal suspendiert vorlag, aber bei den gewählten Zentrifugationsbedingungen nicht stabil war, wurde ein zweiter Ansatz gerührt und ohne Zentrifugation 24 h gelagert. Der Überstand zeigte einen leichten TE, der aber wesentlich schwächer war als in den zentrifugierten MCC-Suspensionen. Der Überstand wurde vom Rückstand abgetrennt und gefriergetrocknet (Abschnitt 5.3.6).

Unter dem Rasterelektronenmikroskop (REM) zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den PC- und den MCC-Proben. Die erkennbaren Bruchstücke von PC besaßen keine erkennbare Oberflächenstruktur und es sind nur wenige Fasern zu erkennen, die sich schwer von den Fragmenten unterscheiden ließen. Höchstwahrscheinlich bestanden auch die Fasern aus den löslichen Resten aus der

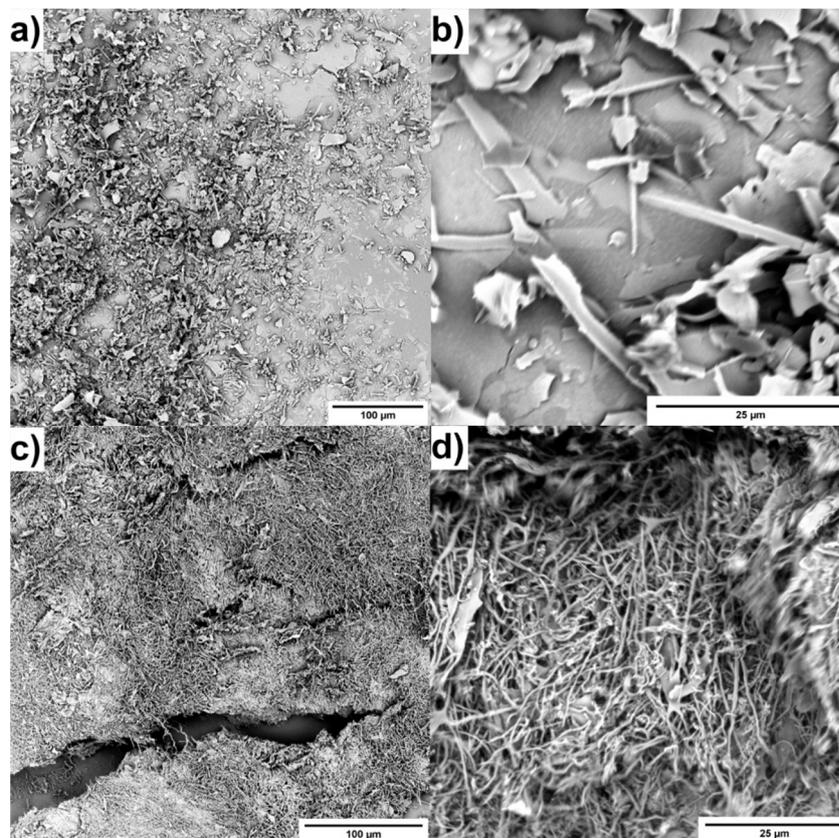


Abb. 24 REM-Aufnahmen der gefriergetrockneten Überstände eines nicht zentrifugierten PC-Überstandes (a, b) und eines zentrifugierten MCC-Überstandes (c, d).

Produktion (Hemicellulosen, Abb. 24a und b). Im Vergleich dazu zeigte der Rückstand der MCC-Überstände ein dichtes Fasernetzwerk. In höheren Vergrößerungen war zu erkennen, dass die Breite der Fasern $<1 \mu\text{m}$ betrug und nach gängiger Definition als NFC bzw. MFC betrachtet werden können (Abb. 24c und d). Die Menge an kolloidalen Partikeln in den PC-Suspensionen schien zu gering zu sein, um einen maßgeblichen Effekt zu haben.

3.3.3.2 Quantifizierung der kolloidalen Fasern

Bevor die Menge an kolloidalen Partikeln auch quantitativ bestimmt werden konnte, musste sichergestellt werden, dass durch die gewählten Zentrifugationsbedingungen ein Großteil der nicht kolloidalen Fasern, abgetrennt worden ist. Dies wurde mithilfe von laserdiffraktometrischen Messungen überprüft (s. Abschnitt 5.3.13.4). Während der Zentrifugation der EtOH/ Wasser-Mischungen sind nahezu alle Partikel $>1 \mu\text{m}$ abgeschieden wurden. Eine Ausnahme bildete die Suspension 0,28 EtOH, hier wurde eine bimodale Verteilung beobachtet (Abb. 25 a). Nahe an diesem Mischungsverhältnis besitzen EtOH/ Wasser-Mischungen ein Viskositätsmaximum (Tab. A 6). Die Zentrifugationsbedingungen wurden hierbei nicht angepasst und könnten so zu einem höheren Anteil an nicht kolloidalen Fasern geführt haben.

Der Massenanteil des Rückstandes (Sub%) variierte zwischen den verwendeten Flüssigkeiten und wurde nur mit flüchtigen Flüssigkeiten bestimmt (Abb. 25 b). Ab einem molaren EtOH-Anteil von über 0,04 (mol mol^{-1}) reduzierte sich der Massenanteil des Rückstandes immer weiter. Durch den steigenden EtOH-Gehalt sanken, neben der Oberflächenspannung, die Polarität/ Polarisierbarkeit als auch das Bestreben Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden (Tab. A 6 und Tab. A 7). Die freigesetzten kolloidalen Fasern konnten folglich in der verwendeten Flüssigkeit nicht mehr ausreichend stabilisiert werden und wurden zusammen mit den anderen Fasern während der Zentrifugation abgeschieden (Hansen 2007). Bei reinem EtOH, sowie bei MeOH, konnten keine Rückstände mehr festgestellt werden. MeOH war die einzige Flüssigkeit in dieser Studie, die zwar einen Anstieg des Drehmomentes verursachte, aber nicht in der Lage war, kolloidale Fasern aus MCC zu stabilisieren.

Untersuchung der Interaktion von Cellulosen mit Flüssigkeiten während der Feuchtgranulation, Extrusion und Pelletierung

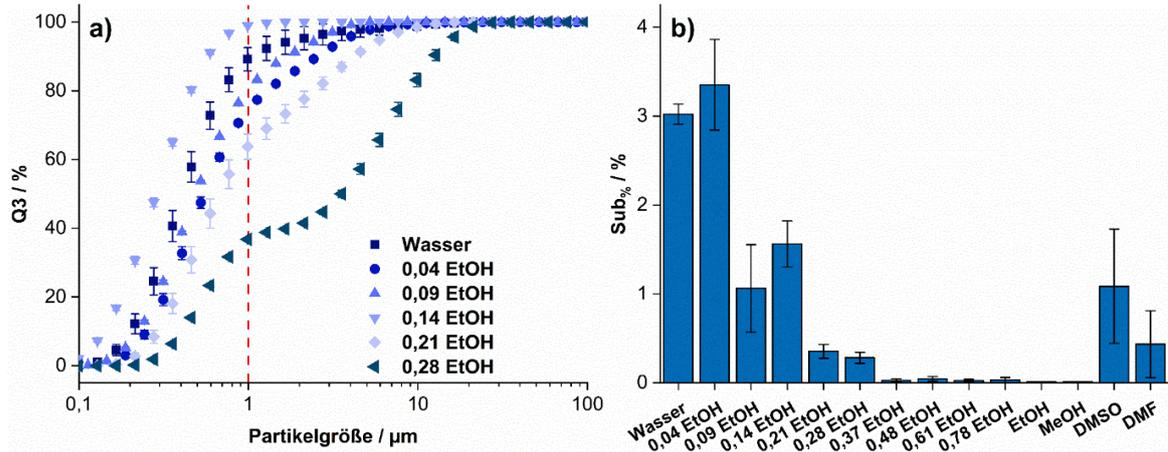
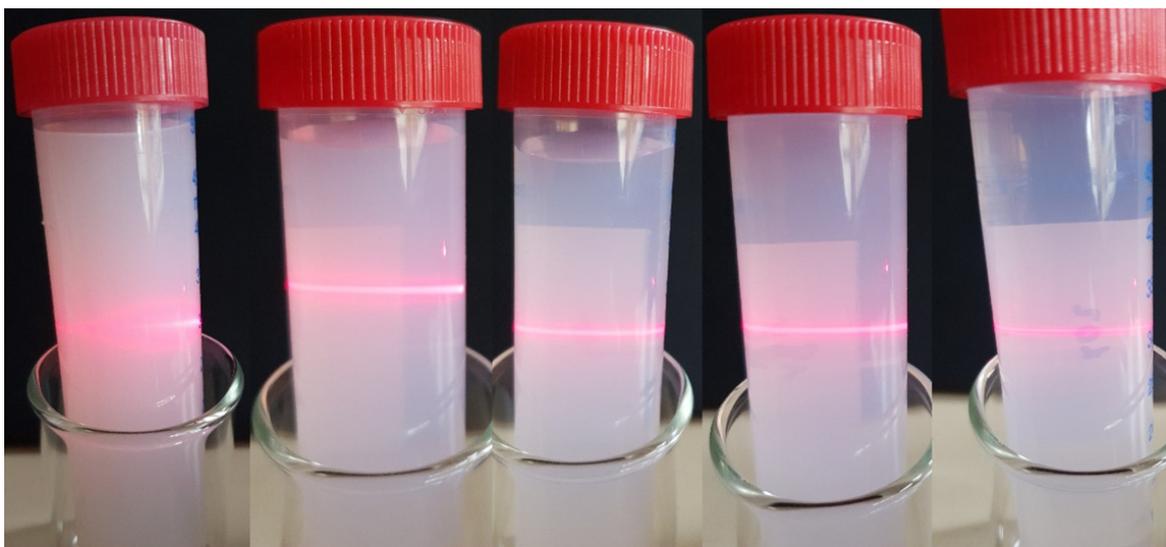


Abb. 25 a) Partikelgrößenverteilung der kolloidalen Partikel nach Zentrifugation ($n=3, \bar{x} \pm s$). **b)** Gewichtsanteil der kolloidalen Partikel bezogen auf die Einwaage an Probe nach 24 h rühren und Zentrifugation ($n = 3, \bar{x} \pm s$, EtOH und MeOH $n = 1$)

Für nicht flüchtige Flüssigkeiten konnte Sub% nicht quantifiziert werden, da unter den gewählten Trocknungsbedingungen selbst nach einer Woche noch keine vollständige Trocknung erzielt wurde. Es wurde demnach entschieden, dass der TE ausreicht, um die Existenz der kolloidalen Partikel zu bestätigen und somit auf eine zusätzliche Quantifizierung verzichtet werden konnte.

3.3.3.3 Erschöpfende Extraktion von kolloidalen Fasern

In einem weiteren Experiment wurde untersucht, ob MCC eine endliche Menge an kolloidalen Partikeln abgibt, oder es möglich ist, die gesamte Masse an MCC kolloidal zu suspendieren. Die Extraktion der kolloidalen Partikel wurde 20x mit dem selbem Material durchgeführt, ohne dass der Rückstand getrocknet wurde (s. Abschnitt



1x Extrahiert 5x Extrahiert 10x Extrahiert 15x Extrahiert 20x Extrahiert

Abb. 26 Beobachtete Trübung und Tyndall Effekt einer MCC-Suspension nach mehrmaliger Extraktion mit destilliertem Wasser.

5.3.5.3). Während der Extraktionszyklen wurde die Trübung des Überstandes immer geringer, verschwand aber nie. Die Masse an kolloidalen Partikeln nahm dementsprechend immer weiter ab (Abb. 26). Mit einem einzigen Extraktionsschritt war es demzufolge nicht möglich, alle kolloidalen Partikel aus der MCC zu isolieren und auch nach 20 Wiederholungen war immer noch ein deutlicher Tyndall Effekt zu beobachten. MCC setzte weiter kolloidale Fasern frei und möglicherweise solange, bis die gesamte Menge kolloidal suspendiert vorlag. Die Freisetzung von kolloidalen Fasern ist demnach abhängig von der Kontaktzeit mit Wasser, als auch von der eingebrachten Energie (vgl. Kapitel 3.2). Somit ist es auch erklärbar, warum die benötigte Feuchtigkeit für die Extrusion und Sphäronisation nicht nur abhängig von der Menge an MCC ist, sondern auch von der eingebrachten Energie (Baert et al. 1992; Kleinebudde 1997b). MCC könnte demnach nur aus fest aggregierten kolloidalen Partikeln bestehen, die ein Gleichgewicht mit den in der Flüssigkeit suspendierten Partikeln bilden.

3.3.4 Mechanische Eigenschaften der Pellets

Alle Flüssigkeiten, die in den MTR-Versuchen einen messbaren Anstieg des Drehmomentes verursachten, wurden mit dem optimalen L/S (L/S_{opt} ; Gleichung 4) im MTR angefeuchtet und danach im Kleinstmaßstab extrudiert und pelletiert (Abschnitt 5.2.5.2.1). Mit fast allen Flüssigkeiten, bei denen kolloidale Partikel nachgewiesen werden konnten, konnten erfolgreich Pellets hergestellt werden (Tab. 7). PC konnte bei den gewählten Versuchsbedingungen bereits mit Wasser nicht extrudiert werden, sodass auf weitere Versuche mit anderen Flüssigkeiten verzichtet wurde.

Die Pellet-Chargen die mit mehr als 0,48 EtOH prozessiert wurden, zeigten einen erhöhten Feinanteil und eine breitere Verteilung im Vergleich zu allen anderen Chargen. Diese Ergebnisse ähneln denen von Millili und Schwartz (1990). In den Experimenten mit FormAc als GF konnten zwar Extrudate erhalten werden, die aber größtenteils während der Pelletierung intakt blieben, was das unzureichenden Seitenverhältnis (aspect ratio; AR) erklärte.

**Untersuchung der Interaktion von Cellulosen mit Flüssigkeiten während der
Feuchtgranulation, Extrusion und Pelletierung**

Tab. 8 Größen- und Formcharakteristika der produzierten Pelletchargen.

Flüssigkeit	$x_{50} / \mu\text{m}$	AR	Spanne	Feinanteil /%
Wasser	867	1,16	0,22	2,9
0,04 EtOH	853	1,13	0,25	1,4
0,09 EtOH	815	1,12	0,62	7,9
0,14 EtOH	909	1,11	0,50	3,0
0,28 EtOH	832	1,11	0,43	6,9
0,37 EtOH	829	1,10	0,38	3,7
0,48 EtOH	895	1,11	0,36	0,41
0,61 EtOH	902	1,19	0,93	15
0,78 EtOH	743	1,11	0,88	14
EtGly	847	1,11	0,21	1,6
PropGly	826	1,13	0,34	0,50
BDO	913	1,13	0,38	0,22
DMSO	719	1,19	0,41	4,6
DMF	818	1,19	0,21	0,88
FormAc	788	1,32	0,20	0,32
hPC-Pellets	304	1,23	0,86	/

Pellets, die mit hohen Anteilen an Ethanol (0,61 und 0,78 EtOH (mol mol^{-1})) hergestellt wurden, zeigten eine wesentlich geringere Druckfestigkeit als alle anderen Pelletchargen (Abb. 27b). Diese Beobachtung bestätigen die Beobachtungen verschiedener Autoren (Dreu et al. 2005; Millili und Schwartz 1990; Schröder und Kleinebudde 1995). Zudem wiesen sie von allen untersuchten Flüssigkeiten die geringsten Anteile an Sub% auf (Abb. 27 b). Die Druckfestigkeit (σ_{Pel}) der Pellets und Sub% zeigten keine direkte Korrelation (Abb. 27 a). Dies deutet darauf hin, dass die absolute Menge an kolloidalen Partikeln nur einen geringen Effekt auf die resultierenden Pelleteigenschaften hatte. Nach dem „*crystallite-gel*“-Modell sind die kolloidalen Fasern dafür verantwortlich, dass sich ein kohärentes Netzwerk ausbildet, welches der feuchten Masse die benötigte Plastizität gibt. Erreicht der Anteil der kolloidalen Fasern einen kritischen Volumenanteil, soll sich dieses Netzwerk ausbilden. Eine weitere Erhöhung des Volumenanteils hat nur noch geringfügigen Einfluss auf die Pelletqualität. Der Anteil der kolloidalen Fasern hat

demnach nur einen relativ geringen Effekt auf die Festigkeit der Pellets, sondern entscheidet generell, ob eine Extrusion und Sphäronisation möglich ist.

Durch eine Modifikation von MCC über eine vorangegangene Befeuchtung und anschließender Trocknung (s. Abschnitt 5.3.5.2) sollte der Ansatz von Balaxi et al. (2009) nachgestellt werden. Die Autoren beobachteten nach einer solchen Modifikation eine erhöhte Porosität und geringere Druckfestigkeit der resultierenden Pellets nach Extrusion und Sphäronisation. Bei der Untersuchung der modifizierten MCC wurde ein deutlich geringerer Anteil an kolloidalen Fasern (0,37 % zu ca. 3 % bei un behandelter MCC) nachgewiesen. Die Trocknung von MCC führte nach dem „*crystallite-gel*“-Modell wahrscheinlich zur Kollabierung des Cellulosegerüsts. Durch die Kapillarkräfte näherten sich die kolloidalen Fasern immer weiter an und bildeten, z.B. durch Verhaken ineinander oder durch Autohesion (Millili et al. 1990) feste Agglomerate. Im Folgenden können nach erneuter mechanischer Belastung weniger kolloidale Fasern freigesetzt werden und die Bindemittelwirkung der kolloidalen Fasern wird reduziert. Die Beobachtungen von Balaxi et al. (2009) könnten somit über die deutliche Reduktion der zur Verfügung stehenden kolloidalen Fasern erklärbar sein

Andere untersuchte Flüssigkeiten wie EtGly, PropGly, DMSO und DMF resultierten in vergleichbaren Druckfestigkeiten, wobei die Breiten der Druckfestigkeitsverteilungen sich unterschied. Von allen Glykolen wurde mit BDO die geringsten Druckfestigkeiten erreicht. Wie in den bereits vorangegangenen

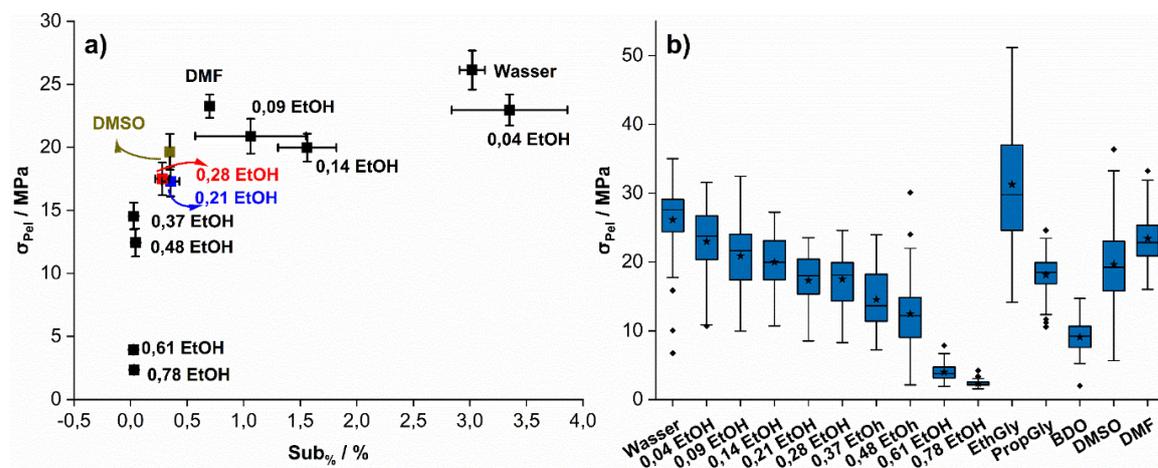


Abb. 27 a) Zusammenhang zwischen dem Massenanteil der submikroskopischen Partikel und der Druckfestigkeit der Pellets (σ_{Pel} : $n > 50$, $\bar{x} \pm CI$, $\alpha = 0,05$; Sub%: $n = 3$, $\bar{x} \pm s$). b) Box-Diagramm der Pelletdruckfestigkeiten ($n > 50$, \diamond : Ausreißer, \star : Mittelwert, $-$: Median).

Untersuchungen ist es schwierig, die genauen Gründe für die geringere Druckfestigkeit zu ermitteln. Möglicherweise waren diese Pellets noch nicht ausreichend getrocknet, oder die Flüssigkeitsverteilung während der Granulation war durch die hohe Viskosität von BDO unzureichend, was zu strukturell schwächeren Pellets geführt hat.

Dreu et al. (2005) beschrieb einen Zusammenhang zwischen der resultierenden Pelletfestigkeit von MCC und ausgewählten Lösungsmittelparametern. Es wurde dabei von einem Zusammenhang aus der Oberflächenspannung (γ_L), der relativen Permittivität (ϵ_R) und dem Kontaktwinkel (θ) zwischen MCC und der jeweiligen Flüssigkeit ausgegangen. Die Autoren gingen davon aus, dass die Pelletfestigkeit durch die Annäherung der Partikel durch den auftretenden Kapillardruck hauptverantwortlich für die resultierende Pelletfestigkeit war. Das Produkt aus diesen Parametern (α_{Pel}) wurde dabei direkt mit der der Pelletfestigkeit korreliert (Gleichung 2).

$$\alpha_{Pel} = \gamma_L * \cos(\theta) * \epsilon_R \quad (2)$$

Für den Fall von verschiedenen EtOH/ Wasser-Mischungen wurde von den Autoren eine Korrelation zwischen dem Parameter α_{Pel} und σ_{Pel} gefunden. Für die Pellet-Chargen in dieser Studie kann ebenfalls ein solcher Zusammenhang vermutet werden (Abb. 28 a). Die Druckfestigkeiten der Pellets korrelieren mit dem natürlichen Logarithmus des von Dreu et al. (2005) eingeführten Parameters. Werden für die Korrelation nur die EtOH/ Wasser-Mischungen betrachtet, war der lineare Zusammenhang stärker ausgeprägt (Abb. 28b). Aber wie in Abb. 27a sind die gemessenen Druckfestigkeiten von reinem Ethanol und 0.67 bzw. 0.78 EtOH deutlich geringer und beeinflussen somit die Ergebnisse der linearen Regression.

Berggren und Alderborn (2001b) berichteten bereits, dass die Verdichtung der Pellets, und damit die resultierende Druckfestigkeit, maßgeblich durch den resultierenden Kapillardruck während des Trocknens bestimmt wird. Der Kapillardruck ist dabei abhängig von der Oberflächenspannung der Flüssigkeit und dem Kontaktwinkel zwischen Fest- und Flüssigphase. Der in dieser Studie gefundene Zusammenhang erscheint daher plausibel. Der Parameter α_{Pel} scheint gut mit einigen Pellet-Charakteristika zu korrelieren, kann jedoch nicht verwendet werden, um die

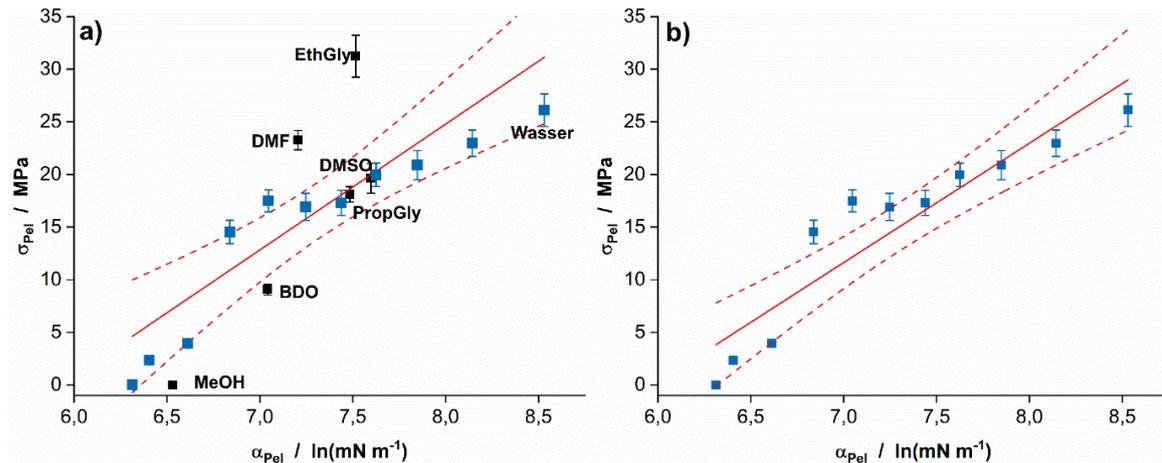


Abb. 28 Zusammenhang von σ_{Pel} ($n > 50$, $\bar{x} \pm KI$, $\alpha = 0.05$) und dem natürlichen Logarithmus von α_{Pel} . - zeigt das 95% Konfidenzintervall der linearen Anpassung. a) Alle Flüssigkeiten die zur Pelletierung eingesetzt wurden ($R: 0,806$). b) Ausschließlich EtOH/ Wasser-Mischungen (R : grundsätzliche Pelletierbarkeit einer Formulierung vorherzusagen. Es kann vermutet werden, dass zunächst die Ausbildung eines kohärenten Cellulosenetzwerkes notwendig ist, ab diesem Punkt sind die auftretenden Kapillarkräfte maßgeblich für die Pelletfestigkeit.

3.3.5 Ausbildung kohärenter Netzwerke während der Extrusion und Sphäronisation

Um zu erklären, warum Sub% keinen direkten Zusammenhang mit der resultierenden Pelletfestigkeit zeigte, muss berücksichtigt werden, dass nicht nur die Granulierflüssigkeiten einen Einfluss auf die Pelleteigenschaften haben, sondern auch das verwendete Ausgangsmaterial. Zur Erklärung der Ergebnisse kann, wie im „*crystallite-gel*“-Modell beschrieben, von einer Perkolationschwelle der kolloidalen Cellulosefasern ausgegangen werden. Überschreitet der Volumenanteil der kolloidalen Fasern einen bestimmten Grenzwert, bildet sich im Gesamtsystem ein kohärentes Netzwerk aus, das ab diesem Punkt einen maßgeblichen Einfluss auf die Eigenschaften des Gesamtsystems nimmt.

Der benötigte Volumenanteil, um in Cellulosesuspensionen kohärente Netzwerke auszubilden wurde von Moberg et al. (2017) auf Grundlage einer simplen Gleichung von Xu et al. (2013) berechnet (vgl. Gleichung 1 im Abschnitt 3.2.2). Um abschätzen zu können wie hoch der benötigte Volumenanteil an kolloidalen Fasern ist, wurden exemplarisch 10 Fasern (Tab. 8) aus Abb. 24 d vermessen und die abgeschätzte kritische Volumenkonzentration berechnet.

**Untersuchung der Interaktion von Cellulosen mit Flüssigkeiten während der
Feuchtgranulation, Extrusion und Pelletierung**

Tab. 9 Faserdimensionen und berechneter kritischer Volumenanteil.

Messung	Breite / μm	Länge / μm	B/L	φ_c /%
1	0,40	3,93	0,103	7,18
2	0,30	5,31	0,056	3,91
3	0,37	7,15	0,051	3,59
4	0,49	7,84	0,062	4,35
5	0,47	12,19	0,039	2,71
6	0,30	11,71	0,026	1,79
7	0,46	10,49	0,044	3,06
8	0,59	18,2	0,033	2,29
9	0,57	14,2	0,040	2,82
10	0,61	16,1	0,038	2,66
\bar{x}	0,46	10,7	0,049	3,44
s	0,12	4,67	0,022	1,52
s%	25,2	43,6	44,2	44,2

Die Fasern zeichneten sich durch ein hohes Seitenverhältnis aus, was zu den niedrigen benötigten Volumenkonzentrationen führt. Da es schwierig ist, die Länge der Fasern korrekt aus den REM-Aufnahmen abzuleiten, sollten diese Werte nur als grobe Annäherung betrachtet werden.

Mithilfe der berechneten kritischen Volumenfraktion der kolloidalen Fasern lässt sich abschätzen, ob es möglich ist, dass sich während der Extrusion und Sphäronisation von MCC-haltigen Formulierungen kohärente Netzwerke ausbilden können. Unter der Annahme, dass während der Extrusion von MCC-haltigen Formulierungen ein ähnlicher Massenanteil an kolloidalen Fasern wie bei der Extraktion erzeugt wird (ca. 3 % (m/m)), lassen sich folgende theoretische Berechnungen durchführen.

Ausgehend von einer Heliumdichte (ρ_{Hel}) von $1,546 \text{ g ml}^{-1} \pm 0,003 \text{ g ml}^{-1}$ für MCC, $0,997 \text{ g ml}^{-1}$ für Wasser und einer angewendeten Feuchte von 123 % während der Extrusion, lassen sich die Volumenanteile von MCC (34,40 %) und Wasser (65,60 %) in der feuchten Masse berechnen. Ausgehend von einem Massenanteil der kolloidalen Fasern von 3 % (bezogen auf den Feststoffanteil von MCC) würden die kolloidalen Fasern einen Volumenanteil von 1,032 % im Haufwerk ausmachen. Die Menge an kolloidalen Fasern liegen damit unter dem abgeschätzten Schwellwert von 3,4 %. Da

davon auszugehen ist, dass während des Knetens und der Extrusion höhere Scherkräfte auf die Partikel wirken, kann der Anteil der kolloidalen Fasern im feuchten Haufwerk höher liegen. Zusätzlich geht es bei diesem Schwellenwert um den absoluten Volumenanteil der Feststoffphase und dieser liegt mit 34,4 % deutlich über den benötigten Volumenanteil. Es wäre dementsprechend möglich, dass die kolloidalen Fasern als Bindeglied zwischen den größeren Fasern wirken können. Somit würde sich ebenfalls ein kohärentes Netzwerk ausbilden können.

3.3.6 Verwendung von homogenisierter Pulvercellulose als Pelletierhilfsstoff

Die bisherigen Ergebnisse implizieren eine große Bedeutung von kolloidalen Cellulosefasern für die Extrusion und Sphäronisation. Daraus lässt sich schließen, dass PC ohne Einsatz eines zugefügten Bindemittels extrudiert werden kann, sofern kolloidale Fasern inhärent im Material vorhanden sind. Aus den Ergebnissen der Homogenisationsstudien (Kapitel 3.2) lässt sich vermuten, dass homogenisierte PC (hPC) ebenfalls Fasern im kolloidalen Maßstab beinhaltet. Um diese Annahme zu untersuchen, wurde PC nach den Prozessparametern aus Abschnitt 5.2.3.1 homogenisiert und die Suspension anschließend gefriergetrocknet (Abschnitt 5.3.6). Das weitere Vorgehen war äquivalent wie in den Abschnitten 5.2.5, 5.3.4.1 und 5.3.5 beschrieben.

Das erhaltene Material wurde ebenfalls auf die Existenz von kolloidalen Partikeln untersucht. Ein leichter TE konnte beobachtet werden (Abb. 29). Im Unterschied zu unbehandelter PC, war dieser TE auch nach 2 h Zentrifugation weiterhin stabil. Um auszuschließen, dass durch den hohen Energieeintrag während der Homogenisation die PC degradiert und infolgedessen als MCC vorlag, wurde vor und nach der



Abb. 29 TE der homogenisierten PC nach 24 h rühren und Zentrifugation.

Untersuchung der Interaktion von Cellulosen mit Flüssigkeiten während der Feuchtgranulation, Extrusion und Pelletierung

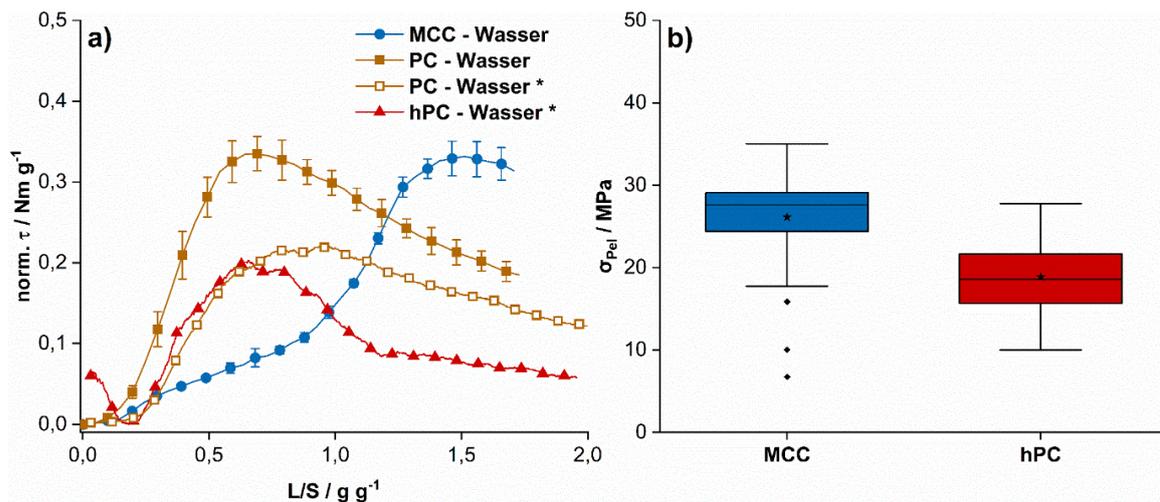


Abb. 30 a) MTR-Profil von MCC, PC, hPC ($n = 3, \bar{x} \pm s$; * $n = 1$). **b)** Box-Diagramm der gemessenen σ_{Pel} von MCC und hPC Pellets ($n > 50$, \blacklozenge : Ausreißer, \star : Mittelwert, $-$: Median).

Homogenisation der DP nach Ph.Eur. (Ph.Eur. 01/2017:0315) bestimmt (s. Abschnitt 5.3.8). Vor der Homogenisation wurde ein DP von 855 ± 5 ($n = 3$) ermittelt, der sich nach der Homogenisation auf 774 ± 46 ($n = 3$) reduziert hatte. Nach Arzneibuchdefinition kann noch von einer PC ausgegangen werden.

Die homogenisierte PC (hPC) wurde im MTR einmalig vermessen. Aufgrund der geringen Menge an verfügbarem Material wurde die Ansatzgröße auf ca. 16 g gesenkt. Da das Füllvolumen ebenfalls einen Einfluss auf das resultierende Drehmoment haben kann, wurde zum Vergleich die gleiche Menge PC im MTR vermessen (Abb. 30 a). Der Kurvenverlauf von hPC unterscheidet sich leicht vom Kurvenverlauf der unbehandelten PC. Ein schneller Abfall des Drehmomentes nach überschreiten des Maximums wurde beobachtet. Der Kurvenverlauf hat sich nicht dem Kurvenverlauf der MCC angenähert, sodass geschlussfolgert wurde, dass sich die grundsätzlichen Interaktionsmechanismen der hPC mit Wasser nicht wesentlich von PC unterscheiden. Die Eigenschaften des Haufwerkes, die mit dem MTR gemessen wurden, waren demnach kein Effekt eines sich ausbildenden Gelgerüsts, sondern wurden vornehmlich durch Kapillarkräfte zwischen den Partikeln bzw. einer Volumenzunahme des Haufwerkes durch Quellung beeinflusst. Die Ergebnisse deuten an, dass sich aus dem Verlauf der MTR-Kurve keine direkten Informationen zur Pelletierbarkeit ableiten lassen. Die Untersuchung im MTR kann aber sinnvoll sein, um ohne großen Materialaufwand eine Annäherung an ein optimales L/S-Verhältnis zu erhalten.

Für die Extrusion wurde ein L/S von 1,99 gewählt. Das L/S wurde auf Grundlage früherer Extrusionsexperimente mit PC verwendet und wurde nicht weiter evaluiert. Mit diesem L/S war die Extrusion und Sphäronisation im Kleinstmaßstab (Abschnitt 5.2.5) möglich. Die Extrudate zerfielen bei der Sphäronisation nicht, sondern formten sphärische Agglomerate. Die Größe dieser Pellets war deutlich geringer als die von vergleichbaren MCC Pellets (Tab. 7). Die Druckfestigkeit der hPC-Pellets war niedriger als die von MCC Pellets, und in einer ähnlichen Größenordnung wie die Druckfestigkeit von MCC Pellets, die mit EtOH/ Wasser-Mischungen extrudiert wurden (Abb. 30 b). Die geringere Druckfestigkeit ist wahrscheinlich auf die höhere Porosität zurückzuführen, wie sie für PC-Pellets mit Bindemittelzusatz bereits in der Literatur beschrieben wurde (Alvarez et al. 2003; Lindner und Kleinebudde 1994).

3.3.7 Zusammenfassung

Die Ergebnisse bieten neue Evidenz für die Erklärung des Pelletierungsverhaltens von MCC und dessen Abgrenzung zur PC. PC interagiert mit geeigneten Flüssigkeiten hauptsächlich über Volumenzunahme/ Quellung. Wird diese Quellung, bzw. die Penetration in Poren, durch die Verwendung von Flüssigkeiten mit hoher Viskosität gehemmt, kann kein wesentlicher Anstieg des Drehmomentes beobachtet werden. Im Fall von MCC ist die Quellung nur von sekundärer Bedeutung, da hier die dynamische Reduktion der Partikelgrößenverteilung zu einem Anstieg in den Messkurven der MTR-Experimente führt. Es konnten relevante Lösungsmittelparameter, wie π^* , n_D , γ und ϵ_R , ermittelt werden, die für eine Interaktion zwischen der GF und Cellulose von Bedeutung sind.

Zusammen mit den Ergebnissen aus den thermoporosimetrischen Studien (Kapitel 3.1) kann der Schluss gezogen werden, dass das „*molecular-sponge*“-Modell gut das Verhalten von PC beschreibt, aber das Verhalten von MCC nicht erklären kann. Das „*molecular-sponge*“-Modell berücksichtigt zum einen nicht die Verringerung der Partikelgröße von MCC während der Verarbeitung und zum anderen kann es auch nicht die unterschiedlichen Ergebnisse bei Verwendung von hochviskosen Flüssigkeiten erklären. Wäre die Quellung, bzw. die physikalische Bindung von Flüssigkeit in den Poren und deren Abgabe der Hauptmechanismus während der Extrusion und Sphäronisation, müsste MCC bei Verwendung von Glykolen ein

ähnliches Verhalten wie PC zeigen. Die Pelletierung dürfte demnach nicht möglich sein.

Eine der wichtigsten Erkenntnisse aus dieser Studie ist der Beleg für die Eigenschaft von MCC, Fasern im kolloidalen Bereich abzugeben. In jeder untersuchten Flüssigkeit, die Pelletierung ermöglichte, konnten kolloidale Partikel nachgewiesen werden. Die Partikelgrößenreduktion, die bereits in zahlreichen Publikationen beschrieben wurde (Sarkar et al. 2013a; Sarkar et al. 2013b; Sarkar et al. 2014; Sarkar und Liew 2014; Suzuki et al. 2001a), endet demzufolge nicht im Mikrometerbereich, sondern setzt sich fort, bis Fasern in kolloidaler Größe vorliegen. Die einmalige Extraktion konnte nicht alle kolloidalen Fasern aus MCC isolieren und auch nach 20 Extraktionen wurden immer noch kolloidale Partikel nachgewiesen. Demnach könnte MCC als Aggregat aus kolloidalen Fasern verstanden werden, das solange Nanofasern freisetzt, bis die gesamte Masse kolloidal dispergiert vorliegt. Für PC konnte dieses Verhalten nicht nachgewiesen werden und selbst in nicht zentrifugierten Proben konnten kolloidale Partikel nicht eindeutig nachgewiesen werden. Da die Scherkräfte während des Rührens kleiner sind als während des Extrusionsprozesses, ist es wahrscheinlich, dass auch während dieses Prozesses ein Teil der MCC kolloidal in der GF dispergiert vorliegt.

Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung der kolloidalen Partikel, ist die Beobachtung, dass MeOH als GF zwar einen Anstieg des Drehmomentes verursachte, aber keine Freisetzung von kolloidalen Partikeln induzierte. Die Werte von τ_{\max} mit MeOH als GF waren in der gleichen Größenordnung wie für eine EtOH/ Wasser-Mischung mit 0,61 molarem Anteil von Ethanol. Während für die EtOH/ Wasser-Mischung kolloidale Partikel nachgewiesen werden konnten und eine Sphäronisation möglich war, konnte mit MeOH keine Extrusion bzw. Sphäronisation durchgeführt werden. Dies deutet darauf hin, dass MCC zwar interagiert, aber durch das Fehlen von stabilen Kolloiden während der Befeuchtung kann sich kein kohärentes Netzwerk ausbilden. In der Folge kann MeOH nicht als GF für die Pelletierung von MCC eingesetzt werden.

Die Anwesenheit von kolloidaler MCC scheint die rheologischen Eigenschaften soweit zu verändern, dass der Pelletierungsprozess möglich ist. Es konnte kein quantitativer Zusammenhang zwischen der Menge an kolloidalen Partikeln und den Pelleteigenschaften hergestellt werden. Die Pelletierbarkeit von Formulierungen

scheint nach einem „*alles oder nichts*“-Prinzip entschieden zu werden. Ist die Formulierung adäquat zusammengesetzt und die GF geeignet, d.h. es sind kolloidale Partikel in der Masse vorhanden, ist eine Pelletierung mit MCC möglich. Da in dieser Studie immer nur reine MCC verwendet wurde, waren alle Eigenschaften der Pellets ähnlich. Die mechanistischen Hintergründe für die Extrusion und Sphäronisation lassen sich auf Grundlage dieser Ergebnisse gut mit der Perkolationstheorie (Abschnitt 3.3.5) und der von Kleinebudde aufgestellten „*crystallite-gel*“-Hypothese (Kleinebudde 1997b) erklären. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass es in dieser Studie keine Kristallite in kolloidaler Größe identifiziert werden konnten. Vielmehr wurden NFC isoliert, die zusammen mit größeren Fasern die Perkolationsschwelle überschreiten.

Die Hochdruckhomogenisation führt, wie bereits im Kapitel 3.2 beschrieben, zu einer Reduktion der Partikelgröße von PC. In dieser Studie konnte das Vorhandensein von kolloidalen Fasern nur vermutet, aber nicht bewiesen werden. Durch das Extraktionsverfahren konnte belegt werden, dass nach der Homogenisation kolloidale Fasern inhärent in PC vorliegen und durch wenig Scherbeanspruchung wieder freigesetzt werden können. Zum ersten Mal war es möglich, Pellets aus PC herzustellen, ohne dass ein Zusatz an Bindemittel notwendig war. Die Pellets aus PC zeigten geringere Druckfestigkeiten, ein höheres Seitenverhältnis und kleinere Pelletgrößen. Der Hauptunterschied zwischen PC und MCC ist nicht in der Porosität begründet, sondern in der Partikelgrößenverteilung, insbesondere im unteren Mikrometer- und Nanometermaßstab.

Die Studie bietet somit nicht nur neue Evidenz für das postulierte „*crystallite-gel*“-Modell, sondern auch einen Erklärungsansatz für weitere Phänomene während der Nassgranulation von MCC.

3.4 Einfluss von Tensiden, Peptisatoren und Natrium-Laurylsulfat auf die Pelleteigenschaften von mikrokristalliner Cellulose

3.4.1 Einleitung

Die Ergebnisse aus Kapitel 3.2 und 3.3 zeigen, dass die Partikelgröße von Cellulose, allen voran der Anteil an kolloidalen Fasern, einen maßgeblichen Einfluss auf die Prozessierbarkeit und Verhalten während der Feuchtgranulation, Extrusion und Sphäronisation hat. SLS beeinflusste als kationisches Tensid die Viskosität und bewirkte eine Abnahme der Viskosität von homogenisierten Cellulosesuspensionen. Aus diesen Beobachtungen wurde geschlussfolgert, dass v.a. SLS die Interaktion zwischen den kolloidalen Fasern vermindert und dadurch die Ausbildung eines kolloidalen Netzwerkes behindert bzw. geschwächt war (Araki et al. 1999; Quennouz et al. 2016; Tardy et al. 2017). Der Einfluss von SLS wurde dabei auf zwei Mechanismen zurückgeführt, die Verminderung der Oberflächenspannung und den daraus folgenden geringeren Kapillarkräften und die Erhöhung die elektrostatische Repulsion durch eine Erhöhung des Zeta-Potentials.

Der Effekt von verschiedenen Additiven in einer Pelletformulierung wurde bereits von zahlreichen Autoren untersucht. Ziel war es dabei, den Feuchtigkeitsbedarf der Formulierung zu reduzieren, die Pelletqualität zu erhöhen oder die Robustheit der Formulierung zu erhöhen. Mesiha und Valles (1993) untersuchten den Einfluss mehrerer Hilfsstoffe, darunter u.a. SLS und Polysorbat 80. SLS führte in dieser Studie bereits ab einem Massenanteil von 0,25 % zu einer Erhöhung der Friabilität und einer Verminderung der Pelletfestigkeit. Ab einer Konzentration von 1 % war eine Sphäronisation nicht mehr möglich. Polysorbat 80 konnte dagegen bis zu einer Konzentration von 1 % angewendet werden und erhöhte dabei zusätzlich die Druckfestigkeit der Pellets. Law und Deasy (1997) verwendeten mit 5 % (m/m) SLS einen höheren Anteil und beobachteten hierbei eine starke Agglomerationsneigung während der Pelletierung. El Saleh (2000) machte vergleichbare Beobachtungen, hier verhinderte ein zu hoher SLS-Anteil die Sphäronisation. Die verwendeten Konzentrationen an SLS und die gemachten Beobachtungen unterschieden sich in den Studien. Die Gemeinsamkeit dieser Studien war die Beobachtung, dass SLS einen

Die dargestellten Ergebnisse in dieser Studie wurden in Zusammenarbeit mit Ramy Elsergany vom Department of Pharmacy der National University of Singapore erstellt. Die Ergebnisse wurden eigenständig erneut ausgewertet. Die praktischen Arbeiten in dieser Studie wurden ausschließlich von Ramy Elsergany durchgeführt und wurden als Fachartikel eingereicht (s. Publikationen).

konzentrationsabhängigen, negativen Effekt auf die Pelletqualität hatte. SLS scheint im Gegensatz zu anderen Tensiden das Verhalten von MCC stärker zu beeinflussen.

In der folgenden Studie sollte untersucht werden, welche spezifischen Stoffeigenschaften von SLS zu der verminderten Pelletqualität von MCC haltigen Pellets führt. Die Arbeitshypothese basierte dabei auf der Annahme, dass SLS die Interaktion der kleinsten MCC-Fasern verminderte und somit die Ausbildung eines kolloidalen Netzwerkes unterbindet und in der Folge eine Sphäronisation nicht mehr möglich ist. Es ist zudem möglich, dass die Reduzierung der Oberflächenspannung zu Extrudaten mit geringerer Festigkeit führt und diese auf der Friktionsplatte nur zerrieben werden. Ein kombinatorischer Effekt aus beiden Mechanismen zu den Ergebnissen sollte ebenfalls weiter untersucht werden. Um die möglichen Mechanismen voneinander trennen zu können, wurden neben SLS das nicht-ionogene Tensid Poloxamer 188 (Po188) und Dinatriumhydrogenphosphat (K_2HPO_4) eingesetzt.

Neben MCC wurde in dieser Studie auch sog. kolloidale MCC (kMCC) verwendet. Diese Sonderform von MCC wird durch koprozessieren von MCC mit Carboxymethylcellulose (CMC) erhalten. CMC dient dabei als Schutzkolloid, das die Aggregation der kolloidalen Cellulosefasern nach der Hydrolyse verhindern soll. Der erhöhte Anteil an kolloidalen Fasern in kMCC führt nach der Rekonstitution zu einer Suspension mit plastisch-thixotropem Verhalten, ähnlich der von homogenisierter Cellulose. kMCC kann mit einer höheren Arzneistoffbeladung extrudiert und sphäronisiert werden und zeigt eine geringere Empfindlichkeit gegen Überfeuchtung (Podczek et al. 2008). Dies kann einerseits mit einem erhöhten Anteil an kolloidalen Fasern erklärt werden, kann aber ebenfalls eine Folge aus dem erhöhten Bindemittelanteil sein. Da die kolloidalen Fasern der kMCC bereits stabilisiert vorliegen sollte hier der Effekt von SLS und der anderen Additive geringer ausfallen. Um zu evaluieren, ob die erhöhte kolloidale Stabilität von kMCC einen Einfluss auf die Extrusion und Sphäronisation hat oder eine Folge des hohen Bindemittelanteils ist, wurde zusätzlich eine physikalische Mischung aus MCC und CMC (pMCC) gleicher Zusammensetzung verwendet.

Ziel dieser Studie war es demnach, die Mechanismen der reduzierten Pelletierbarkeit von MCC durch SLS-Zusatz zu erklären und weitere Belege für die Bedeutung der kolloidalen Fasern zu erbringen.

3.4.2 Herstellung der Formulierungen

Alle Formulierungen wurden wie in Abschnitt 5.2.4 beschrieben hergestellt. Die Chargengröße betrug dabei 1 kg Pulvermischung. pMCC wurde durch vorheriges Mischen von MCC mit CMC (10 % m/m) vorbereitet. Der Anteil von CMC entsprach dabei dem Anteil von CMC des verwendeten kommerziell erhältlichen kMCC. Die genaue Zusammensetzung der einzelnen produzierten Pelletchargen ist in Tab. 9 angegeben.

Das verwendete L/S-Verhältnis wurde mit einem ähnlichen Vorgehen wie in Abschnitt 5.2.5.2.2 ermittelt. Als Abweichung vom beschriebenen Vorgehen wurde hier der Ansatz von Santomaso et al. (2017) verfolgt. Der Grund für dieses Vorgehen lag in der Heterogenität der Formulierungen und den daraus resultierenden Unterschieden in den Kurvenverläufen, die das simplere Vorgehen aus Abschnitt 5.2.5.2 verhinderte.

3.4.3 Einfluss der Additive auf Pelletgröße, -verteilung, -form und -druckfestigkeit

Nahezu alle Chargen konnten mit den gewählten Konzentrationen der Additive prozessiert werden. Das benötigte L/S-Verhältnis variierte je nach Pelletierhilfsstoff und Additiv von 0,78 bis 1,13. Sowohl SLS als auch Pol188 reduzierten die benötigte Feuchte der Formulierungen schon bei geringen Konzentrationen (Tab. 10), während dieser Effekt bei Einsatz von K_2HPO_4 nicht beobachtet wurde. Die Reduktion der benötigten Feuchte ist bereits in der Literatur beschrieben und wird hauptsächlich auf eine bessere Hydratisierung der Cellulosefasern durch die erniedrigte Oberflächenspannung erklärt (Law und Deasy 1997; Mesiha und Valles 1993). Für Formulierungen, die kMCC oder pMCC als Pelletierhilfsstoffe enthielten, wurden insgesamt geringere L/S-Verhältnisse als für korrespondierende MCC-Formulierungen ermittelt. Die in kMCC und pMCC enthaltende CMC löste sich wahrscheinlich während der MTR-Untersuchungen in der GF auf und erhöhte damit die Viskosität der Flüssigkeit. Dadurch wurde bereits bei geringeren L/S-Verhältnissen ein Maximum im Drehmoment beobachtet.

Tab. 10 Hergestellte Pelletformulierungen

MCC				kMCC				pMCC							
Zusatz: SLS				Zusatz: SLS				Zusatz: SLS							
MCC	DCPA	SLS	L/S	L/S	τ /Nm g ⁻¹	kMCC	DCPA	SLS	L/S	τ /Nm g ⁻¹	pMCC	DCPA	SLS	L/S	τ /Nm g ⁻¹
82,00	18	-	1,13	0,225	0,225	82,00	18	-	0,81	0,645	82,00	18	-	0,95	0,545
81,95	18	0,05	1,10	0,225	0,225	81,95	18	0,05	0,81	0,575	81,95	18	0,05	0,94	0,515
81,90	18	0,1	1,03	0,225	0,225	81,90	18	0,1	0,80	0,575	81,90	18	0,1	0,91	0,500
81,85	18	0,15	1,02	0,225	0,225	81,85	18	0,15	0,79	0,645	81,85	18	0,15	0,90	0,510
81,80	18	0,2	0,97	0,225	0,225	81,80	18	0,2	0,78	0,580	81,80	18	0,2	0,89	0,510
81,75	18	0,25	0,96	0,210	0,210	81,75	18	0,25	0,78	0,515	81,75	18	0,25	0,87	0,520
80,00	18	2,0	0,89	0,135	0,135	80,00	18	2	0,77	0,515	80,00	18	2	0,85	0,405
78,00	18	4,0	0,86	0,130	0,130	78,00	18	4	0,77	0,505	78,00	18	4	0,83	0,355
Zusatz: Pol188				Zusatz: Pol188				Zusatz: Pol188							
MCC	DCPA	Pol188	L/S	τ /Nm g ⁻¹	kMCC	DCPA	Pol188	L/S	τ /Nm g ⁻¹	pMCC	DCPA	Pol188	L/S	τ /Nm g ⁻¹	
82,00	18	-	1,13	0,225	0,225	82,00	18	-	0,81	0,645	82,00	18	-	0,95	0,545
81,95	18	0,05	1,06	0,210	0,210	81,95	18	0,05	0,80	0,605	81,95	18	0,05	0,92	0,515
81,90	18	0,1	1,04	0,205	0,205	81,90	18	0,1	0,80	0,585	81,90	18	0,1	0,91	0,500
81,85	18	0,15	1,03	0,215	0,215	81,85	18	0,15	0,79	0,650	81,85	18	0,15	0,90	0,505
81,80	18	0,2	1,03	0,260	0,260	81,80	18	0,2	0,79	0,575	81,80	18	0,2	0,89	0,510
81,75	18	0,25	0,96	0,230	0,230	81,75	18	0,25	0,79	0,560	81,75	18	0,25	0,88	0,515
80,00	18	2	0,93	0,260	0,260										
78,00	18	4	0,90	0,255	0,255										
74,00	18	8	0,73	0,265	0,265										

Einfluss von Tensiden, Peptisatoren und Natrium-Laurylsulfat auf die Pelleteigenschaften von mikrokristalliner Cellulose

Zusatz: K₂HPO₄					Zusatz: K₂HPO₄					Zusatz: K₂HPO₄							
Anteile /%					Anteile /%					Anteile /%							
MCC	DCPA	K ₂ HPO ₄	L/S	τ /Nm g ⁻¹	kMCC	DCPA	K ₂ HPO ₄	L/S	τ /Nm g ⁻¹	pMCC	DCPA	K ₂ HPO ₄	L/S	τ /Nm g ⁻¹			
82,00	18	-	1,13	0,225	82,00	18	-	0,81	0,645	82,00	18	-	0,95	0,545			
81,95	18	0,05	1,03	0,220	81,95	18	0,05	0,81	0,635	81,95	18	0,05	0,96	0,540			
81,90	18	0,1	1,03	0,240	81,90	18	0,1	0,81	0,630	81,90	18	0,1	0,96	0,535			
81,85	18	0,15	1,03	0,225	81,85	18	0,15	0,82	0,630	81,85	18	0,15	0,96	0,505			
81,80	18	0,2	1,04	0,220	81,80	18	0,2	0,82	0,640	81,80	18	0,2	0,97	0,500			
81,75	18	0,25	1,06	0,220	81,75	18	0,25	0,80	0,625	81,75	18	0,25	0,97	0,500			
80,00	18	2	0,94	0,215													
78,00	18	4	0,85	0,225													
74,00	18	8	0,79	0,225													
Zusatz: K₂HPO₄ + Pol188					Zusatz: K₂HPO₄ + Pol188					Zusatz: K₂HPO₄ + Pol188							
Anteile /%					Anteile /%					Anteile /%							
MCC	DCPA	K ₂ HPO ₄	Pol188	L/S	τ /Nm g ⁻¹	kMCC	DCPA	K ₂ HPO ₄	Pol188	L/S	τ /Nm g ⁻¹	pMCC	DCPA	K ₂ HPO ₄	Pol188	L/S	τ /Nm g ⁻¹
80	18	1	1	0,95	0,240												
78	18	2	2	0,93	0,255												
74	18	4	4	0,80	0,250												

Im Fall von kMCC kann auch der erhöhte Anteil an stabilisierten kolloidalen Fasern ebenfalls zu einem schnelleren Anstieg des Drehmomentes geführt haben und so die noch kleineren L/S-Werte erklären. Da das Maximum nach Santomaso et al. (2017) als Bezugspunkt für die Ermittlung der optimalen Feuchte genutzt wurde, war diese für beide Hilfsstoffe geringer. Podczeczek et al. (2008) berichtete, dass kMCC als kolloidale Variante der MCC eine höhere Wasserbindungskapazität besitzt. Die Extrusion/ und Sphäronisation soll durch Restriktion der Wassermigration in einem größeren Feuchtebereich möglich sein. Dieser Effekt könnte auch auf pMCC übertragbar sein.

Der Einsatz von SLS in Massenkonzentrationen über 0,25 % führte bei MCC-Formulierungen zu einer Desaggregation der Extrudatstränge auf der Friktionsplatte des Sphäronisers und es konnten so keine Pellets erhalten werden. Zusätzlich führte der Einsatz von SLS in niedrigeren Konzentrationen zu einer konzentrationsabhängigen Erhöhung der Verteilungsbreite und des Seitenverhältnisses der MCC-Pellets (Abb. 31 Mitte). Die mediane Größe der Pellets nahm mit steigender SLS-Konzentration zunächst zu, fiel bei einer Konzentration von 0,25 % plötzlich ab (Abb. 31a Oben). Pol188 und K_2HPO_4 konnten in Anteilen von bis zu 8 % in die Formulierungen eingearbeitet werden, ohne dass sich die Haufwerkseigenschaften merkbar veränderten. Sowohl kMCC (Abb. 31b) als auch pMCC (Abb. 31c) zeigten bis zu einem Massenanteil von 0,25 % mit keinem der ausgewählten Additive eine Veränderung der Pelletgröße,- verteilung oder -form. Im Fall von pMCC konnte mit steigendem SLS-Anteil eine leichte Tendenz zu kleineren Granulaten beobachtet werden. Der hohe Bindemittelanteil überkompensierte wahrscheinlich die potenziell negativen Effekte der verwendeten Additive. Prinzipiell zeigte die Inkorporation von anderen Additiven als SLS nahezu keinen Effekt auf die Haufwerkseigenschaften. Besonders MCC-Formulierungen ließen sich durch SLS beeinflussen.

Die ermittelten Druckfestigkeiten der Pellets zeigten ein ähnliches Ergebnis. Nur SLS beeinflusste die Druckfestigkeit der MCC-Pellets in einen relevanten Umfang (Abb. 32 a). Dieser Effekt lässt sich vor allem durch die reduzierte Oberflächenspannung und der sich daraus ergebenden geringeren Verdichtung während der Trocknung erklären (Berggren und Alderborn 2001b). Sowohl kMCC (Abb. 32 b) als auch pMCC

Einfluss von Tensiden, Peptisatoren und Natrium-Laurylsulfat auf die Pelleteigenschaften von mikrokristalliner Cellulose

(Abb. 32 c) wurden nicht durch die gewählten Additive beeinflusst. Die gemessenen absoluten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Pelletierhilfsstoffen wurden hierbei nicht weiter berücksichtigt. Die Pellets mit kMCC und pMCC wiesen eine schlechtere Rundheit ($AR > 1,2$) und können eher als abgerundete Zylinder betrachtet werden. Für die Berechnung der Pelletdruckfestigkeit (s. Abschnitt 5.3.7.2) wird jedoch von einer annähernd sphärischen Gestalt ausgegangen. Dieser Umstand führt bei weniger runden Agglomeraten zu ungenauen Ergebnissen. Innerhalb einer Chargenreihe sollte dieser Effekt jedoch vernachlässigbar sein, weswegen ein Vergleich weiterhin möglich war.

In allen Chargen zeigte somit nur SLS einen Einfluss auf die Pelletgrößen- und formparameter und dies auch nur mit MCC im relevanten Ausmaß. Es wurde zunächst davon ausgegangen, dass die herabgesetzte Oberflächenspannung der Granulierflüssigkeit zu einer mechanischen Instabilität der Extrudatstränge führte und eine Ausrundung der Stränge verhinderte. Pol188 als weniger potentes Tensid senkt die Oberflächenspannung nicht in selbem Ausmaß wie SLS und hatte dementsprechend einen kleineren Einfluss auf die Prozessierbarkeit der Formulierungen. Untersuchungen der Oberflächenspannungen von SLS- und Pol188-Lösungen in vergleichbaren Konzentrationen wie die, die sich während der Extrusion der Formulierungen ergeben (Abb. 33), zeigten eine höhere Effektivität von SLS ($\approx 25 \text{ mN m}^{-1}$ zu $\approx 52 \text{ mN m}^{-1}$), wohingegen Pol188 eine kleinere kritische Mizellbildungskonzentration (M_{krit}) aufwies (0,1 % zu 0,02 %). Dennoch haben die Untersuchungen ergeben, dass, bezogen auf die verwendete Masse an Flüssigkeit, die Konzentration in der GF der MCC-Formulierung mit dem geringsten SLS-Anteil (0,05 % m/m) bereits 0,045 % betrug. Damit war diese Konzentration nahe der experimentell ermittelten M_{krit} . In allen weiteren MCC/SLS-Formulierungen wiesen die GF eine SLS-Konzentration über der M_{krit} von SLS auf.

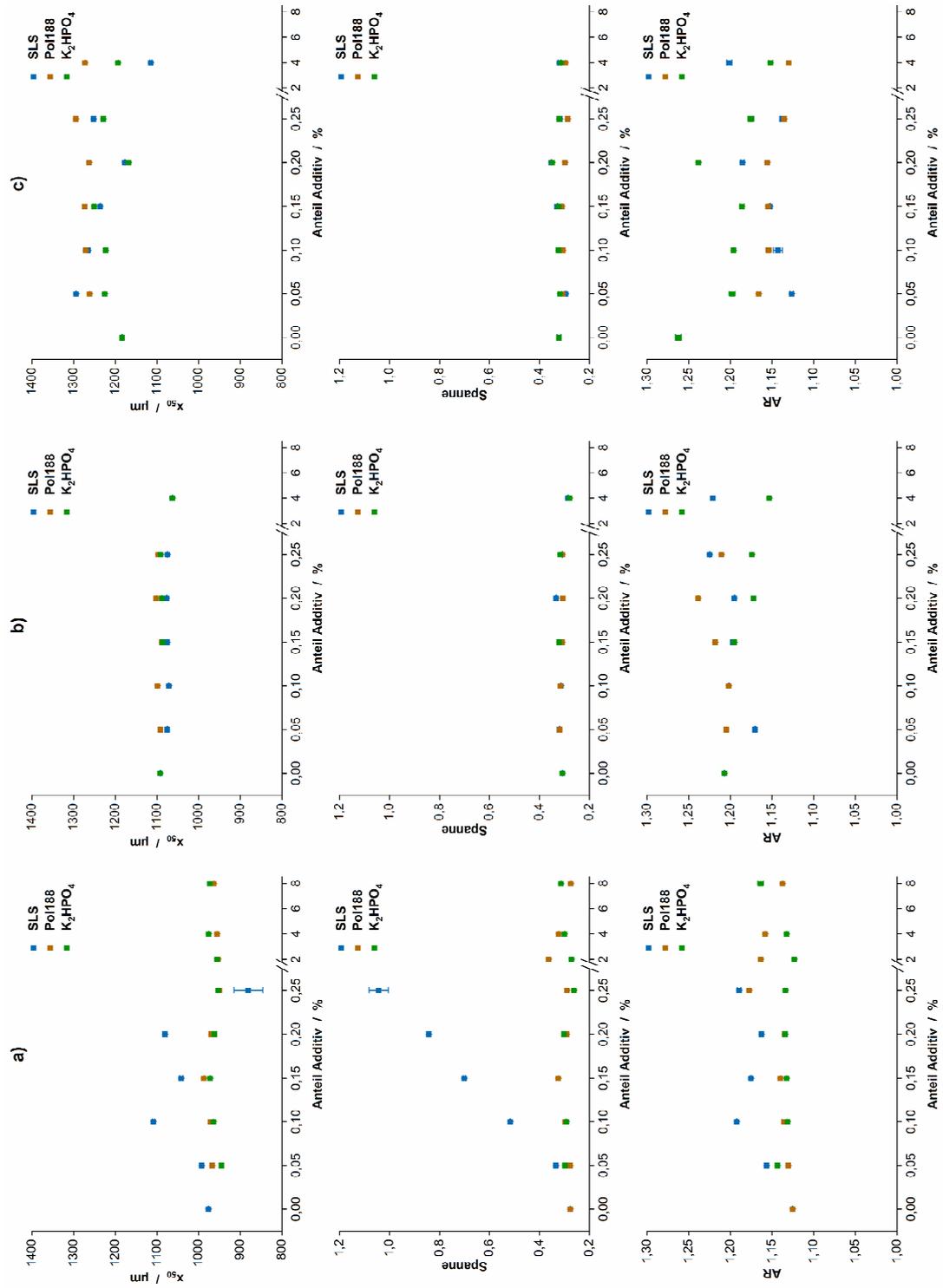


Abb. 31 x_{50} , Spanne und Seitenverhältnis der produzierten Pelletchargen. Spalte a) MCC, b) kMCC und c) pMCC mit unterschiedlichen Anteilen an SLS, Pol188 und K_2HPO_4 ($n = 4$; $\bar{x} \pm s$)

Einfluss von Tensiden, Peptisatoren und Natrium-Laurylsulfat auf die Pelleteigenschaften von mikrokristalliner Cellulose

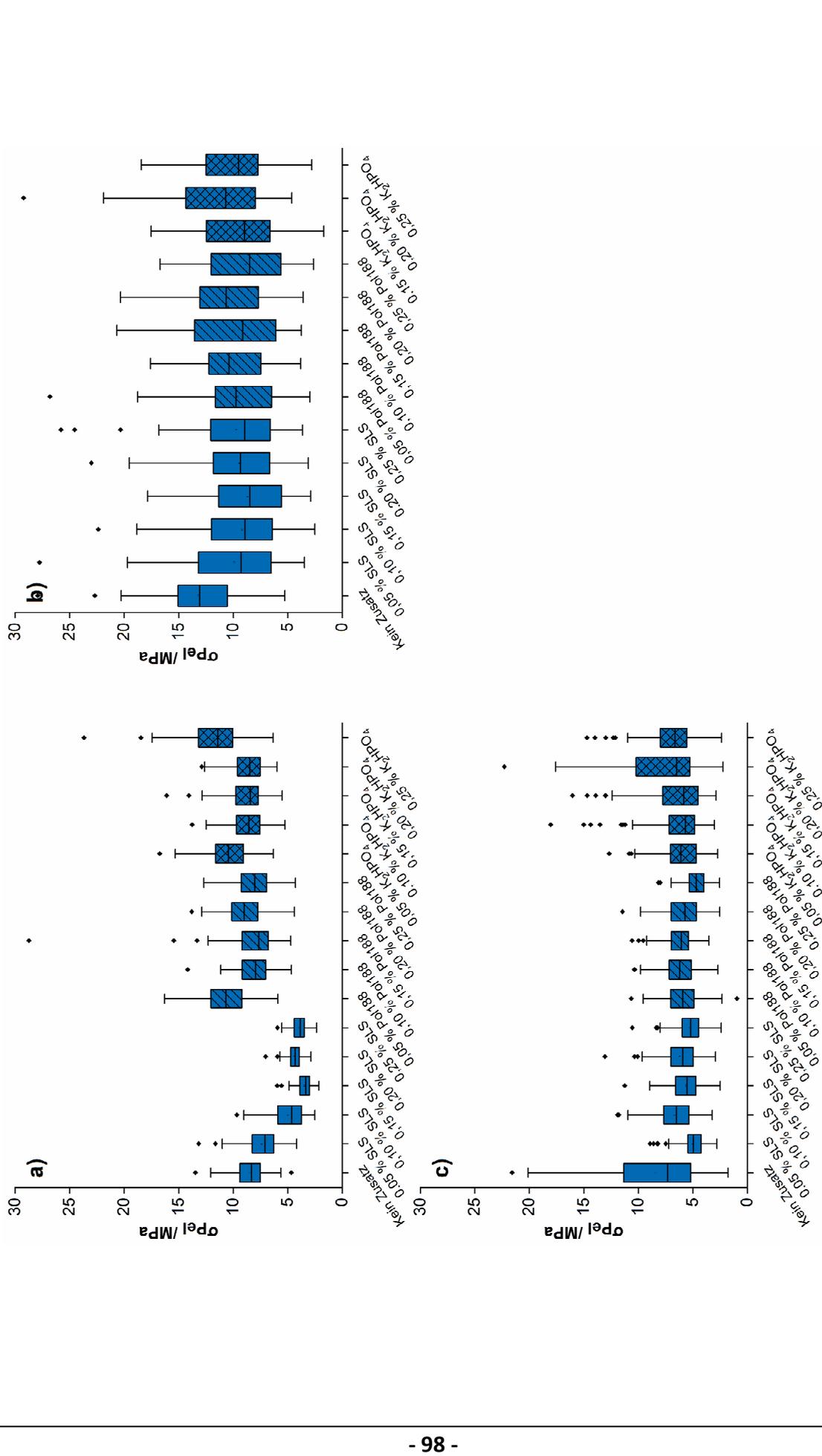


Abb. 32 Box-Diagramm der Druckfestigkeiten der produzierten Pelletchargen mit a) MCC, b) kMCC und c) pMCC (n > 90, ♦: Ausreißer, ★: Mittelwert, -: Median).

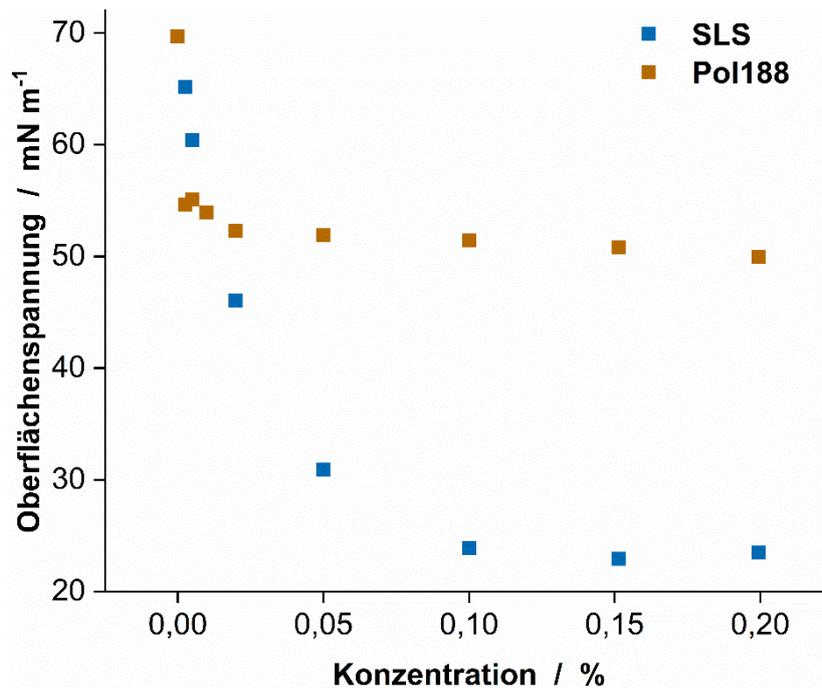


Abb. 33 Oberflächenspannung von SLS- und Pol188-Lösungen.

Die Oberflächenspannung war somit an diesem Punkt bereits minimal. Trotz dieses Umstands war eine Extrusion und Sphäronisation möglich. Es wurde daraus geschlussfolgert, dass der Effekt von SLS nicht allein auf die Senkung der Oberflächenspannung zurückgeführt werden kann. Auch der Effekt einer gesteigerten elektrostatischen Abstoßung durch eine mögliche Erhöhung des Zeta-Potentials konnte die Beobachtungen nicht erklären, da der Zusatz von K_2HPO_4 bis 8 % keinen Effekt auf die MCC-Formulierungen hatte. In einem folgenden Experiment wurde MCC zusammen mit Pol188 und K_2HPO_4 verarbeitet (Tab. 9). Der maximale Anteil von Pol188 bzw. K_2HPO_4 betrug dabei jeweils 4 % der Masse. Diese Chargen wiesen im Vergleich zu der Charge ohne Additive eine erhöhte Verteilungsbreite, aber ein ähnliches Seitenverhältnis und mediane Partikelgröße. Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass auch ein Mischeffekt aus reduzierter Oberflächenspannung und erhöhter elektrostatischer Abstoßung nicht zu einem Ausbleiben der Sphäronisation geführt hat.

Der genaue Mechanismus, wie SLS mit MCC interagiert und die Sphäronisation verhindert konnte mit dieser Studie nicht belegt werden. Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass die Erklärungen, die in Abschnitt 3.2.3 diskutiert wurden, auch hier angewendet werden können. SLS interagiert wahrscheinlich verstärkt mit den kolloidalen Fasern und vermindert die Interaktion dieser untereinander.

Während der Befeuchtung und dem Kneten im Extruderzylinder lagert sich SLS auf der Oberfläche der Cellulose an und erhöht die Abstoßung der kolloidalen Fasern untereinander. Die kolloidalen Fasern können in der Folge kein kolloidales Netzwerk mehr ausbilden bzw. als Bindemittel agieren. Die plastischen Eigenschaften und der Zusammenhalt der Masse sind in der Folge reduziert. Während der Sphäronisation kommt es nur zu einer Desagglomeration der Extrudate. kMCC und pMCC besitzen durch den Zusatz von CMC einen hohen Anteil an Bindemittel, der die Störung der kolloidalen Matrix ausgleicht. Bezogen auf die Masse an GF, betrug die CMC Konzentration bis zu 10 % (m/m). Die Masse hat somit wieder ausreichend plastische Eigenschaften, um ausgerundet werden zu können. Ein ähnlicher Einfluss konnte bereits durch Lindner und Kleinebudde (1994) mit PC beobachtet werden. Hier ermöglichte der Zusatz von CMC die Extrusion und Sphäronisation von PC, obwohl unbearbeitete PC keine kolloidalen Partikel enthält (vgl. Abschnitt 3.3.3).

3.4.4 Zusammenfassung

Ziel der Untersuchung war es, den Einfluss von SLS, Pol188 und K_2HPO_4 auf die Extrusion und Sphäronisation von MCC, kMCC und pMCC zu untersuchen. Nur SLS hatte einen relevanten Einfluss auf die Pelleteigenschaften von MCC-Pellets. Bis zu einer Massenkonzentration von 0,25 % SLS konnten Pellets mittels Extrusion und Sphäronisation hergestellt werden. Dabei erhöhten sich mit steigendem SLS-Anteil die Verteilungsbreite und der Feinanteil. Bei höheren Anteilen war eine Sphäronisation nicht möglich. Die Senkung der Oberflächenspannung konnte als potenzieller Mechanismus für die beobachteten Effekte ausgeschlossen werden, da diese bereits ab einer Massenkonzentration von 0,1 % in der Formulierung ihr Minimum erreicht hat. Eine Mischung aus Pol188 und K_2HPO_4 konnte den Effekt von SLS nicht nachstellen, somit konnte ein kombinatorischer Effekt aus erniedrigter Kapillarkraft und erhöhter elektrostatischer Abstoßung ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Die genauen Mechanismen hinter der Interaktion von SLS mit MCC konnten in dieser Studie nicht vollständig erklärt werden.

SLS behindert bzw. unterbindet die Interaktion von kolloidalen Fasern vermindert und den Aufbau von kohärenten Netzwerken. Feuchte MCC verliert dabei seine plastische Verformbarkeit und zusammen mit der reduzierten Oberflächenspannung sind die Extrudate empfindlich gegenüber mechanischer Belastung. Die dafür

notwendigen Messungen des Zeta-Potentials konnten nicht durchgeführt werden, jedoch wurde dies in anderen Publikationen beschrieben (Araki et al. 1999; Fall et al. 2011). Sowohl kMCC als auch pMCC-Formulierungen wurden von keinem der Additive merklich beeinflusst. Diese Beobachtung konnte mit dem erhöhten Anteil an Bindemittel erklärt werden. Der hohe Bindemittelanteil kompensierte den negativen Einfluss von SLS. CMC ersetzte dabei die Funktion der kolloidalen Fasern und agierte hierbei als Viskositätsmodulator und Bindemittel während der Extrusion und Sphäronisation.

Zusammen mit den Ergebnissen aus Kapitel 3.2 und 3.3 konnte die Bedeutung eines Bindemittels während der Extrusion und Sphäronisation belegt werden. MCC besitzt durch die Freisetzung kolloidale Fasern inhärent ein Bindemittel, dass durch SLS gestört werden kann. Durch den SLS Zusatz verliert MCC seine Funktion als Pelletierhilfsstoff, da die freigesetzten kolloidalen Fasern eine reduzierte Stabilität in der verwendeten Flüssigkeit aufwiesen. Wird jedoch ein externes Bindemittel hinzugefügt, das unempfindlich gegenüber SLS ist, ist eine Extrusion und Sphäronisation wieder möglich.

3.5 Untersuchung der flüssig-fest Interaktion von Crospovidon während Feuchtgranulation, Extrusion und Pelletierung

3.5.1 Einleitung

Die vorherigen Studien (Kapitel 3.2, 3.3 und 3.4) belegen die Relevanz der kolloidalen Partikel für die Eigenschaften von MCC während Feuchtgranulationsprozessen, insbesondere der Feuchtextrusion und Sphäronisation (Lenhart et al. 2019b). Das „*crystallite-gel*“-Modell scheint demnach geeignet, die Mechanismen der Extrusion und Sphäronisation von MCC zu beschreiben. In einer letzten Studie sollte evaluiert werden, ob die mit MCC gemachten Beobachtungen und Erklärungen auch auf andere unlösliche Pelletierhilfsstoffe zutreffen. Es sollte dabei untersucht werden, ob anhand der „*crystallite-gel*“-Hypothese die Mechanismen anderer, unlöslicher Pelletierhilfsstoffe beschrieben werden können.

Crospovidon (xPVP) wurde als zu untersuchender Hilfsstoff ausgewählt, da aufgrund der Unlöslichkeit, aber ausgeprägten Quellbarkeit von xPVP in Flüssigkeiten vermutet wurde, dass die Mechanismen ähnlich gelagert sind wie bei MCC. Liew et al. (2005) beschrieben als erste die Möglichkeit, xPVP als Pelletierhilfsstoff anzuwenden. Im Gegensatz zu MCC ändert sich die Partikelgröße während des Prozessierens nicht maßgeblich und bleibt über den gesamten Prozess nahezu gleich (Sarkar et al. 2013a; Sarkar und Liew 2014). xPVP-Typen mit größeren Partikeln (z.B. Polyplasdone® XL bzw. Kollidon® CL; xPVP-CL) zeigten nach dem Extrusions- und Sphäronisationsprozess, eine geringe Ausbeute und eine geringere Druckfestigkeit als Pellets aus xPVP-Typen mit kleineren Partikelgrößen (z.B. Kollidon CL-F/ -SF und -M). Verheyen et al. (2009) verwendeten mikronisiertes xPVP (Kollidon® CL-M; xPVP-M) für die Produktion von arzneistoffbeladenen Pellets mit akzeptablen mechanischen Eigenschaften. Andere Untersuchungen zeigten, dass die Partikelgröße während der Produktion einen Einfluss auf die resultierenden Pelleteigenschaften, wie z.B. der Rauigkeit der Pelletoberfläche hat. Aus den Ergebnissen schlussfolgerten die Autoren, dass die Verdichtung der Partikel einen entscheidenden Einfluss auf die Extrudierbarkeit und Sphäronisierbarkeit hat (Sarkar et al. 2013b; Sarkar et al. 2014). Diese Vermutungen bestätigen die Beobachtungen aus Kapitel 3.3. Eine offene Frage ist dabei, ob auch xPVP in geeigneten Flüssigkeiten kolloidale Partikel freisetzt. In allen bisher publizierten Studien wurde ausschließlich Wasser als

Granulierungsflüssigkeit verwendet. Andere Flüssigkeiten wurden noch nicht auf ihre Eignung untersucht. xPVP ist durch seine Quervernetzung nahezu unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, zeigt aber ausgeprägtes Quellen in Wasser und vielen organischen Lösungsmitteln (Bühler 2008; Ekmekciyan et al. 2018; Quodbach und Kleinebudde 2014).

Ziel dieser Studie war es, die von Kleinebudde postulierten Bedingungen an einen Pelletierhilfsstoff auf xPVP zu übertragen. Für diese Untersuchung wurde ein ähnliches Vorgehen wie in Kapitel 3.3 gewählt. Im Fokus stand dabei der Nachweis von kolloidalen Partikeln und der Einfluss von verschiedenen Flüssigkeiten auf die Sphäronisationseigenschaften von xPVP. Für alle unternommenen Untersuchungen wurde Kollidon CL (xPVP-CL) als grobe Variante und Kollidon CL-M (xPVP-M) als mikronisierte Variante verwendet.

3.5.2 Rheologische Untersuchungen der feuchten Haufwerke im Messknetzer

Das gewählte Vorgehen ähnelte dem Vorgehen für die Untersuchung der Cellulosepasten aus Abschnitt 3.3.2. Anstatt einer manuellen Flüssigkeitszufuhr wurde eine kontinuierliche Flüssigkeitszufuhr verwendet (s. Abschnitt 5.3.4.2). Die Auswahl der Flüssigkeiten wurde auf Wasser, Methanol (MeOH), Ethanol (EtOH), Acetonitril (ACN), Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), Ethylenglykol (EtGly) und Ethylacetat (EtAc) beschränkt. Die Auswahl der Flüssigkeiten orientierte sich an der beschriebenen Löslichkeit von Povidon in den jeweiligen Lösungsmitteln. So ist Povidon in Wasser, MeOH, EtOH, ACN, DMSO, DMF und EtGly gut löslich. In EtAc liegt dabei die Löslichkeit bei unter 1 % und es wurde in diesem Fall ein geringeres Interaktionspotenzial erwartet (Bühler 2008).

Allgemein waren die auftretenden Drehmomente bei Verwendung von xPVP während der Anfeuchtung geringer als bei MCC (vgl. Abb. 19 im Abschnitt 3.3.2 und Abb. 34). Ein Grund für diese Beobachtung war die reduzierte Füllmenge an xPVP. xPVP-M besitzt aufgrund seiner geringen Partikelgröße (Tab. A 5) eine geringe Schüttdichte, die zu einem höheren Pulvervolumen bei gleicher Masse geführt hat.

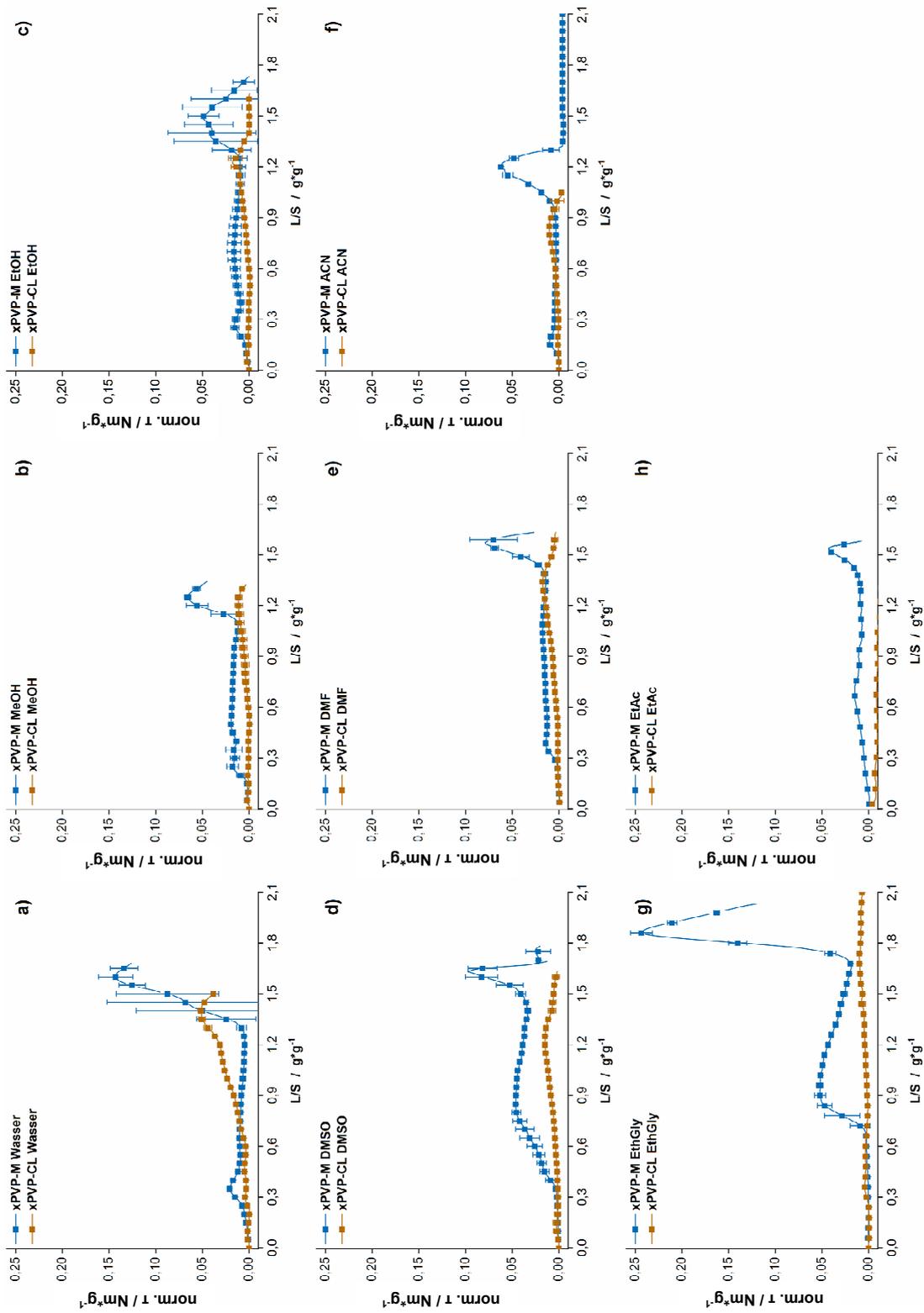


Abb. 34 MTR-Profile von xPVP-M und xPVP-CL in den untersuchten Flüssigkeiten (EtAc n = 1; n = 3, $\bar{x} \pm s$)

Dadurch waren die geplanten 20 g Pulverbeladung in der Messkammer nicht mehr umsetzbar und die Pulverbeladung musste auf 12 g reduziert werden. xPVP-CL hätte mit einer Kammerbeladung von 20 g untersucht werden können, jedoch wurde eine Vergleichbarkeit mit xPVP-M als wichtiger eingestuft und die Pulverbeladung von xPVP-CL wurde ebenfalls auf 12 g reduziert.

Mit allen verwendeten Flüssigkeiten wurde bei der Befeuchtung Flüssigkeiten für xPVP-M ein stärkerer Anstieg des Drehmomentes registriert (Abb. 34 a-h). Die Unterschiede in den beobachteten Maximalwerten des Drehmomentes konnten, wie bei den MTR-Versuchen mit MCC (vgl. Abb. 19 im Abschnitt 3.3.2), auf die unterschiedlichen Viskositäten und Oberflächenspannungen der Flüssigkeit (Tab. A 6) zurückgeführt werden. MeOH (Abb. 34 b), EtOH (Abb. 34 c), DMF (Abb. 34 d), ACN (Abb. 34 e) und EtAc (Abb. 34 h) besitzen vergleichbare Oberflächenspannungen und resultieren daher in ähnlichen Drehmomenten. DMSO führte aufgrund seiner höheren Viskosität wieder zu einem höheren Drehmoment. Die erreichten Drehmomente bei den Untersuchungen von xPVP-CL waren mit jeder Flüssigkeit wesentlich geringer. Dieser Effekt war zu erwarten, da xPVP-CL eine höhere Schüttdichte besitzt, damit mehr freies Volumen in der Messkammer vorhanden war und die Partikelgröße größer als die von xPVP-M war. Die daraus resultierenden geringeren Kapillarkräfte haben eine geringe Festigkeit der feuchten Masse zur Folge.

Bei Verwendung von EtGly als Granulierungsflüssigkeit wurde eine ähnliche Beobachtung wie in den Experimenten mit PC und MCC (vgl. Abschnitt 3.3.2, Abb. 19d) gemacht. xPVP-M zeigte wie MCC einen Anstieg des Drehmomentes, der über den Wert von Wasser hinausging (Abb. 34 g). Die im Vergleich zu Wasser (0.143 Nm g^{-1}) höhere Viskosität von EtGly führte in Kombination mit den kleinen xPVP-M Partikeln zu einer höheren Festigkeit der feuchten Masse (0.244 Nm g^{-1}), die die geringere Oberflächenspannung von EtGly überkompensieren konnte. xPVP-CL zeigte, ähnlich wie PC, bei Verwendung von EtGly ein schwach ausgeprägtes maximales Drehmoment (0.01 Nm g^{-1}), das unter dem von z.B. EtOH (0.018 Nm g^{-1}) lag. Die Oberflächenspannung und Viskosität von EtOH sind geringer und die auftretenden Kapillarkräfte sollten bei Einsatz von EtGly höher sein. Möglicherweise behinderte die hohe Viskosität eine Penetration in die Poren der Partikel und damit ein Quellen. Das erreichte Drehmoment wurde somit ausschließlich durch die

auftretenden Kapillarkräfte verursacht. Anders als EtGly, induzierte EtOH zusätzlich eine Quellung, die zu einer Volumenzunahme des Haufwerkes führte und ein höheres Drehmoment verursachte. Diese Beobachtung wurde bereits mit PC im Abschnitt 3.3.2.4 gemacht.

3.5.3 Nachweis kolloidaler Partikel

Der Nachweis von kolloidalen Partikeln wurde unter den gleichen Bedingungen durchgeführt wie der Nachweis für MCC (Abschnitt 5.3.5). Als Dispersionsmedien wurden dieselben Flüssigkeiten wie in den MTR-Experimenten verwendet. Die Zentrifugationszeit für DMSO und EtGly wurde aufgrund der höheren Viskosität der Flüssigkeit auf 3h erhöht. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass hauptsächlich Partikel unter 1 µm erfasst wurden.

Die Überstände der xPVP-CL/ M Suspensionen zeigten in allen Flüssigkeiten, die einen Anstieg des Drehmomentes induzierten, einen TE nach der Zentrifugation. Wie im Fall von MCC löste sich während der Dispergierung ein Teil des Materials kolloidal. Diese Beobachtung ließen bereits vermuten, dass das „*crystallite-gel*“-Modell ebenfalls die Vorgänge während der Pelletierung von xPVP erklären kann. Die Kolloide könnten in der Lage sein, während der Extrusion bzw. Sphäronisation ebenfalls ein kolloidales Netzwerk auszubilden, das die rheologischen Eigenschaften soweit modifiziert, dass der Prozess ermöglicht wird.

Die Quantifizierung des Anteils der kolloidalen und löslichen Anteile wurde äquivalent zu den Versuchen mit MCC durchgeführt (vgl. Abschnitt 5.3.5.4). Die Massenanteile der Rückstände zeigten für beide xPVP-Typen wenig Abhängigkeit zur

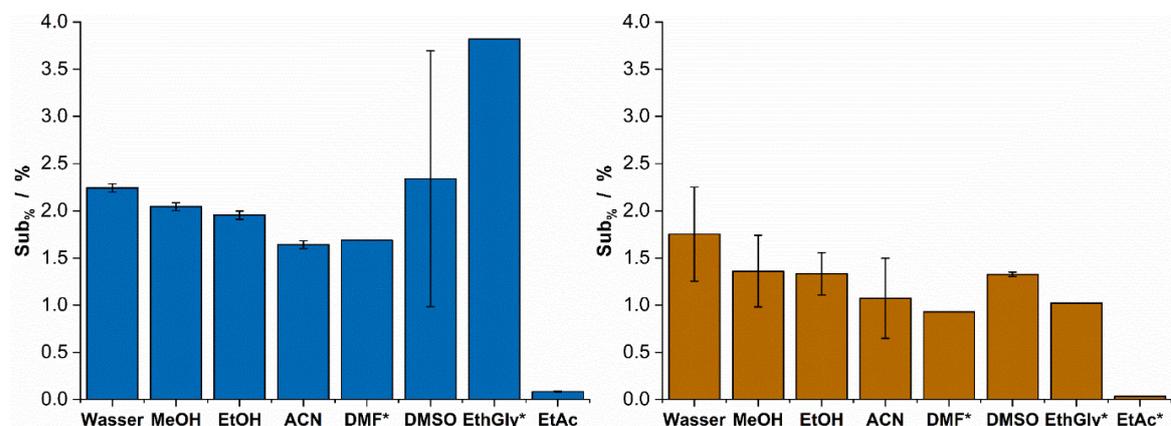


Abb. 35 Prozentualer Massenanteil des Rückstandes nach dem trocknen des zentrifugierten Überstandes. Links: xPVP-M, rechts: xPVP-CL (n =3, $\bar{x} \pm s$, *n=1)

verwendeten Flüssigkeit (Abb. 35). Der relativ hohe Anteil am Rückstand im Experiment mit xPVP-M zusammen und EtGly wurde auf die hohe Viskosität von EtGly zurückgeführt. Trotz der längeren Zentrifugationszeit von 3 h wird ein Anteil an Partikeln im nicht-kolloidalen Bereich vorgelegen haben und zu einer höheren Rückstandsmasse geführt haben. Die gleiche Erklärung konnte die hohe Standardabweichung mit DMSO als Dispersionsmedium erklären. Die prozentualen Anteile der Rückstände aus den Versuchen mit xPVP-M waren etwas höher als der korrespondierenden Experimente mit xPVP-CL. Da xPVP-M eine mikronisierte Form von xPVP-CL ist, waren diese Ergebnisse zu erwarten und nachvollziehbar. Bei Verwendung von EtAc konnten keine kolloidalen Partikel festgestellt werden. Dies war in der geringen Löslichkeit von Povidon in EtAc begründet (Bühler 2008). Während man bei Cellulose davon ausgehen konnte, dass der beobachtete TE hauptsächlich von partikulären Kolloiden verursacht wurde (vergleiche Abschnitt 3.3.3), ist es durch die physikalische Quervernetzung von xPVP prinzipiell möglich, dass hauptsächlich lösliches PVP quantifiziert wurde. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass nicht kolloidale Feststoffpartikel für den TE verantwortlich waren, sondern molekulardispers gelöstes PVP unbekannter Polymerlänge. Lindner und Kleinebudde (1994) konnten bereits nachweisen, dass es möglich ist, PC für die Feuchtextrusion und Sphäronisation zu verwenden, sofern ein lösliches Polymer hinzugefügt wird. Somit könnten die Eigenschaften von xPVP auch auf das inhärente Vorhandensein von löslichen PVP zurückgeführt werden.

3.5.4 Pelletdruckfestigkeit und Form

Pellets mit xPVP-CL und xPVP-M als Pelletierhilfsstoff wurden analog zu den MCC-Pellets im Kleinstmaßstab hergestellt. (s. Abschnitt 5.2.5). Die optimale Feuchte für die Extrusion wurde hierbei nicht nach Gleichung 4 ermittelt, da bei diesen Feuchten eine Extrusion im Kolbenextruder nicht möglich war. Folglich wurde für die optimale Feuchte 95 % des L/S_{\max} gewählt, da hier für die Formulierungen eine Extrudierbarkeit und Sphäronisierbarkeit gegeben war (vgl. Abschnitt 5.2.5.2.3).

Mit keiner der Flüssigkeiten konnten Pellets aus xPVP-M mit zufriedenstellendem Seitenverhältnis produziert werden (Tab. 10). Mit EtAc konnten keine Extrudate erhalten werden, obwohl während der MTR-Experimente ein Drehmomentanstieg beobachtet wurde. Analog zu der Beobachtung, dass MeOH zusammen mit MCC

während der MTR-Untersuchung einen Drehmomentsanstieg induzierte (Abb. 21 in Abschnitt 3.3.2.5), aber keine Pellets erhalten werden konnten, wurde bei xPVP-M und EtAc keine kolloidalen Partikel nachgewiesen. Durch das Fehlen der kolloidalen Partikel war keine Modifikation der rheologischen Eigenschaften möglich, sodass die Extrusion und Sphäronisation nicht möglich war. Alle produzierten Pelletchargen besaßen ein AR von über 1.2 und konnten so in keinem Fall als sphärisch betrachtet werden, sondern nur als abgerundete Zylinder. Die Pelletcharge mit xPVP-CL und Wasser erreichte als einzige Charge ein AR von unter 1.2. Die Gründe für die schlechte Ausrundung der xPVP-M Chargen wurden nicht weiter untersucht. Vermutlich war durch die kleine Partikelgröße, bzw. hohen Kapillarkräfte die Konsistenz der feuchten Masse so fest, dass die Energieeinträge während der Sphäronisation nicht ausreichten, um eine ausreichende plastische Verformung zu ermöglichen. In allen Studien, die xPVP als Pelletierhilfsstoff untersuchten, wurde ein Füllstoff verwendet und in keinem Fall xPVP-M alleine (Liew et al. 2005; Sarkar et al. 2013a; Sarkar et al. 2014; Sarkar und Liew 2014; Verheyen et al. 2009). Der gewählte Füllstoff (i.d.R. Lactose-Monohydrat) könnte die rheologischen Eigenschaften der Formulierung dahingehend positiv verändern, dass der Zusammenhalt in der Masse soweit gemindert wird, damit eine bessere Ausrundung im Sphäroniser möglich war. Der Füllstoff in einer Formulierung kann einen Effekt auf die Form der Pellets haben. So wurde von Sinha et al. (2005) beschrieben, dass Pellets mit MCC und Calciumhydrogenphosphat über ein höhere Sphärizität verfügten als Pellets ohne Einsatz eines Füllstoffes. Sarkar et al. (2013b) beobachtete ein ähnliches Verhalten für gröbere xPVP-Typen (Polyplasdone® XL und Kollidon® CL). Hier wurden durch eine Verkleinerung der Partikelgröße von xPVP eine rundere Pelletform und höhere Ausbeuten erreicht. Keine der verwendeten gemahlene xPVP-Typen erreichte dabei aber die Partikelgröße von xPVP-M. Die Partikelgröße des Pelletierhilfsstoff bzw. Füllstoffs können einen Einfluss auf die Pelletform haben, aber dieser Einfluss wird vermutlich ein Optimum durchlaufen. Sind ausschließlich kleine Partikel vorhanden ist die Konsistenz der feuchten Masse nicht mehr in dem Bereich, um ausreichend runde Pellets zu erhalten. Eine Lösung für die Problematik wäre demnach der Einsatz eines gröberen inerten Füllstoffes gewesen. Da dieser wie oben beschrieben einen Einfluss auf das Extrusions- und Sphäronisationsergebnis haben kann, wurde auf den Einsatz eines Füllstoffes verzichtet.

xPVP-CL konnte nur mit Wasser erfolgreich pelletiert werden. Mit den Flüssigkeiten MeOH und ACN war eine Extrusion möglich, während der Sphäronisation wurden die Extrudate auf der Friktionsplatte wieder zu einem feuchten Haufwerk zerrieben. Auch nach Reduzierung der Umfangsgeschwindigkeit des Sphäronisers konnten keine Pellets erhalten werden. Bei Verwendung von EtOH konnten wenige Pellets erhalten werden. Ein Grund für das Ausbleiben der Sphäronisation war die geringe Festigkeit der Extrudate durch die schwächeren Kapillarkräfte. Die Bindung der Partikel untereinander ist reduziert und halten den Scherkräften während der Sphäronisation nicht mehr stand. In diesem Fall konnten auch die kolloidalen Teilchen nicht mehr für eine ausreichende Bindung sorgen. Im Fall von xPVP-M war vermutlich die deutlich geringe Partikelmasse und die damit verbundene höhere relative Stärke der Kapillarkräfte verantwortlich für das Bestehenbleiben der Sphäronisierbarkeit.

Sowohl DMSO als auch EtGly waren für die Extrusion von xPVP-CL ungeeignet. Während der Extrusion wurde ein Druckanstieg registriert und dabei ein Großteil der GF ausgepresst. Der Prozess wurde gestoppt, ohne dass Extrudate erhalten werden konnten. Bei der Entleerung konnte ein zylindrisches Komprimat aus dem Zylinder erhalten werden. Wie bereits in Abschnitt 3.5.2 durch die MTR-Experimente vermutet, wurden die GF vermutlich in diesen Fällen nicht ausreichend in den Partikeln gespeichert und lagen hauptsächlich in den Interpartikularräumen vor. Durch den aufgebauten Druck, der während der Extrusion auftrat, wurde die GF aus den Interpartikularräumen ausgepresst. Die Folge war eine starke Verdichtung des Haufwerkes und ein Verlust der plastischen Eigenschaften. Ein ähnliches Phänomen ist auch in Zusammenhang mit PC bekannt. xPVP-M konnte mit diesen Flüssigkeiten wiederum extrudiert werden.

Die Beobachtungen lassen sich nicht vollständig durch die „*crystallite-gel*“- Hypothese erklären, da xPVP-CL zusammen mit DMSO, EtGly, MeOH, ACN und EtOH alle Bedingungen erfüllt und demnach für eine Pelletierung geeignet sein müsste. Demnach müssen noch andere Faktoren einen Einfluss auf die Sphäronisierbarkeit haben. Eine Reduktion der Erklärung auf das Vorhandensein von kolloidalen Partikel kann hier nicht bestätigt werden. Zwischen xPVP-CL und xPVP-M wurden Unterschiede in den resultierenden Druckfestigkeiten beobachtet. xPVP-CL führte

**Untersuchung der flüssig-fest Interaktion von Crospovidon während
Feuchtgranulation, Extrusion und Pelletierung**

aufgrund seiner größeren Primärpartikelgröße zu weniger stabilen Pellets, da hier die Kompaktierbarkeit im feuchten Zustand reduziert war (Sarkar et al. 2013b). Zusätzlich führt die höhere spezifische Oberfläche von xPVP-M zu einer erhöhten Kohäsionskraft zwischen die Partikeln. In der Folge waren die Druckfestigkeiten der xPVP-M-Pellets höher als die der xPVP-CL Pellets. In den publizierten Studien, in denen die Extrusion und Sphäronisation von xPVP untersucht wurde, war die Druckfestigkeit kein zu untersuchender Parameter. Aus diesem Grund konnte kein Abgleich mit bereits bestehenden Daten durchgeführt werden.

Tab. 11 Größenverteilung und AR der produzierten Pelletchargen mit xPVP-M und xPVP-CL.

Charge	x10	x50	x90	Spanne	AR
xPVP-M Wasser	468	909	997	0,582	1,323
xPVP-CL Wasser	675	1282	1391	0,588	1,187
xPVP-M MeOH	116	427	920	1,884	1,290
xPVP-CL MeOH	*	*	*	*	*
xPVP-M EtOH	109	229	2268	9,417	1,327
xPVP-CL EtOH	*	*	*	*	*
xPVP-M DMSO	994	1076	1682	0,639	1,382
xPVP-CL DMSO	**	**	**	**	**
xPVP-M DMF	765	1009	1289	0,520	1,318
xPVP-M ACN	924	1065	1124	0,187	1,319
xPVP-CL ACN	*	*	*	*	*
xPVP-M EtGly	1047	1522	3201	1,416	1,314
xPVP-CL EtGly	**	**	**	**	**
xPVP-M EtAc	**	**	**	**	**
xPVP-CL EtAc	**	**	**	**	**

* Extrusion möglich und Zerfall in Primärpartikel während der Sphäronisation. ** Keine Extrusion möglich

Die Druckfestigkeiten der erhaltenen xPVP-Pellets waren deutlich niedriger als die von Pellets mit MCC bzw. hPC als Pelletierhilfsstoff. Die Variation zwischen den Flüssigkeiten war kleiner als im Fall von MCC. Die Eigenschaften der Flüssigkeiten schienen weniger Einfluss auf die resultierende Druckfestigkeit zu haben. Dies könnte an der unterschiedlichen Partikelmorphologie der Hilfsstoffe liegen. Während Cellulose vermehrt als Fasern vorliegen, die sich während des Prozessierens ineinander verhaken können, liegt xPVP als eher rundliche Partikel vor. Die kolloidalen xPVP-Partikel waren nicht in der Lage ein kohärentes Netzwerk

auszubilden. Vielmehr fungierten die vorhandenen kolloidalen Partikel nur als Bindemittel. Die kolloidalen xPVP-Partikel sind nicht länglich geformt und benötigen damit einen wesentlich höheren volumetrischen Anteil in der Suspension, um ein kohärentes Netzwerk auszubilden (vgl. Gleichung 1 im Abschnitt 3.2.2; (Moberg et al. 2017; Xu et al. 2013)). Geht man von löslichen (kurzkettigen) Polymeren aus, würde die Perkolationsschwelle wesentlich höher liegen, sodass sich vermutlich bei Verwendung von xPVP als Pelletierhilfsstoff kein kohärentes Netzwerk ausbildet. Wie bereits in Kapitel 3.4 war das Seitenverhältnis der xPVP-M Pellets unzureichend und dadurch die Berechnung der Druckfestigkeit mit einem Fehler behaftet. Trotzdem konnten die Daten für einen direkten Vergleich zwischen den einzelnen Chargen verwendet werden.

3.5.5 Bewertung der Ergebnisse mit der „*crystallite-gel*“-Hypothese

Unter der Annahme, dass die „*crystallite-gel*“-Hypothese ebenfalls die mechanistischen Vorgänge von xPVP während der Extrusion und Sphäronisation erklären kann, müsste die Sphäronisation von xPVP-CL in allen GF möglich gewesen sein, in denen auch kolloidale Partikel nachgewiesen werden konnten (Abb. 35). Dies war in den durchgeführten Untersuchungen nicht der Fall. Die Ergebnisse mit xPVP-M ließen sich dagegen gut anhand der Hypothese erklären, da hier die Sphäronisation in allen untersuchten GF möglich war, die kolloidale Partikel freisetzen. Da beide Typen, ähnlich wie PC und MCC, chemisch nahezu identisch sind und beide Typen in den gleichen Flüssigkeiten kolloidale Partikel freisetzen, kann die bloße Existenz von kolloidalen Partikeln (wie anhand der „*crystallite-gel*“-Hypothese beschrieben und in Kapitel 3.3 und 3.4 vermutet) im ausreichenden volumetrischen Anteil demnach kein alleiniges Kriterium für die Eignung als Pelletierhilfsstoff sein.

Untersuchung der flüssig-fest Interaktion von Crospovidon während Feuchtgranulation, Extrusion und Pelletierung

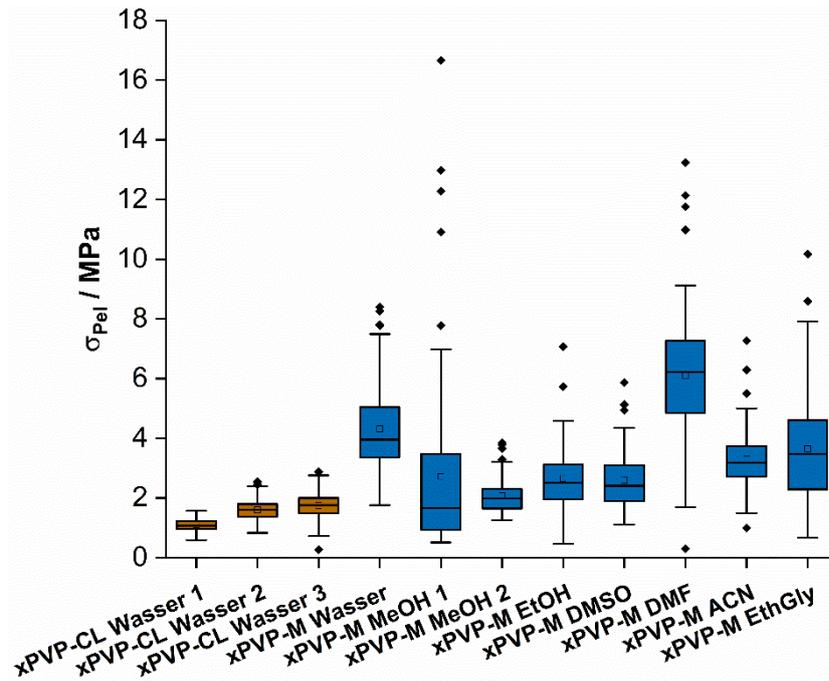


Abb. 36 Box-Diagramm der Druckfestigkeiten von xPVP mit verschiedenen Flüssigkeiten (n > 75)

Wie bereits in der Literatur bereits beschrieben, scheint ebenfalls die Partikelgrößenverteilung und Partikelgröße einen Einfluss auf die Extrudierbarkeit bzw. Sphäronisierbarkeit zu haben. In Hinblick auf weitere Eigenschaften hat wahrscheinlich auch die Quellbarkeit und das Flüssigkeitsaufnahmevermögen des Pelletierhilfsstoff eine entscheidende Wirkung auf die rheologischen Eigenschaften der feuchten Masse. Diese beiden Faktoren finden jedoch in der „*crystallite-gel*“-Hypothese keine Beachtung. Die „*crystallite-gel*“-Hypothese erschien demnach nicht geeignet, die mechanistischen Vorgänge während der Extrusion und Sphäronisation von xPVP zu beschreiben.

3.5.6 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden xPVP-CL und xPVP-M während der Granulierung, der Extrusion und der Sphäronisation bei Einsatz von verschiedenen organischen Flüssigkeiten untersucht.

xPVP-CL und xPVP-M geben in den gleichen Flüssigkeiten kolloidale Partikel bzw. lösliche Polymere frei und besitzen aufgrund ihrer identischen chemischen Struktur ein ähnliches Interaktionspotential. Ähnlich wie in den Experimenten in Abschnitt 3.3.2 führte eine hohe Viskosität der eingesetzten Flüssigkeiten zu einer reduzierten Konsistenz der xPVP-CL Formulierungen, während xPVP-M davon weitgehend

unbeeinflusst blieb. Eine mögliche Erklärung konnte dabei in der Inhibierung der Quellung der xPVP-Partikel bei den größeren xPVP-CL gefunden werden, die zu einer schnelleren Überfeuchtung des Haufwerks führte. Im Gegensatz zu Cellulose zeigte xPVP auch mit weniger polaren Flüssigkeiten wie ACN einen Drehmomentanstieg im MTR.

Analog zu den MTR-Experimenten mit Cellulose (Kapitel 3.3) haben polare Flüssigkeiten kolloidale Partikel von xPVP-CL und M freigesetzt. Zusätzlich konnten im Fall von xPVP-M mit jeder Flüssigkeit Pellets hergestellt werden, sofern kolloidale Partikel nachgewiesen werden konnten. Die Extrudate aus xPVP-M wurden auf der Friktionsplatte nur unzureichend ausgerundet. Die kleine Partikelgröße von xPVP-M und der daraus resultierenden, hohen Festigkeit der feuchten Masse beeinflusste wahrscheinlich die plastischen Eigenschaften der Formulierung negativ. Der Einsatz von Füllstoffen hätte in diesem Fall zu einer höheren Rundheit der Pellets führen können. Der nicht abschätzbare Einfluss der Füllstoffe auf andere Eigenschaften der Formulierung verhinderte deren Einsatz. xPVP-CL konnte nur mit Wasser erfolgreich pelletiert werden, obwohl auch in anderen Flüssigkeiten Kolloide nachweisbar waren. Bei Verwendung von DMSO und EtGly als GF war eine Extrusion von xPVP-CL durch Auspressen von Flüssigkeit nicht möglich.

Durch diese Beobachtung wurde postuliert, dass neben der Anwesenheit von kolloidalen Teilchen auch andere Eigenschaften u.a. die physikalische Bindung und Mobilität der GF im Haufwerk und die Partikelgröße und -verteilung ebenfalls wichtig für die Funktionalität des Pelletierhilfsstoffs sind. Aus dieser Studie wurde geschlussfolgert, dass xPVP einem ähnlichen Pelletierungsmechanismus unterliegt wie MCC. Das von Kleinebudde eingeführte „*crystallite-gel*“-Modell war jedoch im Fall von xPVP nicht in der Lage, alle Beobachtungen zu erklären. Darauf aufbauend soll eine neue Hypothese aufgestellt werden, die in der Lage ist, die mechanistischen Vorgänge in der Extrusion und Sphäronisation von xPVP und ggf. anderer unlöslicher Pelletierhilfsstoffe zu beschreiben.

3.6 „Reversible-gel“-Hypothese als neuer Erklärungsansatz für unlösliche Pelletierhilfsstoffe

3.6.1 Einleitung

3.6.1.1 *Gemeinsamkeiten der Pelletierhilfsstoffe*

Nahezu alle Hilfsstoffe, die als Pelletierhilfsstoff in der Extrusion und Sphäronisation Anwendung finden, sind Polymere natürlicher Herkunft (Dukic-Ott et al. 2009). Mit Ausnahme von xPVP sind die Hilfsstoffe chemisch Polysaccharide mit einer begrenzten Löslichkeit in Wasser, bzw. in der verwendeten Granulierflüssigkeit. Zusätzlich besitzen alle verwendeten Hilfsstoffe eine gewisse Quellbarkeit in den gewählten Granulierflüssigkeiten, die die Wahl der verwendbaren Flüssigkeiten einschränken kann (Kapitel 3.3 und 3.5).

Demnach scheint eine hydrophile Struktur ein wichtiges Kriterium für die Anwendung als Pelletierhilfsstoff zu sein. Die Löslichkeit des Hilfsstoffes darf nicht zu hoch sein, da so zwar die Extrusion möglich ist, aber keine Ausrundung während der Sphäronisation auftritt (Bornhöft et al. 2005; Chatlapalli und Rohera 1998). Die Untersuchungen in dieser Arbeit und weiteren Literaturquellen (Battista 1975; Kleinebudde 1997b; Kleinebudde und Knop 2007) lassen zusätzlich vermuten, dass kolloidale Partikel in der Formulierung ebenfalls ein wichtiges Kriterium für die Funktionalität eines Pelletierhilfsstoffs sind. So konnten sowohl für MCC (Abschnitt 3.3.3.1) als auch für xPVP (Abschnitt 3.5.3) Kolloide in allen Flüssigkeiten nachgewiesen werden, die auch eine Extrusion und Sphäronisation ermöglichen. PC konnte erst nach einer mechanischen Verkleinerung im Hochdruckhomogenisators ohne Bindemittel extrudiert und pelletiert werden (Abschnitt 3.3.6). Auch hier konnten kolloidale Partikel nachgewiesen werden.

3.6.1.2 *Offene Fragen im Zusammenhang mit dem „crystallite-gel“-Modell*

Basierend auf den Ergebnissen der vorherigen Studien konnte geschlussfolgert werden, dass das „crystallite-gel“-Modell, im Gegensatz zum „molecular-sponge“-Modell, geeignet erscheint, die Mechanismen während der Extrusion und Sphäronisation von MCC zu beschreiben. Trotzdem konnten einige der gemachten Beobachtungen nicht mit dem „crystallite-gel“-Modell in Einklang gebracht werden.

So können die Ergebnisse der Versuche mit xPVP nicht direkt mit dem „*crystallite-gel*“-Modell erklärt werden. Im Fall von xPVP-CL wurde beobachtet, dass organische Flüssigkeiten wie MeOH, EtOH, ACN und DMSO zwar kolloidale Partikel von xPVP stabilisieren können, trotzdem waren diese Flüssigkeiten nicht geeignet, um Pellets zu produzieren (s. Abschnitt 3.5.3 und 3.5.4). Würde die Pelletierung ausschließlich über eine auftretende kolloidale Matrix ermöglicht werden, müsste eine Pelletierung trotzdem möglich sein.

PC kann als Pelletierhilfsstoff in der Extrusion und Sphäronisation verwendet werden, sofern ein zusätzliches Bindemittel wie CMC hinzugegeben wurde (Lindner und Kleinebudde 1994). Die Pellets zeigten eine geringere Festigkeit, es wurden aber dennoch mechanisch stabile Agglomerate erhalten. Da PC nicht in der Lage ist, kolloidale Fasern abzugeben (s. Abschnitt 3.3.3.1), kann sich dementsprechend kein Gelgerüst aus Cellulosefasern ausbilden. Trotz Bindemittelzusatz sollte eine Pelletierung nicht möglich sein, da kein kohärentes Netzwerk ausgebildet werden konnte. Die gleiche Fragestellung ergibt sich bei der Verwendung von Stärken als Pelletierhilfsstoff. Stärke kann als Pelletierhilfsstoff eingesetzt werden, sobald ein zusätzliches Bindemittel eingesetzt wird (Dukic-Ott et al. 2007; Otsuka et al. 1994; Sergio et al. 2007). Wäre eine kolloidale Matrix das einzig entscheidende Kriterium, sollten auch lösliche Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder Hydroxyethylcellulose (HEC) zu Pelletierung geeignet sein. Diese Cellulosederivate bilden konzentrationsabhängig ebenfalls strukturviskose Gele aus. Erst beim Einsatz von Isopropanol als Flüssigkeit und Hydroxypropylcellulose (HPC) als Bindemittel konnte aus HPMC bzw. HEC Pellets hergestellt werden (Chatlapalli und Rohera 1998). HEC und HPMC sind in Isopropanol praktisch unlöslich, aber vermutlich quellbar. Auch andere kolloidale, unlösliche Gelbildner wie hochdisperses Siliziumdioxid wurden als mögliche Pelletierhilfsstoffe diskutiert, konnte aber erst nach Zusatz von Tensiden und Weichmachern erfolgreich pelletiert werden (Podczeck 2008). Die Formulierung in der Studie enthielt weitere Hilfsstoffe und es konnte nicht genau differenziert werden, welche der eingesetzten Hilfsstoffe die Pelletierung ermöglichten. Aus dieser Betrachtung lässt sich feststellen, dass kolloidale Partikel eine notwendige, aber keine ausreichende Bedingung für den Einsatz als Pelletierhilfsstoff sind.

Die notwendige Sprödigkeit der Extrudate lässt sich ebenfalls nur ungenügend mit dem „*crystallite-gel*“-Modell beschreiben. Kleinebudde (1997b) argumentierte mit dem hohen Feststoffanteil der Extrudate und der daraus resultierenden Brüchigkeit. Es ist zwar von einem komplizierten rheologischen Verhalten der Formulierungen auszugehen, wie es z.B. kapillarviskosimetrische Untersuchungen nahelegen (Luukkonen et al. 2001b; Rough et al. 2000; Zhang et al. 2011), da im „*crystallite-gel*“-Modell von einem dauerhaften kohärenten Gerüst mit plastischen Eigenschaften ausgegangen wird, sollten MCC-Extrudate demnach kaum spröde Eigenschaften besitzen.

Die Quellbarkeit der Hilfsstoffe scheint eine ebenfalls wichtig für die Eignung als Pelletierhilfsstoff zu sein. Diese Beobachtung wird im „*crystallite-gel*“-Modell jedoch nicht berücksichtigt. Alle diskutierten Pelletierhilfsstoffe (s. Abschnitt 1.4.5) wiesen zumindest eine geringe Quellbarkeit in den verwendeten Flüssigkeiten auf. Die Eigenschaft, Flüssigkeit teilweise physikalisch zu binden, erscheint demnach ebenfalls eine zentrale Voraussetzung für die Eignung als Pelletierhilfsstoff zu sein. Dies wurde bereits durch die „*molecular-sponge*“-Hypothese postuliert und lässt sich mit den Eigenschaften der beschriebenen Pelletierhilfsstoffe belegen.

Da beide Modelle jeweils nur eine Eigenschaft der Pelletierhilfsstoffe als kritisches Merkmal benennen und so nur einen Teil der Beobachtungen zu erklären vermögen, sollte ein neues Modell bzw. eine neue Hypothese entwickelt werden. Diese neue mechanistische Vorstellung soll in der Lage sein, die Vorgänge während des Extrusions- und Sphäronisationsprozesses für viele unlösliche Pelletierhilfsstoffe zu erklären.

3.6.2 Anforderungen an einen Pelletierhilfsstoff

Für das neue mechanistische Modell sollen einige zentrale Anforderungen an einen Pelletierhilfsstoff formuliert werden.

- 1) Der verwendete Hilfsstoff muss über eine gewisse Quellbarkeit in der verwendeten Flüssigkeit besitzen. Ein Teil der Flüssigkeit muss rein physikalisch gebunden vorliegen. Die physikalisch gebundene Flüssigkeit liegt dabei in den Poren und ggf. in den Interpartikulärraum des Pelletierhilfsstoffs vor. Dies ermöglicht die Umverteilung der Flüssigkeit unter mechanischer

Belastung. Es soll möglich sein, dass die Flüssigkeit aus den Partikeln herausgepresst werden kann. Eine ausreichende elastische Verformbarkeit des Hilfsstoffes ist essenziell, damit durch das Auspressen der Flüssigkeitssättigungsgrad lokal erhöht werden kann. Die Plastizität des Haufwerkes wird somit ebenfalls lokal erhöht. Die Quellbarkeit des Pelletierhilfsstoffes erhöht dabei zusätzlich die Robustheit der Formulierung gegenüber Überfeuchtung. Diese Bedingungen leiten sich aus dem im „*molecular-sponge*“-Modell postulierten Vorgängen während der Extrusion und Sphäronisation ab (s. Abschnitt 1.4.3.1 Abb. 4).

- 2) Der Pelletierhilfsstoff muss eine passende Partikelgrößenverteilung besitzen oder diese während des Prozessierens erreichen (Sarkar et al. 2014; Sarkar und Liew 2014). Dabei ist neben der Breite der Verteilung auch die Größe der Partikel von Bedeutung (Sarkar et al. 2013b). Die Größe der Partikel hat dabei einen Einfluss auf die Prozessierbarkeit und resultierende Pelletqualität und sollte daher möglichst klein sein. Die Partikelgröße entscheidet über die Stärke des Zusammenhaltes in der Formulierung. Im angefeuchteten Zustand werden die Partikel hauptsächlich über kapillare Bindungskräfte zusammengehalten (Bauer et al. 2017; Fahr 2015). Große Partikel besitzen im Vergleich zu kleinen Partikeln eine höhere Gewichtskraft, die ab einer bestimmten Größe die Kapillarkräfte kompensieren. In der Folge ist der Zusammenhalt der Partikel herabgesetzt. Ist die Partikelgröße des Pelletierhilfsstoffes bzw. der gesamten Formulierung zu groß, können durch die Extrusion keine mechanisch stabilen Extrudate erhalten werden oder solche, die entweder sofort oder bei Kontakt mit der Friktionsplatte im Sphäroniser wieder in ihre Primärpartikel zerfallen.
- 3) Die Mobilität der verwendeten Flüssigkeit muss im Haufwerk begrenzt sein, um eine ausreichende Plastizität der feuchten Masse unter mechanischer Belastung zu erhalten. Dazu müssen im Hilfsstoff bzw. in der Flüssigkeit kolloidale Partikel vorliegen. Partikuläre Kolloide sollten eine ausreichende Stabilität in der Flüssigkeit besitzen (Lenhart et al. 2019b). Die kolloidalen Partikel erhöhen nicht nur die Viskosität der Granulierungsflüssigkeit, sondern modifizieren gleichzeitig die rheologischen Eigenschaften der Flüssigkeit hin zu pseudoplastisch bis plastisch abhängig von der

Konzentration des Kolloids (Lenhart et al. 2019b). Die Kolloide sind je nach Morphologie und Konzentration in der Lage, kohärente Netzwerke auszubilden, die zur Stabilität der Extrudate und Pellets beiträgt. Ohne Kolloide ist der Zusammenhalt der Aggregate nach dem Trocknen nur schwach bzw. nicht vorhanden. Die Relevanz der kolloidalen Partikel wurde bereits im „crystallite – gel“ – Modell postuliert (s. Abschnitt 1.4.3.2 Abb. 5).

3.6.3 Die „reversible-gel“-Hypothese

Basierend auf den oben genannten Voraussetzungen und den bereits bestehenden Hypothesen wird eine erweiterte mechanistische Hypothese eingeführt, die „reversible-gel“-Hypothese.

Der verwendete Pelletierhilfsstoff bzw. die verwendete Hilfsstoffmischung wird dabei als Aggregat aus Partikeln im mikroskopischen und submikroskopischen Maßstab betrachtet. Dabei können die kolloidalen Partikel inhärent im Pelletierhilfsstoff vorliegen (wie im Fall von MCC, hPC und xPVP; s. Abschnitt 3.3.3, 3.3.6 und 3.5.3) oder extern über einen Bindemittelzusatz (wie im Fall von PC und Stärke) hinzugegeben werden (Abb. 37a). Ob es dabei wichtig ist, dass die Kolloide als Feststoff oder als Molekülkolloide vorliegen kann nicht abschließend geklärt werden. In Hinblick auf die Sonderstellung von MCC als Pelletierhilfsstoff ist es wahrscheinlich, dass faserige Feststoffkolloide besonders zur Modifizierung der rheologischen Eigenschaften geeignet sind. Die Untersuchungen mit PC (Alvarez et al. 2003; Lindner und Kleinebudde 1994), Stärke (Almeida Prieto et al. 2005; Dukic-Ott et al. 2007; Dukic-Ott et al. 2008; Dukic et al. 2007; Sergio et al. 2007), HMPC/HEC (Chatlapalli und Rohera 1998), Chitosan (Agrawal et al. 2004; Charoenthai et al. 2007a) und Eudragit RL/RS (Mehta et al. 2001) weisen darauf hin, dass Molekülkolloide ebenfalls die rheologischen Eigenschaften der Flüssigkeit ausreichend modifizieren. In diesen Studien wurde den verwendeten, quellbaren Stoffen in jedem Fall ein lösliches Molekülkolloid zugesetzt. Erst nach diesem Zusatz war eine Sphäronisation möglich. Im Fall von MCC kann die Modifizierung der rheologischen Eigenschaften als gut belegt angesehen werden (s. Kapitel 3.2 und Abschnitt 3.3.5).

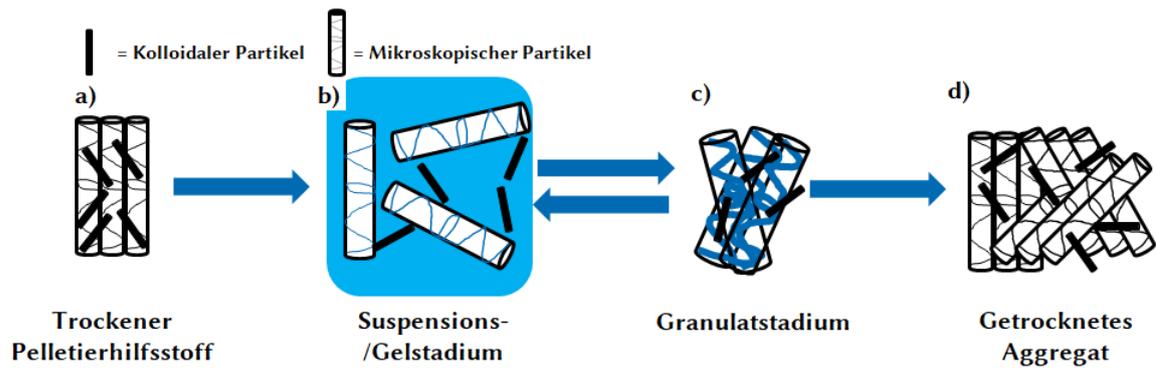


Abb. 37 Graphische Darstellung der „reversible-gel“-Hypothese.

Wird die Formulierung bzw. der Pelletierhilfsstoff angefeuchtet, wird ein Großteil der eingesetzten Flüssigkeit in den Poren des Pelletierhilfsstoffs aufgenommen und steht der Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken nach dem *Liquid-Saturation-Modell* (Kristensen und Schaefer 1987) nicht zur Verfügung. Dieses Füllen von Poren kann gut an den Drehmomentsverläufen von MCC (Abb. 19 im Abschnitt 3.3.2) und xPVP (Abb. 34 im Abschnitt 3.5.2) beobachtet werden. Es kommt hierbei vor Erreichen eines Maximums zu einer Plateauphase ohne großen Anstieg des Drehmomentes. Sind nahezu alle Poren gefüllt, können erste Kapillarbrücken ausgebildet werden. Dabei geht auch ein Teil der kolloidalen Partikel in die verwendete Flüssigkeit über. Wird das feuchte Haufwerk geschert, wird ein Teil der Flüssigkeit aus den Poren gepresst und erhöht somit lokal den Flüssigkeitssättigungsgrad. Voraussetzung für dieses Verhalten ist dabei ein elastisches Verhalten der größeren Partikel. Diese Vorstellung deckt sich dabei weitestgehend mit dem „*molecular-sponge*“-Modell. Mit dem Austritt der Flüssigkeit aus der porösen Struktur erhöhen die kolloidalen Partikel die Viskosität der Flüssigkeit und verhindern somit ein vollständiges Auspressen der Flüssigkeit (Abb. 37b). Neben der Viskositätserhöhung sind längliche Kolloide in der Lage, schon in niedrigen Konzentrationen kohärente Matrices auszubilden, die der austretenden Flüssigkeit zusätzlich strukturviskoses Verhalten verleiht (Lowys et al. 2001; Xu et al. 2013). Die Mechanismen entsprechen hierbei dem „*crystallite-gel*“-Modell. Fehlen die kolloidalen Partikel, wie z.B. bei reiner PC, wird die Flüssigkeit aus dem Haufwerk gepresst aber nicht gebunden. Die Masse verfestigt sich unterzunehmenden Druck und eine Extrusion ist nicht möglich.

Lässt die Scherung nach, expandieren die elastischen Partikel und nehmen die überflüssige Flüssigkeit wieder auf. Die Kolloide lagern sich zwischen die größeren Partikel und fungieren als Bindemittel (Abb. 37c). Das Agglomerat kann dabei als

klassisches feuchtes Granulat betrachtet werden, da es hauptsächlich über vorhandene Flüssigkeitsbrücken zusammengehalten wird. In diesem Stadium ist die Größe der Partikel von Bedeutung. Sind diese zu groß bzw. zu schwer, überwiegt die Gewichtskraft der Partikel. Die Kapillarkräfte reichen nicht aus, um die Partikel zusammenzuhalten. Das Suspensions-/ Gelstadium befindet sich mit dem Granulatstadium während des gesamten Prozesses in einem dynamischen Gleichgewicht.

Nach der Extrusion liegt das Extrudat somit in dem Granulatstadium vor, da keine Scherkräfte mehr auf sie wirken. Die Partikel werden durch Kapillar-, Kohäsions- und Adhäsionskräfte zusammengehalten. Die relative Brüchigkeit/ Sprödigkeit der Extrudate ergibt sich dabei aus der Größe und Dauer des Kraftimpulses. Wirkt die Kraft plötzlich auf das Extrudat, werden die Partikel nicht komprimiert und es wird kein Wasser aus den Poren gepresst. Die Kapillarbrücken werden zerrissen und die Extrudate brechen in kleinere Fragmente. Während der Sphäronisation führt die Kollision mit der Friktionsplatte durch den mechanischen Impuls vermehrt zu brüchigem Verhalten, während die Reibung an den Außenwänden und der Friktionsplatte die plastische Verformung herbeiführt. Somit sind auch die Beobachtungen von Köster und Thommes (2010) erklärbar. Kleinere Fragmente der Extrudate werden durch kurze Impulse abgerissen und können sich im Verlaufe der Sphäronisation wieder an anderen Strängen bzw. Pellets anlagern (vgl. Abschnitt 1.2.4.3 und Abb. 2). Die Extrudate bzw. Pellets unterlaufen dabei analog zum Anfeuchten/ zur Extrusion einen ständigen Wechsel zwischen Gel- und Granulatstadium.

Während der Trocknung werden die Partikel durch den entstehenden Kapillardruck (Berggren und Alderborn 2001a; Berggren und Alderborn 2001b) zusammengezogen. Nach der Trocknung werden Granulate über die kolloidalen Partikel zusammengehalten. Je nach gewählten Hilfsstoff und Anteil des Füllstoffes kann es zusätzlich zur Größenreduktion während der Trocknung kommen (Kleinebudde 1994a; Kleinebudde 1994b; Kleinebudde et al. 1999). Die resultierende Festigkeit der Pellets ergibt sich dabei v.a. durch die Partikelgröße (Sarkar et al. 2013b; Sarkar et al. 2014), der verwendeten Flüssigkeit (Dreu et al. 2005; Lenhart et

al. 2019b; Millili und Schwartz 1990; Schröder und Kleinebudde 1995) und die Art der Kolloide und weniger um den Anteil der kolloidalen Partikel (s. Abschnitt 3.3.4).

3.6.4 Funktionalität von bekannten Pelletierhilfsstoffen anhand der „reversible-gel“-Hypothese.

Das eingeführte „reversible-gel“-Modell scheint in der Lage, die Eigenschaften der gängigsten Pelletierhilfsstoffe (Kapitel 1.4) zu erklären.

Das unterschiedliche Verhalten von PC und MCC lässt sich durch die unterschiedliche Partikelgröße während des Extrusion- und Sphäronisationsprozesses erklären. Während des Anfeuchtens zerfallen MCC Partikel bis in den kolloidalen Bereich (Lenhart et al. 2019b). Die verbliebenden größeren Fasern/ Partikel dienen hierbei als quellbarer Anteil nach der „reversible-gel“-Hypothese. Durch die kleine Partikelgröße der mikroskopischen Fasern und die daraus resultierenden hohen Kapillarkräfte im Kapillarstadium sind die Extrudate zudem mechanisch stabil. Die geringen, feststellbaren Unterschiede zwischen den MCC-Qualitäten (Koo und Heng 2001) können vermutlich damit erklärt werden, dass der Anteil und die Größe der mikroskopischen Fasern während der Extrusion in einer ähnlichen Größenordnung vorliegen (Sarkar und Liew 2014). PC kann aufgrund der nicht vorhandenen Kolloide nicht in das Gelstadium übergehen. Die Flüssigkeit wird während des Prozessierens nur ausgepresst und nicht rheologisch beeinflusst. Durch hohe Flüssigkeitszugabe ist eine Extrusion von PC zwar möglich, doch durch die großen Partikel überwiegen die Gewichtskräfte die Kapillarkräfte und die Extrudate zerfallen während der Sphäronisation in das ursprüngliche Haufwerk. Durch die Zugabe von Bindemitteln wird der Übergang in das Gelstadium ermöglicht, und die Extrusion und Pelletierung kann durchgeführt werden (Lindner und Kleinebudde 1994). Die Pelletqualität ist nicht die gleiche wie bei MCC.

Die Beobachtungen von Tho et al. (2001a; 2001b; 2002; 2003; 2005), die Pektine als Pelletierhilfsstoff untersucht haben, lassen sich ebenfalls anhand der „reversible-gel“-Hypothese erklären. Lösliche Pektinderivate waren für die Extrusion nicht geeignet, während mit sinkender partieller Löslichkeit die Sphäronisationseigenschaften verbessert wurden. Die besten Ergebnisse wurden mit einem nahezu unlöslichen Pektinderivat mit einer Methoxylierung von < 10 % erreicht. Dabei wurde die

Löslichkeit auf 0.000288 % bezogen auf die Einwaage bestimmt. Hierbei ist anzumerken, dass während der Bestimmung die Proben ebenfalls zentrifugiert wurden. Es wäre möglich, dass dabei eventuelle kolloidale Feststoffpartikel abgeschieden wurden. Erst das nahezu unlösliche Pektin erfüllte die Bedingungen der „reversible-gel“-Hypothese. Durch die Kombination aus einem quellenden, aber unlöslichen Teil und einem geringen Anteil an löslichem Pektin wurde der Übergang zwischen dem Granulat- und Gelstadium erst ermöglicht. Die leichter löslichen Pektinderivate, die vorher untersucht wurden, banden eine zu geringe Menge an physikalisch gebundenen Wasser und konnten somit nicht in das Granulatstadium übergehen.

Chitosan scheint durch seinen chemischen Aufbau (Abschnitt 1.4.5.2) prinzipiell als Pelletierhilfsstoff geeignet, jedoch ist seine Löslichkeit in Wasser zu gering. Aus diesem Grund wurde dem Chitosan in vielen Studien ein Bindemittel hinzugegeben, wenn ausschließlich Wasser als Granulierflüssigkeit verwendet wurde (Agrawal et al. 2004; Koide 1998; Santos et al. 2002; Tapia et al. 1993). Die Pelletierung mit Chitosan war nur ohne den Einsatz von Bindemitteln möglich, sofern Chitosan in der gewählten Flüssigkeit eine begrenzte Löslichkeit besaß. Steckel und Mindermann-Nogly (2004) verwendeten eine 0,2 M Essigsäurelösung für die Extrusion und Sphäronisation von Chitosan. Unter diesen Bedingungen wird sich ein Teil des Chitosans kolloidal gelöst haben, als Bindemittel fungieren und somit den Übergang vom Granulat- in das Gelstadium ermöglicht haben.

Im Fall von Stärken ist keine Sphäronisation ohne Zugabe eines Bindemittels beschrieben. In jedem Fall musste den Formulierungen ein Bindemittel hinzugegeben werden und ähnelt in seinem Verhalten während der Extrusion und Sphäronisation PC (Almeida Prieto et al. 2005; Dukic-Ott et al. 2007; Dukic et al. 2007; Sergio et al. 2007). Stärke besitzt je nach Partikelgrößenverteilung eine begrenzte Quellbarkeit in Wasser und eignet sich aus diesem Grund prinzipiell als Pelletierhilfsstoff. Durch die zusätzlich reduzierte Wasseraufnahmekapazität ist die Menge an benötigter Granulierflüssigkeit ebenfalls herabgesetzt.

3.6.5 Zusammenfassung

Zur Erklärung des Mechanismus von unlöslichen Pelletierhilfsstoffen wurde eine neue Hypothese aufgestellt, die in der Lage ist, sowohl die Mechanismen der Hilfsstoffe mit und ohne Bindemittelzusatz abzubilden.

Die „*reversible-gel*“-Hypothese basiert auf der Annahme, dass sowohl die physikalische Bindung von Granulierflüssigkeit als auch die Anwesenheit von inhärenten oder zugesetzten Bindemitteln essenziell sind. Erst die Kombination aus beiden Bedingungen mit einer kleinen Partikelgröße ermöglichen die Extrusion und Sphäronisation von Hilfsstoffen und Formulierungen.

Anhand der neuen Hypothese lassen sich eventuell neue Pelletierhilfsstoffe entwickeln, bei denen verschiedene Hilfsstoffe kombiniert werden können, um Pellets mit den passenden Eigenschaften, wie z.B. Zerfall oder einer verzögerten Freisetzung, zu erhalten. Diese Hypothese bedarf es jedoch einer weitergehenden experimentellen Evaluierung. Ein möglicher Ansatz wäre die Verwendung von porösem wenig elastischem Material (z.B. Calciumhydrogenphosphat oder porösen Siliciumdioxid). Das Material vermag Wasser in Poren zu speichern, kann es aber unter Druck nicht mehr abgeben. Auch bei Einsatz eines zusätzlichen löslichen Bindemittels sollte eine Extrusion oder Sphäronisation nicht möglich sein. Diese Experimente konnten im Rahmen in dieser Arbeit jedoch nicht mehr durchgeführt werden.

4 Zusammenfassung

Die geringe Auswahl an Pelletierhilfsstoffen, die für eine pharmazeutischen Feuchtextrusion und Sphäronisation geeignet erscheinen, führt bis heute zu einer geringen Variabilität von Pelletformulierungen. Der Einsatz von MCC hat zur Folge, dass ein langsamer Zerfall, eine reduzierte Kompaktibilität, eine verlangsamte bzw. unvollständige Freisetzung in Kauf genommen werden müssen, um eine robuste Pelletformulierung zu erhalten. Um diese Problematik zu lösen, können andere Pelletierhilfsstoffe angewendet werden, diese reichen aber nicht an die Qualitäten einer MCC-Formulierung heran. Eine mögliche andere Lösung ist der Einsatz von Hilfsstoffmischungen, um eine Pelletmatrix zu erhalten, welche die gewünschten Eigenschaften aufweist. Ein genaues Verständnis, welche Eigenschaften für die Funktionalität der Pelletierhilfsstoffe in der Formulierung wichtig sind, fehlt bis heute und erschwert die Suche nach den geeigneten Hilfsstoffen bzw. Mischungen. Wenn die mechanistischen Hintergründe des Extrusions- und Sphäronisationsprozesses im Hinblick auf den Pelletierhilfsstoff verstanden werden sollen, muss erklärt werden, warum MCC eine besondere Stellung unter allen anderen Pelletierhilfsstoffen einnimmt. Dabei sind die andersgearteten Eigenschaften von PC von besonderem Interesse, da dadurch die einzigartigen Eigenschaften von MCC besser verstanden werden können. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse können gegebenenfalls neue „Designer“-Hilfsstoffe bzw. Hilfsstoffmischungen entwickelt werden, die spezifische und gewünschte Eigenschaften aufweisen und so einen Weg zu neuartigen Pelletformulierungen ermöglichen würden.

In einer ersten Studie (Kapitel 3.1) wurde die Validität der von Fielden et al. (1988), Ek und Newton (1998) entwickelten „*molecular-sponge*“-Hypothese überprüft. Dazu wurden Pulvercellulose (PC) und mikrokristalline Cellulose (MCC) mittels der Doppelschneckengranulation mithilfe eines statistischen Versuchsplans bei unterschiedlichen mechanischen Energieeinträgen angefeuchtet bzw. granuliert und thermoporosimetrisch/ quecksilberpyknometrisch vermessen. Grundlage für die Studie war die Beobachtung von Luukkonen et al. (2001a), welche eine Zunahme der Porosität von MCC nach der Feuchtgranulation beschrieb. Die Porosität nach der Feuchtgranulation war sowohl für MCC als auch für PC erhöht. Die Porositätszunahme korrelierte im Fall von MCC mit dem mechanischen Energieeintrag. Ein solcher

Zusammenhang konnte für PC nicht beobachtet werden. Aus den thermoporosimetrischen Analysen ging hervor, dass das verwendete Wasser in beiden Typen nahezu gleich stark und in gleicher Menge gebunden vorlag. Die Studie konnte somit keine relevanten Unterschiede in der Porosität von PC und MCC finden und der postulierte Mechanismus des „*molecular-sponge*“-Modells konnte nicht belegt werden. MCC und PC agieren demnach beide als partikuläre Schwämme, die große Mengen an Wasser physikalisch zu binden vermögen und dieses Wasser kann unter Scherung wahrscheinlich wieder abgegeben werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde aus den Ergebnissen geschlossen, dass das „*molecular-sponge*“-Modell nicht geeignet, erscheint die besondere Stellung von MCC in der Extrusion und Sphäronisation zu beschreiben.

In der zweiten Studie dieser Arbeit (Kapitel 3.2) sollte der Einfluss der Partikelgröße der verwendeten Cellulose auf die Eigenschaften im dispergierten und getrockneten Zustand untersucht werden. Das von Kleinebudde (1997b) eingeführte „*crystallite-gel*“-Modell geht von einem hohen Einfluss der Primärpartikelgröße, insbesondere im kolloiden Bereich, aus. Um dies näher zu untersuchen, wurden PC und MCC mithilfe eines Hochdruckhomogenisators zerkleinert und die rheologischen Eigenschaften und die Partikelgrößenverteilung der Suspensionen analysiert. Aus den Suspensionen wurden Filme ausgezogen, die hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften untersucht wurden. PC-Suspensionen wiesen unter den gleichen Prozessbedingungen höhere Viskositäten auf. Das höhere Seitenverhältnis der Fasern wurde dabei als Hauptursache für diese Beobachtung beschrieben. Der Zusatz von SLS senkte die Viskosität aller Suspensionen deutlich, da die erhöhte elektrostatische Abstoßung vermutlich die Faser-Interaktionen abschwächte. Diese Beobachtungen passen zu den Beobachtungen von anderen Autoren, die einen negativen Einfluss von geladenen Tensiden auf die Pelletqualität berichtet haben (El Saleh 2000; Mesiha und Valles 1993). Die Messung der Partikelgröße führte zu keinen sinnvollen Ergebnissen, da durch die breite Verteilung der Suspensionen die angewendete Bestimmungsmethode (Laserdiffraktometrie) nicht in der Lage war, die Größenverteilung korrekt abzubilden. Nach der Homogenisation war es möglich, aus beiden Cellulosen Filme auszuziehen. Die erhaltenen Filme aus MCC waren mechanisch stabiler und zeigten ähnlich wie MCC haltige Pellets keinen Zerfall. Die

beobachteten Unterschiede in den mechanischen Eigenschaften der Filme konnten auf die unterschiedliche Partikelgröße und -verteilung von MCC und PC zurückgeführt werden. Aus den Ergebnissen der Untersuchungen ließ sich die Erkenntnis ableiten, dass sich die Eigenschaften von PC und MCC annähern, sobald die Partikelgröße reduziert wurde. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse schien das „*crystallite-gel*“-Modell geeigneter die Eigenschaften von MCC zu beschreiben und von PC abzugrenzen. Da jedoch der Nachweis von kolloidalen Partikeln in dieser Studie ausblieb, aber auf Grundlage von Literaturquellen erwartbar war, sollte in einer folgenden Studie der Nachweis für kolloidale Cellulosefasern und deren Einfluss weiter untersucht werden.

In den vorherigen Studien wurde ausschließlich Wasser als Dispersionsmedium verwendet. Die Verwendung anderer Flüssigkeiten, wie z.B. Ethanol oder Isopropanol führte zu einer Verschlechterung der Pelletqualität oder zum Ausbleiben der Sphäronisierbarkeit (Millili und Schwartz 1990; Schröder und Kleinebudde 1995). In der dritten Studie (Kapitel 3.3) sollte sowohl der Einfluss von verschiedenen Flüssigkeiten auf die Eigenschaften von Cellulosepasten als auch auf die resultierenden Pellets untersucht werden. Im Anschluss wurde der Einfluss der Flüssigkeiten auf den Anteil der kolloidalen Partikel untersucht. Mithilfe eines Messkneters war es möglich, passende Granulierflüssigkeiten und Feuchten für die Extrusion und Sphäronisation von MCC zu ermitteln und verschiedene Interaktionsmechanismen zwischen den Hilfsstoffen und den Flüssigkeiten zu postulieren. PC interagiert vornehmlich durch Quellung der Fasern in den jeweiligen Flüssigkeiten, während MCC über einen kombinierten Effekt aus Quellung und einer Reduzierung der Partikelgröße wechselwirkte. In jeder Flüssigkeit, welche im Messkneter einen Anstieg des Drehmomentes induzierte, konnten kolloidale MCC-Partikel nachgewiesen werden. Jede dieser Flüssigkeiten war ebenfalls für einen Extrusions- und Sphäronisationsprozess geeignet. Es konnte kein quantitativer Zusammenhang zwischen dem Massenanteil der kolloidalen Partikel und der Pelletfestigkeit hergestellt werden, was auf die Ausbildung eines kohärenten Cellulosenetzwerkes während des Prozessierens zurückgeführt wurde. PC hat in keinem der verwendeten Flüssigkeiten kolloidale Partikel freigesetzt und eine Pelletierung war ebenfalls nicht möglich. Wurde die Partikelgröße von PC über einen

Homogenisationsprozess reduziert und anschließend extrudiert und sphäronisiert, war es möglich Pellets aus reiner PC ohne Einsatz eines Bindemittels zu erhalten. Die verwendete hPC setzte ähnlich wie MCC kolloidale Partikel frei. Mit dieser Studie konnte zum ersten Mal die Existenz von kolloidalen MCC-Partikeln nach moderater mechanischer Belastung belegt werden. Daraus ließ sich ableiten, dass die kolloidalen Partikel einen hohen Einfluss auf die Eigenschaften der MCC haben müssen und somit das „*crystallite-gel*“-Model einen schlüssigen Erklärungsansatz für die Differenzierung von PC und MCC bietet.

Aufbauend auf den Ergebnissen von Kapitel 3.2 und 3.3 sollte der Einfluss von SLS und anderer Additive auf die Prozessierbarkeit von MCC weiter untersucht werden. MCC, kolloidale MCC (kMCC) und eine physikalische Mischung aus MCC und Carboxymethylcellulose-Natrium (CMC) (pMCC) wurden zusammen mit SLS, Poloxamer 188 (Pol188) und Dikaliumhydrogenphosphat (K_2HPO_4) extrudiert und sphäronisiert. Ausschließlich in den MCC-Formulierungen führte SLS zu einer Verschlechterung der Ausbeute und zu einer geringeren Druckfestigkeit der Pellets. Überschritt der SLS-Anteil dabei 0,25 %, konnten die Formulierungen nach der Extrusion nicht mehr sphäronisiert werden. kMCC und pMCC wurden durch die gewählten Additive nicht beeinflusst. Es wurde, wie bereits in Kapitel 3.2, vermutet, dass SLS die kolloidale Stabilität der Cellulosefasern reduziert und diese die rheologischen Eigenschaften der Granulierflüssigkeit nicht mehr modifizieren können. Die zusätzlich reduzierte Oberflächenspannung führte zu instabileren Extrudaten, die auf der Friktionsplatte zerstört wurden. kMCC und pMCC besaßen einen hohen Anteil an Bindemittel, der das Fehlen des kolloidalen Netzwerkes kompensieren konnte. Dieser Effekt ist bereits in der Literatur beschrieben. Lindner und Kleinebudde (1994) konnten bereits PC mithilfe des Zusatzes von CMC erfolgreich pelletieren. Aus den Ergebnissen konnte weitere Belege dafür erbracht werden, dass MCC mit den kolloidalen Fasern über ein inhärentes Bindemittel verfügt. Dieses inhärente Bindemittel wurde mit SLS inaktiviert, sodass erst bei Zusatz eines externen Bindemittels wieder eine Extrusion und Sphäronisation erfolgen konnte.

In einer letzten Studie sollte die Übertragbarkeit der „*crystallite-gel*“-Hypothese auf einen anderen, unlöslichen Pelletierhilfsstoff untersucht werden (Kapitel 3.5). Dazu wurde xPVP in zwei unterschiedlichen Partikelgrößen verwendet und ein

äquivalenter Versuch wie in Kapitel 3.3 durchgeführt. Die mikronisierte Form von xPVP war mit allen Flüssigkeiten sphäronisierbar, in denen kolloidale Partikel nachgewiesen werden konnten. Die gröbere Variante von xPVP setzte in den gleichen Flüssigkeiten Kolloide frei, konnte aber nur mit Wasser erfolgreich sphäronisiert werden. Aus den Ergebnissen wurde abgeleitet, dass die kolloidalen Partikel zwar eine notwendige, aber keine ausreichende Bedingung für die Eignung als Pelletierhilfsstoff sind. Wie bereits von Sarkar et al. (2013b); Sarkar et al. (2014) vermutet, hat auch die Partikelgrößenverteilung einen großen Einfluss auf die Funktionsweise eines Pelletierhilfsstoffs.

Im letzten Teil der Arbeit wurde mit bereits publizierten Studien zu zahlreichen Pelletierhilfsstoffen und aus den Erkenntnissen dieser Arbeit eine neue Hypothese entwickelt, die die Mechanismen von unlöslichen Pelletierhilfsstoffen erklären soll. Die „*reversible-gel*“-Hypothese fordert bestimmte Eigenschaften, wie z.B. eine begrenzte Quellbarkeit und Elastizität. Diese Eigenschaften ermöglichen die Aufnahme von Granulierflüssigkeit und die Abgabe unter Krafteinwirkung. Diese Eigenschaften leiteten sich von der „*molecular-sponge*“-Hypothese ab. Die austretende Granulierflüssigkeit muss zusätzlich in ihrer Viskosität modifiziert werden, um ein vollständiges Auspressen der Flüssigkeit zu verhindern. Im Fall von MCC, entsteht ein kolloidales Netzwerk, wie es in der „*crystallite-gel*“-Hypothese beschrieben ist. Während der Extrusion und Sphäronisation durchläuft die Formulierung dynamisch ein plastisches Suspensions- und ein sprödes Granulatstadium. Erst die Kombination aus den genannten Eigenschaften ermöglichen die Verwendung des Hilfsstoffs als Pelletierhilfsstoff. Die aufgestellte Hypothese wurde kritisch mit bereits publizierten Ergebnissen abgeglichen. Es war mit der „*reversible-gel*“-Hypothese möglich, die mechanistischen Vorgänge von unlöslichen Pelletierhilfsstoffen zu beschreiben.

5 Experimenteller Teil

5.1 Verwendete Materialien

Tab. 12 Liste der Untersuchten Pelletierhilfsstoffe

Handelsname	Bezeichnung	Abkürzung	Chargen	Hersteller
Vivapur 101	Mikrokristalline Cellulose	MCC	6610175748	JRS Pharma
			6610167248	
			6610174437	
Arbocel P290	Pulvercellulose	PC	74817170702	JRS Pharma
Vivapur MCG 591P	Kolloidale mikrokristalline Cellulose	kMCC	38591160809	JRS Pharma
Kollidon CL	Crospovidon	xPVP-CL	72728497V0	BASF
Kollidon CL-M	Crospovidon	xPVP-M	22328368E0	BASF

Tab. 13 Verwendete Flüssigkeiten für die Studien.

Flüssigkeit	Abkürzung	Reinheit	Hersteller
Wasser	/	/	/
Methanol	MeOH	100,0 %; Ph.Eur.	VWR Chemicals
Ethanol	EtOH	99,8 %; p.a.	Honeywell International
Isopropanol	ISP	100,0 %, Ph.Eur.	VWR Chemicals
Ethylenglykol	EtGly	100,0 %, Ph.Eur.	VWR Chemicals
Propylenglykol	PropGly	100,0 %, Ph.Eur.	Caesar & Loretz
1,3 - Propandiol	PDO	99 %	Abcr
1,4 - Butandiol	BDO	>98 %	Sigma-Aldrich
Glycerol	Gly	100,0 %, Phr.Eur.	Sigma-Aldrich
Ameisensäure	FormAc	>98%, Ph.Eur.	Sigma-Aldrich
Essigsäure	AcOH	100 %, Ph.Eur.	VWR Chemicals
Dimethylformamid	DMF	99,99 %, p.a.	Fisher Chemicals
Dimethylsulfoxid	DMSO	100,0 %, p.a.	VWR Chemicals
Propylencarbonat	ProCarb	99,50 %	J&K Scientific
γ - Butyrolacton	GBL	>98 %	J&K Scientific
Aceton	Ace	>99,5 %, Ph.Eur.	Sigma-Aldrich
Tetrahydrofuran	THF	99,99 %, p.a.	Fisher Chemicals
Acetonitril	ACN	100,0 %, Ph.Eur.	VWR Chemicals
Ethylacetat	EtAc	99,9 %, Ph.Eur.	VWR Chemicals

Tab. 14 Sonstige verwendete Hilfsstoffe

Handelsname	Bezeichnung	Abkürzung	Hersteller
Natriumlaurylsulfat	/	SLS	Caesar & Loretz
DI-CAFOS A60	Calciumhydrogenphosphat anhydrat	DCPA	Chemische Fabrik Budenheim
Kolliphor 188	Poloxamer 188	Pol188	BASF
Dikaliumphosphat trihydrat	/	K ₂ HPO ₄	PANREAC APPLICHEM
Aqualon CMC-7L2P	Carboxymethylcellulose- Natrium	CMC	Ashland Ind.

5.2 Herstellung

5.2.1 Herstellung der Proben für die thermoporosimetrische Analysen

Die Herstellung der Proben erfolgte anhand eines statistischen 2^2 voll-faktoriellen Versuchsplans im *Central-Composite-Circumscribed-Design* (Tab. 14). Die Feuchte während der Granulation wurde dabei jeweils konstant bei 120 % gehalten. Der SME wurde aus den aufgezeichneten Extrusionsdaten nach Gleichung 3 berechnet.

$$SME = \frac{\tau_{kor} * n}{q_m} \quad (3)$$

Das korrigierte Drehmoment (τ_{kor}) ist die Differenz aus dem auftretenden Drehmoment während der Granulation und dem auftretenden Drehmoment bei gleicher Schneckendrehzahl im leeren Zylinder. Das Produkt aus τ_{kor} und der Schneckendrehzahl (n) wurde durch den Massenstrom (q_m) geteilt, um den Energieeintrag pro Kilogramm feuchten Gutes zu berechnen.

Tab. 15 Verwendetes Versuchsdesign für die Herstellung der Proben für die Thermoporosimetrie

Faktor	f	-1	0	+1	$+\sqrt{2}$
n /rpm	30	50	100	150	171
q_m /g min ⁻¹	19	33	66	99	113

Die Ausgangsstoffe wurden in ein gravimetrisches Zuführsystem (K-CL-KT20, K-Tron, Schweiz) des Zweischnckenextruders (Mikro 27GL-28D, Leistritz Extrusionstechnik, Deutschland) überführt. Der Extruder wurde mit stumpfen Schnecken und der von Leistritz empfohlenen Schneckenkonfiguration für die Feuchtextrusion betrieben (Leistritz 1999). Der Extruderzylinder wurde mithilfe einer Flüssigkeitskühlung (STW 1-1.5-15-;21/E/M4, Single Temperiertechnik, Deutschland) auf 25°C gekühlt. Die Flüssigkeitszufuhr wurde über eine Membranpumpe (Cerex EP3-31, Bran und Luebbe, Deutschland) und einem Durchflussmesser (Corimass MFC-081/K, Krohne Messtechnik, Deutschland) gesteuert. Auf den Einsatz einer Düsenplatte wurde verzichtet, sodass die Prozesse einer Doppelschnckengranulation entsprachen.

Das granuliertes Material wurde direkt nach dem Austritt aus dem Extruderzylinder in einem mit flüssigem Stickstoff gefüllten Bad schockgefroren und bis zur Analyse bei -31 °C in einem Tiefkühler gelagert.

5.2.2 Herstellung der Cellulosegele mithilfe der Hochdruckhomogenisation

5.2.2.1 Genereller Aufbau und Vorgehen

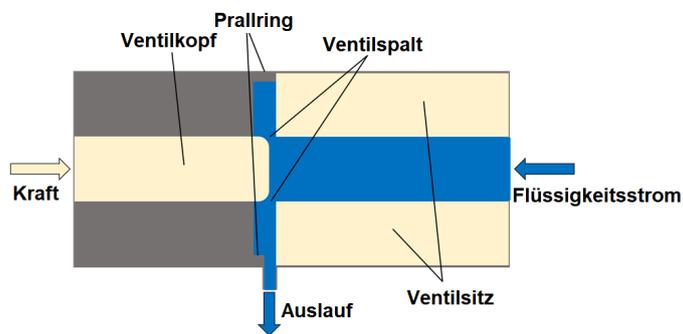


Abb. 38 Schematische Zeichnung des Homogenisierventils.

Die Cellulosesuspensionen wurden mit einem Ringspalt-Hochdruckhomogenisator (APV-2000, SPX Flow Technology, Vereinigtes Königreich) vom Gaulin-Typ homogenisiert (Abb. 38). Dabei

handelte es sich um eine mechanische Kolbenpumpe mit hoher Leistungsreserve. Pro Hub der Kolbenpumpe wurde durchschnittlich 14 ml Flüssigkeit durch den Ventilspalt gepresst. Der Arbeitsdruck ergab sich aus der eingestellten Spaltbreite und der Viskosität der Probe.

Das System verfügt sowohl über eine isobare als auch über eine Druckspeisevorrichtung. Die Auswahl der Speisevorrichtung richtet sich dabei nach der Viskosität der eingesetzten Probe, war diese zu hoch, reichte die Gewichtskraft der Probe und die Ansaugleistung des Homogenisators nicht mehr aus, um den Homogenisierblock ausreichend zu füllen. In diesem Fällen wurde die Druckspeisevorrichtung verwendet. Dabei wurde ein eingesetzter Plunger mithilfe von Druckluft (5 bar) auf die Probe gepresst. So konnten auch plastische/ hochviskose Proben weiter homogenisiert werden.

Die vordispergierte Probe wurde in den Speisetrichter übertragen und der Homogenisator so lange drucklos betrieben, bis ein gleichmäßiger Produktdurchlauf gewährleistet war. Über ein Handrad wurde die Position des Ventilkopfes soweit verändert, bis sich der gewünschte Systemdruck einstellte. Ein Zyklus der Homogenisation war abgeschlossen, wenn die gesamte Probe das Homogenisierventil passiert hatte. Abhängig vom Druck kam es zu einer Aufheizung der Probe. Das System verfügte über keine Temperiereinheit, sodass die Temperatur des Gutes nicht kontrolliert werden konnte.

5.2.2.2 *Statistischer Versuchsplan zum Einfluss auf die Partikelgröße und Viskosität der Gele.*

MCC oder PC wurden mit einem Massenanteil von $\approx 5\%$ in destilliertem Wasser suspendiert und für 1 min bei 20000 rpm mit einem Hochleistungs-Dispergierer (Ultra-Turrax® TP18/10, IKA-Werke, Deutschland) dispergiert. Die Chargengröße betrug 500 g. PC wurde vor der Dispergierung durch ein 125 μm Sieb klassiert, um größere Partikel zu entfernen. Beide Vorbehandlungen waren nötig, um ein Verstopfen des Homogenisierventils zu vermeiden.

Die Suspensionen wurden nach einem 2^3 voll-faktoriellen Versuchsplan (Tab. 15) hergestellt. Der Versuchsplan wurde dahingehend angepasst, dass die Zugabe von SDS als qualitativer Faktor nur für Stufe +1 realisiert wurde. Am Zentralpunkt des Versuchsraums wurde auf die Zugabe von SDS verzichtet. Mit PC kam es während der Homogenisationen teilweise zu einer starken Viskositätserhöhung der Probe, sodass auf den Druckspeisetrichter gewechselt werden musste.

Tab. 16 Verwendetes Versuchsdesign für die Herstellung der Gele.

Faktor/ Stufe	-1	0	+1
Druck /bar	200	700	1200
Zyklen	4	12	20
SDS /% (m/m)	0	0	0,25

5.2.3 *Filmformulierungen auf Cellulosebasis*

5.2.3.1 *Herstellung der Cellulosesuspensionen für die Filmformulierungen.*

Die Suspensionen für die Filmformulierungen wurden ebenfalls mithilfe des Hochdruckhomogenisierers hergestellt. Es wurden ebenfalls Cellulose-Suspensionen mit einem Feststoffanteil von 5 % (m/m) wie in Abschnitt 5.2.2 hergestellt. Basierend auf den Ergebnissen des statistischen Versuchsplans aus Abschnitt 5.2.2.2 wurden die Prozessparameter nahe dem Zentralpunkt des Versuchsraumes gelegt. Sowohl PC als auch MCC wurden jeweils für zehn Zyklen bei 750 bar homogenisiert.

5.2.3.2 *Ausziehen und Trocknen der Filme*

Die Cellulosefilme wurden mit einer Filmziehbank mit variabler Auszugsgeschwindigkeit (Coatmaster 500, Erichsen, Deutschland) hergestellt. Die

Nassfilmdicke der Filme wurde mithilfe eines verstellbaren Auszugsrakels auf 1000 μm eingestellt. Die Auszugsgeschwindigkeit wurde konstant bei 12 mm s^{-1} eingestellt.

Als Trägerfolie für die Suspensionen wurde Aluminiumfolie (Profissimo Aluminiumfolie, dm-drogerie markt, Deutschland) verwendet. Die Aluminiumfolie wurde auf eine mit Wasser angefeuchtete Trägerfolie (Silphan S75 M371, Siliconature, Italien) ausgebreitet und mithilfe von Klebeband fixiert. Diese Vorgehensweise sollte sicherstellen, dass die Aluminiumfolie faltenfrei auflag. Die ausgezogenen Filme wurden für 24h bei Raumtemperatur getrocknet.

5.2.4 Herstellung der Pellets im Zweischnckenextruder

5.2.4.1 Mischen der Pulvermischung für Zweischnckenextrusion

Alle Mischungen, die im Zweischnckenextruder verarbeitet wurden, wurden in einem Freifallmischer (LM 40, L.B. BOHLE Maschinen + Verfahren, Deutschland) für 20 min bei 30 rpm gemischt. Die Zusammensetzungen und Chargengrößen der Mischungen sind im Ergebnisteil beschrieben (Tab. 9 im Abschnitt 3.4.2).

5.2.4.2 Feuchtextusion

Der funktionelle Aufbau des Extrusionssystems entspricht dem bereits im Abschnitt 5.2.1 beschriebenen Aufbau. Bei diesen Experimenten wurden mithilfe einer fixierbaren Düsenplattenhalterung die verwendeten Düsenplatte (23 Düsen, Länge 2,5 mm, Durchmesser 1 mm) nahe der stumpfen Schnckenenden fixiert. Wenn im Ergebnisteil keine anderen Angaben gemacht werden, wurde die Pulverdosierate auf 33 g min^{-1} und die Schnckendrehzahl auf 100 rpm eingestellt.

Die Proben bzw. Produkte wurden erst gezogen, wenn der Motornennstrom und das aufgewendete Drehmoment ein Plateau erreichten. Dadurch wurde sichergestellt, dass der Extrusionsprozess sich in einem dynamischen Gleichgewicht befand. Die Zeit, die benötigt wurde, bis das Equilibrium erreicht wurde, war abhängig von der Rezeptur und den gewählten Versuchsbedingungen. In der Regel wurde das Equilibrium nach ca. 5 min erreicht. In einigen Experimenten kam es aufgrund von Schwankungen in der Flüssigkeitsdosierung zu Fluktuationen im gemessenen Drehmoment, Düsendruck und Motornennstrom. Da sich diese Schwankungen im Mittel ausgeglichen haben, wurden die Schwankungen in Kauf genommen.

5.2.4.3 Sphäronisation

Für die Sphäronisation wurden ca. 300 g an Extrudat aufgefangen und in einen Sphäroniser (RM300, H. Schlüter, Deutschland), ausgestattet mit einer 30 cm im Durchmesser messenden, kreuzweise schraffierten („Pyramidenstümpfe“) Friktionsplatte, eingebracht. Die Sphäronisation wurde, sofern nicht anders angegeben, für 5 min bei 1000 rpm ($15,7 \text{ m s}^{-1}$) durchgeführt. Nach der Ausrundung wurden die Pellets entnommen.

5.2.4.4 Trocknung

Die noch feuchten Pellets wurden in ein Wirbelschichtgerät (GPCG 1.1, Glatt, Deutschland) übertragen. Die Eingangstemperatur lag dabei bei $70 \text{ }^{\circ}\text{C}$ und Volumenstrom variierte zwischen $50 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$ – $60 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$, um eine ausreichende Fluidisierung des Gutes zu ermöglichen. Alle Pelletchargen wurden 30 min getrocknet.

5.2.5 Herstellung der Pellets im Kleinstmaßstab

5.2.5.1 Mischen von Pulvermischungen

Die Bestandteile für die Extrusion im Kleinstmaßstab wurden in einem Messkneteter (Plastograph EC Plus, Brabender, Deutschland), ausgestattet mit gegenläufig rotierenden Blattrührern (N50, Brabender, Deutschland), für 5 min bei 100 rpm gemischt. Für die Herstellung wurden im Falle von Cellulosen ca. 30 g Trockensubstanz verwendet. Bei der Untersuchung von Crospovidonen wurden aufgrund der niedrigeren Schüttdichte von xPVP-M 24 g als Beladung gewählt.

5.2.5.2 Ermittlung der optimalen Feuchte für die Extrusion und Sphäronisation

5.2.5.2.1 Vorgehen für den Vergleich von MCC und PC

Für die Experimente mit MCC konnte aus den vorher erstellten Verläufen des Drehmomentes (s. Abschnitte 5.3.4.1 und 5.3.4.2) die optimale Feuchte für die Extrusion ermittelt werden. Als Grundlage diente dafür der Drehmomentsverlauf mit Wasser als GF. Die optimale Feuchte für die Extrusion mit Wasser wurde durch Vorversuche bestimmt. Um die optimale Feuchte für die verschiedenen Flüssigkeiten (L/S_{opt}^{GF}) zu ermitteln, wurde das Verhältnis aus der experimentell ermittelten Feuchte für Wasser ($L/S_{opt}^{Wasser} = 1,23$) und der Feuchte errechnet, bei der das

Drehmoment bei Wasser maximal war ($L/S_{\tau_{max}}^{Wasser}$). Dieses Verhältnis wurde mit der Feuchte multipliziert, bei der das Drehmoment der ausgewählten Flüssigkeit das Maximum ($L/S_{\tau_{max}}^{GF}$) erreicht hatte (Gleichung 4).

$$L/S_{opt}^{GF} = L/S_{\tau_{max}}^{GF} * \frac{L/S_{opt}^{Wasser}}{L/S_{\tau_{max}}^{Wasser}} \quad (4)$$

5.2.5.2.2 Vorgehen für den Vergleich von MCC mit kMCC und pMCC

Für die Experimente in Kapitel 3.4 wurde die optimale Feuchte nach dem Ansatz von Santomaso et al. (2017) verfolgt. Dabei wurden die Daten des resultierenden Drehmoment-Feuchte Graphen mithilfe einer polynomialen Funktion 5ter Ordnung angepasst. Aus der zweiten Ableitung dieser Funktion ließ sich der Punkt der maximalen Steigung ermitteln. Dieser Punkt korrespondierte mit einer Feuchte, die als optimale Feuchte für die Extrusion und Sphäronisation festgelegt wurde.

5.2.5.2.3 Vorgehen für den Vergleich von xPVP-CL mit xPVP-M

Abweichend von den Experimenten mit MCC, wurde für die Versuche mit xPVP die optimale Feuchte als das 0,95-fache des L/S am maximalen Drehmoment festgelegt.

5.2.5.3 Befeuchten der Formulierung

Nach dem Mischen wurden die Formulierungen mit den ermittelten optimalen Feuchten (Abschnitt 5.2.5.2) und den ausgewählten Flüssigkeiten im Messkneteter angefeuchtet. Dazu wurde die benötigte Menge an GF während des Mischens in auf einmal hinzugefügt. Die Manteltemperatur der Knetkammer wurde hierbei über einen Kälte-Umwälzthermostat (F12-MA, JULABO, Deutschland) auf 25 °C temperiert. Die Knetdauer orientierte sich hierbei am gemessenen Drehmoment. Wenn das aufgezeichnete Drehmoment ein Equilibrium erreicht hatte, wurde angenommen, dass die GF bestmöglich im Gut verteilt vorlag. Das erreichte Drehmoment wurde dabei nicht aufgezeichnet, da hier eine höhere Beladung des Messkneteters gewählt wurde und eine Vergleichbarkeit mit den vorher ermittelten maximalen Drehmomenten (s. Abschnitt 5.3.4.3) nicht mehr gegeben wäre.

5.2.5.4 Extrudieren der Formulierung

Die feuchte Masse wurde nach dem Anfeuchten in ein Kapillarviskosimeter (RH2000, Malvern, Vereinigtes Königreich) gefüllt. Das Kapillarviskosimeter übernahm bei den

Experimenten die Rolle eines Kolbenextruders. Eine Düse mit 1 mm Durchmesser und 2 cm Länge wurde für alle Versuche verwendet. Die Kapillare des Viskosimeters wurde auf 25 °C temperiert. Die Kolbengeschwindigkeit wurde während der Extrusion der Formulierungen in einem Bereich von 50 mm min⁻¹ – 100 mm min⁻¹ variiert, um die Extrusion zu ermöglichen. Der dabei entstehende Druck wurde nicht erfasst. Die aufgefangenen Extrudate wurden anschließend sphäronisiert.

5.2.5.5 Sphäronisation

Die erhaltenen Extrudate wurden auf einem Sphäroniser (Model 120, Caleva, Vereinigtes Königreich) ausgerundet. Die Chargengröße betrug dabei ca. 20 g pro Ansatz. Der Durchmesser der kreuzweise schraffierten Friktionsplatte („Pyramidenstümpfe“) betrug 15 cm. Die Sphäronisationszeit betrug für alle Versuche 5 min. Für die Formulierungen mit Cellulose lag die Umfangsgeschwindigkeit der Friktionsplatte bei 2400 rpm (18,9 m s⁻¹). Für die Crospovidonformulierungen wurde die Geschwindigkeit auf 960 rpm (7,5 m s⁻¹) reduziert.

5.2.5.6 Trocknung

Die Celluloseformulierungen wurden in einem Vakuumtrockenschrank (Heraeus VT 6060, Kendo, Deutschland) bei 80 °C und ca. 200 mbar getrocknet.

Crospovidonformulierungen wurden bei Einsatz von leicht flüchtigen Flüssigkeiten in einem Hordentrockner (Heraeus UT-6060, Kendo, Deutschland) bei 70°C für 16 h getrocknet. Bei schwer flüchtigen Flüssigkeiten wurden die Pellets im Vakuumtrockenschrank bei 70°C und 200 mbar bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

5.3 Analytik

5.3.1 Thermoporosimetrische Analyse

5.3.1.1 Physikalische Grundlagen

Die Thermoporosimetrie misst die Porengröße und das Porenvolumen über das temperaturabhängige Gleichgewicht des fest-flüssig oder flüssig-fest Phasenübergangs einer Testflüssigkeit, die in den Poren der zu messenden Probe inkorporiert ist. Voraussetzung dabei ist, dass die eingesetzte Flüssigkeit die Probe nahezu vollständig benetzt. Wird die Probe nicht im Überschuss eingesetzt und dringt

die Flüssigkeit in die Poren ein, kommt es innerhalb der Poren zu einer Krümmung der Flüssig-Gas-Grenzfläche. Die Grenzfläche ist dabei konvex zu der Flüssigphase und nach der Young-Laplace Gleichung kommt es zu einer Erniedrigung des Dampfdruckes der Flüssigphase (Gleichung 5).

$$\Delta p = \frac{2 \cdot \gamma}{r} \quad (5)$$

Wobei γ die Grenzflächenspannung der Flüssig/Gasphase ist und r der Krümmungsradius der Grenzfläche. Bei vollständig benetzenden Flüssigkeiten entsprechen die Krümmungsradien weitestgehend dem Porenradius. Der Energiezustand der Flüssigkeit in der Pore ist damit im Vergleich zu einer planaren Phase derselben Flüssigkeit herabgesetzt. Diese vereinfachte Darstellung betrachtet dabei nur die Dampfdrücke der Flüssigkeit und gilt nur in dem besonderen Fall, wenn die Gasphase ebenfalls nur aus dem gewählten Fluid besteht und sich so ein Gleichgewichtszustand einstellen kann.

In einem thermoporosimetrischen Experiment können alle drei Aggregatzustände der Testflüssigkeit auftreten. Für eine nicht gekrümmte Grenzfläche kann dies nur bei einer bestimmten Temperatur und einem bestimmten Druck auftreten, dem Tripelpunkt der jeweiligen Flüssigkeit. Nach der Gibb'schen Phasenregel besitzt dieses System keine Freiheitsgrade mehr, jede Änderung des Systems würde zum Zusammenbrechen des Gleichgewichtszustandes führen. Liegt das Fluid in einer Pore vor, bilden sich gekrümmte Grenzflächen aus. In diesem System gibt es somit zwei weitere Freiheitsgrade, die Krümmungsradien der Fest/Gas- und Flüssig/Gas-Grenzflächen. Die Schmelz- und Kristallisationstemperatur werden ebenfalls durch die Krümmungsradien der Testflüssigkeit bestimmt (Gleichung 6).

$$\ln\left(\frac{T}{T_0}\right) = -\frac{2}{\Delta h_f} * \left(\frac{v_l * \gamma_{gl}}{r_{gl}} + \frac{v_s * \gamma_{gs}}{r_{gs}}\right) \quad (6)$$

Gleichung 6 beschreibt dabei den Zusammenhang der veränderten Schmelz- und Kristallisationstemperatur und den jeweiligen Krümmungsradien. Dabei ist Δh_f die molare Schmelzenthalpie, $v_{l/s}$ das molare Volumen der flüssigen/festen Phase, γ_{gl/g_s} die Grenzflächenspannung der Gas-Flüssig/Gas-Fest Grenzfläche, T die vorliegende Schmelztemperatur, T_0 die Schmelztemperatur der Bulkphase und r_{gl/g_s} die jeweiligen Krümmungsradien. Unter der Voraussetzung, dass die Flüssigphase die Probe benetzt, die jeweilige Festphase jedoch nicht, wird der Schmelzpunkt bzw.

Gefrierpunkt immer niedriger sein als der Schmelzpunkt/ Gefrierpunkt der Bulkphase.

Die Grenzflächenspannung zu der Gasphase ist schwierig zu bestimmen und es werden verschiedene Vereinfachungen angenommen. So wird davon ausgegangen, dass die Flüssigkeit im Überschuss hinzugegeben wird, sodass die Grenzflächenspannungen zu der Gasphase nicht mehr berücksichtigt werden muss. Auch wird nur die Schmelzpunktdepression der Flüssigkeit erfasst, sodass die Dichte der Festphase nicht mehr berücksichtigt wird. Zusätzlich kann die molare Schmelzenthalpie Δh_f durch die Schmelzenthalpie ΔH_f ersetzt werden. In diesem Fall muss die Dichte (ρ_l) der Fest- oder Flüssigphase bekannt sein. Durch diese und weitere Umformungen, die in der Literatur beschrieben sind (Landry 2005), kann eine in dieser Arbeit verwendete finale Beziehung zwischen der Schmelzpunktdepression und der Porengröße der Probe aufgestellt werden (Gleichung 7).

$$\Delta T = \frac{2T_0 \cdot \gamma_{sl} \cdot \cos(\theta)}{\rho_l \cdot \Delta H_f \cdot r_p} \quad (7)$$

Um die Auswertung der Ergebnisse weiter zu vereinfachen, wurde in dieser Arbeit davon ausgegangen, dass die Grenzflächenspannung γ_{sl} unabhängig von der Temperatur ist. Zusätzlich wurde davon ausgegangen, dass die Testflüssigkeit die Festphase komplett benetzt und der Kosinus des Kontaktwinkels (θ) somit den Wert 1 annimmt. Als Probenflüssigkeit kam ausschließlich Wasser zum Einsatz, da durch die hohe Schmelzenthalpie eine höhere Sensitivität erwartet wurde. Ausgehend davon wurden sowohl die Dichte als auch die Schmelzenthalpie des Wassers temperaturabhängig durch empirische Formeln angepasst (Ishikiryama et al. 1995), um eine höhere Genauigkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Dies hatte aber nur Einfluss auf das gemessene Porenvolumen bzw. die berechnete Masse an gebundenem Wasser.

Ausgehend von Gleichung (7), ergab sich finale Beziehung von Porengröße und Schmelzpunktdepression, wie sie in dieser Arbeit verwendet wurde:

$$r_p = \frac{2 \cdot 273,15K \cdot 0,0121 \frac{kg \cdot m}{s^2 \cdot m} \cdot \cos(0)}{997 \frac{kg}{m^3} \cdot 334000 \frac{kg \cdot m^2}{s^2 \cdot kg} \cdot \Delta T} \cdot 10^9 \quad (8)$$

$$r_p = \frac{19,851 \text{ nm K}}{\Delta T} \quad (9)$$

Die Grenzflächenspannung zwischen Eis und Wasser wurde mit $12.1 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ (Luukkonen et al. 2001a) als konstant vorausgesetzt.

5.3.1.2 Analysenbedingungen

5.3.1.2.1 Apparativer Aufbau

Zur Analyse der präparierten Proben (Abschnitt 5.2.1) wurde ein dynamisches Differenzialkalorimeter (DDK, DSC 1, Mettler-Toledo, Deutschland) verwendet. Die Probe (ca. $0,010 \text{ g} - 0,020 \text{ g}$) wurde in einem versiegelten, luftdichten Aluminiumtiegel eingewogen (XP56, Mettler-Toledo, Deutschland) und über eine automatische Probenezuführung in den DDK-Ofen eingebracht. Die Analyse der Proben wurde mithilfe von zwei verschiedenen Temperaturprogrammen durchgeführt, ein dynamisches und ein *isothermal step* Programm (Luukkonen et al. 2001a; Maloney et al. 1998). Jede Probe wurde mit beiden Temperaturprogrammen vermessen.

Nach den DDK-Messungen wurden die Tiegel gelocht, gewogen und 24 h bei $105 \text{ }^\circ\text{C}$ in einem Vakuumtrockenschrank (Heraeus VT 6060, Kendo, Deutschland) getrocknet. So konnte anhand des Trockenverlustes der Probe individuell bestimmt werden, wie viel Wasser in der Probe gebunden war. Dieses Wissen war notwendig, um den Anteil an Wasser zu bestimmen, der bei den gewählten Analysenbedingungen keinen Phasenübergang durchlief. Zudem konnte so die Trockenmasse (m_t) der Probe berechnet werden. m_t wurde für die Berechnung des spezifischen Porenvolumens (V_{spez}) benötigt (s. Abschnitt 5.3.1.3).

5.3.1.2.2 Dynamisches Aufheizen

Während der dynamischen Experimente wurde die Probe mit einer Kühlrate von 10 K min^{-1} auf $233,15 \text{ K}$ gekühlt und für 10 min bei dieser Temperatur gehalten. Es sollte so sichergestellt werden, dass das Wasser vollständig gefroren vorlag. Anschließend wurde die Probe mit einer dynamischen Heizrate von 1 K min^{-1} von $233,15 \text{ K}$ auf $273,05 \text{ K}$ aufgeheizt und für 20 min konstant gehalten. Analog zum Abkühlen der Probe sollte hier sichergestellt werden, dass das gesamte Wasser mit gesenktem Schmelzpunkt erfasst werden konnte. Das ungebundene (Bulk-)Wasser wurde während des Aufheizens auf $278,15 \text{ K}$ erfasst (Abb. 39a). Der dabei aufgezeichnete

Wärmestrom wurde dabei zur Auswertung der Gesamtporosität verwendet (näheres in Abschnitt 5.3.1.3).

5.3.1.2.3 *Isothermal-step*

Die Grundidee des *isothermal step* Verfahrens basiert auf der Annahme, dass dem in den Poren gebundenen Wasser genug Zeit gegeben werden muss, um den Phasenübergang von fest nach flüssig vollständig zu durchlaufen. Bei einem rein dynamischen Experiment kann es aufgrund der konstanten Heizrate leicht zu „Verschleppung“ von Wasser kommen, was zu Ungenauigkeiten in der Auswertung der Porengrößenverteilung führen kann.

Für das *isothermal step* Programm wurde dieselbe Probe wieder mit 10 K min^{-1} auf $233,15 \text{ K}$ gekühlt und wiederum 10 min durchgefroren. Die Probe wurde schrittweise dynamisch auf vorher definierte Temperaturen aufgeheizt und dabei durch isotherme Abschnitte unterbrochen. Während der isothermen Abschnitte wurde die Temperatur konstant gehalten und nur die Energiedifferenz zwischen der Probe zur Referenz aufgezeichnet. Über den gesamten Versuch wurden sowohl die Heizraten (Tab. A 1 und Abb. 39) als auch die Länge der isothermen Elemente variiert (Tab. A 2).

Die isothermen Elemente wurden an ausgewählten Punkten eingerichtet, um einen möglichst großen Porengrößenumfang abdecken zu können. Die Methodik des Versuchs orientierte sich dabei an Arbeiten von Luukkonen et al. (2001a), Maloney et al. (1998) und Driemeier et al. (2012). Die Daten aus diesen Experimenten wurden verwendet, um eine Porengrößenverteilung zu berechnen (Abschnitt 5.3.1.3)

5.3.1.3 **Berechnung des Porenvolumens**

Die gemessenen Werte des Wärmestroms (\dot{Q}) wurden nachträglich bearbeitet, um eine genauere Quantifizierung der Wassermasse in der Probe zu ermöglichen. Es war notwendig, die spezifische Wärmekapazität (c) der Probe aus den Daten zu berechnen. In einem thermoporosimetrischen Experiment ist die Energie von Interesse, die bei einem Phasenübergang aufgenommen bzw. abgegeben wird. Um den Effekt der Wärmeaufnahme der Probe zu berücksichtigen war es erforderlich, den aufgenommenen \dot{Q} um c zu korrigieren.

Dazu wurde angenommen, dass im Temperaturbereich zwischen 233,15 K und 243,15 K eines jeden Experimentes kein Phasenübergang von Wasser stattfindet. Dadurch wurde der gemessene \dot{Q} nur durch die spezifische Wärmekapazität der Probe bestimmt. Durch Integration von diesem Temperaturintervall konnte die gesamte Energiemenge in Joule berechnet werden, die benötigt wird, um die Probe um 10 K zu erwärmen (Gleichung 10).

$$k_{sk} = \frac{\int_{t_0}^{t_\infty} (\dot{Q}_t * t_i)}{|T_0 - T_t|} \quad (10)$$

Dabei ist \dot{Q}_t der gemessene Wärmestrom zum Zeitpunkt t , ΔT ist die Temperaturdifferenz, die im gewählten Zeitintervall eintrat. Der Korrekturfaktor k_{sk} (mJ K^{-1}) kann damit annähernd mit c gleichgesetzt werden. c ist kein konstanter Wert und ändert sich über den Verlauf der Messung. Die c von Wasser zeigt eine Abhängigkeit von der Temperatur und dem Aggregatzustand. Da diese Effekte schwer vorherzusagen sind und auch vorher nicht bekannt war, wie viel Wasser zu welchem Zeitpunkt bereits geschmolzen vorlag, wurde bis zur Temperatur von 273,05 K mit dem wie oben berechneten Korrekturfaktor k_{sk} gearbeitet. Für den Temperaturbereich von 273,05 K bis 278,15 K wurde ein neuer Korrekturfaktor mit zu Gleichung 10 bestimmt. Dieser deckte den Bereich ab, bei der nahezu das gesamte Wasser geschmolzen ist. Mithilfe des Korrekturfaktors konnte der gemessene Wärmestrom korrigiert werden (Gleichung 11).

$$\dot{Q}_{kor} = \dot{Q}_t - k_{sk} * (T_0 - T_t) \quad (11)$$

Aus dem korrigierten Wärmestrom \dot{Q}_{kor} konnte das Gesamtvolumen an Wasser (V_{ges}) berechnet werden. Der Temperaturbereich von 233,15 K bis 273,05 K bestimmte

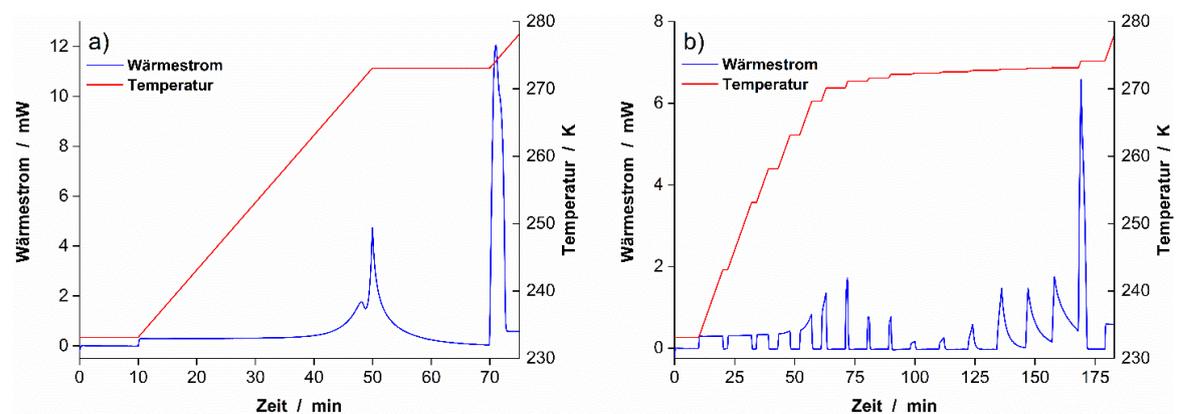


Abb. 39 Graphische Darstellung der verwendeten Temperaturprogramme. a) Dynamisches Experiment und b) *isothermal step* Experiment

dabei das Gesamtvolumen an Wasser innerhalb der Poren (V_P), da hier noch von einer Schmelzpunktdepression ausgegangen werden konnte. Dabei war $H_f(T)$ (Gleichung 12) die empirische Anpassung der Abhängigkeit der Schmelzenthalpie von Eis und $\rho_s(T)$ (Gleichung 13) die empirische Anpassung der Abhängigkeit der Eisdichte von der Temperatur (Ishikiriyama und Todoki 1995). Anschließend wurde das errechnete Porenvolumen auf die Trockenmasse (m_t) normiert, um das kumulierte spezifische Porenvolumen (V_{spez}) zu berechnen. Für diese Berechnung wurde \dot{Q}_{Kor} aus den dynamischen Experimenten berechnet.

$$H_f(T) = 334,1 + 2,119 * (T - T_0) - 0,00783 * (T - T_0)^2 \quad (12)$$

$$\rho_s(T) = 0,917 * (1,032 - 1,17 * 10^{-4} * T) \quad (13)$$

$$V_P = \int_t^{t_i} \frac{\dot{Q}_{Kor}(t)}{(t_i - t) * H_f(T) * \rho_s(T)} \quad (14)$$

$$V_{spez} = \frac{V_P}{m_t} \quad (15)$$

Für die Berechnung der Porengrößenverteilung wurden Porengrößenklassen gebildet. Die Grenzen der Porengrößenklassen waren durch die Temperaturen der jeweiligen isothermen Abschnitte (vgl. Gleichung 9 und Tab. A 2) definiert. Das Porenvolumen wurde wie in Gleichung 14 für das jeweilige Intervall berechnet und auf die Trockenmasse der Probe normiert. Anschließend wurde das normierte Volumen auf die Breite des Porengrößenintervalls normiert (Gleichung 15). Somit konnte eine Porendichtevertelung bestimmt werden.

5.3.2 Rotationsviskosimetrische Untersuchungen

Zur Untersuchung der rheologischen Eigenschaften der hergestellten Cellulosesuspensionen (Abschnitt 5.2.2) wurden diese mit einem Rotationsviskosimeter (Kinexus, Malvern Instruments, Vereinigtes Königreich) vermessen. Die Experimente wurden mit einem Platte-Platte-Design (20 mm Durchmesser), einer Spaltbreite von 500 μm und bei einer Temperatur von 25 $^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Bei allen Versuchen wurde die Scherrate kontrolliert und die resultierende Schubspannung aufgezeichnet. Die Scherrate wurde dabei von der Gerätesoftware dynamisch so lange konstant gehalten, bis ein scheinbares Equilibrium gemessen wurde (stationäre Messung). Die Scherraten variierten dabei von 0,1 bis 100 s^{-1} bzw. 100 bis 0,1 s^{-1} . Jede Probe wurde dreimal vermessen.

Die scheinbare Viskosität (η_{app}) wurde bei einer Scherrate von 10 s^{-1} während der ansteigenden Scherrampe bestimmt. Die Fließgrenze wurde über den Schnittpunkt der Ordinate einer polynomischen Anpassungsfunktion 4ter Ordnung des Rheogramms im Scherratenbereich von $0,1$ bis 1 s^{-1} bestimmt.

5.3.3 Charakterisierung der Cellulosefilme

5.3.3.1 Bestimmung von Filmdicken

Die Filmdicken wurden mithilfe einer modifizierten Mikrometerschraube (IP 65, Mitutoyo, Japan) vermessen. Die Stichprobenanzahl war $n = 10$. Die Mikrometerschraube verfügte an beiden Enden über plane Metallplatten mit Abmessungen von $2 \text{ cm} \times 3 \text{ cm}$. Die Metallplatten sollten sicherstellen, dass ein größerer Bereich des Films vermessen wird.

5.3.3.2 Mechanische Eigenschaften von Filmen

Die zu untersuchenden Filme wurden mit einer modifizierten Methode nach DIN ISO 527 (DIN EN ISO 527-1:2012, Plastics - Determination of tensile properties - Part 1: General principles (ISO 527-1:2012) 2012) für Kunststofffolien getestet. Dabei wurde eine Druck- und Zugprüfmaschine (TA.XT Plus, Stable Micro Systems, Vereinigtes Königreich) verwendet. Die Prüfkörper hatten die Dimensionen von $2 \text{ cm} \times 12 \text{ cm}$ und wurden mit einem Skalpell zugeschnitten. Die Prüfkörper wurden zwischen zwei mit Schaumstoff gepolsterten Klammern eingespannt, sodass die Prüflänge 10 cm betrug. Die Dicke eines jeden Probenkörper wurde, wie in Abschnitt 5.3.3.1 beschrieben, bestimmt.

Während der Messung wurde der Prüfkörper mit einer Geschwindigkeit von 10 mm min^{-1} gedehnt. Dabei wurde sowohl die benötigte Kraft als auch die gedehnte Strecke aufgezeichnet. Es wurden zwei Abbruchkriterien definiert. Das erste Kriterium war die zurückgelegte Wegstrecke. Überschritt diese 5 cm , wurde der Test automatisch beendet. Als zweites Kriterium war ein plötzliches Abfallen der gemessenen Kraft um mehr als $0,1 \text{ N s}^{-1}$ definiert. Dies wurde als Abriss bzw. Bruch des Films gewertet.

Das aufgezeichnete Spannungs-Dehnungs-Diagramm wurde verwendet, um das Zugmodul (E_t), die Bruchdehnung (ϵ_b) und die Bruchspannung (σ_b) zu bestimmen. E_t

war dabei die Steigung des Spannungs-Dehnungsdiagramms-Diagramms bei einer Dehnung von 0,05 % bis 0,25%. ϵ_b beschreibt die maximale Dehnung in Prozent, bei der der Film reißt. σ_b wurde als maximale Spannung vor einem spontanen Spannungsverlust definiert.

5.3.4 Untersuchung der Interaktion der Pelletierhilfsstoffe mit Flüssigkeiten

5.3.4.1 Einsatz des Messkneters mit manueller Flüssigkeitszufuhr

Der Versuchsaufbau für die Bestimmung des Interaktionsverhaltens war identisch zum Aufbau für die Extrusion im Kleinstmaßstab (Abschnitt 5.2.5.3). Die Umdrehungsgeschwindigkeit der Knetwerkzeuge war 50 upm. Das Messprinzip des Messkneters ist, dass das Drehmoment, das benötigt wird um das Material bei der gegebenen Umdrehungsgeschwindigkeit zu mischen, aufgezeichnet wird. Drehmoment (τ) wird in Newtonmeter ausgegeben.

Für die Versuche wurden $20,0 \text{ g} \pm 1,0 \text{ g}$ Cellulose eingewogen und in die Knetkammer überführt. Der Versuch wurde gestartet und das Pulver wurde für 1 min trocken gemischt. Jede Minute wurde mit einer Präzisionspipette $1000 \mu\text{l}$ Flüssigkeit (Tab. A 6 und Tab. A 7) in die Kammer gespritzt. Über den gesamten Versuchsablauf wurde das Drehmoment und die Manteltemperatur überwacht. In den ersten Experimenten wurde die Versuchszeit auf 36 min begrenzt. Dies genügte in manchen Fällen nicht, um den gesamten Kurvenverlauf aufzunehmen. In diesen Fällen wurden die Experimente soweit verlängert, bis ein eindeutiger Abfall des Drehmomentes beobachtet wurde. Die Vorgehensweise baut dabei auf der Arbeit von Santomaso et al. (2017) auf. Wenn im Ergebnisteil keine weiteren Angaben gemacht wurden, wurde jede Messung drei Mal durchgeführt.

5.3.4.2 Einsatz des Messkneters mit kontinuierlicher Flüssigkeitszufuhr

Abweichend zum vorherigen Vorgehen (Abschnitt 5.3.4.1), wurde die Methode dahingehend modifiziert, dass die Flüssigkeitszufuhr über eine peristaltische Schlauchquetschpumpe (Ismatec Ecoline VC-MC/CA8-6, Cole-Parmer GmbH, Deutschland) realisiert wurde. Die Umdrehungsgeschwindigkeit variierte je nach Flüssigkeit zwischen 2 - 3 upm, um eine Flüssigkeitszufuhr von ca. 1 g min^{-1} zu realisieren. Die Pumpe wurde vor jedem Einsatz kalibriert, indem der Flüssigkeitsdurchsatz innerhalb von 10 min gravimetrisch bestimmt wurde. Alle

anderen Versuchsparameter waren äquivalent zur manuellen Flüssigkeitszufuhr (Abschnitt 5.3.4.1).

Um die kontinuierliche Flüssigkeitszufuhr zu implementieren wurde das Verschlussstück der Knetkammer durch ein selbstgefertigtes Verschlussstück ersetzt. Das neue Verschlussstück wurde aus Polyamid gefertigt und besaß einen Kanal mit Anschluss für einen Schlauch mit einem Innendurchmesser von 2 mm. Dadurch konnte die Flüssigkeit ohne Öffnung des Messkneters kontinuierlich eingebracht werden. Wenn im Ergebnisteil keine weiteren Angaben gemacht wurden, wurde jede Messung drei Mal durchgeführt.

5.3.4.3 Berechnung der Messwerte

Die ausgegebenen Messwerte für das Drehmoment (τ) wurden zunächst auf die Trockenmasse (m) des eingesetzten Pelletierhilfsstoffes normiert (Gleichung 16). Dies sollte zu einer besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse führen, da die Beladung des Messkneters ebenfalls einen Einfluss auf die Messwerte hat.

Aus den Messkurven wurde anschließend eine Mittelwertskurve berechnet. Das Maximum aus der Mittelwertskurve entsprach dabei τ_{\max} .

$$\text{norm. } \tau = \frac{\tau}{m} \quad (16)$$

5.3.4.4 Herstellung von modifizierter MCC

Die modifizierte MCC wurde ähnlich zu dem Ansatz von Balaxi et al. (2009) hergestellt. 20 g MCC wurden im Messknetter (vgl. Abschnitt 5.3.4.1) bei 50 rpm mit 40 g destilliertem Wasser befeuchtet und anschließend für 24 h bei 80 °C in einem Trockenschrank (Heraeus UT-6060, Kendo, Deutschland) getrocknet. Diese modifizierte MCC wurde anschließend für die Extraktion von kolloidalen Partikeln (s. Abschnitt 5.3.5.1) verwendet.

5.3.4.5 Untersuchte Lösungsmittelparameter

Für die Untersuchung der Fest-Flüssig-Interaktion wurden diverse Flüssigkeiten verwendet (Tab. A 6 und Tab. A 7). Die Lösungsmittelparameter wurden aus diversen Literaturquellen entnommen. Dafür wurde immer von einer Temperatur von 25 °C ausgegangen (Altun 2004; Barthel et al. 2000; Belmares et al. 2004; Buhvestov et al.

1998; Hansen 1967; Hansen 1969; Haynes 2014; Kamlet und Taft 1976; Kamlet et al. 1983; Khattab et al. 2012; Könhen und Smolders 1975; Lee et al. 2000; Lin und Nash 1993; Machado et al. 2014; Marcus 1993; Reichardt 1994; Ritzoulis et al. 2000; Taft und Kamlet 1976; Vargaftik et al. 1983; You et al. 2013; Zhang et al. 2018). Die Hildebrandt-Löslichkeitsparameter (δ_{Hil}) und die *relative energy difference* (RED) nach der Hansen-Löslichkeitstheorie (Hansen 1967; Hansen 1969) wurden aus mit nachfolgenden Gleichungen aus den Literaturdaten errechnet (Gleichung 17, 18 und 19).

$$\delta_{Hil} = \sqrt{\delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2} \quad (17)$$

$$Ra^2 = 4((\delta_{D_{cell}} - \delta_{D_{solv}})^2 + (\delta_{P_{cell}} - \delta_{P_{solv}})^2 + (\delta_{H_{cell}} - \delta_{H_{solv}})^2) \quad (18)$$

$$RED = \frac{Ra}{R_0} \quad (19)$$

Dabei sind die einzelnen Anteile am Gesamtlöslichkeitsparameter aufgeschlüsselt nach partiellen dispersiven (δ_D), polaren (δ_P) und Wasserstoffbrücken (δ_H) Anteilen. Die Distanz der einzelnen Hansen-Parameter der Flüssigkeit im Vergleich zur Cellulose wird im Parameter Ra wiedergeben. Der Interaktionsbereich des zu untersuchenden Materials wird als R_0 bezeichnet. Der R_0 - Wert für Cellulose wurde aus der Literatur (Hansen 2007) entnommen und ist 17,4. Der RED-Wert gibt die relative Nähe der Löslichkeitsparameter der Flüssigkeiten und zum verwendeten Material im Hansen-Raum an. Werte unter 1 sprechen für eine gute Interaktionsmöglichkeit, während Werte über 1 für eine schlechte Interaktion sprechen.

5.3.4.6 Multivariate Analyse der Ergebnisse

Dier Ergebnisse aus den Versuchen wurden multivariat mit einer PCA-PLS-Analyse ausgewertet. Der Softwarepaket SIMCA in der Version 13.0.3 (Umetrics, Schweden) wurde für alle Auswertungen verwendet. Die Daten wurden über eine Standarisierung (*unit variance*) und eine Mittelwerts-Zentrierung (*mean centering*) (Gleichung 20) vorbereitet.

$$x_i = \frac{x_j - \bar{x}}{s_j} \quad (20)$$

Dabei ist x_i die neue Variable, die sich aus der Abweichung des tatsächlichen Wertes x_j vom Mittelwert aller Werte geteilt durch die Streuung s_j , ausgedrückt als

Standardabweichung dieser Werte. Damit ist der Mittelwert der Datenreihe gleich 0 und die Standardabweichung ist gleich 1. Nach dieser Bearbeitung der Variablen besaßen alle Variablen die gleiche Dimension bezüglich ihres Mittelwertes bzw. ihrer Streuung.

Je nach untersuchtem Effekt variierte die Anzahl der Hauptkomponenten. Die Faktoren wurden teilweise logarithmisch transformiert oder von der Auswertung ausgeschlossen (Tab. 16). Zudem wurden die Flüssigkeiten Gly, ISP, GBL und ProCarb von der Auswertung ausgeschlossen, da diese die Modelle deutlich verschlechtern haben (Tab. A 6 und Tab. A 7 im Anhang). Ziel war es, ein Modell mit möglichst hohem Bestimmtheitsmaßes zu erhalten.

Tab. 17 Verwendete Faktoren und Transformationen für die multivariate Datenanalyse.

Faktor	Transformation
Brechungsindex n_D	Log(y)
Viskosität η	Log(y)
Pi-Polarität π^*	Linear
Reichhardt-Polarität E_H^*	Linear
Oberflächenspannung γ	Linear
Relative Permittivität ϵ_R	Linear
Molares Volumen V_m	Linear
RED	Linear
δ_D	Linear
δ_{HII}	Linear
δ_H	Linear

5.3.5 Untersuchung von kolloidalen Partikeln

5.3.5.1 *Isolation von kolloidalen Partikeln*

Das jeweilige Material wurde mit einem Massenanteil von $\approx 15\%$ in der jeweiligen Flüssigkeit in einem Iodzahlkolben mit 300 ml Volumen dispergiert und auf einem Magnetrührer mit 0,7 mm Dicke und 5 cm Länge bei ca. 300 upm für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Ansatzgrößen variierten zwischen 100 g bis 300 g.

100 ml der Suspensionen wurde für 2h bei 3000 rpm/ 1880 g zentrifugiert (Heraeus Multifuge 1L, ThermoFisher, USA). Der Überstand wurde abgetrennt und für die weiteren Analysen verwendet.

Eine qualitative Beurteilung, ob kolloidale Partikel nach der Extraktion vorhanden sind erfolgte durch das Durchstrahlen der Probe mit einem roten Laser der Wellenlänge von 640-660 nm. Falls Partikel in ähnlicher Größe wie die Wellenlänge des eingestrahnten Lichtes vorlagen, konnte Lichtstreuung beobachtet werden. Dieser Effekt wird auch als Tyndall-Effekt bezeichnet. Somit konnte bereits im Vorfeld auf die Anwesenheit von kolloidalen Partikeln geprüft werden.

5.3.5.2 *Erschöpfende Isolation von kolloidaler MCC*

Der Versuchsaufbau aus Abschnitt 5.3.5.1 wurde für die Experimente zur erschöpfenden Isolation modifiziert. Um die Versuche möglichst oft wiederholen zu können, wurde ein Becherglas mit 3 l Volumen verwendet. Die Ansatzgröße war 2,5 kg einer 15 % [m/m] MCC-Suspension. Die Suspension wurde 24 h mit einem Paddelrührer (Eurostar 20 digital, IKA-Werke, Deutschland) bei 500 rpm gerührt. Die Suspension wurde anschließend wie in Abschnitt 5.3.5.1 zentrifugiert und der Überstand aufgefangen. Der Rückstand wurde gewogen in so viel destilliertem Wasser dispergiert, dass wieder eine 15 % MCC-Suspension erhalten wurde. Zur Vereinfachung wurde dabei angenommen, dass der Rückstand kein Wasser mehr enthält. Die Suspensionen beinhalteten somit in den folgenden Extraktionen weniger als 15 % MCC und wurde mit jeder Wiederholung weiter verdünnt. Der Vorgang der Extraktion wurde 20x wiederholt.

5.3.5.3 Quantifizierung der kolloidalen Partikel

Der abgetrennte Überstand (Abschnitt 5.3.5.1) wurde in ein vorher ausgewogenes Becherglas gefüllt. Proben mit schwerflüchtigen Flüssigkeiten (DMSO und Glykole) wurden in einen Vakuumtrockenschrank (Heraeus Vacutherm, ThermoFisher Scientific, USA) bei 105 °C und ca. 50 mBar für 24 h getrocknet und ausgewogen. Die Quantifizierung der kolloidalen Partikel erfolgte gravimetrisch auf einer Analysenwaage (CP224S, Sartorius, Deutschland). Bei Verwendung von nahezu nicht flüchtigen Flüssigkeiten wie Glykolen war eine Trocknungsdauer von bis zu 1 Woche notwendig. Proben mit leichtflüchtigen Flüssigkeiten (alle Flüssigkeiten mit Ausnahme von DMSO und der Glykole) wurden nach dem Auswiegen zuerst für 24 h bei 70 °C in einem Umlufttrockenschrank (ET6130, Heraeus Instruments, Deutschland) getrocknet. Anschließend wurden diese Proben für weitere 4 h bei 70 °C und 50 mbar in einem Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Aus der Gewichts Differenz und der Einwaage bei Herstellung der Suspensionen konnte so der relative Massenanteil von kolloidalen Partikel nach dem Rühren errechnet werden.

5.3.6 Gefriertrocknung von Proben

Für einige Untersuchungen wurden die Proben in einer Heiz-/Kühlungsumwälzpumpe (Julabo MV + F25, JULABO, Deutschland) bei ca. 259,15 K eingefroren. Als Kältemittel kam hierbei Propylenglykol zum Einsatz. Nach dem Einfrieren wurden die Proben an einen Gefriertrockner (Alpha 1-4 LD Plus, Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen, Deutschland) angeschlossen. Die Kondensatortemperatur lag bei 217,15 bis 222,15 K. Die Trocknungszeit wurde variabel je nach Flüssigkeitsmenge gewählt, war aber nie kürzer als 48 h.

5.3.7 Pelleteigenschaften

5.3.7.1 Pelletgrößenverteilung

Die Größenverteilung der hergestellten Pellets wurde mittels dynamischer Bildanalyse bestimmt. Pellet-Chargen, die im Kleinstmaßstab hergestellt wurden (5.2.5), wurden dabei komplett vermessen. Eingesetzt wurde dabei ein Camsizer XT (Retsch Technology, Deutschland) im *xFall*-Modus. Beim *xFall*-Modus wird das

Haufwerk über eine Vibrationsrinne in einen Trichter mit einer Öffnungsweite von 5 mm befördert und durch das Messfenster von zwei Hochgeschwindigkeitskameras geleitet. Die Dispergierung der Partikel erfolgt dabei ausschließlich über die Gewichtskraft der einzelnen Partikel. Ein Vorteil dieser Methodik ist, dass die gesamte Probe nach der Messung zurückerhalten werden konnte.

Die Vibrationsstärke der Rinne wurde über einen internen Regelkreislauf des Gerätes so eingestellt, dass die Pixeldichte der *basic*-Kamera ($20 \mu\text{m px}^{-1}$) unter 2 % lag und die der *zoom*-Kamera ($1 \mu\text{m px}^{-1}$) unter 0,5 %. Es wurde so sichergestellt, dass es nicht zu einer Überlagerung von Partikeln und damit zu Messfehlern kommt.

Der verwendete Partikeldurchmesser war die minimale Sehnenlänge der Partikel. Zur Auswertung wurden neben den x_{10} , x_{50} und x_{90} Quantilen auch die Breite der Verteilung (Spanne) (Gleichung 20), das Seitenverhältnis (AR) (Gleichung 21) und der Anteil des Feinanteils (Partikel $< 400 \mu\text{m}$) bestimmt.

$$\text{Spanne} = \frac{x_{90} - x_{10}}{x_{50}} \quad (21)$$

$$\text{AR} = \frac{Fe_{max}}{Fe_{min}} \quad (22)$$

5.3.7.2 Druckfestigkeit der Pellets

Die Druckfestigkeit der hergestellten Pellets wurde mithilfe einer Druck- und Zugprüfmaschine (TAXT Plus, Stable Micro Systems, Vereinigtes Königreich) untersucht. Ein Aluminiumstempel mit 5 mm Durchmesser wurde mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 1 mm s^{-1} auf ein einzelnes Pellet gefahren. Bei einer Kontaktkraft von 0,05 N wurde die Datenaufzeichnung begonnen und die Stempelgeschwindigkeit auf $0,1 \text{ mm s}^{-1}$ reduziert. Die Bruchkraft der Pellets wurde als die erste maximal gemessene Kraft im Kraft-Weg-Diagramm definiert. Die relative Wegstrecke vom Startpunkt der Messung (Oberfläche des Pellet) zur Unterlage wurde während der Messung aufgezeichnet. Daraus konnte die Größe der Pellets in Druckrichtung berechnet werden. Unter Annahme einer sphärischen Gestalt konnte somit der Durchmesser von jedem Pellet einzeln bestimmt werden.

Aus der Bruchkraft (F) und dem Durchmesser der Pellets (d) wurde nach Salako et al. (1998) die Druckfestigkeit (σ_{Pel}) der Pellets berechnet (Gleichung 22). Für jede Charge wurden mindestens 50, maximal 100 Pellets vermessen.

$$\sigma_{Pel} = \frac{1.6 * F}{\pi * d^2} \quad (23)$$

5.3.8 Bestimmung des Polymerisationsgrades von Cellulose

Der DP der Cellulosen wurde nach den Arzneibuchmonografien für Cellulosepulver (Ph.Eur. 9.0; 0315) und mikrokristalline Cellulose (Ph.Eur. 9.6; 0316) durchgeführt. Jede Probe wurde drei Mal vermessen.

0,250 g PC bzw. 1,300 g MCC wurden in einer Mischung aus 25,0 ml demineralisiertem Wasser und 25,0 ml einer 1,0 M Bis-(ethylendiamin)-kupfer(II)-hydroxid-Lösung (Sigma-Aldrich, USA) dispergiert und so lange geschüttelt, bis sich die Substanz vollständig gelöst hat. Die Prüflösung wurde in ein Kapillarviskosimeter mit einem Kapillardurchmesser von 0,63 mm (Kapillarkonstante $k_1 = 0,01 \text{ mm}^2 \text{ s}^{-2}$) überführt. Während der Messung wurde das Viskosimeter mithilfe eines Wasserbades auf $25,0 \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ temperiert. Aus der Durchlaufzeit (t_1 / s) und der Kapillarkonstante wurde die kinematische Viskosität ($\nu_1 / \text{mm}^2 \text{ s}^{-1}$) nach Gleichung 23 berechnet.

$$\nu_1 = t_1 * k_1 \quad (24)$$

Nach jeder Messung wurde eine Blindmessung mit dem reinen Lösungsmittel durchgeführt. Die Berechnung der kinematischen Viskosität des Blindwertes ($\nu_2 / \text{mm}^2 \text{ s}^{-1}$) erfolgte äquivalent zur Prüflösung. Die relative Viskosität (η_{rel}) wurde als Quotient aus ν_1 und ν_2 berechnet. Die Grenzviskosität der Prüflösung ($[\eta]_c$) wurde in der im Arzneibuch angegebenen Tabelle abgelesen. Der DP der Probe kann anschließend mit Gleichung 24 berechnet werden. Dabei ist m die tatsächliche Einwaage in Gramm und b der prozentuale Trocknungsverlust der eingesetzten Cellulose. Jede Probe wurde sechs Mal vermessen.

$$DP = \frac{95 * [\eta]_c}{m * \left[\frac{100 - b}{100} \right]} \quad (25)$$

5.3.9 Kontaktwinkelmessungen

Zur Bestimmung des Kontaktwinkels wurde ein digitales Kontaktwinkelmessgerät (DAS 100, KRÜSS, Deutschland) verwendet. Aus den zu untersuchenden Substanzen

wurden mittels einer hydraulischen Presse mit 739 MPa Pressdruck Presslinge hergestellt. Jeweils 50 μl Testflüssigkeit wurde über ein automatisches Spritzendosiersystem auf den Pressling aufgetragen. Für jede Testflüssigkeit wurden 10 Presslinge verwendet. Die Messung startete automatisch, sobald ein Tropfen registriert wurde. Pro Messung wurde 1 min ein Video mit 1 Hz aufgenommen. Der Kontaktwinkel wurde aus einem einzelnen Bild mithilfe der Analysensoftware (Tangentenmethode 1) berechnet, sobald eine die Analysensoftware die Tropfenkontur erkannt hat. Dabei wurde die Kontur des Tropfens mithilfe einer Kegelschnittgleichung iterativ angepasst. Die Steigung dieser Funktion am Schnittpunkt mit der vorher festgelegten Basislinie ist dabei als Kontaktwinkel definiert.

5.3.10 Rasterelektronenmikroskopie

Für die Bildaufnahme von kolloidalen Materialien, Pellets, Filmen und Ausgangsmaterialien wurde ein Rasterelektronenmikroskop (Phenom G2 pro, Phenom-World, Niederlande) verwendet. Die Arbeitsspannung lag zwischen 5 bis 10 kV. In Fällen, in denen es zu Überbelichtung der Materialien kam, wurden die Proben mit einer 20 nm dicken Goldschicht überzogen (Automatic Sputter Coater MSC 1T, Ingenieurbüro Peter Liebscher, Deutschland).

5.3.11 Quecksilberporosimetrie

Für die Bestimmung der Porosität wurde ein Quecksilberpyknometer verwendet. Dieses bestand aus zwei separaten Geräten für unterschiedliche Porengrößenbereiche. Das Niederdruckgerät (PASCAL 140, ThermoFisher Scientific, USA) deckt einen Druckbereich von 0,01 kPa bis 400 kPa ab (entspricht Porenradien von 50 μm bis 2 μm) ab. Das Niederdruckgerät diente gleichzeitig als Füllstation für die verwendeten Probengefäße. Das Hochdruckgerät besaß einen Arbeitsbereich von 100 kPa bis 40000 kPa (entspricht Porenradien von 7 μm bis 0,002 μm). Jede Probe wurde vor der Messung in einem Trockenschrank bei 60 °C für 2h getrocknet. Anschließend wurde die Probe in im Niederdruckgerät für 20 min bei > 0,01 kPa entgast. Die Ergebnisse der Quecksilberpyknometrie wurden mit der dazugehörigen Software (S.O.L.I.D V1.6.3, ThermoFisher Scientific, USA) ausgelesen und ausgewertet.

5.3.12 Heliumpyknometrie

Die Dichte der Proben wurde mit einem Heliumpyknometer (AccuPyc 1330, Micromeritics Instruments, USA) bestimmt. Ein Probengefäß mit 3,5 cm³ Volumen wurde mindestens zu zwei Drittel mit Material befüllt und auf einer Analysenwaage (CP224S, Sartorius, Deutschland) ausgewogen. Die Probenkammer wurde dabei mit einem Umwälzthermostat (Paratherm U8 PS electronic, JULABO, Deutschland) auf 25,0 °C ± 0,2 °C temperiert. Der Fülldruck des Heliums war 137,90 kPa der Gleichgewichtsdruck wurde auf 0,035 kPa min⁻¹ eingestellt. Die Proben wurden 10x mit Stickstoff gespült und anschließend fünf Mal vermessen. Der Mittelwert der fünf Einzelmessungen wurden als ein Messwert interpretiert. Jedes Material wurde dreimal mit dieser Methode vermessen.

5.3.13 Partikelgrößenverteilungen durch Laserbeugung

5.3.13.1 Analysenbedingungen

Die Partikelgröße der Ausgangssubstanzen, der Cellulosegele und der kolloidalen Partikel wurde mit einem Laserdiffraktometer (Mastersizer 3000, Malvern Instruments, Vereinigtes Königreich) mit einer Nassdispersiereinheit (Hydro MV, Malvern Instruments, Vereinigtes Königreich) vermessen. Wenn nicht anders angegeben, wurde demineralisiertes Wasser als Dispersiermedium verwendet. Die Abschattungsrate der Lichtquelle wurde zwischen 2 % bis 6 % gewählt, um mögliche Mehrfachstreuungen zu vermeiden. Für die Analyse in der Nasszelle wurden beide verfügbaren Lichtquellen, ein Rotlichtlaser mit 632 nm Wellenlänge und eine blaue LED-Quelle mit 400 nm Wellenlänge, eingesetzt. Durch den Einsatz beider Lichtquellen konnten vor allem in kolloidalen Partikelgrößenbereichen genauere Analysen durchgeführt werden. Vor jeder Messung wurde die reine Flüssigkeit jeweils 30 s mit beiden Lichtquellen vermessen, um eine Signalkorrektur der Streumuster durchführen zu können.

5.3.13.2 Partikelgrößenverteilung der Ausgangsmaterialien

Die Ausgangsmaterialien wurden bei einer Rührergeschwindigkeit von 2500 rpm vermessen. Als Auswertemethodik wurde ausschließlich die Theorie nach Mie für nicht sphärische Partikel verwendet. Die Werte für den Brechungs- und Absorptionsindex (n_D und n_i) wurden aus Literaturquellen übernommen (Tab. 17).

Die Proben wurden jeweils dreimal für 30 s von jeder Lichtquelle vermessen. Aus den Ergebnissen wurde die Partikelgrößenverteilung bestimmt.

Tab. 18 Brechungs- und Absorbtiionsindezes für die Laserdiffraktometriemessungen.

Material	632 nm		400 nm		Quelle
	n_D	n_i	n_D	n_i	
Cellulose	1,468	0,01	1,481	0,01	(Sultanova et al. 2009)
Povidon	1,525	0,001	1,552	0,001	(Konig et al. 2014)

5.3.13.3 Größenreduktion von Cellulosen während der Dispergierung

Die Analysenbedingungen entsprachen hierbei weitgehend denen aus Abschnitt 5.3.13.2. Die Proben wurden für einen längeren Zeitraum von bis zu 24 h regelmäßig vermessen, um eine Partikelgrößenänderung detektieren zu können. In weiteren Experimenten wurde die Ultraschallfunktion der Nassdispergiereinheit verwendet, damit ein höherer Energieeintrag in das System erreicht wurde.

5.3.13.4 Partikelgrößenverteilung von kolloidalen Partikeln

Die Analysenbedingungen entsprachen hier den Analysebedingungen aus Abschnitt 5.3.13.2. Bei den Untersuchungen wurden neben Wasser auch andere Flüssigkeiten verwendet. Die Auswahl der Flüssigkeiten orientierte sich dabei an dem Extraktionsmedium für die kolloidalen Partikel.

6 Literaturverzeichnis

- Agrawal AM, Howard MA, Neau SH (2004) Extruded and spheronized beads containing no microcrystalline cellulose: influence of formulation and process variables. *Pharm Dev Technol* 9:197-217 doi: 10.1081/PDT-120030250
- Almeida Prieto S, Blanco Mendez J, Otero Espinar FJ (2005) Starch-dextrin mixtures as base excipients for extrusion-spheronization pellets. *Eur J Pharm Biopharm* 59:511-521 doi: 10.1016/j.ejpb.2004.09.010
- Altun Y (2004) Study of solvent composition effects on the protonation equilibria of various anilines by multiple linear regression and factor analysis applied to the correlation between protonation constants and solvatochromic parameters in ethanol-water mixed solvents. *J Solution Chem* 33:479-497 doi: 10.1023/B:JOSL.0000037772.55748.a3
- Alvarez L, Concheiro A, Gomez-Amoza JL, Souto C, Martinez-Pacheco R (2003) Powdered cellulose as excipient for extrusion-spheronization pellets of a cohesive hydrophobic drug. *Eur J Pharm Biopharm* 55:291-295 doi: 10.1016/S0939-6411(03)00032-8
- Araki J, Wada M, Kuga S, Okana T (1999) Influence of surface charge on viscosity behavior of cellulose microcrystal suspension. *J Wood Sci* 45:258-261 doi: 10.1007/Bf01177736
- Arndt OR, Baggio R, Adam AK, Harting J, Franceschinis E, Kleinebudde P (2018) Impact of different dry and wet granulation techniques on granule and tablet properties: A comparative study. *J Pharm Sci* 107:3143-3152 doi: 10.1016/j.xphs.2018.09.006
- Baert L, Remon JP, Knight P, Newton JM (1992) A comparison between the extrusion forces and sphere quality of a gravity feed extruder and a ram extruder. *Int J Pharm* 86:187-192 doi: 10.1016/0378-5173(92)90196-9
- Balaxi M, Nikolakakis I, Kachrimanis K, Malamataris S (2009) Combined effects of wetting, drying, and microcrystalline cellulose type on the mechanical strength and disintegration of pellets. *J Pharm Sci* 98:676-689 doi: 10.1002/jps.21454
- Barthel J, Neueder R, Roch H (2000) Density, relative permittivity, and viscosity of propylene carbonate plus dimethoxyethane mixtures from 25 degrees C to 125 degrees C. *J Chem Eng Data* 45:1007-1011 doi: 10.1021/je000098x
- Battista OA (1950) Hydrolysis and crystallization of cellulose. *Ind Eng Chem* 42:502-507 doi: 10.1021/ie50483a029
- Battista OA, Smith PA (1962) Microcrystalline cellulose - oldest polymer finds new industrial uses. *Ind Eng Chem* 54:20-29 doi: 10.1021/ie50633a003
- Battista OA (1975) *Microcrystal polymer science*. 1 Auflage. McGraw-Hill, New York.
- Bauer KH, Frömmling KH, Führer C (2017) *Pharmazeutische Technologie*. 10 Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Belmares M, Blanco M, Goddard WA, 3rd, Ross RB, Caldwell G, Chou SH, Pham J, Olofson PM, Thomas C (2004) Hildebrand and Hansen solubility parameters from molecular dynamics with applications to electronic nose polymer sensors. *J Comput Chem* 25:1814-1826 doi: 10.1002/jcc.20098
- Benitez AJ, Torres-Rendon J, Poutanen M, Walther A (2013) Humidity and multiscale structure govern mechanical properties and deformation modes in films of native cellulose nanofibrils. *Biomacromolecules* 14:4497-4506 doi: 10.1021/bm401451m

- Berggren J, Alderborn G (2001a) Effect of drying rate on porosity and tableting behaviour of cellulose pellets. *Int J Pharm* 227:81-96 doi: 10.1016/s0378-5173(01)00787-6
- Berggren J, Alderborn G (2001b) Drying behaviour of two sets of microcrystalline cellulose pellets. *Int J Pharm* 219:113-126 doi: 10.1016/s0378-5173(01)00636-6
- Bonn R, van Aarts JJ (1972) Solubility of polymers in relation to surface-tension and index of refraction. *Eur Polym J* 8:1055-& doi: 10.1016/0014-3057(72)90004-3
- Bornhöft M, Thommes M, Kleinebudde P (2005) Preliminary assessment of carrageenan as excipient for extrusion/spheronisation. *Eur J Pharm Biopharm* 59:127-131 doi: 10.1016/j.ejpb.2004.05.007
- Brun M, Lallemand A, Quinson J-F, Eyraud C (1977) A new method for the simultaneous determination of the size and shape of pores: the thermoporometry. *Thermochimica Acta* 21:59-88 doi: 10.1016/0040-6031(77)85122-8
- Bühler V (2008) Kollidon®: Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry. Band 9. 9 Auflage. BASF SE, Ludwigshafen.
- Buhvestov U, Rived F, Rafols C, Bosch E, Roses M (1998) Solute-solvent and solvent-solvent interactions in binary solvent mixtures. Part 7. Comparison of the enhancement of the water structure in alcohol-water mixtures measured by solvatochromic indicators. *J Phys Org Chem* 11:185-192 doi: 10.1002/(Sici)1099-1395(199803)11:3<185::Aid-Poc993>3.0.Co;2-5
- Carambassis A, Rutland MW (1999) Interactions of cellulose surfaces: Effect of electrolyte. *Langmuir* 15:5584-5590 doi: 10.1021/la9815852
- Chandy T, Sharma CP (1990) Chitosan - as a biomaterial. *Biomater Artif Cell* 18:1-24 doi: 10.3109/10731199009117286
- Charoenthai N, Kleinebudde P, Puttipipatkachorn S (2007a) Use of chitosan-alginate as alternative pelletization aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronization. *J Pharm Sci* 96:2469-2484 doi: 10.1002/jps.20855
- Charoenthai N, Kleinebudde P, Puttipipatkachorn S (2007b) Influence of chitosan type on the properties of extruded pellets with low amount of microcrystalline cellulose. *AAPS PharmSciTech* 8:E64 doi: 10.1208/pt0803064
- Chatlapalli R, Rohera BD (1998) Physical characterization of HPMC and HEC and investigation of their use as pelletization aids. *Int J Pharm* 161:179-193 doi: 10.1016/S0378-5173(97)00350-5
- Cifuentes A, Bernal JL, DiezMasa JC (1997) Determination of critical micelle concentration values using capillary electrophoresis instrumentation. *Analytical Chemistry* 69:4271-4274 doi: 10.1021/ac970696n
- Conine JW, Hadley HR (1970) Preparation of small solid pharmaceutical spheres. *Drug & Cosmetic Industry* 106:38-40 doi:
- Davis SS, Hardy JG, Fara JW (1986) Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. *Gut* 27:886-892 doi: 10.1136/gut.27.8.886
- Dawes CJ (1977) Seasonal and reproductive aspects of plant chemistry, and ι -carrageenan from Floridian euclidean (Rhodophyta, Gigartinales). *Botanica Marina* 20:137 - 147 doi: 10.1515/botm.1977.20.3.137
- DIN EN ISO 527-1:2012, Plastics - Determination of tensile properties - Part 1: General principles (ISO 527-1:2012) (2012)

- Dreu R, Sirca J, Pintye-Hodi K, Burjan T, Planinsek O, Srcic S (2005) Physicochemical properties of granulating liquids and their influence on microcrystalline cellulose pellets obtained by extrusion-spheronisation technology. *Int J Pharm* 291:99-111 doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.07.047
- Driemeier C, Mendes FM, Oliveira MM (2012) Dynamic vapor sorption and thermoporometry to probe water in celluloses. *Cellulose* 19:1051-1063 doi: 10.1007/s10570-012-9727-z
- Dukic-Ott A, Remon JP, Foreman P, Vervaet C (2007) Immediate release of poorly soluble drugs from starch-based pellets prepared via extrusion/spheronisation. *Eur J Pharm Biopharm* 67:715-724 doi: 10.1016/j.ejpb.2007.04.014
- Dukic-Ott A, De Beer T, Remon JP, Baeyens W, Foreman P, Vervaet C (2008) In-vitro and in-vivo evaluation of enteric-coated starch-based pellets prepared via extrusion/spheronisation. *Eur J Pharm Biopharm* 70:302-312 doi: 10.1016/j.ejpb.2008.04.019
- Dukic-Ott A, Thommes M, Remon JP, Kleinebudde P, Vervaet C (2009) Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: a critical review. *Eur J Pharm Biopharm* 71:38-46 doi: 10.1016/j.ejpb.2008.08.005
- Dukic A, Mens R, Adriaensens P, Foreman P, Gelan J, Remon JP, Vervaet C (2007) Development of starch-based pellets via extrusion/spheronisation. *Eur J Pharm Biopharm* 66:83-94 doi: 10.1016/j.ejpb.2006.08.015
- Ek R, Newton JM (1998) Microcrystalline cellulose as a sponge as an alternative concept to the crystallite-gel model for extrusion and spheronization. *Pharm Res* 15:509-512 doi: 10.1023/a:1011905222168
- Ekmekciyan N, Tuglu T, El-Saleh F, Muehlenfeld C, Stoyanov E, Quodbach J (2018) Competing for water: A new approach to understand disintegrant performance. *Int J Pharm* 548:491-499 doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.025
- El Saleh F (2000) Untersuchung zur Funktion von mikrokristalliner Cellulose bei der Herstellung von Pellets durch Extrusion and Sphäronisation. Dissertation, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- Fahr A (2015) Voigt Pharmazeutische Technologie. 12 Auflage. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
- Fall AB, Lindstrom SB, Sundman O, Odberg L, Wagberg L (2011) Colloidal stability of aqueous nanofibrillated cellulose dispersions. *Langmuir* 27:11332-11338 doi: 10.1021/la201947x
- Fechner PM, Wartewig S, Futing M, Heilmann A, Neubert RH, Kleinebudde P (2003) Properties of microcrystalline cellulose and powder cellulose after extrusion/spheronization as studied by fourier transform Raman spectroscopy and environmental scanning electron microscopy. *AAPS PharmSci Tech* 5:E31 doi: 10.1208/ps050431
- Fekete R, Zelko R, Marton S, Racz I (1998) Effect of the formulation parameters on the characteristics of pellets. *Drug Dev Ind Pharm* 24:1073-1076 doi: 10.3109/03639049809089951
- Fidale LC, Ruiz N, Heinze T, Seoud OAE (2008) Cellulose Swelling by Aprotic and Protic Solvents: What are the Similarities and Differences? *Macromol Chem Phys* 209:1240-1254 doi: 10.1002/macp.200800021

- Fielden KE, Newton JM, O'Brien P, Rowe RC (1988) Thermal studies on the interaction of water and microcrystalline cellulose. *J Pharm Pharmacol* 40:674-678 doi: 10.1111/j.2042-7158.1988.tb06993.x
- Fink HP, Hofmann D, Philipp B (1995) Some aspects of lateral chain order in cellulose from X-ray-scattering. *cellulose* 2:51-70 doi: 10.1007/bf00812772
- Floury J, Desrumaux A, Lardières J (2000) Effect of high-pressure homogenization on droplet size distributions and rheological properties of model oil-in-water emulsions. *Innov Food Sci Emerg Technol* 1:127-134 doi: 10.1016/s1466-8564(00)00012-6
- Haddish-Berhane N, Jeong SH, Haghghi K, Park K (2006) Modeling film-coat non-uniformity in polymer coated pellets: a stochastic approach. *Int J Pharm* 323:64-71 doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.05.064
- Hancock BC, York P, Rowe RC, Parker MD (1991) Characterization of wet masses using a mixer torque rheometer .1. Effect of instrument geometry. *Int J Pharm* 76:239-245 doi: 10.1016/0378-5173(91)90276-T
- Hancock BC, York P, Rowe RC (1992) Characterization of wet masses using a mixer torque rheometer .2. Mixing kinetics. *Int J Pharm* 83:147-153 doi: 10.1016/0378-5173(82)90017-5
- Hancock BC, York P, Rowe RC (1994) An assessment of substrate-binder interactions in model wet masses .1. Mixer torque rheometry. *Int J Pharm* 102:167-176 doi: 10.1016/0378-5173(94)90052-3
- Hansen CM (1967) Three dimensional solubility parameter and solvent diffusion coefficient. Importance in surface coating formulation. Dissertation. Danish Technical Press, Copenhagen.
- Hansen CM (1969) The universality of the solubility parameter. *End Eng Chem Prod Res Dev* 8:2-11 doi: 10.1021/i360029a002
- Hansen CM (2007) Hansen solubility parameters - a user's handbook. CRC Press, Boca Raton, FL.
- Harrison PJ, Newton JM, Rowe RC (1987) The application of capillary rheometry to the extrusion of wet powder masses. *Int J Pharm* 35:235-242 doi: 10.1016/0378-5173(87)90135-9
- Haynes WM (2014) CRC handbook of chemistry and physics. 95. Auflage. CRC press, Boca Raton.
- Hearle JWS (1958) A fringed fibril theory of structure in crystalline polymers. *J Polym Sci* 28:432-435 doi: 10.1002/pol.1958.1202811722
- Herrick FW, Casebier RL, Hamilton JK, Sandberg KR(1983). Microfibrillated cellulose: morphology and accessibility. In *J. Appl. Polym. Sci.: Appl. Polym. Symp.;*(United States) (Vol. 37, No. CONF-8205234-Vol. 2). ITT Rayonier Inc., Shelton, WA.
- Iotti M, Gregersen OW, Moe S, Lenes M (2011) Rheological studies of microfibrillar cellulose water dispersions. *J Polym Environ* 19:137-145 doi: 10.1007/s10924-010-0248-2
- Ishikiriya K, Todoki M (1995) Pore size distribution measurements of silica gels by means of differential scanning calorimetry. *J Colloid Interface Sci* 171:103-111 doi: 10.1006/jcis.1995.1155
- Ishikiriya K, Todoki M, Motomura K (1995) Pore-size distribution (PSD) measurements of silica-gels by means of differential scanning calorimetry .1. Optimization for determination of PSD. *J Colloid Interface Sci* 171:92-102 doi: 10.1006/jcis.1995.1154

- Jonoobi M, Oladi R, Davoudpour Y, Oksman K, Dufresne A, Hamzeh Y, Davoodi R (2015) Different preparation methods and properties of nanostructured cellulose from various natural resources and residues: a review. *Cellulose* 22:935-969 doi: 10.1007/s10570-015-0551-0
- JRS Pharma (2020) Vivapur® Microcrystalline Cellulose. JRS Pharma GmbH & Co. KG, Rosenberg
- Kamlet MJ, Taft RW (1976) The solvatochromic comparison method. I. The β -scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) basicities. *J Am Chem Soc* 98:377-383 doi: 10.1021/ja00418a009
- Kamlet MJ, Abboud JL, Taft RW (1977) The solvatochromic comparison method. 6. The π^* scale of solvent polarities. *J Am Chem Soc* 99:6027-6038 doi: 10.1021/ja00460a031
- Kamlet MJ, Abboud JLM, Abraham MH, Taft RW (1983) Linear solvation energy relationships. 23. A comprehensive collection of the solvatochromic parameters, π^* , α , and β , and some methods for simplifying the generalized solvatochromic equation. *J Org Chem* 48:2877-2887 doi: 10.1021/jo00165a018
- Kauffmann HF, Breitenbach JW (1975) N-Vinylpyrrolidon-Popcornpolymere. *Angew Makromolek Chem* 45:167-175 doi: 10.1002/apmc.1975.050450112
- Khattab IS, Bandarkar F, Fakhree MAA, Jouyban A (2012) Density, viscosity, and surface tension of water+ethanol mixtures from 293 to 323K. *Korean J Chem Eng* 29:812-817 doi: 10.1007/s11814-011-0239-6
- Kleinebudde P (1993) Application of low substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) in the production of pellets using extrusion spheronization. *Int J Pharm* 96:119-128 doi: 10.1016/0378-5173(93)90219-6
- Kleinebudde P (1994a) Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: I. Shrinking properties. *Int J Pharm* 109:209-219 doi: 10.1016/0378-5173(94)90383-2
- Kleinebudde P (1994b) Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: II. Swelling properties. *Int J Pharm* 109:221-227 doi: 10.1016/0378-5173(94)90384-0
- Kleinebudde P (1997a) Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren / Sphäronisieren - Herstellung, Eigenschaften, Modifizierung. Habilitationsschrift, Christian-Albrechts-Universität Kiel
- Kleinebudde P (1997b) The crystallite-gel-model for microcrystalline cellulose in wet-granulation, extrusion, and spheronization. *Pharm Res* 14:804-809 doi: 10.1023/a:1012166809583
- Kleinebudde P (2004) Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Biopharm* 58:317-326 doi: 10.1016/j.ejpb.2004.04.014
- Kleinebudde P, Knop K (2007) Chapter 17: Direct pelletization of pharmaceutical pellets in fluid-bed processes. In: Salman AD, Hounslow MJ, Seville JPK (eds) *Granulation*, Band 11. Handbook of Powder Technology. Elsevier Science B.V., pp 779-811.
- Kleinebudde P, Lindner H (1993) Experiments with an instrumented twin-screw extruder using a single-step granulation extrusion process. *Int J Pharm* 94:49-58 doi:10.1016/0378-5173(93)90008-4

- Kleinebudde P, Jumaa M, El Saleh F (2000) Influence of the degree of polymerization on the behavior of cellulose during homogenization and extrusion/spheronization. *AAPS PharmSci Tech* 2:E21 doi: 10.1208/ps020321
- Kleinebudde P, Schroder M, Schultz P, Muller BW, Waaler T, Nymo L (1999) Importance of the fraction of microcrystalline cellulose and spheronization speed on the properties of extruded pellets made from binary mixtures. *Pharm Dev Technol* 4:397-404 doi: 10.1081/PDT-100101375
- Klemm D, Heublein B, Fink HP, Bohn A (2005) Cellulose: fascinating biopolymer and sustainable raw material. *Angew Chem Int Ed Engl* 44:3358-3393 doi: 10.1002/anie.200460587
- Klemm D, Kramer F, Moritz S, Lindstrom T, Ankerfors M, Gray D, Dorris A (2011) Nanocelluloses: a new family of nature-based materials. *Angew Chem Int Ed Engl* 50:5438-5466 doi: 10.1002/anie.201001273
- Koide SS (1998) Chitin-chitosan: Properties, benefits and risks. *Nutrition Research* 18:1091-1101 doi: 10.1016/S0271-5317(98)00091-8
- Kolakovic R, Peltonen L, Laaksonen T, Putkisto K, Laukkanen A, Hirvonen J (2011) Spray-dried cellulose nanofibers as novel tablet excipient. *AAPS PharmSciTech* 12:1366-1373 doi: 10.1208/s12249-011-9705-z
- Kolakovic R, Peltonen L, Laukkanen A, Hirvonen J, Laaksonen T (2012) Nanofibrillar cellulose films for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 82:308-315 doi: 10.1016/j.ejpb.2012.06.011
- Könhen DM, Smolders CA (1975) The determination of solubility parameters of solvents and polymers by means of correlations with other physical quantities. *J Appl Polym Sci* 19:1163-1179 doi: 10.1002/app.1975.070190423
- König TA, Ledin PA, Kerszulis J, Mahmoud MA, El-Sayed MA, Reynolds JR, Tsukruk VV (2014) Electrically tunable plasmonic behavior of nanocube-polymer nanomaterials induced by a redox-active electrochromic polymer. *ACS Nano* 8:6182-6192 doi: 10.1021/nn501601e
- Koo OM, Heng PW (2001). A study of the effects of the physical characteristics of microcrystalline cellulose on performance in extrusion spheronization. *PharmRes* 18:480-487 doi: <https://doi.org/10.1023/A:1011054310895>
- Köster M, Thommes M (2010) New insights into the pelletization mechanism by extrusion/spheronization. *AAPS PharmSciTech* 11:1549-1551 doi: 10.1208/s12249-010-9532-7
- Köster M, Thommes M (2012) Quantification of mass transfer during spheronisation. *AAPS PharmSciTech* 13:493-497 doi: 10.1208/s12249-012-9770-y
- Kristensen HG, Schaefer T (1987) Granulation: A review on pharmaceutical wet-granulation. *Drug Dev Ind Pharm* 13:803-872 doi: 10.3109/03639048709105217
- Krüger C (2011) Mikrokristalline Cellulose II - Eignung als Pelletierhilfsstoff bei der Feuchtexttrusion / Sphäronisation zur Herstellung zerfallender Pellets. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- Krüger C, Thommes M, Kleinebudde P (2010) "MCC SANAQ®burst"—A new type of cellulose and its suitability to prepare fast disintegrating pellets. *J Pharm Innov* 5:45-57 doi: 10.1007/s12247-010-9080-4
- Krüger C, Thommes M, Kleinebudde P (2013a) Influence of MCC II fraction and storage conditions on pellet properties. *Eur J Pharm Biopharm* 85:1039-1045 doi: 10.1016/j.ejpb.2013.07.001

- Krüger C, Thommes M, Kleinebudde P (2013b) Spheronisation mechanism of MCC II-based pellets. *Powder Technol* 238:176-187 doi: 10.1016/j.powtec.2011.12.052
- Landín M, González MP, Souto C, Concheiro A, Gómez-Amoza JL, Martínez-Pacheco R (1993a). Comparison of two varieties of microcrystalline cellulose as filler-Binders II. Hydrochlorothiazide tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 19:1211-1220 doi: 10.3109/03639049309063013
- Landín M, Martínez-Pacheco R, Gómez-Amoza JL, Souto C, Concheiro A, Rowe RC (1993b). Effect of country of origin on the properties of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm* 91:123-131 doi: 10.1016/0378-5173(93)90331-9
- Landín M, Martínez-Pacheco R, Gómez-Amoza JL, Souto C, Concheiro A, Rowe RC (1993c). Influence of microcrystalline cellulose source and batch variation on the tableting behaviour and stability of prednisone formulations. *Int J Pharm* 91:143-149 doi: 10.1016/0378-5173(93)90333-b
- Landín M, Vázquez MJ, Souto C, Concheiro A, Gómez-amozza JL, Martínez-pacheco R (1992). Comparison of two varieties of microcrystalline cellulose as filler-binders I. Perdnisone tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 18:355-368 doi: 10.3109/03639049209043705
- Landry MR (2005) Thermoporometry by differential scanning calorimetry: experimental considerations and applications. *Thermochimica Acta* 433:27-50 doi: 10.1016/j.tca.2005.02.015
- Langan P, Nishiyama Y, Chanzy H (1999) A revised structure and hydrogen-bonding system in cellulose II from a neutron fiber diffraction analysis. *J Am Chem Soc* 121:9940-9946 doi: 10.1021/ja9916254
- Law MF, Deasy PB (1997) Effect of common classes of excipients on extrusion-spheronization. *J Microencapsul* 14:647-657 doi: 10.3109/02652049709006817
- Law MFL, Deasy PB (1998) Use of hydrophilic polymers with microcrystalline cellulose to improve extrusion-spheronization. *Eur J Pharm Biopharm* 45:57-65 doi: 10.1016/S0939-6411(97)00123-9
- Lawson DD, Ingham JD (1969) Estimation of solubility parameters from refractive index data. *Nature* 223:614-& doi: 10.1038/223614a0
- Lee JW, Park SB, Lee H (2000) Densities, surface tensions, and refractive indices of the water+1,3-propanediol system. *J Chem Eng Data* 45:166-168 doi: 10.1021/je990196m
- Lee SY, Chun SJ, Kang IA, Park JY (2009) Preparation of cellulose nanofibrils by high-pressure homogenizer and cellulose-based composite films. *J Ind Eng Chem* 15:50-55 doi: 10.1016/j.jiec.2008.07.008
- Leistritz (1999) Bedienungsanleitung - Mikro 27 GL - 28D. Leistritz AG, Nürnberg.
- Lenhart V, Quodbach J, Kleinebudde P (2019a) Fibrillated cellulose via high pressure homogenization: Analysis and application for orodispersible films. *AAPS PharmSciTech* 21:33 doi: 10.1208/s12249-019-1593-7
- Lenhart V, Quodbach J, Kleinebudde P (2019b) Mechanistic understanding regarding the functionality of microcrystalline cellulose and powdered cellulose as pelletization aids in wet-extrusion/spheronization. *Cellulose* 27:2189-2210 doi: 10.1007/s10570-019-02895-y
- Li J, Wei X, Wang Q, Chen J, Chang G, Kong L, Su J, Liu Y (2012) Homogeneous isolation of nanocellulose from sugarcane bagasse by high pressure homogenization. *Carbohydr Polym* 90:1609-1613 doi: 10.1016/j.carbpol.2012.07.038

- Liew CV, Gu L, Soh JL, Heng PW (2005) Functionality of cross-linked polyvinylpyrrolidone as a spheronization aid: a promising alternative to microcrystalline cellulose. *Pharm Res* 22:1387-1398 doi: 10.1007/s11095-005-5279-3
- Lin HM, Nash RA (1993) An experimental method for determining the Hildebrand solubility parameter of organic nonelectrolytes. *J Pharm Sci* 82:1018-1026 doi: 10.1002/jps.2600821001
- Lindner H, Kleinebudde P (1994) Use of powdered cellulose for the production of pellets by extrusion/spheronization. *J Pharm Pharmacol* 46:2-7 doi: 10.1111/j.2042-7158.1994.tb03710.x
- Liu DG, Chen XY, Yue YY, Chen MD, Wu QL (2011) Structure and rheology of nanocrystalline cellulose. *Carbohydrate Polymers* 84:316-322 doi: 10.1016/j.carbpol.2010.11.039
- Lowys MP, Desbrieres J, Rinaudo M (2001) Rheological characterization of cellulosic microfibril suspensions. Role of polymeric additives. *Food Hydrocolloids* 15:25-32 doi: 10.1016/S0268-005x(00)00046-1
- Luukkonen P, Schaefer T, Hellen L, Juppo AM, Yliruusi J (1999) Rheological characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a mixer torque rheometer. *Int J Pharm* 188:181-192 doi: 10.1016/S0378-5173(99)00219-7
- Luukkonen P, Maloney T, Rantanen J, Paulapuro H, Yliruusi J (2001a) Microcrystalline cellulose-water interaction--a novel approach using thermoporosimetry. *Pharm Res* 18:1562-1569 doi: 10.1023/a:1013030414555
- Luukkonen P, Newton JM, Podczek F, Yliruusi J (2001b) Use of a capillary rheometer to evaluate the rheological properties of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses. *Int J Pharm* 216:147-157 doi: 10.1016/S0378-5173(01)00585-3
- Machado VG, Stock RI, Reichardt C (2014) Pyridinium N-phenolate betaine dyes. *Chem Rev* 114:10429-10475 doi: 10.1021/cr5001157
- Maloney TC, Paulapuro H, Stenius P (1998) Hydration and swelling of pulp fibers measured with differential scanning calorimetry. *Nord Pulp Paper Res* 13:31-36 doi: 10.3183/npprj-1998-13-01-p031-036
- Maloney TC, Paulapuro H (1999) The formation of pores in the cell wall. *J Pulp Pap Sci* 25:430-436
- Mantanis GI, Young RA, Rowell RM (1995) Swelling of compressed cellulose fiber webs in organic liquids. *Cellulose* 2:1-22 doi: 10.1007/BF00812768
- Marcus Y (1993) The properties of organic liquids that are relevant to their use as solvating solvents. *Chem Soc Rev* 22:409-416 doi: 10.1039/cs9932200409
- Mehta KA, Kislalioglu MS, Phuapradit W, Malick AW, Shah NH (2001) Release performance of a poorly soluble drug from a novel, Eudragit®-based multi-unit erosion matrix. *Int J Pharm* 213:7-12 doi: 10.1016/s0378-5173(00)00594-9
- Mesiha MS, Valles J (1993) A screening study of lubricants in wet powder masses suitable for extrusion-spheronization. *Drug Dev Ind Pharm* 19:943-959 doi: 10.3109/03639049309062993
- Michie H, Podczek F, Newton JM (2012) The influence of plate design on the properties of pellets produced by extrusion and spheronization. *Int J Pharm* 434:175-182 doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.05.050

- Millili GP, Schwartz JB (1990) The strength of microcrystalline cellulose pellets - the effect of granulating with water ethanol mixtures. *Drug Dev Ind Pharm* 16:1411-1426 doi: 10.3109/03639049009115970
- Millili GP, Wigent RJ, Schwartz JB (1990) Autohesion in pharmaceutical solids. *Drug Dev Ind Pharm* 16:2383-2407 doi: 10.3109/03639049009058537
- Moberg T, Sahlin K, Yao K, Geng SY, Westman G, Zhou Q, Oksman K, Rigdahl M (2017) Rheological properties of nanocellulose suspensions: effects of fibril/particle dimensions and surface characteristics. *Cellulose* 24:2499-2510 doi: 10.1007/s10570-017-1283-0
- Nakamura K, Hatakeyama T, Hatakeyama H (1981) Studies on bound water of cellulose by differential scanning calorimetry. *Textile Research Journal* 51:607-613 doi: 10.1177/004051758105100909
- Newton JM (2007) Extrusion and Extruders. In: Swarbrick J (ed) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Band 3. 3. Auflage. Taylor & Francis, Boca Raton, S. 1712-1728.
- O'Connor RE, Holinej J, Schwartz JB (1984) Spheronization: I. Processing and evaluation of spheres prepared from commercially available excipients. *Am J Pharm* 156:80-87
- O'Connor RE, Schwartz JB (1985) Spheronization II: Drug release from drug-diluent mixtures. *Drug Dev Ind Pharm* 11:1837-1857 doi: 10.3109/03639048509057702
- Otsuka M, Gao J, Matsuda Y (1994) Effect of amount of added water during extrusion-spheronization process on pharmaceutical properties of granules. *Drug Dev Ind Pharm* 20:2977-2992 doi: 10.3109/03639049409041962
- Paakkari T, Serimaa R, Fink HP (1989) Structure of amorphous cellulose. *Acta Polymerica* 40:731-734 doi: 10.1002/actp.1989.010401205
- Pierrat P, Caram HS (1997) Tensile strength of wet granula materials. *Powder Technol* 91:83-93 doi: 10.1016/s0032-5910(96)03179-8
- Pietsch W, Rumpf H (1967) Haftkraft, Kapillardruck, Flüssigkeitsvolumen und Grenzwinkel einer Flüssigkeitsbrücke zwischen zwei Kugeln. *Chem Ing Tech* 39:885-893 doi: 10.1002/cite.330391502
- Pietsch W, Hoffman E, Rumpf H (1969) Tensile strength of moist agglomerates. *End Eng Chem Prod Res Dev* 8:58-& doi: 10.1021/i360029a009
- Pietsch WB (1968) Tensile strength of granular materials. *Nature* 217:736-737 doi: 10.1038/217736a0
- Podczek F (2008) A novel aid for the preparation of pellets by extrusion/spheronization. *Pharm Technol Eur* 20:26-31
- Podczek F, Knight PE, Newton JM (2008) The evaluation of modified microcrystalline cellulose for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization. *Int J Pharm* 350:145-154 doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.040
- Quennouz N, Hashmi SM, Choi HS, Kim JW, Osuji CO (2016) Rheology of cellulose nanofibrils in the presence of surfactants. *Soft Matter* 12:157-164 doi: 10.1039/c5sm01803j
- Quodbach J, Kleinebudde P (2014) Systematic classification of tablet disintegrants by water uptake and force development kinetics. *J Pharm Pharmacol* 66:1429-1438 doi: 10.1111/jphp.12276
- Reichardt C (1994) Solvatochromic dyes as solvent polarity indicators. *Chem Rev* 94:2319-2358 doi: 10.1021/cr00032a005

- Reier GE, Shangraw RF (1966) Microcrystalline cellulose in tableting. *J Pharm Sci* 55:510-& doi: 10.1002/jps.2600550513
- Revol JF, Dietrich A, Goring DAI (1987) Effect of mercerization on the crystallite size and crystallinity index in cellulose from different sources. *Can J Chem* 65:1724-1725 doi: 10.1139/v87-288
- Reynolds AD (1970) A new technique for production of spherical particles. *Manuf Chemist* 41:40-41
- Ritala M, Holm P, Schaefer T, Kristensen HG (1988) Influence of liquid bonding strength on power-consumption during granulation in a high shear mixer. *Drug Dev Ind Pharm* 14:1041-1060 doi: 10.3109/03639048809151919
- Ritzoulis G, Missopolinou D, Doulami S, Panayiotou C (2000) Relative permittivities, densities, refractive indices and ultrasound velocities of the binary systems of γ -butyrolactone with methanol, ethanol, 1-butanol, and 1-octanol. *J Chem Eng Data* 45:636-641 doi: 10.1021/je990226l
- Rough SL, Bridgwater J, Wilson DI (2000) Effects of liquid phase migration on extrusion of microcrystalline cellulose pastes. *Int J Pharm* 204:117-126 doi: 10.1016/s0378-5173(00)00478-6
- Rowe RC, Sadeghnejad GR (1987) The rheology of microcrystalline cellulose powder water mixes - measurement using a mixer torque rheometer. *Int J Pharm* 38:227-229 doi: 10.1016/0378-5173(87)90118-9
- Salako M, Podczek F, Newton JM (1998) Investigations into the deformability and tensile strength of pellets. *Int J Pharm* 168:49-57 doi: 10.1016/S0378-5173(98)00077-5
- Santomaso AC, Baggio R, Zorzi F, Salviulo G, Realdon N, Franceschinis E (2017) Sugars with different thickening power in high shear granulation. *Powder Technol* 317:391-399 doi: 10.1016/j.powtec.2017.05.017
- Santos H, Veiga F, Pina M, Podczek F, Sousa J (2002) Physical properties of chitosan pellets produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables. *Int J Pharm* 246:153-169 doi: 10.1016/s0378-5173(02)00376-9
- Sarkar S, Liew CV (2014) Moistening liquid-dependent de-aggregation of microcrystalline cellulose and its impact on pellet formation by extrusion-spheronization. *AAPS PharmSciTech* 15:753-761 doi: 10.1208/s12249-014-0098-7
- Sarkar S, Ang BH, Liew CV (2014) Influence of starting material particle size on pellet surface roughness. *AAPS PharmSciTech* 15:131-139 doi: 10.1208/s12249-013-0031-5
- Sarkar S, Heng PW, Liew CV (2013a) Insights into the functionality of pelletization aid in pelletization by extrusion-spheronization. *Pharm Dev Technol* 18:61-72 doi: 10.3109/10837450.2011.621210
- Sarkar S, Wong TW, Liew CV (2013b) Importance of wet packability of component particles in pellet formation. *AAPS PharmSciTech* 14:1267-1277 doi: 10.1208/s12249-013-0022-6
- Schiller C, Frohlich CP, Giessmann T, Siegmund W, Monnikes H, Hosten N, Weitschies W (2005). Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 22:971-979 doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02683.x
- Schröder M, Kleinebudde P (1995) Development of disintegrating pellets obtained from extrusion/spheronization. *Pharmacy and Pharmacology Communications* 1:415-418 doi: 10.1111/j.2042-7158.1995.tb00454.x

- Segal L, Creely JJ, Martin AE, Conrad CM (1959) An empirical method for estimating the degree of crystallinity of native cellulose using the X-Ray diffractometer. *Text Res J* 29:786-794
- Sergio AP, Isabel de SF, Jose BM, Otero-Espinar FJ (2007) Fast and controlled release of triamcinolone acetonide from extrusion-spheronization pellets based on mixtures of native starch with dextrin or waxy maize starch. *Drug Dev Ind Pharm* 33:945-951 doi: 10.1080/03639040601128720
- Sinha VR, Agrawal MK, Kumria R (2005) Influence of formulation and excipient variables on the pellet properties prepared by extrusion spheronization. *Curr Drug Deliv* 2:1-8 doi: 10.2174/1567201052772898
- Soh JL, Yang L, Liew CV, Cui FD, Heng PW (2008) Importance of small pores in microcrystalline cellulose for controlling water distribution during extrusion-spheronization. *AAPS PharmSciTech* 9:972-981 doi: 10.1208/s12249-008-9134-9
- Soh JLP, Sarkar S, Heng PWS, Liew CV (2013) Pelletization Techniques. In: Swarbrick J (ed) *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology*. 4 Auflage. CRC Press, pp 2515 - 2524.
- Staudinger H (1920) Über Polymerisation. *Ber Dt Chem Ges (A and B Series)* 53:1073-1085 doi: 10.1002/cber.19200530627
- Steckel H, Mindermann-Nogly F (2004) Production of chitosan pellets by extrusion/spheronization. *Eur J Pharm Biopharm* 57:107-114 doi: [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(03\)00156-5](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(03)00156-5)
- Sultanova N, Kasarova S, Nikolov I (2009) Dispersion properties of optical polymers. *Acta Physica Polonica A* 116:585-587 doi: 10.12693/APhysPolA.116.585
- Suzuki T, Kikuchi H, Yamamura S, Terada K, Yamamoto K (2001a) The change in characteristics of microcrystalline cellulose during wet granulation using a high-shear mixer. *J Pharm Pharmacol* 53:609-616 doi: 10.1211/0022357011775938
- Suzuki T, Kikuchi H, Yonemochi E, Terada K, Yamamoto K (2001b) Interaction of microcrystalline cellulose and water in granules prepared by a high-shear mixer. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 49:373-378 doi: 10.1248/cpb.49.373
- Syverud K, Stenius P (2008) Strength and barrier properties of MFC films. *Cellulose* 16:75-85 doi: 10.1007/s10570-008-9244-2
- Taft RW, Kamlet MJ (1976) The solvatochromic comparison method. 2. The α -scale of solvent hydrogen-bond donor (HBD) acidities. *J Am Chem Soc* 98:2886-2894 doi: 10.1021/ja00426a036
- Taheri H, Samyn P (2016) Effect of homogenization (microfluidization) process parameters in mechanical production of micro- and nanofibrillated cellulose on its rheological and morphological properties. *Cellulose* 23:1221-1238 doi: 10.1007/s10570-016-0866-5
- Taniguchi T, Okamura K (1998) New films produced from microfibrillated natural fibres. *Polym Int* 47:291-294 doi: 10.1002/(Sici)1097-0126(199811)47:3<291::Aid-Pi11>3.0.Co;2-1
- Tapia C, Buckton G, Newton J (1993) Factors influencing the mechanism of release from sustained release matrix pellets, produced by extrusion/spheronisation. *Int J Pharm* 92:211-218 doi: 10.1016/0378-5173(93)90282-k
- Tardy BL, Yokota S, Ago M, Xiang WC, Kondo T, Bordes R, Rojas OJ (2017) Nanocellulose-surfactant interactions. *Curr Opin in Colloid Interface Sci* 29:57-67 doi: 10.1016/j.cocis.2017.02.004

- Thiry J, Krier F, Evrard B (2015) A review of pharmaceutical extrusion: critical process parameters and scaling-up. *Int J Pharm* 479:227-240 doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.12.036
- Tho I, Kleinebudde P, Sande SA (2001a) Extrusion/spheronization of pectin-based formulations. II. Effect of additive concentration in the granulation liquid. *AAPS PharmSciTech* 2:27 doi: 10.1208/pt020427
- Tho I, Kleinebudde P, Sande SA (2001b) Extrusion/spheronization of pectin-based formulations. I. Screening of important factors. *AAPS PharmSciTech* 2:26 doi: 10.1208/pt020426
- Tho I, Sande SA, Kleinebudde P (2002) Pectinic acid, a novel excipient for production of pellets by extrusion/spheronisation: preliminary studies. *Eur J Pharm Biopharm* 54:95-99 doi: 10.1016/S0939-6411(02)00048-6
- Tho I, Sande SA, Kleinebudde P (2003) Disintegrating pellets from a water-insoluble pectin derivative produced by extrusion/spheronisation. *Eur J Pharm Biopharm* 56:371-380 doi: 10.1016/S0939-6411(03)00071-7
- Tho I, Sande SA, Kleinebudde P (2005) Cross-linking of amidated low-methoxylated pectin with calcium during extrusion/spheronisation: Effect on particle size and shape. *Chem Eng Sci* 60:3899-3907 doi: 10.1016/j.ces.2005.02.023
- Thommes M (2006) Systematische Untersuchung zur Eignung von κ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff in der Feuchtexttrusion/ Sphäronisation. Dissertation, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
- Thommes M, Kleinebudde P (2006a) Use of kappa-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. II. Influence of drug and filler type. *Eur J Pharm Biopharm* 63:68-75 doi: 10.1016/j.ejpb.2005.10.003
- Thommes M, Kleinebudde P (2006b) Use of kappa-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler. *Eur J Pharm Biopharm* 63:59-67 doi: 10.1016/j.ejpb.2005.10.002
- Tobyn MJ, McCarthy GP, Staniforth JN, Edge S (1998). Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *Int J Pharm* 169:183-194 doi: 10.1016/s0378-5173(98)00127-6
- Tomer G, Newton JM (1999) Water movement evaluation during extrusion of wet powder masses by collecting extrudate fractions. *Int J Pharm* 182:71-77 doi: 10.1016/s0378-5173(99)00061-7
- Turbak AF, Snyder FW, Sandberg, KR (1983). Microfibrillated cellulose, a new cellulose product: properties, uses, and commercial potential. In *J. Appl. Polym. Sci.: Appl. Polym. Symp.:(United States) (Vol. 37, No. CONF-8205234-Vol. 2)*. ITT Rayonier Inc., Shelton, WA.
- Vargaftik NB, Volkov BN, Voljak LD (1983) International tables of the surface-tension of water. *J Phys Chem Ref Data* 12:817-820 doi: 10.1063/1.555688
- Vercruysse J, Cordoba Diaz D, Peeters E, Fonteyne M, Delaet U, Van Assche I, De Beer T, Remon JP, Vervaet C (2012) Continuous twin screw granulation: influence of process variables on granule and tablet quality. *Eur J Pharm Biopharm* 82:205-211 doi: 10.1016/j.ejpb.2012.05.010
- Verheyen P, Steffens KJ, Kleinebudde P (2009) Use of crospovidone as pelletization aid as alternative to microcrystalline cellulose: effects on pellet properties. *Drug Dev Ind Pharm* 35:1325-1332 doi: 10.3109/03639040902902401

- Vervaet C, Baert L, Remon JP (1995) Extrusion-Spheronisation - a literature-review. *Int J Pharm* 116:131-146 doi: 10.1016/0378-5173(94)00311-R
- Viriden A (2013) Masterclass 1: Laser diffraction explained. Malvern Panalytical Ltd.
- Wan LSC, Heng PWS, Liew CV (1993) Spheronization conditions on spheroid shape and size. *Int J Pharm* 96:59-65 doi: 10.1016/0378-5173(93)90212-X
- Weis D, Niesing M, Thommes M, Antonyuk S (2017) Partikelkinematik in der Sphäronisation pharmazeutischer Pellets. *Chem Ing Tech* 89:1083-1091 doi: 10.1002/cite.201600154
- Weis D, Evers M, Thommes M, Antonyuk S (2018) DEM simulation of the mixing behavior in a spheronization process. *Chem Eng Sci* 192:803-815 doi: 10.1016/j.ces.2018.07.057
- Weitschies W, Kosch O, Monnikes H, Trahms L (2005). Magnetic Marker Monitoring: An application of biomagnetic measurement instrumentation and principles for the determination of the gastrointestinal behavior of magnetically marked solid dosage forms. *Adv Drug Deliv Rev* 57:1210-1222 doi: 10.1016/j.addr.2005.01.025
- Xu X, Liu F, Jiang L, Zhu JY, Haagenson D, Wiesenborn DP (2013) Cellulose nanocrystals vs. cellulose nanofibrils: a comparative study on their microstructures and effects as polymer reinforcing agents. *ACS Appl Mater Interfaces* 5:2999-3009 doi: 10.1021/am302624t
- You X, Chaudhari MI, Pratt LR, Pesika N, Aritakula KM, Rick SW (2013) Interfaces of propylene carbonate. *J Chem Phys* 138:114708 doi: 10.1063/1.4794792
- Zhang M, Rough SL, Ward R, Seiler C, Wilson DI (2011) A comparison of ram extrusion by single-holed and multi-holed dies for extrusion-spheronisation of microcrystalline-based pastes. *Int J Pharm* 416:210-222 doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.06.043
- Zhang S, Zhao L, Yue XQ, Li B, Zhang JB (2018) Density, viscosity, surface tension and spectroscopic studies for the liquid of mixture of tetraethylene glycol plus N,N-dimethylformamide at six temperatures. *J Mol Liq* 264:451-457 doi: 10.1016/j.molliq.2018.04.017
- Zoppe JO, Venditti RA, Rojas OJ (2012) Pickering emulsions stabilized by cellulose nanocrystals grafted with thermo-responsive polymer brushes. *J Colloid Interface Sci* 369:202-209 doi: 10.1016/j.jcis.2011.12.011

7 Anhang

Tab. A 1 Dynamische Heizraten des *isothermal step*-Verfahrens

Temperaturschritt /K	Heizrate /K min ⁻¹
233,15 - 243,15	1,0
243,15 - 253,15	1,0
253,15 - 258,15	1,0
258,15 - 263,15	1,0
263,15 - 268,15	1,0
268,15 - 270,15	1,0
270,15 - 271,15	1,0
271,15 - 271,65	0,5
271,65 - 272,15	0,5
272,15 - 272,35	0,1
272,35 - 272,55	0,1
272,55 - 272,75	0,1
272,75 - 272,95	0,1
272,95 - 273,05	0,1
273,05 - 273,15	0,1
273,15 - 274,15	1,0
274,15 - 278,15	1,0

Tab. A 2 Isotherme Phasen des *isothermal step*-Verfahrens

Temperatur /K	Zeit /min	Porenradius /nm
243,15	2,0	0,662
253,15	2,0	0,993
258,15	4,0	1,32
263,15	4,0	1,99
268,15	4,0	3,97
270,15	8,0	6,62
271,15	8,0	9,93
271,65	8,0	13,2
272,15	8,0	19,9
272,35	10	24,8
272,55	10	33,1
272,75	10	49,6
272,95	10	99,3
273,05	10	198
273,05	10	/
274,15	10	/

Tab. A 3 Modellparameter der statistischen Modelle.

Modell	Transformation	PC		Transformation	MCC	
		R ²	Q ²		R ²	Q ²
Drehmoment / τ	log (y)	0,989	0,961	log (y)	0,960	0,864
SME	log (y)	0,889	0,720	linear	0,623	-0,003
Porosität / V_{QP}	linear	0,033	-0,2	linear	0,810	0,735
Porosität / V_{TP}	linear	0,230	-0,054	linear	0,902	0,684
NFW	linear	0,078	-0,2	linear	0,654	0,304
FBW	linear	0,070	-0,2	linear	0,906	0,707
Fließgrenze / τ_y	log (y)	0,778	0,527	log (y)	0,941	0,812
Scheinbare Viskosität / η_{app}	log(y)	0,816	0,625	log(y)	0,916	0,732
Partikelgröße / x_{10}	linear	0,717	0,470	linear	0,893	0,594
Partikelgröße / x_{50}	linear	0,258	-0,060	linear	0,989	0,803
Partikelgröße / x_{90}	linear	0,745	-0,762	linear	0,771	0,471
Drehmoment / τ_{max}	/	/	/	PCA/ PLS	0,907	0,816

Tab. A 4 Rohdaten des statistischen Versuchsplans aus Kapitel 3.1.

PC					MCC				
SME /kJ kg ⁻¹	V _{PQ} /mm ³ g ⁻¹	V _{TP} /mm ³ g ⁻¹	NFW /g g ⁻¹	TBW /g g ⁻¹	SME /kJ kg ⁻¹	V _{PQ} /mm ³ g ⁻¹	V _{TP} /mm ³ g ⁻¹	NFW /g g ⁻¹	TBW /g g ⁻¹
Trocken	1112	/	/	/	Trocken	1297	/	/	/
0	1321	234 ± 4	0,165 ±0,016	0,388 ± 0,017	0	1191	235 ± 6	0,063 ± 0,022	0,287 ± 0,019
18,3	2148	547 ± 3	0,158 ± 0,012	0,515 ± 0,003	8,8	1258	549 ± 3	0,136 ± 0,024	0,513 ± 0,002
19,6	2065	543 ± 12	0,177 ± 0,008	0,511 ± 0,012	9,3	1189	493 ± 22	0,105 ± 0,007	0,462 ± 0,020
20,1	2068	504 ± 8	0,161 ± 0,02	0,473 ± 0,008	9,5	1519	530 ± 11	0,108 ± 0,003	0,498 ± 0,011
20,7	1960	508 ± 15	0,171 ± 0,012	0,479 ± 0,014	9,5	1356	518 ± 17	0,142 ± 0,075	0,488 ± 0,016
20,8	2092	505 ± 6	0,193 ± 0,009	0,475 ± 0,006	9,5	1634	512 ± 21	0,117 ± 0,002	0,479 ± 0,019
21,5	2227	514 ± 22	0,191 ± 0,018	0,484 ± 0,021	10,3	1801	518 ± 13	0,125 ± 0,013	0,485 ± 0,012
21,8	2105	524 ± 10	0,183 ± 0,01	0,493 ± 0,008	11,0	1711	546 ± 9	0,118 ± 0,02	0,51 ± 0,008
27,1	1988	562 ± 20	0,152 ± 0,012	0,529 ± 0,018	14,2	1591	638 ± 36	0,125 ± 0,005	0,596 ± 0,033
36,6	2168	562 ± 9	0,169 ± 0,003	0,529 ± 0,008	16,4	1525	577 ± 35	0,131 ± 0,007	0,539 ± 0,032
45,6	2213	580 ± 23	0,149 ± 0,02	0,545 ± 0,022	23,7	1379	632 ± 12	0,148 ± 0,009	0,590 ± 0,011
59,9	2117	514 ± 12	0,182 ± 0,02	0,485 ± 0,011	23,8	1825	635 ± 3	0,141 ± 0,015	0,594 ± 0,002

Tab. A 5 Partikelgrößenverteilung der verwendeten Pelletierhilfsstoffe.

Pelletierhilfsstoff	Ausgangspartikelgröße			Nach 5 min Ultraschallbehandlung		
	X10	X50	X90	X10	X50	X90
MCC	22,3	68,1	145,9	7,6	27,8	71,9
PC	31,4	79,3	160,4	28,1	73,3	154,1
xPVP-CL	36,0	136	283,0	34,5	137,0	280,0
xPVP-M	3,0	5,7	10,7	3,0	5,9	12,8

Tab. A 6 Physikalische Parameter der verwendeten Flüssigkeiten. *Errechnete Werte, **keine Daten vorhanden

Flüssigkeit	M /g mol ⁻¹	ρ /g ml ⁻¹	ν /ml mol ⁻¹	γ /mN m ⁻¹	ϵ_R /mPa s	η /D	μ nD	δ_{HI} /Mpa ^{0,5}	δ_D /Mpa ^{0,5}	δ_P /Mpa ^{0,5}	δ_H /Mpa ^{0,5}	RED	
Wasser	18,0	0,998	18,02	72,0	78,3	0,963	1,84	1,333	47,81*	15,5	16	42,3	1,53*
MeOH	32,0	0,790	40,56	23,0	32,7	0,594	1,7	1,326	29,11*	13,64	12,8	22,3	1,4*
EtOH	46,1	0,789	58,39	21,8	25,3	1,26	1,69	1,36	26,51*	15,8	8,77	19,4	1,28*
0,04 EtOH	19,2*	0,981	19,56	47,5	72,4	1,47	**	1,335	45,54*	15,5	15,3	40	1,45*
0,09 EtOH	20,5*	0,968	21,2	38,0	67,5	1,98	**	1,339	43,33*	15,6	14,6	37,7	1,37*
0,14 EtOH	22,1*	0,953	23,14	33,0	62,1	2,46	**	1,343	41,07*	15,6	13,8	35,4	1,31*
0,28 EtOH	25,9*	0,914	28,35	28,0	50,3	3,26	**	1,351	36,73*	15,7	12,4	30,8	1,22*
0,37 EtOH	28,4*	0,891	31,86	26,2	43,8	2,98	**	1,355	34,66*	15,7	11,7	28,6	1,20*
0,48 EtOH	31,3*	0,867	36,12	25,0	37,3	2,69	**	1,359	32,55*	15,7	11	26,3	1,20*
0,61 EtOH	35,1*	0,843	41,67	23,8	31,2	2,33	**	1,362	30,44*	15,7	10,2	24	1,22*
0,78 EtOH	39,9*	0,818	48,75	22,7	26,6	1,87	**	1,363	28,47*	15,8	9,5	21,7	1,23*
ISP	60,1	0,780	77,05	23,3	20,2	2,10	1,58	1,375	22,94*	15,75	3	16,4	1,51*
FormAc	46,0	1,22	37,73	37,1	51,1	1,78	1,43	1,371	24,39*	15,58	12,5	14	1,34*

AcOH	60,1	1,05	57,19	20,5	6,15	1,53	1,68	1,357	23,08*	16,6	8,64	13,5	1,33*
EtGly	62,1	1,11	55,92	48,0	41,4	20,8	2,36	1,429	32,36*	15,46	11,03	26,2	1,23*
PropGly	76,1	1,04	73,16	40,1	27,5	43,4	2,25	1,432	25,59*	15,03	9,4	18,45	1,35*
PDO	76,1	1,05	72,48	53,1	35,1	52,7	2,55	1,44	31,67*	16,8	13,5	23,2	1,04*
BDO	90,1	1,02	88,35	44,2	31,9	71,5	2,58	1,446	26,49*	16,31	11	17,74	1,20*
Gly	92,1	1,26	73,09	63,4	46,5	1480	2,56	1,472	34,52*	17,18	6,14	29,3	1,21*
DMF	73,1	0,95	76,95	35,2	38,3	0,86	3,82	1,427	25,71*	15,11	17,47	11,3	1,42*
DMSO	78,1	1,1	71,03	42,9	47,2	2,14	3,9	1,477	26,68*	18,4	16,4	10,2	1,17*
EtAc	88,1	0,894	98,56	23,9	6,02	0,426	1,78	1,37	18,15*	15,8	5,3	7,2	1,68*
THF	72,1	0,889	81,11	7,52	7,52	0,48	1,75	1,404	20,56*	17,18	7,96	8	1,48*
ACN	41,1	0,78	52,63	27,6	37,5	0,39	3,96	1,342	26,95*	15,86	20,92	6,1	1,54*
GBL	86,1	1,13	76,19	44,6	39	1,7	4,12	1,436	26,29*	19	16,6	7,4	1,25*
ProCarb	102,1	1,21	84,37	40,9	65,0	2,8	4,9	1,419	27,22*	20	18	4,1	1,34*
Ace	58,1	0,79	73,52	22,7	21,0	0,33	2,88	1,359	17,67*	15,4	5,1	7	1,72*
MCC	71341	1,52	46935	53,9	/	/	/	/	38,95*	19,4	12,7	31,3	

Tab. A 7 Chemische/ empirische Parameter der verwendeten Flüssigkeiten.

Flüssigkeit	ETN	π^*	α	β
Wasser	1,00	1,09	1,17	0,47
Methanol	0,762	0,6	0,98	0,66
Ethanol	0,654	0,51	0,83	0,77
0,04 EtOH	0,93	1,13	0,53	1,11
0,09 EtOH	0,88	1,11	0,58	0,99
0,14 EtOH	0,83	1,06	0,63	0,91
0,28 EtOH	0,73	0,92	0,73	0,86
0,37 EtOH	0,7	0,84	0,76	0,88
0,48 EtOH	0,69	0,78	0,79	0,9
0,61 EtOH	0,67	0,72	0,8	0,91
0,78 EtOH	0,67	0,64	0,83	0,93
ISP	0,546	0,48	0,76	0,95
FormAc	0,833	0,65	1,23	0,45
AcOH	0,762	0,64	1,12	0,45
EtGly	0,79	0,92	0,9	0,52
PropGly	0,722	0,76	0,83	0,78
PDO	0,747	0,84	0,8	0,77
BDO	0,704	0,75	0,76	0,74
Glycerol	0,812	0,62	0,93	0,67
DMF	0,404	0,88	0	0,69
DMSO	0,444	1	0	0,76
EtAc	0,228	55	0	0,45
THF	0,207	0,58	0	0,55
ACN	0,46	0,75	0,19	0,31
GBL	0,42	0,87	0	0,45
ProCarb	0,491	0,83	0	0,4
Ace	0,355	0,71	0,06	0,48
MCC		1,31		

Tab. A 8 Gemessene τ_{\max} , L/S_{\max} und verwendetes L/S_{opt} für die Extrusion und Sphäronisation für Cellulose Pellets

Flüssigkeit	MCC			PC		
	$\tau_{\max}/\text{Nm g}^{-1}$	L/S_{\max}	L/S_{opt}	$\tau_{\max}/\text{Nm g}^{-1}$	L/S_{\max}	L/S_{opt}
Wasser	0,332	1,51	1,23	0,335	0,691	/
MeOH	0,164	1,38	/	0,089	0,794	/
EtOH	0,015	0,93	/	0,011	1,23	/
0,04 EtOH	0,302	1,63	1,33	0,288	0,701	/
0,09 EtOH	0,245	1,64	1,33	0,338	0,777	/
0,21 EtOH	0,250	1,67	1,36	0,210	1,07	/
0,28 EtOH	0,219	1,64	1,33	0,224	1,10	/
0,37 EtOH	0,205	1,64	1,30	0,220	0,992	/
0,48 EtOH	0,188	1,61	1,31	0,171	1,03	/
0,61 EtOH	0,157	1,65	1,24	0,083	1,10	/
0,78 EtOH	0,127	1,38	1,12	0,040	1,14	/
ACN	0,007	/	/	/	/	/
ISP	0,015	0,80	/	0,074	1,44	/
ProCarb	0,001	/	/	0,001	/	/
GBL	0,001	/	/	0,005	/	/
EtGly	0,702	1,89	1,53	0,074	1,44	/
PropGly	0,654	1,82	1,34	0,021	1,20	/
PDO	0,707	1,65	1,34	0,022	1,20	/
BDO	0,564	1,54	1,29	0,017	1,20	/
Gly	1,280	1,70	1,30	0,065	1,56	/
DMF	0,434	1,62	1,32	0,0047	0,84	/
DMSO	0,706	1,92	1,56	0,484	1,41	/
FormAc	0,520	1,85	1,46	0,408	0,854	/
AcOH	0,361	2,03	/	0,035	0,926	/

Tab. A 9 Gemessene τ_{\max} , L/S_{\max} und verwendetes L/S_{opt} für die Extrusion und Sphäronisation für xPVP Pellets

Flüssigkeit	xPVP-M				xPVP-CL			
	τ_{\max} /Nm g ⁻¹	L/S_{\max}	L/S_{opt}	L/S_{Prozess}	τ_{\max} /Nm g ⁻¹	L/S_{\max}	L/S_{opt}	L/S_{Prozess}
Wasser	0,052	1,42	1,349	1,407	0,052	1,420	1,349	1,338
MeOH	0,066	1,26	1,197	1,270	0,012	1,230	1,168	1,288
EtOH	0,049	1,48	1,406	1,380	0,018	1,230	1,169	1,193
ACN	0,062	1,21	1,150	1,237	0,01	0,880	0,836	/
DMSO	0,098	1,63	1,549	1,500	0,015	1,270	1,207	/
DMF	0,076	1,58	1,501	1,534	0,018	1,350	1,283	
EtGly	0,244	1,86	1,767	1,806	0,010	1,75	1,663	/
EtAc	0,0001	/	/	/	0,0001	/	/	/

Danksagungen

Ich möchte zuerst meinen Doktorvater Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde dafür danken, dass er mich in seinen Arbeitskreis aufgenommen hat und es mir so ermöglicht hat, meine Promotionsarbeit anzufertigen. Ich möchte ihm auch dafür danken, dass er immer ehrliche Kritik geübt hat und sich nicht gescheut hat diese auch deutlich zu machen. Zudem möchte ich ihm für die vielen konstruktiven fachlichen Gespräche danken, die nicht selten etwas länger dauerten und thematisch etwas weitergefasst waren. Außerdem danke ich Herrn Kleinebudde für zwei unvergessene Abende, an denen er viel zu viel guten Wein an mich verschwendet hat.

Ich danke meinem Mentor Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz für die Übernahme des Koreferats und die vielen hilfreichen Vorschläge, die er mir während der vielen Fokus-Gruppen gemacht hat.

Dr. Julian Quodbach möchte ich dafür danken, dass er als mein Co-Betreuer und guter Kollege immer für mich da war und meine zuweilen eigentümliche Sprache wieder in eine verständliche Form übersetzt hat. Ich danke im des Weiteren für die Ehrlichkeit, die er mir immer entgegengebracht hat.

Dr. Klaus Knop danke ich für die vielen fachlichen Ratschläge während meiner gesamten Promotion. Ohne seine Erfahrung wären viele Experimente bereits am Anfang gescheitert.

Ich danke dem *#IlMigliorUfficio*, in dem ich von Anfang bis Ende meiner Promotion sitzen durfte.

Ich danke besonders meiner Bürokollegin und guter Freundin Juliana Radtke dafür, dass sie während meiner gesamten Promotion immer für mich da war. Ich danke ihr für ihren Schutz, der mich des Öfteren davor bewahrt hat, viel Zeit für sinnlose Dinge

zu verschwenden. Durch ihre Zielstrebigkeit hat sie mich immer motiviert immer weiter zu arbeiten. Ohne sie wäre diese Dissertation wohl nie entstanden.

Ich danke dir dafür, dass du mich immer wieder aufs Neue zum Lachen gebracht hast und immer auf mich aufgepasst hast, wenn ich wieder über die Stränge geschlagen bin. Ich danke dir, dass du immer ein offenes Ohr für meine Probleme hattest und mir wo du konntest geholfen hast. Die vergangenen 7 Jahre (!) waren großartig und waren (bzw. werden!) unvergesslich!

Alessia Lazarri, *mio raggio di sole*, danke für die freundliche Aufnahme in „ihr“ Büro und viele unvergessene Kaffeegespräche. Ich danke ihr für ihre unvergleichliche Offenheit und Freundlichkeit, durch die ich mich sofort im Institut heimisch gefühlt habe.

Du hast meinen Sprachschatz um einige nützliche italienische Wörter erweitert, die ich hier aber nicht nennen möchte. Ich bin froh einen so freundlichen und gut gelaunten Menschen getroffen haben zu dürfen.

Annika Wilms möchte für ihre Herzlichkeit und die vielen Gelegenheiten, bei denen wir immer zusammen lachen konnten. Ich danke ihr für ihre immerwährende Hilfsbereitschaft bei jeder Art von Problemen. Ich danke ihr für die vielen exzellenten Festivitäten, die wir zusammen durchgestanden haben. Ich möchte ihr außerdem für diverse Spinning-Einheiten danken, bei denen wir gemeinsam geschwitzt haben.

Danke für die vielen lustigen Gespräche während der Arbeit über all die wirklich wichtigen Dinge des Lebens, z.B. Toffifee's, Pokémon oder Gott und die Welt. Danke für dein offenes Ohr und Aufheiterungen in schwierigeren Zeiten, dadurch waren alle Probleme plötzlich nur noch halb so schlimm. Zudem möchte ich dir für eine dramatische Aufführung danken, durch die ich diverse Süßigkeiten mit ganz anderen Augen betrachte.

I would like to thank Yuta Miyazaki for the fruitful cooperation during my last year in the institute. I learned a lot about high-shear granulation, twin-screw granulation and of course about japanese culture. It was a pleasure to meet you.

I would also like to thank Ramy Elsergany for the excellent cooperation on the last open questions of my doctorate. I would also like to thank him for his open-mindedness and lively professional exchange.

Thanks also go to Roberto Baggio, who introduced me to the secrets of mixer torque rheology. The knowledge I gained has brought me a lot forward in my work.

Den BoyZ: Ard Lura, Martin Müller, Bastian Hahn, Christian Nüboldt, Philipp Kiefer, Sebastian Bollmann, Sebastian Pohl und Jerome Hansen möchte ich für den unvergesslichen Trip nach Holland danken. Erst hier wurde mir bewusst, dass herausragende Intelligenz und Schönheit auch mit einem latent schlechten Benehmen kombinierbar sind.

Den siegreichen Helden des MudMasters 2019 danke ich für die großartige kollegiale Teamarbeit, die diesen „Höllentrip“ für mich zu etwas ganz Besonderem gemacht haben.

Haress Mangal, Oscar Arndt, Philipp Kiefer, Martin Müller und Bastian Hahn danke ich für zwei unvergessliche Fahrradtouren, die zwar lang, hart und anstrengend waren mir aber viel Freude bereitet haben.

Ich danke allen, die mit mir zusammen auf meine letzte Konferenz, der PARTEC 2019, gefahren sind. Nur dank euch war dies eine meiner besten Konferenzen der gesamten Promotion. Mehr kann ich nicht verraten denn: *„Was in Nürnberg passiert, bleibt in Nürnberg!“*

Ich danke dem „Kultur“-Büro auf Ebene U1, die mir oft Obdach gewährten, wenn meine Motivation wieder mal einen Tiefpunkt erreicht hatte.

Meinen WPP-Studenten Julia Stock und Anna-Lena Beiersmann danke ich für die gute Zusammenarbeit und ihren großen Fleiß durch den sie meine viel zu großen Erwartungen trotzdem erfüllen konnten.

Hannah-Lou Keizer danke ich für ihre Freundschaft und die vielen Gespräche über Gott und die Welt.

Raphael Wiedey danke ich für den regen fachlichen Austausch, die vielen hilfreichen Kommentare und neue Denkanstöße die mich immer weitergebracht haben.

Hanna Ponsar danke ich für die vielen „Freundlichkeiten“, die wir uns immer wieder ins Gesicht gesagt haben und über die wir immer herzlich lachen konnten.

Sebastian Pohl danke ich einfach für seine herzliche Art. Sein Lachen würde ich unter tausenden wiedererkennen und beginne es jetzt bereits zu vermissen.

Jhinuk Rahman danke ich für das tägliche „Abklatschen“ ohne dass an einen produktiven Arbeitstag nicht zu denken gewesen wäre.

Ilias El Aita danke ich für die seelische Betreuung bei den kleinen und großen Problemen auf der Arbeit.

Ich danke auch Ard Lura. Einfach, weil er großartig ist.

Oscar Arndt danke ich für die vielen Badminton-Spiele, die ich leider nicht oft genug für mich entscheiden konnte. Außerdem danke ich ihn für seine Erfahrung in der Hochseefischerei, durch die ich meinen Horizont erweitern konnte.

Karin Matthée danke ich für die Durchführung von gefühlt tausend DSC-Messungen und ihre engelsgleiche Geduld, wenn ich wieder alles über den Haufen geworfen habe und alles neu vermessen werden musste.

Ich möchte auch allen, nicht namentlich genannten, ehemaligen und jetzigen Kollegen des Instituts danken. Durch die gute Atmosphäre hat es immer wieder Spaß gemacht auch mal eine halbe Stunde länger in der Pause zu verweilen. Auch habt ihr jede Konferenz zu einem Erlebnis gemacht die ich nicht mehr missen möchte.

Der Firma JRS PHARMA GmbH & Co. KG danke ich für die Bereitstellung von großen Mengen an Cellulosen.

Maren van Stiphoudt danke für ihre Fürsorge und Unterstützung, ohne die eine Promotion einfach nicht möglich gewesen wäre. Ohne Ihre ständige Unterstützung auch in schweren Zeiten wäre diese Promotion niemals erfolgreich zu Ende gegangen. Danke für Alles!

Ich danke meinem Vater Markus Lenhart und meinem Bruder Lucas Hüting, die mich immer und in jeder Lebenslage unterstützt haben. Sie waren immer verständnisvoll, wenn ich wieder alle Termine und Geburtstage vergessen habe und für alles eine Extraeinladung brauchte.

Zuletzt möchte ich in Gedanken meiner Mutter Jaqueline Lenhart danken. Durch ihren steten Zuspruch und ihre liebevollen Ratschlägen hat sie mich erst zu dem Menschen gemacht, der ich heute bin.

Diese Arbeit ist auch für dich geschrieben worden und ich möchte dir einfach für alles und für immer danken.

Eidesstattliche Erklärung

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

Vincent Markus Lenhart